

DOI:10.12138/j.issn.1671-9638.20262417

· 综述 ·

PPAR γ 在金黄色葡萄球菌感染中的分子作用机制研究进展

闫文通¹, 许 森¹, 张 轩², 潘海邦¹, 梁文萱³, 王 波⁴

(1. 甘肃中医药大学第一临床学院, 甘肃 兰州 730000; 2. 甘肃省中心医院全科, 甘肃 兰州 730000; 3. 延安大学延安医学院, 陕西 延安 716000; 4. 甘肃中医药大学护理学院, 甘肃 兰州 730000)

[摘 要] 金黄色葡萄球菌感染是临床常见感染性疾病之一, 其临床治疗面临诸多挑战。过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ) 作为核受体家族成员, 在调控炎症反应、免疫细胞功能及皮肤屏障修复中具有多重机制, 在金黄色葡萄球菌感染中发挥关键作用。PPAR γ 可抑制过度炎症反应, 重塑免疫应答, 并促进表皮再生, 因此有望成为治疗金黄色葡萄球菌感染的新靶标。本文系统梳理了 PPAR γ 在炎症调控、免疫调节及屏障修复中的分子网络, 以期开发靶向治疗策略提供理论依据。

[关 键 词] 金黄色葡萄球菌; 过氧化物酶体增殖物激活受体 γ ; 致病机制; 免疫调节

[中图分类号] R378

Research progress on the molecular mechanisms of PPAR γ in *Staphylococcus aureus* infection

YAN Wentong¹, XU Sen¹, ZHANG Xuan², PAN Haibang¹, LIANG Wenxuan³, WANG Bo⁴

(1. First Clinical Medical School, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China; 2. Department of General Medicine, Gansu Provincial Central Hospital, Lanzhou 730000, China; 3. Yan'an Medical College of Yan'an University, Yan'an 716000, China; 4. School of Nursing, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China)

[Abstract] *Staphylococcus aureus* infection is one of the common clinical infectious diseases. Its clinical treatment encounters significant challenges. Peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ), as a member of the nuclear receptor family, has multiple mechanisms in regulating inflammatory response, immune cell function, and skin barrier repair, and plays a key role in *Staphylococcus aureus* infection. PPAR γ can inhibit excessive inflammatory response, reconstruct immune response, and promote epidermal regeneration, thus is expected to be a new target for the treatment of *Staphylococcus aureus* infection. This review systematically summarizes the molecular network of PPAR γ in inflammation regulation, immunoregulation, and barrier repair, aiming to provide theoretical basis for the development of targeted therapy strategies.

[Key words] *Staphylococcus aureus*; peroxisome proliferator-activated receptor γ ; pathogenic mechanism; immunoregulation

金黄色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*) 是一种临床常见的革兰阳性病原菌, 具有广泛的致病性和高度适应性, 能够引起皮肤软组织感染、肺炎、败

血症以及感染性心内膜炎等多种疾病, 成为临床医学领域亟待解决的重要问题^[1]。过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated

[收稿日期] 2025-04-25

[基金项目] 甘肃省重点人才项目(2025RCXM032); 甘肃省科学技术厅自然科学基金(24JRRA1024); 甘肃省中药药理与毒理学重点实验室开放基金项目(ZDSYS-KJ-2024-008); 甘肃省高校教师创新基金项目(2025A-119); 甘肃省教育厅研究生“创新之星”项目(2025CXZX-948)

[作者简介] 闫文通(1998-), 男(汉族), 陕西省宝鸡市人, 硕士研究生在读, 主要从事外科感染与免疫方向研究。

[通信作者] 潘海邦 E-mail: phbwbb@126.com

receptor γ , PPAR γ) 因在炎症调控、代谢重编程及免疫细胞功能中发挥多重作用备受关注。作为核受体超家族成员, PPAR γ 通过与配体结合调控靶基因表达, 可抑制 NF- κ B 等促炎信号通路, 并促进抗炎介质的释放^[2]。研究^[3-5]表明, 在金黄色葡萄球菌感染中, PPAR γ 可通过调节巨噬细胞极化、中性粒细胞胞外诱捕网 (neutrophil extracellular traps, NETs) 形成及 T 细胞功能等多方面共同影响宿主免疫防御, 但其具体分子机制尚未完全阐明。深入探究 PPAR γ 在金黄色葡萄球菌感染中的分子作用机制, 有助于揭示金黄色葡萄球菌感染的发病机制, 并为开发新型抗感染治疗策略提供理论依据。本文综述 PPAR γ 在金黄色葡萄球菌感染中的调控网络, 探讨其作为潜在治疗靶点的分子基础, 以期抗感染免疫策略的优化提供理论依据。

1 PPAR γ 概述

1.1 PPAR γ 的结构特征

过氧化物酶体增殖物激活受体 (peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR) 作为核受体超家族的重要转录因子, 通过选择性招募转录共激活因子复合物实现对多生物过程进程的精准调控。该家族包含 α 、 β/δ 、 γ 3 种亚型, 其中 PPAR γ 因其在脂肪组织、免疫细胞及结肠上皮中的广泛表达, 并在炎症调控、脂质代谢稳态、糖

代谢平衡和动脉粥样硬化进程中的核心调控作用, 已成为最具研究价值的分子靶标^[6-7]。从分子结构特征分析, PPAR γ 呈现典型的核受体模块化架构 (图 1A): N 端 A/B 结构域介导配体非依赖性转录激活, 中央 DNA 结合结构域 (DNA binding domain, DBD) 通过锌指基序特异性识别靶基因启动子区 PPAR 反应元件, 而羧基端的配体结合结构域 (ligand binding domain, LBD) 不仅负责配体分子识别, 更通过构象变化调控转录共激活因子的动态募集, 这一结构特征奠定了其在表观遗传调控中的枢纽地位^[8]。

1.2 PPAR γ 的调控通路

PPAR γ 通过经典反式激活通路与非经典反式抑制通路实现对基因表达的双向精密调控 (图 1B)。经典反式激活通路中, 无配体激活时, PPAR 与维甲酸 X 受体 (retinoid X receptor, RXR) 结合形成异源二聚体, 该二聚体结合过氧化物酶体增殖物反应元件 (PPAR response element, PPRE), 通过稳定招募 NCoR/SMRT 等核心抑制复合物及组蛋白去乙酰化酶, 形成致密染色质结构并持续性抑制靶基因转录, 该现象被定义为配体非依赖性的基础抑制状态^[9]。当与配体结合后, 受体复合物发生构象重排, 触发核心抑制因子释放并招募 SRC-1、CBP/p300 等共激活因子, 通过组蛋白乙酰化介导的染色质松弛及转录复合体组装, 实现对靶基因的转录激活。在非经典反式抑制通路

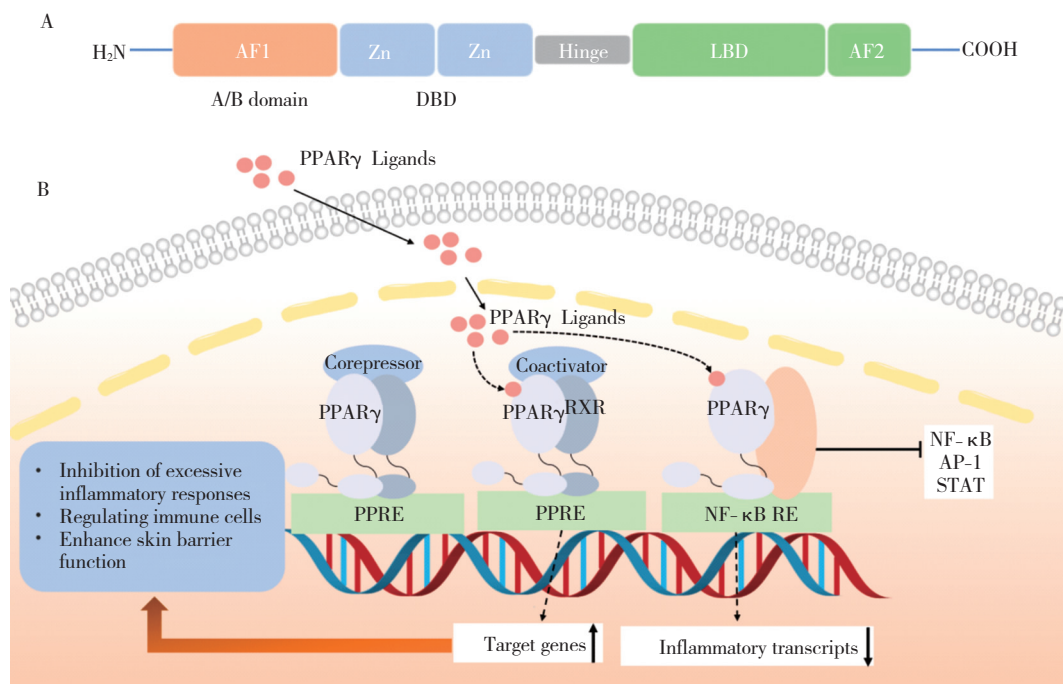


图 1 PPAR γ 结构域及其调节机制示意图

中,活化的 PPAR γ 以单体形式直接与 NF- κ B、AP-1 等促炎转录因子竞争性结合。这种反式抑制作用不依赖于 DNA 结合特性,其分子基础是阻断炎症信号通路关键节点的转录激活复合物形成,从而特异性抑制白细胞介素(IL)-6、肿瘤坏死因子(TNF)- α 等炎症介质的表达,这一机制在免疫调节领域具有重要研究价值^[10]。

2 PPAR γ 在金黄色葡萄球菌感染中的分子机制

2.1 PPAR γ 参与调节金黄色葡萄球菌引起的炎症

金黄色葡萄球菌的致病机制复杂,其致病性主要源于分泌的一系列毒力因子,包括 α -溶血素(α -hemolysin, α -Hla)、酚溶性调控蛋白(phenol-soluble modulins, PSM)、白细胞杀伤素、超抗原、表皮剥脱毒素及多种酶类^[11-12]。其中, α -Hla 通过与宿主细胞膜上的 ADAM10 受体结合形成跨膜孔道,直接诱导角质形成细胞坏死,并通过 NLRP3 炎症小体途径释放 IL-1 β 、IL-6 等促炎因子,导致组织损伤和死亡^[13]。PPAR γ 在此过程中表现出显著的抗炎和保护作用,PPAR γ 激动剂(如罗格列酮和吡格列酮)能有效抑制 NLRP3 炎症小体的激活,显著减弱 NLRP3 相关疾病中 IL-1 β 、IL-18 和 caspase-1 的成熟与释放。其机制在于 PPAR γ 的 DNA 结合域可直接与 NLRP3 的 LRR 结构域发生特异性结合,从而抑制 NLRP3-ASC 寡聚化,阻断由 α -毒素诱导的 caspase-1 活化及 IL-1 β 的成熟过程^[14]。

PSM 在高浓度下通过膜孔或交叉 α 原纤结构释放损伤相关分子模式(damage-associated molecular patterns, DAMPs),激活 TLR4/NF- κ B 通路,上调 IL-1 β 、IL-18 及 IL-17 的表达,促进中性粒细胞浸润和上皮屏障破坏,并与 Hla 协同增强 DAMPs 释放,加速炎症级联反应。在低浓度下,PSM 通过 FPR2 受体触发 MyD88 依赖性信号,诱导 IL-1 α 、IL-36 α 等因子分泌,推动慢性炎症发展^[15]。PPAR γ 通过拮抗 NF- κ B 转录活性,显著降低 PSM 高浓度引发的 IL-1 α 、IL-36 α 、TNF- α 等促炎因子的表达,同时上调过氧化氢酶等抗氧化酶,清除 PSM 诱导的活性氧(ROS),减轻氧化应激损伤,并通过增强脂肪酸氧化缓解代谢应激^[15-16]。在脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导的炎症模型中,PPAR γ 激动剂罗格列酮通过下调 TLR4 表达、抑制 I κ B α 降解及 p65 磷酸化,减少 TNF- α 、IL-6 等细胞因子的产生,而 PPAR γ 敲低试验证实其抗炎作用依赖于 PPAR γ

的激活,表明 PPAR γ 通过物理结合 NF- κ B 亚基抑制其核转位,从而多维度干预炎症信号通路^[17]。在耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)引发的皮肤软组织感染(SSTI)中,宿主初始通过促炎性免疫细胞浸润以控制感染。然而,当感染确立后,MRSA 活力常维持相对稳定状态,此时宿主若需有效清除定植的 MRSA SSTI,免疫反应需从促炎阶段向炎症消退阶段过渡。研究^[18]表明,PPAR γ 的缺失或抑制可阻碍替代性活化巨噬细胞浸润,导致炎症期异常延长并加剧感染进程;而 PPAR γ 激动剂治疗可加速消退阶段启动,并以髓系细胞依赖性方式提升 MRSA 清除效率。进一步研究^[19]证实,髓系细胞葡萄糖转运蛋白 1(GLUT-1)作为 PPAR γ 的上游调控分子,通过影响细胞内 NADPH 池参与氧化爆发过程,进而产生激活 PPAR γ 所需的脂质过氧化产物,该机制对炎症消退的起始至关重要。髓系 GLUT-1 缺失可导致脂质过氧化产物显著减少,而感染过程中通过化学手段诱导 PPAR γ 活性可规避 GLUT-1 依赖性机制,进而提高感染分辨率。此外,消退期纤维化脓肿微环境的低葡萄糖、低氧特性及其富含的抗菌肽,共同构成不利于 MRSA 生存的条件,促进细菌清除。上述机制为复杂 MRSA SSTI 的治疗提供了靶向抗炎-修复平衡的潜在策略。PPAR γ 通过抑制 NLRP3 炎症小体、拮抗 NF- κ B 信号、减轻氧化应激及优化代谢环境,展现出多靶点协同的抗炎作用,为耐药菌感染的治疗提供了重要策略方向。

2.2 PPAR γ 参与皮肤屏障功能的保护

皮肤屏障作为抵御病原体入侵的核心防线,其结构基础为经历终末分化的角质形成细胞构成的复层上皮组织,通过物理、化学和免疫三维防护体系共同维持其功能完整性^[20]。研究^[21]表明,PPAR γ 通过维持表皮屏障稳态和激活抗菌免疫应答,显著缓解金黄色葡萄球菌感染引起的屏障损伤,并提升宿主防御效能,从而在皮肤屏障功能保护中发挥核心作用。

角质层作为皮肤最外层的物理化学屏障,由终末分化的无核角质细胞以及富含神经酰胺的层状脂质基质构成。其中,神经酰胺作为细胞外基质中主要的脂质成分,PPAR γ 的活化还可通过增强神经酰胺等屏障脂质的合成,直接提升角质层的水合能力与皮肤屏障的致密性^[21-22]。在钙离子诱导的角质形成细胞分化过程中,PPAR γ 表达动态变化驱动角蛋白、丝聚蛋白及转谷氨酰胺酶等关键屏障蛋白的合成,并促进细胞外脂质基质结构支架的形成^[23]。

此外,PPAR γ 可通过平衡表皮细胞增殖与分化稳态,促使分化进程归一化。动物实验研究证实,PPAR γ 激动剂治疗能够降低角质形成细胞增殖速率,同时提升屏障功能重建效率^[23]。

表皮脂质代谢与皮肤屏障功能密切相关,PPAR γ 可通过调控脂质代谢,增强皮肤屏障功能^[24]。在金黄色葡萄球菌感染中,真皮脂肪细胞展现出独特的抗菌潜能,病原体触发前脂肪细胞快速增殖,通过 PPAR γ 依赖的 Adipoq 和 Fabp4 等基因调控网络,促使脂肪细胞分化和脂质储存,实现脂肪层适应性扩张。分化成熟的脂肪细胞通过 PPAR γ 信号通路特异性分泌抗菌肽,直接抑制病原微生物增殖。基因敲除试验证实,PPAR γ 缺失小鼠的脂肪层重构受阻且抗菌肽表达下调,导致局部感染扩散和菌血症发生风险增加^[25-26]。研究^[26]表明,肥胖状态下,成熟的皮肤脂肪前体细胞通过分泌 TGF- β 抑制其抗菌功能;PPAR γ 激动剂在真皮脂肪组织中通过拮抗成熟脂肪细胞源性 TGF- β 信号,激活表皮祖细胞分化并诱导抗菌肽生成,增强皮肤的反应性脂肪生成,并提高皮肤抗菌肽的产生,从而改善对金黄色葡萄球菌感染的抵抗力。屏障损伤修复研究进一步揭示 PPAR γ 的核心调控作用,当表皮受十二烷基硫酸钠或丙酮破坏时,PPAR γ 下调导致 ABCA12 转运蛋白、DGAT2 酰基转移酶等脂质代谢相关基因表达受损,阻碍板层小体分泌和细胞间脂质重构^[27]。这些发现系统阐释了 PPAR γ 在皮肤屏障稳态维持、病原防御和损伤修复中的枢纽调控作用。

2.3 PPAR γ 参与免疫反应 在金黄色葡萄球菌感染的免疫应答中,中性粒细胞在感染早期起主导作用,后期则由抗原呈递巨噬细胞、树突状细胞、非自然杀伤性固有淋巴样细胞、CD4⁺ Th17 细胞、CD8⁺ T 细胞及 $\gamma\delta$ T 细胞等多种免疫细胞接替^[28]。PPAR γ 激动剂通过调节免疫细胞的功能增强机体对金黄色葡萄球菌感染的免疫应答。本节重点讨论 PPAR γ 通过介导巨噬细胞、中性粒细胞、T 细胞改善金黄色葡萄球菌感染的免疫反应。

2.3.1 PPAR γ 影响中性粒细胞功能,间接调控细菌清除 在金黄色葡萄球菌感染中,中性粒细胞作为先天免疫的核心防线,通过吞噬作用、ROS 爆发及 NETs 形成等机制对抗病原体^[29]。当金黄色葡萄球菌的脂磷壁酸等病原相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs)激活 Toll 样受体后,NF- κ B 信号通路被触发,驱动 TNF- α 、IL-6 等促炎因子释放,而 PPAR γ 通过拮抗该通路

抑制过度炎症反应,在减少中性粒细胞异常活化的同时,促进凋亡细胞的清除,从而平衡抗菌防御与组织保护^[23, 30]。值得注意的是,PPAR γ 的激活不仅能调控炎症,还可通过代谢重编程增强中性粒细胞功能:在慢性肉芽肿病模型中,金黄色葡萄球菌作为主要病原体^[31],NADPH 氧化酶缺陷导致中性粒细胞杀菌能力受损,而 PPAR γ 激动剂吡格列酮通过恢复线粒体 ROS 生成,部分挽救其对金黄色葡萄球菌的杀伤;在脓毒症模型中^[5],罗格列酮通过 PPAR γ 依赖机制驱动 NETs 形成,显著提升细菌清除率,且该效应可被拮抗剂 GW9662 完全逆转,同时该药物还通过上调 IL-10、抑制 TNF- α 、IL-6 减轻全身炎症反应。

然而,PPAR γ 的双刃剑特性在不同感染场景中凸显矛盾效应:在流感-细菌超级感染模型中^[4],罗格列酮抑制中性粒细胞募集及 IFN γ 、CXCL10 等关键免疫信号,导致 MRSA 清除率下降;临床数据显示,糖尿病患者使用罗格列酮可能因削弱中性粒细胞早期反应而增加肺炎死亡风险。这种组织与感染类型的特异性差异提示,PPAR γ 激动剂在皮肤感染中通过增强 NETs 形成发挥保护作用,但在肺部等需快速中性粒细胞应答的器官中,其抗炎作用可能干扰免疫防御。因此,临床应用需精细权衡抗炎获益与免疫抑制风险,尤其在共感染或代谢疾病背景下,未来研究应深入解析 PPAR γ 调控中性粒细胞功能的时空特异性机制,并开发基于感染阶段、组织微环境的精准治疗策略。

2.3.2 PPAR γ 调控巨噬细胞极化 巨噬细胞是一种具有吞噬功能的天然免疫细胞,在清除病原体和维持组织稳态方面发挥核心作用^[32]。在金黄色葡萄球菌感染初期,促炎性 M1 表型巨噬细胞通过释放一氧化氮、ROS 及抗菌肽,协同中性粒细胞构成宿主第一道防线,直接杀伤并吞噬处于浮游状态的细菌;在金黄色葡萄球菌皮肤及软组织感染中,巨噬细胞早期参与抗病原体防御,后期主导炎症消退和组织修复^[18]。然而,MRSA 可通过其独特的耐药机制逃逸免疫杀伤,导致持续性感染以及炎症失衡。当促炎反应无法有效清除病原体时,宿主的免疫应答将从促炎阶段向消退期转变,此时表达精氨酸酶-1 的替代激活型 M2 样巨噬细胞占据主导地位,而巨噬细胞的极化调控则成为这一关键转折点^[18, 33]。

研究^[3]表明,PPAR γ 在巨噬细胞中对其极化、成熟、表观遗传学和代谢起着关键的调节作用。PPAR γ 通过直接诱导 Arg-1、CD36 和 IL-10 等 M2

型标志物及抗炎因子的表达,驱动巨噬细胞从促炎性 M1 向抗炎性 M2 表型转化。同时,PPAR γ 通过抑制一氧化氮合酶 2(NOS2)、TNF- α 、IL-6、IL-1 β 和 MCP-1 等促炎因子的表达,激活 CD36、Arg-1、IL-10、IL-4 等免疫耐受相关分子,从而协调炎症消退与组织修复的免疫平衡^[34]。Heming 等^[35]研究表明,在 PPAR γ 缺陷的小鼠中,巨噬细胞在 LPS 刺激下表现出 M1 促炎表型,其特征是促炎细胞因子 TNF- α 、IL1- β 、IL-6、IL-12 的产生增加,而抗炎细胞因子 IL-10 的产生减少。在 MRSA 皮下感染模型中,髓细胞特异性缺失 PPAR γ 的小鼠感染后细菌负荷显著升高,且无法有效进入炎症消退阶段,具体表现为组织中巨噬细胞 M2 极化标志分子 Arg-1 的表达显著降低,同时 CD36 受体及 IL-10 细胞因子的转录水平亦显著下调^[19]。这表明 PPAR γ 对巨噬细胞向抗炎修复的 M2 表型极化至关重要,其缺失会阻碍该转化过程,导致炎症持续及 MRSA 清除障碍;而维持 PPAR γ 正常功能则有助于 M2 极化,促进感染消退及细菌清除。此外,PPAR γ 抑制免疫反应的关键调节因子缺氧诱导因子-1(hypoxia inducible factor-1, HIF-1)的表达,从而增加抗炎标志物 Arg-1 的表达^[36]。PPAR γ 还参与巨噬细胞感染后修复和免疫抗原片段清除。PPAR γ 的激活增加了小鼠肺泡巨噬细胞中 Fc γ 受体介导的吞噬作用,表明其在调节吞噬清除中的作用;在皮肤创伤模型中,PPAR γ 缺失小鼠因凋亡细胞清除障碍导致伤口愈合延迟^[34, 37];在流感病毒感染模型研究中,PPAR γ 基因缺陷可导致肺部组织胶原沉积异常增多,这一现象从试验层面证实了该因子在机体修复-纤维化平衡调控网络中的关键作用^[38]。这些跨组织修复模型的研究共同表明,PPAR γ 不仅通过诱导免疫耐受表型巨噬细胞(表现为 Arg-1、CD206 等标志物上调)抑制过度炎症,更通过协调吞噬清除、细胞外基质重塑等过程,系统性维持组织修复的精准调控。综上所述,PPAR γ 信号通路通过重塑巨噬细胞功能表型、抑制过度炎症及增强组织修复能力,在感染后期关键性地推动炎症消退、纤维化包裹形成及病原体清除。其作为免疫应答转换的分子枢纽,为控制金黄色葡萄球菌持续性感染提供了重要治疗靶点。

2.3.3 PPAR γ 参与调节 T 细胞分化与炎症平衡

CD4⁺ T 细胞的分化与免疫稳态调控密切相关,其中 Th17/Treg 细胞平衡的动态调节在感染性疾病中发挥关键作用^[39-40]。PPAR γ 通过协调 T 细胞分化与代谢重编程,成为调节这一平衡的关键枢纽。

活化的 CD4⁺ T 细胞在抗原刺激下分化为 Th17 和 Treg 等亚群,其中 Th17 细胞通过分泌 IL-17A/F、IL-21 和 IL-22 增强中性粒细胞介导的病原体清除并强化上皮屏障功能^[41]。然而,过度的 Th17 分化会引发组织炎症,此时需要依赖 Foxp3⁺ Treg 细胞抑制促炎反应,从而维持免疫稳态^[42]。在金黄色葡萄球菌引起的化脓性关节炎中,通过抗体阻断内源性 IL-17 以促进 Treg 细胞的抗炎功能,可以有效降低脓毒性关节炎的严重程度。其机制可能是中和 IL-17A 可强烈下调 TLR2 和 TNFR1,进而阻断细胞因子介导的炎症信号通路,减弱 NF- κ B 激活,同时对 TNFR2 的表达产生正反馈,并与 TNF 结合,最终有助于 Treg 细胞的抗炎作用^[43]。

PPAR γ 通过调节 Treg 细胞的功能,增强免疫耐受性,抑制 Th17 分化,从而抑制过度的炎症反应。PPAR γ 能够抑制 TGF- β /IL-6 诱导的 ROR γ t 表达,选择性抑制 Th17 细胞分化。研究^[44]显示,PPAR γ 的激活可诱导 Foxp3 表达,直接驱动初始 CD4⁺ T 细胞向 Treg 分化,并通过抑制 ROR γ t 介导的 Th17 分化程序,减少 IL-17 等促炎因子生成;此外,PPAR γ 激动剂吡格列酮能够抑制小鼠 CD4⁺ T 细胞向 Th1、Th2 和 Th17 细胞的分化,降低细胞上清中 IFN- γ 、IL-4、IL-13 和 IL-17 的水平^[45]。从代谢角度来看,Th1、Th17 细胞依赖糖酵解以支持其高增殖需求,而 Treg 细胞则以脂质氧化为主导代谢途径。PPAR γ 激动剂通过增强脂肪酸摄取与氧化代谢,促进 Treg 细胞存活与功能,同时抑制糖酵解依赖性 Th17 细胞的扩增^[46]。PPAR γ 对 Th17 细胞分化的抑制作用存在性别和种属差异。在人类外周血单个核细胞分离的 CD4⁺ T 细胞中,PPAR γ 沉默会增加 IL-17A 表达,但这种现象仅见于女性健康受试者的 T 细胞。同时,PPAR γ 的配体罗格列酮仅抑制女性受试者 CD4⁺ T 细胞中 IL-17A 的产生,对男性受试者 CD4⁺ T 细胞上清中 IL-17A 的水平则没有显著影响。然而,在小鼠中并未观察到这种性别差异,PPAR γ 激动剂在雄性和雌性小鼠的 CD4⁺ T 细胞中均能抑制 Th17 细胞的分化^[47]。尽管 T 细胞在急性感染期间体外暴露于细菌时会旺盛增殖,但在慢性期这种反应却完全消失。不仅特异性抗金黄色葡萄球菌的 T 细胞反应受到影响,而且 T 细胞反应性通常也会减弱。在慢性金黄色葡萄球菌感染中,T 细胞的显著抑制主要归因于髓系抑制细胞,Tregs 的贡献相对较小^[48]。现有关于金黄色葡萄球菌的研究聚焦于 Th17 分化机制,但

PPAR γ 的调节作用在感染的不同阶段可能具有不同的意义,早期抑制 Th17 可能削弱免疫清除能力,而在炎症消退期则促进免疫耐受,这种时相依赖性功能尚未完全阐明,特别是 PPAR γ 在慢性感染中促炎与抑炎作用的平衡点难以界定,仍需深入探索。

3 PPAR γ 治疗金黄色葡萄球菌感染的策略

噻唑烷二酮类药物是临床广泛应用于 2 型糖尿病治疗的药物。其中,吡格列酮通过激活 PPAR γ 受体,增强金黄色葡萄球菌对吞噬细胞的易感性,进而促进宿主免疫系统清除细菌^[49];罗格列酮同属噻唑烷二酮类 PPAR γ 激动剂,相关研究^[4, 49]显示其在体外试验中可抑制金黄色葡萄球菌感染巨噬细胞的细菌生长并减少炎症因子释放。在联合治疗策略相关研究中,nTZDpa 作为一种非噻唑烷二酮类 PPAR γ 部分激动剂,可通过破坏 MRSA 的脂质双层膜发挥抗菌作用,不仅能够杀灭生长期细菌,还可清除持留菌。该抗菌机制不依赖于 PPAR γ 受体的激活,且 nTZDpa 与氨基糖苷类抗生素(如庆大霉素)具有协同效应^[50]。此外,在肥胖小鼠感染金黄色葡萄球菌的模型研究中,TGF- β 受体抑制剂与 PPAR γ 激动剂罗格列酮的联合使用,可显著增强宿主的免疫防御能力^[26]。在调节宿主免疫反应方面,PPAR γ 激动剂可抑制感染引发的过度炎症,减少 TNF- α 、IL-6 等炎症介质释放以减轻组织损伤,在金黄色葡萄球菌所致的小鼠脑脓肿模型^[51]中能抑制小胶质细胞和巨噬细胞活化,并减少脑组织炎症介质表达;此外,白藜芦醇、姜黄素等天然产物因能激活 PPAR γ 发挥抗菌作用。白藜芦醇通过激活 PPAR γ ,抑制金黄色葡萄球菌的生物膜形成、毒素产生和群体感应系统,从而减弱其致病性^[52]。姜黄素通过上调 PPAR γ 表达,抑制促炎细胞因子如 TNF- α 和 IL-6 的产生,从而减轻炎症反应^[53]。尽管上述策略在基础研究和模型试验中显示出潜力,但临床应用仍面临关键挑战:PPAR γ 激动剂对耐药金黄色葡萄球菌感染的疗效和安全性尚待验证,其对耐药菌株的实际治疗效果及是否引发不良反应(如代谢异常、免疫相关不良反应等)需通过大规模临床试验明确。尤其在慢性感染和免疫抑制状态下,PPAR γ 的持续激活可能导致免疫逃逸或过度免疫抑制,如何平衡其免疫调节作用、避免损伤机体免疫功能,需深入研究该信号通路在特殊生理状态下的作用机制,并开发针对性干预措施,以在发挥抗菌

作用的同时维持免疫稳态,推动相关治疗策略向临床转化。

4 总结与展望

PPAR γ 在金黄色葡萄球菌感染中发挥着重要的免疫调节作用,通过抑制过度炎症反应、调节免疫细胞功能以及增强皮肤屏障修复,显著提高宿主对金黄色葡萄球菌的防御能力。然而,其在不同免疫细胞中的作用具有双重性,尤其在慢性感染或免疫抑制状态下,可能带来免疫逃逸或过度免疫抑制等问题。未来研究应重点关注 PPAR γ 在不同感染阶段的时空调控作用,深入探究其与其他信号通路的相互作用机制,以及不同种属和性别间的差异调节机制。临床上,需要进一步验证 PPAR γ 激动剂在耐药金黄色葡萄球菌感染中的疗效和安全性,并结合抗菌药物或免疫调节药物,制定个体化的治疗方案,以最大限度发挥其抗菌和免疫调节作用,同时避免其可能的免疫抑制效应。通过深入研究 PPAR γ 在金黄色葡萄球菌感染中的分子机制,有望为抗感染治疗开辟新的途径,解决该菌感染带来的临床难题。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

[参考文献]

- [1] Linz MS, Mattappallil A, Finkel D, et al. Clinical impact of *Staphylococcus aureus* skin and soft tissue infections[J]. Antibiotics (Basel), 2023, 12(3): 557.
- [2] Singh A, Chaudhary R. Potentials of peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) α , β/δ , and γ : an in-depth and comprehensive review of their molecular mechanisms, cellular signalling, immune responses and therapeutic implications in multiple diseases [J]. Int Immunopharmacol, 2025, 155: 114616.
- [3] Yu LX, Gao YE, Aaron N, et al. A glimpse of the connection between PPAR γ and macrophage[J]. Front Pharmacol, 2023, 14: 1254317.
- [4] Gopal R, Mendy A, Marinelli MA, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma suppresses inflammation and bacterial clearance during influenza-bacterial super-infection [J]. Viruses, 2019, 11(6): 505.
- [5] Araújo CV, Campbell C, Gonçalves-de-Albuquerque CF, et al. A PPAR γ agonist enhances bacterial clearance through neutrophil extracellular trap formation and improves survival in sepsis[J]. Shock, 2016, 45(4): 393-403.

- [6] Kókény G, Calvier L, Hansmann G. PPAR γ and TGF β -major regulators of metabolism, inflammation, and fibrosis in the lungs and kidneys[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(19): 10431.
- [7] Małodobra-Mazur M, Ołdakowska M, Dobosz T. Exploring PPAR gamma and PPAR alpha's regulation role in metabolism via epigenetics mechanism[J]. Biomolecules, 2024, 14(11): 1445.
- [8] Miyachi H. Structural biology inspired development of a series of human peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR γ) ligands: from agonist to antagonist[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(4): 3940.
- [9] Hernandez-Quiles M, Broekema MF, Kalkhoven E. PPAR-gamma in metabolism, immunity, and cancer: unified and diverse mechanisms of action[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2021, 12: 624112.
- [10] Zouboulis CC, Coenye T, He L, et al. Sebaceous immunobiology-skin homeostasis, pathophysiology, coordination of innate immunity and inflammatory response and disease associations[J]. Front Immunol, 2022, 13: 1029818.
- [11] Yang C, Robledo-Avila FH, Partida-Sanchez S, et al. α -Hemolysin-mediated endothelial injury contributes to the development of *Staphylococcus aureus*-induced dermonecrosis[J]. Infect Immun, 2024, 92(8): e0013324.
- [12] Damour A, Robin B, Deroche L, et al. Phenol-soluble modulins α are major virulence factors of *Staphylococcus aureus* secretome promoting inflammatory response in human epidermis[J]. Virulence, 2021, 12(1): 2474–2492.
- [13] Peters XQ, Omolo CA, Govender T. Paving the way for NLRP3 inflammasome inactivation using Adam10 and alpha-hemolysin: an *in silico* investigation[J]. ACS Omega, 2025, 10(8): 7981–7988.
- [14] Yang CC, Wu CH, Lin TC, et al. Inhibitory effect of PPAR γ on NLRP3 inflammasome activation[J]. Theranostics, 2021, 11(5): 2424–2441.
- [15] Fogel LA, Bubeck Wardenburg J. *Staphylococcus aureus* PSMs are a double-edged sword[J]. Nat Microbiol, 2022, 7(1): 12–13.
- [16] Korbecki J, Bobiński R, Dutka M. Self-regulation of the inflammatory response by peroxisome proliferator-activated receptors[J]. Inflamm Res, 2019, 68(6): 443–458.
- [17] Darehgazani R, Peymani M, Hashemi MS, et al. PPAR γ ameliorated LPS induced inflammation of HEK cell line expressing both human toll-like receptor 4 (TLR4) and MD2[J]. Cytotechnology, 2016, 68(4): 1337–1348.
- [18] Thurlow LR, Joshi GS, Richardson AR. Peroxisome proliferator-activated receptor γ is essential for the resolution of *Staphylococcus aureus* skin infections[J]. Cell Host Microbe, 2018, 24(2): 261–270. e4.
- [19] Banerjee SK, Thurlow LR, Kannan K, et al. Glucose transporter 1 is essential for the resolution of methicillin-resistant *S. aureus* skin and soft tissue infections[J]. Cell Rep, 2024, 43(7): 114486.
- [20] Harris-Tryon TA, Grice EA. Microbiota and maintenance of skin barrier function[J]. Science, 2022, 376(6596): 940–945.
- [21] Konger RL, Derr-Yellin E, Zimmers TA, et al. Epidermal PPAR γ is a key homeostatic regulator of cutaneous inflammation and barrier function in mouse skin[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(16): 8634.
- [22] Nicolaou A, Kendall AC. Bioactive lipids in the skin barrier mediate its functionality in health and disease[J]. Pharmacol Ther, 2024, 260: 108681.
- [23] Briganti S, Mosca S, Di Nardo A, et al. New insights into the role of PPAR γ in skin physiopathology[J]. Biomolecules, 2024, 14(6): 728.
- [24] Yin XD, Yan Y, Li JD, et al. Nuclear receptors for epidermal lipid barrier: advances in mechanisms and applications[J]. Exp Dermatol, 2024, 33(6): e15107.
- [25] Zhang LJ, Guerrero-Juarez CF, Hata T, et al. Innate immunity. Dermal adipocytes protect against invasive *Staphylococcus aureus* skin infection[J]. Science, 2015, 347(6217): 67–71.
- [26] Zhang LJ, Guerrero-Juarez CF, Chen SX, et al. Diet-induced obesity promotes infection by impairment of the innate antimicrobial defense function of dermal adipocyte progenitors[J]. Sci Transl Med, 2021, 13(577): eabb5280.
- [27] Blunder S, Krimbacher T, Moosbrugger-Martinz V, et al. Keratinocyte-derived IL-1 β induces PPARG downregulation and PPARG upregulation in human reconstructed epidermis following barrier impairment[J]. Exp Dermatol, 2021, 30(9): 1298–1308.
- [28] Ridder MJ, McReynolds AKG, Dai HY, et al. Kinetic characterization of the immune response to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* subcutaneous skin infection[J]. Infect Immun, 2022, 90(7): e0006522.
- [29] Rasquel-Oliveira FS, Ribeiro JM, Martellosi-Cebinelli G, et al. *Staphylococcus aureus* in inflammation and pain: update on pathologic mechanisms[J]. Pathogens, 2025, 14(2): 185.
- [30] Gong ZG, Zhang J, Zhang SY, et al. TLR2, TLR4, and NLRP3 mediated the balance between host immune-driven resistance and tolerance in *Staphylococcus aureus*-infected mice[J]. Microb Pathog, 2022, 169: 105671.
- [31] Fernandez-Boyanapalli RF, Frasca SC, Thomas SM, et al. Pioglitazone restores phagocyte mitochondrial oxidants and bactericidal capacity in chronic granulomatous disease[J]. J Allergy Clin Immunol, 2015, 135(2): 517–527. e12.
- [32] Brancewicz J, Wójcik N, Sarnowska Z, et al. The multifaceted role of macrophages in biology and diseases[J]. Int J Mol Sci, 2025, 26(5): 2107.
- [33] Thurlow LR, Joshi GS, Clark JR, et al. Functional modularity of the arginine catabolic mobile element contributes to the success of USA300 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* [J]. Cell Host Microbe, 2013, 13(1): 100–107.
- [34] Toobian D, Ghosh P, Katkar GD. Parsing the role of PPARs in macrophage processes [J]. Front Immunol, 2021, 12:

783780.

- [35] Heming M, Gran S, Jauch SL, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor- γ modulates the response of macrophages to lipopolysaccharide and glucocorticoids [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 893.
- [36] Blum JI, Bijli KM, Murphy TC, et al. Time-dependent PPAR γ modulation of HIF-1 α signaling in hypoxic pulmonary artery smooth muscle cells [J]. *Am J Med Sci*, 2016, 352(1): 71–79.
- [37] Chen H, Shi R, Luo B, et al. Macrophage peroxisome proliferator-activated receptor γ deficiency delays skin wound healing through impairing apoptotic cell clearance in mice [J]. *Cell Death Dis*, 2015, 6(1): e1597.
- [38] Huang S, Zhu BB, Cheon IS, et al. PPAR- γ in macrophages limits pulmonary inflammation and promotes host recovery following respiratory viral infection [J]. *J Virol*, 2019, 93(9): e00030–19.
- [39] Pramanik R, Chattopadhyay S, Bishayi B. Dual neutralization of TGF- β and IL-21 regulates Th17/Treg balance by suppressing inflammatory signalling in the splenic lymphocytes of *Staphylococcus aureus* infection-induced septic arthritic mice [J]. *Immunol Res*, 2025, 73(1): 38.
- [40] Le Menn G, Jabłońska A, Chen Z. The effects of post-translational modifications on Th17/Treg cell differentiation [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2022, 1869(6): 119223.
- [41] Armentrout EI, Liu GY, Martins GA. T cell immunity and the quest for protective vaccines against *Staphylococcus aureus* infection [J]. *Microorganisms*, 2020, 8(12): 1936.
- [42] Sakaguchi S, Mikami N, Wing JB, et al. Regulatory T cells and human disease [J]. *Annu Rev Immunol*, 2020, 38: 541–566.
- [43] Ghosh R, Dey R, Sawoo R, et al. Neutralization of IL-17 and treatment with IL-2 protects septic arthritis by regulating free radical production and antioxidant enzymes in Th17 and Tregs: an immunomodulatory TLR2 versus TNFR response [J]. *Cell Immunol*, 2021, 370: 104441.
- [44] Sobolev VV, Tchepourina E, Korsunskaya IM, et al. The role of transcription factor PPAR- γ in the pathogenesis of psoriasis, skin cells, and immune cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(17): 9708.
- [45] Ribeiro F, Perucha E, Graca L. T follicular cells: the regulators of germinal center homeostasis [J]. *Immunol Lett*, 2022, 244: 1–11.
- [46] 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.
- [47] 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.
- [48] Bröker BM, Mrochen D, Péton V. The T cell response to *Staphylococcus aureus* [J]. *Pathogens*, 2016, 5(1): 31.
- [49] Kim IS, Silwal P, Jo EK. Peroxisome proliferator-activated receptor-targeted therapies: challenges upon infectious diseases [J]. *Cells*, 2023, 12(4): 650.
- [50] Kim W, Steele AD, Zhu WP, et al. Discovery and optimization of nTZDpa as an antibiotic effective against bacterial persisters [J]. *ACS Infect Dis*, 2018, 4(11): 1540–1545.
- [51] Liang FH, Guan HT, Li WH, et al. Erythropoietin promotes infection resolution and lowers antibiotic requirements in *E. coli*- and *S. aureus*-initiated infections [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 658715.
- [52] Cui WJ, Wang YD, Zhang L, et al. Recent advances in the use of resveratrol against *Staphylococcus aureus* infections (review) [J]. *Med Int (Lond)*, 2024, 4(6): 67.
- [53] Alqahtani M, Almukainzi M, Alghoribi MF, et al. Antiviral effects of trans-resveratrol and curcumin on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) from Saudi Arabia [J]. *Life (Basel)*, 2024, 14(4): 491.

(本文编辑:陈玉华)

本文引用格式: 闫文通, 许森, 张轩, 等. PPAR γ 在金黄色葡萄球菌感染中的分子作用机制研究进展 [J]. 中国感染控制杂志, 2026, 25(1): 137–144. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20262417.

Cite this article as: YAN Wentong, XU Sen, ZHANG Xuan, et al. Research progress on the molecular mechanisms of PPAR γ in *Staphylococcus aureus* infection [J]. *Chin J Infect Control*, 2026, 25(1): 137–144. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20262417.