

# 過氧小體增殖活化受體、代謝症候群與癌症

唐正乾<sup>1,4</sup> 郭傑<sup>2</sup> 陳滄山<sup>3</sup> 許世元<sup>4</sup>

新樓醫院 <sup>1</sup>藥劑科 <sup>2</sup>心臟內科 <sup>3</sup>神經內科

<sup>4</sup>國立台南護理專科學校

## 摘 要

過氧小體增殖活化受體 ( peroxisome proliferator-activated receptors, PPARs ) 屬於核激素受體超級家族的成員, PPARs 主要的生理作用, 包括脂質代謝、細胞增殖、分化、胰島素敏感性與發炎訊息等。證據顯示, PPARs 與代謝症候群及其併發症之間有相當的因果關係, 包括肥胖、第2型糖尿病與冠心病, 且與癌症關係密切。調控 PPARs 的藥物, 如 PPAR  $\alpha$  與 PPAR  $\gamma$  激活劑, 臨床上分別用於改善高三酸甘油酯血症與胰島素阻抗, 對代謝症候群及其相關併發症有正面意義。最近的研究指出, 激活 PPARs 能抑制發炎訊息傳遞, 因而減緩癌化病程, 唯仍需更多的支持證據; 但無論如何, 多瞭解癌症、代謝症候群與 PPARs 之間細胞生理及代謝作用的關聯性, 對於癌症與代謝症候群及其相關併發症的預防與治療, 是有正面的意義。

關鍵詞: 代謝症候群 ( Metabolic syndrome )

過氧小體增殖活化受體 ( PPAR )

第2型糖尿病 ( T2DM )

冠心病 ( CHD )

癌症 ( Cancer )

胰島素 ( Insulin )

脂肪 ( Fat )

## 前言

隨著飲食及生活習慣的改變, 與代謝症候群 ( metabolic syndrome ) 相關的慢性疾病, 如肥胖、第2型糖尿病 ( type 2 diabetes mellitus, T2DM )、冠心病 ( coronary heart disease, CHD ) 與癌症等, 所衍生的嚴重問題, 日益受到世人的關心與重視。代謝症候群是群發性 ( cluster ) 疾病<sup>1</sup>, 患者

有多個危險因子聚於一身, 這些危險因子有: 腹部肥胖 ( central obesity )、脂質代謝異常 [ 三酸甘油酯 ( Triglyceride, TG ) 偏高及/或高密度脂蛋白膽固醇 ( high-density lipoprotein cholesterol, HDL- C ) 偏低 ]、空腹血糖 ( fasting plasma glucose, FPG ) 偏高、血壓偏高以及其他的危險因子, 包括微白蛋白尿 ( microalbuminuria )、老化 ( aging )、賀爾蒙變異或發炎前趨狀態 ( proinflammatory state ) 等;

這其中，如肥胖、脂質、血糖、血壓與游離脂肪酸 (free fatty acids, FFA) 更是環環相扣，密不可分。研究顯示<sup>2</sup>，PPARs 與代謝症候群之間有相當的因果關係，其中，脂肪與胰島素是主要的共同因子。

影響 FFA 的主要賀爾蒙，包括兒茶酚胺 (catecholamines)、促腎上腺皮質激素 (adrenocorticotrophic hormone, ACTH)、升糖素 (glucagon) 與胰島素等<sup>3</sup>；其中，兒茶酚胺會激活賀爾蒙敏感性脂解酶 (hormone-sensitive lipase, HSL) 與脂蛋白脂解酶 (lipoprotein lipase, LPL)，促進肝臟的脂解作用 (lipolysis)，胰島素則會抑制 HSL 與 LPL 的脂解作用。FFA 氧化的主要路徑<sup>4</sup>，包括粒腺體  $\beta$  氧化循環 (mitochondrial  $\beta$  oxidation cycle) 與過氧小體  $\beta$  氧化路徑 (peroxisome  $\beta$  oxidation pathway)；一些長鏈脂肪酸 ( $C_{20}$ - $C_{24}$ )，如二十碳五烯酸 (eicosapentaenoic acid, EPA) 或花生四烯酸 (arachidonic acid) 等的代謝途徑，絕大部分經由過氧小體  $\beta$  氧化路徑。與過氧小體  $\beta$  氧化路徑有關的過氧小體增殖活化受體 (PPARs) 生理作用<sup>5-6</sup>，包括脂肪細胞分化、脂肪代謝恆定性、胰島素敏感性、動脈粥樣硬化病程、高血壓、炎症/免疫與癌症的機轉等，且其生理活性隨著年齡增長而減低。

葡萄糖分子需藉由胰島素與嵌於細胞膜之葡萄糖傳輸器 (glucose transporter, GluT) 的中介 (mediate) 才能進入細胞，作為營養與能量來源。當脂肪組織釋放過多 FFA，造成人體的利用、產生與儲存能量之細胞，如骨骼肌、肝臟與脂肪細胞，無法正常且有效地使胰島素發揮生理作用，是謂胰島素阻抗 (insulin resistance)，因而導致血糖偏高<sup>7</sup>。胰島素阻抗初期，會造成葡萄糖耐受異常 (impaired glucose tolerance, IGT)，但胰臟  $\beta$  細胞仍可分泌更多的胰島素，導致血清胰島素濃度過高，是謂高胰島素血症 (hyperinsulinemia)，用以彌補因胰島素阻抗所造成的作用不全，此時病患的血糖控制尚能維持正常；另一方面，高胰島素血症會抑制 HSL 與 LPL，降低肝臟脂解作用，同時增加脂肪細胞的脂肪合成作用，導致脂肪增殖 (proliferation)。「胰島素阻抗」與「脂肪增殖」惡性循環，終究導致代謝症候群與相關的慢性疾病。

## 代謝症候群

1988 年，美國 Stanford 大學 Reaven GM. 教授提出包括高血壓、肥胖、脂質代謝異常與胰島素阻抗等有關症狀的論述<sup>8</sup>，且歸其主因是胰島素阻抗所造成的生理病變；早期或稱 syndrome X, Reaven's syndrome, dysmetabolic syndrome 與 insulin resistance syndrome 等，至 1998 年世界衛生組織 (World Health Organization, WHO) 統稱為 metabolic syndrome。代謝症候群不僅是 T2DM 的病因，更是引起動脈粥樣硬化疾病、CHD 與癌症的重要危險因子；研究證實<sup>9</sup>，代謝症候群患者罹患 T2DM 的機率增加為正常人 5 倍，心血管疾病則增加 2-3 倍。

1998 年 WHO、2001 年美國國家膽固醇教育計畫成人治療小組-III (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III, ATP III)、2003 年美國臨床內分泌學會 (American Association of Clinical Endocrinologists, AACE)、2005 年國際糖尿病聯盟 (International Diabetes Federation, IDF) 與 2006 年台灣衛生署，先後制定代謝症候群的相關診斷指標 (表一)<sup>10-13</sup>，儘管其間或有差異，但肥胖與血脂肪卻是首要治療與改善的指標。代謝症候群盛行率隨著年齡增加而上升<sup>14-15</sup>，依據 ATP III 指標，美國成年人的盛行率約 24% (男性 24%，女性 23.4%)，其中 20-29 歲的盛行率為 6.7%，60 歲以上則增為 42-43.5%；韓國的盛行率為 6.8%<sup>16</sup>，其中男性 5.2%，女性 9%，[若依據 WHO 指標診斷，盛行率上升為 10.9% (男性 9.8%，女性 12.4%)]；台灣地區 15 歲以上住民<sup>12</sup>，代謝症候群盛行率為 14.9% (男性 16.9%，女性 13.8%)。

對於肥胖診斷指標，WHO 採用腰臀比 (waist-to-hip ratio, WHR) 或身體質量指數 [body mass index, BMI，體重 (公斤)/身高<sup>2</sup> (公尺<sup>2</sup>)]，ATP III 則是建議依據腰圍 (waist circumference, WC)；一般而言，BMI 是估算身體總脂肪量的指標，WHR 與 WC 則是估算身體脂肪分佈的指標；研究顯示<sup>17-19</sup>，WHR 與 WC 在預測肥胖或胰島素阻抗患者，最終罹患 T2DM 或心血管疾病等慢性病的風險機率，優於 (或等同) BMI。與

表一：診斷代謝症候群之臨床指標

臨床指標	WHO (1998)	ATP III (2001)	AACE (2003)	台灣 (2006)	IDF (2005)
胰島素抵抗	IGT, IFG, T2DM 或胰島素敏感度降低, 再加下列任意2項	無 但下列5項指標, 至少有任意3項	IGT 或 IFG 依臨床症狀診斷, 再加下列任意1項	無 但下列5項指標, 至少有任意3項	無
肥胖	腰臀比 (WHR) 男性 >0.90 女性 >0.85 及/或 BMI >30kg/m <sup>2</sup> 亞太區(2004 建議) BMI >25kg/m <sup>2</sup>	腰圍 美國: 男性 ≥ 102cm 女性 ≥ 88cm 亞洲: 男性 ≥ 90cm 女性 ≥ 80cm	BMI ≥ 25kg/m <sup>2</sup>	腰圍 男性 ≥ 90cm 女性 ≥ 80cm	腰圍增加(特定族群) 歐洲白人: 男性 ≥ 94cm 女性 ≥ 80cm; 南亞/中國: 男性 ≥ 90cm 女性 ≥ 80cm 日本: 男性 ≥ 85cm 女性 ≥ 90cm 再加下列任意2項
脂肪	TG ≥ 150mg/dL 及/或 HDL-C 男性 <35mg/dL 女性 <39mg/dL	TG ≥ 150mg/dL HDL-C 男性 <40mg/dL 女性 <50mg/dL	TG ≥ 150mg/dL 及/或 HDL-C 男性 <40mg/dL 女性 <50mg/dL	TG ≥ 150mg/dL 或 HDL-C 男性 <40mg/dL 女性 <50mg/dL	TG ≥ 150mg/dL 或正接受藥物治療 或 HDL-C 男性 <40mg/dL 女性 <50mg/dL 或正接受藥物治療
血壓	≥ 140/90mmHg	≥ 130/85mmHg	≥ 130/85mmHg	≥ 130/85mmHg 或 正接受藥物治療	收縮壓 ≥ 130mmHg 或 舒張壓 ≥ 85mmHg 或正接受藥物治療
血糖	IGT, IFG 或 T2DM	FPG >110mg/dL (包括糖尿病患) FPG ≥ 100mg/dL (2004 修改)	IGT 或 IFG (非糖尿病患)	FPG >100mg/dL	FPG ≥ 100mg/dL (包括糖尿病患)
其他	微白蛋白尿		Other features of insulin resistance		

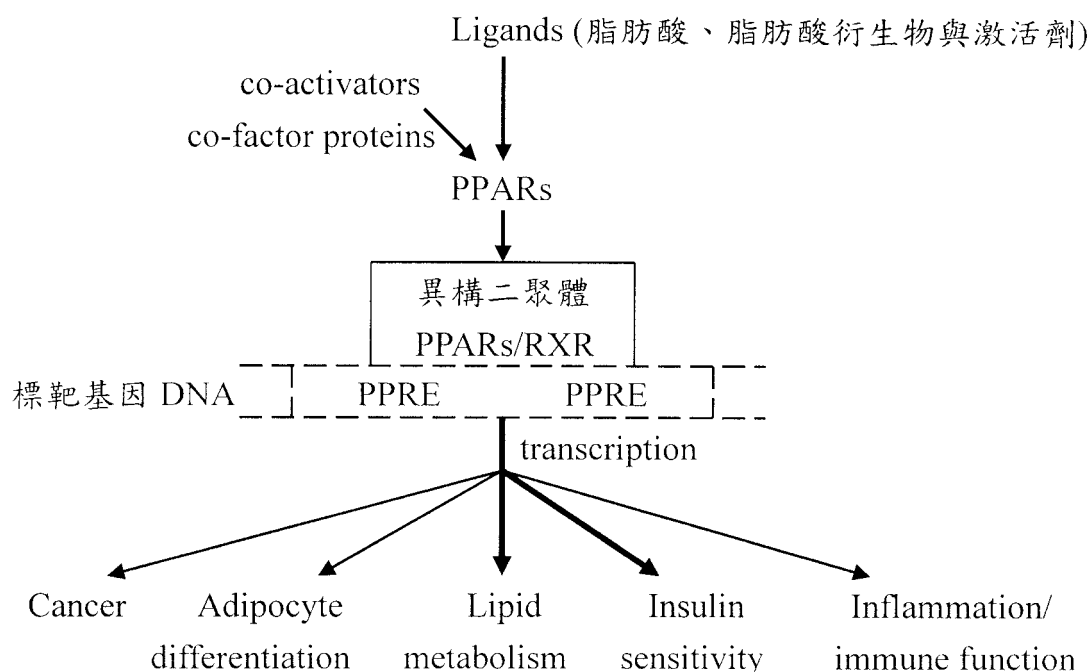
摘錄自 ref<sup>19-13</sup> 經修飾

BMI 22-23 者比較<sup>20-21</sup>，BMI 27-29 者罹患糖尿病的風險是 14.8 倍，而 BMI 29-31 者更高達 26.6 倍；BMI < 20 或 BMI > 35 者之總死亡率與心血管事故死亡率，均顯著高於 BMI 適中者 (BMI 25-29)；體重過輕、過重或肥胖之中老年人 (50-71 歲) 總死亡率明顯高於 BMI 適中者。研究指出<sup>22</sup>，BMI < 18.5 者，身體免疫能力會下降，可能因此導致感染率上升，增加總死亡率。血脂肪指標，大致界定於 TG ≥ 150mg/dL；及/或男性 HDL-C < 40mg/dL，女性 HDL-C < 50 mg/dL。然而 2004 年修訂的 ATP III 指標<sup>23</sup>，將 T2DM 病患列入“等同已罹患心血管疾病”之高風險者，同時針對高風險者之低密度脂蛋白膽固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 指標，須嚴格控制其目標為 LDL-C < 100mg/dL，甚至對於極高風險族群 (如已罹患心血管疾病之 T2DM 病患)，更應嚴格控制其目標為 LDL-C < 70 mg/dL。

## PPARs

過氧小體增殖活化受體屬於核激素受體超級家族 (nuclear hormone receptors superfamily) 成

員，為核轉錄因子；作用機轉是與標靶基因鍵結，活化連串的基因轉錄調控反應 (圖一)<sup>24-25</sup>。PPARs 具有四個結合區，其中包括一個配體結合區 (ligand-binding domain) 與一個 DNA 結合區 (DNA-binding domain)；生理的內源性脂肪酸、脂肪酸衍生物如前列腺素 (prostaglandins, PGs)，白三烯素 (leukotrienes, LTs) 與某些激活劑 (agonist)，如 fibrates 與 thiazolidinediones (TZDs) 等，是謂配體 (ligand)，會鍵結於 PPARs 配體結合區上，隨即與 9-cis 視黃酸 (9-cis retinoic acid) 的受體 (retinoid X receptor, RXR) 結合，形成異構二聚體 (heterodimer)，移行至標靶基因 DNA 的過氧小體增殖反應元件 (peroxisome proliferator-responsive element, PPRE) 上，與之結合並激活 PPARs 啟動基因轉錄程序；另一方面<sup>26</sup>，當配體與 PPARs 鍵結時，隨即誘導 PPARs 的構形改變，同時會誘發 co-factor proteins 和 co-activators 募集 (recruitment) 動作；接著活化型 PPARs 與 co-activators 以獨立配體 (ligand-dependent) 的方式作用，並影響整組標靶基因的轉錄功能，進而啟動一連串基因轉錄調控反應。



圖一：PPARs 作用機轉及生理作用

摘錄自ref<sup>2,3,24,25,29</sup> 經修飾

目前已知有 PPAR  $\alpha$ , PPAR  $\beta/\delta$  與 PPAR  $\gamma$  三種亞型 (表二)<sup>27-29</sup>。PPAR  $\alpha$  主要表現於褐色脂肪及肝臟，另外於肌肉、腎臟、心臟及腸胃道也有表現，生理功能為調控脂質代謝與恆定維持。PPAR  $\beta/\delta$  廣泛分佈於全身組織，於胃腸道、心臟、腎臟及腦部有相對較高的表現，其生理作用為細胞增殖、生長及脂肪代謝有關。PPAR  $\gamma$  主要表現於脂肪組織與粥樣動脈硬化病程中 foam cells，也表現於肌肉、乳房、結腸、肺部、卵巢等，對於胰島素信號傳導途徑與脂肪細胞之分化及成熟扮演調控角色。動物模式發現<sup>30,31</sup>，PPARs 三種亞型間有互補關係；PPAR  $\alpha$  缺陷的小鼠肝臟內有大量的 PPAR  $\gamma$  基因表現，能調控脂肪酸結合蛋白 (fatty acid binding protein, FABP) 與乙醯輔酶 A 氧化酶 (acyl-CoA oxidase) 等功能，抑制肝臟 TG 分解作用與脂肪組織 FFA 釋放，且其 PPAR  $\beta/\delta$  或 PPAR  $\gamma$  基因表現與對照組比較並無明顯差異；推論人體生理模式，PPAR  $\alpha$ , PPAR  $\beta/\delta$  與 PPAR  $\gamma$  三者間在脂肪分化轉錄基因的調控，可能存有互補關係，唯仍需有更多的支持證據。

PPAR  $\gamma$  又分 PPAR  $\gamma 1$ 、PPAR  $\gamma 2$ 、PPAR

$\gamma 3$  與 PPAR  $\gamma 4$  四種<sup>32</sup>；PPAR  $\gamma 1$  廣泛表現於心臟、肝臟、淋巴球、腸胃道、肌肉與脂肪組織，大致類似 PPAR  $\alpha$ ；PPAR  $\gamma 2$  高度專一地表現於脂肪組織與免疫系統中，扮演細胞分化的關鍵角色；PPAR  $\gamma 3$  則在巨噬細胞與結腸上皮細胞則有較高表現；PPAR  $\gamma 4$  目前資訊有限，惟其構形類似於 PPAR  $\gamma 2$ 。研究顯示，胰島素能快速激活脂肪組織 PPAR  $\gamma 2$  的表現，對 PPAR  $\gamma 1$  與 PPAR  $\gamma 3$  的影響則較不顯著，另一方面，肥胖或過重同樣也會影響 PPAR  $\gamma 2$  的表現；PPAR  $\gamma 2$  不僅調控脂肪代謝過程中某些關鍵酶與基因的表現，包括 LPL、HSL 與小腸脂肪酸結合蛋白基因 (aP2) 等，同時也調控脂肪細胞素 (adipokines) 的表現，包括瘦素 (leptin)、脂聯素 (adiponectin)、阻抗素 (resistin) 與細胞激素 [cytokines，如介白素 (IL-1, IL-6, IL-8)、腫瘤壞死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )] 等。

## PPARs 與脂肪／肥胖

2005 年 WHO 調查指出<sup>33</sup>，由於全球飲食轉向增加能量、脂肪、鹽與糖的攝入量，以及現代化運輸工具、久坐少動的工作與缺乏鍛鍊身體的

表二：PPARs 特性

名稱	PPAR $\alpha$	PPAR $\delta/\beta$	PPAR $\gamma$
大小	468 aa	441 aa	475/ 505 aa*
染色體位置	22q13.3	6p21.2	3p25.1
配體結合區	66-101aa	72-137aa	110-175aa
DNA 結合區	244-468aa	215-441aa	251-477aa
主要分佈部位	褐色脂肪、肝臟、心臟、腎臟	全身組織	白色脂肪、foam cell
配體			
內源性	leukotriene B4	prostacyclin	PGD <sub>2</sub> , PGJ <sub>2</sub>
外源性			
天然	linoleic acid, arachidonic acid, eicosapentaenoic acid, palmitic acid, stearic acid	linoleic acid, arachidonic acid, eicosapentaenoic acid, palmitic acid, stearic acid, oleic acid	eicosapentaenoic acid, palmitic acid, stearic acid, oleic acid,
合成	clofibrate, fenofibrate, bezafibrate, ciprofibrate, gemfibrozil	carbaprostacyclin	rosiglitazone, ciglitazone, troglitazone, pioglitazone
血糖	-	-	↓ ↓
胰島素敏感度	-	↑ (?)	↑ ↑
TG	↓ ↓	↓	↓ (?)
FFA	↓ ↓	-	↓ ↓
LDL-C	↓ ↓	↓	↑ ↑
HDL-C	↑	↑	-
其他	對血糖與胰島素敏感度幾無影響。(?)		可能造成水腫、貧血與體重增加；LDL-C 增高，需監測肝機能。

↑：增加    ↓：減低    -：無影響    (?)：需更多證據    aa：氨基酸數目    摘錄自 ref<sup>24,25,27-29</sup> 經修飾  
 \* The translation of PPAR  $\gamma$  mRNAs gives rise to three proteins of 475-477 (PPAR  $\gamma$  1 and  $\gamma$  3) and 505 amino acids (PPAR  $\gamma$  2).

運動，全球有超過 10 億人體重過重或肥胖，預估 2015 年將增至 15 億人；尤其在許多低收入與中等收入國家急速增加的體重過重與肥胖人口，所衍生的 T2DM、CHD 與其他慢性疾病，將是今後 10-20 年內沉重負擔，也是全球公共衛生的定時炸彈，若不事先防範，不僅將使醫療體系瓦解，甚至會造成全球經濟的崩盤。

脂肪組織不僅是能量的儲存所，同時也分泌脂肪細胞素，包括瘦素、脂聯素、阻抗素與細胞激素等，影響人體的生理作用。肥胖或高脂飲食造成過多 FFA 釋放，會導致體內脂聯素濃度降低，阻抗素、瘦素、IL-6 與 TNF- $\alpha$  等則會顯著增高；進而激活發炎因子，同時也抑制胰島素對葡萄糖傳輸能力，造成血糖上升，因而導致胰島素阻抗。另一方面，高胰島素血症也會減低脂解酶 (lipase) 的作用，抑制脂肪分解，促使脂肪

組織增殖，惡性循環的結果，將使肥胖與相關的疾病更加難以控制。

生理調控脂肪細胞分化的主要轉錄因子<sup>34, 35</sup>，包括 PPARs/ RXR 異構二聚體、CCAAT 增強劑結合蛋白 (CCAAT/ enhancer binding proteins, C/EBPs)、膽固醇酯轉運蛋白 (cholesteryl ester transfer protein, CETP) 與第 1 型脂肪細胞分化決定因子/第 1 型固醇調節元件結合蛋白 (adipocyte determination and differentiation- dependent factor-1/sterol regulatory element binding protein-1, ADD-1/ SREBP-1) 等；這些轉錄因子可單獨地或藉由相互間協同作用，誘導脂肪細胞成熟與分化。

PPAR  $\alpha$  藉由激活過氧小體  $\beta$  氧化路徑的作用酶<sup>36,37</sup>，調控脂肪代謝的衡定性，包括乙醯輔酶 A 氧化酶、酮脂醯輔酶 A 硫解酶 (ketoacyl-CoA thiolase)、烯醯輔酶 A 水合酶/3-羥脂醯



輔酶 A 脫氫酶 (enoyl-CoA hydratase/ 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase) 與載脂蛋白 apoAI 和 apoAII 等。PPAR  $\alpha$  激活劑 fibrates<sup>38,39</sup>，如 fenofibrate 或 gemfibrozil 等，激活 PPAR  $\alpha$  增加肝臟 FFA 攝取與氧化反應，減低 CETP 基因的表現，因而降低 TG；同時提昇 apoAI 與 apoAII 的表現，增加 HDL 濃度，進而調控脂肪代謝的穩定。

目前證據顯示<sup>40</sup>，PPAR  $\beta$  無法直接調控脂肪代謝作用，但也指出 PPAR  $\beta$  能上調 (up-regulate) 前脂肪細胞 (preadipocytes) 之成脂作用的相關基因，惟仍需更多支持證據。

PPAR  $\gamma$  激活下列轉錄因子<sup>41,42</sup>，如脂肪酸結合蛋白基因 (FABP/ aP2) 與磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶 (phosphoenolpyruvate carboxykinase, PEPCK) 等，因而調控 FABP、LPL、乙醯輔酶 A 合成酶與脂肪酸轉運蛋白 (FATP) 等的表現，進而參與脂肪及肌肉組織的脂肪細胞分化；同時藉由增高脂聯素、降低瘦素濃度與抑制巨噬細胞的發炎因子表現，改善胰島素敏感性。PPAR  $\gamma$  激活劑 TZDs，如 pioglitazone 及 rosiglitazone 等，能提昇脂聯素濃度與降低瘦素濃度，且藉由調控脂肪相關轉錄基因，增加肝臟 FFA 的攝取與脂肪細胞成熟與分化，促進皮下脂肪的重新分佈，改善胰島素敏感性，調控脂肪新陳代謝的穩定性。

## PPARs 與第 2 型糖尿病

胰島素抵抗是第 2 型糖尿病的主因，而炎症又與胰島素抵抗緊緊相扣。許多發炎因子，包括 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 與干擾素- $\gamma$  (interferon- $\gamma$ ，INF- $\gamma$ ) 等，可藉由血流及/或旁分泌的作用，干擾胰島素信號傳遞路徑，誘發胰島素抵抗；另一方面，發炎因子會攻擊胰臟  $\beta$  細胞，或免疫系統失調，因而導致  $\beta$  細胞凋亡。藉由相互影響與協同作用，進而導致第 2 型糖尿病。

胰島素信號傳遞過程大致為<sup>43,44</sup>：1. 胰島素與標的細胞表面胰島素受體 (insulin receptor, IR) 結合後，激活受體的酪氨酸蛋白激酶 (protein tyrosine kinase, PTK)；2. PTK 隨即磷酸化胰島素受體基質 (insulin receptor substrate, IRS) 並啟動之，誘導 IRS 與其他蛋白基質的磷酸化；3. IRS

為一種載台蛋白 (docking protein)，與 Src homology-2 domain (SH2) 構形領域的信號分子結合後，隨即啟動三條信號傳遞途徑：a. PI-3K (phosphatidylinositol-3-kinase) 途徑；b. Ras-MAPK (Ras-mitogen activated protein kinase) 途徑；c. CAP/ Cbl/ Tc10 途徑。4. 三條信號傳遞途徑分別啟動蛋白激酶 (protein kinase) 或磷酸酶 (phosphatase) 之連鎖反應。蛋白激酶-將蛋白基質 (酶或信號蛋白) 磷酸化，並使其活化或去活化，如酪氨酸蛋白激酶 (protein tyrosine kinase, PTK)、絲胺酸或蘇胺酸 (Ser/Thr) 蛋白激酶等；磷酸酶-將蛋白基質去磷酸化，並使其啟動或抑制。5. 生物學反應，包括 4 型葡萄糖傳輸器 (glucose transporter-4, GluT-4) 運轉與表現、葡萄糖恆定性、脂肪恆定性與細胞的增殖/分化/凋亡 (apoptosis) 等生理調節作用。

PI-3K 途徑主導體內的代謝訊息傳遞，包括肝臟與骨骼肌細胞的葡萄糖運送、肝醣的生成及儲存、脂肪酸合成並與血管內皮之一氧化氮合成酶 (nitric oxide synthase, NOS) 生合成有關。Ras-MAPK 途徑與細胞有絲分裂有關，包括調控基因轉錄、細胞增殖/分化/凋亡、血管平滑肌細胞 (vascular smooth muscle cells, VSMC) 增生、斑塊 (plaque) 生成與第 1 型胞漿素原活化因子抑制體 (plasminogen activators inhibitor type-1, PAI-1) 等生長訊息傳遞。CAP/ Cbl/ Tc10 途徑則與 GluT-4 募集/活化/運轉/表現有關。過多的 FFA 與發炎因子<sup>45</sup>，干擾胰島素信號傳導的機制，阻礙第 1 型/2 型胰島素受體基質 (insulin receptor substrate-1/2, IRS-1, IRS-2) 與 PTK 結構體正常的磷酸化，造成 IRS 表現缺陷，導致 IRS 與胰島素受體的結合能力下降，因而降低 PI-3K 途徑的活性，增加肝醣生成，同時減少 GluT-4 的運轉/表現，造成骨骼肌、肝臟與脂肪細胞，無法正常且有效地使胰島素發揮其生理作用，導致胰島素抵抗；另一方面，PI-3K 途徑雖然受阻，Ras-MAPK 途徑仍能正常信號傳遞，因而調節基因轉錄、促進細胞增殖/分化與抗凋亡機制，同時上調第 1 型類胰島素生長因子 (insulin-like growth factor-1, IGF-1) 的表現，增強誘發細胞增殖/分化與抗凋亡作用。

發炎反應主要通路<sup>46,47</sup>，包括核因子 $\kappa$ B 蛋白激酶抑制體/核因子 $\kappa$ B (inhibitor  $\kappa$ B kinase/nuclear factor- $\kappa$ B, IKK/NF- $\kappa$ B)、c-Jun N 端蛋白激酶 (c-Jun N terminal kinase, JNK) 與細胞激素信號傳遞抑制體 (suppressors of cytokine signaling, SOCS) 等。正常狀態下，IKK/NF- $\kappa$ B 結合體以非活性狀態存於胞漿內，IKK 經發炎因子激活啟動後，使 I $\kappa$ B (inhibitor  $\kappa$ B) 磷酸化並與 NF- $\kappa$ B 解離，NF- $\kappa$ B 活化進入細胞核內，調控發炎反應相關的基因轉錄與蛋白合成。激活 IKK/NF- $\kappa$ B 通路會抑制 IRS 酪胺酸正常的磷酸化，導致 IRS 與胰島素受體的結合能力降低，阻斷胰島素信號傳遞 PI3-K 途徑。JNK 為阻斷 Ras-MAPK 途徑的信號傳導因子，激活 JNK 通路會誘導 IRS 絲胺酸磷酸化，阻礙 IRS 酪胺酸正常的磷酸化，因而導致 IRS 與胰島素受體的結合能力降低。SOCS 則包括 SOCS1、SOCS3 與 SOCS6 等信號傳遞抑制因子，是細胞激素啟動途徑的負迴饋調節因子，激活 SOCS 通路會競爭性抑制 IRS-1 酪胺酸正常的磷酸化，減少 IRS 與 PI3-K 的調節次單元 p85 的結合。發炎因子的激活 IKK/NF- $\kappa$ B、JNK 與 SOCS 通路之發炎反應，均會阻礙 IRS 酪胺酸正常的磷酸化，干擾胰島素信號傳遞路徑，導致胰島素抵抗。TZDs 激活的 PPARs<sup>48</sup>，會藉由抑制單核球與淋巴球的募集動作，且抑制經由 TNF- $\alpha$  與 IL-1 $\beta$  等所誘發的 IKK/NF- $\kappa$ B、JNK 與 SOCS 通路之發炎反應，導致減低干擾胰島素信號的傳遞路徑，因而維持葡萄糖與脂肪恆定性，同時改善脂肪、肌肉與肝臟細胞的胰島素敏感性。

## PPARs 與冠心病

近年來 CHD 在美國均高居國民死因之首<sup>49</sup>，估計 2003 年 CHD 醫療花費超過 3.5 億美元；依衛生署 2004 年台灣地區國民死因統計<sup>50</sup>，CHD 躍居國人死因第二位，僅次於癌症。CHD 的危險因子，包括年齡、吸煙以及 HDL-C 值、總膽固醇值與收縮期血壓的異常等；另有一些異常的臨床指標，包括高敏感 C 反應蛋白 (high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)、同胱氨酸 (homocysteine)、血栓/止血因子 (thrombosis /

hemostasis) 與空腹血糖異常 (impaired fasting glucose, IFG) 等，也被證實與 CHD 有密切關係。

HDL-C 及動脈粥樣硬化 (atherosclerosis) 相關的病程，與 CHD 息息相關<sup>51</sup>。HDL-C 藉由膽固醇逆轉運 (reverse cholesterol transport) 將周邊膽固醇 (包括動脈粥樣斑塊內) 運至肝臟，進行再循環或以膽酸鹽形式排除，降低 TG 與 LDL-C；同時抑制氧化型 LDL-C (oxLDL-C) 誘發之炎症反應與 foam cell 病程；抑制發炎因子 NF- $\kappa$ B 的啟動且減少 TNF- $\alpha$  與 IL-1 $\beta$  等的釋放，導致脂質在血管壁的沈積減少，顯現抗動脈粥樣硬化的作用，因而降低冠心病風險。研究證實，HDL-C 每升高 1 mg/dL，冠心病風險會降低 2-3%；而 LDL-C 每降低 1 mg/dL，冠心病風險降低 0.6-1%。

炎症直接參與動脈粥樣硬化病程<sup>52-56</sup>。動脈粥狀硬化初始的表癥，源自於 VSMC 缺損或因促炎因子持續的刺激，激活血管內皮細胞 (endothelial cell, EC)，隨即誘發粘附因子 [包括血管細胞粘附分子-1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1) 及細胞間粘附分子-1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)]、趨化細胞激素 (chemokines) 與生長因子 [血小板衍生生長因子 (platelet derived growth factor, PDGF) 及血管內皮細胞生長因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 等] 表現，吸引循環單核球 (monocytes) 與淋巴球 (T-cell) 移行至炎灶的內皮細胞，並穿過血管內層；隨即被激化成巨噬細胞，誘導巨噬細胞表面的清道夫受體-B (scavenge receptor-B, SR-B) 吞噬 oxLDL-C 形成 foam cell，在血管內壁堆積形成斑塊 (plaque)，並上調基質金屬蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs)，誘發 VSMC 基底膜 (basal lamina) 的裂解作用 (degradation)，促進 VSMC 的增生且誘導其往內皮細胞外緣移動，惡性循環的結果，造成巨噬細胞與 VSMC 的凋亡、纖維化並生成纖維帽 (fibrous cap)，假以時日，增大的斑塊終致破裂剝離，因而導致 CHD 事件。

當過多的 FFA 或發炎反應持續且失序時，會形成過多炎症刺激因子，如生長因子 (VEGF 及 PDGF) 與促炎因子，藉由絲裂原活化蛋白激酶

(mitogen-activated protein kinase, MAPK) 途徑磷酸化PPARs，因而抑制PPARs的轉錄活性。正常生理下，PPAR  $\alpha$  會增加肝臟的FFA攝取與氧化反應<sup>57</sup>，降低TG且增加HDL濃度，調控脂肪代謝的平衡；激活PPAR  $\alpha$  能抑制經由IL-1  $\beta$  與TNF-  $\alpha$  所誘發prostaglandin 6-keto-PGF1a, COX2與VCAM-1的表現，減低EC發炎反應程度。PPAR  $\gamma$  則大量的表現於VSMC、EC與foam cells，藉由抑制單核球與淋巴球的募集動作，調控發炎反應病程，減緩VSMC增生/分化與血管新生(angiogenesis)/萌芽(sprout)/移行(migration)作用；同時，激活PPAR  $\gamma$  也能藉由抑制轉錄因子(transcription factor Est-1)所誘發的連鎖作用，下調(down-regulate)MMPs與尿激酶型胞漿素原激活體(urokinase-type plasminogen activator, u-PA)反應因子所誘導的VSMC增生與移行作用，因而減緩動脈粥狀硬化病程。

研究證實，罹患代謝症候群/T2DM患者使用TZDs，可減緩動脈粥狀硬化的病程，對CHD具有正面意義<sup>58-61</sup>。然而，鬱血性心衰竭(congestive heart failure, CHF)患者或具有CHF危險因子者，使用TZDs需特別慎重；研究顯示，T2DM患者單獨使用TZDs，有3-5%的水腫發生率，若併用insulin則高達13.1-16.2%；與單獨使用TZDs比較，TZDs併用insulin者，CHF發生率由<1%增高至2-3%。動物模式顯示，誘發水腫的可能機轉為<sup>62</sup>，存在於腎集合管(collecting duct)上皮細胞的PPAR  $\gamma$  被激活後，會增加腎集合管的做工能力，導致鈉離子與水分的滯留；同時，血管生長因子VEGF的表現增加，可能誘發血管滲漏症候群(vascular leak syndrome)，藉由相互影響與協同作用，導致水腫發生。

## PPARs 與癌症

癌症是人們所熟悉的「謎」。熟悉它，因為與我們每個人的生命與生活息息相關；說是謎，因為至今我們仍無法完全解謎與戰勝它。複雜的訊息調控路徑與廣泛的生理分佈，顯現出癌症在生物體內的頑強與全面性。國內外的統計顯示，癌症的盛行率與死亡數均名列前茅。WHO統計<sup>63</sup>，全世界2005年總死亡人數5,800萬中，

癌症死亡個案為760萬(約13%)，推估2030年，癌症死亡數將達1,140萬；其中70%發生在低收入或中等收入的國家，且1/3的癌症與吸煙有關，1/5與感染症有關。

發炎因子對人體生理的影響是全面性且重要的。當體內積存過多發炎因子或發炎反應介質，包括細胞激素(如IL-1, IL-6, IL-23, TNF-  $\alpha$ 等)、NF-  $\kappa$  B、活性氧分子/氧自由基(reactive oxygen species, ROS)、一氧化氮(NO)、PGs與COX-2等，促使發炎反應持續的進行，因而增加發生癌症風險。發炎因子藉由干擾信號傳遞路徑(如IKK/NF-  $\kappa$  B, JNK, SOCS-3)與調控誘導細胞凋亡的主要轉錄基因蛋白(包括caspase-3, IAPs, Bcl-2, AP-1, P53等)，進而誘發一連串的生理反應，激活腫瘤細胞致癌基因(oncogene)，導致腫瘤細胞由沈靜轉為侵犯蔓延。

研究顯示，PPAR家族中以PPAR  $\gamma$  與腫瘤關係最為密切，如結腸癌、乳腺癌、胃癌、脂肪瘤、前列腺癌與肺癌等，均可發現PPAR  $\gamma$  的高表現。動物模式顯示，PPAR  $\gamma$  激活劑的抗腫瘤作用機轉大致為<sup>64-67</sup>：1.減低凋亡抑制因子NF-  $\kappa$  B的活性；2.減少凋亡抑制基因c-myc的表現；3.調控與細胞移行有關的粘附因子[E-粘附蛋白、橋粒糖蛋白(desmoglein, Dsg)、p27蛋白、 $\beta$ -連環蛋白( $\beta$ -catenin)]的表現；4.調節促血管生長因子VEGF的表現；5.抑制COX-2與下調MMPs的表現。綜括言之，PPAR  $\gamma$  在細胞癌化病程所扮演重要的角色，包括調控發炎因子、細胞凋亡、細胞分化與癌細胞轉移等。

發炎因子-激活PPAR  $\gamma$  會抑制發炎因子與發炎反應介質的表現，包括IL-1, IL-6, TNF-  $\alpha$ , NF-  $\kappa$  B, ROS, NO, PGs與COX-2等，進而阻礙細胞增殖，減低致癌風險。某些非固醇類消炎藥(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)或COX-2抑制劑，如celecoxib, nimesulide與sulindac等，會抑制PGE2與COX-2表現，同時也會提昇PPAR  $\gamma$  活性，因而減低致癌風險。

細胞凋亡-當NF-  $\kappa$  B過度表現時，會活化Bcl-2的表現，導致後續作用的凋亡蛋白酶(cysteine aspartate protease, caspase-3/8/9等)活性降低，因而抑制細胞凋亡。PPAR  $\gamma$  激活劑藉由抑



制NF- $\kappa$ B與下調COX-2，進而降低Bax/Bcl-2與caspase-3的連鎖生理表現，促使細胞正常凋亡程序。

細胞分化-激活的PPAR  $\gamma$  會藉由活化細胞外信號調節激酶 ( extracellular signal- regulated kinases, ERK1/2 ) 的基因表現( ERK1/2 為MAPK 家族成員 )，調控細胞生長與分化，且會提高參與細胞分化的特定分子如，gelsolin、SP-A、Mad與p21蛋白之表現，因而減低致癌風險。

癌細胞轉移- 淋巴系統是癌細胞轉移的交通；血管新生則是癌細胞增殖與生長的工具。PPAR  $\gamma$  激活劑具有抑制VEGF, PDGF, MMP-2與MMP-9的表現，同時也會下調COX-2，進而降低腫瘤血管新生作用，抑制腫瘤的生長。

雖然為數眾多的研究指出，PPARs 激活劑能顯現抑制腫瘤增殖生長的能力；一個長達兩年的研究指出<sup>68</sup>，長期使用PPAR  $\gamma$  激活劑- troglitazone，會誘發啮齒類動物結腸腫瘤的發生。最新臨床試驗( phase III)發現<sup>69-71</sup>，PPAR  $\alpha/\gamma$  雙重( dual ) 激活劑- glitazar，如muraglitazar (Pargluva<sup>®</sup>, Bristol-Myers Squibb, Merck)，雖有益於改善T2DM 患者的血糖，同時也對血脂調節有助益，然而與對照組( placebo-controlled 或 pioglitazone ) 比較，患者的總死亡率與心血管事故有增高趨勢；另一方面值得注意的是，患者致癌機率也顯著增高，尤其是膀胱與腎臟移行上皮癌( transitional cell carcinoma )，因而被迫提早結束。長久以來，PPARs 在某些器官組織癌化病程中的角色，如結腸癌、腎臟上皮癌與肝癌等，爭議不斷；到底癌症與PPARs「蛋生雞」的迷思為何？答案仍需更多的證據來解開。

## 結語

脂肪與胰島素的生理調控失序，正是病患夢魘的開始，其中，PPARs 可能扮演關鍵的角色。PPARs 激活劑藉由調控血脂、改善胰島素阻抗與抑制發炎反應，對冠心病、動脈粥樣硬化、高血壓與T2DM，具有正面意義；另一方面，藉由抑制發炎因子與發炎反應介質訊息傳遞，對癌化病程的預防或減緩，可能有正面助益，唯仍需更多的證據。

## 參考文獻

- Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005; 365: 1415-28.
- Escher P, Wahli W. Peroxisome proliferator activated receptor: insight into multiple cellular functions. *Mutat Res* 2000; 448: 121-38.
- Morimoto C, Kameda K, Tsujita T, Okuda H. Relationships between lipolysis induced by various lipolytic agents and hormone-sensitive lipase in rat fat cells. *J Lipid Res* 2001; 42: 120-7.
- Amri E, Bonino F, Ailhaud G, et al. Cloning of a protein that mediates transcriptional effects of fatty acids in preadipocytes. Homology to peroxisome proliferator-activated receptors. *J Biol Chem* 1995; 270: 2367-71.
- Frick MH, Elo O, Haapa K, et al. Helsinki Heart Study: primary prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *NEJM* 1987; 317: 1237-45.
- Sung B, Park S, Yu BP, Chung HY. Modulation of PPAR in aging, inflammation, and calorie restriction. *J. Gerontol. A Biol Sci Med Sci* 2004; 59: 997-1006
- Kadowaki T, Hara K, Yamauchi T, et al. Molecular mechanism of insulin resistance and obesity. *Exp Biol Med* 2003; 228: 1111-17.
- Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-607.
- Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005; 365: 1415-28.
- Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). Final report. *Circulation* 2002; 106: 3143-421.
- The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. Brussels: IDF, Available at: [http://www.idf.org/webdata/docs/IDF\\_Metasyndrome\\_definition.pdf](http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Metasyndrome_definition.pdf). accessed at: May 6, 2005.
- 行政院衛生署國民健康局. Available at: <http://www.bhp.doh.gov.tw/BHP/do/www/themeParkView?themeParkId=826> accessed at: June 26, 2007.
- Grundey SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: An American Heart Association/ National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005; 112: 2735-52.
- Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287: 356-9.
- Cameron AJ, Shaw JE, Zimmet PZ. The metabolic syndrome: prevalence in worldwide populations. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2004; 33: 351-76.
- Jee SH, Sull JW, Park J, et al. Body-mass index and mortality in Korean men and women. *NEJM* 2006; 355: 779- 87.
- Farin H MF, Abbasi F, Reaven GM. Comparison of body mass

- index versus waist circumference with the metabolic changes that increase the risk of cardiovascular disease in insulin-resistant individuals. *Am J Cardiol* 2006; 98: 1053-56.
18. Sayeed MA, Mahtab H, Latif ZA, et al. Waist-to height ratio is a better obesity index than body mass index and waist-hip ratio for predicting diabetes, hypertension and lipidemia. [Abstract] *Bangladesh Med Res Counc Bull* 2003; 29: 1-10.
19. Franzosi MG. Should we continue to use BMI as a cardiovascular risk factor? *Lancet* 2006; 368: 624-5.
20. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.W. adults. *NEJM* 2003; 348: 1625-38.
21. Adams KF, Schatzkin A, Harris TB, et al. Overweight, obesity, and mortality in a large prospective cohort of persons 50 to 71 years old. *NEJM* 2006; 355: 763-78.
22. Romero-Corral A, Montori VM, Somers VK, et al. Association of bodyweight with total mortality and with cardiovascular events in coronary artery disease: a systematic review of cohort studies. *Lancet* 2006; 368: 666-77.
23. Grundy SM, Cleeman JI, Baird Merz CN, et al. Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation* 2004; 110: 227-39.
24. Green S. PPAR: a mediator of peroxisome proliferator action. *Mutat Res* 1995; 333: 101-09.
25. Berger J, Moller DE. The mechanisms of action of PPARs. *Annu Rev Med* 2002; 53: 409-35.
26. Dowell P, Peterson VJ, Zabriskie TM, Leid M. Ligand-induced peroxisome proliferator activated receptor a conformational change. *J Biol Chem* 1997; 272: 2013-20.
27. Fajas L, Fruchart JC, Auwerx J. PPARgamma3 mRNA: a distinct PPARgamma mRNA subtype transcribed from an independent promoter. *FEBS Lett.* 1998; 438: 55-60.
28. Capparuccia L, Marzioni D, Giordano A, et al. PPAR  $\gamma$  expression in normal human placenta, hydatidiform mole and choriocarcinoma. *Mol Hum Reprod* 2002; 8: 574-79.
29. Javiya VA, Patel JA. The role of peroxisome proliferator activated receptors in human disease. *Indian J Pharmacol* 2006; 38: 243-53.
30. Brun RP, Tontonoz P, Forman BM, et al. Differential activation of adipogenesis by multiple PPAR isoforms. *Genes* 2000; 10: 974-84.
31. Costet P, Legendre C, More J, et al. peroxisome proliferator activated receptor alpha isoform deficiency leads to progressive dyslipidemia with sexually dimorphic obesity and steatosis. *J Biol Chem* 1998; 273: 29577-85.
32. Douglas JA, Erdos MR, Watanabe RM, et al. The peroxisome proliferator activated receptor  $\gamma$  2 Prol 2Ala variant: association with type 2 diabetes and trait differences. *Diabetes* 2001; 50: 886-90.
33. WHO. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2005/zh/> accessed at: March 16, 2006.
34. Takata Y, Kitami Y, Yang ZH, Nakamura M, Okura T, Hiwada K. Vascular inflammation is negatively autoregulated by interaction between CCAAT/ enhancer-binding protein-delta and peroxisome proliferator-activated receptor-gamma. [Abstract] *Circ Res* 2002; 91: 427-33.
35. Mandrup S, Lane MD. Regulating adipogenesis. *J Biol Chem.* 1997; 272: 5367-70.
36. Staels B, Fruchart JC. Therapeutic roles of peroxisome proliferator-activated receptor agonists. *Diabetes* 2005; 54: 2460-70.
37. Després J-P, Golay A, Lars Sjöström A. Effects of rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia. *NEJM* 2005; 353: 2121-34.
38. Issemann I, Prince RA, Tugwood JD, Green S. The peroxisome proliferator-activated receptor: retinoid X receptor heterodimer is activated by fatty acids and fibrate hypolipidaemic drugs. *J Mol Endocrinol* 1993; 11: 37-47.
39. Chapman MJ. Fibrates: therapeutic review. *Br J Diabetes Vasc Dis.* 2006; 6: 11- 20.
40. Wang Y, Lee C, Tjep S, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor  $\delta$  activates fat metabolism to prevent obesity. *Cell* 2003; 113: 159-70.
41. Berger J, Leibowitz MD, Doebber TW, et al. Novel peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)  $\gamma$  and PPAR  $\delta$  ligands produce distinct biological effects. *J Biol Chem* 1999; 274: 6718-25.
42. Tontonoz P, Hu E, Spiegelman BM. Stimulation of adipogenesis in fibroblasts by PPAR  $\gamma$ , a lipid-activated transcription factor. *Cell* 1994; 79: 1147-56.
43. Insulin signaling pathway: KEGG pathway database, GenomeNet. Available at: <http://www.genome.jp/kegg/pathway/hsa/hsa04910.html> accessed at: Nov 1, 2006.
44. Pirola L, Johnston PAM, Obberghen PEV. Modulation of insulin action. *Diabetologia* 2004; 47: 170-84
45. Benkirane K, Viel ÉC, Amiri F, Schiffrin EL. Peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  regulates angiotensin II-stimulated phosphatidylinositol 3-kinase and mitogen-activated protein kinase in blood vessels in vivo. *Hypertension* 2006; 47: 102-08.
46. Marette A. Molecular mechanisms of inflammation in obesity linked insulin resistance. *Int J Obes* 2003; 27: S46-S48.
47. Bloomgarden ZT. Inflammation and insulin resistance. *Diabetes Care* 2003; 26: 1619-23.
48. Ruan H, Pownall HJ, Lodish HF. Troglitazone antagonizes tumor necrosis factor- $\alpha$ -induced reprogramming of adipocyte gene expression by inhibiting the transcriptional regulatory functions of NF- $\kappa$ B. *J Biol Chem* 2003; 278: 28181-92.
49. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for coronary heart disease: recommendation statement. *Ann Intern Med* 2004; 140: 569-72.
50. 行政院衛生署2004年國民死因統計報告. Available at: <http://www.doh.gov.tw/statistic/> accessed at: July 16, 2006.
51. Ballantyne CM. Raising high-density lipoprotein cholesterol: where are we now? *Eur Heart J Suppl* 2003; Suppl D: 17-25.
52. Barbier O, Torra IP, Duguay Y, et al. Pleiotropic actions of

- peroxisome proliferator activated receptors in lipid metabolism and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 717-26.
53. Haffner SM. Abdominal obesity, insulin resistance, and cardiovascular risk in pre-diabetes and type 2 diabetes. *Eur Heart J Suppl* 2006; 8: B20-B25
54. Culeton BF, Larson MG, Kannel WB, et al. Serum uric acid and risk for cardiovascular and death: the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 1999; 131: 7-13.
55. Ishizaka N, Ishizaka Y, Toda E, et al. Association between serum uric, metabolic syndrome, and carotid atherosclerosis in Japanese individuals. [Abstract] *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 1038-44.
56. Li AC, Binder CJ, Gutierrez A, et al. Differential inhibition of macrophage foam-cell formation and atherosclerosis in mice by PPAR{alpha}, {beta}/{delta}, and {gamma}. *J Clin Invest* 2004; 114: 1564-76.
57. Lovett-Racke AE, Hussain RZ, Northrop S, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor {alpha} agonists as therapy for autoimmune disease. *J Immunol* 2004; 172: 5790-98.
58. Nesto RW, Bell D, Bonow RO, et al. Thiazolidinedione use, fluid retention, and congestive heart failure. AHA/ADA consensus statement. *Circulation* 2003; 108: 2941-48.
59. Scheen AJ. Combined thiazolidinedione-insulin therapy: should we be concerned about safety? *Drug Saf* 2004; 27: 841-56.
60. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1279-89.
61. FDA. Preclinical and clinical safety assessments for PPAR agonists” 2004; Available at: <http://www.fda.gov/cder/present/DIA2004/Elhage.ppt>. accessed at: Nov.16, 2006.
62. Zhang H, Zhang A, Kohan DE, et al. Collecting duct-specific deletion of peroxisome proliferator-activated receptor gamma blocks thiazolidinedione-induced fluid retention. *PNAS* 2005; 102: 9406-11.
63. WHO. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/zh/index.html> accessed at: Oct. 16, 2006.
64. Youssef J, Badr M. Role of peroxisome proliferator-activated receptors in inflammation controls. *J Biomed Biotechnol* 2004; 3: 156-66.
65. Argmann CA, Cock TA, Auwerx J. Peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$ : the more the merrier? *Eur J Clin Invest* 2005; 35: 82-92.
66. Pikarsky E, Porat RM, Stein H, et al. NF-kB functions as a tumour promoter in inflammation-associated cancer. *Nature* 2004; 431: 461-6.
67. Yang Z, Bagheri-Yarmand R, Balasenthil S, et al. HER2 regulation of peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  (PPAR  $\gamma$ ) expression and sensitivity of breast cancer cells to PPAR  $\gamma$  ligand therapy. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 3198-203.
68. Yang K, Fan KH, Lamprecht SA, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  agonist troglitazone induces colon tumors in normal C57BL/6J mice and enhances colonic carcinogenesis in Apc1638N/+ Mlh1+/-2 double mutant mice. *Int J Cancer* 2005; 116: 495-9.
69. Nissen SE, Wolski K, Topol EJ. Effect of muraglitazar on death and major adverse cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2005; 294: 2581-6.
70. Yin Y, Russell RG, Dettin LE, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor  $\delta$  and  $\gamma$  agonists differentially alter tumor differentiation and progression during mammary carcinogenesis. *Cancer Res* 2005; 65: 3950-7.
71. U.S. FDA. Muraglitazar briefing document, safety endocrine and metabolic drugs advisory committee meeting. Available at: [http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/briefing/2005-4169B2\\_02\\_03-FDA-MedOff-Safety.pdf](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/briefing/2005-4169B2_02_03-FDA-MedOff-Safety.pdf) accessed at: July 6, 2006.

# PPARs, Metabolic Syndrome and Cancer

Chang-Chen Tang<sup>1,4</sup>, Kuo Chieh<sup>2</sup>, Tsang-Shan Chen<sup>3</sup>, and Shih-Yuan Hsu<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Pharmacy, <sup>2</sup>Cardiology, <sup>3</sup>Neurology, Sin-Lau Hospital, Tainan city, Taiwan;

<sup>4</sup>Division of Pharmacology, National Tainan Institute of Nursing, Tainan city, Taiwan

Peroxisome proliferator-activated receptors are members of nuclear hormone receptor superfamily. PPARs play an important role in biological functions including lipid metabolism, cell proliferation, differentiation, insulin sensitivity, and inflammatory signaling. Growing evidence shows that PPARs have a causative relationship with the metabolic syndrome and its related complications including obesity, T2DM, and CHD, and even with cancer. The PPAR  $\alpha$  and PPAR  $\gamma$  agonists are clinic targets for hypertriglyceridemia and insulin resistance, respectively, and drugs that modulate these receptors have been proved to improve metabolic syndrome and its related complications. Recently, studies have shown that the activation of PPARs may inhibit carcinogenesis by down-regulating inflammatory signaling, although more evidences are needed. However, a better understanding of diverse range of physiological processes and the relationship among cancer, metabolic syndrome and PPARs may be helpful in elucidating more preventive avenues to manage cancer and metabolic syndrome and its related complications. ( J Intern Med Taiwan 2007; 18: 244- 255 )