论著

DOI:10.16016/j.1000-5404.201502061

低剂量吡格列酮通过非过氧化物酶体增殖物激活受体依赖途径保护创伤性脑损伤

胡琴琴[1],邓永兵[2],刘先俊[1],毛成毅[1,3],蒋 雪[1] (400016 重庆,重庆医科大学基础医学院生物化学与分子生物学教研室[1];400014 重庆,重庆市急救医疗中心神经外科[2];400042 重庆,第三军医大学大坪医院野战外科研究所病理科[3])

[摘要] **目的** 探讨低剂量吡格列酮(Pio)是否通过非过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferator-activated receptor gamma,PPARγ)依赖途径对创伤性脑损伤发挥神经保护作用。**方法** 6周龄SD雄性大鼠30只分为假致伤组、TBI组、PPARγ拮抗剂T0070907 1.0 mg/kg组、低剂量Pio 1.0 mg/kg组、T0070907 1.0 mg/kg+Pio 1.0 mg/kg组、大剂量Pio 10.0 mg/kg组,除假致伤组外均作Feeney自由落体重物锤打击。采用HE染色、尼氏染色及TUNEL染色观察实验大鼠脑组织细胞损伤、尼氏体脱失及神经细胞凋亡程度,定量PCR技术检测PPARγ mRNA表达水平。**结果** ①低剂量吡格列酮能减轻创伤性脑损伤后细胞损伤,Pio 1.0组、Pio 10.0组细胞损伤率明显低于T0070907组和TBI组($P<0.05$),Pio 1.0组与Pio 10.0组细胞损伤率无统计学差异($P>0.05$);②低剂量吡格列酮能减轻创伤性脑损伤后尼氏体脱失,Pio 1.0组、Pio 10.0组尼氏体脱失率明显低于T0070907组和TBI组($P<0.05$),Pio 1.0组与Pio 10.0组尼氏体脱失率无统计学差异($P>0.05$);③低剂量吡格列酮能减轻创伤性脑损伤后细胞凋亡,Pio 1.0组、Pio 10.0组凋亡细胞数明显少于T0070907组和TBI组($P<0.05$),Pio 1.0组与Pio 10.0组凋亡细胞数无统计学差异($P>0.05$);④大剂量Pio 10.0组PPARγ mRNA表达最多,与低剂量Pio 1.0组有统计学差异($P<0.05$)。**结论** 低剂量吡格列酮可通过非PPARγ依赖途径对创伤性脑损伤发挥神经保护作用。

[关键词] 创伤性脑损伤;吡格列酮;非过氧化物酶体增殖物激活受体依赖途径;神经保护
[中图法分类号] R651.15;R969;R971.2 [文献标志码] A

Low-dose pioglitazone protects traumatic brain injury in rats through PPARγ-independent pathway

Hu Qinqin[1], Deng Yongbing[2], Liu Xianjun[1], Mao Chengyi[1,3], Jiang Xue[1] ([1]Department of Biochemistry and Molecular Biology, College of Basic Medical Sciences, Chongqing Medical University, Chongqing, 400016; [2]Department of Neurosurgery, Chongqing Emergency Medical Center, Chongqing, 400014; [3]Department of Pathology, Institute of Surgery Research, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400042, China)

[**Abstract**] **Objective** To determine whether low-dose pioglitazone exerts its neuroprotective effect through peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARγ)-independent pathway after traumatic brain injury (TBI). **Methods** Thirty 6-week-old male SD rats were randomly divided into sham-injured group, TBI group, T0070907 (antagonist of PPARγ, 1.0 mg/kg) group, low-dose pioglitazone group (1.0 mg/kg), T0070907 (1.0 mg/kg) and pioglitazone (Pio 1.0 mg/kg) co-administrated group, high-dose Pio group (10.0 mg/kg). TBI models were established by Feeney free falling method except sham-injured group. HE, Nissl, TUNEL staining were used to observe the cellular changes, the loss of Nissl body, and the apoptosis of neuronal cells in the brain tissue of experimental rats, and the expression of PPARγ in brain tissue was detected by RT-PCR. **Results** (1) Cellular damage caused by TBI could be reduced after treatment of low-dose Pio; damage rate of cell in Pio 1.0 group and Pio 10.0 group were less than in T0070907 group and TBI group ($P<0.05$), while was the same in Pio 1.0 group and Pio 10.0 group ($P>0.05$). (2) Loss of nissl

[基金项目] 重庆市卫生局科技基金(渝教科文2010-5)
[通信作者] 蒋 雪,E-mail: jiangxue868@sina.com
[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20150715.1033.007.html(2015-07-15)

bodies caused by TBI was reduced after treatment of low-dose Pioglitazone; loss rates of nissl body in Pio1.0 group and Pio10.0 group were less than in T0070907 group and TBI group ($P<0.05$), while was the same in Pio 1.0 group and Pio 10.0 group ($P>0.05$). (3) Cell apoptosis induced by TBI was reduced after treatment of low-dose Pio; apoptosis cell number in Pio 1.0 group and Pio 10.0 group was less than in T0070907 group and TBI group ($P<0.05$), while was the same in Pio 1.0 group and Pio10.0 group ($P>0.05$). (4) PPARγ mRNA expressed highest in Pio 10.0 group, which had significant difference with Pio 1.0 group ($P<0.05$). **Conclusion** Low-dose Pio exerts neuroprotection through the PPARγ-independent pathway after TBI, which plays an important part on treating TBI.

[**Key words**] traumatic brain injury; pioglitazone; pparγ-independent pathway; neuroprotection

Supported by the Project of Science and Technology of Chongqing Municipal Health Bureau (2010-5). Corresponding author: Jiang Xue, E-mail: jiangxue868@sina.com

创伤性脑损伤（traumatic brain injury, TBI）也称脑外伤，是由创伤引起的脑组织损伤，存在较高的病死率和病残率[1]。TBI后急性期的病理学事件如炎症、氧化应激、凋亡等都能促成神经元死亡和神经功能障碍[1]。McTigue等[2]、Park等[3]及Sauerbeck等[4]发现过氧化物酶体增殖物激活受体（peroxisome proliferator-activated receptor gamma，PPARγ）激动剂吡咯列酮能减少创伤性脑损伤后脑皮层挫伤面积，有助于神经功能恢复。文献[5]指出大剂量的吡格列酮能够抑制大鼠脑损伤皮层小胶质细胞和星形胶质细胞的激活，保护神经元，使TBI大鼠记忆认知功能提高。另有一些研究表明PPAR配体可以通过PPARγ非依赖途径发挥其生物学作用[6-9]。Thal等[10]发现尽管罗格列酮与PPARγ的亲和力远大于吡格列酮与PPARγ亲和力，吡咯列酮能减轻TBI后组织学损伤，但罗格列酮却无此作用，提示吡咯列酮可能不是通过激活PPARγ途径来发挥神经保护作用。Thal等[10]还发现低剂量的吡格列酮仍然能在TBI后发挥神经保护作用，说明吡格列酮的神经保护作用可能不依赖PPARγ。本实验拟通过对大鼠用不同剂量吡格列酮治疗TBI和T0070907干预PPARγ受体，比较不同处理方式下TBI大鼠脑组织HE、Nissl、TUNEL染色后的形态学差异和PPARγ mRNA表达量的差异，探讨低剂量吡格列酮是否可以通过非PPARγ依赖途径对创伤性脑损伤发挥神经保护作用。

1 材料与方法

1.1 实验药品与试剂

盐酸吡格列酮（日本武田）；T0070907（Sigma中国）；尼氏染料、TUNEL试剂盒（罗氏）；RNA试剂盒、逆转录试剂盒、荧光染料SYBR（TaKaRa公司）；PCR引物由上海生物工程有限公司合成。

1.2 实验动物分组与干预

健康雄性SD大鼠30只，体质量200 g左右，鼠龄6周，购于重庆医科大学实验动物中心。将大鼠分为6组，假手术组（生理盐水1.0 mL/kg）、Pio 1.0组（吡格列酮1.0 mg/kg）、Pio 10.0组（吡格列酮10.0 mg/kg）、T0070907组（T0070907 1.0 mg/kg）、T + Pio 1.0组（T0070907 1.0 mg/kg + 吡格列酮1.0 mg/kg）及TBI组（生理盐水1.0 mL/kg），每组5只。用药剂量利用黄继汉等[11]编制的动物与人体间等效剂量换算公式Db = Da × Rab × Sb（Db为150 g大鼠用药剂量，Da为60 kg成人用药剂量，Rab为换算系数6.17，Sb为体质量校正系数0.916）进行换算，计算出200 g的SD大鼠摄入吡格列酮标准剂量为2.8 mg/kg，因此本实验主要用大剂量10.0 mg/kg（Pio 10.0）和低剂量1.0 mg/kg（Pio 1.0）对实验大鼠的进行治疗，并比较其治疗效果。吡格列酮和T0070907分别溶于二甲基亚砜（DMSO）后用生理盐水稀释[10, 12]，终浓度为1 g/L。给药方式为腹腔注射，给药时间为术前30 min、术后8 h/次，3次/d。

1.3 TBI模型制备

实验采用改良的Feeney自由落体硬膜外撞击方法建立创伤性脑损伤模型，SD大鼠麻醉后俯卧位将头固定于脑立体定位仪上，去毛消毒后切开头皮，暴露顶骨，在前囟点和人字点右侧3 mm处做直径5 mm的骨窗，硬脑膜保持完整；将重物锤（约25 g）从40 cm高度处自由落下打击硬脑膜，骨蜡封闭骨窗、缝合头皮、消毒后置于28 ℃房间内，充分供应鼠粮和水。假致伤组仅打开颅骨，暴露硬脑膜，不作自由落体重物锤打击。

1.4 病理切片制作与染色

4%多聚甲醛心脏灌注后取6组SD大鼠模型脑组织，大小约1.0 cm × 1.0 cm × 1.0 cm，4%多聚甲醛固定、梯度酒精脱水、二甲苯透明、浸蜡包埋后进行切片，切片厚度约为5 μm，石蜡脱烤，常规HE染色、Nissl染色、TUNEL染色分别观察病变区及附近细胞形态变化、尼氏体脱失情况、神经细胞凋亡情况；每张切片在光学显微镜下（×200），在致伤脑皮层周围取不重叠的5个视野观察后并拍照；计算相应切片尼氏体脱失率（尼氏体脱失率 = 脱失尼氏体/尼氏体总数 ×

100%)、凋亡细胞数。

1.5 PPARγ mRNA相对表达水平的检测

1.5.1 提取RNA及逆转录 大鼠建模24 h后予以麻醉、冰上直接断头快速取出脑组织;分别取适量大鼠脑皮层组织加入TRK裂解液充分裂解,匀浆器充分匀浆、提取RNA、测浓度、反转录制备cDNA后行荧光定量PCR。引物序列见表1。

表1 引物序列与片段长度

引物名称	引物序列	长度(bp)
PPARγ 上游序列	5′-CCTCCCTGATGAATAAAGATGG-3′	22
PPARγ 下游序列	5′-CACAGCAAACTCAAACTTAGGC-3′	22
β-actin 上游序列	5′-CACCCGCGAGTACAACCTTC-3′	20
β-actin 下游序列	5′-CACCCGCGAGTACAACCTTC-3′	20

1.5.2 RT-PCR检测 以上述逆转录cDNA为RT-PCR扩增模板,PCR反应体系为10 μL,PCR反应条件如下:95 ℃预变性2 min,(95 ℃变性10 s,60 ℃退火20 s,72 ℃延伸10 s)共40个循环,72 ℃延伸10 min,每组设置3个复孔,采用$2^{-\Delta\Delta Ct}$法分析基因相对表达。

1.6 统计学分析

采用SPSS 17.0统计软件,各组数据以 表示,对所有数据进行单因素方差分析。检验水准$\alpha=0.05$。

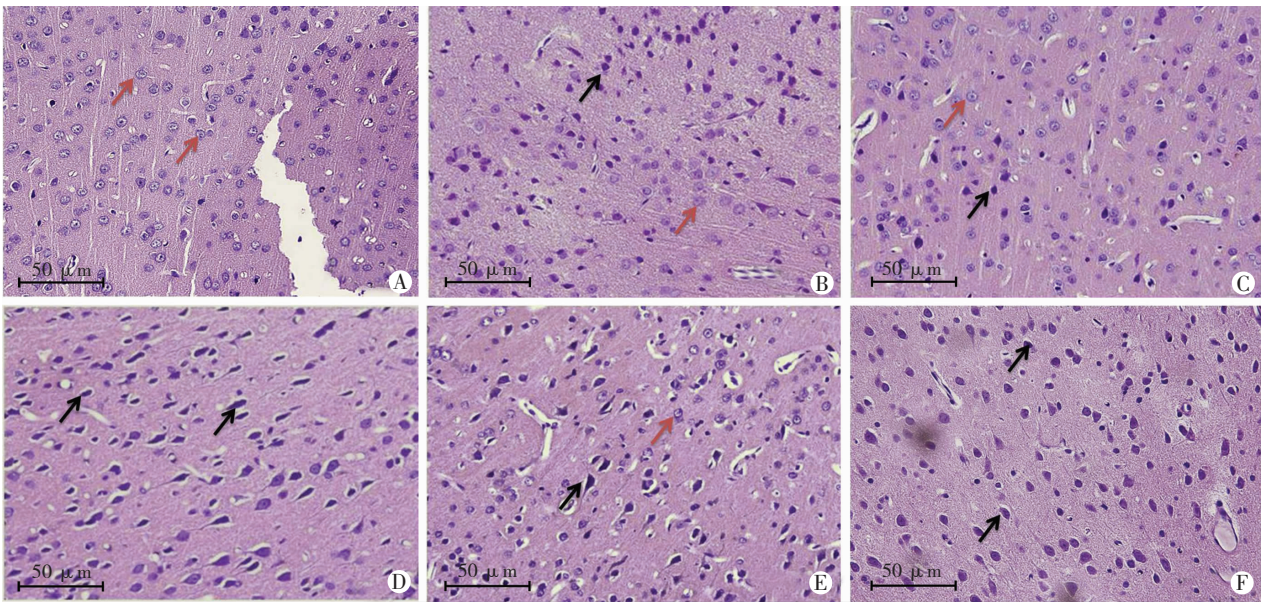
2 结果

2.1 低剂量吡格列酮能减轻TBI后细胞损伤

光镜观察结果显示:假致伤组大鼠脑组织细胞核被染为均匀的蓝黑色,胞质、胞核结构清晰,细胞结构完整,细胞核浓缩及炎性细胞浸润较少(图1A);T0070907组和TBI组在损伤侧脑皮层周围可见大小不等的组织挫裂,结构紊乱,广泛细胞核浓缩及炎性细胞浸润,而Pio 1.0组、T+Pio 1.0组、Pio 10.0组细胞核染色质浓缩和炎性细胞浸润较T0070907组和TBI组轻(图1);Pio 1.0组、T+Pio 1.0组、Pio 10.0组细胞损伤率均低于T0070907组和TBI组,差异有统计学意义($P<0.05$,表2),Pio 1.0组、T+Pio 1.0组、Pio 10.0组3组组间无统计学差异($P>0.05$,表2),T0070907组和TBI组2组之间无统计学差异($P>0.05$,表2);表明低剂量吡格列酮均能减轻创伤性脑损伤后的神经细胞损伤,而T0070907不能影响吡格列酮的神经保护作用。

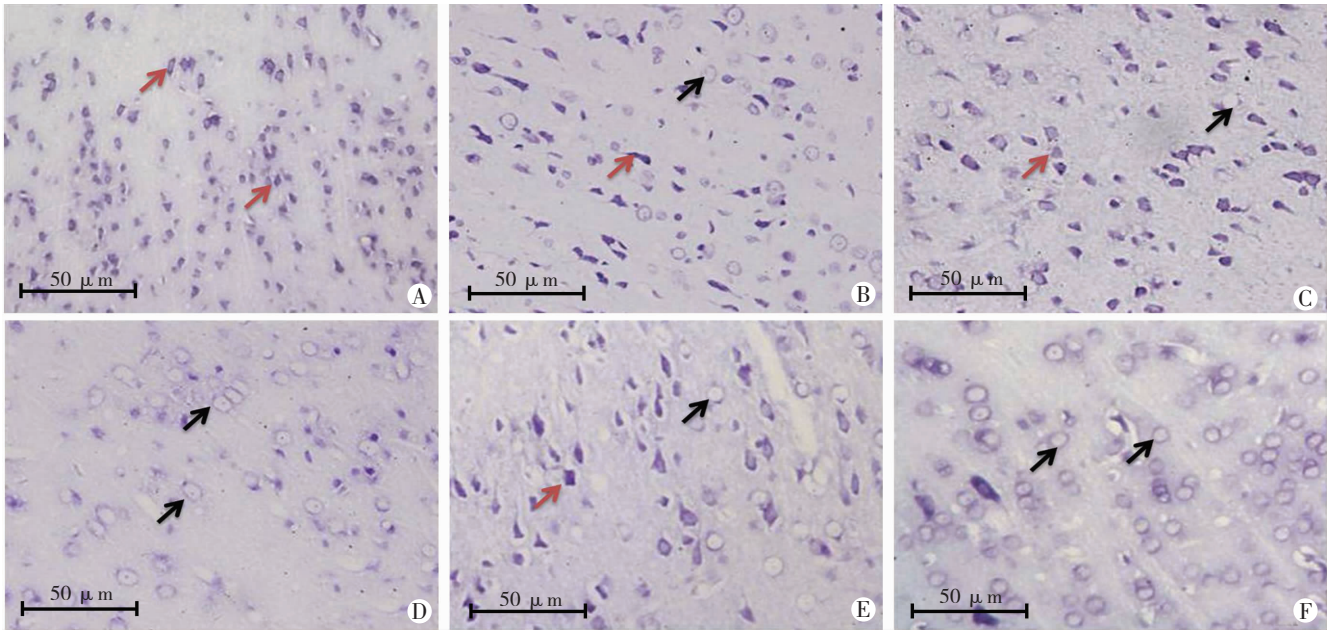
2.2 低剂量吡格列酮能减轻TBI后尼氏体脱失

光镜观察结果显示:正常大鼠神经元呈蓝色,多规则排列在细胞核周围,形态大小一致;尼氏体脱失表现为蓝色变浅,多呈现为空泡状。假手术组尼氏体多呈蓝色,空泡较少(图2A),尼氏体脱失率约10%(表2);T0070907组(图2D)和TBI组(图2F)损伤区周围神经元明显减少,大量神经元变形皱缩、尼氏体脱失,残存的尼氏体颜色较浅,而Pio 1.0组、T+Pio 1.0组、Pio 10.0组可见部分尼氏体脱失(图2B、C、E);Pio 1.0组、T+Pio 1.0组、Pio 10.0组尼氏体脱失率均低于T0070907组和TBI组,差异有统计学意义($P<0.05$,表2);Pio 1.0组、T+Pio 1.0组尼氏体脱失率高于假手术组,差异有统计学意义($P<0.05$,表2);Pio 1.0组、T+Pio 1.0组、Pio 10.0组3组组间尼氏体脱失率无统计学差异($P>0.05$,表2);表明低剂量吡格列酮能减轻创伤性脑损伤后的神经尼氏体脱失情况。T0070907组尼氏体脱失率明显低于TBI组($P<0.05$,表2),表明T0070907能在一定程度上减轻创伤性脑损伤后的神经尼氏体脱失情况。



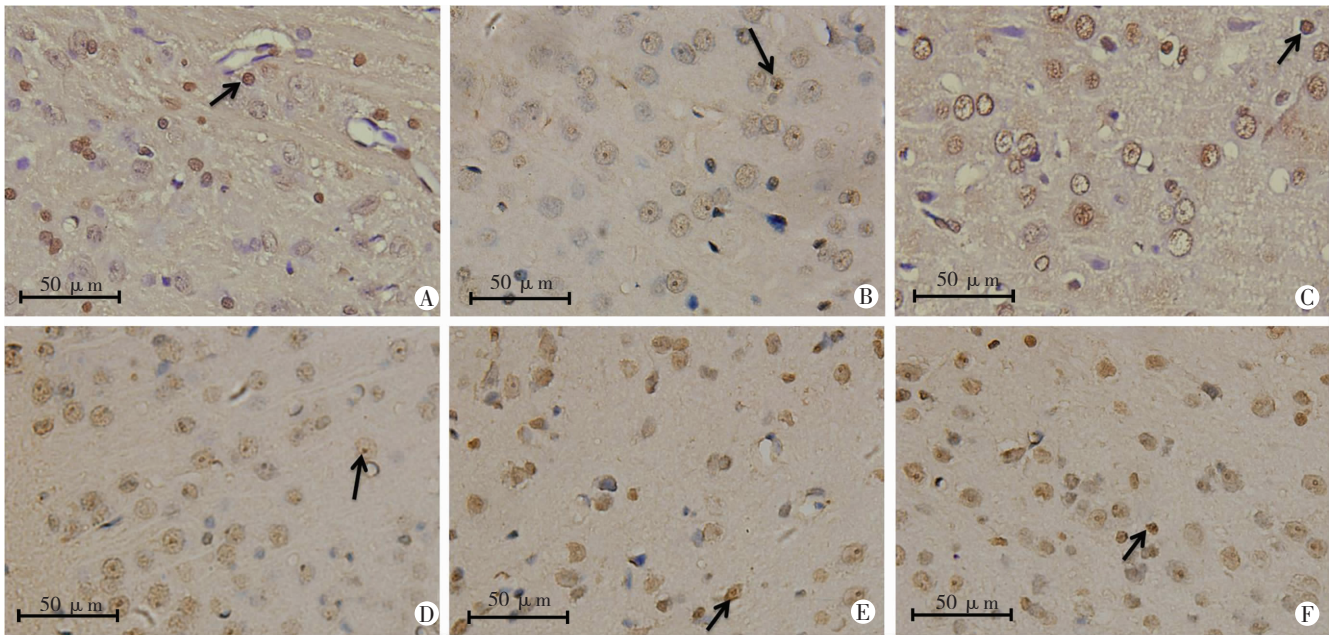
红色箭头示正常细胞;黑色箭头示损伤细胞 A:假手术组;B:Pio 1.0组;C:Pio 10.0组;D:T0070907组;E:T+Pio 1.0组;F:TBI组

图1 各组大鼠顶叶皮层脑组织病理变化 (HE)



红色箭头示正常尼氏体;黑色箭头示尼氏体脱失 A:假手术组;B:Pio 1.0 组;C:Pio 10.0 组;D:T0070907 组;E:T + Pio 1.0 组;F:TBI 组

图 2　各组大鼠顶叶皮层脑组织尼氏染色结果



↑:示凋亡细胞　A:假手术组;B:Pio 1.0 组;C:Pio 10.0 组;D:T0070907 组;E:T + Pio 1.0 组;F:TBI 组

图 3　各组大鼠顶叶皮层脑组织 TUNEL 染色结果

2.3　低剂量吡格列酮能减轻 TBI 后细胞凋亡

光镜观察显示:TUNEL 染色凋亡阳性细胞核呈棕黄色,阴性细胞核为蓝色。T0070907 组和 TBI 组损伤区周围可见大量凋亡阳性细胞（图 3D、F);而假手术组、Pio 1.0 组、T + Pio 1.0 组及 Pio 10.0 组(图 3A、B、C、E)损伤区周围凋亡阳性细胞少于 T0070907 组和 TBI 组,差异有统计学意义($P < 0.05$,表 2),假手术组、Pio 1.0 组、T + Pio 1.0 组及 Pio 10.0 组 4 组间凋亡细胞数无统计学差异($P > 0.05$,表 2),表明低剂量吡格列酮能减轻创伤性脑损伤后的神经细胞凋亡情况,T0070907 组和 TBI 组比较凋亡细胞数无统计学差异($P > 0.05$,表 2),表明 T0070907 对 TBI 后的细胞凋亡情况无明显影响。

2.4　低剂量吡格列酮不能激活 PPARγ 受体

大剂量 Pio 10.0 组 PPARγ mRNA 的表达量最高,与假致伤组、低剂量 Pio 1.0 组、T + Pio 1.0 组、T0070907 组及 TBI 组比较差异均有统计学意义($P < 0.05$);低剂量 Pio 1.0 组与假致伤组、T + Pio 1.0 组、

T0070907组及TBI组比较均无统计学差异($P>0.05$),表明大剂量Pio 10.0组中10.0 mg/kg吡格列酮能够激活PPARγ受体,而低剂量Pio 1.0组1.0 mg/kg吡格列酮不足以激活PPARγ受体(表3)。

表2 各组大鼠脑组织细胞损伤率、尼氏体脱失率及细胞凋亡数比较($n=5, \bar{x}\pm s$)

组别	细胞损伤率(%)	尼氏体脱失率(%)	细胞凋亡数
假手术组	25.33 ± 9.34^{ab}	10.56 ± 1.67^{ab}	21.67 ± 2.08^{ab}
Pio 1.0组	32.08 ± 9.38^{ab}	33.33 ± 20.00^{abc}	24.33 ± 0.57^{ab}
Pio 10.0组	28.00 ± 1.33^{ab}	20.00 ± 7.07^{ab}	25.33 ± 0.57^{ab}
T0070907组	81.67 ± 16.07	57.78 ± 21.08^{bc}	40.67 ± 1.15
T+Pio 1.0组	36.67 ± 7.27^{ab}	28.89 ± 9.27^{abc}	28.33 ± 10.50^{ab}
TBI组	86.67 ± 11.54	80.00 ± 17.00c	41.67 ± 1.53

a: $P<0.05$,与T0070907组比较;b: $P<0.05$,与TBI组比较;c: $P<0.05$,与假手术组比较

表3 各组大鼠PPARγ mRNA表达水平变化($n=5, \bar{x}\pm s$)

组别	PPARγ mRNA
假手术组	1.21 ± 0.54^{a}
Pio 1.0组	3.55 ± 0.28^{a}
Pio 10.0组	6.04 ± 0.49^{bc}
T0070907组	2.65 ± 0.79^{a}
T+Pio 1.0组	1.66 ± 0.82^{a}
TBI组	2.05 ± 0.63^{a}

a: $P<0.05$,与Pio 10.0组比较;b: $P<0.05$,与假手术组比较;c: $P<0.05$,与Pio 1.0组比较

3 讨论

PPARs属于核激素受体家族,有PPARα、PPARβ、PPARγ 3种亚型,该受体被以吡格列酮(Pioglitazone)为代表的噻唑烷二酮类(TZDs)配体激活后与PPAR反应元件(PPREs)特定基因的启动子区域结合,从而调控多种基因的转录和表达,参与体内糖脂代谢和细胞的增殖与分化等[13]。TZDs还能有效减轻脑缺血、脊髓损伤、神经退行性疾病和TBI后的炎症反应和损伤[3,14-16]。T0070907是PPARγ的抑制剂,对PPARγ具有较高的亲和力和选择性,通过影响PPARγ配体结合域的构象从而抑制PPARγ的活化。

创伤性脑损伤急性期的炎症反应、细胞凋亡、脑水肿等病理过程会导致大量神经细胞死亡,当神经元受到损伤时,尼氏体的变化最为敏感,主要表现为尼氏体溶解和消失[17]。近年来一些研究发现PPARγ激动剂吡格列酮可通过多种途径发挥神经保护作用。Sauerbeck等[4]发现的10 mg/kg吡格列酮能减轻TBI后线粒体功能紊乱、减少脑皮质组织的缺失及本课题前期实验报道的10 mg/kg吡格列酮能够改善TBI后神经功能缺失、可保护神经元、减少尼氏体脱失、减轻脑损伤[18]。Burton等[19]发现PPARγ受体拮抗剂T0070907不能逆转吡格列酮对创伤性脑损伤的脑组织保护作用和抗炎作用,认为吡格列酮的神经保护作用不仅仅存在PPARγ依赖的单一途径;Yi等[16]发现在创伤性脑损伤的治疗中T0070907不能抑制吡格列酮治疗炎症的作用,认为吡格列酮抑制炎症的作用不依赖PPARγ受体。

大量研究表明大剂量吡格列酮的神经保护作用,但是很少有文献报道低剂量吡格列酮对创伤性脑损伤的神经保护作用,本研究利用改良的Feeney自由落体硬膜外撞击方法建立TBI模型,该方法致伤机制单一、重复性较好[20-22],且本课题前期实验已经利用该方法成功建立TBI大鼠模型100余例。采用HE、Nissl、TUNEL染色方法观察各组脑组织损伤情况后发现TBI后用大剂量(10 mg/kg)吡格列酮治疗创伤性脑损伤可保护神经细胞、减少尼氏体神经元脱失,减少损伤脑皮层周围的神经细胞凋亡,同文献[4, 18]报道一致。本研究还发现用低剂量(1.0 mg/kg)吡格列酮治疗创伤性脑损伤也可保护神经细胞、减少迟发型尼氏体神经元脱失,减少损伤脑皮层周围的神经细胞凋亡。那么低剂量吡格和大剂量吡格列酮列酮神经保护作用的机制是否相同呢?

本实验采用荧光定量PCR法检测各组PPARγ mRNA表达情况后发现仅大剂量吡格列酮(10.0 mg/kg)能激动PPARγ受体,低剂量吡格列酮(1.0 mg/kg)和T0070907均不能激动PPARγ受体;本研究还发现T0070907对TBI后细胞损伤和神经细胞凋亡无明显影响,不能逆转吡格列酮对创伤性脑损伤的脑组织保护作用;同文献[23]报道T0070907对细胞凋亡无明显影响相一致。从而说明低剂量吡格列酮和大剂量吡格列酮的神经保护作用的机制不相同。因此我们推测低剂量吡格列酮能在未激活PPARγ受体的情况下对创伤性脑损伤发挥神经保护作用,即低剂量吡格列酮对创伤性脑损伤的神经保护作用存在非PPARγ依赖途径。

PPARγ途径已被全世界广泛关注,而非PPARγ途径尚未引起注意,且低剂量吡格列酮对创伤性脑损伤神经保护存在非PPARγ依赖途径的机制尚未明确,那么低剂量吡格列酮的作用机制是什么、大剂量吡格列酮是否也存在非PPARγ依赖途径有待我们进一步研究发现,将为吡格列酮运用于临床治疗创伤性脑损伤打下基础。

参考文献：

[1] Qi L, Jacob A, Wang P, *et al*. Peroxisome proliferator activated receptor-gamma and traumatic brain injury[J]. Int J Clin Exp Med, 2010, 3(4): 283 – 292.

[2] McTigue D M, Tripathi R, Wei P, *et al*. The PPAR gamma agonist Pioglitazone improves anatomical and locomotor recovery after rodent spinal cord injury[J]. Exp Neurol, 2007, 205(2): 396 – 406.

[3] Park S W, Yi J H, Miranpuri G, *et al*. Thiazolidinedione class of peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists prevents neuronal damage, motor dysfunction, myelin loss, neuropathic pain, and inflammation after spinal cord injury in adult rats[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2007, 320(3): 1002 – 1012.

[4] Sauerbeck A, Gao J, Readnower R, *et al*. Pioglitazone attenuates mitochondrial dysfunction, cognitive impairment, cortical tissue loss, and inflammation following traumatic brain injury[J]. Exp Neurol, 2011, 227(1): 128 – 135.

[5] 乔保华, 高建新, 王芬, 等. PPARγ激动剂吡格列酮减少大鼠创伤性脑损伤后的神经损伤和胶质增殖[J]. 中国病理生理杂志, 2010, 26(5): 912 – 916.

[6] Han S, Roman J. Rosiglitazone suppresses human lung carcinoma cell growth through PPARgamma-dependent and PPARgamma-independent signal pathways[J]. Mol Cancer Ther, 2006, 5(2): 430 – 437.

[7] Galli A, Ceni E, Crabb D W, *et al*. Antidiabetic thiazolidinediones inhibit invasiveness of pancreatic cancer cells *via* PPARgamma independent mechanisms[J]. Gut, 2004, 53(11): 1688 – 1697.

[8] Shiau C W, Yang C C, Kulp S K, *et al*. Thiazolidenediones mediate apoptosis in prostate cancer cells in part through inhibition of Bcl-xL/Bcl-2 functions independently of PPARgamma[J]. Cancer Res, 2005, 65(4): 1561 – 1569.

[9] Palakurthi S S, Aktas H, Grubissich L M, *et al*. Anticancer effects of thiazolidinediones are independent of peroxisome proliferator-activated receptor gamma and mediated by inhibition of translation initiation[J]. Cancer Res, 2001, 61(16): 6213 – 6218.

[10] Thal S C, Heinemann M, Luh C, *et al*. Pioglitazone reduces secondary brain damage after experimental brain trauma by PPAR-gamma-independent mechanisms[J]. J Neurotrauma, 2011, 28(6): 983 – 993.

[11] 黄继汉, 黄晓晖, 陈志扬, 等. 药理试验中动物间和动物与人体间的等效剂量换算[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2004, 9(9): 1069 – 1072.

[12] Sun H, Huang Y, Yu X, *et al*. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonist, rosiglitazone, suppresses CD40 expression and attenuates inflammatory responses after lithium pilocarpine-induced status epilepticus in rats[J]. Int J Dev Neurosci, 2008, 26(5): 505 – 515.

[13] Craft S, Watson G S. Insulin and neurodegenerative disease: shared and specific mechanisms[J]. Lancet Neurol, 2004, 3(3): 169 – 178.

[14] Luo Y, Yin W, Signore A P, *et al*. Neuroprotection against focal ischemic brain injury by the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist rosiglitazone[J]. J Neurochem, 2006, 97(2): 435 – 448.

[15] Schutz B, Reimann J, Dumitrescu-Ozimek L, *et al*. The oral antidiabetic pioglitazone protects from neurodegeneration and amyotrophic lateral sclerosis-like symptoms in superoxide dismutase-G93A transgenic mice[J]. J Neurosci, 2005, 25(34): 7805 – 7812.

[16] Yi J H, Park S W, Brooks N, *et al*. PPARgamma agonist rosiglitazone is neuroprotective after traumatic brain injury *via* anti-inflammatory and anti-oxidative mechanisms[J]. Brain Res, 2008, 1244: 164 – 172.

[17] 付永娟, 朴月善, 卢德宏. 常用特殊染色在神经病理学诊断中的应用[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2014, 14(1): 6 – 10.

[18] 邓永兵, 唐文渊. 过氧化物酶体增殖物激活受体γ激动剂吡格列酮对大鼠创伤性脑损伤的影响[J]. 第三军医大学学报, 2010, 32(15): 1638 – 1641.

[19] Burton J D, Goldenberg D M, Blumenthal R D. Potential of peroxisome proliferator-activated receptor gamma antagonist compounds as therapeutic agents for a wide range of cancer types[J]. PPAR Res, 2008, 2008: 494161.

[20] 徐如祥, 易声禹, 王伯云. 实验性脑损伤早期血脑屏障通透性定量研究[J]. 中华创伤杂志, 1990, (03): 142 – 144, 190 – 191.

[21] 王清华, 徐如祥, 李良平, 等. 大鼠不同程度脑损伤模型的建立[J]. 创伤外科杂志, 2000, 2(1): 42 – 44, 22.

[22] 王帅, 王东岩, 曹东辉, 等. 大鼠自由落体脑外伤模型的应用及其针刺治疗的研究进展[J]. 中医药信息. 2008, 25(2): 49 – 51.

[23] Zaytseva Y Y, Wallis N K, Southard R C, *et al*. The PPARgamma antagonist T0070907 suppresses breast cancer cell proliferation and motility *via* both PPARgamma-dependent and -independent mechanisms[J]. Anticancer Res, 2011, 31(3): 813 – 823.

（**收稿**:2015-02-09;**修回**:2015-04-28）

（编辑　王小寒）