四川大学学报（医学版） 2026，57（4）：1062－1072
J Sichuan Univ（Med Sci） DOI: 10.12182/20260760502

在线全文

人抵抗素通过激活PPARγ的抗炎机制研究*

施博雯[1]，韩 斌[2,3△]，刘玉琳[2]，刘仁平[2]

1. 南昌大学第一临床医学院（南昌 330031）；2. 南昌大学基础医学院（南昌 330031）；3. 湖北省武汉市第八医院 检验科（武汉 430012）

【摘要】 目的 研究抵抗素通过激活过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR)抑制脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导白细胞介素(interleukin, IL)-1β和肿瘤坏死因子α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)表达的调控作用及分子机制。**方法** 以5 mg/kg LPS腹腔注射C57BL/6J小鼠制备内毒素炎症模型，检测小鼠血清和脾组织抵抗素表达水平。以抵抗素处理RAW264.7细胞和腹腔注射C57BL/6J小鼠为模型，采用实时荧光定量、免疫印迹和ELISA，检测抵抗素预处理联合PPARγ激活剂罗格列酮或者抑制剂GW9662干预条件下，LPS诱导的RAW264.7细胞内PPARγ、p65总蛋白、p-P65、核因子κB抑制蛋白α(inhibitor of NF-κB alpha, IκBα)、IL-1β、TNF-α mRNA和蛋白表达水平。以20 mg/kg腹腔注射LPS的C57BL/6J小鼠制作内毒素休克模型，检测抵抗素对小鼠生存和血清IL-1β、TNF-α水平的影响。**结果** 腹腔注射LPS后，小鼠脾脏抵抗素mRNA和蛋白水平降低超过80%，血清浓度下降58%，与PBS对照组相比差异有统计学意义（$P<0.001$）。经20 ng/mL抵抗素预处理后，LPS刺激的RAW264.7细胞*PPARγ* mRNA和相对蛋白表达水平分别由0.58±0.07和0.34±0.04升高至0.95±0.03和1.78±0.28，并在抵抗素和罗格列酮联合作用进一步升高至2.03±0.16和2.82±0.08，3组间差异均有统计学意义（$P<0.05$）。抵抗素使LPS联合GW9662作用的RAW264.7细胞内*PPARγ* mRNA和相对蛋白表达水平分别由0.44±0.06和0.43±0.03升高至1.19±0.08和0.55±0.04，两组间差异均有统计学意义（$P<0.05$），同时细胞内*IL-1β* mRNA由12.31±1.50下降至7.45±0.83，IL-1β蛋白由（179.62±9.27）pg/mL降至（108.59±17.32）pg/mL，*TNF-α* mRNA由3.41±0.11降至2.50±0.04，蛋白水平由（1 265.30±154.78）pg/mL下降至（1 025.96±45.41）pg/mL，且两组比较差异均有统计学意义（$P<0.05$），表明GW9662的促LPS诱导的IL-1β、TNF-α表达效应可部分受Retn抑制。检测发现，抵抗素作用下细胞内IκBα蛋白水平增加、p-P65/P65表达降低；同时IL-1β和TNF-α mRNA水平分别降低24.7%和26.9%，蛋白表达水平分别降低36.3%和37.2%，与LPS对照相比差异均有统计学意义（$P<0.05$）。25 μg/kg抵抗素预处理可使小鼠血清IL-1β水平由（1 616.66±96.68）pg/mL降至（1 277.04±27.73）pg/mL，TNF-α由（617.80±145.54）pg/mL降至（322.91±129.50）pg/mL，IFN-γ由（12944.50±90.69）pg/mL降至（9 222.84±268.83）pg/mL，与单用LPS处理组相比差异均有统计学意义（$P<0.05$）；同时小鼠7 d存活率由20%提高到80%，与LPS组相比差异有统计学意义（$P<0.05$）。**结论** 腹腔注射LPS可致小鼠脾脏和血清中抵抗素表达降低，人抵抗素可通过激活PPARγ、抑制NF-κB信号通路而降低LPS诱导的IL-1β、TNF-α表达和LPS诱导的休克小鼠死亡率。

【关键词】 抵抗素 脂多糖 PPARγ IL-1β TNF-α

Anti-inflammatory Mechanisms of Human Resistin Through Activation of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ

Shi Bowen[1], *Han Bin*[2,3△], *Liu Yulin*[2], *Liu Renping*[2]. 1. *The First Clinical Medical College, Nanchang University, Nanchang 330031, China*; 2. *School of Basic Medical Sciences, Nanchang University, Nanchang 330031, China*; 3. *Clinical Laboratory Department, The Eighth Hospital of Wuhan, Hubei Province, Wuhan 430012, China*

△ Corresponding author

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No.30760280/No.32360183) and Jiangxi Provincial Natural Science Foundation (No.20181BAB205064).

[Abstract] Objective To study the molecular mechanism and regulatory effect of resistin on lipopolysaccharide (LPS)-induced interleukin (IL)-1β and tumor necrosis factor-α (TNF-α) expression through activation of peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPARγ). **Methods** An endotoxin-induced inflammation model was established by intraperitoneal injection of 5 mg/kg LPS in C57BL/6J mice, and the expression levels of resistin in mouse serum and spleen tissue were measured. Using resistin-treated RAW264.7 cells and C57BL/6J mice administered intraperitoneal injections as models, real-time quantitative PCR, Western blot, and ELISA were used to assess the mRNA and protein expression of PPARγ, total p65, phosphorylated p65, inhibitor of NF-κB alpha (IκBα), IL-1β, and TNF-α in LPS-induced RAW264.7 cells under conditions of resistin pretreatment or combined intervention with the PPARγ activator

* 国家自然科学基金（No. 30760280、No. 32360183）和江西省自然科学基金（No. 20181BAB205064）资助

△ 通信作者

出版日期：2026-07-20

rosiglitazone or the inhibitor GW9662. Using C57BL/6J mice with intraperitoneal injection of 20 mg/kg LPS as a model, the effects of resistin on survival and serum IL-1β and TNF-α levels were evaluated. **Results** After intraperitoneal injection of LPS, the mRNA and protein levels of resistin in the spleen of mice decreased by more than 80%, and the serum concentration dropped by 58%, which was statistically significant compared with the PBS control group ($P < 0.001$). Under pretreatment with 20 ng/mL resistin, the mRNA and relative protein expression levels of PPARγ in LPS-stimulated RAW264.7 cells increased from 0.58 ±0.07 and 0.34 ± 0.04 to 0.95 ± 0.03 and 1.78 ± 0.28, respectively, and further increased to 2.03 ± 0.16 and 2.82 ± 0.08 under the combined action of resistin and rosiglitazone, with statistically significant differences among the three treatments ($P < 0.05$). Resistin increased *PPARγ* mRNA and relative protein expression levels in LPS- and GW9662-treated RAW264.7 cells from 0.44 ± 0.06 and 0.43± 0.03 to 1.19± 0.08 and 0.55 ± 0.04, respectively, with statistically significant differences between the two groups ($P < 0.05$). Meanwhile, intracellular *IL-1β* mRNA levels decreased from 12.31 ± 1.50 to 7.45 ± 0.83, and cell culture supernatant protein levels dropped from (179.62 ± 9.27) pg/mL to (108.59 ± 17.32) pg/mL. Additionally, *TNF-α* mRNA levels declined from 3.41 ± 0.11 to 2.50 ± 0.04, while supernatant protein levels decreased from (1 265.30 ± 154.78) pg/mL to (1025.96±45.41) pg/mL. Statistical comparisons between the two groups showed significant differences ($P < 0.05$), indicating that Retn partially inhibits GW9662's effect on promoting LPS-induced IL-1β and TNF-α expression. It was found that under the action of resistin, intracellular IκBα protein levels increased and p-p65/p65 expression decreased; meanwhile, *IL-1β* and *TNF-α* mRNA levels decreased by 24.7% and 26.9%, and protein expression levels decreased by 36.3% and 37.2%, respectively, with statistically significant differences compared with the LPS group ($P < 0.05$). Compared with the LPS-only treatment group, pretreatment with 25 μg/kg resistin reduced mouse serum IL-1β levels from (1 616.66 ± 96.68) pg/mL to (1 277.04 ± 27.73) pg/mL, TNF-α from (617.80 ± 145.54) pg/mL to (322.91 ± 129.50) pg/mL and IFN-γ from (12 944.50 ± 90.69) pg/mL to (9 222.84 ± 268.30) pg/mL, with all differences being statistically significant ($P < 0.05$); meanwhile, the 7-day survival rate of mice increased from 20% to 80%, which was statistically significant compared with the LPS group ($P < 0.05$). **Conclusion** Intraperitoneal injection of LPS can lead to decreased resistin expression in the mouse spleen and human resistin can reduce LPS-induced IL-1β and TNF-α expression, as well as the mortality of LPS-induced shock mice by activating PPARγ and inhibiting NF-κB signaling.

[Key words] Resistin　LPS　PPARγ　IL-1β　TNF-α

抵抗素(resistin, Retn)是一种C末端富含半胱氨酸的小分子蛋白, 因能降低胰岛素敏感性而得名[1]。人*Retn*基因定位于19号染色体短臂, 小鼠Retn基因位于8号染色体, 两者核苷酸和氨基酸同源性分别为65.4%和55.6%。人和小鼠Retn启动子区域均含核因子κB(Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF-κB)、激活蛋白 -1(Activator Protein-1, AP-1)等转录因子结合位点[1], 蛋白前体均由N端α螺旋的 “尾”和C端β三明治的“头”构成, C端10个半胱氨酸形成5个二硫键, 维系二聚体/六聚体结构[2]。有研究结果表明Retn单体分子也同样具有胰岛素拮抗作用[3]。

脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)可通过TLR-4激活NF-κB促炎通路[4], 诱导肿瘤坏死因子α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)、白细胞介素(interleukin, IL)-1β表达, 引发脓毒症[5]。过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR)是核内受体转录因子超家族成员[6], 根据结构不同可分为α、β(或δ)和γ三种类型, 其中PPARγ主要表达于脂肪组织及免疫系统, 激活后可通过诱导IκBα表达抑制NF-κB, 发挥抑制炎症反应的作用[7-10]。

已有研究表明, PPARγ与Retn可能存在表达调控和功能互作等方面的复杂关系。同时, 人Retn被认为可通过与LPS竞争性结合Toll样受体(toll-like receptor 4, TLR4), 从而降低LPS诱导的内毒素休克模型小鼠的炎症反应[11]。本团队前期研究发现LPS可抑制C57BL/6J小鼠脾脏和血液中抵抗素表达[12], 据此推断Retn可能通过激活PPARγ在LPS诱导的炎症反应中发挥重要调控作用。本研究通过细胞和动物实验证实人Retn通过激活PPARγ抑制LPS诱导的炎症性细胞因子表达, 以及降低内毒素休克模型小鼠死亡率的作用机制和生物效应。

1　材料与方法

1.1　动物及化学试剂

C57BL/6J小鼠来自南昌大学动物实验中心, 正常喂养。LPS(sigma, 美国)来自大肠杆菌, 血清型O127: B8; PPARγ激活剂罗格列酮和抑制剂GW9662(sigma, 美国); 人抵抗素重组蛋白(PeproTech, 美国), 纯度≥98%, 内毒素水平<1 EU/μg; Trizol(Thermo Fisher, 美国); 逆转录及

实时荧光定量试剂盒(Takara, 日本); DMEM培养基(Solarbio, 中国); RIPA细胞裂解液(Solarbio, 中国); 总蛋白定量试剂盒(Solarbio, 中国); PMSF、蛋白酶抑制剂和磷酸化酶抑制剂(Solarbio, 中国); PVDF膜(Millipore, 美国); 脱脂奶粉(BD, 美国); 兔抗小鼠PPARγ、p65、磷酸化P65抗体(CST, 美国); 兔抗小鼠IκBa抗体(Abcam, 美国); 兔抗小鼠Retn抗体(Omni mAbs, 美国); 兔抗小鼠GAPDH抗体(Proteintech, 中国); 辣根过氧化物酶标记的山羊抗兔IgG抗体(Boster, 中国); 小鼠IL-1β和TNF-α ELISA检测试剂盒(Boster, 中国); 小鼠IFN-γ ELISA检测试剂盒(Multisciences, 中国); 小鼠Retn ELISA试剂盒(Abcam, 美国); 实时荧光定量PCR引物由上海生工生物公司(Sangon, 中国)合成。全部实验经由南昌大学实验动物福利伦理委员会批准许可, 批准号: NCULAE-20220824048。小鼠实验严格遵循《赫尔辛基宣言》和国际3R原则进行。

1.2 内毒素炎症模型小鼠动物试验

将6 ~ 8周龄C57BL/6J雄性小鼠随机分为LPS处理组和PBS对照组, 每组10只。LPS处理组腹腔注射5 mg/kg LPS, PBS对照组注射等体积PBS。24 h后采用2%异氟烷麻醉, 随后采集血清并行颈椎脱臼法处死小鼠、立即无菌分离小鼠脾脏, 分别用于后续实时荧光定量、免疫组化和ELISA检测抵抗素表达水平。

1.3 免疫组化及其结果评分

对前述内毒素炎症模型小鼠脾脏样本置于4%多聚甲醛溶液中进行组织固定, 随后经组织脱水、组织透明、浸蜡、包埋、切片和烤片后, 进一步按照切片脱蜡、抗原修复、阻断灭活内源性过氧化物酶、封闭、一抗孵育、二抗孵育、显色、复染等常规步骤进行检测。抗体染色结果评分按阳性细胞百分数评分×染色强度评分来进行。其中, 阳性细胞百分数评分为0 ~ 4分; 而染色强度评分为0 ~ 3分。

1.4 酶联免疫吸附试验

根据ELISA试剂盒说明, 分别稀释不同浓度的标准品和待测小鼠血清或细胞培养上清, 每个样品设置3个复孔。每孔加入100 μL待测样品后37 ℃孵育1.5 h, 洗板后加入生物素标记的抗体工作液100 μL, 37 ℃孵育1 h, 洗板后再加入亲和素-过氧化物酶复合物工作液100 μL, 37℃孵育0.5 h, 加入TMB显色液90 μL, 37 ℃避光反应20 min, 随后每孔加终止液100 μL, 使用酶标仪读取450 nm处吸光度值, 根据标准曲线计算细胞因子浓度。

1.5 细胞培养

用含10% FBS、100 units/mL青霉素和100 μg/mL链霉素的高糖DMEM培养基培养RAW264.7细胞(ATCC, 美国), 培养温度为37 ℃, 培养环境含5% CO_2。实验过程中使细胞按1×10^{6}个/孔均匀接种在6孔板内, 静置12 h使其贴壁。随后, 分别用1、10、20和50 ng/mL人抵抗素或30、100、300和1 000 ng/mL LPS处理24 h。通过qPCR检测了细胞中*PPARγ* mRNA水平的变化; 提取细胞总蛋白后, 利用WB检测细胞中PPARγ蛋白水平的变化。另取细胞按1×10^{6}个/孔均匀接种在6孔板内, 待其贴壁12 h后分为PBS对照组、DMSO对照组、LPS、Retn+LPS、Rosig+LPS、Rosig+Retn+LPS、GW9662+LPS、GW9662+Retn+LPS等8个组, 前3组细胞分别加入PBS、DMSO、LPS。后5组细胞先分别用抵抗素(20 ng/mL)、罗格列酮(10 μmol/L)或GW9662(10 μmol/L)预处理细胞2 h, 再加LPS(100 ng/mL)培养30 min, 随后去除LPS并继续培养6 h提取RNA用于PPARγ mRNA水平检测, 或者培养24 h提取总蛋白, 通过Western blot检测PPARγ、IκBa、P65、p-P65等指标蛋白水平, 同时收集细胞培养上清, 用于ELISA检测IL-1β和TNF-α水平。

1.6 RNA提取和实时荧光定量PCR

使用Trizol试剂提取小鼠脾组织或RAW264.7细胞总RNA, 按逆转录试剂盒说明将总RNA逆转录为cDNA, 逆转录条件为37 ℃持续15 min, 85 ℃持续5 s, 4 ℃保持。最后采用实时荧光定量PCR检测各基因mRNA水平。实时荧光定量PCR检测反应总体系为20 μL, 包括cDNA 2 μL、SYBR premix Ex TaqII 10 μL、Rox Reference Dye(50×) 0.4 μL、两条引物各0.4 μmol, 最后用无核酶水约6 μL补齐反应体系。使用仪器为Step One Plus™ Real-Time PCR检测系统(Applied Biosystems, 美国), 反应条件: 第一阶段95 ℃持续30 s; 第二阶段95 ℃持续5 s, 60 ℃持续30 s, 循环40次; 溶解曲线95 ℃持续15 s, 60 ℃持续60 s, 95℃持续15 s。本研究中所用的小鼠基因引物包括: 鼠Resistin forward 5'- CGATGAAGCCATCGACAAGA -3', reserve5'-CAGGAGGCCAACTTCCCTCT -3'; *PPARγ* forward 5'-CGCCAAGGTGCTCCAGAAGATG- 3', reserve 5'-GGTGAAGGCTCATGTCTGTCTCTG- 3'; *IL-1β* forward 5'-CCAGGATGAGGACATGAGCA- 3', reserve 5'-CGGAGCCTGTAGTGCAGTTG- 3'; *TNF-α* forward 5'-ACTGGCAGAAGAGGCACTCC- 3', reserve 5'-CTGCCACAAGCAGGAATGAG- 3'; *IFN-γ* forward 5'-CAGGCCATCAGCAACAACATAAGC- 3', reserve 5'-AGCTGGTGGACCACTCGGATG- 3'; β-actin forward 5'-TGAGCGCAAGTACTCCGTGT- 3', reserve 5'-GCCGGACTCGTCATACTCCT- 3'。以β-actin作为管家基因, 目的基因mRNA相对于管家基因倍数变化采用

$2^{-\Delta\Delta Ct}$法来计算表示。

1.7　免疫印迹

细胞蛋白提取在冰上进行，用预冷的PBS两次洗涤RAW264.7细胞后快速收集细胞，4 ℃离心去除上清液，留下沉淀并加入含有PMSF、蛋白酶抑制剂和磷酸化酶抑制剂的细胞裂解液，待细胞充分裂解后在4 ℃，10 000×*g*离心10 min，取上清液用BCA法测量总蛋白质浓度后进行免疫印迹分析检测。按照使用说明，一抗浓度1∶1 000稀释，HRP标记的二抗浓度为1∶10 000，使用Gel Doc XR System（Bio-Rad，美国）对条带进行曝光，Image J软件对灰度值进行分析。

1.8　内毒素休克模型小鼠生存试验

将6～8周龄C57BL/6J雄性小鼠随机分为对照组（C），LPS处理组（LPS），抵抗素+LPS组（Retn+LPS），每组13只。先对抵抗素+LPS组小鼠按25 μg/kg腹腔注射抵抗素，12 h后对LPS处理组和抵抗素+LPS组小鼠腹腔注射25 mg/kg LPS，对照组小鼠两次均腹腔注射约100 μL PBS。注射LPS 6 h后，每组随机抽取3只小鼠采用2% 异氟烷麻醉后取血清，用于检测细胞因子水平。剩余小鼠每隔6～8 h观察记录一次存活情况，并对濒死小鼠或7 d后存活小鼠采用2% 异氟烷麻醉后颈椎脱臼法处死。

1.9　统计学方法

实验数据均采用$\bar{x}\pm s$表示，使用SPSS 22.0和GraphPad Prism软件进行统计学处理和作图。若数据满足正态性和方差齐性，以单因素方差分析（One-Way ANOVA）对多组数据进行整体比较，并采用Tukey多重比较对各组间差异进行统计学分析。两组间比较采用*t*检验进行统计学处理。若数据不符合正态分布，则采用非参数检验进行统计学分析。生存数据采用Kaplan-Meier生存率分析进行统计学处理。单重比较采用双侧$P<0.05$为差异有统计学意义。对多重比较采用Bonferroni法校正*P*值，且所有统计推断均基于校正后的*P*值进行，以校正后$P<0.05$为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　LPS抑制C57BL/6J小鼠抵抗素表达

C57BL/6J小鼠经5 mg/kg LPS腹腔注射刺激后，其脾脏抵抗素mRNA相对水平由对照组的相对值1降低至0.1（图1A），IHC检测脾脏抵抗素蛋白表达评分结果由对照组的4.8±1.033分下降为0.8±0.779分（图1B、1C）。ELISA检测结果显示血清抵抗素浓度由对照组的64.72 ng/mL降低至26.84 ng/mL，降低幅度达58%（图1D）。3个检测结果与PBS对照组相比差异均有统计学意义（$P<0.001$）。

2.2　抵抗素可促进RAW264.7细胞PPARγ表达

结果显示（图2A）1～50 ng/mL的人抵抗素可使RAW264.7细胞*PPARγ* mRNA相对表达水平由PBS组的相对值1，分别升高到1.76±0.36、3.10±0.75、4.77±0.23和5.12±0.36，与PBS对照组差异有统计学意义（$P<0.05$）；其蛋

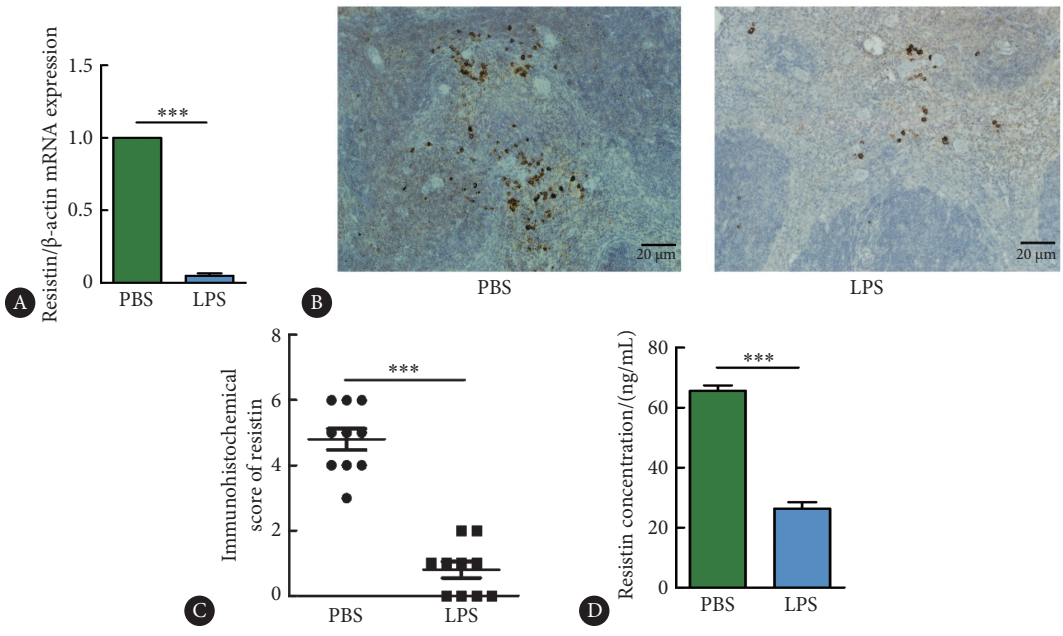


图 1　内毒素炎症模型小鼠脾脏及血清中的抵抗素表达

Fig 1　The expression of resistin in the spleens and sera of mice with endotoxin-induced inflammation model

A, The relative levels of resistin mRNA in the spleens of mice; B, The expression of resistin in the spleen tissues of mice (IHC); C, The expression score results of resistin protein in the spleens of mice; D, The levels of resistin in the serum of mice. $n = 10$. $^{***}P < 0.001$.

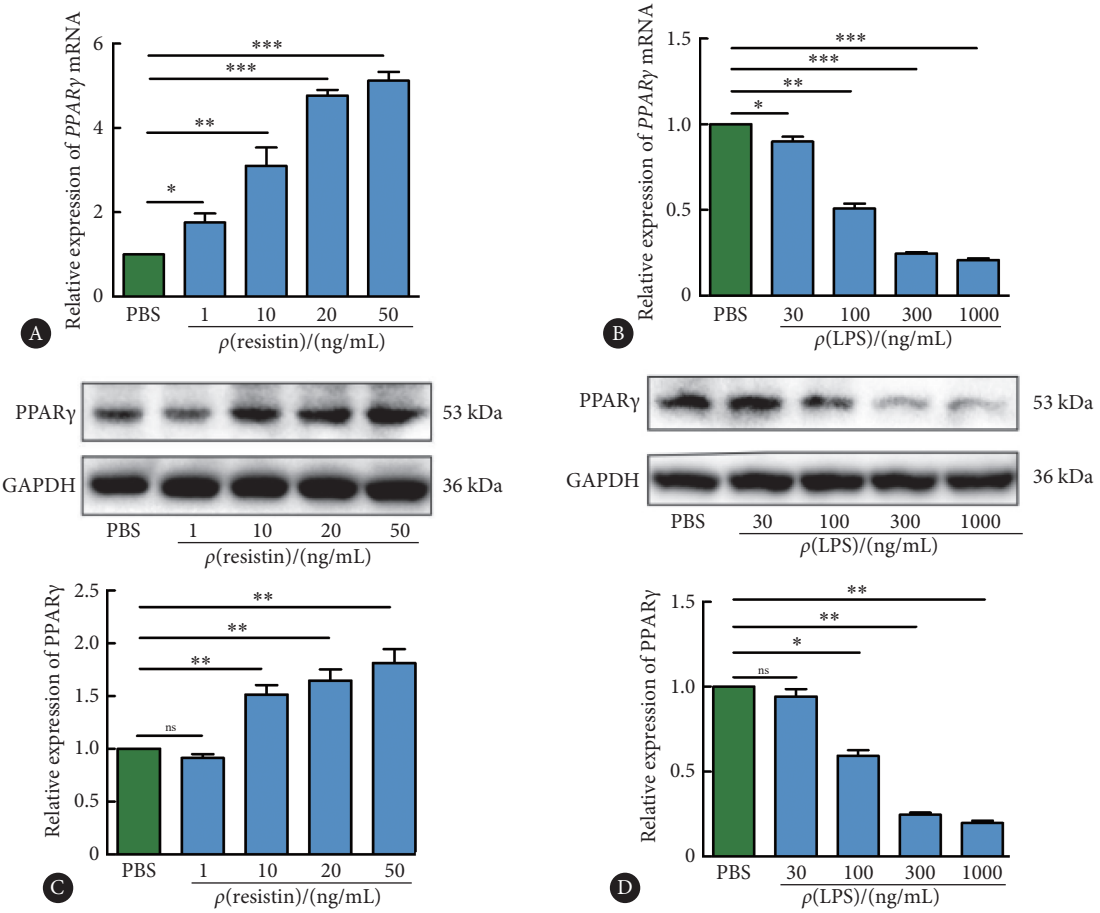


图 2 人抵抗素和LPS对RAW264.7细胞内PPARγ表达的影响

Fig 2 The effect of human resistin and LPS on the expression of PPARγ in RAW264.7 cells

A, The effect of human resistin on the expression of *PPARγ* mRNA in RAW264.7 cells; B, The effect of LPS on the expression of *PPARγ* mRNA in RAW264.7 cells; C, The effect of human resistin on the expression of PPARγ protein in RAW264.7 cells; D, The effect of LPS on the expression of PPARγ protein in RAW264.7 cells. LPS: lipopolysaccharides. n=3. $^{*}P < 0.05$, $^{**}P < 0.01$, $^{***}P < 0.001$. ns: $P > 0.05$.

白表达水平则分别为0.91±0.06、1.51±0.15、1.65±0.18和1.81±0.22，后三者与PBS对照组相比差异有统计学意义（P<0.05）（图2C）。而30 ~300 ng/mL的LPS则使其mRNA水平分别降低到0.90±0.05、0.51±0.05、0.25±0.01和0.21±0.02，且与PBS对照组相比差异均有统计学意义（P<0.05）（图2B）。其蛋白水平则分别降低到0.94±0.06、0.59±0.05、0.25±0.02和0.20±0.02，后三者与PBS对照组相比差异均有统计学意义（P<0.05）（图2D）。

2.3 抵抗素通过激活PPARγ阻断LPS诱导的NF-κB信号通路

结果显示（图3），100 ng/mL LPS作用下，RAW264.7细胞内*PPARγ* mRNA与蛋白表达水平分别下降至0.58±0.07和0.34±0.04，而在抵抗素干预下又升高至0.95±0.03和1.78±0.28，在罗格列酮干预下其值分别为1.31±0.21和2.14±0.13，抵抗素和罗格列酮联合作用则进一步升高至2.03±0.16和2.82±0.08，后3组与LPS组相比，差异均有统计学意义（P<0.05），表明抵抗素可一定程度上逆转LPS对RAW264.7细胞内PPARγ表达的抑制作用，并且抵抗素与罗格列酮存在一定协同作用效应。另一方面，GW9662则使LPS刺激的RAW264.7细胞内*PPARγ* mRNA与蛋白表达水平分别进一步下降至0.44±0.06和0.43±0.03，而在抵抗素干预下又升高至1.19±0.08和0.55±0.04，两组间差异均有统计学意义（P<0.05）。表明抵抗素可以部分消除GW9662对PPARγ的抑制作用。检测RAW264.7细胞内NF-κB通路蛋白激活情况结果发现，与LPS处理组相比，抵抗素或罗格列酮可明显上调IκBa表达，下调磷酸化p65蛋白（p-P65/P65）水平。而抵抗素则可一定程度上逆转抑制剂GW9662导致的IκBa下调，以及GW9662诱导的p65磷酸化激活作用。以上研究结果均表明，抵抗素可通过促进PPARγ阻断LPS诱导的NF-κB激活。

2.4 抵抗素可抑制LPS诱导的IL-1β、TNF-α 表达

见图4。抵抗素预处理使LPS刺激的RAW264.7细胞

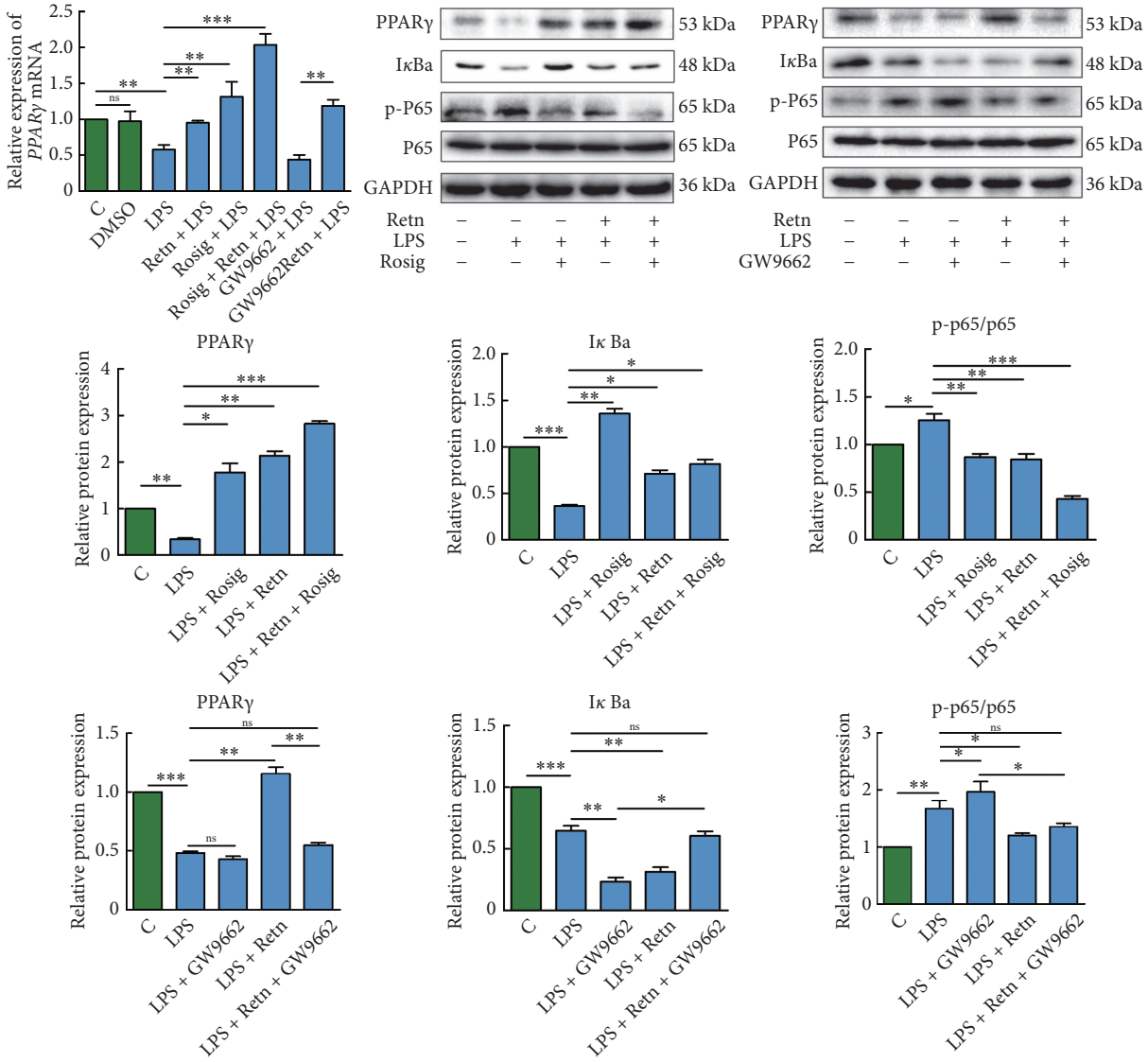


图 3　抵抗素通过促进PPARγ活化抑制LPS诱导的NF-κB激活

Fig 3　Resistin inhibits NF-κB pathway by promoting PPARγ expression

C: control group, cultured with only DMEM medium; DMSO: dimethylsulfoxide; Retn: resistin; LPS: lipopolysaccharides; Rosig: Rosiglitazone. $n = 3$, $^{*}P < 0.05$, $^{**}P < 0.01$, $^{***}P < 0.001$; ns: no significant.

*IL-1β*和*TNF-α* mRNA水平分别由10.85±0.10和3.72±0.32降低至8.17±0.20和2.7±0.02, 降幅分别达24.7%和26.9%, 与LPS组相比差异均有统计学意义(P<0.05)。而IL-1β和TNF-α蛋白水平则在抵抗素预处理后分别由LPS组的(171.18±6.50) pg/mL和(1 379.98±187.57) pg/mL降低至(108.99±3.38) pg/mL和(866.04±61.69) pg/mL, 降幅分别达36.3%和37.2%, 且与LPS组相比差异均有统计学意义(P<0.05)。但在GW9662进一步干预下, GW9662+Retn+LPS组*IL-1β*、*TNF-α* mRNA和细胞培养上清蛋白水平则进一步分别下降至7.45±0.83和2.50±0.04, 以及(108.59±17.32) pg/mL和(1 025.96±45.41) pg/mL, 而GW9662+LPS组相应值分别为12.31±1.50、3.41±0.11, 以及(179.62±9.27) pg/mL和(1 265.30±154.78) pg/mL, 两组比较差异均有统计学意义(P<0.05)。表明GW9662的部分促LPS诱导的IL-1β、TNF-α表达效应可受到Retn的阻断抑制。

2.5　抵抗素显著降低内毒素休克模型小鼠血清IL-1β、TNF-α和IFN-γ水平，并提高生存率

结果显示, 与LPS处理组小鼠 7 d存活率20%相比, 抵抗素+LPS组小鼠存活率大幅升高到80%, 二者差异有统计学意义(P<0.01)(图5A)。ELISA检测结果显示, 与对照组相比, LPS处理组小鼠血清IL-1β、TNF-α和IFN-γ水平由(315.35±38.63) pg/mL、(28.41±2.05) pg/mL、(9.16±1.08) pg/mL分别明显升高到(1 616.66±96.68) pg/mL、(617.80±145.54) pg/mL、(12 944.50±90.69) pg/mL, 而

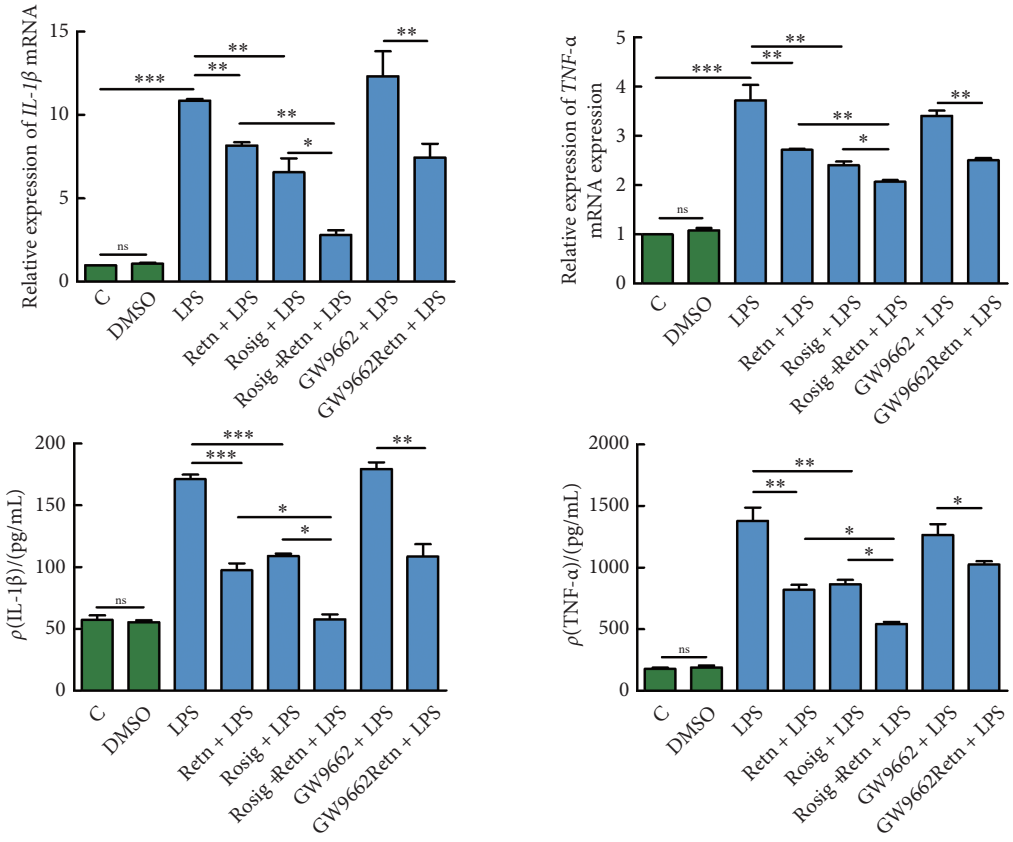


图 4 抵抗素预处理显著抑制LPS刺激RAW264.7细胞诱导的IL-1β、TNF-α mRNA和蛋白水平升高

Fig 4 Resistin protein pretreatment significantly inhibits the upregulation of IL-1β and TNF-α mRNA and protein levels in RAW264.7 cells with LPS stimulation

C: Control group cultured with only DMEM medium; DMSO: dimethylsulfoxide; Retn: resistin; LPS: lipopolysaccharides; Rosig: Rosiglitazone. $n = 3$, $^{*}P < 0.05$, $^{**}P < 0.01$, $^{***}P < 0.001$. ns, $P > 0.05$.

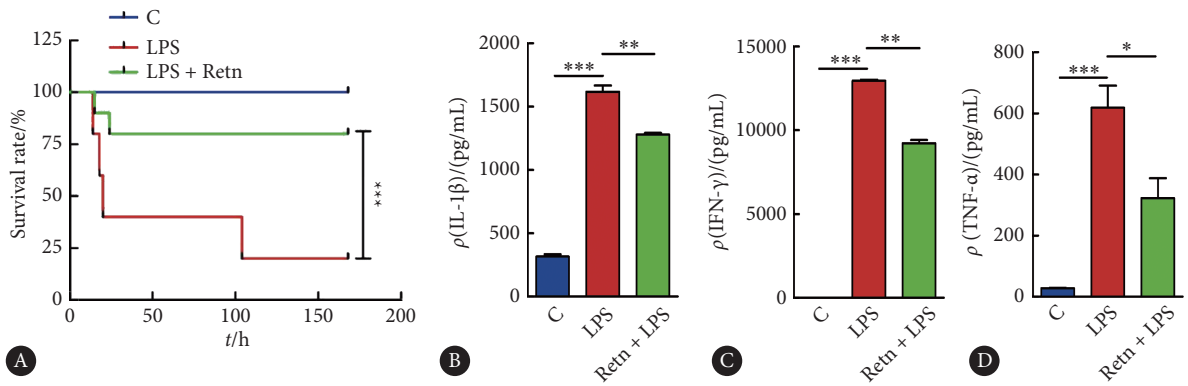


图 5 抵抗素降低内毒素休克模型小鼠血清IL-1β、TNF-α和IFN-γ水平并提高生存率

Fig 5 Resistin reduces serum IL-1β, TNF-α, and IFN-γ levels and improves survival rate in endotoxin shock model mice

A, $n = 10$. B, C, and D, $n = 3$. C: Control group; DMSO, dimethylsulfoxide. Retn: resistin. LPS: lipopolysaccharides. $^{*}P < 0.05$, $^{**}P < 0.01$, $^{***}P < 0.001$.

抵抗素+LPS组则下降至(1 277.03±27.73) pg/mL、(322.91±129.50) pg/mL、(9 222.84±268.83) pg/mL, 且三个不同处理组间差异均有统计学意义(P<0.05)(图5B、5C、5D)。

3 讨论

本研究通过细胞模型和小鼠试验, 结合PPARγ激活剂和抑制剂, 从体内和体外两个方面深入研究了人抵抗素通过激活PPARγ抑制LPS诱导的炎症反应的发生机制。研究发现抵抗素可通过激活PPARγ, 从而抑制NF-κB信号通路, 降低LPS诱导的IL-1β和TNF-α表达, 并提高内毒素休克模型小鼠的生存率。

已有研究表明, 抵抗素升高会降低器官对胰岛素的

敏感性, 使糖类和脂肪的正常代谢途径受到抑制, 最终导致糖尿病或一些心血管疾病[13-14]。也有研究认为抵抗素可通过AMPK/SLC7A11信号通路诱导H9C2心肌细胞肥大[15], 而瓜蒌香丹方联合比索洛尔治疗能有效改善稳定型心绞痛患者心功能, 降低心肌缺血总负荷和血清抵抗素水平[16], 表明抵抗素广泛参与了各类疾病的发生发展, 研究其作用机制有重要的临床意义。

在代谢方面, 有研究表明抵抗素能够上调脂蛋白脂肪酶的表达, 在RAW264.7巨噬细胞中诱导脂质积累, 且这一过程与PPARγ依赖的PI3K/AKT信号通路相关[17], 表明RAW264.7巨噬细胞可作为PPARγ信号通路研究的细胞模型。有文献报道动脉粥样硬化[18]、风湿性关节炎[19]患者体内抵抗素水平显著升高, 并且其浓度和疾病严重程度呈正相关, 故一直以来抵抗素被认为是一种促炎性蛋白。但也有研究显示, 早期内毒素血症患者肝脏和外周血胰岛素敏感性升高[20], 且低剂量LPS刺激可以提高小鼠糖耐量, 同时抑制抵抗素的表达[21]。表明抵抗素在不同环境下可能存在促进和抑制炎症反应的复杂效应, 其机制可能与不同细胞、不同病理状态的反馈调节有关。另一方面, 有研究发现胰岛素和TNF-α可剂量依赖性抑制3T3-L1脂肪细胞抵抗素mRNA表达[22], 而TNF-α本身作为一个重要的炎性细胞因子又受到PPARγ信号通路调控, 表明抵抗素与PPARγ可能在炎症反应中存在复杂的相互调控作用。本研究在前述文献报道和研究基础上, 进一步研究发现LPS(5 mg/kg)刺激可降低小鼠脾脏和血清中抵抗素表达, 确实表明抵抗素在LPS诱导的炎症反应中有重要的负反馈调控作用。

此外, 有研究显示人和小鼠抵抗素家族分子β(resistin-like molecule β, RELMβ)可抑制肠道细菌对黏膜的入侵, 同时选择性地杀灭革兰氏阴性菌, 说明抵抗素家族分子在维护肠黏膜屏障功能方面有重要作用, 是先天性免疫的一部分[23]。肠杯状细胞在线虫病原体感染后可诱导RELMβ表达, 且其表达水平与Th2细胞因子表达水平和宿主保护性免疫的发生过程基本一致, 表明肠杯状细胞来源RELMβ具有可诱导Th2细胞效应的潜力[24], 这从某个角度解释了抵抗素具有抗炎效应的潜在机制。更重要的是, 2017年Jessica C. Jang等报道了人抵抗素可通过与LPS竞争性结合TLR4, 从而降低LPS诱导的内毒素休克模型小鼠的炎症反应[11], 且类似的竞争结合效应此前在人白细胞、单核细胞和上皮细胞的相关研究中也被报道[25], 表明抵抗素负向调控LPS诱导的细胞炎症反应存在一定普遍性, 有较为重要的研究意义, 但分子机制并不明了。因此, 本文首先在RAW264.7巨噬细胞株和C57BL/6J小鼠模型中进一步研究证实了人抵抗素对LPS诱导的小鼠炎症反应有显著抑制效应, 结果与前述文献报道基本一致。

PPARγ是过氧化物酶体增殖物激活受体家族中的一员, 在脂肪细胞、单核/巨噬细胞、T 细胞及NK细胞等炎症和免疫反应相关细胞分化中有重要调节作用[26]。PPARγ配体可通过PPARγ依赖/非依赖途径抑制T 细胞及NK 细胞表达IFN-γ[27], 活化的PPARγ也可抑制单核细胞TNF-α、IL-1、IL-2和IL-6等细胞因子生成, 产生抗炎作用[28]。在细胞分化调控方面, 有研究发现抵抗素可通过PPARγ增强整合素αV和β5的结合, 促进巨噬细胞M2极化[29], 这也可能是对本研究结果发现抵抗素具有通过激活PPARγ、抑制LPS诱导的TNF-α、IL-1β等炎性细胞因子表达在免疫学机制上的深层次解释。研究表明, PPARγ的生理性配体15d-PGJ2(15-deoxy-delta 12, 14-prostaglandin J2)在极低浓度下即可显著抑制LPS诱导的AP-1、NF-κB、STAT1激活效应, 并且PPARγ还可通过与NF-κB间的相互作用阻止NF-κB与炎症因子基因启动子区的同源顺式元件结合[30]。Yang等[31]研究发现15d-PGJ2与格列酮类均能通过活化PPARγ而抑制PHA诱导的人T细胞增殖及IL-2基因表达, 从而抑制T细胞活化。15d-PGJ2激活PPARγ后, 也可显著抑制LPS刺激引起的IL-6、MCP-1、ICAM-1表达, 也可抑制环氧合酶-2[32]和血管内皮生长因子[33]表达, 表明其不仅在抑制炎症反应方面发挥作用, 还具有一定潜在的抗肿瘤作用[8, 10]。此外, 在肺损伤模型和牙周炎动物模型的相关研究中均发现PPARγ在抑制LPS刺激引起的炎症反应[34]和牙周炎组织损伤中有重要作用[35]。然而, 有意思的是, 有研究发现PPARγ激活剂罗格列酮刺激的人单核细胞抵抗素表达水平显著降低[1, 36], 表明PPARγ不仅在抵抗素生物学功能调控中发挥重要作用, 也与抵抗素本身的表达调控有密切关联。本文进一步在细胞和动物模型中研究发现人抵抗素可促进PPARγ表达, 并进一步抑制NF-κB信号通路p65蛋白磷酸化, 从而抑制TNF-α、IL-1 β蛋白表达, 对炎症反应发挥负调控作用。这些结果进一步体现了抵抗素存在跨物种作用效应, 也丰富了我们对其机制的深入理解。

本研究通过引入公认的PPARγ激活剂罗格列酮和抑制剂GW9662, 深入比较, 明晰了抵抗素在LPS处理的RAW264.7细胞IL-1β和TNF-α表达中的作用与分子机制, 结果发现在抵抗素预处理条件下, 罗格列酮可发挥激活PPARγ的功能, 使细胞因子水平进一步下降, 但GW9662则不能发挥其抑制PPARγ、提高细胞因子表达水平的作用。因此, 可以认为抵抗素可发挥与罗格列酮相类似的PPARγ激活作用, 并阻止GW9662的抑制效应, 从而初步

明晰了抵抗素抑制炎性细胞因子表达的基本作用机制。随后,本研究进一步通过雄性C57BL/6J小鼠试验,从动物水平上探索了抵抗素抑制炎性细胞因子IL-1β和TNF-α表达的主要效应和延长内毒素中毒模型小鼠生存时间的潜在临床意义。这些研究结果极大地丰富了抵抗素与PPARγ及其在炎症性细胞因子表达调控中的作用意义和发生机制,也为相关研究开阔了视野。

值得关注的是,本研究关注的抵抗素调控LPS诱导的炎症反应的发生机制在脓毒血症等临床较为常见的炎症性疾病的发病和临床诊疗中也有重要潜在意义。研究表明,在脓毒血症患者体内,虽然PPARγ蛋白水平显著降低,但其活性显著增加,而抵抗素表达水平则显著增加[37],并且抵抗素可以作为脓毒血症潜在的生物学诊断指标[38],敏感性显著高于C反应蛋白这一临床常用诊断指标[39]。抵抗素联合S100A8/A9可以作为高效的脓毒血症患者死亡预测的有效指标[40],且抵抗素有可能成为潜在脓毒血症治疗药物,相关研究有重要临床意义[41]。在分子机制上,研究发现抵抗素表达与脓毒血症患者血管内皮细胞黏附分子表达激活密切相关,是内毒素血症发病的重要原因之一[42]。这些研究表明,抵抗素除了在分子机制上可能通过调控PPARγ影响脓毒血症患者炎症性细胞因子表达之外,还有更多的生物学功能,值得更加深入和广泛的研究。

内毒素作为一个重要病原成分,在炎症反应相关疾病发生中有极为重要的作用地位。研究表明LPS诱导的炎症因子表达有明显的时间效应,因此,本文也参考大多数文献报道[43]采用LPS作用后24 h检测相关细胞因子表达情况。此外,罗格列酮和GW9662可以分别作为PPARγ的激活剂和抑制剂也是公认的[44],其在本实验中的使用方式也是参考文献报道[45-46]和预实验结果设定的,检测得到的效应与文献报道基本一致。

不可否认,本研究也存在诸多不足。首先,细胞模型种类单一,难以反映其在不同细胞下的结论一致性。其次,检测的细胞因子种类不够广泛,难以全面解释抵抗素激活PPARγ对炎症和免疫反应的全部作用机制。再次,本研究也未深入检测抵抗素激活PPARγ后对其自身表达的影响和调控作用,因此,在机制理解上存在某些不足。最后,非常遗憾,本研究在对PPARγ的检测方面,只聚焦于表达水平,未关注其表达活性。诚然这些不足均可能对本研究的作用和意义产生一定影响,但总体而言,本研究以RAW264.7细胞株和C57BL/6J小鼠作为研究对象,结合运用PPARγ激活剂和拮抗剂,从体内外研究证实了抵抗素可通过激活PPARγ、抑制NF-κB信号通路,从而降低LPS诱导的IL-1β、TNF-α表达水平,并提高内毒素休克模型小鼠生存率。这些结果与已报道的研究结论和免疫学机制相符合[11, 17, 21],也揭示了一种新的潜在分子机制,即抵抗素/PPARγ/NF-κB信号通路在炎症反应中有重要作用,丰富了我们对抵抗素分子家族生物学功能的多样性的理解,可为内毒素血症等细菌感染性疾病的发病机制和临床治疗提供线索。

* * *

作者贡献声明 施博雯负责验证、可视化、初稿写作和审读与编辑写作,韩斌负责论文构思、数据审编、正式分析、调查研究、研究方法、研究项目管理和软件,刘玉琳负责调查研究、研究方法和研究项目管理,刘仁平负责经费获取、调查研究、提供资源和监督指导。所有作者已经同意将文章提交给本刊,且对将要发表的版本进行最终定稿,并同意对工作的所有方面负责。

Author Contribution Shi Bowen is responsible for validation, visualization, writing--original draft, and writing--review and editing. Han Bin is responsible for conceptualization, data curation, formal analysis, investigation, methodology, project administration, and software. Liu Yulin is responsible for investigation, methodology, and project administration. Liu Renping is responsible for funding acquisition, investigation, resources, and supervision. All authors consented to the submission of the article to the Journal. All authors approved the final version to be published and agreed to take responsibility for all aspects of the work.

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

Declaration of Conflicting Interests All authors declare no competing interests.

参 考 文 献

[1] Steppan C M, Bailey S T, Bhat S, *et al*. The hormone resistin links obesity to diabetes[J]. Nature, 2001, 409(6818): 307. DOI: 10.1038/35053000.

[2] Patel S D, Rajala M W, Rossetti L, *et al*. Disulfide-dependent multimeric assembly of resistin family hormones[J]. Science, 2004, 304(5674): 1154. DOI: 10.1126/science.1093466.

[3] Juan C C, Kan L S, Huang C C, *et al*. Production and characterization of bioactive recombinant resistin in Escherichia coli[J]. J Biotechnol, 2003, 103(2): 113. DOI: 10.1016/s0168-1656(03)00099-3.

[4] Li X, Li X, Huang P, *et al*. Acetylation of TIR domains in the TLR4-Mal-MyD88 complex regulates immune responses in sepsis[J]. EMBO J, 2024, 43(21): 4954. DOI: 10.1038/s44318-024-00237-8.

[5] Brown M A, Jones W K. NF-kappaB action in sepsis: the innate immune system and the heart[J]. Front Biosci, 2004, 9: 1201. DOI: 10.2741/1304.

[6] Zhu Y, Kan L, Qi C, *et al*. Isolation and characterization of peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) interacting protein (PRIP) as a coactivator for PPAR[J]. J Biol Chem, 2000, 275(18): 13510. DOI: 10.1074/jbc.275.18.13510.

[7] Széles L, Töröcsik D, Nagy L. PPARgamma in immunity and inflammation: cell types and diseases[J]. Biochim Biophys Acta, 2007, 1771(8): 1014. DOI: 10.1016/j.bbalip.2007.02.005.

[8] Schmidt M V, Brüne B, Von Knethen A. The nuclear hormone receptor PPARγ as a therapeutic target in major diseases[J]. Scientific World Journal, 2010, 10: 2181. DOI: 10.1100/tsw.2010.213.

[9] Zapolska-Downar D, Naruszewicz M. Propionate reduces the cytokine-induced VCAM-1 and ICAM-1 expression by inhibiting nuclear factor-kappa B (NF-kappaB) activation[J]. J Physiol Pharmacol, 2009, 60(2): 123.

[10] Kim J H, Song J, Park K W. The multifaceted factor peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPARγ) in metabolism, immunity, and cancer[J]. Arch Pharm Res, 2015, 38(3): 302. DOI: 10.1007/s12272-015-0559-x.

[11] Jang J C, Li J, Gambini L, *et al*. Human resistin protects against endotoxic shock by blocking LPS-TLR4 interaction[J/OL]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2017, 114(48): E10399. https://doi.org/10.1073/pnas.1716015114.

[12] Han B, Li R, Wang M Z, *et al*. A novel increase in resistin levels induced by TLR4 deficiency inhibits lipopolysaccharide-induced IL-1β and TNF-α expression in C57BL/6J mice[J]. Int J Clin Exp Med, 2019, 12(9): 11460.

[13] Pirvulescu M M, Gan A M, Stan D, *et al*. Subendothelial resistin enhances monocyte transmigration in a co-culture of human endothelial and smooth muscle cells by mechanisms involving fractalkine, MCP-1 and activation of TLR4 and Gi/o proteins signaling[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2014, 50: 29. DOI: 10.1016/j.biocel.2014.01.022.

[14] 李思成. 符合代谢综合征的糖尿病患者血清抵抗素与微量白蛋白尿相关性及罗格列酮干预研究[D]. 遵义: 遵义医学院, 2008: 20. DOI: 10.7666/d.y1308303.
Li S C. Correlation of Serum Resistin, Microal buminuria in Diabetic Subjects with Metabolic Syndrome and Clinic Effects of Rosiglitazone Therapy[D]. Zunyi: Zunyi Medical College, 2008: 20. DOI: 10.7666/d.y1308303.

[15] 包红丽. 抵抗素通过AMPK/SLC7A11信号通路诱导H9C2心肌细胞肥大的机制研究[D]. 呼和浩特: 内蒙古医科大学, 2025: 36. DOI: 10.27231/d.cnki.gnmyc.2025.000372.
Bao H L. Mechanism of Resistin induced hypertrophy of H9c2 cardiomyocytesthrough AMPK/SLC7A11 signaling pathway[D]. Hohhot: Inner Mongolia Medical University, 2025: 36. DOI: 10.27231/d.cnki.gnmyc.2025.000372.

[16] 张梅芳, 李晓丽, 薛刚, 等. 瓜蒌香丹方联合比索洛尔对稳定型心绞痛患者心肌缺血总负荷及血清抵抗素水平的影响[J]. 世界临床药物, 2025, 46(2): 158. DOI: 10.13683/j.wph.2025.02.007.
Zhang M F, Li X L, Xie G, *et al*. Effects of Guaxie Xiangdan recipe combined with bisoprolol on total ischemic burden and serum resistin level in patients with stable angina pectoris[J]. World Clinical Drug, 2025, 46(2): 158. DOI: 10.13683/j.wph.2025.02.007.

[17] Li B, Fang J, He T, *et al*. Resistin up-regulates LPL expression through the PPARγ-dependent PI3K/AKT signaling pathway impacting lipid accumulation in RAW264. 7 macrophages[J]. Cytokine, 2019, 119: 168. DOI: 10.1016/j.cyto.2019.03.016.

[18] Reilly M P, Lehrke M, Wolfe M L, *et al*. Resistin is an inflammatory marker of atherosclerosis in humans[J]. Circulation, 2005, 111(7): 932. DOI: 10.1161/01.CIR.0000155620.10387.43.

[19] Oero M, Lago R, Gomez R, *et al*. Changes in plasma levels of fat-derived hormones adiponectin, leptin, resistin and visfatin in patients with rheumatoid arthritis[J]. Ann Rheum Dis, 2006, 65(9): 1198. DOI: 10.1136/ard.2005.046540.

[20] Van der Crabben S N, Blümer R M, Stegenga M E, *et al*. Early endotoxemia increases peripheral and hepatic insulin sensitivity in healthy humans[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2009, 94(2): 463. DOI: 10.1210/jc.2008-0761.

[21] Xiang X, An W, Jiang C, *et al*. Lipopolysaccharide inhibits the expression of resistin in adipocytes[J]. J Mol Endocrinol, 2013, 51(3): 287. DOI: 10.1530/JME-13-0117.

[22] 李芳萍, 李志臻, 张淼, 等. 胰岛素、肿瘤坏死因子α和瘦素对抵抗素表达的影响[J]. 中山大学学报(医学科学版), 2009, 30(S2): 6. DOI: 10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ(med.sci).2009.0346.
Li F P, Li Z Z, Zhang M, *et al*. Effects of Insulin, TNF-α and Leptin on Resistin mRNA Expression in 3T3-L1 Adipocytes[J]. Journal of Sun Yat-sen University (Medical Sciences), 2009, 30(S2): 6. DOI: 10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ(med.sci).2009.0346.

[23] Propheter D C, Chara A L, Harris T A, *et al*. Resistin-like molecule $\hat{1}^2$ is a bactericidal protein that promotes spatial segregation of the microbiota and the colonic epithelium. Proc Natl Acad Sci U S A, 2017, 114(42): 11027. DOI: 10.1073/pnas.1711395114.

[24] Artis D, Wang M L, Keilbaugh S A, *et al*. RELMbeta/FIZZ2 is a goblet cell-specific immune-effector molecule in the gastrointestinal tract[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2004, 101(37): 13596. DOI: 10.1073/pnas.0404034101.

[25] Tarkowski A, Bjersing J, Shestakov A, *et al*. Resistin competes with lipopolysaccharide for binding to toll-like receptor 4[J]. J Cell Mol Med, 2010, 14(6B): 1419. DOI: 10.1111/j.1582-4934.2009.00899.x.

[26] Von Knethen A, Brüne B. PPARgamma-an important regulator of monocyte/macrophage function[J]. Arch Immunol Ther Exp (Warsz), 2003, 51(4): 219.

[27] Marx N, Kehrle B, Kohlhammer K, *et al*. PPAR Activators as Antiinflammatory Mediators in Human T Lymphocytes: Implications for Atherosclerosis and Transplantation-Associated Arteriosclerosis[J]. Circ Res, 2002, 90(6): 703. DOI: 10.1161/01.res.0000014225.20727.8f.

[28] Joffe Y T, Collins M, Goedecke J H. The Relationship between Dietary Fatty Acids and Inflammatory Genes on the Obese Phenotype and Serum Lipids[J]. Nutrients, 2013, 5(5): 1672. DOI: 10.3390/nu5051672.

[29] Yao Q, Liu J, Zhang Z, *et al*. Peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPARγ) induces the gene expression of integrin αVβ5 to promote macrophage M2 polarization[J]. J Biol Chem, 2018, 293(43): 16572. DOI: 10.1074/jbc.RA118.003161.

[30] Nencioni A, Wesselborg S, Brossart P. Role of peroxisome proliferator-activated receptor gamma and its ligands in the control of immune responses[J]. Crit Rev Immunol, 2003, 23(1/2): 1. DOI: 10.1615/critrevimmunol.v23.i12.10.

[31] Jung W K, Lee C M, Lee D S, *et al*. The 15-deoxy-δ12, 14-prostaglandin J2 inhibits LPS-stimulated inflammation via enhancement of the platelet-activating factor acetylhydrolase activity in human retinal pigment epithelial cells[J]. Int J Mol Med, 2014, 33(2): 449. DOI: 10.3892/ijmm.2013.1588.

[32] Lin Y, Wang Z, Liu L, *et al*. Akt is the downstream target of GRP78 in mediating cisplatin resistance in ER stress-tolerant human lung cancer cells[J]. Lung Cancer, 2011, 71(3): 291. DOI: 10.1016/j.lungcan.2010.06.004.

[33] Peeters L L, Vigne J L, Tee M K, *et al*. PPAR gamma represses VEGF expression in human endometrial cells: implications for uterine angiogenesis[J]. Angiogenesis, 2005, 8(4): 373. DOI: 10.1007/s10456-005-9027-4.

[34] Ma Z, Ji W, Fu Q, *et al*. Formononetin inhibited the inflammation of LPS-induced acute lung injury in mice associated with induction of PPAR gamma expression[J]. Inflammation, 2013, 36(6): 1560. DOI: 10.1007/s10753-013-9700-5.

[35] Di Paola R, Mazzon E, Maiere D, *et al*. Rosiglitazone reduces the evolution of experimental periodontitis in the rat[J]. J Dent Res, 2006, 85(2): 156. DOI: 10.1177/154405910608500208.

[36] Patel L, Buckels A C, Kinghorn I J, *et al*. Resistin is expressed in human macrophages and directly regulated by PPAR gamma activators[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2003, 300(2): 472. DOI: 10.1016/s0006-291x(02)02841-3.

[37] Kaplan J M, Denenberg A, Monaco M, *et al*. Changes in peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activity in children with septic shock[J]. Intensive Care Med, 2010, 36(1): 123. DOI: 10.1007/s00134-009-1654-6.

[38] Lan Y, Guo W, Chen W, *et al*. Resistin as a potential diagnostic biomarker for sepsis: insights from DIA and ELISA analyses[J/OL]. Clin Proteomics, 2024, 21(1): 46. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11218185/. DOI: 10.1186/s12014-024-09498-1.

[39] Xu F, Luo J, Li W. Comparison of the diagnostic accuracy of resistin and

CRP levels for sepsis in neonates and children: a systematic review and meta-analysis[J/OL]. Front Pediatr, 2025, 13: 1555671. https://doi.org/10.3389/fped.2025.1555671.

[40] Chen J, Liu Z, Zhou F, *et al*. Assessment of S100A8/A9 and resistin as predictive biomarkers for mortality in critically ill patients with sepsis[J/OL]. Front Cell Infect Microbiol, 2025, 15: 1555307. https://doi.org/10.3389/fcimb.2025.1555307.

[41] Chen H, Luo H, Tian T, *et al*. Integrated Analyses of Single-Cell Transcriptome and Mendelian Randomization Reveal the Protective Role of Resistin in Sepsis Survival in Intensive Care Unit[J/OL]. Int J Mol Sci, 2023, 24(19): 14982. https://doi.org/10.3390/ijms241914982.

[42] Macdonald S P J, Bosio E, Neil C, *et al*. Resistin and NGAL are associated with inflammatory response, endothelial activation and clinical outcomes in sepsis[J]. Inflamm Res, 2017, 66(7): 611. DOI: 10.1007/s00011-017-1043-5.

[43] Qiu L, Lin B, Lin Z, *et al*. Biochanin A ameliorates the cytokine secretion profile of lipopolysaccharide-stimulated macrophages by a PPARγ-dependent pathway[J]. Mol Med Rep, 2012, 5(1): 217. DOI: 10.3892/mmr.2011.599.

[44] Wang W M, Chen H, Zhong F, *et al*. Inhibitory effects of rosiglitazone on lipopolysaccharide-induced inflammation in a murine model and HK-2 cells[J]. Am J Nephrol, 2011, 34(2): 152. DOI: 10.1159/000329120.

[45] Hovsepian E, Penas F, Goren N B. 15-deoxy-Delta12, 14 prostaglandin GJ2 but not rosiglitazone regulates metalloproteinase 9, NOS-2, and cyclooxygenase 2 expression and functions by peroxisome proliferator-activated receptor gamma-dependent and -independent mechanisms in cardiac cells[J]. Shock, 2010, 34(1): 60. DOI: 10.1097/SHK.0b013e3181cdc398.

[46] Xu Y, Yao J, Zou C, *et al*. Asiatic acid protects against hepatic ischemia/reperfusion injury by inactivation of Kupffer cells via PPARγ/NLRP3 inflammasome signaling pathway[J]. Oncotarget, 2017, 8(49): 86339. DOI: 10.18632/oncotarget.21151.

（2026－01－15收稿，2026－07－14修回）

编辑 汤 洁

开放获取 本文使用遵循知识共享署名—非商业性使用4.0国际许可协议（CC BY-NC 4.0），详细信息请访问https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/。

OPEN ACCESS This article is licensed for use under Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International license (CC BY-NC 4.0). For more information, visit https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/.

© 2026《四川大学学报(医学版)》编辑部

Editorial Office of *Journal of Sichuan University (Medical Sciences)*