

## · 实验研究 ·

# 激活 PPAR- $\gamma$ 对脑缺血-再灌注损伤中炎症反应的影响

黄炎 彭拓 陈诚 夏萍萍 张帆 李龙艳 叶治 贺正华

**【摘要】 目的** 探究激活过氧化物酶体增殖物激活受体- $\gamma$  (PPAR- $\gamma$ ) 对脑缺血-再灌注损伤 (CIRI) 与脂多糖 (LPS) 诱导炎症反应的影响。**方法** 在动物实验中, SD 雄性大鼠 40 只, 体重 250~270 g, 随机分成四组: 假手术组 (S 组)、缺血-再灌注组 (IR 组)、二甲基亚砜 (DMSO)+缺血-再灌注组 (DIR 组) 和吡格列酮+缺血-再灌注组 (PIR 组)。其中 S 组进行假手术处理, IR 组进行脑中动脉缺血 (MCAO) 建模处理, DIR 组给予 DMSO, 随后进行 MCAO 造模处理。PIR 组给予吡格列酮, 随后进行 MCAO 造模处理。在细胞实验中, 通过慢病毒转染 BV2 细胞使 PPAR- $\gamma$  过表达, 将细胞培养孔随机分为三组: 空白对照组 (B 组)、阴性对照组 (L1 组)、过表达组 (L2 组)。其中 B 组未做处理, L1 组转染 PPAR- $\gamma$  阴性病毒, L2 组转染 PPAR- $\gamma$  阳性病毒。之后将细胞培养孔随机分为四组: 正常对照组 (C 组)、正常细胞+LPS 处理组 (L 组)、阴性对照+LPS 处理组 (LL1 组) 和过表达+LPS 处理组 (LL2 组)。其中 C 组未做处理, L 组用 LPS 处理, LL1 组转染阴性病毒并确定转染率后使用 LPS 处理, LL2 组转染阳性病毒并确定转染率后用 LPS 处理。各组大鼠使用 Zea Longa 评分标准进行神经行为学评分, TTC 染色比较脑梗死容积百分比大小, 采用 ELISA 法检测四组大鼠和四组 BV2 细胞 IL-1 $\beta$  和 IL-18 浓度, Western blot 法检测 PPAR- $\gamma$ 、活化的半胱天冬酶 1 (caspase-1) 和 NOD 样受体家族 3 (NLRP3) 蛋白相对含量。**结果** 与 IR 组比较, PIR 组大鼠行为学评分明显降低, 脑梗死容积百分比明显减小, PPAR- $\gamma$  的蛋白相对含量明显增高, 活化的 caspase-1、NLRP3 蛋白相对含量明显降低, IL-1 $\beta$  和 IL-18 浓度明显降低 ( $P < 0.05$ )。与 B 组比较, L2 组的 PPAR- $\gamma$  蛋白相对含量明显增高。与 C 组比较, LL2 组活化的 caspase-1 和 NLRP3 蛋白相对含量明显升高 ( $P < 0.05$ ), IL-1 $\beta$  和 IL-18 浓度明显升高 ( $P < 0.05$ )。**结论** 吡格列酮通过激活 PPAR- $\gamma$  减轻脑缺血-再灌注损伤, 其机制是通过激活 PPAR- $\gamma$ , 抑制 NLRP3 的表达, 减轻炎症反应, 进而使可能存在的 caspase-1 介导的细胞焦亡减少。

**【关键词】** 过氧化物酶体增殖物激活受体- $\gamma$ ; 脑缺血-再灌注损伤; 细胞焦亡; 半胱天冬酶-1

**Effects of PPAR- $\gamma$  activation on inflammation in cerebral ischemia and reperfusion injury** HUANG Yan, PENG Tuo, CHEN Cheng, XIA Pingping, ZHANG Fan, LI Longyan, YE Zhi, HE Zhenghua. Department of Anesthesiology, Xiangya Hospital Affiliated to Central South University, Changsha 410000, China

Corresponding author: HE Zhenghua, Email: xymz99@163.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the effect of PPAR- $\gamma$  activation on cerebral ischemia-reperfusion injury (CIRI) and lipopolysaccharide (LPS) induced cell inflammation. **Methods** Forty male SD rats, weighing 250–270 g, were randomly divided into 4 groups: sham group (group S), ischemia-reperfusion group (group IR), DMSO+ischemia-reperfusion group (group DIR) and pioglitazone+ischemia-reperfusion group (group PIR). BV2 cells transfected with lentivirus that overexpressed PPAR- $\gamma$  were randomly divided into 3 groups: blank group (group B), negative-control group (group L1), and overexpression group (group L2). BV2 cells were then randomly divided into 4 groups: control group (group C), BV2+LPS group (group L), LV<sup>-</sup>+LPS group (group LL1) and LV<sup>+</sup>+LPS group (group LL2). Neurological deficit scores were recorded in each group by using Zea Longa standard, and cerebral infarct volume percentage was measured by TTC staining. The expression of PPAR- $\gamma$ , active caspase-1 and NLRP3 were detected by western blot, and the content of IL-1 $\beta$  and IL-18 were detected by ELISA in rats and BV2 cells. **Results** Compared with the group IR, the behavioral score of the group PIR was significantly reduced, the level of

DOI: 10.12089/jca.2020.07.013

基金项目: 国家自然科学基金 (81771422); 湖南省自然科学基金 (2019JJ50969)

作者单位: 410000 长沙市, 中南大学湘雅医院麻醉科 (黄炎、陈诚、夏萍萍、张帆、李龙艳、叶治、贺正华); 武汉大学中南医院麻醉科 (彭拓)

通信作者: 贺正华, Email: xymz99@163.com

PPAR- $\gamma$  in group PIR was significantly increased. Moreover, pioglitazone notably decreased infarct volume percentage and inhibited the level of NLRP3 and caspase-3 activation, as well as the content of IL-1 $\beta$  and IL-18 ( $P < 0.05$ ). Compared with group B, the relative level of PPAR- $\gamma$  protein in group L2 was significantly increased. Compared with group C, the levels of active caspase-1, NLRP3, IL-1 $\beta$  and IL-18 in group LL2 were significantly increased ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Pioglitazone relieved cerebral ischemia-reperfusion injury by the mechanisms involving in inhibiting NLRP3 activation, reduce inflammation, and subsequently reducing the possible caspase-1-dependent pyroptosis through activating PPAR- $\gamma$ .

**【Key words】** Peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$ ; Cerebral ischemia-reperfusion injury; Pyroptosis; Caspase-1

围术期脑缺血是大脑供血供氧障碍,进而造成急性神经功能障碍的脑血管事件,其病死率较高,但临床治疗效果不佳<sup>[1]</sup>,其中脑缺血-再灌注损伤(cerebral ischemia reperfusion injury, CIRI)有可能进一步加重脑损伤。目前研究 CIRI 中炎症反应的机制并探索有效的保护策略是近年来的热点<sup>[2]</sup>。目前认为细胞焦亡与炎症相关<sup>[3-4]</sup>。过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR) $\gamma$  是 PPARs 家族的一员,可被噻唑烷二酮(TZDs)等激活<sup>[5]</sup>,减轻炎症反应。本实验旨在探索激活 PPAR- $\gamma$  后是否通过减少炎症反应而减轻 CIRI。

### 材料与方法

**实验动物与分组** 实验动物饲养于中南大学实验动物部,3 只/笼,均为 7 周龄 SPF 级雄性 SD 大鼠,体重 250~270 g,自由进食饮水。待大鼠适应饲养环境 3 d 后,进行实验。大鼠行为学测定遵循双盲原则,实验严格按照动物实验伦理 3R 原则进行。BV2 细胞由中科院上海细胞库提供,在二氧化碳恒温细胞培养箱中培养。选择 40 只体重 250~270 g 的 SD 雄性大鼠随机分为 4 组:假手术组(S 组),缺血-再灌注组(IR 组),DMSO+缺血-再灌注组(DIR 组)和吡格列酮+缺血-再灌注组(PIR 组)。在细胞实验中,通过慢病毒转染 BV2 细胞使 PPAR- $\gamma$  过表达,将细胞培养孔随机分为 3 组:正常对照组(B 组)、阴性对照组(L1 组)和过表达组(L2 组)。选择生长状况良好的 BV2 细胞种板,随机分为四组:正常对照组(C 组)、LPS 处理组(L 组)、阴性对照+LPS 处理组(LL1 组)和过表达+LPS 处理组(LL2 组)。

**建立脑中动脉缺血模型** 参照 Xia 等<sup>[6]</sup>的线栓法,用眼科剪在颈总动脉上距离颈总动脉分叉 4 mm 处剪开一个小切口。从切口插入准备好的线栓,插入大概 18~19 mm(从动脉分叉处开始算起)左右,感觉有阻力时停止,认为此时线栓头端已达到大鼠大脑中动脉(middle cerebral artery, MCA)起始处。

栓塞 90 min 后,拔出线栓。继续饲养,24 h 后进行下一步实验。其中 S 组进行假手术处理:只将线栓放入 MCA 起始处,不栓塞 MCA。IR 组进行脑中动脉缺血(MCAO)建模处理,DIR 组给予 DMSO,剂量 2 ml/kg,灌胃 3 d,每天 1 次,随后进行 MCAO 造模处理。PIR 组给予吡格列酮的 DMSO 溶液,吡格列酮的量为 10 mg/kg,溶液总体积为 2 ml/kg,灌胃 3 d,每天 1 次,随后进行 MCAO 造模处理。

**神经功能评分** 在进行所有操作前,对大鼠神经功能进行评分,大鼠灌胃 3 d 后与建模后 24 h,再次进行神经功能评分,排除药物与操作本身对大鼠神经功能的影响。依据 Zea Longa 评分标准:0 分,正常,无神经功能缺损;1 分,无法完全伸展左侧前爪,神经功能轻度障碍;2 分,大鼠走动时向对侧(瘫痪侧)转圈,神经功能中度障碍;3 分,大鼠走动时身体向对侧(瘫痪侧)倾倒,神经功能重度障碍;4 分,不能自发行走,意识丧失。若 Zea Longa 评分 1~3 分,则认为缺血-再灌注模型建立成功,可纳入实验组,进行下一步实验。若 Zea Longa 评分为 0 分,则认为术后大鼠未发生缺血-再灌注,手术失败,不能纳入实验组进行下一步实验。若 Zea Longa 评分为 4 分,则缺血-再灌注损伤太严重,排除出实验组。手术中死亡的或术后不到 24 h 即死亡的情况,均不纳入实验,并补充实验大鼠进行手术造模,补齐数据。

**TTC 染色检测** 麻醉后小心取出大鼠大脑,放入-5℃冰箱冷冻 20 min 左右,待硬度合适即可进行切片,取冠状位对大鼠脑进行切片,每片厚度 2 mm,脑前极与视交叉连线中点处开始切第一刀,依次向后,切 5 片脑片。拍摄染色固定后的脑片,用 Medbrain2.0/Image-Pro Plus v 6.0 软件对图片进行计算分析,计算梗死容积占全脑容积百分比。

**Western Blot 与 ELISA 检测** 取 SD 大鼠半影区的大脑皮层,提取总蛋白。SDS-PAGE 后,将蛋白转印到 PVDF 膜上,然后将 PVDF 膜浸泡在 5%脱脂奶粉中,封闭非特异性蛋白结合位点。TBST 清洗

后,剪下相应的条带,将其浸泡在稀释后的一抗溶液中,4℃缓慢摇动过夜。再次清洗,随后将 PVDF 膜浸泡在相应的二抗溶液中,室温下孵育 2 h。将 PVDF 膜用滤纸吸干后蛋白面朝上放置,滴加 200  $\mu$ l 发光液,避光 1 min,运行 Image Lab 程序,并拍照分析结果,检测样本中 PPAR- $\gamma$ 、活化的 caspase-1 和 NLRP3 的蛋白相对含量。采集 SD 大鼠左心室全血,待离心后收集上清,根据 ELISA 试剂盒的相关说明检测样本中的 IL-1 $\beta$  和 IL-18 浓度。收集 BV2 细胞沉淀,用 Western blot 法检测样本中 PPAR- $\gamma$ 、活化的 caspase-1 和 NLRP3 的蛋白相对含量,收集 BV2 细胞培养液,用 ELISA 法检测样本中的 IL-1 $\beta$  和 IL-18 浓度。

**病毒转染与 LPS 处理** 在 96 孔板中种植 BV2 细胞,5 000 个/孔,培养过夜。第 2 天,分别用不同浓度的慢病毒转染 96 孔板中的细胞。确定最佳转染负数 MOI=100。按照 MOI=100 在 6 孔板中分别用对照的慢病毒和有 PPAR- $\gamma$  基因的慢病毒转染 BV2 细胞。待转染成功,转移至培养瓶中进行传代,其中 B 组未转染病毒,L1 组为转染 PPAR- $\gamma$  阴性病毒,L2 组为转染 PPAR- $\gamma$  阳性病毒。确定转染成功后使用 LPS 对上述 L1 组和 L2 组细胞进行处理,分为四组,其中 C 组未做处理,L 组用 LPS 处理,LL1 组转染阴性病毒并确定转染率后使用 LPS 处理,LL2 组转染阳性病毒并确定转染率后用 LPS 处理。L 组、LL1 组和 LL2 组分别用 100  $\mu$ g/ml 的 LPS 处理 12 h。LPS 处理后收集细胞用于 Western blot 检测,收集培养液用于 ELISA 检测。

**统计分析** 采用 SPSS 10.0 软件进行统计分析,正态分布计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,组间比较采用单因素方差分析。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 结 果

S 组大鼠神经行为学评分为(0.0 $\pm$ 0.0)分,IR 组为(2.6 $\pm$ 0.5)分,DIR 组为(2.5 $\pm$ 0.5)分,PIR 组为(1.5 $\pm$ 0.5)分。IR 组、DIR 组和 PIR 组大鼠行为学评分明显高于 S 组( $P<0.05$ ),PIR 组大鼠行为学评分明显低于 IR 组和 DIR 组( $P<0.05$ ),DIR 组和 IR 组大鼠神经行为学评分无统计学意义。

IR 组、DIR 组和 PIR 组的脑梗死容积百分比明显高于 S 组( $P<0.05$ ),PIR 组脑梗死容积百分比明显低于 IR 组和 DIR 组( $P<0.05$ ),IR 组和 DIR 组脑梗死容积百分比差异无统计学意义(图 1—2)。

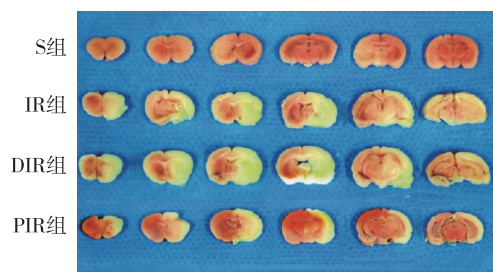
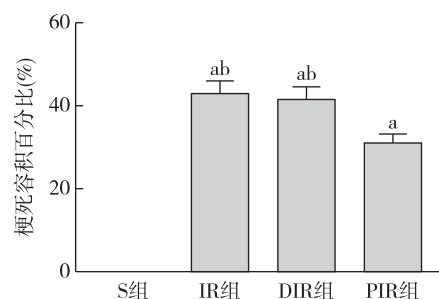


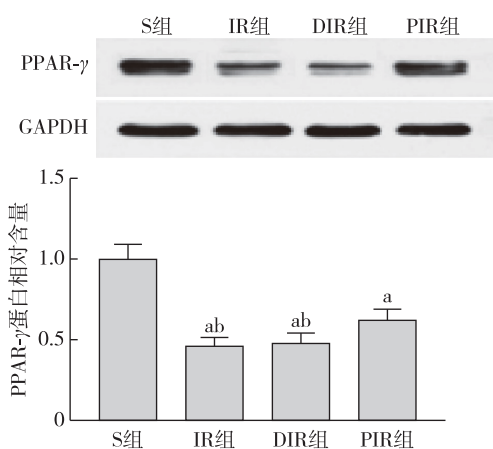
图 1 四组大鼠脑梗死容积图



注:与 S 组比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与 PIR 组比较,<sup>b</sup> $P<0.05$

图 2 四组大鼠脑梗死容积百分比的比较

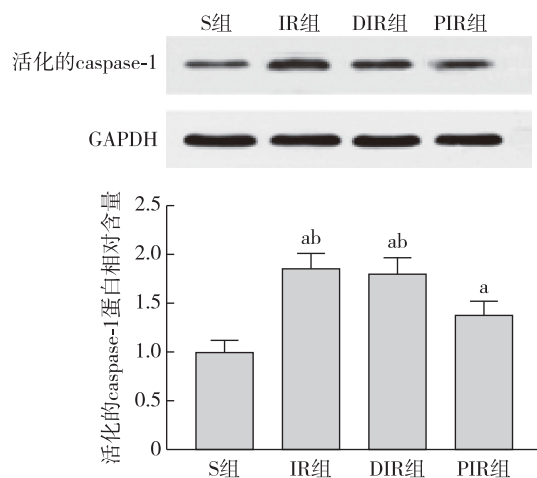
IR 组、DIR 组和 PIR 组 PPAR- $\gamma$  蛋白相对含量明显低于 S 组( $P<0.05$ ),活化的 caspase-1 和 NLRP3 蛋白相对含量明显高于 S 组( $P<0.05$ )。PIR 组 PPAR- $\gamma$  蛋白相对含量明显高于 IR 和 DIR 组( $P<0.05$ ),活化的 caspase-1 和 NLRP3 蛋白相对含量明显低于 IR 组和 DIR 组( $P<0.05$ )。DIR 组和 IR 组 PPAR- $\gamma$ 、活化的 caspase-1 和 NLRP3 蛋白相对含量差异无统计学意义(图 3—5)。



注:与 S 组比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与 PIR 组比较,<sup>b</sup> $P<0.05$

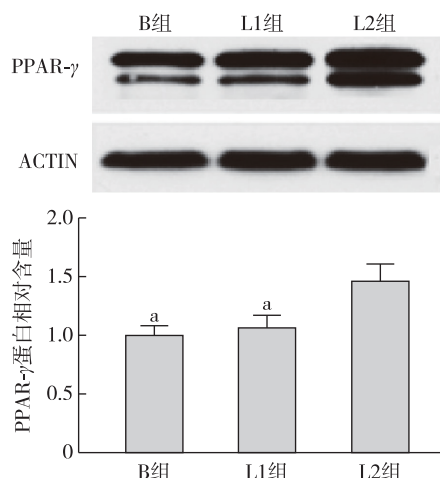
图 3 四组大鼠脑皮质 PPAR- $\gamma$  蛋白相对含量的比较

IR 组、DIR 组和 PIR 组 IL-1 $\beta$  和 IL-18 浓度明显高于 S 组( $P<0.05$ ),PIR 组 IL-1 $\beta$  和 IL-18 的浓



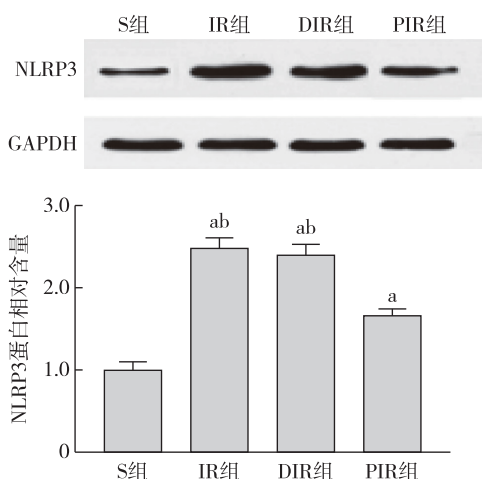
注:与 S 组比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与 PIR 组比较,<sup>b</sup> $P<0.05$

图 4 四组大鼠脑皮质活化的 caspase-1 蛋白相对含量的比较



注:与 L2 组比较,<sup>a</sup> $P<0.05$

图 6 三组 BV2 细胞 PPAR-γ 蛋白相对含量的比较



注:与 S 组比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与 PIR 组比较,<sup>b</sup> $P<0.05$

图 5 四组大鼠脑皮质 NLRP3 蛋白相对含量的比较

度明显低于 IR 组( $P<0.05$ )。IR 组和 DIR 组 IL-1 $\beta$  和 IL-18 浓度差异无统计学意义(表 1)。

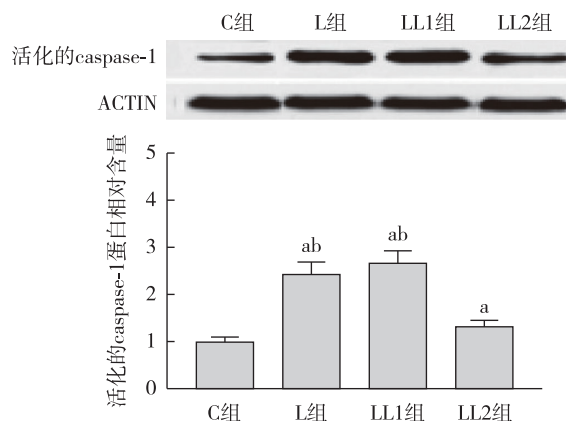
表 1 四组大鼠血清 IL-1 $\beta$  和 IL-18 浓度的比较( $\bar{x}\pm s$ )

| 组别    | 只数 | IL-1 $\beta$ (pg/ml)         | IL-18(ng/ml)                |
|-------|----|------------------------------|-----------------------------|
| S 组   | 10 | 3.1 $\pm$ 0.4                | 0.1 $\pm$ 0.0               |
| IR 组  | 10 | 10.4 $\pm$ 1.0 <sup>ab</sup> | 0.3 $\pm$ 0.0 <sup>ab</sup> |
| DIR 组 | 10 | 11.2 $\pm$ 0.9 <sup>ab</sup> | 0.3 $\pm$ 0.0 <sup>ab</sup> |
| PIR 组 | 10 | 7.5 $\pm$ 0.7 <sup>a</sup>   | 0.2 $\pm$ 0.0 <sup>a</sup>  |

注:与 S 组比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与 PIR 组比较,<sup>b</sup> $P<0.05$

L1 组和 B 组 PPAR-γ 蛋白相对含量差异无统计学意义。L2 组 PPAR-γ 蛋白相对含量明显高于 B 组和 L1 组( $P<0.05$ )(图 6)。

L 组、LL1 组和 LL2 组活化的 caspase-1 和 NLRP3 蛋白相对含量均明显高于 C 组。LL1 和 L 组活化的 caspase-1 和 NLRP3 蛋白相对含量无统计学差异。LL2 组活化的 caspase-1 和 NLRP3 蛋白相对含量明显低于 L 组和 LL1 组( $P<0.05$ )(图 7—8)。



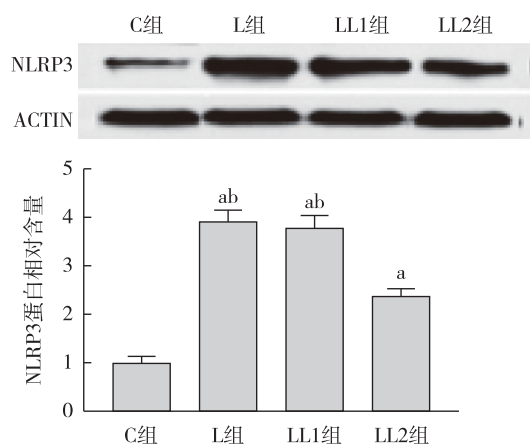
注:与 C 组比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与 LL2 组比较,<sup>b</sup> $P<0.05$

图 7 四组 BV2 细胞活化的 caspase-1 蛋白相对含量的比较

L 组、LL1 组和 LL2 组 IL-1 $\beta$  和 IL-18 浓度明显高于 C 组( $P<0.05$ )。LL2 组 IL-1 $\beta$  和 IL-18 浓度明显低于 LL1 组和 L 组( $P<0.05$ )。LL1 组和 L 组 IL-1 $\beta$  和 IL-18 浓度差异无统计学意义(表 2)。

## 讨论

本实验研究结果显示,大鼠脑组织缺血-再灌注后,活化的 caspase-1, NLRP3, IL-1 $\beta$  和 IL-18 等炎性相关物含量增加, PPAR-γ 的相对含量减少; LPS 处理 BV2 细胞后,上述炎性相关物含量同样增加。PPAR-γ 的激活可改善大鼠 CIRI 症状,减少大鼠和



注:与 C 组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与 LL2 组比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$

图 8 四组 BV2 细胞 NLRP3 蛋白相对含量的比较

表 2 四组 BV2 细胞培养液中 IL-1 $\beta$  和 IL-18 浓度的比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别    | 只数 | IL-1 $\beta$ (pg/ml)        | IL-18(ng/ml)                |
|-------|----|-----------------------------|-----------------------------|
| C 组   | 6  | 1.3 $\pm$ 0.3               | 0.1 $\pm$ 0.0               |
| L 组   | 6  | 9.4 $\pm$ 0.9 <sup>ab</sup> | 0.8 $\pm$ 0.1 <sup>ab</sup> |
| LL1 组 | 6  | 8.7 $\pm$ 0.7 <sup>ab</sup> | 0.8 $\pm$ 0.1 <sup>ab</sup> |
| LL2 组 | 6  | 4.8 $\pm$ 0.5 <sup>a</sup>  | 0.5 $\pm$ 0.1 <sup>a</sup>  |

注:与 C 组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与 LL2 组比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$

BV2 细胞 NLRP3、活化的 caspase-1、IL-1 $\beta$  和 IL-18 等炎性相关物的含量,显示 PPAR- $\gamma$  是一种保护因子,PPAR- $\gamma$  的激活有细胞保护作用。

炎症反应在 CIRI 的发生发展中占有重要地位。CIRI 过程中产生的自由基等刺激造成炎性小体 NLRP3 的激活,从而剪切 caspase-1、IL-1 $\beta$  和 IL-18 的前体,使其活化<sup>[7]</sup>。这些炎性相关因子的增多表明炎症是 CIRI 的关键环节。有研究显示,PPAR- $\gamma$  的激活可以改善大鼠 CIRI<sup>[8]</sup>。激活后的 PPAR- $\gamma$  可抑制黏附分子、趋化因子等炎性相关因子,抑制炎症反应,还可减少活性氧自由基,减轻氧化应激<sup>[9]</sup>。脑缺血过程中,细胞死亡并伴随有大量的自由基产生,小胶质细胞被这些自由基激活<sup>[10]</sup>。作为一种中枢系统的免疫细胞,小胶质细胞被激活后可转化为吞噬细胞,发挥吞噬作用的同时释放各种炎症介质<sup>[11]</sup>,相比神经元细胞,它与 CIRI 的炎症反应及随后的组织损伤更为密切。本实验使用 LPS 处理 BV2 细胞作为体外炎症模型,脑缺血后几分钟内小胶质细胞即被激活,同时增多的 IL-1 $\beta$  与 TNF- $\alpha$  可

导致小胶质细胞的进一步活化。有研究表明,再灌注时小胶质细胞也发生活化,大量小胶质细胞聚集在缺血半暗带内,48 h 达高峰,4 d 后逐渐下降<sup>[12]</sup>,这进一步表明小胶质细胞与 CIRI 程度正相关。

在细胞内,炎症因子通过信号转导,最终造成多种形式的细胞死亡<sup>[13]</sup>,细胞焦亡(pyroptosis)是由 caspase-1 介导的伴有炎症因子释放的程控性细胞死亡,被认为是一种炎性坏死。细胞焦亡释放的细胞因子主要为 caspase-1、IL-1 $\beta$  和 IL-18<sup>[14]</sup>。活化的 caspase-1 在细胞膜上形成通道蛋白,大量的 IL-1 $\beta$  和 IL-18 释放到细胞外,加重炎症反应,使细胞发生焦亡<sup>[15]</sup>。细胞焦亡可以通过检测上述炎症因子来初步测定<sup>[16]</sup>。在本实验中,大鼠脑组织发生缺血-再灌注后,活化的 caspase-1 与 NLRP3 的相对含量升高,IL-1 $\beta$  和 IL-18 的浓度升高;在使用 LPS 处理 BV2 细胞后,上述炎症相关物含量同样增加。这些都说明了在 CIRI 过程中发生了炎症反应并可能伴有细胞焦亡的发生。

PPAR- $\gamma$  不但与细胞内糖类、脂质的代谢相关,而且参与多种炎症相关疾病的发生发展。有研究表明,经配体激活 PPAR- $\gamma$  可抑制多种相关炎症因子的表达,从而抑制炎症反应,发挥对 CIRI 的保护作用<sup>[17]</sup>。研究表明,长期服用吡格列酮的 2 型糖尿病患者发生脑卒中的风险减少<sup>[18]</sup>。在本实验中,PPAR- $\gamma$  的表达量在 CIRI 后明显减少;给予吡格列酮预处理的大鼠脑缺血半暗带中 PPAR- $\gamma$  表达上调,显示 PPAR- $\gamma$  可能是 CIRI 的保护性因素,吡格列酮预处理可激活大脑神经细胞中的 PPAR- $\gamma$ ,减小大鼠脑梗死面积,改善神经功能,同时使脑缺血半暗带中 NLRP3、活化的 caspase-1、IL-1 $\beta$  和 IL-18 的表达量下降。这显示吡格列酮对 CIRI 大鼠具有明显的神经保护作用,这种保护作用是通过减少炎性 NLRP3 的产生,抑制了炎症反应的发生。BV2 细胞过表达 PPAR- $\gamma$  后,炎症因子 NLRP3、活化的 caspase-1、IL-1 $\beta$  和 IL-18 的表达量明显减少,显示过表达 PPAR- $\gamma$  可减轻 LPS 介导的炎症反应与可能发生的细胞焦亡。

综上所述,吡格列酮有减轻大鼠 CIRI 的作用,其机制是通过激活 PPAR- $\gamma$  来使炎症性 NLRP3 的激活减少,进而使可能存在的 caspase-1 介导的细胞焦亡减少。对该现象的进一步研究可以帮助我们加深对缺血-再灌注过程机制的认识,从而更加有效的防治围术期发生的脑缺血。

## 参 考 文 献

- [1] 朱琳, 李玄, 王国年. 脑  $\beta_2$  受体在脑缺血损伤中的研究进展. 临床麻醉学杂志, 2017, 33(4): 405-407.
- [2] 张燕, 田婕, 何振洲, 等. 右美托咪定预处理减轻脑缺血-再灌注后的脑局部炎症反应. 临床麻醉学杂志, 2018, 34(6): 592-596.
- [3] Shi YW, Zhang XC, Chen C, et al. Schisantherin A attenuates ischemia/reperfusion-induced neuronal injury in rats via regulation of TLR4 and C5aR1 signaling pathways. Brain Behav Immun, 2017, 66: 244-256.
- [4] Man SM, Karki R, Kanneganti TD. Molecular mechanisms and functions of pyroptosis, inflammatory caspases and inflammasomes in infectious diseases. Immunol Rev, 2017, 277(1): 61-75.
- [5] Harinda R, Harpreet B, Kate W, et al. X-ray crystal structure of rivoglitazone bound to PPAR $\gamma$  and PPAR subtype selectivity of TZDs. Biochim Biophys Acta Gen Subj, 2017, 1861(8): 1981-1991.
- [6] Xia P, Pan Y, Zhang F, et al. Pioglitazone confers neuroprotection against ischemia-induced pyroptosis due to its inhibitory effects on HMGB-1/RAGE and Rac1/ROS pathway by activating PPAR- $\gamma$ . Cell Physiol Biochem, 2018, 45(6): 2351-2368.
- [7] He Y, Hara H, Núñez G. Mechanism and regulation of NLRP3 inflammasome activation. Trends Biochem Sci, 2016, 41(12): 1012-1021.
- [8] Wang Y, He Z, Deng S. Ursolic acid reduces the metalloprotease/anti-metalloprotease imbalance in cerebral ischemia and reperfusion injury. Drug Des Devel Ther, 2016, 10: 1663-1674.
- [9] Villapol S. Roles of peroxisome proliferator-activated receptor Gamma on brain and peripheral inflammation. Cell Mol Neurobiol, 2018, 38(1): 121-132.
- [10] Taetzsch T, Levesque S, McGraw C, et al. Redox regulation of NF- $\kappa$ B p50 and M1 polarization in microglia. Glia, 2015, 63(3): 423-440.
- [11] Wolf SA, Boddeke HW, Kettenmann H. Microglia in physiology and disease. Annu Rev Physiol, 2017, 79: 619-643.
- [12] Zhao S, Yin J, Zhou L, et al. Hippo/MST1 signaling mediates microglial activation following acute cerebral ischemia-reperfusion injury. Brain Behav Immun, 2016, 55: 236-248.
- [13] Gaidt MM, Hornung V. The NLRP3 inflammasome renders cell death pro-inflammatory. J Mol Biol, 2018, 430(2): 133-141.
- [14] Fann DY, Lim YA, Cheng YL, et al. Evidence that NF- $\kappa$ B and MAPK signaling promotes NLRP inflammasome activation in neurons following ischemic stroke. Mol Neurobiol, 2018, 55(2): 1082-1096.
- [15] Liu X, Lieberman J. A mechanistic understanding of pyroptosis: the fiery death triggered by invasive infection. Adv Immunol, 2017, 135: 81-117.
- [16] Man SM, Karki R, Kanneganti TD. Molecular mechanisms and functions of pyroptosis, inflammatory caspases and inflammasomes in infectious diseases. Immunol Rev, 2017, 277(1): 61-75.
- [17] Wu XJ, Sun XH, Wang SW, et al. Mifepristone alleviates cerebral ischemia-reperfusion injury in rats by stimulating PPAR  $\gamma$ . Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2018, 22(17): 5688-5696.
- [18] Aygerinos K, Tziomalos K. Effects of glucose-lowering agents on ischemic stroke. World J Diabetes, 2017, 8(6): 270-277.

(收稿日期: 2019-05-11)