

• 综述 •

噻唑烷二酮类药物的心肌保护作用

张炎萍 综述, 王 蓉, 盛树力 审核

【关键词】 噻唑烷二酮类; 心肌

【中图分类号】 R962; R541

【文献标识码】 A

【文章编号】 1671-5403(2010)01-0093-04

噻唑烷二酮类(thiazolidinediones, TZDs)药物包括罗格列酮(rosiglitazone, RSG)、比格列酮(pioglitazone, PIO)、曲格列酮(troglitazone, TRO), TRO上市后因为严重的肝脏毒性已退出市场。它们属于胰岛素增敏剂,通过增加脂肪、骨骼肌、肝脏组织的胰岛素敏感性降低胰岛素抵抗,改善2型糖尿病患者的血糖和血脂异常^[1~3]。其抗糖尿病作用是通过结合并激活过氧化物酶体增殖激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor- γ , PPAR- γ)介导的,PPAR- γ 属于核受体超家族的转录因子,主要在脂肪组织表达^[4],在其他组织也观察到低水平PPAR- γ 受体mRNA的存在^[5]。研究发现,此类药物对心血管系统也有改善作用,可改善心肌代谢,预防心肌肥大,改善心肌缺血/再灌注损伤。本文从以上三个方面阐述TZDs类的心肌保护作用,并探讨可能的机制。

1 TZDs类可改善心肌代谢

健康个体的心肌在空腹时以游离脂肪酸(free fatty acid, FFAs)作为主要能源,饱食状态下以葡萄糖为主要能源^[6];在糖尿病和胰岛素抵抗状态下,心肌消耗过量的FFAs而降低了葡萄糖和乳酸的代谢^[7~9]。FFAs氧化增加导致甘油三酯及FFAs氧化中间产物ceramides生成增加^[9~11],这些产物对心肌不利,增加活性氧(reactive oxygen species, ROS)的生成,上调诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)活性和凋亡增强。

为了增加心肌葡萄糖的摄取,必须增强葡萄糖的跨膜转运,因为此环节为葡萄糖利用的限速步骤。而葡萄糖转运能力与葡萄糖转运子(glucose transporter, GluT)尤其是GluT4的蛋白含量相关。最初发现,TZDs类可以影响葡萄糖转运子在

脂肪和骨骼肌的表达和功能^[12,13]。而它们对心肌也有类似的作用,例如Sidell等^[14]研究发现,Zucker肥胖大鼠心肌GluT4蛋白表达下降,胰岛素刺激的心肌葡萄糖摄取受损,RSG治疗使GluT4增加,心肌葡萄糖摄取恢复正常。在体外,用TRO与大鼠心肌细胞共培养20 h,可使GluT4蛋白表达增加^[15];RSG干预也可使链尿佐菌素(streptozotocin)诱导的2型糖尿病大鼠心肌GluT4表达增加^[16]。临床研究发现,RSG治疗可以改善2型糖尿病合并冠心病患者的胰岛素敏感性和心肌缺血区和非缺血区的葡萄糖摄取^[17]。

以上结果说明,TZDs可通过改善心肌葡萄糖代谢,易化葡萄糖的贮备及利用。而此种保护作用的具体机制并不清楚,可能与血浆FFAs活性受到抑制有关。在胰岛素抵抗状态下,高浓度的FFAs激活蛋白激酶C的活性,后者可抑制PI3K通路,从而造成GluT4转位的下降^[18,19]。TZDs治疗可降低血浆FFAs水平,改善骨骼肌的胰岛素敏感性,其对心肌可能也有类似作用。

2 TZDs类可预防心肌肥大

临床研究发现,心肌肥大不但是心衰前心肌的一种代偿状态,更是很多疾病如心肌缺血、心律不齐和猝死的独立危险因素。因此,控制心肌肥大的进展尤为重要。研究发现,TZDs作用于培养的心肌细胞可抑制血管紧张素II(angiotensin II)诱导的 α -肌动蛋白(α -actin)和心钠肽(atrial natriuretic peptide)基因表达上调及细胞表面积增加^[20];Ye等^[21]研究发现,PIO可减少肥大心肌细胞的表面积,抑制³H-亮氨酸进入细胞,使细胞内蛋白合成速率下降,上调PPAR- γ mRNA的表达,使炎症因子白细胞介素(IL)-1 β 和IL-6 mRNA表达减少。

基金项目:国家自然科学基金项目(30772288),北京市自然科学基金项目(7082043)

作者单位:100053 北京市,首都医科大学北京宣武医院中心实验室 神经变性病教育部重点实验室

通讯作者:王蓉, Tel(Fax):010-63159572, E-mail:rong_wang72@yahoo.com.cn

以上结果说明,PPAR- γ 通路参与了心肌肥大的抑制,可能与 PPAR- γ 的激活及随后的抗炎效应相关。一系列的转录因子也参与了此过程,如激活蛋白-1(activator protein-1,AP-1)、信号转导及转录活化因子(signal transducers and activators of transcription,STATs)等。AP-1 可激活很多基因,如心肌肥大特征性基因心钠肽和内皮素-1(endothelin-1, ET-1),后者在体外可诱导心肌肥大^[22,23]。STATs 在细胞因子信号通路中发挥重要作用^[24],有报道 STAT3 在心肌细胞中激活并通过一种信号转导蛋白 gp130 介导了心肌肥大^[25]。而 PPAR- γ 激动剂可通过干扰 AP-1、STAT 信号通路下调单核细胞的炎症反应^[26],通过抑制 AP-1 信号通路抑制人类血管内皮细胞 ET-1 的产生^[27]。因此 TZDs 可能通过抑制多种转录因子如 AP-1、STAT3 活性抑制心肌肥大的进展。

3 TZDs 类可改善心肌缺血/再灌注损伤

心肌缺血/再灌注损伤是指在短时间心肌血供中断,一定时间内恢复血供,原缺血心肌发生较血供恢复前更严重的损伤^[28]。随着心脏移植、体外循环、冠脉搭桥以及血管造影介入治疗的发展,为了防治心肌缺血/再灌注损伤,学者们进行了多方面的研究,尤以预处理为热点,预处理包括缺血预处理和药物预处理,由于缺血预处理本身也是一种损伤性因素,因此应用药物预处理防治缺血/再灌注损伤具有更好的发展前景。

Yue 等^[29]研究发现,在缺血前给予 Zucker 肥胖大鼠口服 RSG,不但降低血糖、甘油三酯及 FFAs 的水平,还能增加心肌葡萄糖的氧化;RSG 治疗使大鼠心肌细胞凋亡的数量及心肌梗死面积减少 58% 和 46%,心肌收缩功能障碍改善。以上作用可能(1)与 TZDs 的胰岛素增敏作用相关。因为 RSG 治疗使心肌蛋白激酶 AKT 磷酸化及 AKT 激酶的活性增强,用 wortmannin(PI3K 抑制剂)阻断治疗组大鼠的胰岛素-AKT 信号通路,导致 RSG 的心肌保护作用降低。(2)与血管紧张素(angiotensin, AT)受体有关。研究发现与正常对照组相比,RSG 治疗组大鼠心肌 AT1 受体表达减少,而 AT2 受体表达显著升高,并且伴随着 p42/44 MAPK 的抑制^[30]。以前的研究显示 AT1 受体在缺血/再灌注时过表达^[31],而 AT1 受体拮抗剂对于缺血/再灌注心肌具有保护作用^[32],此种作用部分是通过上调

AT2 受体的表达实现的^[33],AT2 受体又可以激活蛋白酪氨酸激酶,使 p42/44 MAPK 的苏氨酸和酪氨酸残基去磷酸化^[34]。p42/44 MAPK 活性的抑制可能拮抗缺血/再灌注过程中血管紧张素及 AT1 受体激活的心肌损伤作用。RSG 介导的 AT2 受体上调及 AT1 受体下调的机制不清,可能与降低缺血/再灌注过程中自由基的生成相关。(3)可能与一氧化氮(nitric oxide, NO)有关。Gonon 等^[35]研究发现,与野生型小鼠心脏相比,RSG 干预可增强左室功能的恢复,增加缺血后冠状动脉的血流。RSG 干预组内皮一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)的表达量未受影响,但磷酸化-eNOS 显著增加,且使用 L-NNA(NOS 的抑制剂)可显著减弱 RSG 的心肌保护作用。eNOS 在心血管系统中主要分布在内皮细胞和心肌细胞中,其表达水平的高低影响着血管内皮 NO 的产生,NO 是一种内皮源性的舒张因子,具有引起心脏血管平滑肌松弛的生理效应,导致供应心肌的血管扩张,增加心肌组织中的血液灌注量。Jones 等^[36]的研究显示,eNOS 转基因大鼠缺血/再灌注损伤后心肌损伤的程度较非 eNOS 转基因大鼠轻,由此推测 eNOS 对心肌缺血/再灌注损伤具有保护作用。(4)与抑制细胞凋亡及基质金属蛋白酶-2(matrix metalloproteinase-2, MMP-2)的表达相关。研究发现,心肌缺血/再灌注过程中有不同程度的细胞凋亡现象,MMP-2 因可分解细胞基底膜和细胞外基质的骨架成分,主要在癌症转移过程中发挥重要作用。Cao 等^[37]采用原位末端标记和琼脂糖凝胶电泳证实,缺血再灌注大鼠的心肌有典型的凋亡形态学改变和 DNA 梯状电泳变,即再灌注损伤可导致心肌细胞凋亡。PIO 治疗组大鼠心肌细胞凋亡显著减少,Bcl-2 表达增加,Bax 和 Caspase-3 表达减少,除此之外,PIO 以剂量依赖方式增加 PPAR- γ mRNA 和蛋白表达,减少 MMP-2 的表达。

另外,在 TZDs 的注册临床试验和临床应用中,人们观察到接受 TZDs 与其他降糖药物联合治疗的糖尿病患者中,踝部水肿和充血性心衰的发生率增加^[38],可能与 TZDs 的血管舒张和水钠潴留作用有关。由此临床医生对 TZDs 使用的心脏安全性提出质疑。然而心衰的原因主要是 TZDs 引起的水钠潴留所致的血容量增加,而不是 TZDs 对心肌的毒性作用。临床试验的数据显示,使用 TZDs 的糖尿病患者充血性心衰的发生率较低(<1%),且往往发

生在TZDs尤其是RSG与胰岛素联合使用的情况下,此人群由于病程长、并发症多,患者本身心血管事件的发生率比一般糖尿病人群高,况且目前的研究无法证明TZDs的使用与充血性心衰存在直接关系。而且,TZDs对心血管系统具有多种有益作用^[39],包括降低血压、纠正血脂异常、改善内皮结构和功能、对抗炎症、减少氧化应激等。如PIO可减少心血管事件的发生,虽然增加发生充血性心衰的危险度,但不提高死亡率^[40]。本室的研究也发现RSG可以改善2型糖尿病大鼠心肌的胰岛素信号转导异常。

综上所述,TZDs药物在心肌肥大、心肌缺血/再灌注损伤、心肌代谢等方面在心血管系统发挥一定的作用。这些作用虽然在2型糖尿病患者身上未被完全证实,但其对心肌的保护作用,无疑对于2型糖尿病合并冠心病或高血压患者是有益的,可减少心血管并发症的发生,提高生存率。相关的临床研究正在进行中,其结果将有助于我们更好地理解TZDs类药物对心脏的更多作用。

【参考文献】

- [1] Virtanen KA, Hallsten K, Parkkola R, *et al.* Differential effects of rosiglitazone and metformin on adipose tissue distribution and glucose uptake in type 2 diabetic subjects [J]. *Diabetes*, 2003, 52(2): 283-290.
- [2] Hallsten K, Virtanen KA, Lonnqvist F, *et al.* Rosiglitazone but not metformin enhances insulin- and exercise-stimulated skeletal muscle glucose uptake in patients with newly diagnosed type 2 diabetes [J]. *Diabetes*, 2002, 51(12): 3479-3485.
- [3] Iozzo P, Hallsten K, Oikonen V, *et al.* Effects of metformin and rosiglitazone monotherapy on insulin-mediated hepatic glucose uptake and their relation to visceral fat in type 2 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2003, 26(7): 2069-2074.
- [4] Panunti B, Fonseca V. Effects of PPAR gamma agonists on cardiovascular function in obese, non-diabetic patients [J]. *Vascul Pharmacol*, 2006, 45(1): 29-35.
- [5] Kahn CR, Chen L, Cohen SE. Unraveling the mechanism of action of thiazolidinediones [J]. *J Clin Invest*, 2000, 106(11): 1305-1307.
- [6] Camici P, Ferrannini E, Opie LH. Myocardial metabolism in ischemic heart disease: basic principles and application to imaging by positron emission tomography [J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 1989, 32(3): 217-238.
- [7] Stanley WC, Lopaschuk GD, McCormack JG. Regulation of energy substrate metabolism in the diabetic heart [J]. *Cardiovasc Res*, 1997, 34(1): 25-33.
- [8] Taegtmeyer H, McNulty P, Young ME. Adaptation and maladaptation of the heart in diabetes: Part I; general concepts [J]. *Circulation*, 2002, 105(14): 1727-1733.
- [9] Young ME, McNulty P, Taegtmeyer H. Adaptation and maladaptation of the heart in diabetes: Part II; potential mechanisms [J]. *Circulation*, 2002, 105(15): 1861-1870.
- [10] Zhou YT, Grayburn P, Karim A, *et al.* Lipotoxic heart disease in obese rats: implications for human obesity [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, 97(4): 1784-1789.
- [11] Unger RH, Orci L. Diseases of liporegulation; new perspective on obesity and related disorders [J]. *FASEB J*, 2001, 15(2): 312-321.
- [12] Hirshman MF, Fagnant PM, Horton ED, *et al.* Pioglitazone treatment for 7 days failed to correct the defect in glucose transport and glucose transporter translocation in obese Zucker rat (fa/fa) skeletal muscle plasma membranes [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1995, 208(2): 835-845.
- [13] Kramer D, Shapiro R, Adler A, *et al.* Insulin-sensitizing effect of rosiglitazone (BRL-49653) by regulation of glucose transporters in muscle and fat of Zucker rats [J]. *Metabolism*, 2001, 50(11): 1294-1300.
- [14] Sidell RJ, Cole MA, Draper NJ, *et al.* Thiazolidinedione treatment normalizes insulin resistance and ischemic injury in the Zucker fatty rat heart [J]. *Diabetes*, 2002, 51(4): 1110-1117.
- [15] Bahr M, Spelleken M, Bock M, *et al.* Acute and chronic effects of troglitazone (CS-045) on isolated rat ventricular cardiomyocytes [J]. *Diabetologia*, 1996, 39(7): 766-774.
- [16] Wen ZY, Wu Y, Li Y, *et al.* Change of glucose transporter 4 and its influence on glucose and fatty-acid metabolism in type 2 diabetic myocardium [J]. *Natl Med J China*, 2005, 85(2): 1460-1463.
- [17] Lautamäki R, Airaksinen KE, Seppanen M, *et al.* Rosiglitazone improves myocardial glucose uptake in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease: a 16-week randomized, double-blind, placebo-controlled study [J]. *Diabetes*, 2005, 54(9): 2787-2794.
- [18] Griffin ME, Marcucci MJ, Cline GW, *et al.* Free fatty

- acid induced insulin resistance is associated with activation of protein kinase C and alterations in the insulin signaling cascade[J]. *Diabetes*, 1999, 48(6): 1270-1274.
- [19] Yu C, Chen Y, Cline GW, *et al.* Mechanism by which fatty acids inhibit insulin activation of insulin receptor substrate-1 (IRS-1)-associated phosphatidylinositol 3-kinase activity in muscle[J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(52):50230-50236.
- [20] Asakawa M, Takano H, Nagai T, *et al.* Peroxisome proliferator-activated receptor gamma plays a critical role in inhibition of cardiac hypertrophy *in vitro* and *in vivo*[J]. *Circulation*, 2002, 105(10):1240-1246.
- [21] Ye P, Yang W, Wu SM, *et al.* Effect of pioglitazone on the expression of inflammatory cytokines in attenuating rat cardiomyocyte hypertrophy[J]. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, 2006, 28(10):691-696.
- [22] Xu FP, Chen MS, Wang YZ, *et al.* Leptin induces hypertrophy via endothelin-1-reactive oxygen species pathway in cultured neonatal rat cardiomyocytes[J]. *Circulation*, 2004, 110(10):1269-1275.
- [23] Shimojo N, Jesmin S, Zaedi S, *et al.* Eicosapentaenoic acid prevents endothelin-1-induced cardiomyocyte hypertrophy *in vitro* through the suppression of TGF-beta 1 and phosphorylated JNK[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2006, 291(2):H835-H845.
- [24] Kishimoto T, Taga T, Akira S. Cytokine signal transduction[J]. *Cell*, 1994, 76(2):253-262.
- [25] Kunisada K, Tone E, Fujio Y, *et al.* Activation of gp130 transduces hypertrophic signals via STAT 3 in cardiac myocytes[J]. *Circulation*, 1998(4), 98:346-352.
- [26] Jiang C, Ting AT, Seed B. PPAR-gamma agonists inhibit production of monocyte inflammatory cytokines[J]. *Nature*, 1998, 391(6662):82-86.
- [27] Delerive P, Martin-Nizard F, Chinetti G, *et al.* Peroxisome proliferator-activated receptor activators inhibit thrombin-induced endothelin-1 production in human vascular endothelial cells by inhibiting the activator protein-1 signaling pathway[J]. *Circ Res*, 1999, 85(5):394-402.
- [28] Ferdinandy P, Schulz R, Baxter GF. Interaction of cardiovascular risk factors with myocardial ischemia/reperfusion injury, preconditioning, and postconditioning[J]. *Pharmacol Rev*, 2007, 59(4):418-458.
- [29] Yue TL, Bao W, Gu JL, *et al.* Rosiglitazone treatment in Zucker diabetic fatty rats is associated with ameliorated cardiac insulin resistance and protection from ischemia/reperfusion-induced myocardial injury [J]. *Diabetes*, 2005, 54(2):554-562.
- [30] Molavi B, Chen J, Mehta JL. Cardioprotective effects of rosiglitazone are associated with selective overexpression of type 2 angiotensin receptors and inhibition of p42/44 MAPK[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2006, 291(2):H687-H693.
- [31] Yang B, Li D, Phillips MI, *et al.* Myocardial angiotensin II receptor expression and ischemia-reperfusion injury[J]. *Vasc Med*, 1998, 3(2):121-130.
- [32] Miyoshi H, Takayama Y, Kitashiro S, *et al.* Influence of angiotensin II type 1-receptor antagonist CV11974 on infarct size and adjacent regional function after ischemia-reperfusion in dogs[J]. *Jpn J Pharmacol*, 2002, 89(2):120-125.
- [33] Xu J, Carretero OA, Liu YH, *et al.* Role of AT2 receptors in the cardioprotective effect of AT1 antagonists in mice [J]. *Hypertension*, 2002, 40(3): 244-250.
- [34] Gallinat S, Busche S, Raizada MK, *et al.* The angiotensin II type 2 receptor: an enigma with multiple variations [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2000, 278(3): E357-E374.
- [35] Gonon AT, Bulhak A, Labruto F, *et al.* Cardioprotection mediated by rosiglitazone, a peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligand, in relation to nitric oxide[J]. *Basic Res Cardiol*, 2007, 102(1): 80-89.
- [36] Jones SP, Greer JJ, Kakkar AK, *et al.* Endothelial nitric oxide synthase overexpression attenuates myocardial reperfusion injury[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2004, 286(1):H276-H282.
- [37] Cao Z, Ye P, Long C, *et al.* Effect of pioglitazone, a peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonist, on ischemia-reperfusion injury in rats[J]. *Pharmacology*, 2007, 79(3):184-192.
- [38] Buckingham RE, Hanna A. Thiazolidinedione insulin sensitizers and the heart: a tale of two organs? [J] *Diabetes Obes Metab*, 2008, 10(4):312-328.
- [39] Kelly AS, Bank AJ. The cardiovascular effects of the thiazolidinediones: a review of the clinical data[J]. *J Diabetes Complicat*, 2007, 21(5):326-334.
- [40] Robinson JG. Should we use PPAR agonists to reduce cardiovascular risk[J]? *PPAR Res*, 2008, 2008:891425.

(收稿日期:2009-05-08;修回日期:2009-07-08)