

罗格列酮对2型糖尿病模型小鼠肾组织中mPGES-1/PGE₂水平的影响^Δ

施子禄^{1*}, 余鹏程¹, 黄倩², 陈建^{3#}(1.福建医科大学附属泉州第一医院肾内科, 福建泉州 362000; 2.浙江大学基础医学院生理系, 杭州 310058; 3.南京军区福州总医院肾内科, 福州 350025)

中图分类号 R965 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)45-4248-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.45.08

摘要 目的:研究罗格列酮(RSG)给药不同时间对2型糖尿病模型小鼠肾组织中膜结合型前列腺素E₂合酶-1/前列腺素E₂(mPGES-1/PGE₂)水平的影响。方法:将小鼠随机均分为正常对照组、模型组、RSG 1周组、RSG 4周组、RSG 8周组和RSG 12周组,每组6只,后5组小鼠分别建立2型糖尿病模型。RSG各组小鼠腹腔注射RSG 4 mg/(kg·d),分别连续给药1、4、8、12周,末次给药后分别收集每只小鼠24 h尿液,检测其24 h尿量及尿液中PGE₂、前列腺素D₂(PGD₂)、血栓素B₂(TXB₂)水平;再检测肾组织中环氧合酶(COX)-1、COX-2、mPGES-1、mPGES-2、15-羟基前列腺素脱氢酶(15-PGDH)、过氧化物酶体增殖物激活受体γ(PPAR-γ)蛋白水平及前列腺素E₂受体1(EP₁)及EP₄ mRNA水平。结果:与正常对照组比较,模型组小鼠24 h尿量明显增多,且尿液中PGE₂、PGD₂、TXB₂水平明显升高($P < 0.05$),经RSG治疗后能以时间依赖性方式降低PGE₂水平。糖尿病模型组小鼠较正常对照组小鼠肾组织中mPGES-1、COX-2、PPAR-γ蛋白水平明显升高($P < 0.05$),而mPGES-2、COX-1、15-PGDH和EP₁、EP₄ mRNA水平未见明显改变。给予RSG治疗后能使模型小鼠的PPAR-γ、mPGES-1水平呈阶梯式降低,与给药时间呈正相关,但差异无统计学意义;EP₄ mRNA水平明显降低($P < 0.05$)。结论:RSG有望通过下调mPGES-1/PGE₂/EP₄表达水平来改善2型糖尿病肾脏病变。

关键词 2型糖尿病;罗格列酮;膜结合型前列腺素E₂合酶;前列腺素E₂;环氧合酶;小鼠

Effects of Rosiglitazone on the Level of mPGES-1/PGE₂ in Renal Tissue of Type 2 Diabetic Model Mice

SHI Zi-lu¹, YU Peng-cheng¹, HUANG Qian², CHEN Jian³(1.Dept. of Nephrology, Quanzhou First Hospital of Fujian Medical College, Fujian Quanzhou 362000, China; 2.Dept. of Physiology, Zhejiang University School of Basic Medicine, Hangzhou 310058, China; 3.Dept. of Nephrology, Fuzhou General Hospital of Nanjing Military Region, Fuzhou 350025, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To study the effects of different administration time of rosiglitazone (RSG) on the level of mPGES-1/PGE₂ in renal tissue of type 2 diabetic model mice. METHODS: Mice were randomly assigned into normal control group, model group, RSG 1 week group, RSG 4 week group, RSG 8 week group and RSG 12 week group with 6 mice in each group. The type 2 diabetic model were established in the latter 5 groups, and RSG groups were given RSG 4 mg/(kg·d) intragastrically for 1, 4, 8 and 12 weeks, respectively. After last administration, 24 h urine were collected, and 24 h urine volume and the levels of PGE₂, PGD₂ and TXB₂ in urine were detected. The protein levels of COX-1, COX-2, mPGES-1, mPGES-2, 15-PGDH and PPAR-γ and mRNA levels of EP₁ and EP₄ were detected in renal tissue. RESULTS: Compared with normal control group, 24 h urine and the levels of PGE₂, PGD₂ and TXB₂ were increased significantly in model group ($P < 0.05$); the level of PGE₂ was decreased in time-dependent manner after RSG treatment. Compared with normal control group, the protein level of mPGES-1, COX-2 and PPAR-γ in renal tissue were increased significantly in diabetic model group ($P < 0.05$), while the levels of mPGES-2, COX-1, 15-PGDH and mRNA levels of EP₁ and EP₄ had no significant change. After RSG treatment, the protein level of PPAR-γ and mPGES-1 were stepped down, which was associated with administration time positively, there was no statistical significance. mRNA level of EP₄ was decreased significantly ($P < 0.05$). CONCLUSIONS: RSG can improve type 2 diabetes renal lesions through down-regulating the expression of mPGES-1/PGE₂/EP₄.

KEYWORDS Type 2 diabetes; Rosiglitazone; Membrane-associated prostaglandin E₂ synthetase; Prostaglandin E₂; Cyclooxygenase; Mice

糖尿病肾组织中前列腺素多出现异常,可致肾小球损伤、肾小管间质纤维化以及体液平衡紊乱^[1]。前列腺素(PGs)家族成员众多,其中前列腺素I₂(PGL₂)和血栓素B₂(TXB₂)稳定调控肾脏血流动力学^[2],而前列腺素E₂(PGE₂)在保持肾小球完

整性以及保证肾小管液体重吸收中发挥着举足轻重的作用^[3-4]。

体内前列腺素受体类型较多,其中前列腺素E₂受体1(EP₁)、EP₄为PGE₂受体亚型,在1型糖尿病中常出现PGE₂受体改变^[5]。既往有报道显示,选择性的EP₁拮抗药可明显改善糖尿病肾脏病变^[6]。近期Mohamed R等^[7]发现,EP₄激动药可加速恶化1型糖尿病病情。以上种种迹象均表明,PGE₂可通过介导其受体EP₁和/或EP₄加重1型糖尿病。Jia Z等^[8]报道,在1型糖尿病肾组织中环氧合酶(COX)-2及PGE₂表达升高。目前,尚未有文献报道前列腺素合成酶在2型糖尿病肾脏损伤中的可

Δ 基金项目:泉州市科技计划立项项目(No.2014Z38)

* 主治医师,硕士。研究方向:肾脏病研究。电话:0595-22993450。

E-mail:390847001@qq.com

通信作者:教授。研究方向:肾脏病研究。E-mail:doctorj1@163.com

com

能影响。

罗格列酮(RSG)属噻唑烷二酮类家族成员,除增加各组织对胰岛素的敏感性之外,其尚可通过抗炎、抗氧化以及抗凋亡作用保护肾脏免受各种损伤^[9]。已有多篇文献报道,过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR- γ)激动药RSG可明显改善糖尿病肾脏病变^[10-12],然而RSG对2型糖尿病肾脏组织中前列腺素的影响尚未可知。本研究旨在观察膜结合型前列腺素E₂合酶(mPGES)-1/PGE₂在2型糖尿病中发挥的作用,并探讨PPAR- γ 激动药RSG对2型糖尿病模型小鼠肾脏组织中mPGES-1/PGE₂水平的影响。

1 材料

1.1 仪器

电泳仪(伯乐生命医学产品上海有限公司);酶标仪(美国Bio-Tek公司);荧光定量聚合酶链式反应(RT-PCR)检测系统(杭州博日科技有限公司)。

1.2 药品与试剂

链脲佐菌素(STZ,批号:S0130,纯度: $\geq 98\%$)、RSG(批号:R2408,纯度: $\geq 98\%$)均为美国Sigma公司产品;逆转录试剂盒(加拿大MBI Fermentas公司);EP₁、EP₄及甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH)引物(杭州博日科技有限公司);鼠抗人COX-1单克隆抗体、兔抗人COX-2多克隆抗体、鼠抗人mPGES-1多克隆抗体、兔抗人mPGES-2多克隆抗体、鼠抗人15-羟基前列腺素脱氢酶(15-PGDH)单克隆抗体、鼠抗人PPAR- γ 多克隆抗体、辣根过氧化物酶(HRP)标记的羊抗鼠及羊抗兔抗体及内参 β -肌动蛋白(β -actin),均来自英国Abcam公司。

1.3 动物

成年C57BL/6小鼠,♂,8~12周龄,体质量18~23 g,购自上海斯莱克实验动物有限公司,生产许可证号:SCXK(沪)2007-0005,使用许可证:SYXK(沪)2007-0005。标准条件饲养,自由进食饮水,6只/笼,平均12 h交替光线,室温控制在21℃左右,相对湿度维持在40%~60%。

2 方法

2.1 2型糖尿病模型小鼠的构建

将小鼠在本实验室适应性喂养1周后随机分成6组,即正常对照组、模型组、RSG 1周组、RSG 4周组、RSG 8周组和RSG 12周组,每组6只,后5组小鼠先以高脂高糖饮食饲养4周,其次将STZ按照70 mg/(kg·d)的剂量称质量后溶于柠檬酸-柠檬酸钠缓冲液(0.1 mol/L, pH4.5)中,腹腔注射4 d,继续高脂高糖饮食饲养持续4周。给药1周后测小鼠空腹血糖(禁食时间为4 h),2次血糖均不小于16.7 mmol/L为糖尿病造模成功。正常对照组小鼠仅注射无菌柠檬酸-柠檬酸钠缓冲液。在实验过程中,所有糖尿病模型小鼠均无死亡。建模成功后第2天开始,RSG各组小鼠按照4 mg/(kg·d)的剂量腹腔注射给药,对应各组分别连续给药1、4、8、12周;正常对照组小鼠腹腔注射等体积的10%二甲基亚砷,给药12周。

2.2 一般参数检测

各组小鼠末次给药后,每只小鼠置于独立代谢笼中,收集24 h尿液,检测其24 h尿量以及尿液中PGE₂、前列腺素D₂(PGD₂)、TXB₂水平。

2.3 肾组织中COX-1、COX-2、mPGES-1、mPGES-2、15-PG-

DH及PPAR- γ 蛋白水平检测

采用蛋白质印迹(Western blot)法,取各组小鼠肾组织,按每20 mg组织加入200 μ l裂解液的比例加入预冷的组织裂解液,玻璃匀浆器匀浆,直至充分裂解。充分裂解后,14 000 \times g离心5 min,取上清液,提取肾脏中总蛋白,采用蛋白质定量BCA法进行蛋白定量后,十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE),电转移至硝酸纤维素膜,加入鼠抗人COX-1单克隆抗体、兔抗人COX-2多克隆抗体、鼠抗人mPGES-1多克隆抗体、兔抗人mPGES-2多克隆抗体、鼠抗人15-PGDH单克隆抗体、鼠抗人PPAR- γ 多克隆抗体,二抗为HRP标记的羊抗鼠及羊抗兔抗体,化学发光(ECL)显影,以与 β -actin的比值表达。

2.4 肾组织中EP₁、EP₄ mRNA水平检测

采用RT-PCR,参考既往文献中提取肾脏中总RNA及合成cDNA的方法^[13],得到小鼠EP₁、EP₄及内参GAPDH引物如下。EP₁: 5'-CAGTGAAGTGC GG GTGGAG-3'(正义链)和5'-TATTGGGGAGCCTGGGTGT-3'(反义链);EP₄: 5'-CTTACT-CATCGCCACCTCT-3'(正义链)和5'-TGGGGTTCACAGAA-GCAATC-3'(反义链);GAPDH: 5'-GTCTTCACTACCATG-GAGAAGG-3'(正义链)和5'-TCATGGATGACCTTGGC-CAG-3'(反义链)。反应条件:预变性(94℃ 5 min),变性(94℃ 10 s),退火(72℃ 15 s),延伸(60℃ 1 min),共40个循环。PCR产物经8%聚丙烯酰胺凝胶(PAGE)电泳银染后,用凝胶成像系统观察,以与GAPDH的比值表达。

2.5 统计学方法

数据采用SPSS 17.0统计软件进行数据分析。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组比较采用方差分析,组间两两比较采用 q 检验。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 一般参数

与正常对照组比较,模型组小鼠体质量明显增加,24 h尿量明显增多,尿液中PGE₂、PGD₂、TXB₂水平均明显升高,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。与模型组比较,RSG各组小鼠尿液中PGE₂水平明显降低,差异具有统计学意义($P < 0.05$),且与给药时间呈显著正相关($P < 0.05$)。体质量仅RSG 8周组和RSG 12周组小鼠明显增加,其余指标各组差异均无统计学意义($P > 0.05$)。各组小鼠一般参数比较见表1。

3.2 肾组织中COX-1及COX-2蛋白水平

与正常对照组小鼠比较,模型组小鼠肾组织中COX-2蛋白水平明显升高,差异具有统计学意义($P < 0.05$);与模型组比较,RSG 8周组和RSG 12周组小鼠肾组织中COX-2蛋白水平明显降低,差异具有统计学意义($P < 0.05$);其余各组指标差异无统计学意义($P > 0.05$)。各组小鼠肾组织中COX-1、COX-2蛋白表达的电泳图见图1,定量分析结果见表2。

3.3 肾组织中mPGES-1、mPGES-2及15-PGDH蛋白水平

与正常对照组比较,模型组小鼠肾组织中mPGES-1蛋白水平明显升高,差异具有统计学意义($P < 0.05$);与模型组比较,RSG各组小鼠肾组织中mPGES-1蛋白水平明显降低,差异具有统计学意义($P < 0.05$),且与给药时间呈显著正相关($P < 0.05$);其余各组指标差异无统计学意义($P > 0.05$)。各组小鼠肾组织中mPGES-1、mPGES-2和15-PGDH蛋白表达的电泳图见图2,定量分析结果见表3。

表1 各组小鼠一般参数比较($\bar{x} \pm s, n=6$)

Tab 1 Comparison of general parameters among those groups ($\bar{x} \pm s, n=6$)

参数	正常对照组	模型组	RSG			
			1周组	4周组	8周组	12周组
小鼠体重, g	21.73 ± 3.14	24.49 ± 2.75*	25.26 ± 2.68*	25.95 ± 2.77*	27.86 ± 2.93**	28.32 ± 3.13**
空腹血糖, mmol/L	6.26 ± 0.46	26.89 ± 2.76*	25.75 ± 2.68*	25.14 ± 2.73*	25.32 ± 2.78*	24.85 ± 2.77*
24 h 尿量, ml	0.78 ± 0.04	2.86 ± 0.11*	2.33 ± 0.14*	2.41 ± 0.11*	2.32 ± 0.09*	2.29 ± 0.14*
PGE ₂ , pg	264 ± 21.15	3 350 ± 154.26*	2 875 ± 201.55**	2 353 ± 193.32**	1 974 ± 169.33**	1 386 ± 187.54**
PGD ₂ , ng	4.91 ± 0.21	23.55 ± 3.42*	23.19 ± 3.74	22.18 ± 3.66	23.29 ± 3.54	21.78 ± 3.43
TXB ₂ , ng	9.21 ± 0.01	58.54 ± 4.79*	51.14 ± 3.21	50.24 ± 3.19	49.76 ± 3.41	50.14 ± 3.31

与正常对照组比较: * $P < 0.05$; 与模型组比较: # $P < 0.05$
vs. normal control group: * $P < 0.05$; vs. model group: # $P < 0.05$

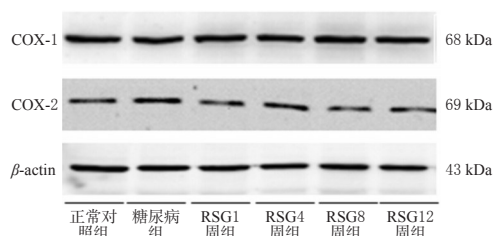


图1 各组小鼠肾组织中COX-1、COX-2蛋白表达的电泳图
Fig 1 Electrophoretogram of protein expression of COX-1 and COX-2 in renal tissue of mice

表2 各组小鼠肾组织中COX-1、COX-2蛋白水平比较
Tab 2 Comparison of protein level of COX-1 and COX-2 in renal tissue of mice

参数	正常对照组	模型组	RSG			
			1周组	4周组	8周组	12周组
COX-1/ β -actin	1.12	0.91	0.82	0.75	0.76	0.74
COX-2/ β -actin	1.01	1.83*	1.53	1.51	1.46#	1.44#

与正常对照组比较: * $P < 0.05$; 与模型组比较: # $P < 0.05$
vs. normal control group: * $P < 0.05$; vs. model group: # $P < 0.05$

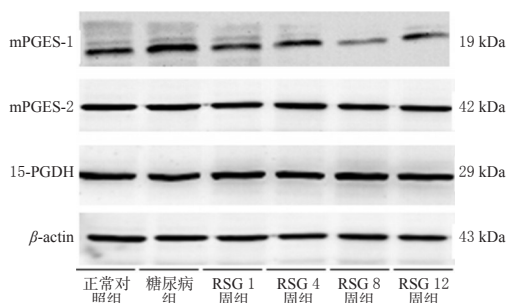


图2 各组小鼠肾组织中mPGES-1、mPGES-2和15-PGDH蛋白表达的电泳图
Fig 2 Electrophoretogram of protein expression of mPGES-1, mPGES-2 and 15-PGDH in renal tissue of mice

表3 各组小鼠肾组织中mPGES-1、mPGES-2及15-PGDH蛋白水平比较
Tab 3 Comparison of protein level of mPGES-1, mPGES-2 and 15-PGDH in renal tissue of mice

参数	正常对照组	模型组	RSG			
			1周组	4周组	8周组	12周组
mPGES-1/ β -actin	1.03	4.51*	2.63**	1.92**	1.41**	0.92**
mPGES-2/ β -actin	1.12	1.34	1.14	1.28	1.25	1.24
15-PGDH/ β -actin	1.31	1.34	1.41	1.42	1.37	1.39

与正常对照组比较: * $P < 0.05$; 与模型组比较: # $P < 0.05$
vs. normal control group: * $P < 0.05$; vs. model group: # $P < 0.05$

3.4 肾组织中PPAR- γ 蛋白水平

正常对照组、模型组、RSG 1周组、RSG 4周组、RSG 8周组、RSG 12周组小鼠肾组织中PPAR- γ / β -actin定量分析结果分别为1.12、3.64、2.33、1.98、1.47、1.18。与正常对照组比较,模型组小鼠肾组织中PPAR- γ 蛋白水平明显升高,差异具有统计学意义($P < 0.05$);与模型组比较,RSG各组小鼠肾组织中PPAR- γ 水平明显降低,差异具有统计学意义($P < 0.05$),且与给药时间呈显著正相关($P < 0.05$)。各组小鼠肾组织中PPAR- γ 蛋白表达的电泳图见图3。

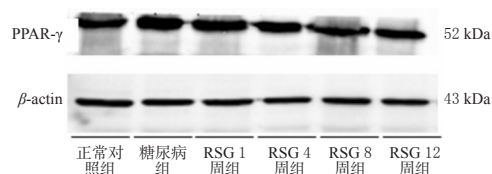


图3 各组小鼠肾组织中PPAR- γ 蛋白表达的电泳图
Fig 3 Electrophoretogram of protein expression of PPAR γ in renal tissue of mice

3.5 肾组织中EP₁、EP₄ mRNA水平

与正常对照组比较,模型组小鼠肾组织中EP₁、EP₄ mRNA水平均降低,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。与模型组比较,RSG各组小鼠肾组织中EP₁ mRNA水平均明显降低,差异有统计学意义($P < 0.05$),但RSG各组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$);其余各组指标差异无统计学意义($P > 0.05$)。各组小鼠肾组织中EP₁、EP₄ mRNA水平比较见表4。

表4 各组小鼠肾组织中EP₁、EP₄ mRNA水平比较

Tab 4 Comparison of mRNA levels of EP₁、EP₄ in renal tissue of mice

参数	正常对照组	模型组	RSG			
			1周组	4周组	8周组	12周组
EP ₁ /GAPDH	1.08	0.71	0.82	0.84	0.86	0.91
EP ₄ /GAPDH	0.97	0.82	0.62#	0.58#	0.57#	0.58#

与模型组比较: # $P < 0.05$
vs. model group: # $P < 0.05$

4 讨论

近10年来糖尿病盛行,我国2型糖尿病患病率已居世界第1位。长期高血糖、脂质代谢紊乱及炎症因子刺激可致肾脏损伤^[14]。

前列腺素是由存在于动物和人体中的一类不饱和脂肪酸组成的具有多种生理作用的活性物质,几乎全身各部组织细胞都可分泌前列腺素。已有文献报道,1型糖尿病模型小鼠肾

脏中PGE₂表达增高^[5]。近期Makino H等^[6]又发现,PGE₂通过作用其受体EP₁、EP₄加速1型糖尿病模型小鼠的肾功能恶化。本研究构建了2型糖尿病模型小鼠,发现该模型小鼠24 h尿量及24 h尿液中PGE₂、PGD₂、TXB₂较正常小鼠均明显升高,同样观察到模型组小鼠肾组织中mPGES-1蛋白水平亦明显升高。然而,mPGES-2蛋白水平未见明显改变。COX又称前列腺素内氧化酶还原酶,目前发现COX有两种(COX-1和COX-2)同工酶。COX-2是前列腺素代谢的起始限速酶,本研究发现模型小鼠肾组织中COX-2蛋白水平明显升高,而COX-1含量无变化。

RSG为PPAR- γ 激动药,其通过增强组织中胰岛素敏感性以及对抗氧化应激而广泛用于治疗2型糖尿病^[10,15]。然而,RSG对2型糖尿病肾脏组织中前列腺素的影响并不可知,本研究采用不同疗程RSG治疗2型糖尿病模型小鼠,旨在说明不同给药时间可能会对模型小鼠肾脏中相关蛋白产生不同影响。近年来,国内外研究了RSG对糖尿病患者的肾脏保护作用,普遍认为采用大剂量4 mg/(kg·d)能明显提高治疗效果。本研究采用腹腔注射4 mg/(kg·d)RSG后,使模型小鼠体内升高的PPAR- γ 蛋白水平随给药时间延长而阶梯式降低,说明RSG治疗有效,可明显改善糖尿病氧化应激损伤。同样发现RSG以时间依赖性方式高度抑制肾组织中升高的mPGES-1蛋白水平;早期采用RSG对COX-2蛋白并无影响,然而随着用药时间延长,其对COX-2蛋白水平的抑制作用逐渐凸显,提示RSG抑制mPGES-1及COX-2表达的作用可能与激活PPAR- γ 有关。因此,笔者推测在2型糖尿病模型小鼠中,RSG通过激活PPAR- γ 、下调mPGES-1及COX-2的表达来发挥肾脏保护作用。

本研究采用RT-PCR法,并未发现糖尿病小鼠中2种受体核酸水平有所升高,与既往报道不符,考虑与小鼠种类或疾病模型构建方法不同有关。给予RSG治疗1、4、8、12周后,均可使模型小鼠肾组织中EP₄水平进一步减少,但RSG各组之间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。因此,RSG可能通过抑制PGE₂与其受体EP₄的结合发挥肾脏保护作用。对EP₁受体却不能达到上述效应,考虑与RSG对前列腺素不同受体发挥不同作用有关。

综上,RSG可能通过PPAR- γ 途径下调2型糖尿病模型小鼠肾脏中mPGES-1及COX-2表达,抑制mPGES-1/PGE₂/EP₄通路来改善2型糖尿病肾脏病变。这也为今后诊断及探索2型糖尿病治疗靶点提供了一定的实验基础和理论依据。

参考文献

[1] Ishibashi R, Tanaka I, Kotani M, et al. Roles of prostaglandin E receptors in mesangial cells under high-glucose conditions[J]. *Kidney Int*, 1999, 56(2): 589.

[2] Catella-Lawson F, McAdam B, Morrison BW, et al. Effects of specific inhibition of cyclooxygenase-2 on sodium balance, hemodynamics, and vasoactive eicosanoids [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 1999, 289(2): 735.

[3] Breyer MD, Breyer RM. Prostaglandin E receptors and the kidney[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2000, 279(1): F12.

[4] Kvirkvelia N, McMenamin M, Chaudhary K, et al. Prostaglandin E2 promotes cellular recovery from established nephrotoxic serum nephritis in mice, pro-survival, and regenerative effects on glomerular cells[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2013, 304(5): F463.

[5] Nasrallah R, Xiong H, Hébert RL. Renal prostaglandin E2 receptor (EP) expression profile is altered in streptozotocin and B6-Ins2 Akita type 1 diabetic mice[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2007, 292(1): F278.

[6] Makino H, Tanaka I, Mukoyama M, et al. Prevention of diabetic nephropathy in rats by prostaglandin E receptor EP1-selective antagonist[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2002, 13(7): 1757.

[7] Mohamed R, Jayakumar C, Ramesh G. Chronic administration of EP4-selective agonist exacerbates albuminuria and fibrosis of the kidney in streptozotocin-induced diabetic mice through IL-6[J]. *Lab Invest*, 2013, 93(8): 933.

[8] Jia Z, Sun Y, Liu S, et al. COX-2 but not mPGES-1 contributes to renal PGE2 induction and diabetic proteinuria in mice with type-1 diabetes[J]. *PLoS One*, 2014, 9(7): e93182.

[9] Guan Y. Peroxisome proliferator-activated receptor family and its relationship to renal complications of the metabolic syndrome[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2004, 15(11): 2801.

[10] Zheng F, Guan Y. Thiazolidinediones: a novel class of drugs for the prevention of diabetic nephropathy? [J]. *Kidney Int*, 2007, 72(11): 1301.

[11] Miyazaki Y, Cersosimo E, Triplitt C, et al. Rosiglitazone decreases albuminuria in type 2 diabetic patients[J]. *Kidney Int*, 2007, 72(11): 367.

[12] Yang J, Zhang D, Li J, et al. Role of PPAR γ in renoprotection in type 2 diabetes: molecular mechanisms and therapeutic potential[J]. *Clin Sci: Lond*, 2009, 116(1): 17.

[13] Paliege A, Mizel D, Medina C, et al. Inhibition of nNOS expression in the macula densa by COX-2-derived prostaglandin E2[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2004, 287(1): F152.

[14] Andrésdóttir G, Jensen ML, Carstensen B, et al. Improved prognosis of diabetic nephropathy in type 1 diabetes [J]. *Kidney Int*, 2014, doi: 10.1038/ki.2014.206.

[15] Yki-Jarvinen H. ADOPT: lessons from comparison of glycaemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy[J]. *Curr Diab Rep*, 2007, 7(3): 173.

(收稿日期:2014-07-02 修回日期:2014-09-04)