

• 综述 •

PPAR γ 在自身免疫性疾病中的研究进展

杨 艳, 周 禹, 隗雅姿, 张天泰*

(中国医学科学院、北京协和医学院药物研究所, 北京 100050)

摘要: 自身免疫性疾病 (autoimmune diseases, AID) 是由于自身免疫系统攻击自身组织产生的疾病。研究表明, 自身免疫耐受的失衡及长期炎症反应无疑是 AID 发生的核心事件。过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ) 属于核激素受体超家族, 是配体激活转录因子。PPAR γ 与维甲酸 X 受体 (retinoid X receptor, RXR) 结合形成异源二聚体; 当 PPAR 被激活后, 该复合体通过与位于每个基因调控位点的特定的过氧化物酶体增殖物反应元件 (PPAR response element, PPRE) 结合, 进而发挥调控基因表达的作用。PPAR γ 具有多种生物学功能, 在调节新陈代谢、控制炎症、调节糖脂代谢、改善动脉粥样硬化、抑制肿瘤和调节免疫过程中发挥重要作用。近几年研究表明, PPAR γ 参与多种 AID 的发病机制, 其可能涉及调节巨噬细胞的激活和极化, 调控树突状细胞功能, 介导 T 细胞的增殖和分化及调节相关基质细胞的功能。本文就 PPAR γ 的生物学功能、信号转导途径和激动剂对 AID 的保护作用及相关机制进行总结, 旨在为相关疾病的机制研究和防治策略提供依据。

关键词: 过氧化物酶体增殖物激活受体 γ ; 激动剂; 自身免疫性疾病; 免疫调节; T 细胞; 巨噬细胞

中图分类号: R967 文献标识码: A 文章编号: 0513-4870(2022)10-3124-09

Research progress of the role of PPAR γ in autoimmune diseases

YANG Yan, ZHOU Yu, WEI Ya-zi, ZHANG Tian-tai*

(Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College,
Beijing 100050, China)

Abstract: Autoimmune diseases (AID) are characterized by autoimmune disorder, as autologous tissue is attacked by the autoimmune system. It is reported that the imbalance of autoimmune tolerance and ingrained inflammatory response are the core events of AID undoubtedly. Peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ) which belongs to the nuclear hormone receptor superfamily is a ligand activated transcription factor. PPAR γ combines with retinoid X receptor (RXR) to form heterodimer. When PPAR γ is activated, the complex regulates gene expression by binding to a specific peroxisome proliferator response element (PPRE). In addition, PPAR γ has diversified biological functions, playing important roles in regulating metabolism, controlling inflammation, modulating glucose and lipid metabolism, ameliorating atherosclerosis, anti-tumor, and regulating immune response. However, recently researches indicate that PPAR γ participates in the pathogenesis of AID. PPAR γ plays key roles in regulating activation and polarization of macrophages, function of dendritic cells, proliferation and differentiation of T cells, and modulation of the function of related stromal cells. This article summarizes the biological functions and signal transduction pathways of PPAR γ and the protective effects of agonists of PPAR γ on AID, aiming to provide theoretical support for the research of mechanism and prevention and treatment of AID.

Key words: peroxisome proliferator-activated receptor γ ; agonist; autoimmune disease; immunoregulation; T cell; macrophage

收稿日期: 2022-06-08; 修回日期: 2022-06-24.

基金项目: 国家重点研发计划 (2020YFA0908004); 国家自然科学基金资助项目 (81703781, 81973338).

*通讯作者 Tel / Fax: 86-10-50927385, E-mail: ttzhang@imm.ac.cn

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2022-0708

自身免疫性疾病 (autoimmune diseases, AID) 是由于自身免疫系统攻击自身组织产生的疾病, 全球发病率大约 3%~5%。其病理机制尚不明确, 但与环境因素 (生活方式、饮食、药物和感染) 及遗传等有关^[1], 常见的自身免疫性疾病有类风湿性关节炎 (rheumatoid arthritis, RA)、炎症性肠病 (inflammatory bowel disease, IBD)、系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE)、多发性硬化 (multiple sclerosis, MS)、系统性硬化 (systemic sclerosis, SSc)、干燥综合征 (sjogren's syndrome, SS) 和自身免疫性甲状腺疾病 (autoimmune thyroid disease, AITD) 等。据报道, 自身免疫耐受的失衡及长期炎症反应无疑是 AID 发生的核心事件。过氧化物酶体增殖物激活受体 (peroxisome proliferator-activated receptors, PPAR) 参与多种涉及免疫系统调节的细胞 (单核细胞/巨噬细胞、树突细胞和淋巴细胞) 的成熟和功能调节。因此, 以此为靶点研发 AID 的治疗药物具有重要的科学意义。

1 PPAR γ 的结构与生物学功能

1.1 PPAR γ 的结构

PPAR 属于核激素受体超家族, 是配体激活转录因子。其存在 3 种由不同的基因编码的亚型, 即 PPAR α 、PPAR β/δ 和 PPAR γ 。PPAR 与维甲酸 X 受体 (retinoid X receptor, RXR) 结合形成异源二聚体。当 PPAR 被激活后, 该复合体通过与位于每个基因调控位点的特定的过氧化物酶体增殖物反应元件 (PPAR response element, PPRE) 结合, 进而发挥调控基因表达的作用^[2]。尽管上述 3 种 PPAR 亚型在结构上高度相似, 但它们的配体及分布模式均存在显著的差异。目前, PPAR γ 亚型最受学者关注。PPAR γ 包含 9 个外显子, 通过启动不同启动子和选择性剪接产生多种 PPARG 剪接变体。PPARG1、PPARG3 和 PPARG4 编码 PPAR γ 1 亚型, 主要表达于脂肪细胞、上皮细胞、单核/巨噬细胞、树突细胞和 T 淋巴细胞。PPARG2 编码 PPAR γ 2 亚型, 主要表达于脂肪细胞、膀胱上皮细胞和 T 淋巴细胞。PPARG2 Δ 5 亚型内源表达于脂肪组织, 由于外显子 5 跳跃突变缺乏整个配体结合区, 其表达水平与超重、肥胖或 2 型糖尿病患者体重质量指数呈正相关。其机制可能为 PPARG2 Δ 5 虽然缺乏配体结合区, 但仍保留结合 RXR α 的能力, 影响 PPAR γ 转录激活, 影响与代谢有关的基因的表达, 抑制脂肪前体细胞分化为成熟脂肪细胞^[3]。

PPAR γ 由 6 个不同的蛋白结构域组成, 其中包括 A/B 结构域 (转录激活域)、C 结构域 [DNA 结合域 (DNA binding domain, DBD)]、D 结构域 (铰链区) 和 E/F 结构域 [配体结合域 (ligand binding domain, LBD)]。其中, A/B 结构域是不依赖配体的活性区, PPAR γ 活性

可被该结构域中丝氨酸残基受丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 磷酸化所抑制。DBD 在整个核受体超家族中是保守结构域, 通过与靶基因启动子区的 PPRE 结合, 从而调节靶基因的转录。D 结构域是辅助因子结合的铰链域, PPAR γ 发挥转录调节功能需要共激活因子或共抑制因子的参与^[4]。LBD 由 12 个 α -螺旋 (H1~H12) 组成, 该区还包含招募辅助激活因子和释放辅助抑制因子所必需的第二功能激活区^[5]。PPAR γ 能够识别多种不同配体, 并能够与配体灵活相互作用。在未结合配体时, PPAR γ 与辅助抑制因子结合, 辅助抑制因子招募组蛋白去乙酰化酶, 抑制靶基因转录。当 PPAR γ 结合配体时, PPAR γ 构象则会发生相应的变化, PPAR γ 能够与 RXR α 形成异二聚体, 与靶基因启动子 PPRE 结合, 通过招募共激活蛋白如过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅活化子 1 α 、CBP/P300、环磷酸腺苷 (cyclic adenosine monophosphate, CAMP) 反应元件结合蛋白和类固醇受体共激活剂等, 从而促进靶基因转录^[6] (图 1)。除此之外, PPAR γ 也可通过蛋白质翻译后修饰如磷酸化、乙酰化、O-乙酰葡糖胺糖基化和泛素化等调节其下游基因的转录。PPAR γ 发生蛋白质修饰后, 蛋白构象改变, 调节蛋白质相互作用, 改变受体和配体之间的亲和力^[7]。

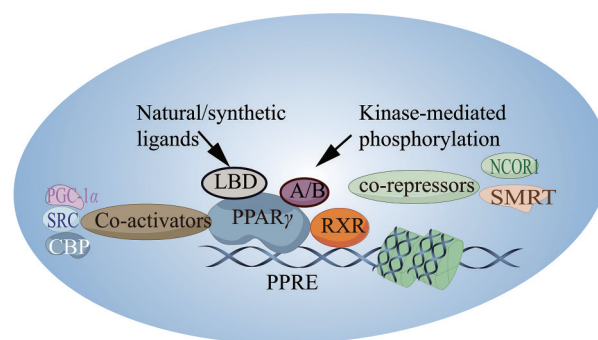


Figure 1 Structure of peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ). PPAR γ combines with retinoid X receptor (RXR) to form heterodimer. When PPAR γ is activated by ligands, the complex regulates gene expression by binding to a specific peroxisome proliferator response element (PPRE)

1.2 PPAR γ 的生物学功能

PPAR γ 具有多种生物学功能, 在调节新陈代谢、控制炎症、改善动脉粥样硬化、抑制肿瘤和调节免疫过程中发挥重要作用。据报道, PPAR γ 可调节机体糖脂代谢稳态, 目前 PPAR γ 已成为治疗 2 型糖尿病的重要靶点^[8]。PPAR γ 激动剂可增加组织对胰岛素的敏感性, 改善胰岛素抵抗, 降低血糖, 促进脂肪细胞分化和减少脂质沉积。PPAR γ 调控与脂肪代谢相关的转运蛋白和脂肪酶的表达^[9,10]。此外,

PPAR γ 还被证实是参与过敏性哮喘的多种细胞的重要调节因子。气道上皮细胞 (airway epithelial cells, AECs) 中可见 PPAR γ 表达, PPAR γ 激动剂通过抑制 TNF- α 和基质金属蛋白酶 9 (matrix metalloproteinase 9, MMP-9) 的表达调节 AECs 细胞功能; 降低黏附分子血管细胞黏附分子-1 (vascular adhesion molecule 1, VCAM-1) 和细胞内细胞黏附分子-1 (intracellular adhesion molecule-1, ICAM-1) 及趋化因子 CCL5 和嗜酸性粒细胞趋化因子的表达, 抑制黏蛋白 5AC 基因转录抑制气道黏液来缓解过敏反应。此外, AECs 特异性敲除 PPAR γ 的小鼠哮喘加重; 在 PPAR γ 敲除的 AECs 中, NF- κ B 信号通路过度活化, IL-25、IL-33 和胸腺基质淋巴细胞生成素释放增加。PPAR γ 激动剂负性调节粒细胞的功能, 诱导中性粒细胞凋亡, 降低 CD69 表达, 抑制嗜酸性粒细胞衍生的神经毒素释放; 对 Th2 型细胞因子 IL-4 水平没有影响, 但显著抑制 IL-5 和 IL-13 的分泌^[11]。据报道, PPAR γ 还参与动脉粥样硬化的发生发展。PPAR γ 通过调节细胞黏附分子 (如 VCAM-1 和 ICAM-1) 的表达, 抑制内皮细胞活化; 减少单核细胞趋化蛋白 1、MMP-9 和金属肽酶抑制剂 1 的产生, 抑制单核细胞跨内皮细胞迁移; 激活 PPAR γ -LXR α -ABCA1 信号通路, 加速巨噬细胞胆固醇外流, 抑制泡沫细胞形成^[12]; 改善心血管细胞的炎症反应, 抑制斑块的形成, 保持斑块的稳定性; 抑制 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4) 介导的炎症来抑制血管平滑肌细胞的增殖和迁移, 最终减轻颈动脉损伤后的内膜增生^[13]。除此之外, PPAR γ 对肿瘤的发生发展同样具有重要的调控作用, 激活的 PPAR γ 可通过抑制 Wnt/ β -catenin、PI3K/Akt、信号转导和转录激活因子 (signal transducers and activators of transduction, STAT) 和 NF- κ B 等信号转导途径及调节脑和肌肉芳烃受体类核转位蛋白 1 等关键的昼夜节律基因来抑制肿瘤进展^[14]。PPAR γ 还能够改变辅助性 T 细胞 (T helper, Th) 1/Th2 和 Th17 的平衡, 以及调节巨噬细胞和树突状细胞的反应和表型, 改善 AID。

2 PPAR γ 配体

PPAR γ 配体包括内源性配体和外源性配体。常见的 PPAR γ 天然/内源性配体有 15-脱氧- Δ 12,14-前列腺素 J2 (15d-PGJ2) 和多不饱和脂肪酸等。外源性配体为 PPAR γ 的人工合成配体, 包括以下 4 个亚类: ① 噻唑烷二酮家族 (thiazolidinedione, TZD) 如罗格列酮、吡格列酮和曲格列酮; ② 选择性 PPAR γ 调节剂 (selective PPAR γ modulators, SPPARMs), 如部分 PPAR γ 激动剂、PPAR γ 磷酸化抑制剂和 TZDs 衍生物^[15]; ③ 双重 PPAR α/γ 激动剂如莫格列扎和阿格列扎; ④ 泛 PPAR γ 激动剂

(PPAR $\alpha/\delta/\gamma$ 激动剂) 如 lanifibranor 和 chiglitazar^[16]。

3 PPAR γ 及其激动剂在自身免疫性疾病中的作用

3.1 PPAR γ 与 RA

RA 是一种以对称性、多关节炎为特征的全身性自身免疫性疾病, 在全球的患病率高达 1%^[17], 其中女性患病率高于男性, 其致病过程可能与基因、环境因素和表观遗传学有关, 其主要特点为炎性细胞浸润、血管翳形成, 软骨和骨侵蚀, 最终导致关节严重畸形甚至活动功能丧失, 具有极高的致残率; 此外, RA 病情迁延不愈, 极易反复, 其复发和高疾病活动度时心血管疾病、神经系统疾病风险显著增加; 给患者带来巨大的痛苦和严重的经济负担^[18]。据报道, RA 患者巨噬细胞中 PPAR γ 的表达高于健康受试者, 且患者滑膜组织中 PPAR γ 蛋白和 mRNA 表达水平与 RA 疾病活动评分 (disease activity score, DAS28) 呈负相关。除此之外, 在全身性自身免疫性疾病中, PPAR γ 激动剂也可对心血管系统、关节或肾脏等靶器官起到保护作用。目前已有临床研究结果显示, 服用吡格列酮的 RA 患者在疾病活动度、胰岛素抵抗、血管功能和降低 C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 水平方面均得到了显著改善, 且安全性较好^[19]。此外, PPAR γ 的天然配体 15d-PGJ2 通过降低 NF- κ B 受体激活剂配体 (receptor activator of NF- κ B ligand, RANKL) 诱导的单核细胞趋化蛋白 1、破骨细胞相关联的活化 T 细胞核因子 1 蛋白、c-fos、p65 和 c-Jun 的表达, 减少破骨细胞分化, 抑制骨重吸收, 促进骨髓脂肪生成, 抑制成骨细胞增生, 抑制骨代谢, 从而抑制 RA^[20]。滑膜成纤维细胞 (synovial fibroblasts, FLS) 和巨噬细胞在 RA 发生发展过程中起着关键作用, PPAR γ 在此两种细胞中均有表达。RA 患者滑膜中存在 FLS 在骨和软骨血管膜中的异常迁移、增殖和激活。巨噬细胞是人体重要的固有免疫细胞之一, 可通过释放多种细胞因子进而活化获得性免疫, 继而参与炎症反应, 维持内环境稳态。巨噬细胞具有一定的可塑性, 根据环境刺激不同, 可以分为经典活化巨噬细胞 M1 型和替代活化巨噬细胞 M2 型。M1 型巨噬细胞参与各类病原体的清除, 但是一旦 M1 型巨噬细胞产生过多会加重机体炎症。此时, M2 型巨噬细胞数目随之增加, 发挥促进损伤修复、细胞增殖和组织重塑等作用从而消除炎症, 恢复机体平衡。Marder 等^[19]通过蛋白质免疫印迹法和免疫组化法发现, RA 患者和佐剂诱导的关节炎 (adjuvant-induced arthritis, AIA) 大鼠的 FLS 中 PPAR γ 的水平显著降低。据报道, 上调 PPAR γ 表达可显著抑制 AIA 大鼠 FLS 的迁移和增殖。PPAR γ 的配体诱导滑膜细胞凋亡, 阻断 FLS 中 NF- κ B 信号通路。在巨噬细胞中, PPAR γ 调节其极化、成熟、表观遗传学和代谢^[21]。在 LPS 诱导的 M1 巨噬细胞中, PPAR γ 基因

缺失的巨噬细胞上清中 IL-6、IL-2、IL-1 和 TNF- α (M1 型巨噬细胞的标志细胞因子) 水平显著升高^[22]。与野生型巨噬细胞相比, PPAR γ 条件敲除小鼠骨髓来源的巨噬细胞中, M2 型巨噬细胞的标志物精氨酸酶 1 (arginase 1, Arg1) 活性显著降低, 提示 PPAR γ 调控巨噬细胞 M2 型极化。此外, PPAR γ 活性除受到转录水平调控外, 还受到多种翻译后修饰所调控, 如乙酰化、磷酸化和小类泛素化修饰 (small ubiquitin-related modifier materialized, SUMO) 等^[23]。实验证实, 在小鼠原代腹腔巨噬细胞、小鼠巨噬细胞系 RAW264.7 和小鼠胚胎成纤维细胞中均检测到 PPAR γ 的内源性 SUMO 化修饰。IL-4 刺激巨噬细胞时, PPAR γ 第 77 位赖氨酸的 SUMO 化修饰水平显著下调促进 Arg1 转录, 促进巨噬细胞向 M2 型极化^[24]。此外, mTOR-semaphorin 6D (semaphorin 6D, Sema6D)-PPAR γ 轴和 PPAR 结合蛋白 MED1 也在促进巨噬细胞向 M2 型巨噬细胞的极化过程中起着重要作用^[25]。抑制 mTOR 蛋白或敲除 Sema6D 基因使 PPAR γ 表达减少和脂质代谢重编程受损, 从而抑制巨噬细胞向抗炎表型极化。mTOR 激活后上调 Sema6D, 并与 Sema6D 胞质区域的 SH3 结构域中的富含脯氨酸的区域 (PXXP) 的结合位点结合, 随后复合体与参与 PPAR γ 转录的酪氨酸激酶 c-Abl 结合, 促进 PPAR γ 表达, 从而促进巨噬细胞向 M2 型巨噬细胞极化。

除此之外, PPAR γ 在 T 细胞的分化中亦发挥着重要作用。T 细胞是主要来源于骨髓或胚肝淋巴样干细胞分化发育的祖细胞。目前研究较多的是 CD4 辅助性 T 细胞。根据表达的标志性细胞因子和转录因子的不同, CD4 辅助性 T 细胞主要分为以下几个亚型: Th1、Th2、Th17、Tfh、Th9、Th22 和 Tr1^[26]。PPAR γ 在调节 T 细胞增殖和上述 Th 细胞的分化中起着重要的作用^[27]。PPAR γ 激动剂吡格列酮 (20 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) 显著抑制小鼠 Naïve CD4⁺ T 细胞向 Th1、Th2 和 Th17 细胞分化, 降低细胞上清中 IFN- γ 、IL-4、IL-13 和 IL-17 的水平。与此报道一致, 新型 TZD 类似物 TM17 显著降低 RA 患者外周血单核细胞 (peripheral blood mononuclear cell, PBMC) 中 IL-22、IFN- γ 和 IL-17 水平^[28]。此外, 据报道, 部分天然产物亦可作为 PPAR γ 激动剂通过抑制 Th17 细胞分化发挥改善 RA 的作用^[29]。IFN- γ 的表达受到多种转录调控, 包括染色质重塑、DNA 甲基化、T-bet、NFAT、NF- κ B、STAT4、AP-1 和 CREB/ATF。活化的 PPAR γ 可以通过与 CREB 结合蛋白 (CREB binding protein, CBP)/p300 结合, 抑制 AP-1 的活性, 从而降低 IFN- γ 水平^[30]。与此报道一致, PPAR γ 拮抗剂 GW9662 促进 T 细胞 IFN- γ 表达。此外, IL-4 为 Th2 细胞分泌的细胞因子, 可以促进 T 细胞中 PPAR γ 的表达和单核细胞中 12/15 脂

氧合酶的表达。而 12/15 脂氧合酶可促使花生四烯酸转化成包括 PPAR γ 天然配体 13-HODE 在内的多种代谢产物。13-HODE 可以被邻近的 T 细胞摄取, 激活 T 细胞中 PPAR γ 。活化的 PPAR γ 可减少 T 细胞分泌 IFN- γ , 抑制 Th1 细胞分化^[31]。此外, PPAR γ 缺失使 Th2 型细胞介导的免疫反应受损^[32,33]。CD4⁺ T 细胞中 PPAR γ 缺失, 使生长刺激表达基因 2 蛋白 (growth stimulation expressed gene 2, ST2)、IL-5 和 IL-13 表达减少, 而 PPAR γ 天然激动剂 15d-PGJ2 和合成激动剂吡格列酮可以诱导 ST2 表达^[34]。基于转座酶和高通量测序的染色质分析技术和染色质免疫沉淀测序结果显示, 在 Th2 细胞的开放染色质区域, PPAR γ 存在多个关键的靶基因, 如 AP1、Ets1、Runx1、Gata3、Stat5、IL5 和 IL-13^[33,35]。此外, PPAR γ 通过抑制 TGF- β /IL-6 诱导的 ROR γ t 的表达选择性抑制 Th17 细胞分化^[36]。有趣的是, 研究表明 PPAR γ 对 Th17 细胞分化的抑制存在性别和种属差异。在人 PBMCs 分离的 CD4⁺ T 细胞中, PPAR γ 沉默增加 IL-17A 的表达。这种现象只出现在女性健康受试者 T 细胞中。与此同时, PPAR γ 的配体罗格列酮仅抑制女性受试者 CD4⁺ T 细胞中 IL-17A 的产生, 对男性受试者 CD4⁺ T 细胞上清中 IL-17A 的水平没有显著影响^[37]。而这种性别差异在小鼠中并未发现, 无论在雄性还是雌性小鼠 CD4⁺ T 细胞中, PPAR γ 激动剂均可抑制 Th17 细胞分化^[38]。此外, PPAR γ 对 Tfh 亦有影响, RA 患者体内 Tfh 细胞增多, 促进 B 细胞活化, 分泌大量自身抗体。CD4-PPAR γ ^{KO} 小鼠 Bcl-6⁺CXCR5⁺ Tfh 和 GL-7⁺CD95⁺GC B 细胞数目与野生型小鼠相比明显增多; 吡格列酮 (10 mg·kg⁻¹) 腹腔注射连续 6 天显著降低小鼠脾脏 Bcl-6⁺CXCR5⁺ Tfh 数目, 提示 PPAR γ 活化抑制 Tfh 细胞产生^[39]。

此外, B 淋巴细胞和树突状细胞 (dendritic cell, DC) 与 RA 的发生发展关联亦十分密切。RA 中 B 细胞功能和数目异常。在 RA 患者中, 可以发现自身反应性 B 细胞过度激活, 进而促进参与 RA 发病机制的类风湿因子和抗瓜氨酸蛋白抗体的分泌及调节性 B 细胞数目减少, 造成免疫耐受。据报道, B 细胞 PPAR γ 特异性敲除小鼠与野生型小鼠相比, CD19⁺CDS⁺CD1d^{hi} Breg 细胞和 CD19⁺ B 细胞 IL-10 分泌明显减少, 凋亡数目增多, 而 CD19⁺CD5⁺CD1d^{low} 细胞亚群 IL-10 表达无显著差异; 提示 PPAR γ 敲除后小鼠免疫调节功能下降。此外, DC 是抗原提呈功能最强的抗原提呈细胞, 其种类和功能具有多样性, 直接参与免疫应答过程, 从而直接参与 RA 的发病过程。据报道, 在 DC 分化过程中, PPAR γ 影响共刺激分子 CD80 和 CD86 及 DC 特征性标记物 CD1a 的表达。PPAR γ 激动剂降低 LPS 或

CD40配体激活的DC中IL-12的水平,降低参与Th1细胞募集的趋化因子IP-10和RANTES分泌,降低共刺激分子CD86、CD83、CD80和CD40表达;提示PPAR γ 抑制DC成熟和降低DC的免疫原性^[40,41]。据报道,在DC的成熟过程中,p50、RelB、c-Rel、ERK1/2、JNK和p38 MAPK发挥着重要的作用;PPAR γ 激动剂通过阻断NF- κ B和MAPK信号通路抑制DC成熟^[42]。此外,DC中PPAR γ 激活抑制EBI1配体趋化因子和趋化因子受体CCR7的表达,抑制DC向淋巴结迁移^[43]。罗格列酮处理的单核细胞来源的DC中CD1d mRNA和蛋白表达增加(图2)。

3.2 PPAR γ 与IBD IBD是一种异质性的胃肠道免疫紊乱的疾病,主要包括2种临床表型,溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD)。UC是一种主要累及结肠黏膜表面,以连续的方式影响直肠的慢性疾病,CD则是以非连续的方式影响整个胃肠道并常伴有并发症(脓肿、瘘管和狭窄)的疾病,发病机制可能涉及遗传易感性、肠道免疫系统失调、环境因素、上皮细胞损坏和异常的黏膜免疫反应等多种因素。研究发现,PPAR γ 参与IBD发病过程且在结肠组织中高表达。IBD患者中TLR4表达增加激活NF- κ B和MAPK信号通路使上皮细胞PPAR γ 表达受损导致结肠炎症产生。与健康受试者相比,UC和CD患者结肠组织中PPAR γ mRNA表达减少。研究表明,PPAR γ 激动剂抑制转录因子NF- κ B活化进而减少促炎因子TNF- α 和IL-6产生;以PPAR γ 依赖的方式促进微生物清除及减少腹腔巨噬细胞活性氧产生进而改善IBD^[44,45]。上皮细胞PPAR γ 特异性敲除小鼠更易被葡聚

糖硫酸钠诱导,表现出的炎症反应更强。此外,PPAR γ 还可参与先天性免疫过程中抗菌响应,调节结肠中 β -防御素的表达,如mDefB10和DEFB1。从PPAR γ ^{-/-}小鼠的结肠黏膜中提取的阳离子肽对脆弱类杆菌、粪肠球菌和白色念珠菌的杀灭效果较从野生型小鼠的结肠黏膜中提取的阳离子肽弱,表明PPAR γ 具有抗微生物作用^[46]。PPAR γ 活化后促进结肠上皮细胞 β 氧化过程限制肠道内含氧水平,抑制病原性肠杆菌的扩增,调控肠道稳态。

3.3 PPAR γ 与SLE SLE是一种自身免疫性疾病,SLE患者细胞和体液免疫功能失调、自身抗体过度产生,导致多种组织器官如肾、皮肤、关节及中枢神经系统严重受损。SLE具体发病因素尚不明确,但与免疫耐受丧失和B细胞过度活化可能有关^[47]。活动期SLE患者外周血单核细胞中CD40/CD40L信号通路活化,PPAR γ mRNA的表达增加,增加的PPAR γ 反过来负性调控CD40/CD40L信号通路。此外,TLR2/Sirt1/PPAR γ 信号通路在SLE的发病过程中起着重要作用,提示PPAR γ 参与SLE发病机制^[48,49]。研究表明,携带PPAR γ rs1805192基因型的人群SLE发病率较低,且在SLE患者中PPAR γ rs1805192和PPAR γ rs10865710基因位点之间存在交互作用^[50]。PPAR γ 激动剂吡格列酮和罗格列酮对MRL/lpr小鼠SLE的早期预防有一定作用^[51]。吡格列酮(1 μ mol·L⁻¹)显著抑制CD4⁺ T细胞中T细胞相关基因LCK、CD40LG、CD27、ITK、TXK、TP53和FOXQ1等表达^[52]。此外,PPAR γ 激动剂罗格列酮还可通过诱导脂联素产生减少SLE模型小鼠自身抗体的产生,预防动脉粥样硬化和肾脏疾病^[53]。罗格列酮联合地塞米松还能诱导SLE患者的单核来源的DC向耐受

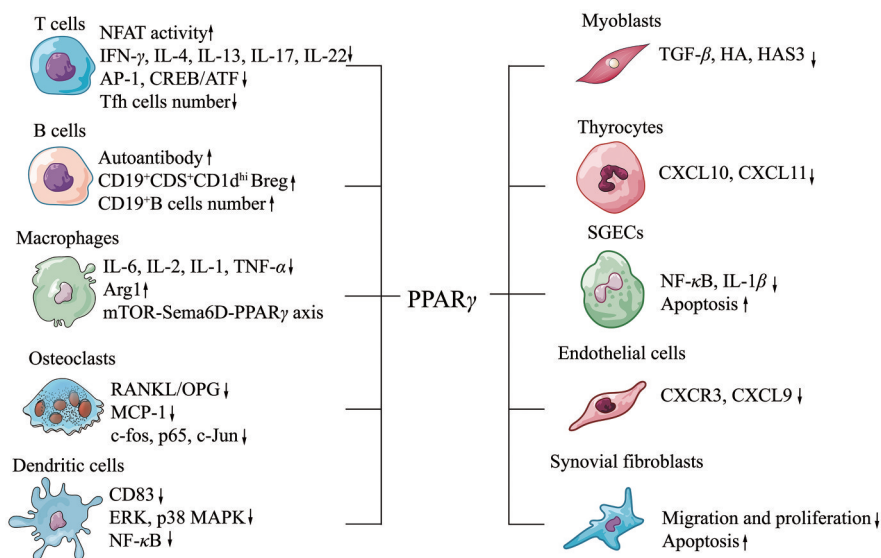


Figure 2 Protection of PPAR γ involved in autoimmune diseases. PPAR γ plays key roles in regulating activation and polarization of macrophages, function of dendritic cells, proliferation and differentiation of T cells, and modulation the function of related stromal cells including myoblasts, thyrocytes, salivary gland epithelial cells (SGECs), endothelial cells and synovial fibroblasts

表型分化^[54]。

3.4 PPAR γ 与MS MS是一种慢性中枢神经系统脱髓鞘的自身免疫性疾病,其特征为中枢神经系统白质炎性脱髓鞘病变。由于自身反应性脑抗原特异性T细胞被激活而产生炎症性攻击,引起轴突髓鞘破坏和神经功能破坏并伴随神经元死亡及硬化斑块的形成,逐渐导致肢体功能丧失^[55]。MS的发病机制不明,遗传、感染和免疫因素可能参与其中。近年来,关于PPAR γ 可作为MS的治疗靶点的报道层出不穷。在多发性硬化脱髓鞘过程中,PPAR γ 的表达水平显著下调^[56,57]。中枢神经系统PPAR γ 缺失或PPAR γ 拮抗剂则会进一步加重实验性自身免疫性脑脊髓炎(experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE)模型的临床症状。在MS少突胶质细胞中,PPAR γ 可减轻炎症并允许髓鞘再生。PPAR γ 激动剂吡格列酮、齐格列酮和非TZD类PPAR γ 激动剂GW347845均能抑制T细胞增殖,诱导T细胞凋亡,减少TNF- α 和IFN- γ 分泌及减少Bcl-2的表达^[58]。在EAE模型小鼠中,中枢神经系统CD4⁺T细胞过度浸润,PPAR γ 过表达或PPAR γ 激动剂可显著抑制CD4⁺T细胞分泌IFN- γ 和IL-17,抑制其向Th1细胞和Th17细胞分化^[57,59]。PPAR γ 激动剂吡格列酮还可显著抑制B淋巴细胞的增殖和上调Treg细胞的数量。此外,多种信号转导通路及调节蛋白参与MS的病理生理过程。Wnt/ β -catenin信号转导途径具有高度保守性,可以与其他多种信号通路发生广泛的对话影响神经系统的功能,此通路可能也参与了MS的病理过程,其中 β -catenin蛋白是信号通路的关键调节点。而 β -catenin蛋白是PPAR γ 的靶基因,PPAR γ 激动剂发挥抑制MS的机制可能为PPAR γ 活化后经典的Wnt/ β -catenin信号途径被抑制,最终导致少突胶质细胞前体细胞的增殖及分化功能抑制,从而抑制MS^[60]。据报道,一些天然产物可以通过激活PPAR γ 发挥改善MS的症状。如辣木籽素通过激活PPAR γ 抑制 β -catenin信号通路及降低IL-1 β 和COX-2的表达从而抑制神经炎症,显著改善小鼠EAE症状^[61];熊果酸可以通过激活PPAR γ /CREB信号转导通路发挥促进少突胶质细胞分化和髓鞘形成及抗炎的双重作用改善MS^[62]。

3.5 PPAR γ 与SSc SSc又称硬皮病,其主要临床特征为血管损伤、皮肤增厚硬化及多器官纤维化,严重的导致内脏器官衰竭,对患者的生活质量和生命安全造成了极大的影响。SSc的病因非常复杂,可能与环境因素、基因、成纤维细胞功能异常、免疫和血管功能失代偿有关^[63]。目前其治疗手段仍然以免疫抑制剂为基础,但疗效一般,近年来研究表明PPAR γ 功能受损可能参与了SSc的发展进程^[64]。全基因组关联分析研究

显示,PPAR γ SNP(rs10865710)与SSc密切相关^[65,66]。PPAR γ 能够在正常真皮成纤维细胞中表达,抑制PPAR γ 激活可以抑制肌成纤维细胞分化,其机制可能为PPAR γ 激活后抑制Smad信号通路从而抑制TGF- β 诱导的胶原mRNA表达^[67]。天然的PPAR γ 配体15d-PGJ2,可以减轻博莱霉素诱导的SSc小鼠皮肤硬化,降低结缔组织生长因子和TGF- β 的表达水平^[68]。人工合成的PPAR γ 激动剂2-氨基-3,12-二氧代齐墩果-1,9-二烯-28-酸可以减轻SSc小鼠的皮肤炎症、抑制真皮纤维化和减少皮下脂肪萎缩^[69]。

3.6 PPAR γ 与其他自身免疫性疾病 SS是一种以泪腺、颌下腺和唾液腺为主要损伤部位并累及全身外分泌腺功能异常的自身免疫性疾病。SS在中国的患病率为0.29%~0.77%,并呈上升趋势,且90%以上为女性患者。该病以淋巴细胞浸润为主要特征,表现为腺体分泌减少、眼、口干燥症状^[70]。据报道,SS患者唾液腺组织中PPAR γ 的表达水平显著降低,其表达水平与疾病严重程度成负相关^[71]。动物实验研究表明,PPAR γ 激动剂罗格列酮(40 mg·kg⁻¹)每2天给药一次,连续给药8周,显著抑制SS动物模型非肥胖型糖尿病(non obese diabetes mellitus, NOD)小鼠唇腺腺体破坏和单核细胞浸润,降低NOD小鼠唇腺组织炎症因子mRNA的表达,及促进Th2型细胞因子分泌^[72]。PPAR γ 激动剂改善SS的作用机制可能为:①抑制唾液腺上皮细胞p-p65的核转位,上调抑制性分子I κ B α 水平进而抑制NF- κ B信号通路;②抑制IL-1 β 产生及抑制TLR3诱导的细胞凋亡;③减少TNF- α 诱导的唾液腺上皮细胞细胞间黏附分子1、死亡受体Fas/CD95、CD40和HLA-I产生^[73];④促进AMPK磷酸化上调脂联素来调节唾液腺上皮细胞的能量代谢,改善内质网应激,从而抑制上皮细胞凋亡^[74]。

AITD是以自身抗体升高导致甲状腺组织损伤为特点的多基因遗传的器官特异性自身免疫性疾病,包括桥本甲状腺炎和毒性弥漫性甲状腺肿(又称Graves病)等。AITD的全球患病率为13.4%,女性患病率是男性的5~10倍。AITD可导致不孕、早产、流产及婴儿大脑发育受损,此外还与冠心病、脑缺血、心房颤动等疾病密切相关。目前其发病机制尚不明确,可能与环境、表观遗传和自身免疫等有关^[75]。其中CD4⁺T细胞和B细胞相互作用,分泌大量抗体,是AITD发病的关键。过多的抗体导致甲状腺激素分泌过多及甲状腺内大量淋巴细胞浸润,最终导致甲状腺组织破坏。据报道,PPAR γ 可能在Graves病的发病过程中发挥重要作用,PPAR γ rs1801282基因与Graves病易感性密切相关^[76]。活动性Graves病患者结缔组织中的PPAR γ 水

平明显高于正常受试者。体外实验亦表明,与正常成肌细胞相比,PPAR γ 在Graves病成肌细胞中表达水平明显上调^[77]。吡格列酮显著下调Graves病患者成肌细胞中TNF- α 诱导的TGF- β 、透明质酸和透明质酸合成酶3的表达水平,明显抑制内皮细胞趋化因子受体3和趋化因子CXC配体9(chemokine CXC ligand 9, CXCL9)及甲状腺细胞CXCL10和CXCL11的分泌^[78]。

4 总结与展望

尽管,目前研究尚不能清楚解释PPAR γ 激动剂抑制AID的作用机制。但是越来越多的证据表明PPAR γ 这个靶点在AID的病理过程中的作用十分关键,因此,以此为靶点研发AID的治疗药物具有重要的科学意义。PPAR γ 激动剂或许可作为AID标准治疗的辅助手段之一,尤其是针对合并糖尿病、肥胖症或糖代谢紊乱的AID患者。

作者贡献: 杨艳完成综述撰写和部分文献查阅;周禹和隗雅姿完成部分文献查阅工作;张天泰修改综述。

利益冲突: 作者声明没有利益冲突。

References

- [1] De Luca F, Shoenfeld Y. The microbiome in autoimmune diseases [J]. Clin Exp Immunol, 2019, 195: 74-85.
- [2] Cai ZF, Guo ZR. Peroxisome proliferator-activated receptors and their modulators [J]. Acta Pharm Sin (药学报), 2004, 39: 158-160.
- [3] Aprile M, Cataldi S, Ambrosio MR, et al. PPAR γ 45, a naturally occurring dominant-negative splice isoform, impairs PPAR γ function and adipocyte differentiation [J]. Cell Rep, 2018, 25: 1577-1592.e6.
- [4] Derosa G, Sahebkar A, Maffioli P. The role of various peroxisome proliferator-activated receptors and their ligands in clinical practice [J]. J Cell Physiol, 2018, 233: 153-161.
- [5] Roudsari NM, Lashgari NA, Zandi N, et al. PPAR γ : a turning point for irritable bowel syndrome treatment [J]. Life Sci, 2020, 257: 118103.
- [6] Yin L, Wang L, Shi Z, et al. The role of peroxisome proliferator-activated receptor gamma and atherosclerosis: post-translational modification and selective modulators [J]. Front Physiol, 2022, 13: 826811.
- [7] Brunmeir R, Xu F. Functional regulation of PPARs through post-translational modifications [J]. Int J Mol Sci, 2018, 19: 1738.
- [8] Dubois V, Eeckhoutte J, Lefebvre P, et al. Distinct but complementary contributions of PPAR isotypes to energy homeostasis [J]. J Clin Invest, 2017, 127: 1202-1214.
- [9] Henning AL, McFarlin BK. Consumption of a high-fat, high-calorie meal is associated with an increase in intracellular co-localization of PPAR- γ mRNA and protein in monocytes [J]. Methods, 2017, 112: 182-187.
- [10] Wang ZH, Luo F, Liu XM. Effect of PPAR γ agonist rosiglitazone on regression of the atherosclerotic plaques in rabbits [J]. Acta Pharm Sin (药学报), 2005, 40: 1051-1053.
- [11] Stark JM, Coquet JM, Tibbitt CA. The role of PPAR- γ in allergic disease [J]. Curr Allergy Asthma Rep, 2021, 21: 45.
- [12] Liu D, Wang X, Zhang M, et al. WISP1 alleviates lipid deposition in macrophages *via* the PPAR γ /CD36 pathway in the plaque formation of atherosclerosis [J]. J Cell Mol Med, 2020, 24: 11729-11741.
- [13] Zhang LL, Gao CY, Fang CQ, et al. PPAR γ attenuates intimal hyperplasia by inhibiting TLR4-mediated inflammation in vascular smooth muscle cells [J]. Cardiovasc Res, 2011, 92: 484-493.
- [14] Vallée A, Lecarpentier Y, Vallée JN. Targeting the canonical Wnt/ β -catenin pathway in cancer treatment using non-steroidal anti-inflammatory drugs [J]. Cells, 2019, 8: 726.
- [15] Huan Y, Peng J, Pan X, et al. Updated research progress of selective PPAR γ modulators [J]. Acta Pharm Sin (药学报), 2021, 56: 352-359.
- [16] Grygiel-Górniak B. Peroxisome proliferator-activated receptors and their ligands: nutritional and clinical implications--a review [J]. Nutr J, 2014, 13: 17.
- [17] Koopman FA, Chavan SS, Miljko S, et al. Vagus nerve stimulation inhibits cytokine production and attenuates disease severity in rheumatoid arthritis [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2016, 113: 8284-8289.
- [18] Kerola AM, Rollefstad S, Semb AG. Atherosclerotic cardiovascular disease in rheumatoid arthritis: impact of inflammation and antirheumatic treatment [J]. Eur Cardiol, 2021, 16: e18.
- [19] Marder W, Khalatbari S, Myles JD, et al. The peroxisome proliferator activated receptor- γ pioglitazone improves vascular function and decreases disease activity in patients with rheumatoid arthritis [J]. J Am Heart Assoc, 2013, 2: e000441.
- [20] Hounoki H, Sugiyama E, Mohamed SG, et al. Activation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma inhibits TNF- α -mediated osteoclast differentiation in human peripheral monocytes in part *via* suppression of monocyte chemoattractant protein-1 expression [J]. Bone, 2008, 42: 765-774.
- [21] Deane KD, Holers VM. Rheumatoid arthritis pathogenesis, prediction, and prevention: an emerging paradigm shift [J]. Arthritis Rheumatol, 2021, 73: 181-193.
- [22] Heming M, Gran S, Jauch SL, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor- γ modulates the response of macrophages to lipopolysaccharide and glucocorticoids [J]. Front Immunol, 2018, 9: 893.
- [23] Ahmadian M, Suh JM, Hah N, et al. PPAR γ signaling and metabolism: the good, the bad and the future [J]. Nat Med, 2013, 19: 557-566.
- [24] Zhang Y, Chen Y, Sun H, et al. SENP3-mediated PPAR γ 2 deSUMOylation in BM-MSCs potentiates glucocorticoid-

- induced osteoporosis by promoting adipogenesis and weakening osteogenesis [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 693079.
- [25] Kang S, Nakanishi Y, Kioi Y, et al. Semaphorin 6D reverse signaling controls macrophage lipid metabolism and anti-inflammatory polarization [J]. *Nat Immunol*, 2018, 19: 561-570.
- [26] Zhu X, Zhu J. CD4 T helper cell subsets and related human immunological disorders [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21: 8011.
- [27] Park HJ, Kim DH, Choi JY, et al. PPAR γ negatively regulates T cell activation to prevent follicular helper T cells and germinal center formation [J]. *PLoS One*, 2014, 9: e99127.
- [28] da Rocha Junior LF, Rêgo MJ, Cavalcanti MB, et al. Synthesis of a novel thiazolidinedione and evaluation of its modulatory effect on IFN- γ , IL-6, IL-17A, and IL-22 production in PBMCs from rheumatoid arthritis patients [J]. *Biomed Res Int*, 2013, 2013: 926060.
- [29] Yang Y, Shi GN, Wu X, et al. Quercetin impedes Th17 cell differentiation to mitigate arthritis involving PPAR γ -driven transactivation of SOCS3 and redistribution corepressor SMRT from PPAR γ to STAT3 [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2022, 66: e2100826.
- [30] Cunard R, Eto Y, Muljadi JT, et al. Repression of IFN-gamma expression by peroxisome proliferator-activated receptor gamma [J]. *J Immunol*, 2004, 172: 7530-7536.
- [31] Hernandez-Quiles M, Broekema MF, Kalkhoven E. PPARgamma in metabolism, immunity, and cancer: unified and diverse mechanisms of action [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12: 624112.
- [32] Chen T, Tibbitt CA, Feng X, et al. PPAR- γ promotes type 2 immune responses in allergy and nematode infection [J]. *Sci Immunol*, 2017, 9: eaal5196.
- [33] Henriksson J, Chen X, Gomes T, et al. Genome-wide CRISPR screens in T helper cells reveal pervasive crosstalk between activation and differentiation [J]. *Cell*, 2019, 176: 882-896.e18.
- [34] Stark JM, Tibbitt CA, Coquet JM. The metabolic requirements of Th2 cell differentiation [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 2318.
- [35] Tibbitt CA, Stark JM, Martens L, et al. Single-cell RNA sequencing of the T helper cell response to house dust mites defines a distinct gene expression signature in airway Th2 cells [J]. *Immunity*, 2019, 51: 169-184.e5.
- [36] Sanderford V, Barna BP, Barrington RA, et al. PPAR γ deficiency in carbon nanotube-elicited granulomatous inflammation promotes a Th17 response to a microbial antigen [J]. *J Nanomed Nanotechnol*, 2020, 11: 541.
- [37] Zhang MA, Rego D, Moshkova M, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) α and - γ regulate IFN γ and IL-17A production by human T cells in a sex-specific way [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109: 9505-9510.
- [38] Park HJ, Park HS, Lee JU, et al. Sex-based selectivity of PPAR γ regulation in Th1, Th2, and Th17 differentiation [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17: 1347.
- [39] Park HJ, Park HS, Lee JU, et al. Gender-specific differences in PPAR γ regulation of follicular helper T cell responses with estrogen [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 28495.
- [40] Kiss M, Czimmerer Z, Nagy L. The role of lipid-activated nuclear receptors in shaping macrophage and dendritic cell function: from physiology to pathology [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2013, 132: 264-286.
- [41] Vivas W, Leonhardt I, Hünninger K, et al. Multiple signaling pathways involved in human dendritic cell maturation are affected by the fungal quorum-sensing molecule farnesol [J]. *J Immunol*, 2019, 203: 2959-2969.
- [42] Hu X, Jia X, Xu C, et al. Downregulation of NK cell activities in apolipoprotein C-III-induced hyperlipidemia resulting from lipid-induced metabolic reprogramming and crosstalk with lipid-laden dendritic cells [J]. *Metabolism*, 2021, 120: 154800.
- [43] Zhu W, Yan H, Li S, et al. PPAR- γ agonist pioglitazone regulates dendritic cells immunogenicity mediated by DC-SIGN *via* the MAPK and NF- κ B pathways [J]. *Int Immunopharmacol*, 2016, 41: 24-34.
- [44] Katkar GD, Sayed IM, Anandachar MS, et al. Artificial intelligence-rationalized balanced PPAR α/γ dual agonism resets dysregulated macrophage processes in inflammatory bowel disease [J]. *Commun Biol*, 2022, 5: 231.
- [45] Vetuschi A, Pompili S, Gaudio E, et al. PPAR- γ with its anti-inflammatory and anti-fibrotic action could be an effective therapeutic target in IBD [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22: 8839-8848.
- [46] Byndloss MX, Olsan EE, Rivera-Chávez F, et al. Microbiota-activated PPAR- γ signaling inhibits dysbiotic Enterobacteriaceae expansion [J]. *Science*, 2017, 357: 570-575.
- [47] Narváez J. Systemic lupus erythematosus 2020 [J]. *Med Clin (Barc)*, 2020, 155: 494-501.
- [48] Oxer DS, Godoy LC, Borba E, et al. PPAR γ expression is increased in systemic lupus erythematosus patients and represses CD40/CD40L signaling pathway [J]. *Lupus*, 2011, 20: 575-587.
- [49] Liu Y, Luo S, Zhan Y, et al. Increased expression of PPAR- γ modulates monocytes into a M2-like phenotype in SLE patients: an implicative protective mechanism and potential therapeutic strategy of systemic lupus erythematosus [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 579372.
- [50] Ren DF, Zhang J. Single-nucleotide polymorphisms of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma are associated with systemic lupus erythematosus in a Chinese Han population [J]. *Clin Exp Dermatol*, 2016, 41: 541-546.
- [51] Aparicio-Soto M, Montserrat-de la Paz S, Sanchez-Hidalgo M, et al. Virgin olive oil and its phenol fraction modulate monocyte/macrophage functionality: a potential therapeutic strategy in the treatment of systemic lupus erythematosus [J]. *Br J Nutr*, 2018, 120: 681-692.
- [52] Zhao W, Berthier CC, Lewis EE, et al. The peroxisome-proliferator activated receptor- γ agonist pioglitazone modulates aberrant T cell responses in systemic lupus erythematosus [J].

- Clin Immunol, 2013, 149: 119-132.
- [53] Zhao W, Thacker SG, Hodgin JB, et al. The peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonist pioglitazone improves cardiometabolic risk and renal inflammation in murine lupus [J]. J Immunol, 2009, 183: 2729-2740.
- [54] Obreque J, Vega F, Torres A, et al. Autologous tolerogenic dendritic cells derived from monocytes of systemic lupus erythematosus patients and healthy donors show a stable and immunosuppressive phenotype [J]. Immunology, 2017, 152: 648-659.
- [55] Hauser SL, Cree BAC. Treatment of multiple sclerosis: a review [J]. Am J Med, 2020, 133: 1380-1390.e2.
- [56] Vallée A, Lecarpentier Y, Guillevin R, et al. Demyelination in multiple sclerosis: reprogramming energy metabolism and potential PPAR γ agonist treatment approaches [J]. Int J Mol Sci, 2018, 19: 1212.
- [57] Fakan B, Szalardy L, Vecsei L. Exploiting the therapeutic potential of endogenous immunomodulatory systems in multiple sclerosis-special focus on the peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) and the kynurenines [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20: 426.
- [58] Schmidt S, Moric E, Schmidt M, et al. Anti-inflammatory and antiproliferative actions of PPAR-gamma agonists on T lymphocytes derived from MS patients [J]. J Leukoc Biol, 2004, 75: 478-485.
- [59] Xu J, Drew PD. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonists suppress the production of IL-12 family cytokines by activated glia [J]. J Immunol, 2007, 178: 1904-1913.
- [60] Vallée A, Vallée JN, Guillevin R, et al. Interactions between the canonical Wnt/beta-catenin pathway and PPAR gamma on neuroinflammation, demyelination, and remyelination in multiple sclerosis [J]. Cell Mol Neurobiol, 2018, 38: 783-795.
- [61] Giacoppo S, Soundara Rajan T, De Nicola GR, et al. Moringin activates Wnt canonical pathway by inhibiting GSK3 β in a mouse model of experimental autoimmune encephalomyelitis [J]. Drug Des Devel Ther, 2016, 10: 3291-3304.
- [62] Zhang Y, Li X, Ciric B, et al. A dual effect of ursolic acid to the treatment of multiple sclerosis through both immunomodulation and direct remyelination [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2020, 117: 9082-9093.
- [63] Perelas A, Silver RM, Arrossi AV, et al. Systemic sclerosis-associated interstitial lung disease [J]. Lancet Respir Med, 2020, 8: 304-320.
- [64] Ruzehaji N, Frantz C, Ponsoye M, et al. Pan PPAR agonist IVA337 is effective in prevention and treatment of experimental skin fibrosis [J]. Ann Rheum Dis, 2016, 75: 2175-2183.
- [65] López-Isac E, Bossini-Castillo L, Simeon CP, et al. A genome-wide association study follow-up suggests a possible role for PPARG in systemic sclerosis susceptibility [J]. Arthritis Res Ther, 2014, 16: R6.
- [66] Marangoni RG, Korman BD, Allamore Y, et al. A candidate gene study reveals association between a variant of the peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR- γ) gene and systemic sclerosis [J]. Arthritis Res Ther, 2015, 17: 128.
- [67] Ghosh AK, Bhattacharyya S, Lakos G, et al. Disruption of transforming growth factor beta signaling and profibrotic responses in normal skin fibroblasts by peroxisome proliferator-activated receptor gamma [J]. Arthritis Rheum, 2004, 50: 1305-1318.
- [68] Napimoga MH, Clemente-Napimoga JT, Machabanski NM, et al. The 15d-PGJ2 hydrogel ameliorates atopic dermatitis through suppression of the immune response [J]. Mol Med Rep, 2019, 19: 4536-4544.
- [69] Wei J, Zhu H, Komura K, et al. A synthetic PPAR- γ agonist triterpenoid ameliorates experimental fibrosis: PPAR- γ -independent suppression of fibrotic responses [J]. Ann Rheum Dis, 2014, 73: 446-454.
- [70] Aiyegbusi O, McGregor L, McGeoch L, et al. Renal disease in primary Sjögren's syndrome [J]. Rheumatol Ther, 2021, 8: 63-80.
- [71] Varga T, Nagy L. Nuclear receptors, transcription factors linking lipid metabolism and immunity: the case of peroxisome proliferator-activated receptor gamma [J]. Eur J Clin Invest, 2008, 38: 695-707.
- [72] Li X, Xu B, Wang Y, et al. Anti-inflammatory effect of peroxisome proliferator-activated receptor- γ (PPAR- γ) on non-obese diabetic mice with Sjogren's syndrome [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2014, 7: 4886-4894.
- [73] Vakrakou AG, Polyzos A, Kapsogeorgou EK, et al. Impaired anti-inflammatory activity of PPAR γ in the salivary epithelia of Sjögren's syndrome patients imposed by intrinsic NF- κ B activation [J]. J Autoimmun, 2018, 86: 62-74.
- [74] Katsiogiannis S, Tenta R, Skopouli FN. Autoimmune epithelitis (Sjögren's syndrome); the impact of metabolic status of glandular epithelial cells on auto-immunogenicity [J]. J Autoimmun, 2019, 104: 102335.
- [75] Kyritsi EM, Kanaka-Gantenbein C. Autoimmune thyroid disease in specific genetic syndromes in childhood and adolescence [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2020, 11: 543.
- [76] Bufalo NE, Dos Santos RB, Rocha AG, et al. Polymorphisms of the genes CTLA4, PTPN22, CD40, and PPARG and their roles in Graves' disease: susceptibility and clinical features [J]. Endocrine, 2021, 71: 104-112.
- [77] Cheng AM, Yin HY, Chen A, et al. Celecoxib and pioglitazone as potential therapeutics for regulating TGF- β -induced hyaluronan in dysthyroid myopathy [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2016, 57: 1951-1959.
- [78] Ferrari SM, Ragusa F, Paparo SR, et al. Differential modulation of CXCL8 versus CXCL10, by cytokines, PPAR-gamma, or PPAR-alpha agonists, in primary cells from Graves' disease and ophthalmopathy [J]. Autoimmun Rev, 2019, 18: 673-678.