

· 实验研究 ·

[文章编号] 1007-3949(2016)24-09-0904-05

# 吡格列酮对高脂血症大鼠缺血再灌注心肌细胞膜的保护作用

郑海亮<sup>1,2</sup>, 王耀琴<sup>3</sup>, 刘红林<sup>1</sup>, 张 栋<sup>1</sup>, 王惠珍<sup>1</sup>, 张炜芳<sup>4</sup>, 覃秀桃<sup>1</sup>

(1.山西医科大学基础医学院生物化学与分子生物学教研室,山西省太原市 030001;2.河北大学附属医院检验科,河北省保定市 071000;3.山西省儿童医院生殖中心,山西省太原市 030013;  
4.山西医科大学基础医学院生理学系,山西省太原市 030001)

[关键词] 高脂血症; 心肌缺血再灌注; 吡格列酮; 细胞膜

[摘要] **目的** 观察吡格列酮(pioglitazone, PIO)对高脂血症(hyperlipemia, HL)并发缺血再灌注大鼠干预后的心肌细胞膜组分的保护作用,并探究其可能机制。**方法** 建立大鼠高脂模型后,再施以吡格列酮干预,4周后各组行心肌缺血再灌注。术后低温高速离心法制备心肌细胞膜,检测胆固醇(C)、磷脂(phospholipid, PL)及C/P比值、磷脂酶A<sub>2</sub>(PLA<sub>2</sub>)活性及钠钾、镁、钙ATPase活性的变化。**结果** ①4周末,与对照组比较,高脂模型组血清中甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL)含量显著升高( $P<0.05$ );8周末,高脂模型+吡格列酮组大鼠血清中TG、TC含量较高脂模型组显著降低( $P<0.01$ 和 $P<0.05$ )。②高脂模型组心肌细胞膜磷脂含量较对照组显著下降( $P<0.01$ ),而高脂模型+吡格列酮组比高脂模型组含量升高( $P<0.05$ )。③高脂模型组C/P比值分别与对照组、高脂模型+吡格列酮组比较,差异均有显著性( $P<0.01$ )。④高脂模型组和高脂模型+吡格列酮组心肌细胞膜PLA<sub>2</sub>活性比对照组升高( $P<0.05$ )。⑤高脂模型组钠钾ATPase活性较对照组降低( $P<0.05$ );高脂模型组镁ATPase活性低于对照组( $P<0.05$ ),而高脂模型+吡格列酮组镁ATPase活性高于高脂模型组( $P<0.05$ )。**结论** 吡格列酮对心肌细胞膜正常的C/P比值、PLA<sub>2</sub>活性、钠钾/镁ATPase活性均有一定的保护作用。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

## The Effects of Pioglitazone on Constituents of Myocardial Cell Membrane in Hyperlipemia Rats Subjected to Myocardial Ischemia and Reperfusion

ZHENG Hai-Liang<sup>1,2</sup>, WANG Yao-Qin<sup>3</sup>, LIU Hong-Lin<sup>1</sup>, ZHANG Dong<sup>1</sup>, WANG Hui-Zhen<sup>1</sup>, ZHANG Wei-Fang<sup>4</sup>, and TAN Xiu-Tao<sup>1</sup>

(1.Department of Biochemistry and Molecular Biology, Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030001, China; 2.Affiliated Hospital of Hebei University, Baoding, Hebei 071000, China; 3.Children's Hospital of Shanxi Province, Taiyuan, Shanxi 030013, China; 4.Department of Physiology, Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030001, China)

[KEY WORDS] Hyperlipemia; Myocardial Ischemia-Reperfusion; Pioglitazone; Cell Membrane

[ABSTRACT] **Aim** To observe the protective effect of pioglitazone (PIO) on myocardial cell membrane in hyperlipemia rats with myocardial ischemia/reperfusion. **Methods** Establish hyperlipemia rat model and conduct intragastric administration with PIO. 4 weeks later, myocardial ischemia/reperfusion model was made on the basis of hyperlipemia. Then the myocardial cell membrane was separated through low temperature and high speed centrifugal preparation and the level of cholesterol (C), phospholipid (P) and the value of C/P and the activity of phospholipase A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>), the Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase, Mg<sup>2+</sup>-ATPase and Ca<sup>2+</sup>-ATPase were detected. **Results** ① At the end of the 4<sup>th</sup> week, the levels of serum triglycerides (TG), total cholesterol (TC) and high density lipoprotein cholesterol (HDL) were significantly higher in hyperlipemia group than in control group ( $P<0.05$ ). At the 8<sup>th</sup> week, the levels of serum TG, TC were significantly lower in HL+PIO group than in HL group ( $P<0.01$  and  $P<0.05$ ). ② Myocardial membrane phospholipids in HL group were lower than in control group and HL+PIO group ( $P<0.01$  and  $P<0.05$ ). ③ The values of C/P

[收稿日期] 2015-10-14

[修回日期] 2016-04-11

[基金项目] 山西省自然科学基金(2013011049-1);山西省高校科技研究开发项目(200611016)

[作者简介] 郑海亮,硕士研究生,研究方向为心肌缺血再灌注损伤的保护,E-mail 为 adam0311@126.com。王耀琴,硕士研究生,主要从事心肌缺血后处理的研究,E-mail 为 wyq19864@163.com。通讯作者覃秀桃,教授,主要从事心血管代谢调节研究,E-mail 为 correspondertxt@163.com。

in HL group were higher than in control group ( $P<0.01$ ) and HL+PIO group ( $P<0.01$ ). ④ The activity of  $PLA_2$  were higher in HL group ( $P<0.05$ ) and HL+PIO group ( $P<0.05$ ) than in control group. ⑤ Compared with the control group, the activity of  $Na^+-K^+-ATPase$  in HL group and  $Mg^{2+}-ATPase$  in HL+PIO group differed respectively. **Conclusion** Pioglitazone protected myocardial cell membrane through maintaining the value of C/P, the activity of  $PLA_2$  and the activity of ion pump.

高脂血症 (hyperlipemia, HL) 是冠心病、心肌梗死的主要危险因素。临床一般通过恢复血供治疗心肌梗死,但常会引发缺血再灌注损伤 (myocardial ischemia-reperfusion injury, MIRI)。缺血再灌注的危害之一是导致心肌细胞膜流动性发生改变、膜功能发生紊乱,而再灌注时产生大量氧自由基又是心肌细胞膜损伤的重要原因之一<sup>[1]</sup>。吡格列酮 (pioglitazone, PIO) 属噻唑烷二酮类 (thiozolidinediones, TZD) 降糖药物,以过氧化体增殖物激活型受体 (peroxisome proliferator activated receptors, PPAR) 为靶点发挥作用<sup>[2]</sup>,其除降糖作用外,还具有降血脂、抗氧化作用<sup>[3]</sup>。已有报道,细胞膜胆固醇/磷脂 (C/P) 值以及膜蛋白的活性与细胞膜正常功能的维持关系紧密<sup>[4-5]</sup>。钠钾 ATPase、镁 ATPase 的活性也与膜脂流动性,特别是膜内层流动性呈正相关。膜胆固醇含量会影响钠钾 ATPase 和镁 ATPase 的活性<sup>[6]</sup>。然而,吡格列酮对缺血再灌注所致心肌细胞膜流动性损害的保护作用,是否与其对 C/P 比值、磷脂酶  $A_2$  ( $PLA_2$ ) 活性及 ATP 酶活性的调控有关,目前尚不清楚。本实验拟通过建立高脂血症并发心肌缺血再灌注损伤大鼠模型,观察吡格列酮对缺血再灌注所致大鼠心肌细胞膜 C/P 值、 $PLA_2$  和 ATP 酶活性的影响,以揭示吡格列酮保护心肌细胞膜损伤的分子机制。

## 1 材料与方法

### 1.1 主要材料

吡格列酮购自浙江江北药业有限公司 (与色拉油混合制成混悬液);甘油三酯 (triglycerides, TG)、总胆固醇 (total cholesterol, TC)、高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDLC) 测定试剂盒购自北京中生生物工程公司; $PLA_2$ 、ATP 酶测试盒购自南京建成生物工程研究所;HA-DY-I 电动玻璃匀浆机购自北京润恒奥仪器仪表设备有限公司;5418R 高速台式冷冻离心机购自 Eppendorf 公司。

### 1.2 动物模型建立

4 周龄,健康 Wistar 大鼠 30 只,雄性,体重  $120\pm 10$  g,购自山西医科大学实验动物中心 [合格证号:

scxk (冀) 2004-0025], 随机分为对照组 ( $n=10$ ) 和高脂模型组 (HL,  $n=20$ )。尾静脉采血测基础血脂 (TC、TG、HDLC)。对照组饲喂基础饲料 (配方:玉米粉 36%、面粉 35%、豆粉 10%、鱼肝油 1%、麦麸 15%、骨粉 1%、酵母粉 1%、盐 1%),其余均饲喂高脂饲料 (配方:基础饲料 85%、蛋黄粉 10%、猪油 5%、胆酸钠 0.5%)。4 周后尾静脉采血,检测血清中 TC、TG 和 HDLC 的含量,确认模型建成之后,高脂模型组再分为高脂模型组和高脂模型+吡格列酮组,各组每天分别定时灌胃:对照组 0.5 mL 蒸馏水,高脂模型组 0.5 mL 玉米色拉油,高脂模型+吡格列酮组 0.5 mL [ $10\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ ] 溶有吡格列酮的玉米色拉油,剂量选择参见文献<sup>[7]</sup>。干预 4 周后于第 8 周末,除对照组外,其余大鼠实施心肌缺血再灌注术,心脏采血后,迅速取出心脏冷藏备用。

### 1.3 血脂的检测

分别于实验前、4 周末、实验期末 (8 周末) 测定大鼠血清 TG、TC 和 HDLC 含量。采血前大鼠禁食 12 h,采血不加抗凝剂,采血后静置 1 h,全血 3000 r/min 离心 10 min,分离血清。按试剂盒说明书对 TG、TC 和 HDLC 进行测定。

### 1.4 心肌细胞膜的制备

取出的心脏放入预冷 PBS 中洗净残血,取左心室心肌,称重后剪碎,加入溶液 I (EDTA 2 mmol/L 和咪唑 1 mmol/L、蔗糖 100 mmol/L, pH 7.4),电动玻璃匀浆机制备 10% 匀浆,二层纱布过滤。离心后弃去上清。以溶液 I 洗涤沉淀物,每次 5 mL,洗 2 次,弃去上清。取 5 mL 溶液 II (咪唑 12 mmol/L、尿素 1300 mmol/L、 $MgCl_2$  0.1 mmol/L、EDTA<sub>2</sub> 和  $(NH_4)_2SO_4$  7.6 mmol/L, pH 7.4) 加入沉淀物中混匀,于 0℃ 放置 48 h。离心沉淀物混悬液,弃上清。用溶液 III (咪唑 25 mmol/L、EDTA 0.013 mmol/L 和组氨酸 125 mmol/L, pH 6.8) 洗涤沉淀物 2 次,离心弃上清。将心肌细胞膜 (沉淀物) 悬于约 5 mL 溶液 IV (咪唑 25 mmol/L、EDTA 0.0003 mmol/L 和组氨酸 50 mmol/L, pH 6.8) 中,保存于 0℃ 环境中。以上操作均在冰水浴条件下进行,离心条件是 4℃、10000 r/min 离心 20 min。 $PLA_2$ 、ATPase 活性在 48 h 内测定。

1.5 心肌细胞膜 PLA<sub>2</sub>、ATP 酶活性及膜蛋白含量的测定

取心肌细胞膜悬液,参照文献[8]的方法测定 PLA<sub>2</sub> 活性。按 ATP 酶测试盒说明书进行操作,分别测定钠钾、镁、钙 ATPase 活性。通过测定每毫升心肌细胞膜悬液蛋白质含量,计算每毫克蛋白具有的 PLA<sub>2</sub>、ATP 酶活性。心肌细胞膜总蛋白含量以改良 Lowry 氏法进行测定。

1.6 心肌细胞膜胆固醇、磷脂含量的测定

1.6.1 心肌细胞膜胆固醇含量的测定 取心肌细胞膜悬液 1 mL,10000 r/min 离心 20 min,弃去上清。在沉淀中加 2 mL(氯仿:甲醇为 2:1)溶液,漩涡器混旋 30 s 进行膜脂质萃取。取含膜脂质的上层氯仿/甲醇萃取液,氮气吹干备用。采用 CHOD-PAP 法测定膜胆固醇。

1.6.2 心肌细胞膜磷脂含量的测定 由于磷脂与所含磷摩尔比为 1:1,故以磷计算总磷脂。参照 Rouser 高氯酸消化法、定磷法。心肌细胞膜磷脂消化与测定胆固醇时方法相同,氮气吹干萃取液后,于各离心管中加入 250 μL 70%过氯酸,在电炉上进行消化,颜色由黑变透明,冷却。绘制标准曲线后,将 500 μL 定磷剂加入心肌细胞膜磷脂中混匀,45℃ 水浴 20 min,温度降至室温后,在 660 nm 波长处,蒸馏水调零比色。样品磷的含量由比色结果从标准曲线上查得(标准磷储备液、定磷剂来源于南京建成生物工程研究所 ATP 酶测试盒)。

二者测定得到结果后,计算胆固醇/磷脂比值(C/P)。

1.7 统计学处理

计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示,数据处理采用 SPSS17.0 软件进行配对 *t* 检验、单因素方差分析。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 高脂模型的建立与吡格列酮干预对血脂的影响

首先,分别测定建模前和高脂饮食 4 周后血清中 TC、TG、HDLc 的含量。结果显示建模前高脂模型组与对照组大鼠血清中 TC、TG、HDLc 含量均无统计学差异,建模后高脂模型组各指标明显升高,差异有统计学意义(*P* < 0.05;表 1),说明高脂模型建模成功。其次,对高脂模型+吡格列酮组大鼠进行吡格列酮干预,于第 8 周末再次对各组进行三个指

标的检测,发现高脂模型+吡格列酮组大鼠血清中 TG、TC 含量较高脂模型组显著降低,差异有统计学意义(*P* < 0.01 和 *P* < 0.05;表 2),观察到吡格列酮可以降低血 TG、TC 的含量。在实验期后期因故换人给大鼠灌胃时有 3 只大鼠不慎呛死,另 3 只在最后采血时损失,故表 2 至表 4 大鼠总数为 24 只。

表 1. 对照组和高脂模型组 0 周和 4 周末时血脂水平的改变 ( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)

Table 1. Variety of serum TG, TC and HDLC in two groups ( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)

分 组		TG	TC	HDLc
对照组 ( <i>n</i> = 10)	0 周	0.35±0.20	1.03±0.20	0.36±0.13
	4 周	0.54±0.24	1.38±0.56	0.43±0.17
高脂模型组 ( <i>n</i> = 20)	0 周	0.30±0.32	1.11±0.31	0.35±0.26
	4 周	0.88±0.19 <sup>ab</sup>	3.11±1.02 <sup>ab</sup>	0.51±0.53 <sup>ab</sup>

a 为 *P* < 0.05,与对照组 4 周比较;b 为 *P* < 0.05,与本组 0 周比较。

表 2. 第 8 周末血脂水平的改变 ( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)

Table 2. Variety of serum TG, TC and HDLC in three groups ( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)

分 组	<i>n</i>	TC	TG	HDLc
对照组	9	1.47±0.34	0.510±0.240	0.36±0.13
高脂模型组	8	3.60±1.24	1.65±1.30	0.37±0.20
高脂模型+ 吡格列酮组	7	1.74±0.88 <sup>b</sup>	0.63±0.18 <sup>a</sup>	0.27±0.13

a 为 *P* < 0.05,b 为 *P* < 0.01,与高脂模型组比较。

2.2 实验期末心肌细胞膜 PLA<sub>2</sub> 活性、胆固醇和磷脂含量的改变及 C/P 值的变化

高脂模型组心肌细胞膜悬液 PLA<sub>2</sub> 的活性显著高于对照组 (*P* < 0.05),而高脂模型+吡格列酮组 PLA<sub>2</sub> 活性又低于高脂模型组,但差异无统计学意义 (*P* > 0.05),高脂模型组、高脂模型+吡格列酮组分别与对照组比较均有统计学差异 (*P* < 0.05)(表 3)。

各组间心肌细胞膜胆固醇含量差异无统计学意义 (*P* > 0.05;表 3)。高脂模型组、高脂模型+吡格列酮组的心肌细胞膜磷脂含量与对照组比较均显著降低 (*P* < 0.05),但高脂模型组与高脂模型+吡格列酮组之间比较差异无统计学意义 (*P* > 0.05;表 3)。缺血再灌注后,高脂模型组的 C/P 比值比对照组高,而高脂模型+吡格列酮组 C/P 比值较高脂模型组减低,差异有统计学意义 (*P* < 0.05);且高脂模型+吡格列酮组与对照组比较差异亦有显著性 (*P* < 0.05;表 3)。



2.3 实验期末心肌细胞膜 ATP 酶活性的变化

高脂模型组钠钾 ATPase 活性与对照组比较显著降低,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),而高脂模型+吡格列酮组比高脂模型组活性升高,但差异无统计

学意义( $P>0.05$ )。高脂模型组镁 ATPase 活性比对照组显著降低,高脂模型+吡格列酮组则较高脂模型组显著升高,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。各组间钙 ATPase 活性差异无统计学意义(表 4)。

表 3. 细胞膜 PLA<sub>2</sub> 活性、胆固醇、磷脂及 C/P 比值的改变( $\bar{x}\pm s$ )

Table 3. The changes of PLA<sub>2</sub>, cholesterol, phospholipids and C/P ratio in cell membrane( $\bar{x}\pm s$ )

分 组	<i>n</i>	PLA <sub>2</sub> (kU/g)	膜胆固醇(mmol/g)	膜磷脂(mmol/g)	C/P 比值
对照组	9	12.64±1.30	8.01±0.73	24.00±1.44	0.33±0.033
高脂模型组	8	16.92±1.52 <sup>a</sup>	8.32±0.90	18.98±2.93 <sup>b</sup>	0.44±0.038 <sup>b</sup>
高脂模型+吡格列酮组	7	15.38±1.21 <sup>a</sup>	8.38±1.02	20.86±2.19 <sup>a</sup>	0.40±0.036 <sup>bc</sup>

a 为  $P<0.05$ , b 为  $P<0.01$ , 与对照组比较; c 为  $P<0.05$ , 与高脂模型组比较。

表 4. 细胞膜 ATPase 活性的变化( $\bar{x}\pm s$ , mmol Pi/(g·h))

Table 4. The change of ATPase's activity ( $\bar{x}\pm s$ , mmol Pi/(g·h))

分 组	<i>n</i>	钠钾 ATPase	钙 ATPase	镁 ATPase
对照组	9	7.88±1.25	4.25±1.79	6.67±0.87
高脂模型组	8	5.99±1.69 <sup>a</sup>	4.03±0.88	4.48±1.42 <sup>a</sup>
高脂模型+吡格列酮组	7	7.03±1.42	4.05±2.09	6.73±1.03 <sup>b</sup>

a 为  $P<0.05$ , 与对照组比较; b 为  $P<0.05$ , 与高脂模型组比较。

3 讨 论

高脂血症易引发冠心病,严重时导致心肌梗死。临床对缺血性心脏病常实施恢复缺血心肌血流供应的治疗方法,而心肌缺血再灌注损伤一直是心肌缺血再灌注治疗难以解决的问题。目前心肌缺血再灌注造成心肌损伤的机制还未完全明确,现有研究表明心肌缺血再灌注是导致心肌细胞膜损伤的主要原因之一,心肌细胞产生大量氧自由基,导致脂质过氧化反应增强<sup>[9-10]</sup>。Zou 等<sup>[11]</sup>研究表明,吡格列酮可以阻止脂质过氧化,其作为 TZD 降血糖药物之一,可特异激活 PPAR $\gamma$ ,诱导机体产生一些介质,通过特定信号通路,抗氧自由基,调节脂质代谢,起到保护缺血再灌注心肌的作用<sup>[3]</sup>。吡格列酮还可通过激活 PPAR $\gamma$  上调脂联素(adiponectin)表达,而脂联素是近年来发现的脂肪细胞特异性分泌因子,具有调节糖脂代谢、抗炎及抗动脉粥样硬化等作用<sup>[12-13]</sup>。吡格列酮也可能上调心肌缺血再灌注损伤大鼠 PPAR $\gamma$  辅激活因子 1 $\alpha$ (PGC-1 $\alpha$ )以及 TGF $\beta$ 1 表达。PGC-1 $\alpha$  可结合下游转录因子,广泛参与细胞的生物合成以及能量代谢,其上调有助于改善心肌代谢;TGF $\beta$ 1 可以调节

细胞的分化、生长、凋亡等,与心肌缺血再灌注损伤关系密切。TGF $\beta$ 1 有助于减轻心肌缺血再灌注损伤保护心肌。而 PPAR $\gamma$  特异性阻断剂抑制吡格列酮对二者的上调作用<sup>[12,14-15]</sup>。

研究表明,膜脂流动性增加,镶嵌膜蛋白暴露于水相的部分会相应增加,反之则更多地深入膜脂内部,因此膜蛋白的功能与膜脂流动性的改变密切相关<sup>[16]</sup>。细胞膜脂质双分子层最主要物质即磷脂和胆固醇,它们在细胞膜中的含量可直接影响膜的流动性。C/P 值越高,细胞膜流动性越低,因此 C/P 值对细胞膜流动性具有重要影响。我们的研究显示膜胆固醇含量在实验前后差异无显著性,而高脂模型组膜磷脂含量显著性降低,与对照组和吡格列酮干预组比较都有统计学意义。提示膜磷脂在高脂伴缺血再灌注时可以显著丢失。对照组和高脂模型+吡格列酮组 C/P 值均比高脂模型组低,各组间均有统计学意义。PLA<sub>2</sub> 是甘油磷脂二位酯键特异性水解酶,其活化使磷脂大量降解,结果显示高脂模型组 PLA<sub>2</sub> 活性显著增高可能是 C/P 比值增高的原因。由此造成细胞膜磷脂和胆固醇含量的比例失调,磷脂及胆固醇的再分布使膜的流动性以及通透性发生改变<sup>[4]</sup>。结果表明心肌缺血再灌注促使 PLA<sub>2</sub> 活性增高、C/P 比值升高,降低细胞膜流动性,而吡格列酮可以改善这一现象。

钠钾 ATPase、镁 ATPase 的活性与膜脂流动性呈正相关。另外钠钾 ATPase 还是细胞膜特征性酶,细胞器膜上不存在,通过测定它的活性可以用来鉴定提取到的细胞膜。我们测定了细胞膜钠钾、镁、钙 ATPase 的活性。统计结果显示,钠钾 ATPase 活性高脂模型组比对照组降低,差异有统计学意义。高脂模型+吡格列酮组比高脂模型组数值上有增高,但差异无统计学意义,可能与样本数不够大有

关。镁 ATPase 活性高脂模型组比对照组和高脂模型+吡格列酮组活性均低,差异有统计学意义。作为细胞膜的特征性膜蛋白,ATP 酶在氧自由基增高,C/P 比值升高,膜脂组成改变的情况下,其活性降低。而在吡格列酮干预时 ATPase 活性受到保护。有报道称 PPAR $\gamma$  激动剂可以抑制钠钾 ATPase 的活性<sup>[17]</sup>,我们的结果与之不同,需要进一步观察。

综上所述,吡格列酮可能通过它的抗氧化性,调节细胞膜的 PLA<sub>2</sub> 活性、C/P 比值,从而达到保护膜蛋白活性,保护细胞膜流动性,进而起到对心肌细胞的保护作用。

#### [参考文献]

- [1] 王耀琴,李晓寒,覃秀桃,等. 吡格列酮对高脂血症大鼠缺血/再灌注心肌细胞膜流动性的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2013, 21(5): 409-413.
- [2] El Midaoui A, Wu L, Wang R, et al. Modulation of cardiac and aortic peroxisome proliferator-activated receptor-gamma expression by oxidative stress in chronically glucose-fed rats [J]. Am J Hypert, 2006, 19(4): 407-412.
- [3] 李晓寒,阴瑞兰,覃秀桃,等. 吡格列酮对高脂饮食大鼠心肌 PPAR $\gamma$ -AP-1 信号途径及抗氧化作用的研究[J]. 现代预防医学, 2009, 36(12): 2 337-339.
- [4] Surh J, Kwon H. Simultaneous determination of 4-hydroxy-2-alkenals, lipid peroxidation toxic products [J]. Food Addit Contam, 2003, 20(4): 325-330.
- [5] Paradies G, Petrosillo G, Pistolese M, et al. Lipid peroxidation and alterations to oxidative metabolism in mitochondria isolated from rat heart subjected to ischemia and reperfusion[J]. Free Radic Biol Med, 1999, 27(1-2): 42-50.
- [6] Cornelius F, Habeck M, Kanai R, et al. General and specific liPIOd-protein interactions in Na,K-ATPase[J]. Biochim Biophys Acta, 2015, 1848(9): 1 729-743.
- [7] Biswas A, Rabbani SI, Devi K. Influence of pioglitazone on experimental heart failure and hyperlipidemia in rats[J]. Indian J Pharmacol, 2012, 44(3): 333-339.
- [8] 陈思峰,吴中立. 体液和组织磷酸酶 A<sub>2</sub> 简便快速测定法[J]. 第二军医大学学报, 1989, 10: 254-256.
- [9] Qian W, Xiong X, Fang Z, et al. Protective effect of tetramethylpyrazine on myocardial ischemia-reperfusion injury [J/OL]. Evid Based Complement Alternat Med, 2014, doi: 10.1155/2014/107501.
- [10] S Al-Numair, Govindasamy Chandramohan, Mohammed A Alsaif, et al. Morin, a flavonoid, on lipid peroxidation and antioxidant status in experimental myocardial ischemic rats[J]. Afr J Tradit Complement Altern Med, 2014, 11(3): 14-20.
- [11] Zou C1, Hu H, Xi X, et al. Pioglitazone protects against renal ischemia-reperfusion injury by enhancing antioxidant capacity[J]. J Surg Res, 2013, 184(2): 1 092-095.
- [12] 林杰义,张奕,毛丽梅,等. 不同脂肪酸对脂肪细胞脂联素及 PPAR $\gamma$  基因表达影响[J]. 中国公共卫生, 2012, 28(4): 493-495.
- [13] Kudoh A, Satoh H, Hirai H, et al. Pioglitazone upregulates adiponectin receptor 2 in 3T3-L1 adipocytes[J]. Life Sci, 2011, 88(23-24): 1 055-062.
- [14] 申琳,王浩,叶平. 吡格列酮对大鼠缺血/再灌注心肌过氧化物酶体增殖物受体  $\gamma$  辅激活因子 1 $\alpha$  表达的影响[J]. 南方医科大学学报, 2014, 34(2): 197-200.
- [15] 王浩,叶平,王琳,等. 吡格列酮对大鼠缺血/再灌注心肌转化生长因子  $\beta$ 1 表达的影响[J]. 中国应用生理学杂志, 2013, 29(1): 1-4.
- [16] Peetla C, Raghavan V, Vijayaraghavalu S, et al. Sustained epigenetic drug delivery depletes cholesterol/sphingomyelin rafts from resistant breast cancer cells, influencing biophysical characteristics of membrane lipids[J/OL]. Langmuir, 2015, DOI: 10.1021/acs.langmuir.5b02601.
- [17] Dios ST, Hannan KM, Dilley RJ, et al. Troglitazone, but not rosiglitazone, inhibits Na/H exchange activity and proliferation of macrovascular endothelial cells[J]. J Diabetes Complications, 2001, 15(3): 120-127.

(此文编辑 许雪梅)