

糖基化终产物对小鼠巨噬细胞基质金属蛋白酶诱导物表达、分泌及基质金属蛋白酶 9活性的影响

王 黎, 金 晖, 孙子林, 李 政

(东南大学附属中大医院内分泌科, 江苏省南京市 210009)

[关键词] 糖基化终产物; 小鼠巨噬细胞; 基质金属蛋白酶诱导物; 基质金属蛋白酶 9 动脉粥样硬化; 酶谱法

[摘要] 目的 探讨糖基化终产物对小鼠巨噬细胞基质金属蛋白酶诱导物表达、分泌及基质金属蛋白酶 9活性的影响。方法 在培养的小鼠巨噬细胞株(J774A. 1)中分别加入不同浓度(50、100、200及 400 mg/L)的糖基化终产物干预 24 h和同一浓度(200 mg/L)的糖基化终产物干预 12、24及 48 h, 以无血清培养基和相应浓度的牛血清白蛋白为对照。用逆转录聚合酶链方法检测基质金属蛋白酶诱导物 mRNA的表达, 用酶联免疫吸附法检测上清中基质金属蛋白酶诱导物蛋白水平, 用酶谱法检测上清中基质金属蛋白酶 9的活性。结果 糖基化终产物干预组的基质金属蛋白酶诱导物 mRNA表达水平和上清中蛋白水平与对照组比较差异有显著性, 且随时间和浓度增加而增加($P < 0.05$)。糖基化终产物干预组的上清中基质金属蛋白酶 9的活性与对照组比较差异有显著性, 且随时间和浓度增加而增加($P < 0.05$)。结论 糖基化终产物促进小鼠巨噬细胞基质金属蛋白酶诱导物 mRNA表达、蛋白分泌及基质金属蛋白酶 9的活性; 提示糖基化终产物可能通过调节巨噬细胞基质金属蛋白酶诱导物表达、分泌及基质金属蛋白酶 9的活性而影响糖尿病动脉粥样硬化斑块的不稳定性。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

The Effect of Advanced Glycation End Products on the Expression of Matrix Metalloproteinase Inducer and the Activity of Matrix Metalloproteinase-9 in Cultured Mouse Macrophage

WANG Li, JIN Hui, SUN Zilin, and LI Zheng

(Department of Endocrinology, Zhongda Hospital, Southeast University, Nanjing 210009, China)

[KEY WORDS] Advanced Glycation End Products; Macrophage; Matrix Metalloproteinase Inducer; Matrix Metalloproteinase-9; Atherosclerosis; Zymography

[ABSTRACT] **Aim** To study the effect of advanced glycation end products (AGE) on the expression of extracellular matrix metalloproteinase inducer (EMMPRIN) and the activity of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) in cultured mouse macrophage (J774A. 1). **Methods** The AGE-BSA was prepared by incubating bovine serum albumin (BSA) with glucose. The cultured J774A. 1 was intervened with AGE-BSA (50, 100, 200, 400 mg/L) for 24 h or 200 mg/L AGE-BSA for 12, 24, 48 h, respectively, taking DMEM and BSA as negative control. The mRNA expression of EMMPRIN in J774A. 1 was analyzed by reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR) and the concentration of EMMPRIN in the supernatant was quantified by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). The activity of MMP-9 in J774A. 1 was determined by gelatin zymogram method. **Results** Compared with that in the cells incubated with DMEM and BSA, the level of EMMPRIN mRNA, the concentration of EMMPRIN in the supernatant and the activity of MMP-9 in the cells incubated with 50, 100, 200 or 400 mg/L AGE-BSA, respectively, for 24 h or with 200 mg/L AGE-BSA for 12, 24, 48 h, respectively, was increased in a dose and time dependent manner significantly ($P < 0.05$). Moreover, with the increasing concentration of AGE-BSA or the extended incubating time, the level of EMMPRIN mRNA, the concentration of EMMPRIN in the supernatant and the activity of MMP-9 increased significantly ($P < 0.05$). **Conclusions** The AGEBSA can stimulate the expression of EMMPRIN, the secretion of EMMPRIN and the activity of MMP-9 in cultured J774A. 1, indicating its effect on atherogenesis and plaque rupture.

糖基化终末产物 (advanced glycation end products, AGE) 是糖尿病动脉粥样硬化 (atherosclerosis)

[收稿日期] 2009-01-13

[修回日期] 2009-03-20

[作者简介] 王黎, 硕士研究生, 研究方向为糖尿病慢性并发症的发病机制, E-mail为 wangli5578@yahoo.com.cn; 金晖, 硕士, 副主任医师, 副教授, 硕士研究生导师, 研究方向为糖尿病慢性并发症发生机制及防治, 骨质疏松的早期诊断和治疗。通讯作者孙子林, 博士, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为糖尿病慢性并发症发病机制及其干预策略, 联系电话为 025-83275148, E-mail为 sunzili@hotmail.com。

As)及血管并发症的关键致病因素^[1],有研究提示基质金属蛋白酶诱导物(matrix metalloproteinase inducer, EMMPRN)可能在动脉粥样斑块的破裂中发挥着作用。还有研究证明这和脂斑肩部积聚的巨噬细胞所表达和分泌的细胞外基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)或和 MMP与细胞外基质金属蛋白酶抑制剂(tissue inhibitors of metalloproteinases, TIMP)平衡失调有关。故本实验以小鼠巨噬细胞(J774A. 1)为研究对象,观察 AGE对 J774A. 1 EMMPRN表达、分泌及 MMP-9活性的影响,有助于探讨 AGE与糖尿病性 As斑块稳定性的关系。

1 材料与方法

1.1 主要试剂

牛血清白蛋白(BSA, AMRESCO 产品); DMEM 培养基(Gibco公司);胎牛血清(杭州四季青公司); Trizol(Takara公司);逆转录酶 MMLV 酶(MBI公司);Taq酶(MBI公司);琼脂糖(Gibco公司);DNA Marker(天为时代公司);明胶(Sigma公司);EMM-PRN及 GAPDH 引物(上海生工合成);小鼠 EMM-PRN ELISA 试剂盒(ADL公司);其它试剂均为国产分析纯。AGE-BSA的制备:BSA的浓度为 5 g/L,葡萄糖的浓度为 50 mmol/L,充分溶解于 pH 7.4 的 PBS后,过滤除菌,37℃无菌避光孵育 90 d。PBS溶液透析除去未结合的葡萄糖。不含葡萄糖 BSA 作为阴性对照。荧光光谱扫描分析(激发波长 370 nm,发射波长 440 nm,狭缝 3 nm)鉴定 AGE。

1.2 细胞培养及干预实验

小鼠巨噬细胞(J774A. 1)株由德国乌尔姆大学临床化学研究所 Bachem 教授惠赠。用含 10% 胎牛血清的 DMEM 培养液,置 37℃,5% CO₂ 培养箱培养。将处于对数生长期的细胞按 1:3 移入 6 孔板中,待细胞生长至 80%~90% 融合状态时,换用无血清的培养液同步化饥饿 24 h后,分别加入不同浓度的 AGE-BSA(0、50、100、200 和 400 mg/L)干预培养,不含葡萄糖 BSA(浓度为 400 mg/L)作为对照,每组 3 个复孔,24 h后收集细胞;以浓度为 200 mg/L AGE-BSA 干预培养不同时间(12、24 和 48 h),不含葡萄糖 BSA(浓度为 200 mg/L)和空白 DMEM 组干预 48 h 作为对照,每组 3 个复孔,于不同干预时间点收集细胞及上清。

1.3 逆转录聚合酶链方法检测小鼠巨噬细胞基质金属蛋白酶诱导物 mRNA 的表达

采用 Trizol 一步法提取各组细胞的总 RNA,经

紫外分光光度计测定 RNA 的 A₂₆₀与 A₂₈₀比值在 1.60~1.80 之间,1% 的甲醛变性凝胶电泳证实总 RNA 的完整性较好(28 s 与 18 s 两条电泳带吸光度比值大于 2:1)。取 2 μL 总 RNA 为模板逆转录,根据文献,由上海生工公司合成 EMMPRN 和 GAPDH 单核酸引物。EMMPRN 上游:5'-CTG AGG TCC TGG TGT TGG TT-3',5'-CCC CCT CCA ACA GTA AGT CA-3',用这对引物可扩增出长度为 530 bp 的 EMMPRN cDNA 片断。GAPDH 上游:5'-ACC ACA GTC CAT GCC ATC AC-3',下游:5'-TCC ACC ACC CTG TTG CTG TA-3',用这对引物可扩增出长度为 452 bp 的 GAPDH cDNA 片断。扩增条件:95℃ 10 min 预变性,然后 95℃ 1 min→57℃ 1 min→72℃ 1 min,35 个循环,再以 72℃ 延伸 10 min。反应完成后取 5 μL PCR 产物于 2% 琼脂糖凝胶(含 0.5 mg/L 溴化乙锭)100 V 恒压电泳 40 min,用 Sensicapture 自动凝胶成像分析仪扫描凝胶图谱,用 LabImage 分析软件对 RNA 条带进行密度扫描分析,得出目的条带与内参照条带(GAPDH)的吸光度比值,比较各组 EMMPRN mRNA 表达情况。

1.4 酶联免疫吸附法测定上清中基质金属蛋白酶诱导物的浓度

参照 ELISA 试剂盒说明书操作。

1.5 明胶酶谱法测定细胞培养上清中基质金属蛋白酶 9 活性

在干预组与对照组中,取培养细胞上清液与等体积的上样缓冲液混匀,上样后低温 40 mA 电泳 120 min。将胶浸泡于 Triton X-100 中温和振荡洗涤 120 min,再浸泡于复性液中 37℃ 孵育 18 h,考马斯亮蓝染色,用脱色液脱色,蓝色背景上出现 MMP 透亮带。经图像分析系统 BandScan 读取条带面积和酶解条带灰度,酶含量 = 条带面积 × (条带灰度 - 背景灰度)。

1.6 统计学处理

计量数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 SPASS 13.0 软件分析数据,组间差异用方差分析进行统计学检验。 $P < 0.05$ 为差异有显著性意义。

2 结果

2.1 不同浓度糖基化终末产物对 J774A. 1 基质金属蛋白酶诱导物 mRNA 表达的影响

J774A. 1 在不含血清的空白组和 BSA 组干预 24 h 已有 EMMPRN mRNA 表达(图 1),BSA 组和 DMEM 组 EMMPRN 表达差异无显著性($P > 0.05$),

表 1); 50、100、200 及 400 mg/L AGE-BSA 干预 24 h 与 BSA 组和空白组比较 EMMPRN 表达显著增加, 并随 AGE-BSA 干预浓度的增加而增加 ($P < 0.05$)。

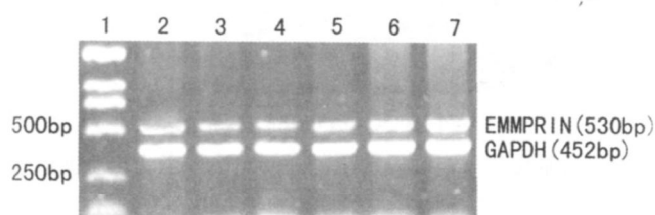


图 1 不同浓度糖基化终末产物干预 J774A. 1 基质金属蛋白酶诱导物 mRNA 表达 1 为 Marker, 2 为 DMEM, 3 为 BSA (200 mg/L); 4~7 分别为 AGE-BSA 50 mg/L、100 mg/L、200 mg/L 和 400 mg/L。

表 1 不同浓度糖基化终末产物干预 J774A. 1 基质金属蛋白酶诱导物 mRNA 表达 ($\bar{x} \pm s$)

分 组	mRNA
空白对照组	0.659 \pm 0.087
400 mg/L BSA 组	0.767 \pm 0.107
50 mg/L AGE-BSA 组	1.100 \pm 0.045 ^a
100 mg/L AGE-BSA 组	1.212 \pm 0.072 ^a
200 mg/L AGE-BSA 组	1.323 \pm 0.048 ^a
400 mg/L AGE-BSA 组	1.430 \pm 0.016 ^a

a 为 $P < 0.05$ 与空白对照组及牛血清白蛋白组比较。

2.2 相同浓度糖基化终末产物干预不同时间对 J774A. 1 基质金属蛋白酶诱导物 mRNA 表达的影响

J774A. 1 在空白组和 BSA 组干预 48 h 有 EMMPRN mRNA 表达 (图 2), BSA 组与空白组 EMMPRN 表达差异无显著性 ($P > 0.05$, 表 2); AGE-BSA (200 mg/L) 干预 12、24 及 48 h, 与 BSA 组和空白组比较 EMMPRN 表达显著增加, 并随 AGE-BSA 干预时间的增长而增加 ($P < 0.05$)。

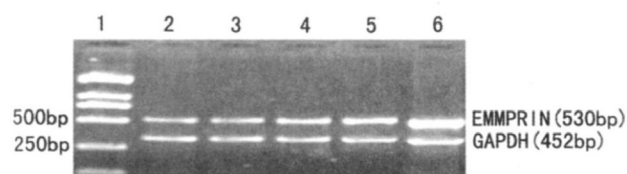


图 2 200 mg/L 糖基化终末产物干预 J774A. 1 不同时间基质金属蛋白酶诱导物 mRNA 表达 1 为 Marker, 2 为 DMEM, 3 为 BSA (200 mg/L), 4~6 分别为 AGE-BSA 12 h、24 h 和 48 h。

表 2 糖基化终末产物干预 J774A. 1 不同时间基质金属蛋白酶诱导物 mRNA 的表达 ($\bar{x} \pm s$)

分 组	作用时间	mRNA
空白对照组	48 h	0.897 \pm 0.021
200 mg/L BSA 组	48 h	0.941 \pm 0.028 ^b
200 mg/L AGE-BSA 组	12 h	1.103 \pm 0.016 ^a
	24 h	1.203 \pm 0.038 ^a
	48 h	1.341 \pm 0.037 ^a

a 为 $P < 0.05$ 与空白对照组及牛血清白蛋白组比较。

2.3 不同浓度糖基化终末产物对 J774A. 1 基质金属蛋白酶诱导物蛋白分泌的影响

J774A. 1 EMMPRN 蛋白在无血清的 DMEM 组已有分泌, 分别用浓度为 50、100、200 和 400 mg/L AGE-BSA 干预后, 发现 AGE-BSA 在浓度为 50 mg/L 时, EMMPRN 蛋白分泌水平即已升高, 并随 AGE-BSA 浓度增高, EMMPRN 蛋白分泌水平进一步提高, 400 mg/L 时达到最高峰 ($P < 0.05$), 各浓度组 EMMPRN 蛋白分泌水平均高于对应 BSA 组 ($P < 0.05$, 表 3)。

表 3 不同浓度糖基化终末产物对基质金属蛋白酶诱导物蛋白分泌的影响 ($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{g/L}$)

分 组	EMMPRN ($\mu\text{g/L}$)
空白组	2.45 \pm 0.29
50 mg/L BSA 组	3.11 \pm 0.28
100 mg/L BSA 组	7.54 \pm 0.26
200 mg/L BSA 组	9.39 \pm 0.32
400 mg/L BSA 组	10.28 \pm 0.63
50 mg/L AGE-BSA 组	10.69 \pm 0.28 ^a
100 mg/L AGE-BSA 组	13.02 \pm 0.73 ^a
200 mg/L AGE-BSA 组	17.58 \pm 0.51 ^a
400 mg/L AGE-BSA 组	19.42 \pm 0.55 ^{ab}

a 为 $P < 0.05$ 与各自牛血清白蛋白组比较; b 为 $P < 0.05$ 与 50、100 和 200 mg/L 糖基化终末产物组比较。

2.4 相同浓度糖基化终末产物干预 J774A. 1 不同时间对基质金属蛋白酶诱导物蛋白分泌的影响

用浓度为 200 mg/L 的 AGE-BSA 干预 J774A. 1 10 min、12 h、24 h 和 48 h, 在干预 12 h 后 J774A. 1 EMMPRN 蛋白分泌水平即已升高, 但与干预 10 min 组差异无显著性 ($P > 0.05$), 干预 24 h 后 EMMPRN 蛋白分泌水平显著高于干预 10 min 组 ($P < 0.05$, 表 4)。并随干预时间延长, EMMPRN 蛋白分泌水平进一步提高, 至 48 h 仍维持在较高水平, 各时

间点 (10 min 除外) AGE-BSA 组 EMMPRN 蛋白分泌水平均显著高于对应 BSA 组及空白组 ($P < 0.05$)。

表 4 相同浓度糖基化终末产物干预 J774A.1 不同时间对基质金属蛋白酶诱导物蛋白分泌的影响 ($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{g/L}$)

分 组	10 min	12 h	24 h	48 h
空白组	2.62 \pm 0.39	4.24 \pm 0.21	5.66 \pm 0.25	6.46 \pm 0.30
BSA 组	2.93 \pm 0.30	5.98 \pm 0.35	6.97 \pm 0.29	7.48 \pm 0.31
AGE-BSA 组	3.54 \pm 0.58	8.64 \pm 0.38 ^c	10.72 \pm 0.23 ^{bc}	16.36 \pm 0.49 ^{bc}

b 为 $P < 0.05$ 和糖基化终末产物干预 10 min 组比较; c 为 $P < 0.05$ 和各自空白组及牛血清白蛋白组比较。

2.5 不同浓度糖基化终末产物对 J774A.1 上清中基质金属蛋白酶 9 活性的影响

J774A.1 在不含血清的空白组已有 MMP-9 分泌 (图 3), 其条带酶解量 ($\text{NT} \cdot \text{mm}^2$) 为 385.28 ± 6.59 。BSA (400 mg/L) 组干预 24 h 条带酶解量 ($\text{NT} \cdot \text{mm}^2$) 为 484.68 ± 6.89 。与 DMEM 组比较 MMP-9 活性差异无显著性; 50、100、200 及 400 mg/L AGE-BSA 干预 24 h, 其条带酶解量 ($\text{NT} \cdot \text{mm}^2$) 依次为 527.8 ± 10.51 、 591.36 ± 12.13 、 645.12 ± 6.52 、 743.68 ± 13.49 。与 BSA 组和空白组比较 MMP-9 活性显著增加, 并随 AGE-BSA 干预浓度增加而增加 ($P < 0.05$)。

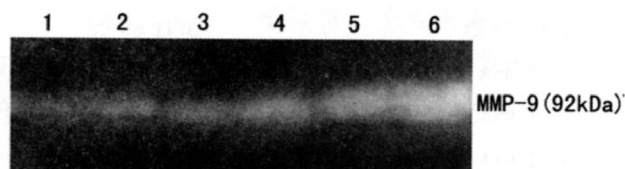


图 3 不同浓度糖基化终末产物干预 J774A.1 24 h 基质金属蛋白酶 9 活性的影响 1 为空白对照组, 2 为 BSA (200 mg/L), 3~7 为 AGE-BSA 50 mg/L、100 mg/L、200 mg/L 和 400 mg/L。

2.6 糖基化终末产物干预不同时间对 J774A.1 基质金属蛋白酶 9 活性的影响

J774A.1 在不含血清的空白组已有 MMP-9 的分泌 (图 4), 其条带酶解量 ($\text{NT} \cdot \text{mm}^2$) 为 60.13 ± 6.76 。BSA (200 mg/L) 组干预 48 h 条带酶解量 ($\text{NT} \cdot \text{mm}^2$) 为 70.22 ± 11.65 。与空白组比较 MMP-9 活性差异无显著性 ($P > 0.05$); AGE-BSA 200 mg/L 分别作用 12、24、48 h 后, 其条带酶解量 ($\text{NT} \cdot \text{mm}^2$) 依次为 114.72 ± 12.63 、 163.50 ± 14.53 、 206.53 ± 5.96 。与 BSA 组和 DMEM 组比较 MMP-9 活性显著增加 ($P < 0.05$), 并随 AGE-BSA 干预时间

的延长而增加 ($P < 0.05$)。

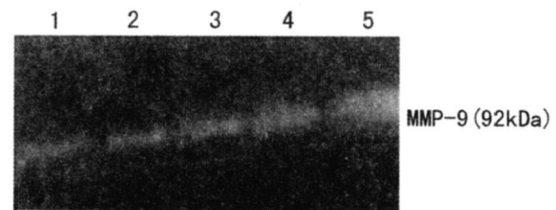


图 4 糖基化终末产物干预不同时间对小鼠巨噬细胞基质金属蛋白酶 9 活性的影响 1 为空白对照组, 2 为 BSA (200 mg/L), 48 h 3~5 分别为 AGE-BSA (200 mg/L) 12 h、24 h 和 48 h。

3 讨论

EMMPRN 是一种高度糖基化黏附蛋白, 可在人癌细胞和巨噬细胞中表达, 可存在于人、小鼠和兔的动脉粥样硬化斑块局部^[2]。EMMPRN 主要的生物学效应是作为 MMP 的上游诱导因子, 它能增加成纤维细胞、单核细胞^[3]、血管平滑肌细胞^[4] MMP 表达及活性, 参与胞外基质降解。Yoon 等^[5]发现 EMMPRN 在人颈动脉粥样硬化的损害中发挥重要的免疫反应性, 且 EMMPRN 和迁移的单核/巨噬细胞共同浸润在 As 的血管内膜和斑块中, 故推测 EMMPRN 可能在 As 斑块的稳定性中发挥着重要作用。研究证实 EMMPRN 可通过刺激 MMP-2、MMP-9 的合成和分泌参与类风湿性关节炎患者的关节、软骨和骨组织破坏。

有研究^[6]证明 MMP-9 参与糖尿病性 As 的病变形成与进展。在 As 病变中, MMP-9 主要由增生的血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cell, 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Ⅳ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。研究发现^[7-9], 不稳定斑块尤其是易发生破裂的斑块肩部区域 MMP-9 蛋白及活性明显增加, 较稳定斑块高 3~5 倍, 且这种 MMP-9 的增加主要来源于斑块内的单核/巨噬细胞。

本实验发现, J774A.1 在 AGE 未干预时已有 EMMPRN mRNA 表达, 上清中已有 EMMPRN 蛋白及 MMP-9 的分泌, 且随 AGE-BSA 干预浓度增加, 各组 J774A.1 EMMPRN mRNA 表达、蛋白分泌及上清中 MMP-9 活性相应增加; 用敏感浓度的 AGE-BSA 干预 J774A.1 不同时间点, 各组 EMMPRN mRNA 表达、蛋白分泌及上清中 MMP-9 活性也相应增加。证实 AGE 随浓度和时间增加而增加 J774A.

1 EMMPRN mRNA 表达、蛋白分泌及上清中 MMP-9 的活性,进而从体外试验角度证实 EMMPRN、MMP-9 参与糖尿病性 As 的病变形形成与进展。此与李永军等^[9]证明 AGE 可在体外促进巨噬细胞活化,增强巨噬细胞 MMP-9 活性的报道基本相一致。

但 AGE 通过什么样的机制使 J774A. 1 MMP-9 分泌增加尚不明确。MMP 的表达和活性受到多种细胞因子和其它介质的调节,如白介素-1 (interleukin-1, IL-1)、白介素-6 (interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、EMMPRN 等均可上调 MMP 的表达和活性。此外,胞外基质中的Ⅲ型胶原蛋白是长寿蛋白,易发生 AGE 介导的非酶交联,变性的Ⅲ型胶原可促进明胶酶的特异性降解。有研究报道 AGE 可促进高糖诱导巨噬细胞表达脂蛋白酯酶而促进 As 的病理进展^[10],并通过 AGE 受体 (receptor of advanced glycation end products, RAGE) 促进单核细胞分泌 TNF- α 和白介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 等多种炎性细胞因子及 MMP,最终诱发糖尿病 As 斑块的破裂。临床研究也提示,糖尿病患者体内 As 斑块局部的巨噬细胞增多,其 RAGE 表达及炎症反应均增强,可能通过环氧合酶-2 膜相关的前列腺素 E 合成酶 (cyclooxygenase-2/membrane associated prostaglandin E synthase, COX-2/mPGES-1) 信号通路诱导 As 斑块局部重要因子 MMP-2、MMP-9 的表达,造成斑块的不稳定性破裂^[11]。

因巨噬细胞上已被证实有 AGE 受体的存在,提示 AGE 对 J774A. 1 EMMPRN 的影响可能是通过 AGE 与其受体的作用完成的。Yuan 等^[12]发现 AGE 与相应受体的结合可介导受体承载的细胞内信号转导的启动,引起多种细胞因子 (如 IL-1、IL-6、TNF- α 等)、生长因子和粘附分子的表达增多。EMMPRN 作为一种粘附分子也可能包含在其中。细胞因子 IL-1、IL-6 粒细胞-巨噬细胞克隆刺激因子 (granulocyte-macrophage colony stimulating factor, GM-CSF) 可能诱导了 EMMPRN 表达^[12]。此外,翻译出来的 EMMPRN 蛋白大部分需经糖基化修饰,才具有组织特异性和不同的功能,高水平的 AGEs 长时间作用自然有利于蛋白的糖基化修饰,因此 AGE 也可能直接促进了 EMMPRN 的生成。

综上所述,本研究推测 AGE 在体外可能通过增加 EMMPRN 分泌而促进 MMP-9 分泌,这可能是糖尿病性 As 斑块不稳定及破裂形成与进展的机制之一。提示对 AGE 及 EMMPRN 干预可作为增加糖尿病性 As 斑块稳定性的新治疗靶点;但具体机制有待进一步研究。

[参考文献]

- [1] Yamagishi S, Matsui T, Nakamura K. Kinetics, role and therapeutic implications of endogenous soluble form of receptor for advanced glycation end products (sRAGE) in diabetes [J]. *Curr Drug Targets* 2007; **8** (10): 1138-143.
- [2] Liang L, Major T, Bocan T. Characterization of the promoter of human extracellular matrix metalloproteinase inducer (EMMPRN) [J]. *Gene* 2002; **282** (1-2): 75-86.
- [3] Yoon YW, Kwon HM, Hwang KC, et al. Upstream regulation of matrix metalloproteinase by EMMPRN: matrix metalloproteinase inducer in advanced atherosclerotic plaque [J]. *Atherosclerosis* 2005; **180** (1): 37-44.
- [4] Schmidt R, Bulmann A, Ungerer M, et al. Extracellular matrix metalloproteinase inducer regulates matrix metalloproteinase activity in cardiovascular cells: implications in acute myocardial infarction [J]. *Circulation* 2006; **113** (6): 834-841.
- [5] Yoon YW, Kwon HM, Hwang KC, et al. Upstream regulation of matrix metalloproteinase by EMMPRN: extracellular matrix metalloproteinase inducer in advanced atherosclerotic plaque [J]. *Atherosclerosis* 2005; **180** (1): 37-44.
- [6] 周一军, 张锦, 李莉, 等. 糖尿病患者动脉粥样硬化斑块内基质金属蛋白酶 2 和 9 与斑块稳定的关系 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2005; **13** (1): 69-72.
- [7] Jones CB, Sane DC, Herrington DM. Matrix metalloproteinases: a review of their structure and role in acute coronary syndrome [J]. *Cardiovasc Res* 2003; **59** (4): 812-813.
- [8] 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** (1): 10-13.
- [9] 于澄, 杨向红. 粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子对人大皮细胞基质金属蛋白酶分泌及活性的影响 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2004; **12** (5): 568-570.
- [10] 李永军, 刘政操, 杨向红, 等. 糖基化终末产物对巨噬细胞基质金属蛋白酶 9 活性的影响以及辛伐他汀的干预作用 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2006; **14** (9): 789-793.
- [11] Beauchamp MC, Michaud SE, Lill, et al. Advanced glycation end products potentiate the stimulatory effect of glucose on macrophage lipoprotein lipase expression [J]. *J Lipid Res* 2004; **45** (9): 1749-757.
- [12] Cipollone F, Iezzi A, Fazia M, et al. The receptor RAGE as a progression factor amplifying arachidonate-dependent inflammatory and proteolytic response in human atherosclerotic plaques: role of glycanic control [J]. *Circulation* 2003; **108** (9): 1070-077.
- [13] Yuan ZQ, Fekkan RI, Sun M, et al. Inhibition of JNK by cellular stress- and tumor necrosis factor alpha-induced AKT2 through activation of the NF kappa B pathway in human epithelial cells [J]. *Biol Chem* 2002; **277** (33): 29973-982.

(此文编辑 李小玲)