



DOI:10.3969/j.issn.1673-2588.2013.06.017

<http://www.gjbl.net/gjblx/fileup/PDF/201306539.pdf>

罗格列酮对急性肺损伤的保护作用

丁灿 综述 卿国忠 审校

(南华大学附属第一医院急诊科, 湖南 衡阳 421001)

[摘要] 罗格列酮是过氧化物酶体增殖物激活受体- γ 特异性配体之一, 其调节糖、脂类代谢与稳态, 促进细胞增殖、分化的作用已有详尽报道。近年来, 罗格列酮在急性肺损伤中发挥的抗炎、抗氧化、保护内皮、减轻肺血管通透性、促进肺成熟以及抗纤维化的作用, 日渐受到关注。

[关键词] 急性肺损伤; 过氧化物酶体增殖物激活受体- γ ; 罗格列酮; 保护作用

Protective effects of rosiglitazone on acute lung injury

DING Can, QING Guozhong

(Department of Emergency, First Affiliated Hospital, University of South China, Hengyang Hunan 421001, China)

Abstract Rosiglitazone(RGZ), a ligand of the peroxisome proliferator-activated receptor- γ , plays an important role in regulation of lipid metabolism, glucose homeostasis, cellular proliferation and differentiation. Recently, the beneficial effects of rosiglitazone on acute lung injury have been attracted great attention. It has been shown that rosiglitazone possesses the properties of anti-oxidation and anti-inflammation, which account for the beneficial effects of rosiglitazone on protection of endothelial cells, decrease of vascular permeability, promotion of lung maturation and reduction of pulmonary fibrosis.

Key words acute lung injury; peroxisome proliferator-activated receptor- γ ; rosiglitazone; protective effect

急性肺损伤(acute lung injury, ALI)是各种直接和间接致伤因素导致的肺泡上皮细胞及毛细血管内皮细胞损伤, 其主要表现为持续的急性肺部炎症, 血管通透性的增加, 肺泡中性粒细胞的汇集, 促炎细胞因子(如TNF- α , IL-6等)活化, 以及肺实质上皮细胞的损伤^[1]。在美国, 80000人/年的病死者中有90%死于ALI^[2]。而针对ALI的病因治

疗、血管活性药物治疗、液体复苏、抗生素的使用、机械通气等对症支持治疗, 在减轻脓毒症患者ALI症状以及降低病死率方面, 并未获得良好的效果。

罗格列酮属于噻唑烷二酮类降糖药, 是一种胰岛素增敏剂, 其作用机制与特异性激活过氧化物酶体增殖物激活受体- γ (peroxisome proliferator-

收稿日期 (Date of reception): 2013-06-16

作者简介 (Biography): 丁灿, 硕士研究生, 医师, 主要从事血管内皮损伤与脓毒症的研究。

通信作者 (Corresponding author): 卿国忠, Email: gzqing9923@163.com

基金项目 (Foundation item): 湖南省科技厅应用基础研究计划 (2011FJ3170)。This work was supported by the Plan of Applicative Fundamental Research of Scientific and Technological Department of Hunan Province, P. R. China (2011FJ3170).

activated receptor γ , PPAR- γ)有关。通过增加骨骼肌、肝、脂肪组织对胰岛素的敏感性, 提高细胞对葡萄糖的利用而发挥降低血糖的疗效。由于其存在胃肠道反应、肝损伤、肾损伤、诱发心力衰竭等不良反应, 欧盟药品管理局已发布关于停用罗格列酮及罗格列酮复方制剂的信息。但是罗格列酮的降糖效应不容忽视。在脓毒症患者的抢救治疗过程中常发生血糖升高, 葡萄糖有效利用的效能下降, 出现胰岛素抵抗。大量研究表明, 血糖升高可导致危重病患者感染发生率、病死率等明显升高, 因此血糖的强化治疗在脓毒症的救治中显得举足轻重。在脓毒症治疗过程中, 罗格列酮能通过调控血糖发挥其保护作用, 而近年来其对ALI的其他保护作用亦日渐受到人们的关注^[3-4]。罗格列酮发挥的降糖效应以及其对ALI保护作用或许将为治疗脓毒症提供新的视野。本文将就罗格列酮在ALI中发挥的抗炎、抗氧化、保护内皮减轻肺血管通透性、促进肺成熟以及抗纤维化作用进行综述。

1 罗格列酮对ALI的抗炎作用

ALI主要表现为一种炎症反应, 而罗格列酮对ALI的保护作用亦主要体现在抗炎方面。

环戊烯酮前列腺素15-脱氧- $\Delta(12,14)$ -前列腺素J₂(15-deoxy- $\Delta 12, 14$ -prostaglandin J₂, 15d-PGJ₂)是PPAR- γ 的天然配体。有报道称预先给予15d-PGJ₂[10, 30, 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 腹腔内注射(intraperitoneal injection, IP)]对角叉菜胶诱导的胸膜炎模型有强效抗炎作用(如抑制胸膜腔渗出物的形成、单核细胞的浸润、多种临床指标的恶化以及组织损伤)。免疫组织化学实验^[5]结果进一步表明: 15d-PGJ₂能降低硝基酪氨酸及聚(ADP核糖)多聚酶[poly (ADP-ribose) polymerase, PARP]以及可诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthases, iNOS)、环氧合酶-2(cyclo-oxygenase-2, COX-2)的表达。有学者^[6]也观察到, 预先给予罗格列酮(3, 10, 30 mg/kg , IP)对角叉菜胶诱导的胸膜炎模型具有与15d-PGJ₂相似的抗炎作用。此外, 罗格列酮还降低了肺组织细胞间黏附分子-1(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)及P选择素的表达。

ICAM-1是黏附分子免疫球蛋白超家族的成员, 正常情况下, 它在血管内皮细胞、肺泡及支气管等上皮细胞仅少量表达, 在炎症因子(如TNF- α , IL-1)的刺激下表达可以明显增

强。脓毒症时ICAM-1以及肺组织中性粒细胞(polymorphonuclear leukocyte, PMN)表面表达的 $\beta 2$ 整合素亚族CD11b/CD18, 可促进PMN与血管内皮细胞的黏附及向组织迁移, 从而造成组织损伤。中性粒细胞趋化因子(cytokine-induced neutrophil chemoattractant, CINC)是IL-8家族成员, 对大鼠PMN有很强的趋化和激活作用。Liu等^[7]通过罗格列酮预处理动物实验证明: 其不仅可以减轻LPS诱导的肺水肿, 还能抑制PMN聚集、脂质过氧化反应以及肺组织ICAM-1及CINC的表达。

罗格列酮不仅能减轻胸腔内渗出物的形成, 还能减少酵母多糖诱导的非脓毒症性休克腹腔渗出液的生成、多形核白细胞的迁移, 亦可减轻酵母多糖诱导的肺功能障碍, 降低肺组织髓过氧化物酶活性以及丙二醛(malondialdehyde, MDA)浓度。而罗格列酮对肺组织的保护作用可被PPAR- γ 特异性拮抗剂GW9662完全逆转, 提示罗格列酮的保护作用机制依赖于激活PPAR- γ 。

罗格列酮还可通过抑制晚期炎症介质高迁移率族蛋白B1(high mobility group protein B1, HMGB1)的产生及促进脂联素的分泌而发挥抗炎作用, 改善脓毒症小鼠的预后。其中, HMGB1是脓毒症致死效应的最重要晚期炎症介质。脂联素是一种主要从脂肪细胞分泌的具有内源活性的多肽, 具有调节脂质代谢、改善胰岛素抵抗、抑制动脉粥样硬化、保护心血管系统及抗炎等多种生物学功能^[8]。

大多数的研究均表明PPAR- γ 激动剂有强力的抗炎效果, 亦有研究^[9]得出与之相悖的结论: 大剂量15d-PGJ₂(1 mg/kg)预处理不仅不会减轻LPS诱导的肺部炎症, 反而会加重肺炎、肺水肿, 促进炎症因子的表达。这两种完全相悖的实验结果出现的原因尚不明确, 可能是由于PPAR依赖的激动剂选择性激活的特点, 或者归因于剂量依赖的毒性或效应的不同, 有待进一步研究。

PPAR- γ 依赖性抗炎机制主要是通过抑制核因子- κB (nuclear factor-kappa B, NF- κB)这一炎症反应枢纽的激活而实现的。众多研究均围绕NF- κB 展开。NF- κB 是一种重要的核转录因子, 在调节细胞因子、趋化因子、黏附分子及其他炎症介质的基因转录中起着调控作用。许多实验证实罗格列酮能抑制NF- κB 激活, 降低促炎介质(TNF- α , IL-1, iNOS, ICAM-1等)的生成。

罗格列酮的另一作用机制涉及转录因子早期生长反应基因-1(early growth response gene-1, Erg-

1)及其炎症基因靶点如IL-1 β , 单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemotactic protein-1, MCP-1)以及巨噬细胞炎症蛋白-2(macrophage inflammatory protein-2, MIP-2)^[10]。IL-1 β 是一种促炎细胞因子,在中脑闭塞实验中,IL-1 β 在小胶质细胞及巨噬细胞中的表达增加,并且能促进缺血性损伤。而PPAR- γ 可以抑制其在单核细胞、关节成纤维细胞中的表达。Sundararajan等^[11]通过实验进一步证实了PPAR- γ 能够下调IL-1 β ,从而抑制炎症反应,减轻ALI。而参与其中的分子机制除了与Erg-1相关外,可能部分是由于PPAR- γ 通过与转录因子AP-1(activator protein 1)竞争结合协同活化因子,减少单核细胞分泌IL-1 β 所致。同时,该信号通路的激活还能抑制由凝血酶诱导的内皮素1的合成,抑制iNOS,明胶酶B和清道夫受体A的分泌,减少单核细胞分泌IL-6及TNF- α 等其他促炎因子,从而发挥罗格列酮的抗炎作用,对ALI起保护作用。

2 罗格列酮的抗氧化作用

ALI的另一重要发病机制与过氧化损伤有关。ALI发生时,大量聚集在肺组织中的中性粒细胞不但可以释放出多种炎症因子,还能产生大量氧自由基,进而对肺造成损害。过量活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)的表达致氧化应激在LPS诱导的ALI大鼠模型结构、功能、炎症反应等方面发挥重要作用^[12]。还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)氧化酶的非吞噬细胞氧化酶家族(non-phagocytic cell oxidase, Nox)是血管内生成ROS的主要酶体,在外来信号刺激下激活或失活,从而迅速升高或降低细胞内的ROS水平。有相关研究^[13]证实:PPAR- γ 及其配体具有抗氧化作用,能增加ROS净化蛋白的表达,降低ROS水平。而最新的研究^[14]也显示罗格列酮可以通过减弱NADPH氧化酶的表达降低ROS水平。有研究^[15]表明这种抗氧化作用是通过PPAR- γ 与PPAR- γ 协同刺激因子-1(peroxisome proliferator activated receptor- γ coactivator-1, PGC-1)形成的复合物在基因水平调节氧化酶的表达实现的。

Collino等^[16]在许多缺血再灌注模型中发现PPAR- γ 及其配体减轻氧化应激反应的作用机制与PPAR- γ 及其配体的抗炎症机制相同。另有学者^[17]发现PPAR- γ 及其配体能够直接减少ROS的产生。王霆等^[18]的动物实验显示PPAR- γ 可以减少脓毒

症大鼠中MDA水平,证实了其能抑制肺组织内的过氧化损伤。并且得出了与之前的研究一致的结论:一方面罗格列酮激活PPAR- γ 发挥抗炎作用,减少肺组织内白细胞的渗出,减轻肺组织内的炎症反应;另一方面罗格列酮通过抑制肺组织内的过氧化损伤对脓毒症ALI产生保护。但具体作用机制仍无定论。

3 保护内皮细胞

关于罗格列酮对ALI的保护作用研究甚多,但主要着眼于抗炎、抗氧化作用。近些年有很多学者将目光投向血管内皮细胞损伤与ALI的关系上。他们认为内皮细胞损伤所致毛细血管渗漏事件在ALI的发生、发展中起重要作用。

内皮细胞能控制血小板的黏附,维持纤溶系统以及促血栓形成的平衡,调节血管紧张性,并且在白细胞向炎症区域募集的过程中发挥重要作用^[19]。PPAR- γ 与维甲酸类X受体(retinoid X receptor, RXR)结合形成异二聚体,招募协同因子,后者在过氧化物酶体增殖子效应元件(peroxisome proliferator response element, PPRE)特定基因的启动子区域与异二聚体结合,活化PPAR- γ 与PPRE相互作用,调节基因的转录和翻译。脂联素是脂肪细胞分泌的另一种细胞因子,PPAR- γ -RXR二聚体可以通过连接于脂联素启动子反应元件,增强脂联素启动子转录活性,促进AMP蛋白激酶磷酸化,发挥其抗炎、保护内皮等功能^[20],从而降低肺血管通透性,减少渗出,保护肺。

血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)诱导Akt的磷酸化,诱导内皮细胞的趋化、迁移、增殖,在动脉粥样硬化、肺动脉高压中起到重要效应。PPAR- γ 激动剂可以抑制Akt的磷酸化,从而抑制内皮细胞的迁移、增殖,阻断血管内皮细胞表达细胞黏附分子-1,抑制单核细胞与内皮细胞的结合,限制血管壁的炎症。另外,PPAR- γ 还能通过增加VEGF及其受体的表达促进肺部新生血管的生成^[21]。罗格列酮减轻血管内皮损伤的报道有很多,有部分学者推测其通过PPAR- γ 途径发挥作用,还有一些学者则认为这和罗格列酮抑制血管平滑肌细胞的增殖和迁移并促进其凋亡、影响NOS/内皮素-1(endothelin-1, ET-1)的分泌等途径有关。

4 抗纤维化和促进肺泡发育

研究^[22]发现, 细胞因子(如TGF- β , 干扰素, TNF- α 等)在肺纤维化形成和发展过程发挥了至关重要的作用, 而TGF- β 1是最关键的致纤维化因子^[22]。研究^[23-24]显示, PPAR- γ 激动剂能减弱TGF- β 1及血管生成素II对血管平滑肌细胞的刺激, 还能抑制由VEGF介导的肾小球系膜细胞的增殖而减轻肾纤维化。PPAR- γ 激动剂不仅能通过抑制TGF- β 1减缓肺的纤维化, 还能通过抑制单核-巨噬细胞及iNOS的表达, 减少NO的产生, 从而减轻肺间质纤维化的发生发展。而PPAR- γ 配体对博莱霉素诱导的大鼠肺纤维化治疗作用亦在实验中得到了证实^[25-26]。据此, 国内有学者用罗格列酮对肺成纤维细胞预孵育实验证明, 罗格列酮存在抗肺纤维化作用。然而, 罗格列酮是通过哪条信号转导通路发挥其抗纤维化作用, 至今仍不确定。

近期还有研究^[21]表明: 小剂量罗格列酮能在不影响血生化、血糖、胆固醇及三酰甘油代谢等的前提下, 增加肺泡表面活性蛋白B和活性蛋白C的表达, 促进表面活性磷脂类物质的合成, 从而促进肺泡发育、改善肺损伤的情况。而罗格列酮促肺泡发育的作用亦得益于促肺部新生血管生成。这也使得罗格列酮对肺的保护作用机制更趋一元论。

5 结 语

罗格列酮可通过抗炎、抗氧化应激、保护血管内皮细胞、抗纤维化和促进肺泡发育等属性对脓毒症ALI产生保护作用。但目前所有的研究成果均来自动物实验, 因此, 关于罗格列酮对ALI保护作用的具体机制、临床使用及安全性仍需进一步探索。

参考文献

- Xu F, Lin SH, Yang YZ, et al. The effect of curcumin on sepsis-induced acute lung injury in a rat model through the inhibition of the TGF- β 1/SMAD3 pathway[J]. *Int Immunopharmacol*, 2013, 16(1): 1-6.
- Ward PA. Oxidative stress: Acute and progressive lung injury[J]. *Ann NY Acad Sci*, 2010, 1203(4): 53-59.
- Lima TET, Sternberg C, Caetano M, et al. Endotoxin-induced acute lung injury is dependent upon oxidative response[J]. *Inhal Toxicol*, 2011, 23(14): 918-926.

- Heikkinen S, Auwerx J, Argmann CA. PPAR-gamma in human and mouse physiology[J]. *Biochem Biophys Acta*, 2007, 1771(8): 999-1013.
- Cuzzocrea S, Wayman NS, Mazzon E, et al. The cyclopentenone prostaglandin 15-deoxy-delta(12,14)-prostaglandin J(2) attenuates the development of acute and chronic inflammation[J]. *Mol Pharmacol*, 2002, 61(5): 997-1007.
- Cuzzocrea S, Pisano B, Dugo L, et al. Rosiglitazone, a ligand of the peroxisome proliferator-activated receptor- γ , reduces acute inflammation[J]. *Eur J Pharmacol*, 2004, 483(1): 79-93.
- Liu D, Zeng BX, Shang Y. Decreased expression of peroxisome proliferator-activated receptor γ in endotoxin induced acute lung injury[J]. *Physiol Res*, 2006, 55(3): 291-299.
- Behnes M, Brueckmann M, Lang S. Alterations of adiponectin in the course of inflammation and severe sepsis[J]. *Shock*, 2012, 38(3): 243-248.
- Standiford TJ, Keshamouni VC, Reddy RC. Peroxisome proliferator-activated receptor- γ as a regulator of lung inflammation and repair[J]. *Proc Am Thorac Soc*, 2005, 2(3): 226-231.
- Okada M, Yan SF, Pinsky DJ. Peroxisome proliferator-activated receptor- γ (PPAR- γ) activation suppresses ischemic induction of Egr-1 and its inflammatory gene targets[J]. *FASEB J*, 2002, 16(14): 1861-1868.
- Sundararajan S, Gamboaf JL, Victor NA, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor- γ ligands reduce inflammation and infarction size in transient focal ischemia[J]. *Neuroscience*, 2005, 130(3): 685-696.
- Lima Trajano ET, Sternberg C, Caetano M, et al. Endotoxin-induced acute lung injury is dependent upon oxidative response[J]. *Inhal Toxicol*, 2011, 23(14): 918-926.
- Hosooka T, Noguchi T, Kotani K, et al. Dokl mediates high-fat diet-induced adipocyte hypertrophy and obesity through modulation of PPAR-gamma phosphorylation[J]. *Nat Med*, 2008, 14(2): 188-193.
- Wagner MC, Yeligar SM, Brown LA, et al. PPAR- γ ligands regulate NADPH oxidase, eNOS, and barrier function in the lung following chronic alcohol ingestion[J]. *Alcohol Clin Exp Res*, 2012, 36(2): 197-206.
- Jo SH, Yang C, Miao Q, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma promotes lymphocyte survival through its actions on cellular metabolic activities[J]. *J Immunol*, 2006, 177(6): 3737-3745.
- Collino M, Aragno M, Masrocola R, et al. Modulation of the oxidative stress and inflammatory response by PPAR- γ agonists in the hippocampus of rat sex-posed to cerebral ischemia/reperfusion[J]. *Eur Pharmacol*, 2006, 530(12): 70-80.
- Trombetta A, Maggiora M, Martinasso G, et al. Arachidonic and docosahexaenoic acids reduce the growth of A549 human lung tumor cells increasing lipid peroxidation and PPARs[J]. *Chem Biol Interact*, 2007, 165(3): 239-250.
- 王 霆, 黄中伟, 沈雁波. PPAR- γ 配体对大鼠脓毒症急性肺损伤的

- 保护作用[J]. 江苏医药, 2012, 38(18): 2131-2133.
- WANG Ting, HUANG Zhongwei, SHEN Yanbo. The protective effect of peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) γ ligand in the acute lung injury of sepsis rat[J]. Jiangsu Medical Journal, 2012, 38(18): 2131-2133.
19. Buckley CD, Rainger G, Nash GB, et al. Endothelial cells, fibroblasts and vasculitis[J]. Rheumatology (Oxford), 2005, 44(7): 860-863.
 20. Chinetti G, Zawadzki C, Fruchart JC, et al. Expression of adiponectin receptors in human macrophages and regulation by agonists of the nuclear receptors PPAR alpha, PPAR- γ , and LXR[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2004, 314(1): 151-158.
 21. Wang Y, Santos J, Sakurai R, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) γ agonist enhance lung maturation in a neonatal rat model[J]. Pediatr Res, 2009, 65(2): 150-155.
 22. Corcoran JB, McCarthy S, Griffin B, et al. IHG-1 must be localised to mitochondria to decrease Smad7 expression and amplify TGF- β 1-induced fibrotic responses[J]. Biochim Biophys Acta, 2013, 1833(8): 1969-1978.
 23. Wakino S, Hayashi K, Kanda T, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligands inhibit Rho/Rho kinase pathway by inducing protein tyrosine phosphatase SHP-2[J]. Circ Res, 2004, 95(5): 45-55.
 24. Onozaki A, Midorikawa S, Sanada H, et al. Rapid change of glucose concentration promotes mesangial cell proliferation via VEGF: inhibitory effects of thiazolidinedione[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2004, 317(1): 24-29.
 25. Aoki Y, Maeno T, Aoyagi K, et al. Pioglitazone, a Peroxisome Proliferator-activated receptor gamma ligand suppresses bleomycin-induced[J]. Respiration, 2009, 77(3): 311-319.
 26. Jin GY, Bok SM, Han YM, et al. Effectiveness of rosiglitazone on bleomycin-induced lung fibrosis: Assessed by micro-computed tomography and pathologic scores[J]. Eur J Radiol, 2012, 81(8): 1901-1906.

(本文编辑 傅希文)

本文引用: 丁灿, 卿国忠. 罗格列酮对急性肺损伤的保护作用 [J]. 国际病理科学与临床杂志, 2013, 33(6): 539-543. DOI:10.3969/j.issn.1673-2588.2013.06.017

Cite this article as: DING Can, QING Guozhong. Protective effects of rosiglitazone on acute lung injury[J]. International Journal of Pathology and Clinical Medicine, 2013, 33(6): 539-543. DOI:10.3969/j.issn.1673-2588.2013.06.017