

## · 基础研究 ·

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2009.05.010

## 曲格列酮抑制垂体腺瘤细胞 GH3 的生长及其机制

黄垂学\*, 赵建农, 王宇田, 李俊驹(海南省人民医院 神经外科, 海南 海口 570311)

[摘要] 目的: 观察过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  (peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$ , PPAR $\gamma$ ) 激动剂曲格列酮 (troglitazone, TGZ) 对垂体腺瘤细胞生长和生长激素 (growth hormone, GH) 分泌的影响, 并探讨其可能的作用机制。方法: 采用 MTT 和 ELISA 法检测 TGZ 对大鼠垂体腺瘤细胞系 GH3 细胞增殖和 GH 分泌的抑制效应, 进一步应用电镜、FCM 及 Western blotting 分别检测细胞凋亡、细胞周期以及 Caspase-3、Bcl-2 和 Bax 蛋白的表达。结果: TGZ 呈剂量和时间依赖性方式抑制 GH3 细胞的增殖和 GH 的分泌; TGZ 干预后的 GH3 细胞出现典型的凋亡形态特征; TGZ 干预 GH3 细胞后, G<sub>2</sub>、S 期的细胞比例下降, 而 G<sub>1</sub> 期的细胞比例明显增加; Bax 和 Caspase-3 蛋白表达水平明显增加, 而 Bcl-2 蛋白表达水平下调, 且表现出剂量依赖性效应。结论: PPAR $\gamma$  激动剂 TGZ 可能通过诱导细胞凋亡和阻滞细胞周期来抑制垂体腺瘤细胞生长及其生长激素分泌。

[关键词] 垂体腺瘤; 曲格列酮; PPAR $\gamma$ ; 凋亡; 细胞周期

[中图分类号] R736.4; R730.5

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-385X(2009)05-0474-05

## Troglitazone inhibits growth of pituitary adenoma GH3 cells and the involved mechanisms

HUANG Chui-xue\*, ZHAO Jian-nong, WANG Yu-tian, LI Jun-ju (Department of Neurosurgery, People's Hospital of Hainan Province, Haikou 570311, Hainan, China)

[Abstract] **Objective:** To examine the effects of troglitazone (TGZ), agonist of peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ), on the growth and growth hormone (GH) secretion of pituitary adenoma cells, and to explore the possible mechanism. **Methods:** The inhibitory effect of TGZ on the proliferation and GH secretion of rat pituitary adenoma cell line GH3 was detected by MTT assay and ELISA. Furthermore, apoptosis, cell cycle as well as caspase-3, Bcl-2 and Bax expression of GH3 cells were examined by transmission electron microscopy, flow cytometry and Western blotting, respectively. **Results:** TGZ dose- and time-dependently inhibited the proliferation and GH secretion of GH3 cells. GH3 cells treated with TGZ had a typical morphological characteristic of apoptosis. GH3 cell number in G<sub>1</sub> phase was increased and cell number in G<sub>2</sub>, S phases was significantly decreased after treatment with TGZ. The expression of caspase-3 and Bax in GH3 cells was significantly increased and Bcl-2 expression was markedly decreased in a dose-dependent manner after treatment with TGZ. **Conclusion:** PPAR $\gamma$  agonist inhibits the growth and GH secretion of pituitary adenoma cells through inducing apoptosis and cell cycle arresting.

[Key words] pituitary adenoma; troglitazone; PPAR $\gamma$ ; apoptosis; cell cycle

[Chin J Cancer Biother, 2009, 16(5): 474-478]

过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  (peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$ , PPAR $\gamma$ ) 是一种细胞核转录因子, 参与糖代谢调节和脂肪细胞分化<sup>[1]</sup>。PPAR $\gamma$  的配体包括噻唑烷二酮类药物 (thiazolidinediones, TZDs) 如曲格列酮 (troglitazone, TGZ)、罗格列酮 (roglitazone, RGZ) 和匹格列酮 (pioglitazone, PGZ) 等合成配体, 及前列腺素衍生物如 15-PGJ<sub>2</sub>、PGD<sub>2</sub> 等天然配体。PPAR $\gamma$  激活后除了具有改善胰岛素抵抗、调节血脂、免疫及抗炎的功能外, 还具有抑制肿瘤细胞增殖和促进肿瘤细胞分化的作用, 对

肿瘤细胞的转移、侵袭等行为也有影响, 有望成为一种新型的抗肿瘤药物<sup>[2-3]</sup>。PPAR $\gamma$  在垂体腺瘤方面的研究不多。GH3 是一个分泌生长激素 (growth hormone, GH) 的大鼠垂体腺瘤细胞系, 该细胞系高

[基金项目] 海南省自然科学基金资助项目 (No. 30852)。Supported by the Natural Science Foundation of Hainan (No. 30852)

[作者简介] 黄垂学 (1970-), 男, 海南省乐东县人, 博士, 副主任医师, 主要从事垂体腺瘤和颅底肿瘤的基础和临床研究。E-mail: ledongren@yahoo.com.cn

\* 通信作者 (Corresponding author)。E-mail: ledongren@yahoo.com.cn

度表达 PPAR $\gamma$ <sup>[4]</sup>。本实验以 GH3 细胞为研究对象,检测 PPAR $\gamma$  经其合成配体 TGZ 活化后,对垂体腺瘤细胞的生长、GH 分泌、细胞周期变化及凋亡相关基因 Caspase-3、Bcl-2 和 Bax 表达水平的影响,以期阐明其作用机制。

## 1 材料与方 法

### 1.1 主要材料

GH3 细胞购自中国医学科学院基础医学研究所细胞中心;TGZ 购自美国 Sigma 公司;兔抗大鼠 Caspase-3、Bcl-2、Bax 和 Tubulin 单克隆抗体购自美国 Santa Cruz 公司;大鼠生长激素 ELISA 试剂盒购自上海西唐生物科技有限公司。

### 1.2 细胞培养

GH3 细胞解冻后用含 15% 马血清 + 2.5% 胎牛血清(FCS)的 F12 培养基培养,然后逐渐换用含 15% FCS、100 U/ml 青霉素和 100 U/ml 链霉素的低糖 DMEM 培养基培养,在 5% CO<sub>2</sub>、37 °C、饱和湿度的培养箱中孵育。每 2 d 更换培养基,传代。

### 1.3 MTT 法检测 TGZ 作用后 GH3 细胞的生长

实验分为 1.0、5.0、10.0、50.0  $\mu\text{mol/L}$  TGZ 组和对照组(0  $\mu\text{mol/L}$ ),每一个亚组设 3 个复孔,每块板设 1 个空白对照孔用于调零。消化细胞,按  $1 \times 10^4$  细胞/孔接种 96 孔板(200  $\mu\text{l}$ /孔);孵育 24 h,细胞贴壁后吸除原培养基,加入含不同浓度药物的无血清 DMEM,孵育 48 h 和 96 h 终止反应。加入 MTT(20  $\mu\text{l}$ /孔),孵育 4 h 后吸弃 DMEM,加入 150  $\mu\text{l}$  DMSO,振荡 5 min。选择 490 nm 波长,测定光密度值( $D$ )。将对照组细胞存活率记为 100%,实验组的细胞相对生长率(%) = 实验组  $D$  值/对照组  $D$  值  $\times 100\%$ 。

### 1.4 ELISA 法检测 TGZ 作用后的 GH 分泌

实验分为量效关系和时效关系两组。量效关系组: TGZ(1.0、5.0、10.0、50.0  $\mu\text{mol/L}$ )干预 48 h;时效关系组: TGZ(10.0  $\mu\text{mol/L}$ )干预 12、24、48、72 和 96 h。每一个亚组设 3 个复孔,每块板设 1 个不空白对照孔用于调零。消化细胞,按  $1 \times 10^4$  细胞/孔接种 96 孔板(200  $\mu\text{l}$ /孔);孵育 24 h,细胞贴壁后吸除原培养基,加入含不同浓度药物的无血清 DMEM 进行干预,在各时间点终止反应,收集上清, -20 °C 保存。按 ELISA 试剂盒说明书测定 GH ELISA,在波长为 450 nm 处测定光密度值( $D$ )。以对照组 GH 分泌量为 100%,实验组的相对分泌率(%) = 实验组  $D$ /对照组  $D \times 100\%$ 。

### 1.5 电镜观察 TGZ 对 GH3 细胞凋亡的影响

实验分为 10.0  $\mu\text{mol/L}$  TGZ 组和对照组;消化细胞,按  $1 \times 10^6$  细胞/瓶接种 100 ml 培养瓶(4 ml/瓶);孵育 24 h,细胞贴壁后吸除原培养基,加入含有 TGZ 的无血清 DMEM,孵育 48 h 终止反应。消化、收集细胞沉淀 $\rightarrow$ 饿酸后固定 $\rightarrow$ 丙酮脱水 $\rightarrow$ 纯包埋剂浸泡、包埋 $\rightarrow$ 超薄切片机切片 $\rightarrow$ 醋酸铀、硝酸铅双重染色 $\rightarrow$ 日立 H600 透射电镜观察。

### 1.6 流式细胞术分析 TGZ 作用后 GH3 细胞的周期

实验分为量效关系和时效关系两组。量效关系组: TGZ(1.0、5.0、10.0、50.0  $\mu\text{mol/L}$ )干预 48 h;时效关系组: TGZ(10.0  $\mu\text{mol/L}$ )干预 24、48、72 和 96 h。每一个亚组设 3 个复瓶。消化细胞,按  $1 \times 10^6$  细胞/瓶接种 25 ml 培养瓶(2 ml/瓶);孵育 24 h,细胞贴壁后吸除原培养基,加入含有不同浓度药物的无血清 DMEM 进行干预,在实验设计的时间点终止反应。消化、收集细胞 $\rightarrow$ 5% 冷乙醇固定 $\rightarrow$ 调整细胞浓度为  $1 \times 10^6$ /ml $\rightarrow$ 取 1 ml 细胞悬液重悬于 1 ml PI 染液 $\rightarrow$ 加入 FACS 的样品室,以激发波长 490 nm 测定,检测处于 G<sub>1</sub> 期、S 期和 G<sub>2</sub> 期的细胞比率。

### 1.7 Western blotting 分析 TGZ 作用后 GH3 细胞 Caspase-3、Bcl-2 和 Bax 蛋白的表达

实验分为 1.0、5.0、10.0、50.0  $\mu\text{mol/L}$  和对照组。每一个亚组设 3 个复瓶。消化细胞,按  $1 \times 10^6$  细胞/瓶接种 25 ml 培养瓶(2 ml/瓶);孵育 24 h,细胞贴壁后吸除原培养基,加入含有相应浓度药物的无血清 DMEM,孵育 48 h 终止反应。消化、收集  $1 \times 10^7$  个细胞 $\rightarrow$ 裂解提取蛋白质 $\rightarrow$ Bradford 法行蛋白定量 $\rightarrow$ 蛋白质 SDS-PAGE 电泳 $\rightarrow$ Western blotting。测定各样品 Caspase-3、Bcl-2 和 Bax 蛋白条带与 Tubulin 条带的灰度,通过灰度比值间接反映各样品中 Caspase-3、Bcl-2 和 Bax 蛋白的表达水平。

### 1.8 统计学处理

所有数据以  $\bar{x} \pm s$  来表示。应用 SPSS 12.0 统计软件进行统计学分析,组间数值采用单因素方差分析(One-way ANOVA), $P < 0.05$  有统计学意义。

## 2 结 果

### 2.1 TGZ 对垂体腺瘤 GH3 细胞增殖的抑制

与对照组相比,TGZ 对 GH3 细胞具有明显的生长抑制作用,且呈现剂量、时间依赖性效应(见图 1)。

### 2.2 TGZ 作用后 GH3 细胞中 GH 分泌的改变

不同浓度 TGZ 干预 GH3 细胞 48 h 后,与对照组比较,GH 分泌量明显减少;并表现出剂量依赖性效应( $F = 80.083, P = 1.49E - 07$ ,图 2)。随着干预

时间的延长, TGZ(10.0 μmol/L) 逐渐减少 GH 的分泌量。与对照组相比, 除 12 h 亚组外, GH 分泌量呈时间依赖性明显减少 ( $F = 15.899, P = 2.46E - 04$ ; 图 3)。

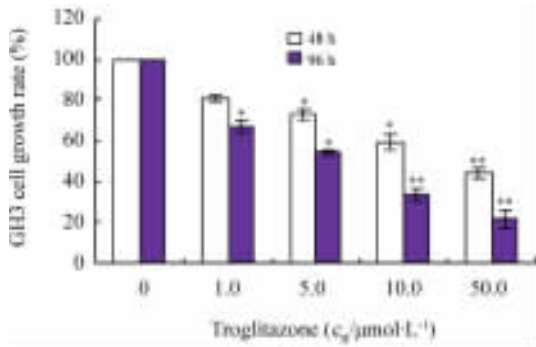


图 1 TGZ 抑制 GH3 细胞的增殖

Fig. 1 TGZ inhibited proliferation of GH3 cells  
\*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$  vs 0 μmol/L

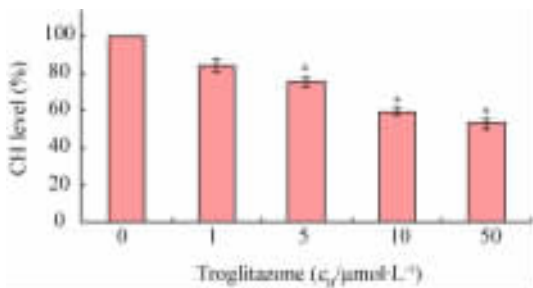


图 2 TGZ 剂量依赖性地抑制 GH3 细胞中 GH 的分泌

Fig. 2 TGZ dose-dependently inhibited GH production by GH3 cells  
\*  $P < 0.05$  vs 0 μmol/L

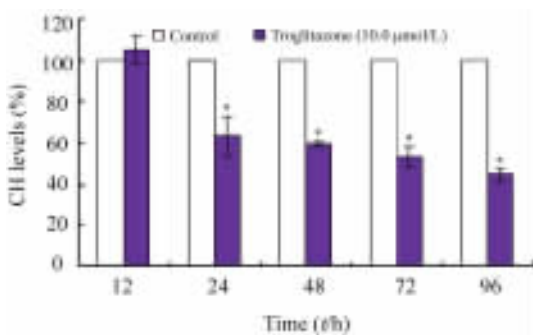


图 3 TGZ 时间依赖性地抑制 GH3 细胞中 GH 的分泌

Fig. 3 TGZ time-dependently inhibited GH production by GH3 cells  
\*  $P < 0.05$  vs control

2.3 TGZ 作用致 GH3 细胞凋亡超微结构的改变

TGZ (10.0 μmol/L) 干预 48 h 后, GH3 细胞发生典型的凋亡性形态学变化: 细胞变圆、皱缩, 失去

微绒毛, 与临近细胞分离; 核染色质固缩, 集聚至周边; 胞质浓缩, 内质网扩张呈泡状与胞质膜融合 (图 4A); 胞膜内陷将细胞分割成多个凋亡小体 (图 4B)。

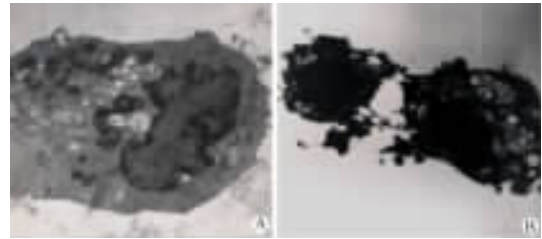


图 4 TGZ 干预后 GH3 细胞超微结构的变化 (×6 000)

Fig. 4 Ultrastructural changes of GH3 cells after TGZ treatment for 48 h (×6 000)

A: Apoptosis of GH3 cells after TGZ treatment for 48 h;  
B: Apoptotic body presented

2.4 TGZ 作用后 GH3 细胞周期的改变

FCM 检测发现, TGZ 干预后诱导细胞周期停滞:  $G_1$  期细胞比例增高,  $G_2$ 、S 期细胞比例相应下降; 与对照组相比, 差异有统计学意义; 且呈现剂量、时间依赖性效应 (见表 1, 2)。

表 1 TGZ 剂量依赖性地使  $G_1$  期 CH3 细胞比例增高,  $G_2$ 、S 期细胞比例下降

Tab. 1 TGZ increased CH3 cell numbers in  $G_1$  phase and decreased cell numbers in  $G_2$ , S phases in a dose-dependent manner

TGZ ( $c_B/\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ )	Cell phase( % )		
	$G_1$	$G_2$	S
0	51.8 ± 4.5	15.7 ± 1.3	34.2 ± 3.2
1.0	61.5 ± 4.0	10.6 ± 1.3	23.9 ± 2.6
5.0	63.9 ± 3.4	9.5 ± 1.1	22.8 ± 2.6
10.0	71.7 ± 4.8	10.3 ± 1.7	18.3 ± 1.1
50.0	72.8 ± 2.5	9.2 ± 1.0	17.5 ± 2.2
F	4.698	4.125	7.493
P	0.022	0.031	0.005

2.5 TGZ 作用后 GH3 细胞 Caspase-3、Bcl-2 和 Bax 蛋白的表达水平

Western blotting 检测结果显示, TGZ 干预 GH3 细胞 48 h 后, Caspase-3 和 Bax 蛋白表达水平明显上调, 而 Bcl-2 的表达水平则明显下调; 与对照组相

比, Caspase-3,  $F = 6.186, P = 0.009$ ; Bax,  $F = 3.982, P = 0.035$ ; Bcl-2,  $F = 10.276, P = 0.001$ 。且随着干预药物剂量的增高, 其调节效应愈强, 呈现剂量依赖性效应(图5)。

表2 TGZ 时间依赖性地使 G<sub>1</sub> 期 CH3 细胞比例增高, G<sub>2</sub>、S 期细胞比例下降

Tab.2 TGZ increased CH3 cell numbers in G<sub>1</sub> phase and decreased cell numbers in G<sub>2</sub>, S phases in a time-dependent manner

Time( t/h )	Cell phase( % )		
	G <sub>1</sub>	G <sub>2</sub>	S
24	55.7 ± 1.8	12.4 ± 2.1	31.3 ± 3.2
48	60.5 ± 3.9	13.2 ± 1.9	26.2 ± 3.0
72	76.0 ± 2.1	9.5 ± 1.1	16.5 ± 2.4
96	86.2 ± 4.0	5.4 ± 0.4	9.6 ± 1.4
<i>F</i>	4.390	5.081	14.110
<i>P</i>	0.042	0.029	0.001

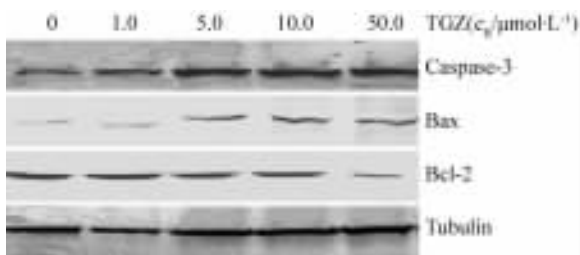


图5 TGZ 对 GH3 细胞中 Caspase-3、Bcl-2 和 Bax 蛋白表达的影响

Fig.5 Effects of TGZ on expression of Caspase-3, Bcl-2 and Bax in CH3 cells

### 3 讨论

PPAR $\gamma$  作为一种核激素受体, 在脂肪和葡萄糖代谢中发挥重要作用, 同时也参与多种肿瘤的发生发展, 在垂体腺瘤中也发现有表达。Occhi 等<sup>[5]</sup>研究发现 PPAR $\gamma$  在分泌性 ACTH 和静止性 ACTH 腺瘤中的表达与正常垂体相仿, 在 GH 腺瘤和 PRL 腺瘤中较低表达, 而在 54% 的无功能性腺瘤中过度表达。Emery 等<sup>[6]</sup>也发现 PPAR $\gamma$  在正常垂体中表达, 在垂体腺瘤中表达不一致, 但在无功能性腺瘤中表达增加。在不同类型垂体腺瘤中不同表达情况反映了 Cushing's 病和 Nelson 患者对 PPAR $\gamma$  激动剂治疗

的不同临床效应。另外在无功能性腺瘤中 PPAR $\gamma$  的高水平表达可能提示其作为一个分子靶点, 为研究 TZDs 治疗这部分肿瘤的效果提供线索。

研究表明 PPAR $\gamma$  的合成配体 TZDs 可抑制多种肿瘤细胞的生长。在中枢神经系统肿瘤方面, PPAR $\gamma$  的合成配体 TGZ 能抑制胶质瘤和成神经细胞瘤细胞系的生长<sup>[7]</sup>。Grommes 等<sup>[8]</sup>发现 PGZ 能呈时间和剂量依赖方式减少胶质瘤细胞的存活和增殖, Emery 等<sup>[6]</sup>发现提示 RGZ 的抗生长行为可能并不通过 PPAR $\gamma$ 。Winczyk 等<sup>[9]</sup>研究表明 RGZ 对无功能性腺瘤的细胞活力表现出抑制效应, 而 PPAR $\gamma$  的表达和 RGZ 得抗肿瘤效应缺乏关联, 提示 RGZ 的生长抑制效应不依赖 PPAR $\gamma$  的表达, 提示 RGZ 可能对无功能性腺瘤的治疗有用, 而其在 Cushing's 病和指端肥大症的效应有待更近一步研究。

PPAR $\gamma$  在 ACTH 腺瘤中充分表达, 体外实验也证实 RGZ 能减少促肾上腺素腺瘤细胞分泌 ACTH, 在小鼠模型中能抑制肿瘤的发展。Bastemir 等<sup>[10]</sup>发现 RGZ 并不能减少肢端肥大症患者基础和最低 GH 值及 IGF-1 水平, 提示可能需要更大剂量和更长疗程的 PPAR $\gamma$  激动剂的治疗。Munir 等<sup>[11]</sup>发现 RGZ 也并不能随着治疗时间的变化改变 Nelson's 综合症患者循环中的 ACTH 水平。Mullan 等<sup>[12]</sup>发现接近最大剂量的 RGZ 治疗对降低血 Cushing's 患者 ACTH 水平无效。

PPAR $\gamma$  激动剂在啮齿类动物的体内和体外实验中均能抑制垂体腺瘤的发展和肿瘤激素的分泌, 但在临床上应用 RGZ 和 PGZ 治疗 Cushing's 病并未取得明显效果, 短期治疗可能是导致治疗无效的原因。Catrina 等<sup>[13]</sup>发现经 26 周治疗, RGZ 并不能改变 Cushing's 病患者晨早皮质醇的水平。在本实验中采用不同浓度的天然配体 TGZ 来激活 PPAR $\gamma$ , 然后在不同时间点观察其对垂体腺瘤细胞系 GH3 细胞增殖及上清中 GH 含量的影响。结果表明 TGZ 能以剂量、时间依赖性方式抑制 GH3 细胞增殖和减少 GH 的分泌。

肿瘤细胞的生长与细胞的增殖、凋亡、分化及细胞周期等密切相关。Strakova 等<sup>[14]</sup>发现环格列酮 (ciglitazone, CGZ) 能呈剂量依赖性方式抑制人胶质成细胞瘤的存活, 并部分阻止细胞进入 G<sub>2</sub>/M 期, Rb 蛋白磷酸化下调, p27 和 p21 表达增加。Liu 等<sup>[15]</sup>发现 PPAR $\alpha/\gamma$  双重激动剂 TZD18 呈浓度依赖性方式抑制人成胶质细胞瘤 T98G 细胞生长, 与 G<sub>1</sub>-S 期停滞相关。另外, TZD18 可诱发显著的细胞凋亡, 使 Bcl-2 表达下调, Bax 和 p27 表达上调, Caspase-3 活

性升高。

本实验通过透射电镜证实 TGZ 能诱导 GH3 细胞凋亡,Western blotting 结果显示,TGZ 干预 GH3 细胞 48 h 后,Bcl-2 表达明显下调,Bax 和 Caspase-3 表达明显增加,呈现剂量依赖性效应。提示 Caspase-3、Bax 和 Bcl-2 都参与了 GH3 细胞凋亡的调节过程。Caspase-3 和 Bax 的表达上调及 Bcl-2 的表达下调,打破了促凋亡基因与抗凋亡基因表达之间平衡关系,促使 GH3 细胞朝凋亡的方向发展。此外为验证 PPAR $\gamma$  配体对 GH3 细胞周期的影响,采用 PI 单染法对 TGZ 处理后的 GH3 细胞进行了细胞周期分析,结果发现干预后,GH3 细胞中 G<sub>1</sub> 期细胞比例逐渐增高,而 G<sub>2</sub> 和 S 期细胞比例逐渐减少,表现出剂量依赖性效应,这表明 TGZ 可诱导 GH3 细胞周期停滞。

综上所述,诱导细胞凋亡和细胞周期停滞可能为 PPAR $\gamma$  活化后抑制 GH3 细胞体外生长的作用机制。PPAR $\gamma$  配体诱导的细胞周期停滞可有数个机制来解释,包括 p21 和 p27 表达增加,它们通过抑制 CDK 来防止 Rb 磷酸化<sup>[16-18]</sup>。基于观察到的抗增殖效应和抑制激素分泌的作用,PPAR $\gamma$  配体在垂体肿瘤治疗方面的潜在作用是值得注目的,但其临床治疗的可行性和效应尚需进一步的研究。

[ 参 考 文 献 ]

[ 1 ] Schoonjans K, Martin G, Staels B, *et al.* Peroxisome proliferator-activated receptors, orphans with ligands and functions [ J ]. *Curr Opin Lipidol*, 1997, 8( 3 ): 59-66.

[ 2 ] Saez E, Rosenfeld J, Livolsi A, *et al.* PPAR gamma signaling exacerbate smammary gland tumor development [ J ]. *Genes Dev*, 2004, 18( 5 ): 528-540.

[ 3 ] Mueller E, SmithM, Sarraf P, *et al.* Effects of ligand activation of peroxisome proliferator- activated receptor gamma in human prostate cancer [ J ]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2000, 97( 20 ): 10990-10995.

[ 4 ] Heaney AP, Fernando M, Melmed S. PPAR- $\gamma$  receptor ligands: novel therapy for pituitary adenomas [ J ]. *J Clin Invest*, 2003, 111( 9 ): 1381-1388.

[ 5 ] Occhi G, Albiger N, Berlucchi S, *et al.* Peroxisome proliferator-activated receptor gamma in the human pituitary gland: expression and splicing pattern in adenomas versus normal pituitary[ J ]. *J Neuroendocrinol*, 2007,19( 7 ): 552-559.

[ 6 ] Emery MN, Leontiou C, Bonner SE, *et al.* PPAR-gamma expression in pituitary tumours and the functional activity of the glitazones: evidence that any anti-proliferative effect of the glitazones is independent of the PPAR-gamma receptor [ J ]. *Clin Endocrinol*

( Oxf ), 2006, 65( 3 ): 389-395.

[ 7 ] Kato M, Nagaya T, Fujieda M, *et al.* Expression of PPAR gamma and its ligand-dependent growth inhibition in human brain tumor cell lines [ J ]. *Jpn J Cancer Res*, 2002, 93( 6 ): 660-666.

[ 8 ] Grommes C, Landreth GE, Sastre M, *et al.* Inhibition of *in vivo* glioma growth and invasion by peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonist treatment [ J ]. *Mol Pharmacol*, 2006, 70( 5 ): 1524-1533.

[ 9 ] Winczyk K, Kunert-Radek J, Gruszka A, *et al.* Effects of rosiglitazone-peroxisome proliferators-activated receptor gamma ( PPAR-gamma ) agonist on cell viability of human pituitary adenomas *in vitro* [ J ]. *Neuro Endocrinol Lett*, 2009,30( 1 ):107-110.

[ 10 ] Bastemir M, Akin F, Yaylali GF. The PPAR-gamma activator rosiglitazone fails to lower plasma growth hormone and insulin-like growth factor-1 levels in patients with acromegaly [ J ]. *Neuroendocrinology*, 2007, 86( 2 ): 119-123.

[ 11 ] Munir A, Song F, Ince P, *et al.* Ineffectiveness of rosiglitazone therapy in Nelson's syndrome[ J ]. *Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92( 5 ): 1758-1763.

[ 12 ] Mullan KR, Leslie H, McCance DR, *et al.* The PPAR-gamma activator rosiglitazone fails to lower plasma ACTH levels in patients with Nelson's syndrome [ J ]. *Clin Endocrinol ( Oxf )*, 2006, 64( 5 ): 519-522.

[ 13 ] Catrina SB, Virtanen K, Hällsten K, *et al.* Effect of rosiglitazone on early-morning plasma cortisol levels[ J ]. *Neuro Endocrinol Lett*, 2005, 26( 6 ): 763-764.

[ 14 ] Strakova N, Ehrmann J, Dzubak P, *et al.* The synthetic ligand of peroxisome proliferator- activated receptor-gamma ciglitazone affects human glioblastoma cell lines [ J ]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2004, 309( 3 ): 1239-1247.

[ 15 ] Liu DC, Zang CB, Liu HY, *et al.* A novel PPAR alpha/gamma dual agonist inhibits cell growth and induces apoptosis in human glioblastoma T98G cells [ J ]. *Acta Pharmacol Sin*, 2004, 25( 10 ):1312-1319.

[ 16 ] Sugimura A, Kiriya Y, Nochi H, *et al.* Troglitazone suppresses cell growth of myeloid leukemia cell lines by induction of p21WAF1/CIP1 cyclin-dependent kinase inhibitor [ J ]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1999, 261( 3 ): 833-837.

[ 17 ] Motomura W, Okumura T, Takahashi N, *et al.* Activation of peroxisome proliferator- activated receptor gamma by troglitazone inhibits cell growth through the increase of p27KiP1 in human pancreatic carcinoma cells [ J ]. *Cancer Res*, 2000, 60( 20 ): 5558-5564.

[ 18 ] Wakino S, Kintscher U, Kim S, *et al.* Peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  ligands inhibit retinoblastoma phosphorylation and G<sub>1</sub>→S transition in vascular smooth cells [ J ]. *J Biol Chem*, 2000, 275( 29 ): 22435-22441.

[ 收稿日期 ] 2009 - 07 - 16 [ 修回日期 ] 2009 - 09 - 15

[ 本文编辑 ] 韩 丹