

学校编码: 10384

密级

学号: 24520111153402

厦 门 大 学

硕 士 学 位 论 文

PPAR- α 激动剂对 PAN 诱导肾小球足细胞
损伤的保护作用

The protective effect of PPAR- α agonist on PAN-induced
podocyte injury

岳晓阳

指导教师姓名: 邹军 教授

专业名称: 药理学

论文提交日期: 2014 年 4 月

论文答辩日期: 2014 年 5 月

2014 年 5 月

厦门大学学位论文原创性声明

本人呈交的学位论文是本人在导师指导下,独立完成的研究成果。本人在论文写作中参考其他个人或集体已经发表的研究成果,均在文中以适当方式明确标明,并符合法律规范和《厦门大学研究生学术活动规范(试行)》。

另外,该学位论文为()课题(组)的研究成果,获得()课题(组)经费或实验室的资助,在()实验室完成。(请在以上括号内填写课题或课题组负责人或实验室名称,未有此项声明内容的,可以不作特别声明。)

声明人(签名):

年 月 日

厦门大学学位论文著作权使用声明

本人同意厦门大学根据《中华人民共和国学位条例暂行实施办法》等规定保留和使用此学位论文，并向主管部门或其指定机构送交学位论文（包括纸质版和电子版），允许学位论文进入厦门大学图书馆及其数据库被查阅、借阅。本人同意厦门大学将学位论文加入全国博士、硕士学位论文共建单位数据库进行检索，将学位论文的标题和摘要汇编出版，采用影印、缩印或者其它方式合理复制学位论文。

本学位论文属于：

1. 经厦门大学保密委员会审查核定的保密学位论文，于 年 月 日解密，解密后适用上述授权。

2. 不保密，适用上述授权。

（请在以上相应括号内打“√”或填上相应内容。保密学位论文应是已经厦门大学保密委员会审定过的学位论文，未经厦门大学保密委员会审定的学位论文均为公开学位论文。此声明栏不填写的，默认为公开学位论文，均适用上述授权。）

声明人（签名）：

年 月

摘要

目的:探究非诺贝特对 PAN 诱导肾小球足细胞损伤的作用及作用机制。方法:将 18 只 8 周龄 SD 雌性大鼠随机分为三组 (n=6)。PAN 模型组和非诺贝特组一次尾静脉注射 PAN 65mg/mg, 空白对照组注射生理盐水, PAN 注射后第一天, 非诺贝特组灌胃非诺贝特 40mg/ (kg · d), 空白对照组和 PAN 模型组灌胃等体积溶剂。分别于 D0、D6、D10 收集 24 小时尿样, 采用 Bradford 法测定大鼠 24h 尿蛋白含量。PAN 注射后 10 天杀死大鼠, 收集肾小球样本。利用 Western blotting 和 Real-Time PCR 检测肾小球足细胞损伤标记物的表达和凋亡相关基因、骨架蛋白以及裂隙膜蛋白基因转录活性。结果: 注射 PAN 后第 10 天, 24h 尿蛋白含量较第 0 天显著上升, 足细胞损伤标记物 desmin 基因水平和蛋白表达明显增加, 足细胞骨架蛋白和裂隙膜蛋白的转录活性明显增加, Cx-43 基因蛋白水平明显增加, 线粒体凋亡通路和 TGF- β /Smad 通路转录水平显著上调。非诺贝特处理能够显著降低 PAN 引起的尿蛋白, 改善 PAN 对足细胞的损伤作用; 显著抑制凋亡通路的转录活性, 减少 Cx-43 的转录和表达, 降低骨架蛋白和裂隙膜蛋白的转录活性。结论: PPAR- α 的激活能够改善 PAN 诱导的肾小球足细胞损伤, 其作用机制与抑制凋亡通路有关。

关键词: 足细胞损伤 PPAR- α 激动剂 凋亡通路

Abstract

Objective: To investigate the function of fenofibrate on PAN-induced podocyte injury. **Method:** 18 weeks old SD female rats were randomly assigned into 3 groups (n=6). Mice in PAN group and fenofibrate treated group received a single intravenous injection of PAN (65 mg / kg), while those in control group received equal volume of saline. Mice in fenofibrate treated group received 40 mg / (kg d) of fenofibrate (intra-gastric administration) at day 1 after PAN injection, while those in PAN group and control group received equal volume of vehicle. 24 hours urine samples from all groups were collected in day 0 (1 day before PAN injection), day 6, day 10. The 24 hours urine protein was detected by Bradford Assay. All the rats were sacrificed 10 days after the induction of podocyte injury, glomerulus samples were collected. The expression of podocyte injury marker and transcription level in apoptosis, podocyte cytoskeleton protein, slit diaphragm protein were evaluated by western blotting and real-time PCR. **Result:** Compared with the control group, 10 days after injection of PAN, 24 hours urine protein was obviously increased, the expression and transcription level of podocyte injury marker desmin, apoptosis, gap junction Cx-43, podocyte cytoskeleton protein, slit diaphragm protein were upregulated greatly, but those were significantly lower in fenofibrate treated group as compared with those in PAN group. **Conclusion:** PPAR- α agonist fenofibrate can ameliorate PAN-induced glomerulus podocyte injury, the mechanism involved may be associated with inhibition of the mitochondria apoptosis and TGF- β /Smad pathway.

Key Words: Podocyte injury; PPAR- α agonist; Apoptosis pathway

目录

摘要	I
Abstract	II
第一章前言	1
1.1 局灶节段性肾小球硬化(FSGS).....	1
1.2 足细胞.....	3
1.3 PPAR- α	5
1.4 非诺贝特.....	8
1.5 线粒体凋亡途径.....	10
1.6 TGF- β /Smad 通路.....	11
1.7 足细胞功能相关蛋白.....	12
1.7.1 足细胞骨架蛋白.....	12
1.7.2 足细胞裂孔隔膜蛋白.....	14
1.8 实验介绍.....	16
第二章实验材料和方法	17
2.1 实验材料.....	17
2.1.1 实验动物.....	17
2.1.2 实验试剂.....	17
2.1.3 实验设备及耗材.....	18
2.1.4 实验试剂的配置.....	18
2.2 实验方法.....	21
2.2.1 动物模型制备及分组.....	21
2.2.2 实验手术器械的准备.....	21
2.2.3 肾脏的收集.....	21
2.2.4 组织的包埋与冰冻.....	22
2.2.5 冰冻切片的制备.....	22
2.2.6 HE 染色.....	22
2.2.7 免疫荧光.....	23

2.2.8 肾小球收集.....	24
2.2.9 24h 尿蛋白收集.....	24
2.2.10 蛋白质提取.....	25
2.2.11 蛋白浓度检测 (Bradford 法)	25
2.2.12 Western Blotting	25
2.2.13 组织样本总 mRNA 的提取.....	26
2.2.14 mRNA 逆转录.....	27
2.2.15 PCR.....	28
2.2.16 Real Time PCR	28
2.2.17 数据统计分析.....	29
第三章结果	30
3.1 PPAR- α 激动剂非诺贝特对 24h 尿蛋白水平的影响.....	30
3.2 PPAR- α 激动剂非诺贝特对足细胞功能相关基因的影响.....	33
3.2.1 细胞骨架相关蛋白.....	33
3.2.2 足突裂孔隔膜相关蛋白.....	34
3.3 PPAR- α 激动剂对缝隙连接蛋白 Cx-43 的影响.....	35
3.4 PPAR- α 激动剂非诺贝特对凋亡相关基因的影响.....	36
3.4.1 线粒体凋亡通路.....	36
3.4.2 TGF- β /Smad-7 通路.....	37
3.5 其他结果.....	38
第四章讨论	42
附录.....	45
参考文献.....	47
致谢.....	58

Table of Contents

Abstract in Chinese	I
Abstract in English	II
Chapter 1 Introduction	1
1.1 Focal segmental glomerulous sclerosis (FSGS)	1
1.2 Podocyte	3
1.3 PPAR-α	5
1.4 Fenofibrate	8
1.5 Mitochondrial pathway of apoptosis	10
1.6 TGF-β/Smad pathway	11
1.7 Function-related proteinin podocyte	12
1.7.1 cytoskeletal protein	12
1.7.2 Split diaphragm protein.....	14
1.8 Research introduction	16
Chapter 2Materials and methods	17
2.1 Materials	17
2.1.1 Animal.....	17
2.1.2 Reagent	17
2.1.3 Equipment.....	18
2.1.4 Reagent preparation	18
2.2 Methods	21
2.2.1 Induction of animal model	21
2.2.2 Preparation of surgical instruments	21
2.2.3 Collection of renal sample	22
2.2.4 Embedding and freezing	22
2.2.5 Preparation of sample slices.....	22
2.2.6 Histochemistry staining	22
2.2.7 Immunofluorescence.....	23

2.2.8 Collection of glomeruli	24
2.2.9 24h urine protein	24
2.2.10 Extraction of protein	25
2.2.11 Detection of protein concentration (Bradford assay)	25
2.2.12 Western Blotting	25
2.2.13 Extraction of total mRNA from glomeruli	26
2.2.14 Transcription of mRNA	27
2.2.15 Polymerase Chain Reaction(PCR)	28
2.2.16 Real Time PCR	28
2.2.17 Statistic	29
Chapter 3 Results	30
3.1 The effect of PPAR-α agonist on urine protein level	30
3.2 The effect of PPAR-α agonist on function-related protein	33
3.2.1 cytoskeletal protein	33
3.2.2 Split diaphragm protein	34
3.3 The effect of PPAR-α agonist on gap junction protein Cx-43	35
3.4 The effect of PPAR-α agonist on pathway of apoptosis	36
3.4.1 Mitochondrial pathway of apoptosis	36
3.4.2 TGF- β /Smad-7 pathway	37
3.5 Other results	38
Chapter 4 Discussion	42
Appendix	45
Reference	47
Acknowledgement	58

第一章 前言

1.1 局灶节段性肾小球硬化 (FSGS)

局灶节段性肾小球硬化 (focal segmental glomerular sclerosis, FSGS) 是多种肾脏疾病发展的共同结局。疾病表现为部分 (局灶) 肾小球和 (或) 肾小球部分毛细血管袢 (节段) 发生病变, 其中蛋白尿、肾病综合征是其突出的临床表现。病变首先累及肾皮质深层的髓旁肾小球, 早期就可以出现明显的肾小管-间质病变, 疾病呈慢性进行性过程, 最终发生慢性肾功能衰竭。

在光镜下, 肾小球病变呈局灶性 (仅累及部分肾小球)、节段性 (受累肾小球的节段小叶硬化) 分布。各个肾小球的病变程度轻重不一, 节段性硬化的范围亦不相同, 一般肾皮质深层髓旁肾单位的肾小球节段硬化出现最早、也最明显。硬化处组织 PAS 染色强阳性, 嗜银, 受损肾小球毛细血管袢的内皮下和塌陷的毛细血管袢可见透明样变的物质, 即所谓的“透明滴”。节段硬化的肾小球内可见泡沫细胞 (单核巨细胞吞噬低密度脂蛋白形成), 并可见节段袢与邻近的囊壁粘连。炎性细胞常聚集在节段硬化处。未硬化的肾小球病变轻微或呈弥漫性系膜基质增生改变。硬化肾小球比例较高时, 相对完好的肾小球将会发生代偿性增大。

电镜下的观察结果进一步显示, 肾小球上皮细胞呈广泛的足突融合, 这种融合病变不仅见于光镜下有节段硬化的肾小球, 也出现于基本正常的肾小球。此外可见系膜基质 (基膜样物质) 增多, 系膜区、系膜旁区偶尔内皮下可见细颗粒状电子致密物沉积。肾小球节段硬化处 GBM 扭曲、增厚, 毛细血管袢闭锁、塌陷, 有时节段袢分层, 病变后期, 硬化处无细胞结构, 进展为非特异性瘢痕并与囊壁粘连 [1, 2]。

此外, 免疫学检测结果显示, IgM、c3、C1q 呈不规则颗粒状、团块状或结节状在节段硬化的肾小球毛细血管袢沉积, 少见 IgG 沉积。未硬化的肾小球通常阴性, 或在系膜区见 IgM、C3 沉积, 偶尔在节段血管袢沉积。肾小球足细胞和肾小管上皮细胞胞浆则非特异性免疫球蛋白和 (或) 补体阳性。

从病理角度可将 FSGS 分为五种: 顶部型、塌陷型、经典型和门周型、细胞型、

^[3]。顶部型 FSGS：在外周祥最靠近近端小管起点的部至少出现一个节段病变则为顶部型 FSGS，其主要临床表现为突发性的肾病综合征。治疗之后，这种 FSGS 病理类型预后良好，较少出现小管间质损伤，激素治疗更敏感，肾功能维持良好。塌陷型 FSGS：至少 1 个节段祥塌陷出现于单个肾小球中，同时伴有脏层上皮细胞肥大和增生则塌陷型 FSGS。激素不敏感、肾病综合征和肾功能不全是其主要临床表现^[3]。这种类型 FSGS 一般都是特发性，其他病因包括细小病毒感染、HIV 病毒等病毒感染以及少数遗传性疾病也是其致病原因。经典型和门周型 FSGS：经典型 FSGS 在这五种病理类型中最为常见^[4]，是其他几种 FSGS 的发展的共同结果。肾小球门周的变性和硬化是门周型 FSGS 的典型特征^[3]。该类型的 FSGS 多见于继发因素引起的 FSGS 以及一些特发性的病例。关于经典型 FSGS 和门周型 FSGS 的发病机制，现在已有多个研究证实足细胞丢失是关键因素。

已有研究表明，局灶性节段性肾小球硬化是一种以足细胞损伤为特征的肾小球硬化疾病，足细胞损伤或丢失在 FSGS 的启动和发展中起关键性作用^[5]。多种病理因素，例如过高的血糖、氧化应激、血流动力学异常，均能够影响正常足细胞的生物特性，对足细胞产生损伤。损伤同时，足细胞会产生促细胞外基质生长因子，促使细胞外基质聚积，最终加速肾小球硬化和终末期肾病的疾病进程。

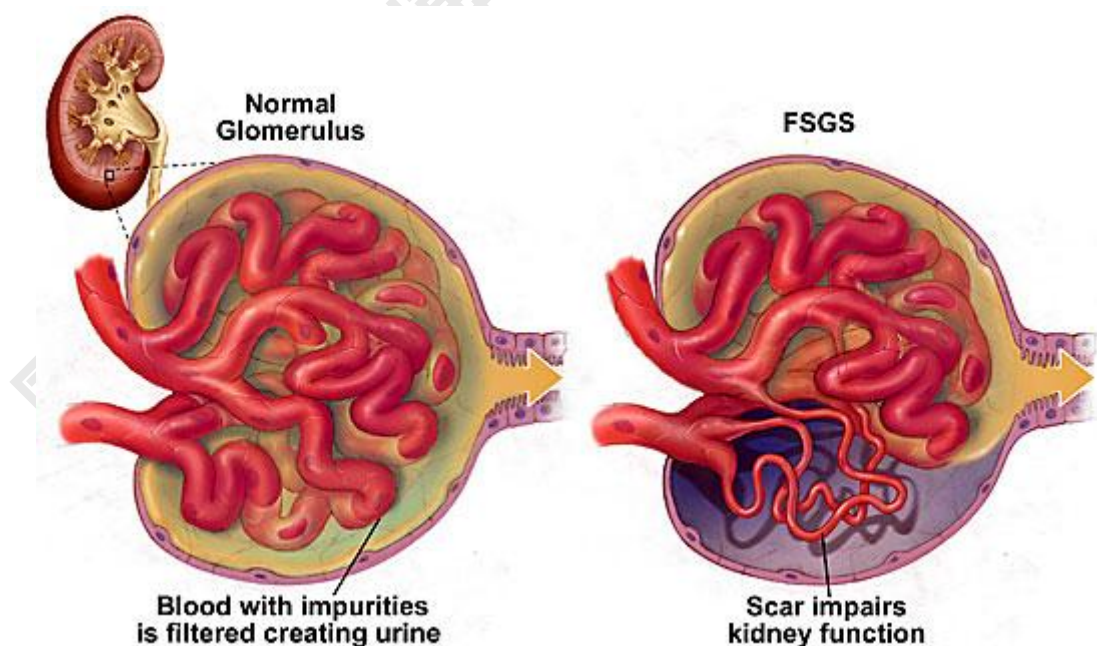


图 1.1 FSGS 示意图

1.2 足细胞

足细胞是一种高度分化的终末期上皮细胞,位于肾小球基底膜(GBM)的最外层,连同基底膜和毛细血管内皮细胞共同构成肾小球滤过屏障,对稳定肾小球毛细血管,维持肾小球滤过屏障的功能具有十分重要的作用,是维持肾小球滤过膜结构和功能的主要细胞之一^[6]。足细胞有着独特的结构,它可以分成三部分:细胞体、初级突起和次级突起,趾状的次级突起又叫足突(FP)。FP与FP犬牙交错形成了肾小球滤过屏障中一个非常重要的结构——拉链状的裂孔隔膜(SD),SD对维持FP的完整性非常重要,同时也是防止蛋白质丢失的一个重要的屏障^[7]。此外,覆盖于足细胞表面的唾液酸糖蛋白是维持肾小球滤过膜电荷选择性的重要基础^[8]。

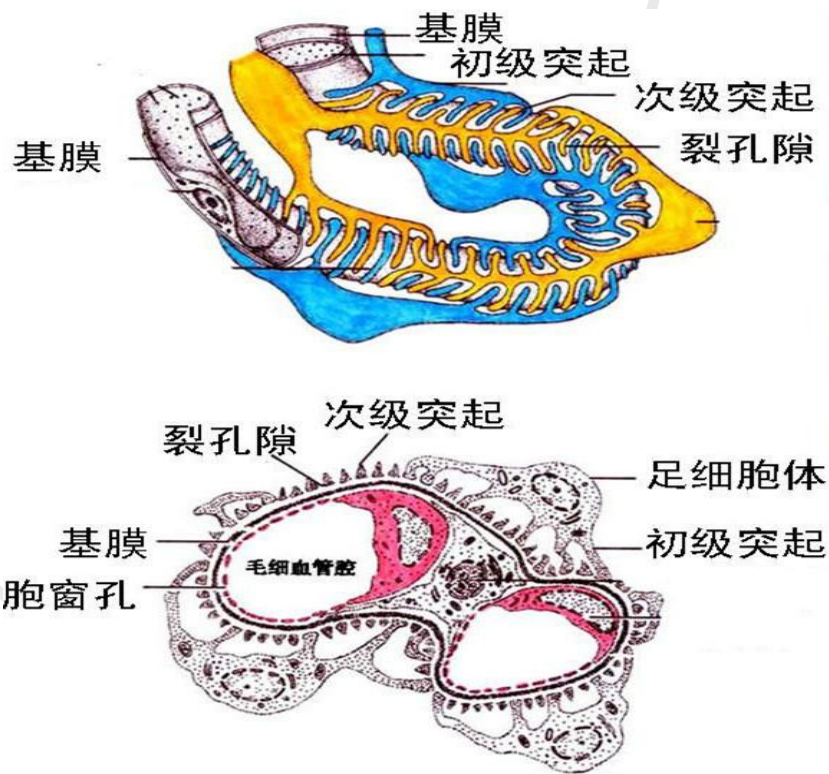


图 1.2 足细胞示意图

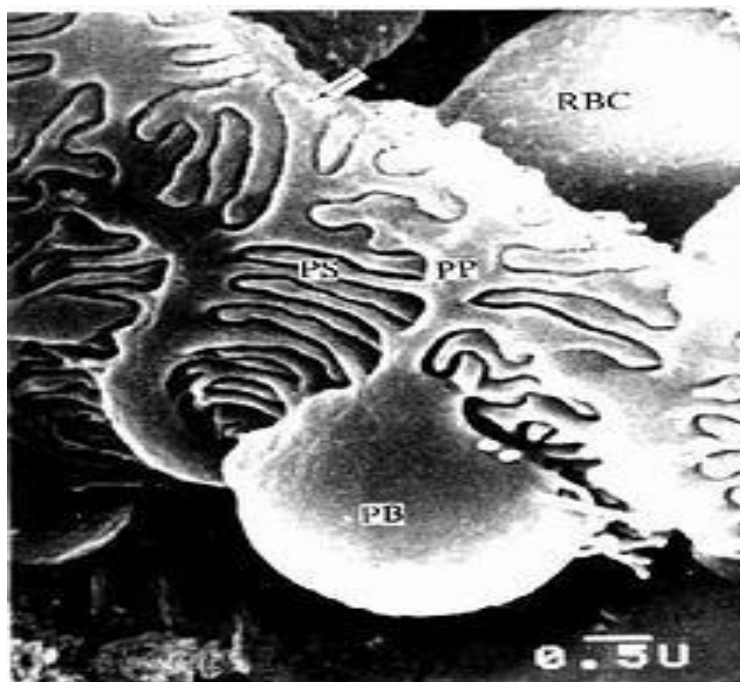


图 1.3 足细胞示意图（电子显微镜图像）

足细胞是一种高度分化的成熟细胞，因此其增生能力十分有限。当足细胞受到损伤时，会造成肾小球内足细胞数量减少，引起肾小球硬化^[9]。在这个过程中，剩余的足细胞由于缺乏增生能力而不能通过增殖产生新的足细胞，造成基底膜没有足细胞包被而裸露，裸露区域的毛细血管袢由于静水压的存在而逐渐膨胀，扩张的毛细血管袢导致裸露的基底膜和鲍曼囊接触，从而诱导了粘连的形成^[10]，然后大量蛋白渗出形成毛细血管袢透明变性进而发展为瘢痕，最终肾小球硬化产生。

在导致足细胞损伤的多种原因中，常见的因素主要有四种：肾小球内活性氧簇(ROS)：研究表明^[11]，足细胞内活性氧簇的表达增加在足细胞损伤的发病机制中起着重要作用。活性氧簇一方面能够对足细胞产生损伤作用，另一方面，可以通过上调足细胞 NADPH 氧化酶的活性，进而产生更多的活性氧簇，从而导致足细胞损伤的加剧^[12]。活性氧簇介导足细胞损伤的机制与改变基质和黏附分子和肾小球基底膜IV型胶原结构有关。此外，活性氧簇还可诱导抑制因子-1(PAI-1)表达上调和释放。

血管紧张素 II (Ang II)：Ang II 对足细胞具有明显损伤作用，它不但可以增加肾小球内毛细血管袢的压力，使足细胞拉伸，导致足细胞结构发生改变，还能够直接损伤肾小球滤过屏障。Chen 等^[13]的研究显示血管紧张素 II 可以促使足细胞产生 IV 型胶原，引起 ECM 的积聚，使基底膜增厚，最终导致蛋白尿的产生。此外，血管

紧张素 II 还能够改变裂孔隔膜蛋白的构象, 增加肾小球对大分子物质的通透性。

药物: 氨基核苷嘌呤霉素肾病模型 (PAN) 表现为大量蛋白尿, 并逐渐发展为局灶性肾小球硬化, 足细胞丢失是该模型的典型特征, 丢失的部位即发生肾小球硬化, 丢失足细胞的数量越多, 则硬化的程度越严重。在体外实验中, 阿霉素和氨基核苷嘌呤霉素能够显著下调未分化足细胞细胞的骨架蛋白的表达, 例如微管蛋白 (β -tubulin)、波形蛋白 (vimentin)、层粘蛋白 (laminin)、角蛋白 (keratin) 及肌动蛋白。研究显示, 氨基核苷嘌呤霉素还能够降低 $\alpha 3$ 和 $\beta 12$ 整合素 mRNA 和蛋白的表达, 抑制足细胞的粘附能力, 但并不影响细胞存活或 DNA 的合成^[14]。

高糖: 高血糖可通过蛋白激酶 C 及细胞外信号调节激酶引起血管内皮生长因子和 $\alpha 3$ IV 型胶原的合成增加, 使 db/db 鼠肾皮质的 TGF- β II 型受体的表达上调, 增加肾小球对大分子的通透性。研究发现, 在高糖环境下 P38 MAPKs 信号通路产生活化, 引起 ECM 的合成增加, 上调终末糖基化产物 (AGEs) 的表达, 而 AGEs 的蓄积则能够引起系膜基质增生和基底膜增厚, 引起蛋白尿^[15]。此外, Wendt 等^[16]在 DN 的研究显示, 终末糖基化产物作用于足细胞表面的相应受体后, 足细胞的血管内皮生长因子表达显著增强、转化生长因子的分泌增加, 导致蓄积的基质增加, 最终引起肾小球硬化的发生。

综上所述, 足细胞的数目是决定肾小球发生硬化的关键因素, 肾小球内足细胞数量的不足将会引起慢性肾功能不全。已有研究证实, 随着年龄增加, 肾小球硬化发生以及严重程度与足细胞的数量有密切关系。肾小球硬化过程在足细胞数量减少 10%~20% 时即启动, 足细胞减少的数目越多, 肾小球硬化以及蛋白尿就越严重。此外, Pagtalunan 等^[17]在糖尿病肾病的临床研究结果显示, 临床表现有大量蛋白尿的糖尿病肾病患者足突细胞丢失相比少量尿蛋白的 DN 患者更为明显, 但系膜细胞和内皮细胞的数目无显著变化。其他类型的糖尿病肾病研究中也得出了类似结论^[18]。

1.3 PPAR- α

1990 年 Issemann 等首先发现了一种新的甾体激素受体, 它被一类过氧化物酶体增殖剂 (peroxisome proliferators, PP) 激活, 而被命名为 PP 激活受体

(peroxisome proliferators activated receptor, PPAR)^[19]。PPAR 分为 PPAR α 、 β (δ) 和 γ 三种亚型。与其它甾体激素受体超家族成员一样, PPAR 有 6 个区域 (A-F)、3 个功能结构域。位于受体分子中部的 C 区是 DNA 结合区 (DBD), 羧基端的 E/F 区是配基结合区 (LBD), LBD 在激素信号转换成转录激活信号过程中发挥重要作用, 氨基端的 A/B 是调节区, PPAR γ 的活化可被 M A P K 介导的 A/B 区的一个丝氨酸残基的磷酸化而降低, 而 PPAR α 的磷酸化可正调节受体-配体的亲和力^[20, 21]。

PPAR α 是第一个被鉴别出来的亚型, PPAR- α 在心肌细胞和糖异生器官 (如肝、肠、肾皮质等) 表达水平较高。其被相应的配体激活后, 与视黄酸 X 受体 (RXR) 形成异二聚体, 再与靶基因的过氧化物酶体增殖因子作用元件 (PPRE) 作用, 共同调控下游靶基因的转录。许多与脂质代谢有关的基因都含有 PPRE, 例如编码与脂肪酸转运氧化过程相关的乙酰辅酶合成酶乙酰辅酶氧化酶的基因^[22]。

PPAR- α 的生理功能十分广泛, 除主要参与激活体内脂肪酸的代谢, 糖原氨基酸和酮体的合成, 在炎症反应、免疫反应也发挥重要作用。许多疾病如心血管、肾脏、肥胖、糖尿病、肿瘤以及炎症性疾病与 PPAR- α 也有密切联系^[20]。

PPAR- α 与动脉粥样硬化: PPAR- α 的抗动脉粥样硬化作用主要是通过阻遏 MCP-1 (PPAR- α 依赖的对 C 反应蛋白诱导的单核细胞趋化蛋白)、ET-1 (内皮素-1) 的表达, 抑制 IL-1 诱导的 IL-6 释放, 以及脂多糖 (LPS) 诱导的血管细胞黏附分子-1 (VCAM-1) 表达而产生^[23]。同时, PPAR- α 激动剂可通过延缓 T 淋巴细胞的激活而减低动脉粥样硬化病人血清中 IFN- γ 的含量^[24]。此外, PPAR- α 在控制巨噬细胞的胆固醇循环也起到关键性作用, 其可以促进 ApoA2-I 介导的胆固醇排除以及 Niemann-Pick 形式 C 蛋白质的表达, 调节胆固醇从溶酶体到细胞膜的运载体。PPAR- α 在动脉粥样硬化的后来阶段也发挥重要作用, 一方面 PPAR- α 通过对依赖细胞周期素激酶抑制剂 P16 的诱导作用从而抑制 SMC (平滑肌细胞) 的增殖^[25]。另一方面, PPAR- α 能够降解 MMP-9 (细胞外基质通过基质金属蛋白酶), 进而抑制 SMC 的迁移。

PPAR 与肿瘤: PPAR- α 激动剂主要的靶器官是肝脏, 长期服用可导致肝脏的肥大与增生, 肝细胞内过氧化物酶体大量增殖, 脂肪酸代谢过程中关键酶的活性增强, 最终导致鼠肝癌的发生。1993 年 Marsman 等报道了长期服用 PPAR- α 激动

剂 wy-14643 能够增加大鼠患肝癌的风险^[26]。另外,基因敲除小鼠的研究进一步证实长期服用 wy-14643 增加患肝癌的风险与 PPAR- α 呈密切相关关系。但是,在人体内大量的临床病例观察却发现长期服用降脂药非诺贝特的病人并没有增加患肝癌的风险^[27]。有研究报道非诺贝特可以抑制人肝癌细胞株 HePG2 的增殖^[28]。Holland 的课题组从基因芯片的数据中发现 PPAR- α 在人子宫内膜癌的组织中高表达,给予 PPAR- α 激动剂非诺贝特可以显著抑制人体子宫内膜癌株 Ishikawa 的增殖,并引发肿瘤细胞凋亡^[29]。PPAR- α 的抗肿瘤作用可能是由以下几个方面产生:

- (1)、通过抑制 AP-1(转录激活蛋白-1), 下调 Cyclo-oxygenase2, cox-2(环氧化酶-2)及血管内皮生长因子的表达,从而发挥对人结肠癌细胞的抗肿瘤效应^[30]。
- (2)、PPAR- α 的激活可以上调核因子抑制蛋白 I κ B 来抑制 NF- κ B 的活性进而发挥其抗肿瘤的作用^[31];
- (3)、PPAR- α 介导细胞周期和细胞凋亡相关基因的表达,抑制子宫内膜癌细胞由 G1 期向 S 期的转化,并伴有相应的细胞周期素 D1(cyclin D1)的下调,从而达到抑瘤的效果^[32];
- (4)、下调抗凋亡蛋白 Bcl-2、上调凋亡蛋白 Bad 的水平,增加癌细胞的凋亡率^[33];
- (5)、抑制肿瘤血管形成,降低肿瘤细胞、血清和腹水中前列腺素 E₂ 及 VEGF 的水平达到抗肿瘤的作用^[34]。

PPAR 与肾脏疾病:越来越多的研究表明 PPAR α 在肾脏方面也发挥重要的保护作用。有研究^[35, 36]表明,Docosahexaenoic acid, DHA(二十二碳六烯酸)作为 PPAR α 脂肪酸类的激动剂,可明显减少多柔比星和庆大霉素引起的小鼠肾皮质细胞的凋亡,而对于 PPAR α 基因敲除小鼠却无此作用。另有研究^[13]报道,PPAR α 配体-prostaglandin, PGI₂(前列腺素 I₂)可通过清除细胞凋亡相关蛋白 caspase-3 和 caspase-9 以及细胞色素 C,减少活性氧的产生来抑制庆大霉素引起的细胞凋亡,在 siRNA(short interfering RNA, siRNA)的转染实验中,PPAR α 短链干扰 RNA 转染的 NRK252E 细胞中 PPAR α 表达的显著降低,可阻断 PGI₂对庆大霉素诱导凋亡的抑制作用。此外,高表达的 PPAR α 的能够显著上调超氧化物歧化酶以及过氧化氢酶的转录活性,使多柔比星引起的氧化应激受到抑制,同时通过与 NF- κ B 的 p65 亚基相互作用,抑制多柔比星诱导的 NF- κ B 活性升高^[14]。在小鼠糖尿病肾病模型中,PPAR α KO 小鼠的细胞外基质(ECM)较野生型明显增多,炎症因子表达上调,血液中甘油三酯和脂肪酸的水平升高。研究^[37]发现,PPAR α 基因敲除的小鼠,对炎症反应和肾缺血再灌注损伤都更加敏感,而且给予野生型小鼠 PPAR α 激动剂

Degree papers are in the "[Xiamen University Electronic Theses and Dissertations Database](#)". Full texts are available in the following ways:

1. If your library is a CALIS member libraries, please log on <http://etd.calis.edu.cn/> and submit requests online, or consult the interlibrary loan department in your library.
2. For users of non-CALIS member libraries, please mail to etd@xmu.edu.cn for delivery details.

廈門大學博碩士論文摘要庫