

• 实验研究 •

[文章编号] 1007-3949(2009)17-12-0966-05

吡格列酮和非诺贝特在调节代谢综合征大鼠主动脉重构中的作用

罗玉梅¹, 姜德谦¹, 万新红², 刘显庆¹, 柴湘平¹, 郭洪波², 陈朝霞²

(1 中南大学湘雅医学院湘雅二医院心内科, 湖南省长沙市 410011;

2 广东省深圳市龙岗区人民医院心内科, 广东省深圳市 518172)

[关键词] 代谢综合征; 大鼠模型; 血管重构; 过氧化体增殖物激活型受体 α/γ

[摘要] 目的 探讨非诺贝特和吡格列酮对果糖饲养的代谢综合征大鼠主动脉重构的影响。方法 用高果糖饮食饲养 SD 大鼠构建代谢综合征大鼠模型, 分别单用非诺贝特或吡格列酮及二者合用干预。分析比较两种药物单用及合用干预后, 代谢综合征大鼠在主动脉形态结构上的差异。结果 非诺贝特和吡格列酮干预均可使代谢综合征大鼠主动脉内膜变平滑, 抑制中膜平滑肌细胞增殖, 使血管壁变薄; 吡格列酮干预还使代谢综合征大鼠主动脉中膜平滑肌细胞及弹力纤维排列更为整齐。合用吡格列酮和非诺贝特干预, 使主动脉结构更趋向于正常状态。结论 非诺贝特和吡格列酮干预均可抑制代谢综合征大鼠主动脉的病理性重构; 但单用非诺贝特作用不如单用吡格列酮明显; 合用非诺贝特和吡格列酮, 可通过不同的机制和作用靶点, 产生协同作用, 进一步改善及逆转代谢综合征状态下的血管重构, 降低发生心血管疾病的危险性。

[中图分类号] R541

[文献标识码] A

Effect of Fenofibrate and Pioglitazone on Regulation of Arteriae Aorta Remodeling in the Metabolic Syndrome Rats

LUO Yu-Mei¹, JIANG De-Qian¹, WAN Xin-Hong², LIU Xian-Qing¹, CHAI Xiang-Ping¹, GUO Hong-Bo², and CHEN Zhao-Xia²

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

[KEY WORDS] Metabolic Syndrome Rat Model Cardiovascular Remodeling Peroxisome Proliferator Activated Receptor- α/γ

[ABSTRACT] **Aim** To explore the effect of fenofibrate (Fen) and pioglitazone (Pio) on arteriae aorta remodeling in the fructose-induced metabolic syndrome (MS) Rats. **Methods** SD rats bred with high fructose fed to raise MS rats and Fen or Pio were used to intervene MS rats singly and jointly. The differences in arteriae aorta morphosis of MS rats were analyzed and compared among groups with different interventions. **Results** The arteriae aorta remodeling were amended in MS rats intervened by Fen and Pio. Relative to MS rats, rats intervened with Fen or Pio singly exhibited a more smoothing aortic tunica intima, less vascular media-smooth muscle proliferation, and thinner vascular wall. Pio-intervention even displayed a more regular array of media-smooth muscle cell and elastic fibers. Combination with fenofibrate and pioglitazone intervened MS rats which built a more normal arteriae aorta in morphosis. **Conclusions** Intervention with fenofibrate or pioglitazone singly can restrain arteriae aorta pathologic remodeling in MS rats. The effectiveness of pioglitazone is more significant than that of fenofibrate. Synergistic effect of fenofibrate and pioglitazone can further improve and even reverse the vascular remodeling in MS rats by different mechanisms and acting targets.

代谢综合征 (metabolic syndrome, MS) 群集了高血压、糖代谢异常、血脂紊乱等多种心血管疾病的危险因素, 这些危险因素的组合作用加剧了 MS 患者心血管的病理性重构, 进一步增加了心血管病的发病率

和死亡率^[1]。伴随 MS 的高血压患者其动脉功能明显受损^[2]。过氧化体增殖物激活型受体 α 和 γ (peroxisome proliferator activated receptor- α/γ , PPAR α/γ) 在 MS 的发生发展中起着重要的作用^[3]。PPAR α 激动剂非诺贝特 (fenofibrate, Fen) 和 PPAR γ 激动剂吡格列酮 (pioglitazone, Pio) 作为降脂和降糖药已广泛用于临床, 并被大量的临床研究证明具有良好调节糖脂代谢的作用, 可降低由动脉粥样硬化所致的心血管疾病的发病率和死亡率^[4-6]; 但这两种药物对于 MS 患者心血管重构的影响尚不清楚。本

[收稿日期] 2009-09-15 [修回日期] 2009-11-30

[基金项目] 深圳市科技基金重点资助项目 (200643)

[作者简介] 罗玉梅, 硕士, 副主任医师, 研究方向为代谢综合征与心血管疾病, Email为 yumei102000@163.com。通讯作者姜德谦, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为冠心病。万新红, 博士, 主任医师, 研究方向为高血压, Email为 wxinh@21cn.com。

研究用果糖喂养大鼠复制 MS 模型, 分别单用及合用 Fen 和 Pio 干预, 来探讨这两种药物对 MS 心血管重构的影响, 为降低 MS 患者心血管病发病率及死亡率提供实验依据。

1 材料和方法

1.1 药物、试剂及仪器

盐酸吡格列酮片由江苏恒瑞医药股份有限公司提供(规格: 每片 15 mg, 批号: 06042591); 非诺贝特胶囊(力平之)由法国利博福尼制药公司生产(规格: 每胶囊 200 mg 批号: 90449); D-果糖(D-Fructose)购自南京生兴生物技术有限公司(批号: S20050118); 普通标准饲料(碳水化合物 60%、脂肪 11%、蛋白质 29%)由中南大学湘雅医学院二医院动物实验室提供; 高果糖饲料(果糖 66%、脂肪 12%、蛋白质 22%)由中南大学湘雅医学院二医院动物实验室配制。鼠尾动脉测压仪(HX-1型)由中南大学湘雅医学院循环生理学教研室研制; 雅培 AXSYM 高效能全自动化学发光免疫分析仪系美国产品; 日立 7600-020 全自动生化分析仪系日本产品; 血糖试纸及快速血糖仪系美国雅培公司产品; 胰岛素放免试剂盒购自中国原子能研究所; 病理图像分析仪系北航病理图像分析系统。

1.2 代谢综合征大鼠模型制备及分组

鼠龄 8 周、体重 150~180 g 雄性 SD 大鼠 60 只[中南大学实验动物学部提供, 合格证号: SCXK(湘)2006-0002 实验环境设施合格证号: 医动字第 20-001 号], 分笼饲养在控制室温 23℃ 的动物房中, 每日保持 12 h 光照。普通饲料适应性喂养 1 周后, 用 SPSS 13.0 统计软件按大鼠体重分层随机抽出 10 只为正常对照组($n=10$), 用普通标准饲料喂养; 其余 50 只为 MS 组($n=50$), 用高果糖饲料喂养 10 周, 参考 Nakagawa 等^[7]方法建立 MS 动物模型。收缩压 >140 mmHg 存在胰岛素抵抗[胰岛素敏感指数(insulin sensitivity index, ISI) <-6.5]、高甘油三酯血症[甘油三酯(triglyceride, TG) >0.8 mmol/L] 为 MS 合格大鼠。造模过程中对照组死亡 2 只, MS 组死亡 3 只, 有 3 只不符合 MS 标准被剔除。

1.3 药物干预

将 MS 组大鼠($n=44$)用 SPSS 13.0 统计软件均衡随机分成 4 组: 模型对照组($n=11$)、非诺贝特组($n=11$)、吡格列酮组($n=11$)、非诺贝特 + 吡格列酮组($n=11$)。正常对照组大鼠用常规饲料喂养, 模型对照组用高果糖饮食加安慰剂, 非诺贝特

组、吡格列酮组用果糖饮食分别加 Fen 30 mg/(kg·d)、Pio 3 mg/(kg·d), 非诺贝特 + 吡格列酮组用高果糖饮食加 Fen 30 mg/(kg·d) 和 Pio 3 mg/(kg·d) 灌胃, 每天 1 次。干预 4 周, 于末次给药后禁食 12 h 股动脉放血处死动物, 取主动脉用福尔马林固定待病理检测。

1.4 血管组织形态学检查

石蜡切片, 苏木精染色 10 min, 伊红复染 5 min, 酒精梯度脱水干燥后透明震动计封片。显微镜下分析图像并摄像。

1.5 统计学处理

采用 SPSS 13.0 软件包进行统计学处理, 计量指标以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 计数指标以百分数表示。组间均数比较采用 One-Way ANOVA 检验。

2 结果

2.1 代谢综合征大鼠成模情况

于造模第 4 周开始, MS 组收缩压(systolic blood pressure, SBP)、血清 TG、胆固醇(cholesterol, CHO)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)、游离脂肪酸(free fatty acid, FFA)水平较对照组升高, ISI 低于正常对照组; 于第 8 周开始, MS 组体重低于正常对照组, 空腹胰岛素(fast insulin, FINS)水平高于正常对照组, 这种趋势一直持续到第 10 周末; 两组间空腹血糖(fasting blood sugar, FBS)水平在第 10 周末显示统计学差别, 但均在正常范围内。干预前收缩压、空腹血糖、FINS、ISI 及血脂代谢变化见表 1。与正常对照组相比较, MS 组血管内膜呈不均一增厚, 结构紊乱, 平滑肌细胞向内膜增殖, 内弹力膜有不同程度破坏、断裂, 中膜弹力纤维增厚, 结构紊乱, 平滑肌细胞增殖明显, 血管管壁明显增厚(图 1)。干预过程中, 模型对照组和非诺贝特 + 吡格列酮组大鼠各死亡 1 只, 非诺贝特组死亡 3 只, 共有 47 只大鼠的试验数据进入统计分析。

2.2 吡格列酮和非诺贝特干预对代谢综合征大鼠血糖、胰岛素敏感性、血压、血脂及体重的影响

干预 4 周后, 模型对照组大鼠 FBS、SBP、TG、CHO、LDLC 水平持续增高, 显著高于正常对照组(P 均 <0.01), 而 ISI 降低, 显著低于正常对照组(P <0.01); 而正常对照组大鼠体重持续增加, 重于其它组(P 均 <0.01)。吡格列酮干预可降低 MS 大鼠 FBS、FINS、SBP 水平, 升高 ISI 且轻度降低 MS 大鼠

血清 CHO、LDLC、FFA 水平,抑制 TG 增高及 HDLC 降低,干预后 FBS、FNS 和 ISI 与正常对照组大鼠间差异不显著 ($P > 0.05$)。非诺贝特干预可降低 FNS 水平,对 FBS、ISI 及血压影响不明显,且能显著降低 MS 大鼠血清 TG 和升高 HDLC 水平,轻度降低血清 LDLC、FFA 水平。吡格列酮 + 非诺贝特干预使 MS 大鼠 ISI、HDLC 水平进一步升高, TG 降低更明显,对 FBS、FNS、ISI 及血压的作用与吡格列酮类似 (表 2)。

表 1 干预前代谢综合征组与对照组间收缩压、空腹血糖、空腹胰岛素、ISI 及血脂水平对比

项目	正常对照组 ($n=8$)	代谢综合征组 ($n=39$)
体重 (g)	350 ± 44	296 ± 26 ^a
收缩压 (mmHg)	100 ± 12	159 ± 16 ^b
空腹血糖 (mmol/L)	3.58 ± 0.35	4.66 ± 0.27 ^a
甘油三酯 (mmol/L)	0.48 ± 0.08	1.03 ± 0.24 ^b
胆固醇 (mmol/L)	1.91 ± 0.26	2.68 ± 0.23 ^b
LDLC (mmol/L)	0.36 ± 0.05	0.81 ± 0.11 ^b
HDLC (mmol/L)	1.21 ± 0.15	1.43 ± 0.18 ^a
游离脂肪酸 (mmol/L)	0.46 ± 0.04	0.98 ± 0.11 ^b
空腹胰岛素 (μ mol/L)	128.0 ± 6.5	183.0 ± 14.6 ^a
ISI	-6.16 ± 0.11	-6.78 ± 0.24 ^a

a 为 $P < 0.05$, b 为 $P < 0.01$, 与正常对照组比较。

2.3 非诺贝特和吡格列酮干预对代谢综合征大鼠主动脉组织形态学的影响

HE 染色显示,正常对照组内膜均一,无增生,中膜层弹力纤维无增厚,排列有序,平滑肌细胞无增生,血管管壁无增厚。模型对照组血管内膜呈不均一增厚,结构紊乱,平滑肌细胞向内膜增殖,内弹力膜有不同程度破坏、断裂,中膜层弹力纤维增厚,结构紊乱,平滑肌细胞增殖明显,血管管壁明显增厚。

吡格列酮和非诺贝特干预后,内、中膜结构均较模型对照组明显改善,吡格列酮组、非诺贝特组及吡格列酮 + 非诺贝特组主动脉内膜均较模型对照组平滑均一,平滑肌细胞增殖明显减退;吡格列酮组和吡格列酮 + 非诺贝特组内中层弹力纤维结构完整有序;但非诺贝特组主动脉中膜结构仍较紊乱,厚度也较吡格列酮组和吡格列酮 + 非诺贝特组厚 (图 2)。

2.4 非诺贝特和吡格列酮干预对代谢综合征大鼠肝肾功能的影

饲养至 14 周,干预完毕时,模型对照组大鼠血清尿酸及谷草转氨酶 (aspartate aminotransferase, AST) 水平高于正常对照组大鼠。吡格列酮组尿酸水平稍下降,但与模型对照组无显著差异,其它干预组间亦未显示统计学差异。非诺贝特干预组 AST 水平升高,与模型对照组间存在统计学差异,但吡格列酮干预则使 AST 水平降低,且吡格列酮 + 非诺贝特干预组 AST 水平与模型对照组无显著差异。各组大鼠血清谷丙转氨酶 (alanine aminotransferase, ALT)、尿素氮、肌酐水平均无统计学差异 (表 3)。

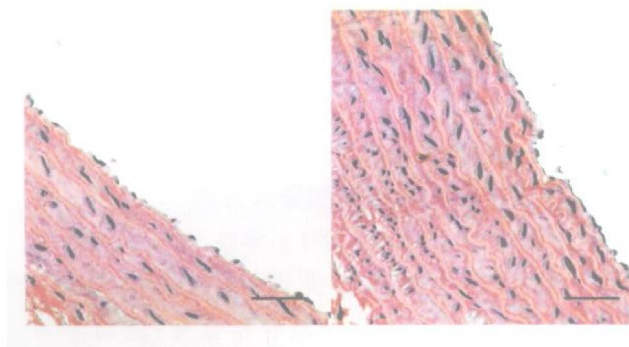


图 1 干预前对照组和代谢综合征组主动脉形态学对比 (HE 染色, $\times 200$) 图中标尺为 50 μ m; 左为正常对照组, 右为代谢综合征组。

表 2 非诺贝特和吡格列酮干预对代谢综合征大鼠血糖、血清空腹胰岛素及胰岛素敏感性的影响

项目	正常对照组	模型对照组	吡格列酮组	非诺贝特组	吡格列酮 + 非诺贝特组
空腹血糖 (mmol/L)	4.10 ± 0.14	6.60 ± 0.31 ^b	4.40 ± 0.23 ^d	6.50 ± 0.16 ^a	4.30 ± 0.25 ^d
空腹胰岛素 (μ mol/L)	119 ± 19	186 ± 24 ^b	125 ± 18 ^d	143 ± 20 ^{ad}	119 ± 28 ^d
ISI	-6.17 ± 0.22	-7.12 ± 0.32 ^b	-6.28 ± 0.24 ^d	-6.89 ± 0.14 ^b	-6.25 ± 0.28 ^c
收缩压 (mmHg)	101 ± 9	159 ± 15 ^b	128 ± 14 ^d	143 ± 6 ^a	124 ± 13 ^d
甘油三酯 (mmol/L)	0.43 ± 0.10	1.19 ± 0.20 ^b	0.92 ± 0.10 ^{bd}	0.56 ± 0.10 ^d	0.51 ± 0.10 ^d
胆固醇 (mmol/L)	1.77 ± 0.40	2.75 ± 0.30 ^b	1.98 ± 0.30 ^d	2.49 ± 0.60 ^b	1.82 ± 0.50 ^d
LDLd (mmol/L)	0.37 ± 0.05	0.92 ± 0.10 ^b	0.64 ± 0.04 ^{ac}	0.55 ± 0.06 ^{ad}	0.56 ± 0.08 ^{ac}
HDLD (mmol/L)	1.25 ± 0.05	1.28 ± 0.10	1.57 ± 0.10 ^{bc}	1.70 ± 0.08 ^{bc}	1.94 ± 0.14 ^{bd}
游离脂肪酸 (mmol/L)	0.68 ± 0.04	0.90 ± 0.10 ^b	0.59 ± 0.03 ^c	0.66 ± 0.02 ^c	0.64 ± 0.05 ^c
体重 (g)	400 ± 26	328 ± 32 ^b	333 ± 26 ^b	320 ± 21 ^b	323 ± 12 ^b

a 为 $P < 0.05$, b 为 $P < 0.01$, 与正常对照组比较; c 为 $P < 0.05$, d 为 $P < 0.01$, 与模型对照组比较。

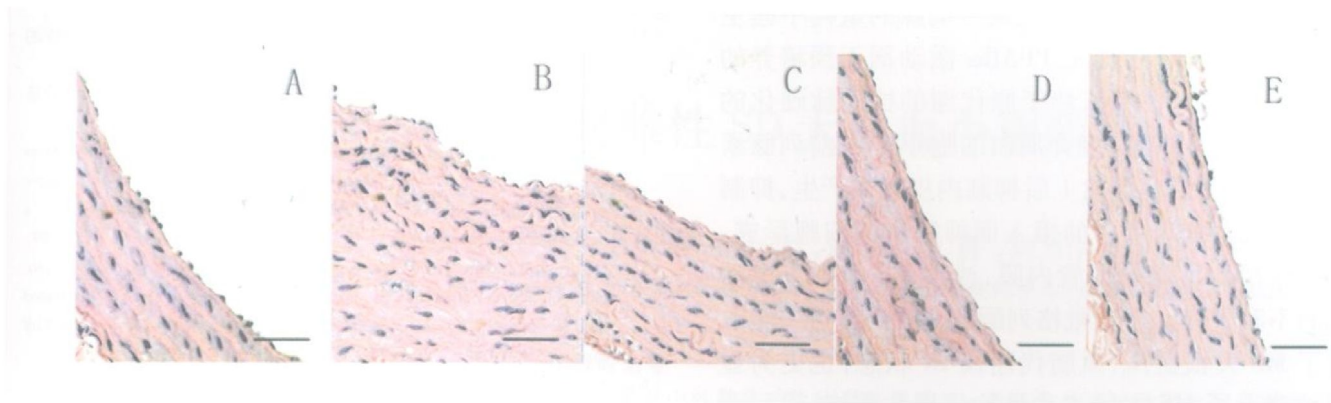


图 2 非诺贝特和吡格列酮干预后代谢综合征大鼠主动脉组织形态学改变 (HE 染色, $\times 200$) 图中标尺为 50 μm , A 为正常对照组, B 为模型对照组, C 为非诺贝特组, D 为吡格列酮组, E 为非诺贝特 + 吡格列酮组。

表 3 非诺贝特和吡格列酮干预对代谢综合征大鼠肝肾功能的影响

组别	谷丙转氨酶 (U/L)	谷草转氨酶 (U/L)	尿素氮 (mmol/L)	肌酐 ($\mu\text{mol/L}$)	尿酸 ($\mu\text{mol/L}$)
正常对照组	61.4 \pm 12.5	178.2 \pm 25.0	9.36 \pm 0.54	241.3 \pm 72.3	78.6 \pm 19.8
模型对照组	85.9 \pm 10.3	252.9 \pm 25.3 ^a	8.40 \pm 2.30	286.3 \pm 62.3	133.2 \pm 21.4 ^b
吡格列酮组	62.8 \pm 5.7	206.7 \pm 34.8	7.12 \pm 1.27	207.6 \pm 68.7	112.5 \pm 22.7 ^b
非诺贝特组	81.4 \pm 8.2	284.3 \pm 35.2 ^{ac}	8.10 \pm 1.46	245.2 \pm 46.6	149.2 \pm 19.7 ^b
吡格列酮 + 非诺贝特组	67.5 \pm 12.1	253.9 \pm 21.9	10.80 \pm 1.48 ^c	212.0 \pm 61.3	143.6 \pm 25.2 ^b

a 为 $P < 0.05$, b 为 $P < 0.01$, 与正常对照组比较; c 为 $P < 0.05$ 与模型对照组比较。

3 讨论

本研究显示,高果糖饮食喂养的大鼠不仅呈现高血压、胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) (FNS 升高、ISI 降低) 和脂代谢紊乱 (高 TG、CHO、LDLC、FFA 血症) 等 MS 的特征性改变,在主动脉形态学上也出现了病理性重构,与临床上 MS 病例有着共同的病理特征,与闫振成等^[8]的研究结果一致。但在本研究中,果糖喂养的大鼠体重低于正常对照组,并不显示中心性肥胖的特征。其原因考虑以下几方面: 高果糖饮食抑制大鼠的消化功能,对进食呈负反馈调节,进食量减少。④模型组大鼠出现了糖脂代谢紊乱和高血压,病理状态下机体组织合成障碍,体重增长受限。④模型组大鼠血糖高于对照组,尽管以人的血糖标准来衡量,尚属于正常范围,但可能导致大鼠血浆呈高渗状态而出现糖尿等情况,使大鼠体内脱水,从而减轻体重。尽管在体重上未达到代谢综合征的标准,但本模型已满足胰岛素抵抗、高血压、脂代谢紊乱等 MS 特征;可代表临床上具有类似特征的 MS 患者。在高血压、IR 和脂质代谢紊乱等危险因素共同作用下,导致血管内皮功能受损,加速动脉内膜损伤、增厚、炎症,形成中膜平滑肌细胞增生肥大及肌间纤维组织增生,血管壁增厚,结构紊乱等病理性重构改变^[9]。

正如 Sharabi 和 Peredo 等^[10-11]的研究结果所

示,我们的研究也发现,吡格列酮干预可降低 MS 大鼠 FBS、FNS 升高 ISI 显著降低 SBP、血清 FFA,轻度降低血清 TG、CHO、LDLC,升高 HDLC。提示用吡格列酮治疗可改善 MS 状态大鼠的 IR,调节血压血脂朝着有利于减轻动脉粥样硬化、减低心血管疾病危险性的方向发展。吡格列酮干预明显改善 MS 大鼠主动脉镜下的内膜和中膜结构,使内膜较模型对照组明显平滑、完整,中膜平滑肌细胞体积缩小,排列整齐,动脉壁的厚度显著变薄,弹力层结构有序,更为接近正常大鼠主动脉结构。吡格列酮干预产生这种作用的机制与其改善 IR、降低 FNS、降脂、降压等作用密切相关。Orasanu 等^[12]的研究发现,吡格列酮干预可通过调节 PPAR α 的模式而上调 I κ B 在肝脏表达,抑制黏附分子——血管细胞黏附分子 1 在内皮的表达,这一作用在抑制主动脉的重构中起重要作用。尽管有研究发现 PPAR γ 在粥样硬化斑块泡沫细胞表达丰富,可能参与动脉硬化的形成^[12],但在本研究中并未显示这种促动脉硬化作用。非诺贝特干预显著降低 MS 大鼠血清 TG 和升高 HDLC 水平,轻度降低血清 LDLC、FFA 水平,同时也降低其 FNS 浓度和 SBP。病理分析显示干预后 MS 大鼠主动脉壁的厚度变薄、内膜变平滑,但程度不如吡格列酮干预后改变明显,平滑肌及弹力层结构仍较紊乱。非诺贝特干预对于 MS 大鼠血脂代

谢和血压影响在改善 MS 大鼠主动脉的重构中起主要的作用。有研究发现, PPAR α 激动剂干预培养的血管细胞, 还存在不依赖于脂代谢的抗动脉硬化的作用^[13-14], 如抑制炎症介质白细胞介素 6、前列腺素的产生, 激活活化蛋白 1 后抑制内皮素 1 产生, 抑制氧化型低密度脂蛋白的摄入而抑制泡沫细胞形成, 这些作用均可保护血管内膜, 改善 MS 状态下主动脉的不利重构。合用吡格列酮和非诺贝特进一步改善了 MS 大鼠血压、血脂代谢及 IR 状态, 也更为显著地改善了 MS 大鼠主动脉的病理性重构, 提示两种药物合用对于降低 MS 状态下的心血管病发病率更为有效。

对于干预后 MS 大鼠肝肾功能的分析还显示, MS 大鼠血清尿酸及 AST 水平是升高的, 说明其肝肾功能已出现某种功能损害; 而吡格列酮的干预可降低 AST 水平, 提示可能存在保护肝功能的作用。该两种药物干预并未加重 MS 大鼠肝肾功能的损害, 说明吡格列酮和非诺贝特在 MS 状态下的应用是安全有效的。

4 结论

在不加重 MS 大鼠肝肾功能损害的情况下, 吡格列酮和非诺贝特干预均可明显抑制 MS 大鼠主动脉不利重构; 但单用非诺贝特作用不如单用吡格列酮明显。合用吡格列酮和非诺贝特, 可通过不同的机制和作用靶点, 产生协同作用, 进一步改善及逆转 MS 状态下的血管重构, 降低心血管病的危险性。

[参考文献]

- [1] Ramos F, Baglivo HP, Ramirez AJ, et al. The metabolic syndrome and related cardiovascular risk [J]. *Curr Hypertens Rep*, 2001, 3 (2): 100-

106

- [2] 郑建清, 周亦卿, 林金秀. 伴代谢综合征的高血压病患者动脉功能的变化 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2009, 17 (4): 315-317
- [3] 李东宝, 华琦. 过氧化体增殖物激活型受体基因变异与代谢综合征的相关性 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2007, 15 (1): 74-76
- [4] Domandy JA, Charbonnel B, Eckland DJA, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PRO active study (PROspective pioglitazone clinical trial in macrovascular events): a randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2005, 366 (9493): 1279-289.
- [5] Hanefeld M, Marx N, Pfeiffer 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.
- [6] Keech A, Simes RJ, Barter P, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2005, 366 (9493): 849-861.
- [7] Nakagawa T, Hu H, Zharkov S, et al. A causal role for uric acid in fructose-induced metabolic syndrome [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2006, 290 (3): 625-631.
- [8] 闫振成, 王利娟, 钟健, 等. 过氧化物酶体增殖物激活受体在代谢综合征大鼠血管重构和功能改变中的作用 [J]. *中华高血压杂志*, 2007, 15 (8): 645-650.
- [9] Rayssiguier Y, Gueux E, Nowacki W, et al. High fructose consumption combined with low dietary magnesium intake may increase the incidence of the metabolic syndrome by inducing inflammation [J]. *Magnesium Research*, 2006, 19 (4): 237-243.
- [10] Sharabi Y, Oron-Heman M, Kamari Y, et al. Effect of PPAR-gamma agonist on adiponectin levels in the metabolic syndrome: lessons from the high fructose fed rat model [J]. *Am J Hypertens*, 2007, 20 (2): 206-210.
- [11] Peredo HA, Mayer MA, Carranza A, et al. Pioglitazone and losartan modify hemodynamic and metabolic parameters and vascular prostanooids in fructose-overloaded rats [J]. *Clin Exp Hypertens*, 2008, 30 (2): 159-169.
- [12] Orasanu G, Zouzenkova O, Devchand PR, et al. The peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist pioglitazone represses inflammation in a peroxisome proliferator-activated receptor-alpha-dependent manner in vitro and in vivo in mice [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 52 (10): 869-881.
- [13] Vosper H, Khoudoli GA, Graham TL, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor agonists hyperlipidaemia and atherosclerosis [J]. *Pharmacol Ther*, 2002, 95 (1): 47-62.
- [14] Bishop-Bailey D. Peroxisome proliferator-activated receptors in the cardiovascular system [J]. *Br J Pharmacol*, 2000, 129 (5): 823-834.

(此文编辑 曾学清)