

·生物化学与分子生物学·

DOI:10.16605/j.cnki.1007-7847.2023.05.0155

# PPAR $\gamma$ 在神经系统发育及相关疾病中的研究进展

卢淑娴<sup>a</sup>, 祝 远<sup>a</sup>, 贺 丹<sup>a</sup>, 党 琳<sup>b\*</sup>

(陕西中医药大学 a. 医学科研实验中心; b. 基础医学院, 中国陕西 咸阳 712000)

**摘要:** 过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  (peroxisome proliferator-activated receptor gamma, PPAR $\gamma$ ) 作为配体依赖性核内转录因子, 是经典的脂代谢调控因子, 参与机体脂肪生成、葡萄糖代谢、血管生成和炎症发生等多种生物过程。除了在脂肪酸代谢活跃部位高水平表达, PPAR $\gamma$  在神经系统也大量存在, 近年来越来越多的研究开始关注 PPAR $\gamma$  在神经系统中扮演的角色。本文综述了 PPAR $\gamma$  在神经系统发育及相关疾病发生发展中的重要作用: PPAR $\gamma$  通过调控机体炎症反应因子参与神经系统炎症过程; 在中枢神经系统或周围神经系统发生外因损伤时, PPAR $\gamma$  通过抑制或促进再生表现出神经保护功能; 在帕金森病、阿尔茨海默病等神经退行性疾病中, 调控 PPAR $\gamma$  的表达可以起到延缓病程或临床治疗的效果; 在视网膜病变中, PPAR $\gamma$  可以通过保护视网膜神经节细胞起到缓解作用。这些总结工作可以为 PPAR $\gamma$  在神经系统发育和相关疾病进程中的调控机制研究及配体类药物开发提供参考资料。

**关键词:** 过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ); 神经系统; 炎症; 配体; 神经退行性疾病

中图分类号: Q189, Q71, R741

文献标志码: A

文章编号: 1007-7847(2024)02-0128-07

## Research Progress of PPAR $\gamma$ in Nervous System Development and Related Diseases

LU Shuxian<sup>a</sup>, ZHU Yuan<sup>a</sup>, HE Dan<sup>a</sup>, DANG Lin<sup>b\*</sup>

(a. Medical Research Experimental Center; b. College of Basic Medical Sciences, Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712000, Shaanxi, China)

**Abstract:** As a ligand-dependent endogenous transcription factor, peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR $\gamma$ ) is a classic lipid metabolism regulator. It is involved in many biological processes such as adipogenesis, glucose metabolism, angiogenesis and inflammation. PPAR $\gamma$  is highly expressed in active fatty acid metabolism sites, and is also abundant in the nervous system. In recent years, more and more studies have focused on its roles in the nervous system. This paper reviews the important roles of PPAR $\gamma$  in the development of nervous system and related diseases, including participating in the inflammatory process of nervous system by regulating inflammatory response factors, neuroprotective function by inhibiting inflammation or promoting regeneration when external injury occurs in the central or peripheral nervous system, delaying the course of disease or playing clinical treatment effect by regulating the expression of PPAR $\gamma$  in neurodegenerative diseases such as Parkinson's disease and Alzheimer's disease, and protecting retinal ganglion cells to slow down retinopathy. The review aims to provide information for exploring the regulatory mechanism of PPAR $\gamma$  in the development of nervous system and related diseases, and for developing ligand drugs.

**Key words:** peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR $\gamma$ ); nervous system; inflammation; ligand; neurodegenerative disease

(Life Science Research, 2024, 28(2): 128-134)

收稿日期: 2023-05-15; 修回日期: 2023-07-02; 网络首发日期: 2023-11-08

基金项目: 陕西省教育厅科学研究计划项目(23JK0396); 陕西中医药大学博士科研启动基金项目(SUCM2023060100079)

作者简介: 卢淑娴(1992—), 女, 山东泰安人, 博士, 讲师; \*通信作者: 党琳(1964—), 女, 陕西咸阳人, 教授, 主要从事分子生物学研究及教育教学, E-mail: dlinmen@163.com。

过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  (peroxisome proliferator-activated receptor gamma, PPAR $\gamma$ )是配体依赖型核内转录因子,属于核受体超家族,可激活机体细胞代谢、影响细胞生长和分化,其参与脂肪生成、葡萄糖代谢、血管生成和炎症发生等多种生物过程<sup>[1]</sup>。脂肪组织是 PPAR 表达最为集中的部位,在脂肪酸代谢活跃组织中人们能够观察到包括 PPAR $\gamma$  在内的所有 PPAR 成员的高水平表达<sup>[2]</sup>。此外,在中枢神经系统或周围神经系统的神经元和胶质细胞中,PPAR $\gamma$  同样存在高表达<sup>[3]</sup>。因此,了解 PPAR $\gamma$  在神经系统发育及相关疾病中的角色具有重要意义。

## 1 PPAR $\gamma$ 蛋白的结构与功能

PPAR $\gamma$  分子的结构域如图 1 所示,与氨基相连的非配体依赖的转录活化域(non-ligand-dependent transcriptional activation domain, A/B 区)又称 AF-1 (activation function-1),该区域磷酸化易导致 PPAR $\gamma$  转录激活功能的抑制;AF-1 区域同时与 DNA 结合结构域(DNA binding domain, DBD; C 区)相连,DBD 结构域可与 PPAR 反应元件(PPAR response element, PPRE)结合调节靶基因的表达;DBD 结构域通过一个可转动区(D 区)连接到位于最末端的配体结合结构域(ligand-binding domain, LBD; E/F 区),LBD 通过与配体结合形成二聚体来改变自身构象,从而起到激活或抑制受体的作用<sup>[4-6]</sup>。哺乳动物体内共检测到 PPAR $\gamma$ 1、PPAR $\gamma$ 2 和 PPAR $\gamma$ 3 三种 PPAR $\gamma$  异构体,其中 PPAR $\gamma$ 1 广泛分布在心脏、大小肠、结肠、肾脏、胰腺、脾脏、骨骼肌和大脑等组织,PPAR $\gamma$ 2 仅存在于脂肪组织,PPAR $\gamma$ 3 在脂肪组织、巨噬细胞和结肠上皮中有被

发现<sup>[7]</sup>。

作为配体激活的转录因子,PPAR 核受体超家族成员的作用方式是与特定配体相互作用后转移到细胞核,通过结构改变来调节目标基因转录<sup>[8]</sup>。常见的 PPAR $\gamma$  内源性配体有 15d-PGJ2 (15-deoxy- $\Delta$ -12,14-prostaglandin J2)和多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acid, PUFA);外源性配体多为人工合成,以噻唑烷二酮类(thiazolidinedione, TZD)最为常见,如罗格列酮(rosiglitazone, RGZ)、吡格列酮(pioglitazone, PIO)和曲格列酮(troglitazone, TGZ)<sup>[9-10]</sup>。PPAR 经配体结合活化后,可与类视黄醇 X 受体(retinoid X receptor, RXR)结合形成异二聚体,PPAR-RXR 可以识别并结合位于靶基因启动子附近区域的 DNA 应答元件(PPRE),从而调控靶基因的转录。核受体辅助激活因子(co-activator)可以与 PPAR-RXR 协同作用,补充并稳定转录复合体活性,从而对下游基因起到调节转导作用(图 2 左侧)<sup>[11]</sup>。此外,PPAR $\gamma$  也可以通过非 DNA 结合的形式对目标基因表达进行负向调节,抑制相关转录因子活性,比如:在炎症反应中竞争性抑制核因子  $\kappa$ B (nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)、激活蛋白-1 (activator protein-1, AP-1)、JAK-STAT 等信号,起到抑制炎症反应的作用<sup>[12]</sup>(图 2 右侧)。

## 2 PPAR $\gamma$ 与神经系统炎症反应

在哺乳动物体内,PPAR $\gamma$  参与多种炎症反应途径的调控<sup>[13]</sup>。在小鼠巨噬细胞中特异性敲除 PPAR $\gamma$  会影响与抗炎反应有关的 M2 型巨噬细胞的成熟,在巨噬细胞 PPAR $\gamma$  缺失突变体的白色脂肪组织中,白细胞介素(interleukin, IL)-6、诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iN-

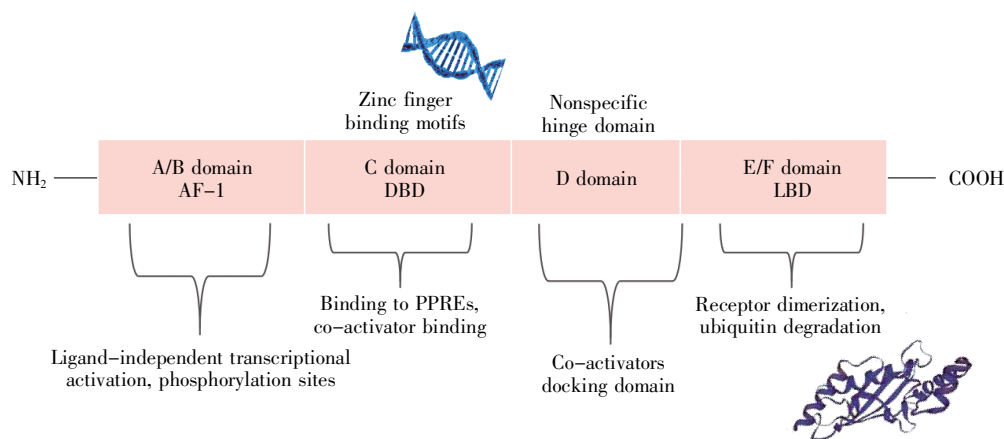


图1 PPARs 蛋白结构域示意图

Fig.1 Schematic of the structural domains of PPARs

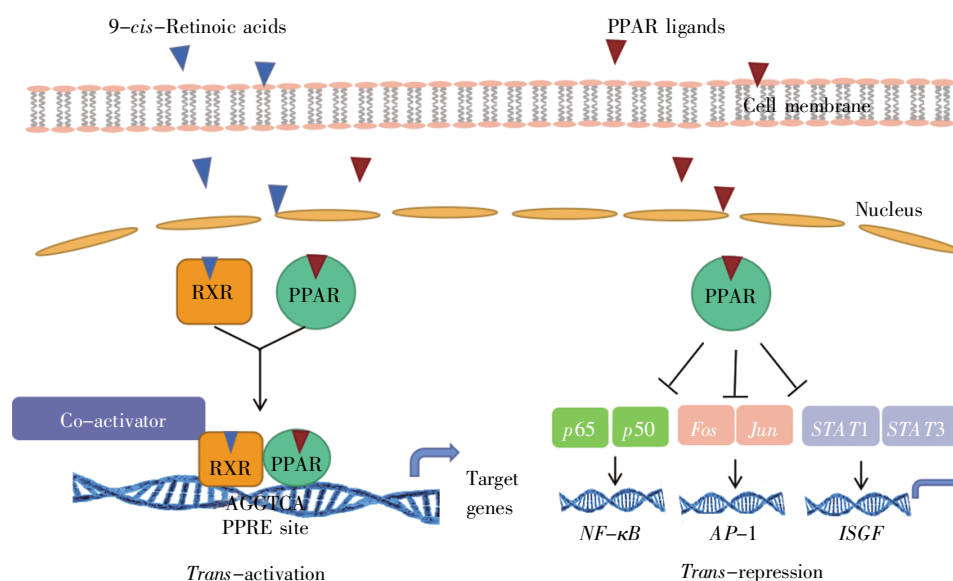


图2 PPAR $\gamma$  的作用及相关信号转导途径<sup>[11-12]</sup>

ISGF: 干扰素刺激基因因子。

Fig.2 PPAR $\gamma$  action and related signal transduction pathways<sup>[11-12]</sup>

ISGF: Interferon-stimulated gene factor.

OS)等促炎细胞因子的表达量均有显著升高<sup>[14]</sup>;相反,在巨噬细胞中上调的 PPAR $\gamma$  可以通过拮抗 SCAP1 (stromal cell derived factor 1)、JAK 和 NF- $\kappa$ B 信号抑制下游基质金属蛋白酶-9 (matrix metalloproteinase-9, MMP-9)和 SR-PSOX (scavenger receptor for phosphatidylserine and oxidized lipoprotein)等炎性因子的表达<sup>[15]</sup>。PPAR $\gamma$  也可以直接与 NF- $\kappa$ B 信号通路的 p65 结合并诱导其被蛋白酶体降解,从而抑制 NF- $\kappa$ B 下游炎症相关基因激活<sup>[16]</sup>。在单核细胞中,PPAR $\gamma$  通过调控肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、IL-1 $\beta$  和 IL-6 影响炎症反应的发生<sup>[17]</sup>。对野生型小鼠饲喂富含配体 n-3 多不饱和脂肪酸的食物可以显著上调 PPAR $\gamma$  的表达,并起到激活抗炎细胞因子 IL-10 等生成的效果<sup>[18]</sup>。上述研究均表明,PPAR $\gamma$  在改善机体炎症方面发挥积极作用。

在神经系统中,PPAR $\gamma$  同样能够起到抑制和缓解炎症发生的效果。细胞和动物模型研究表明,多种大麻素化合物可以与 PPAR 受体相互作用,降低神经炎症表型并减轻神经退行性病变<sup>[19]</sup>。在中枢神经系统中,小胶质细胞的促炎-抗炎平衡能力可以直接影响脑部神经炎症的发生,有报道指出,具有强免疫调节特性的长链多不饱和脂肪酸二十二碳六烯酸(docosahexaenoic acid, DHA)能够与 PPAR $\gamma$  核受体相结合,促进 PPAR $\gamma$  的核转运,激活的 PPAR $\gamma$  通过抑制 p38 丝裂原激活的

蛋白激酶(p38 mitogen-activated protein kinase, p38 MAPK)磷酸化,抑制促炎细胞因子如 TNF- $\alpha$ 、IL-6 和 IL-1 $\beta$  的产生,最终起到抑制小胶质细胞促炎功能的作用<sup>[20]</sup>。在哺乳动物胃<sup>[21]</sup>、脑<sup>[22]</sup>等器官的缺血再灌注(ischemia/reperfusion, I/R)实验中,PPAR $\gamma$  可以通过下调 iNOS 和细胞黏附分子 1 (cell adhesion molecule 1, CAM1),防止缺血导致的炎症反应和神经元损伤,并通过 NF- $\kappa$ B、AP-1、STAT 和 iNOS 等多种途径发挥抗炎和神经保护作用<sup>[21-25]</sup>。上述研究表明,与在哺乳动物其他组织器官中的功能类似,PPAR $\gamma$  在神经系统中的高表达,也会引起炎症水平下降;PPAR $\gamma$  配体往往具有有助于改善神经炎症和治疗神经性疼痛的效果。

### 3 PPAR $\gamma$ 对中枢神经系统具有保护功能

PPAR $\gamma$  在中枢神经系统神经元和胶质细胞中广泛存在。临床研究表明,当患者出现诸如脑梗死、短暂性脑缺血等缺血性急性脑损伤,或者脑/脊髓创伤性损伤时,PPAR $\gamma$  及其配体在降低受损中枢神经系统神经元细胞死亡率中有显著功效<sup>[26]</sup>。

在小鼠脑部缺血再灌注模型中,PPAR $\gamma$  配体 RGZ 能够减轻海马 CA1 区短暂性脑缺血造成的神经元损伤,而且研究证实,PPAR $\gamma$  通过抑制胶质细胞激活并增加 IL-4、IL-13 等抗炎细胞因子的表达起到延缓神经元损伤的功能<sup>[27]</sup>。另有实验表明,PPAR $\gamma$  可以通过调控 NF- $\kappa$ B-P50 通路缓解

海马组织损伤<sup>[28]</sup>。环氧合酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2)的上调被认为是脑缺血后加重神经元损伤、导致神经元细胞死亡的关键原因之一,研究显示,在大鼠脑部中动脉缺血(middle cerebral artery occlusion, MCAO)再灌注模型的脑室内输注 PIO可以有效减少脑梗死面积,同时抑制梗死周围皮质区 TNF- $\alpha$ 、COX-2 的表达,表明神经元中 PPAR $\gamma$  的激活可以防止 COX-2 在梗死脑区上调并有助于神经保护<sup>[29]</sup>。创伤性脑损伤(trumatic brain injury, TBI)和创伤性脊髓损伤(trumatic spinal cord injury, TSCI)多由机械损伤引起,其组织继发性退化阶段往往伴随急性和强烈的炎症反应,神经元和轴突被大量破坏。相关研究结果表明,在 TBI 或 TSCI 情况下,PPAR $\gamma$  激活可以起到下调炎症反应、减少氧化应激、抑制细胞凋亡和促进神经发生的作用<sup>[30-31]</sup>, PPAR $\gamma$  激动剂的使用往往会表现出良好的抗炎和免疫调节效果。

综合上述研究可知,中枢神经系统发生损伤后,PPAR $\gamma$  的表达量通常会有显著上升,起到降低神经元细胞死亡率并减轻中枢神经系统损伤的功效。PPAR $\gamma$  在神经受损后的保护功能已得到广泛关注,研究显示,多种 PPAR $\gamma$  激动剂已显示出针对中枢神经损伤的抗炎和免疫调节特性<sup>[32]</sup>,其临床应用是目前药理学研究的热点。总的来讲,全面了解 PPAR $\gamma$  的功能对相关疾病的干预措施研发至关重要。

#### 4 PPAR $\gamma$ 与周围神经系统的修复和再生

周围神经系统本身具有受损后再生能力,然而神经元的修复再生速度非常缓慢(约 1 mm/d)<sup>[33]</sup>。神经系统受损后,细胞分泌的营养因子、细胞因子和轴突黏附分子减少,无法为神经元生长提供适宜的内部环境,导致施万细胞(Schwann cell)变性或衰老,从而丧失对轴突的支持作用,进而导致神经功能不良,神经轴突与靶器官之间缺乏连接会导致靶器官萎缩和神经调控功能丧失<sup>[34]</sup>,尤其是肌肉组织神经再生延迟会导致肌肉萎缩甚至永久性功能丧失。

机体内 Rho/ROCK 通路具有限制神经元生长速率的功能,该通路激活鸟苷三磷酸(guanosine triphosphate, GTP) GTO 活性结合形式(GTP-Rho),导致肌动蛋白细胞骨架硬化,进而抑制轴突伸长并介导生长锥塌陷,调控上游受体活性或使用某些靶向药物能够抑制 Rho/ROCK 通路活性。PPAR $\gamma$

受体可以上调受体型蛋白酪氨酸磷酸酶(receptor protein tyrosine phosphatase, RPTP)的表达,使 Rho-GEF (Rho guanine nucleotide exchange factor)下游 Vav 蛋白去磷酸化,降低 GDP-Rho 向 GTP-Rho 的转化效率,达到抑制 Rho/ROCK 通路活性的目的<sup>[35]</sup>。体内研究进一步证实,使用 PPAR $\gamma$  配体 PIO 治疗 4 周后,神经损伤小鼠模型出现明显的 Rho/ROCK 通路活性抑制与 SHP-2 (SH2 domain-containing protein-tyrosine phosphatase-2)表达上调,同时 Vav 蛋白显著失活,神经损伤得以缓解<sup>[35]</sup>。在运动神经元疾病肌萎缩侧索硬化(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)模型中,使用 PPAR $\gamma$  拮抗剂 GW9662 处理体外神经元会消除 PIO/RGZ 对受损神经的挽救效果<sup>[36]</sup>。另有报道指出,在 PPAR $\gamma$  内源性配体 15d-PGJ2 刺激下,离体施万细胞能够加速髓鞘化进程<sup>[37]</sup>。上述研究结果表明,PPAR $\gamma$  激动剂可有效促进受损后周围神经的修复与再生;利用 PPAR $\gamma$  配体类药物提高受损后神经细胞的再生率,值得深入的临床探索。

#### 5 PPAR $\gamma$ 与慢性神经退行性疾病

研究报道,PPAR $\gamma$  在多项神经退行性疾病的发生发展中起到一定的作用<sup>[24]</sup>,如帕金森病(Parkinson's disease, PD)、阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)、亨廷顿病(Huntington's disease, HD)、ALS、多发性硬化(multiple sclerosis, MS)等。

一项针对中国汉族人群晚发型阿尔茨海默病(late-onset AD, LOAD)风险的研究证实,PPAR $\gamma$  基因的单核苷酸多态性位点 rs1805192 与 LOAD 风险增加相关<sup>[38]</sup>。在一组关于 AD 患者的大脑尸检中,研究人员鉴定出 72 个主要差异表达基因,其功能涉及炎症反应、血小板活化、磷脂酶 D 和雌激素信号转导;对比研究发现,PPAR $\gamma$  是这些基因的潜在调节因子<sup>[39]</sup>。临床数据显示,轻中度 AD 患者使用 PPAR $\gamma$  激动剂可以在一定程度上提高认知和执行能力<sup>[40]</sup>。动物模型研究表明,PPAR $\gamma$  缺乏可导致小鼠认知障碍;海马皮质区域特异性表达 PPAR $\gamma$  辅助激活因子 1 $\alpha$  (PPAR $\gamma$  coactivator-1 $\alpha$ , PGC-1 $\alpha$ ),能够提升 APP23 小鼠的空间记忆和识别记忆,减少  $\beta$  淀粉样蛋白沉积,并降低  $\beta$ -分泌酶 BACE1 (beta-site amyloid precursor protein cleaving enzyme 1)的表达<sup>[41-42]</sup>。另有研究发现,PPAR $\beta/\delta$  的共同配体 GW0742 也可以增加星形胶质细胞中的脂肪酸氧化,改善 AD 模型小鼠的认知能力,这

证实了 PPAR 家族在 AD 患者突触可塑性和神经元认知功能调节中的研究潜力<sup>[43-44]</sup>。

除 AD 外, PPAR $\gamma$  的挽救效果在多种神经退行性疾病进程中均有所体现。PD 猕猴模型口服 PIO 配体类药物后神经损伤有明显延缓, 说明 PPAR $\gamma$  是对抗神经退行性病变的可行靶点<sup>[45]</sup>。在 ALS 发病过程中, 脂质过氧化产物积累会刺激 PPAR $\gamma$  激活, 促进脂蛋白脂肪酶(lipoprotein lipase, LPL)和谷胱甘肽 S-转移酶上调, 从而触发神经元保护机制, 并减弱神经退行性病变; PIO 可以降低 ALS 小鼠脊髓 iNOS、NF- $\kappa$ B 和 3-硝基酪氨酸(3-nitrotyrosine, 3-NT)参与的免疫反应, 改善运动性能, 抑制运动神经元凋亡, 并延长动物生存期<sup>[46]</sup>。HD 与线粒体功能障碍相关, 可能导致大脑中的神经元细胞死亡。研究显示, 在 HD 小鼠模型中, RGZ 刺激可以缓解线粒体功能障碍和氧化应激<sup>[47]</sup>。此外, PPAR $\gamma$  激动剂 TZD 也可以改善 HD 小鼠模型的体重减轻、运动能力退化, 同时提高神经保护蛋白质如脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)和 Bcl-2 的表达<sup>[48]</sup>。

总的来讲, PPAR $\gamma$  相关激动剂在多项神经退行性疾病恢复中表现出良好治疗效果, 其机制可能涉及免疫调控、神经修复等; PPAR 相关配体在神经退行性疾病治疗中的潜在用途有着巨大研究前景。

## 6 PPAR $\gamma$ 与视神经相关疾病

PPAR $\gamma$  在哺乳动物眼部有大量表达, 其中, 视网膜色素上皮、神经视网膜、角膜上皮和内皮细胞中的表达最为明显<sup>[26]</sup>。免疫荧光染色结果显示, PPAR $\gamma$  与米勒(Müller)胶质细胞共定位<sup>[26]</sup>。视网膜神经节细胞(retinal ganglion cell, RGC)缺陷是造成青光眼、视神经损伤、缺血性视神经病变等眼科疾病的常见病理原因<sup>[49-50]</sup>。视神经挤压(optic nerve compression, ONC)动物模型被广泛用于 RGC 变性型青光眼和其他视神经病变研究。在 ONC 大鼠模型视网膜中, PPAR $\gamma$  的表达量显著上调, 研究表明 PPAR $\gamma$  的两种配体 15d-PGJ2 和 TGZ 均能够帮助 ONC 大鼠视网膜神经节细胞系 RGC-5 对抗谷氨酸的细胞毒性<sup>[26]</sup>。进一步的实验研究显示, PPAR $\gamma$  激动剂 PIO 治疗后, ONC 小鼠表现出 RGC 细胞存活率增加且凋亡减少, 与此对应的是, PPAR $\gamma$  拮抗剂 GW9662 处理后 RGC 的损失和凋亡显著增加<sup>[26]</sup>, 说明激动剂 PIO 有可能通过 PPAR $\gamma$  抑制

胶质细胞活性, 从而保护 RGC, 使其免于凋亡。

糖尿病性视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是由糖尿病引起的视网膜损伤, 是糖尿病常见并发症之一。以 PPAR $\gamma$  为主的 PPAR 家族蛋白在视网膜色素上皮细胞中大量表达, 其中, PPAR $\alpha$  可通过影响脂肪酸 $\beta$ 氧化降低甘油三酯含量从而控制葡萄糖水平, 而 PPAR $\gamma$  可以改善葡萄糖转运体 4 (glucose transporter 4, GLUT4)的胰岛素敏感性, 两者均可用于控制血糖水平, 防止糖尿病并发症的发生<sup>[51]</sup>。研究证实, PPAR $\gamma$  激动剂作为新型佐剂在眼病治疗中发挥作用, PIO 可以通过增强 NO 释放和 K<sup>+</sup>通道激活刺激视网膜小动脉产生内皮扩张, 缓解眼部视网膜病变<sup>[52]</sup>, 同时降低糖尿病患者心血管疾病发病率。

## 7 总结与展望

PPAR $\gamma$  是脂代谢重要调控因子, 在机体内能够快速感知细胞应激, 以抗炎等神经保护方式在中枢神经系统的胶质细胞、神经元和脑血管内皮细胞中发挥作用。作为调控机体炎症反应的关键因子之一, PPAR $\gamma$  参与调控神经系统炎症反应; 在中枢神经系统或周围神经系统发生外因损伤时, PPAR $\gamma$  通过抑炎或促进再生表现出明显的神经保护功能; 在 PD、AD 等神经退行性疾病中, PPAR $\gamma$  的调控能起到一定的缓解或治疗作用; 此外, PPAR $\gamma$  还可以通过保护 RGC 或调节胰岛素敏感性, 起到视神经保护功能。尽管 PPAR $\gamma$  在哺乳动物神经系统发育及相关疾病发生发展中的重要功能已得到广泛认知, 但其调控机制研究并不完善, 而且 PPAR $\gamma$  与脂代谢和神经系统发育调控之间的内在联系也还有待进一步研究。

近 20 年来, 有大量 PPAR $\gamma$  配体被用于靶点药物研发<sup>[53]</sup>。PPAR 激动剂常见于 II 型糖尿病、血脂异常等代谢性疾病治疗, 比如: 贝特类药物(PPAR $\alpha$  激动剂)和 TZD 药物(PPAR $\gamma$  激动剂)是治疗血脂异常、II 型糖尿病以及预防脑血管疾病的主流药物, 其中 PIO 和 RGZ 可作为单药或联合二甲双胍、磺脲类药物治疗 II 型糖尿病; PPAR 配体类药物被证实参与了糖尿病和 PD 的相关调控通路<sup>[54]</sup>; 此外, 在糖尿病和癌症研究中, PPAR $\gamma$  也常被用作药物筛选靶标。由于 PPAR 在代谢性疾病调控中具有显著优势, 其调节剂受到了很大程度的关注, PPAR $\gamma$  及其家族成员作为神经系统疾病治疗靶点将有很大的研究空间。

## 参考文献(References):

- [1] WAGNER N, WAGNER K D. The role of PPARs in disease[J]. Cells, 2020, 9(11): 2367.
- [2] MA S, ZHOU B, YANG Q, *et al.* A transcriptional regulatory loop of master regulator transcription factors, PPAR $\gamma$ , and fatty acid synthesis promotes esophageal adenocarcinoma[J]. Cancer Research, 2021, 81(5): 1216–1229.
- [3] MORENO S, FARIOLI-VECCHIOLI S, CERÙM P. Immunocalcification of peroxisome proliferator-activated receptors and retinoid X receptors in the adult rat CNS[J]. Neuroscience, 2004, 123(1): 131–145.
- [4] GUO L, TABRIZCHI R. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma as a drug target in the pathogenesis of insulin resistance[J]. Pharmacology & Therapeutics, 2006, 111(1): 145–173.
- [5] GUL F, PARVAIZ N, AZAM S S. Deciphering the relational dynamics of AF-2 domain of Pan PPAR through drug repurposing and comparative simulations[J]. PLoS One, 2023, 18(3): e0283743.
- [6] LAMAS BERVEJILLO M, FERREIRA A M. Understanding peroxisome proliferator-activated receptors: from the structure to the regulatory actions on metabolism[J]. Advances in Experimental Medicine and Biology, 2019, 1127: 39–57.
- [7] SUNDVOLD H, RUYTER B, OSTBYE T K, *et al.* Identification of a novel allele of peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR $\gamma$ ) and its association with resistance to *Aeromonas salmonicida* in Atlantic salmon (*Salmo salar*) [J]. Fish & Shellfish Immunology, 2010, 28(2): 394–400.
- [8] KHERA R, MEHAN S, KUMAR S, *et al.* Role of JAK-STAT and PPAR- $\gamma$  signalling modulators in the prevention of autism and neurological dysfunctions[J]. Molecular Neurobiology, 2022, 59(6): 3888–3912.
- [9] GRYGIEL-GÓRNIK B. Peroxisome proliferator-activated receptors and their ligands: nutritional and clinical implications—a review[J]. Nutrition Journal, 2014, 13: 17.
- [10] 杨艳, 周禹, 魏雅姿, 等. PPAR $\gamma$ 在自身免疫性疾病中的研究进展[J]. 药学报(YANG Yan, ZHOU Yu, KUI Yazhi, *et al.* Research progress of the role of PPAR $\gamma$  in autoimmune diseases[J]. Acta Pharmaceutica Sinica), 2022, 57(10): 3124–3132.
- [11] LI X J, BAI R C, BAI Y C, *et al.* ROS-mediated PPAR/RXR inhibition contributes to acetochlor-induced apoptosis and autophagy in *Ctenopharyngodon idella* hepatic cells[J]. Fish & Shellfish Immunology, 2022, 128: 684–694.
- [12] ZINGARELLI B, COOK J A. Peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  is a new therapeutic target in sepsis and inflammation[J]. Shock, 2005, 23(5): 393–399.
- [13] GOLD P W. The PPAR $\gamma$  system in major depression: pathophysiology and therapeutic implications[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2021, 22(17): 9248.
- [14] STARK J M, COQUET J M, TIBBITT C A. The role of PPAR- $\gamma$  in allergic disease[J]. Current Allergy and Asthma Reports, 2021, 21(11): 45.
- [15] CHRISTOFIDES A, KONSTANTINIDOU E, JANI C, *et al.* The role of peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR) in immune responses[J]. Metabolism, 2021, 114: 154338.
- [16] HOU Y Z, MOREAU F, CHADEE K. PPAR $\gamma$  is an E3 ligase that induces the degradation of NF $\kappa$ B/p65[J]. Nature Communications, 2012, 3: 1300.
- [17] JIANG C, TING A T, SEED B. PPAR- $\gamma$  agonists inhibit production of monocyte inflammatory cytokines[J]. Nature, 1998, 391(6662): 82–86.
- [18] LIAN M, LUO W J, SUI Y H, *et al.* Dietary n-3 PUFA protects mice from Con A induced liver injury by modulating regulatory T cells and PPAR- $\gamma$  expression[J]. PLoS One, 2015, 10(7): e0132741.
- [19] O'SULLIVAN S E. Cannabinoids go nuclear: evidence for activation of peroxisome proliferator-activated receptors[J]. British Journal of Pharmacology, 2007, 152(5): 576–582.
- [20] ANTONIETTA AJMONE-CAT M, LAVINIA SALVATORI M, DE SIMONE R, *et al.* Docosahexaenoic acid modulates inflammatory and antineurogenic functions of activated microglial cells[J]. Journal of Neuroscience Research, 2012, 90(3): 575–587.
- [21] WADA K, NAKAJIMA A, TAKAHASHI H, *et al.* Protective effect of endogenous PPAR $\gamma$  against acute gastric mucosal lesions associated with ischemia-reperfusion[J]. American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology, 2004, 287(2): 452–458.
- [22] COLLINO M, PATEL N S A, THIEMERMANN C. PPARs as new therapeutic targets for the treatment of cerebral ischemia/reperfusion injury[J]. Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease, 2008, 2(3): 179–197.
- [23] PEI L C, ZHANG Y Q, ZHANG Y N, *et al.* Peroxisome proliferator-activated receptor gamma promotes neuroprotection by modulating cyclin D1 expression after focal cerebral ischemia[J]. Canadian Journal of Physiology and Pharmacology, 2010, 88(7): 716–723.
- [24] RAYNER M L D, KELLAWAY S C, KINGSTON I, *et al.* Exploring the nerve regenerative capacity of compounds with differing affinity for PPAR $\gamma$  *in vitro* and *in vivo* [J]. Cells, 2022, 12(1): 42.
- [25] ABDELRAHMAN M, SIVARAJAH A, THIEMERMANN C. Beneficial effects of PPAR- $\gamma$  ligands in ischemia-reperfusion injury, inflammation and shock[J]. Cardiovascular Research, 2005, 65(4): 772–781.
- [26] ZHU J M, ZHANG J F, JI M, *et al.* The role of peroxisome proliferator-activated receptor and effects of its agonist, pioglitazone, on a rat model of optic nerve crush: PPAR $\gamma$  in retinal neuroprotection[J]. PLoS One, 2013, 8(7): e68935.
- [27] LEE C H, PARK O K, YOO K Y, *et al.* The role of peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$ , and effects of its agonist, rosiglitazone, on transient cerebral ischemic damage[J]. Journal of the Neurological Sciences, 2011, 300(1/2): 120–129.
- [28] 唐蕊, 张敏, 龚俭雪, 等. PPAR $\gamma$ -NF- $\kappa$ B 信号通路在脑缺血耐受诱导过程中的作用机制探讨[C]//吴以岭. 第十三届国际络病学大会论文集. 北京: 中华中医药学会(TANG Rui, ZHANG Min, GONG Jianxue, *et al.* The mechanism of PPAR and NF- $\kappa$ B signaling pathway in the induction of cerebral ischemic tolerance[C]//WU Yiling. Proceedings of the 13th International Conference on Collateral Disease. Beijing: China Association of Chinese Medicine), 2017: 235–239.
- [29] ZHAO Y, PATZER A, HERDEGEN T, *et al.* Activation of cerebral peroxisome proliferator-activated receptors gamma promotes neuroprotection by attenuation of neuronal cyclooxygenase-2 overexpression after focal cerebral ischemia in rats[J]. FASEB Journal, 2006, 20(8): 1162–1175.
- [30] LIANG H, TANG T, HUANG H Y, *et al.* Peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  ameliorates neuronal ferroptosis after traumatic brain injury in mice by inhibiting cyclooxygenase-2[J]. Experimental Neurology, 2022, 354: 114100.
- [31] ZHANG Q, HU W Z, MENG B, *et al.* PPAR $\gamma$  agonist rosiglitazone is neuroprotective after traumatic spinal cord injury via anti-inflammatory in adult rats[J]. Neurological Research, 2010, 32(8): 852–859.

- [32] ESPOSITO E, CUZZOCREA S. Targeting the peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) in spinal cord injury[J]. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, 2011, 15(8): 943–959.
- [33] GORDON T. Peripheral nerve regeneration and muscle reinnervation[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, 21(22): 8652.
- [34] RAYNER M L D, HEALY J, PHILLIPS J B. Repurposing small molecules to target PPAR- $\gamma$  as new therapies for peripheral nerve injuries[J]. *Biomolecules*, 2021, 11(9): 1301.
- [35] JOSHI A R, BOBYLEV I, ZHANG G, *et al.* Inhibition of Rho-kinase differentially affects axon regeneration of peripheral motor and sensory nerves[J]. *Experimental Neurology*, 2015, 263: 28–38.
- [36] SHAFI S, GUPTA P, KHATIK G L, *et al.* PPAR $\gamma$ : potential therapeutic target for ailments beyond diabetes and its natural agonism[J]. *Current Drug Targets*, 2019, 20(12): 1281–1294.
- [37] CAO Y, WANG Q H, ZHOU Z M, *et al.* Changes of peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  on crushed rat sciatic nerves and differentiated primary Schwann cells[J]. *Journal of Molecular Neuroscience*, 2012, 47(2): 380–388.
- [38] WANG S H, GUAN L, LUO D, *et al.* Gene-gene interaction between PPARG and APOE gene on late-onset Alzheimer's disease: a case-control study in Chinese Han population[J]. *The Journal of Nutrition, Health & Aging*, 2017, 21(4): 397–403.
- [39] BOTTERO V, POWERS D, YALAMANCHI A, *et al.* Key disease mechanisms linked to Alzheimer's disease in the entorhinal cortex[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, 22(8): 3915.
- [40] CHAMBERLAIN S, GABRIEL H, STRITTMATTER W, *et al.* An exploratory phase IIa study of the PPAR delta/gamma agonist T3D-959 assessing metabolic and cognitive function in subjects with mild to moderate Alzheimer's disease[J]. *Journal of Alzheimers Disease*, 2020, 73(3): 1085–1103.
- [41] KALININ S, RICHARDSON J C, FEINSTEIN D L. A PPAR-delta agonist reduces amyloid burden and brain inflammation in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Current Alzheimer Research*, 2009, 6(5): 431–437.
- [42] KATSOURI L, LIM Y M, BLONDRATH K, *et al.* PPAR $\gamma$ -coactivator-1 $\alpha$  gene transfer reduces neuronal loss and amyloid- $\beta$  generation by reducing  $\beta$ -secretase in an Alzheimer's disease model[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of USA*, 2016, 113(43): 12292–12297.
- [43] KONTTINEN H, GUREVICIENE I, OKSANEN M, *et al.* PPAR $\beta/\delta$ -agonist GW0742 ameliorates dysfunction in fatty acid oxidation in PSEN1 $\Delta$ E9 astrocytes[J]. *Glia*, 2019, 67(1): 146–159.
- [44] MALM T, MARIANI M, DONOVAN L J, *et al.* Activation of the nuclear receptor PPAR $\delta$  is neuroprotective in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease through inhibition of inflammation[J]. *Journal of Neuroinflammation*, 2015, 12: 7.
- [45] SWANSON C R, JOERS V, BONDARENKO V, *et al.* The PPAR- $\gamma$  agonist pioglitazone modulates inflammation and induces neuroprotection in parkinsonian monkeys[J]. *Journal of Neuroinflammation*, 2011, 8: 91.
- [46] KIAEI M, KIPANI K, CHEN J Y, *et al.* Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist extends survival in transgenic mouse model of amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Experimental Neurology*, 2005, 191(2): 331–336.
- [47] JIN J, ALBERTZ J, GUO Z H, *et al.* Neuroprotective effects of PPAR- $\gamma$  agonist rosiglitazone in N171-82Q mouse model of Huntington's disease[J]. *Journal of Neurochemistry*, 2013, 125(3): 410–419.
- [48] CHIANG M C, CHEN C M, LEE M R, *et al.* Modulation of energy deficiency in Huntington's disease via activation of the peroxisome proliferator-activated receptor gamma[J]. *Human Molecular Genetics*, 2010, 19(20): 4043–4058.
- [49] SCHMIDT K G, BERGERT H, FUNK R H W. Neurodegenerative diseases of the retina and potential for protection and recovery[J]. *Current Neuropharmacology*, 2008, 6(2): 164–178.
- [50] KISISWA L, DERVAN A G, ALBON J, *et al.* Retinal ganglion cell death postponed: giving apoptosis a break?[J]. *Ophthalmic Research*, 2010, 43(2): 61–78.
- [51] GUI F, YOU Z P, FU S H, *et al.* Endothelial dysfunction in diabetic retinopathy[J]. *Frontiers in Endocrinology*, 2020, 11: 591.
- [52] KHATOL P, SARAF S, JAIN A. Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs): opportunities and challenges for ocular therapy[J]. *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 2018, 35(1): 65–97.
- [53] CHENG H S, TAN W R, LOW Z S, *et al.* Exploration and development of PPAR modulators in health and disease: an update of clinical evidence[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2019, 20(20): 5055.
- [54] CARTA A R, SIMUNI T. Thiazolidinediones under preclinical and early clinical development for the treatment of Parkinson's disease[J]. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 2015, 24(2): 219–227.