

## • 论 著 •

## 15d-PGJ2 对糖尿病大鼠脑缺血再灌注损伤小胶质细胞活化及神经细胞凋亡的影响

黄立宏 李刚 冯小芳 王罗军 杜洵昊

**【摘要】 目的** 观察 PPAR- $\gamma$  激动剂 15d-PGJ2 对糖尿病脑缺血再灌注大鼠脑缺血再灌注损伤小胶质细胞活化及神经细胞凋亡的影响。**方法** 成年 SD 大鼠 80 只,随机分为 4 组:(1)假手术组;(2)正常血糖脑缺血组;(3)糖尿病脑缺血组;(4)糖尿病脑缺血 + 15d-PGJ2 干预组。采用链脲佐菌素诱导糖尿病,应用改良的 Zea-Longa 法制作大鼠大脑中动脉闭塞再灌注模型。糖尿病脑缺血组 + 15d-PGJ2 干预组在成功制备糖尿病大鼠模型后给予 15d-PGJ2  $200 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  腹腔注射 21 d 后应用改良的 Zea-Longa 法制作大鼠大脑中动脉闭塞再灌注模型,再灌注后 3 h 腹腔注射 15d-PGJ2  $400 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ,以后 6 d 每天给予 15d-PGJ2  $200 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  腹腔注射。每组分别于 24 h、7 d 各处死一批大鼠,并随机分为 2 组:一组行免疫组化法检测小胶质细胞 CD68 的表达水平及 ELISA 检测 TNF- $\alpha$  与 IL-1 $\beta$  水平,另一组用 TUNEL 法原位标记 DNA 片段检测凋亡细胞计数。**结果** 正常血糖脑缺血组、糖尿病脑缺血组、糖尿病脑缺血 + 15d-PGJ2 干预组与假手术组比较,再灌注 24 h、再灌注 7 d CD68 阳性面积、TNF- $\alpha$  与 IL-1 $\beta$  水平、神经细胞凋亡率均明显增加( $P < 0.05$ );糖尿病脑缺血组在再灌注 24 h、再灌注 7 d CD68 阳性面积、TNF- $\alpha$  与 IL-1 $\beta$  水平、神经细胞凋亡率明显高于正常血糖脑缺血组( $P < 0.05$ );糖尿病脑缺血 + 15d-PGJ2 干预组再灌注 24 h、再灌注 7 d CD68 阳性面积、TNF- $\alpha$  与 IL-1 $\beta$  水平、神经细胞凋亡率低于未干预组( $P < 0.05$ )。**结论** 糖尿病脑缺血组与正常血糖脑缺血组相比较 CD68 阳性面积更大、TNF- $\alpha$  与 IL-1 $\beta$  水平更高及神经细胞凋亡率更高;15d-PGJ2 可减少糖尿病脑缺血大鼠小胶质细胞激活、减少炎症因子分泌、降低神经细胞凋亡率。

**【关键词】** 15d-PGJ2 凋亡 脑缺血 再灌注 糖尿病 小胶质细胞

**【中图分类号】** R743 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1007-0478(2016)03-0149-05

**【DOI】** 10.3969/j.issn.1007-0478.2016.03.001

**Effect of 15d-PGJ2 on the activation of microglia and the apoptosis of neurons after the injury of acute cerebral ischemia reperfusion in diabetic rats** Huang Lihong\*, Li Gang, Feng Xiaofang, et al. \* Department of Neurology, ZhaBei Central Hospital, Shanghai 200070

**【Abstract】 Objective** To investigate the effect of PPAR- $\gamma$  agonist 15d-PGJ2 on the activation of microglia and the apoptosis of neurons after acute cerebral ischemia reperfusion in diabetic rats. **Methods** 80 adult SD rats were randomly divided into four groups: (1) sham group; (2) normal blood glucose of cerebral ischemia group; (3) diabetic cerebral ischemia group; (4) diabetic cerebral ischemia and 15d-PGJ2 intervention group. Induce Diabetic with streptozotoci, use modified Zea-longa method to set up rat middle cerebral artery occlusion model after successful preparing diabetic rats. The diabetic cerebral ischemia group and 15d-PGJ2 intervention group received 15d-PGJ2  $200 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  intraperitoneal injection in 21 days, then set up middle cerebral artery occlusion model with a modified Zea-longa method, 3 hours after reperfusion 15d-PGJ2  $400 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  intraperitoneal injection was given, and 15d-PGJ2  $200 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$  intraperitoneal injection was given in later 6 days. The rats were killed at 24 h, 7 day, and randomly divided into two groups: one group, the expression of microglia and the content of TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  was detected with immunohistochemical method, another group, apoptosis of neurons was detected with TUNEL. **Results** Compare to the sham group, the positive area of CD68, the content of TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , the apoptosis ratio of neurons in the other three groups 24 hours and 7 days

after reperfusion were higher. ( $P < 0.05$ ); the positive area of CD68, the content of TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , the apoptosis ratio of neurons in diabetic cerebral ischemia group in 24 hours and 7 days after reperfusion were higher than that in normal blood glucose of cerebral ischemia group ( $P < 0.05$ ); the positive area of CD68, the content of TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , the apoptosis ratio of neurons in diabetic cerebral ischemia and 15d-PGJ2 intervention in 24 hours and 7 days after reperfusion group were lower than that in diabetic cerebral ischemia group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Compare to normal blood glucose of cerebral ischemia group, the positive area of CD68, the content of TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , the apoptosis ratio of neurons in the diabetic cerebral ischemia group were higher, 15d-PGJ2 can reduce activation of microglia, secretion of inflammatory cytokines and the ratio of neuron apoptosis.

**【Key words】** 15d-PGJ2 Apoptosis Cerebral ischemia Reperfusion Diabetic Microglia

脑缺血后小胶质细胞活化早已引起人们的重视,在非糖尿病脑梗死中多数实验提示抑制小胶质细胞活化可以实现一定的神经保护作用<sup>[1-4]</sup>。近年来研究发现,过氧化物酶体增殖剂激活受体(PPAR $\gamma$ )及其激动剂在抗脑缺血再灌注损伤方面起着重要作用,是细胞炎症及缺血反应的重要调节因子,对细胞生长、分化及凋亡具有重要影响<sup>[5-6]</sup>,而PPAR- $\gamma$ 激活后通过调控细胞周期可以显著抑制小胶质细胞增生和活化。15-脱氧前列腺素 J2 (15d-PGJ2)是PPAR- $\gamma$ 的天然配体,本研究采用糖尿病大鼠建立大脑中动脉闭塞再灌注模型,并给予腹腔注射15d-PGJ2,观察其对小胶质细胞活化及神经细胞凋亡的影响。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

实验大鼠由上海必凯实验动物中心提供;链脲佐菌素(STZ)由美国Sigma公司生产;15d-PGJ2购自圣克鲁斯生物技术公司;Tunel试剂盒由Roche公司生产;TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 由美国RapidBio(RB)公司生产;CD68抗体由Abcam公司生产。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 糖尿病大鼠造模

选3月龄雄性SPF级Wistar大鼠,体重200~250 g,实验前12 h禁食,定量饮水。实验当日称体重,尾静脉采血和收集尿液,用血糖仪和试纸法分别测定基础血糖和尿糖,然后以pH 4.6, 0.1 mmol/L的枸橼酸钠缓冲液溶解链脲佐菌素(STZ),配成1%溶液,以60 mg/kg体重单次腹腔内注射STZ溶液,48 h后动物血糖浓度 $>16.65$  mmol/L及尿糖为++++时,即成糖尿病大鼠模型。

#### 1.2.2 大鼠大脑中动脉阻塞(MACO)模型制作

应用改良的Zea-Longa法制作大鼠大脑中动脉闭塞再灌注模型,以10%水合氯醛0.3 ml/kg腹腔

麻醉大鼠,大鼠取仰卧位固定,颈部正中切口,切开皮肤,钝性分离皮下组织及筋膜,暴露颈总动脉、颈内动脉、颈外动脉及其分支,结扎右侧颈外动脉远端,热凝其分支,颈总动脉及颈内动脉置动脉夹夹闭,断开颈外动脉后插入远端涂有石蜡的直径为0.24~0.26 mm的强力渔线,深度为距颈总动脉分叉处18~20 mm,遇有轻微阻力表明栓线穿过大脑中动脉起始端至大脑前动脉近段,缝合皮肤,2 h后拉渔线至颈外动脉残端实施再灌注,假手术组只是不插入尼龙鱼线,其余步骤同局灶缺血模型。

#### 1.2.3 分组

成年SD大鼠80只,随机分为4组:(1)假手术只进行手术操作,不注射STZ和诱导缺血;(2)正常血糖脑缺血组:应用改良的Zea-Longa法制作大鼠大脑中动脉缺血再灌注模型;(3)糖尿病脑缺血组:在成功制备糖尿病大鼠模型基础上,应用改良的Zea-Longa法制作大鼠大脑中动脉闭塞再灌注模型;(4)糖尿病脑缺血+15d-PGJ2干预组:成功制备糖尿病大鼠模型,给予15d-PGJ2  $200 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 腹腔注射21 d后应用改良的Zea-Longa法制作大鼠大脑中动脉闭塞再灌注模型,再灌注后3 h腹腔注射15d-PGJ2  $400 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ,以后6 d每天给予15d-PGJ2  $200 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 腹腔注射。其中假手术组、正常血糖脑缺血组、糖尿病脑缺血组均在术前21 d开始及再灌注后3 h及术后6 d每天腹腔注射等容积生理盐水。

每组分别于再灌注24 h、7 d各处死一批,并随机分为2组:一组行CD68免疫组化及ELISA等检测;另一组用TUNEL法原位标记DNA片段检测凋亡细胞数。

#### 1.2.4 组织取材

行CD68免疫组化及ELISA检测的大鼠在再灌注后24 h、7 d,开颅取脑,假手术组在相应时间点取材,沿大脑正中矢状切面分为两半,组织取材:(1)

缺血核心周围区:低温剥取缺血侧大脑距离嗅球尖端 7~11 mm、大脑矢状裂至外侧裂上 1/3 皮质组织块;(2)缺血核心远离区。低温剥取缺血对侧等位脑组织。行 TUNEL 染色大鼠于再灌注后 24 h、7 d 开颅取脑,取视交叉前后约 3 mm 脑组织以 10%甲醛固定,石蜡包埋,将石蜡包埋标本行连续冠状位切片,厚度 3  $\mu\text{m}$ 。

1. 2. 5 小胶质细胞激活的检测

参照产品使用说明书进行 CD68 免疫组化染色,每只大鼠在缺血核心周围区、缺血核心远离区各取 4 张切片,使用基尔顿公司的 IMS 图象分析系统软件对所采集图像进行分析:(1)使用软件的染色功能,对所有阳性反应所占区域进行染色,即图片中所有阳性染色区域被同一种颜色标记出来;(2)使用软件擦除功能,人工对一些非特异性染色区域进行擦除;(3)对软件中阳性面积参数进行设定;(4)读数,输出阳性面积数据。面积单位为  $\mu\text{m}^2$ 。

1. 2. 6 炎症因子的检测

取缺血核心周围区组织,加入一定量的 PBS (pH 7. 4),用液氮迅速冷冻保存备用,标本融化后仍然保持 2~8  $^{\circ}\text{C}$ ,用手工或匀浆器将标本匀浆充分,离心 20 min 左右(2 000~3 000 r/min),仔细收集上清,分装后一份待检测,其余冷冻备用。给予 ELISA 试剂盒检测 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  水平。

1. 2. 7 TUNEL 染色

按试剂盒说明书进行操作,PBS 代替一抗作为阴性对照,显微镜观察后用二氨基联苯胺(DAB)显色。细胞核内可见黄至棕黄色颗粒为凋亡细胞,细胞核内无黄至棕黄色颗粒为正常细胞,凋亡率的计算通过基尔顿公司的 IMS 图象分析系统软件进行计算,随机挑选 5 个典型视野,使用图像分析软件对凋亡细胞进行计数,然后计算百分比。

1. 2. 8 统计学处理

采用 SPSS 13. 0 统计软件所有数据均以结果均

数 $\pm$ 标准差表示,各组比较采用单因素方差分析;方差不齐时采用秩和检验, $P<0. 05$  为差异有统计学意义。

2 结 果

2. 1 各组小胶质细胞激活情况

正常血糖脑缺血组、糖尿病脑缺血组、糖尿病脑缺血 + 15d-PGJ2 干预组与假手术组比较,再灌注 24 h、再灌注 7 d 小胶质细胞激活明显增加( $P<0. 05$ );糖尿病脑缺血组在再灌注 24 h、再灌注 7 d 小胶质细胞激活明显高于正常血糖脑缺血组( $P<0. 05$ );糖尿病脑缺血 + 15d-PGJ2 干预组再灌注 24 h、再灌注 7 d 小胶质细胞激活低于糖尿病脑缺血组( $P<0. 05$ )(表 1 及图 1~4)。

表 1 各组小胶质细胞激活情况

组别	CD68 阳性面积( $\mu\text{m}^2$ )	
	再灌注 24 h	再灌注 7 d
假手术组	203 $\pm$ 45. 40	196 $\pm$ 102. 70
正常血糖脑缺血组	662 $\pm$ 112. 56 $\Delta$	574 $\pm$ 134. 20 $\Delta$
糖尿病脑缺血组	856 $\pm$ 178. 09* $\Delta$	743 $\pm$ 205. 67* $\Delta$
糖尿病脑缺血 + 15d-PGJ2 干预组	587 $\pm$ 155. 65* $\Delta$	405 $\pm$ 98. 62* $\Delta$

注:与假手术组比较, $\Delta P<0. 05$ ;与正常血糖脑缺血组比较,\* $P<0. 05$ ;与糖尿病脑缺血组比较, $\Delta P<0. 05$

2. 2 各组 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  水平

正常血糖脑缺血组、糖尿病脑缺血组、糖尿病脑缺血 + 15d-PGJ2 干预组与假手术组比较,再灌注 24 h、再灌注 7 d TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  含量明显增加( $P<0. 05$ );糖尿病脑缺血组再灌注 24 h、再灌注 7 d TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  水平明显高于正常血糖脑缺血组( $P<0. 05$ );糖尿病脑缺血 + 15d-PGJ2 干预组再灌注 24 h、再灌注 7 d TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  水平低于糖尿病脑缺血组( $P<0. 05$ )(表 2、3)。

2. 3 各组神经细胞凋亡率

正常血糖脑缺血组、糖尿病脑缺血组、糖尿病脑

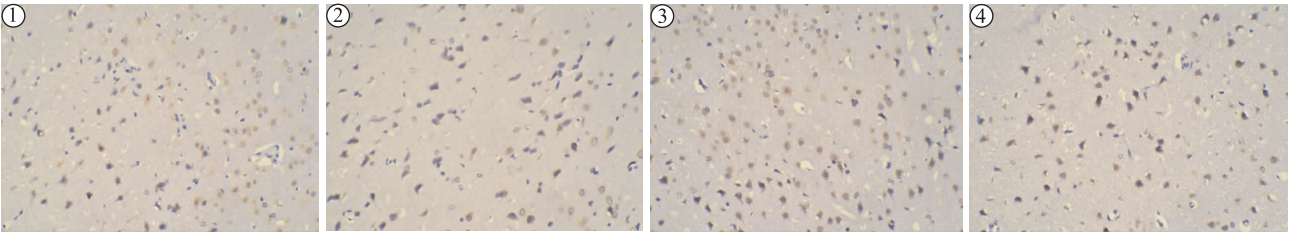


图 1 假手术对照组 图 2 正常血糖脑缺血组再灌注 24 h  
图 3 糖尿病脑缺血组再灌注后 24 h 图 4 糖尿病脑缺血 + 15d-PGJ2 干预组再灌注 24 h

表 2 各组 TNF-α 水平 (ng/L)

组别	TNF-α 水平	
	再灌注 24 h	再灌注 7 d
假手术对照组	32. 23 ± 5. 27	25. 54 ± 10. 20
正常血糖脑缺血组	86. 78 ± 21. 03△	54. 21 ± 15. 24△
糖尿病脑缺血组	153. 45 ± 30. 09△*	123. 67 ± 24. 77△*
糖尿病脑缺血 + 15d-PGJ2 干预组	82. 55 ± 22. 59△*▲	110. 49 ± 17. 62△*▲

注:与假手术组相比,△*P* < 0. 05;与正常血糖脑缺血组相比,\**P* < 0. 05;与糖尿病脑缺血组相比,▲*P* < 0. 05

表 3 各组 IL-1β 水平 (ng/L)

组别	各组 IL-1β 水平	
	再灌注 24 h	再灌注 7 d
假手术对照组	10. 12 ± 1. 76	12. 34 ± 2. 03
正常血糖脑缺血组	42. 67 ± 10. 72△	23. 73 ± 9. 59△
糖尿病脑缺血组	80. 44 ± 17. 28△*	55. 48 ± 19. 33△*
糖尿病脑缺血 + 15d-PGJ2 干预组	37. 63 ± 11. 52△*▲	19. 83 ± 7. 26△*▲

注:与假手术组比较,△*P* < 0. 05;与正常血糖脑缺血组比较,\**P* < 0. 05;与糖尿病脑缺血组相比,▲*P* < 0. 05

缺血 + 15d-PGJ2 干预组与假手术组比较,再灌注 24 h、再灌注 7 d 神经细胞凋亡率明显增加 (*P* < 0. 05);糖尿病脑缺血组再灌注 24 h、再灌注 7 d 时神经细胞凋亡率明显高于正常血糖脑缺血组 (*P* < 0. 05);糖尿病脑缺血 + 15d-PGJ2 干预组再灌注 24 h、再灌注 7 d 神经细胞凋亡率低于糖尿病脑缺血组 (*P* < 0. 05)(表 4)。

表 4 各组神经细胞凋亡情况比较

组别	神经细胞凋亡率	
	再灌注 24 h	再灌注 7 d
假手术组	25 ± 8. 27	28 ± 6. 50
正常血糖脑缺血组	65 ± 15. 06△	58 ± 20. 69△
糖尿病脑缺血组	85 ± 23. 34△*	73 ± 16. 69△*
糖尿病脑缺血 + 15d-PGJ2 干预组	54 ± 17. 52△*▲	47 ± 12. 45△*▲

注:与假手术组比较,△*P* < 0. 05;与正常血糖脑缺血组比较,\**P* < 0. 05;与糖尿病脑缺血组比较,▲*P* < 0. 05

3 讨 论

生理状态下小胶质细胞处于静息或监控状态,细胞体积小、核周胞质少,细胞表面抗原表达少,有分枝状细小突起,并通过其分枝状突起持续地有规律地高速地伸缩运动与外界环境相联系,监控微环境及吞噬清除凋亡组织<sup>[7]</sup>。小胶质细胞受到刺激后可迅速被激活,形态和功能发生明显改变,由静息状态转变为活化状态。多种病理因素(如缺血、感染、外伤)或刺激信号等均可改变小胶质细胞活化状态,

促使其基因表达和形态发生改变<sup>[8]</sup>。本研究结果提示正常血糖脑缺血组、糖尿病脑缺血、糖尿病脑缺血 + 15d-PGJ2 干预组与假手术组比较,再灌注 24 h、再灌注 7 d 小胶质细胞活化均更明显,炎症因子 TNF-α、IL-1β 水平更高,而且神经细胞凋亡率也更高。究其原因可能为脑缺血后过度活化的小胶质细胞通过释放或(和)分泌一系列炎症细胞因子、蛋白及其他生物活性物质介导神经毒性作用,引起继发性脑损伤<sup>[9]</sup>,脑损伤后急性期炎症反应破坏血脑屏障功能,造成脑组织水肿及神经细胞死亡,而神经细胞凋亡是缺血性脑损伤后细胞死亡的重要形式<sup>[10]</sup>。张建中<sup>[11]</sup>等通过动物实验证实,糖尿病脑缺血再灌注时神经元凋亡增多,高血糖能够加重脑缺血再灌注时神经元的损伤。本研究也发现糖尿病大鼠再灌注 24 h、再灌注 7 d 时神经细胞凋亡率明显高于正常血糖脑缺血组。在脑缺血急性期神经元坏死与凋亡并存,细胞凋亡有别于细胞坏死,凋亡是受一系列程序控制的过程,可能通过干预死亡程序加以挽救,因此抗凋亡治疗可能成为脑缺血治疗的主要内容。

过氧化物酶体增殖物激活受体-γ (PPAR-γ) 参与了缺氧缺血后神经细胞损伤死亡的病理过程<sup>[12]</sup>,脑内 PPAR-γ 的表达主要位于小胶质细胞和星形胶质细胞<sup>[13-14]</sup>。目前 PPAR-γ 激动剂在脑缺血、脊髓损伤、实验性自身免疫性脑脊髓炎、帕金森综合症等中枢神经损伤及神经退行性疾病动物模型上的抗炎及神经保护作用备受关注。PPAR-γ 配体有天然配体和合成配体两大类<sup>[15]</sup>,15-脱氧前列腺素 J2 (5d-PG J2) 是 PPAR-γ 的天然配体<sup>[16]</sup>,PPAR-γ 激活后可以抑制缺血再灌注器官中炎症细胞的免疫活性,其特异性配体通过调节炎症反应而减轻缺血性病理损伤<sup>[17]</sup>。15d-PGJ2 还能通过上调 Bcl-2<sup>[18]</sup>,减少缺血再灌注损伤后皮层神经元的自噬。炎症反应与凋亡的发生密切相关,中枢神经系统炎症反应主要表现为小胶质细胞和星形胶质细胞的增殖活化,小胶质细胞在糖尿病脑梗死后过度活化、分泌大量促炎因子,因此抑制小胶质细胞活化、抑制炎症反应是否能减少神经细胞凋亡是本文的研究重点。本研究对糖尿病脑缺血大鼠腹腔注射 15d-PGJ2,发现再灌注 24 h、再灌注 7 d,CD68 阳性面积、TNF-α 与 IL-1β 水平、神经细胞凋亡率明显低于正常血糖脑缺血组和糖尿病脑缺血组,表明 PPARγ 激动剂 15d-PGJ2 能明显抑制糖尿病脑梗死后小胶质细胞活化及炎症反应,最终减少神经细胞凋亡。

研究表明,PPAR- $\gamma$  参与机体多种生理和病理过程,包括脂肪代谢、细胞增殖与分化、炎症及免疫反应、氧化应激、肿瘤发生等,PPAR- $\gamma$  表达的增强不仅与抑制脑缺血再灌注的炎症损伤密切相关,最近一些研究还表明 PPAR- $\gamma$  在抗动脉粥样硬化、血管重塑方面<sup>[19-24]</sup>起到了重要作用,本研究也证实 15d-PG J2 通过激活 PPAR- $\gamma$ ,可以抑制脑缺血再灌注中炎症细胞的免疫活性,调节炎症反应而减轻脑缺血性病理损伤,因此 PPAR- $\gamma$  可能成为治疗脑血管疾病的一个新的靶点。

### 参 考 文 献

- Turner RC, Lucke-Wold B, Lucke-Wold NA, et al. Neuroprotection for ischemic stroke: moving past shortcomings and identifying promising directions[J]. *Int J Mol Sci*, 2013, 14(1): 1890-1917.
- Aggarwal P, Hall JB, Mcleland CB, et al. Nanoparticle interaction with plasma proteins as it relates to particle biodistribution, biocompatibility and therapeutic efficacy[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2009, 61(6): 428-437.
- Cobbs A, Li WG, Prakash R, et al. Targets of vascular protection in acute ischemic stroke differ in type 2 diabetes[J]. *Stroke*, 2013, 44(2, S): 806-815.
- Hassumi MY, Silva-Filho VJ, Campos-Junior JC, et al. PPAR-gamma agonist rosiglitazone prevents inflammatory periodontal bone loss by inhibiting osteoclastogenesis[J]. *Int Immunopharmacol*, 2009, 9(10): 1150-1158.
- Ola MS, Nawaz MI, Khan HA. Neurodegeneration and neuroprotection in diabetic retinopathy[J]. *Int J Mol Sci*, 2013, 14(2): 2559-2572.
- Kapadia R, Yi JH, Vemuganti R. Mechanisms of anti-inflammatory and neuroprotective actions of PPAR-gamma agonists[J]. *Front Biosci*, 2008, 13: 1813-1826.
- Culman J, Zhao Y, Gohlke P, et al. PPAR-gamma: therapeutic target for ischemic stroke[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2007, 28(5): 244-249.
- Hanisch UK, Kettenmann H. Microglia: active sensor and versatile effector cells in the normal and pathologic brain[J]. *Nat Neurosci*, 2007, 10(11): 1387-1394.
- 韩丽娟. 小胶质细胞介导缺血性卒中后炎症的机制研究进展[J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2012, 39(4): 316-319.
- 泰文娇, 叶旋, 鲍秀琦, 等. 小胶质细胞与脑缺血关系的研究进展[J]. *药学报*, 2012, 47(3): 346-353, 258.
- Ferrer I, Planas AM. Signaling of cell death and cell survival following focal cerebral ischemia: Life and death struggle in the penumbra[J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2003, 62(4): 329-339.
- 张建忠, 景丽, 郭风英, 等. 磷酸化细胞外信号调节蛋白激酶加重糖尿病大鼠脑缺血性损伤[J]. *第三军医大学学报*, 2007, 29(24): 2339-2342.
- 张艳桥, 张一娜, 吴江, 等. 过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  在缺氧缺血性神经细胞死亡中的作用[J]. *中华医学杂志*, 2005, 85(10): 684-688.
- 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): 2215-2223.
- Chistyakov DV, Aleshin SE, Astakhova AA, et al. Regulation of peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR) alpha and gamma- of rat brain astrocytes in the course of activation by toll-like receptor agonists[J]. *J Neurochem*, 2015, 134(1): 113-124.
- Heneka MT, Landreth GE. PPARs in the brain[J]. *Biochimica et Biophysica Acta-Molecular and Cell Biology of Lipids*, 2007, 1771(8): 1031-1045.
- 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.
- Giaginis C, Tsourouflis G, Theocharis S. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma (PPAR-gamma) ligands: Novel pharmacological agents in the treatment of ischemia reperfusion injury[J]. *Curr Mol Med*, 2008, 8(6): 562-579.
- Qin H, Tan W, Zhang Z, et al. 15d-prostaglandin J2 protects cortical neurons against oxygen-glucose deprivation/reoxygenation injury: involvement of inhibiting autophagy through up-regulation of Bcl-2[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2015, 35(3): 303-312.
- Ozasa H, Ayaori M, Iizuka M, et al. Pioglitazone enhances cholesterol efflux from macrophages by increasing ABCA1/ABCG1 expressions via PPAR gamma/LXR alpha pathway: Findings from in vitro and ex vivo studies[J]. *Atherosclerosis*, 2011, 219(1): 141-150.
- Hamblin M, Chang L, Zhang HM, et al. Vascular smooth muscle cell peroxisome Proliferator-Activated receptor-gamma mediates Pioglitazone-Reduced vascular lesion formation[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2011, 31(2): 352-359.
- Pelham CJ, Keen HL, Lentz SR. Dominant negative PPAR gamma promotes atherosclerosis, vascular dysfunction, and hypertension through distinct effects in endothelium and vascular muscle[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2013, 304(9): R690-R701.
- Ding M, Carrao AC, Wagner RJ, et al. Vascular smooth muscle cell-derived adiponectin: A paracrine regulator of contractile phenotype[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2012, 52(2, S): 474-484.
- 杨源瑞, 陈康宁. 过氧化物酶体增殖物激活受体- $\gamma$  在动脉粥样硬化及缺血再灌注炎症损伤中的作用的研究进展[J]. *中国卒中杂志*, 2013, 11(11): 927-932.
- 刘长英, 顾水明, 王凤, 等. 过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  激动剂在高血压心血管重塑中的作用机制[J]. *江苏大学学报(医学版)*, 2013, 23(1): 89-92.

(2015-09-14 收稿 2015-11-19 修回)