

基因与细胞治疗

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.000158

新型 PPAR γ 部分激动剂 CMHX003 在 3T3-L1 细胞中的胰岛素增敏作用明 月¹, 胡湘南², 李继斌³, 崔欢欢¹, 彭 川³, 章誉尧¹, 于 洋¹, 柴水琴¹, 肖晓秋¹

(1. 重庆医科大学附属第一医院脂糖代谢实验室, 重庆 400016; 2. 重庆医科大学药学院药物化学教研室, 重庆 400016; 3. 重庆医科大学公共卫生与管理学院营养与卫生学教研室, 重庆 400016)

【摘要】目的:探讨噻唑烷二酮类(thiazolidinediones, TZDs)新型衍生物 CMHX003 在 3T3-L1 细胞中的过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ)部分激动活性及促进脂肪细胞分化的作用。**方法:**用双荧光素酶报告基因检测方法测定 HEK293 细胞中对照组、CMHX003 (1 $\mu\text{mol/L}$)、CMHX003 (10 $\mu\text{mol/L}$) 和罗格列酮(rosiglitazone, Rosi) (10 $\mu\text{mol/L}$)对 PPAR γ 的激动活性。采用经典鸡尾酒诱导法诱导 3T3-L1 前脂肪细胞分化, 诱导过程中分别加入 CMHX003 (1 $\mu\text{mol/L}$)、CMHX003 (10 $\mu\text{mol/L}$) 和 Rosi (10 $\mu\text{mol/L}$) 处理, 诱导分化第 7 天, 用油红 O 染色观察细胞分化情况, real-time PCR 检测细胞脂联素和脂肪酸结合蛋白(aP2)基因 mRNA 表达水平; ELISA 法测定细胞培养上清液中脂联素水平。**结果:**CMHX003 对 PPAR γ 的激动活性低于 Rosi (2.46 ± 0.08 , 3.31 ± 0.15 , $F=132.19$, $P=0.008$); CMHX003 促进 3T3-L1 前脂肪细胞分化及细胞内脂质沉积的作用较 Rosi 弱; 而增强脂联素基因表达 (59.41 ± 3.01 , 107.91 ± 16.49 , $\chi^2=9.031$, $P=0.112$) 及增加脂联素分泌水平 (74.61 ± 16.94 , 140.07 ± 30.67 , $\chi^2=9.051$, $P=0.135$) 的作用和 Rosi 相似, 且较少增强 aP2 基因的表达 (3.07 ± 1.86 , 75.95 ± 26.04 , $\chi^2=8.868$, $P=0.049$)。**结论:**新型 TZDs 衍生物 CMHX003 具有 PPAR γ 部分激动活性, 有望成为安全有效治疗 2 型糖尿病和代谢紊乱的新型药物。

【关键词】过氧化物酶体增殖物激活受体 γ ; 罗格列酮; 脂联素; 胰岛素抵抗

【中图分类号】R966

【文献标志码】A

【收稿日期】2013-11-01

Role of CMHX003, a novel peroxisome proliferator-activated receptor γ selective partial agonist in enhancing insulin sensitivity in 3T3-L1 cellsMing Yue¹, Hu Xiangnan², Li Jibin³, Cui Huanhuan¹, Peng Chuan³,
Zhang Yuyao¹, Yu Yang¹, Chai Shuiqin¹, Xiao Xiaoli¹(1. Laboratory of Lipid and Glucose Metabolism, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University;
2. Teaching and Research Section of Medicinal Chemistry, College of Pharmacy, Chongqing Medical University;
3. Teaching and Research Section of Nutrition and Food Hygiene, School of Public Health and Management, Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective: To investigate the effect of CMHX003, a novel peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ) selective partial agonist, on the enhancement of insulin sensitivity in 3T3-L1 preadipocytes. **Methods:** PPAR γ agonist activity was determined by using luciferase reporter gene assay. 3T3-L1 preadipocytes were differentiated into adipocytes according to standard protocols. Oil red O staining was performed at the end of differentiation and the adiponectin and aP2 mRNA levels were detected by real-time PCR. The secreted adiponectin levels in the culture medium were measured with mouse adiponectin ELISA kit. **Results:** The result of luciferase reporter assay suggested that PPAR γ agonist activity of CMHX003 was higher than that of rosiglitazone (2.46 ± 0.08 , 3.31 ± 0.15 , $F=132.19$, $P=0.008$). CMHX003 had weaker role in promoting 3T3-L1 preadipocyte differentiation and triglyceride accumulation than rosiglitazone but similar role in increasing expression and secretion of adiponectin (59.41 ± 3.01 , 107.91 ± 16.49 , $\chi^2=9.031$, $P=0.112$) (74.61 ± 16.94 , 140.07 ± 30.67 , $\chi^2=9.051$, $P=0.135$) as rosiglitazone. Meanwhile, CMHX003 was less likely to increase aP2 expression (3.07 ± 1.86 , 75.95 ± 26.04 , $\chi^2=8.868$, $P=0.049$).

Conclusions: CMHX003 may potentially be developed into an effective and safe agent in the treatment of type 2 diabetes mellitus and metabolic disorders.

【Key words】 peroxisome proliferator-activated receptor γ ; rosiglitazone; adiponectin; insulin resistance

作者介绍: 明月, Email: mingyuexf@163.com,

研究方向: 新药研发。

通信作者: 肖晓秋, Email: xiaoxq@cqmu.edu.cn。

基金项目: 国家自然科学基金面上资助项目(编号: 81270947); 教育部高等学校博士学科点专项科研基金资助项目(博导类)(编号: 20115503110008)。

优先出版: <http://www.cnki.net/kcms/doi/10.13406/j.cnki.cyx.000158.html>

过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ) 是一种配体激活的核受体转录因子, 主要存在于脂肪组织, 在脂肪细胞分化过程中发挥重要作用^[1-2]。PPAR γ 激活可促进脂肪细胞分化, 增加胰岛素敏感的小脂肪细胞数量, 促进脂联素分泌, 增加机体对胰岛素的敏感性, 从而改善 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 的发生发展^[2-3]。噻唑烷二酮类 (thiazolidinediones, TZDs) 是一类人工合成的 PPAR γ 激动剂, 代表药物有罗格列酮 (rosiglitazone, Rosi) 和吡格列酮 (pioglitazone, Pio), 临床用于治疗 T2DM 取得了较好的疗效^[4]。然而, 临床研究表明, TZDs 在改善糖尿病患者胰岛素敏感性的同时, 能够引起体质量增加、水肿、骨折以及心力衰竭等严重的副反应, 从而限制了其临床使用^[5]。

Yamauchi 等^[6]研究表明 TZDs 发挥胰岛素增敏作用并不需要完全激动 PPAR γ 。此外, 研究显示 PPAR γ 完全激活可以促进脂肪细胞的分化、增加组织的质量, 从而导致体质量增加^[7]。因此, 具有适当激动活性的 PPAR γ 激动剂成为治疗 T2DM 的理想药物^[8]。

根据对 PPAR γ 的激动效应, PPAR γ 激动剂分为完全激动剂和部分激动剂, Rosi 通常被认为是 PPAR γ 完全激动剂^[9]。激动能力低于 Rosi 的激动剂被认为是 PPAR γ 部分激动剂 (partial agonists or selective PPAR γ modulators, SPPARM), SPPARM 具有更好的临床安全性, 被认为是改善胰岛素敏感性和治疗 T2DM 的理想药物^[10-11]。如图 1 所示, CMHX003, 即 2-[5-(4-{2-[甲基(吡啶-2-基)氨基]乙氧基}苯甲基)-2,4-二氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-N-苯基乙酰胺 (2-[5-(4-{2-[methyl(pyridin-2-yl)amino]ethoxy}benzyl)-2,4-dioxo-1,3-thiazolidin-3-yl]-N-phenylacetamide), 是 TZDs 衍生物。利用 Rosi 噻唑烷二酮环上 3 位氮原子的活性氢, 通过化学修饰使其连接上 $\text{CH}_2\text{CONHC}_6\text{H}_5$, 从而改变该化合物的亲脂性和亲水性, 以此得到 PPAR γ 激动活性保持, 副作用相对减少的 TZDs 衍生物 CMHX003^[12]。本研究通过观察对比 CMHX003 和 Rosi 对 3T3-L1 细胞的促分化作用, 探讨两者对 PPAR γ 靶基因表达的影响, 进一步研究 CMHX003 作为 PPAR γ 部分激动剂的胰岛素增敏作用。

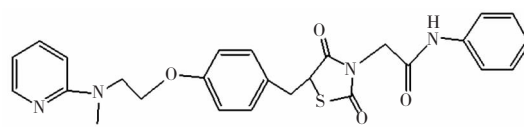


图 1 CMHX003 化学结构式

Fig.1 Structure of CMHX003

1 材料和方法

1.1 主要试剂

CMHX003 为本实验室前期合成^[12]。DMEM 培养基, 胎牛血清和青霉素链霉素混合液购自美国 Hyclone 公司; 小牛血清购自美国 Gibco 公司; 质粒提取试剂盒购自 Omega 公司, 双荧光素酶报告基因检测试剂盒购自美国 Promega 公司; 地塞米松 (dexamethasone, Dex)、油红 O、3-异丁基甲基黄嘌呤 (3-isobutylmethylxanthine, IBMX)、胰岛素、GW9662 购自美国 Sigma 公司; SYBR Supermix 试剂盒购自美国 Bio-Rad 公司; Trizol 和脂质体 2000 (Lipofectamine 2000) 购自美国 Invitrogen 公司; Rosi 由重庆太极集团提供。

1.2 细胞和质粒

小鼠前脂肪细胞株 3T3-L1 购自 ATCC。人胚胎肾细胞株 HEK293 为本实验室保存。人全长 PPAR γ 表达质粒 (pIRES-PPAR γ) 和报告基因质粒 (pPPRE $\times$ 3-TK-Luciferase, TK 为 thymidine kinase 的启动子) 由重庆医科大学周岐新教授惠赠, 内参质粒 (pRL-TK) 购自 Promega 公司。

1.3 细胞培养

3T3-L1 细胞用含 10% 小牛血清的 DMEM 培养基在 37 $^{\circ}\text{C}$ 、5% CO_2 全湿条件下培养。培养基中添加青霉素 100 U/ml、链霉素 100 U/ml。HEK293 细胞用含 10% 胎牛血清的 DMEM 培养基在 37 $^{\circ}\text{C}$ 、5% CO_2 全湿条件下培养。培养基中添加青霉素 100 U/ml、链霉素 100 U/ml。

1.4 瞬时转染及荧光报告基因检测

HEK293 细胞用含 5% 血清的 DMEM 培养基接种于 24 孔板 (5×10^4 个/孔), 待细胞铺满孔板约 90% 时, 用 Lipofectamine 2000 以 2:6:1 的比例将 pIRES-PPAR γ 、pPPRE $\times$ 3-TK-Luciferase 及 pRL-TK 质粒转进 HEK293 细胞, 5 h 后用含有 10% 血清的 DMEM 培养基换液, 同时在对照组、CMHX003 (1 $\mu\text{mol/L}$)、CMHX003 (10 $\mu\text{mol/L}$) 和 Rosi (10 $\mu\text{mol/L}$) 组中分别加入 0.1% DMSO、1 $\mu\text{mol/L}$ 、10 $\mu\text{mol/L}$ CMHX003 和 10 $\mu\text{mol/L}$ Rosi, 然后用双荧光素酶报告基因检测试剂盒测定相对荧光素酶活性。共重复 3 次。按以下方法计算各组相对荧光素酶活性: 各组荧光素酶活性 = 萤火虫荧光素酶活性 / 海参荧光素酶活性, 相对荧光素酶活性 = 实验组荧光素酶活性 / 溶媒组荧光素酶活性, 溶媒组是指 0.1% DMSO 的对照组。

1.5 3T3-L1 细胞诱导分化

在 37 $^{\circ}\text{C}$ 、5% CO_2 全湿条件下培养 3T3-L1 细胞, 待细胞融合 2 d, 用经典“鸡尾酒”法诱导分化, 即在含 0.5 mmol/L IBMX、1 $\mu\text{g/ml}$ 胰岛素、0.25 $\mu\text{mol/L}$ Dex、10% FBS 的 DMEM

培养基中培养 2 d,再换含有 1 $\mu\text{g/ml}$ 胰岛素和 10%FBS 的 DMEM 培养基中培养 2 d,之后用 10% FBS 的 DMEM 培养基培养 3 d,在诱导过程中加入不同浓度的 Rosi 和 CMHX003。根据文献报道^[13]以及本课题组预实验的结果显示,Rosi 在浓度为 10 $\mu\text{mol/L}$ 时对 PPAR γ 的激动活性达到最大值,因此,采用 Rosi 浓度为 10 $\mu\text{mol/L}$ 。诱导第 7 天进行油红 O 染色和 RNA 提取。

1.6 油红 O 染色

3T3-L1 细胞诱导第 7 天,用 4%多聚甲醛固定 30 min,PBS 洗 2 次,用 0.5%油红 O 溶液染色 1 h,再用 PBS 清洗 2 次,在显微镜下观察拍照。

1.7 实时荧光 PCR

细胞总 RNA 按照 Trizol 试剂盒说明书进行提取。每个样品取 1 μg RNA 按照 Takara 逆转录试剂盒说明书逆转录为 cDNA。GAPDH 上游引物 5'-CAAGGTCATCCATGACAA-CTTTG-3',下游引物 5'-GGCCATCCACAGTCTTCTGG-3';脂联素上游引物 5'-GACACCAAAAGGGCTCAG GAT-3',下游引物 5'-TGCGCAGGATTAAGAGGAACA-3';aP2 上游引物 5'-CAACCTGTGTGATGCCTTTGTG-3',下游引物 5'-CTCTTCC-TTTGGCTCATGCC-3'。

1.8 统计学分析

采用 SPSS 13.0 进行统计学分析,数据用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,采用单因素方差分析,其中两两比较采用 LSD- t 法,方差不齐采用 Kruskal-Wallis 检验,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 CMHX003 激动 PPAR γ 活性

采用双荧光素酶报告基因检测方法测定 CMHX003 和 Rosi 对 PPAR γ 的激动活性。结果显示(图 2),与对照组相比,CMHX003 在处理浓度为 10 $\mu\text{mol/L}$ 时,对 PPAR γ 具有较强的激动效应,但稍弱于 Rosi。

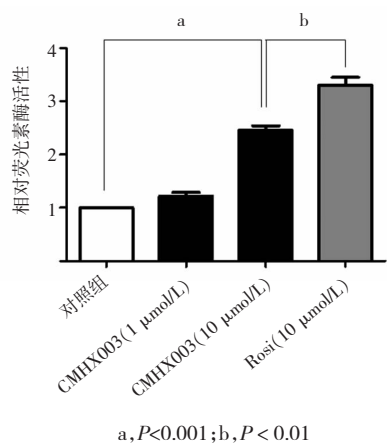


图 2 CMHX003 和 Rosi 对 PPAR γ 的激动活性 ($\bar{x} \pm s, n=3$)

Fig.2 PPAR γ agonist activity of CMHX003 and Rosi ($\bar{x} \pm s, n=3$)

2.2 CMHX003 促进 3T3-L1 前脂肪细胞分化

诱导 3T3-L1 细胞分化第 7 天,油红 O 染色观察细胞分化情况,如图 3 所示,与对照组相比,CMHX003 在浓度为 10 $\mu\text{mol/L}$ 时可促进 3T3-L1 细胞分化,增加细胞内脂质沉积,但这种促进作用明显弱于 Rosi。

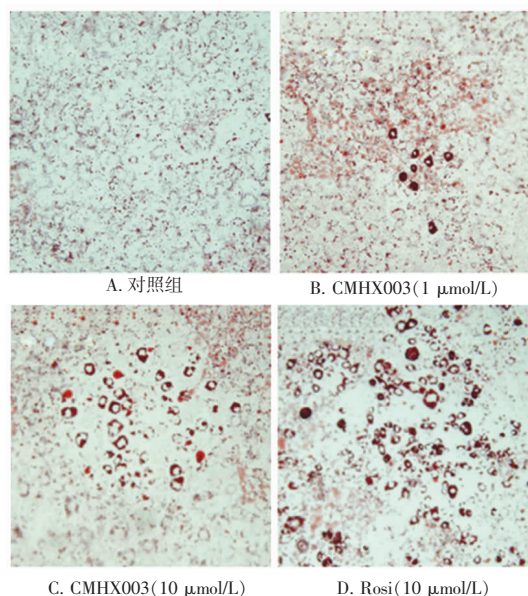


图 3 油红 O 染色观察分化第 7 天的 3T3-L1 细胞

Fig.3 3T3-L1 preadipocytes Oil red O staining at the end of differentiation

2.3 CMHX003 调控 PPAR γ 靶基因的表达

脂联素和脂肪酸结合蛋白 (aP2) 均为 PPAR γ 调控的靶基因。脂联素是 PPAR γ 激动剂抗糖尿病抗炎效应的相关基因^[14],如图 4 所示,和对照组相比,CMHX003 和 Rosi 均可增加脂联素基因表达,ELISA 检测细胞培养基上清液中脂联素分泌水平也得到了一个一致的结果(图 5)。结果还显示,Rosi 明显增强 aP2 的 mRNA 表达水平,而 CMHX003 对该基因表达却没有明显促进作用(图 6)。数据见表 1。

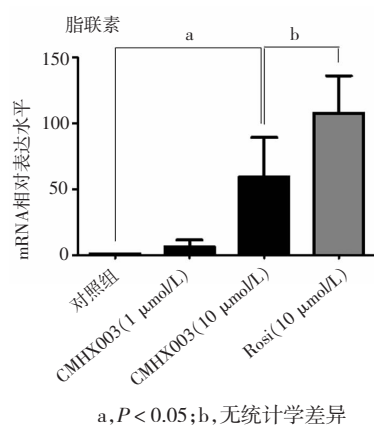


图 4 CMHX003 对 3T3-L1 细胞脂联素 mRNA 表达的影响 ($\bar{x} \pm s, n=3$)

Fig.4 Effect of CMHX003 on adiponectin mRNA in 3T3-L1 preadipocytes ($\bar{x} \pm s, n=3$)

表 1 CMHX003 激动 PPAR γ 和对 3T3-L1 细胞相关影响数值 ($\bar{x} \pm s, n=3$)Tab.1 Data of PPAR γ agonist activity of CMHX003 and its effect on 3T3-L1 preadipocytes ($\bar{x} \pm s, n=3$)

组别	相对荧光素酶活性	脂联素 mRNA 表达水平	脂联素分泌水平	aP2 mRNA 表达水平
对照组	1	1	4.49 $\pm$ 0.20	1
CMHX003(1 μ mol/L)	1.22 $\pm$ 0.07	2.26 $\pm$ 3.01	10.48 $\pm$ 4.29	0.93 $\pm$ 0.46
CMHX003(10 μ mol/L)	2.46 $\pm$ 0.08 ^a	59.41 $\pm$ 3.01 ^a	74.61 $\pm$ 16.94 ^a	3.07 $\pm$ 1.86
Rosi(10 μ mol/L)	3.31 $\pm$ 0.15 ^b	107.91 $\pm$ 16.49	140.07 $\pm$ 30.67	75.95 $\pm$ 26.04 ^b
F 值	132.19	9.031	9.051	8.868
P 值	0.000	0.029	0.029	0.031

注:a,CMHX003(10 μ mol/L)与对照组相比, $P < 0.05$;b,Rosi(10 μ mol/L)与CMHX003(10 μ mol/L)相比, $P < 0.05$

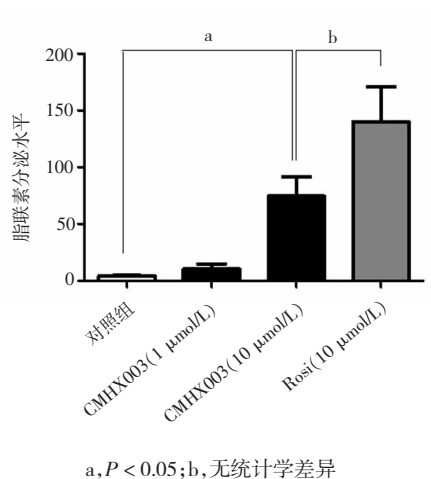


图 5 CMHX003 对 3T3-L1 细胞脂联素分泌的影响
($\bar{x} \pm s, n=3$)

Fig.5 Effect of CMHX003 on adiponectin secretion in 3T3-L1 preadipocytes ($\bar{x} \pm s, n=3$)

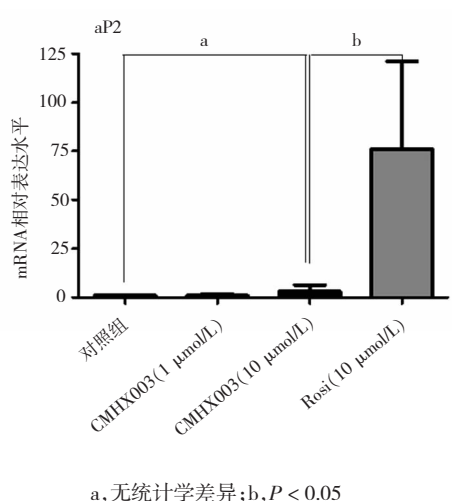


图 6 CMHX003 对 3T3-L1 细胞中 aP2 mRNA 表达的影响
($\bar{x} \pm s, n=3$)

Fig.6 Effect of CMHX003 on aP2 mRNA in 3T3-L1 preadipocytes ($\bar{x} \pm s, n=3$)

3 讨论

TZDs 是一类人工合成的 PPAR γ 激动剂, 作为一类胰岛素增敏剂, 临床上将其用于治疗 2 型糖尿病, 且取得了较好的疗效。然而, TZDs 类药物却引起体质量增加、水肿、心衰等严重副反应^[15-16]。有研究报道, TZDs 引起的这些副反应主要源于其过强的 PPAR γ 激动活性。因此, 适当的 PPAR γ 激动活性使其具有较好的抗糖尿病效应而副反应较小的新型 PPAR γ 部分激动剂应运而生。

课题组前期合成的 TZDs 衍生物——CMHX003, 在离体细胞实验的结果显示: CMHX003 激动 PPAR γ 活性, 促进 3T3-L1 前脂肪细胞分化, 但 CMHX003 的激动活性弱于 Rosi。脂联素和 aP2 是 PPAR γ 激动剂抗糖尿病效应及副反应相关的靶基因, 研究显示, CMHX003 可差异性调节两者的表达, 提示 CMHX003 可能具有较好抗糖尿病效应同时副反应较小。

脂联素是一种由脂肪细胞分泌的激素蛋白, 在外周组织表达丰富。脂联素、体质指数和体脂含量呈负相关, 在肥胖、2 型糖尿病及心血管疾病等存在胰岛素抵抗状态时, 脂联素水平均降低。大量研究表明, 脂联素具有抗糖尿病、抗炎及抗心衰等作用^[14]。高脂饮食诱导的肥胖小鼠给予 PPAR γ 激动剂可增强胰岛素敏感性, 有效改善胰岛素抵抗, 并增加血浆中脂联素水平。PPAR γ 激动剂改善胰岛素抵抗的作用与其增加脂联素水平有关^[17]。CMHX003 具有和 Rosi 相似的增强脂联素基因表达、增加脂联素分泌的作用, 而报告基因检测实验结果显示 CMHX003 对 PPAR γ 的激动活性明显低于 Rosi, 这也证实了 PPAR γ 激动剂的抗糖尿病作用并不需要 PPAR γ 完全激动剂^[17-18]。

研究表明 aP2 表达增加与 PPAR γ 激动剂的副反应有关^[9]。本次研究发现, Rosi 促进脂肪细胞分化, 显著增强 aP2 的表达, 并促进脂肪细胞中的脂质沉积。而 CMHX003 对于 aP2 表达的影响显著低于 Rosi。CMHX003 差异性调控 PPAR γ 下游靶基因, 促进脂肪细胞分化但较少增加 aP2 表达, 表明 CMHX003 具有较好的抗糖尿病效应且副反应较少。在接下来的实验中, 将在胰岛素抵抗的动物模型中对 CMHX003 的作用进行验证及深入研究。

综上所述, 新型 PPAR γ 配体激动剂 CMHX003 具有较 Rosi 弱的 PPAR γ 激动活性。CMHX003 促进脂肪细胞分化, 增强脂联素的表达水平, 较少增加 aP2 的表达, 较少细胞内脂质沉积。CMHX003 既保留了 PPAR γ 激动剂的抗糖尿病作用, 又增强了其安全性, 有可能成为新的临床治疗 2 型糖尿病药物。

参 考 文 献

- [1] Rosen ED, Spiegelman BM. PPAR γ : a nuclear regulator of metabolism, differentiation, and cell growth[J]. J Biol Chem, 2001, 276(41): 37731–37734.
- [2] Ahmadian M, Suh JM, Hah N, et al. PPAR γ signaling and metabolism: the good, the bad and the future[J]. Nat Med, 2013, 19(5): 557–566.
- [3] Brun RP, Spiegelman BM. PPAR γ and the molecular control of adipogenesis[J]. J Endocrinol, 1997, 155(2): 217–218.
- [4] Olefsky JM. Treatment of insulin resistance with peroxisome proliferator-activated receptor γ agonists[J]. J Clin Invest, 2000, 106(4): 467–472.
- [5] Kung J, Henry RR. Thiazolidinedione safety[J]. Expert Opin Drug Saf, 2012, 11(4): 565–579.
- [6] Yamauchi T, Waki H, Kamon J, et al. Inhibition of RXR and PPAR γ ameliorates diet-induced obesity and type 2 diabetes[J]. J Clin Invest, 2001, 108(7): 1001–1013.
- [7] Consoli A, Formoso G. Do thiazolidinediones still have a role in treatment of type 2 diabetes mellitus?[J]. Diabetes Obes Metab, 2013, 15(11): 967–977.
- [8] Lago RM, Singh PP, Nesto RW. Congestive heart failure and cardiovascular death in patients with prediabetes and type 2 diabetes given thiazolidinediones: a meta-analysis of randomised clinical trials[J]. Lancet, 2007, 370(9593): 1129–1136.
- [9] Berger JP, Petro AE, Macnaul KL, et al. Distinct properties and advantages of a novel peroxisome proliferator-activated protein[γ] selective modulator[J]. Mol Endocrinol, 2003, 17(4): 662–676.
- [10] Agrawal R, Jain P, Dikshit SN. Balaglitazone: a second generation peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) γ (agonist)[J]. Mini Rev Med Chem, 2012, 12(2): 87–97.
- [11] Amato AA, Rajagopalan S, Lin JZ, et al. GQ-16, a novel peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ) ligand, promotes insulin sensitization without weight gain[J]. J Biol Chem, 2012, 287(33): 28169–28179.
- [12] 胡湘南, 肖晓秋, 刘治国, 等. 噻唑烷二酮类衍生物及其制备和用途: 中国, 201210202455.2[P]. 2013-01-09. http://publicquery.sipo.gov.cn/index.jsp?language=zh_CN.
- [13] Weidner C, de Groot JC, Prasad A, et al. Amorfrutins are potent antidiabetic dietary natural products[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2012, 109(19): 7257–7262.
- [14] Okamoto Y, Kihara S, Funahashi T, et al. Adiponectin: a key adipocytokine in metabolic syndrome[J]. Clin Sci (Lond), 2006, 110(3): 267–278.
- [15] Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomized, open-label trial[J]. Lancet, 2009, 373(9681): 2125–2135.
- [16] Nesto RW, Bell D, Bonow RO, et al. Thiazolidinedione use, fluid retention, and congestive heart failure: a consensus statement from the American Heart Association and American Diabetes Association[J]. Diabetes Care, 2004, 27(1): 256–263.
- [17] Lehmann JM, Moore LB, Smith-Oliver TA, et al. An antidiabetic thiazolidinedione is a high affinity ligand for peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ)[J]. J Biol Chem, 1995, 270(22): 12953–12956.
- [18] Takasawa K, Kubota N, Terauchi Y, et al. Impact of increased PPAR γ activity in adipocytes in vivo on adiposity, insulin sensitivity and the effects of rosiglitazone treatment[J]. Endocr J, 2008, 55(4): 767–776.
- [19] Rival Y, Stenvein A, Puech L, et al. Human adipocyte fatty acid-binding protein (aP2) gene promoter-driven reporter assay discriminates nonlipogenic peroxisome proliferator-activated receptor γ ligands[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2004, 311(2): 467–475.

(责任编辑: 冉明会)