

[文章编号] 1007-3949(2010)18-10-0765-05

• 实验研究 •

内脂素通过过氧化体增殖物激活型受体 γ 信号转导通路上调酰基辅酶 A: 胆固醇酰基转移酶 1 的表达

康 静, 成 蓓, 姜 蕾

(华中科技大学同济医学院附属协和医院高干科, 湖北省武汉市 430022)

[关键词] 内脂素; 过氧化体增殖物激活型受体 γ ; 酰基辅酶 A 胆固醇酰基转移酶 1; 泡沫细胞

[摘要] 目的 观察过氧化体增殖物激活型受体 γ 信号转导通路在内脂素调控人 THP-1 单核细胞源性巨噬细胞酰基辅酶 A: 胆固醇酰基转移酶 1 表达中的作用, 探讨内脂素诱导泡沫细胞形成的机制和途径。方法 THP-1 单核细胞诱导分化为巨噬细胞, 随机分组, 给予不同浓度的内脂素和过氧化体增殖物激活型受体 γ 激动剂罗格列酮进行干预, 分别运用油红 O 染色法观察细胞内脂滴形成情况, 逆转录聚合酶链反应法和免疫印迹法检测细胞过氧化体增殖物激活型受体 γ 和酰基辅酶 A: 胆固醇酰基转移酶 1 mRNA 和蛋白的表达, 酶荧光学法检测细胞内总胆固醇和游离胆固醇含量, 总胆固醇与游离胆固醇之差为胆固醇酯含量。结果 与对照组比较, 内脂素组细胞内脂滴形成增加, 过氧化体增殖物激活型受体 γ mRNA 和蛋白表达水平降低 ($P < 0.05$), 酰基辅酶 A: 胆固醇酰基转移酶 1 mRNA 和蛋白表达水平升高 ($P < 0.05$), 细胞内胆固醇酯含量升高 ($P < 0.05$); 随着内脂素浓度 (10^{-7} mol/L, 10^{-6} mol/L 和 10^{-5} mol/L) 升高, 过氧化体增殖物激活型受体 γ mRNA 和蛋白表达水平逐渐降低 (r 值分别为 -0.73 和 -0.83 , $P < 0.05$), 酰基辅酶 A: 胆固醇酰基转移酶 1 mRNA 和蛋白表达水平逐渐升高 (r 值分别为 0.91 和 0.72 , $P < 0.05$)。与内脂素组比较, 罗格列酮组酰基辅酶 A: 胆固醇酰基转移酶 1 mRNA 和蛋白表达水平降低 ($P < 0.05$), 细胞内胆固醇酯含量降低 ($P < 0.05$); 随着罗格列酮浓度 ($10 \mu\text{mol/L}$, $15 \mu\text{mol/L}$ 和 $20 \mu\text{mol/L}$) 升高, 酰基辅酶 A: 胆固醇酰基转移酶 1 mRNA 和蛋白表达水平逐渐降低 (r 值分别为 -0.69 和 -0.84 , $P < 0.05$)。结论 内脂素呈浓度依赖性下调 THP-1 单核细胞源性巨噬细胞过氧化体增殖物激活型受体 γ 的表达, 上调酰基辅酶 A: 胆固醇酰基转移酶 1 的表达, 而罗格列酮呈浓度依赖性抑制内脂素所诱导的上述效应。提示内脂素可能通过过氧化体增殖物激活型受体 γ 信号转导通路上调酰基辅酶 A: 胆固醇酰基转移酶 1 表达, 使细胞内胆固醇酯合成增加, 从而诱导泡沫细胞形成。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

Study on Up-Regulation of the Expression of Acyl-CoA: Cholesterol Acyltransferase 1 Induced by Visfatin via Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- γ Signal Transduction Pathway

KANG Jing, CHENG Bei, and JIANG Lei

(Department of Geriatrics, the Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei 430022, China)

[KEY WORDS] Visfatin; Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- γ ; Acyl-CoA: Cholesterol Acyltransferase 1; Foam Cell

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the role of peroxisome proliferator-activated receptor- γ (PPAR γ) signal transduction pathway in the up-regulation of the expressions of acyl-CoA: cholesterol acyltransferase 1 (ACAT1) and discuss the mechanism of macrophages-derived foam cell formation induced by visfatin. **Methods** THP-1 monocytes were induced into macrophages by 160 nmol/L phorbolmyristate acetate (PMA) for 48 h, then exposed to visfatin and PPAR γ activator rosiglitazone. The lipid droplet contents were observed by Oil red staining. The expressions of PPAR γ and ACAT1 mRNA and protein were determined by reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR) and Western blotting respectively. The contents of total cholesterol (TC) and free cholesterol (FC) were detected by enzyme fluorescence analysis. **Results** Compared with the control group, the lipid droplet contents were increased, the expressions of PPAR γ mRNA and protein were down-regulated, the expressions of ACAT1 mRNA and protein were up-regulated, and the contents of cholesterol ester (CE) were increased in visfatin groups. Compared with the visfatin group, the expressions of ACAT1 mRNA and protein were down-regulated in rosiglitazone groups. **Conclusion** The up-regulation of ACAT1 expression was induced by visfatin via PPAR γ signal transduction pathway, which induced foam cell formation.

[收稿日期] 2010-08-13 [修回日期] 2010-09-06

[基金项目] 国家自然科学基金 (30471921)

[作者简介] 康静, 博士, 主治医师, 研究方向为动脉粥样硬化发生机制, E-mail为 kangpj@sina.com。通讯作者成蓓, 教授, 主任医师, 博士研究生导师, 研究方向为动脉粥样硬化发生机制, E-mail为 chengbe81@yahoo.com。姜蕾, 博士研究生, 住院医师, 研究方向为动脉粥样硬化发生机制。

内脂素是由脂肪组织分泌的细胞因子,在巨噬细胞中高表达^[1]。研究发现,内脂素与缺氧、内皮功能紊乱、血管增生、炎症和易损斑块破裂等密切相关,从而促进动脉粥样硬化的发生与发展^[2]。泡沫细胞的形成是早期动脉粥样硬化的一个典型的病理特征,巨噬细胞胆固醇代谢稳态的失衡贯穿于泡沫细胞形成的整个过程。酰基辅酶 A:胆固醇酰基转移酶 1(ACAT1)是细胞内唯一催化游离胆固醇与长链脂肪酸酯化形成胆固醇酯(CE)的酶,而由 ACAT1合成的 CE的聚集是泡沫细胞形成的主要标志^[3]。过氧化物体增殖物激活型受体 γ (PPAR γ)能通过调控胆固醇代谢基因的表达而调节脂质稳态^[4],在抗动脉粥样硬化中发挥着重要作用^[5]。本研究以人 THP-1 单核细胞源性巨噬细胞为研究对象,观察 PPAR γ 信号转导通路在内脂素调控 THP-1 源性巨噬细胞 ACAT1 表达中的作用,探讨内脂素诱导泡沫细胞形成的机制和途径。

1 材料和方法

1.1 材料

THP-1 单核细胞株购自武汉大学典型培养物保藏中心,佛波酯、牛血清白蛋白(BSA)和辣根过氧化物酶(HRP)标记的羊抗兔二抗购自美国 Sigma 公司,胎牛血清和 RPMI 1640 培养基购自美国 Gibco 公司,氧化型低密度脂蛋白(ox-LDL)购自上海沪尚生物有限公司,兔抗人 PPAR γ 抗体购自美国 Bioworld 公司,兔抗人 ACAT1 抗体和罗格列酮购自美国 Cayman 公司,RT-PCR 逆转录试剂盒购自日本 Toyobo 公司,PCR 引物由上海英骏生物技术有限公司合成,ECL 试剂购自美国 Pierce 公司,人内脂素购自美国 Phoenix Pharmaceuticals 公司。

1.2 细胞培养及分组

THP-1 细胞按美国典型物培养中心的说明培养和传代。THP-1 细胞加入 160 nmol/L 佛波酯孵育 48 h 诱导分化为巨噬细胞后随机分组:对照组在培养液中加入 100 mg/L ox-LDL 孵育 24 h 内脂素组给予不同浓度的内脂素(10^{-7} mol/L、 10^{-6} mol/L 和 10^{-5} mol/L)预孵 2 h 后加入 100 mg/L ox-LDL 孵育 24 h 罗格列酮组给予 10^{-5} mol/L 内脂素预孵 2 h 后,加入不同浓度的罗格列酮(10 μ mol/L、15 μ mol/L 和 20 μ mol/L)及 100 mg/L ox-LDL 孵育 24 h。

1.3 油红 O 染色

称取 0.5 g 油红 O 粉溶解于 100 mL 98% 异丙

醇中,取 6 mL 加入蒸馏水稀释至 10 mL,静置 10 min 普通滤纸过滤。将培养皿中的细胞进行染色,弃培养基,PBS 漂洗后加入冰浴 4% 多聚甲醛固定 10~15 min 弃甲醛,加入稀释油红 O 染液,室温放置 10 min 苏木素染核 1 min PBS 冲洗,细胞保存于 PBS 中,置于显微镜下观察并拍照记录。

1.4 RT-PCR 检测 PPAR γ 和 ACAT1 mRNA 表达

收集各组细胞按试剂盒说明书提取总 RNA,取 1.5 μ g 总 RNA 逆转录合成 cDNA,再取 2.5 μ L 逆转录产物进行 PCR 循环。PPAR γ 引物序列:上游 5'-GCC TCC TTG ATG AAT AAA GAT GG-3',下游 5'-GCA ACT GGA AGA AGG GAA ATG -3',产物长度 489 bp。ACAT1 引物序列:上游 5'-CCA TAG AGC GAA GGA TTT GAGA-3',下游 5'-GGA TAA AGA GAA TGA GGA GGG C-3',产物长度 287 bp。 β -actin 引物序列:上游 5'-GTC CAC CGC AAA TGC TTC TA-3',下游 5'-TGC TGT CAC CTT CAC CGT TC-3',产物长度 249 bp。PCR 反应条件:95 $^{\circ}$ C 预变性 2 min,95 $^{\circ}$ C 变性 15 s,60 $^{\circ}$ C 退火 15 s,72 $^{\circ}$ C 延伸 45 s,40 次循环后,72 $^{\circ}$ C 末次延伸 10 min。反应结束后各取反应产物 2.5 μ L 进行 2% 琼脂糖凝胶电泳(含 1 mg/L 溴化乙锭),UVP 型凝胶图像分析系统摄图,将各组 PPAR γ 、ACAT1 分别与内参 β -actin 基因灰度值进行比较,二者的比值代表 PPAR γ 和 ACAT1 基因的表达水平。

1.5 免疫印迹法检测 PPAR γ 和 ACAT1 蛋白表达

收集各组细胞加入细胞裂解液提取总蛋白,并用 Bradford 法测定蛋白质浓度,用 9% SDS-PAGE 凝胶进行电泳分离,每孔的上样量为 50 μ g 然后转膜,封闭,加一抗、辣根过氧化物酶标记二抗,用 ECL 液进行荧光检测并显示于 X 光片上。结果用 Gelwork 图像分析软件进行分析,将各组 PPAR γ 、ACAT1 分别与内参 β -actin 的面积灰度值进行比较,二者的比值代表 PPAR γ 和 ACAT1 蛋白的表达水平。

1.6 细胞内胆固醇酯含量的测定

收集各组细胞用 PBS 漂洗 3 次,用超声破碎细胞,酶荧光法分别测定细胞内游离胆固醇(FC)和总胆固醇(TC)含量^[6]。TC 与 FC 之差为 CE 含量。CE 占 TC 的 50% 以上可界定为泡沫细胞形成。

1.7 统计学方法

以上实验均重复 3 次。用 SPSS12.0 软件进行统计学分析,检测结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 *t* 检验,多组间比较采用单因素方差分析,相关的浓度剂量效应关系采用直线相关分析。

2 结果

2.1 内脂素对 THP-1 源性巨噬细胞内脂滴的影响

THP-1 单核细胞加入氟波酯培养 48 h 后, 分化为巨噬细胞, 巨噬细胞与 100 mg/L ox-LDL 共同孵育 24 h 后, 细胞内形成脂质小滴, 油红 O 染色呈现

红色圆形颗粒状 (图 1A)。与对照组比较, 内脂素组细胞内脂质小滴的数量明显增加, 随着内脂素浓度的升高, 细胞内脂质小滴的数量逐渐增加 (图 1B、1C 和 1D)。

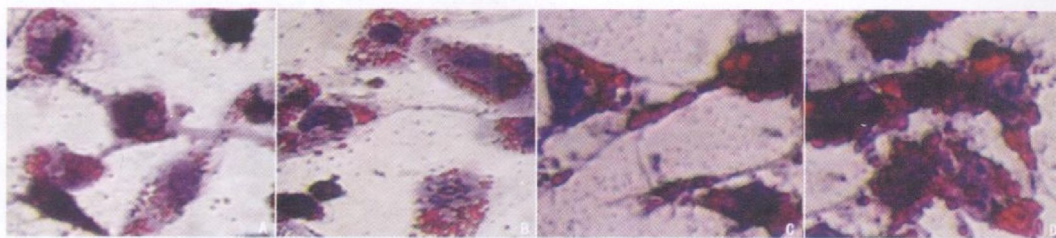


图 1 内脂素对 THP-1 源性巨噬细胞内脂滴形成的影响 ($\times 400$) A 为对照组, B-D 依次为 10^{-7} mol/L、 10^{-6} mol/L 和 10^{-5} mol/L 内脂素组。

2.2 内脂素对 THP-1 源性巨噬细胞 PPAR γ 和 ACAT1 mRNA 表达的影响

与对照组比较, 内脂素组 PPAR γ mRNA 的表达降低 ($P < 0.05$), ACAT1 mRNA 的表达升高 ($P < 0.05$)。直线相关分析显示, PPAR γ mRNA 表达水平与内脂素浓度呈显著负相关 ($r = -0.73$, $P < 0.05$), ACAT1 mRNA 表达水平与内脂素浓度呈显著正相关 ($r = 0.91$, $P < 0.05$; 表 1 和图 2)。

表 1. 内脂素对 THP-1 源性巨噬细胞 PPAR γ 和 ACAT1 mRNA 表达的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 3$)

分 组	PPAR γ mRNA	ACAT1 mRNA
对照组	3.29 \pm 0.07	0.61 \pm 0.02
10^{-7} mol/L 内脂素组	2.61 \pm 0.06 ^a	1.47 \pm 0.03 ^a
10^{-6} mol/L 内脂素组	1.01 \pm 0.03 ^a	2.56 \pm 0.05 ^a
10^{-5} mol/L 内脂素组	0.64 \pm 0.03 ^a	3.42 \pm 0.09 ^a

a 为 $P < 0.05$ 与对照组比较。

2.3 内脂素对 THP-1 源性巨噬细胞 PPAR γ 和 ACAT1 蛋白表达的影响

与对照组比较, 内脂素组 PPAR γ 蛋白表达降低 ($P < 0.05$), ACAT1 蛋白表达升高 ($P < 0.05$)。直线相关分析显示, PPAR γ 蛋白表达水平与内脂素浓度呈显著负相关 ($r = -0.83$, $P < 0.05$), ACAT1 蛋白表达水平与内脂素浓度呈显著正相关 ($r = 0.72$, $P < 0.05$; 表 2 和图 3)。

2.4 罗格列酮抑制内脂素诱导的 THP-1 源性巨噬细胞 ACAT1 mRNA 和蛋白表达

与 10^{-5} mol/L 内脂素组比较, 罗格列酮组

ACAT1 mRNA 和蛋白表达降低 ($P < 0.05$)。直线相关分析显示, ACAT1 mRNA 和蛋白表达水平与罗格列酮浓度呈显著负相关 (r 值分别为 -0.82 和 -0.96 , $P < 0.05$; 表 3 和图 4)。

表 2. 内脂素对 THP-1 源性巨噬细胞 PPAR γ 和 ACAT1 蛋白表达的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 3$)

分 组	PPAR γ 蛋白	ACAT1 蛋白
对照组	2.08 \pm 0.03	1.17 \pm 0.03
10^{-7} mol/L 内脂素组	1.87 \pm 0.04 ^a	1.51 \pm 0.02 ^a
10^{-6} mol/L 内脂素组	0.97 \pm 0.03 ^a	2.49 \pm 0.04 ^a
10^{-5} mol/L 内脂素组	0.44 \pm 0.02 ^a	2.93 \pm 0.07 ^a

a 为 $P < 0.05$ 与对照组比较。

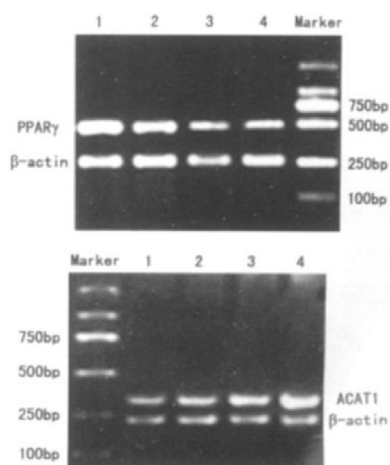


图 2 RT-PCR 检测内脂素组 PPAR γ 和 ACAT1 mRNA 表达 1 为对照组, 2-4 依次为 10^{-7} mol/L、 10^{-6} mol/L 和 10^{-5} mol/L 内脂素组。

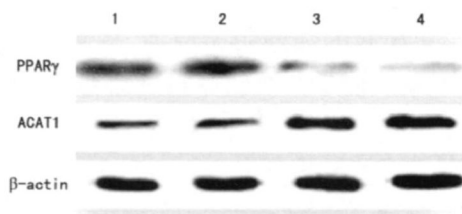


图 3 免疫印迹法检测 PPAR γ 和 ACAT1 蛋白表达 1 为对照组, 2-4 依次为 10^{-7} mol/L、 10^{-6} mol/L 和 10^{-5} mol/L 内脂素组。

表 3. 罗格列酮抑制内脂素诱导的 THP-1 源性巨噬细胞 ACAT1 mRNA 和蛋白表达 ($\bar{x} \pm s$, $n = 3$)

分 组	ACAT1 mRNA	ACAT1 蛋白
对照组	0.61 \pm 0.02	1.17 \pm 0.03
10^{-5} mol/L 内脂素组	3.42 \pm 0.09 ^a	2.93 \pm 0.07 ^a
10^{-5} mol/L 内脂素 + 10 μ mol/L 罗格列酮组	3.02 \pm 0.05 ^b	2.70 \pm 0.07 ^b
10^{-5} mol/L 内脂素 + 15 μ mol/L 罗格列酮组	2.15 \pm 0.06 ^b	1.63 \pm 0.03 ^b
10^{-5} mol/L 内脂素 + 20 μ mol/L 罗格列酮组	1.31 \pm 0.02 ^b	1.41 \pm 0.03 ^b

a 为 $P < 0.05$ 与对照组比较; b 为 $P < 0.05$ 与 10^{-5} mol/L 内脂素组比较。

2.5 罗格列酮抑制内脂素诱导的细胞内胆固醇酯合成增加

与对照组比较, 内脂素组细胞内 TC、FC 和 CE 含量增加 ($P < 0.05$), 随着内脂素浓度的升高, TC、

表 4. 酶荧光法检测细胞 TC、FC 和 CE 含量 ($\bar{x} \pm s$, $n = 3$ mg/g)

分 组	TC	FC	CE
对照组	18.8 \pm 2.7	10.2 \pm 1.7	8.6 \pm 0.6
10^{-7} mol/L 内脂素组	26.1 \pm 2.9 ^a	12.2 \pm 1.8 ^a	13.9 \pm 1.3 ^a
10^{-6} mol/L 内脂素组	44.7 \pm 3.4 ^a	18.3 \pm 2.4 ^a	26.4 \pm 2.2 ^a
10^{-5} mol/L 内脂素组	62.8 \pm 4.5 ^a	29.6 \pm 2.3 ^a	33.2 \pm 2.7 ^a
10^{-5} mol/L 内脂素 + 10 μ mol/L 罗格列酮组	54.1 \pm 4.1 ^b	24.6 \pm 2.1 ^b	29.5 \pm 3.1 ^b
10^{-5} mol/L 内脂素 + 15 μ mol/L 罗格列酮组	40.7 \pm 3.4 ^b	19.1 \pm 2.6 ^b	21.6 \pm 2.3 ^b
10^{-5} mol/L 内脂素 + 20 μ mol/L 罗格列酮组	22.3 \pm 2.4 ^b	11.7 \pm 1.5 ^b	10.6 \pm 0.7 ^b

a 为 $P < 0.05$ 与对照组比较; b 为 $P < 0.05$ 与 10^{-5} mol/L 内脂素组比较。

3 讨论

内脂素是由内脏脂肪细胞高表达的一种脂肪细胞因子, 与动脉粥样硬化的发生和发展过程密切相关。动脉粥样硬化是心脑血管疾病的发病基础, 其早期病理变化是脂纹的形成, 泡沫细胞是脂纹中的主要细胞。泡沫细胞的形成有多种因素参与, 胆固醇代谢稳态的失衡贯穿于泡沫细胞形成的整个过程, CE 在巨噬细胞内聚集并形成泡沫细胞是动脉粥样硬化病变的典型病理特征。ACAT1 是细胞内合成 CE 的关键酶, 研究显示, ACAT1 在 THP-1 源性巨噬细胞中过表达将促进泡沫细胞形成, 而 ACAT 反义寡核苷酸及 ACAT1 抑制剂可抑制泡沫细胞形成,

FC 和 CE 含量逐渐增加 ($r = 0.75$, $P < 0.05$)。与 10^{-5} mol/L 内脂素组比较, 罗格列酮组 TC、FC 和 CE 含量减少 ($P < 0.05$), 随着罗格列酮浓度的升高, TC、FC 和 CE 含量逐渐减少 ($r = -0.89$, $P < 0.05$; 表 4)。

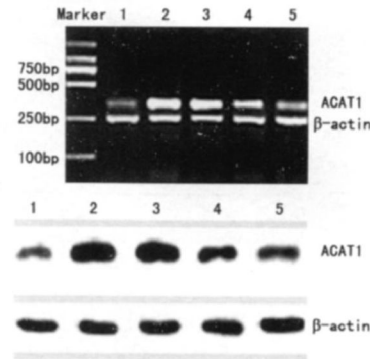


图 4 RT-PCR 和免疫印迹法检测 ACAT1 mRNA 和蛋白表达

M 为 Marker 1 为对照组, 2 为 10^{-5} mol/L 内脂素组, 3-5 依次为 10^{-5} mol/L 内脂素 + 罗格列酮 (10 μ mol/L、15 μ mol/L 和 20 μ mol/L) 组。

因此 ACAT1 表达上调是泡沫细胞形成的重要机制^[7]。PPAR γ 是一类配体激活的核转录因子, 与基因调控区的 PPAR 反应元件结合后调节相应基因的转录。PPAR γ 可通过对胆固醇代谢基因的调控来调节脂质代谢, 并在血管壁水平直接产生抗动脉粥样硬化作用^[8]。有研究证实, 单核巨噬细胞敲除 PPAR γ 基因后, ACAT1 的表达增加, 因此 ACAT1 是 PPAR γ 的下游调控基因, 受 PPAR γ 转录水平的调节^[9]。罗格列酮是 PPAR γ 激动剂, 能调节糖脂代谢, 有研究证实其对糖尿病大血管并发症起保护作用^[10]。

本研究观察了内脂素对 THP-1 源性巨噬细胞

PPAR γ 及其下游靶基因 ACAT1 表达的影响, 结果发现, 与对照组比较, 内脂素组 PPAR γ mRNA 和蛋白表达水平降低, 而 ACAT1 mRNA 和蛋白表达水平升高, 细胞内 CE 合成增加, CE 含量占 TC 含量的 50% 以上, 提示泡沫细胞形成。并且随着内脂素浓度的升高, PPAR γ mRNA 和蛋白表达水平逐渐降低, 而 ACAT1 mRNA 和蛋白表达水平逐渐升高, 细胞内 CE 合成逐渐增加, 相关分析显示内脂素呈浓度依赖性下调 PPAR γ 的表达, 上调 ACAT1 的表达, 增加细胞内 CE 含量。与内脂素组比较, 罗格列酮组 ACAT1 mRNA 和蛋白表达降低, 细胞内 CE 合成减少, 且随着罗格列酮浓度的升高, ACAT1 mRNA 和蛋白表达逐渐降低, 细胞内 CE 合成逐渐减少, 相关分析显示罗格列酮呈浓度依赖性抑制内脂素上调 ACAT1 的表达。

综上所述, 内脂素可能通过 PPAR γ 信号转导通路上调 THP-1 源性巨噬细胞 ACAT1 的表达, 增加细胞内 CE 合成, 促进泡沫细胞的形成。本研究为动脉粥样硬化的防治提供了新的途径和理论依据。

[参考文献]

[1] Curat CA, Wegner V, Sengends C, et al. Macrophages in human visceral

adipose tissue: increased accumulation in obesity and a source of resistin and visfatin [J]. *Diabetologia*, 2006, 49 (4): 744-747.

- [2] Zhong M, Tan HW, Gong HP, et al. Increased serum visfatin in patients with metabolic syndrome and carotid atherosclerosis [J]. *Clin Endocrinol Oxf*, 2008, 69 (6): 878-884.
- [3] Brown MS, Goldstein JL. The SREBP pathway: regulation of cholesterol metabolism by proteolysis of a membrane bound transcription factor [J]. *Cell*, 1997, 89 (3): 331-340.
- [4] Cabrero A, Cubero M, Laverias G, et al. Differential effects of peroxisome proliferator-activated receptor activators on the mRNA levels of genes involved in lipid metabolism in primary human monocyte-derived macrophages [J]. *Metabolism*, 2003, 52 (5): 652-657.
- [5] Chinetti G, Lestavel S, Fruchart JC, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor α/γ reduces cholesterol esterification in macrophages [J]. *Circ Res*, 2003, 92 (2): 212-217.
- [6] Gamble W, Vaughan M, Knuth HS, et al. Procedure for determination of free and total cholesterol in micro-romanogram amounts suitable for studies with cultured cells [J]. *Lipid Res*, 1978, 19: 1068-070.
- [7] 何平, 成蓓, 王洪星, 等. 酰基辅酶 A: 胆固醇酰基转移酶 1 基因过表达对泡沫细胞形成的影响 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2007, 15: 325-328.
- [8] Barbier O, Torra IP, Duguay Y, et al. Pleiotropic actions of peroxisome proliferator-activated receptors in lipid metabolism and atherosclerosis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2002, 22: 717-726.
- [9] Kaul D, Anand PK, Khanna A. Functional genomics of PPAR-gamma in human immunomodulatory cells [J]. *Mol Cell Biochem*, 2006, 290 (1-2): 211-215.
- [10] 刘宽芝, 吕海莉, 王伟超, 等. 罗格列酮对 2 型糖尿病大鼠大血管病变的防治作用及其分子机制 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2006, 14 (2): 93-96.

(此文编辑 文玉珊)