

## 罗格列酮改善肾大部切除大鼠左心室肥厚

陈怡<sup>1</sup>, 万建新<sup>1</sup>, 吴可贵<sup>2</sup>, 许昌声<sup>2</sup>

(1. 福建医科大学附属第一医院肾内科, 2. 福建省高血压研究所, 福建省福州市 350005)

[关键词] 罗格列酮; 肾大部切除; 左心室肥厚

[摘要] 目的 观察罗格列酮对肾大部切除大鼠左心室肥厚的影响。方法 将大鼠随机分为假手术组、肾大部切除组、小剂量罗格列酮组 [肾大部切除加 5 mg/(kg·d) 罗格列酮治疗] 和大剂量罗格列酮组 [肾大部切除加 15 mg/(kg·d) 罗格列酮治疗]。8 周后观察大鼠血压、尿蛋白、血尿素氮、肌酐, 并用放射免疫法测定血清血管紧张素 II、内皮素, 测量大鼠左心室质量/体重, 天狼星红染色测量心肌胶原纤维含量。结果 罗格列酮能降低肾大部切除大鼠血压 ( $P < 0.01$ )、尿蛋白、血尿素氮和肌酐 ( $P < 0.01$  或  $0.05$ )。与肾大部切除组比较, 罗格列酮治疗组血清血管紧张素 II、内皮素均明显降低, 差异有显著性 ( $P < 0.05$ )。与假手术组相比, 肾大部切除组大鼠左心室质量/体重明显升高 ( $P < 0.05$ ), 罗格列酮治疗组大鼠左心室质量/体重较肾大部切除组有所降低, 以大剂量罗格列酮组为明显 ( $P < 0.01$ )。肾大部切除组可见心肌组织大量胶原纤维沉积, 用药后病变减轻, 其中大剂量罗格列酮组心肌组织胶原纤维沉积明显减少 ( $P < 0.01$ )。结论 罗格列酮可降低肾大部切除大鼠的血压; 降低尿蛋白和改善肾功能; 并可能通过降低血清血管紧张素 II、内皮素水平改善大鼠左心室肥厚。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

### The Effects of Rosiglitazone on Left Ventricular Hypertrophy in 5/6 Nephrectomized Rats

CHEN Yi<sup>1</sup>, WAN Jian-Xin<sup>1</sup>, WU Ke-Gui<sup>2</sup>, and XU Chang-Sheng<sup>2</sup>

(1. Department of Nephrology, the First Affiliated Hospital of Fujian Medical University; 2. Fujian Hypertension Research Institute, Fuzhou, Fujian 350005, China)

[KEY WORDS] Rosiglitazone; Subtotal Nephrectomy; Left Ventricular Hypertrophy

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the effects of rosiglitazone on left ventricular hypertrophy in 5/6 nephrectomized rats. **Methods** Chronic renal failure of rats was induced by 5/6 nephrectomy. Then the inhibiting development of left ventricular hypertrophy (LVH) mechanism of the rats was explored by observing the nephrectomized rats which were randomly allocated into four groups: XL group (rosiglitazone treatment, 5 mg/(kg·d)), DL group (rosiglitazone treatment, 15 mg/(kg·d)), model group and sham group, in which the rats with sham operation served as control. 5 mg/kg rosiglitazone, 15 mg/kg rosiglitazone were respectively delivered daily via gavage for a period of eight weeks. The urinary protein, blood urea nitrogen (BUN), serum creatinine (Scr), blood pressure (BP), angiotensin II (AngII), endothelin (ET), body weight (BW), left ventricular weight (LVW) and LVW/BW were measured at the end of the study. Left ventricular hypertrophy was accessed by pathological analysis, and myocardium collagen fibers were stained with Picric acid-Sirius red.

**Results** Compared with model group, the blood pressure of rats in XL group and DL group substantially decreased ( $P < 0.01$ ). So was the case with 24 hours urinary protein, Scr, BUN and plasma AngII, ET. Compared with sham group, the ratio of left ventricle weight to body weight as well as collagen expressions of the left ventricular myocardium in the model group significantly increased ( $P < 0.05$ ). Compared with model group, the above parameters in DL group significantly decreased ( $P < 0.01$ ). **Conclusion** Rosiglitazone can obviously lower the blood pressure, reduce 24 hours urinary protein, BUN, Scr and recover renal historical damage, regress left ventricular hypertrophy, attenuate remodeling of myocardial collagen network in rats with chronic renal failure. The effect of rosiglitazone is possibly mediated by AngII and ET.

[收稿日期] 2011-04-01

[基金项目] 福建省教育厅科研基金资助项目 (JA08091)

[作者简介] 陈怡, 硕士, 副主任医师, 研究方向为慢性肾脏病防治, E-mail 为 chinaalec@tom.com。通讯作者万建新, 博士, 主任医师, 教授, 硕士研究生导师, 研究方向为肾脏纤维化, E-mail 为 wanjx@263.net。吴可贵, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为高血压病的防治。

流行病学调查提示慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD) 发病率明显上升。CKD 不仅自身疾病进展可导致患者进入终末期肾脏病, 而且可导致心脑血管疾病的高发病率和高病死率。近年来, 过氧化体增殖物激活型受体 (PPAR) 及其配体在疾病发病和治疗中的作用日益受到重视, 如提高组织对胰岛素敏感性、抗高血压、抗炎症、抗肿瘤细胞增殖、抗动脉粥样硬化、治疗糖尿病肾病等<sup>[1]</sup>。罗格列酮属于 PPAR $\gamma$  激动剂, 现广泛用于糖尿病的治疗, 同时罗格列酮在原发肾小球疾病中的应用也受到日益关注, 但目前罗格列酮对终末期肾脏病所致心血管疾病的影响的相关研究很少, 本研究旨在观察罗格列酮对肾大部切除大鼠 (慢性肾功能衰竭大鼠模型) 左心室肥厚的影响, 并探讨其可能的机制。

## 1 材料与方法

### 1.1 动物分组与处理方法

雄性 SD 大鼠 32 只, 体重 200 ~ 230 g (购自福建医科大学实验动物中心), 其中 24 只大鼠为手术组, 另 8 只大鼠为假手术组 ( $n=8$ )。手术后 3 天再将手术组大鼠 24 只随机分成 3 组: 肾大部切除组 ( $n=8$ )、小剂量罗格列酮组 ( $n=8$ ) [给予 5 mg/(kg·d) 罗格列酮 (葛兰素史克公司生产) 灌胃] 和大剂量罗格列酮组 ( $n=8$ ) [给予 15 mg/(kg·d) 罗格列酮灌胃]。假手术组和肾大部切除组每日予等量自来水灌胃, 自由饮水和进食。各药物治疗组每 2 周称重后调整实际用药量。8 周后, 将所有大鼠置于代谢笼中, 收集 24 h 尿液, 以备测 24 h 尿蛋白定量, 然后将大鼠称重, 血压测定后以断头法处死动物, 沿大鼠腹腔正中中线剪开, 迅速经腹主动脉插管采集血标本。开胸取心脏, 沿房室环剪去心房及右心室游离壁, 滤纸吸干后用电子天平称取左心室 (包括室间隔) 质量 (LVW), 并与体重 (BW) 相除计算左心室质量指数 (LVMI = LVW/BW), 以反映左心室肥厚程度。取部分左心室左冠状面中部心肌组织置于 10% 中性福尔马林以便制作石蜡切片, 其余心肌组织直接置于液氮中, 冻透后再转入 -70℃ 冰箱中保存备用。

### 1.2 肾大部切除术

用 2% 戊巴比妥钠 (40 mg/kg) 经腹腔注射麻醉大鼠后, 将其置于温暖手术台, 经侧腹部切口, 暴露左侧肾脏, 分离肾动脉及其分支, 结扎其中的左上支和中支并剪断, 使左肾梗死约 2/3, 3 天后再将大鼠右肾摘除; 假手术组则仅分离肾动脉及其分支, 不予结扎。

### 1.3 血压测定

治疗 8 周后, 采用 RBP-III 型电脑大鼠血压心率测定仪 (中日友好医院研制), 在大鼠清醒状态下间接测定尾动脉收缩压。隔日于福建省医学科学研究所采用生理多导仪测定大鼠动脉血压: 将大鼠用 2% 戊巴比妥钠 (40 mg/kg) 经腹腔注射麻醉后行左颈总动脉插管, 经压力传感器并由生理多导仪测定大鼠动脉血压 (收缩压、舒张压)、心率。

### 1.4 生物化学指标检测

采用全自动生化分析仪 (OLYMPUS2700) 测定空腹血糖、血尿素氮 (BUN)、肌酐 (Scr)、血谷丙转氨酶 (ALT)、血谷草转氨酶 (AST) 等指标。邻苯三酚红比色法测尿蛋白。

### 1.5 放射免疫检测

采用放射免疫法检测血清血管紧张素 II (Ang II)、内皮素 (ET)。试剂盒购自北京北方生物技术研究所。

### 1.6 心脏病理检查

取 10% 中性福尔马林溶液固定的心肌标本按常规石蜡包埋, 将心肌组织蜡块切成 4  $\mu$ m 切片, 行 HE 染色及苦味酸-天狼猩红染色, 观察心肌的病理组织学形态。苦味酸天狼猩红染色后, 在普通光学显微镜下观察心肌组织胶原纤维的表达情况 (显微镜下心肌组织呈黄色, 胶原呈红色)。每个标本随机选取 5 个不同视野, 用北航医学图像管理系统 Motic Images Advanced 图像分析系统测量组织切片的胶原容积分数 (collagen volume fraction, CVF)。CVF 为某视野中结缔组织面积与该视野中结缔组织和心肌组织面积总和之比。

### 1.7 统计学处理

数据用 SPSS11.0 统计软件进行分析。计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间比较采用方差分析。

## 2 结果

### 2.1 罗格列酮对大鼠血压的影响

肾大部切除术后 8 周, 各手术组大鼠血压较假手术组明显升高 ( $P < 0.01$ )。尾测法和颈总动脉插管法所测大鼠收缩压均显示, 罗格列酮治疗组收缩压较肾大部切除组降低 ( $P < 0.01$ ), 大剂量罗格列酮组降压效果更为明显。颈总动脉插管法所测大鼠舒张压显示, 罗格列酮治疗组舒张压较肾大部切除组有所降低, 以大剂量罗格列酮组为明显 ( $P < 0.01$ ; 表 1)。尾测法和颈总动脉插管法所测大鼠收缩压差异无显著性 ( $P > 0.05$ )。

表 1. 各组大鼠血压值比较 (mmHg,  $n=8$ )**Table 1. Blood pressure of rats in different groups**

分 组	收缩压(尾测法)	收缩压(颈总动脉插管法)	舒张压(颈总动脉插管法)
假手术组	126.67 ± 8.50	145.96 ± 11.58	119.85 ± 4.69
肾大部切除组	182.17 ± 10.78 <sup>a</sup>	202.85 ± 12.97 <sup>a</sup>	155.21 ± 10.71 <sup>a</sup>
小剂量罗格列酮组	155.08 ± 22.77 <sup>ab</sup>	182.76 ± 5.72 <sup>ab</sup>	147.63 ± 8.73 <sup>a</sup>
大剂量罗格列酮组	148.33 ± 12.01 <sup>abc</sup>	166.07 ± 1.76 <sup>abc</sup>	134.68 ± 6.19 <sup>abc</sup>

a 为  $P < 0.01$ , 与假手术组比较; b 为  $P < 0.01$ , 与肾大部切除组比较; c 为  $P < 0.05$ , 与小剂量罗格列酮组比较。

## 2.2 罗格列酮对大鼠肾功能、血糖和血谷丙转氨酶、谷草转氨酶的影响

肾大部切除术后 8 周, 各手术组大鼠血 BUN、Scr 较假手术组明显升高 ( $P < 0.01$ )。罗格列酮治疗组血 BUN 较肾大部切除组明显降低 ( $P < 0.01$ )。罗格列酮治疗组血 Scr 较肾大部切除组有所降低, 以大剂

量罗格列酮治疗组为明显 ( $P < 0.01$ )。各手术组大鼠空腹血糖无明显改变 ( $P > 0.05$ )。肾大部切除术后 8 周, 各手术组大鼠 24 h 尿蛋白量较假手术组明显升高 ( $P < 0.01$ )。罗格列酮治疗组 24 h 尿蛋白量较肾大部切除组有明显降低 ( $P < 0.05$ )。各组间血 ALT、AST 的改变无统计学意义 (表 2)。

表 2. 罗格列酮对大鼠肝、肾功能、蛋白尿和血糖的影响 ( $n=8$ )**Table 2. Effects of rosiglitazone on urinary protein, BUN, Scr, Glu, AST, ALT of rats in different groups**

分 组	BUN (mmol/L)	Scr ( $\mu$ mol/L)	血糖 (mmol/L)	尿蛋白 (g/24 h)	AST (mmol/L)	ALT (mmol/L)
假手术组	4.31 ± 0.59	20.00 ± 5.78	4.26 ± 0.45	2.83 ± 1.63	252.00 ± 53.93	50.50 ± 6.68
肾大部切除组	13.39 ± 2.18 <sup>a</sup>	59.85 ± 9.19 <sup>a</sup>	4.13 ± 0.31	31.63 ± 16.93 <sup>a</sup>	222.67 ± 30.04	43.67 ± 6.59
小剂量罗格列酮组	9.07 ± 1.40 <sup>ab</sup>	55.47 ± 5.80 <sup>a</sup>	4.18 ± 0.49	18.39 ± 4.99 <sup>ab</sup>	270.17 ± 34.89	46.36 ± 8.75
大剂量罗格列酮组	8.87 ± 1.61 <sup>ab</sup>	43.95 ± 10.49 <sup>abc</sup>	4.58 ± 0.33	15.73 ± 8.06 <sup>ab</sup>	230.50 ± 55.36	50.83 ± 8.70

a 为  $P < 0.01$ , 与假手术组比较; b 为  $P < 0.01$ , 与肾大部切除组比较; c 为  $P < 0.05$ , 与小剂量罗格列酮组比较。

## 2.3 罗格列酮对大鼠血清血管紧张素 II、内皮素和左心室质量的影响

肾大部切除术后 8 周, 各手术组大鼠血清 Ang II、内皮素较假手术组明显升高 ( $P < 0.01$ )。罗格列酮治疗组血清 Ang II 较肾大部切除组均有明显降低 ( $P < 0.01$ )。罗格列酮治疗组血清内皮素较肾大部切除组有明显降低 ( $P < 0.01$ ), 以大剂量罗格列酮组为明显 (表 3)。肾大部切除术后 8 周, 各手术组大鼠 LVW/BW 较假手术组明显升高 ( $P < 0.01$ ); 罗格列酮治疗组 LVW/BW 较肾大部切除组有明显降低 ( $P < 0.05$ ; 表 4)。

## 2.4 心肌 HE 染色、左心室胶原特异染色及胶原容积分数定量分析

心肌 HE 染色显示肾大部切除组心肌组织受损, 心肌细胞呈广泛的水肿和空泡变性, 部分肌原纤维溶解, 心肌纤维断裂, 心肌细胞间隙明显增宽; 假手术组肌纤维排列整齐, 无心肌纤维的破坏, 胞质

丰富均匀, 可见横纹, 细胞间隙正常, 而小剂量罗格列酮组和大剂量罗格列酮组部分逆转其病理损害, 以大剂量罗格列酮组为明显 (图 1)。

表 3. 罗格列酮对大鼠血浆血管紧张素 II、内皮素的影响 ( $n=8$ )**Table 3. Effects of rosiglitazone on angiotensin II, endothelin of rats in different groups**

分 组	Ang II (ng/L)	内皮素 ( $\mu$ g/L)
假手术组	713.59 ± 160.78	192.59 ± 45.29
肾大部切除组	2022.21 ± 487.69 <sup>a</sup>	360.94 ± 80.26 <sup>a</sup>
小剂量罗格列酮组	1189.62 ± 215.22 <sup>ac</sup>	279.71 ± 34.41 <sup>ab</sup>
大剂量罗格列酮组	854.05 ± 215.22 <sup>ac</sup>	204.83 ± 32.72 <sup>acd</sup>

a 为  $P < 0.01$ , 与假手术组比较; b 为  $P < 0.05$ , c 为  $P < 0.01$ , 与肾大部切除组比较; d 为  $P < 0.05$ , 与小剂量罗格列酮组比较。

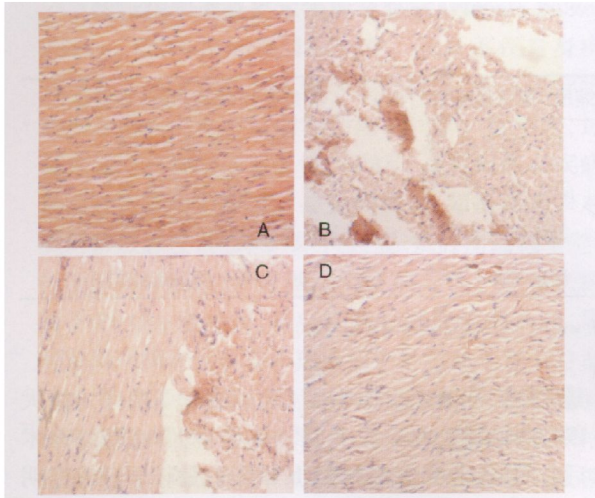


图1. 大鼠心肌 HE 染色 ( $\times 100$ ) A 为假手术组, B 为肾大部切除组, C 为小剂量罗格列酮组, D 为大剂量罗格列酮组。

Figure 1. Myocardium of rats in different groups, stained with HE

苦味酸天狼星红染色显示肾大部切除组左心室胶原明显增多, 心肌间质明显纤维化。肾大部切除组 CVF 较假手术组明显增加 ( $P < 0.01$ ), 而大剂量罗格列酮组心肌纤维化程度明显减轻, CVF 较肾大部切除组明显降低 ( $P < 0.05$ ), 与小剂量罗格列酮组相比, 心肌纤维化程度有所减轻, CVF 较小剂量罗格列酮组降低 ( $P < 0.05$ ; 表 4 和图 2)。

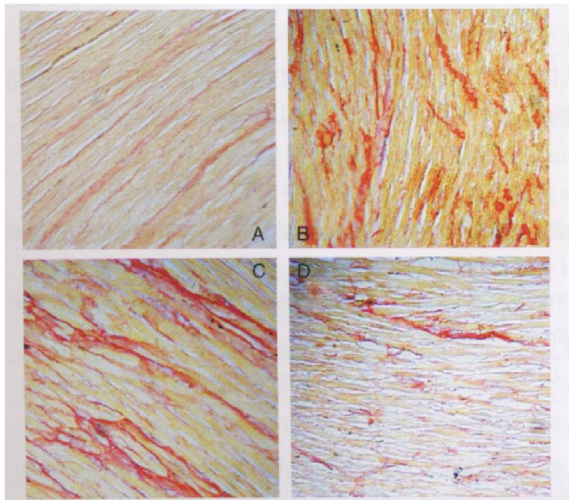


图2. 大鼠心肌天狼星红染色 ( $\times 200$ ) A 为假手术组, B 为肾大部切除组, C 为小剂量罗格列酮组, D 为大剂量罗格列酮组。

Figure 2. Myocardium collagen fibers of rats in different groups, stained with Picric acid-Sirius red

表 4. 罗格列酮对大鼠左心室质量和胶原容积分数的影响 ( $n = 8$ )

Table 4. Effects of rosiglitazone on left ventricular weight/body weight, collagen volume fraction of rats in different groups

分 组	LVW/BW (g/g)	CVF
假手术组	0.186 $\pm$ 0.0183	10.99% $\pm$ 4.15%
肾大部切除组	0.266 $\pm$ 0.034 <sup>b</sup>	29.37% $\pm$ 5.79% <sup>b</sup>
小剂量罗格列酮组	0.251 $\pm$ 0.024 <sup>a</sup>	23.51% $\pm$ 6.21%
大剂量罗格列酮组	0.229 $\pm$ 0.026 <sup>c</sup>	19.12% $\pm$ 4.03% <sup>cd</sup>

a 为  $P < 0.05$ , b 为  $P < 0.01$ , 与假手术组比较; c 为  $P < 0.05$ , 与肾大部切除组比较; d 为  $P < 0.05$ , 与小剂量罗格列酮组比较。

### 3 讨 论

心血管病变是 CKD 的常见并发症, 是终末期肾病 (ESRD) 患者的首位死因, 它已成为 CKD 治疗中最大的难题<sup>[2]</sup>。近年的研究发现 PPAR $\gamma$  激动剂罗格列酮可抑制高血压所致自发性高血压大鼠 (SHR) 心肌胶原纤维增殖, 保护心肌细胞线粒体免于受损, 逆转左心室重构<sup>[3]</sup>。但有关罗格列酮对 CKD 所致的心脏及血管病变的影响的相关研究很少。

我们既往的研究证实, 罗格列酮能显著降低慢性肾功能衰竭大鼠的血压<sup>[4]</sup>。本实验发现, 大鼠在 5/6 肾大部切除术后 8 周血清 Ang II、内皮素水平显著升高, 而罗格列酮能显著降低慢性肾功能衰竭大鼠的血清 Ang II、内皮素水平。同时发现, 大鼠 5/6 肾切除 8 周后, 心脏的病变明显, 表现为心脏质量、心脏质量指数、左心室质量及左心室质量指数均明显增加, 肌纤维排列紊乱、间质增生, 心肌细胞肥大, 心肌组织胶原纤维沉积增加, 部分心肌出现纤维化。而罗格列酮能显著改善慢性肾功能衰竭大鼠的心脏质量、心脏质量指数、左心室质量及左心室质量指数, 抑制心肌组织胶原纤维沉积, 改善心肌纤维化。有研究证实, 肾脏是内皮素 1 (ET-1) 主要代谢部位, 肾功能损害时清除减少、半衰期延长, 血浆水平增高, 导致高血压<sup>[5]</sup>。越来越多的证据显示, 慢性肾功能不全伴有高血压的患者血浆内皮素水平较健康人明显升高, 慢性肾功能不全时肾脏 ET-1 mRNA 表达增强<sup>[6]</sup>, 内皮素为体内迄今所知最强的血管收缩剂, 同时具有强大的促细胞有丝分裂作用, 诱导心脏胶原合成。Hoche 等<sup>[7]</sup>发现, 肾性高血压模型大鼠伴随心肌肥厚及纤维化, ET-1 及其两个亚型 ET<sub>A</sub>、ET<sub>B</sub> 受体表达明显升高, 后用内皮素受体阻滞剂能

以非血压依赖方式逆转左心室纤维化及心脏内动脉肥厚,ETa 受体阻滞剂能完全逆转心脏内动脉肥厚,而 ETb 受体阻滞剂将左心室纤维化降至基础水平。动物体外实验亦提示罗格列酮可能是通过激动 PPAR $\gamma$  途径部分抑制了 ET-1 诱导的心肌肥大<sup>[8]</sup>。我们的研究也提示罗格列酮可能是通过抑制了内皮素降低血压,从而改善心肌肥大。

Ang II 可使心肌间质胶原合成增加,同时可以降低胶原酶活性,影响胶原的清除,导致心肌细胞外基质成份的改变及心肌间质纤维化。Diep 等<sup>[9]</sup> 报告雄性 SD 大鼠皮下静脉注射 Ang II,同时喂饲吡格列酮或罗格列酮,经过 7 天处理后,与对照组相比,吡格列酮及罗格列酮可消除由 Ang II 引起的收缩压升高。其机制为 Ang II 可引起血管 DNA 合成,Ang II 的 I 型受体、内皮细胞黏附分子以及 NF2KB 等表达增强,PPAR $\gamma$  激动剂可阻止其表达,并能降低血压以及减慢高血压的进展,纠正血管壁结构的异常,并改善内皮功能。Sugawara 等<sup>[10]</sup> 研究了 PPAR $\gamma$  对大鼠血管平滑肌细胞 AT1 受体表达的影响发现 PPAR $\gamma$  配体在 mRNA 和蛋白两个水平上明显抑制内源性 AT1 受体表达,同时 AT1 受体 mRNA 稳定性未受影响,因此 PPAR $\gamma$  配体可能通过抑制 AT1 受体表达抑制 Ang II 诱导的细胞生长和血管平滑肌细胞肥厚以抗高血压,且呈剂量-效应依赖关系。Shio-mi 等<sup>[11]</sup> 研究推测 PPAR $\gamma$  激动药罗格列酮可能在基因水平抑制血管紧张素转化酶基因的表达,进而抑制血管紧张素转化酶活性而抑制心肌局部 Ang II。我们的研究也提示罗格列酮可能通过抑制 Ang II,减轻心肌间质胶原合成,改善心肌间质纤维化,从而改善心肌肥大。

最近由 Nissen 和 Wolski 发表的一项荟萃分析指出,罗格列酮与增加心肌梗死发病危险相关,也同时影响到并发心血管事件的死亡率上升( $P < 0.05$ )<sup>[12]</sup>。近年来动物实验发现罗格列酮能够抑制缺血/再灌注损伤(I/R)时心肌局部 Ang II 及醛固酮水平,缩小 I/R 损伤后心肌梗死面积及心肌肿胀度<sup>[13]</sup>。PPAR $\gamma$  激动剂在抗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<sup>[14,15]</sup>。我们的研究也提示罗格列酮能改善肾大部切除大鼠左心室肥厚。我们既往的研究提示<sup>[16,17]</sup>,罗格列酮可通过抑制残肾组织单核细胞趋化蛋白(MCP-1)和转化生长因子 $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$ )的表达,减少肾脏胶原纤维沉着和纤连蛋白(FN)的表达;减少肾脏基质金属蛋白酶 9(MMP-9)的表达,增加基质金属蛋白酶 2(MMP-2),减少细胞外基质

(ECM)蓄积,改善肾功能及肾脏病理损害。我们推测,随着肾功能的改善,肾大部切除大鼠左心室肥厚也得到改善。一项直接检验心血管安全性的研究——RECORD,为期 5 年,纳入了近 4500 例糖尿病患者,随机分组,给予包含或不包含罗格列酮的治疗。结果显示,与不服用罗格列酮者相比,服用罗格列酮者心血管疾病死亡或住院风险并未升高<sup>[18]</sup>。鉴于迄今缺乏一致性的研究结论,美国心脏协会(AHA)和美国心脏病学会(ACC)明确认为,评价这两种药物(罗格列酮或吡咯列酮)对于缺血性心脏病影响到随机的临床试验仍存在不足,并呼吁更多相关临床对照研究<sup>[19]</sup>。

综上所述,罗格列酮降低慢性肾功能衰竭大鼠肾性高血压,改善其左心室肥厚及抑制心肌组织胶原纤维沉积、减轻心肌纤维化的效应可能是由内皮素、肾素-血管紧张素-醛固酮系统机制介导的。但罗格列酮的心脏保护作用不仅仅与降低血压有关,可能存在罗格列酮非降压及非内皮素、肾素-血管紧张素-醛固酮系统机制依赖的心脏保护作用,其机制我们正在进一步研究中。

#### [参考文献]

- [1] Guan Y, Breyer MD. Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs): novel therapeutic targets in renal disease [J]. *Kidney Int*, 2001, 60: 14-30.
- [2] 郑法雷, 章友康, 陈香美, 等. 肾脏病临床与进展 [M]. 北京: 人民军医出版社, 2005; 278-287.
- [3] 扬连伟, 孔俭, 葛妹颖, 等. 罗格列酮对自发性高血压大鼠心脏保护作用的形态学研究 [J]. *中国老年学杂志*, 2004, 24: 937-939.
- [4] 陈怡, 万建新, 吴可贵, 等. 罗格列酮对肾大部切除大鼠肾性高血压的影响 [J]. *高血压杂志*, 2006, 6: 446-449.
- [5] Martinez-Maldonado M. Hypertension in end-stage renal disease [J]. *Kidney Int Suppl*, 1998, 68: S67-72.
- [6] Fakhouri F, Placier S, Ardaillou R, et al. Angiotensin II activates collagen type I gene in the renal cortex and aorta of transgenic mice through interaction with endothelin and TGF-beta [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2001, 12: 2 701-710.
- [7] Hoher B, George I, Rebstock J, et al. Endothelin system-dependent cardiac remodeling in renovascular hypertension [J]. *Hypertension*, 1999, 33: 816-822.
- [8] 朱肖星, 牛小麟, 魏瑾, 等. 罗格列酮抑制内皮素诱发心肌肥大的研究 [J]. *心脏杂志*, 2007, 19: 638-641.
- [9] Diep QN, El Mabrouk M, Cohn JS, et al. Structure, endothelial function, cell growth, and inflammation in blood vessels of angiotensin II-infused rats: role of peroxisome

- proliferator-activated receptor- $\gamma$  [J]. *Circulation*, 2002, 105 : 2 296-302.
- [10] Sugawara A, Takeuchi K, Uruno A, et al. Transcriptional suppression of type I angiotensin II receptor gene expression by peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  in vascular smooth muscle cells [J]. *Endocrinology*, 2001, 142: 3 125-134.
- [11] Shiomi T, Tsutsui H, Hayashidani S, et al. Pioglitazone, a peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  agonist, attenuates left ventricular remodeling and failure after experimental myocardial infarction [J]. *Circulation*, 2002, 106: 3 126-132.
- [12] Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes [J]. *N Engl J Med*, 2007, 356 (24) : 2 457-471.
- [13] 耿登峰, 伍卫, 金冬梅, 等. PPAR $\gamma$  激动剂罗格列酮对心肌缺血再灌注损伤的影响 [J]. *中国病理生理杂志*, 2005, 21 (5) : 872-875.
- [14] Zingarelli B, Hake PW, Mangeshkar P, et al. Diverse cardioprotective signaling mechanisms of peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  ligands, 15-deoxy-Delta12, 14-prostaglandin J2 and ciglitazone, in reperfusion injury: role of nuclear factor- $\kappa$ B, heat shock factor 1, and Akt [J]. *Shock*, 2007, 28 (5) : 554-563.
- [15] Mersmann J, Tran N, Zacharowski PA, et al. Rosiglitazone is cardioprotective in a murine model of myocardial I/R [J]. *Shock*, 2008, 30 (1) : 64-68.
- [16] 陈怡, 万建新, 吴可贵, 等. 罗格列酮减轻大鼠残单核细胞趋化蛋白-1、转化生长因子- $\beta$ 1 的表达 [J]. *高血压杂志*, 2008, 3: 243-248.
- [17] 陈怡, 万建新, 吴可贵, 等. 罗格列酮对肾大部切除大鼠残肾细胞外基质表达的影响及机制 [J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2008, 5: 385-388.
- [18] Home PD, Pocock SJ, Beck-Neilsen H, et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial [J]. *Lancet*, 2009, 373 (9681) : 2 125-135.
- [19] Kaul S, Bolger AF, Herrington D, et al. Thiazolidinedione drugs and cardiovascular risks: a science advisory from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation [J]. *Circulation*, 2010, 121 (16) : 1 868-877.
- (此文编辑 许雪梅)