

罗格列酮抑制体外培养大鼠血管平滑肌细胞的增殖和迁移作用

周晓莉, 雷 寒

(重庆医科大学附属第一医院心内科, 重庆市 400016)

[关键词] 罗格列酮; 过氧化体增殖物激活受体 γ ; 平滑肌细胞; 增殖; 迁移

[摘要] 目的 探讨罗格列酮对大鼠主动脉平滑肌细胞增殖及迁移行为的影响。方法 组织贴块法原代培养大鼠主动脉平滑肌细胞, 胞浆内免疫组织化学染色鉴定细胞。取第5代纯化细胞无血清培养使细胞同步, 用血小板源性生长因子 BB 或碱性纤维细胞生长因子诱导细胞增殖和迁移, 之前不加或加入罗格列酮 (1、5 和 10 $\mu\text{mol/L}$) 进行预处理。应用免疫组织化学染色法检测细胞核内增殖细胞核抗原的表达, 流式细胞仪分析细胞周期分布, Boyden 趋化小室观测细胞迁移能力。结果 罗格列酮能够显著抑制血小板源性生长因子 BB 或碱性纤维细胞生长因子诱导的平滑肌细胞核内增殖细胞核抗原的表达, 抑制细胞由 G_0/G_1 期向 S 期的转变, 抑制细胞在 Boyden 室间的迁徙, 且呈明显的剂量依赖关系 ($P < 0.0001$)。结论 罗格列酮能够抑制血小板源性生长因子 BB 或碱性纤维细胞生长因子诱导的血管平滑肌细胞的增殖和迁移。

[中图分类号] R541

[文献标识码] A

Inhibitory Effect of Rosiglitazone on Proliferation and Migration of Rat Vascular Smooth Muscle Cells in Vitro

ZHOU Xiao-Li, LEI Han

(Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

[KEY WORDS] Rosiglitazone; Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ ; Smooth Muscle Cell; Proliferation; Migration

[ABSTRACT] **Aim** To explore the effect of Rosiglitazone on aortic smooth muscle cell proliferation and migration in rat. **Methods** Smooth muscle cells were cultured from rat aorta using explant technique and identified with α -actin in cytoplasm by immunocytochemistry. The fifth passage cells were made synchronized by serum starvation. Then the cells were induced to proliferate and migrate with platelet-derived growth factor BB (PDGF-BB) or basic fibroblast growth factor (bFGF) (20 $\mu\text{g/L}$) in the presence or absence of Rosiglitazone (1, 5, 10 $\mu\text{mol/L}$) pretreated before. The proliferating cell nuclear antigen (PCNA) expression in nucleus was examined by immunocytochemistry. Cell cycle distribution was analyzed using flow cytometry. Cell migration was measured with Boyden-Chamber. **Results** PCNA expression in nucleus of smooth muscle cells, cell cycle transition from G_0/G_1 phase to S phase and cell migration induced by PDGF-BB or bFGF were significantly inhibited by Rosiglitazone in a dose-dependent manner ($P < 0.0001$). **Conclusion** Rosiglitazone has inhibitory influence on vascular smooth muscle cell proliferation and migration induced by PDGF-BB or bFGF.

血管中膜层平滑肌细胞的生物学行为与血管壁的病变密切相关。动脉内皮损伤后, 中膜层的平滑肌细胞在各种炎症因子和细胞因子的诱导下, 发生表型改变, 大量增殖并迁移至内膜, 是动脉粥样硬化 (atherosclerosis, As) 进展及冠状动脉介入术后新生内膜形成的关键环节^[1], 因此抑制平滑肌细胞

的增殖和迁移具有重要的临床意义。罗格列酮 (rosiglitazone) 属噻唑烷二酮类化合物, 是一种新型胰岛素增敏剂, 广泛应用于临床上 2 型糖尿病的治疗。罗格列酮的生物学本质是细胞内一种重要的核转录因子——过氧化体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptors γ , PPAR- γ) 的激活型配体, 而 PPAR- γ 激活后可调控下游多种靶基因的转录表达, 从而改变细胞的生物学行为^[2]。有研究证实 PPAR- γ 受体可在血管壁的全部细胞, 包括平滑肌细胞中获得表达^[3]。本研究旨在观察罗格列酮能否干预血管平滑肌细胞的增殖和迁移, 以期 As 和介入术后血管再狭窄的防治探索新途径。

[收稿日期] 2008-09-12

[修回日期] 2008-12-25

[作者简介] 周晓莉, 博士, 主治医师, 主要研究方向为动脉粥样硬化及冠状动脉介入术后再狭窄的机制研究和临床防治, 联系电话为 023-89012011, E-mail 为 zhouxlcq@yahoo.cn。雷寒, 硕士, 教授, 博士研究生导师, 主要研究方向为动脉粥样硬化及冠状动脉介入术后再狭窄的机制研究和临床防治, 联系电话为 023-89012011, E-mail 为 qingliu5566@yahoo.cn。

1 材料和方法

1.1 药物与试剂

重组人血小板源性生长因子 BB (platelet-derived growth factor BB, PDGF-BB)或碱性纤维细胞生长因子 (basic fibroblast growth factor, bFGF)购自 CytoLab公司; Rosiglitazone购自 Cayman公司,溶于 DMSO 中保存; RPMI 1640 干粉培养基, D-Hanks 粉, 标准胎牛血清, 胰蛋白酶粉 (1: 250)购自 HyClone 公司; 兔抗鼠平滑肌 α 肌动蛋白单克隆抗体, 购自 Zymed 公司; SP 免疫组织化学试剂盒、DAB 显色试剂盒购自北京中山生物技术公司; 鼠抗增殖细胞核抗原 (proliferating cell nuclear antigen, PCNA) 单克隆抗体购自 Santa Cruz 公司; PI TritonX-100 和 RNase 购自 Promega 公司。

1.2 动物

9~12 d 新生 SD 大鼠, 雌雄不限, 由重庆医科大学实验动物中心提供。

1.3 主要仪器

超净工作台 (苏净集团安泰公司); 二氧化碳培养箱 (德国 HERA); 病理图象分析系统 (北航 CM 2000B); 流式细胞仪 (COULTER, Epics XL); Boyden 趋化小室 (江苏海门麒麟医用仪器厂)。

1.4 实验分组

实验共分为 9 组: 对照组; 20 μ g/L PDGF-BB 组; PDGF-BB+1 μ mol/L 罗格列酮组; PDGF-BB+5 μ mol/L 罗格列酮组; PDGF-BB+10 μ mol/L 罗格列酮组; 20 μ g/L bFGF 组; bFGF+1 μ mol/L 罗格列酮组; bFGF+5 μ mol/L 罗格列酮组; bFGF+10 μ mol/L 罗格列酮组。

1.5 细胞培养及鉴定

断颈处死大鼠, 分离取出胸主动脉, 剖开血管, 刮去外膜及内膜层细胞, 剪血管段为 1 mm² 大小的组织块, 均匀贴于培养瓶底面。加入含 10% 胎牛血清的 1640 培养基在 37℃, 5% CO₂ 培养箱中半开放式原代培养。0.25% 胰酶消化传代, 传代比例为 1:2 平均周期为 3~5 d。利用自然优势生长、机械刮除、不同细胞的贴壁时间差 3 种方法进行细胞纯化^[4]。倒置相差显微镜观察细胞形态和生长特点。将第 5 代对数生长期的细胞悬液接种于预先放置盖玻片的培养瓶中, 培养 2~3 d 后, 取出盖玻片, PBS 漂洗, 4% 多聚甲醛固定, 然后按照 SP 免疫组织化学试剂盒说明书逐条进行操作。

1.6 免疫细胞化学法检测增殖细胞核抗原的表达

取第 5 代对数生长期的纯化细胞悬液, 调整细

胞密度为 1×10^9 /L, 接种到预先放置 2 张盖玻片的培养瓶中, 在含 10% 胎牛血清的 1640 培养基中孵育 2~3 d 后, 换无血清培养液继续孵育 48 h 按预先的实验设计向相应瓶中加入不同量的罗格列酮 (终浓度为 1, 5 和 10 μ mol/L) 预处理, 30~45 min 后再向相应瓶中加入 PDGF-BB 或 bFGF (终浓度为 20 μ g/L), 孵育 24 h 后取出盖玻片, PBS 漂洗 3 次, 4% 多聚甲醛室温下固定 20~30 min, PBS 再次漂洗 3 次, 然后按照 SP 免疫组织化学试剂盒说明书逐条进行操作 (一抗为鼠抗 PCNA 单克隆抗体, DAB 试剂盒显色)。显微镜下观察, 阳性标准为: 细胞核中见细颗粒状棕黄色沉淀 (不论深浅)。随机计数 10 个高倍视野中的细胞总数和阳性细胞数, 计算阳性细胞率。然后进行图像扫描分析, 每片随机选择 3 个视野, 测量细胞核中 PCNA 表达的平均光密度值, 取平均值。实验重复 3 次。

1.7 流式细胞仪检测细胞周期分布

取第 5 代对数生长期的纯化细胞悬液, 以 2×10^8 /L 的密度接种于培养瓶中, 在含 10% 胎牛血清的 1640 培养基中孵育, 3 天左右达 80% 融合时, 换无血清培养基孵育 24 h 使细胞同步, 按预先的实验设计向相应瓶中加入不同量的罗格列酮 (终浓度为 1, 5 和 10 μ mol/L) 预处理, 30~45 min 后再向相应瓶中加入 PDGF-BB 或 bFGF (终浓度为 20 μ g/L), 孵育 24 h 后用 0.25% 胰酶消化收集细胞 (每组细胞计数 $> 1 \times 10^6$ 个), PBS 洗涤并制成单细胞悬液, 4℃ 预冷乙醇 (终浓度为 70%) 固定细胞, 低速离心弃固定液, 冷 PBS 再洗 2 次, 加入 RNase A 原液 (终浓度为 50 mg/L), 37℃ 孵育 30 min 再加入 PI 染液 (终浓度为 50 mg/L) 混匀, 4℃ 避光孵育 30 min, 上流式细胞仪检测细胞周期。实验重复 3 次。

1.8 Boyden 趋化小室测试细胞迁移

取第 5 代对数生长期的纯化细胞, 0.25% 胰酶消化后重悬于含 0.4% 胎牛血清的 1640 培养基中, 调整细胞密度为 2×10^8 /L, 取单细胞悬液 0.1 mL 加入 Boyden 趋化小室的上室, 在下室中加入含 0.4% 胎牛血清的 1640 培养基 0.5 mL, 然后根据实验设计在相应趋化小室的上下室中分别加入不同量的罗格列酮 (终浓度为 1, 5 和 10 μ mol/L) 预处理, 上下室间用 8 μ m 孔径的硝酸纤维素滤膜隔开, 在 37℃, 5% CO₂ 培养箱中孵育 30~45 min, 再向相应趋化小室的下室中加入趋化因子 PDGF-BB 或 bFGF (终浓度为 20 μ g/L), 继续孵育 4 h, 取出硝酸纤维素滤膜, PBS 洗涤, 用棉签小心擦去膜上室面未迁移的细胞, 用 95% 乙醇固定膜下室面的细胞 10 min,

苏木素染色 5~10 min, 显微镜下观察, 每张膜随机选择 3 个高倍视野, 计数每个高倍视野下的迁移细胞数, 取平均值。实验重复 3 次。

1.9 统计学方法

所有数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示 (百分数数据做平方根反正弦转换), 应用 SAS 9.1 (site 0052133001) 统计软件进行随机设计方差分析, 用 SNK 法进行两两比较, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血管平滑肌细胞的培养及鉴定

原代培养中共约 90% 的组织块接种存活。大部分组织块接种 3~7 d 后, 周围有细胞呈放射状萌出, 早期细胞形态大小不一, 为多种细胞混杂生长。经反复传代及纯化, 5 代左右平滑肌细胞纯度可达 98% 以上。显微镜下单个平滑肌细胞呈梭形或带

状, 有多个细胞突起。细胞生长致密时平行排列成束, 部分重叠, 表现为典型的“谷峰状”生长。培养第 5 代的细胞经特异的 α -actin 免疫化学染色后, 胞浆着色呈阳性反应, 高倍镜下可见胞浆内大量棕色、与细胞长轴平行的纤维细丝, 即平滑肌 α 肌动蛋白丝。

2.2 罗格列酮对血管平滑肌细胞核中增殖细胞核抗原表达的影响

无罗格列酮的单纯 PDGF-BB 或 bFGF 组与对照组比较, 细胞核中 PCNA 表达的平均光密度值和阳性细胞率均增加 ($P < 0.0001$); 所有加入了罗格列酮的预处理组与单纯无罗格列酮的 PDGF-BB 或 bFGF 组相比, 细胞核中 PCNA 表达的平均光密度值和阳性细胞率均减少, 且高浓度组与低浓度组相比, 减少更为显著 ($P < 0.0001$; 表 1 和图 1)。

表 1. 平滑肌细胞核中增殖细胞核抗原的免疫组织化学检测结果 ($\bar{x} \pm s$, $n = 3$)

分 组	平均光密度值	阳性细胞率
对照组	0.008 \pm 0.001	8.33% \pm 0.58%
PDGF-BB (20 μ g/L) + RSG (0 μ mol/L) 组	0.223 \pm 0.006 ^a	80.33% \pm 1.53% ^a
PDGF-BB (20 μ g/L) + RSG (1 μ mol/L) 组	0.180 \pm 0.010 ^b	66.33% \pm 2.08% ^b
PDGF-BB (20 μ g/L) + RSG (5 μ mol/L) 组	0.100 \pm 0.010 ^{bc}	49.33% \pm 1.53% ^{bc}
PDGF-BB (20 μ g/L) + RSG (10 μ mol/L) 组	0.020 \pm 0.010 ^{bd}	13.67% \pm 1.54% ^{bd}
bFGF (20 μ g/L) + RSG (0 μ mol/L) 组	0.233 \pm 0.006 ^a	77.67% \pm 2.08% ^a
bFGF (20 μ g/L) + RSG (1 μ mol/L) 组	0.183 \pm 0.006 ^b	63.67% \pm 1.53% ^b
bFGF (20 μ g/L) + RSG (5 μ mol/L) 组	0.103 \pm 0.006 ^{bc}	43.33% \pm 1.53% ^{bc}
bFGF (20 μ g/L) + RSG (10 μ mol/L) 组	0.017 \pm 0.006 ^{bd}	11.33% \pm 1.53% ^{bd}

a 为 $P < 0.0001$, 与对照组比较; b 为 $P < 0.0001$, 与 RSG (0 μ mol/L) 组比较; c 为 $P < 0.0001$, 与 RSG (1 μ mol/L) 组比较; d 为 $P < 0.0001$, 与 RSG (5 μ mol/L) 组比较。

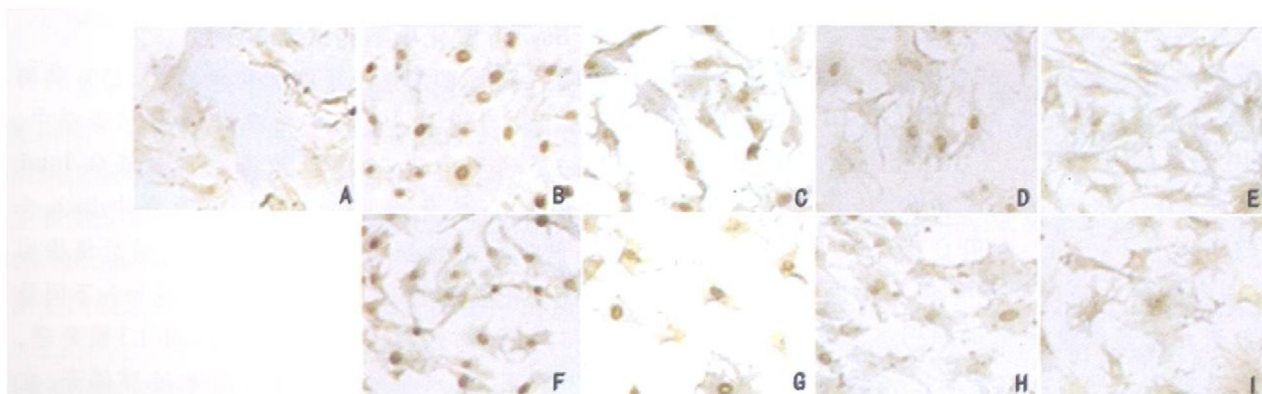


图 1. 罗格列酮抑制血小板源性生长因子 BB 或碱性纤维细胞生长因子诱导的血管平滑肌细胞核中增殖细胞核抗原的表达 ($\times 400$) A 为对照组, B 为 PDGF-BB 组, C 为 PDGF-BB + RSG (1 μ mol/L) 组, D 为 PDGF-BB + RSG (5 μ mol/L) 组, E 为 PDGF-BB + RSG (10 μ mol/L) 组, F 为 bFGF 组, G 为 bFGF + RSG (1 μ mol/L) 组, H 为 bFGF + RSG (5 μ mol/L) 组, I 为 bFGF + RSG (10 μ mol/L) 组。

2.3 罗格列酮对血管平滑肌细胞周期分布的影响

无 RSG 的单纯 PDGF-BB 或 bFGF 组与对照组相比, G_0/G_1 期细胞百分比减少, S 期细胞百分比增加 ($P < 0.0001$); 所有加入了 RSG 的预处理组与单

纯无 RSG 的 PDGF-BB 或 bFGF 组相比, G_0/G_1 期细胞百分比增加, S 期细胞百分比减少, 且高浓度组与低浓度组相比, 变化更为显著 ($P < 0.0001$; 表 2)。

表 2 流式细胞仪检测的细胞周期分布结果 ($\bar{x} \pm s$, $n = 3$)

分 组	G_0/G_1 期	S 期	G_2/M 期
对照组	70.33% \pm 0.90%	19.65% \pm 0.65%	10.36% \pm 1.17%
PDGF-BB(20 μ g/L) + RSG(0 μ mol/L)组	33.30% \pm 1.34% ^a	52.08% \pm 1.55% ^a	14.62% \pm 0.38% ^a
PDGF-BB(20 μ g/L) + RSG(1 μ mol/L)组	46.30% \pm 0.74% ^b	39.69% \pm 0.75% ^b	14.01% \pm 0.48% ^b
PDGF-BB(20 μ g/L) + RSG(5 μ mol/L)组	57.22% \pm 1.09% ^{bc}	30.61% \pm 0.49% ^{bc}	12.17% \pm 1.49% ^{bc}
PDGF-BB(20 μ g/L) + RSG(10 μ mol/L)组	67.99% \pm 2.09% ^{bd}	20.49% \pm 0.64% ^{bd}	11.52% \pm 1.50% ^{bd}
bFGF(20 μ g/L)组 + RSG(0 μ mol/L)	38.16% \pm 0.71% ^a	51.55% \pm 0.61% ^a	10.28% \pm 0.14% ^a
bFGF(20 μ g/L) + RSG(1 μ mol/L)组	49.05% \pm 0.28% ^b	37.19% \pm 0.87% ^b	13.76% \pm 1.15% ^b
bFGF(20 μ g/L) + RSG(5 μ mol/L)组	57.84% \pm 1.48% ^{bc}	30.30% \pm 0.70% ^{bc}	11.86% \pm 2.09% ^{bc}
bFGF(20 μ g/L) + RSG(10 μ mol/L)组	68.03% \pm 1.42% ^{bd}	20.89% \pm 0.64% ^{bd}	11.08% \pm 1.00% ^{bd}

a 为 $P < 0.0001$, 与对照组比较; b 为 $P < 0.0001$, 与 RSG(0 μ mol/L)组比较; c 为 $P < 0.0001$, 与 RSG(1 μ mol/L)组比较; d 为 $P < 0.0001$, 与 RSG(5 μ mol/L)组比较。

2.4 罗格列酮对血管平滑肌细胞迁移的影响

单纯 PDGF-BB 或 bFGF 组与对照组比较, 迁移到下室膜面的细胞数均明显增加 ($P < 0.0001$); 所有加入了 RSG 的预处理组与单纯无 RSG 的 PDGF-BB 或 bFGF 组相比, 迁移细胞数均明显减少, 且高浓度组与低浓度组相比, 减少更为显著 ($P < 0.0001$; 表 3)。

表 3 Boyden 趋化小室测试平滑肌细胞迁移结果 ($\bar{x} \pm s$, $n = 3$)

分 组	平均迁移细胞个数
对照组	5.23 \pm 0.15
PDGF-BB(20 μ g/L) + RSG(0 μ mol/L)组	28.63 \pm 0.21 ^a
PDGF-BB(20 μ g/L) + RSG(1 μ mol/L)组	13.83 \pm 0.25 ^b
PDGF-BB(20 μ g/L) + RSG(5 μ mol/L)组	8.53 \pm 0.60 ^{bc}
PDGF-BB(20 μ g/L) + RSG(10 μ mol/L)组	5.90 \pm 0.10 ^{bd}
bFGF(20 μ g/L) + RSG(0 μ mol/L)组	15.10 \pm 0.26 ^a
bFGF(20 μ g/L) + RSG(1 μ mol/L)组	13.10 \pm 0.30 ^b
bFGF(20 μ g/L) + RSG(5 μ mol/L)组	9.20 \pm 0.30 ^{bc}
bFGF(20 μ g/L) + RSG(10 μ mol/L)组	7.07 \pm 0.25 ^{bd}

a 为 $P < 0.0001$, 与对照组比较; b 为 $P < 0.0001$, 与 RSG(0 μ mol/L)组比较; c 为 $P < 0.0001$, 与 RSG(1 μ mol/L)组比较; d 为 $P < 0.0001$, 与 RSG(5 μ mol/L)组比较。

3 讨论

增殖和迁移是血管平滑肌细胞重要的生物学行

为, 参与多种病理过程。冠状动脉介入术后再狭窄的实质是血管损伤后的一种过度修复反应。血管损伤后, 局部有大量细胞因子和生长因子分泌, 如 PDGF、bFGF 和 IGF 等。这些因子可作为强效丝裂原和趋化剂诱导平滑肌细胞生物学行为改变, 致使新生内膜形成。因此, 抑制平滑肌细胞的增殖和迁移是防治再狭窄的靶点之一。罗格列酮在临床上是一种抗糖尿病药, 但它同时也是 PPAR- γ 的高亲和力激活性配体。PPAR- γ 是 C 型核受体超家族成员 PPAR 中的一种亚型, 是一种由配体激活的核转录因子, 参与调控多种靶基因的转录表达, 在脂肪细胞分化、糖、脂代谢、胰岛素抵抗、炎症反应、免疫反应、细胞增殖和周期调控和血管新生等诸多方面发挥重要作用^[5]。本研究重点观察了罗格列酮对体外培养的血管平滑肌细胞增殖和迁移行为的影响。

细胞是以分裂的方式进行增殖, 细胞周期的调节主要是通过 G_1 期的阻留而实现的, 暂时停滞于 G_1 期的细胞称为 G_0 期, 而从 G_1 期进入 S 期是细胞增殖的关键点^[6]。PCNA 位于细胞核内, 是 DNA 聚合酶中的一种辅助蛋白, 主要促进 DNA 的合成和延伸。PCNA 的含量在 G_0 期很少, G_1 期开始增多, S 期达高峰, G_2 期和 M 期降低, 增殖活跃期细胞 PCNA 的表达明显增加, 因此, PCNA 是评价细胞增殖状态的可靠指标^[7]。本实验结果发现在生长因子 PDGF-BB 和 bFGF 诱导刺激下, G_0/G_1 期的平滑肌细胞明显减少, 进入 S 期的细胞增多, 同时细胞核内

PCNA 表达的平均光密度值增加, 阳性细胞率升高。而罗格列酮预处理后, 能够使血管平滑肌细胞阻滞于 G_0/G_1 期, 抑制细胞进入 S 期, 细胞核内 PCNA 表达的平均光密度值减少, 阳性细胞率降低, 说明罗格列酮能够有效抑制 PDGF-BB 和 bFGF 诱导的血管平滑肌细胞的增殖。MAPK 信号通路是促进细胞增殖和分化的主要信号转导途径, MAPK 活化后可转位至核内激活多种转录因子, 刺激 c-fos、c-Myc 等原癌基因及周期蛋白的表达, 引起细胞增殖^[8]。因此推测, 罗格列酮与 PPAR- γ 结合后, 可能参与调控 MAPK 本身或其下游的单个或多个基因的转录表达, 从而抑制平滑肌细胞的增殖。

细胞迁移过程主要包括粘附、移动、趋化和侵袭 4 个环节^[9]。细胞粘附是一个相对独立的过程, 而细胞移动需要 $\text{MAPK} \rightarrow \text{CaMK} \rightarrow \text{MLCK} \rightarrow \text{MLC}$ 信号通路的激活, 使肌球蛋白头部的 ATP 酶活性增加, 与肌动蛋白形成横桥连接, 最终细胞收缩, 产生移动^[10]。Goetze S 等^[11]研究发现 PPAR- γ 配体既不影响细胞粘附, 也不影响 MAPK 和 MLCK 的激活, 在细胞的粘附和移动环节中并不产生作用。细胞对趋化因子的反应力和侵袭能力是细胞迁移中最重要的两个环节, 通常可采用 Boyden 趋化小室进行测试。本研究中运用 Boyden 趋化小室检测了罗格列酮对 PDGF-BB 或 bFGF 诱导的血管平滑肌细胞迁移的影响, 观察到在 $1 \sim 10 \mu\text{mol/L}$ 的浓度范围内, 罗格列酮均可有效抑制趋化因子诱导的平滑肌细胞的迁移, 且随浓度的增加, 抑制作用越明显。平滑肌细胞从血管中膜层迁移到内膜下需要穿过细胞外基质和内弹力膜, 该过程依赖于基质金属蛋白酶的重新合成和分泌^[12], 因此, 罗格列酮激活 PPAR- γ 后, 可能通过负调控基质金属蛋白酶的表达而抑制细胞外基质的降解, 使平滑肌细胞的侵袭能力减弱, 迁移减少。

综上所述, 本实验证实了罗格列酮能够有效抑制细胞因子诱导的血管平滑肌细胞的增殖和迁移, 虽然其分子机制尚不明确, 也仅仅是一个初步的体外实验, 但它却为冠状动脉介入术后血管再狭窄的防治提供了一条新的思路, 也为噻唑烷二酮类抗糖尿病的临床应用开辟了一个可能的方向。

[参考文献]

- [1] Wilcox JN. Molecular biology: insight into the causes and prevention of restenosis after arterial intervention [J]. *Am J Cardiol* 1993 72 (13): 88E-95E.
- [2] Staels B, Fruchart JC. Therapeutic roles of peroxisome proliferator-activated receptor agonists [J]. *Diabetes* 2005 54 (8): 2460-470.
- [3] Marx N, Duez H, Fruchart JC, et al. Peroxisome proliferator-activated receptors and atherogenesis: regulators of gene expression in vascular cells [J]. *Circ Res* 2004 94 (9): 1168-178.
- [4] 周晓莉, 雷寒, 柳青. 小鼠主动脉平滑肌细胞的培养 [J]. *基础医学与临床*, 2005 25 (6): 564-567.
- [5] Alarconde la LC, Sanchez FS, Villegas I, et al. New pharmacological perspectives and therapeutic potential of PPAR- γ agonists [J]. *Curr Pharm Des* 2004 10 (28): 3505-524.
- [6] MacCorkle RA, Tan TH. Mitogen-activated protein kinases in cell cycle control [J]. *Cell Biochem Biophys* 2005 43 (3): 451-461.
- [7] Prosperi E. Multiple roles of the proliferating cell nuclear antigen DNA replication, repair and cell cycle control [J]. *Prog Cell Cycle Res* 1997 3 (6): 193-210.
- [8] Lin JH, Lee ES, You HJ, et al. Ras-dependent induction of HIF-1 α 785 via the Raf/MEK/ERK pathway: a novel mechanism of Ras-mediated tumor promotion [J]. *Oncogene* 2004 23 (58): 9427-431.
- [9] Schwartz SM. Perspectives series: cell adhesion in vascular biology. Smooth muscle migration in atherosclerosis and restenosis [J]. *J Clin Invest* 1997 99 (12): 2814-816.
- [10] Lundberg MS, Curto KA, Bilato C, et al. Regulation of vascular smooth muscle migration by mitogen-activated protein kinase and calcium/calmodulin-dependent protein kinase II signaling pathways [J]. *J Mol Cell Cardiol* 1998 30 (11): 2377-389.
- [11] Goetze S, Kintscher U, Kim S, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor- γ ligands inhibit nuclear but not cytosolic extracellular signal-regulated kinase/mitogen-activated protein kinase-regulated steps in vascular smooth muscle cell migration [J]. *J Cardiovasc Pharmacol* 2001 38 (6): 909-921.
- [12] Johnson LL, Dyer R, Hupe DJ. Matrix metalloproteinases [J]. *Curr Opin Chem Biol* 1998 2 (4): 466-471.

(此文编辑 李玲玲)