

噻唑烷二酮类药物干预动脉粥样硬化的研究进展

杨娜^{1,2}综述, 丁世芳¹审校

(1 广州军区武汉总医院心内科, 湖北省武汉市 430070 2 南方医科大学, 广东省广州市 510515)

[关键词] 噻唑烷二酮类药物; 动脉粥样硬化; 胰岛素抵抗; 过氧化体增殖物激活型受体

[摘要] 动脉粥样硬化是冠心病、心肌梗死等严重心血管疾病的共同病理生理基础。糖脂代谢紊乱、炎症在冠心病和经皮冠状动脉支架置入术后再狭窄的发生过程中发挥着重要作用, 其中的胰岛素抵抗是中心环节, 噻唑烷二酮类药物作为胰岛素增敏剂不仅用于 2 型糖尿病的临床治疗, 其抗炎、抗动脉粥样硬化作用亦受到了重视, 正逐渐用于临床动脉粥样硬化合并糖尿病患者的二级预防; 并可以靶向升高血清脂联素水平作为经皮冠状动脉支架置入术后再狭窄预防用药。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

动脉粥样硬化 (atherosclerosis As) 是严重危害人类健康的常见病、多发病, 是冠心病、心肌梗死和脑梗死等心脑血管事件发病的共同病理基础。As 时全身动脉均可受累, 可同时累及冠状动脉、颈动脉及其它动脉。冠心病、心肌梗死是 As 的严重心血管事件。

噻唑烷二酮类药物 (Thiazolidinediones TZD) 是过氧化体增殖物激活型受体- γ (peroxisome proliferator-activated receptor- γ , PPAR- γ) 的激动剂, 激活脂肪和肌肉组织中的 PPAR- γ 通过葡萄糖转运蛋白和脂肪酸的上调机制, 直接改善胰岛素抵抗 (insulin resistance IR), 增加脂肪和肌肉组织的葡萄糖摄取, 产生降血糖作用。最近发现 PPAR- γ 也存在于血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cells VSMC)、巨噬泡沫细胞 (macrophage foam cells MFC) 和血管内皮细胞 (endothelial cells EC) 这些都是介导 As 的关键细胞^[1], 细胞的 PPAR- γ 影响 As 的进程。现就 TZD 经直接激活血管系统和 (或) 其他 As 有关 TZD 对 As 病理特点的影响做一综述。

1 噻唑烷二酮类药物药理学特征及作用机制

过氧化体增殖物激活型受体是一类由配体激活的核转录因子, 属于受体超家族成员^[2], 最早由 Issenman 等^[3]从小鼠肝脏克隆得到。目前已发现有 PPAR- α 、PPAR- β 、PPAR- γ 3 种亚型, 其中 PPAR- α 在肝细胞、心肌细胞、肠细胞及肾近曲小管细胞高水平表达, PPAR- β 在多种组织中表达, PPAR- γ 在脂肪组织、单核和 (或) 巨噬细胞、心肌细胞及血管平滑肌细胞等部位表达。TZD 作为人工合成的 PPAR- γ 激动剂, 为一类具有 2,4-二酮噻唑烷结构的化合物, 可增强胰岛素敏感性, 为临床治疗 2 型糖尿病 (type-2 diabetes T2DM) 患者的

新药, 包括曲格列酮、吡格列酮、罗格列酮和希格列酮等。目前, 曲格列酮因发生严重的肝脏毒性事件已被停用, 临床应用的主要是罗格列酮和吡格列酮。

已有研究表明, TZD 的主要作用机制是激活靶组织中的 PPAR- γ 启动下游基因的转录。通常 PPAR- γ 与维甲酸 X 受体 (retinoic acid X receptor RXR) 形成异二聚体, 并与靶基因启动子区的 PPAR 反应元件 (PPRE) 结合, 在无配体情况下募集共抑制子而产生转录抑制作用; 当有配体 (TZD) 存在时, 配基与组织中 PPAR- γ 结合, 使 PPAR- γ 与 RXR 形成的异二聚体构型发生改变, 从而抑制子解离, 募集共激活子, 使 PPAR- γ 由转录抑制型变为转录激活型以调控靶基因的转录^[4], 从而改善 IR, 促进靶组织肌肉、肝脏、脂肪组织中糖的转运及脂肪分解, 达到降低血糖的目的。由于不同的 TZD 与 PPAR- γ 的亲合力不同, 形成的 TZD-PPAR- γ 复合体的空间构型亦有差异, 导致募集不同的共激活子或共抑制子, 使其与靶基因的 PPRE 的结合出现差异, 从而表现为对各个靶组织作用效果的不同^[5]。

2 噻唑烷二酮类药物对动脉粥样硬化病变的干预作用

流行病学研究已证实 As 是一多危险因素疾病, 包括年龄、性别、血脂异常、高血压、吸烟和糖尿病等。各种心血管危险因素引起 EC 损伤和功能不全均参与 As 的形成。研究^[6]表明, TZD 在动物实验、体外实验以及临床研究发现其能通过降糖、降压、调脂、抗炎、抗氧化应激及对纤溶系统和血小板的影响发挥着保护心血管并延缓 As 病程的作用。

2.1 直接作用于血管细胞

在 PPAR- γ 及其配体几乎对所有与 As 病变有关的血管细胞均产生影响, 如 VSMC、EC、单核细胞或巨噬细胞等, 并在这些细胞中表达^[7], 而且, 左心室 PPAR- γ 的表达水平明显高于主动脉和冠状动脉, 不同个体之间 PPAR- γ 的表达亦存在差异。在动脉壁上, 尤其是粥样硬化动脉壁的 EC、单核/巨噬细胞以及 VSMC 均有 PPAR- γ 的高表达。TZD 对血

[收稿日期] 2009-03-16 [修回日期] 2009-07-16

[作者简介] 杨娜, Email 为 yangna0100@163.com。通讯作者丁世芳, 主任医师, 教授, 硕士研究生导师, 研究方向心脏起搏与电生理, Email 为 DSFMID@Yahoo.com.cn

管的直接作用便是通过激活 PPAR- γ 实现的。

2.1.1 保护血管内皮细胞 As的早期常表现为血管 EC 的受损。TZD能调节体外培养的血管 EC 的生长和血管活性肽-C型钠尿肽的分泌,抑制内皮素的分泌,改善内皮功能,使血管扩张^[8]。曲格列酮可以减弱肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor- α , TNF- α)介导的内皮细胞 VCAM-1和 ICAM-1的表达,降低了 apoE缺乏小鼠单核/巨噬细胞向粥样硬化斑块的聚集。吡格列酮可以阻止 TNF- α 介导的人冠状动脉 EC 的凋亡、caspase-3的激活、Bcl-2的表达变化及脂质过氧化,从而减轻内皮受损,改善受损的内皮功能。对罗格列酮的研究发现,罗格列酮不仅可以减轻球囊造成的内膜损伤,还可以使小鼠骨髓来源的血管形成祖细胞向 EC 分化,并抑制向 VSMC 的分化,延缓了血管形成术后的再狭窄^[9,10]。

2.1.2 抑制血管平滑肌细胞生长、迁移 噻唑烷二酮类药物通过激活 PPAR- γ 后抑制成视网膜细胞瘤蛋白质磷酸化,使细胞周期停止在 DNA 合成前期(G_1)阶段,从而阻止 VSMC 生长,抗细胞增殖。TZD抑制生长因子诱导的细胞周期蛋白依赖激酶抑制物的下调,抑制生长因子诱导的细胞周期进化中所需物质合成,防止丝裂原诱导的蛋白酶降解作用^[11]。其抑制细胞迁移也包括抑制 ERK 和 MAPK 的磷酸化途径,从而在核水平减少基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase MMP)的产生来抑制单核细胞、VSMC 迁移^[12]。

基质金属蛋白酶的主要功能是通过消化细胞外基质,从而为 VSMC 迁移开辟途径。在 As 斑块、血管再狭窄处及动脉瘤组织均发现 MMP 的高表达;巨噬细胞、VSMC 也产生 MMP,以促进 As 形成^[13]。新近发现患有冠心病的 T2DM 患者其血清 MMP-9 水平增高, TZD 能显著降低 MMP-9 水平,也降低 TNF- α 水平。

体外细胞培养发现,加入 TZD 后可使 VSMC 中 PPAR- γ 在 mRNA 和蛋白水平表达增加,并可使 MMP-9 的 mRNA 表达水平和蛋白含量降低以及明胶酶的分解活性降低,从而抑制增殖的 VSMC 向内膜下迁移,发挥抗 As 作用。PPAR- γ 配基抑制了白细胞介素-1 β (IL-1 β)介导的 VSMC 的 IL-6 表达,抑制 VSMC 血管紧张素 1 受体(angiotensin ② type 1 receptor, AT R)的 mRNA 的表达及 AT R 蛋白水平,减少血管平滑肌对血管紧张素 ② (angiotensin, Ang ②)的反应,从而抑制血管收缩及平滑肌细胞增殖,抑制球囊损伤后新生内膜形成,保护血管功能。

2.1.3 抗炎 噻唑烷二酮类药物活化 PPAR- γ 后通过抑制 AP-1 介导的信号通路,抑制 EC 内皮素的合成;亦可通过影响 NF- κ B 信号途径,抑制巨噬细胞诱生型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, NOS)、MMP-9 及清道夫受体 A 的表达,还可抑制单核细胞 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 、NOS、MMP-9 和清道夫受体的表达^[14],降低局部粘着斑激酶的磷酸化,进而调抑单核细胞于早期 As 斑块形成处的聚集,从而达到抑制血管炎症、抑制 As 的形成和稳定 As 斑块的效果。亦有动物实验表明,在家兔 As 模型中,罗格列酮干预后促进了 APC-Axin-GSK3 β 复合物的形成,降低了胞内 β -catenin 和 cyclin-D1 蛋白水平,从而使由 VSMC 分化增殖而来的泡沫细

胞显著减少,且罗格列酮的抑增殖效应呈时间和浓度依赖性。这为罗格列酮作为指导临床早期 As 的预防用药打下了理论基础。

Moller^[15]在研究 PPAR- γ 抗炎作用的过程中,发现脂肪细胞能分泌一些具有生物活性的功能性蛋白质分子作为炎症反应的介质与标志,其中脂联素(adiponectin, APN)的抗炎作用可通过与 PPAR- γ 竞争诱导实现。Combs 等^[16]的研究也发现 PPAR- γ 基因突变所致的严重 IR 患者中 APN 水平为正常情况下的 1/5,提示脂肪细胞的 APN 表达和循环血中的 APN 水平可能是 PPAR- γ 介导的强化胰岛素敏感性的机制之一,APN 可能是体内 PPAR- γ 激活的生物标志。临床亦发现,在肥胖、IR、T2DM^[17]和高血压等与 As 相关疾病的患者中,血浆 APN 水平显著降低,而且低 APN 血症是冠心病的独立危险因素。

APN 基因也是 PPAR- γ 的靶基因, TZD 促进其合成的机制包括直接激活基因启动子以增加转录以及通过促进产生 APN 的脂肪细胞生成和选择性激活 PI-3K 通路间接地增加其合成。

2.1.4 抗氧化 氧化应激会导致细胞损伤、衰老和死亡。英国学者认为氧化应激可破坏血管 EC 对胰岛素的摄入,且与胰岛素受体活化不充分密切相关。Matsumoto 等^[18]研究链脲佐菌素诱导的糖尿病大鼠时发现:吡格列酮可以通过增加过氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)的活性、降低尼克酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸盐氧化酶[nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase, NAD(P)H I]活性,降低内皮素-1 水平来减少氧化应激,以改善内皮依赖性的血管舒张功能。

氧化改变还会赋予低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)颗粒导致 As 的特性,这可能是 As 过程中的一个关键初始事件,并且是一个可测量的危险因素。有证据表明 PPAR- γ 可能是泡沫细胞基因表达的重要调节者,氧化的 LDLC 通过激活 PPAR- γ 调节巨噬细胞基因表达。而且,PPAR- γ 促进巨噬细胞对氧化 LDLC 的摄取。因此,PPAR- γ 和氧化 LDLC 之间的相互作用可能在糖尿病患者的 As 发展中具有重要作用。

2.1.5 稳定斑块 发生急性冠状动脉综合征的重要原因为 As 斑块的破裂。动脉 EC 损伤, LDL 的氧化修饰、炎性细胞 MMP 的表达在斑块的形成及破裂中起重要作用。研究发现^[13],罗格列酮能抑制 MMP-9 的表达与功能活性,可以保持斑块稳定,阻止冠状动脉急性事件发生。

2.2 噻唑烷二酮类药物对动脉粥样硬化危险因素的干预作用

2.2.1 降血糖 糖尿病是心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)的发病率和死亡率升高的独立危险因素。As 是 CVD 增加的主要原因。高血糖症有助于加速糖尿病的血管损伤,前驱性糖尿病患者伴有损害性糖耐受异常也加速 As 的病程, T2DM 患者的 As 更广泛、更严重。而且糖尿病不仅为冠心病的独立危险因素,另有研究表明其血管并发症在糖尿病症状诊断前已存在,二者共同的炎症反应基础使

TZD作为新型糖尿病治疗药物在心血管疾病中的作用日益引起重视。新近研究表明: ERK和MAPK途径在血管细胞生长、迁移及血管内皮纤溶酶原激活物抑制剂(plasminogen activator inhibitor PAI-1)产生等方面起关键作用。糖尿病时,许多因素如高血糖症、Ang II 、胰岛素样生长因子1(Insulin-like growth factor-1, IGF-1)、牵张力作用等均可激活ERK和MAPK信号通路,被激活的ERK和MAPK通过对细胞核内作用促进细胞生长和迁移。在产生IR的人或动物的血管内其ERK和MAPK活性相对增加,As形成加快。而PPAR- γ 被激活后通过阻断ERK和MAPK的作用途径发挥其抗血管损伤效应。新的口服降糖药TZD主要通过提高组织对胰岛素的敏感性增加血糖吸收,而PPAR- γ 就是TZD发挥治疗糖尿病及其血管并发症效应的靶分子。有IR和T2DM的人或动物应用TZD后可改善高糖血症、高胰岛素血症及高甘油三酯血症等。该TZD通过以下机制提高胰岛素敏感性:刺激增加脂肪酸氧化和降低血浆游离脂肪酸水平的基因表达;增加APN的表达、合成及释放;刺激大脂肪细胞分化成更多的小脂肪细胞。胰岛素敏感性的提高使血糖在得到很好控制的前提下血浆胰岛素水平下降,避免了高胰岛素血症带来的不良作用。TZD不仅具有降低胰岛素水平改善心功能的作用,还通过减少肝脏内葡萄糖产生并阻止 β 细胞凋亡而延长胰腺 β 细胞功能。罗格列酮能减少糖尿病患者循环中PAI-1含量和降低hs-CRP水平,提高胰岛素促进葡萄糖摄取作用或通过某些直接作用而改善代谢、血管活性、减少炎症反应及血栓形成^[19],有效地阻止As的病理发展。

ADOPT研究结果显示:在新诊断的T2DM患者中,与格列本脲和二甲双胍相比,马来酸罗格列酮长期控制血糖的能力最强。TZD作为胰岛素增敏剂,是目前被评价的干预糖尿病前期的药物中效果最强的,且有保护 β 细胞功能,是临床T2DM治疗用新药。TZD类药物与磺脲类药物一起被推荐为继二甲双胍之后的二线口服降糖药。

2.2.2 调节脂代谢紊乱 不仅糖耐受减低时会出现IR,高脂血症、高密度脂蛋白降低、高甘油三酯血症及高血压时亦可出现IR,这些都是促进As形成的危险因素。

迄今为止公布的资料显示所有的TZD都能增加HDL。曲格列酮和吡格列酮可持续降低甘油三酯。吡格列酮和罗格列酮对脂质作用的差异还不清楚。非对照、非随机初步的临床研究提示吡格列酮有更持久的降低甘油三酯的作用。罗格列酮对甘油三酯影响很小,除非甘油三酯显著升高。

在防治组给予高脂肪喂养LDL受体缺陷的雄性鼠组服用曲格列酮、罗格列酮和WG7845后血管损伤均可以减少30%~40%。然而对LDL受体缺陷雌性鼠防治却无效。该现象可能受雌激素和妊娠素影响或与PPAR- γ 配体改变脂蛋白分布范围有关。将雌性鼠进行卵巢切除后再给予TZD干预的研究表明,该动物对以上药物作用反应与雄性鼠的实验结果非常相似,说明可能存在着性别上的差异。然而TZD对临床糖尿病患者的疗效研究没有揭示任何性别上的特异性差别,但需要提示的是,多数在该研究中注册的女性患者均处于更年期后。TZD作为纠正脂代谢紊乱用药是否

受年龄、性别影响尚需大量的临床资料证实,确切机制尚待研究。

2.2.3 降低血压 持续的高压状态加重了对血管EC的损伤作用,增加了发生冠心病、AMI和脑卒中的风险,故临床上对此类患者应采取更加积极有效的措施。动物实验研究发现,罗格列酮通过抑制Ang II 的合成,显著降低自发性高血压大鼠的血压;并下调由Ang II 所介导的肾小球系膜细胞的增殖和凋亡,从而保护和缓解高血压所致的肾损害,也减少了继发性肾性高血压的发生率。Sarafidis^[20]对20例伴有高血压的T2DM患者,给予罗格列酮4mg/d治疗26周,动态血压监测结果显示,患者不仅血糖和糖化血红蛋白显著降低,而且收缩压和舒张压也明显下降。推测认为TZD的降压作用可能与减轻IR有关。

2.2.4 其它 纤溶系统是人体内的一种抗血管内血栓形成的防御系统,其中最重要的是血管EC合成并释放的组织型纤溶酶原激活物(t-PA),t-PA可以激活纤溶酶原,使血栓溶解;PAI-1是血浆中t-PA的重要生物抑制剂,来源于EC、VSMC等,PAI-1能迅速与t-PA形成一种稳定的、无活性的复合物,使纤维蛋白降解减慢,促进血栓形成,对抑制纤溶有重要作用;两者体内的平衡,对冠心病患者冠状动脉内血栓的形成以及经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention PCI)术后再狭窄有重要影响。

伴或不伴糖尿病的冠心病患者体内存在不同程度纤溶活性的降低,这种高凝状态会促进血栓形成和再狭窄的发生。对于冠心病患者,在常规治疗基础上,加用罗格列酮能促进纤溶系统的激活,防止血栓的形成,有效防止支架术后再狭窄,特别是对于伴有糖尿病的冠心病患者。

3 对噻唑烷二酮类药物不良心血管反应的认识

3.1 水钠潴留、体重增加

国内外临床研究均证实,T2DM患者用胰岛素增敏剂TZD治疗,无论是罗格列酮还是吡格列酮,单独应用或与其它类降糖药联合应用,多数患者会有体重增加。目前研究发现TZD引起体质量增加的机制可能是TZD通过肾脏集合管PPAR- γ 依赖性钠通道,调节钠转运,减少尿钠分泌,诱发水钠潴留致细胞外液容量增加,外周组织水肿,体重增加。TZD诱发的水钠潴留已被动物实验证明^[21],用罗格列酮治疗PPAR- γ 受体敲除小鼠和未敲除小鼠,结果发现PPAR- γ 受体敲除的小鼠有抵抗罗格列酮诱导的体重增加和水肿作用。由于很多糖尿病患者存在无症状的心功能不全,当使用TZD药物时即可能出现体内液体潴留,而停药或使用利尿剂几天后可减轻症状,而且组织水肿、体质量增加常见于超重和肥胖患者,可通过调节饮食、适度体育锻炼得以避免^[22]。

Tang^[23]认为,目前尚无证据说明TZD诱导的水钠潴留会恶化心功能,TZD用于T2DM临床益处远大于健康风险,在监测血容量的同时可慎用于轻度心衰患者。

3.2 糖尿病患者的心血管事件

Nissen^[24]发表的Meta研究,称罗格列酮会大幅度提高患者心血管方面原因导致的心肌梗死的发生率和死亡率。

但 RECORD 研究中期分析显示罗格列酮、格列本脲和二甲双胍 3 组心血管事件的发生率无明显差异。

目前亦缺乏针对吡格列酮心血管效益/风险特定目的的前瞻性临床试验,因此也不能明确回答其是否增加慢性心力衰竭的发生率及其安全性同罗格列酮有无差异。

为最终确定罗格列酮、吡格列酮的心血管的安全性仍需要大规模的前瞻性临床研究。

4 结语

综上所述,TZD 作为胰岛素增敏剂,不仅被广泛应用于临床 T2DM 治疗,其心血管保护作用近些年来日益受到重视。TZD 通过多途径的直接或间接机制干预 As 的病变过程,应该作为临床 As 合并糖尿病患者的选择用药,但是并非所有 T2DM 患者都有 IR,糖尿病本身亦是冠心病和心力衰竭的独立危险因素,所以临床医师要综合考虑分析来选择 TZD 用药的适应症,长期使用对原有的基础疾病获益多少还需要大规模的临床循证医学证据来证实。

[参考文献]

- [1] Law RE, Goetze S, Xi XP, et al. Expression and function of PPAR- γ in rat and human vascular smooth muscle cells [J]. *Circulation*, 2000 **101** (11): 1311-1318.
- [2] Moore KJ, Rosen ED, Fitzgerald ML, et al. The role of PPAR- γ in differentiation and cholesterol uptake [J]. *Nat Med*, 2001 **7** (1): 41-47.
- [3] Issenmann I, Green S. Activation of a member of the steroid hormone receptor superfamily by peroxisome proliferators [J]. *Nature*, 1990 **347** (6294): 645-650.
- [4] Glass CK, Rosenfeld MG. The coregulator exchange in transcriptional functions of nuclear receptors [J]. *Genes Dev*, 2000 **14** (2): 121-141.
- [5] Camp HS, Li O, Wise SC, et al. Differential activation of peroxisome proliferator-activated receptor- γ by troglitazone and rosiglitazone [J]. *Diabetes*, 2000 **49** (4): 539-547.
- [6] Hetzel J, Balletshofer B, Rittig K, et al. Rapid Effects of rosiglitazone treatment on endothelial function and inflammatory biomarkers [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005 **25** (9): 1804-809.
- [7] Hsueh WA, Law RE. PPAR- γ and atherosclerosis: effects on cell growth and movement [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2001 **21** (12): 1891-895.
- [8] Liu HR, Tao L, Gao E, et al. Pro-inflammatory effects of hypercholesterolemia and anti-inflammatory effects of a peroxisome proliferator-activated receptor- γ (PPAR) agonist [J]. *Acad Emerg Med*, 2003 **10** (2): 558-559.
- [9] Kosuge H, Haraguchi G, Koga N, et al. Pioglitazone prevents acute and chronic cardiac allograft rejection [J]. *Circulation*, 2006 **113** (22): 2613-622.
- [10] Wang CH, Ciliberti N, Li SH, et al. Rosiglitazone facilitates angiogenic progenitor cell differentiation toward endothelial lineage: a new paradigm in glitazone pleiotropy [J]. *Circulation*, 2004 **109** (11): 1392-400.
- [11] Mars N, Kehrle B, Kohlhammer K, et al. PPAR-activators as anti-inflammatory mediators in human T lymphocytes: implications for atherosclerosis and transplantation-associated arteriosclerosis [J]. *Circ Res*, 2002 **90** (6): 703-710.
- [12] Ameshina S, Golpon H, Cool CD, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor- γ expression is decreased in pulmonary hypertension and affects endothelial cell growth [J]. *Circ Res*, 2003 **92** (10): 1162-169.
- [13] Mars N, Froehlich J, Sian LL, et al. Antidiabetic PPAR- γ activator rosiglitazone reduces MMP-9 levels in type-2 diabetic patients with coronary artery disease [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003 **23** (2): 283-288.
- [14] Ricote M, Huang JT, Welch JS, et al. The peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR- γ) as a regulator of monocyte/macrophage function [J]. *J Leukoc Biol*, 1999 **66** (5): 733.
- [15] Moller DE, Shimamura I, Sata M, et al. Role of adiponectin in preventing vascular stenosis: the missing link of adipovascular axis [J]. *J Biol Chem*, 2002 **277** (37): 487-491.
- [16] Yang W S, Jeng CY, Wu T J, et al. Synthetic peroxisome proliferator-activated receptor- γ agonist rosiglitazone increases plasma levels of adiponectin in type-2 diabetic patients [J]. *Diabetes Care*, 2002 **25** (2): 376-380.
- [17] 卢惠玲, 王宏伟, 张木勋, 等. 2 型糖尿病患者血浆脂连素和抵抗素水平的测定及意义 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2004 **12** (3): 336-338.
- [18] Matsumoto T, Noguchi E, Kobayashi T, et al. Mechanisms underlying the chronic pioglitazone treatment-induced improvement in the impaired endothelium-dependent relaxation seen in aortas from diabetic rats [J]. *Free Radic Biol Med*, 2007 **42** (7): 993-1007.
- [19] 彭扬, 王玉霞, 李慧, 等. 罗格列酮抑制高糖诱导的内皮细胞黏附作用 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2009 **17** (3): 185-187.
- [20] Sarafidis PA, LA saridis AN, Nilsson PM, et al. Ambulatory blood pressure reduction after rosiglitazone treatment in patients with type-2 diabetes and hypertension correlates with insulin sensitivity increase [J]. *Hypertens*, 2004 **22** (9): 1769-777.
- [21] 赵全明, 颜东, 宋爱丽, 等. 罗格列酮对 ApoE 基因敲除小鼠动脉粥样硬化的影响 [J]. *中华心血管病杂志*, 2005 **33** (5): 399-404.
- [22] Fonseca V. Effect of thiazolidinediones on body weight in patients with diabetes mellitus [J]. *Am J Med*, 2003 **115** (42): 295-298.
- [23] Tang WH. Thiazolidinediones cause heart failure: a critical review [J]. *Cleve Clin J Med*, 2006 **73** (4): 390-393.
- [24] Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes [J]. *N Engl J Med*, 2007 **356** (24): 2457-471.

(此文编辑 李玲玲)