

糖尿病

## 过氧化物酶体增殖物激活受体在缺血性脑损伤及糖尿病合并脑缺血损伤中的研究进展

何 婧, 韩江全\*, 施宁华

(遵义医科大学第五附属(珠海)医院神经内科, 广东 珠海 519100)

中图分类号: R743

文献标识码: A

文章编号: 1006-2084(2019)08-1598-05

**摘要:** 糖尿病是脑梗死患者的常见致病因素之一,且合并糖尿病的脑缺血损害程度更重、预后更差,但糖尿病加重脑缺血的具体机制尚不清楚。过氧化物酶体增殖物激活受体(PPARs)被其配体激活后可以与特异的 DNA 反应元件结合,调控基因的转录和表达,具有广泛的生物学功能,且在缺血性脑损伤中有一定的保护作用。但糖尿病可使 PPARs 的功能受损。近年来,PPARs 已成为缺血性脑损伤的研究热点,未来需进一步探究其对糖尿病加重脑缺血损伤的保护作用及其机制。

**关键词:** 缺血性脑损伤;糖尿病;过氧化物酶体增殖物激活受体

**Research Progress of Peroxisome Proliferators-Activated Receptors in Ischemic Brain Injury and Diabetes Mellitus with Cerebral Ischemic Injury** HE Jing, HAN Jiangquan, SHI Ninghua. (Department of Neurology, the Fifth Affiliated Hospital (Zhuhai) of Zunyi Medical University, Zhuhai 519100, China)

**Abstract:** Diabetes mellitus is one of the common pathogenic factors for cerebral infarction, and the degree of cerebral ischemia damage with diabetes mellitus is more serious and the prognosis is worse. However, the specific mechanism of diabetes mellitus exacerbating cerebral ischemia remains unclear. Peroxisome proliferators-activated receptors (PPARs) are activated by their ligands and then can combine with specific DNA-reactive elements, regulate gene transcription and expression, playing a wide range of biological functions and a certain protective role in ischemic brain injury. But diabetes mellitus can impair the function of PPARs. In recent years, PPARs have become a hot research point of ischemic brain injury, and it is necessary to further explore the protective effect and mechanisms of PPARs on diabetes mellitus aggravating cerebral ischemic injury in the future.

**Key words:** Cerebral ischemic injury; Diabetes mellitus; Peroxisome proliferators-activated receptors

缺血性脑卒中具有发病率、致残率、死亡率高的特点,是严重危害人类健康的常见疾病。而糖尿病是缺血性脑卒中的独立危险因素。目前,糖尿病的发病率呈逐年上升趋势。2013 年国际糖尿病联盟报道,全球成人糖尿病的患病率达 8.3%,其中我国糖尿病患者人数居世界首位<sup>[1]</sup>。研究发现,在糖尿病患者中,罹患脑梗死的概率增加 2~4 倍,且糖尿病合并脑梗死患者的神经功能缺损更严重,生存率

更低,预后不良<sup>[2]</sup>。目前,静脉溶栓被认为是脑梗死急性期最有效的治疗手段。但糖尿病可使脑梗死溶栓治疗后血管再通不良,梗死面积缩小不明显,神经功能恢复差,且溶栓后出现症状性颅内出血的风险明显升高<sup>[3]</sup>。因此,进一步研究糖尿病加重脑缺血的相关机制,寻找对糖尿病合并脑缺血损伤新的有效治疗方法十分关键。过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferators-activated receptors, PPARs)是核受体超家族中由配体激活的核转录因子,其主要通过调节基因转录发挥相应的生物学效应。研究证实,PPARs 在中枢神经系统疾病方面尤其是缺血性脑损伤中有重要的保护作用<sup>[4-6]</sup>,而抑制

DOI:10.3969/j.issn.1006-2084.2019.08.027

基金项目:珠海市首批医学重点学科项目(珠卫[2008]80号)

\*通信作者 E-mail:gdshanjq@163.com

PPARs 活性可能是糖尿病加重脑缺血损伤的重要机制之一<sup>[7]</sup>。现就 PPARs 在缺血性脑损伤及糖尿病合并脑缺血损伤中的研究进展予以综述。

## 1 PPARs 的生物学特性

**1.1 结构与分布** PPARs 属于核激素受体超家族成员,是由配体激活的核转录因子,在基因调控方面发挥重要作用。PPARs 由 4 个结构域构成<sup>[8]</sup>:A/B 区,也称为激活域,位于 N 端,是磷酸化修饰的重要靶点;C 区,即 DNA 结合域,由两个锌指状基序形成,具有高度保守性,其通过与靶基因启动子上游的 PPAR 反应元件作用,调控靶基因的转录;D 区为铰链区,许多辅助因子与此结构域结合并影响 PPARs 的转录活性;E/F 区,位于 C 端区域,包含配体结合域和配体依赖的激活功能区 2,通过识别特异性配体,在转录激活过程中起关键作用。

在两栖类、啮齿类动物及人类中,PPARs 均有 3 种亚型即 PPAR $\alpha$ 、PPAR $\beta$  和 PPAR $\gamma$ ,分别由特定的单拷贝基因编码,分别位于鼠染色体第 15、17 和 6 号,人类染色体第 22、6 和 3 号上,且人类 PPAR $\alpha$ 、 $\beta$  和  $\gamma$  分别含有 468、441 和 479 个氨基酸残基<sup>[9]</sup>。其中,PPAR $\gamma$  由于启动子和拼接方式的不同,还可分为 PPAR $\gamma$ 1 和 PPAR $\gamma$ 2 两种亚型,两者的信使 RNA 存在不同的 5'端序列,但由于编码 PPAR $\gamma$ 1 和 PPAR $\gamma$ 2 结构域的 6 个外显子有着相同的序列,所以两者的功能一致<sup>[9]</sup>。

然而,PPARs 的 3 种亚型在组织中的分布不尽相同,PPAR $\alpha$  表达的细胞具有高脂肪酸代谢水平和高过氧化物酶体活性,如棕色脂肪组织细胞、肝细胞、心肌细胞、肾小管上皮细胞和肠黏膜细胞;PPAR $\beta$  在全身广泛表达,其中在骨骼肌、心脏、肾脏、皮肤中表达相对较高;PPAR $\gamma$  主要在脂肪组织、结肠上皮、肝脏、脾脏和肾脏等组织中表达<sup>[10]</sup>。实验显示,PPARs 的 3 种亚型在成年啮齿动物脑中均有表达,主要在额叶皮质、海马区、伏隔核、杏仁核、腹侧被盖区分布<sup>[11]</sup>。

**1.2 配体及激活机制** PPARs 的 3 种亚型结构中均含有一个保守性较差的配体结合区域,由于该区域所含氨基酸的种类不同,故被认为是决定配体选择性、亲和力的关键因素<sup>[12-13]</sup>。许多饱和脂肪酸及花生四烯酸产生的代谢产物(白三烯 B<sub>4</sub>、8-S 羧二十四碳四烯酸等)能够有效活化 PPAR $\alpha$ 。且苯扎贝

特、非诺贝特等贝特类药物也是 PPAR $\alpha$  的有效激活剂。前列腺素 A<sub>1</sub> 和 D<sub>2</sub> 对 PPAR $\beta$  具有较强的亲和力,且人工合成的复合物 GW2433、GW0742 等为 PPAR $\beta$  的合成配体。15-脱氢前列腺素 J<sub>2</sub>、亚油酸的代谢物羟基十八碳二烯酸、十六烷基壬二酸基卵磷脂均为 PPAR $\gamma$  的强效天然激动剂。而治疗 2 型糖尿病的口服药噻唑烷二酮类(罗格列酮、吡格列酮等)为 PPAR $\gamma$  的有效人工合成配体,其可通过激活 PPAR $\gamma$  增强胰岛素敏感性。此外,PPARs 还具有多个亚型的共同激动剂,如非甾体抗炎药、丙烷-2-磺酸十八碳-9-烯基-酰胺、淫羊藿苷均为 PPAR $\alpha$ / $\gamma$  的双重激动剂。

当配体缺乏时,PPARs 与类视黄醇 X 受体结合形成异二聚体(PPAR/类视黄醇 X 受体),并募集辅抑制因子复合物(核受体辅助抑制物、视黄酸与甲状腺素受体的静默中介复合物等)与 PPAR/类视黄醇 X 受体结合,抑制靶基因的转录。一旦 PPARs 与配体结合被激活,PPAR/类视黄醇 X 受体将与辅抑制因子解离,并结合辅活化因子(PPAR $\gamma$  辅助活化因子、类固醇受体辅助活化因子 1 等),与靶基因启动子区域中的 PPAR 反应元件特异性结合形成 PPAR/类视黄醇 X 受体  $\alpha$  复合物,从而发挥对靶基因的转录调控作用<sup>[14]</sup>。此外,PPARs 还可以与其他多种转录因子(核因子  $\kappa$ B、激活蛋白 1 等)发生蛋白质-蛋白质相互作用,从而影响相应信号转导通路中的基因表达<sup>[15]</sup>。基于 PPARs 的以上生物学功能,越来越多的研究发现,PPARs 活化后在调节脂质代谢、维持体内葡萄糖稳态、参与细胞增殖及分化、调控炎症和氧化应激等过程中发挥重要作用。近年来,PPARs 各亚型及其激动剂在缺血性脑损伤中的保护作用也受到大家的广泛关注。

## 2 PPARs 在缺血性脑损伤中的作用

**2.1 PPAR $\alpha$  与缺血性脑损伤** 局部脑缺血可产生强烈的炎症反应,大量炎症细胞的释放,可引起氧自由基和其他炎症相关产物的生成增加,从而导致脑组织损伤、血管内皮功能障碍及神经元细胞的凋亡。在脑缺血再灌注损伤模型中,与野生型小鼠相比,PPAR $\alpha$  敲除基因小鼠的脑梗死体积更大、神经功能缺损更严重,表明 PPAR $\alpha$  的缺失加重了脑缺血损伤<sup>[16]</sup>。Ouk 等<sup>[17]</sup>研究发现,早期给予 PPAR $\alpha$  特异性激动剂非诺贝特治疗,可显著改善小鼠脑缺血再

灌注诱导的血管内皮功能障碍,其机制可能与减少黏附蛋白 1 的表达、抑制中性粒细胞的浸润和小胶质细胞的活化有关。同时他们在小鼠脑缺血再灌注损伤后连续管饲非诺贝特 7 d 观察到,PPAR $\alpha$  的增加可调节脑缺血损伤后神经细胞的增殖与分化,并对神经功能损伤的修复有协同作用。此外,非诺贝特激活 PPAR $\alpha$  后,可通过抑制 p38 促分裂原活化的蛋白激酶和 p65 核因子  $\kappa$ B 的活化,显著减少炎症介质白细胞介素-1 $\beta$  和肿瘤坏死因子- $\alpha$  的表达,从而减轻脑缺血后的炎症反应<sup>[18]</sup>。Zhou 等<sup>[19]</sup> 研究表明,油酰乙醇胺作为一种 PPAR $\alpha$  内源性激动剂,可通过抑制 Toll 样受体 4/核因子  $\kappa$ B 和胞外信号调节激酶 1/2 信号途径,减少脑缺血诱导的神经细胞凋亡,增强神经元修复,表明活化后的 PPAR $\alpha$  对缺血性脑卒中有一定的神经保护作用。

**2.2 PPAR $\beta$  与缺血性脑损伤** PPAR $\beta$  最先发现于人的骨肉瘤细胞库,并广泛表达于各种器官和组织的细胞核内。相对于 PPAR $\alpha$ 、PPAR $\gamma$ ,PPAR $\beta$  在缺血性脑损伤中作用的相关数据有限,但仍有证据证明,PPAR $\beta$  的激活对脑缺血损伤有一定的保护作用<sup>[20]</sup>。GW0742 对 PPAR $\beta$  具有高度亲和力,其与 PPAR $\beta$  的结合力较 PPAR $\alpha$ 、PPAR $\gamma$  高 300~1 000 倍<sup>[21]</sup>。在大鼠的脑中动脉栓塞模型中,GW0742 预处理后,PPAR $\beta$  信使 RNA 的表达及转录活性显著上调,且大鼠的神经功能缺损及脑梗死体积显著改善,提示 PPAR $\beta$  的激活对脑缺血损伤有明显的保护作用。其作用机制可能与抑制中性粒细胞的聚集,下调基质金属蛋白酶 9 的活性,增加紧密蛋白的表达,进而减轻炎症反应,改善血脑屏障的通透性和脑水肿形成有关<sup>[21]</sup>。另有研究发现,GW0742 激活 PPAR $\beta$  后,可通过上调 miR-17-5p 的转录,减少硫氧还蛋白相互作用蛋白的表达,抑制细胞凋亡信号调节激酶 1/p38 信号途径,进而减少细胞凋亡,在小鼠急性缺血缺氧损伤中发挥神经保护作用<sup>[22]</sup>。而 PPAR $\beta$  抑制剂 GSK3787,可消除这种神经保护作用,加重小鼠神经功能的缺损和脑梗死体积,提示 PPAR $\beta$  的激活在脑血管疾病中有重要作用。

**2.3 PPAR $\gamma$  与缺血性脑损伤** PPAR $\gamma$  是调控缺血后细胞炎症反应的重要转录因子,近年它在缺血性脑损伤中的保护作用受到广泛关注。已有研究证实,PPAR $\gamma$  在星形胶质细胞中高度表达<sup>[23]</sup>。且

He 等<sup>[23]</sup>发现,神经导向因子 1 可显著增加星形胶质细胞中 PPAR $\gamma$  的表达,抑制星形胶质细胞活化,进而减弱缺血诱导的炎症反应。新型银杏内酯 B 衍生物作为 PPAR $\gamma$  的潜在激动剂,可通过激活 PPAR $\gamma$  信号通路,调节促/抗炎小胶质细胞极化,发挥抗炎作用,减少脑梗死面积,减轻脑水肿,改善大鼠行为和记忆恢复<sup>[24]</sup>。而给予 PPAR $\gamma$  抑制剂 GW9662 后,大鼠在脑缺血再灌注损伤后的脑梗死体积和神经功能缺损无明显改善,表明激活 PPAR $\gamma$  在脑缺血损伤中有重要的保护作用。体内及体外实验表明,PPAR $\gamma$  激动剂吡格列酮可通过抑制炎症反应,减弱氧化应激,调节细胞凋亡,显著改善神经功能缺损及脑梗死面积,在脑缺血再灌注损伤发挥脑保护作用<sup>[25]</sup>。而 PPAR $\gamma$  的激活还可上调超氧化物歧化酶活性,减少超氧阴离子的产生,进而减轻大脑中动脉闭塞后的氧化应激反应,预防缺血性损伤<sup>[26]</sup>。此外研究显示,脑缺血后早期腹腔注射吡格列酮,还能诱导脑缺血后的血管生成和神经干细胞的增殖与分化,从而改善大鼠脑缺血引起的神经功能损伤<sup>[27]</sup>。

**2.4 PPARs 亚型共同激动剂与缺血性脑损伤** PPARs 各亚型激动剂已在动物脑缺血模型中显示对脑卒中的神经功能损伤有明显的改善作用。而激活 PPARs 亚型共同激动剂对脑缺血损伤后炎症及氧化应激的抑制效应具有协同及叠加作用<sup>[28]</sup>。Deng 等<sup>[29]</sup>发现,淫羊藿苷同时激活了大鼠脑内的 PPAR $\alpha$ 、PPAR $\gamma$  表达,提示淫羊藿苷是潜在的 PPAR $\alpha/\gamma$  共同激动剂;且活化后的 PPAR $\alpha/\gamma$  在大鼠脑缺血再灌注模型中显著下调了促炎症细胞因子、核因子  $\kappa$ B 的表达,并通过抗炎作用显著缩小了大鼠的脑梗死体积,从而改善其神经功能缺损。此外,丙烷-2-磺酸十八碳-9-烯基-酰胺也是 PPAR $\alpha/\gamma$  的新型双重激动剂,其通过增强 PPAR $\alpha/\gamma$  双重信号转导,抑制核因子  $\kappa$ B、信号转导及转录激活因子 3 和胞外信号调节激酶 1/2 炎症信号通路,减少小胶质细胞/巨噬细胞活化,继而减轻炎症反应,改善大鼠脑缺血再灌注损伤后引起的血脑屏障破坏及脑水肿的压迫<sup>[30]</sup>。

可见,PPARs 各亚型可独立参与到不同的生理反应过程中,通过减轻神经元炎症,抑制氧化应激,减少神经元细胞凋亡,对脑缺血发挥神经保护作用。

同时,它们之间也可产生叠加效果,在脑缺血损伤中起协同保护作用<sup>[28]</sup>。近年来,PPARs 作为脑缺血损伤重要的保护机制之一,已成为缺血性脑损伤的研究热点。

### 3 PPARs 与糖尿病合并脑缺血损伤

糖尿病是以高血糖为特征的代谢性疾病。动物实验显示,在糖尿病或高血糖状态下合并脑缺血损伤,其神经功能损伤、脑梗死体积以及脑水肿程度均重于正常血糖下发生的缺血性脑组织损害<sup>[31]</sup>。临床研究发现,糖尿病合并缺血性脑卒中可导致更严重的临床症状和体征,且梗死面积大,治疗效果差,死亡率远高于正常血糖时<sup>[32]</sup>。同时,糖尿病患者合并缺血性脑卒中还可显著增加脑卒中的复发率,尤其在年龄低于 50 岁的糖尿病患者中更为显著<sup>[33]</sup>。糖尿病加重脑缺血损伤是一个多因素、多途径、多步骤的恶性级联过程,兴奋性氨基酸毒性、钙超载、梗死周围除极化及细胞凋亡等均为糖尿病或高血糖加重脑缺血损伤的重要环节<sup>[34]</sup>。在其复杂的病理损伤机制中,炎症反应是造成糖尿病加重缺血性脑组织损伤的主要环节,PPARs 对脑组织的炎症反应具有重要的抑制作用。且 PPARs 的表达水平与糖尿病加重脑缺血损伤的严重程度有一定的相关性。糖尿病可下调 PPARs 的表达,从而加重血管内皮功能障碍<sup>[35-36]</sup>。而 Xu 等<sup>[37]</sup>发现,非诺贝特可通过激活 PPAR $\alpha$ ,抑制糖尿病小鼠中的环加氧酶 2、血栓烷 A<sub>2</sub> 和前列腺素 E<sub>2</sub> 表达,减弱炎症反应,从而保护损伤的血管内皮细胞。此外,针对 PPAR $\gamma$  基因敲除的高血糖缺血小鼠模型的研究显示,在发生脑缺血时,PPAR $\gamma$  的缺失可使脑组织中的单核/巨噬细胞增加,表明抑制 PPAR $\gamma$  的表达可加重糖尿病大鼠的脑缺血损伤<sup>[38]</sup>。另有研究证实,PPAR $\gamma$  激动剂 15-脱氧前列腺素 J<sub>2</sub> 可通过抑制小胶质细胞的活化,减轻炎症反应,从而改善糖尿病大鼠的脑缺血损伤,进一步说明 PPAR $\gamma$  的激活在糖尿病大鼠合并脑缺血损伤中有重要的保护作用<sup>[39]</sup>。流行病学调查发现,PPAR $\gamma$  激动剂不仅显著降低了体内血糖水平、改善胰岛素抵抗,还大大降低了复发性脑卒中的发生风险<sup>[40]</sup>。可见,PPARs 在糖尿病合并脑缺血损伤中具有重要作用。

### 4 小结

目前,关于 PPARs 各亚型在脑缺血损伤中保护

作用的研究已取得了积极进展,但它们在糖尿病合并脑缺血损伤中的研究较少。近年来,PPARs 在糖尿病合并脑缺血损伤中的作用备受关注。因此,PPARs 配体及其激动剂有望成为新的作用靶点,且深入探讨其神经保护机制可为治疗糖尿病合并缺血性脑卒中提供实验依据,对防治脑血管病具有十分重要的意义。此外,未来还需进一步深入研究 PPARs 与糖尿病合并脑缺血损伤的关系及其作用机制,为临床应用提供可靠的理论依据。

### 参考文献

- [1] 中国 2013 年糖尿病患者人数达 9840 万人[J]. 中国医院院长,2013(23):23.
- [2] Akpalu J, Yawson AE, Osei-Poku F, et al. Stroke outcome and determinants among patients with and without diabetes in a tertiary hospital in Ghana[J]. Stroke Res Treat,2018,2018:7521351.
- [3] Masrur S, Cox M, Bhatt DL, et al. Association of acute and chronic hyperglycemia with acute ischemic stroke outcomes post-thrombolysis: Findings from get with the guidelines-stroke[J]. J Am Heart Assoc,2015,4(10):e002193.
- [4] Ouk T, Potey C, Gautier S. PPARs: A potential target for a disease-modifying strategy in stroke[J]. Curr Drug Targets,2013,14(7):752-767.
- [5] Xiong D, Deng Y, Huang B, et al. Icarin attenuates cerebral ischemia-reperfusion injury through inhibition of inflammatory response mediated by NF- $\kappa$ B, PPAR $\alpha$  and PPAR $\gamma$  in rats[J]. Int Immunopharmacol,2016,30:157-162.
- [6] Zhuo Y, Zhuo J. Tranilast treatment attenuates cerebral ischemia-reperfusion injury in rats through the inhibition of inflammatory responses mediated by NF- $\kappa$ B and PPARs[J]. Clin Transl Sci,2018 [2019-03-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Tranilast+treatment+attenuates+cerebral+ischemia-reperfusion+injury+in>. [published online ahead of print Dec 10,2018].
- [7] 裴雯雯,张京慧,江宏,等. 吡格列酮对糖尿病大鼠中枢神经系统 PPAR- $\gamma$  表达的影响[J]. 神经疾病与精神卫生,2017,17(1):34-36.
- [8] Iglesias J, Morales L, Barreto GE. Metabolic and inflammatory adaptation of reactive astrocytes: Role of PPARs[J]. Mol Neuro,2017,54(4):2518-2538.
- [9] Nuclear Receptors Nomenclature Committee. A unified nomenclature system for the nuclear receptor superfamily[J]. Cell,1999,97(2):161-163.
- [10] Monsalve FA, Pyarasani RD, Delgado Lopez F, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor targets for the treatment of metabolic diseases[J]. Mediators Inflamm,2013,2013:549627.
- [11] Warden A, Truitt J, Merriman M, et al. Localization of PPAR isotypes in the adult mouse and human brain[J]. Sci Rep,2016,6:27618.
- [12] Laganà AS, Vitale SG, Nigro A, et al. Pleiotropic actions of perox-

- isome proliferator-activated receptors (PPARs) in dysregulated metabolic homeostasis, inflammation and cancer: Current evidence and future perspectives [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17 (7). pii: E999.
- [13] Lamichane S, Lamichane BD, Kwon SM. Pivotal roles of peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) and their signal cascade for cellular and whole-body energy homeostasis[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(4). pii: E949.
- [14] Le Menn G, Neels JG. Regulation of immune cell function by PPARs and the connection with metabolic and neurodegenerative diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(6). pii: E1575.
- [15] Borland MG, Yao PL, Kehres EM, *et al.* Editor's highlight: PPAR $\beta/\delta$  and PPAR $\gamma$  inhibit melanoma tumorigenicity by modulating inflammation and apoptosis [J]. *Toxicol Sci*, 2017, 159 (2): 436-448.
- [16] Dotson AL, Wang J, Liang J, *et al.* Loss of PPAR $\alpha$  perpetuates sex differences in stroke reflected by peripheral immune mechanisms[J]. *Metab Brain Dis*, 2016, 31 (3): 683-692.
- [17] Ouk T, Gautier S, Pétrault M, *et al.* Effects of the PPAR- $\alpha$  agonist fenofibrate on acute and short-term consequences of brain ischemia[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2014, 34(3): 542-551.
- [18] Xuan AG, Chen Y, Long DH, *et al.* PPAR $\alpha$  agonist fenofibrate ameliorates learning and memory deficits in rats following global cerebral ischemia[J]. *Mol Neurobiol*, 2015, 52(1): 601-609.
- [19] Zhou H, Yang WS, Li Y, *et al.* Oleoylethanolamide attenuates apoptosis by inhibiting the TLR4/NF- $\kappa$ B and ERK1/2 signaling pathways in mice with acute ischemic stroke [J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2017, 390(1): 77-84.
- [20] Chao X, Xiong C, Dong W. Activation of peroxisome proliferator-activated receptor  $\beta/\delta$  attenuates acute ischemic stroke on middle cerebral ischemia occlusion in rats[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2014, 23(6): 1396-1402.
- [21] Chehaibi K, le Maire L, Bradoni S, *et al.* Effect of PPAR- $\beta/\delta$  agonist GW0742 treatment in the acute phase response and blood-brain barrier permeability following brain injury[J]. *Transl Res*, 2017, 182: 27-48.
- [22] Gamdzyk M, Doycheva DM, Malaguit J, *et al.* Role of PPAR- $\beta/\delta$ /miR-17/TXNIP pathway in neuronal apoptosis after neonatal hypoxic-ischemic injury in rats [J]. *Neuropharmacology*, 2018, 140: 150-161.
- [23] He X, Liu Y, Lin X, *et al.* Netrin-1 attenuates brain injury after middle cerebral artery occlusion via downregulation of astrocyte activation in mice[J]. *J Neuroinflammation*, 2018, 15(1): 268.
- [24] Liu R, Diao J, He S, *et al.* XQ-1H protects against ischemic stroke by regulating microglia polarization through PPAR $\gamma$  pathway in mice[J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 57: 72-81.
- [25] Xia P, Pan Y, Zhang F, *et al.* Pioglitazone confers neuroprotection against ischemia-induced pyroptosis due to its inhibitory effects on HMGB-1/RAGE and Rac1/ROS pathway by activating PPAR- $\gamma$ [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 45(6): 2351-2368.
- [26] Shan BS, Mogi M, Iwanami J, *et al.* Attenuation of stroke damage by angiotensin II type 2 receptor stimulation via peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activation[J]. *Hypertens Res*, 2018, 41(10): 839-848.
- [27] Kinouchi T, Kitazato KT, Shimada K, *et al.* Treatment with the PPAR $\gamma$  agonist pioglitazone in the early post-ischemia phase inhibits pro-inflammatory responses and promotes neurogenesis via the activation of innate- and bone marrow-derived stem cells in rats[J]. *Transl Stroke Res*, 2018, 9(3): 306-316.
- [28] Luo Y, He Q, Kuang G, *et al.* PPAR-alpha and PPAR-beta expression changes in the hippocampus of rats undergoing global cerebral ischemia/reperfusion due to PPAR-gamma status [J]. *Behav Brain Funct*, 2014, 10(1): 21.
- [29] Deng Y, Xiong D, Yin C, *et al.* Icariside II protects against cerebral ischemia-reperfusion injury in rats via nuclear factor- $\kappa$ B inhibition and peroxisome proliferator-activated receptor up-regulation [J]. *Neurochem Int*, 2016, 96: 56-61.
- [30] Li Y, Xu L, Zeng K, *et al.* Propane-2-sulfonic acid octadec-9-enylamide, a novel PPAR $\alpha/\gamma$  dual agonist, protects against ischemia-induced brain damage in mice by inhibiting inflammatory responses[J]. *Brain Behav Immun*, 2017, 66: 289-301.
- [31] Sang H, Liu L, Wang L, *et al.* Opposite roles of bradykinin B1 and B2 receptors during cerebral ischaemia-reperfusion injury in experimental diabetic rats [J]. *Eur J Neurosci*, 2016, 43 (1): 53-65.
- [32] 高升. 糖尿病并发脑卒中的临床分析及防治[J]. *中外医学研究*, 2015, 13(10): 105-106.
- [33] 徐涛成. 中青年缺血性卒中伴 2 型糖尿病患者的病因分析及预后观察[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2015, 23(4): 88-90.
- [34] Rehni AK, Liu A, Perez-Pinzon MA, *et al.* Diabetic aggravation of stroke and animal models[J]. *Exp Neurol*, 2017, 292: 63-79.
- [35] Hashimoto H, Yamamoto M, Sugiura E, *et al.* Adiponectin deficiency-induced diabetes increases TNF $\alpha$  and FFA via, downregulation of PPAR $\alpha$ [J]. *J Vet Med Sci*, 2018, 80(4): 662-666.
- [36] Fang SC, Xie H, Chen F, *et al.* Simvastatin ameliorates memory impairment and neurotoxicity in streptozotocin-induced diabetic mice[J]. *Neuroscience*, 2017, 355: 200-211.
- [37] Xu N, Wang Q, Jiang S, *et al.* Fenofibrate improves vascular endothelial function and contractility in diabetic mice[J]. *Redox Biol*, 2018, 20: 87-97.
- [38] Gliem M, Klotz L, Van RN, *et al.* Hyperglycemia and PPAR $\gamma$  antagonistically influence macrophage polarization and infarct healing after ischemic stroke [J]. *Stroke*, 2015, 46 (10): 2935-2942.
- [39] Huang L, Li G, Feng X, *et al.* 15d-PGJ<sub>2</sub> reduced microglia activation and alleviated neurological deficit of ischemic reperfusion in diabetic rat model[J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 864509.
- [40] Liu J, Wang LN. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists for preventing recurrent stroke and other vascular events in people with stroke or transient ischaemic attack [J/CD]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 12: CD010693.