

吡格列酮抗动脉粥样硬化作用的研究进展

李 蓉 综述, 蔡 辉 审校

(南方医科大学南京临床医学院 南京军区南京总医院, 江苏省南京市 210002)

[关键词] 吡格列酮; 动脉粥样硬化; 血管细胞; 血小板; 斑块; 再狭窄

[摘 要] 动脉粥样硬化是一种血管壁慢性炎症发展的病理结果,也是心血管疾病发生发展的病理基础。临床研究发现吡格列酮,一种过氧化物增殖物激活型受体  $\gamma$  激动剂,具有改善糖脂代谢、保护血管内皮功能、减少炎症指标、抑制平滑肌细胞增殖、抗血栓形成、稳定斑块等作用,从而在动脉粥样硬化病理过程中发挥一定保护作用,预防血管病变,降低心血管事件的发生率和死亡率。本文就吡格列酮抗动脉粥样硬化的作用机制作一综述。

[中图分类号] R972.6 [文献标识码] A

The Effect of Pioglitazone on Anti-atherosclerosis

LI Rong, and CAI Hui  
(School of Clinical Medicine, Southern Medical University&Nanjing General Hospital of Nanjing Military Command, Nan-jing, Jiangsu 210002, China)

[KEY WORDS] Pioglitazone; Atherosclerosis; Vascular Cells; Platelet; Plaque; Restenosis

[ABSTRACT] Atherosclerosis is thought to arise as a result of a chronic inflammatory process within the vessel wall, also the basic pathology of cardiovascular disease. Clinical studies found that pioglitazone, a peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonist, can improve glucose and lipid metabolism, protect vascular endothelial function, reduce inflammatory markers, inhibit smooth muscle cell proliferation, anti-thrombosis, stabilize atheromatous plaque and so on, which plays a protective role in the pathological process of atherosclerosis and prevention of vascular disease, reduces the incidence of cardiovascular events and mortality. In this paper, the mechanism of the effect of pioglitazone on anti-atherosclerosis is reviewed.

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)是一种慢性炎症性疾病,以内膜下脂质沉积、平滑肌细胞和胶原增殖、泡沫细胞形成为主要特征的广泛性动脉病变。过氧化物增殖物激活型受体(peroxisome proliferator-activated receptors, PPAR)是一类由配体激活的核转录因子,属于 II 型核受体超家族成员,通过与位于某些基因上游的特异 DNA 反应元件相互作用而调控靶基因表达,包括 PPAR $\alpha$ 、PPAR $\beta/\delta$  和 PPAR $\gamma$  三种亚型。吡格列酮(pioglitazone, PIO)是人工合成型 PPAR $\gamma$  的高亲和性配体激活剂,属噻唑烷二酮类胰岛素增敏剂,因可以改善代谢和血管胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)而广泛用于 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者治疗。T2DM 易出现血管病变,并发心血管事件,而最近一项前瞻性研究

显示吡格列酮治疗可降低全因性死亡、心肌梗死和卒死的相对危险度<sup>[1]</sup>。临床研究提示吡格列酮治疗常见的副作用是液体潴留、水肿、心力衰竭、低血糖(特别是与磺脲类药物或胰岛素联合使用时)和伴脂肪重新分布的体重增加<sup>[2]</sup>。从安全角度考虑,吡格列酮没有增加 T2DM 患者大血管事件的风险或恶化已发展有心衰症状高风险人群的结果,甚至将增加心衰症状发生率纳入评价标准,吡格列酮的心血管保护作用仍然存在<sup>[3]</sup>。近年有研究报道 PIO 对于心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)的基础病变 As 也有改善作用,PIO 治疗可阻止高脂饮食喂养的 LDLR<sup>-/-</sup>小鼠早期 As 病损发展<sup>[3]</sup>,延缓 T2DM 患者颈动脉内膜中层厚度进展<sup>[4,5]</sup>,降低冠状动脉粥样硬化的发生率<sup>[6]</sup>。这可

[收稿日期] 2011-03-24

[基金项目] 中国博士后科学基金(20090461491)资助

[作者简介] 李蓉,南方医科大学在读硕士研究生,研究方向为动脉粥样硬化与内皮细胞关系,E-mail 为 lirong01@yahoo.com.cn。蔡辉,主任医师,教授,博士,硕士研究生导师,研究方向为中西医结合基础与临床研究,E-mail 为 njzy\_caihui@163.com。

能与 PIO 改善糖脂代谢、保护血管内皮功能、减少炎症指标、抑制平滑肌细胞增殖、抗血栓形成、稳定斑块等作用有关,从而在 As 病理过程中发挥保护作用<sup>[2,7]</sup>。本文就 PIO 抗 As 的作用机制作一综述。

1 吡格列酮调节糖脂代谢,降低血压,改善心血管疾病传统危险因素

高血糖、高血脂、高血压是 CVD 传统危险因素,也是 As 病理改变的独立危险因素。它们通过增加机体炎症反应,促进血管内皮损伤和炎性细胞活化,加速 As 的发生发展。

1.1 吡格列酮增强胰岛素敏感性,降低高胰岛素血症和血糖水平

IR 和高胰岛素血症与早期 As 密切相关,也是心肌梗死和猝死的独立危险因素。胰岛素作用有两条途径:磷脂酰肌醇 3 激酶(phosphatidylinositol kinase, PI3K) /Akt 依赖的信号途径,胰岛素刺激 NO 产生;促分裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)途径,胰岛素刺激促进 As 形成,如诱导内皮素 1(Endothelin-1, ET-1)、纤溶酶原激活物抑制剂 1(plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1)或黏附分子如 E-选择素和血管细胞黏附分子 1(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)产生。IR 状态时,此两条途径作用失衡<sup>[8]</sup>,并且在 IR 的有些组织中因系统性促炎因子作用可继发细胞核因子- $\kappa$ B(nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)和 MAPK 途径活化<sup>[9]</sup>。在 IR 患者和 DM 动物模型中实验显示 PIO 可减弱高胰岛素血症和改善胰岛素敏感性<sup>[10]</sup>,并有研究发现 PIO 治疗高血压或高胆固醇血症患者 8 周后可显著降低血清胰岛素水平(22.9%),提高胰岛素敏感指数(3.7%)<sup>[11]</sup>。

PIO 可选择性作用于胰岛素信号途径,在脉管系统通过抑制 MAPK 和增强 PI3K 途径来修复二者平衡,在代谢方面仅通过 PI3K 途径起作用,改善 IR 状态,增加胰岛素敏感性<sup>[8]</sup>。大量临床研究证实 PIO 可在细胞水平提高肌肉、肝脏和脂肪组织的胰岛素敏感性,增加外周组织对葡萄糖的利用和减少肝糖输出,从而降低 T2DM 患者血糖水平,减少发生视网膜病变和肾脏病变风险<sup>[12]</sup>。PIO 活化 PPAR $\gamma$ 后,增强葡萄糖转运子 1 和 4 基因表达,使其向细胞表面移动活性增加,导致葡萄糖摄取与转运增加<sup>[13]</sup>;改善胰岛 B 细胞功能,增加胰岛素曲线下面积和胰岛素含量<sup>[14]</sup>。可见 PIO 有很好的降糖效应,增加胰岛素敏感性,减少高糖作用引起的血管病变。

1.2 吡格列酮改善致动脉粥样硬化的脂代谢紊乱

脂质谱如甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDLC)升高和高密度脂蛋白胆固醇(HDLC)降低,可促进 As 的形成和发展,增加 CVD 发生率和病死率。大规模临床实验数据提示 PIO 对心血管方面的保护作用,除了持久的降糖效应外,还有赖于血脂代谢,PIO 治疗后 TG 水平降低 9.9% ~ 12.3%, HDLC 增加 18.1% ~ 20.3%, LDLC 适当增加 5.2% ~ 9.6%,提示长期 PIO 治疗可改善 TG 和 HDLC 水平,其作用独立于降糖治疗和他汀类药物应用<sup>[15,16]</sup>。

PIO 降低 TG 水平可能主要有以下原因<sup>[12,17]</sup>:抑制脂肪组织释放自由脂肪酸;增加脂蛋白脂酶介导的脂解作用,促进血循环中极低密度脂蛋白清除率;同时增加对载脂蛋白 CⅢ产生的抑制作用。PIO 治疗的患者 LDLC 增加,与 ApoB 增加无关,而是伴随着向 LDL 大颗粒转变增加<sup>[7]</sup>,并且相对于罗格列酮,PIO 治疗更能有效增加大颗粒 LDL 浓度,同时降低影响 As 形成的小而致密的 LDL 颗粒浓度<sup>[18]</sup>。CHICAGO 研究中 PIO 治疗后 HDLC 水平增加 14%,且其改变可预测平均和最大颈动脉内膜中层厚度进展情况,提示 PIO 治疗抑制 As 发展与提高 HDLC 水平能力密切相关<sup>[19]</sup>。大量研究证实 PIO 可影响 HDL 颗粒大小和数量,可能与 PIO 降低 TG 水平有关,最近报道 PIO 可显著增加 HDL 2 亚级,而不影响载脂蛋白 AI 水平<sup>[17]</sup>,并有研究显示 PIO 对 HDL 水平的直接作用与脂联素水平升高有一定相关性<sup>[20]</sup>。PERISCOPE 研究中多变量回归分析显示 PIO 诱导的 TG/HDLC 比例降低与粥样斑体积百分数和总的粥样斑体积改变显著相关,可推迟 DM 患者的粥样斑进展<sup>[21]</sup>。

1.3 吡格列酮与高血压

长期高血压可使动脉血管内膜增厚,成为形成粥样斑块的病理基础。高血压通过引起动脉系统血管粥样硬化等一系列血流动力学改变,导致患者心、脑、肾和大血管损害。有研究显示 PIO 可同时降低代谢综合症患者收缩压和舒张压<sup>[22]</sup>, T2DM 患者给予 PIO 治疗后也可早期降低收缩压水平,结果显示 PIO 的药理学作用主要影响收缩压水平,并且血压降低独立于 IR 和血脂紊乱改善的机制<sup>[23]</sup>。在细胞培养和高血压动物模型实验中提示 PIO 的可能降压机制有<sup>[24]</sup>:如调节舒血管介质产生,PPAR $\gamma$ 激活后可刺激内皮细胞释放一氧化氮(nitric oxide, NO)、C-利钠肽,并且通过干扰激活物蛋白 1 信号途径,降低凝血酶诱导的 ET-1 生物合成,改善血管舒缩功能;

减少血管紧张素 II (AngII) 受体 1 型的表达,降低 Ang 诱导的高血压;抑制 L-型钙通道开放,降低细胞内钙离子浓度和心肌细胞收缩能力。

## 2 吡格列酮影响动脉粥样硬化发生发展的病理生理过程

As 的发生发展是由多种因素共同作用的结果,内皮细胞受损是 As 形成的始动环节,随之各种细胞因子、生长因子和化学活性物质参与 As 进程,引起管壁增厚、管腔狭窄,若血管壁的炎症反应进一步加剧,则会导致斑块破裂、局部血栓形成,从而引起急性心血管事件发生。PPAR $\gamma$  被发现可表达于多种组织中,如脂肪组织、肝脏、心脏、肾脏、内皮细胞 (endothelial cell, EC)、血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cell, VSMC)、巨噬细胞和 T 细胞<sup>[24]</sup>。PIO 激活 PPAR $\gamma$  后,表现出抗炎、调节细胞活性、稳定斑块等作用,在 As 病理发生过程中有一定保护作用。

### 2.1 吡格列酮改善血管细胞的活性和功能

PIO 可直接影响在 As 起重要作用的细胞群—EC、VSMC 和单核细胞/巨噬细胞。多项研究证实 PIO 治疗可保护血管 EC 功能,参与这种作用可能的机制有:PIO 加强 PI3K 途径,抑制 MAPK 途径,引起 NO 水平增加、ET-1 水平下降,改善内皮舒张功能<sup>[8]</sup>;PIO 具有抗炎、抗氧化作用,增加超氧化物歧化酶,抑制 NAD(P)H 氧化酶活性,上调脂联素、降低 CRP 水平和血管黏附分子如 VCAM-1 的表达,直接逆转 TNF- $\alpha$  对内皮功能的损伤<sup>[7]</sup>;PIO 具有降糖、调脂等作用,减轻糖毒性、脂毒性对内皮细胞的损伤。虽然有报道吡格列酮改善内皮功能的作用不依赖于血糖的控制<sup>[8]</sup>;PIO 可潜在上调小鼠或人内皮祖细胞中端粒加帽蛋白 TRF2 表达,通过 PI3K 依赖途径阻止小鼠或人内皮祖细胞凋亡,增加外周血内皮祖细胞的数量及功能,加快受损血管内皮修复<sup>[25]</sup>;PIO 调节脂质过氧化,抑制 TNF- $\alpha$  诱导冠状动脉内皮细胞产生氧化应激,改变 Bcl-2 表达和 caspase-3 活性,减少细胞凋亡<sup>[26]</sup>。

PIO 抑制活化中性粒细胞上调 CD11b/CD18 表达,减少细胞黏附,也可减少 ox-LDL、Ang II 和 TNF- $\alpha$  诱导冠状动脉 EC 产生超氧化物自由基,降低 CD40/40L 系统活性,下调血凝素样氧化低密度脂蛋白受体表达<sup>[7]</sup>,减少泡沫细胞形成,抑制炎症反应造成的血管损伤。VSMC 通过增加斑块脂质聚集,产生基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP) 和炎性细胞因子,在早期 As 发展中有重要作

用。PIO 通过抑制细胞周期蛋白激酶活性,活化其抑制剂 p27,降低 Rb 蛋白磷酸化,下调 MMP-9 表达<sup>[24]</sup>,并抑制结缔组织生长因子表达,从而减少 VSMC 增殖和迁移<sup>[27]</sup>。PIO 通过 TGF- $\beta$ 1/Smad2 信号途径,由 PPAR $\gamma$  受体介导,降低抗凋亡蛋白 Bcl-2 水平,促进 VSMC 凋亡,改善血管重塑<sup>[28]</sup>。

巨噬细胞介导的炎症过程在 As 病理过程中有重要作用。体内研究提示 PIO 可使血循环中单核细胞分化为有抗炎作用的 M2 型巨噬细胞,而不是有炎性作用、促进 As 形成的 M1 型巨噬细胞,此两种类型都可在粥样斑块病变中检测到<sup>[7]</sup>。PPAR $\gamma$  激活能导致 B 类清道夫受体 CD36 表达增加,促进 ox-LDL 进入细胞,但同时也使另一种参与 LDL 摄取的 A 类清道夫受体 I/II 表达下降,并能上调巨噬细胞中参与胆固醇逆向转运的基因表达如脂蛋白脂肪酶、肝 X 受体  $\alpha$ 、三磷酸腺苷结合盒转运子 A1、载脂蛋白 A I 等<sup>[3,10]</sup>。提示 PIO 增强巨噬细胞中胆固醇逆向转运抵消了对 CD36 的诱导,抑制泡沫细胞的形成,减少活化的巨噬细胞分泌炎性细胞因子,延缓 As 进程。另外 T 淋巴细胞在粥样斑块进展中也有重要作用。PPAR $\gamma$  配体还能抑制斑块中相关细胞中  $\gamma$  干扰素诱导的 MHC-II 分子表达,从而抑制 CD4<sup>+</sup> T 细胞激活和增殖,减弱动脉内膜的免疫炎症反应<sup>[29]</sup>。

### 2.2 吡格列酮抑制炎性因子的释放,减少血管炎症

炎症反应贯穿于 As 病理发生的全过程,而炎性细胞因子和趋化因子在 As 发生发展中有重要作用,很多研究已证实 PIO 可调节这些物质的表达。PPAR $\gamma$  激动剂能抑制 EC 活化,减少黏附分子表达,抑制细胞之间的黏附<sup>[10]</sup>。Orasanu 等<sup>[30]</sup> 体内外研究显示 PIO 调节肝脏和 EC 中的炎性目标基因 I $\kappa$ B $\alpha$ 、VCAM-1 是依赖于 PPAR- $\alpha$  形式的。PIO 抑制单核细胞趋化蛋白 1 (MCP-1) 和 MCP 家族特异性受体趋化因子受体 2 表达,减少单核细胞增殖和迁移,同样也减少单核细胞对 EC 的黏附;PPAR $\gamma$  激动剂可负性调节巨噬细胞活化和对抗转录因子激活物蛋白 1、信号传导蛋白和转录激活物、NF- $\kappa$ B 的活化,抑制炎性因子产生,如 CRP、IL-1 $\beta$ 、IL-2、IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$  等;另外,PIO 也可诱导单核细胞抗炎性因子产生,如 IL-1 受体对抗剂<sup>[3]</sup>。

### 2.3 吡格列酮调节血小板活性,抑制血栓形成

活化血小板释放多种促炎症细胞因子,如 CD40L 和 IL-1 $\beta$  等,促使 EC 活化,且血小板与白细胞和 EC 之间的相互作用在血栓形成和炎症反应中起重要作用,加速 As 病理进程。血小板没有细胞

核,但最近发现它也包含大量的 PPAR $\gamma$  蛋白,可能来源于巨核细胞,PPAR $\gamma$  激动剂可增强其 DNA 结合能力。体外研究显示生理剂量的 PPAR $\gamma$  激动剂可减少凝血酶活化的血小板释放和表达血栓素 A2 及 CD40L<sup>[2]</sup>。IR 与高胰岛素血症与血栓形成密切相关,PIO 为胰岛素增敏剂,可能有抗血栓形成的特性,动物模型试验也证实 PIO 可对抗血栓形成,并在 T2DM 或冠状动脉疾病患者可改善内环境参数,如 PAI-1、sCD40、vWF、FVII:C、FVII:Ag 等,阻碍血栓形成进展。再者 PIO 还可抑制血小板活性,对 T2DM 患者高凝、促血小板聚集及血栓形成状态有改善作用,从而减少心血管事件发生<sup>[7]</sup>。PIO 通过诱导血小板活化因子(platelet activating factor,PAF)乙酰水解酶激活,降解其 PAF 分子,抑制巨噬细胞中 PAF 作用,减少细胞运动能力<sup>[2]</sup>。并有研究显示 PIO 可抑制 ADP 和花生四烯酸诱导的血小板聚集,上调主动脉结构型 NO 合酶和血栓调节蛋白表达,从而推迟小鼠动脉内膜血栓形成<sup>[31]</sup>。另外在 IR 和肥胖倾向的小鼠动物模型实验研究发现,PIO 治疗后对血栓形成有显著抑制作用,延长闭塞性血栓形成时间为 40%~68%,继续给予饮食喂养诱发 DM 形成,结果提示 PIO 可显著降低可溶性 P-选择素和血小板 P-选择素表达,对抗血小板活性,减少闭塞性血栓形成<sup>[32]</sup>。

2.4 吡格列酮调节斑块稳定性,延缓动脉粥样硬化进展

粥样斑块核心的组成和体积、纤维帽的强度、单核/巨噬细胞等炎症细胞的浸润情况等决定了粥样斑块本身的性质,MMP 在进展性粥样斑块和斑块破裂继发的急性心血管事件中有重要作用,MMP 导致组成纤维帽的细胞外基质降解,强度减小,这被认为是斑块纤维帽变薄易破裂的主要原因。研究发现 PIO 可抑制高脂饮食喂养 LDLR<sup>-/-</sup>小鼠的粥样斑块病变进展和 MMP 表达,增加斑块稳定性<sup>[33]</sup>。体内荧光分子成像研究证实非糖尿病 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠给予高胆固醇饮食后,同时给予 PIO 治疗的小鼠体内斑块 MMP 活性降低 13%,巨噬细胞活性降低 19%,用免疫组化法和免疫印迹法分析 MMP-9 在 As 组织中表达分别减少 66%和 63%,胶原含量增加,增加斑块稳定性。提示 PIO 减少斑块炎症和 MMP 活性与斑块中巨噬细胞的吞噬活性降低密切相关<sup>[34]</sup>。

2.5 吡格列酮抑制血管内膜过度生长,防治术后血管再狭窄

经皮冠状动脉成形术是目前冠心病的重要治疗手段,而再狭窄是术后影响患者生活质量与心血管

危险性的最主要问题。冠状动脉再狭窄涉及到三个过程:血管弹性回缩、新生内膜增生和早期血栓形成。已有报道在球囊诱导的血管损伤实验模型中 PIO 可减少新生内膜过度生长,对 T2DM 患者进行冠状动脉支架植入术,术后随机给予 PIO 或安慰剂治疗,连续血管内超声扫描分析评估新生内膜指数,PIO 组显著小于对照组提示 PIO 可减少 T2DM 患者冠状动脉支架植入术后的新生内膜组织增殖<sup>[35]</sup>。PIO 可显著激活 PPAR $\gamma$  和轻微活化 PPAR $\alpha$ ,与抑制 DM 小鼠颈动脉内膜增厚和减少人普通金属支架植入后冠状动脉再狭窄有一定相关性。Joner 等<sup>[36]</sup>对高胆固醇血症新西兰兔的 As 骼动脉进行双向球囊扩张支架植入,术后给予 PIO 治疗 28 天后观察到,相对于安慰剂组,病理发现 PIO 组可有效减少血管支架植入术后新生内膜生长,减少再狭窄处新生内膜巨噬细胞、VSMC 数量,并且在器官培养 48 h 后细胞因子分析显示 MCP-1 和 TGF- $\beta$  显著减少。提示 PIO 通过限制局部炎症途径而抑制支架植入后新生内膜生长,这可能成为减少 As 经皮介入手术后再狭窄率的一种有效辅助治疗。

在血管疾病病理中细胞因子通过增加诱导型 NO 合酶活化和 NO 产生诱导细胞凋亡。在小鼠颈动脉球囊损伤体内试验中,给予 PIO 喂养的小鼠颈动脉内膜与中膜比例降低 30%,新生内膜区域的凋亡细胞比率显著增加,提示 PIO 以 NO 依赖方式增加细胞因子诱导的活化 VSMC 凋亡,显著减少小鼠颈动脉球囊损伤后的内膜过度增殖,显示 PIO 是血管损伤后潜在的一种细胞凋亡诱导剂,为介入治疗术后阻止血管再狭窄提供了新的药理学机制<sup>[37]</sup>。

3 展 望

综上所述,PIO 除了广泛用于 DM 治疗外,其对 CVD 的保护作用逐渐成为研究热点。PIO 通过改善心血管传统危险因素,同时具有抗炎、保护 EC、抗血小板活性、增加斑块稳定性、抑制血管再狭窄等作用,从而调节 As 发生发展的病理过程,降低心血管事件的发生率和全因死亡率。研究 PIO 的抗 As 作用机制,对 CVD 的防治有重要意义,也为研发治疗 As 新药及寻找新的基因治疗手段打下良好的基础。

[参考文献]

[1] Betteridge DJ, DeFronzo RA, Chilton RJ. PROactive: time for a critical appraisal [J]. Eur Heart J, 2008, 29 (8): 969-983.

- [2] Pfutzner A, Weber MM, Forst T. Pioglitazone: update on an oral antidiabetic drug with antiatherosclerotic effects [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2007, 8 (12): 1 985-998.
- [3] Nakaya H, Summers BD, Nicholson AC, et al. Atherosclerosis in LDLR-knockout mice is inhibited, but not reversed, by the PPARgamma ligand pioglitazone [J]. *Am J Pathol*, 2009, 174 (6): 2 007-014.
- [4] Xiang AH, Hodis HN, Kawakubo M, et al. Effect of pioglitazone on progression of subclinical atherosclerosis in non-diabetic premenopausal Hispanic women with prior gestational diabetes [J]. *Atherosclerosis*, 2008, 199 (1): 207-214.
- [5] Yamasaki Y, Katakami N, Furukado S, et al. Long-Term Effects of Pioglitazone on Carotid Atherosclerosis in Japanese Patients with Type 2 Diabetes without a Recent History of Macrovascular Morbidity [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2010, 17 (11): 1 132-440.
- [6] Nissen SE, Nicholls SJ, Wolski K, et al. Comparison of pioglitazone vs glimepiride on progression of coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes: the PERISCOPE randomized controlled trial [J]. *JAMA*, 2008, 299 (13): 1 561-573.
- [7] Erdmann E, Wilcox R. Pioglitazone and mechanisms of CV protection [J]. *QJM*, 2010, 103 (4): 213-228.
- [8] Sourij H, Zweiker R, Wascher TC. Effects of pioglitazone on endothelial function, insulin sensitivity, and glucose control in subjects with coronary artery disease and new-onset type 2 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2006, 29 (5): 1 039-045.
- [9] Razani B, Chakravarthy MV, Semenkovich CF. Insulin resistance and atherosclerosis [J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2008, 37 (3): 603-621.
- [10] Kepez A, Oto A, Dagdelen S. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma: novel therapeutic target linking adiposity, insulin resistance, and atherosclerosis [J]. *Bio Drugs*, 2006, 20 (2): 121-135.
- [11] Campia U, Matuskey LA, Panza JA. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activation with pioglitazone improves endothelium-dependent dilation in nondiabetic patients with major cardiovascular risk factors [J]. *Circulation*, 2006, 113 (6): 867-875.
- [12] Sulistio MS, Zion A, Thukral N, et al. PPARgamma agonists and coronary atherosclerosis [J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2008, 10 (2): 134-141.
- [13] Smith U. Pioglitazone: mechanism of action [J]. *Int J Clin Pract Suppl*, 2001, 9 (121): 13-18.
- [14] 沈捷. 吡格列酮的作用机制及临床应用评价 [J]. *实用糖尿病杂志*, 2005, 1 (2): 53-55.
- [15] Betteridge DJ. CHICAGO, PERISCOPE and PROactive: CV risk modification in diabetes with pioglitazone [J]. *Fundam Clin Pharmacol*, 2009, 23 (6): 675-679.
- [16] Spanheimer R, Betteridge DJ, Tan MH, et al. Long-term lipid effects of pioglitazone by baseline anti-hyperglycemia medication therapy and statin use from the PROactive experience (PROactive 14) [J]. *Am J Cardiol*, 2009, 104 (2): 234-239.
- [17] Derosa G, Salvadeo SA. Pioglitazone and rosiglitazone: effects of treatment with a thiazolidinedione on lipids and non conventional cardiovascular risk factors [J]. *Curr Clin Pharmacol*, 2008, 3 (2): 77-84.
- [18] Berneis K, Rizzo M, Stettler C, et al. Comparative effects of rosiglitazone and pioglitazone on fasting and postprandial low-density lipoprotein size and subclasses in patients with Type 2 diabetes [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2008, 9 (3): 343-349.
- [19] Davidson M, Meyer PM, Haffner S, et al. Increased high-density lipoprotein cholesterol predicts the pioglitazone-mediated reduction of carotid intima-media thickness progression in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Circulation*, 2008, 117 (16): 2 123-430.
- [20] Szapary PO, Bloedon LT, Samaha FF, et al. Effects of pioglitazone on lipoproteins, inflammatory markers, and adipokines in nondiabetic patients with metabolic syndrome [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006, 26 (1): 182-188.
- [21] Nicholls SJ, Tuzcu EM, Wolski K, et al. Lowering the Triglyceride/High-Density Lipoprotein Cholesterol Ratio Is Associated With the Beneficial Impact of Pioglitazone on Progression of Coronary Atherosclerosis in Diabetic Patients Insights From the PERISCOPE (Pioglitazone Effect on Regression of Intravascular Sonographic Coronary Obstruction Prospective Evaluation) Study [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 57 (2): 153-159.
- [22] Takahashi A, Kushiro T. Pioglitazone effects on blood pressure in patients with metabolic syndrome [J]. *Nippon Rinsho*, 2008, 66 (8): 1 591-595.
- [23] Hettihewa LM, Jayasinghe SS, Imendra KG, et al. Correlation between changes of blood pressure with insulin resistance in type 2 diabetes mellitus with 4 weeks of pioglitazone therapy [J]. *Int J Diabetes Dev Ctries*, 2008, 28 (1): 26-30.
- [24] Halabi CM, Sigmund CD. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma and its agonists in hypertension and atherosclerosis: mechanisms and clinical implications [J]. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2005, 5 (6): 389-398.
- [25] Gensch C, Clever YP, Werner C, et al. The PPAR-gamma agonist pioglitazone increases neoangiogenesis and pre-

- vents apoptosis of endothelial progenitor cells [J]. *Atherosclerosis*, 2007, 192 (1) : 67-74.
- [26] Chen J, Li D, Zhang X, et al. Tumor necrosis factor- $\alpha$ -induced apoptosis of human coronary artery endothelial cells: modulation by the peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  ligand pioglitazone [J]. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2004, 9 (1) : 35-41.
- [27] Game BA, He L, Jarido V, et al. Pioglitazone inhibits connective tissue growth factor expression in advanced atherosclerotic plaques in low-density lipoprotein receptor-deficient mice [J]. *Atherosclerosis*, 2007, 192 (1) : 85-91.
- [28] Ruiz E, Redondo S, Gordillo-Moscoso A, et al. Pioglitazone induces apoptosis in human vascular smooth muscle cells from diabetic patients involving the transforming growth factor- $\beta$ /activin receptor-like kinase-4/5/7/Smad2 signaling pathway [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2007, 321 (2) : 431-438.
- [29] Roberts AW, Thomas A, Rees A, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  agonists in atherosclerosis: current evidence and future directions [J]. *Curr Opin Lipidol*, 2003, 14 (6) : 567-573.
- [30] Orasanu G, Ziouzenkova 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.
- [31] Li D, Chen K, Sinha N, et al. The effects of PPAR- $\gamma$ -ligand pioglitazone on platelet aggregation and arterial thrombus formation [J]. *Cardiovasc Res*, 2005, 65 (4) : 907-912.
- [32] Bodary PF, Vargas FB, King SA, et al. Pioglitazone protects against thrombosis in a mouse model of obesity and insulin resistance [J]. *J Thromb Haemost*, 2005, 3 (10) : 2 149-153.
- [33] He L, Game BA, Nareika A, et al. Administration of pioglitazone in low-density lipoprotein receptor-deficient mice inhibits lesion progression and matrix metalloproteinase expression in advanced atherosclerotic plaques [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2006, 48 (5) : 212-222.
- [34] Chang K, Francis SA, Aikawa E, et al. Pioglitazone suppresses inflammation in vivo in murine carotid atherosclerosis: novel detection by dual-target fluorescence molecular imaging [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2010, 30 (10) : 1 933-939.
- [35] Takagi T, Yamamuro A, Tamita K, et al. Pioglitazone reduces neointimal tissue proliferation after coronary stent implantation in patients with type 2 diabetes mellitus: an intravascular ultrasound scanning study [J]. *Am Heart J*, 2003, 146 (2) : E5
- [36] Joner M, Farb A, Cheng Q, et al. Pioglitazone inhibits in-stent restenosis in atherosclerotic rabbits by targeting transforming growth factor- $\beta$  and MCP-1 [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007, 27 (1) : 182-189.
- [37] Aizawa Y, Kawabe J, Hasebe N, et al. Pioglitazone enhances cytokine-induced apoptosis in vascular smooth muscle cells and reduces intimal hyperplasia [J]. *Circulation*, 2001, 104 (4) : 455-460.

(此文编辑 李小玲)