

PPAR α 与阿尔茨海默病的研究进展*吕明娣¹⁾ 杨志军^{1,2)} 张 伟^{1)**}

(1) 新乡医学院基础医学院, 新乡 453003; 2) 新乡医学院生命科学技术学院, 新乡 453003)

摘要 阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是一种进行性、破坏认知与记忆功能的持续性神经退行性疾病。它的主要病理特征是以 β 淀粉样蛋白 (β -amyloid protein, A β) 沉积和 Tau 蛋白过度磷酸化形成神经原纤维缠结 (neurofibrillary tangle, NFT) 为主, 是一种日益严重的全球健康性问题。过氧化物酶体增殖物激活受体 (peroxisome proliferators-activated receptor, PPAR) 是在中枢神经系统 (CNS) 中表达, 调节能量代谢、神经传递、氧化还原稳态、线粒体功能等生理过程的一种核受体。PPAR α 作为其中一个亚型, 在 AD 控制突触可塑性和调节神经元认知功能中有重要作用, 说明 PPAR α 是治疗 AD 的一个很有前途的靶点。这篇综述探讨了 A β 、氧化应激、神经炎症、脂质代谢在 AD 中的意义, 以及 PPAR α 的潜在价值及其在 AD 中的作用, 揭示了未来 PPAR α 作为 AD 治疗靶点的可能性。

关键词 过氧化物酶体增殖物激活受体 α , 阿尔茨海默病, β 淀粉样蛋白, 脂质代谢, 氧化应激, 神经炎症

中图分类号 R34, R741

DOI: 10.16476/j.pibb.2021.0097

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 属于多发生在老年期和老年前期的一种神经退行性疾病, 其特点是脑内包含有 β 淀粉样蛋白 (β -amyloid protein, A β) 形成的“老年斑”和过度磷酸化的微管相关蛋白 (Tau) 造成的神经原纤维缠结 (neurofibrillary tangle, NFT) 等损害^[1]。《2019 年世界阿尔茨海默病报告: 对痴呆症的态度》估计全球有超过 5 000 万人患有痴呆症, 预计到 2050 年, 这个数字可能增加到 1.52 亿^[2-3]。过氧化物酶体增殖物激活受体 α (peroxisome proliferators-activated receptor- α , PPAR α) 是核受体 (nuclear receptors, NR) 家族中的配体激活受体, 参与许多细胞代谢过程^[4-5]。许多研究表明, PPAR α 的表达影响氧化和炎症过程, 与 AD 患者脑内脂质代谢和线粒体功能等多种生物过程有关^[6-7]。因此, 本文主要概述 AD 发病机制以及 PPAR α 在 AD 发病机制中发挥的关键作用。

1 AD 发病机制

1.1 淀粉样蛋白学说

AD 的病因很复杂, 淀粉样蛋白学说认为其发

病是由淀粉样前体蛋白 (APP) 和早老素 (presenilin, PS) 基因突变造成, 即 APP 可在溶酶体内被一系列复杂的酶—— β 分泌酶和 γ 分泌酶水解形成不溶性的 A β , 之后 A β 的逐渐累积和聚集启动了神经退行性级联反应, 导致 NFTs、细胞丢失、血管损伤和痴呆^[1]。大多数 APP 和 PS 突变会导致 A β 的过量产生, 尤其是 42 个氨基酸的 A β ₄₂^[8]。除此之外, AD 患者的大脑和脑脊液中, Tau 在 181 或 231 位残基的磷酸化水平也均增加^[9]。Tau 蛋白是一种微管相关蛋白, 可以调节微管蛋白组装的稳定性, 过度磷酸化的 Tau 对细胞运输系统、细胞骨架系统、信号传导系统、线粒体完整性等会造成损害^[10]。Tau 蛋白磷酸化的相关激酶——糖原合成酶激酶 3 β (glycogen synthase kinase 3 β , GSK3 β) 的激活, 可以导致 Tau 蛋白过度磷酸化和 A β 沉积^[11]。A β 和 Tau 这两种病理特征往往在 AD 中共同

* 国家自然科学基金 (U1604108), 河南省科技攻关 (182102311148, 202102310020) 资助项目。

** 通讯联系人。

Tel: 0373-3831326, E-mail: zhangwei0920@163.com

收稿日期: 2021-04-15, 接受日期: 2021-06-08

存在^[12], 因此二者是AD早期检查和诊断的可靠生物学标志物^[13].

A β 似乎是导致AD的必要因素, 但也并不充分. 新的研究表明, 可溶性的神经毒性寡聚体在AD发病机制中起着关键作用^[14]. 根据这一观点, 通过诱导自噬小体的形成或促进溶酶体的消化来促进它们的自噬降解, 可减轻寡聚体和不溶性聚集体的形成, 自噬调节对于清除APP和抑制AD发病起着至关重要的作用, 这为AD提供了可行的治疗策略^[15]. 自噬激活确实可以减缓认知衰退和AD的大脑病理表现^[16].

1.2 氧化应激

AD和年龄也是密不可分的, 很多研究将退行性疾病与氧化应激联系在一起. 根据衰老的自由基理论: 氧化损伤逐渐积累, 会导致细胞衰老^[17]. 在AD患者的脑中, 对于维持神经元结构和功能完整性至关重要的生物分子也确实存在氧化损伤, 这表明氧化应激在AD发展中起着重要作用^[18].

通过对AD转基因 (APP/PS1) 小鼠模型和AD人脑切片的研究, 生物分子的氧化损伤和抗氧化反应的改变, 是AD的主要危险因素. 这其中检测到抗氧化剂、酶系统和非酶系统清除活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的能力降低^[19]. 线粒体是ROS的主要来源, 其生物合成、形态学、动力学、生物能量和运输等可能在AD中受到损害^[20-21]. ROS的积聚会引发恶性循环, 耗尽大脑中储备的抗氧化剂, 诱导APP的表达和错误加工, 从而导致A β 产生^[22]. 进而, A β_{42} 寡聚体导致脂质过氧化, 并且导致AD和轻度认知障碍^[23]. ROS是神经退行性疾病的致病因素和关联因素, 脑内氧化还原动态平衡对AD具有显著的神经保护作用^[24]. 自噬作为细胞代谢更新的重要过程, 通常会清除氧化应激产生的大分子聚集体, 并清除受损的线粒体, 从而减少ROS的生成, 减少氧化应激、稳定线粒体、激活自噬或蛋白酶体, 并提高神经元的能量水平, 可成为未来AD的潜在治疗手段^[25].

1.3 神经炎症

炎症是调节各种病理进展的驱动力, 是活体组织对损伤的一种反应. 而神经炎症是神经系统关键细胞介质 (如星形胶质细胞和小胶质细胞) 对有害物质的即时和早期反应, 基本上是一种防御性反应. 这其中的慢性炎症会随着时间的推移造成损害累积, 进而导致神经元的退化^[26]. 星形胶质细胞和小胶质细胞激活是神经退行性疾病的重要组成部分,

这种激活引起的慢性神经炎症成分可能导致AD中神经元的功能障碍、损伤和丢失.

AD患者脑中的一个关键特征是存在慢性神经炎症, 并且没有任何白细胞浸润的迹象, 脑内的A β 斑块附近存在大量激活的小胶质细胞和星形胶质细胞^[27]. 小胶质细胞的激活可诱导炎症细胞因子和趋化因子的分泌, 其中包括: 白介素1 (interleukin-1, IL-1), 白介素6 (interleukin-6, IL-6) 和肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)^[28]. 小胶质细胞的激活和炎症分子的产生可能会加速AD的进展, 从而直接导致神经元的丢失. 除了星形胶质细胞和胶质源性炎症分子的激活之外, 一氧化氮 (NO) 的生成途径可能也参与了AD的神经炎症过程. 包括NO在内的炎症酶系统在神经元的表达可能加剧炎症反应^[29]. 细胞因子、趋化因子和气体分子等不同炎症因子在生成途径中的相互作用共同影响AD的发展.

1.4 脂质代谢

大样本的全基因组关联研究已经确定了AD的20多种遗传风险因素, 涉及炎症、胆固醇代谢和内皮细胞再循环途径. 在已发现的AD潜在危险基因中, 载脂蛋白E (apolipoprotein E, ApoE) 的第4等位基因是已知的唯一与脂质代谢有关的AD风险基因^[30]. 越来越多的证据表明, 脂质稳态变化可能在AD的发生和发展中起着重要作用^[31-32].

ApoE主要由星形胶质细胞和小胶质细胞合成, 并被三磷酸腺苷结合盒转运体A1 (ATP-binding cassette transporter A1, ABCA1) 脂化, 形成脂蛋白颗粒^[33]. ApoE与可溶性A β 结合, 通过细胞表面受体如低密度脂蛋白受体相关蛋白1 (low-density lipoprotein receptor-related protein 1, LRP1)、低密度脂蛋白受体 (low-density lipoprotein receptor, LDLR) 和硫酸乙酰肝素蛋白多糖 (heparan sulfate proteoglycans, HSPG) 进入细胞, 可促进A β 摄取. 在正常细胞和生理功能中, ApoE在中枢神经系统中的主要作用是在细胞间运送胆固醇. ApoE携带脂类的量是AD的关键决定因素, 因为胆固醇水平升高会增加患AD的风险^[34].

人类大脑含有仅次于脂肪组织的第二高浓度的脂质 (相当于其干重的50%~60%)^[31], 而脂类稳态的任何变化都会影响膜脂筏的脂类成分. 膜脂筏是指富含胆固醇和鞘磷脂的微域, 大多数涉及突触传递和可塑性的突触相关蛋白质都嵌入其中^[35]. APP通过 γ 分泌酶剪切生成A β 就发生在质膜中富

含胆固醇的膜脂筏中. 胆固醇水平的升高会增加A β 的形成, 从而导致AD^[36]. 研究表明, AD患者血浆、脑脊液和脑组织中的脂质含量发生了变化^[37]. 此外, 在易受AD病理影响的脑区发现脂肪酸分布紊乱可以通过促进A β 聚积和Tau蛋白磷酸化来影响AD的发病^[38]. 而PPAR α 是调节脂肪酸分解代谢的主要调节因子, PPAR α 很可能参与保护AD的脂代谢过程.

2 PPAR α

过氧化物酶体增殖物激活受体 (peroxisome proliferators-activated receptor, PPAR) 作为由脂肪酸及其衍生物激活的核激素受体, 能够诱导肝脏中的过氧化物酶体增殖, 以响应外源物质^[39]. 目前在不同的物种中已经发现了它的3种亚型, 有PPAR α (NR1C1)、PPAR β/δ (NR1C2) 和PPAR γ (NR1C3), 尽管编码基因不同, 但结构相似^[40]. PPAR α 是最早发现的亚型, 参与脂肪组织、脑、胎盘和皮肤的脂肪细胞分化、脂质储存和葡萄糖稳态, 还被确定为细胞分化过程和炎症过程的关键调节因子^[41]. PPAR α 可能对于改善神经退行性疾病的脑细胞代谢和认知功能有着重要作用. 很多研究也表明PPAR α 特异性激活物在针对AD治疗方面取得有利的进展, 本文将PPAR α 的结构、功能与AD的相关机制及治疗联系起来.

2.1 PPAR α 结构

PPAR α 是配体依赖的转录调节因子, 包括48个人类配体诱导的转录因子, 为单亚基, 具有N端区 (A/B区)、居中高度保守的DNA结合区 (C区) 和C端激素结合区 (E区). 其活性受类固醇和脂质代谢产物的调节^[7]. PPAR α 可以作为多种结构化合物的受体, 主要作为脂质感受器, 通过诱导或抑制脂质和葡萄糖代谢相关基因的表达来调节全身新陈代谢, 以响应膳食脂质的摄入, 并控制随后的代谢和储存^[42]. 除了天然的PPAR α 受体, 也有越来越多合成的PPAR α 激动剂及配体用于实验研究.

2.2 PPAR α 表达

PPARs在组织细胞中表达广泛, PPAR α 和PPAR γ 在神经元和星形胶质细胞中都有表达, 而PPAR β/δ 仅在神经元中表达^[43]. PPAR α 在肝脏、骨骼肌、肾脏、心脏和血管壁中高度表达, 在一些炎症或免疫细胞、单核或巨噬细胞中也有显著表达^[44]. 一般认为, 活性PPAR α 主要位于细胞

核^[45]. 然而, 在人分化的巨噬细胞中, PPAR α 更多地位于细胞质^[46]. 因此, PPAR α 可以在胞浆和细胞核之间动态穿梭, 这种穿梭受到Ca²⁺信号与配体结合的影响^[47]. 除此之外, PPAR α 可调控大量脂质代谢途径中许多基因的表达, 包括过氧化物酶体和线粒体脂肪酸氧化、脂肪酸结合和激活、甘油三酯和脂质的合成和分解、脂蛋白代谢、糖异生、胆汁酸代谢以及各种其他代谢途径的基因^[48].

2.3 PPAR α 功能

虽然PPARs最初被归类为孤儿受体, 但PPARs可作为脂质水平的生理传感器, 并参与了膳食脂肪酸调节脂质稳态的分子机制, 还能控制许多细胞内的代谢过程. 例如, PPAR α 可调节脂质代谢, 维持代谢稳态和炎症基因的表达. PPAR α 激动剂 (吉非罗齐和非诺贝特) 可用于治疗高甘油三酯血症, 在实验研究中发现它们可以减轻AD的病理表现^[49-50]. PPAR α 激动剂 (GW7647) 可以降低可溶性淀粉样前体蛋白 β (sAPP β) 的表达和抑制 β 分泌酶1 (BACE-1) 的活性, 并减少了A β_{42} 的释放^[51]. 此外, 据报道, PPAR α 可作为阿司匹林的受体与阿司匹林相互作用来改善小鼠海马体的突触可塑性, 降低A β_{42} 积聚及诱导自噬作用^[52-53]. 还有其他实验显示, PPARs激动剂 (WY14643) 可减少A β 负荷、Tau蛋白磷酸化和炎症, 并改善AD小鼠模型的认知行为^[50, 54]. PPAR α 对AD的治疗作用在很多实验研究中得到证实 (表1).

Table 1 The role of PPAR α agonist in Alzheimer's disease

表1 PPAR α 激动剂在阿尔茨海默病的作用

药物名	主要功能	其他用途
吉非罗齐	诱导自噬清除A β 下调BACE-1, 靶向ADAM10 降低A β 沉积, 改善学习记忆能力	高脂血症
非诺贝特	调节脂质代谢 减少氧化应激损伤和炎症	高脂血症
WY14643	减少氧化应激 调节A β 生成途径 诱导PGC-1 α 表达 减少Tau蛋白和炎症因子	
GW7647	调节APP淀粉样蛋白合成过程 降低BACE-1和sAPP β 的表达	
阿司匹林	诱导自噬 清除A β 沉积 改善海马区突触可塑性	解热镇痛抗炎

3 PPAR α 与AD

AD的发病机制尚未完全阐明,但已被证明其病因有多种,涉及遗传和环境风险因素。 $A\beta$ 肽毒性、Tau过度磷酸化、神经炎症、氧化应激和脂质代谢紊乱都被认为是AD发病的重要途径^[55-56]。而且PPAR α 介导的自噬已被证实可以诱导脑细胞中溶酶体转录因子EB(transcription factor EB, TFEB)的表达,可以达到对 $A\beta$ 的清除,并可能成为延缓AD发展的一种有效治疗策略^[50, 53, 57]。大量的证据表明,在AD中许多生理功能发生了改变,而PPAR α 在多种系统中具有多种生理功能,可调节AD的多方面机制,包括 $A\beta$ 代谢、氧化应激、神经炎症、脂质代谢和自噬,从而发挥PPAR α 在AD中的有益作用(图1)。

3.1 PPAR α 与 $A\beta$

PPAR α 参与脑内APP的代谢,可以通过 $A\beta$ 直接或间接影响Tau蛋白的磷酸化^[58]。在基础生理条件下,PPAR α 通过激活APP的 α 分泌酶,释放非淀粉样蛋白(P3)和sAPP α ,参与APP的降解,具有细胞保护作用。PPAR α 还可抑制BACE-1,减少sAPP β 来降低 $A\beta$ 生成^[59]。BACE-1是导致APP和 $A\beta$ 肽释放、积聚和AD脑内神经变性的致病蛋白扩散的主要原因^[60]。而PPAR α 激动剂通过抑制BACE-1的活性来调节 $A\beta$ 的生成^[51]。PPAR α 受体激动剂还可降低AD细胞模型中sAPP的表达、BACE-1和 $A\beta_{42}$ 的活性,但对APP和PS1的水平无明显影响^[61]。研究表明,一种蕨类化合物可作为PPAR α 的激动剂依赖PPAR α 而下调Tau磷酸化水平^[62]。PPAR α 在AD中的调节作用不仅在于参与 $A\beta$ 的降解,抑制 $A\beta$ 的生成,还可能包括减少过度磷酸化的Tau蛋白。

新近的一些实验发现,吉非罗齐诱导自噬并减轻海马和皮质 $A\beta$ 病变,促进小胶质细胞和星形胶质细胞向 $A\beta$ 斑块聚集,促进自噬小体的生物发生^[50]。此外,阿司匹林也能刺激溶酶体的生物发生和自噬,清除AD动物模型中的 $A\beta$,这可能是由PPAR α 介导的TFEB转录实现的,TFEB是溶酶体生物发生的主要调节因子^[53]。吉非罗齐和阿司匹林可作为治疗AD的潜在药物。

3.2 PPAR α 与氧化应激

PPAR α 配体的抗氧化作用早已被发现。在PPAR α 增加的情况下,氧化损伤标志物以及抗氧化剂的变化只在AD发病的大脑区域(即海马结构

和大脑皮层)被发现^[18]。除此之外,PPAR α 与线粒体动力学和功能有关,并可能在神经退行性疾病的发生和发展中发挥重要作用^[63]。PPAR α 是目前AD治疗最有希望的靶点之一。

线粒体紊乱在衰老和神经退行性疾病中都起着至关重要的作用。PPAR α 通过增加促进衰老相关蛋白GDF11的表达来抑制血管内皮细胞的衰老和凋亡^[64]。线粒体功能受损导致ROS积聚,消耗抗氧化剂,造成细胞氧化损伤。PPAR α 可上调过氧化物激活因子1 α (peroxisome proliferator-activated receptor- γ -coactivator-1 α , PGC-1 α)阻止 $A\beta$ 介导的氧化应激^[18]。目前有报道表明,一种天然存在的PPAR α 配体,可以改善细胞的应激、炎症和AD功能缺陷^[62]。还有研究证明,PPAR α 合成激动剂WY14643可以诱导PGC-1 α 表达和降低过氧化氢(H_2O_2)诱导的氧化应激来调节线粒体融合和分裂,保护神经元免受氧化应激的伤害^[65]。在不同的实验模型中也得到证实,并且过氧化氢酶以外的抗氧化酶,即超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)和谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px),也参与其中^[66]。 H_2O_2 可以促进几个蛋白激酶级联反应的磷酸化激活,包括p38丝裂原活化蛋白激酶(p38 mitogen activated protein kinase, p38-MAPK),它可以调节炎症细胞因子的表达并激活PPAR α 转录活性,Tau蛋白也是p38-MAPK的底物^[67]。PPAR α 抑制 H_2O_2 的氧化应激能够抑制Tau蛋白和炎症因子的表达。

3.3 PPAR α 与神经炎症

PPAR α 在神经退行性疾病中的抗炎作用是公认的^[68-69]。一些促炎细胞因子(IL-1、IL-4、IL-6、IL-8、IL-12和TNF- α),以及血管活性介质,包括环氧合酶2(cyclooxygenase-2, COX-2)、诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)和内毒素1(endothelin-1, ET-1),都在PPAR α 激活后表达减少^[70]。PPAR α 被证明在脑中起到有效保护神经血管和抗炎的作用^[71-72]。例如,星形胶质细胞增生可通过释放促炎和促氧化介质而加重AD,白三烯B4(leukotriene-B4, LTB4)具有促炎特性,可通过PPAR α 诱导的 β 氧化激活自身的分解代谢^[73]。PPAR α 激动剂(贝特类)抑制由脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)刺激的星形胶质细胞分泌促炎细胞因子TNF- α 、IL-1 β 和IL-6来减轻AD中的神经炎症^[74]。十六酰胺乙醇(palmitoylethanolamide, PEA)被证明了以PPAR α

依赖的方式钝化反应性星形胶质细胞的增生,保护神经元免受凋亡死亡,并降低促炎因子IL-1、IL-6、TNF- α 的释放和ROS的产生^[75].而且PEA具有很好的抗神经炎症效果和潜在的保护神经作用,还显示出高度的安全性和耐受性,可作为一种潜在治疗AD的PPAR α 激动剂^[76].最近研究表明,阿司匹林通过PPAR α 介导可以升高神经胶质细胞中细胞因子信号转导抑制因子3(suppressors of cytokine signaling 3, SOCS3)的转录,SOCS3是一种抗炎分子,可以抑制细胞因子信号转导和炎症基因在不同细胞中的表达^[77].这些研究都显示了PPAR α 可改善AD的炎症.PPAR α 可能在控制神经退行性疾病中扮演着重要角色,对于AD有潜在的治疗作用.

3.4 PPAR α 与脂质代谢

除了抗炎和神经保护作用外,PPAR α 还在维持大脑脂质稳态方面起着至关重要的作用.一些研究表明,高脂血症和AD之间有很强的联系,因为服用他汀类降脂药物的个体患AD的风险明显降低^[78-79].PPAR α 合成激动剂贝特类(如非诺贝特、苯扎贝特、环丙贝特和吉非罗齐)是一类用于治疗代谢综合征的降脂药物,包括高甘油三酯血症、肥胖和2型糖尿病,可防止动脉粥样硬化病变、心血管事件和非酒精性脂肪性肝病的进展^[78, 80].PPAR α 激活增加高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)合成,刺激胆固醇“反向”转运,降低甘油三酯^[81].ApoE的表达增强是通过激活PPAR α 来实现的,从而间接刺激脑内A β 的减少.ApoE可促进体内胆固醇稳态和脂质运输,血脑屏障相关周细胞可通过 β 依赖的ApoE亚型特异性机制清除聚集的A β_{42} ^[82-83].因此,通过促进ApoE的脂化以及对增加脂质外流的基因影响,PPAR α 激动剂可能具有改善AD症状的潜力.

PPAR α 的保护作用不仅维持了大脑的脂质稳态,还改善了AD患者的胰岛素信号异常^[84].胰岛素信号转导受损会导致A β 、NFTs、Tau蛋白和相关突触核蛋白在大脑中积聚^[85].有一种柠檬香膏提取物ALS-L1023的作用与非诺贝特相当,通过激活肝脏PPAR α 来抑制肝脏脂质积聚,从而抑制肥胖、改善胰岛素敏感性^[86].在一些实验研究中,啮齿类动物体内PPAR α 的激活可通过降低循环脂肪酸和甘油三酯,降低非脂肪组织中的异位脂质,起到改善胰岛素信号转导的作用^[87].这些结果都

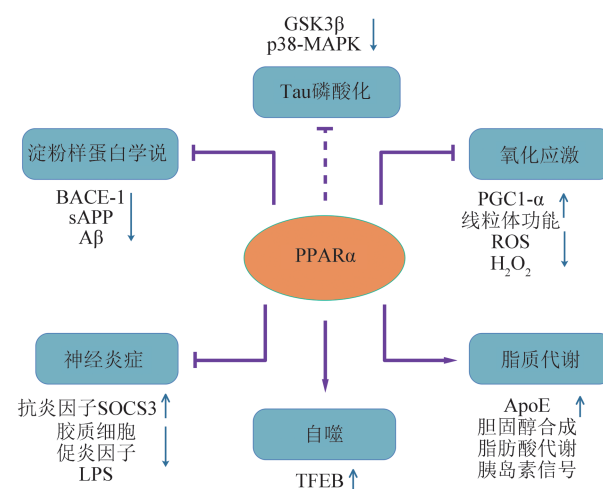


Fig. 1 The regulation of PPAR α in Alzheimer's disease

图1 PPAR α 在阿尔茨海默病中的调控作用

表明,PPAR α 既维持脂代谢稳态又改善了胰岛素信号传导,可作为治疗AD的潜在靶点.

4 总结与展望

本文就AD多因素的发病机制以及PPAR α 在AD治疗中的多方面作用进行综述.PPAR α 的效应包括:调控BACE-1和sAPP,减少A β 沉积;改善线粒体功能,减少ROS积聚,减少氧化应激损伤;抑制小胶质细胞和星型胶质细胞激活,下调促炎因子,改善神经炎症;激活ApoE降低血脂,上调PGC-1 α 改善胰岛素信号传导和调节自噬过程清除A β 等.PPAR α 的这些中枢效应和外周效应可能协同作用于AD的发生和发展.在这些研究中我们也发现PPAR α 可能抑制Tau蛋白过度磷酸化起到改善AD作用.然而,要明确PPAR α 在这方面治疗AD的作用机制,还需要开展进一步的研究.对PPAR α 的研究可以增强人们对AD发病机制的认识并可能提供崭新的改善治疗AD的策略.

参 考 文 献

- [1] Hardy J, Higgins G. Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science*, 1992, **256**(5054): 184-185
- [2] Prince M, Ali G-C, Guerchet M, *et al.* Recent global trends in the prevalence and incidence of dementia, and survival with dementia. *Alzheimers Res Ther*, 2016, **8**(1): 23
- [3] Sierksma A, Escott-Price V, De Strooper B. Translating genetic risk of Alzheimer's disease into mechanistic insight and drug targets. *Science*, 2020, **370**(6512): 61-66
- [4] Khavinson V, Linkova N, Kozhevnikova E, *et al.* EDR peptide:

- possible mechanism of gene expression and protein synthesis regulation involved in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Molecules*, 2020, **26**(1): 159
- [5] Luo Y, Yang J, Kang J, *et al.* PPAR α mediates night neon light-induced weight gain: role of lipid homeostasis. *Theranostics*, 2020, **10**(25): 11497-11506
 - [6] Kummer M P, Schwarzenberger R, Sayah-Jeanne S, *et al.* Pan-PPAR modulation effectively protects APP/PS1 mice from amyloid deposition and cognitive deficits. *Mol Neurobiol*, 2015, **51**(2): 661-671
 - [7] Wagner N, Wagner K D. The role of PPARs in disease. *Cells*, 2020, **9**(11): 2367
 - [8] Kumar S, Kapadia A, Theil S, *et al.* Novel phosphorylation-state specific antibodies reveal differential deposition of Ser26 phosphorylated A β species in a mouse model of Alzheimer's disease. *Front Mol Neurosci*, 2020, **13**: 619639
 - [9] Karikari T K, Pascoal T A, Ashton N J, *et al.* Blood phosphorylated tau 181 as a biomarker for Alzheimer's disease: a diagnostic performance and prediction modelling study using data from four prospective cohorts. *Lancet Neurol*, 2020, **19**(5): 422-433
 - [10] Kametani F, Hasegawa M. Reconsideration of amyloid hypothesis and tau hypothesis in Alzheimer's disease. *Front Neurosci*, 2018, **12**: 25
 - [11] Xu A, Zeng Q, Tang Y, *et al.* Electroacupuncture protects cognition by regulating tau phosphorylation and glucose metabolism via the AKT/GSK3 β signaling pathway in Alzheimer's disease model mice. *Front Neurosci*, 2020, **14**: 585476
 - [12] Busche M A, Hyman B T. Synergy between amyloid- β and tau in Alzheimer's disease. *Nat Neurosci*, 2020, **23**(10): 1183-1193
 - [13] Mazzeo S, Santangelo R, Bernasconi M P, *et al.* Combining cerebrospinal fluid biomarkers and neuropsychological assessment: a simple and cost-effective algorithm to predict the progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease dementia. *J Alzheimers Dis*, 2016, **54**(4): 1495-1508
 - [14] Tolar M, Abushakra S, Sabbagh M. The path forward in Alzheimer's disease therapeutics: reevaluating the amyloid cascade hypothesis. *Alzheimers Dement*, 2020, **16**(11): 1553-1560
 - [15] Rahman M A, Rahman M S, Rahman M D H, *et al.* Modulatory effects of autophagy on APP processing as a potential treatment target for Alzheimer's disease. *Biomedicines*, 2020, **9**(1): 5
 - [16] Di Meco A, Curtis M E, Lauretti E, *et al.* Autophagy dysfunction in Alzheimer's disease: mechanistic insights and new therapeutic opportunities. *Biol Psychiatry*, 2020, **87**(9): 797-807
 - [17] Harman D. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. *J Gerontol*, 1956, **11**(3): 298-300
 - [18] Fracassi A, Marcatti M, Zolochowska O, *et al.* Oxidative damage and antioxidant response in frontal cortex of demented and nondemented individuals with Alzheimer's neuropathology. *J Neurosci*, 2021, **41**(3): 538-554
 - [19] Vergallo A, Giampietri L, Baldacci F, *et al.* Oxidative stress assessment in Alzheimer's disease: a clinic setting study. *Am J Alzheimers Dis Other Dement*, 2018, **33**(1): 35-41
 - [20] Wang W, Zhao F, Ma X, *et al.* Mitochondria dysfunction in the pathogenesis of Alzheimer's disease: recent advances. *Mol Neurodegener*, 2020, **15**(1): 30
 - [21] Park M W, Cha H W, Kim J, *et al.* NOX4 promotes ferroptosis of astrocytes by oxidative stress-induced lipid peroxidation via the impairment of mitochondrial metabolism in Alzheimer's diseases. *Redox Biol*, 2021, **41**: 101947
 - [22] Arslan J, Jamshed H, Qureshi H. Early detection and prevention of Alzheimer's disease: role of oxidative markers and natural antioxidants. *Front Aging Neurosci*, 2020, **12**: 231
 - [23] Butterfield D A. Brain lipid peroxidation and Alzheimer disease: synergy between the Butterfield and Mattson laboratories. *Ageing Res Rev*, 2020, **64**: 101049
 - [24] Quan H, Koltai E, Suzuki K, *et al.* Exercise, redox system and neurodegenerative diseases. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2020, **1866**(10): 165778
 - [25] Vegh C, Stokes K, Ma D, *et al.* A bird's-eye view of the multiple biochemical mechanisms that propel pathology of Alzheimer's disease: recent advances and mechanistic perspectives on how to halt the disease progression targeting multiple pathways. *J Alzheimers Dis*, 2019, **69**(3): 631-649
 - [26] Simpson D S A, Oliver P L. ROS generation in microglia: understanding oxidative stress and inflammation in neurodegenerative disease. *Antioxidants (Basel)*, 2020, **9**(8): 743
 - [27] Hansen D V, Hanson J E, Sheng M. Microglia in Alzheimer's disease. *J Cell Biol*, 2018, **217**(2): 459-472
 - [28] Italiani P, Puxeddu I, Napoletano S, *et al.* Circulating levels of IL-1 family cytokines and receptors in Alzheimer's disease: new markers of disease progression?. *J Neuroinflammation*, 2018, **15**(1): 342
 - [29] Shefa U, Yeo S G, Kim M S, *et al.* Role of gasotransmitters in oxidative stresses, neuroinflammation, and neuronal repair. *Biomed Res Int*, 2017, **2017**: 1689341
 - [30] Serrano-Pozo A, Das S, Hyman B T. APOE and Alzheimer's disease: advances in genetics, pathophysiology, and therapeutic approaches. *Lancet Neurol*, 2021, **20**(1): 68-80
 - [31] Sáez-Orellana F, Octave J N, Pierrot N. Alzheimer's disease, a lipid story: involvement of peroxisome proliferator-activated receptor α . *Cells*, 2020, **9**(5): 1215
 - [32] Kao Y C, Ho P C, Tu Y K, *et al.* Lipids and Alzheimer's disease. *Int J Mol Sci*, 2020, **21**(4): 1505
 - [33] Loving B A, Bruce K D. Lipid and lipoprotein metabolism in microglia. *Front Physiol*, 2020, **11**: 393
 - [34] Duong M T, Nasrallah I M, Wolk D A, *et al.* Cholesterol, atherosclerosis, and APOE in vascular contributions to cognitive impairment and dementia (VCID): potential mechanisms and therapy. *Front Aging Neurosci*, 2021, **13**: 647990
 - [35] Codini M, Garcia-Gil M, Albi E. Cholesterol and sphingolipid enriched lipid rafts as therapeutic targets in cancer. *Int J Mol Sci*, 2021, **22**(2): 726
 - [36] Marin R, Fabelo N, Fernández-Echevarría C, *et al.* Lipid raft alterations in aged-associated neuropathologies. *Curr Alzheimer*

- Res, 2016, **13**(9): 973-984
- [37] Chew H, Solomon V A, Fonteh A N. Involvement of lipids in Alzheimer's disease pathology and potential therapies. *Front Physiol*, 2020, **11**: 598
- [38] Arvanitakis Z, Wang H Y, Capuano A W, *et al.* Brain insulin signaling, Alzheimer disease pathology, and cognitive function. *Ann Neurol*, 2020, **88**(3): 513-525
- [39] Reddy J, Rao M. Xenobiotic-induced peroxisome proliferation: role of tissue specificity and species differences in response in the evaluation of the implications for human health. *Arch Toxicol Suppl*, 1987, **10**: 43-53
- [40] Lemberger T, Desvergne B, Wahli W. Peroxisome proliferator-activated receptors: a nuclear receptor signaling pathway in lipid physiology. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 1996, **12**: 335-363
- [41] Wójtowicz S, Strosznajder A K, Jeżyna M, *et al.* The novel role of PPAR alpha in the brain: promising target in therapy of Alzheimer's disease and other neurodegenerative disorders. *Neurochem Res*, 2020, **45**(5): 972-988
- [42] Hong F, Pan S, Guo Y, *et al.* PPARs as nuclear receptors for nutrient and energy metabolism. *Molecules*, 2019, **24**(14): 2545
- [43] Peng L, Yang H, Ye Y, *et al.* Role of peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) in trophoblast functions. *Int J Mol Sci*, 2021, **22**(1): 433
- [44] Hamblin M, Chang L, Fan Y, *et al.* PPARs and the cardiovascular system. *Antioxid Redox Signal*, 2009, **11**(6): 1415-1452
- [45] Feige J N, Gelman L, Tudor C, *et al.* Fluorescence imaging reveals the nuclear behavior of peroxisome proliferator-activated receptor/retinoid X receptor heterodimers in the absence and presence of ligand. *J Biol Chem*, 2005, **280**(18): 17880-17890
- [46] Chinetti G, Griglio S, Antonucci M, *et al.* Activation of proliferator-activated receptors alpha and gamma induces apoptosis of human monocyte-derived macrophages. *J Biol Chem*, 1998, **273**(40): 25573-25580
- [47] Umemoto T, Fujiki Y. Ligand-dependent nucleo-cytoplasmic shuttling of peroxisome proliferator-activated receptors, PPAR α and PPAR γ . *Genes Cells*, 2012, **17**(7): 576-596
- [48] Kersten S, Stienstra R. The role and regulation of the peroxisome proliferator activated receptor alpha in human liver. *Biochimie*, 2017, **136**: 75-84
- [49] 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. *Int J Mol Sci*, 2019, **20**(20): 5055
- [50] Luo R, Su L Y, Li G, *et al.* Activation of PPARA-mediated autophagy reduces Alzheimer disease-like pathology and cognitive decline in a murine model. *Autophagy*, 2020, **16**(1): 52-69
- [51] Zhang H, Gao Y, Qiao P F, *et al.* PPAR- α agonist regulates amyloid- β generation via inhibiting BACE-1 activity in human neuroblastoma SH-SY5Y cells transfected with APP_{swe} gene. *Mol Cell Biochem*, 2015, **408**(1-2): 37-46
- [52] Patel D, Roy A, Kundu M, *et al.* Aspirin binds to PPAR α to stimulate hippocampal plasticity and protect memory. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, **115**(31): E7408-E7417
- [53] Chandra S, Roy A, Patel D R, *et al.* PPAR α between aspirin and plaque clearance. *J Alzheimers Dis*, 2019, **71**(2): 389-397
- [54] Moutinho M, Landreth G E. Therapeutic potential of nuclear receptor agonists in Alzheimer's disease. *J Lipid Res*, 2017, **58**(10): 1937-1949
- [55] Cacace R, Slegers K, Van Broeckhoven C. Molecular genetics of early-onset Alzheimer's disease revisited. *Alzheimers Dement*, 2016, **12**(6): 733-748
- [56] Krstic D, Knuesel I. Deciphering the mechanism underlying late-onset Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol*, 2013, **9**(1): 25-34
- [57] Li Q, Liu Y, Sun M. Autophagy and Alzheimer's disease. *Cell Mol Neurobiol*, 2017, **37**(3): 377-388
- [58] D'orio B, Fracassi A, Ceru M P, *et al.* Targeting PPARalpha in Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res*, 2018, **15**(4): 345-354
- [59] Corbett G T, Gonzalez F J, Pahan K. Activation of peroxisome proliferator-activated receptor α stimulates ADAM10-mediated proteolysis of APP. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, **112**(27): 8445-8450
- [60] Selkoe D J, Hardy J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. *EMBO Mol Med*, 2016, **8**(6): 595-608
- [61] Zhang H, Gao Y, Qiao P F, *et al.* Fenofibrate reduces amyloidogenic processing of APP in APP/PS1 transgenic mice via PPAR- α /PI3-K pathway. *Int J Dev Neurosci*, 2014, **38**: 223-231
- [62] Chang J, Rimando A, Pallas M, *et al.* Low-dose pterostilbene, but not resveratrol, is a potent neuromodulator in aging and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 2012, **33**(9): 2062-2071
- [63] Jeśko H, Wencel P, Strosznajder R P, *et al.* Sirtuins and their roles in brain aging and neurodegenerative disorders. *Neurochem Res*, 2017, **42**(3): 876-890
- [64] Dou F, Wu B, Chen J, *et al.* PPAR α targeting GDF11 inhibits vascular endothelial cell senescence in an atherosclerosis model. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, **2021**: 2045259
- [65] Zolezzi J M, Silva-Alvarez C, Ordenes D, *et al.* Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) γ and PPAR α agonists modulate mitochondrial fusion-fission dynamics: relevance to reactive oxygen species (ROS) -related neurodegenerative disorders?. *PLoS One*, 2013, **8**(5): e64019
- [66] Zuo N, Zheng X, Liu H, *et al.* Fenofibrate, a PPAR α agonist, protect proximal tubular cells from albumin-bound fatty acids induced apoptosis via the activation of NF- κ B. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, **8**(9): 10653-10661
- [67] Barroso E, Del Valle J, Porquet D, *et al.* Tau hyperphosphorylation and increased BACE1 and RAGE levels in the cortex of PPAR β/δ -null mice. *Biochim Biophys Acta*, 2013, **1832**(8): 1241-1248
- [68] Laganà A S, Vitale S G, Nigro A, *et al.* Pleiotropic actions of peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) in dysregulated metabolic homeostasis, inflammation and cancer: current evidence and future perspectives. *Int J Mol Sci*, 2016, **17**(7): 999
- [69] Alatshan A, Benkő S. Nuclear receptors as multiple regulators of NLRP3 inflammasome function. *Front Immunol*, 2021,

- 12: 630569
- [70] Zolezzi J M, Santos M J, Bastías-Candia S, *et al.* PPARs in the central nervous system: roles in neurodegeneration and neuroinflammation. *Biol Rev Camb Philos Soc*, 2017, **92**(4): 2046-2069
- [71] Murru E, Carta G, Manca C, *et al.* Conjugated linoleic acid and brain metabolism: a possible anti-neuroinflammatory role mediated by PPAR α activation. *Front Pharmacol*, 2020, **11**: 587140
- [72] Boese A C, Lee J P, Hamblin M H. Neurovascular protection by peroxisome proliferator-activated receptor α in ischemic stroke. *Exp Neurol*, 2020, **331**: 113323
- [73] Narala V R, Adapala R K, Suresh M V, *et al.* Leukotriene B4 is a physiologically relevant endogenous peroxisome proliferator-activated receptor- α agonist. *J Biol Chem*, 2010, **285**(29): 22067-22074
- [74] Chistyakov D V, Astakhova A A, Goriainov S V, *et al.* Comparison of PPAR ligands as modulators of resolution of inflammation, via their influence on cytokines and oxylipins release in astrocytes. *Int J Mol Sci*, 2020, **21**(24): 9577
- [75] Beggato S, Tomasini M C, Cassano T, *et al.* Chronic oral palmitoylethanolamide administration rescues cognitive deficit and reduces neuroinflammation, oxidative stress, and glutamate levels in a transgenic murine model of Alzheimer's disease. *J Clin Med*, 2020, **9**(2): 428
- [76] Beggato S, Tomasini M C, Ferraro L. Palmitoylethanolamide (PEA) as a potential therapeutic agent in Alzheimer's disease. *Front Pharmacol*, 2019, **10**: 821
- [77] Chakrabarti S, Roy A, Prorok T, *et al.* Aspirin up-regulates suppressor of cytokine signaling 3 in glial cells via PPAR α . *J Neurochem*, 2019, **151**(1): 50-63
- [78] Yamashita S, Masuda D, Matsuzawa Y. Pemafibrate, a New Selective PPAR α modulator: drug concept and its clinical applications for dyslipidemia and metabolic diseases. *Curr Atheroscler Rep*, 2020, **22**(1): 5
- [79] Cortez I, Hernandez C M, Dineley K T. Enhancement of select cognitive domains with rosiglitazone implicates dorsal hippocampus circuitry sensitive to PPAR γ agonism in an Alzheimer's mouse model. *Brain Behav*, 2021, **11**(2): e01973
- [80] Gross B, Pawlak M, Lefebvre P, *et al.* PPARs in obesity-induced T2DM, dyslipidaemia and NAFLD. *Nat Rev Endocrinol*, 2017, **13**(1): 36-49
- [81] Zhou Y, Guo Y, Zhu Y, *et al.* Dual PPAR γ/α agonist oroxyloside suppresses cell cycle progression by glycolipid metabolism switch-mediated increase of reactive oxygen species levels. *Free Radic Biol Med*, 2021, **167**: 205-217
- [82] Ma Q, Zhao Z, Sagare A P, *et al.* Blood-brain barrier-associated pericytes internalize and clear aggregated amyloid- β 42 by LRP1-dependent apolipoprotein E isoform-specific mechanism. *Mol Neurodegener*, 2018, **13**(1): 57
- [83] Qi G, Mi Y, Shi X, *et al.* ApoE4 impairs neuron-astrocyte coupling of fatty acid metabolism. *Cell Rep*, 2021, **34**(1): 108572
- [84] Ren T, Liu J, Ge Y, *et al.* Chronic oleoylethanolamide treatment attenuates diabetes-induced mice encephalopathy by triggering peroxisome proliferator-activated receptor α in the hippocampus. *Neurochem Int*, 2019, **129**: 104501
- [85] Bhattamisra S K, Shin L Y, Saad H, *et al.* Interlink between insulin resistance and neurodegeneration with an update on current therapeutic approaches. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2020, **19**(3): 174-183
- [86] Lee D, Shin Y, Roh J S, *et al.* Lemon balm extract ALS-L1023 regulates obesity and improves insulin sensitivity via activation of hepatic PPAR α in high-fat diet-fed obese C57BL/6J mice. *Int J Mol Sci*, 2020, **21**(12): 4256
- [87] Metwally F M, Rashad H, Mahmoud A A. *Morus alba* L. Diminishes visceral adiposity, insulin resistance, behavioral alterations via regulation of gene expression of leptin, resistin and adiponectin in rats fed a high-cholesterol diet. *Physiol Behav*, 2019, **201**: 1-11

PPAR α in Alzheimer's Disease*

LÜ Ming-Ti¹⁾, YANG Zhi-Jun^{1,2)}, ZHANG Wei^{1)**}

¹⁾*School of Basic Medical Sciences, Xinxiang Medical University, Xinxiang 453003, China;*

²⁾*School of Life Science and Technology, Xinxiang Medical University, Xinxiang 453003, China)*

Abstract Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disease with progressive and persistent cognition and memory destruction. Its main pathological features are β -amyloid (A β) deposition and neurofibril tangles formed by hyperphosphorylated Tau protein, which is becoming a serious global health problem. Peroxisome proliferators-activated receptors (PPARs) is a nuclear receptor that expresses in the central nervous system and regulates energy metabolism, neurotransmission, redox homeostasis, mitochondrial function and other physiological processes. PPAR α , as one of the subtypes, plays an important role in the control of synaptic plasticity and neuronal function. In this review, we discussed the possibility of PPAR α as a therapeutic target for AD treatment. PPAR α can reduce the production of soluble amyloid precursor protein (sAPP) and A β by regulating β secretase-1 (BACE-1) and reduce the accumulation of reactive oxygen species (ROS) by regulating the function of mitochondria, thereby decreasing oxidative stress damage. PPAR α can down-regulate inflammatory factors and lessen neuroinflammation. It can also decrease blood lipids, alleviate insulin resistance, and regulate lipids metabolism. PPAR α , as a promising target for the treatment of AD, is of great significance to new treatment strategies for AD.

Key words PPAR α , Alzheimer's disease, β -amyloid protein, lipid metabolism, oxidative stress, neuroinflammation

DOI: 10.16476/j.pibb.2021.0097

* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (U1604108), Key Science and Technology Program of Henan Province (182102311148, 202102310020).

** Corresponding author.

Tel: 86-373-3831326, E-mail: zhangwei0920@163.com

Received: April 15, 2021 Accepted: June 8, 2021