

PPAR γ 基因在免疫和造血系统中的研究进展

熊彬¹ 综述 王雪梅² 审校

1. 西南医科大学 临床医学院(泸州 646000); 2. 西南医科大学附属医院 血液内科(泸州 646000)

【摘要】 过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ)是II型核激素受体超家族成员,能调节多种基因的转录和表达。自20世纪90年代初被发现以来,PPAR γ 以其在脂肪细胞分化和葡萄糖代谢中的关键作用而闻名。近年来,关于PPAR γ 在免疫系统和造血系统中的研究取得了一些新的发现,为相关疾病的发病机制研究提供了新的思路。本文对PPAR γ 的结构、亚型、功能以及其在免疫系统和造血系统中的研究进展进行综述。新的研究证据表明,PPAR γ 对各种免疫系统相关细胞类型的分化和功能很重要,如树突细胞、巨噬细胞和淋巴细胞。此外,PPAR γ 通过影响造血干细胞和间充质干细胞的增殖和分化调控造血。而PPAR γ 信号的失调可能与造血免疫疾病发生发展相关。通过对PPAR γ 在免疫系统和造血系统中作用的分子机制的进一步理解,可能有助于为相关疾病治疗靶点的寻找提供理论参考。

【关键词】 过氧化物酶体增殖物激活受体 γ ;造血系统;免疫系统;间充质干细胞**【中图分类号】** R551**文献标志码** A

DOI:10.3969/j.issn.2096-3351.2024.04.017

Research Progress of PPAR γ Gene in the immune and hematopoietic systems

XIONG Bin¹ reviewing WANG Xuemei² checking

1. School of Clinical Medicine, Southwest Medical University, Luzhou 646000, China; 2. Department of Hematology, The Affiliated Hospital, Southwest Medical University, Luzhou 646000, China

【Abstract】 Peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ) is a member of the type II nuclear hormone receptor superfamily, which can regulate the transcription and expression of many genes. Since its discovery in the early 1990s, PPAR γ has been known for its key roles in adipocyte differentiation and glucose metabolism. In recent years, some new discoveries have been made about PPAR γ 's involvement in the immune system and hematopoietic system, providing new insights into the pathogenesis of related diseases. This article reviewed the structure, subtype, and function of PPAR γ and its research progress in the immune and hematopoietic systems. The new evidence indicates PPAR γ is essential for the differentiation and function of various immune system cell types, such as dendritic cells, macrophages, and lymphocytes. Besides, PPAR γ regulates hematopoiesis by affecting the proliferation and differentiation of hematopoietic stem cells and mesenchymal stem cells. Dysregulation of PPAR γ signaling may be associated with the development of hematopoietic and immune system diseases. Further understanding the molecular mechanisms of PPAR γ in the immune and hematopoietic systems may provide theoretical reference for the targeted treatment of related diseases.

【Key words】 PPAR γ ; Hematopoietic system; Immune system; Mesenchymal stem cells

过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferators activated receptors, PPARs)是一种类固醇激素受体超家族成员的脂激活转录因子,具有配体依赖性,由ISSEMAN和GREEN于1990年首次发现^[1]。目前已知PPAR存在3种亚型,为PPAR α 、PPAR β/δ 和PPAR γ ,其中对PPAR γ 的研究最广泛且较为深入。PPAR γ 多分布于脂肪细胞,也存在于内皮细胞、上皮细胞和免疫系统的巨噬细胞、T细胞、B细胞等。起初,研究显示PPAR γ 是脂肪细胞分化和葡萄糖代谢的重要调控因子^[2-3]。近年来的研究表明,PPAR γ 在稳定免疫内环

境、炎症反应以及调控造血等方面也起着重要的作用^[4-6]。

造血系统不仅是免疫细胞的来源,还受免疫系统的复杂调控,其相互作用对于维持机体内环境的稳定性至关重要^[7]。PPAR γ 不仅参与代谢调节,影响造血干细胞的分化,进而影响血细胞及免疫细胞的分化及功能,还与部分造血免疫疾病有关^[8-9]。因此深入研究PPAR γ 在免疫和造血系统中的作用机制有望为造血免疫疾病防治提供新策略。本文就PPAR γ 基因在免疫和造血系统中的研究进展做一综述,以期

基金项目:四川省科技厅科技计划项目(2020YJ0339);泸州市科技局科技计划重点研发项目(2019-SYF-36)**通信作者:**王雪梅, E-mail: wangxm1205@swmu.edu.cn**引用本文:**熊彬,王雪梅. PPAR γ 基因在免疫和造血系统中的研究进展[J]. 西南医科大学学报, 2024, 47(4): 000-000. DOI:10.3969/j.issn.2096-3351.2024.04.001.4

为相关疾病治疗靶点的寻找提供理论参考。

1 PPAR γ 概述

PPAR γ 基因按5'端序列不同共产生3种mRNA亚型,PPAR γ 1、PPAR γ 2和PPAR γ 3,主要亚型为PPAR γ 1和PPAR γ 2。PPAR γ 蛋白的三维结构由4个功能域组成,包括N-端的活化功能域(A/B域)、DNA结合域(DDH)、一个铰链区和一个配体结合域^[10]。PPAR γ 的配体可分为天然型配体和合成型配体两大类。其中,天然配体指来源于饮食或机体代谢产物的化合物,如亚油酸、花生四烯酸等多不饱和脂肪酸^[4]。合成配体指可以与PPAR γ 结合并激活其功能的人工合成化合物,包括含有酪氨酸结构的药物,苯乙酸的衍生物,某些非甾体类抗炎药物如布洛芬等,以及噻唑烷二酮类药物(thiazolidinedione, TZD),如吡格列酮(pioglitazone, PGZ)等^[11]。作为转录因子,PPAR γ 需要与视黄醇类X受体(retinoid X receptors, RXRs)或糖皮质激素受体形成异二聚体来招募共抑制分子形成复合物,从而调控特定基因的表达来发挥作用。该复合物与靶基因启动子区域上的氧化物酶体增殖反应元件(peroxisome proliferators responsive element, PPREs)的DR-1位点结合,从而招募共激活因子,最终激活下游靶基因的表达,影响机体生理功能^[12]。

2 PPAR γ 与免疫系统

免疫系统是由免疫细胞组成的宿主防御系统,在维持人体健康方面发挥着至关重要的作用。它主要可以分为先天免疫系统和适应性免疫系统,两者共同为宿主提供针对微生物、病毒和其他抗原刺激的防御。先天免疫系统借助树突状细胞和巨噬细胞等细胞通过细胞吞噬和炎症反应等机制提供即时但非特异性的防御反应,能够迅速清除病原体。而适应性免疫系统主要由B淋巴细胞和T淋巴细胞组成,负责高度特异性和有效的免疫反应,能够精确识别并清除病原体^[13]。

KLIEWER等研究证实PPAR γ 在小鼠脾脏中高表达,支持了PPAR γ 与免疫系统关系密切的假设^[14]。1998年,JIANG等研究发现PPAR- γ 激动剂抑制单核细胞/巨噬细胞的激活^[15-16]。此后的研究进一步揭示了PPAR γ 在免疫系统中多样和复杂的生物学功能^[9]。

2.1 PPAR γ 与树突状细胞

树突状细胞(dendritic cell, DC)对抗原的摄取和处理是激活T细胞免疫反应的关键步骤。研究表明,在固有性免疫应答中,PPAR γ 能够通过影响共刺激分子CD80和CD86及DC特征性标记物CD1a的表达来促进DC的分化成熟,从而对抗原递呈产生影响^[17]。此外,PPAR γ 的激活可通过抑制DC活化来介导调控T细胞免疫功能^[18],因此,PPAR γ 被认为是2型免疫中DC与T

细胞相互作用的新型重要介质。最新研究发现,同时抑制PPAR γ 和哺乳动物雷帕霉素复合物1(mammalian target of rapamycin complex 1, mTORC1)可诱导人单核细胞分化为高免疫原性DC,该发现对于DC疫苗接种和癌症免疫治疗具有潜在影响^[19]。

2.2 PPAR γ 与巨噬细胞

巨噬细胞在免疫系统中起着重要的调节作用,可根据功能及炎症因子分泌水平分化为I型巨噬细胞(classically activated macrophages, M1)和II型巨噬细胞(alternatively activated macrophages, M2),以适应不同的微环境。M1型巨噬细胞参与组织损伤与炎症的发展,M2型巨噬细胞则具有免疫调节和抑制作用^[20-21]。作为调控巨噬细胞表型的关键信号分子,PPAR γ 参与巨噬细胞极化的调控。研究发现,PPAR γ 缺失可导致M1型巨噬细胞极化的标志性细胞因子IL-6、IL-2、IL-1和TNF- α 显著升高,同时M2型巨噬细胞的标志物精氨酸酶1活性显著降低^[22]。而调控PPAR γ 的小泛素样修饰蛋白(small ubiquitin-related modifier, SUMO)化修饰也可抑制巨噬细胞向M1型极化,减轻炎症反应,是小鼠内毒性急性肺损伤的内源性保护机制^[23]。另一方面,细胞色素P450(CYP2C19)在M2型巨噬细胞中高表达,其代谢产物作为配体可激活PPAR γ ,进一步促进巨噬细胞向M2型极化^[24]。除了影响巨噬细胞极化,PPAR γ 还通过抑制诱导型一氧化氮合酶、基质金属蛋白酶9和A型清道夫受体等基因的表达,参与调控巨噬细胞介导的炎症反应,对动脉粥样硬化和类风湿性关节炎等疾病的治疗作用值得探讨^[25-27]。

2.3 PPAR γ 与T细胞

根据功能的不同,T细胞可分为细胞毒性T细胞、辅助性T细胞(T helper, Th)和调节性T细胞(Treg)。早期的研究揭示了PPAR γ 在T细胞中的转录调控作用^[28]。PPAR γ 可以与转录因子NFAT结合,阻止其与IL-2启动子结合,从而抑制IL-2的转录和产生,进而抑制T细胞的增殖^[29]。CUNARD等^[30]发现,PPAR γ 的激活能够降低T细胞中的IFN- γ 表达,发挥抗炎作用。近年的研究发现PPAR γ 与T细胞分化发育密切相关,PPAR γ 通过减少T细胞分泌IFN- γ 抑制Th1细胞因子的产生和抗原特异性增殖,同时调节Th2细胞对IL-33的敏感性^[17]。此外,PPAR γ 还通过干扰视黄醇和甲状腺激素受体沉默中介蛋白(silencing mediator of retinoic acid and thyroid hormone, SMRT)和TGF- β /IL-6诱导的转录因子ROR γ t的选择性表达来抑制Th17细胞的分化^[31]。此外,PPAR γ 的活化可以通过上调CD36介导的脂肪酸氧化和T β R II/IL-2R α 来增强Treg活性^[32]。因此,PPAR γ 能够通过调节Th1/Th2和Th17/Treg细胞的平衡,影响机体的免疫应答。例如,通过调控PPAR γ 水平抑制Th1、Th17分化,能够改善自身免疫性疾病的

治疗效果^[33]。然而, PARK等^[34]的研究结果指出PPAR γ 的表达可能在性别上存在差异性, PPAR γ 仅在男性T细胞中选择性地抑制Th17细胞的分化, 而在女性T细胞中, 这种抑制受到不同水平雌激素暴露的调节, 影响Th1、Th2和Th17细胞的分化。PPAR γ 也与胸腺衰老相关, PPAR γ 拮抗剂可能有助于减缓年龄相关的T细胞多样性下降^[35]。

2.4 PPAR γ 与B细胞

在体液免疫应答过程中, PPAR γ 可通过Th17细胞引发B细胞过度应答^[36]。研究表明, 与野生型小鼠相比, 特异性敲除B细胞PPAR γ 的小鼠的CD19和CD20表达增加, 而CD38表达减少, 证明PPAR γ 可能参与调节B细胞分化^[37]。此外, 高浓度PPAR γ 配体可抑制正常和恶性B细胞的增殖, 并诱导其凋亡^[38]。此外, PPAR γ 抑制剂可以阻断IgG的过度生成, 但对于IgM的产生没有影响, 提示PPAR γ 可能参与B细胞的类别转换过程^[39]。体外研究发现, 连续6天腹腔注射吡格列酮后, 小鼠脾脏中的滤泡辅助T细胞(T follicular helper cell, Tfh)数量显著降低, 表明PPAR γ 激活可抑制Tfh细胞的生成, 从而抑制B细胞的活化和自身抗体的分泌^[40]。

2.5 PPAR γ 与其他免疫细胞

中性粒细胞能迅速迁移到感染或炎症部位, 吞噬外来入侵者, 并产生细胞因子和趋化因子, 是天然免疫系统的第一反应者。因此, 中性粒细胞增多常被视为许多炎症性疾病的标志。虽然PPAR γ 在感染期间通常被认为对宿主有益, 但PPAR γ 激动剂可能通过调节Th17细胞分泌的IL-17A来干扰中性粒细胞的迁移和浸润, 从而防止中性粒细胞的聚集, 抑制宿主免疫反应^[41]。此外, PPAR γ 还可以上调巨噬细胞的抗炎标记物CD36, 清除凋亡的中性粒细胞, 进而抑制炎症反应^[42]。

3 PPAR γ 与造血系统

造血是一个依赖于特定骨髓微环境的严格调控过程, 调节着细胞的自我更新、分化和增殖。造血系统由造血器官、造血细胞及多种非细胞成分组成, 受到基因表达、细胞数量、细胞因子及骨髓微环境等多种因素的共同调控。其中, 造血干细胞(hematopoietic stem cells, HSC)的正常发育分化对维持机体血液系统稳态非常重要。而骨髓间充质干细胞(bone mesenchymal stem cell, BMSC)是骨髓微环境的重要组成部分, 是造血支持基质细胞的来源^[43]。临床研究表明, 造血系统调节紊乱可引发再生障碍性贫血和白血病等多种血液性疾病^[44]。近年来, PPAR γ 在造血系统中的调控机制备受关注, 有望为治疗和干预造血相关疾病提供新的思路。

3.1 PPAR γ 与骨髓间充质干细胞

BMSC具有造血调控能力, 能够促进HSC的植入与扩增^[45]。BMSC主要分化为成骨细胞、软骨细胞和脂肪细胞等, 而骨髓脂肪细胞作为造血功能的负调节因子, 在体内和体外抑制造血细胞扩增, 证明BMSC的分化平衡会影响骨髓造血功能^[46-47]。

PPAR γ 2不仅在前脂肪细胞和间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)中均有表达, 还在其成脂分化过程中起重要作用^[47-48]。高表达PPAR γ 2的MSCs向脂肪细胞分化, 同时抑制成骨细胞分化的核心结合因子 α 1的表达, 抑制造血过程^[49]。而PPAR γ 抑制剂的应用可促进放疗后的小鼠造血功能恢复, 显示出该分子在治疗骨髓抑制疾病中的潜力^[47, 50-51]。研究表明, 部分PPAR γ 激动剂如9, 10-环氧十八烯酸可抑制MSCs成骨, 但不促进脂肪形成^[52]。这表明PPAR γ 的促成脂和抗成骨作用可能涉及不同的调控途径, 并且可能受到配体性质的差异调节。然而, 体内PPAR γ 基因敲除或单纯使用PPAR γ 抑制剂, 虽然能拮抗BMSC成脂分化所导致的骨髓造血负调节作用, 但也可能导致身体其他部位脂肪代谢紊乱, 影响肝脏、胰腺等其他脏器功能^[47, 51]。故亟待进一步探索新的研究方法, 以实现该分子治疗在骨髓抑制疾病上的安全应用。

3.2 PPAR γ 与造血干细胞

HSC是存在于骨髓中的造血多能干细胞, 对于维持外周血的稳态和功能发挥着关键作用^[8]。作为脂肪形成的关键转录调控因子, PPAR γ 的表达水平与骨髓造血细胞比例呈负相关^[53]。通过特异性敲除PPAR γ 可提高FANCD2缺陷的造血干细胞的再生能力, 同时体内RNAi筛选揭示了PPAR γ 作为造血干细胞稳态的调节剂^[54]。Guo等^[55]的研究发现, 拮抗PPAR γ 信号传导可能有助于利用糖酵解作用以扩增人类造血干细胞和祖细胞。PPAR γ 表达水平的下调也与恶性克隆的造血干细胞增殖相关, 在儿童急性淋巴细胞白血病中枢神经复发中, PPAR γ 表达下调是潜在独立预测因子^[56]。在体外实验中, PPAR γ 激活剂吡格列酮显示出显著的抗白血病作用^[57]。在调控方面, PPAR γ 1的活化可上调p21的表达, 并与TP53启动子结合以增加p53表达, 控制造血干细胞的增殖分化和自我调节能力^[58-59]。

4 小结

PPAR γ 作为一个重要的转录因子, 在脂肪生成、免疫细胞调控、造血细胞增殖分化等过程中起着重要作用。PPAR γ 的活性调节与多种重要的细胞调控途径相互交织, 从而对整体的免疫和造血系统产生广泛的影响。因此, 将PPAR γ 作为治疗靶点的进一步研究, 将有助于探索免疫和造血系统疾病的防治新策略。

5 参考文献

- [1] ISSEMANN I, GREEN S. Activation of a member of the steroid hormone receptor superfamily by peroxisome proliferators[J]. *Nature*, 1990, 347(6294): 645-650.
- [2] ROSEN ED, SARRAF P, TROY AE, *et al.* PPAR gamma is required for the differentiation of adipose tissue *in vivo* and *in vitro* [J]. *Mol Cell*, 1999, 4(4): 611-617.
- [3] WU Z, ROSEN ED, BRUN R, *et al.* Cross-regulation of C/EBP alpha and PPAR gamma controls the transcriptional pathway of adipogenesis and insulin sensitivity[J]. *Mol Cell*, 1999, 3 (2): 151-158.
- [4] LUO J, QU J, YANG R, *et al.* Phytochemicals mediate the expression and activity of OCTN2 as activators of the PPAR γ /RXR α pathway[J]. *Front Pharmacol*, 2016, 7: 189.
- [5] LIU Y, WANG JY, LUO SY, *et al.* The roles of PPAR γ and its agonists in autoimmune diseases: a comprehensive review[J]. *J Autoimmun*, 2020, 113: 102510.
- [6] KIM IS, SILWAL P, JO EK. Peroxisome proliferator-activated receptor-targeted therapies: challenges upon infectious diseases [J]. *Cells*, 2023, 12(4): 650.
- [7] HAO S, WANG YJ, DONG F, *et al.* Crosstalk between hematopoietic stem cells and immune system[J]. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*, 2015, 36(12): 1043-1048.
- [8] 吴红波, 吕魏峰, 王云霞, 等. 微小RNA-22对造血干细胞TF-1糖代谢的调控及其分子机制[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2018, 33(15): 1176-1179.
- [9] CHEN JQ, YANG HL, SHENG ZL. Ellagic acid activated PPAR signaling pathway to protect ileums against *Castor* oil-induced diarrhea in mice: application of transcriptome analysis in drug screening[J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 1681.
- [10] GARCIA-VALLVÉ S, GUASCH L, TOMAS-HERNÁNDEZ S, *et al.* Peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ) and ligand choreography: newcomers take the stage[J]. *J Med Chem*, 2015, 58(14): 5381-5394.
- [11] GRYGIEL-GÓRNIAK B. Peroxisome proliferator-activated receptors and their ligands: nutritional and clinical implications—a review[J]. *Nutr J*, 2014, 13: 17.
- [12] LI ZA, LUO LL, YU WX, *et al.* PPAR γ phase separates with RXR α at PPREs to regulate target gene expression[J]. *Cell Discov*, 2022, 8(1): 37.
- [13] CHEN JH, GAO KF, WANG R, *et al.* Prediction and mitigation of mutation threats to COVID-19 vaccines and antibody therapies [J]. *Chem Sci*, 2021, 12(20): 6929-6948.
- [14] KLIEWER SA, FORMAN BM, BLUMBERG B, *et al.* Differential expression and activation of a family of murine peroxisome proliferator-activated receptors[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1994, 91(15): 7355-7359.
- [15] JIANG C, TING AT, SEED B. PPAR-gamma agonists inhibit production of monocyte inflammatory cytokines[J]. *Nature*, 1998, 391(6662): 82-86.
- [16] RICOTE M, LI AC, WILLSON TM, *et al.* The peroxisome proliferator-activated receptor-gamma is a negative regulator of macrophage activation[J]. *Nature*, 1998, 391(6662): 79-82.
- [17] NOBS SP, NATALI S, POHLMEIER L, *et al.* PPAR γ in dendritic cells and T cells drives pathogenic type-2 effector responses in lung inflammation[J]. *J Exp Med*, 2017, 214(10): 3015-3035.
- [18] KISS M, CZIMMERER Z, NAGY L. The role of lipid-activated nuclear receptors in shaping macrophage and dendritic cell function: from physiology to pathology[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2013, 132(2): 264-286.
- [19] ERRA DIAZ F, MAZZITELLI I, BLEICHMAR L, *et al.* Comitant inhibition of PPAR γ and mTORC1 induces the differentiation of human monocytes into highly immunogenic dendritic cells[J]. *Cell Rep*, 2023, 42(3): 112156.
- [20] SHYU KG, WANG BW, FANG WJ, *et al.* Exosomal MALAT1 derived from high glucose-treated macrophages up-regulates resistin expression via miR-150-5p downregulation[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(3): 1095.
- [21] 涂永梅, 彭洁, 龙子, 等. PPAR- γ 在巨噬细胞炎症调控中的作用及机制的研究进展[J]. *癌变·畸变·突变*, 2022, 34(2): 158-161.
- [22] 吴晓炆, 吴丽丽, 武雅, 等. PIAS 调控 PPAR γ 的 SUMO 化修饰在小鼠内毒素性急性肺损伤内源性保护机制中的作用[J]. *中华麻醉学杂志*, 2023, 43(7): 846-852.
- [23] CHRISTOFIDES A, KONSTANTINIDOU E, JANI C, *et al.* The role of peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR) in immune responses[J]. *Metabolism*, 2021, 114: 154338.
- [24] CHO HY, AHN S, CHO YS, *et al.* CYP2C19 contributes to THP-1-cell-derived M2 macrophage polarization by producing 11, 12- and 14, 15-epoxyeicosatrienoic acid, agonists of the PPAR γ receptor[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2023, 16(4): 593.
- [25] EVANS RJ, JOHNSTON SA. PPAR-gamma fun(gi) with prostaglandin[J]. *Nucl Recept Signal*, 2020, 17: 1550762919899641.
- [26] MÄKI-OPAS I, HÄMÄLÄINEN M, MOILANEN E, *et al.* TRPA1 as a potential factor and drug target in scleroderma: dermal fibrosis and alternative macrophage activation are attenuated in TRPA1-deficient mice in bleomycin-induced experimental model of scleroderma[J]. *Arthritis Res Ther*, 2023, 25(1): 12.
- [27] HUANG JT, WELCH JS, RICOTE M, *et al.* Interleukin-4-dependent production of PPAR-gamma ligands in macrophages by 12/15-lipoxygenase[J]. *Nature*, 1999, 400(6742): 378-382.
- [28] LE MENN G, NEELS JG. Regulation of immune cell function by PPARs and the connection with metabolic and neurodegenerative diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(6): 1575.
- [29] YANG XY, WANG LH, CHEN T, *et al.* Activation of human T lymphocytes is inhibited by peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma) agonists. PPARgamma co-association with transcription factor NFAT[J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(7): 4541-4544.
- [30] CUNARD R, ETO Y, MULJADI JT, *et al.* Repression of IFN-gamma expression by peroxisome proliferator-activated receptor gamma[J]. *J Immunol*, 2004, 172(12): 7530-7536.
- [31] KLOTZ L, BURGDORF S, DANI I, *et al.* The nuclear receptor PPAR gamma selectively inhibits Th17 differentiation in a T cell-intrinsic fashion and suppresses CNS autoimmunity[J]. *J Exp Med*, 2009, 206(10): 2079-2089.
- [32] MIAO YM, ZHANG CL, YANG L, *et al.* The activation of PPAR γ enhances Treg responses through up-regulating CD36/CPT1-mediated fatty acid oxidation and subsequent N-glycan branching of T β R II/IL-2R α [J]. *Cell Commun Signal*, 2022, 20(1): 48. [PubMed]
- [33] 梁莉, 鲁佑瑜, 劳小平, 等. 黄芪甲苷通过 PPAR γ 抑制 Th1、Th17 分化改善自身免疫性脑脊髓炎[J]. *免疫学杂志*, 2021, 37(11): 954-961.
- [34] PARK HJ, PARK HS, LEE JU, *et al.* Sex-based selectivity of PPAR γ regulation in Th1, Th2, and Th17 differentiation[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(8): 1347.
- [35] YOUM YH, YANG H, AMIN R, *et al.* Thiazolidinedione treatment and constitutive-PPARgamma activation induces ectopic adipogenesis and promotes age-related thymic involution[J]. *Aging Cell*, 2010, 9(4): 478-489.
- [36] LIU YH, TSAI YS, LIN SC, *et al.* Quantitative PPAR γ expression affects the balance between tolerance and immunity[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 26646.
- [37] ABD-ELHAKIM YM, HASHEM MM, ANWAR A, *et al.* Effects of the food additives sodium acid pyrophosphate, sodium acetate,

- and citric acid on hemato-immunological pathological biomarkers in rats: relation to PPAR- α , PPAR- γ and tnf α signaling pathway[J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2018, 62: 98-106.
- [38] TAKENOKUCHI M, SAIGO K, NAKAMACHI Y, *et al*. Troglitazone inhibits cell growth and induces apoptosis of B-cell acute lymphoblastic leukemia cells with t(14;18)[J]. *Acta Haematol*, 2006, 116(1): 30-40.
- [39] GARCIA-BATES TM, BAGLOLE CJ, BERNARD MP, *et al*. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligands enhance human B cell antibody production and differentiation[J]. *J Immunol*, 2009, 183(11): 6903-6912.
- [40] PARK HJ, PARK HS, LEE JU, *et al*. Gender-specific differences in PPAR γ regulation of follicular helper T cell responses with estrogen[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 28495.
- [41] YANG L, ZHENG Y, MIAO YM, *et al*. Bergenin, a PPAR γ agonist, inhibits Th17 differentiation and subsequent neutrophilic asthma by preventing GLS1-dependent glutaminolysis[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2022, 43(4): 963-976.
- [42] ASADA K, SASAKI S, SUDA T, *et al*. Antiinflammatory roles of peroxisome proliferator-activated receptor gamma in human alveolar macrophages[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2004, 169(2): 195-200.
- [43] MÉNDEZ-FERRER S, MICHURINA TV, FERRARO F, *et al*. Mesenchymal and haematopoietic stem cells form a unique bone marrow niche[J]. *Nature*, 2010, 466(7308): 829-834.
- [44] YANG LD, WANG L, KALFA TA, *et al*. Cdc42 critically regulates the balance between myelopoiesis and erythropoiesis[J]. *Blood*, 2007, 110(12): 3853-3861.
- [45] BAI H, XIE YL, GAO YX, *et al*. The balance of positive and negative effects of TGF- β signaling regulates the development of hematopoietic and endothelial progenitors in human pluripotent stem cells[J]. *Stem Cells Dev*, 2013, 22(20): 2765-2776.
- [46] WU J, ZHANG WW, RAN Q, *et al*. The differentiation balance of bone marrow mesenchymal stem cells is crucial to hematopoiesis[J]. *Stem Cells Int*, 2018, 2018: 1540148.
- [47] NAVEIRAS O, NARDI V, WENZEL PL, *et al*. Bone-marrow adipocytes as negative regulators of the haematopoietic microenvironment[J]. *Nature*, 2009, 460(7252): 259-263.
- [48] LUO M, WANG L, XIAO C, *et al*. miR136 regulates proliferation and differentiation of small tail Han sheep preadipocytes[J]. *Adipocyte*, 2023, 12(1): 2173966.
- [49] TAKADA I, YOGIASHI Y, KATO S. Signaling crosstalk between PPAR γ and BMP2 in mesenchymal stem cells[J]. *PPAR Res*, 2012, 2012: 607141.
- [50] 张小敏, 朱玲玲, 肖扬. 再生障碍性贫血相关信号通路的研究进展[J]. *中国病理生理杂志*, 2021, 37(11): 2094-2099.
- [51] ZHU RJ, WU MQ, LI ZJ, *et al*. Hematopoietic recovery following chemotherapy is improved by BADGE-induced inhibition of adipogenesis[J]. *Int J Hematol*, 2013, 97(1): 58-72.
- [52] LECKA-CZERNIK B, MOERMAN EJ, GRANT DF, *et al*. Divergent effects of selective peroxisome proliferator-activated receptor-gamma 2 ligands on adipocyte versus osteoblast differentiation[J]. *Endocrinology*, 2002, 143(6): 2376-2384.
- [53] 徐海玲. PPAR γ 在免疫介导的再生障碍性贫血小鼠骨髓中的表达及意义[D]. 太原: 山西医科大学, 2014.
- [54] SERTORIO M, DU W, AMARACHINTHA S, *et al*. *In vivo* RNAi screen unveils PPAR γ as a regulator of hematopoietic stem cell homeostasis[J]. *Stem Cell Reports*, 2017, 8(5): 1242-1255.
- [55] GUO B, HUANG XX, LEE MR, *et al*. Antagonism of PPAR- γ signaling expands human hematopoietic stem and progenitor cells by enhancing glycolysis[J]. *Nat Med*, 2018, 24(3): 360-367.
- [56] ZHANG S, TU YS, LAI HR, *et al*. PPARG, GNG12, and CD19 are potential independent predictors of central nerve recurrence in childhood acute lymphoblastic leukemia[J]. *Hematology*, 2023, 28(1): 2182169.
- [57] MOKHTARI Y, YOUSEFI AM, BASHASH D. Inhibition of PI3K signaling intensified the antileukemic effects of pioglitazone: new insight into the application of PPAR γ stimulators in acute lymphoblastic leukemia[J]. *Indian J Hematol Blood Transfus*, 2023, 39(4): 546-556.
- [58] MANOHARAN V, KARUNANAYAKE EH, TENNEKOON KH, *et al*. Pattern of nucleotide variants of TP53 and their correlation with the expression of p53 and its downstream proteins in a Sri Lankan cohort of breast and colorectal cancer patients[J]. *BMC Cancer*, 2020, 20(1): 72.
- [59] MILLER WA, WUERTZ BR, ONDREY FG. PPAR γ -mediated p21 induction in aerodigestive preneoplastic cell lines[J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2018, 127(10): 677-686.

(利益冲突:无)

(收稿日期:2023-12-27;修回日期:2024-03-14)