

## 罗格列酮对 2 型糖尿病大鼠大血管病变的防治作用及其分子机制

刘宽芝<sup>1</sup>, 吕海莉<sup>1</sup>, 王伟超<sup>1</sup>, 靳陶然<sup>1</sup>, 温进坤<sup>2</sup>, 韩梅<sup>2</sup>

(河北医科大学 1. 第三医院内分泌科, 2. 生物化学研究室, 河北省石家庄市 050051)

[关键词] 内科学; 罗格列酮的抗动脉粥样硬化作用; 十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳; 基质金属蛋白酶 9; 2 型糖尿病; 罗格列酮; 动脉粥样硬化

[摘要] 目的 探讨基质金属蛋白酶 9 表达和活化与 2 型糖尿病大鼠大血管病变的关系以及罗格列酮抗动脉粥样硬化的分子机制。方法 应用高脂饲料加小剂量链脲佐菌素建立 2 型糖尿病大鼠模型, 用含明胶十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳方法检测基质金属蛋白酶 9 活性, 用逆转录聚合酶链反应检测基质金属蛋白酶 9 mRNA 的表达, 并观察罗格列酮治疗 4、8 和 12 周基质金属蛋白酶 9 的表达及活性的变化。结果 糖尿病组大鼠主动脉基质金属蛋白酶 9 的活性是正常大鼠的 1.37 倍, 且随着糖尿病病程的延长而增强, 分别是正常组大鼠的 1.69、2.25 和 2.92 倍, 基质金属蛋白酶 9 mRNA 的表达呈增高趋势, 分别是正常组的 1.15、1.30、1.45 和 1.99 倍; 罗格列酮治疗后基质金属蛋白酶 9 的活性分别比模型组降低 11.56%、37.73% 和 48.60%, 基质金属蛋白酶 9 mRNA 表达量分别比模型组降低 26.80%、27.16% 和 46.46%。结论 在 2 型糖尿病大血管病变成形过程中, 伴有基质金属蛋白酶 9 表达和活性的变化, 罗格列酮防治糖尿病大血管病变的机制与抑制基质金属蛋白酶 9 基因表达和活性有关。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

### The Effect of Rosiglitazone on Macroangiopathy in Type 2 Diabetes Rats

LIU Kuangzhi, LV Hai-li, WANG Wei-chao, JIN Tao-ran, WEN Jin-kun, and HAN Mei

(1. Department of Endocrinology, the Third Affiliated Hospital; 2. Department of Biochemistry, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050051, China)

[KEY WORDS] Matrix Metalloproteinase-9; Type 2 Diabetes Mellitus; Rosiglitazone; Atherosclerosis; Gene Expression; Rats

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the association between expression and activity of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and type 2 diabetic macroangiopathy and explain the mechanism of anti-atherosclerosis effect of Rosiglitazone. **Methods** Type 2 diabetic rat model was established by high-fat diet and a low dose of STZ. The activity of MMP-9 in arterial wall was observed by SDS-PAGE zymography. The MMP-9 mRNA expression in arterial wall was observed by RT-PCR. Meanwhile the changes of MMP-9 expression and activity were observed after Rosiglitazone treatment for 4, 8 and 12 weeks. **Results** The activity of MMP-9 in model rats was 1.27 times as high as that of control rats, with the prolongation of diabetes duration and the development of macroangiopathy, its activity increased progressively and was 1.69, 2.25 and 2.92 times of control rats, respectively, at week 4, 8 and 12 after DM. MMP-9 mRNA in model rats was 1.15, 1.30, 1.45 and 1.99 times higher than that of control rats at week 0, 4, 8 and 12 after DM. MMP-9 activity was dropped by 11.56%, 37.73% and 48.60% in Rosiglitazone group after treatment for 4, 8 and 12 weeks. MMP-9 mRNA was dropped by 26.80%, 27.16% and 46.46% in Rosiglitazone group after treatment for 4, 8 and 12 weeks. **Conclusions** The changes of MMP-9 expression and activity occurred during the development of type 2 diabetic macroangiopathy. The mechanisms of anti-atherosclerosis effect of Rosiglitazone might be related to inhibiting MMP-9 expression and activity.

2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM) 大血管病变的基本病理变化是动脉粥样硬化(atherosclerosis, As), 而基质金属蛋白酶 9(matrix metallopro-

teinase-9, MMP-9) 表达增加可引起血管基底膜 Ⅴ型胶原的过度降解, 是 As 的始动因素<sup>[1]</sup>, 亦可增加斑块的不稳定性而引发急性大血管事件。本文动态观察 T2DM 大鼠主动脉 MMP-9 表达和活性的变化及罗格列酮治疗对其的影响, 旨在探讨 MMP-9 与 T2DM 大血管病变的关系及罗格列酮抗 As 作用机制。

[收稿日期] 2005-05-06 [修回日期] 2005-11-28

[基金项目] 国家自然科学基金(90208014)资助

[作者简介] 刘宽芝, 医学博士, 主任医师, 教授, 硕士研究生导师, 主要从事糖尿病慢性并发症的研究, E-mail 为 liukuangzhi@Medmail.com。吕海莉, 硕士, 主治医师, 现工作单位为邯郸钢铁公司职工医院。王伟超, 硕士研究生。

### 1 材料与方法

### 1.1 实验动物

选取体重 180~200 g 雌性 SD 大鼠(河北省实验动物中心提供) 50 只, 随机取 10 只作为对照组, 另 40 只应用高脂饲料(基础饲料中加入 1% 胆固醇、0.35% 胆酸和 5% 熟猪油) 喂养, 4 周后腹腔注射 30 mg/kg 链脲佐菌素。注射链脲佐菌素两周后, 选取血糖 > 7.8 mmol/L, 且伴有胰岛素敏感性降低者为 T2DM 大鼠模型<sup>[2]</sup>。成模后随机分为模型组 ( $n=20$ ) 和罗格列酮组 ( $n=20$ )。分别于成模 0、4、8 和 12 周末分 4 批杀死大鼠, 每批 5 只大鼠。

### 1.2 药物干预

对照组普通饲料喂养, 每日与罗格列酮组等容积的自来水灌胃。模型组高脂饲料喂养, 每日与罗格列酮组等容积的自来水灌胃。罗格列酮组高脂饲料喂养, 每日按罗格列酮 3 mg/kg 灌胃。

### 1.3 十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳检测基质金属蛋白酶 9 活性<sup>[3]</sup>

灌制 8% 的分离胶和 5% 的浓缩胶。取各组大鼠主动脉组织提取液与等体积的上样缓冲液上样于凝胶加样孔内, 120 V 恒压电泳约 2 h。电泳结束后, 凝胶经 2.5% TritonX-100 漂洗两次, 15 min / 次, 随后加入反应缓冲液, 37 °C 温育 9 h, 取出凝胶用 0.5% 考马斯亮蓝染色 1.5~2 h, 脱色液脱色至蓝色背景下显现出清晰的白色条带为止。显影条带用 Labworks 图像分析软件进行定量分析, 以积分光密度值 (IOD) 表示。

### 1.4 定量逆转录聚合酶链反应检测基质金属蛋白酶 9 mRNA 的表达

1.4.1 总 RNA 提取 采用异硫氰酸胍-酚-氯仿一步法提取主动脉组织中总 RNA, 取 4  $\mu$ L 于 1.5% 琼脂糖凝胶电泳鉴定其完整性, OD<sub>260</sub>/OD<sub>280</sub> 鉴定其纯度, 取比值为 1.7~2.0 的样品, 用于逆转录及聚合酶链反应。

1.4.2 逆转录合成 cDNA 5 $\times$  逆转录缓冲液 4  $\mu$ L、10 mmol/L dNTP 1  $\mu$ L、30 ku/L RNAsin 0.7  $\mu$ L、5 ku/L AMV 1  $\mu$ L、100 mg/L 随机引物 1  $\mu$ L、样品 RNA 1  $\mu$ g, 补三蒸水至 20  $\mu$ L。42 °C 孵育 30 min, 95 °C 5 min 灭活 AMV, 终止反应。

1.4.3 聚合酶链反应扩增 反应体系为 cDNA 2.5  $\mu$ L、5 $\times$  缓冲液 2.5  $\mu$ L、10 mmol/L MgCl<sub>2</sub> 1.5  $\mu$ L、10 mmol/L dNTP 0.5  $\mu$ L、3 Mu/L Taq DNA 酶 0.5  $\mu$ L、上下游引物各 0.5  $\mu$ L, 补三蒸水至 25  $\mu$ L。MMP-9 的上下游引物分别为: 5'-AACCTGCGTATTTCCAT-3' 和 5'-GCTGTACCCITGGTCTGG-3', 扩增产物为 326 bp; 内参照物 GAPDH 的上下游引物为 5'-CCCACG-

GCAAGTTC AACGGCA-3' 和 5'-TG-GCAGGTTTCTCCAGGCGGC-3', 扩增产物为 606 bp。引物由上海生物工程公司合成。MMP-9 的扩增条件为 95 °C 预变性 1 min; 继之 30 次循环(每个循环中 94 °C 变性 1 min, 55.5 °C 退火 1 min, 72 °C 延伸 1 min), 最后 72 °C 延伸 6 min。反应产物 10  $\mu$ L 于 1.5% 琼脂糖凝胶电泳, 紫外灯下扫描并记录 PCR 产物电泳照片的条带灰度和像素, 计算各个样品中 MMP-9 mRNA 相对于内参 GAPDH mRNA 的表达水平。

### 1.5 血液生物化学指标测定

全自动生物化学分析仪测定血糖、血脂, 氧化型低密度脂蛋白 (oxidized low density lipoprotein, ox-LDL) 测定采用酶标多克隆抗体夹心法, 糖化低密度脂蛋白 (glycosylated low density lipoprotein, Gly-LDL) 测定采用低浓度氯化硝基四氮唑蓝还原法, 纤维蛋白原 (fibrinogen, FIB)、抗凝血酶 (antithrombin, AT) 和纤溶酶原激活物抑制剂 1 (plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1) 测定采用发色底物显色法。

### 1.6 统计学处理

应用 SPSS11.0 统计软件, 实验结果以  $\bar{x} \pm s$  表示, 计量资料组间比较采用方差分析, 相关分析采用直线相关分析。

## 2 结果

### 2.1 基质金属蛋白酶 9 的活性

对照组和不同时间模型组大鼠主动脉组织提取液在 92 kDa 的位置出现明胶降解后所形成的透明区带。根据 MMP-9 的分子量, 可以判断是 MMP-9 活性形式降解明胶所致。模型组大鼠主动脉 MMP-9 的活性在成模 0 周时是正常大鼠 1.37 倍, 并且随着病程的延长而增强, 在成模的 4、8 和 12 周时, MMP-9 活性分别是正常大鼠的 1.69、2.25 和 2.92 倍(表 1 和图 1)。罗格列酮组各时间点 MMP-9 的活性均较模型组明显降低, 分别降低 11.56%、37.73% 和 48.60% (表 1 和图 2)。

表 1. 各组基质金属蛋白酶 9 活性比较 ( $n=5$ )

时 间	对照组	模型组	罗格列酮组
0 周	833 $\pm$ 74	1 142 $\pm$ 82	
4 周		1 408 $\pm$ 86	737 $\pm$ 40
8 周		1 875 $\pm$ 88	519 $\pm$ 35
12 周		2 433 $\pm$ 79	428 $\pm$ 38

### 2.2 基质金属蛋白酶 9 mRNA 的表达

与正常组相比,各时间点模型组大鼠主动脉壁中 MMP-9 mRNA 的表达呈增高趋势,且随着病程的延长增加越明显,于成模 0、4、8 和 12 周时分别是正常组的 1.15、1.30、1.45 和 1.99 倍(表 2 和图 3)。罗格列酮干预后 MMP-9 mRNA 表达量均降低,于治疗 4、8 和 12 周后,分别降低 26.80%、27.16% 和 46.46% (表 2 和图 4)。

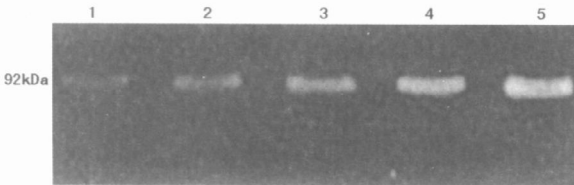


图 1. 大鼠主动脉基质金属蛋白酶 9 明胶酶图 1 为对照组, 2 为 0 周, 3 为 4 周, 4 为 8 周, 5 为 12 周。

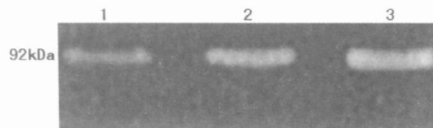


图 2. 罗格列酮治疗组大鼠主动脉基质金属蛋白酶 9 明胶酶图 1 为 4 周, 2 为 8 周, 3 为 12 周。

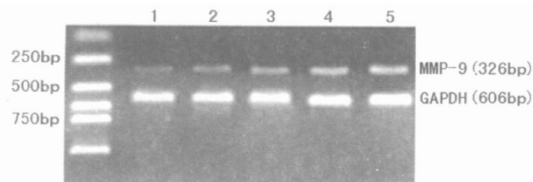


图 3. 大鼠主动脉基质金属蛋白酶 9 mRNA 表达 1 为对照组, 2 为 0 周, 3 为 4 周, 4 为 8 周, 5 为 12 周。

表 3. 各组大鼠血液生物化学指标比较 (n = 5)

分 组	对照组	模型组				罗格列酮组			
		0 周	4 周	8 周	12 周	0 周	4 周	8 周	12 周
FBG (mmol/L)	4.96 ± 0.62	10.83 ± 2.63 <sup>b</sup>	10.96 ± 0.96 <sup>b</sup>	11.18 ± 1.12 <sup>b</sup>	11.16 ± 1.58 <sup>b</sup>	10.83 ± 2.63	9.56 ± 0.97 <sup>c</sup>	8.42 ± 0.90 <sup>d</sup>	6.62 ± 0.38 <sup>d</sup>
TG (mmol/L)	0.68 ± 0.07	1.31 ± 0.07 <sup>b</sup>	1.55 ± 0.12 <sup>b</sup>	1.76 ± 0.22 <sup>b</sup>	1.79 ± 0.25 <sup>b</sup>	1.31 ± 0.07	1.34 ± 0.17	1.21 ± 0.11 <sup>d</sup>	1.17 ± 0.15 <sup>d</sup>
TC (mmol/L)	1.98 ± 0.11	3.29 ± 0.11 <sup>b</sup>	3.31 ± 0.27 <sup>b</sup>	3.31 ± 0.32 <sup>b</sup>	3.34 ± 0.07 <sup>b</sup>	3.29 ± 0.11	2.93 ± 0.12 <sup>c</sup>	2.85 ± 0.15 <sup>d</sup>	2.74 ± 0.15 <sup>d</sup>
LDLC (mmol/L)	1.15 ± 0.12	1.85 ± 0.15 <sup>b</sup>	1.85 ± 0.17 <sup>b</sup>	1.86 ± 0.16 <sup>b</sup>	1.88 ± 0.17 <sup>b</sup>	1.85 ± 0.15	1.71 ± 0.12	1.58 ± 0.10 <sup>c</sup>	1.49 ± 0.08 <sup>d</sup>
HDLC (mmol/L)	0.95 ± 0.04	0.59 ± 0.06 <sup>b</sup>	0.59 ± 0.03 <sup>b</sup>	0.57 ± 0.04 <sup>b</sup>	0.54 ± 0.06 <sup>b</sup>	0.59 ± 0.062	0.65 ± 0.06	0.71 ± 0.06 <sup>c</sup>	0.75 ± 0.03 <sup>d</sup>
ox-LDL (pg/L)	10.5 ± 1.1	211 ± 25 <sup>a</sup>	743 ± 98 <sup>b</sup>	984 ± 96 <sup>b</sup>	1353 ± 104 <sup>b</sup>	10.5 ± 25.4	468 ± 450	578 ± 80	639 ± 30 <sup>d</sup>
Gly-LDL	86 ± 95	107 ± 1 <sup>a</sup>	134 ± 11 <sup>b</sup>	185 ± 20 <sup>b</sup>	246 ± 18 <sup>b</sup>	107 ± 1	0.84 ± 10	114 ± 18	123 ± 12 <sup>d</sup>
FIB (g/L)	3.03 ± 0.37	4.03 ± 0.52	4.06 ± 0.56 <sup>a</sup>	4.10 ± 0.61 <sup>a</sup>	4.19 ± 0.64 <sup>b</sup>	4.03 ± 0.52	3.64 ± 0.35	3.42 ± 0.41 <sup>c</sup>	3.32 ± 0.33 <sup>d</sup>
AT (四)	115 ± 9.0%	87 ± 9.1% <sup>b</sup>	86 ± 9.3% <sup>b</sup>	84 ± 9.6% <sup>b</sup>	83 ± 9.6% <sup>b</sup>	87 ± 9.1%	94 ± 9.6%	98 ± 10.3%	104 ± 10.3% <sup>c</sup>
PAF-1 (kAU/L)	0.43 ± 0.09	0.95 ± 0.10 <sup>b</sup>	0.95 ± 0.41 <sup>b</sup>	0.97 ± 0.32 <sup>b</sup>	0.98 ± 0.23 <sup>b</sup>	0.95 ± 0.10	0.63 ± 0.11	0.58 ± 0.18 <sup>c</sup>	0.55 ± 0.24 <sup>d</sup>

a 为 P < 0.05, b 为 P < 0.01, 与对照组比较; c 为 P < 0.05, d 为 P < 0.01, 与模型组比较。

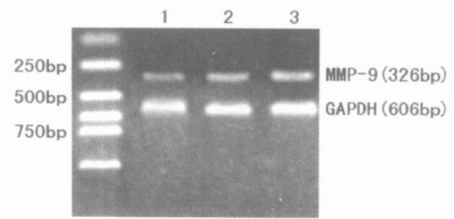


图 4. 罗格列酮治疗组大鼠主动脉基质金属蛋白酶 9 mRNA 表达 1 为 4 周, 2 为 8 周, 3 为 12 周。

表 2. 各组基质金属蛋白酶 9 mRNA 表达比较

分 别	对照组	模型组	罗格列酮组
0 周	0.2583 ± 0.0105	0.2710 ± 0.0079	
4 周		0.3108 ± 0.0101	0.2278 ± 0.0119
8 周		0.3498 ± 0.0214	0.2520 ± 0.0201
12 周		0.5078 ± 0.0436	0.2724 ± 0.0201

### 2.3 血液生物化学指标的变化

糖尿病大鼠的血糖、血浆甘油三酯 (triglyceride, TG)、总胆固醇 (total cholesterol, TC)、极低密度脂蛋白胆固醇 (very low density lipoprotein cholesterol, VLDL)、低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDL)、ox-LDL 和 Gly-LDL 均明显高于正常大鼠 (均 P < 0.01), 而高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDL) 显著低于正常大鼠 (P < 0.01), FIB 和 PAF-1 水平较高, 而 AT (四) 水平较低 (表 1)。与模型组大鼠比较, 罗格列酮组大鼠的血糖、TG、TC、LDL、ox-LDL、Gly-LDL、FIB 和 PAF-1 水平均降低 (P < 0.01 或 P < 0.05), HDL 和 AT (四) 水平升高 (P < 0.01 或 P < 0.05), 见表 3。说明罗格列酮有一定程度的降糖、调脂及抗凝作用。

### 3 讨论

基质金属蛋白酶 9(MMP-9) 是正常及受损血管壁中表达量较大的一类 MMP, 在 As 病变中, MMP-9 主要由增生的 VSMC 和斑块中单核/巨噬细胞分泌, 可降解血管基底膜的主要结构成分—Ⅲ型胶原, 促进循环中的单核细胞穿过内皮细胞屏障进入内膜下, 并被激活转化为巨噬细胞、释放一系列细胞因子。由巨噬细胞分泌的 MMP-9 可为 VSMC 从中膜移入内膜并进行增殖扫清基质障碍, 从而参与 As 的发生发展过程<sup>[4]</sup>。因此, MMP-9 的表达活性可间接反映 As 的进展程度。

Uemura 等<sup>[5]</sup>用明胶酶谱及 Western 印迹分析提示, 在啮齿类糖尿病动物模型中 MMP-9 水平在血管组织和血浆中显著增高, 牛主动脉内皮细胞在细胞培养中不表达 MMP-9, 但在 2 周的高糖孵育中诱导了 MMP-9 启动子活性及其 mRNA 和蛋白的表达。然而 Portik 等<sup>[6]</sup>在 T2DM 患者冠状动脉搭桥术中切取的内乳动脉壁 MMP-9 含量及活性下降, 并提出了 T2DM As 患者血管壁的 MMP-9 含量的时间依赖性学说, 即 T2DM 患者 As 早期其动脉壁 MMP-9 的含量增加, 引发早期 As, 而 As 后期 MMP-9 表达和活性降低, 进一步促进 As 的发展。说明在 As 形成的过程中, 细胞外基质合成和降解的速率在疾病的不同阶段有所改变<sup>[7]</sup>。本研究结果发现, 糖尿病大鼠主动脉 MMP-9 活性和表达较正常对照组明显增高, 并且随着糖尿病病程的延长呈进行性增加。

罗格列酮是作用最强的噻唑烷二酮类(TZD) 药物, 是过氧化体增殖物激活型受体  $\gamma$ (PPAR $\gamma$ ) 的激动剂, 通过转录机制调节糖、脂代谢, 改善胰岛素抵抗<sup>[8]</sup>, 作为胰岛素增敏剂广泛应用于临床。近来研究表明, 罗格列酮除可降糖外, 还具有大血管的保护作用<sup>[9]</sup>。其主要的作用机制为 TZD 通过与过氧化体增殖物激活型受体  $\gamma$  结合, 促进与葡萄糖生成、转运、利用等相关的关键酶的转录。④增加葡萄糖转运子 1 和 4 的表达, 使其向细胞表面移位, 并对胰岛素作出反应, 增加葡萄糖的摄取和转运, 从而提高胰岛素的敏感性<sup>[10, 11]</sup>。④TZD 可增加解偶联蛋白的表达, 解偶联蛋白能促进能量消耗, 其表达增强也可改善机体的胰岛素敏感性<sup>[12, 13]</sup>。动物实验表明,

TZD 可明显增加 db/db 小鼠胰岛面积、数量和胰岛素含量, 阻止胰岛  $\beta$  细胞衰竭<sup>[14]</sup>。临床研究发现, TZD 具有抗 As 的作用, 但机制未明。本研究结果显示, 罗格列酮治疗可抑制 MMP-9 的表达和活性, 从而抑制 VSMC 的增殖、迁移, 并且防止胶原蛋白和弹性蛋白降解而维持纤维帽的完整、稳定 As 斑块。因此, MMP-9 表达和活性受到抑制可能是罗格列酮发挥防治糖尿病大血管病变的分子机制之一。另外, 罗格列酮组血糖、血脂、凝血和纤溶指标的变化说明罗格列酮具有降低血糖、调节血脂、抗凝及增加纤溶活性的功效, 从而有助于延缓糖尿病大血管病变的进展。

#### [参考文献]

- [1] Li Z, Li L, Zielke HR. Increased expression of 72-kd type Ⅲ collagenase (MMP-2) in human aortic atherosclerotic lesion [J]. *Am J Pathol*, 1996, **148**: 121-128
- [2] Luo J, Quan J, Tsai J. Nongenetic mouse models of Non-insulin dependent diabetes mellitus [J]. *Metabolism*, 1998, **47**: 663-668
- [3] 刘虹彬, 温进坤, 韩梅. 氧化型低密度脂蛋白对大鼠血管平滑肌细胞基质金属蛋白酶 2 和 9 表达的影响 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2001, **9**: 10-13
- [4] Dollery CM. Matrix metalloproteinases and cardiovascular disease [J]. *Circ Res*, 1995, **77**: 863-868
- [5] Uemura S, Matsushita H, Li W. Diabetes mellitus enhances vascular matrix metalloproteinase activity: role of oxidative stress [J]. *Circ Res*, 2001, **88**: 1291-298
- [6] Portik DV, Anstadt MP, HuTChinson J. Evidence for a matrix metalloproteinase induction/activation system in arterial vasculature and decreased synthesis and activity in diabetes [J]. *Diabetes*, 2002, **51**: 3 036-068
- [7] 于滢, 杨向红. 基质金属蛋白酶与动脉粥样硬化及斑块破裂的关系 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2003, **11**: 592-595
- [8] Young PW, Buckle DR, Cantello BC. Identification of high-affinity binding sites for the insulin sensitizer rosiglitazone (BRL-49653) in rodent and human adipocytes using a radioiodinated ligand for peroxisome proliferator-activated receptor gamma [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 1998, **284**: 751-759
- [9] Li AC, Brown KK, Silvestre MJ. Peroxisome proliferator-activated receptor ligands inhibit development of atherosclerosis in LDL receptor-deficient mice [J]. *J Clin Invest*, 2000, **106**: 523-531
- [10] Schoonjans K, Martin G, Staels B. Peroxisome proliferator-activated receptors, orphans with ligands and functions [J]. *Curr Opin Lipidol*, 1997, **8**: 159-166
- [11] Staltiel AR, Olefsky JM. Thiazolidinediones in the treatment of insulin resistance and type Ⅱ diabetes [J]. *Diabetes*, 1996, **45**: 1 661-669
- [12] Spiegelman BM. PPAR $\gamma$ , adipogenic regulator and thiazolidinedione receptor [J]. *Diabetes*, 1998, **47**: 507-514
- [13] Digby JE, Montague C T, Stewter C P. Thiazolidinediones exposure increases the expression of uncoupling protein 1 in cultured human preadipocytes [J]. *Diabetes*, 1998, **47**: 138-141
- [14] Balfour JA. Rosiglitazone [J]. *Drugs*, 1999, **57**: 921-930

(此文编辑 文玉珊)