

- [22] Alli Z, Ho M, Ackerley C, et al. Characterization of murine Dhx32[J]. *Exp Mol Pathol*, 2007, 83 (1): 115-118.
- [23] Alli Z, Ho M, Abdelhaleem M. Expression of DHX32 in lymphoid tissues[J]. *Exp Mol Pathol*, 2005, 79 (3): 219-223.
- [24] Abdelhaleem M, Sun TH, Ho M. DHX32 expression suggests a role in lymphocyte differentiation[J]. *Anticancer Research*, 2005, 25(4): 2645-2648.
- [25] Huang CL, Liang XM, Huang RX, et al. Up-regulation and clinical relevance of novel helicase homologue DHX32 in colorectal cancer[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2009, 28(1): 28-11.
- [26] Schlegel BP, Starita LM, Parvin JD. Overexpression of a protein function and defects in ploidy and cytokinesis in mammary epithelial cells[J]. *Oncogene*, 2003, 22(7): 983-91.
- [27] Guénard F, Labrie Y, Ouellette G, et al. Genetic sequence variations of BRCA1-interacting genes AURKA, BAP1, BARD1 and DHX9 in French Canadian Families with high risk of breast cancer[J]. *J Hum Genet*, 2009, 54(3): 152-161.
- [28] Zhong X, Safa AR. Phosphorylation of RNA helicase a by DNA-Dependent protein kinase is indispensable for expression of the MDR1 gene product P-glycoprotein in multidrug-resistant human leukemia cells[J]. *Biochemistry*, 2007, 46 (19): 5766-5775.

(收稿日期: 2011-04-09 修回日期: 2011-07-12)

· 综 述 ·

过氧化物酶体增殖因子激活受体 α 激动剂抗肿瘤的研究进展*

刘春妮 综述, 曾锦荣 Δ 审校

(桂林医学院附属医院呼吸内科, 广西桂林 541001)

关键词: 过氧化物酶体增殖因子激活受体; 激动剂; 抗肿瘤; 机制

doi: 10. 3969/j. issn. 1671-8348. 2011. 33. 042

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2011)33-3415-04

1 PPAR α 的结构和特性

PPAR α 是第 1 个被鉴别出来 PPAR 的亚型^[1], 人 PPAR α (NR1C1) 位于 22 号染色体长臂(22q12-q13.1), 长约 93.2 kb, 编码的 mRNA 包含 8 个外显子, 第 1、2 外显子和部分 3 外显子编码 5' 非翻译区, 第 8 外显子的后 232 个碱基编码 3' 非翻译区, 其余的是翻译区, 编码 468 个氨基酸组成的蛋白, 相对分子质量为 55 000。基因结构上有 A、B、C、D、E、F 结构域, 按功能分为 4 个域: A/B 结构域、DNA 结合结构域(C)、铰链结构域(D)和配体结合结构域(E/F)。A/B 结构域、E/F 结构域中分别包含激活功能结构域 1(activation function 1, AF1)、激活功能结构域 2(activation function 2, AF2) 结构域。

PPAR α 与另两种亚型均属于 II 型核受体家族成员, 位于细胞核, 需与另一个 II 型核受体——维 A 酸受体(RXR) 结合形成异二聚体共同调控下游靶基因的转录^[2]。PPAR α /RXR 异二聚体的形成不依赖 PPAR α 的配体, 并能募集辅阻遏物蛋白复合物从而抑制靶基因的转录。当 PPAR α 被相应配体激活后, 结合在异二聚体上的辅阻遏物蛋白复合物被释放出来, 辅激活物复合物即结合到靶基因的启动子区域从而启动转录, 即反式激活机制^[3]。PPAR α /RXR 异二聚体结合的靶基因的部位是位于靶基因启动子区的 2 个相同的拷贝序列 AGG(A/T)CA, 其间被一碱基对隔开, 该序列被称为过氧化物酶体增殖因子作用元件(peroxisome proliferators response element, PPRE), 属于 1 类直接重复序列(direct repeat 1, DR1), 在鼠的脂酰辅酶 A 氧化酶 1 (ACO1) 基因的启动子中首次被阐释^[2-4]。许多与脂类代谢有关的基因都含有 PPPE, 例如与脂类转运、氧化过程相关的乙酰辅酶 A 合成酶或氧化酶的基因, 还有与脂类衍生物相关的细胞色素 P450 脂类氧化酶基

因(CYP4A 与 CYP2C)^[5]。通过调控这些基因的表达, 从而参与脂类代谢, 糖原、氨基酸和酮体的合成, 并通过这些途径来调控细胞的增殖、分化和凋亡。有研究报道 CYP2C 花生四烯酸环氧化酶基因是 PPAR α 介导的抑制肿瘤血管形成作用中的关键靶点^[6]。CYP2C 环氧化酶可将花生四烯酸代谢成 5, 6-, 8, 9-, 11, 12-, 14, 15-环氧二十碳三酸(EETS), 现有的研究表明这些代谢产物能有效通过细胞膜作为细胞内的三酰甘油, 参与生长因子介导的信号转导激活细胞外信号调节蛋白激酶(ERK)、P38 和磷脂酰肌醇-3-激酶, 具有促血管生成的特性^[7]。在啮齿类动物中 PPAR α 配体激活的抗肿瘤作用是通过下调内皮细胞中 CYP2C44 环氧化酶的表达, 降低血浆、血管内皮中 EETS 的水平, 从而抑制肿瘤血管的生成。与此类似, 人的 CYP2C8、CYP2C9 基因与啮齿类动物的 CYP2C44 是同源基因, 它们都参与了 VEGF 介导的促血管生成^[8], 进一步证明了这种酶是 PPAR α 激活的抗肿瘤作用中的靶点。

PPAR α 调控许多靶基因的同时, 其表达也受其他转录因子的调控。研究表明人 PPAR α 在转录水平上受核受体的调控, 如肝细胞核因子 4(HNF4) 和鸡卵清蛋白上游启动子-转录因子 II(COUP-TF II)。在啮齿动物中, PPAR α 的表达还受体内外各种生理条件例如年龄、应激、生长激素、糖皮质激素、胰岛素、瘦素水平等的调控^[9]。在饥饿状态下, 大鼠肝脏中 PPAR α 的表达增加, 进而增强 PPAR α 所调控的分解脂肪酸基因的表达。研究显示 PPAR α 在肝脏、肾脏、肠、心脏、骨骼肌、棕色脂肪组织、肾上腺和胰腺等组织中高表达。PPAR α 蛋白的活性还受翻译后修饰——即磷酸化作用的调控, 这种磷酸化作用通过丝裂原激活蛋白激酶(MAPK) 途径使位于蛋白 N 端 A/B 结构域的第 6、12、21 丝氨酸残基磷酸化, 从而增强 PPAR α 配体

* 基金项目: 广西卫生厅医疗卫生重点科研课题资助项目(重 2010046)。 Δ 通讯作者, Tel: 13607739932; E-mail: Zjr@glmc.edu.cn。

依赖的反式激活机制^[10]。但是 PPAR α 磷酸化的重要性在体内实验中仍未被阐明。PPAR α 介导的转录活性受许多方面的调控,包括有配体激活 PPAR α 的能力、PPAR α 表达水平的调控、与 RXR 结合形成异二聚体的调控、PPAR α 调控的靶基因的表达水平及其启动子区的种类差异、PPAR α 介导的反式激活所需的辅激活物的表达水平的调控。

2 PPAR α 配体及其功能

PPAR α 配体(又称为激动剂)可分为两类:外源合成的配体和内源性的生物分子配体。内源性或天然配体包括许多饱和、不饱和脂肪酸,例如油酸、软脂酸、亚油酸、花生四烯酸等,另外,还包括通过脂加氧酶或细胞色素 P450 环氧化酶催化脂肪酸生成的衍生物或代谢物,如白三烯(LTB₄)、8S-羟基二碳四烯酸(8S-HETE)等。

然而,PPAR α 最终有效的配体可能在脂肪酸代谢和新的脂肪酸合成的过程中产生^[11]。研究表明,内源性 PPAR α 的配体降解代谢所必需的酶有脂酰辅酶 A 氧化酶(ACOX1)、烯酰辅酶 A 水化酶(L-PBE/MFP)、D-3-羟烷基辅酶 A(D-PBE/MFP2)和固醇运载蛋白,在 ACOX1 基因缺陷的动物体内脂酰辅酶 A 不能进入 β 氧化途径而作为有效激活 PPAR α 的配体;而 PPAR α 的配体的产生需要脂肪酸合成酶(FAS)、脂酰辅酶 A 合成酶(FACS)和某些脂加氧酶^[11-12]。PPAR α 对于普通长链脂肪酸的辅酶 A 硫酯表现出高的亲和力,长链和支链脂肪酸的辅酶 A 硫酯比游离的脂肪酸更能成为 PPAR α 潜在的配体。但在脂酰辅酶 A 合成酶基因被破坏或肾上腺脑白质营养不良蛋白基因(X-ALD)缺陷的小鼠中,不能把脂肪酸转化为脂酰辅酶 A 从而为 β 氧化提供底物和 PPAR α 的配体。如果在体内长链脂肪酸是有效激活 PPAR α 的配体,那么在 X-ALD 和脂酰辅酶 A 缺乏的小鼠中 PPAR α 靶基因应该会增加,但是,在这些酶缺乏的肝脏组织中并没有出现该情况,表明体内脂肪酸不是 PPAR α 的直接配体^[13]。另外,通过给予超负荷的高脂饮食也不能诱导肝组织过氧化物酶体增殖的事实也表明脂肪酸并不是 PPAR α 有效的配体。

PPAR α 外源合成的配体中主要有贝特类药物,PPAR α 是该类药的一个作用靶点,其降血脂效果明显且不良反应小^[14],安全性得到大量临床数据的证明。非诺贝特、氯贝丁酯、吉非贝齐、苯扎贝特、环丙贝特、降脂平、匹立尼酸(WY14643)等属于该类药,主要是增强脂类吸收、分解代谢从而降低血浆中三酰甘油和 VLDL 的水平,同时通过增加肝脏中载脂蛋白 A-I、A-II 的产生从而增加血浆中 HDL-C 的水平。近年来人们合成越来越多新的 PPAR α 配体,研究表明这类药物除了传统的降血脂作用外,还有许多潜在的治疗作用,比如抗动脉粥样硬化、缺血再灌注损伤、炎症反应、抑制血管的生成、抑制肿瘤细胞的增殖等^[15-18],特别是 PPAR α 激动剂的抗肿瘤作用逐渐受到关注,提示其可能成为一种高效、低毒的抗肿瘤药物。PPAR α 外源合成的配体还包括了一类环境污染物,如工业生产聚氯乙烯所用的邻苯二甲酸盐(DEHP/DEHA)、某些除草剂、杀虫剂、白三烯受体拮抗剂等,但这类污染物对人体健康影响仍不太清楚。

3 PPAR α 激动剂的抗肿瘤机制的研究

在啮齿类动物中,长期给予 PPAR α 激动剂会导致以 PPAR α 依赖性的方式介导的细胞周期素依赖性蛋白激酶的表达增加、DNA 复制的增加、肝脏肿大和肝癌的发生,但在临床上长期服用贝特类降脂药(PPAR α 激动剂)的患者并没有增加患肝癌的风险。这类药物在种属间的巨大差异可能与鼠和人

的肝细胞内 PPAR α 表达水平不同,与 RXR 形成的异二聚体的水平不同,PPAR α 介导的反式激活所需的某些辅助激活因子的表达不同,PPAR α 下游所调控的靶基因表达和活性不同及其启动子区的 PPRE 不同等因素有关^[19]。从 2002 年开始有关 PPAR α 激动剂抗肿瘤的活性逐渐受到关注。随后一系列研究证实 PPAR α 激动剂对人体子宫内膜癌细胞、卵巢癌细胞、结肠癌细胞、黑色素瘤细胞、乳腺癌和肺癌细胞等均有不同程度的抗肿瘤活性^[20-23]。

随着研究的进一步深入,PPAR α 激动剂的抗肿瘤机制可从以下几方面进行阐述:(1)PPAR α 激动剂可介导肿瘤细胞的凋亡,是通过介导细胞凋亡相关基因的表达。细胞凋亡(apoptosis)则是指在特定时空发生的、受机体严密调控的细胞“自杀”现象,与细胞恶性增殖和分化受阻一样,细胞凋亡异常在大多数恶性肿瘤的发病学上占有重要的地位。天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶(cysteine-containing aspartate-specific proteases,caspase)是一个与细胞凋亡紧密相关的家族,最先是在对线虫的研究中发现的,目前该家族中有 14 个成员被克隆出来。由于 caspase 可以自我活化并相互激活,因此凋亡过程一旦触发,即呈级联放大效应,在蛋白酶级联反应中,caspase-3 处于核心位置,激活 caspase-3 后,导致级联反应放大,最终使细胞走向死亡,因此 caspase-3 被称为死亡蛋白酶。有报道 PPAR α 激动剂非诺贝特激活 PPAR α 后通过 PI3K/Akt 信号通路能下调胰腺癌细胞中存活素的表达,同时上调 caspase-3 的表达^[24],从而起到抗肿瘤的作用。(2)PPAR α 激动剂能调控细胞周期相关基因的表达,从而抑制肿瘤细胞的生长。细胞周期历经 4 个时相:DNA 合成前期(G₁ 期)、DNA 合成期(S 期)、DNA 合成后期(G₂ 期)和有丝分裂期(M 期)。周期蛋白依赖性激酶(cyclin dependent Kinases,CDKs)调控机制是细胞周期机制的核心,细胞周期蛋白(cyclins)是调控 CDKs 活性的最基本成分。Saidi 等^[20]报道 PPAR α 激动剂通过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蛋白 D1(cyclin D1)的下调,从而达到抑瘤的效果。也有研究显示 PPAR α 激动剂非诺贝特能下调套细胞淋巴瘤细胞^[25]、人平滑肌细胞^[26]、肾细胞中 cyclin D1 的表达^[27],从而抑制细胞的生长,但其中非诺贝特如何下调 cyclin D1 的机制仍未清楚。(3)PPAR α 激动剂能抑制肿瘤血管的生成和炎症反应。血管生成和炎症反应是肿瘤生长中的 2 个中心过程,肿瘤微环境通过这 2 个过程影响肿瘤的生长,故这两方面可成为 PPAR α 激动剂抗肿瘤作用的关键。2008 年 Panigrohy 等^[18]在美国科学院院报上发表了非诺贝特有直接抗肿瘤和抑制内皮细胞增殖的作用,也可以间接通过抑制肿瘤细胞分泌 VEGF、成纤维细胞生长因子(FGF)和通过上调血小板反应素(TSP-1)、内皮抑素的表达来抑制肿瘤血管的生成。Ambra 等^[6]报道非诺贝特的抗肿瘤特性是通过下调花生四烯酸环氧化酶基因的表达从而抑制肿瘤血管生成。另外,激活的 PPAR α 能抑制血管炎症反应过程中炎症因子的产生,如白介素-1、细胞间黏附分子-1、内皮细胞黏附分子-1、组织因子、基质金属蛋白酶-9 等,进而起到抗肿瘤的作用。(4)由于核因子- κ B(NF- κ B)可以介导多种促进有丝分裂、血管新生的细胞因子的分泌,大量实验证实 NF- κ B 在肿瘤生长和转移过程中都起着重要作用。有学者提出 PPAR α 激动剂可能通过上调核因子抑制蛋白(I- κ Ba),从而抑制了核因子(NF- κ B)的活性来实现其抗肿瘤效应的^[28]。还有研究报道,PPAR α 激动剂非诺贝特通过抑制 TNF α /NF- κ B 信号轴能有效介导套细胞淋巴瘤细胞的凋亡^[25],具体机制是

通过下调 TNF α 的表达,降低 NF- κ B-P65 蛋白的核易位,抑制 NF- κ B 的 DNA 结合。然而,PPAR α 激动剂在发挥这些抗肿瘤的机制中,其是否只通过 PPAR α 的激活而起作用,目前研究存在以下两种观点。

3.1 PPAR α 依赖性方式 CYP2C 环氧化酶是 PPAR α 调控的靶基因,其催化花生四烯酸生成的代谢物(EETS)可作为促进血管生成的一类脂质^[7]。最近研究发现 PPAR α 激动剂 WY-14643 以 PPAR α 依赖性的方式来抑制肿瘤的发生、发展^[5]。WY-14643,一种选择性的 PPAR α 激动剂,能抑制内皮细胞的增殖和血管的生成,该作用是通过下调血管内皮中环氧化酶 CYP2C 的亚型(包括 CYP2C29、CYP2C40、CYP2C44)的转录,从而减少其蛋白的表达、微粒体 EET 的生物合成和降低血浆中 EETS 的机制。然而,以上这些由 WY-14643 介导的改变在 PPAR α KO(PPAR α ^{-/-})的小鼠模型中缺失,因此表现为 PPAR α 的依赖性。WY-14643 的抗肿瘤作用需要依赖宿主表达有功能的 PPAR α , PPAR α 在宿主非肿瘤组织中的表达是 PPAR α 激动剂发挥肿瘤抑制作用的靶点。以上事实说明了环氧化酶与 PPAR α 的激活存在功能上的相关,PPAR α 配体抑制肿瘤生长和血管生成的特性与血管内皮生长因子受体水平、信号转导、AKT 和 P38 的活性或肿瘤抑制基因 P16INK4a 的表达有关^[29]。

3.2 PPAR α 非依赖性方式——“脱靶”作用 有研究表明在人的血管内皮细胞中非诺贝特可通过 PPAR α 非依赖性的方式发挥作用,Hiromitsu 等^[30]通过微小 RNA 技术干扰人脐静脉内皮细胞 PPAR α 基因后予非诺贝特处理,利用基因芯片分析系统得出,非诺贝特调控的转录数据与 PPAR α 非依赖性的转录数据大多数一致。为进一步证明非诺贝特可通过 PPAR α 非依赖性的方式调控转录的机制,该研究小组构建了动态贝叶斯转录网络(dynamic Bayesian transcriptome networks, DBN)模型,通过计算机系统分析转录网络得出生长分化因子 15(GDF 15)在 PPAR α 非依赖性调控的转录中作为一个枢纽基因,并直接作为下游产物。生长分化因子 15/巨噬细胞抑制因子 1(GDF 15/MIC-1)是一个非常有意义的基因,它是一种转化生长因子 β 家族相关蛋白,在细胞生长、分化、炎症和凋亡过程中发挥作用^[31]。这些与非诺贝特的作用非常相似,也能介导肿瘤细胞的凋亡。GDF15 调控下游约 11 个与细胞凋亡有关的基因的转录从而介导抗肿瘤的作用。在人脐静脉内皮细胞中非诺贝特通过什么机制调控 GDF15 的表达,目前还没研究报道,但有几个研究小组报道了在不同肿瘤细胞系中 PPAR γ 激动剂通过 PPAR γ 非依赖性途径介导 GDF15 的表达。在这过程中有两种分子机制:转录调控和转录后调控。前者,PPAR γ 激动剂介导早期生长反应转录因子 1(EGF-1)的表达并结合在 GDF15 的启动子区;后者,PPAR γ 激动剂抑制 GDF15 RNA 的降解,从而增加 GDF15 的表达。这两种机制中,PPAR γ 激动剂引起细胞外信号调节激酶 1/2(ERK1/2)的磷酸化水平起着重要作用^[32]。非诺贝特在成年大鼠的心室肌细胞中也能介导 ERK1/2 的磷酸化^[33]。由此推测在人血管内皮细胞中 GDF15 可能是非诺贝特的一个新的靶点,通过 PPAR α 非依赖性的 ERK 途径起作用。

4 问题与展望

PPAR α 激动剂抗肿瘤作用及其机制越来越受研究的关注,有望为像肺癌这类恶性肿瘤的治疗寻求一种高效、低毒的药物,为患者减轻痛苦,然而该类药物与传统的化疗药物联合应用是否起到多靶点协同、增效的作用还有待进一步研究。

参考文献:

- [1] Bookout AL, Jeong Y, Downes M, et al. Anatomical profiling of nuclear receptor expression reveals a hierarchical transcriptional network[J]. Cell, 2006, 126(4): 789-799.
- [2] David LM, Vander M, Tatjana D, et al. Profiling of promoter occupancy by PPAR α in human hepatoma cells via ChIP-chip analysis[J]. Nucleic Acids Research, 2010, 38(9): 2839-2850.
- [3] Gervois P, Fruchart JC, Staels B. Drug insight: mechanisms of action and therapeutic applications for agonists of peroxisome proliferator-activated receptors [J]. Nat Clin Pract Endocrinol Metab, 2007, 3(2): 145-156.
- [4] Chandra V, Huang P, Hamuro Y, et al. Structure of the intact PPAR α -RXR- nuclear receptor complex on DNA [J]. Nature, 2008, 456(7220): 350-356.
- [5] Ambra P, Maria RI, Arnaldo EG, et al. Peroxisomal proliferator-activated receptor α -dependent inhibition of endothelial cell proliferation and tumorigenesis[J]. Biochemistry, 2007, 24: 17685-17695.
- [6] Ambra P, Vlad P, Yang SL, et al. The anti-tumorigenic properties of peroxisomal proliferator-activated receptor α are arachidonic acid epoxygenase-mediated [J]. Bio Chemis, 2010, 285(17): 12840-12850.
- [7] Pozzi A, Macias PI, Abair T, et al. Characterization of 5, 6- and 8,9-epoxyeicosatrienoic acids (5,6- and 8,9-EET) as potent in vivo angiogenic lipids [J]. Biol Chem, 2005, 280(29): 27138-27146.
- [8] Webler AC, Michaelis UR, Popp R, et al. Epoxyeicosatrienoic acids are part of the VEGF-activated signaling cascade leading to angiogenesis [J]. Cell Physiol, 2008, 295(5): 2129-2130.
- [9] Inoue J, Satoh S, Kita M, et al. PPAR alpha gene expression is up-regulated by LXR and PXR activators in the small intestine [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2008, 371(4): 675-678.
- [10] Sean RP, Navin V, Songtao Y, et al. PPAR α : energy combustion, hypolipidemia, inflammation and cancer [J]. NRS, 2010, (8): 1-21.
- [11] Chakravarthy MV, Lodhi IJ, Yin L, et al. Identification of a physiologically relevant endogenous ligand for PPAR α in liver [J]. Cell, 2009, 138(3): 476-488.
- [12] Martens K, Ver L, Themaat E, et al. Coordinate induction of PPAR α and SREBP2 in multifunctional protein 2 deficient mice [J]. Biochim Biophys Acta, 2008, 1781(11/12): 694-702.
- [13] Li LO, Ellis JM, Paich HA, et al. Liver-specific loss of long chain acyl-CoA synthetase-1 decreases triacylglycerol synthesis and β -oxidation and alters phospholipid fatty acid composition [J]. Biol Chem, 2009, 284(41): 27816-27826.
- [14] Otvos JD, Collins D, Freedman DS, et al. Low-density lipoprotein and high-density lipoprotein particle subclasses predict coronary events and are favorably changed by

- gemfibrozil therapy in the veterans affairs high-density lipoprotein intervention trial [J]. *Circulation*, 2006, 113 (12):1556-1563.
- [15] Bulhak AA, Jung C, Ostenson CG, et al. PPAR- α activation protects the type 2 diabetic myocardium against ischemia-reperfusion injury: involvement of the PI3-Kinase/Akt and NO pathway [J]. *Physiol Heart Circ Physiol*, 2009, 296(3):719-727.
- [16] Crisafulli C, Cuzzocrea S. The role of endogenous and exogenous ligands for the peroxisome proliferator-activated receptor α (PPAR- α) in the regulation of inflammation in macrophages [J]. *Shock*, 2009, 32(1):62-73.
- [17] Patel NS, diPaola R, Mazzon E, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor- α contributes to the resolution of inflammation after renal ischemia/reperfusion injury [J]. *Pharmacol Exp Ther*, 2009, 328(2):635-643.
- [18] Panigrahy D, Kaipainen A, Huang S, et al. PPAR α agonist fenofibrate suppresses tumor growth through direct and indirect angiogenesis inhibition [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(3):985-990.
- [19] Yu S, Reddy JK. Transcription coactivators for peroxisome proliferator-activated receptors [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2007, 1771(8):936-951.
- [20] Saidi SA, Holland CM, Charnock-Jones DS, et al. In vitro and in vivo effects of the PPAR- α agonists fenofibrate and retinoic acid in endometrial cancer [J]. *Mol Cancer*, 2006, 5:13-20.
- [21] Martinasso G, Oraldi M, Trombetta A, et al. Involvement of PPARs in cell proliferation and apoptosis in human colon cancer specimens and in normal and cancer cell lines [J]. *PPAR Res*, 2007, 7:93416-93422.
- [22] Yokoyama Y, Xin B, Shigeto T, et al. Clofibrate, a peroxisome proliferator-activated receptor α ligand, inhibits growth of human ovarian cancer [J]. *Mol Cancer Ther*, 2007, 6(4):1379-1386.
- [23] Grabacka M, Plonka PM, Urbanska K, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor α activation decreases metastatic potential of melanoma cells in vitro via down-regulation of Akt [J]. *Clin Cancer Res*, 2006; 12 (10): 3028-3036.
- [24] 黄秀兰, 崔国辉. PI3K-Akt 信号通路与肿瘤细胞凋亡关系的研究进展 [J]. *癌症*, 2008, 27(3):331-336.
- [25] Zak Z, Gelebart P, Lai R. Fenofibrate induces effective apoptosis in mantle cell lymphoma by inhibiting the TNF- α /NF- κ B signaling axis [J]. *Leukemia*, 2010, 24 (8): 1476-1486.
- [26] Gizard F, Nomiyama T, Zhao Y, et al. The PPAR α /p16INK4a pathway inhibits vascular smooth muscle cell proliferation by repressing cell cycle-dependent telomerase activation [J]. *Circ Res*, 2008, 103(10):1155-1163.
- [27] Zhao X, Li LY. PPAR- α agonist fenofibrate induces renal CYP Enzymes and reduces blood pressure and glomerular hypertrophy in Zucker diabetic fatty rats [J]. *Nephrol*, 2008, 28(4):598-606.
- [28] Cuzzocrea S, Bruscoli S, Mazzon E, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor- α contributes to the anti-inflammatory activity of glucocorticoids [J]. *Mol Pharmacol*, 2008, 73(2):323-337.
- [29] Gizard F, Amant C, Barbier O, et al. PPAR α inhibits vascular smooth muscle cell proliferation underlying intimal hyperplasia by inducing the tumor suppressor p16INK4a [J]. *Clin Invest*, 2005, 115(11):3228-3238.
- [30] Araki H, Tamada Y, Imoto S, et al. Analysis of PPAR α -dependent and PPAR α -independent transcript regulation following fenofibrate treatment of human endothelial cells [J]. *Angiogenesis*, 2009, 12(3):221-229.
- [31] Ago T, Sadoshima J. GDF15, a cardioprotective TGF- β superfamily protein [J]. *Circ Res*, 2006, 98(3):294-297.
- [32] Yamaguchi K, Lee SH, Eling TE, et al. Anovel peroxisome proliferator-activated receptor γ ligand, MCC-555, induces apoptosis via posttranscriptional regulation of NAG-1 in colorectal cancer cells [J]. *Mol Cancer Ther*, 2006, 5(5): 1352-1361.
- [33] Duhaney TA, Cui L, Rude MK, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor α -independent actions of fenofibrate exacerbates left ventricular dilation and fibrosis in chronic pressure overload [J]. *Hypertension*, 2007, 49(5): 1084-1094.

(收稿日期:2010-11-18 修回日期:2011-06-07)

· 综 述 ·

腹壁悬吊式免气腹单孔腹腔镜术研究进展

刘 迁, 张智明, 赵兴文

(广东省深圳市观澜人民医院普外科 518110)

关键词:腹腔镜检查;免气腹;适应症;禁忌证

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.33.043

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2011)33-3418-04

单孔腹腔镜手术具有创伤小、安全性高的优点,近年成为人们的研究热点之一。腹壁悬吊式免气腹单孔腹腔镜术是将悬吊式腹腔镜手术与单孔腹腔镜手术相结合,将二者的优点有

机地结合起来,为患者提供另一种全新的、安全可行的术式。现通过文献复习,就腹壁悬吊式免气腹单孔腹腔镜术做一综述。