

· 综 述 ·

PPARs 在脑卒中神经保护作用中的研究进展^{*}

魏建明, 向怡静, 邹 静, 杨楚瑜 综述, 曹湘玉[△]审校

(湖南医药学院医学院, 湖南 怀化 418000)

[摘 要] PPARs 是一类配体激活调节因子, 属于核受体超家族成员, 可通过调节相关的基因转录和蛋白质合成在炎症反应、免疫调节等过程中起关键作用。脑卒中是由多种因素导致脑部血管阻塞或血管爆裂出血造成血液循环障碍, 引发脑组织损伤的一类疾病。PPARs 能通过多种途径改善脑卒中后神经功能缺损而发挥神经保护作用。该文就 PPARs 在脑卒中的神经保护作用进行综述, 旨在为脑卒中的治疗提供新策略。

[关键词] 过氧化物酶体增植物激活受体; 缺血性脑卒中; 出血性脑卒中; 神经保护作用; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2023.11.022

中图法分类号:R743.3

文章编号:1009-5519(2023)11-1905-05

文献标识码:A

Research progress on neuroprotective effect of PPARs in stroke^{*}

WEI Jianming, XIANG Yijing, ZOU Jing, YANG Chuyu, CAO Xiangyu[△]

(School of Medicine, Hunan University of Medicine, Huaihua, Hunan 418000, China)

[Abstract] Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) are a kind of ligand activation regulators, belonging to the nuclear receptor superfamily, which can play a key role in inflammatory reaction and immune regulation by regulating related gene transcription and protein synthesis. Stroke is a kind of disease which is caused by many factors, such as blood vessel blockage or blood vessel burst bleeding, blood circulation disorder and brain tissue damage. PPARs can improve the neurological deficit after stroke in many ways and play a neuroprotective role. This article reviews the neuroprotective effects of PPARs in stroke, aiming at providing new strategies for the treatment of stroke.

[Key words] Peroxisome proliferator-activated receptor; Ischemic stroke; Hemorrhagic stroke; Neuroprotective effect; Review

过氧化物酶体增植物激活受体(PPARs)是一类核受体超家族配体诱导转录因子,通过调控相应基因的转录和蛋白质合成表达,发挥多种生物学效应。脑卒中,俗称“中风”,是一种严重的急性脑血管疾病,具有发病率高、病死率高、致残率高、复发率高及年轻化趋势等特点,并且严重危害患者的生命健康,已成为我国导致成人死亡和致残的首位疾病^[1-2]。脑卒中的发生严重影响着患者的生存质量,同时加剧了家庭和社会的经济负担。随着研究的深入,PPARs 在心血管系统疾病、糖尿病、血脂代谢紊乱、肿瘤、中枢性神经疾病等疾病的发生发展过程中起重要作用,尤其是在脑卒中疾病起神经保护作用^[3-4]。本文就 PPARs 概述及其在脑卒中的神经保护作用进行综述。

1 PPAR 概述

PPARs 属于核受体超家族成员,主要包括 4 个结

构域,分别是负责磷酸化的 A/B 结构域、促进与反应元件结合的 C 结构域、辅助偶联的 D 结构域及促进基因表达的 E/F 结构域。PPARs 主要包括 3 种亚型,分别是 PPAR α 、PPAR β/δ 、PPAR γ , 3 种亚型的结构大致相似^[4-6]。其中,PPAR α 作为 PPARs 中首个被克隆成员,广泛存在于心、肠、肝等器官中,调控脂质代谢和糖代谢,PPAR α 脑组织和神经细胞中均有表达,在脑梗死后炎症反应、氧化应激等多种病理生理过程中起关键作用,可减轻脑组织缺血损伤,发挥神经保护作用^[5]。PPAR β/δ 主要在中枢神经系统中广泛表达,除了参与抑制炎症反应和调控物质代谢,激活后可抑制脑卒中后胶质细胞增生,还可以增加神经元的活性,改善血脑屏障通透性、降低脑水肿程度及改善脑组织神经的损伤^[7]。PPAR γ 又划分为 PPAR γ 1 和 PPAR γ 2,其中 PPAR γ 1 在各种类型的细

^{*} 基金项目:湖南省大学生创新创业训练计划项目(S202112214018);湖南省大学生创新创业训练计划项目(S2022122140014);湖南省中医药科研计划项目(2021219);湖南省教育厅科学研究项目(21C1376)。

[△] 通信作者, E-mail: caoxiangyu16@163.com。

胞内都有表达,而 PPAR γ 只存在于脂肪细胞。PPAR γ 参与许多基因的表达,比如趋化因子、通道蛋白、抗炎因子等,可控制血脂、血压、血糖等诱导疾病的危险因素^[4],PPAR γ 的激活参与癌症、抑郁、脑卒中等疾病的病理过程,对疾病的治疗和预后评估提供重要的应用价值^[4,8]。PPARs 和视黄醇类 X 受体结合为复合物后与特定的应答元件结合调控相应靶基因表达,发挥抗炎、抗氧化、调节脂质和糖类代谢等多种生物学功能。近年来,有研究表明,PPARs 还可以减少脑组织胶质细胞死亡、降低脑水肿程度、保护血脑屏障损伤、调节乳酸代谢等,改善脑卒中疾病导致的神经功能缺损,发挥神经保护作用^[3-5]。

2 脑卒中的分类

2.1 缺血性脑卒中(IS) IS 是由于脑部血管内发生缺血而造成大脑血液供应中断和能量提供不足,可促使神经元发生不可逆性损伤坏死。缺血的脑组织中 ATP 酶活性降低导致 ATP 依赖性离子泵功能障碍,无法维持正常跨膜离子梯度和平衡,水分子流入使细胞发生水肿,引起大量 Na⁺、Ca²⁺ 等细胞内流,使细胞发生去极化,造成谷氨酸过度释放及抑制再摄取,谷氨酸受体过度受到刺激引发兴奋性氨基酸毒性,进一步促进 Ca²⁺ 内流,Ca²⁺ 超载造成细胞功能障碍,导致线粒体、蛋白质含量增多,形成恶性循环由此诱发细胞凋亡或坏死;激活小胶质细胞后,通过促进血管活性介质和白细胞介素-18(IL-18)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、IL-1 β 等促炎细胞因子的合成不释放,进而在损伤部位触发神经炎症反应^[9]。近期研究发现,参与 IS 的机制还包括铁死亡、细胞焦亡、氧化和硝化应激等反应^[10]。因此,抑制炎症反应、铁死亡、细胞焦亡及氧化应激等可减轻脑组织损伤,并改善神经功能缺损。

2.2 出血性脑卒中 出血性脑卒中主要是由于脑部血管突发性破裂,引起血管出血。其主要包括 2 种类型,一种是脑出血(ICH),另一种是蛛网膜下腔出血(SAH)。在亚洲地区,脑卒中人群中约有 20%~30% 的患者为出血性脑卒中患者^[11],与 IS 相比,出血性脑卒中发病率较低,然而出血性脑卒中的死亡率、致残率却远高于 IS。ICH 的病因多样,包括高血压、动静脉畸形和头部外伤等^[12]。ICH 病理损伤和伤害是由于脑部血肿对脑组织造成的机械性压迫,引起颅内高压,导致脑血管流量改变,引发脑疝和脑水肿,从而进一步引起 ICH 部位周围神经炎症、血脑屏障破坏等继发性损伤^[13]。SAH 是指颅内血管病变导致破裂后,在脊髓蛛网膜下腔和脑室系统等内流进血液引发的一种临床综合征,多发于青壮年。SAH 病因多以动脉瘤破裂为主,也可由血液病、脑血管畸形、动脉炎

及其他并发症等导致^[14-15],容易并发脑积水、脑血管痉挛和再出血,尤其在 24~72 h 后引起早期脑损伤是造成患者死亡、残疾等不良预后的重要原因^[16-17]。因此,减轻脑水肿,改善血脑屏障通透性及抑制脑组织神经炎症反应是降低出血性脑卒中死亡率及致残率的关键。

3 PPAR 对缺血性脑卒中的神经保护作用

3.1 PPAR 与炎症反应 炎症反应是人体基本的病理生理过程,也是 IS 的关键发生机制之一。IS 神经炎症反应病理过程中,M1 表型小胶质细胞和 M2 表型小胶质细胞发挥着非常重要的作用。其中 M1 表型小胶质细胞可以合成并分泌多种促炎因子,进一步促进炎症反应的发生,加重神经元损伤;而 M2 表型小胶质细胞却可以产生和释放抑炎因子,抑制炎症细胞分泌炎性细胞因子和抑制炎症因子的作用,改善神经元炎症损伤。张慧君等^[18]研究发现,在 LPS 诱导的 BV2 细胞模型中,油酰乙醇胺通过激活 PPAR α 的表达,抑制 M1 表型小胶质细胞释放的炎症因子(IL-1 β 、IL-6 等)的水平,促进 M2 表型的极化,同时增加抑炎因子(IL-10 等)的产生,发挥神经保护的作用。

吡格列酮是 PPAR γ 的特异性激活剂,使 PPAR γ 的表达水平增高。孙军等^[19]研究发现,在大鼠大脑中动脉脑缺血再灌注(MCAO)模型中,吡格列酮治疗组检测发现其脑组织 NF- κ B、TLR4 蛋白的表达含量下降,TNF- α 和 IL-6 的水平降低,脑梗死体积减少,表明 PPAR γ 可能通过 TLR4/NF- κ B 信号机制通路,减少炎症因子的释放,发挥神经保护作用。黄炎等^[20]研究表明,在大鼠 MCAO 模型中,脑组织 PPAR γ 表达含量降低,大鼠血清 IL-1 β 、IL-18 的含量增多;而吡格列酮预处理治疗组,PPAR γ 表达水平增高,炎症因子的释放含量明显降低,并明显减少了脑梗死体积,改善了神经功能损伤。以上研究表明,PPAR γ 是一种保护因子,吡格列酮通过激活 PPAR γ 可以抑制炎症反应的发生,缓解脑缺血再灌注损伤。

3.2 PPAR 与铁死亡 铁死亡是一种铁依赖性的新型调控细胞死亡的方式,是由于抗氧化系统失衡、铁代谢紊乱、脂质过氧化物累积及细胞膜损伤。谷胱甘肽(GSH)和谷胱甘肽过氧化物酶 4(GPX4)在抗氧化系统中充当重要角色。GSH 可以调节脂质过氧化反应,降低氧化应激损伤;而抑制 GPX4 活性,清除脂质过氧化能力下降,细胞内的过氧化物过多堆积,诱发铁死亡。此外,血液中的 Fe³⁺ 进入到细胞内被还原成 Fe²⁺ 运输到铁池中,多余铁离子被贮存到铁蛋白中,铁蛋白在机体多种因素调控下被运至溶酶体降解释放游离铁。因 Fe²⁺ 反应性高、不稳定性会引起芬顿反应,产生大量过氧化物和活性氧。脂质过氧化物累

积,会造成胞核胞膜受损,线粒体结构遭到破坏,进而引发细胞铁死亡^[21]。

铁参与大脑中能量生成,大脑容易被铁依赖性氧化应激影响,因此铁平衡在神经功能方面扮演关键角色。研究发现,在小鼠 MCAO 模型中,Fe²⁺ 含量和脑梗死面积增加,GSH 的含量和 GPX4 蛋白质的表达显著减少;而在神经细胞中发现线粒体皱缩和膜的密度增加,表明铁死亡参与脑缺血再灌注损伤的病理生理过程^[22]。研究发现激活 PPAR α ,神经细胞活性提高,活性氧含量降低,GPX4 的转录和蛋白表达水平增加;同时血红素氧合酶、Nrf2 及 Trx-1 抗氧化应激蛋白表达上升,表明 PPAR α 能够调节 Nrf2 相关信号通路,抑制氧化应激和铁死亡,降低神经缺损,保护神经元^[23]。

3.3 PPAR 与细胞焦亡 细胞焦亡是一种新型促炎症程序性死亡模式,不同于细胞凋亡、细胞坏死等死亡方式,表现为细胞体积不断膨大直至细胞膜破裂,导致细胞内容物及炎性因子释放进而激活强烈的炎症反应^[24-25]。按激活机制,主要分为依赖 Caspase-1 的经典途径和依赖 Caspase-4、5、11 的非经典途径。研究^[26]表明,细胞焦亡参与 IS 的病理生理过程。

在大鼠海马神经元细胞糖氧剥夺(OGD)模型中,PPAR γ 的 mRNA 和蛋白含量减少,NLPR3、ASC、Caspase-1、GSDMD 等细胞焦亡相关蛋白表达水平升高。而给予 PPAR γ 激动剂 IVA337 处理后,神经元细胞存活率明显增高,PPAR γ 蛋白表达水平升高,NLPR3、ASC、Caspase-1、GSDMD 蛋白含量降低,同时 NF- κ B 的蛋白表达也受到抑制,IL-1 β 和 IL-18 表达减少,通过抑制细胞焦亡而发挥神经保护作用^[27]。有研究发现,在大鼠 MCAO 模型中,脑组织 PPAR γ 蛋白含量下降,而 Caspase-1 和 GSDMD 的蛋白含量增加^[28]。随后分别给予大鼠 PPAR γ 激活剂和抑制剂发现:前者激活 PPAR γ ,同时抑制 Caspase-1 和 GSDMD 表达,降低炎症因子含量,减少脑梗死面积,发挥神经保护功能;而后者却逆转了 PPAR γ 的功能。有研究发现,在大鼠 MCAO 模型中,激活 PPAR γ ,可以抑制 NLRP3 和 Caspase-1,降低血清 IL-1 β 和 IL-18 的浓度,提示 PPAR γ 可能通过抑制 Caspase-1 介导的细胞焦亡,减轻脑缺血再灌注损伤^[20]。为进一步探究 PPAR γ 与 IS 疾病中细胞焦亡的机制,刘海颖^[29]研究表明,在大鼠 MCAO 模型中,通过给予吡格列酮激活 PPAR γ ,检测 PPAR γ 蛋白表达水平升高,microRNA-124 表达增高,同时通过染色质免疫共沉淀技术验证 PPAR γ 能直接作用于 microRNA-124 启动子区域;并且给予 microRNA-124 抑制剂后发现 microRNA-124 信号通路被阻断,Pro-Caspase-1、活性形

式 Caspase-1p20 等细胞焦亡关键蛋白的水平表达上调,炎症介质 IL-1 β 和 IL-18 水平也明显增加,加重脑组织的损伤及神经功能缺损。这提示 PPAR γ 激活后可能通过 microRNA-124 抑制细胞焦亡标志物的表达和炎性细胞因子合成,改善脑组织损伤,发挥神经保护作用。上述研究提示,激活 PPAR γ 可以抑制 Caspase-1 介导的细胞焦亡,发挥神经保护作用。

4 PPAR 对出血性脑卒中的神经保护作用

4.1 PPAR 与脑水肿 血肿是引起 ICH 后脑损伤的始发因素,有效消除血肿进而抑制脑水肿的形成,成为减轻患者脑出血后脑损伤的关键方式。脑出血后周围血肿发展过程主要分为 3 个阶段,第一阶段发生在脑出血的早期,包括血块回缩、血浆渗出导致血肿周围形成水肿,引起血肿周围血供不足,造成局部暂时性缺血;第二阶段多数发生在出血后 1~2 d,多由炎症反应引起的细胞毒性水肿并直接造成 BBB 破坏,导致脑血流量下降;第三阶段发生于出血后 3 d,主要为红细胞破裂等引起的延迟期水肿^[30]。血肿周围的脑水肿与患者的预后效果及生存紧密相关。随着研究的深入发现,PPAR γ 有促进脑血肿清除的作用。研究发现,小胶质细胞可能是吞噬和清除脑出血后血肿的主要细胞,激活 PPAR γ 后能促进小胶质细胞上清道夫受体 CD36 的表达,增强小胶质细胞对红细胞的吞噬能力,促进脑出血后血肿的清除^[31]。董梁等^[32]研究发现,红曲素不仅可以激活 PPAR γ ,还能上调核因子 E2 相关因子 2(Nrf2)的表达,进而可通过调控血红素(Heme)-血红素结合蛋白(Hx)-低密度脂蛋白受体相关蛋白 1(LRP1)通路强化血管周围小胶质细胞 Hx 及 LRP1 蛋白的表达,促进血肿清除并减轻脑水肿形成。WANG 等^[33]给予 ICH 大鼠 PPAR γ 激动剂 Monascin,7 d 后明显改善脑出血后的神经功能缺损,减少脑血肿体积,降低脑出血后 BBB 通透性和水肿的形成。有研究发现,在大鼠脑出血模型体内实验中发现,给予辛伐他汀使 PPAR γ 活化,促进脑血肿吸收,同时促进血肿周围小胶质细胞 M2 表型极化,改善 ICH 后神经功能缺损;而给予 PPAR γ 抑制剂 GW9662 逆转了辛伐他汀所致的上述作用^[34]。以上研究表明,PPAR γ 具有促进脑血肿消退,进而减轻脑水肿形成的作用。

4.2 PPAR 与神经炎症 炎性细胞因子能促使局部血管发生急速收缩,使出血部位周围脑组织缺血、缺氧,并产生神经毒性。在 ICH 的初期,在血肿周围聚集大量活化的小胶质细胞、中性粒细胞及巨噬细胞,释放炎性细胞因子 IL-1 β 等,加重炎症反应,导致脑组织进一步损伤。研究发现,PPAR γ 激活剂增加小胶质细胞 M2 表型标记物的表达,降低了 M1 表型标记

物的表达,抑制 NF- κ B- $\text{IKK}\beta$ 的激活,减轻神经炎症反应而发挥神经保护作用^[35]。研究证实,PPAR α 在脑出血区的炎症反应中发挥重要作用,在大鼠 ICH 模型中,给予 PPAR α 的配体非诺贝特后,脑组织中尼氏小体和星形胶质细胞增加,减轻脑出血后的脑组织细胞损伤^[36];而在胶质母细胞瘤细胞 LN-18 中转染 PPAR α siRNA 后,发现 PPAR α 表达受到抑制,HO-1 蛋白下调,NF- κ B 蛋白上调,导致细胞损伤加重,炎性细胞因子分泌增多。以上研究表明了非诺贝特可以依赖 PPAR α 介导 HO-1 的表达上调和 NF- κ B 的表达下调,抑制神经炎症、减轻脑损伤。

SAH 后剧烈的炎症反应激活炎性因子,促进炎症介质释放,通过各种炎症反应信号通路造成脑组织损伤导致神经功能障碍。ZUO 等^[37]采用血管内穿孔法诱导 SD 大鼠 SAH 模型,给予贝沙罗汀后,抑制了小胶质细胞活化和中性粒细胞的浸润,显著增加了 PPAR γ 蛋白的表达,降低了促炎细胞因子 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 增加的表达,改善了神经功能缺损;通过抑制 PPAR γ 的表达,促炎因子 IL-6、IL-1 β 和 TNF- α 含量增加。这提示 PPAR γ 参与 SAH 后的炎症反应过程并发挥抑制炎症作用。研究发现,在小鼠 SAH 模型中,SAH 后脑组织中 PPAR γ 蛋白含量水平降低,NF- κ B 表达增加,促进炎症反应的发生;而经 Netrin-1 (NTN-1) 处理后 SAH 后脑组织中 PPAR γ 的表达有所上调,同时下调 NF- κ B 的表达,减少炎性细胞因子的释放。此项研究表明 NTN-1 可以通过调控 PPAR γ /NF- κ B 机制通路,抑制神经炎症反应,减轻 SAH 引起的脑损伤^[38]。

4.3 PPAR 与血脑屏障 BBB 在生理上保护大脑免受不良反应和毒素的影响,对神经微环境的维持和调节发挥重要作用。各种原因导致脑组织及神经细胞受损后引起 BBB 破坏,通透性增加,加重脑和神经的损伤。TOZAMMEL 等^[39]通过激活 PPAR α 的配体氯贝特,导致 BBB 的乳腺癌抗性蛋白 (BCRP) 蛋白表达上调,从而减少 BBB 的通透性。徐良等^[40]在小鼠 ICH 模型中,给予腹腔注射高剂量 PPAR β/δ 激活剂 GW0742,在 ICH 后的 24 h 及 72 h,小鼠患侧基底节区的脑水肿程度降低并改善了 ICH 后的神经功能缺损。WU 等^[41]通过对颅内出血的家兔模型静脉输注 PPAR γ 激动剂罗格列酮后,发现家兔体内 PPAR γ 含量显著升高,而 BBB 通透性降低,改善了神经功能缺损。研究发现,在小鼠脑损伤后 BBB 破坏实验中,使用重组人成纤维细胞生长因子 21 (rhFGF21) 激活了 PPAR γ ,减少脑组织损伤,增加神经保护作用;反之,给予 PPAR γ 特异性抑制剂 GW9662 后,BBB 通透性增加,神经缺损功能加重^[42]。以上研究表明通过激活

PPAR γ 能降低 BBB 的通透性,维持 BBB 的完整性,发挥保护神经作用。

5 结语与展望

综上所述,PPARs 可通过抑制神经炎症反应、抑制细胞焦亡、抑制铁死亡、促进脑血肿消退并减轻脑水肿形成、改善 BBB 的通透性等多种途径对脑卒中发挥神经保护作用,维持脑功能,显示极大的应用潜力和广阔的应用前景。但目前 PPAR 激动剂和抑制剂的作用机制、影响因素及临床安全性尚不明确,尤其是 PPARs 对出血性脑卒中的神经保护作用相关研究尚少。因此仍需要更加深入地进行基础及临床研究进一步阐明 PPARs 发挥神经保护作用的发生机制,并推动理论研究向临床应用的发展,有望成为治疗脑卒中的新靶点。

参考文献

- [1] 王陇德,彭斌,张鸿祺,等.《中国脑卒中防治报告 2020》概要[J]. 中国脑血管病杂志,2022,19(2): 136-144.
- [2] 张永巍,刘建民. 加强脑卒中防治,落实国家减少百万新发残疾工程[J]. 第二军医大学学报, 2022,43(1):1-4.
- [3] 杨艳,周禹,隗雅姿,等. PPAR γ 在自身免疫性疾病中的研究进展[J]. 药学学报,2022,57(10): 3124-3132.
- [4] 官劲帆,韩江全,田明巧,等. PPAR γ 与脑卒中关系的研究进展[J]. 齐齐哈尔医学院学报,2021, 42(6):494-498.
- [5] 官劲帆,韩江全,安露露,等. PPAR α 的生物学特征及其在脑梗死中作用的研究进展[J]. 大连医科大学学报,2021,43(6):554-560.
- [6] 吴玉佳,高健美,龚其海. 过氧化物酶体增殖物激活受体 PPAR 在缺血性脑卒中作用的研究进展[J]. 中国药理学通报,2022,38(5):655-659.
- [7] 唐向明. GW0742 激活 PPAR β/δ 减轻脑出血后继发性脑损伤及其机制初步研究[D]. 扬州:扬州大学,2020.
- [8] 王慧,李汶阳,李政. 针刺对缺血性脑卒中患者急性期血清 PPARs 调控的研究[J]. 陕西中医药大学学报,2022,45(1):98-100.
- [9] 张艾嘉,王爽,王萍,等. 缺血性脑卒中的病理机制研究进展及中医药防治[J]. 中国实验方剂学杂志,2020,26(5):227-240.
- [10] 樊文香. 缺血性脑卒中的机制研究进展[J]. 中国药科大学学报,2018,49(6):751-759.
- [11] 林晓伟,顾勇,王能,等. 熄风化痰通络方治疗脑出血急性期风痰瘀阻型患者的疗效及其对相关

- 炎性因子、神经因子和血脑屏障的影响[J]. 广州中医药大学学报, 2022, 39(4): 756-763.
- [12] 谭睿陟, 钟霞, 王丽, 等. 蛭龙活血通瘀胶囊对小鼠脑出血及长链非编码 RNA 和靶基因的影响[J]. 中国药房, 2022, 33(12): 1421-1429.
- [13] SHAO Z, TU S, SHAO A. Pathophysiological mechanisms and potential therapeutic targets in intracerebral hemorrhage[J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 1079.
- [14] 杜自力, 宋建成, 姚声涛. 核因子 E2 相关因子 2 在蛛网膜下腔出血中作用的研究进展[J]. 山东医药, 2021, 61(31): 96-99.
- [15] 张洪博. 蛛网膜下腔出血患者介入栓塞术治疗预后不良的影响因素[J]. 临床医学, 2022, 42(5): 15-17.
- [16] ZHOU Y, TAO T, LIU G, et al. TRAF3 mediates neuronal apoptosis in early brain injury following subarachnoid hemorrhage via targeting TAK1-dependent MAPKs and NF- κ B pathways[J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(1): 10.
- [17] HEINZ R, BRANDENBURG S, NIEMINENK ELHÄ M, et al. Microglia as target for anti-inflammatory approaches to prevent secondary brain injury after subarachnoid hemorrhage (SAH)[J]. *J Neuroinflamm*, 2021, 18(1): 1-13.
- [18] 张慧君. 油酰乙醇胺通过促进 PPAR α 介导的小胶质细胞 M2 极化抑制 OGD/R 诱导的神经元损伤[D]. 厦门: 厦门大学, 2020.
- [19] 孙军, 温昌明, 张保朝, 等. 吡格列酮通过下调 Toll 样受体/核因子- κ B 信号通路对大鼠局灶性脑缺血再灌注损伤的保护作用[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(8): 1966-1969.
- [20] 黄炎, 彭拓, 陈诚, 等. 激活 PPAR- γ 对脑缺血再灌注损伤中炎症反应的影响[J]. 临床麻醉学杂志, 2020, 36(7): 685-690.
- [21] 朱蕊, 曾庆, 黄国志. 铁死亡与脑卒中[J]. 中国组织工程研究, 2021, 25(23): 3734-3739.
- [22] 胡森, 门运政, 陈蕾, 等. 右美托咪定通过抑制铁死亡发挥对小鼠脑缺血再灌注损伤的保护作用[J]. 中南大学学报(医学版), 2022, 47(5): 600-609.
- [23] 曲晓霞. PPAR α 激动剂通过 GPX4 激活 Nrf2/HO-1 信号通路改善 APP/PS1 小鼠铁死亡[D]. 沈阳: 中国医科大学, 2021.
- [24] 郑一, 郭鹤, 包永睿, 等. 基于 NF- κ B/NLRP3/Caspase-1 通路介导的巨噬细胞焦亡探究葛根芩连汤对 AS 易损斑块的干预机制[J/OL]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(10): 1-10.
- [25] 姜珊, 关一夫, 李硕. 细胞焦亡在肿瘤发生、发展与治疗中的作用[J/OL]. 中国生物化学与分子生物学报, 2022, 38(2): 1-14.
- [26] 杨小惠, 陶陶, 吴霜. 细胞焦亡与缺血性脑卒中的关系研究进展[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2022, 29(1): 62-66.
- [27] ZHAO Y, LI Z, LU E, et al. Berberine exerts neuroprotective activities against cerebral ischemia/reperfusion injury through up-regulating PPAR- γ to suppress NF- κ B-mediated pyroptosis[J]. *Brain Res Bull*, 2021, 177: 22-30.
- [28] 刘海颖, 冯子人, 孙辉, 等. 大鼠脑缺血再灌注早期过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 活化与细胞焦亡的关系[J]. 天津医药, 2020, 48(1): 34-37.
- [29] 刘海颖. PPAR γ 受体信号途径介导 microRNA-124 在脑缺血再灌注损伤中调控细胞焦亡的机制[D]. 唐山: 华北理工大学, 2020.
- [30] 范敬争, 姜玉艳. 脑出血后血肿周围水肿形成机制的研究进展[J]. 山东医药, 2021, 61(2): 92-94.
- [31] 吴倩, 王丽醞, 伍国锋. 脑出血后激活 PPAR- γ 对继发性脑损伤的治疗价值研究进展[J]. 重庆医科大学学报, 2021, 46(5): 529-532.
- [32] 董梁, 王改青, 段淑娜, 等. PPAR- γ /Nrf2 介导 Heme-Hx-LRP1 通路在脑出血后血肿清除中的作用机制[J/CD]. 中华脑血管病杂志(电子版), 2021, 15(6): 373-381.
- [33] WANG J, WANG G, YI J, et al. The effect of monascin on hematoma clearance and edema after intracerebral hemorrhage in rats[J]. *Brain Res Bull*, 2017, 134: 24-29.
- [34] WANG Y, CHEN Q, TAN Q, et al. Simvastatin accelerates hematoma resolution after intracerebral hemorrhage in a PPAR γ -dependent manner[J]. *Neuropharmacology*, 2018, 128: 2.
- [35] JI J, XUE T F, GUO X D, et al. Antagonizing peroxisome proliferator-activated receptor γ facilitates M1-to-M2 shift of microglia by enhancing autophagy via the LKB1-AMPK signaling pathway[J]. *Aging Cell*, 2018, 17(4): e12774.
- [36] 王燕. PPAR α 配体非诺贝特增加 HO-1 的表达减少脑出血后脑损伤的研究[D]. 济南: 山东大学, 2019. (下转第 1916 页)