

## 综述

## 过氧化物酶体增殖物激活受体在视神经保护中的作用

施丹莉, 王若冰, 柳 林

上海交通大学 医学院附属仁济医院眼科, 上海 200127

**[摘要]** 视神经具有损伤后不可修复再生的特殊性。在视神经相关疾病中, 视网膜神经节细胞坏死、凋亡、轴突丢失, 继而导致不可逆性的视觉损伤。过氧化物酶体增殖物激活受体 (peroxisome proliferator-activated receptors, PPARs) 经相应配体激活后, 对外周器官及中枢神经系统急性慢性损伤具有潜在的神经保护作用。视神经属间脑白质在外周的延伸, 其病理生理过程与中枢神经系统具有相似之处, 从而使 PPARs 在视神经保护中的作用成为眼科领域关注的热点。文章就 PPARs 在眼科领域对视神经损伤的保护作用及其可能机制的研究进展进行综述。

**[关键词]** 过氧化物酶体增殖物激活受体; 视神经保护; 视网膜神经节细胞

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1674-8115.2018.04.024 **[中图分类号]** R774.6 **[文献标志码]** A

## Effect of peroxisome proliferator-activated receptors in optic nerve protection

SHI Dan-li, WANG Ruo-bing, LIU Lin

Department of Ophthalmology, Renji Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200127, China

**[Abstract]** Neuronal death is thought to be irreversible. In optic nerve-related diseases, the death and axonal loss of retinal ganglion cells could lead to irreversible visual impairment. A large number of studies support the hypothesis that the peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs), once activated by particular ligands, could have a potential neuroprotective effect on the peripheral organs and the central nervous system suffering from acute or chronic injury. Optic nerve belongs to the extension of white matter in the central nervous system and shares similar pathophysiological processes with the central nervous system, which makes PPARs a hot spot in the field of optic nerve protection. This paper reviewed the effect of PPARs in optic nerve protection and its possible mechanism.

**[Key words]** peroxisome proliferator-activated receptors; optic nerve protection; retinal ganglion cells

视神经损伤是眼科临床上常见的致盲性疾病。视神经属间脑白质在外周的延伸, 主要由视网膜神经节细胞 (retinal ganglion cells, RGCs) 的轴突构成, 容易受到缺血、缺氧及应激等因素的影响, 一旦坏死后不可修复或再生。胶质细胞过度激活引起的炎症反应和免疫功能失调被认为是视神经损伤的主要机制。如何通过药物和/或其他方法干预, 使那些未受损的、仅部分受损的或正处于毒性内环境中的 RGCs 得以存活或延长生存时间, 是目前视神经保护研究领域的热点和难点。过氧化物酶体增殖物激活受体 (peroxisome proliferators-activated receptors, PPARs) 是一类依赖配体活化的转录因子, 属于核激素受体超家族成员, 介导小分子亲脂化合物 (如类固醇、类维生素 A 和脂肪酸) 对 DNA 转录的影响。自其所有亚家族成员被发现后, 广泛应用于多种疾病状态的研究中, 特别是与葡

萄糖和脂质代谢、炎症反应相关的疾病<sup>[1-2]</sup>。研究<sup>[3]</sup>表明, PPARs 活化后能改善许多中枢神经退行性病变如阿尔茨海默病、帕金森病、多发性硬化症、肌萎缩侧索硬化症以及中枢神经系统急性慢性损伤的病理过程。因其能够通过多种机制调节炎症反应, 具有潜在的神经保护作用而受到神经科学界广泛的关注。

## 1 PPARs 概述

## 1.1 PPARs 的分型、分布与结构

PPARs 存在 3 种亚型: PPAR- $\alpha$ 、 $\beta$  和  $\gamma$ , 各自由不同的基因编码。其中 PPAR- $\gamma$  根据 N-基端的不同, 又分为 PPAR- $\gamma$ 1 和 PPAR- $\gamma$ 2。人类 PPAR- $\alpha$  由 468 个氨基酸残基组成, PPAR- $\beta$  由 442 个氨基酸残基组成, PPAR- $\gamma$  则

**[基金项目]** 上海市卫生和计划生育委员会科研课题 (M201440522) (Research Project of Shanghai Municipal Commission of Health and Family Planning, M201440522)。

**[作者简介]** 施丹莉 (1991—), 女, 硕士生; 电子信箱: sdlmed@163.com。

**[通信作者]** 柳 林, 电子信箱: liulin1963rj@126.com。

由 479 个氨基酸残基组成<sup>[4]</sup>。PPARs 在生物体内广泛分布,在肝脏、心脏、肾脏、脾脏、肌肉、脂肪组织、神经系统等均有不同程度的分布。多数组织中 PPARs 是共表达的,但水平相差悬殊,与物种有关且具有组织特异性。PPAR- $\alpha$  和 PPAR- $\beta$  在脂肪酸氧化反应活跃的组织中高表达;PPAR- $\gamma$ 1 在免疫和炎症反应细胞、血管细胞、肠和脑组织中广泛表达;PPAR- $\gamma$ 2 主要在脂肪组织中高表达<sup>[5-6]</sup>。在中枢神经系统中,PPAR- $\alpha$ 、 $\beta$  和  $\gamma$  在脑和脊髓的不同区域,表达程度各不相同。神经元和胶质细胞均能检测到 PPARs 的表达,PPAR- $\beta$  呈广泛性分布,而 PPAR- $\alpha$  和 PPAR- $\gamma$  则表现为区域性分布<sup>[7]</sup>。研究<sup>[8]</sup>提示,大脑中 PPAR- $\gamma$  的表达主要集中在小胶质细胞和星形胶质细胞中,这些细胞对中枢神经系统炎症反应及免疫应答具有重要的调节作用。

PPARs 分为 4 个功能结构域,由 6 个结构区 (A ~ F) 组成<sup>[9-10]</sup>。①氨基端非配体依赖的转录活化结构域由 A/B 结构区形成。A/B 结构区是调节区,含 AF1 功能激活域,该区极不保守,丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 可磷酸化此区的某些丝氨酸残基,磷酸化抑制 PPAR- $\gamma$  的活性,而增强 PPAR- $\alpha$  与配体的亲和力,以至增加 PPAR- $\alpha$  转录活性。② DNA- 结合结构域 (DNA-binding domain, DBD) 由位于受体中部的 C 结构区组成。DBD 含有 D 盒和 P 盒 2 个锌指结构,PPARs 通过此结构域与 DNA 上相应的反应元件结合而调节基因转录。③转录活性调节结构域由 D 结构区形成。D 区编码的可变铰链区允许配体结合结构域 (ligand-binding, LBD) 与 DBD 的非相关性运动。许多核内因子与此结构域结合后可影响 PPARs 的活性。④ LBD 由 E/F 结构区形成。E/F 结构区是长疏水区,具有结合配体-受体二聚体及辅助因子的能力。该结构域在从配体信号到转录激活的转导过程中起关键作用。

## 1.2 PPARs 的配体及相关信号转导通路

PPARs 被配体激活后方能调节目标基因的转录活性。根据来源,PPARs 配体分为天然配体和人工合成配体。天然配体主要来自饮食及机体的代谢产物,天然食物包括绞股蓝皂苷、姜烯醇、人参皂苷等,机体代谢产物包括多不饱和脂肪酸、氧化及硝化脂类、花生四烯酸代谢物(如白三烯 B<sub>4</sub>、15-脱氧前列腺素 J<sub>2</sub>、过氧化羟基花生四烯酸)等;其中 15-脱氧前列腺素 J<sub>2</sub> 的激活浓度在微摩尔水平,是目前已知作用最强的天然 PPAR- $\gamma$  激动剂<sup>[11-12]</sup>。人工合成的配体属外源性配体,拥有比天然配体更强的特异性及作用。作为胰岛素增敏剂的噻唑烷二酮

类 (thiazolidinediones, TZDs),属于选择性 PPAR- $\gamma$  激动剂,为合成激动剂的代表,最常用的有罗格列酮、吡格列酮等,在临床上广泛用于 2 型糖尿病的治疗<sup>[12]</sup>。PPAR- $\gamma$  拮抗剂众多,如 GW9662、L-764406、BADGE 等,其中 GW9662 备受关注,在体内外研究 PPARs 功能的实验中被广泛应用<sup>[13]</sup>。

PPARs 信号转导通路主要分为 PPARs 反应元件 (peroxisome proliferators responsive element, PPRE) 依赖和非依赖途径。PPRE 依赖途径是最经典的调节机制。配体进入细胞核内与 PPARs 分子上的 LBD 区结合,引起配体结合结构域构象改变,并与类维甲酸 X 受体 (retinoid X receptor) 结合形成一个异二聚体,通过 DBD 区与位于靶基因启动或转录区的 PPRE 序列结合,直接调控基因的转录<sup>[14-16]</sup>。

非 PPRE 依赖途径指 PPARs 也可不与 PPRE 结合,而直接与靶蛋白结合,抑制该蛋白与其 DNA 反应元件的结合。除此之外,非 PPRE 依赖途径亦可通过其他方式介导发挥作用。PPAR- $\alpha$  能干扰平滑肌细胞中 AP-1 和 NF- $\kappa$ B 与其目标基因的结合,通过与 p65 和 c-Jun 蛋白的直接结合抑制血管的炎症反应。PPAR- $\gamma$  配体 15d-PGJ<sub>2</sub> 的环戊烯酮,除了能直接与亲核基团(如蛋白质半胱氨酸巯基)结合抑制 NF- $\kappa$ B 活化,还可直接结合 NF- $\kappa$ B 靶基因 DNA,阻止共转录过程<sup>[17]</sup>。

## 2 PPARs 的视神经保护作用

视网膜是中枢神经系统的一部分,又称为“外周脑”。视网膜组织内存在多种神经细胞,这些细胞在视网膜各种病变发展中进行性丢失,如糖尿病视网膜病变、青光眼、年龄相关性黄斑变性、缺血性视神经病变等。各种视神经视网膜病变中,视神经损伤以 RGCs 进行性死亡和神经轴退变为主要特征。有学者认为无论何种原因引起的神经元死亡,均有炎症、氧化应激、免疫调节过程交互参与<sup>[18]</sup>。

### 2.1 PPARs 抑制炎症反应

PPARs 的激活可抑制小胶质细胞的激活,从而减少多种促炎因子的表达<sup>[19]</sup>。炎症通路在 3 个 PPARs 亚型中都很常见,它们通过调节 NF- $\kappa$ B、STAT、ATF-4、ATF-1 等多种转录因子的转录活性参与炎症反应,并改变环氧合酶-2 和一氧化氮合酶等炎症因子的表达<sup>[20-23]</sup>。许多常用的非甾体抗炎药如吲哚美辛、萘普生、非诺洛芬可结合并激活 PPAR- $\alpha$  和 PPAR- $\gamma$ <sup>[24]</sup>。Schnegg 等<sup>[25]</sup>报道了 PPAR

通过与 p65 亚基互相作用并阻止 PKC $\alpha$ /MEK1/2/ERK1/2/AP-1 通路的活化, 抑制 NF- $\kappa$ B, 调节小胶质细胞在辐射诱导下的炎症反应。Zhang 等<sup>[26]</sup>在大鼠缺血再灌注损伤实验中, 发现 PPAR- $\gamma$  配体匹格列酮可抑制视网膜胶质细胞激活, 减少神经元凋亡, NF- $\kappa$ B 通路可能涉及其中。Zhu 等<sup>[27]</sup>在大鼠视神经挫伤后, 观察到 PPAR- $\gamma$  mRNA 及蛋白表达水平显著上升, 应用匹格列酮后得到与 Zhang 等相似的结论。越来越多研究证实, PPARs 对小胶质细胞的活化和功能有重要的调控作用, 其调控表面抗原的表达及一氧化氮、前列腺素、炎症细胞因子和趋化因子的合成<sup>[26-27]</sup>。小胶质细胞是视网膜组织中 TNF- $\alpha$  的主要来源, 机械损伤及缺血缺氧激活小胶质细胞分泌大量 TNF- $\alpha$ , 最终造成 RGCs 进行性死亡。PPARs 经配体激活后, 能直接阻断细胞因子的信号转导通路, 抑制小胶质细胞的激活, 减少炎症因子的表达和生成, 增强抗氧化酶的活性并增加热休克蛋白的表达, 起到对神经细胞的保护作用<sup>[28]</sup>。

## 2.2 PPARs 抑制氧化应激

PPARs 通过调控抗氧化酶表达以及维持促凋亡和抗凋亡基因的表达平衡, 发挥神经保护作用<sup>[29]</sup>。PPARs 的转录共激活因子 PGC-1 $\alpha$  的激活可提高抗氧化酶的表达, 如过氧化氢酶、谷胱甘肽过氧化物酶、锰超氧化物歧化酶, 从而降低氧化损伤。据观察, 高表达 PGC-1 $\alpha$  的细胞不容易产生氧化损伤介导的神经元死亡<sup>[30]</sup>。Noh 等<sup>[31]</sup>通过体外实验研究, 认为氧化应激介导的线粒体功能障碍可能是视神经乳头星形胶质细胞功能障碍的一个重要的病理生理机制。Doonan 等<sup>[32]</sup>研究发现, 使用 PPAR- $\gamma$  激动配体罗格列酮对钙离子载体及硝普钠诱导的 661W 视锥细胞和视网膜神经小胶质细胞凋亡具有保护作用。感光细胞富含二十二碳六烯酸从而对氧化应激较敏感, 硝普钠可通过氧化应激损伤感光细胞。该研究发现罗格列酮的保护作用可通过其抗氧化应激, 增加 SOD-2 的表达而实现; 同时, 在视网膜组织中, 罗格列酮能减少钙蛋白酶和半胱天冬酶造成的胞衬蛋白剪切产物, 推测其可能在钙蛋白酶/半胱天冬酶激活通路上游发挥作用。有研究<sup>[33]</sup>在体外青光眼模型中发现, PPAR- $\gamma$  配体匹格列酮及 15d-PGJ2 均在谷氨酸

盐所致 RGCs 毒性损伤中具有保护作用。研究者认为, 谷氨酸盐可通过诱发氧化应激和兴奋毒性的作用对 RGCs 造成直接损伤, 而匹格列酮及 15d-PGJ2 可通过抗氧化应激作用保护 RGCs。

## 2.3 PPARs 调节能量代谢

PPARs 调节脂肪、碳水化合物及 ATP 代谢, 维持内环境的稳态<sup>[34]</sup>。PGC-1 $\alpha$  主要参与线粒体的生物合成, PGC-1 $\alpha$  和 PGC-1 $\beta$  在能量需求高的组织中高表达。PPARs 与这些转录共激活因子的不同区域结合, 调节核基因的表达, 从而调节线粒体脂肪酸氧化酶活性及葡萄糖代谢, 调节线粒体的生物合成。PGC-1 $\alpha$  介导的转录受损可能导致代谢缺陷和线粒体功能障碍<sup>[35]</sup>。Ershov 等<sup>[36]</sup>在诱导原代大鼠视网膜色素上皮细胞吞噬过程中发现, PPAR- $\gamma$  mRNA 的表达瞬时增加, 同时检测到 PPAR- $\alpha$  mRNA 和 PPAR- $\beta$  mRNA 的表达, 但两者在诱导吞噬过程中的表达无明显变化。研究者认为 PPAR- $\gamma$  的选择性激活在光感受器更新过程中, 对参与脂质和脂肪酸代谢的靶基因的表达调控起到了重要作用。

## 3 结语与展望

综上所述, PPARs 具有免疫炎症调节和凋亡抑制作用, 在急慢性神经损伤及退行性病变的神经保护假说中得到了大量实验佐证。许多研究也正逐渐尝试探索 PPARs 在影响信号转导途径、基因转录及翻译时发挥视神经保护作用的具体机制, 为探索眼科领域中视神经保护策略提供新的思路。然而, 目前相当多的研究仅局限于动物实验或体外实验, 尚未应用于临床。而且, PPARs 的分布及作用广泛, 应用 PPARs 激动/抑制剂可能会产生一些不良反应。因此, 进一步的机制探索及如何使 PPARs 最大限度地发挥其视神经保护作用且避免负面效应的发生, 仍是眼科领域亟待解决的问题。同时, 随着对 PPARs 研究的不断深入, PPARs 不仅能够最大限度地发挥其视神经保护作用, 也将为学科的交叉融合提供更多的方式, 为更多问题的解决开辟新的途径。

## 参·考·文·献

- [1] Dreyer C, Krey G, Keller H, et al. Control of the peroxisomal  $\beta$ -oxidation pathway by a novel family of nuclear hormone receptors[J]. Cell, 1992, 68(5): 879-887.
- [2] Tan CK, Yan Z, Wahli W. Synthetic and natural peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) agonists as candidates for the therapy of the metabolic syndrome[J]. Exp Opin Therap Targ, 2017, 21(3): 333-348.
- [3] Aleshin S, Strokin M, Sergeeva M, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) $\beta/\delta$ , a possible nexus of PPAR $\alpha$ - and PPAR $\gamma$ -dependent molecular pathways in neurodegenerative diseases: review and novel hypotheses[J]. Neurochem Int, 2013, 63(4): 322-330.



- [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(1): 153-161.
- [5] Braissant O, Fougère F, Scotto C, et al. Differential expression of peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs): tissue distribution of PPAR- $\alpha$ , - $\beta$ , and - $\gamma$  in the adult rat[J]. *Endocrinology*, 1996, 137(1): 354-366.
- [6] Michalik L, Auwerx J, Berger JP, et al. International union of pharmacology. LXI. Peroxisome proliferator-activated receptors[J]. *Pharmacol Rev*, 2006, 58: 726-741.
- [7] Carta AR, Simuni T. Thiazolidinediones under preclinical and early clinical development for the treatment of Parkinson's disease[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2015, 24(2): 219-227.
- [8] Bernardo A, Levi G, Minghetti L. Role of the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma (PPAR- $\gamma$ ) and its natural ligand 15-deoxy-Delta12, 14-prostaglandin J2 in the regulation of microglial functions[J]. *Eur J Neurosci*, 2000, 12(7): 2215.
- [9] Owen GI, Zelent A. Origin and evolutionary diversification of the nuclear receptor superfamily[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2000, 57(5): 809-827.
- [10] 任润健, 赵虎, 毕波. 过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  在炎症相关疾病中作用的研究进展 [J]. *检验医学*, 2017, 32(2): 153-157.
- [11] Georgiadis I, Karatzas T, Korou LM, et al. Beneficial health effects of Chios Gum Mastic and peroxisome proliferator-activated receptors: indications of common mechanisms[J]. *J Med Food*, 2015, 18(1): 1.
- [12] Neels JG, Grimaldi PA. Physiological functions of peroxisome proliferator-activated receptor  $\beta$ [J]. *Physiol Rev*, 2014, 94(3): 795-858.
- [13] Zhang J, Liu X, Xie X, et al. Multitargeted bioactive ligands for PPARs discovered in the last decade[J]. *Chem Biol Drug Design*, 2016, 88(5): 635-663.
- [14] Moreno S, Farioli-Vecchioli S, Cerù MP. Immunolocalization of peroxisome proliferator-activated receptors and retinoid X receptors in the adult rat CNS[J]. *Neuroscience*, 2004, 123(1): 131-145.
- [15] Ramanan S, Kooshki M, Zhao W, et al. PPAR $\alpha$  ligands inhibit radiation-induced microglial inflammatory responses by negatively regulating NF- $\kappa$ B and AP-1 pathways[J]. *Free Rad Biol Med*, 2008, 45(12): 1695-1704.
- [16] McKenna NJ, O'Malley BW. Combinatorial control of gene expression by nuclear receptors and coregulators[J]. *Cell*, 2002, 108(4): 465.
- [17] Qin ZH, Tao LY, Chen X. Dual roles of NF- $\kappa$ B in cell survival and implications of NF- $\kappa$ B inhibitors in neuroprotective therapy[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2007, 28(12): 1859-1872.
- [18] Carta AR, Frau L, Pisanu A, et al. Rosiglitazone decreases peroxisome proliferator receptor- $\gamma$  levels in microglia and inhibits TNF- $\alpha$  production: new evidences on neuroprotection in a progressive Parkinson's disease model[J]. *Neuroscience*, 2011, 194: 250.
- [19] Sadeghian M, Marinova-Mutafchieva L, Broom L, et al. Full and partial peroxisome proliferation-activated receptor- $\gamma$  agonists, but not  $\delta$  agonist, rescue of dopaminergic neurons in the 6-OHDA parkinsonian model is associated with inhibition of microglial activation and MMP expression[J]. *J Neuroimmunol*, 2012, 246(1-2): 69.
- [20] Baregamian N, Mourot JM, Ballard AR, et al. PPAR- $\gamma$  agonist protects against intestinal injury during necrotizing enterocolitis[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 379(2): 423-427.
- [21] Abraki SB, Khalaj L, Shaerzadeh F, et al. Simultaneous inhibition of COX-2 and activation of PPAR- $\gamma$  resulted in the same level and pattern of neuroprotection as they were targeted separately[J]. *J Mol Neurosci*, 2013, 49(1): 116-129.
- [22] Freitag CM, Miller RJ. Peroxisome proliferator-activated receptor agonists modulate neuropathic pain: a link to chemokines?[J]. *Front Cell Neurosci*, 2014, 8: 238.
- [23] Enayattfard L, Rostami F, Nasoohi S, et al. Dual role of PPAR- $\gamma$  in induction and expression of behavioral sensitization to cannabinoid receptor agonist WIN55, 212-2[J]. *Neuromol Med*, 2013, 15(3): 523-535.
- [24] Jiang Q, Heneka M, Landreth DGE. The role of peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ) in Alzheimer's disease[J]. *Cns Drugs*, 2008, 22(1): 1-14.
- [25] Schnegg CI, Kooshki M, Hsu FC, et al. PPAR $\delta$  prevents radiation-induced proinflammatory responses in microglia via transrepression of NF- $\kappa$ B and inhibition of the PKC $\alpha$ /MEK1/2/ERK1/2/AP-1 pathway[J]. *Free Rad Biol Med*, 2012, 52(9): 1734-1743.
- [26] Zhang XY, Xiao YQ, Zhang Y, et al. Protective effect of pioglitazone on retinal ischemia/reperfusion injury in rats[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013, 54(6): 3912-3921.
- [27] Zhu J, Zhang J, Ji M, et al. The role of peroxisome proliferator-activated receptor and effects of its agonist, pioglitazone, on a rat model of optic nerve crush: PPAR $\gamma$  in retinal neuroprotection[J]. *PLoS One*, 2013, 8(7): e68935.
- [28] Dentesano G, Serratos J, Tusell JM, et al. CD200R1 and CD200 expression are regulated by PPAR- $\gamma$  in activated glial cells[J]. *Glia*, 2014, 62(6): 982.
- [29] Jung TW, Lee JY, Shim WS, et al. Rosiglitazone protects human neuroblastoma SH-SY5Y cells against MPP $^{+}$  induced cytotoxicity via inhibition of mitochondrial dysfunction and ROS production[J]. *J Neurol Sci*, 2007, 253(1-2): 53.
- [30] Song W, Song Y, Kincaid B, et al. Mutant SOD1G93A triggers mitochondrial fragmentation in spinal cord motor neurons: neuroprotection by SIRT3 and PGC-1 $\alpha$ [J]. *Neurobiol Dis*, 2013, 51: 72.
- [31] Noh YH, Kim KY, Shim MS, et al. Inhibition of oxidative stress by coenzyme Q10 increases mitochondrial mass and improves bioenergetic function in optic nerve head astrocytes[J]. *Cell Death Dis*, 2013, 4(10): e820.
- [32] Doonan F, Wallace DC, Cotter T. Rosiglitazone acts as a neuroprotectant in retinal cells via up-regulation of sestrin-1 and SOD-2[J]. *J Neurochem*, 2009, 109(2): 631-643.
- [33] Aoun P, Simpkins JW, Agarwal N. Role of PPAR- $\gamma$  ligands in neuroprotection against glutamate-induced cytotoxicity in retinal ganglion cells[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2003, 44(7): 2999-3004.
- [34] Lefebvre P, Chinetti G, Fruchart J C, et al. Sorting out the roles of PPAR $\alpha$  in energy metabolism and vascular homeostasis[J]. *J Clin Invest*, 2006, 116(3): 571-580.
- [35] Chaturvedi RK, Beal MF. Mitochondrial diseases of the brain[J]. *Free Rad Biol Med*, 2013, 63(10): 1.
- [36] Ershov AV, Bazan NG. Photoreceptor phagocytosis selectively activates PPAR $\gamma$  expression in retinal pigment epithelial cells[J]. *J Neurosci Res*, 2000, 60(3): 328-337.

[ 收稿日期 ] 2017-06-29

[ 本文编辑 ] 吴 洋