

• 临床研究 •

[文章编号] 1007-3949(2009)17-02-0132-05

罗格列酮对急性冠状动脉综合征患者外周血单核细胞源性巨噬细胞表达基质金属蛋白酶 9 和组织型基质金属蛋白酶抑制剂 1 的影响

罗玉梅¹、万新红¹、姜德谦²、郭洪波¹、陈朝霞¹、王合金¹

(1 深圳市龙岗区人民医院心内科, 广东省深圳市 518172)

2 中南大学湘雅医学院湘雅二医院心内科, 湖南省长沙市 410011)

[关键词] 急性冠状动脉综合征; 单核细胞源性巨噬细胞; 过氧化体增殖物激活型受体; 基质金属蛋白酶 9; 组织型基质金属蛋白酶抑制剂 1

[摘要] 目的 探讨过氧化体增殖物激活型受体 γ 在调节急性冠状动脉综合征患者外周血单核细胞源性巨噬细胞表达基质金属蛋白酶 9、组织型基质金属蛋白酶抑制剂 1 中的作用。方法 用不同浓度罗格列酮干预急性冠状动脉综合征患者和对照者单核细胞源性巨噬细胞, 然后测定各组上清液中基质金属蛋白酶 9、组织型基质金属蛋白酶抑制剂 1 浓度及单核细胞源性巨噬细胞过氧化体增殖物激活型受体 γ 、基质金属蛋白酶 9 和组织型基质金属蛋白酶抑制剂 1 mRNA 的表达。结果 干预后, 急性冠状动脉综合征组及对照组过氧化体增殖物激活型受体 γ mRNA 表达上调, 表达强度与罗格列酮浓度呈正变关系; 基质金属蛋白酶 9 表达下调, 在急性冠状动脉综合征组其下调程度与罗格列酮浓度呈反变关系; 组织型基质金属蛋白酶抑制剂 1 的表达无明显变化。结论 罗格列酮干预可上调单核细胞源性巨噬细胞过氧化体增殖物激活型受体 γ 表达, 下调基质金属蛋白酶 9 表达, 在急性冠状动脉综合征组尤其明显, 对组织型基质金属蛋白酶抑制剂 1 表达无明显影响; 可能存在稳定动脉粥样斑块的作用。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Impact of Rosiglitazone on the Expression of Matrix Metalloproteinases-9 and Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-1 of Peripheral Blood Mononuclear Cell-Derived Macrophage in Patients with Acute Coronary Syndrome

LUO Yu-Mei¹, WAN Xin-Hong¹, JIANG De-Qian², GUO Hong-Bo¹, CHEN Zhao-Xian¹, and WANG He-Jing¹

(1 Department of Cardiology, Longgang District People's Hospital of Shengzheng, Shengzheng 518172, China; 2 Department of Cardiology, the Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011, China)

[KEY WORDS] Acute Coronary Syndrome; Monocytes Derived Macrophage; Peroxisome Proliferator Activated Receptor- γ ; Matrix Metalloproteinase-9; Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-1

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the role of peroxisome proliferator activated receptor- γ (PPAR- γ) in the regulation of matrix metalloproteinases (MMP-9) and tissue inhibitor of metalloproteinase (TIMP-1) expression by peripheral blood monocyte derived macrophages (MDM) in acute coronary syndrome (ACS) patients. **Methods** MDM were from patients with ACS and controls have been assigned to different subgroups and incubated by different concentrations of rosiglitazone. The concentrations of MMP-9 and TIMP-1 in the supernate of MDM and the expression strength of PPAR- γ , MMP-9 and TIMP-1 mRNA in MDM were analysed and compared between ACS group and control group and among the different concentrations of rosiglitazone intervention subgroups. **Results** After rosiglitazone intervening either in ACS group or in control group, PPAR- γ mRNA expression were significantly upward and there were a positive correlation between the expression strength and rosiglitazone intervention concentration; both the MMP-9 concentration in the supernate and the expression strength of MMP-9 mRNA were descended and there were negative correlation between the extent of its descent in the ACS group and rosiglitazone concentration. There was no significant change in TIMP-1 concentration in the supernate of MDM and TIMP-1 mRNA expression after rosiglitazone intervening. **Conclusion** MDM had endogenous PPAR- γ receptor and it could be activated by rosiglitazone. Rosiglitazone intervention significantly increased the expression of PPAR- γ of MDM, reduced the expression of MMP-9, particularly in the ACS group. TIMP-1 expression was not affected. There may be impact of stabilizing atherosclerotic plaque.

[收稿日期] 2008-09-22 [修回日期] 2009-01-04

[基金项目] 深圳市科技基金项目 (JH200507120929A) 和龙岗区科技基金项目 (200514)

[作者简介] 罗玉梅, 硕士, 副主任医师, 主要从事急性冠状动脉综合征相关研究, E-mail为 yumeiluo2000@yahoo.com.cn; 万新红, 博士, 主任医师, 主要从事高血压心血管重构研究。姜德谦, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为冠心病。

冠心病是在多种危险因素作用下而发生的冠状动脉慢性炎症性疾病^[1,2];动脉粥样斑块破裂以及继发的血栓形成是急性冠状动脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS)发生的主要病理生理基础,炎症因子及基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP)在斑块破裂的过程中起了重要作用^[3]。其中单核/巨噬细胞介导的炎症和分泌的 MMP是促进斑块破裂的主要诱发因素。研究发现,ACS患者血清 MMP-9水平升高^[4,5],而表达过氧化物增殖物激活型受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor- γ , PPAR- γ)下调^[6];PPAR- γ 激动剂干预正常人单核细胞源性巨噬细胞 (monocyte-derived macrophages, MDM)或人单核/巨噬细胞株可上调 PPAR- γ 表达,抑制 MMP表达^[7,8]。目前对于 ACS患者血单核/巨噬细胞在表达 PPAR- γ 、MMP、组织型基质金属蛋白酶抑制剂 (tissue inhibitor of metalloproteinase, TIMP)方面与非 ACS患者血单核/巨噬细胞是否存在差异的研究尚少。本研究通过比较 PPAR- γ 激动剂干预前后 ACS患者与对照者 MDM在表达 PPAR- γ 、MMP-9和 TIMP-1上的差异,以探讨 PPAR- γ 在调节巨噬细胞表达 MMP-9、TIMP-1中的作用,进而探讨噻唑烷二酮 (TZD)类药物在 ACS防治中的作用。

1 对象和方法

1.1 研究对象

选取 ACS患者 48例,男 33例,女 15例,年龄 62.3 ± 8.6 岁,其中不稳定型心绞痛 28例,急性心肌梗死 20例;选取年龄、性别、吸烟情况、体质指数、血压及血脂等与上述患者相配的对照者 28例,男 18例,女 10例,年龄 60.3 ± 7.4 岁,经病史、心电图、心肌酶学等检查排除 ACS。排除标准:①急性感染、创伤或手术 4周以内的患者;②合并脑血管意外或外周血管疾病患者;③肝肾功能不全、恶性肿瘤、慢性结缔组织疾病或免疫性疾病。

1.2 生物化学指标测定

采用酶法测定血浆总胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG)和血糖浓度,化学遮蔽法测定血浆高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)和低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)浓度,化学比色法测定游离脂肪酸 (FF)浓度,免疫透射比浊法测定高敏 C反应蛋白 (hs-CRP)浓度。以上指标在湘雅二院检验中心完成。

1.3 巨噬细胞来源及培养

抽取外周动脉血 20 mL,抗凝,用单核细胞分离

液分离外周血单个核细胞,以 RPMI 1640缓冲液培养,收获贴壁细胞,倒置显微镜下形态学鉴定为单核细胞后,用 0.1 mg/L 巨噬细胞集落刺激因子 (M-CSF,美国 Peprotech公司)培养 24 h得 MDM^[9]。以 3×10^6 个细胞/ cm^2 的密度接种,依照其来源分为 ACS组和对照组。加入 0.2 mg/L rhCD40L(美国 Peprotech公司), 37°C 孵化 24 h后,分组收集上清, -20°C 保存。将 ACS组和对照组分别加入血清、 $1 \text{ }\mu\text{mol/L}$ 、 $10 \text{ }\mu\text{mol/L}$ 及 $20 \text{ }\mu\text{mol/L}$ 罗格列酮(罗格列酮原粉购自美国 Cayman Chemical公司)培养 48 h后收集贴壁细胞和上清。

1.4 基质金属蛋白酶 9和组织型基质金属蛋白酶抑制剂 1浓度测定

酶联免疫吸附法 (ELISA)测定上清液中 MMP-9和 TIMP-1浓度,试剂盒购自博士德生物工程有限公司,严格按照说明书操作。

1.5 逆转录聚合酶链反应检测

收集 MDM,提取总 RNA,逆转录 PCR 检测 PPAR- γ 、MMP-9和 TIMP-1 mRNA 表达水平。MMP-9上游引物 5'-GGC ATC CGG CAC CTC TAT GGT CC-3',下游引物 5'-GCC TCT TGT CGG CGA TAA GGA AGG-3',扩增条件: 94°C 预变性 5 min, 94°C 变性 40 s, 52°C 退火 30 s, 72°C 延伸 40 s,共 30个循环,终末 72°C 延伸 10 min,扩增产物 370 bp。TIMP-1上游引物 5'-CTG GCA TCC TCT TGT TGC TA-3',下游引物 5'-AGG GAT CTC CAG GTG CAC AA-3',扩增条件: 94°C 预变性 5 min, 94°C 变性 40 s, 56°C 退火 30 s, 72°C 延伸 40 s,共 30个循环,终末 72°C 延伸 10 min,扩增产物 386 bp。PPAR- γ 上游引物 5'-TCT CTC CGT AAT GGA AGA CC-3',下游引物 5'-GCA TTA TGA GAC ATC CCC AC-3',扩增条件: 94°C 预变性 5 min, 94°C 变性 40 s, 54°C 退火 30 s, 72°C 延伸 40 s,共 30个循环,终末 72°C 延伸 10 min,扩增产物 474 bp。 β -actin上游引物 5'-TGA CGG GGT CAC CCA CAC-3',下游引物 5'-CTA GAA GCA TTT GCG GTG GA-3',扩增条件: 94°C 预变性 5 min, 96°C 变性 30 s, 55°C 退火 30 s, 72°C 延伸 60 s,共 30个循环,扩增产物 620 bp。取 5 μL PCR 产物在含有溴化乙锭的 1%琼脂糖凝胶中电泳,以 BioRad2000凝胶成像系统进行图像分析,测灰度值,分别以 PPAR- γ / β -actin、MMP-9/ β -actin、TIMP-1/ β -actin光密度比值表示 PPAR- γ 、MMP-9及 TIMP-1 mRNA 表达水平。引物均由 TaKaRa公司合成,TapDNA 聚合酶购自上海生物工程有限公司,Trizol试剂和 Superscript[®] II 逆转录试剂盒为美国 Gibco-BRL公司产品。

1.6 统计学方法

采用 SPSS13.0 统计软件包进行, 计量指标以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 计数指标以百分数表示。主要指标进行正态性检验, 组间均数比较采用 One-Way ANOVA 检验。

2 结果

2.1 临床资料比较

因测定指标异常及资料不全 ACS 组剔除研究对象 4 例, 对照组剔除 2 例。ACS 组与对照组在性别、年龄、体质指数、吸烟、收缩压、舒张压及血脂等方面差异无显著性, 但 ACS 组 hs-CRP、肌酸激酶 (CK)、肌酸激酶同工酶 (CK-MB) 和游离脂肪酸水平显著高于对照组 (表 1)。

表 1 ACS 组与对照组间基础资料比较

指 标	ACS 组	对照组
男/女 (例)	30/14	17/9
年龄 (岁)	62.3 ± 8.6	60.3 ± 7.4
体质指数 (kg/m ²)	23.6 ± 1.4	23.7 ± 1.3
吸烟 (例)	24	13
收缩压 (mmHg)	140.3 ± 15.8	134.4 ± 21.6
舒张压 (mmHg)	83.1 ± 11.1	83.6 ± 13.2
TC (mmol/L)	4.0 ± 0.85	4.0 ± 0.96
LDLC (mmol/L)	2.67 ± 0.64	2.48 ± 0.71
HDLc (mmol/L)	1.03 ± 0.23	1.04 ± 0.18
TG (mmol/L)	1.35 ± 0.63	1.79 ± 0.86
FF (mmol/L)	0.61 ± 0.28 ^a	0.38 ± 0.23
hs-CRP (mg/L)	36.2 ± 8.61 ^a	4.48 ± 1.10
CK (u/L)	1067.3 ± 314.7 ^a	68.9 ± 20.6
CK-MB (u/L)	101.1 ± 22.2 ^a	21.3 ± 13.2
FBS (mmol/L)	6.81 ± 1.82	5.80 ± 1.33

a 为 $P < 0.05$ 与对照组比较。

2.2 形态学鉴定

倒置显微镜下可见细胞贴壁, 胞核呈圆形, 多数居中, 胞质透明, 周边有伪足伸出, 符合巨噬细胞特征 (图 1)。

2.3 基质金属蛋白酶 9 和组织型基质金属蛋白酶抑制剂 1 浓度变化

罗格列酮干预后, ACS 组和对照组 MMD 上清液中 MMP-9 浓度下降, 且 ACS 组 MMP-9 浓度在干预前及各浓度干预组均显著高于对照组 ($P < 0.01$)。ACS 组 MMP-9 浓度与罗格列酮浓度呈反变关

系 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。干预前, ACS 组 TMP-1 浓度高于对照组 ($P < 0.05$); 干预后, 各浓度亚组间无明显差别 (表 2)。

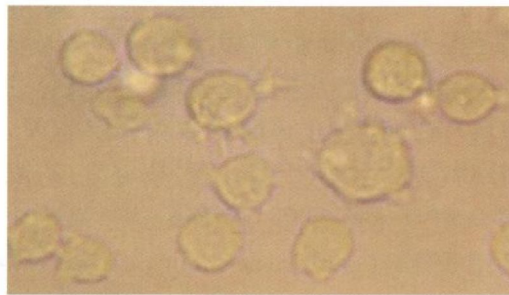


图 1 显微镜下巨噬细胞 ($\times 200$)

表 2 罗格列酮干预前后 MMP-9 和 TMP-1 浓度变化

分 组	对照组	ACS 组
MMP-9 ($\mu\text{g/L}$)		
干预前	138.06 ± 15.45	231.11 ± 51.47 ^b
罗格列酮干预浓度		
0 $\mu\text{mol/L}$	127.28 ± 15.67	215.02 ± 47.01 ^b
1 $\mu\text{mol/L}$	119.13 ± 13.40 ^c	181.85 ± 36.23 ^{bde}
10 $\mu\text{mol/L}$	112.71 ± 17.23 ^{de}	172.23 ± 30.66 ^{bdf}
20 $\mu\text{mol/L}$	107.54 ± 17.94 ^{df}	151.03 ± 23.61 ^{bdg}
TMP-1 ($\mu\text{g/L}$)		
干预前	115.24 ± 11.57	139.80 ± 31.55 ^a
罗格列酮干预浓度		
0 $\mu\text{mol/L}$	124.56 ± 39.26	144.48 ± 23.09
1 $\mu\text{mol/L}$	135.44 ± 18.45 ^c	144.26 ± 18.76
10 $\mu\text{mol/L}$	125.81 ± 21.03	140.43 ± 25.32
20 $\mu\text{mol/L}$	127.01 ± 24.32	131.14 ± 26.30

a 为 $P < 0.05$, b 为 $P < 0.01$, 与对照组相比; c 为 $P < 0.05$, d 为 $P < 0.01$, 与同组干预前相比; e 为 $P < 0.05$, f 为 $P < 0.01$, 与 0 $\mu\text{mol/L}$ 罗格列酮组相比; g 为 $P < 0.05$ 与 1 $\mu\text{mol/L}$ 罗格列酮相比。

2.4 基质金属蛋白酶 9 和组织型基质金属蛋白酶抑制剂 1 mRNA 的表达

ACS 组和对照组 MMP-9 和 TMP-1 mRNA 的表达与上清液中其浓度变化类似。但对照组 0 $\mu\text{mol/L}$ 罗格列酮干预组 TMP-1 mRNA 表达强于干预前。ACS 组 MMP-9 和 TMP-1 mRNA 表达均明显较对照组强 (表 3)。

2.5 过氧化体增殖物激活型受体 γ mRNA 的表达

罗格列酮干预后, ACS 组和对照组 PPAR- γ mRNA 表达均明显上调 ($P < 0.01$); ACS 组干预后其表达强度与罗格列酮浓度呈正变关系 ($P < 0.05$); 对照组不同浓度罗格列酮干预亚组其表达

无明显差异 (表 4)。

表 3 罗格列酮干预前后 MMP-9 和 TMP-1 mRNA 的表达

分 组	对照组	ACS组
MMP-9 mRNA		
干预前	0 336 ± 0 080	0 674 ± 0 110 ^a
罗格列酮干预浓度		
0 μmol/L	0 315 ± 0 090	0 623 ± 0 100 ^a
1 μmol/L	0 265 ± 0 050 ^b	0 539 ± 0 050 ^{acd}
10 μmol/L	0 243 ± 0 050 ^{ce}	0 478 ± 0 100 ^{ace}
20 μmol/L	0 226 ± 0 050 ^{ce}	0 411 ± 0 095 ^{acef}
TMP-1 mRNA		
干预前	0 270 ± 0 056	0 321 ± 0 098
罗格列酮干预浓度		
0 μmol/L	0 331 ± 0 082 ^b	0 367 ± 0 095
1 μmol/L	0 343 ± 0 079 ^b	0 384 ± 0 075
10 μmol/L	0 307 ± 0 077	0 387 ± 0 126
20 μmol/L	0 312 ± 0 099	0 333 ± 0 103

a为 $P < 0.01$ 与对照组相应罗格列酮浓度干预组相比; b为 $P < 0.05$ c为 $P < 0.01$ 与干预前相比; d为 $P < 0.05$ e为 $P < 0.01$ 与 0 μmol/L 罗格列酮组相比; f为 $P < 0.01$ 与 1 μmol/L 罗格列酮组相比。

表 4 罗格列酮干预前后 PPAR-γ mRNA 的表达

分 组	对照组	ACS组
干预前	0 336 ± 0 132	0 243 ± 0 112 ^a
罗格列酮干预浓度		
0 μmol/L	0 302 ± 0 090	0 196 ± 0 070 ^a
1 μmol/L	0 989 ± 0 231 ^{bc}	0 763 ± 0 115 ^{abc}
10 μmol/L	0 987 ± 0 141 ^{bc}	0 855 ± 0 124 ^{abcd}
20 μmol/L	0 966 ± 0 213 ^{bc}	1 16 ± 0 256 ^{bcd}

a为 $P < 0.01$ 与对照组相比; b为 $P < 0.01$ 与同组干预前相比; c为 $P < 0.01$ 与 0 μmol/L 罗格列酮组相比; d为 $P < 0.01$ 与 1 μmol/L 罗格列酮组相比; e为 $P < 0.01$ 与 10 μmol/L 罗格列酮组相比。

3 讨论

PPAR-γ 是核激素受体 - PPAR 亚家族的一种配体依赖性转录因子, 主要分布于单核/巨噬细胞和脂肪细胞, 参与多种基因的转录调控, 对炎症因子基因的表达有重大影响。有研究发现, 在单核/巨噬细胞中, PPAR-γ 活化后可抑制促炎因子、MMP、C 反应蛋白 (CRP) 等炎症标志物的表达^[10-12]。MMP 是依赖锌的内生酶超家族, 主要包括间质胶原酶、明胶酶、基质蛋白酶和膜型 MMP, MMP-9 是细胞分泌的主要 MMP, 可降解多种胶原和明胶^[13], 能够特异地

降解细胞外基质, 削弱纤维帽结构, 促进斑块破裂。人动脉粥样斑块内浸润的炎症细胞以巨噬细胞为主, 能够分泌多种 MMP, 其中最主要是分子量为 92 kDa 的 MMP-9。TMP 是 MMP 的内源性特异性抑制物, 包括 TMP-1、TMP-2、TMP-3 和 TMP-4 其氨基酸功能区的半胱氨酸残基能够与活化 MMP 的锌离子活性中心以 1: 1 比例非共价结合组成 MMP-TMP 复合物, 从而阻断 MMP 与底物结合。临床上 PPAR-γ 激动剂 - 噻唑烷二酮类药物治疗能有效降低合并有动脉粥样硬化的糖尿病患者血糖, 防止血管损害; 且有研究表明罗格列酮等 PPAR-γ 激动剂治疗可降低 2 型糖尿病合并颈动脉粥样硬化患者血清 MMP-9 和 CRP 水平^[14]。

本研究结果发现, PPAR-γ 激动剂罗格列酮干预后, ACS 组和对照组 MDM 表达 PPAR-γ mRNA 均显著上调, 说明 MDM 存在 PPAR-γ 受体, 能与其合成配体特异性结合。PPAR-γ mRNA 表达强度在 ACS 组随罗格列酮浓度的增高而增强, 推测 MDM 上 PPAR-γ 受体激活的数量可能随罗格列酮浓度增高而增多, 或者说其转录活性随罗格列酮浓度增高而增强, 增加激动剂的浓度可上调 PPAR-γ mRNA 表达。而对照组 PPAR-γ mRNA 表达与罗格列酮浓度无显著相关性。低浓度罗格列酮即可使 PPAR-γ mRNA 表达明显上调, 说明在正常状态下, PPAR-γ 对罗格列酮的敏感性高于 ACS 发作时。ACS 组干预前及 0 μmol/L、1 μmol/L 和 10 μmol/L 罗格列酮干预亚组 PPAR-γ mRNA 表达均显著低于对照组, 提示 ACS 患者 MDM 的 PPAR-γ 表达被抑制; 但 ACS 组 20 μmol/L 罗格列酮干预后 PPAR-γ mRNA 表达半定量值稍高于对照组 (无统计学差异), 提示高浓度罗格列酮干预可使 ACS 患者 MDM 受抑制的 PPAR-γ 表达恢复到正常水平。

罗格列酮干预后, ACS 组和对照组 MDM 表达 MMP-9 mRNA 下调, 上清液中 MMP-9 浓度下降, 提示罗格列酮激活 PPAR-γ 后, 可能在转录水平上抑制 MMP-9 表达。ACS 组高浓度罗格列酮干预更为明显, 提示对于来自 ACS 患者体内具有高表达 MMP-9 蛋白能力的 MDM, PPAR-γ 激活后存在剂量依赖性抑制其表达 MMP-9。Ringseis 等^[15]研究显示, 曲格列酮可抑制 THP-1 源性巨噬细胞表达 MMP-2 和 MMP-9 水平, 并抑制其活性。张俊峰等^[16]研究发现, 吡格列酮干预可抑制体外诱导的 THP-1 源性巨噬细胞表达白细胞介素 6 和 MMP-9 蛋白及 MMP-9 活性, 均与本研究结果相似。但这一结果是否预示着 PPAR-γ 激动剂干预 ACS 患

者也存在剂量依赖性抑制其体内的巨噬细胞表达 MMP-9 呢? 由于体外细胞培养环境与体内细胞生存环境存在极大的差别, 因此用 PPAR- γ 激动剂干预 ACS 患者, 是否能抑制其体内巨噬细胞表达 MMP-9 尚不能确定。杨丽霞等研究显示, ACS 患者外周血中的 PPAR- γ mRNA 表达明显低于稳定型心绞痛患者及正常对照者, 而 MMP-9 mRNA 表达则显著高于稳定型心绞痛患者及正常对照者。吕海莉等^[14]研究则发现, 罗格列酮治疗可降低 2 型糖尿病合并颈动脉粥样硬化患者血清 MMP-9、CRP 的水平。说明 PPAR- γ 激动剂干预可降低冠心病患者血液循环中与动脉斑块稳定性密切相关的 MMP-9 表达水平, 也可能存在抑制巨噬细胞分泌 MMP-9 的作用。

罗格列酮干预后, TMP-1 mRNA 表达在对照组的 0 μ mol/L 和 1 μ mol/L 亚组较干预前升高; 细胞培养上清液中的 TMP-1 浓度也仅在对照组的 1 μ mol/L 亚组高于干预前; 但无论是 ACS 组还是对照组, 不同浓度罗格列酮亚组间其表达并不存在显著差异; 干预后 TMP-1 mRNA 表达和上清液中浓度升高可能提示低浓度罗格列酮对于 MDM 表达 TMP-1 的作用, 也可能仅是细胞培养时效性的影响。由于 0 μ mol/L 亚组与其它浓度亚组间不存在显著差异, 说明 TMP-1 表达并不受 PPAR- γ 调控, 不管是转录前还是转录后。王长谦等^[17]研究发现, PPAR- γ 激动剂 15d-PGJ₂ 干预正常人外周血 MDM 可降低 MMP-9 mRNA 表达且降低其活性, 但不影响 TMP-1 mRNA 和蛋白表达, 结果与本研究结果相似。

尽管本研究显示在体外环境中罗格列酮干预可抑制 ACS 患者及对照者 MDM 表达与斑块稳定性密切相关的 MMP-9 表达, 可能拥有稳定动脉粥样斑块作用, 但在体内复杂的环境下是否如此尚不能确定。需要更多的基础及临床研究来探索罗格列酮等噻唑烷二酮类药物治疗对临床心血管事件的影响。

MDM 存在内源性 PPAR- γ 受体, 可被罗格列酮激活, 罗格列酮干预明显上调 MDM 的 PPAR- γ 表达, 下调 MMP-9 表达 (在 ACS 组尤其明显), 对 TM-PI-1 表达无明显影响, 可能存在稳定动脉粥样斑块的作用。

[致谢] 衷心感谢湘雅二医院心导管室老师和同

学们在收集标本过程中给予我们无私的帮助

[参考文献]

- [1] Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis and coronary artery disease [J]. *N Engl J Med*. 2005; **352** (16): 1685-695.
- [2] Mehra VC, Rangam VS, Bender JR. Cytokines and cardiovascular disease [J]. *J Leukoc Biol*. 2005; **78** (4): 805-818.
- [3] Deguchi JO, Akawa M, Tung CH, et al. Inflammation in atherosclerosis: visualizing matrix metalloproteinase action in macrophages in vivo [J]. *Circulation*. 2006; **114** (1): 55-62.
- [4] 杨智勇, 于海杰, 李晓东. 急性冠状动脉综合征患者血清基质金属蛋白酶 9、C 反应蛋白、白介素 6 的变化及临床意义 [J]. *中国老年学杂志*, 2007; **27** (2): 259-260.
- [5] Derosa G, D'Angelo A, Scalise F, et al. Comparison between metalloproteinases-2 and -9 in healthy subjects, diabetics, and subjects with acute coronary syndrome [J]. *Heart Vessels*. 2007; **22** (6): 361-370.
- [6] 赵水平, 李毅夫, 彭道泉, 等. 急性冠状动脉综合征单核细胞过氧化物酶体增生激活型受体 γ 基因表达及其细胞粘附分子相关性研究 [J]. *中华心血管病杂志*, 2001; **29** (10): 580-583.
- [7] Hanefeld M, Marx N, Pitzner A, et al. Anti-inflammatory effects of pioglitazone and/or simvastatin in high cardiovascular risk patients with elevated high sensitivity C-reactive protein: the POSTAT study [J]. *J Am Coll Cardiol*. 2007; **49** (3): 290-297.
- [8] Dolezalov R, Halkaz MM, Bosansk L, et al. Effect of PPAR- γ agonist treatment on markers of endothelial dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Physiol Res*. 2007; **56** (6): 741-748.
- [9] Plesner A. Increasing the yield of human mononuclear cells and low serum conditions for in vitro generation of macrophages with M-CSF [J]. *J Immunol Methods*. 2003; **279** (1-2): 287-295.
- [10] Tyagi N, Moshal KS, Sen U, et al. Ciglitazone ameliorates homocysteine-mediated mitochondrial translocation and matrix metalloproteinase-9 activation in endothelial cells by inducing peroxisome proliferator activated receptor- γ activity [J]. *Cell Mol Biol*. 2006; **52** (5): 21-27.
- [11] Pakala R, Dilcher C, Baffour R, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor γ ligand pioglitazone alters neointimal composition in a balloon-denuded and radiated hypercholesterolemia rabbit [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2006; **48** (6): 299-305.
- [12] Esposito K, Ciotola M, Carleo D, et al. Effect of rosiglitazone on endothelial function and inflammatory markers in patients with the metabolic syndrome [J]. *Diabetes Care*. 2006; **29** (5): 1071-076.
- [13] 王长谦, 汤大鸣, 谢秀兰, 等. Ox-LDL 对入血单核细胞源巨噬细胞 MMP 表达及其活性的影响 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2003; **11** (2): 126-130.
- [14] 吕海莉, 韩恒利, 吴建民, 等. 罗格列酮对 2 型糖尿病合并颈动脉粥样硬化患者血清基质金属蛋白酶-9 及 C 反应蛋白的影响 [J]. *临床内科杂志*, 2006; **23** (5): 334-336.
- [15] Ringseis R, Schulz N, Saal D, et al. Troglitazone but not conjugated linoleic acid reduces gene expression and activity of matrix metalloproteinases-2 and -9 in PMA-differentiated THP-1 macrophages [J]. *J Nutr Biochem*. 2008; **19** (9): 594-603.
- [16] 张俊峰, 葛恒, 王长谦, 等. 过氧化体增殖物激活型受体 γ 配体抑制巨噬-一泡沫细胞炎症介质和基质金属蛋白酶 2 的分泌 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2006; **14** (4): 281-285.
- [17] 王长谦, 汤大鸣, 丁弘毅, 等. PPAR- γ 配体对入血单核细胞 MMPs 和 TMPs 表达及活性的影响 [J]. *上海第二医科大学学报*, 2002; **22** (3): 197-200.

(此文编辑 文玉珊)