

[文章编号] 1007-3949(2005)13-06-0681-04

• 实验研究 •

## 阿托伐他汀抑制心肌细胞肥大并增强过氧化体增殖物激活型受体 $\beta/\delta$ 的表达

盛莉<sup>1</sup>, 叶平<sup>1</sup>, 刘永学<sup>2</sup>, 赵云山<sup>2</sup>, 崔春平<sup>2</sup>, 尚明美<sup>2</sup>, 吴芳明<sup>2</sup>

(1. 中国人民解放军总医院老年心内科, 北京市 100853; 2. 军事医学科学院放射医学研究所, 北京市 100850)

[关键词] 病理学与病理生理学; 心肌肥厚; 他汀类/药理作用; 心房钠尿肽; 脑钠尿肽; 过氧化体增殖物激活型受体

[摘要] 目的 探讨阿托伐他汀在体外对血管紧张素  $\text{Ang II}$  诱导的肥大心肌细胞的作用, 分析过氧化体增殖物激活型受体  $\beta/\delta$  在其中的可能作用。方法 采用体外原代培养新生大鼠的心室肌细胞方法, 用血管紧张素  $\text{Ang II}$  诱导建立心肌肥厚模型, 在模型中加入不同浓度的阿托伐他汀, 通过数码相机摄影扫描, 以测量软件 NIH Image J 测定分析心肌细胞表面积, 利用氘标亮氨酸掺入方法检测心肌细胞蛋白合成速率及使用逆转录聚合酶链反应半定量测定心房钠尿肽、脑钠尿肽和过氧化体增殖物激活型受体  $\beta/\delta$  mRNA 的表达变化。结果 血管紧张素  $\text{Ang II}$  可使体外培养的心肌细胞表面积 ( $P < 0.01$ ) 和氘标亮氨酸的掺入增加 ( $P < 0.01$ ), 升高心房钠尿肽和脑钠尿肽 (均为  $P < 0.01$ ) 的表达, 过氧化体增殖物激活型受体  $\beta/\delta$  ( $P < 0.01$ ) 表达下降; 阿托伐他汀可逆转上述变化并呈剂量依赖性 ( $P < 0.05$ ), 而作为溶剂的二甲亚砷对心肌肥厚无影响 ( $P > 0.05$ )。结论 阿托伐他汀具有抑制血管紧张素  $\text{Ang II}$  诱导的体外心肌细胞肥大的作用, 过氧化体增殖物激活型受体  $\beta/\delta$  很可能参与该过程。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

### Atorvastatin Inhibits Hypertrophy and Upregulate the Expression of Peroxisome Proliferator-Activated Receptors $\beta/\delta$ in Neonatal Rat Cardiomyocytes in Vitro

SHENG Li<sup>1</sup>, YE Ping<sup>1</sup>, LIU Yong-Xue<sup>2</sup>, ZHAO Yun-Shan<sup>2</sup>, CUI Chun-Ping<sup>2</sup>, SHANG Ming-Mei<sup>2</sup>, and WU Fang-Ming<sup>2</sup>

(1. Department of Geriatric Cardiology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853; 2. Department of Pharmacology and Toxicology, Institute of Radiation Medicine, Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100850, China)

[KEY WORDS] Cardiac Hypertrophy; Statins; Atrial Natriuretic Peptide; Brain Natriuretic Peptide; Peroxisome Proliferator-Activated Receptors

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the effects of atorvastatin on  $\text{Ang II}$  induced hypertrophy myocytes and the changes of mRNA expression of peroxisome proliferators activated receptor  $\beta/\delta$  in vitro. **Methods** Hypertrophy in neonatal rat cardiac myocytes (MC) was established with angiotensin  $\text{Ang II}$  and treated with atorvastatin. The surface area of MC was analyzed by the aid of NIH Image J software, and the synthetic rate of protein in MC was detected by  $^3\text{H}$ -leucine incorporation. mRNA expression of atrial natriuretic peptide (ANP), brain natriuretic peptide (BNP) and peroxisome proliferator-activated receptor  $\beta/\delta$  subtypes (PPAR $\beta/\delta$ ) was measured by reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR). **Results** In the condition of hypertrophy, increases of surface area ( $P < 0.01$ ), mRNA expression of ANP, BNP (both  $P < 0.01$ ), and  $^3\text{H}$ -leucine incorporation ( $P < 0.01$ ); and a decrease of mRNA expression of PPAR $\beta/\delta$  ( $P < 0.01$ ) in MC were detected, but no changes in treated with DMSO ( $P > 0.05$ ). Atorvastatin inhibited the changes above, reduced mRNA expression of ANP and BNP, elevated mRNA expression of PPAR $\beta/\delta$  in a dose-dependent manner ( $P < 0.05$ ). **Conclusions** It was suggested that atorvastatin has a potential role in the prevention and treatment of cardiac hypertrophy, and PPAR  $\beta/\delta$  may be involved in it.

心肌肥厚是心肌对多种刺激的代偿性反应, 初期可增加心脏做功, 但最终导致充血性心力衰竭、心律失常和心脏骤停。有效抑制心肌肥厚的发生发展可明确降低临床病死率及残疾率。目前随着对过氧

化体增殖物激活型受体 (peroxisome proliferator-activated receptors, PPAR) 信号途径的认识, 其在心肌肥厚发生发展过程中的作用日益受到人们的重视。最近 Gilde 等[1] 证明 PPAR $\beta/\delta$  是 PPAR 亚型的前体, 在调节心肌脂代谢中起到重要的作用。因此推测在心肌细胞肥大中可能起到重要作用。他汀类药物除抑制胆固醇的合成外, 最近有报道他汀可抑制心肌细胞的肥大<sup>[2]</sup>。在本研究中检测他汀对心肌细胞肥大的抑制作用及其对 PPAR $\beta/\delta$  途径的影响。进一步探讨 PPAR $\beta/\delta$  在心肌肥厚中的作用和他汀类药

[收稿日期] 2005-07-20 [修回日期] 2005-11-15

[基金项目] 国家自然科学基金 (30270551)

[作者简介] 盛莉, 博士研究生, 主治医师, 从事脂代谢紊乱与心血管疾病。通信作者叶平, 博士, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 现从事脂代谢紊乱与心血管疾病的研究。刘永学, 博士, 副研究员, 硕士研究生导师, 现从事受体药理学和新药研究。

物在治疗中的新的作用机制。

## 1 材料与方法

### 1.1 动物与试剂

Wistar 大鼠(1~2 d)由军事医学科学院实验动物中心提供。高糖 DMEM 干粉培养基、新生小牛血清和胰蛋白酶购自 Gibco 公司,血管紧张素 $\text{①}$ (angiotensin $\text{①}$ )、Ang $\text{②}$ 购自 Sigma 公司。阿托伐他汀(atorvastatin, Ator)由大连辉瑞制药有限公司惠赠,RT-PCR 试剂盒和 DNA Marker DL2000 购自 TaKaRa 公司,总 RNA 提取试剂 TRIzol 购自 Invitrogen 公司,氘标亮氨酸购自北京原子高科技术应用股份有限公司;5'-溴脱氧尿苷(5'-bromodeoxyuridine, 5-BrdU)购自 ALDRICH 公司。

### 1.2 心脏细胞原代培养及模型建立

参照 Simpson 等<sup>[3]</sup>描述的方法,在无菌条件下开胸取出新生大鼠心脏,置入 PBS 冲洗残血,剪碎至 1~3 mm<sup>3</sup> 大小,以 0.08% 的胰蛋白酶消化 5 min 左右,10% 牛血清培养液终止消化,反复数次,直至碎片完全消化。将收集的细胞悬液用 200 目筛网过滤后,收集细胞于离心管,1 kr/min 离心 8 min,弃上清液,将细胞沉淀以培养液悬浮,用差速贴壁法去除非心肌细胞,将心肌细胞以  $1 \times 10^5/\text{cm}^2$  接种于培养瓶中。心肌细胞培养的前 48 h 培养液中加入 100  $\mu\text{mol/L}$  的 5-BrdU 以抑制残余非心肌细胞的增殖。细胞在 5%  $\text{CO}_2$ 、37  $^\circ\text{C}$  条件下培养。根据本实验室既往的方法<sup>[4]</sup>,将上述原代心肌细胞培养 48 h,换成无血清再培养 24 h 后,加入 Ang $\text{②}$  (1  $\mu\text{mol/L}$ ) 作用 48 h 即可诱导心肌肥大。

### 1.3 阿托伐他汀处理细胞与试验分组

心肌细胞培养 48 h 后,更换无血清培养液,24 h 后加入以二甲亚砜(dimethyl sulfoxide, DMSO)溶解的不同浓度(0.1、1.0 和 10  $\mu\text{mol/L}$ )的 Ator,60 min 后加入 Ang $\text{②}$  (终浓度 1  $\mu\text{mol/L}$ ),作用 48 h 后收获细胞。设立正常组(未给予任何处理的细胞)、Ang $\text{②}$  组、Ang $\text{②}$ +DMSO 组、Ang $\text{②}$ +Ator(10  $\mu\text{mol/L}$ )组以观察 Ator 是否对肥大的心肌细胞有抑制作用;在 Ang $\text{②}$  介导的心肌细胞肥大模型中加入 0、0.1、1.0 和 10  $\mu\text{mol/L}$  四种浓度的 Ator 以观察不同浓度的 Ator 对肥大心肌细胞的作用差异。

### 1.4 心肌细胞表面积的测定

参照文献[4],心肌细胞通过各种处理完毕后,通过数码相机摄影扫描,以测量软件 NIH Image J 测定分析表面积结果。每种处理组随机选择 2~3 瓶

细胞,测量 100 个细胞的表面积,取其均值。

### 1.5 心肌细胞氘标亮氨酸的掺入测定

以台盼兰染色计数活细胞,用 10% 牛血清培养液调整心肌细胞至  $5 \times 10^8/\text{L}$ ,接种于 12 孔板,1.5 mL/孔。以下处理同前,在加入 Ang $\text{②}$  之后,每孔加入 37 kBq 氘标亮氨酸。48 h 后用预冷的 PBS 洗涤两遍,加入 10% 三氯醋酸 1 mL,4  $^\circ\text{C}$  放置 60 min 以沉淀蛋白。收集沉淀物,95% 乙醇洗涤三遍,加入 0.15 mol/L NaOH 20  $\mu\text{L}$  重悬后收集到玻璃纤维滤膜上。烘干滤膜,放入闪烁瓶中,加入闪烁液 3 mL,用 LS-6500 液体闪烁计数器进行掺入量的测定。结果以每分钟计数值(counts per minute, CPM)表示,掺入量反映了心肌细胞的蛋白合成速率。

### 1.6 逆转录聚合酶链反应扩增目的基因

以 TRIzol 试剂一步法提取细胞总 RNA。经 DU-640 核酸分析仪检测纯度及浓度后,严格按照逆转录聚合酶链反应(RT-PCR)试剂盒说明书操作,分别以各自的引物(表 1)扩增心房钠尿肽(atrial natriuretic peptide, ANP)、脑钠尿肽(brain natriuretic peptide, BNP)、PPAR $\beta/\delta$  和内参照 GAPDH(引物由北京赛百胜生物工程公司合成)。ANP、BNP 和 GAPDH 的 PCR 扩增条件为:95  $^\circ\text{C}$  预变性 5 min,然后 95  $^\circ\text{C}$  45 s  $\rightarrow$  48  $^\circ\text{C}$  1 min  $\rightarrow$  72  $^\circ\text{C}$  1 min,28 次循环后 72  $^\circ\text{C}$  再延伸 8 min。PPAR $\beta/\delta$  的 PCR 扩增条件为:95  $^\circ\text{C}$  预变性 5 min,然后 95  $^\circ\text{C}$  45 s  $\rightarrow$  57  $^\circ\text{C}$  1 min  $\rightarrow$  72  $^\circ\text{C}$  1 min,33 次循环后 72  $^\circ\text{C}$  再延伸 8 min。取 RT-PCR 产物进行 2% 琼脂糖凝胶电泳(含溴化乙锭 0.5 mg/L),紫外凝胶成像系统分析光密度值,以待测基因与相应内参照光密度比值作为 mRNA 相对表达量。

表 1. 合成的引物序列

基因名称	5'-3' 引物序列	扩增长度
ANP	5'-GGCTCCTTCTCCATCACCAA-3'	458 bp
	5'-TGITATCTTCGGTACCG-3'	
BNP	5'-TTTTCCTTAATCTGTGCGCG-3'	387 bp
	5'-AGAGCTGGGAAAGAAGAGC-3'	
PPAR $\beta/\delta$	5'-AGCACATCTACAATGCCTACCT-3'	258 bp
	5'-TCITGGCGAACTCGGTGA-3'	

### 1.7 统计学处理

各实验数据为实验重复 3 次的平均值,以  $\bar{x} \pm s$  表示。用 SPSS 统计软件,以 One-way ANOVA 分析各分组之间的差异,组间比较采用  $t$  检验。 $P < 0.05$  即认为差异有显著性意义。

## 2 结果

### 2.1 阿托伐他汀对心肌细胞表面积的影响

各组心肌细胞表面积测定结果见表 2 (Table 2)。与正常心肌细胞相比, Ang Ⅱ诱导的心肌细胞的表面积显著增加; Ator 在终浓度为 10  $\mu\text{mol/L}$  时可明显逆转此改变, 而作为溶剂的 DMSO 对 Ang Ⅱ介导的肥大心肌细胞面积无明显影响 ( $P > 0.05$ )。Ator 对正常心肌细胞的表面积无明显影响。

表 2. 阿托伐他汀对体外培养大鼠的心肌细胞表面积的影响

Table 2. Effect of Ator on cardiomyocyte size in vitro

分 组	细胞数	表面积增加倍数
正常组	100	1.00 $\pm$ 0.49
Ator 组	100	1.02 $\pm$ 0.51 <sup>a</sup>
Ang Ⅱ	100	1.58 $\pm$ 0.53 <sup>c</sup>
Ang Ⅱ+ DMSO	100	1.50 $\pm$ 0.52 <sup>d</sup>
Ang Ⅱ+ Ator	100	1.16 $\pm$ 0.50 <sup>f</sup>

阿托伐他汀 (Ator) 的浓度为 10  $\mu\text{mol/L}$ 。a 为  $P > 0.05$ , c 为  $P < 0.01$ , 与正常组比较; d 为  $P > 0.05$ , f 为  $P < 0.01$ , 与 Ang Ⅱ组比较。

表 3. 阿托伐他汀抑制肥大心肌细胞氚标亮氨酸的掺入及钠尿肽 mRNA 表达

Table 3. Atorvastatin inhibited <sup>3</sup>H-leucine incorporation into hypertrophic cardiomyocytes and reduced the expression of ANP and BNP in mRNA level

分 组	氚标亮氨酸掺入 (CPM)	ANP mRNA (OD 比值)	BNP mRNA (OD 比值)
正常组	352 $\pm$ 39	0.69 $\pm$ 0.08	0.15 $\pm$ 0.06
Ator 组	359 $\pm$ 36 <sup>a</sup>	0.67 $\pm$ 0.05 <sup>a</sup>	0.16 $\pm$ 0.08 <sup>a</sup>
Ang Ⅱ组	838 $\pm$ 35 <sup>c</sup>	1.84 $\pm$ 0.05 <sup>c</sup>	1.10 $\pm$ 0.12 <sup>c</sup>
Ang Ⅱ+ DMSO	853 $\pm$ 40 <sup>d</sup>	1.86 $\pm$ 0.04 <sup>d</sup>	1.12 $\pm$ 0.13 <sup>d</sup>
Ang Ⅱ+ Ator(10)	362 $\pm$ 35 <sup>f</sup>	0.70 $\pm$ 0.03 <sup>f</sup>	0.16 $\pm$ 0.04 <sup>f</sup>
Ang Ⅱ+ Ator(1)	600 $\pm$ 36	1.15 $\pm$ 0.06 <sup>f</sup>	0.31 $\pm$ 0.04 <sup>f</sup>
Ang Ⅱ+ Ator(0.1)	732 $\pm$ 31	1.59 $\pm$ 0.03 <sup>f</sup>	0.82 $\pm$ 0.08 <sup>e</sup>

Ator(0.1)、Ator(1) 和 Ator(10) 为阿托伐他汀的浓度分别是 0.1、1 和 10  $\mu\text{mol/L}$ 。a 为  $P > 0.05$ , c 为  $P < 0.01$ , 与正常组比较; d 为  $P > 0.05$ , e 为  $P < 0.05$ , f 为  $P < 0.01$ , 与 Ang Ⅱ组比较。

### 2.2 阿托伐他汀抑制肥大心肌细胞氚标亮氨酸的掺入及钠尿肽 mRNA 的表达

与正常心肌细胞相比, 肥大心肌细胞氚标亮氨酸掺入量明显增加, Ator 抑制氚标亮氨酸掺入, 且呈一定的剂量依赖性, 但对正常心肌细胞无影响 ( $P > 0.05$ )。DMSO 对肥大的心肌细胞氚标亮氨酸掺入无影响 ( $P > 0.05$ )。与正常心肌细胞相比, 肥大心

肌细胞的特征性基因 ANP 和 BNP mRNA 表达明显增加, Ator 抑制其表达。DMSO 对模型组的心肌细胞的 mRNA 无影响 ( $P > 0.05$ )。我们的结果还表明, Ator 对正常心肌细胞的上述 mRNA 表达并无影响 (表 3, Table 3)。

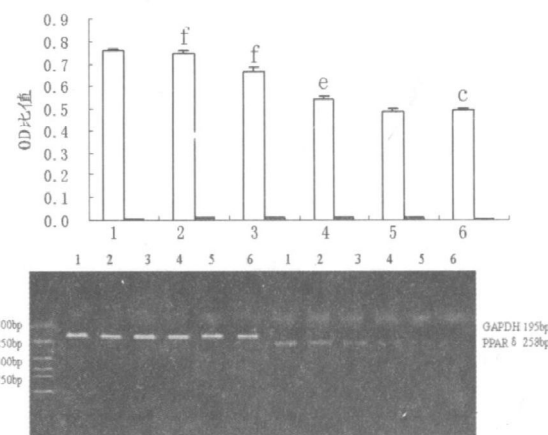


图 1. 阿托伐他汀上调大鼠的肥大心肌细胞过氧化体增殖物激活型受体  $\beta/\delta$  的 mRNA A 图为 mRNA 相对表达量。在图 A 中, 1 为正常组, 2 为 Ang Ⅱ+ Ator 10  $\mu\text{mol/L}$  组, 3 为 Ang Ⅱ+ Ator 1  $\mu\text{mol/L}$  组, 4 为 Ang Ⅱ+ Ator 0.1  $\mu\text{mol/L}$  组, 5 为 Ang Ⅱ+ DMSO 组, 6 为 Ang Ⅱ组。c 为  $P < 0.01$ , 与正常组比较; e 为  $P < 0.05$ , f 为  $P < 0.01$ , 与 Ang Ⅱ组比较。B 图为电泳图, 标示的意义同 A 图。

Figure 1. Atorvastatin upregulated the expression of PPAR  $\beta/\delta$  mRNA in hypertrophic cardiomyocytes

### 2.3 阿托伐他汀上调过氧化体增殖物激活型受体 $\beta/\delta$ 的 mRNA 表达

心肌细胞肥大时 PPAR $\beta/\delta$  的 mRNA 表达明显下降 ( $P < 0.01$ )。对心肌细胞肥大模型应用不同浓度的 Ator, 结果如图 1 (Figure 1) 所示, PPAR $\beta/\delta$  mRNA 表达明显增加并呈剂量依赖性。而作为溶剂的 DMSO 则无此作用 ( $P > 0.05$ )。

## 3 讨论

心肌肥厚是正常心肌向心力衰竭过渡的共同的病理生理基础, 在本实验中, 用 Ang Ⅱ作用于体外培养的新生乳鼠的心肌细胞, 其表面积增加、氚标亮氨酸掺入明显增加, 心肌细胞肥大的特征性因子 ANP 和 BNP 的 mRNA 表达上升, 与文献报道相同<sup>[5,6]</sup>, 证明用 Ang Ⅱ建立了典型的心肌细胞肥大模型。

心肌肥厚的发生发展过程中, 涉及多种信号级联反应, 但对抑制或逆转的内在机制相对了解少。正常的成年哺乳动物的心脏主要依赖长链脂肪酸作为底物产生三磷酸腺苷供应能量, 而胎儿心脏由于处在低氧环境, 大部分通过葡萄糖和乳酸分解获取

能量。心肌细胞肥大过程中,最初为一种适应性反应,减少脂肪酸氧化(fatty acid oxidation, FAO)更多地利用耗氧量较少的葡萄糖氧化产生能量。同时脂肪酸氧化的相关酶类也减少。然而,由于长期的脂肪酸氧化减少,能量代谢受损,可直接导致心肌病理重塑,最终产生心力衰竭<sup>[7]</sup>。对于肥大心肌细胞,其细胞内的底物和代谢物水平的变化与心肌由脂肪酸向葡萄糖代谢转变的因果关系尚不确定。有研究报告线粒体脂肪酸氧化酶的缺乏引起婴儿肥厚型心肌病<sup>[8]</sup>,在动物模型中的脂肪酸代谢紊乱引致心肌肥厚<sup>[9,10]</sup>。说明底物利用在肥厚的病理生理过程中起一定的作用。

过氧化体增殖物激活型受体(PPAR)是十余年来发现的核受体,包括 $\alpha$ 、 $\gamma$ 和 $\beta/\delta$ 三种亚型,在转录水平调控与代谢相关基因的表达。PPAR的三个亚型中,PPAR $\alpha$ 激活剂可抑制由内皮素1诱导的心肌肥厚<sup>[11]</sup>;PPAR $\gamma$ 配体在体内外实验中,能抑制心肌肥厚<sup>[4,12]</sup>;PPAR $\beta/\delta$ 除脂肪组织外其表达均高于PPAR $\alpha$ 和PPAR $\gamma$ ,但对其生理功能和病理意义所知甚少。新近的研究发现,PPAR $\beta/\delta$ 在心肌细胞内调控心肌细胞内的能量代谢<sup>[13]</sup>。目前已有报道PPAR $\beta/\delta$ 激活剂可抑制体外培养新生鼠心肌细胞的肥大<sup>[14]</sup>,说明PPAR $\beta/\delta$ 在心肌肥厚的发生发展中起到一定的作用。

本研究结果发现,在Ang $\text{II}$ 介导的体外心肌肥大模型中,心肌细胞PPAR $\beta/\delta$ 的mRNA表达明显下降,该变化与心肌细胞肥大时能量底物的利用转变的特点相平行;阿托伐他汀则明显改善体外培养心肌细胞肥大的反应,而且还可逆转肥大心肌细胞PPAR $\beta/\delta$ 表达的下降,溶剂DMSO则无此作用。说明阿托伐他汀抑制心肌细胞肥大,并上调肥厚心肌细胞内的PPAR $\beta/\delta$ 表达,但具体通过何种途径改善PPAR $\beta/\delta$ 表达及阿托伐他汀是否激活PPAR $\beta/\delta$ 并进一步影响心肌细胞肥大尚需深入研究。

总之,PPAR $\beta/\delta$ 对心肌能量代谢具有调控作用。

阿托伐他汀改善PPAR $\beta/\delta$ 的表达,抑制Ang $\text{II}$ 介导的体外培养的乳鼠的心肌肥大。目前尚未见类似报道。本研究为进一步认识心肌肥厚的发生发展机制和探讨他汀类药物新的药理作用提供了新的途径。

#### [参考文献]

- [1] Gilde AJ, van der Lee KAJM, Willemsen PHM, Chinetti G, van der Leij FR, vander Vusse GJ, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)  $\alpha$ - $\beta$  and PPAR  $\beta$ /Delta, but not PPAR  $\gamma$ , modulate the expression of genes involved in cardiac lipid metabolism. *Circ Res*, 2003, **92** (5): 518-524
- [2] Nishikawa H, Miura S, Zhang B, Shimomura H, Arai H, Tsuchiya Y, et al. Statins induce the regression of left ventricular mass in patients with angina. *Circ J*, 2004, **68** (2): 121-125
- [3] Simpson P, McGratha A, Savion S. Myocyte hypertrophy in neonatal rat heart cultures and its regulation by serum and by catecholamines. *Circ Res*, 1982, **51** (6): 787-801
- [4] 伍仕敏,叶平,周新,刘永学. 过氧化物酶体增殖物激活型受体 $\gamma$ 在抑制大鼠心肌肥厚中的作用. *中华心血管病杂志*, 2004, **32** (3): 250-253
- [5] Lorell BH. Role of angiotensin AT1 and AT2 receptors in cardiac hypertrophy and disease. *Am J Cardiol*, 1999, **83** (12A): 48H-52H
- [6] Gray MO, Long CS, Kalinyak JE, Li HT, Karlner JS. Angiotensin  $\text{II}$  stimulates cardiac myocyte hypertrophy via paracrine release of TGF- $\beta$ 1 and endothelin-1 from fibroblasts. *Cardiovasc Res*, 1998, **40** (2): 352-363
- [7] Young ME, Laws FA, Goodwin GW, Taegtmeyer H. Reactivation of peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$  is associated with contractile dysfunction in hypertrophied rat heart. *J Biol Chem*, 2001, **276** (48): 44 390-395
- [8] Kelly DP, Strauss AW. Mechanisms of disease: inherited cardiomyopathies. *N Engl J Med*, 2000, **343** (13): 913-919
- [9] Binas B, Danneberg H, McWhir J, Mullins L, Clark AJ. Requirement for the heart-type fatty acid binding protein in cardiac fatty acid utilization. *FASEB J*, 1999, **13** (8): 805-812
- [10] Chiu HC, Kovacs A, Ford DA, Hsu FF, Garcia R, Herrero P, et al. A novel mouse model of lipotoxic cardiomyopathy. *J Clin Invest*, 2001, **107** (7): 813-822
- [11] Irukayama-Tomobe Y, Miyauchi T, Sakai S, Kasuya Y, Ogata T, Takanashi M, et al. Endothelin-1-induced cardiac hypertrophy is inhibited by activation of peroxisome proliferator-activated receptor- $\alpha$  partly via blockade of c-Jun NH2-terminal Kinase pathway. *Circulation*, 2004, **109** (7): 904-910
- [12] 张诚,叶平,陈国林. 吡格列酮对压力负荷引起大鼠心肌肥厚的抑制作用. *中国动脉硬化杂志*, 2004, **12** (3): 313-316
- [13] Luquet S, Gaudel C, Holst D, Lopez Soriano J, Jehl-Pietri C, Fredenrich A, et al. Role of PPAR delta in lipid absorption and metabolism: a new target for the treatment of type 2 diabetes. *Biochim Biophys Acta*, 2005, **1740** (2): 313-317
- [14] Planavila A, Rodriguez-Calvo R, Jove M, Michalik L, Wahli W, Laguna JC, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor  $\beta$ /delta activation inhibits hypertrophy in neonatal rat cardiomyocytes. *Cardiovasc Res*, 2005, **65** (4): 832-841

(此文编辑 胡必利)