

[文章编号] 1007-3949(2006)14-11-0945-04

• 实验研究 •

赛格列酮能抑制血管紧张素 Ang II 诱导的人内皮细胞表面粘附分子上调

丁月霞¹, 钟 贇¹, 孙 劼¹, 刘启才², 刘世明¹

(广州医学院 1. 附属第二医院心内科, 广东省广州市 510260; 2. 分子生物学中心, 广东省广州市)

[关键词] 病理学与病理生理学; 过氧化体增殖物激活型受体 γ ; 细胞间粘附分子 1; 血管细胞粘附分子 1

[摘要] 目的 研究赛格列酮对血管紧张素 Ang II 诱导人脐静脉内皮细胞表达细胞间粘附分子 1 和血管细胞粘附分子 1 上调的影响。方法 以不同浓度的赛格列酮(0.1 $\mu\text{mol/L}$ 、1 $\mu\text{mol/L}$ 、10 $\mu\text{mol/L}$ 和 100 $\mu\text{mol/L}$) 预处理人脐静脉内皮细胞 24 h, 再与 10^{-7} mmol/L 血管紧张素 Ang II 共孵育 12 h。通过半定量逆转录聚合酶链反应和 Western Blot 分别检测细胞间粘附分子 1 和血管细胞粘附分子 1 mRNA 和蛋白表达的情况。结果 与血管紧张素 Ang II 组相比, 0.1 $\mu\text{mol/L}$ 和 1 $\mu\text{mol/L}$ 赛格列酮预处理 24 h 组对血管紧张素 Ang II 诱导人脐静脉内皮细胞表达细胞间粘附分子 1 mRNA 上调无抑制作用(1.107 \pm 0.091 比 1.104 \pm 0.081 和 1.062 \pm 0.051, $P > 0.05$), 而 10 $\mu\text{mol/L}$ 和 100 $\mu\text{mol/L}$ 组则有明显的抑制作用(0.814 \pm 0.016 和 0.766 \pm 0.026, $P < 0.01$ 和 $P < 0.001$); 细胞间粘附分子 1 蛋白表达分别下调 52.9% 和 55.5% ($P < 0.01$ 和 $P < 0.001$)。而不同浓度的赛格列酮(0.1 $\mu\text{mol/L}$ 、1 $\mu\text{mol/L}$ 、10 $\mu\text{mol/L}$ 和 100 $\mu\text{mol/L}$) 使血管细胞粘附分子 mRNA 表达分别下调 14.2%、19.5%、45.1% 和 60.7% (0.1 $\mu\text{mol/L}$ 时 $P < 0.01$, 余 $P < 0.001$); 蛋白表达分别下调 17.8%、33.8%、54.5% 和 58.9% (0.1 $\mu\text{mol/L}$ 时 $P < 0.01$, 余 $P < 0.001$)。结论 赛格列酮抑制血管紧张素 Ang II 上调人脐静脉内皮细胞表达血管细胞粘附分子 1, 并呈浓度依赖效应; 但对细胞间粘附分子 1 无论是 mRNA 还是蛋白水平, 在低浓度(0.1 $\mu\text{mol/L}$ 和 1 $\mu\text{mol/L}$) 时无抑制作用, 在较高浓度(10 $\mu\text{mol/L}$ 和 100 $\mu\text{mol/L}$) 可有较明显的抑制作用。

[中图分类号] R363 [文献标识码] A

Ciglitazone Inhibits Angiotensin Ang II induced Expressions of Adhesion Molecules in Human Endothelial Cells

DING Yue-Xia¹, ZHONG Yun¹, SUN Jie¹, LIU Qi-Cai², and LIU Shi-Ming¹

(1. Department of Cardiology, the Second Affiliated Hospital, Guangzhou Medical College, Guangzhou 510260; 2. Center of Molecular Biology, Guangzhou Medical College)

[KEY WORDS] Peroxisome Proliferator Activated Receptors γ ; Intercellular Adhesion Molecule 1; Vascular Cell Adhesion Molecule 1

[ABSTRACT] **Aim** To examine the effects of Ciglitazone on the expressions of intercellular adhesion molecule (ICAM)-1 and vascular cell adhesion molecule (VCAM)-1 which were upregulated by Ang Ang II . **Methods** Human umbilical vein endothelial cells (hUVEC) at passage 3-5 were pre-incubated for 24 h with Ciglitazone (0.1 $\mu\text{mol/L}$, 1 $\mu\text{mol/L}$, 10 $\mu\text{mol/L}$, and 100 $\mu\text{mol/L}$) before stimulated by 10^{-7} mmol/L Ang Ang II for 12 h. Total RNA was extracted, and the expression of mRNA and protein of ICAM-1 and VCAM-1 was assessed by RT-PCR and Western Blot respectively. **Results** Ciglitazone at 0.1 $\mu\text{mol/L}$ ~100 $\mu\text{mol/L}$ significantly attenuated the Ang Ang II induced expression of VCAM-1 (0.1 $\mu\text{mol/L}$ $P < 0.01$, the others $P < 0.001$) both in mRNA and protein level. Ciglitazone (0.1 $\mu\text{mol/L}$, 1 $\mu\text{mol/L}$) have no effects on the expression of ICAM-1 ($P > 0.05$), but inhibited the Ang Ang II induced expression of ICAM-1 at 10 $\mu\text{mol/L}$ or 100 $\mu\text{mol/L}$ ($P < 0.01$, $P < 0.001$). **Conclusions** Pretreatment of Ciglitazone could inhibit Ang Ang II induced the expression of VCAM-1 and ICAM-1. These findings suggest that PPAR γ agonist, currently used in treatment of type 2 diabetes, may have beneficial effects in modulating inflammatory response in atherosclerosis.

过氧化体增殖物激活型受体 γ (peroxisome proliferators activated receptors γ , PPAR γ) 属于细胞核受体超家族中的成员, 在调节脂肪细胞分化和能量

代谢中起关键作用。新近研究表明 PPAR γ 能在内皮细胞、单核-巨噬细胞和血管平滑肌细胞等多种组织细胞以及动脉粥样硬化斑块的泡沫细胞中表达, 并可能在动脉粥样硬化的发生中发挥重要作用^[1,2]。血管紧张素 Ang II (angiotensin Ang II) 通过诱导炎症细胞和促炎因子等细胞因子的趋化聚集, 介导内皮细胞和炎症细胞分泌表达细胞间粘附分子 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1) 和血管细胞

[收稿日期] 2005-12-01 [修回日期] 2006-11-01

[基金项目] 广东省自然科学基金(04009589)

[作者简介] 丁月霞, 硕士, 主治医师, 现在广东省荣军医院急诊科工作, E-mail 为 dingyuxia@yahoo.com.cn。通信作者刘世明, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为血管内皮功能, E-mail 为 gziushiming@126.com。

粘附分子(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1),促进单核巨噬细胞对内皮细胞的粘附作用,破坏血管稳态而发挥致炎、致动脉粥样硬化作用^[3]。本研究利用体外培养的人脐静脉内皮细胞,旨在观察作为人工合成的PPAR γ 特异性激动剂赛格列酮(ciglitazone, Cig)对内皮细胞粘附分子表达及对Ang \textcircled{E} 损伤作用的影响。

1 材料和方法

1.1 试剂、药品与器材

赛格列酮购自BIOMOL公司;健康产妇正常分娩新生儿脐带标本取自广州医学院附属医院妇产科。Ang \textcircled{E} 购自Sigma公司;特级胎牛血清为Hyclon公司产品;DNA Marker购自TaKaLa公司;Trizol试剂、RT-PCR两步法试剂盒购自Invitrogen公司;鼠抗人ICAM-1单克隆抗体购自R&D公司;鼠抗人VCAM-1单克隆抗体购自Chemicon公司;Western Blot试剂盒(含碱性磷酸酶标记的二抗)、十二烷基磺酸钠(SDS)购自Promega公司;硝酸纤维素膜、预染SDS-PAGE低分子量Marker及发光Marker、感光片购自美国Biorad公司。过硫酸胺(APS)购自广州化学试剂厂分析纯。

1.2 原代人脐静脉内皮细胞培养、鉴定及分组

无菌条件下取正常分娩4 h内的脐带20~25 cm,用灭菌PBS(pH 7.2)冲洗至肉眼无色为止,注入0.25%胰蛋白酶,置37℃水浴消化8~12 min。收集消化液,再用20%FBS(内含内皮细胞生长因子)的RPMI1640培养液灌洗、1 kr/min离心5 min后收集细胞,制成细胞悬液,按 $(1 \sim 1.5) \times 10^9$ 个/L密度接种于50 mL培养瓶中,在37℃、5%CO₂条件下培养。达90%以上单层融合状态时用0.25%胰蛋白酶和0.01%EDTA(1:1)消化、常规传代培养,经①因子抗体免疫组织化学鉴定为血管内皮细胞,3~5代用于实验。细胞分为空白对照组:除培养液(含10%FBS)外不加任何处理;④Ang \textcircled{E} 组:Ang \textcircled{E} (10^{-7} mol/L)与人脐静脉内皮细胞共孵育12 h;④赛格列酮+Ang \textcircled{E} 组:先用赛格列酮(0.1 μ mol/L、1 μ mol/L、10 μ mol/L和100 μ mol/L)处理细胞24 h,再与 10^{-7} mol/L Ang \textcircled{E} 一起孵育12 h。

1.3 逆转录聚合酶链反应(RT-PCR)

各组细胞以 $(2 \sim 3) \times 10^8$ 个/L接种至6孔板,每组至少为6个孔,待细胞长至90%以上的融合状态时换为含10%FBS的RPMI1640(2 mL/孔),分组处理细胞后,采用Trizol试剂一步法抽提总RNA。RT-

PCR为两步法,按照试剂盒说明书进行。RT过程简言之:各组RNA定量2 μ g、Oligo(dT18) 1 μ L、10 mmol/L dNTP混合物2 μ L加DEPC处理水至总体积为12 μ L,65℃温育5 min后置于冰上,加入8 μ L下列反应体系:5 \times cDNA合成缓冲液4 μ L、0.1 mmol/L DTT 1 μ L、RNaseOUTTM 1 μ L、DEPC处理水1 μ L、ThermoScriptTMRT 1 μ L,放在热启动PCR仪中设置程序55℃ 50 min 逆转录反应;85℃、5 min 灭活ThermoScriptTMRT。PCR反应体系如下:10 \times PCR缓冲液2.5 μ L、50 mmol/L MgCl₂ 0.75 μ L、10 mmol/L dNTP混合物0.5 μ L、5 μ mol/L上下游引物混合液3 μ L、Taq酶0.25 μ L补DEPC水至总体积为25 μ L。PCR反应条件为:94℃预变性3 min后,94℃变性40 s \rightarrow 53℃退火60 s \rightarrow 72℃延伸60 s,循环32次后72℃再延伸5 min。ICAM-1引物序列正义链为5'-CCT GAC GGA TGC CAG CT-3',反义链为5'-GGG AGT CCT CCA ATA CCT TGG-3',长度689 bp;VCAM-1引物序列正义链为5'-AGT GGT GGC CTC GTG AAT GG-3',反义链为5'-VTG TGT CTC CTG TCT CCG CT-3',长度700 bp;GADPH引物序列正义链为5'-CGG AGT CAA CGG ATT TGG TCG TAT-3',反义链为5'-AGC CTT CTC CAT GGT GGT GAA GAC-3',长度300 bp。PCR产物在1%琼脂糖凝胶电泳(100 V、65 mA、20 min),紫外灯下照相。每次PCR至少重复4次,取PCR产物10 μ L于1.2%琼脂糖凝胶电泳,完毕后置5 g/L EB染液染色10 min,然后紫外透射仪观察,用凝胶成像分析系统处理,进行灰度扫描,以条带密度值A表示表达量,以内参GADPH校正。

1.4 蛋白免疫印迹(Western Blot)

每组细胞以 $(2 \sim 3) \times 10^9$ 个/L接种至25 cm²的一次性塑料培养瓶中。长至90%的融合状态时按分组处理,提取20 μ g的细胞蛋白抽提液,以体积分数为10%的SDS聚丙烯酰胺凝胶电泳分离。待电泳完毕后用BioRad公司的半干电转移槽转移至硝酸纤维素膜上,在室温下用封闭缓冲液(10 g/L脱脂奶粉,0.3% TWEEN20, PBS)封闭3 h。分别依次与ICAM-1和VCAM-1的一抗和二抗(酶标HRP抗体)反应后,增强化学发光法显色,X线底片曝光显影。以每条泳道上10 μ g蛋白,以空白组电泳条带灰度值设为1,其余与之进行灰度比值。每次实验至少独立进行4次。

1.5 统计学处理

实验数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用SPSS11.0统计软件,数据处理采用单因素方差分析, $P < 0.05$ 统计学上有显著性差异。

2 结果

2.1 人脐静脉内皮细胞表达细胞间粘附分子 1 和血管细胞粘附分子 1 mRNA 的变化

如图 1 和表 1 所示, 未活化的人脐静脉内皮细胞 ICAM-1 和 VCAM-1 mRNA 表达很低, 0.1 $\mu\text{mol/L}$ Ang Ⅱ明显上调 ICAM-1 和 VCAM-1 mRNA 表达(与空白对照组相比, $P < 0.001$)。各浓度 Cig 干预组对 ICAM-1 和 VCAM-1 mRNA 的影响不同: 低浓度 Cig (0.1 $\mu\text{mol/L}$ 和 1 $\mu\text{mol/L}$) 对 ICAM-1 mRNA 表达无抑制(与 Ang Ⅱ组相比, $P > 0.05$); 10 $\mu\text{mol/L}$ 和 100 $\mu\text{mol/L}$ 时抑制作用明显增强, 分别下调 26.5% 和 30.8% (与 Ang Ⅱ组相比, 分别 $P < 0.01$ 和 $P < 0.001$)。Cig 以浓度依赖方式抑制 VCAM-1 mRNA 表达分别下调 14.2%、19.5%、45.1% 和 60.7% (与 Ang Ⅱ组相比, 0.1 $\mu\text{mol/L}$ 时 $P < 0.01$, 余 $P < 0.001$)。

表 1. 人脐静脉内皮细胞粘附分子 mRNA 表达变化 ($\bar{x} \pm s$)

分 组	n	ICAM-1/GADPH	VCAM-1/GADPH
空白对照组	4	0.597 \pm 0.293	0.537 \pm 0.014
Ang Ⅱ	4	1.107 \pm 0.091 ^f	1.396 \pm 0.170 ^f
Ang Ⅱ+ Cig0.1	4	1.104 \pm 0.081	1.198 \pm 0.031 ^b
Ang Ⅱ+ Cig1.0	4	1.062 \pm 0.051	1.124 \pm 0.081 ^c
Ang Ⅱ+ Cig10	4	0.814 \pm 0.016 ^b	0.767 \pm 0.048 ^c
Ang Ⅱ+ Cig100	4	0.766 \pm 0.026 ^c	0.548 \pm 0.068 ^c

b 为 $P < 0.01$, c 为 $P < 0.001$, 与 Ang Ⅱ组比较; f 为 $P < 0.001$, 与空白对照组比较。

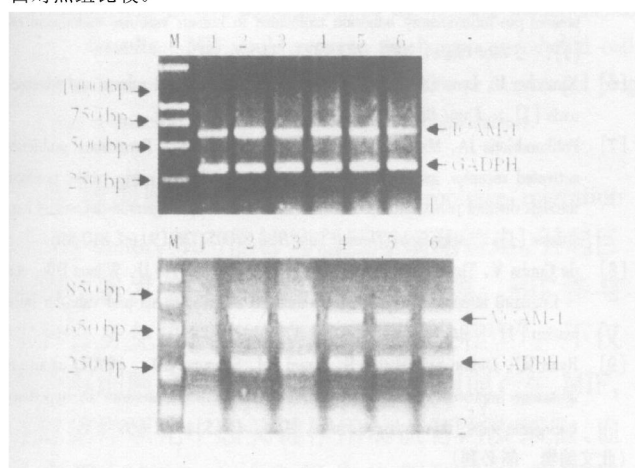


图 1. 人脐静脉内皮细胞粘附分子 mRNA 表达的逆转录聚合酶链反应电泳图 上为细胞间粘附分子 1, 下为血管细胞粘附分子 1。M 为 Marker, 1 为对照组, 2 为 Ang Ⅱ组; 3~6 依次为 0.1 $\mu\text{mol/L}$ 、1 $\mu\text{mol/L}$ 、10 $\mu\text{mol/L}$ 和 100 $\mu\text{mol/L}$ 赛格列酮干预组。

2.2 人脐静脉内皮细胞细胞间粘附分子 1 和血管细胞粘附分子 1 蛋白表达的变化

如图 2 和表 2 所示, 未活化的人脐静脉内皮细

胞 ICAM-1 和 VCAM-1 蛋白表达很低, 0.1 $\mu\text{mol/L}$ Ang Ⅱ明显上调 ICAM-1 和 VCAM-1 蛋白表达, 分别上调 7.0 倍和 11.4 倍(与无刺激组相比, $P < 0.001$)。0.1 $\mu\text{mol/L}$ 、1 $\mu\text{mol/L}$ 、10 $\mu\text{mol/L}$ 及 100 $\mu\text{mol/L}$ Cig 呈浓度依赖方式明显抑制 VCAM-1 表达, 分别下调 17.8%、33.8%、54.5% 和 58.9% (与 Ang Ⅱ组相比, 0.1 $\mu\text{mol/L}$ 时 $P < 0.01$, 余 $P < 0.001$)。而对 ICAM-1 蛋白表达也呈剂量依赖性, 0.1 $\mu\text{mol/L}$ 和 1 $\mu\text{mol/L}$ Cig 对 Ang Ⅱ诱导的 ICAM-1 蛋白表达无抑制(与 Ang Ⅱ组相比, $P > 0.05$); 10 $\mu\text{mol/L}$ 和 100 $\mu\text{mol/L}$ Cig 明显抑制 Ang Ⅱ诱导的 ICAM-1 蛋白表达, 分别下调 52.9% 和 55.5% (与 Ang Ⅱ组相比, 分别 $P < 0.01$ 和 $P < 0.001$)。

表 2. 人脐静脉内皮细胞粘附分子蛋白表达的变化 ($\bar{x} \pm s$)

分 组	n	ICAM-1(B 值)	VCAM-1(B 值)
空白对照组	4	13.08 \pm 1.89	6.10 \pm 1.04
Ang Ⅱ	4	92.20 \pm 2.75 ^a	67.75 \pm 1.84 ^a
Ang Ⅱ+ Cig0.1	4	91.03 \pm 5.55	55.68 \pm 1.69 ^b
Ang Ⅱ+ Cig1.0	4	89.70 \pm 0.96	44.88 \pm 9.27
Ang Ⅱ+ Cig10	4	43.40 \pm 2.63 ^b	30.84 \pm 4.72 ^c
Ang Ⅱ+ Cig100	4	41.00 \pm 1.14 ^c	27.80 \pm 7.52 ^c

b 为 $P < 0.01$, c 为 $P < 0.001$, 与 Ang Ⅱ组比较; f 为 $P < 0.001$, 与空白对照组比较。

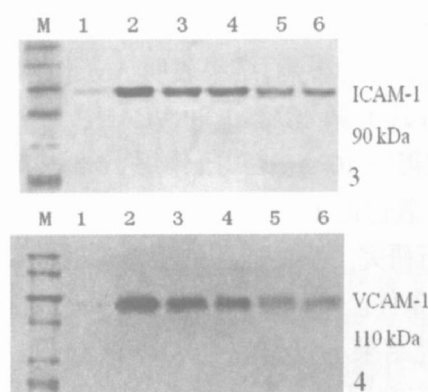


图 2. 人脐静脉内皮细胞粘附分子蛋白表达的逆转录聚合酶链反应电泳图 上为细胞间粘附分子 1, 下为血管细胞粘附分子 1。M 为 Marker, 1 为对照组, 2 为 Ang Ⅱ组; 3~6 依次为 0.1 $\mu\text{mol/L}$ 、1 $\mu\text{mol/L}$ 、10 $\mu\text{mol/L}$ 和 100 $\mu\text{mol/L}$ 赛格列酮干预组。

3 讨论

动脉粥样硬化是一个慢性炎症过程。粘附分子作为一类分布于细胞表面或细胞外基质中的糖蛋白, 以配体—受体相对应的形式介导细胞与细胞、细胞与细胞外基质或细胞—基质—细胞间发生粘附,

在机体的炎症反应、血栓形成等多种病理生理过程中发挥重要作用。粘附分子的表达和活性的调节是一个复杂的调节体系。对刺激粘附分子表达的诱导因子如血管紧张素 Ang II 、肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素1等研究较多,但对粘附分子表达的负性调节研究较少。赛格列酮作为一种人工合成的PPAR γ 激动剂,属于格列酮类化合物(噻唑烷二酮, glitazones, TZDs)胰岛素增敏剂,临床主要用于治疗胰岛素抵抗和2型糖尿病。尽管在血管内皮细胞中也有PPAR γ 表达,但其激动剂在动脉粥样硬化中所起作用尚不完全清楚。近年来实验和临床研究提示PPAR γ 及其激动剂具有抗动脉粥样硬化作用,但这种作用是否抑制粘附分子的表达有关国外研究报道不一^[4,5],国内未见报道。

在病理状态下Ang Ang II 作用于全身和局部血管平滑肌及内皮细胞表面的还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(reduced form of nicotinic amide adenine dinucleotide phosphate, NADP/NADPH)氧化酶,产生的活性氧包括氧自由基如超氧阴离子($\text{O}_2^{\cdot-}$)和过氧化氢,作为信号分子活化核因子 $\text{NF-}\kappa\text{B}$ (nuclear factor kappa B),进而启动下游靶基因如粘附分子的表达,促进单核/巨噬细胞粘附到内皮。有研究表明PPAR γ 激动剂可以抑制Ang Ang II 与血管紧张素 AT_1 型受体(angiotensin receptor 1, AT1)结合,阻断Ang Ang II 发挥损伤作用^[6]。所以本研究中应用Ang Ang II 作为刺激因素,我们首先观察了Ang Ang II 对人脐静脉内皮细胞ICAM-1和VCAM-1表达的影响,结果表明Ang Ang II 以浓度和时间依赖的方式上调ICAM-1和VCAM-1表达。考虑到Ang Ang II 浓度为 10^{-7} mmol/L,作用12 h时对ICAM-1和VCAM-1表达的上调作用已很明显,本研究采用该条件进行研究。赛格列酮的预处理时间采用参考文献[4]的条件。

本研究结果不仅发现PPAR γ 激动剂赛格列酮呈浓度效应抑制Ang Ang II 诱导的人脐静脉内皮细胞VCAM-1表达,而且还观察到高浓度(10 $\mu\text{mol/L}$ 和100 $\mu\text{mol/L}$)赛格列酮也可以抑制Ang Ang II 诱导的ICAM-1表达。我们的研究结果也证实了PPAR γ 激动剂赛格列酮通过抑制内皮粘附分子(ICAM-1和

VCAM-1)表达,从而可能抑制动脉粥样硬化发病的始动环节。

多数学者认为PPAR γ 及其受体激动剂噻唑烷二酮可以下调细胞因子和粘附分子表达,抑制单核巨噬细胞活化,从而对心血管内皮具有抗炎、抗动脉硬化的保护作用^[7,8]。在体的动物实验如利用糖尿病鼠模型以及临床研究也证实了格列酮类药物有减轻动脉粥样硬化颈动脉中膜的厚度的作用^[9]。

总之,PPAR γ 激动剂赛格列酮可以明显抑制Ang Ang II 诱导人脐静脉内皮细胞表达ICAM-1和VCAM-1,呈浓度效应。其最终的效应可能阻止动脉粥样硬化的发生、发展,并有益于斑块的稳定。有关PPAR γ 及其激动剂(如赛格列酮)在动脉粥样硬化的发生和发展中所起的详细作用和细胞信号传导机制有待于进一步研究。

[参考文献]

- [1] Marx N, Duez H, Fruchart JC, Staels B. Peroxisome proliferator-activated receptors and atherogenesis: regulators of gene expression in vascular cells [J]. *Circ Res*, 2004, **94** (9): 1 168-178
- [2] Blaschke F, Takata Y, Caglayan E, Law RE, Hsueh WA. Obesity, peroxisome proliferator-activated receptor, and atherosclerosis in type 2 diabetes [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006, **26** (1): 28-40
- [3] Pueyo ME, Gonzalez W, Nicoletti A, Savoie F, Arnal JF, Michel JB. Angiotensin Ang II stimulate endothelial vascular cell adhesion molecule 1 via nuclear factor kappa B activation induced by intracellular oxidative stress [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000, **20** (3): 645-651
- [4] Pasceri V, Wu HD, Willerson JT, Yeh ET. Modulation of vascular inflammation in vitro and in vivo by peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activators [J]. *Circulation*, 2000, **101** (3): 235-238
- [5] Wang N, Verna L, Chen NG, Chen J, Li H, Forman BM, Stemerman MB. Constitutive activation of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma suppresses pro-inflammatory adhesion molecules in human vascular endothelial cells [J]. *J Biol Chem*, 2002, **277** (37): 34 176-181
- [6] Kintscher U, Lyon CJ, Law RE. Angiotensin Ang II PPAR-gamma and atherosclerosis [J]. *Front Biosci*, 2004, **9**: 359-369
- [7] Polikandriotis JA, Mazzella LJ, Rupnow HL, Hart CM. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligands stimulate endothelial nitric oxide production through distinct peroxisome proliferator-activated receptor gamma dependent mechanisms [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005, **25** (9): 1 810-816
- [8] da Cunha V, Tham DM, Martir McNulty B, Deng G, Ho JJ, Wilson DW, et al. Enalapril attenuates angiotensin II-induced atherosclerosis and vascular inflammation [J]. *Atherosclerosis*, 2005, **178** (1): 9-17
- [9] Ryan MJ, Didion SP, Mathur S, Faraci FM, Signund CD. PPAR γ agonist rosiglitazone improves vascular function and lowers blood pressure in hypertensive transgenic mice [J]. *Hypertension*, 2004, **43** (5): 661-666

(此文编辑 胡必利)