

白藜芦醇对兔动脉粥样硬化及 PPAR γ 相关炎症因子表达的影响

阮景明, 朱鹏立, 蒋娜, 尚秀玲, 林帆

(福建省立医院干部特诊一科 福建省临床老年病研究所, 福建省福州市 350001)

[关键词] 白藜芦醇; 动脉粥样硬化; 过氧化体增殖物激活型受体 γ ; 单核细胞趋化蛋白; 基质金属蛋白酶

[摘要] **目的** 探讨白藜芦醇抗动脉粥样硬化的效应及其可能机制。**方法** 成熟雄性新西兰大白兔 42 只, 分为三组: 空白组 ($n=10$) 普通饲料喂养; 模型组 ($n=18$) 高脂饲料喂养; 白藜芦醇组 ($n=14$) 高脂饲料加白藜芦醇 [16 mg/(kg·d)] 干预。TUNEL 法检测细胞凋亡, RT-PCR 检测主动脉过氧化体增殖物激活型受体 γ (PPAR γ)、Fas、FasL 及 Caspase-3 mRNA 表达水平, ELISA 测定血清中单核细胞趋化蛋白 1 (MCP-1)、基质金属蛋白酶 9 (MMP-9) 及组织型基质金属蛋白酶抑制剂 1 (TIMP-1) 的蛋白表达水平。**结果** 成功建立动脉粥样硬化模型。白藜芦醇组动脉粥样硬化病变明显减轻, 可抑制斑块内细胞凋亡; PPAR γ mRNA 转录增高, Fas、FasL 和 Caspase-3 mRNA 转录显著下降; MCP-1 和 MMP-9 蛋白表达水平显著降低, TIMP-1 蛋白表达增高。**结论** 白藜芦醇具有抗动脉粥样硬化作用, 这一作用类似 PPAR γ 激动剂, 可通过上调斑块内 PPAR γ 的基因转录, 降低 Fas、FasL 和 Caspase-3 mRNA 转录, 以及降低 MCP-1、MMP-9 的表达同时促进 TIMP-1 的表达来实现。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

Effects of Resveratrol on Expression of PPAR γ and Related Inflammatory Factors in Rabbits with Atherosclerosis

RUAN Jing-Ming, ZHU Peng-Li, JIANG Na, SHANG Xiu-Ling, and LIN Fan

(Department of Geriatrics, Fujian Provincial Hospital & The Clinic Geriatric Medicine, Institute of Fujian Province, Fuzhou, Fujian 350001, China)

[KEY WORDS] Resveratrol; Atherosclerosis; Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ ; Monocyte Chemoattractant Protein-1; Matrix Metalloproteinase

[ABSTRACT] **Aim** To explore the effect and its possible mechanism of resveratrol on atherosclerosis. **Methods** 42 Mature male New Zealand white rabbits were randomly divided into three groups; rabbits in blank group treated with normal diet, rabbits in model group treated with high fat diet, rabbits in resveratrol group treated with high fat diet and resveratrol at the dosage 16 mg/(kg·d). All rabbits were fed according to experiment design for 12 weeks. The aortas were harvested for histopathological examination. Apoptosis was detected by TUNEL, the mRNA transcription of PPAR γ , Fas, FasL and Caspase-3 were examined by RT-PCR and MCP-1, MMP-9 and TIMP-1 were examined by ELISA.

Results Atherosclerosis model was successfully established. Atherosclerotic lesions in the resveratrol group were significantly reduced. Resveratrol inhibited apoptosis of cells in the plaque. In the resveratrol group PPAR γ transcription increased, Fas, FasL and Caspase-3 mRNA transcription was significantly decreased. The protein expression levels of MCP-1 and MMP-9 were significantly reduced, TIMP-1 protein expression was increased. **Conclusions** Resveratrol has anti-atherosclerotic role, which may be as a natural agonist through upregulating the PPAR γ gene transcription within the plaque, reducing Fas, FasL and Caspase-3 transcription, and reducing the expression of MCP-1, MMP-9 while promoting TIMP-1 expression.

白藜芦醇是存在于许多植物如花生、虎杖、葡萄内的一种多酚类物质, 其药理价值的发现源于所

谓的“法国悖论”—即法国人的高脂饮食习惯却有低的冠心病发病率。研究表明这与法国人喜爱饮用

[收稿日期] 2012-07-25

[基金项目] 卫生部科学研究基金-福建省卫生教育联合攻关项目 (WKJ2005-2-017); 福建省自然科学基金项目 (Z0516069)

[作者简介] 阮景明, 硕士, 主治医师, 研究方向为老年心血管病学, E-mail 为 fareast1973@hotmail.com。通讯作者朱鹏立, 主任医师, 教授, 研究方向为老年心血管病学, E-mail 为 zpl7755@126.com。蒋娜, 硕士, 主治医师, 研究方向为老年心血管病学。

红葡萄酒中的白藜芦醇有关。白藜芦醇的心血管保护作用源于其抗氧化和抗炎特性^[1]。动脉粥样硬化是一种慢性炎症性疾病,导致心血管疾病的高发和死亡。动脉粥样硬化研究的热点近年已经指向过氧化体增殖物激活型受体(peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR),作为转录调节因子,PPAR参与脂质代谢、炎症和动脉粥样硬化^[2]。但白藜芦醇对动脉粥样硬化斑块的影响如何,以及是否从PPAR途径调节Fas、FasL、Caspase-3及单核细胞趋化蛋白1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)、基质金属蛋白酶9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)及组织型基质金属蛋白酶抑制剂1(tissue inhibitor of metalloproteinase-1, TIMP-1)等诸多炎症因子的表达,本研究拟对此进行探讨。

1 材料和方法

1.1 材料

普通级8周龄新西兰白兔,雄性,体重1.8~2.2 kg,健康,购自上海生旺实验动物有限责任公司[许可证号为SCXK(沪)2002-0011],饲养于福建省医学科学研究所动物实验室[许可证号为SYXK(闽)2006-0002]。白藜芦醇(上海纳贝生物科技股份有限公司,生产批号RES20070401);TUNEL试剂盒(福州迈新生物技术开发有限公司);Trizol试剂(Invitrogen公司,美国);RT试剂盒(Promega Corporation公司,美国);Taq酶、dNTP(TaKaRa公司,日本);DNA Marker(TIANGEN公司,美国)。

1.2 实验分组及动物模型的制备

新西兰白兔42只单独笼养,经普通饲料(苜蓿草粉)适应性喂养10天后随机分成三组开始实验:空白组10只,普通饲料喂养;模型组18只,高脂饲料喂养;白藜芦醇组14只,高脂饲料喂养同时给予白藜芦醇16 mg/(kg·d)干预。高脂饲料配方^[3]:1%胆固醇+5%蛋黄粉+5%猪油+0.5%胆盐+88.5%普通饲料。每只兔限饲料100 g/d,自由饮水;实验第0周开始灌胃给药。空白组兔0.9%氯化钠溶液10 mL灌胃,模型组兔0.5%吐温溶液10 mL灌胃,白藜芦醇组兔按16 mg/(kg·d)白藜芦醇^[4]分别稀释于0.5%吐温溶液10 mL灌胃,每日一次。连续给药12周。

1.3 动物标本留取

实验动物于第12周末称重后戊巴比妥钠麻醉。剪取胸主动脉弓以下2 cm动脉,迅速置于4℃ 1% DEPC水中洗去血液后,置于1.5 mL EP管中,于

-70℃冰箱保存,备RT-PCR检测用。再向下剪取1 cm动脉,0.9%氯化钠冲净后浸泡于10%中性甲醛溶液中固定24 h,常规石蜡包埋,5 μm厚连续切片,备TUNEL检测用。

1.4 细胞凋亡检测

采用TUNEL法,按试剂盒说明书操作。光镜观察,细胞核蓝黑色为阳性细胞,即凋亡的细胞。每个标本在高倍镜下随机观察5个不重叠的高倍镜视野(×400)阳性细胞数,计数每高倍镜视野中平均阳性细胞数,其阳性细胞数与总细胞的百分比为细胞凋亡指数(apoptosis index, AI)。

1.5 RT-PCR检测PPAR γ 、Fas、FasL及Caspase-3 mRNA转录水平

参照Trizol RNA提取试剂盒说明书流程提取组织总RNA,用核酸分析仪测RNA浓度和纯度,OD_{260/280}为1.8~2.0。加无核水稀释RNA成1 g/L。取RNA 1 μg于PCR仪中,在20 μL反应体系中逆转录mRNA为cDNA,取2 μg cDNA,以ExTaq DNA聚合酶在50 μL反应体系中进行目的基因和内参基因β-actin的PCR扩增。PPAR γ 引物序列:上游5'-TGG GGA TGT CTC ATA ATG CCA-3',下游5'-TTC CTG TCA AGA TCG CCC TCG-3',产物片段201 bp;反应条件:94℃预变性5 min,94℃变性30 s,55℃退火40 s,72℃延伸30 s,最后72℃延伸10 min,共34个循环。Fas mRNA引物序列:上游5'-GGG GCT GAG AAG ATA CAAA-3',下游5'-GAG GAA GTC GGT GAT GGTT-3',产物片段375 bp,反应条件:94℃预变性5 min,94℃变性30 s,50℃退火30 s,72℃延伸40 s,共38个循环。FasL mRNA引物序列:上游5'-GGA ATG GGA AGA CAC ATA TGG AAC TG-3',下游5'-CAT ATC TGG CCA GTA GTG CAG TAA TTC-3',产物片段237 bp;反应条件:94℃预变性10 min,94℃变性20 s,55℃退火30 s,72℃延伸40 s,共38个循环。Caspase-3 mRNA引物序列:上游5'-AGT CTG ACT GGA AAG CCG AA-3',下游5'-CGG GAT CTG TTT CTT TGC AT-3',产物片段342 bp;反应条件:95℃预变性5 min,94℃变性30 s,60℃退火40 s,68℃延伸1 min,共36个循环。内参β-actin mRNA引物序列:上游5'-AGA AGC TGT GCT ACG TGG CG-3',下游5'-AGG AAG GAG GGC TGG AAC A-3',产物片段160 bp;反应条件:94℃预变性5 min,94℃变性30 s,60℃退火30 s,72℃延伸1 min,共30个循环。取PCR产物5 μL,经1%琼脂糖凝胶电泳,溴化乙锭染色,应用Imagemaster VDS-CL凝胶成像系统,检测各组目的基

因及 β -actin 基因的灰度值,以灰度值比表示基因相对表达量。

1.6 ELISA 测定血清 MCP-1、MMP-9 和 TIMP-1 水平

按照试剂盒说明书进行,自动酶标仪 450 nm 波长测定样本的吸光度,根据标准曲线计算各样本中 MCP-1、MMP-9 和 TIMP-1 含量。

1.7 统计学方法

计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用单因素方差分析,方差齐性检验用 Levene 法,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 动物存活情况

空白组 10 只兔全部存活。模型组存活 11 只兔,3 只死于腹泻,2 只死于肺炎,2 只于实验末期不明原因死亡。白藜芦醇组存活 9 只兔,1 只死于灌胃误吸入气管窒息,2 只死于腹泻,1 只死于肺炎,1 只死于意外伤害。

2.2 标本组织化学观察

空白组兔胸主动脉内膜表面光滑,无粥样斑块、脂斑及脂纹出现;模型组动脉内膜有严重的弥漫性奶酪样斑块,融合成片,密布内膜面,油红 O 染色呈红色;白藜芦醇组奶酪样块较模型组明显减少,多分布于胸主动脉与肋间动脉分叉处(图 1)。空白组动脉粥样硬化斑块面积为 0,模型组动脉粥样硬化斑块面积为 $60.08\% \pm 0.12\%$,白藜芦醇组动脉粥样硬化斑块面积为 $26.73\% \pm 0.05\%$,白藜

芦醇组斑块面积明显低于模型组($P < 0.01$;图 1)。HE 染色显示,空白组无粥样斑块;模型组有典型粥样斑块病变,血管壁结构紊乱,内膜明显增厚,含有大量泡沫细胞及散在粥样坏死灶,内弹力膜减少或消失,并有平滑肌细胞增殖,中膜为泡沫细胞浸润,斑块基底有新生血管,外膜亦有泡沫细胞浸润;白藜芦醇组内膜较均匀增厚,泡沫细胞量少,内弹力膜尚清晰完整,中膜平滑肌细胞排列尚整齐,未见明显泡沫细胞浸润(图 2)。空白组偶尔可见凋亡细胞;模型组 TUNEL 染色阳性细胞主要分布于内膜层,尤其是成熟动脉粥样硬化斑块内最多;白藜芦醇组细胞凋亡明显减少(图 3)。空白组细胞凋亡指数为 2.21 ± 0.31 ,模型组细胞凋亡指数为 10.62 ± 1.53 ,白藜芦醇组细胞凋亡指数为 5.41 ± 1.00 ,凋亡指数有显著性差异($P < 0.01$)。

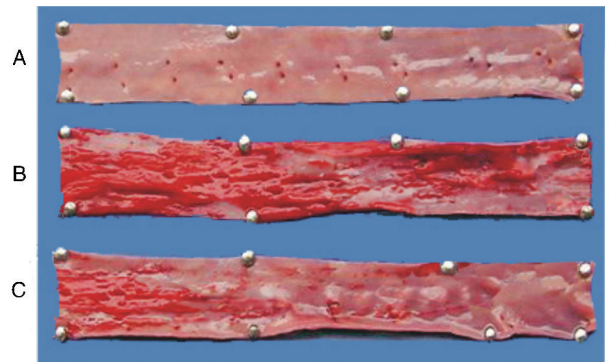


图 1. 主动脉内膜斑块分布和面积 A 为空白组, B 为模型组, C 为白藜芦醇组。

Figure 1. The distribution and area of plaque in the aortic tunica intima

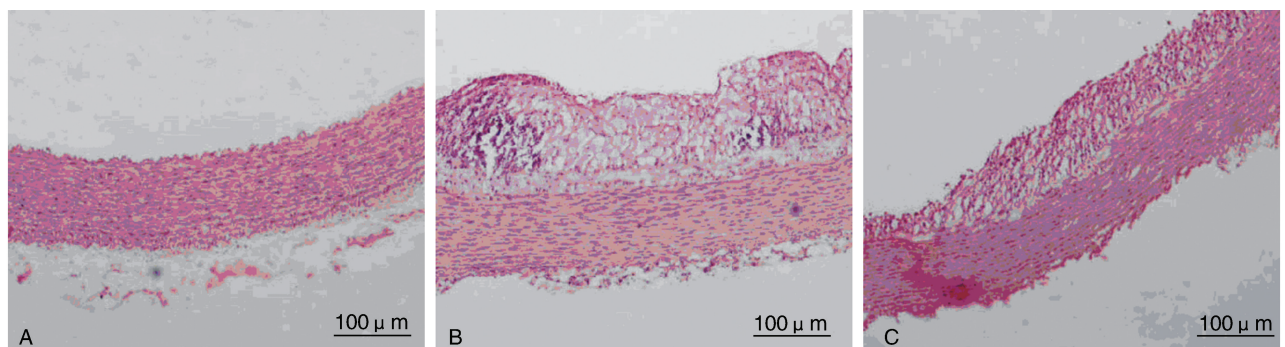


图 2. 胸主动脉 HE 染色 (200 ×) A 为空白组, B 为模型组, C 为白藜芦醇组。

Figure 2. HE stain of the thoracic aorta

2.3 PPAR γ 、Fas、FasL 及 Caspase-3 基因转录水平

三组 PPAR γ 基因均有转录,模型组、白藜芦醇组与空白组比较差异均有显著性($P < 0.01$),模型组与

白藜芦醇组差异无显著性。三组均有 Fas、FasL 和 Caspase-3 基因转录,与空白组比较,模型组 Fas、FasL 和 Caspase-3 基因转录明显增高($P < 0.01$);与模型

组比较,白藜芦醇组 Fas、FasL 和 Caspase-3 基因转录显著下降,但仍明显高于空白组($P < 0.01$;表 1)。

2.4 血清 MCP-1、MMP-9 和 TIMP-1 水平

空白组 MCP-1 仅有少量表达;模型组 MCP-1 表达较空白组明显增加($P < 0.01$);白藜芦醇组 MCP-

1 表达明显下降,但仍高于空白组(P 均 < 0.01)。空白组 MMP-9、TIMP-1 仅有少量表达;模型组 MMP-9、TIMP-1 表达均明显增加($P < 0.01$);白藜芦醇组 MMP-9 的表达明显下降,TIMP-1 的表达显著上升,MMP-9/TIMP-1 比值明显降低(P 均 < 0.01 ;表 2)。

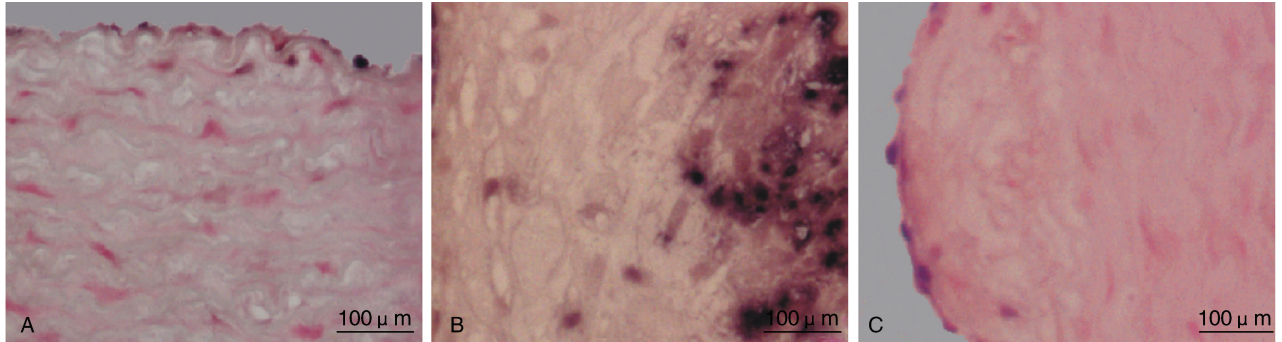


图 3. 胸主动脉 TUNEL 染色 (400 ×) A 为空白组,B 为模型组,C 为白藜芦醇组。

Figure 3. TUNEL stain of the thoracic aorta

表 1. 白藜芦醇对 PPAR γ 、Fas、FasL 及 Caspase-3 mRNA 转录的影响($\bar{x} \pm s$)

Table 1. Effects of resveratrol on the expression of PPAR γ , Fas, FasL and Caspase-3 mRNA

分 组	PPAR γ mRNA	Fas mRNA	FasL mRNA	Caspase-3 mRNA
空白组	0.5852 \pm 0.0467	0.3280 \pm 0.0483	0.3160 \pm 0.0337	0.2820 \pm 0.0745
模型组	0.7801 \pm 0.0679 ^a	0.7482 \pm 0.0927 ^a	0.4655 \pm 0.0509 ^a	0.6291 \pm 0.1005 ^a
白藜芦醇组	0.8163 \pm 0.0471 ^a	0.3556 \pm 0.0788 ^{ab}	0.2867 \pm 0.0550 ^{ab}	0.3189 \pm 0.0825 ^{ab}

a 为 $P < 0.01$,与空白组比较;b 为 $P < 0.01$,与模型组比较。

表 2. 白藜芦醇对血清 MCP-1、MMP-9 和 TIMP-1 表达的影响 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2. Effects of resveratrol on the expression of MCP-1, MMP-9 and TIMP-1

分 组	MCP-1 (ng/L)	MMP-9 (μ g/L)	TIMP-1 (μ g/L)	MMP-9/TIMP-1
空白组	87.76 \pm 7.51	164.04 \pm 7.08	68.49 \pm 9.04	2.18 \pm 0.13
模型组	243.50 \pm 8.56 ^a	341.96 \pm 9.94 ^a	91.8 \pm 9.23 ^a	3.63 \pm 0.18 ^a
白藜芦醇组	181.49 \pm 9.31 ^{ab}	277.4 \pm 7.9 ^{ab}	126.11 \pm 8.24 ^{ab}	2.38 \pm 0.14 ^{ab}

a 为 $P < 0.01$,与空白组比较;b 为 $P < 0.01$,与模型组比较。

3 讨 论

动脉粥样硬化是一种慢性炎症性疾病,参与其病变的主要细胞是血管内皮细胞、血管平滑肌细胞及巨噬细胞。血管内皮细胞形成血液和血管内皮下间隙之间的渗透屏障。当机械或化学损伤削弱这一屏障,内皮细胞活化产生细胞因子,促进单核细胞迁移到内皮下间隙并随后分化为巨噬细胞。血管平滑肌的活化导致促炎性细胞因子释放,后者和基质金属蛋白酶(MMP)及凝血因子结合,导致慢

性炎症反应。MCP-1 是一种特异性的单核细胞趋化因子,在动脉粥样硬化形成的早期阶段,内皮损伤后刺激内皮细胞产生 MCP-1,可以强有力地趋化和激活单核细胞,诱导单核细胞黏附于血管内皮细胞并迁入内皮下间隙,进一步分化为巨噬细胞摄取脂质,最终转化为泡沫细胞,从而具有促进炎症应答及斑块形成的作用。Takeya 等^[5]利用抗人 MCP-1 抗体发现在人的动脉粥样硬化斑块中存在大量 MCP-1。本研究也证实,所有高脂喂养的兔血清中 MCP-1 蛋白表达水平均较空白组显著增高;白藜芦

醇可明显抑制血清中 MCP-1 的表达。这提示白藜芦醇可抑制单核细胞黏附,在早期就抑制动脉粥样硬化的形成。MMP-9 被认为与粥样硬化和血管重建关系最为密切,并被认为是巨噬细胞激活的主要标志之一。TIMP-1 由巨噬细胞和结缔组织细胞产生,是体内 MMP-9 的特异性抑制物。目前循环血液中 MMP-9、TIMP-1 水平被认为是反映动脉粥样硬化斑块严重程度和稳定性的良好指标并用于急性冠状动脉事件的监测。本研究证实白藜芦醇干预后血清中 MMP-9 的表达显著降低,TIMP-1 表达水平明显升高,尤其是 MMP-9/TIMP-1 比值在两组有显著差异。本课题组前期实验已经证实:在体外培养的人脐静脉内皮细胞中,白藜芦醇可抑制由 TNF- α 或 sCD40L 诱导 MMP-9 的分泌并降低 MMP-9 的酶活性;而且还可通过增加巨噬细胞 TIMP-1 蛋白的表达,发挥对 MMP-9 的调节作用^[6]。综合以上研究结果,我们可以看出白藜芦醇能够降低 MMP-9 的表达,升高 TIMP-1 的表达,调节 MMP-9/TIMP-1 比值,在病变后期起到稳定斑块的作用。

细胞凋亡和炎症免疫反应可能参与冠状动脉粥样硬化斑块的形成、发展及破裂过程。有研究表明白藜芦醇心血管保护作用的一个显著特点是抗细胞凋亡^[7]。本研究结果同样支持上述观点,但其机制有待深入探讨:死亡因子受体 Fas 与其配体 FasL 结合,启动 Caspase 相关蛋白酶级联反应,最终导致细胞凋亡。PT-PCR 检测显示斑块内 Fas、FasL 及 Caspase-3 mRNA 高度表达。这些证据说明细胞凋亡是动脉粥样硬化病变过程中的重要内容。本研究发现,模型组出现典型的细胞凋亡现象,RT-PCR 检测显示斑块内 PPAR γ 、Fas、FasL 及 Caspase-3 mRNA 高度表达,白藜芦醇组细胞凋亡率降低,Fas、FasL 及 Caspase-3 mRNA 表达降低,但 PPAR γ 表达仍升高,尤其值得关注。动脉粥样硬化过程复杂,参与因素众多,但作为一种代谢性并发症,其发展已经指向 PPAR。PPAR γ 可参与动脉粥样硬化的整个病理过程。已有研究发现,PPAR γ 激活有几个有利的效应:①抑制单核细胞/巨噬细胞产生炎症细胞因子,如 IL-6、IL-1 β ,抑制 TNF- α 和 MCP-1 水平和减轻肿瘤坏死因子诱导的 VCAM-1 和 ICAM-1 表达^[8-10],抑制转录因子(如 NF- κ B)的活性^[11],从而抑制炎症反应。②PPAR γ 也抑制内皮细胞 ET-1 产生^[12]和刺激 NO 释放,导致血管舒张和改善内皮细胞功能^[13]。③在巨噬细胞,PPAR γ 激动剂已经被证明能抑制 MMP 的合成,从而抑制血管平滑肌细

胞增殖^[14]。在血管平滑肌细胞 PPAR γ 活化受体激动剂也减弱细胞迁移和增殖^[15]。④在动脉粥样硬化斑块形成后,PPAR γ 激动剂可下调巨噬/泡沫细胞 EMMPRIN 的表达,抑制 MMP-9 的表达及活性^[16],可以改善斑块的稳定性。目前认为脂肪酸及其衍生物 ox-LDL 是 PPAR 的天然激动剂,本研究模型组中高脂膳食致 PPAR γ 转录增强也支持这一观点,粥样硬化病变伴随着 PPAR γ 的升高容易理解。有趣的是白藜芦醇干预后,动脉粥样病变减轻,但 PPAR γ 的转录仍显著增加,本课题的亚组研究也提示,同样高脂膳食的动物模型,不同剂量白藜芦醇干预后 PPAR γ mRNA 转录明显高于该 LDL 水平下的预测值,据此可推测白藜芦醇有直接或间接上调 PPAR γ 的作用^[17]。提示白藜芦醇有类似 PPAR γ 激动剂的作用。国内也有研究提示白藜芦醇能够剂量依赖性地激动 PPAR γ ^[18]。

白藜芦醇作为 PPAR γ 激动剂这一猜想较好地解释了本研究中发现的白藜芦醇抗凋亡、抗动脉粥样硬化作用。可以推测,白藜芦醇抑制 MCP-1、MMP-9 发挥抗动脉粥样硬化,抑制 Fas/FasL 途径,继而抑制 Caspase-3 基因的转录发挥抗凋亡作用部分是通过激活 PPAR γ 途径实现的。但详细的机制仍有待进一步深入研究。动脉粥样硬化病变中 PPAR γ 表达增高,白藜芦醇干预后,PPAR γ 进一步升高,并发挥抗动脉粥样硬化作用。这将为 PPAR γ 激动剂抗动脉粥样硬化的发生提供新的治疗靶点和理论基础。

[参考文献]

- [1] Tsai SH, Lin-Shiau SY, Lin JK. Suppression of nitric oxide synthase and the downregulation of the activation of NF-kappaB in macrophages by resveratrol[J]. Br J Pharmacol, 1999, 126: 673.
- [2] Zandbergen F, Plutzky J. PPARalpha in atherosclerosis and inflammation[J]. Biochim Biophys Acta, 2007, 1771 (8): 972-982.
- [3] van-Vlijmen BJ, Gerritsen G, Franken AL, et al. Macrophage p53 deficiency leads to enhanced atherosclerosis in APOE * 3-Leiden transgenic mice[J]. Circ Res, 2001, 88 (8): 780-786.
- [4] ZOU J, HUANG Y, CAO K, et al. Effect of resveratrol on intimal hyperplasia after endothelial denudation in an experimental rabbit model [J]. J Life Sci, 2000, 68: 153-163.
- [5] Takeya M, Yoshimura T, Leonard EJ, et al. Detection of monocyte chemoattractant protein-1 in human atherosclerot-

- ic lesions by an anti-monocyte chemoattractant protein-1 monoclonal antibody [J]. *Hum Pathol*, 1993, 24 (5): 534-539.
- [6] 朱鹏立, 贾德安. 白藜芦醇抑制可溶性 CD40 配体作用下巨噬细胞基质金属蛋白酶 9 的表达 [J]. *中华老年医学杂志*, 2010, 9: 764-769.
- [7] Brito PM, Mariano A, Almeida LM, et al. Resveratrol affords protection against peroxynitrite-mediated endothelial cell death; A role for intracellular glutathione [J]. *Chem Biol Interact*, 2006, 164 (3): 157-166.
- [8] Lee H, Shi W, Tontonoz P, et al. Role for peroxisome proliferator-activated receptor alpha in oxidized phospholipid-induced synthesis of monocyte chemotactic protein-1 and interleukin-8 by endothelial cells [J]. *Circ Res*, 2000, 87 (6): 516-521.
- [9] Pasceri V, Wu HD, Willerson JT, et al. Modulation of vascular inflammation in vitro and in vivo by peroxisome proliferator-activated receptor gamma activators [J]. *Circulation*, 2000, 101 (3): 235-238.
- [10] Bruemmer D, Blaschke F, Law RE. New targets for PPARgamma in the vessel wall; implications for restenosis [J]. *Int J Obes (Lond)*, 2005, 29 (Suppl 1): S26-S30.
- [11] Ricote M, Huang JT, Welch JS, et al. The peroxisome proliferator-activated receptor (PPARgamma) as a regulator of monocyte/macrophage function [J]. *J Leukoc Biol*, 1999, 66 (5): 733-739.
- [12] Delerive P, Martin-Nizard F, Chinetti G, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor activators inhibit thrombin-induced endothelin-1 production in human vascular endothelial cells by inhibiting the activator protein-1 signaling pathway [J]. *Circ Res*, 1999, 85 (5): 394-402.
- [13] Calnek DS, Mazzella L, Roser S, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligands increase release of nitric oxide from endothelial cells [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003, 23 (1): 52-57.
- [14] Ricote M, Huang JT, Welch JS, et al. The peroxisome proliferator-activated receptor (PPARgamma) as a regulator of monocyte/macrophage function [J]. *J Leukoc Biol*, 1999, 66 (5): 733-739.
- [15] Law RE, Goetze S, Xi XP, et al. Expression and function of PPARgamma in rat and human VSMCs [J]. *Circulation*, 2000, 101 (11): 1311-1318.
- [16] Zhang J, Ge H, Wang C, et al. Inhibitory effect of PPAR on the expression of EMMPRIN in macrophages and foam cells [J]. *Int J Cardiol*, 2007, 117 (3): 373-380.
- [17] 蒋娜, 朱鹏立. 白藜芦醇对兔动脉粥样硬化 PPAR γ 及相关炎症因子表达的影响 [D]. 福建医科大学, 2008.
- [18] 葛恒, 张俊峰, 王彬尧. 白藜芦醇对 PPAR γ 激动作用的研究 [J]. *中国药理学杂志*, 2005, 40 (12): 905-907. (此文编辑 文玉珊)