

非诺贝特对载脂蛋白 E 基因敲除小鼠 动脉组织 CXCL16 表达的影响

孙颖¹, 李敏¹, 王翠英¹, 秦明照², 常志文²

(1 首都医科大学附属北京友谊医院综合科, 北京市 100050)

2 首都医科大学附属北京同仁医院干部医疗科, 北京市 100730)

[关键词] 趋化因子; CXCL16 非诺贝特; 载脂蛋白 E 基因敲除; 小鼠

[摘要] 目的 趋化因子 CXCL16 可能在动脉粥样硬化形成中发挥重要作用, 本文探讨贝特类调脂药物非诺贝特对动脉 CXCL16 表达的影响。方法 研究对象采用载脂蛋白 E 基因敲除小鼠, 随机分为非诺贝特组及对照组, 非诺贝特干预 8 周后, 比较两组间血脂、血清 CXCL16 水平; 取小鼠主动脉采用医学图像分析系统测量动脉斑块大小, 免疫组织化学半定量分析主动脉弓 CXCL16 及 CXCR6 的蛋白表达, 实时 PCR 测定 CXCL16 mRNA。结果 非诺贝特组动脉硬化程度较对照组减轻, 斑块面积减小; 非诺贝特组主动脉弓 CXCL16 和 CXCR6 的平均光密度值减低; 非诺贝特组 CXCL16 mRNA 表达较对照组减低 (0.222 ± 0.189 比 1.00 ± 0.996 $P < 0.05$)。结论 非诺贝特可以改善载脂蛋白 E 基因敲除小鼠动脉粥样硬化形成, 降低 CXCL16 及其受体 CXCR6 的蛋白表达, 有效减低 CXCL16 mRNA 的表达, 并且该作用独立于其调脂作用。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Effects of Fenofibrate on CXCL16 Expression in ApoE Knockout Mice

SUN Ying¹, LIMin¹, WANG Cuiying¹, QIN Mingzhao², and CHANG Zhiwen²

(1 Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050 China; 2 Beijing Tong Ren Hospital, Capital Medical University, Beijing 100730 China)

[KEY WORDS] Chemokines CXCL16 Fenofibrate Apolipoprotein E Knockout Mice

[ABSTRACT] Aim CXCL16 can be a potential player in atherogenesis. To investigate the effects of Fenofibrate on atherosclerosis and CXCL16 expression. Methods ApoE knockout mice were divided into two groups depending on treating with fenofibrate or distilled water. After 8 weeks all mice were euthanized and ELISA was used to detect serum CXCL16 level. Aorta paraffin sections were performed with HE stain to observe and analyze atherosclerotic lesion. Expressions of CXCL16 and CXCR6 were detected by immunohistochemistry and analyzed by digital quantitative analysis software. Real-time PCR was used to quantify CXCL16 mRNA expression. Results The atherosclerotic lesion and the expression of CXCL16 and CXCR6 were alleviated in fenofibrate group than that in control. CXCL16 mRNA expression was significantly decreased in Fenofibrate group. Conclusion Fenofibrate attenuated atherosclerosis and down-regulated CXCL16 protein and mRNA expression in ApoE knockout mice, which were independent of its cholesterol-lowering effect.

CXCL16 是近年新发现的一个特殊的趋化因子, 其生物学功能多样, 不仅可以作为趋化因子, 募集 T 淋巴细胞到炎症部位, 诱导血管平滑肌细胞增殖; 还可作为粘附因子介导 T 细胞与内皮细胞粘附; 作为清道夫受体参与巨噬细胞吞噬氧化型低密度脂蛋白 (oxidized low density lipoprotein, ox-LDL)^[1-3]。而且, 多个研究表明, 循环中可溶性 CXCL16 水平与冠心病及急性冠脉综合征相关, 特别是

其可能是急性冠脉综合征有力的独立预测因子, 并与预后相关^[4-7], 因此 CXCL16 可能是潜在的致动脉粥样硬化 (atherosclerosis, As) 因子, 它促进脂质吞噬, 并作为趋化因子和粘附因子在多个环节参与 As 炎症反应。贝特类药物除调脂外还具有抗炎等调脂外的抗动脉硬化作用, 本研究采用 ApoE^{-/-} 小鼠 As 模型, 观察非诺贝特对 CXCL16 表达的影响。

1 材料与方法

1.1 动物及药物干预

雄性 8 周龄 C57BL/6 遗传背景 ApoE 基因敲除小鼠 25 只 (级别为 SPF/VAF, 购自于北京大学医学部实验动物学部) 于 24℃, 12/12 小时光照/黑暗交

[收稿日期] 2009-12-18 [修回日期] 2010-02-07

[作者简介] 通讯作者孙颖, 主治医师, 博士, 研究方向为动脉粥样硬化的发病机制, 联系方式电话为 010-63137595, E-mail 为 ysun15@yahoo.com.cn。李敏, 主任医师, 研究方向为老年心血管疾病。王翠英, 副主任医师, 研究方向为老年心血管疾病。

替实验环境饲养。适应环境 1 周后, 随机分为 2 组, 给予高脂饲料^[8]喂养 (21% 脂肪 + 0.15% 胆固醇, 不含胆酸钠; 购自于北京科奥协力饲料有限公司)。非诺贝特组 ($n = 13$) 给予非诺贝特灌胃, 将非诺贝特药粉溶于蒸馏水中, 制备成浓度 10 g/L 悬浮液备用, 给药前摇匀使用, 每日 100 mg/kg 体重 (法国利博福尼制药公司); 对照组 ($n = 12$) 每日给予等量蒸馏水灌胃。药物干预 8 周后处死获取血及主动脉标本, 在喂养过程中, 对照组死亡 1 只, 非诺贝特组死亡 5 只。

1.2 血脂测定

采血前禁食不禁水 12 h, 采用摘眼球法取血。全血静置后离心 (3 kr/min) 5 min, 分离出血清。应用全自动生化分析仪 (UnCelDxC 800 全自动生化分析仪; BECKMEN, 美国) 进行血脂水平测定, 包括: 总胆固醇 (total cholesterol TC), 高密度脂蛋白 (high density lipoprotein HDL) 和低密度脂蛋白 (low density lipoprotein LDL)。

1.3 主动脉标本的制备

小鼠麻醉处死后剖胸, 分离留取主动脉弓, 置于 10% 福尔马林中固定。主动脉弓部以下少许主动脉组织迅速放入液氮中冷冻。对照组 11 只小鼠由于两只取材不当余 9 只; 非诺贝特组 8 只。主动脉弓进行石蜡包埋, 连续切片, 厚度为 4 μ m, 备用。

1.4 动脉粥样硬化斑块大小测定

每根主动脉弓组织每隔 8 张切片取一张进行 HE 染色, 每个标本共取 3 张切片, 经图像采集系统采集显微镜下 ($\times 40$) 图像, 使用 Motic 6.0 数码医学图像分析系统分别测量动脉管腔面积和斑块面积, 计算得出斑块面积/管腔面积值。

1.5 免疫组织化学染色

主动脉弓组织切片脱蜡、入水, 加入相应一抗 (抗 CXCL16 抗体, 浓度 3 mg/L; AF503 R&D systems 美国; 抗 CXCR6 抗体, 浓度 1:50 sc-8527 Santa Cruz 美国), 阴性对照采用 PBS 溶液代替一抗, 4℃ 孵育过夜。次日冲洗后, 采用二步法免疫组织化学检测试剂盒 (PV 6003 中杉金桥公司 北京), 滴加兔抗山羊 IgG 抗体 HRP 多聚体, 室温孵育 30 min, 再次冲洗后, DAB 显色, HE 复染。

1.6 半定量分析主动脉弓 CXCL16 及 CXCR6 的表达

分别将各组小鼠主动脉弓标本 CXCL16、CXCR6 免疫组织化学染色切片在高倍镜 ($\times 400$) 下随机选取 16 个视野, 图像采集系统采集图像, 使用 Motic 6.0 数码医学图像分析系统进行分析, 以深褐

色为阳性, 测定平均光密度值 (mean optical density MOD)。

1.7 实时 PCR

各组分别取 5 根冻存的主动脉组织行实时定量聚合酶链反应 (quantitative RealTime polymerase chain reaction, RealTime PCR), 测定小鼠动脉 CXCL16 mRNA 表达。

1.8 统计学分析

采用 SPSS 11.5 软件包进行统计分析。计量资料应用均数 \pm 标准差表示。两组样本间采用独立样本 t 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义, $P < 0.01$ 为差异有非常统计学意义。

2 结果

2.1 体重及血脂水平比较

两组小鼠体重均较 8 周前有增加, 但两组体重比较差异无显著性 (结果未显示)。两组血脂水平比较, 非诺贝特组 TC、LDL 及 HDL 水平较对照组有所增高, 但差异无显著性。

表 1 非诺贝特组与对照组血脂水平比较 (mmol/L)

指 标	对照组 ($n = 9$)	非诺贝特组 ($n = 8$)	P 值
TC	27.75 \pm 10.81	34.02 \pm 10.22	0.769
LDL	22.16 \pm 9.87	24.37 \pm 6.86	0.995
HDL	7.47 \pm 1.58	8.96 \pm 1.09	0.400

2.2 血清 CXCL16 水平比较

给予高脂饲料喂养及药物干预 8 周后, ELISA 法检测小鼠血清 CXCL16 水平, 对照组为 118.98 \pm 8.94 ng/L, 非诺贝特组为 121.75 \pm 9.83 ng/L, 两组间差异无显著性 ($P = 0.639$)。

2.3 动脉粥样硬化病变情况比较

对照组 9 只小鼠主动脉均可见不同性质粥样硬化斑块形成 (其中 5 只形成纤维-粥样斑块), 并且病变程度重, 部分动脉管壁内膜可见有大面积纤维-粥样斑块形成, 管腔明显变窄, 斑块内可见胆固醇结晶的棱形裂隙及钙化 (图 1)。非诺贝特组动脉粥样硬化病变较对照组程度减轻, 2 只小鼠动脉管壁未见显著病变, 3 只小鼠动脉壁内膜可见局灶性脂斑病变形成 (图 1), 3 只小鼠形成纤维-粥样斑块。进一步测量主动脉管腔面积和斑块面积, 计算得出斑块面积/管腔面积值, 比较斑块面积与管腔面积的比值, 结果非诺贝特组较对照组明显减小, 差异有显

著性 ($P < 0.05$, 表 2)。

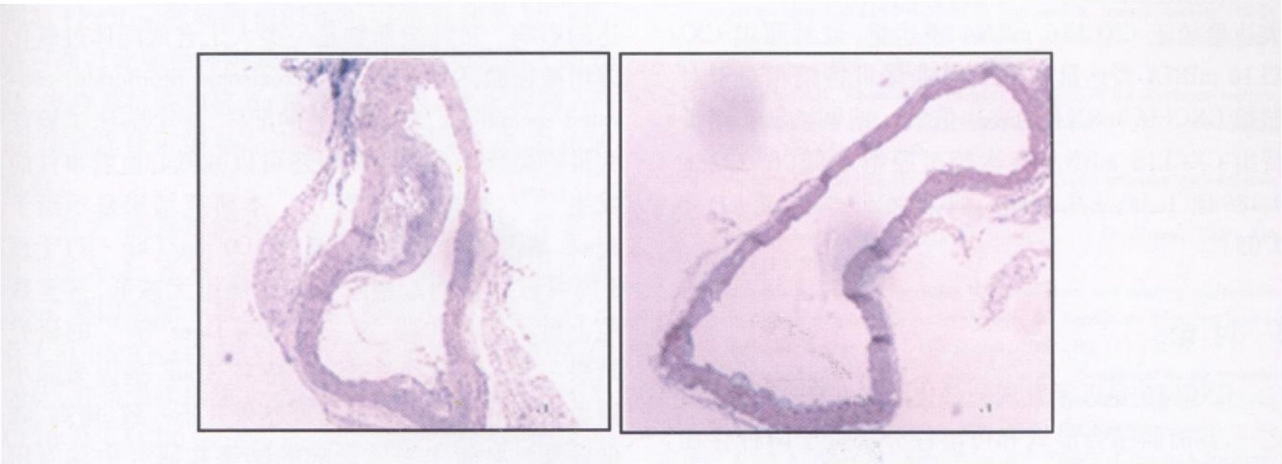


图 1 小鼠主动脉粥样硬化病变 (HE × 40) 左为对照组, 右为非诺贝特组。

表 2 非诺贝特组与对照组动脉粥样硬化斑块大小的比较

分 组	<i>n</i>	管腔面积 (μm^2)	斑块面积 (μm^2)	斑块面积 / 管腔面积
对照组	9	84550.67 ± 48250.25	32836.5 ± 23707.81	0.4241 ± 0.2654
非诺贝特	6	125517.7 ± 57835.38	19980.00 ± 20219.65	0.1677 ± 0.1450 ^a

a为 $P < 0.05$ 与对照组比较。

2.4 小鼠动脉组织 CXCL16及其受体 CXCR6表达情况

免疫组织化学染色可见两组小鼠主动脉弓 CXCL16及其受体 CXCR6表达呈阳性 (呈棕褐色颗粒, 图 2)。进一步采用医学图像数据分析软件分别测

定 CXCL16和 CXCR6的平均光密度值, 以棕褐色为阳性表达。结果显示非诺贝特组较对照组 CXCL16 (0.203 ± 0.029 比 0.286 ± 0.092) 及 CXCR6 (0.208 ± 0.040 比 0.249 ± 0.073) 平均光密度值均明显减低, 具有统计学意义 ($P < 0.05$)。

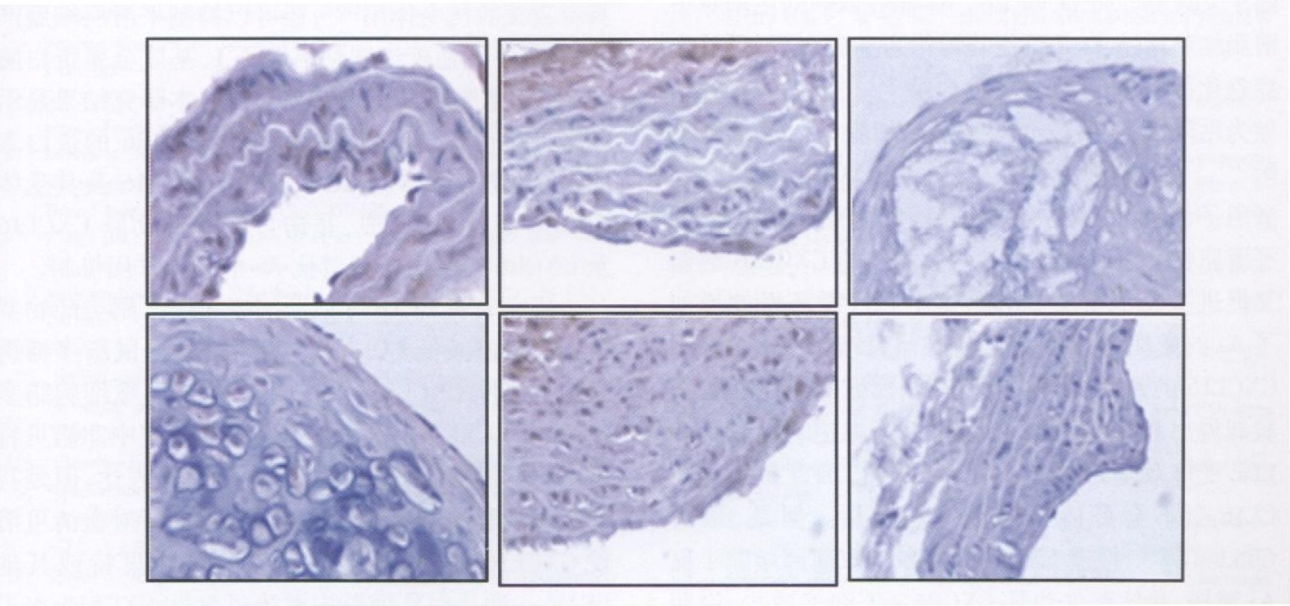


图 2 小鼠主动脉弓 CXCL16(上图)及小鼠主动脉组织 CXCR6(下图)免疫组织化学染色 (×400) 左为对照组, 中为非诺贝特组, 右为阴性对照组。

2.5 CXCL16 mRNA 表达比较

管家基因 GAPDH 作为内参,用 GAPDH mRNA 表达量校正 CXCL16 mRNA 表达量,以对照组 CXCL16 mRNA 表达量为 1,计算非诺贝特组相对于对照组 CXCL16 mRNA 的表达倍数。结果显示非诺贝特组 CXCL16 mRNA 表达较对照组减低 (0.222 ± 0.189 比 1.00 ± 0.996),具有统计学意义 ($P < 0.05$)。

3 讨论

CXCL16 是近年发现的趋化因子 CXC 家族成员之一,具有膜结合形式和可溶性分泌分子两种存在形式。本研究用抗小鼠 CXCL16 单克隆抗体行免疫组织化学染色结果显示,高脂饲料喂养 ApoE 基因敲除小鼠主 As 斑块处 CXCL16 及其受体 CXCR6 呈阳性表达,这与 Wuttge 等^[9]的研究结果一致。CXCL16 在人类颈动脉和冠状 As 斑块处也成阳性表达^[9,10],提示 CXCL16 可能参与 As 的病理过程。研究表明 CXCL16 可能参与了 As 病理过程的多个环节。首先, CXCL16 具有清道夫受体的功能,其可以结合内吞 ox-LDL,因此还被命名为结合磷脂酰丝氨酸和氧化脂蛋白的清道夫受体 (SR-PSOX)^[12]。第二, CXCL16 做为趋化因子发挥作用。CXCR6 是 CXCL16 唯一的受体, CXCL16 通过与其受体结合可以强烈趋化激活 T 淋巴细胞, CXCL16 可以诱导核因子 κB (nuclear factor κB , NF- κB) 依赖的主动脉平滑肌细胞增殖^[11]并可使其转化为炎症表型,释放炎症趋化因子和基质金属蛋白酶^[12]。最后, CXCL16 做为粘附因子,可以介导 T 淋巴细胞与内皮细胞粘附^[13]。T 细胞细胞因子 IFN- γ 是 CXCL16 的强大刺激因子,其可以诱导巨噬细胞、动脉硬化斑块^[9]及平滑肌细胞 CXCL16 表达^[14],增加的 CXCL16 继而又促进 T 细胞募集、粘附,这个恶性循环可能增加了 As 的炎症/免疫活性。上述研究结果似乎均提示 CXCL16 的致 As 作用,但是在基因敲除小鼠动物实验却得出相反结论, Aslanian^[15]等报道 CXCL16 和 LDL 受体双基因敲除小鼠 As 加重,因此提出 CXCL16 会不会可能具有保护性作用。但是,最近 Galkina 等^[16]报道 CXCR6 和 ApoE 双基因敲除小鼠 As 减轻,并伴有主动脉 CXCR6+ T 细胞减少,说明 CXCR6 对 AsT 淋巴细胞的募集及动脉局部免疫炎症反应有重要作用。这一结果提示我们 CXCL16 与其受体 CXCR6 之间相互作用可能才是致动脉硬化作用的关键。

本研究还观察了非诺贝特对 ApoE 基因敲除小鼠血脂水平、As 病变、CXCL16 及其受体 CXCR6 表达的影响。贝特类药物是一类人工合成配体过氧化物增殖物激活型受体 α (Peroxisome proliferator-activated receptor- α , PPAR- α) 的配体,多个临床试验证实贝特类药物在调脂同时还可以减低心血管事件的发生^[17-19],延缓 As 进程^[20]。本研究结果显示给予 ApoE 基因敲除小鼠非诺贝特 $100 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 干预 8 周可以后检测血脂水平较对照组无减低,甚至数值上显示有所升高,这一结果与 Duez 等^[21]的研究结果一致。事实上,非诺贝特对 ApoE 基因敲除小鼠血脂水平的影响目前研究结果并不一致,增高、降低以及对血脂水平无影响的结果在研究中均有出现^[22],这可能与动物实验给药剂量、给药方式及给药时间不同有关系。本研究中非诺贝特对血脂参数无影响,提示其对 ApoE 基因敲除小鼠 As 病变的影响以及对 CXCL16 及 CXCR6 表达的影响是独立于其降脂作用的。

本研究病理学结果显示非诺贝特干预 8 周 ApoE 基因敲除小鼠 As 病变程度较对照组减轻,部分动脉血管未见显著病变,进一步的斑块面积占管腔面积的比值也证实非诺贝特干预组小鼠主动脉 As 斑块较对照组明显减小,提示非诺贝特可以改善 ApoE 基因敲除小鼠的 As 病变。大量的临床实验及动物研究已经证实, PPAR- α 激动剂具有调脂外的抗 As 作用,其可以降低 CRP^[23], TNF- α 表达^[24,25]具有直接的抗炎作用^[26],还可以抑制平滑肌细胞产生 IL-6 下调血管细胞粘附因子 1,基质金属蛋白酶 9 及脂肪细胞组织因子表达^[27-29]。本研究结果显示非诺贝特可下调动脉 CXCL16 和 CXCR6 的蛋白表达,并下调 CXCL16 mRNA 表达, CXCL16 及其受体 CXCR6 参与 As 形成,非诺贝特下调动脉 CXCL16 及 CXCR6 表达可能是其抗 As 的又一作用机制。

研究表明 PPAR- γ 激动剂噻唑烷二酮类药物罗格列酮可以减低 LDL 受体基因缺陷小鼠脂多糖诱导的可溶性 CXCL16 水平,还可减低巨噬细胞脂多糖诱导的 CXCL16 蛋白表达。在本研究中非诺贝特可以下调动脉 CXCL16 蛋白及 mRNA 表达,但是我们没有观察到 PPAR- α 激动剂非诺贝特对血清可溶性 CXCL16 的影响,不同剂量的非诺贝特或其他 PPAR- α 激动剂是否影响血清可溶性 CXCL16 水平有待在今后的工作中进一步研究。NF- κB 对多种参与 As 的促炎因子、粘附因子、趋化因子和生长因子的表达起着关键性调控作用, Lehnke 等研究表明 NF- κB 的激活是人巨噬细胞 CXCL16 表达所必须

的,阿司匹林和 PPAR- γ 激动剂可以通过抑制 NF- κ B 信号途径,下调 CXCL16 表达^[5]。PPAR- α 激动剂与 PPAR- γ 激动剂相似也可以负性调节 NF- κ B,并可通过此途径抑制某些炎症因子及粘附因子的表达,发挥其抗炎和抗 A s 的作用^[30-31],因此抑制 NF- κ B 信号途径可能是非诺贝特下调 CXCL16 表达的机制。

总之,新发现的 CXC 家族成员 CXCL16 在多个环节参与 A s 形成,本研究发现非诺贝特可以改善 ApoE 基因敲除小鼠 A s 形成,降低 CXCL16 及其受体 CXCR6 的蛋白表达,有效减低 CXCL16 mRNA 的表达,并且该作用独立于其调脂作用,下调动脉 CXCL16 及 CXCR6 表达可能是非诺贝特抗 A s 的又一作用机制。

[参考文献]

- [1] Matloubian M, David A, Engel S, et al. A transmembrane CXC chemokine is a ligand for H V-coreceptor Bonzo [J]. *Nat Immunol* 2000 **1** (4): 298-304
- [2] Shimaoka T, Kume N, Minami M, et al. Molecular cloning of a novel scavenger receptor for oxidized low density lipoprotein SR-PSOX, on macrophages [J]. *J Biol Chem* 2000 **275** (52): 40 663-666
- [3] Shimaoka T, Nakayama T, Fukumoto N, et al. Cell surface-anchored SR-PSOX/CXC chemokine ligand 16 mediates firm adhesion of CXC chemokine receptor 6-expressing cells [J]. *J Leukoc Biol* 2004 **75** (2): 267-274
- [4] Mitsuoka H, Toyohara M, Kume N, et al. Circulating soluble SR-PSOX / CXCL16 as a biomarker for acute coronary syndrome -comparison with high-sensitivity C-reactive protein [J]. *J Atheroscler Thromb* 2009 **16** (5): 586-593
- [5] Lehrke M, Millington SC, Lefterova M, et al. CXCL16 is a marker of inflammation, atherosclerosis, and acute coronary syndromes in humans [J]. *J Am Coll Cardiol* 2007 **49** (4): 442-449
- [6] Jansson AM, Aukrust P, Ueland T, et al. Soluble CXCL16 predicts long-term mortality in acute coronary syndromes [J]. *Circulation* 2009 **119** 3 181-188
- [7] Sun Y, Chang Z, Zhang S. Increased serum CXCL16 level is a marker for acute coronary syndromes [J]. *Arch Med Res* 2008 **39** (3): 332-337
- [8] Kuzuya M, Nakamura K, Sasaki T, et al. Effect of MMP-2 deficiency on atherosclerotic lesion formation in apoE-deficient mice [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006 **26** (5): 1 120-125
- [9] Wutke DM, Zhou X, Shekine Y, et al. CXCL16/SR-PSOX is an interferon- γ -regulated chemokine and scavenger receptor expressed in atherosclerotic lesions [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004 **24** (4): 750-755
- [10] Minami M, Kume N, Shimaoka T, et al. Expression of SR-PSOX, a novel cell-surface scavenger receptor for phosphatidylserine and oxidized LDL in human atherosclerotic lesions [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001 **21** (11): 1 796-800
- [11] Chandrasekar B, Bysani S, Mummidi S. CXCL16 signals via G i phosphatidylinositol 3-kinase Akt I kappa B kinase and nuclear factor-kappa B and induces cell-cell adhesion and aortic smooth muscle cell proliferation [J]. *J Biol Chem* 2004 **279** (5): 3 188-196
- [12] Smith C, Halvorsen B, Otterdal K, et al. High levels and inflammatory effects of soluble CXC ligand 16 (CXCL16) in coronary artery disease down-regulatory effects of statins [J]. *Cardiovasc Res* 2008 **79** (1): 195-203
- [13] Shekine Y, Sirsj A. CXCL16/SR-PSOX--a friend or a foe in atherosclerosis [J]. *Atherosclerosis* 2008 **197** (2): 487-495
- [14] Wagsater D, Olofsson PS, Norgren L, et al. The chemokine and scavenger receptor CXCL16/SR-PSOX is expressed in human vascular smooth muscle cells and is induced by interferon gamma [J]. *Biochem Biophys Res Commun* 2004 **325** (4): 1 187-193
- [15] Askanian AM, Charo IF. Targeted disruption of the scavenger receptor and chemokine CXCL16 accelerates atherosclerosis [J]. *Circulation* 2006 **114** (6): 583-590
- [16] Galkina E, Hany BL, Ludwig A, et al. CXCR6 promotes atherosclerosis by supporting T-cell homing, interferon- γ production, and macrophage accumulation in the aortic wall [J]. *Circulation* 2007 **116** (16): 1 801-811
- [17] Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease: the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) study [J]. *Circulation* 2000 **102** (1): 21-27
- [18] Tenenbaum A, Motro M, Fisman EZ, et al. Bezafibrate for the secondary prevention of myocardial infarction in patients with metabolic syndrome [J]. *Arch Int Med* 2005 **165** (10): 1 154-160
- [19] 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** (9 500): 1 849-861
- [20] Sacks FM. The relative role of low-density lipoprotein cholesterol and high-density lipoprotein cholesterol in coronary artery disease: evidence from large-scale statin and fibrate trials [J]. *Am J Cardiol* 2001 **88** (12A): 14N-18N.
- [21] Duez H, Chao YS, Hernandez M, et al. Reduction of atherosclerosis by the peroxisome proliferator-activated receptor alpha agonist fenofibrate in mice [J]. *J Biol Chem* 2002 **277** (50): 48 051-057
- [22] Zadea S, Klemann R, Verschuren L, et al. Mouse models for atherosclerosis and pharmaceutical modifiers [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007 **27** (8): 1 706-721
- [23] Klemann R, Verschuren L, de Rooij BJ, et al. Evidence for anti-inflammatory activity of statins and PPARalpha activators in human C-reactive protein transgenic mice in vivo and in cultured human hepatocytes in vitro [J]. *Blood* 2004 **103** (11): 4 188-194
- [24] Koh KK, Ahn JY, Jin DK, et al. Comparative effects of statin and fibrate on nitric oxide bioactivity and matrix metalloproteinase in hyperlipidemia [J]. *Int J Cardiol* 2004 **97** (2): 239-244
- [25] 吴杰,赵水平,邓平,等. 非诺贝特对高胆固醇喂养兔主动脉斑块面积和肿瘤坏死因子 α 的影响 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2006 **14** (4): 313-316
- [26] Duval C, Chinetti G, Trottein F, et al. The role of PPARs in atherosclerosis [J]. *Trend Mol Med* 2002 **8** (9): 422-430
- [27] Shu H, Wong B, Zhou G, et al. Activation of PPARalpha or gamma reduces secretion of matrix metalloproteinase 9 but not interleukin 8 from human monocytic THP-1 cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun* 2000 **267** (1): 345-349
- [28] Neve BP, Corseaux D, Chinetti G, et al. PPARalpha agonists inhibit tissue factor expression in human monocytes and macrophages [J]. *Circulation* 2001 **103** (2): 207-212
- [29] 李洁琪,赵水平,吴杰. 非诺贝特抑制脂肪细胞组织因子表达 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2004 **12** (5): 565-567
- [30] Dragomir E, Tirco IM, Manduteanu I, et al. Aspirin and PPAR-alpha activators inhibit monocyte chemoattractant protein-1 expression induced by high glucose concentration in human endothelial cells [J]. *Vascul Pharmacol* 2006 **44** (6): 440-449
- [31] Kooistra T, Verschuren L, de Vries-vander Weij J, et al. Fenofibrate reduces atherogenesis in ApoE* 3/Leiden mice: evidence for multiple antiatherogenic effects besides lowering plasma cholesterol [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006 **26** (10): 2 322-330

(此文编辑 李玲玲)