

文章编号: 1004-0374(2012)01-0063-06

COX-2与糖尿病并发症关系研究进展

张一弛, 牟艳玲, 解砚英*

(山东省医学科学院药物研究所, 山东省罕见病重点实验室, 济南 250062)

摘要: 糖尿病是一种慢性、低度炎症性疾病。多种因素刺激下, 环氧化酶 COX-2 在胰岛及多种组织中高水平表达。它通过与炎症因子和炎症介质, 如一氧化氮、核因子- κ B、前列腺素 E 等相互作用, 对相应组织产生作用, 从而促进了糖尿病并发症的发生和发展。对 COX-2 的研究可进一步揭示糖尿病并发症发生的分子机制, 为预防和治疗糖尿病并发症提供新的思路。

关键词: COX-2; 糖尿病; 糖尿病并发症; 炎症反应

中图分类号: R542.2; R-332; R587.102

文献标志码: A

Research progress in relations between cyclooxygenase 2 and diabetes mellitus complications

ZHANG Yi-Chi, MOU Yan-Ling, XIE Yan-Ying*

(Key Laboratory for Rare Disease of Shandong Province, Department of Pharmacology, Institute of Materia Medica, Shandong Academy of Medical Sciences, Jinan 250062, China)

Abstract: Recently, diabetes mellitus is viewed as a chronic and low level inflammation disease. Stimulated by several factors, cyclooxygenase-2 (COX-2) is over expressed in pancreatic cells and other tissues. Interacting with some inflammatory factors and inflammatory mediators, such as nitric oxide, nuclear factor- κ B, and prostaglandin E, it can produce the effects on corresponding tissues. COX-2 plays a crucial role in the pathogenesis and progress of diabetic complications. Further researches of COX-2 will be helpful in revealing the molecular mechanisms of diabetes complications, and will provide us a new way to prevent and treat diabetes mellitus.

Key words: COX-2; diabetes mellitus; diabetic complications; inflammation

糖尿病 (diabetes mellitus, DM) 是一种常见的具有遗传倾向的葡萄糖代谢异常和内分泌障碍性疾病, 是由绝对性或相对性胰岛素分泌不足所引起。半个世纪以来, 糖尿病患病率和死亡率有明显上升趋势, 而糖尿病并发症是患者死亡的主要原因。近年来的研究发现, 环氧化酶-2 (cyclooxygenase 2, COX-2) 基因的高水平表达与糖尿病并发症的发生发展关系密切。本文就 COX-2 与糖尿病并发症的关系作一综述。

1 COX的结构、功能和表达

1.1 COX的一般生物学特性

环氧化酶又称为前列腺素内过氧化合成酶或前列腺素 H 合成酶, 是催化花生四烯酸 (arachidonic

acid, AA) 转变为前列腺素 (prostaglandin, PG) 的限速酶, 反应产生的 PG 参与机体的多种生理及病理过程。哺乳动物的环氧化酶至少有两种形式: COX-1 和 COX-2。两者都是完整的膜结合蛋白, 但在细胞内部的定位不同, COX-1 位于内质网, 而 COX-2 位于核膜和内质网 (主要为核膜)^[1]。功能上也存在差异, COX-1 属于结构型基因, 又称“管家基因 (house-keeping gene)”, 在多数组织细胞中持

收稿日期: 2011-08-02; 修回日期: 2011-08-22

基金项目: 国家自然科学基金项目(30701022); 山东省自然科学基金项目(Y2007C156)

*通信作者: E-mail: yanying_xie@yahoo.com.cn; Tel/Fax: 0531-82612443

续低浓度表达,参与保护胃肠道黏膜、调节肾脏血流等正常生理功能;COX-2为可诱导型COX,又称“炎症反应基因”,正常生理状态下几乎不表达,当受到刺激后便迅速表达合成,参与多种病理生理过程。另外,最近发现COX尚有另一类型COX-3,其基因编码的氨基酸序列与前两种有较大差异,所表达的蛋白活性亦和其他COX不同,具体作用尚有待研究^[2]。

1.2 COX的基因结构、表达及调控

人类COX-2基因定位于1q25.225.3,长约8.3 kb,由10个外显子和9个内含子构成,编码604个氨基酸残基组成多肽,与COX-1有66%的同源序列。对COX-2表达的调控主要在转录水平,其5'端转录起始点上有一些转录调控序列,如信号转导与转录激活因子STAT-1、STAT-3、核转录因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B)、cAMP反应元件、过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR)反应元件和CCAAT-增强子结合蛋白位点等。这些序列与COX-2的表达调控密切相关。新近研究发现,COX-2基因启动子-765G \rightarrow C位点的多态性和COX-2的表达有关。与-765G/G纯合子相比,含-765C的等位基因能降低启动子活性,从而使COX-2呈低水平表达^[3]。另外,启动子CpG岛去甲基化可能有利于COX-2的表达^[4]。当细胞在脂多糖(lipopolysaccharide)、有丝分裂原(mitogen)、细胞因子、一氧化氮(nitric oxide, NO)、内皮素(endothelin, ET)、癌基因、胃泌素(gastrin)等刺激下,经过一系列信号转导,如G蛋白偶联机制、蛋白激酶C途径、丝裂原活化蛋白激酶p38信号途径及酪氨酸激酶途径等,作用于上述COX-2调控序列,促进COX-2转录及表达。此外,对COX-2的表达调控还可以在转录后水平进行,如3'端非编码区与RNA结合蛋白(如HuR)结合,可稳定COX-2 mRNA而增加其表达。

2 COX-2与糖尿病肾病

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)作为糖尿病常见的微血管病变,又称肾小球硬化症。COX-2主要在肾小球致密斑、皮质髓襻升支粗段、足细胞和肾髓质的间质细胞表达。此外,发现肾脏次全切除后的肾小球脏层上皮细胞和系膜细胞内免疫反应性COX-2表达也增加。COX-2与其他炎症介质共同参与肾小球和肾小管间质结构功能改变,在DN发生中起重要作用。

2.1 COX-2与PGE₂的相互作用

邢杰等^[5]在DN大鼠模型中用Western blot检测COX-2的表达时,发现不但高糖可使肾脏内COX-2表达增加,而且前列腺素E₂(prostaglandin, PGE₂)作为COX-2的代谢产物之一,在DN大鼠模型的肾皮质中,是刺激肾小球系膜细胞COX-2表达增加的另一个因素。这说明PGE₂和COX-2在DN的发生与发展中可能存在正反馈或交互协同作用。

2.2 COX-2与NO的相互作用

在糖尿病肾脏,神经性一氧化氮合成酶(neuronal nitric oxide synthase, nNOS)的活性增高。Ichihara等^[6]认为,COX-2与nNOS具有功能协同性,激活nNOS同时能刺激COX-2表达,应用COX-2抑制剂同时可抑制nNOS合成产物NO的生成。

2.3 COX-2与NF- κ B的相互作用

在肾小球系膜细胞,高糖能增加线粒体活性氧生成,通过激活NF- κ B上调COX-2 mRNA和蛋白表达,使PGE₂合成增加,引起糖尿病早期血流动力学改变,导致肾小球高滤过状态^[7]。Kirtoshi等^[8]报道,高糖可增加线粒体活性氧生成,上调COX-2的表达,参与DN的病理改变。Cheng等^[9]发现有蛋白尿和肾小球硬化的高血压糖尿病大鼠,肾脏COX-2及纤维连接蛋白、转化生长因子(transforming growth factor, TGF- β)表达均增加,COX-2抑制剂SC58236可降低上述因子表达,减轻蛋白尿,延缓肾脏纤维化,并且此作用与血压变化无关。

2.4 COX-2信号转导通路

COX-2是重要的炎症因子,尿酸和高血糖可以通过激活丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)的细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)p44/42和p38、NF- κ B及活化蛋白-1(AP-1)途径,增加COX-2的表达,促进炎症反应^[10],加重肾小球和肾小管间质的损伤^[11]。p38-MAPK在糖尿病肾脏呈被激活和过度表达状态。Dunlop和Muggli^[12]报道,糖尿病大鼠肾小球及系膜细胞COX-2 mRNA和蛋白表达增加依赖于p38-MAPK的激活,当给予p38-MAPK特异性抑制剂SB202190后,COX-2表达明显减少。

2.5 COX-2与Ang II

Jaimes等^[13]发现,血管紧张素II(angiotensin II, Ang II)的增多可以刺激大鼠肾脏及体外培养的肾小球系膜细胞中COX-2表达上调,PGE₂、PGI₂产

生增多。糖尿病肾病时肾脏局部 Ang II 合成增加, 肾血流量减少, 肾脏缺血缺氧使肾脏细胞 COX 活性增加, 出现 COX-2 表达上调^[14], 使 TXA₂、PGE₂ 等产生增多, 导致肾小球血流动力学的改变, 加重肾损害。但有学者认为, Ang II 的增多也可直接刺激 COX-2 的合成。Hernandez 等^[15] 试验证明, 应用雷米普利 (ramipril) 或洛沙坦 (losartan) 能明显降低肾组织 COX-2 的表达。

3 COX-2与糖尿病视网膜病

糖尿病视网膜病 (diabetic retinopathy, DR) 是重要的致盲眼病, 其发病机制尚不完全清楚, 一般认为本病是由于视网膜微血管系统受损, 最终由于新生血管性并发症而导致视力障碍, 甚至失明。Wilkinson-Berka 等^[16] 研究发现, 在早产儿视网膜病变 (retinopathy of prematurity, ROP) 大鼠视网膜的神经节细胞和新生血管中, COX-2 存在高表达, 而吲哚美辛 (indometacin) 可以抑制 ROP 大鼠内层视网膜新生血管的生长。Sennlaub 等^[17] 研究发现, 在人糖尿病视网膜病变中, 神经纤维层、神经节细胞层、色素上皮层、锥杆层均有 COX-2 表达。随着大鼠糖尿病视网膜病变的进展, COX-2 的表达量及其表达范围逐渐增加^[18]。

COX-2 来源的 PGE₂ 在体内可刺激血管的生成, 外源性的 PGE₂ 可逆转吲哚美辛引起的血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 表达的下调。COX-2 抑制剂可以抑制糖尿病诱导的视网膜中 PG 及 VEGF 的上调^[19], 抑制视网膜血管渗透性及白细胞停滞^[20], 抑制高浓度葡萄糖 (类似于糖尿病) 培养的视网膜内皮细胞的死亡^[21]。在大鼠早期糖尿病视网膜病变中, COX-2 异常表达可能对 VEGF 的产生及其后期新生血管的形成发挥着重要作用。

4 COX-2与糖尿病神经病变

4.1 背根神经节中COX-2表达

糖尿病患者早期神经并发症的突出特点是感觉和自主神经严重受累, 而运动神经没有障碍, 用神经生长因子 (nerve growth factor, NGF) 进行神经营养支持治疗后得到充分改善。Zochodne 最早提出背根神经节 (dorsal root ganglion, DRG) 参与早期糖尿病神经血管并发症发生的观点^[22]。DRG 对局部血流变化非常敏感, 不受血脑屏障和血神经屏障的保护, 使之对微血管病变具有特殊的敏感性^[23]。

正常情况下, DRG 中 COX-1 表达, COX-2 不表达或很少表达, 外周和 (或) 脊髓 DRG 神经元在神经传递过程中合成并释放 PGs。糖尿病时, 脊髓 COX-2 蛋白合成增加, COX-1 蛋白合成减少。COX-2 的表达伴随着 PGE₂ 升高, 直接促进 P 物质 (substance P, SP)、NO、降钙素基因相关肽 (calcitonin gene related peptide, CGRP) 及兴奋性氨基酸 (如谷氨酸)、儿茶酚胺的释放, 加强疼痛和兴奋性突触传递, 引起痛觉过敏和异常性疼痛。

4.2 COX-2与糖尿病神经病变疼痛

糖尿病神经病变影响 50% 的 1 或 2 型糖尿病患者^[24]。在众多糖尿病神经病变症状中, 糖尿病神经病变疼痛 (painful diabetic neuropathy, PDN) 是早期症状^[25], 是糖尿病最严重的并发症。虽然糖尿病患者 PDN 表现多种多样, 但最常见的症状是始于足部最长轴突末梢, 并扩展至全身的长度依赖性多发神经病变^[26], 最终形成特征性手套和袜子样分布的神经症状。

Bujalska 等^[27] 证实, COX-2 在 1 型糖尿病模型神经病变中有表达。他们使用特异性 COX-2 抑制剂研究证实, COX-2 介导了链脲佐菌素 (streptozocin, STZ) 诱导的 1 型糖尿病的痛觉过敏。COX-2 在 DRG STZ 大鼠中的表达是由 p38 介导^[28]; 而 p38 依赖性 COX-2 的表达则是由 IL-1 所媒介^[29]。Kitazawa 等^[30] 研究证实, 纤维化时 C-蛋白诱导的 COX-2 的上调依赖于 PKC/I κ B/NF- κ B 信号通路。PKC/I κ B/NF- κ B 信号通路调控 COX-2 表达可能是活化 p38 上游或下游诱导 COX-2 表达增加的机制^[28]。

5 COX-2与糖尿病心肌病

糖尿病心肌病 (diabetic cardiomyopathy, DCM) 是糖尿病患者所特有的心脏病, 是指糖尿病患者心肌细胞原发性损伤引起广泛的结构异常, 最终引起左心室肥厚、舒张期和 (或) 收缩期心脏功能障碍的一种疾病状态^[31]。高糖是产生和加重心血管疾病的重要因素, COX-2 的诱导及其相应 PG 产物的增加引起的预炎症刺激, 是糖尿病心血管并发症广泛发生的重要机制之一。炎症因子可能是引起心脏功能损伤原因之一, 因而抑制炎症因子是保护心脏功能的重要策略之一^[32]。其中 COX 作为 PG 合成过程中的一个重要限速酶, 在心脏功能失常与心肌细胞病理过程中起着重要作用^[33]。

5.1 COX-2与NO的相互作用

正常情况下, 心肌细胞通过内皮型 NOS (endo-

thelial nitric oxide synthase, eNOS) 合成少量 NO 来维持生理功能。当受到内毒素、细胞因子, 如白细胞介素 (interleukin, IL)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α) 等刺激后可表达诱导型 NOS (inducible nitric oxide synthase, iNOS), 从而导致 NO 的大量产生, 参与病理过程。iNOS 的表达受到多种转录因子的调控, NF- κ B 是其中之一。炎症初始阶段 NF- κ B 活化, 上调 iNOS 基因表达, NO 生成增多, iNOS 又与前炎症因子等共同增强 NF- κ B 的活性, 使 NF- κ B 的炎性蛋白靶基因大量表达, 从而促进了炎症发展。

有研究显示^[34], NO 可能是 COX-2 表达的正性调节剂。在应激情况下, NF- κ B 正性调节 NO, 而 NO 正性调节 COX-2 的表达, 这样的连锁反应是糖尿病心肌病发生发展中的重要环节。有实验证实, COX-2 可以刺激 ROS 合成增加, 且与自由基形成正反馈。自由基可诱导膜发生脂质过氧化反应, 使膜通透性增加; 自由基还可攻击膜蛋白、胞内酶系统及核酸, 促使细胞凋亡, 加重心肌细胞的损害^[35]。

5.2 COX-2与心肌肥厚

心肌肥厚是 2 型糖尿病患者常见并发症, 是 DCM 的一个重要特征, 也是糖尿病患者并发心力衰竭和猝死的病理生理基础。近年研究发现^[36-37], 炎症反应在心肌肥大和 2 型糖尿病的发生发展中均具有重要作用, 即糖尿病心肌肥厚的发生可能与炎症细胞因子密切相关。

大量研究已经证明, PPAR- α 除了在转录水平调节脂质代谢和维持葡萄糖的动态平衡外, 也参与细胞增殖/分化和炎症反应的调节。PPAR- α 的体内天然配体除了长链脂肪酸 (C14-C22) 外, 还包括花生四烯酸 (AA) 的几个衍生物^[38]。但 COX-2 可催化 AA 生成 PGs, 引起连锁炎症反应, 其病理性表达明显早于 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 等细胞因子, 且表达水平与炎症的严重程度密切相关。COX-2 参与了心肌肥大的发生发展过程^[39]。

高糖高胰岛素 (HGI) 刺激心肌细胞肥大的同时, PPAR- α mRNA 和蛋白的表达显著降低, 而 PPAR- α 通路下游炎症因子 COX-2 mRNA 和蛋白的表达却增加, 两者呈负相关^[40]。这提示 HGI 诱导的心肌肥大可能与其抑制 PPAR- α 在 mRNA 和蛋白质水平的表达, 转而激活 COX-2 的表达有关。PPAR- α 激动剂非诺贝特 (fenofibrate, FF) 抗心肌肥大的作用可能与其上调 PPAR- α 的表达, 从而抑制

COX-2 的表达有关, 进一步证实 PPAR- α →COX-2 途径可能参与了 HGI 的致心肌肥大作用^[40]。

5.3 COX-2与心肌纤维化

减少糖尿病诱导的心肌炎症反应以及抑制 COX-2 活性与抗心肌纤维化作用有关, 因而在实验性糖尿病心肌病大鼠, 心肌纤维化至少部分是通过上调一些细胞因子, 如 TNF- α 和 IL-1 β , 后者具有致纤维化作用^[41]。

血栓素 B₂ (thromboxane, TXB₂) 的增加可以间接地通过 COX-1 或 COX-2 引起的炎症反应或增加氧化应激来实现^[42]。反过来, 可以通过诱导血栓素合成酶, 增加 TXB₂ 产物来增强肝细胞系氧化应激^[43]。细胞因子诱导的 COX-2 上调与平滑肌细胞血栓素释放密切相关, 这种作用可以被特异性的 COX-2 抑制剂所阻断; TNF- α 刺激肠肌层血栓素的产生是通过增加 COX-2 和血栓素合成酶的活性而实现^[44]。虽然糖尿病大鼠中 TXB₂ 上调的机制还不明确, 但调控心肌氧化应激、PG 含量以及炎症反应, 都与糖尿病有关^[42]。COX-2 基因的失活对实验性糖尿病大鼠的心血管功能具有保护作用。

6 小结与展望

人们对于 COX-2 具有炎症反应和消炎作用的双重性早有认识。但由于这些分子在体内的周期很短 (几十秒), 比如依赖 COX-2 的 EFOX 分子, 直到近年来, 利用液质-气质联用高端设备与分子生物学相结合, 科学家才得以直接证明 COX-2 也有抗炎、抗氧化的一面。特别是 EFOX 作用于 Keap1 蛋白、游离 Nrf2, 然后在体内表达一系列抗炎、抗氧化基因^[45]。此外, 目前很难说 NO 诱导 COX-2, 或由于 NO 而产生 COX-2, 但在胰岛 β 细胞中, COX-2 及 NO 都是组成型表达, 无论低表达或高表达, NO 和 COX-2 总是相伴相生^[46]。事实上, COX-2 在体内的作用都有一个“量”的问题, 受“量”的影响或制约。由于这些复杂性, COX-2 在糖尿病及其并发症中所起的作用不能一概而论。

糖尿病及其并发症是一种慢性、低度炎症的观点已经得到普遍认可。诸多实验研究已经证实, COX-2 作为重要的炎症介质与糖尿病及其并发症的发生和发展密切相关。而寻找阻断 COX-2 信号转导途径的干扰技术和 (或) 研制针对性强的新型 COX-2 抑制剂, 则是今后防治糖尿病及其并发症的努力方向。

[参 考 文 献]

- [1] Sirois J, Sayasit KH, Kristy A, et al. Cyclooxygenase-2 and its role in ovulation: a 2004 account. *Hum Reprod Update*, 2004, 10: 373-85
- [2] Snipes JA, Kis B, Shelness GS, et al. Cloning and characterization of cyclooxygenase-1b (putative cyclooxygenase-3) in rat. *J Pharmacol Exp Ther*, 2005, 313: 668-76
- [3] Cipollone F, Toniato E, Martinotti S, et al. A polymorphism in the cyclooxygenase-2 gene as an inherited protective factor against myocardial infarction and stroke. *JAMA*, 2004, 291: 2221-8
- [4] Hur K, Song SH, Lee HS, et al. Aberrant methylation of the specific CpG island portion regulates cyclooxygenase-2 gene expression in human gastric carcinomas. *Biochem Biophys Res Commun*, 2003, 310: 844-51
- [5] 邢杰, 毕黎琦, 张冬梅. 环氧合酶-2在高糖刺激的系膜细胞和糖尿病肾病模型大鼠肾皮质的表达及意义. *中国老年学杂志*, 2007, 27(4): 320-2
- [6] Ichihara A, Imig JD, Inscho EW, et al. Cyclooxygenase-participates in tubular flow-dependent afferent arteriolar tone: interaction with neuronal NOS. *Am J Physiol*, 1998, 275(4Pt2): 606-12
- [7] Khan KN, Paulson SK, Verburg KM, et al. Pharmacology of cyclooxygenase-2 inhibition in the kidney. *Kidney Int*, 2002, 61(4): 1210-9
- [8] Kirtoshi S, Nishikawa T, Sonoda K, et al. Reactive oxygen species from mitochondria induce cyclooxygenase-2 gene expression in human mesangial cells: potential role in diabetic nephropathy. *Diabetes*, 2003, 52(10): 2570-7
- [9] Cheng HF, Wang CJ, Moeckel GW, et al. Cyclooxygenase-2 inhibitor blocks expression of mediators of renal injury in a model of diabetes and hypertension. *Kidney Int*, 2002, 62: 929-39
- [10] Kanellis J, Watanabe S, Li JH, et al. Uric acid stimulates monocyte chemoattractant protein-1 production in vascular smooth muscle cells via mitogen-activated protein kinase and cyclooxygenase-2. *Hypertension*, 2003, 41(6): 1287-93
- [11] Sakai N, Wada T, Furuichi K, et al. Involvement of extracellular signal-regulated kinase and p38 in human diabetic nephropathy. *Am J Kidney Dis*, 2005, 45: 54-65
- [12] Dunlop ME, Muggli EE. Hyaluronan increases glomerular cyclooxygenase-2 protein expression in a p38MAP-kinase-dependent process. *Kidney Int*, 2002, 61(5): 1729-38
- [13] Jaimes EA, Tian RX, Pearse D, et al. Up-regulation of glomerular COX-2 by angiotensin II: role of reactive oxygen species. *Kidney Int*, 2005, 68: 2143-53
- [14] Wang D, Chabrashvili T, Christopher S, et al. Enhanced contractility of renal afferent arterioles from angiotensin-infused rabbits: roles of oxidative stress, thromboxane prostanoid receptors, and endothelium. *Circ Res*, 2004, 94: 1436-42
- [15] Hernández J, Astudillo H, Escalante B. Angiotensin II stimulates cyclooxygenase-2 mRNA expression in renal tissue from rats with kidney failure. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2002, 282(4): F592-8
- [16] Wilkinson-Berka JL, Alousis NS, Kelly DJ, et al. COX-2 inhibition and retinal angiogenesis in a mouse model of retinopathy of prematurity. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2003, 44(3): 974-9
- [17] Sennlaub F, Valamanesh F, Vazquez-Tello A, et al. Cyclooxygenase-2 in human and experimental ischemic proliferative retinopathy. *Circulation*, 2003, 108(2): 198-204
- [18] 孙国玲, 李筱荣, 孙靖. 环氧合酶-2在早期糖尿病大鼠视网膜中表达的研究. *天津医科大学学报*, 2008, 14(3): 335-8
- [19] Ayalasomayajula SP, Kompella UB. Celecoxib, a selective cyclooxygenase-2 inhibitor, inhibits retinal vascular endothelial growth factor expression and vascular leakage in streptozotocin-induced diabetic rat model. *Eur J Pharmacol*, 2003, 458(3): 283-9
- [20] Jousseaume AM, Poulaki V, Mitsiades N, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs prevent early diabetic retinopathy via TNF- α suppression. *FASEB J*, 2002, 16(3): 438-40
- [21] Du Y, Sarthy VP, Kern TS. Interaction between NO and COX pathways in retinal cells exposed to elevated glucose and retina of diabetic rats. *Am J Physiol*, 2004, 287: 735-41
- [22] Roberts RP. Perspectives in diabetes: dominance of cyclooxygenase-2 in the regulation of pancreatic islet prostaglandin synthesis. *Diabetes*, 1998, 47(9): 1379-83
- [23] Wilkinson-Berka JL. Vasoactive factors and diabetic retinopathy: vascular endothelial growth factor, cyclooxygenase-2 and nitric oxide. *Curr Pharm Des*, 2004, 10(27): 3331-48
- [24] Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC, et al. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*, 2005, 28: 956-62
- [25] Singleton JR, Smith AG, Russell J, et al. Polyneuropathy with impaired glucose tolerance: implications for diagnosis and therapy. *Curr Treat Opt Neurol*, 2005, 7: 33-42
- [26] Edwards JL, Vincent AM, Cheng HT, et al. Diabetic neuropathy: mechanisms to management. *Pharmacol Ther*, 2008, 120: 1-34
- [27] Bujalska M, Tatarkiewicz J, Corde de A, et al. Effect of cyclooxygenase and nitric oxide synthase inhibitors on streptozotocin induced hyperalgesia in rats. *Pharmacology*, 2008, 81: 151-7
- [28] Cheng HT, Dauch JR, Su S, et al. p38 mediates mechanical allodynia in a mouse model of type 2 diabetes. *Mol Pain*, 2010, 6: 28-42
- [29] Amaya F, Samad TA, Barrett L, et al. Periganglionic inflammation elicits a distally radiating pain hypersensitivity by promoting COX-2 induction in the dorsal root ganglion. *Pain*, 2009, 142: 59-67
- [30] Kitazawa M, Shibata Y, Hashimoto S, et al. Proinsulin C peptide stimulates a PKC/I κ B/NF- κ B signaling pathway to activate COX-2 gene transcription in Swiss 3T3 fibroblasts. *J Biochem*, 2006, 139: 1083-8
- [31] Aneja A, Tang WH, Bansilal S, et al. Diabetic cardiomy-

- yopathy: insights into pathogenesis, diagnostic challenges, and therapeutic options. *Am J Med*, 2008, 121(9): 748-57
- [32] 申锴, 陈瑞珍, 杨英珍, 等. Apocynin降低1型糖尿病小鼠心肌组织炎症因子的表达. *中国病理生理杂志*, 2009, 25(11): 2109-12
- [33] Shen E, Fan J, Chen R, et al. Phospholipase C gamma1 signalling regulates lipopolysaccharide-induced cyclooxygenase-2 expression in cardiomyocytes. *J Mol Cell Cardiol*, 2007, 43(3): 308-18
- [34] 杜宏, 王扬天, 赵明, 等. 糖尿病大鼠心肌NF- κ B、iNOS、COX-2表达的研究. *中国病理生理杂志*, 2008, 24(1): 81-3
- [35] 邹丽霞, 谷卫. 环氧化酶-2与糖尿病. *国际内分泌代谢杂志*, 2006, 26(1): 45-7
- [36] Rivero A, Mora C, Muros M, et al. Pathogenic perspectives for the role of inflammation in diabetic nephropathy. *Clin Sci*, 2009, 16(6): 479-92
- [37] Diamant M, Lamb HJ, Smith JW, et al. Diabetic cardiomyopathy in uncomplicated type 2 diabetes is associated with the metabolic syndrome and systemic inflammation. *Diabetologia*, 2005, 48(8): 1669-70
- [38] Yu Z, Schneider C, Boeglin WE, et al. Epidermal lipoxygenase products of the hepoxilin pathway selectively activate the nuclear receptor PPAR α . *Lipids*, 2007, 42(6): 491-7
- [39] Zhang Z, Vezza R, Plappert T, et al. COX-2 dependent cardiac failure in Gh/tTG transgenic mice. *Circ Res*, 2003, 92(10): 1153-61
- [40] 王明丰, 蒋青松, 吴芹, 等. PPAR- α 参与高糖高胰岛素诱导的心肌细胞肥大. *中国病理生理杂志*, 2009, 25(12): 2314-8
- [41] Westermann D, Van Linthout S, Dhayat S, et al. Tumor necrosis factor- α antagonism protects from myocardial inflammation and fibrosis in experimental diabetic cardiomyopathy. *Basic Res Cardiol*, 2007, 102: 500-7
- [42] Kellogg AP, Converso K, Wiggins T. Effects of cyclooxygenase-2 gene inactivation on cardiac autonomic and left ventricular function in experimental diabetes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2009, 296: H453-61
- [43] Karaa A, Kamoun WS, Xu H, et al. Differential effects of oxidative stress on hepatic endothelial and Kupffer cell eicosanoid release in response to endothelin-1. *Microcirculation*, 2006, 13: 457-66
- [44] Rehn M, Hild D, Diener M. Upregulation of cyclooxygenase-2 and thromboxane A₂ production mediate the action of tumor necrosis factor- α in isolated rat myenteric ganglia. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2005, 289: G586-91
- [45] Kumar KJS, Hsieh HW, Wang SY. Anti-inflammatory effect of lucidone in mice via inhibition of NF- κ B/MAP kinase pathway. *Int Immunopharmacol*, 2010, 10(4): 385-92
- [46] Shin JI, Lee YK, Kim YM, et al. Possible link between NO concentrations and COX-2 expression in systems treated with soy-isoflavones. *Ann N Y Acad Sci*, 2007, 1095: 564-73