

替米沙坦对 OLETF 大鼠皮下和内脏脂肪组织 PPAR γ 表达的影响

赵紫琴 雒蓉 田凤石 郑喜兰

【摘要】 目的 探讨替米沙坦对高脂饲养的 OLETF 大鼠皮下、内脏脂肪组织中过氧化物酶体增殖物活化受体 (PPAR) γ 1、PPAR γ 2 基因表达的调控作用及其部位差异性。**方法** 4 周龄雄性 OLETF 大鼠 30 只,性别、周龄匹配的正常非糖尿病 LETO 大鼠 12 只作为对照,OLETF 大鼠从 8 周龄开始给予高脂喂养,22 周龄时,口服葡萄糖耐量试验 (OGTT) 未发生临床糖尿病或糖耐量减低。之后将这些糖尿病前期 OLETF 大鼠按照随机数字表法分为替米沙坦干预组 (O-T 组, $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, $n = 10$)、吡格列酮干预组 (O-P 组, $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, $n = 8$) 和无干预对照组 (O-C 组, 生理盐水, $n = 10$), LETO 大鼠为对照组 ($n = 12$)。48 周龄时,复查 OGTT, 计算稳态模型评估-胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR)。ELISA 法测定血清 PPAR γ 的水平,实时 PCR 检测皮下和睾周脂肪组织中 PPAR γ 1 和 PPAR γ 2 的基因表达,并测定各组脂肪细胞的面积。**结果** 与 O-C 组相比, O-T 组皮下脂肪中 PPAR γ 2 的表达明显升高 ($P < 0.01$), 且 O-T 组与 O-P 组之间差异无统计学意义。O-T 组内脏脂肪组织中 PPAR γ 1 和 PPAR γ 2 的表达也明显上调 ($P < 0.01$), HOMA-IR 与内脏脂肪组织中 PPAR γ 2 的 mRNA 表达水平呈负相关 ($\rho = -0.369$, $P = 0.021$)。与 O-C 组相比, O-T 组脂肪细胞面积减少 56% ($P < 0.01$)。**结论** 替米沙坦可部分激活 PPAR γ , 上调皮下及内脏脂肪组织中 PPAR γ 1 和 PPAR γ 2 的表达, 减小脂肪细胞面积, 增加胰岛素敏感性。

【关键词】 替米沙坦; 2 型糖尿病; 过氧化物酶体增殖物活化受体 γ ; 脂肪组织

Effects of telmisartan on expression of PPAR γ in subcutaneous and visceral adipose tissue in OLETF rats Zhao Ziqin*, Luo Rong, Tian Fengshi, Zheng Xilan. * Department of Pathology, Tianjin Hospital, Tianjin 300210, China

Corresponding author: Tian Fengshi, Email: fengshitian0801@hotmail.com

【Abstract】 Objective To explore the regulation of telmisartan on expression of peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) γ 1 and PPAR γ 2 in subcutaneous adipose tissue (SAT) and visceral adipose tissue (VAT) in high-fat diet fed OLETF rats and their tissue difference. **Methods** Thirty four-week-old male OLETF rats were selected and 12 gender-and age-matched Long-Evans Tokushima Otsuka (LETO) rats were used as normal control. From 8 weeks of age, the OLETF rats were fed with high-fat diet. At 22 weeks of age, there was no case of impaired glucose tolerance or type 2 diabetes mellitus in OLETF rats tested by oral glucose tolerance test (OGTT). Then, these pre-diabetic OLETF rats were divided into telmisartan group (O-T group, $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, $n = 10$), pioglitazone group (O-P group, $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, $n = 8$), and untreated control group (O-C group, $n = 10$) according to the random number table. LETO ($n = 12$) rats were used as control group. OGTT was carried out at 48 weeks of age, and homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) was evaluated. Serum PPAR γ was measured using ELISA. The mRNA levels of PPAR γ 1 and PPAR γ 2 in different fatty tissues were determined by real-time PCR. The adipocyte sizes were also assessed. **Results** Compared with O-C group, the PPAR γ 2 level in SAT was significantly up-regulated in O-T group ($P < 0.01$), while no difference was observed between O-T and O-P group. In addition, both PPAR γ 1 and PPAR γ 2 mRNA levels in VAT were up-regulated in O-T group

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2014.06.002

作者单位: 300211 天津医院病理科 (赵紫琴); 300222 天津市胸科医院 (雒蓉); 300140 天津市第四中心医院心血管科 (田凤石); 300350 天津市海河医院心血管科 (郑喜兰)

通信作者: 田凤石, Email: fengshitian0801@hotmail.com

($P < 0.01$). There was a negative correlation between HOMA-IR and PPAR γ 2 mRNA expression in VAT ($\rho = -0.369, P = 0.021$). Compared with O-C group, the adipose cell size was decreased by 56% in O-T group. **Conclusion** Telmisartan can at least partially up-regulate the expression of PPAR γ 1 and PPAR γ 2 in SAT and VAT, decrease the adipose cell size, and improve insulin sensitivity by activating PPAR γ .

【Key words】 Telmisartan; Type 2 diabetes mellitus; Peroxisome proliferator-activated receptor γ ; Adipose tissue

(Int J Endocrinol Metab, 2014, 34; 365-370)

过氧化物酶体增殖物活化受体(PPAR) γ 是核激素受体超家族中的一员,为配体依赖性转录因子,参与调控脂肪细胞分化、脂肪细胞因子表达和糖、脂代谢等,提高机体胰岛素敏感性。替米沙坦作为一种血管紧张素 II 受体拮抗剂(ARB),同时具有选择性 PPAR γ 激动剂的活性,由于其 ARB/PPAR γ 配体双重效应,在脂肪细胞分化、成脂、改善胰岛素抵抗方面具有很大潜力。替米沙坦是唯一在临床常规剂量即可部分激活 PPAR γ 的 ARB 类药物,继而产生代谢调节作用^[1]。白色脂肪组织按部位主要分为皮下脂肪组织和内脏脂肪组织,二者在脂肪形成、激素合成的调节及生理效应方面均存在较大差异。本研究旨在探讨肾素-血管紧张素系统阻断剂替米沙坦对长期高脂饲养的肥胖自发 2 型糖尿病(T2DM)OLETF 大鼠皮下和内脏脂肪组织中 PPAR γ 1 和 PPAR γ 2 mRNA 表达水平的影响及其部位差异性,探讨替米沙坦在改善糖、脂代谢及胰岛素抵抗,降低新发 T2DM 发病率方面的机制。

1 对象与方法

1.1 动物模型的建立、分组 4 周龄清洁级雄性 OLETF 大鼠 30 只,LETO 大鼠 12 只,体质量为 150~180 g,由日本大冢制药公司研究所(Tokushima Research Institute)提供。从 8 周龄开始,OLETF 大鼠饲以高脂饲料,LETO 大鼠为标准饲料。自 20 周龄始每 2 周称重并测定血糖。22 周龄,口服葡萄糖耐量试验(OGTT)未发生临床糖尿病或糖耐量减低(IGT),将 OLETF 大鼠按照随机数字表法分为 3 组,替米沙坦干预组(O-T 组,5 mg·kg⁻¹·d⁻¹, $n = 10$)、吡格列酮干预组(O-P 组,10 mg·kg⁻¹·d⁻¹, $n = 10$)和无干预对照组(O-C 组, $n = 10$),LETO 大鼠作为对照组($n = 12$)。造模期间 O-P 组大鼠自然死亡 2 只。

1.2 OGTT 22 周龄时,实验前隔夜禁食 16 h、不禁水,按 2 g/kg 予 20% 葡萄糖溶液灌胃,于灌胃前尾静脉取血样 1 ml 待检,于糖负荷后 0 min,120 min 剪尾取血,测定血糖。根据 OLETF 大鼠培育团队制订的标准,确定 OGTT 测得血糖峰值 > 16.8 mmol/L

和糖负荷后 120 min 血糖 > 11.2 mmol/L,两者同时具备诊断为 T2DM,具备其中任一条件者则诊断为 IGT。22 周龄时,各组均未发生 T2DM 及 IGT。LETO 组(正常 12 只,IGT 0 只,T2DM 0 只)、O-C 组(正常 1 只,IGT 2 只,T2DM 7 只)、O-P 组(正常 8 只,IGT 0 只,T2DM 0 只)和 O-T 组(正常 6 只,IGT 1 只,T2DM 3 只)。

1.3 OLETF 大鼠血清生化指标的测定 干预 22 周后,股动脉放血处死大鼠。取股动脉血 5 ml,分离血清,置于 -20℃ 冰箱中备用。ELISA 法测定血清 PPAR γ 、游离脂肪酸(FFA)及空腹胰岛素(FINS);葡萄糖氧化酶法测定空腹血糖;血清甘油三酯、总胆固醇、高密度脂蛋白-胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白-胆固醇(LDL-C)均采用全自动生化分析仪(德国 ROCHE MODULAR SWA 公司)测定。无创尾套加压法测定血压(BP-6 动物无创血压测试系统,成都泰盟)。计算稳态模型评估-胰岛素抵抗指数(HOMA-IR) = (空腹血糖 × FINS)/22.5,评价胰岛素抵抗程度。

1.4 OLETF 大鼠其他指标的测定 47 周龄时(即干预 25 周后),无创尾套加压阻断法测定大鼠血压。48 周龄时,取皮下脂肪组织(SAT)和来自睾周的内脏脂肪组织(VAT)各 100~150 mg,迅速放入液氮中冷冻,后移至 -80℃ 冰箱保存备用。计算作为大鼠肥胖评判指标的 Lee 氏指数 = $\sqrt[3]{\text{体重(g)}/\text{身高(cm)} \times 1000}$ 。内脏脂肪指数(VFI) = VAT 质量(睾周脂肪组织质量 + 肾周脂肪组织质量)/大鼠体重 × 100%。取部分新鲜皮下和睾周脂肪组织(0.5 cm × 0.5 cm × 0.5 cm),浸泡于 10% 中性甲醛中固定,HE 染色,Image-Pro Plus 7.0 software 图像分析系统测定脂肪细胞面积,每张连续切片随机选择 5 个 400 倍光镜视野,获取脂肪细胞平均面积,求 5 个视野的平均值。

1.5 实时 PCR 测定大鼠脂肪细胞因子的 mRNA 表达水平 提取大鼠皮下和睾周脂肪组织中总 RNA,实时 PCR(一步法)测定 PPAR γ 1 及 PPAR γ 2 的 mRNA 表达水平,比较各组间的表达差异及其部位

间的差异。引物由北京奥科生物技术公司合成。PPAR γ 1 上游引物:5'-CCT TTA CCA CGG TTG ATT TCT C -3',下游引物:5'-TCA GAA TAA TAA GGC GGG GAC G -3',退火温度为 59.3℃,长度 163 bp。PPAR γ 2 上游引物:5'-CAG GCA GAT TGT CAC GCA CG -3',下游引物:5'-CTT TGT CAG CGA GGA CTT TT -3',退火温度为 58.7℃,长度 135 bp。内参为 GAPDH,上游引物:5'-TAC CCA CGG CAA GTT CAA CG -3',下游引物:5'-CAC CAG CAT CAC CCC ATT TG -3',退火温度为 59.3℃,长度 122 bp。根据 QuantiFast SYBR Green RT-PCR Master (one step) 试剂盒要求,反应参数:50℃ 逆转录 10 min,PCR 反应首先 95℃ 预变性 5 min,继之以 40 个循环的 95℃ 变性 10 s、59~62℃ 退火 30 s 和 72℃ 延长 30 s。根据实时荧光定量 PCR 反应所获得的 Ct 值来决定基因表达水平,数据处理应用相对定量法,基因表达量以 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 的值进行统计。

1.6 统计学处理 所有数据处理采用 SPSS 13.0 统计软件包。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。为了排除血压因素对统计结果的影响,计量资料均数比较将收缩压和舒张压作为协变量进行协方差分析。各组间数据比较方差齐性检验,方差齐者两两比较使用 LSD 法,方差不齐者使用 Dunnett's T_3 法。皮下和睾周脂肪组织中 PPAR γ 表达量的比较采用独立样本 t 检验。PPAR γ 1、 γ 2 mRNA 的表达量与 HOMA-IR 采用 Spearman 秩相关分析。双侧检验 $P < 0.05$ 作为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 替米沙坦对 OLETF 大鼠生理、生化及糖、脂代谢的影响 干预 22 周后,O-P 组大鼠体重和 Lee 氏指数明显高于 O-T 组 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。然而,O-P 组的 VFI 与 O-C、O-T 组无统计学意义 ($P > 0.05$),而 O-T 组 VFI 却明显低于 O-C 组 ($P < 0.05$)。O-P 组和 O-T 组空腹血糖、LDL-C、总胆固醇、HOMA-IR 明显低于 O-C 组,而两组之间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。只有 O-P 组的甘油三酯与 O-C 组明显降低,而仅有替米沙坦明显下调血清 FFA 水平 ($P < 0.01$)。O-T 组收缩压及舒张压明显低于其他各组 ($P < 0.01$),见表 1。

2.2 替米沙坦对大鼠循环 PPAR γ 和脂肪组织 PPAR γ 1 和 PPAR γ 2 表达的影响 O-P 组 SAT PPAR γ 1 和 PPAR γ 2 的表达明显高于 O-C 组 ($P < 0.05$),且高于其他各组,但差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。与 O-C 组相比,O-T 组 SAT 中 PPAR γ 2 的表

达升高 ($P < 0.05$),而 O-P 组与 O-T 组之间无统计学差异 ($P > 0.05$)。O-T 组 VAT 中 PPAR γ 1 和 PPAR γ 2 的表达明显高于 O-C 组 ($P < 0.01$),但与 O-P 组之间的差异无统计学意义 ($P < 0.05$)。O-P 组与 O-T 组循环 PPAR γ 的表达也明显高于 O-C 组 ($F = 4.983$, P 均 < 0.01)。O-P 组 SAT 中 PPAR γ 2 mRNA 表达明显高于 VAT ($t = 2.256$, $P = 0.045$),见表 2。

2.3 HOMA-IR 与 PPAR γ 1 和 PPAR γ 2 mRNA 表达水平的相关性分析 Spearman 秩相关分析结果显示,HOMA-IR 与 VAT 中 PPAR γ 2 的 mRNA 表达水平呈负相关 ($\rho = -0.369$, $P = 0.021$),而与 VAT 中 PPAR γ 1、SAT 中 PPAR γ 1、PPAR γ 2 的 mRNA 表达均无相关性 ($P > 0.05$)。

2.4 替米沙坦对内脏脂肪组织中脂肪细胞面积的影响 与对照组比较,O-C 组、O-P 组、O-T 组脂肪细胞面积明显增大 ($P < 0.01$)。与 O-C 组比较,O-P 组及 O-T 组的脂肪细胞面积分别减小 58% 和 56% ($P < 0.01$),而 O-T 与 O-P 组之间脂肪细胞面积差异无统计学意义 ($P > 0.05$),见表 3。

3 讨论

脂肪组织不仅是机体重要的储能器官,而且是一个复杂的内分泌器官,通过分泌一系列的细胞因子和激素来调节机体的多种生理、病理过程。PPAR γ 是一种核激素受体,可分为 γ 1、 γ 2 和 γ 3 3 种亚型,在啮齿类动物中,PPAR γ 主要在脂肪组织中表达。PPAR γ 1 是 PPAR γ 的主要形式,表达范围较 PPAR γ 2 相对广泛,PPAR γ 2 则主要在脂肪组织中表达。在大鼠体内 PPAR γ 高表达于脂肪组织^[3]。PPAR γ 需要与配体结合并被激活,是调节前脂肪细胞分化的重要启动子。PPAR γ 激动剂噻唑烷二酮类作为传统胰岛素增敏剂,其所产生的增重、水肿、骨折、充血性心力衰竭等不良反应日趋显现,已被美国食品药品监督管理局要求附上警告说明。ARB 类药物对 T2DM 的预防作用已得到了多项临床和基础研究证实^[4-6]。替米沙坦在结构上以一个羧酸基团替代联苯四唑结构,这一化学结构上的改变使其片段具有了 PPAR γ 配体结构,可部分激活 PPAR γ 。研究表明,PPAR γ 1 和 PPAR γ 2 均能刺激脂肪细胞的分化,但在配体浓度比较低的情况下,PPAR γ 2 刺激脂肪组织成脂能力明显强于 PPAR γ 1^[7]。

本研究结果显示,替米沙坦和吡格列酮均明显上调循环中 PPAR γ 的表达。替米沙坦显著上调 VAT 中 PPAR γ 1 的表达,而吡格列酮显著上调 SAT

表 1 各组大鼠一般情况和生化指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (<i>n</i>)	体重 (g)	Lee 氏指数	VFI	FFA ($\mu\text{g/L}$)
对照组	12	536.25 \pm 33.992	337.25 \pm 18.117	3.28 \pm 1.196	2.53 \pm 1.588
O-C 组	10	591.90 \pm 91.204 ^a	340.40 \pm 9.427	8.57 \pm 2.362 ^b	5.31 \pm 1.839 ^b
O-P 组	8	812.63 \pm 61.089 ^b	360.76 \pm 10.926 ^{bd}	7.65 \pm 2.667 ^b	4.19 \pm 2.575
O-T 组	10	571.10 \pm 73.728 ^c	338.31 \pm 16.906 ^f	5.83 \pm 2.388 ^{ac}	2.85 \pm 0.681 ^d
<i>F</i> 值		12.581	4.610	7.833	5.069
<i>P</i> 值		0.000	0.001	0.000	0.001

组别	例数 (<i>n</i>)	FINS (mIU/L)	FPG (mmol/L)	HOMA-IR	TG (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)
对照组	12	15.30 \pm 4.081	5.83 \pm 0.68	4.04 \pm 1.434	1.30 \pm 0.898	2.23 \pm 0.624
O-C 组	10	25.96 \pm 9.494 ^b	15.40 \pm 7.11 ^b	17.75 \pm 10.091 ^b	1.71 \pm 0.442	2.11 \pm 0.713
O-P 组	8	18.98 \pm 6.229	6.48 \pm 0.45 ^d	5.50 \pm 1.987 ^d	0.99 \pm 0.226 ^e	1.84 \pm 0.811
O-T 组	10	20.88 \pm 10.584	9.98 \pm 5.85 ^c	10.04 \pm 8.582 ^{ac}	1.26 \pm 0.315	2.75 \pm 0.389 ^e
<i>F</i> 值		4.068	6.963	9.341	1.3831	2.026
<i>P</i> 值		0.003	0.000	0.000	0.250	0.091

组别	例数 (<i>n</i>)	LDL-C (mmol/L)	TC (mmol/L)	SBP (mm Hg)	DBP (mm Hg)
对照组	12	0.85 \pm 0.202	2.63 \pm 0.383	99.58 \pm 7.941	66.43 \pm 11.706
O-C 组	10	1.72 \pm 0.463 ^b	3.48 \pm 0.985 ^b	102.28 \pm 8.491	64.06 \pm 4.153
O-P 组	8	1.11 \pm 0.511 ^d	2.14 \pm 0.823 ^d	99.86 \pm 4.207	63.14 \pm 5.376
O-T 组	10	0.86 \pm 0.334 ^d	2.55 \pm 1.182 ^c	87.82 \pm 5.630 ^{bdf}	52.98 \pm 2.435 ^{bdf}
<i>F</i> 值		10.000	2.554	5.740	8.298
<i>P</i> 值		0.000	0.039	0.000	0.000

注:与对照组相比,^a $P < 0.05$,^b $P < 0.01$;与 O-C 组相比,^c $P < 0.05$,^d $P < 0.01$;与 O-P 组相比,^e $P < 0.05$,^f $P < 0.01$;1 mmHg=0.133 kPa;VFI:内脏脂肪指数;FINS:空腹胰岛素;FFA:游离脂肪酸;FPG:空腹血糖;HOMA-IR:稳态模型评估-胰岛素抵抗指数;TG:甘油三酯;HDL-C:高密度脂蛋白-胆固醇;LDL-C:低密度脂蛋白-胆固醇;TC:总胆固醇;SBP:舒张压;DBP:收缩压;O-C 组:无干预对照组;O-P 组:吡格列酮干预组;O-T 组:替米沙坦干预组

表 2 各组大鼠循环 PPAR γ 和脂肪组织 PPAR γ 1、PPAR γ 2 的表达($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (<i>n</i>)	PPAR γ 1 mRNA		PPAR γ 2 mRNA		血浆 PPAR γ ($\mu\text{g/L}$)
		SAT	VAT	SAT	VAT	
对照组	12	2.13 \pm 0.346	1.36 \pm 0.212	1.36 \pm 0.143	3.56 \pm 0.480	27.32 \pm 2.23
O-C 组	10	2.05 \pm 0.234	1.31 \pm 0.189	1.03 \pm 0.450	1.57 \pm 0.324	20.75 \pm 0.72 ^a
O-P 组	8	4.19 \pm 0.561 ^b	2.52 \pm 0.321	5.83 \pm 1.070 ^{ab}	3.51 \pm 0.506 ^d	30.05 \pm 4.61 ^c
O-T 组	10	3.02 \pm 0.135	3.61 \pm 0.257 ^c	4.52 \pm 0.987 ^b	7.22 \pm 1.481 ^c	29.44 \pm 2.45 ^c
<i>F</i> 值		1.092	3.656	2.969	2.281	4.983
<i>P</i> 值		0.384	0.010	0.028	0.071	0.001

注:同一部位的脂肪组织相比较,与对照组相比,^a $P < 0.01$;与 O-C 组相比,^b $P < 0.05$,^c $P < 0.01$;同一干预措施,与 SAT 比较,^d $P < 0.05$;PPAR γ :过氧化物酶体增殖物活化受体 γ ;SAT:皮下脂肪组织;VAT:内脏脂肪组织;O-C 组:无干预对照组;O-P 组:吡格列酮干预组;O-T 组:替米沙坦干预组

表 3 替米沙坦对大鼠内脏脂肪细胞面积的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	例数(<i>n</i>)	细胞面积(μm^2)
对照组	12	1 870.11 \pm 294.78
O-C 组	10	5 530.88 \pm 410.34 ^b
O-P 组	8	2 310.61 \pm 91.57 ^{ad}
O-T 组	10	2 418.06 \pm 46.81 ^{bd}
<i>F</i> 值		137.106
<i>P</i> 值		0.000

注:与对照组相比,^a*P* < 0.05,^b*P* < 0.01;与 O-C 组相比,^d*P* < 0.01;O-C 组:无干预对照组;O-P 组:吡格列酮干预组;O-T 组:替米沙坦干预组

中 PPAR γ 1 的表达。替米沙坦使 VAT 和 SAT 中 PPAR γ 2 的表达均显著上调,而吡格列酮仅明显上调 SAT 中 PPAR γ 2 的表达。相关分析显示,VAT 而非 SAT 中 PPAR γ 2 的 mRNA 表达水平与 HOMA-IR 呈负相关($\rho = -0.369, P = 0.021$),提示 PPAR γ 1 的 mRNA 表达水平并不依赖于胰岛素抵抗。且吡格列酮处理后大鼠 SAT 中 PPAR γ 2 mRNA 表达水平高于 VAT,提示 PPAR γ 2 mRNA 在脂肪组织中的表达在肥胖和 T2DM 病理生理中发挥重要作用。Schupp 等^[8]报道,替米沙坦可以呈剂量依赖性地上调 PPAR γ 调节的相关蛋白表达,如脂肪酸结合蛋白-4、胰岛素受体以及葡萄糖转运蛋白 4,从而提高胰岛素敏感性。有研究表明替米沙坦在血管紧张素 II 受体 1 型缺乏的 PC12W 细胞中仍能激动 PPAR γ ,说明替米沙坦对 PPAR γ 的激动作用并不依赖于血管紧张素 II 受体 1 型^[9]。

研究证实,肥胖时,脂肪细胞数目增加、体积增大,导致巨噬细胞浸润增加以及前炎性细胞因子(单核细胞趋化蛋白-1、肿瘤坏死因子- α 等)产生,后者可进一步导致局部炎症反应和胰岛素抵抗^[10]。同时,脂肪组织中甘油三酯分解为 FFA 和甘油并释放入血,内脏脂肪较之皮下更易分解,使得循环 FFA 浓度升高,后者是导致肝脏胰岛素抵抗的重要因素。PPAR γ 的激活一方面促进前脂肪细胞的分化,使体积小的胰岛素敏感的脂肪细胞增加,而大体积的胰岛素抵抗的脂肪细胞减少,从而提高了脂肪组织的胰岛素敏感性。另一方面抑制脂肪细胞的肥大,继发性减少炎症因子的分泌。大多数脂肪细胞因子的分泌量与脂肪细胞的大小相关,在同等肥胖的人群中,大脂肪细胞中瘦素 mRNA 的表达明显高于小脂肪细胞^[11]。脂联素、白细胞介素-6 的分泌也与脂肪细胞的大小相关^[12]。本研究结果显示,吡格列酮和替米沙坦均使内脏脂肪细胞平均面积减小,体积小

的胰岛素敏感的脂肪细胞增加,这可能与其 PPAR γ 的激活作用相关,提示替米沙坦可通过部分激活 PPAR γ 活性,增加 PPAR γ 的表达,诱导脂肪细胞分化,改善胰岛素抵抗。

白色脂肪组织分为 SAT 和 VAT,两者在肥胖、炎症反应和 T2DM 的病理生理上都存在着差异,这种差异可能是由两个部位脂肪组织来源于干细胞的遗传特性不同决定的^[13]。本课题组前期研究发现替米沙坦可上调大鼠血清 VAT 中脂联素的表达^[14]。推测这与替米沙坦具有部分的 PPAR γ 激动剂活性密切相关,即替米沙坦与 PPAR γ 结合后,可选择性的调节靶基因如 AP2、CD36 的表达,使脂联素的表达上调^[15]。本研究结果显示,替米沙坦对 VAT 中 PPAR γ 2 表达的调控作用更具优势。替米沙坦对 VAT 的特殊作用可能改变其局部的微环境,通过激活脂肪组织中 PPAR γ 的活性,提高胰岛素敏感性,避免其释放大量的 FFAs 通过门脉系统进入肝脏和外周循环,从而缓解全身胰岛素抵抗状态。

近来研究表明,PPAR γ 还是巨噬细胞表型转化的重要调节因子,即由前炎症因子 M1 型转变为抗炎的 M2 型^[16]。替米沙坦能够通过激活 PPAR γ 来抑制巨噬细胞中单核细胞趋化蛋白-1 的表达,从而抑制巨噬细胞的增殖^[17]。研究发现,替米沙坦可以降低高脂喂养的 C57BL/6 小鼠 VAT 中 M1 巨噬细胞数量,上调 M2 相关标志物的表达(如 CD163、CD209 等),通过调节高脂饲养小鼠脂肪组织中 M2 型巨噬细胞的极化状态,改善胰岛素敏感性^[18]。

综上所述,替米沙坦改善自发 T2DM 大鼠胰岛素敏感性,与其 PPAR γ 部分激动剂的作用密切相关,并存在一定的部分差异性,PPAR γ 2 在肥胖和 T2DM 病理生理中发挥重要作用。本研究为预防早期糖尿病使用 ARB 类药物提供了一定的分子基础,而替米沙坦提高胰岛素敏感性的具体机制尚未完全阐明,还需进一步深入研究。

参 考 文 献

[1] Ruiz J. The DREAM of diabetes prevention[J]. Rev Med Suisse, 2007,3(94):132,134-136.

[2] Kawano K, Hirashima T, Mori S, et al. Spontaneous long-term hyperglycemic rat with diabetic complications. Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty (OLETF) strain[J]. Diabetes, 1992,41(11): 1422-1428.

[3] Braissant O, Fufelle F, Scotto C, et al. Differential expression of peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs): tissue dis-

- tribution of PPAR- α , - β , and - γ in the adult rat[J]. Endocrinology, 1996, 137(1):354-366.
- [4] Okin PM, Devereux RB, Harris KE, et al. LIFE Study Investigators. In-treatment resolution or absence of electrocardiographic left ventricular hypertrophy is associated with decreased incidence of new-onset diabetes mellitus in hypertensive patients; the Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) Study [J]. Hypertension, 2007, 50(5):984-990.
- [5] Aksnes TA, Kjeldsen SE, Rostrup M, et al. Impact of new-onset diabetes mellitus on cardiac outcomes in the Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation (VALUE) trial population [J]. Hypertension, 2007, 50(3):467-473.
- [6] Macdonald MR, Petrie MC, Varyani F, et al. Impact of diabetes on outcomes in patients with low and preserved ejection fraction heart failure; an analysis of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme[J]. Eur Heart J, 2008, 29(11):1377-1385.
- [7] Furukawa H, Mawatari K, Koyama K, et al. Telmisartan increases localization of glucose transporter 4 to the plasma membrane and increases glucose uptake via peroxisome proliferator-activated receptor γ in 3T3-L1 adipocytes[J]. Eur J Pharmacol, 2011, 660(2/3):485-491.
- [8] Schupp M, Janke J, Clasen R, et al. Angiotensin type 1 receptor blockers induce peroxisome proliferator-activated receptor- γ activity[J]. Circulation, 2004, 109(17):2054-2057.
- [9] Chen X, Hess S. Adipose proteome analysis: focus on mediators of insulin resistance [J]. Expert Rev Proteomics, 2008, 5(6):827-839.
- [10] Drolet R, Richard C, Sniderman AD, et al. Hypertrophy and hyperplasia of abdominal adipose tissues in women[J]. Int J Obes (Lond), 2008, 32(2):283-291.
- [11] Sopasakis VR, Sandqvist M, Gustafson B, et al. High local concentrations and effects on differentiation implicate interleukin-6 as a paracrine regulator[J]. Obes Res, 2004, 12(3):454-460.
- [12] Perrini S, Ficarella R, Picardi E, et al. Differences in gene expression and cytokine release profiles highlight the heterogeneity of distinct subsets of adipose tissue-derived stem cells in the subcutaneous and visceral adipose tissue in humans[J]. PLoS One, 2013, 8(3):e57892.
- [13] 雒琰, 赵紫琴, 田凤石, 等. 替米沙坦上调内脏脂肪组织的脂联素表达并改善胰岛素抵抗[J]. 中华糖尿病杂志, 2013, 5(7):418-424.
- [14] Iwaki M, Matsuda M, Maeda N, et al. Intuction of adiponectin fat-derived antidiabetic and antiatherogenic factor, by nuclear receptors[J]. Diabetes, 2003, 52(6):1655-1663.
- [15] Spencer M, Yang L, Adu A, et al. Pioglitazone treatment reduces adipose tissue inflammation through reduction of mast cell and macrophage number and by improving vascularity[J]. PLoS One, 2014, 9(7):e102190.
- [16] Macias-Gonzalez M, Moreno-Santos I, García-Almeida JM, et al. PPAR γ 2 protects against obesity by means of a mechanism that mediates insulin resistance [J]. Eur J Clin Invest, 2009, 39(11):972-979.
- [17] Matsumura T, Kinoshita H, Ishii N, et al. Telmisartan exerts anti-atherosclerotic effects by activating peroxisome proliferator-activated receptor- γ in macrophages [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2011, 31(6):1268-1275.
- [18] Fujisaka S, Usui I, Kanatani Y, et al. Telmisartan improves insulin resistance and modulates adipose tissue macrophage polarization in high-fat-fed mice [J]. Endocrinology, 2011, 152(5):1789-1799.

(收稿日期:2014-09-05)

• 消息 •

2015 年第 1 期部分文题介绍

1. CD40-1C > T 多态性(rs1883832)与粤西汉族人 Graves 病的关系 2. GLP-1 分泌的影响因素及调节机制 3. 自噬与胰岛 B 细胞功能及 2 型糖尿病的研究进展 4. 自噬与甲状腺癌关系的研究进展 5. 甲状腺癌与桥本甲状腺炎相关性探讨 6. 1 型糖尿病青少年儿童心理行为问题研究进展 7. 肠道菌群与 2 型糖尿病 8. 幽门螺旋杆菌感染与糖尿病血管病变 9. 男性迟发型性腺功能减退的识别与治疗 10. 内分泌疾病的神经肌肉表现 11. 不同放射性活度¹³¹I清除分化型甲状腺癌患者残留甲状腺的 Meta 分析

本刊编辑部