

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.02.029

View this article at: <https://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2022.02.029>

PPAR α 在心血管疾病中作用机制的研究进展

王秋丽 综述 张瑞英 审校

(哈尔滨医科大学附属第一医院内科危重症科, 哈尔滨 150001)

[摘要] 过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferator-activated receptors, PPARs)有3种类型: 过氧化物酶体增殖物激活受体 α (peroxisome proliferator-activated receptors α , PPAR α), 过氧化物酶体增殖物激活受体 β/δ (peroxisome proliferator-activated receptors β/δ , PPAR β/δ)和过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptors γ , PPAR γ)。PPAR α 主要表达于肝、心肌、肾及骨骼肌等组织中。PPAR α 在心血管系统中可表达于内皮细胞、血管平滑肌细胞、巨噬细胞和心肌细胞。PPAR α 广泛参与体内能量代谢、氧化应激、炎症等多种生物活动, 影响心血管疾病的发生发展。PPAR α 与动脉粥样硬化、冠心病、心肌梗死及心力衰竭等疾病密切相关。

[关键词] 过氧化物酶体增殖物激活受体 α ; 能量代谢; 心血管疾病; 机制; 激动剂

Research progress on the mechanism of PPAR α in cardiovascular disease

WANG Qiuli, ZHANG Ruiying

(Department of Internal Medicine Critical Care, First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China)

Abstract There are three types of peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs): peroxisome proliferator-activated receptors α (PPAR α), peroxisome proliferator-activated receptors β/δ (PPAR β/δ) and peroxisome proliferator-activated receptors γ (PPAR γ). PPAR α is mainly expressed in tissues, such as liver, heart, kidney and skeletal muscle. In the cardiovascular system, PPAR α can be expressed in endothelial cells, vascular smooth muscle cells, macrophages, and cardiomyocytes. PPAR α is widely involved in a variety of biological activities such as energy metabolism, oxidative stress, and inflammation in the body, affecting the occurrence and development of cardiovascular diseases. PPAR α is closely related to diseases such as atherosclerosis, coronary heart disease, myocardial infarction, and heart failure.

Keywords peroxisome proliferator-activated receptor α ; energy metabolism; cardiovascular diseases; mechanism; agonist

收稿日期(Date of reception): 2020-10-07

通信作者(Corresponding author): 张瑞英, Email: zhangruiyingha@126.com

基金项目(Foundation item): 哈尔滨市科技创新人才基金(2017RAXXJ064)。This work was supported by Harbin Science and Technology Innovation Talent Fund, China (2017RAXXJ064).

过氧化物酶体增殖物激活受体 α (peroxisome proliferator-activated receptors α , PPAR α)是一种配体活化的核转录因子,属于核激素受体超家族成员,主要通过与其视黄醇X受体形成异二聚体识别特定DNA序列、调节靶基因表达而发挥作用。它不仅可调节脂质代谢,还可通过参与心脏能量代谢、增加胰岛素敏感性、抑制炎症反应、改善血管内皮功能、抑制平滑肌细胞增殖迁移等多种方式发挥心血管保护作用,进而降低心血管疾病风险。在多种心血管疾病发展过程中,PPAR α 发挥重要调控作用,为心血管疾病治疗提供新思路。

1 PPAR α 结构特点

PPAR α 依据其功能可分为A/B区、C区、D区和E/F区。A/B区为转录活化区,丝裂原活化蛋白激酶磷酸化激活PPAR α 。C区为DNA结合区,PPAR α 与视黄醛受体形成异二聚体,移位到细胞核中,与过氧化物酶体增殖物的反应元件(peroxisome proliferator response element, PPRE)结合,调控靶基因表达,发挥转录作用^[1]。D区为可变铰链区,决定PPAR α 与核受体辅阻遏子结合,是后转录修饰的靶标。E/F区为配体结合区,有较强脂溶性,更易结合饱和脂肪酸。PPAR α 内源性配体来自炎症反应过程、脂肪分解代谢;PPAR α 合成配体已广泛用于临床治疗,尤其对血脂异常的治疗^[2]。

2 PPAR α 的生物学功能

PPAR α 参与脂肪酸代谢、胆固醇代谢及炎症反应。PPAR α 分别通过调节酰基辅酶A脱氢酶,酶酰基辅酶A氧化酶1(acyl coenzyme A oxidase 1, ACOX-1)、三羟酰辅酶A脱氢酶(trihydroxy acyl-CoA dehydrogenase, EHHADH)及细胞色素P450酶CYP4A(cytochrome P450 4A, CYP4A),影响线粒体 β 氧化、过氧化物酶体 β 氧化和微粒体/内质网 ω 氧化^[3-5]。PPAR α 及其信号通路相关基因表达水平紊乱,致使脂肪酸氧化障碍。另外,PPAR α 通过调节胆固醇7 α -羟化酶及甾醇12 α -羟化酶降低血清胆固醇、低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)水平,增加高密度脂蛋白(high-density lipoprotein, HDL)水平,水解极低密度脂蛋白(very low density lipoprotein, VLDL),延缓冠状动脉粥样硬化进程^[6-7]。PPAR α 通过抑制核因子激活的B细胞的K-轻链增强(nuclear factor activated B

cell K-light chain enhancement, NF-KB)信号通路,改善炎症反应^[8]。当PPAR α 抑制作用减弱时,促进NF-KB活化,增加转化生长因子- β_1 、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和环氧化酶-2(COX-2)含量,导致心脏炎症损伤^[9]。

3 PPAR α 与心血管疾病

3.1 PPAR α 与动脉粥样硬化

PPAR α 在多种脂质代谢中发挥重要作用,PPAR α 转录调节HDL、载脂蛋白ApoI和ApoII,减少肝合成和释放LDL,降低血脂,并降低冠状动脉事件及病死率^[10]。

炎症是影响动脉粥样硬化进程的重要因素。PPAR α 通过抑制促炎因子对抗炎症。WY14643(特异性PPAR α 激动剂)可致细胞间黏附分子-1及单核细胞趋化蛋白1等炎症因子表达降低,在血管内皮细胞中,阻碍巨噬细胞聚集和迁移,促进内皮细胞一氧化氮的释放,减少干扰素- γ 、白细胞介素-1及TNF- α 分泌,从而减轻动脉粥样硬化的发展。PPAR α 抑制血管平滑肌细胞中白细胞介素-1、白细胞介素-6及COX-2等因子的表达^[11]。综上所述,PPAR α 通过调节巨噬细胞-泡沫细胞形成、降低血脂、抗炎、抗氧化等途径延缓动脉粥样硬化进程。

3.2 PPAR α 与冠心病

冠状动脉粥样硬化、管腔狭窄或闭塞会引起心肌缺血缺氧或坏死,导致冠心病,其是威胁人类健康的重大疾病,主要病理表现为脂质代谢异常和炎性反应,LDL胆固醇升高,高密度脂蛋白胆固醇降低,炎症因子、TNF、花生四烯酸等通路激活。

脂质代谢紊乱和炎性反应是发生冠心病的重要危险因素,降低血脂和炎性反应水平可减少冠心病事件发生。PPAR α 通过作用于如脂肪酸转运蛋白、脂蛋白脂酶等 β -氧化关键酶和载脂蛋白AI、载脂蛋白AII,降低三酰甘油、游离脂肪酸以及载脂蛋白CIII水平调节脂质代谢^[12]。PPAR α 可抑制下游TNF- α 、细胞间黏附分子-1分泌,减轻炎性反应发挥心肌保护作用^[13]。激活的PPAR α 可以调节体内脂质代谢并具有抗炎疗效,从而为临床治疗冠心病提供靶点。

3.3 PPAR α 与心肌梗死

在冠状动脉结构或功能异常的基础上,发生

冠状动脉血供减少或中断, 持续严重心肌缺血导致心肌坏死, 即心肌梗死。心肌梗死时, 炎症过程、纤维化、心肌损伤和血液动力学过程在梗死组织中起主要作用, 且能量代谢严重影响该病发展进程^[14]。PPAR α 是脂肪酸(fatty acid, FA)代谢相关酶的主要转录调节因子, 与视黄醛X受体形成异二聚体复合物, 移位到细胞核, 与过氧化物酶体增殖物激活受体反应元件结合而发挥转录作用^[15]。PPAR α 作用于下游靶基因, 增加脂肪酸转位酶(fatty acid translocase, FAT/CD36)、肉碱脂酰转移酶I(Carnitine palmitoyl transferase, CPT-1)表达。长链脂肪酸(long-chain fatty acid, LCFA)经FAT/CD36传递给脂肪酸转运蛋白家族进入细胞, 在脂酰辅酶A合成酶作用下LCFA生成脂酰CoA, 在CPT-1作用下生成脂酰肉碱, 再通过线粒体内膜的移位酶穿过内膜, 由肉碱脂酰转移酶II催化重新生成脂酰CoA, 进入脂肪酸 β 氧化, 生成乙酰CoA, 进入三羧酸循环生成FADH₂/NADH, 产生ATP, 为心肌提供能量, 磷酸肌酸(phosphocreatine, Pcr)是细胞内ATP主要的储存和转运载体^[16]。而心肌梗死后, 射血分数下降, 心肌细胞ATP含量明显降低, Pcr明显下降, 心肌处于能量严重匮乏状态, 导致收缩功能障碍。

心肌梗死时, 冠状动脉供血不足, 心肌细胞缺血缺氧或坏死, PPAR α 表达下降, PPAR α 作用于下游靶基因FAT/CD36和CPT-1, 并使其表达降低, 导致脂肪酸 β 氧化过程受阻, 能量产生不足, 加重心肌缺血损伤; 当心肌缺血达到一定程度, 脂肪酸代谢及糖代谢均被抑制, 导致心肌梗死面积扩大、室壁运动不良、心律失常。逆转PPAR α 可使FAT/CD36和CPT-1表达增加, 促进脂肪酸 β 氧化, ATP产生增加。因此, PPAR α 可改善心肌能量代谢失衡, 纠正缺血缺氧, 减少心肌梗死面积, 降低心律失常发生率, 改善心室重构, 进而明显改善心脏功能^[17-18]。

3.4 PPAR α 与心力衰竭

心力衰竭是多种心脏疾病的晚期表现, 此时, 儿茶酚胺可增加 β_3 受体介导脂解作用, 增加脂肪酸含量, 而心肌脂肪酸利用障碍, 加重心脏脂毒性, 影响心脏功能。PPAR γ 共激活因子-1 α (peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1 α , PGC-1 α)是 β_3 受体调节代谢重构的下游分子机制^[19]。心力衰竭时 β_3 受体表达增加, 使PGC-1 α 表达减少, 进而阻碍PPAR α 及能量代谢、线粒体生物合成及氧化磷酸化相关靶基因表达,

妨碍糖脂代谢。

Liu等^[20]研究证实: 线粒体在心肌能量代谢、心肌凋亡中发挥重要作用, 其功能障碍是心力衰竭进展中关键因素之一^[20]。当心力衰竭时, PPAR α 受多种机制影响, 导致其表达下调, PPAR α 作用于下游靶基因, 阻碍线粒体脂肪酸代谢, 减少心肌耗氧量, 阻止心肌凋亡。底物利用和中间代谢失调、能量不足和氧化应激是心力衰竭进程的基础, ATP和Pcr表达明显下降^[21], 发展至中晚期, FA和葡萄糖氧化利用均下降, 心脏能量严重缺乏, 加快心力衰竭进展, 发生心肌纤维化, 心脏功能障碍、诱发心律失常(如心房颤动)甚至心源性猝死。在生理状态下, 正常心肌所需ATP主要由线粒体的氧化磷酸化提供^[22], 在心脏中, PGC-1 α 几乎参与调控线粒体生物源的各个方面, 与PPAR α 相互作用后共同激活靶基因, 调节能量代谢、炎症、线粒体酶和氧化还原稳态的转录因子表达, 促进线粒体氧化磷酸化及脂肪酸氧化^[23]。非诺贝特通过PPAR α 上调沉默信息调节因子2相关酶1(silent mating type information regulation 2 homolog-1, Sirt1)表达, 导致PGC-1 α 及其下游靶基因表达上调, 促进脂肪酸氧化基因转录, 改善脂肪酸代谢和葡萄糖代谢失衡^[24]。李洁等^[25]研究发现: 非诺贝特通过调节PPAR- α /Sirt1/PGC-1 α 途径, 减轻心房颤动的心房代谢重塑, 改善心房纤维化, 在维持心房形态方面发挥关键作用。Asrih等^[26]研究发现: 心力衰竭时以糖代谢为主的代谢状态, 可能与PPAR α 表达下调有关。PPAR α 激动剂可促进心肌FA氧化, 为心肌提供所需能量, 延缓心力衰竭的进展^[27]。Lam等^[28]研究表明: 在PPAR α 缺失的小鼠中, 心脏FA氧化障碍, 同时出现心力衰竭表现。Duerr等^[29]研究证实: 心肌PPAR α 过表达, 增加心肌组织糖原沉积, 加速心肌细胞凋亡, 抗氧化能力下降, 心脏收缩功能障碍。

4 PPAR α 激活剂的临床应用

PPAR α 天然激动剂如脂肪酸、白三烯B₄等, PPAR α 人工合成激动剂, 如贝特类药物, 最早用于治疗血脂异常, 使脂联素表达上调, HDL增加, 脂蛋白活性提高, 降低三酰甘油及轻度降低LDL胆固醇等, 在预防心血管疾病中发挥重要作用。在临床上, 该药已被证实具有安全性与有效性。Lefebvre等^[30-31]研究证实: 贝特类药物可使2型糖尿病患者发生非致命性心肌梗死的相对危险度下降19%, 减少心肌纤维化及凋亡, 减少动脉粥样硬化

及心血管事件,降低糖尿病微血管并发症。

贝特类药物通过改善胰岛素抵抗、调节脂质代谢、纠正能量代谢紊乱、抑制血管平滑肌细胞和内皮细胞的增殖与迁移,进而改善心血管系统病理重塑,同时可以降低血压^[32]。Hecker等^[33]研究表明:PPAR α 可调节参与炎症和氧化应激的相关转录因子表达。Ferrario^[34]研究发现:血管紧张素II诱导巨噬细胞炎症反应是导致高血压性心脏纤维化的重要因素。PPAR α 激动剂WY14643可显著减轻巨噬细胞炎症反应,阻碍心脏成纤维细胞活化和迁移,抑制高血压性心肌纤维化^[35]。心力衰竭时能量代谢紊乱,维持心肌正常活动所需的ATP产生不足,PPAR α 通过调控脂肪酸和葡萄糖代谢,为心肌提供能量,延缓心力衰竭病程进展^[36]。大型临床试验^[37]证实:非诺贝特通过调节脂质代谢可延缓冠状动脉粥样硬化进展及降低冠心病发生率;此外,冠状动脉造影试验也显示贝特类药物可延缓冠状动脉粥样斑块进展。

5 结语

PPAR α 具有多效性,参与许多功能,特别是调节能量代谢、脂质代谢、炎症反应等,将成为治疗心血管疾病的新手段。因此,对PPAR α 及其激动剂的进一步研究将为动脉粥样硬化、冠心病、心肌梗死、心力衰竭及心血管疾病并发症提供更广的治疗策略及理论支撑。Krysiak等^[38]研究表明:传统PPAR α 激动剂具有横纹肌溶解综合征、肝功能异常、消化道症状等诸多不良反应。因此,研发活性更好、选择性更强、安全性更高的PPAR α 激动剂将成为该领域的研究热点。

GFT505为PPAR α/δ 双重激动剂,具有PPAR α 活性高,同时可抵消其带来的不良反应的双重功能。新型PPARs- $\alpha/\gamma/\delta$ 和GPR40四重激动剂RLA8可同时具备多重功能,如降血脂、减少氧化应激、抑制炎症反应、改善脂肪变性等功能^[39]。苯扎贝特是第1个全PPARs激动剂,包含PPAR α 、PPAR β/δ 、PPAR γ 激动剂活性,可使胰岛素耐受性及血浆脂质正常化,比单、双重PPAR激动剂更有效^[40]。PPAR α 新型选择性强效激动剂(K-877)比非诺贝特有更高的降低三酰甘油效率且不良反应少,可改善动脉粥样硬化性脂代谢紊乱^[41]。PPAR α 激动剂二聚物生物碱Picrasidine C不但对PPAR α 具有更高亲和性,而且可诱导与糖类和脂质代谢相关的PPAR α 靶基因mRNA的表达上调,从而调节血糖血脂^[42]。

目前双重、多重、高选择性及基因表达选择

性PPAR α 激动剂的作用机制、影响因素、安全性及临床疗效仍不明确,还需进一步探索。PPAR α 激动剂有望进一步减少心血管不良事件发生,未来需要前瞻性研究来评估PPAR α 激动剂对心血管事件的长期影响。

参考文献

1. Han L, Shen WJ, Bittner S, et al. PPARs: regulators of metabolism and as therapeutic targets in cardiovascular disease. Part I: PPAR- α [J]. *Future Cardiol*, 2017, 13 (3): 259-278.
2. 丁萍萍, 张陆勇. 过氧化物酶体增殖物激活受体 α 在脂质代谢中的作用研究进展[J]. *临床合理用药杂志*, 2019, 12(4): 177-179.
DING Pingping, ZHANG Luyong. Research progress on the role of peroxisome proliferator-activated receptor α in lipid metabolism[J]. *Chinese Journal of Clinical Rational Drug Use*, 2019, 12(4): 177-179.
3. Tommaso M, Maria M, Andrea G, et al. PPARs and mitochondrial metabolism: from NAFLD to HCC[J]. *PPAR Res*, 2016, 2016: 7403230.
4. Kaimoto S, Hoshino A, Ariyoshi M, et al. Activation of PPAR- α in the early stage of heart failure maintained myocardial function and energetics in pressure-overload heart failure[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2017, 312(2): H305-H313.
5. Kim MS, Lee KT, Iseli TJ, et al. Compound K modulates fatty acid-induced lipid droplet formation and expression of proteins involved in lipid metabolism in hepatocytes[J]. *Liver Int*, 2013, 33(10): 1583-1593.
6. Li F, Patterson AD, Krausz KW, et al. Metabolomics reveals an essential role for peroxisome proliferator-activated receptor in bile acid homeostasis[J]. *J Lipid Res*, 2012, 53(8): 1625-1635.
7. 孙龙, 孙琳琳, 杨世忠. 过氧化物酶体增殖物激活受体 α 在肝病发病机制中作用的研究进展[J]. *中国老年学杂志*, 2006, 9(26): 1289-1291.
SUN Long, SUN Linlin, YANG Shizhong, et al. Research progress on the role of peroxisome proliferator-activated receptor- α in the pathogenesis of liver disease[J]. *Chinese Journal of Gerontology*, 2006, 9(26): 1289-1291.
8. Bougarne N, Weyers B, Desmet SJ, et al. Molecular Actions of PPAR α in Lipid Metabolism and Inflammation[J]. *Endocr Rev*, 2018, 39(5): 760-802.
9. Everett L, Galli A, Grabb D, et al. The role of hepatic Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) in health and disease[J]. *Liver*, 2000, 20(3): 191-199.
10. Araki M, Nakagawa Y, Oishi A, et al. The Peroxisome proliferator-activated receptor α (PPAR α) agonist pemafibrate protects

- against diet-induced obesity in mice[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(7): 2148-2169.
11. Lien SC, Wei SY, Chang SF, et al. Activation of PPAR- α induces cell cycle arrest and inhibits transforming growth factor- β 1 induction of smooth muscle cell phenotype in 10T1/2 mesenchymal cells[J]. *Cell Signal*, 2013, 25(5): 1252-1263.
 12. Montanez JE, Peters JM, Correll JB, et al. Metabolomics: an essential tool to understand the function of peroxisome proliferator-activated receptor α [J]. *Toxicol Pathol*, 2013, 41(2): 410-418.
 13. 郝霁萍, 高宇勤, 贺少辉, 等. 芍药苷预处理激活PPAR α 对在体大鼠心肌缺血再灌注损伤保护的作用研究[J]. *中国中医急症*, 2015, 24(11): 1888-1890.
HAO Jiping, GAO Yuqin, HE Shaohui, et al. The protective effect of paeoniflorin preconditioning and activating PPAR α on myocardial ischemia-reperfusion injury in rats in vivo[J]. *Journal of Emergency in Traditional Chinese Medicine*, 2015, 24(11): 1888-1890.
 14. Feistritzer HJ, Klug G, Reinstadler SJ, et al. Novel biomarkers predicting cardiac function after acute myocardial infarction[J]. *Br Med Bull*, 2016, 119(1): 63-74.
 15. Hong F, Xu P, Zhai Y, et al. The opportunities and challenges of peroxisome proliferator-activated receptors ligands in clinical drug discovery and development[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(8): 2189.
 16. Cole MA, Abd Jamil AH, Heather LC, et al. On the pivotal role of PPAR α in adaptation of the heart to hypoxia and why fat in the diet increases hypoxic injury[J]. *FASEB J*, 2016, 30(8): 2684-2697.
 17. Chen XL, Zliu ZR, Xue YJ, et al. Dual PPAR α/γ ligand TZD18 improves myocardial metabolic remodeling after myocardial infarction in rats[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(24): 5765-5773.
 18. Chen L, Song J, Hu S, et al. Metabolic remodeling of substrate utilization during heart failure progression[J]. *Heart Failure Rev*, 2018, 24(1): 143-154.
 19. Dong J, Zhao J, Zhang M, et al. β 3-adrenoceptor impairs mitochondrial biogenesis and energy metabolism during rapid atrial pacing induced atrial fibrillation[J]. *Car J diovasc Pharmacol Ther*, 2016, 21(1): 114-126.
 20. Liu BL, Cheng M, Hu S, et al. Effect of the Shensong Yangxin Capsule on energy metabolism in angiotensin II-induced cardiac hypertrophy[J]. *Chin Med J*, 2018, 131(19): 2287-2296.
 21. Bertero E, Maack C. Metabolic remodelling in heart failure[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2018, 15(8): 457-470.
 22. Tuomainen T, Tavi P. The role of cardiac energy metabolism in cardiac hypertrophy and failure[J]. *Exp Cell Res*, 2017, 360(1): 12-18.
 23. Villena JA. New insights into PGC-1 coactivators: redefining their role in the regulation of mitochondrial function and beyond[J]. *FEBS J*, 2015, 182(4): 647-672.
 24. Waldman M, Nudelman V, Shainberg A, et al. PARP-1 inhibition protects the diabetic heart through activation of SIRT1-PGC-1 α axis[J]. *Exp Cell Res*, 2018, 373(1/2): 112-118.
 25. 李洁, 李澜, 倪晶宇, 等. 过氧化物酶体增殖物激活受体- α 信号通路在心力衰竭中作用的研究现状[J]. *中国临床药理学杂志*, 2019, 35(15): 1699-1702.
LI Jie, LI Lan, NI Jingyu, et al. Research status on the role of peroxisome proliferator-activated receptor α signaling pathway in heart failure[J]. *The Chinese Journal of Clinical Pharmacology*, 2019, 35(15): 1699-1702.
 26. Asrih M, Lerch R, Papageorgiou I, et al. Differential regulation of stimulated glucose transport by free fatty acids and PPAR α or δ agonists in cardiac myocytes[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2012, 302(7): 872-884.
 27. Elezaby A, Sverdllov AL, Tu VH, et al. Mitochondrial remodeling in mice with cardiomyocyte specific lipid overload[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2015, 79: 275-283.
 28. Lam VH, Zhang L, Huqi A, et al. Activating PPAR α prevents post-ischemic contractile dysfunction in hypertrophied neonatal hearts[J]. *Circ Res*, 2015, 117(1): 41-51.
 29. Duerr GD, Heinemann JC, Arnoldi V, et al. Cardiomyocyte specific peroxisome proliferator-activated receptor- α overexpression leads to irreversible damage in ischemic murine heart[J]. *Life Sci*, 2014, 102(2): 88-97.
 30. Sahebkar A, Simental-I Mendia LE, Watts GF, et al. Comparison of the effects of fibrates versus statins on plasma lipoprotein(a) concentrations: a systematic review and meta-analysis of head-to-head randomized controlled trials[J]. *BMC Med*, 2017, 15(1): 22.
 31. Lefebvre P, Chinetti G, Fruchart JC, et al. Sorting out the roles of PPAR α in energy metabolism and vascular homeostasis[J]. *J Clin Invest*, 2006, 116(3): 571-580.
 32. 赵晓燕, 苏金林, 张兴凯. PPAR α 、PPAR γ 及其激动剂的心血管保护作用研究进展[J]. *重庆医学*, 2010, 39(19): 2680-2682.
ZHAO Xiaoyan, SU Jinlin, ZHANG Xingkai. Research progress on cardiovascular protection of PPAR α , PPAR γ and their agonists[J]. *Chongqing Medical Journal*, 2010, 39(19): 2680-2682.
 33. Hecker M, Behnk A, Morty RE, et al. PPAR- α activation reduced LPS-induced inflammation in alveolar epithelial cells[J]. *Exp Lung Res*, 2015, 41(7): 393-403.
 34. Ferrario CM. Cardiac remodelling and RAS inhibition[J]. *Ther Adv Cardiovasc Dis*, 2016, 10(3): 162-171.
 35. 王文伟, 王霞, 孙艳宇, 等. 巨噬细胞过氧化物酶体增殖物激活受体 α 激活抑制巨噬细胞炎症反应诱导的心脏成纤维细胞活化及迁移[J]. *中国病理生理杂志*, 2019, 35(11): 1921-1928.
WANG Wenwei, WANG Xia, SUN Yanyu, et al. Activation of macrophage peroxisome proliferator-activated receptor α inhibits macrophage inflammation-induced cardiac fibroblast activation and

- migration[J]. Chinese Journal of Pathophysiology, 2019, 35(11): 1921-1928.
36. 蔡珠兰, 吴青青, 唐其柱. PPAR α 在心肌能量代谢中的作用及其机制的研究进展[J]. 中华心血管病杂志, 2019, 47(6): 500-503.
- CAI Zhulan, WU Qingqing, TANG Qizhu. Research progress on the role of peroxisome proliferator-activated receptors α in myocardial energy metabolism[J]. Chinese Journal of Cardiology, 2019, 47(6): 500-503.
37. Robins SJ, Rubins HB, Faas FH, et al. Insulin resistance and cardiovascular events with low HDL cholesterol: the Veterans Affairs HDL Intervention Trial (VA-HIT)[J]. Diabetes Care, 2003, 26(5): 1513-1517.
38. Krysiak R, Gdula-Dymek A, Bachowski R, et al. Pleiotropic effects of atorvastatin and fenofibrate in metabolic syndrome and different types of pre-diabetes[J]. Diabetes Care, 2010, 33(10): 2266-2270.
39. 李梦华. 新型PPARs- $\alpha/\gamma/\delta$ 和GPR40四重激动剂RLA8对非酒精性脂肪性肝炎的疗效及作用机制[D]. 济南: 山东大学, 2019.
- LI Menghua. RLA8-A novel and effective quadruple PPARs- $\alpha/\gamma/\delta$ and GPR40 agonist and its mechanism to reverse nonalcoholic steatohepatitis[D]. Jinan: Shandong University, 2019.
40. Evans JL, Lin JJ, Goldfine ID, et al. Novel approach to treat insulin resistance, type 2 diabetes, and the metabolic syndrome: simultaneous activation of PPAR α , PPAR γ , and PPAR δ [J]. Curr Diabetes Rev, 2005, 1(3): 299-307.
41. Fruchart JC. Pemafibrate (K-877), a novel selective peroxisome proliferator-activated receptor alpha modulator for management of atherogenic dyslipidaemia[J]. Cardiovasc Diabetol, 2017, 16(1): 124.
42. 赵帅. 从天然产物库中筛选PPAR受体激动剂的研究[D]. 哈尔滨: 东北林业大学, 2017.
- ZHAO Shuai. Identification of agonist of peroxisome proliferator activated receptor from library of natural products[D]. Harbin: Northeast Forestry University, 2017.

本文引用: 王秋丽, 张瑞英. PPAR α 在心血管疾病中作用机制的研究进展[J]. 临床与病理杂志, 2022, 42(2): 449-454. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.02.029

Cite this article as: WANG Qiuli, ZHANG Ruiying. Research progress on the mechanism of PPAR α in cardiovascular disease[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2022, 42(2): 449-454. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.02.029