

# 吡格列酮对高脂血症大鼠缺血/再灌注心肌细胞膜流动性的影响

王耀琴<sup>1</sup>, 李晓寒<sup>2</sup>, 许素铭<sup>1</sup>, 张 旻<sup>1</sup>, 郑海亮<sup>1</sup>, 王晓霞<sup>1</sup>, 覃秀桃<sup>1</sup>

(1. 山西医科大学生物化学与分子生物学教研室, 山西省太原市 030001;

2. 山东省菏泽市疾病预防控制中心, 山东省菏泽市 274000)

[关键词] 吡格列酮; 高脂血症; 心肌组织; 细胞膜流动性

[摘要] **目的** 建立食源性高脂血症大鼠心肌缺血/再灌注模型, 观察吡格列酮对高脂血症并发缺血/再灌注大鼠心肌细胞膜流动性的影响。**方法** Wistar 大鼠随机分为对照组(基础饲料喂养)、高脂组(高脂饲料喂养)。4 周后, 高脂组大鼠再随机分为高脂组和高脂+吡格列酮干预组, 8 周末实施心肌缺血/再灌注, 通过 Langendorff 灌流装置酶液灌流分离单个心肌细胞, 利用荧光标记物 DPH 插入其细胞膜脂质双层, 测定荧光偏振值( $\rho$ ), 并计算膜脂微黏度( $\eta$ )。4 周和 8 周(实验期末)末分别采血, 检测血清中总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL)含量。实验期末测定谷胱甘肽过氧化物酶(GPX)、超氧化物歧化酶(SOD)和丙二醛(MDA)的含量。**结果** 与对照组比较, 高脂组血清中 TG、TC、HDL 含量显著升高( $P < 0.05$ ); 吡格列酮组与高脂组比较可显著降低血清中 TG、TC 含量( $P < 0.01$ ); 吡格列酮使血清中 MDA 含量下降( $P < 0.05$ ), GPX 和 SOD 活性上升( $P < 0.05$ ); 吡格列酮组荧光偏振度  $\rho$  值和膜脂微黏度  $\eta$  值均小于高脂组( $P < 0.05$ )。**结论** 吡格列酮保护心肌细胞膜的正常流动性, 可能与其降脂、抗氧化保护细胞膜的结构相关。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

## The Effects of Pioglitazone on Myocardial Cell Membrane Fluidity in Hyperlipemia Rats Subjected to Myocardial Ischemia and Reperfusion

WANG Yao-Qin<sup>1</sup>, LI Xiao-Han<sup>2</sup>, XU Su-Ming<sup>1</sup>, ZHANG Min<sup>1</sup>, ZHENG Hai-Liang<sup>1</sup>, WANG Xiao-Xia<sup>1</sup>, and TAN Xiu-Tao<sup>1</sup>

(1. Department of Biochemistry and Molecular Biology, Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030001, China; 2. Shandong Heze Center for Diseases Control And Prevention, Heze, Shandong 274000, China)

[KEY WORDS] Pioglitazone; Hyperlipemia; Cardiac Tissue; Membrane Fluidity

[ABSTRACT] **Aim** Using hyperlipemia rats induced by diets with myocardial ischemia/ reperfusion, to observe the effects of pioglitazone (PI) on myocardial cell membrane fluidity. **Methods** Wistar rats were randomized into 2 groups: control group (C) was fed with normal diets and the hyperlipemia group (HL) was fed with high cholesterol diets. After 4 weeks, The HL group was divided into HL and HL + PI groups. At the end of the 8 weeks, ischemic/reperfusion in vivo was carried out and single myocardial cell was separated by the enzyme perfusion with the apparatus of Langendorff. The cardiomyocyte membrane fluidity was determined by DPH marking method and the value of fluorescence polarization ( $\rho$ ) and the microviscosity of membrane lipid ( $\eta$ ) was calculated. The levels of serum triglycerides (TG), total cholesterol (TC) and high density lipoprotein cholesterol (HDL) were tested by kits at the end of 4 weeks and 8 weeks. The content of malondialdehyde (MDA) in the serum, the activities of superoxide dismutase (SOD) and glutathione peroxidase (GPX) were respectively determined. **Results** The levels of serum TG, TC and HDL in the high cholesterol diets rats increased subjected to normal diets rats ( $P < 0.05$ ); Treatment with pioglitazone in HL rats decreased the levels of serum TG and TC, compared with HL group ( $P < 0.01$ ); HL + PI decreased the levels of MDA and increased the activities of SOD and GPX ( $P < 0.05$ ); (4) The  $\rho$  and  $\eta$  in HL + PI group were less than HL group ( $P < 0.05$ ).

[收稿日期] 2012-12-18

[基金项目] 山西省高校科技研究开发项目(200611016)

[作者简介] 王耀琴, 硕士研究生, 主要从事心肌缺血后处理的研究, E-mail 为 wyq19864@163.com。李晓寒, 硕士, 主要从事心肌缺血预处理的研究, E-mail 为 lihan2006036@163.com。通讯作者覃秀桃, 教授, 主要从事心血管代谢调节研究, 系山西省部共建教育部细胞生理学重点实验室成员, E-mail 为 correspondertxt@163.com。

**Conclusion** Pioglitazone protected myocardial cell membrane fluidity, which may be related to hypolipidemic and antioxidant to maintain the structural function of cell membrane

高脂血症 (hyperlipemia, HL) 是动脉粥样硬化病变发生的常见危险因素之一, 而动脉粥样硬化病变又是诱发缺血性心脏病的重要原因。缺血再灌注时产生的自由基对细胞有一系列的损伤作用, 包括膜脂质过氧化及破坏细胞膜胆固醇/磷脂的正常比值等作用, 进而改变细胞膜的流动性, 致使心肌细胞膜的正常结构与功能发生改变<sup>[1]</sup>。吡格列酮 (pioglitazone, PI) 是过氧化物增殖物激活型受体  $\gamma$  (peroxisome proliferator activated receptor- $\gamma$ , PPAR $\gamma$ ) 的特异性激动剂, PPAR $\gamma$  的活化可调节控制葡萄糖及脂类代谢的胰岛素相关基因的转录, 因此广泛应用于 II 型糖尿病的治疗。近来研究发现吡格列酮还具有降脂、抗氧化、阻止高脂饮食小鼠早期动脉粥样硬化等作用<sup>[2, 3]</sup>, 其作用机制也有很多相关报道<sup>[4-6]</sup>, 但对于高脂血症并发心肌缺血/再灌注大鼠心肌细胞膜损伤是否具有保护作用尚不清楚。本实验通过建立高脂血症并发心肌缺血/再灌注大鼠模型, 观察吡格列酮对模型大鼠血脂、自由基相关指标的变化以及对心肌细胞膜流动性的影响, 为研究病理和相关药物治疗情况下心肌细胞膜的结构与功能奠定基础。

## 1 材料与方法

### 1.1 试剂

吡格列酮: 购自连云港德源药业有限责任公司 (利用色拉油将其配制为混悬液); 猪胆盐: 购自北京奥博星生物技术责任有限公司, 含胆酸钠  $\geq 65\%$ , 批号: 20070118; TG、TC、HDLC 测定试剂盒: 均购自北京中生生物工程高技术公司; 黄嘌呤氧化酶法试剂盒: 购自南京建成生物工程研究所; TGL-16 高速台式冷冻离心机: 湖南湘仪实验室仪器开发有限公司; 荧光分光光度计: 日本 RF-5000 SHIMADZU; Langendorff 灌流装置。

### 1.2 动物模型建立

健康雄性 Wistar 大鼠 34 只, 4 周龄, 体重  $120 \pm 10$  g, 山西医科大学实验动物中心提供 (合格证号: scxk(冀)2004-0025), 随机分为两组: 对照组 ( $n = 11$ )、高脂组 (HL,  $n = 23$ )。对照组饲喂基础饲料 (配方: 面粉 35%、玉米粉 36%、豆粉 10%、麦麸 15%、鱼肝油 1%、骨粉 1%、盐 1%、酵母粉 1%), 其余均饲喂高脂饲料 (配方: 蛋黄粉 10%、胆酸钠

0.5%、猪油 5%、基础饲料 85%)。4 周后尾静脉采血, 检测血清中总胆固醇 (total cholesterol, TC)、甘油三酯 (triglycerides, TG) 和高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDLC) 的含量, 验证高脂模型的建立。

高脂模型建立后, 给予吡格列酮干预。高脂组分为高脂组 (HL) 和高脂 + 吡格列酮组 (HL + PI), 各组每天定时灌胃, 分别为: 对照组 0.5 mL 蒸馏水、高脂组 0.5 mL 玉米色拉油、高脂 + 吡格列酮组 0.5 mL [10 mg/(kg · d)] 溶有吡格列酮的玉米色拉油, 剂量选择参见文献 [9]。干预 4 周后, 实施心肌缺血/再灌注, 并于心脏采血, 检测血脂及自由基相关指标。用酶消化法分离单个心肌细胞, 利用荧光标记物 1,6-二苯基-1,3,5-己三烯 (1,6-diphenyl-1,3,5-hexatriene, DPH) 插入心肌细胞膜脂质双层, 测定荧光偏振度 ( $\rho$ ), 并计算膜脂微黏度 ( $\eta$ )。

### 1.3 血脂的检测

分别于实验前、4 周、8 周测定大鼠血脂, 包括 TG、TC 和 HDLC 含量。采血前大鼠禁食 12 h。全血 3000 kr/min 离心 10 min, 分离血清。TG、TC 和 HDLC 分别按照北京中生生物工程高技术公司产品试剂盒要求测定。

### 1.4 自由基相关指标的检测

实验期末, 心脏采血, 分为三部分: ①用 DTNB (二硫代双硝基苯甲酸) 显色法测定全血谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GPX) 活性; ②全血 3 k rpm 离心 10 min, 分离血清,  $-70^\circ\text{C}$  冻存备用。用黄嘌呤氧化酶试剂盒测定超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 活性; ③抗凝采血, 全血 3000 r/min 离心 10 min, 分离血浆, 用 TBA (硫代巴比妥酸) 显色法测定丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 含量;

### 1.5 单个心室肌细胞的分离

取模型 Wistar 大鼠心脏, 置于预冷的充氧无钙的台氏液中。修剪后将心脏悬挂于 Langendorff 灌流装置上, 从主动脉逆行灌流 (灌注压  $70 \text{ cmH}_2\text{O}$ , 恒温  $37^\circ\text{C}$ , 100% 的纯氧)。首先灌流脱钙 7 ~ 8 min, 再用酶液灌流约 8 ~ 14 min, 待心脏变大变软后, 剪下心室肌组织, 置于 KB 液中吹打, 用 150 目不锈钢筛网过滤, 室温放置 1 h。1000 kr/min 离心 10 min, 弃上清, 沉淀即为心肌细胞, 然后加含钙的台氏液吹打使其成细胞悬液, 室温下静置 30 min 复钙后

备用。

## 1.6 细胞膜流动性的测定

调整细胞数为每升  $2 \times 10^8$  个细胞,高速低温离心,沉淀中加入 DPH 荧光探针负载液,吹打使成细胞悬液,然后  $37^\circ\text{C}$  避光孵育 30 min。清洗后,取待测细胞,用荧光分光光度计分别测定检偏器和起偏器光轴方向的荧光强度,激发光谱峰值  $\lambda$  为 362 nm,发射光谱峰值  $\lambda$  为 432 nm,狭缝 10 nm。按公式计算荧光偏振值( $\rho$ )、膜脂微黏度( $\eta$ )。其中  $\rho$  值 =  $I_{vv} - GI_{vh} / I_{vv} + GI_{vh}$ ,  $I_{vv}$ :起偏器及检偏器均垂直时的荧光强度; $I_{vh}$ :起偏器光轴垂直,检偏器光轴水平时的荧光强度; $G = I_{hv} / I_{hh}$ ,  $I_{hv}$  与  $I_{hh}$  为起偏器光轴水平,检偏器光轴分别为垂直和水平时的荧光强度。由  $\rho$  值根据公式推算膜的流动性  $LFU = [\rho \max / (\rho r - 1)] / \rho r$ ,  $\rho \max$  为 0.5,  $\rho r$  为  $\rho$  的实测值。则  $\rho$  值越大,膜的流动性越小; $\rho$  值越小,膜的流动性越大。微粘度  $\eta = 2\rho / (0.46 - \rho)$ ,  $\eta$  与  $\rho$  有等值关系。

## 1.7 统计处理

数据采用  $\bar{x} \pm s$  表示,数据处理采用 SPSS 16.0 软件进行配对  $t$  检验、单因素方差分析。

# 2 结果

## 2.1 高脂大鼠模型的成功建立

建模前和饲喂高脂饮食 4 周,分别测定血清中 TG、TC、HDLc 的含量。结果显示建模前对照组与高脂饮食大鼠血清中 TG、TC、HDLc 含量差异无显著性,建模后高脂饮食大鼠血清中 TG、TC、HDLc 含量明显升高( $P < 0.05$ ),表明高脂模型建立成功(表 1)。

表 1. 对照组和高脂饮食组 0 周、4 周血脂水平 (mmol/L,  $\bar{x} \pm s$ )

Table 1. Variety of serum TG, TC and HDLC in two groups

分 组		TG (mmol/L)	TC (mmol/L)	HDLc (mmol/L)
对照组 ( $n=11$ )	0 周	0.36 $\pm$ 0.21	1.04 $\pm$ 0.21	0.37 $\pm$ 0.14
	4 周	0.55 $\pm$ 0.25	1.39 $\pm$ 0.56	0.44 $\pm$ 0.18
高脂饮食组 ( $n=24$ )	0 周	0.31 $\pm$ 0.33	1.12 $\pm$ 0.32	0.36 $\pm$ 0.27
	4 周	0.89 $\pm$ 0.20 <sup>a</sup>	3.12 $\pm$ 1.03 <sup>a</sup>	0.52 $\pm$ 0.54 <sup>a</sup>

a 为  $P < 0.05$ , 与对照组比较。

## 2.2 血脂水平变化

建模 4 周后开始给予吡格列酮干预,实验期末,分别测定对照组、高脂组(HL)、高脂 + 吡格列酮组(HL + PI)大鼠血清中 TG、TC 和 HDLC 含量。结果显示,HL + PI 组大鼠血清中 TG、TC 含量较高脂组显

著降低,有统计学意义( $P < 0.01$ );而对照组和高脂组 HDLC 水平均高于 HL + PI 组( $P < 0.05$ ;表 2)。

表 2. 实验期末各处理组血脂水平 (mol/L,  $\bar{x} \pm s$ )

Table 2. Variety of serum TG, TC and HDLC in three groups

分 组	$n$	TG (mmol/L)	TC (mmol/L)	HDLc (mmol/L)
对照组(C)	11	0.52 $\pm$ 0.25	1.48 $\pm$ 0.35	0.37 $\pm$ 0.14
高脂组(HL)	12	1.66 $\pm$ 0.31	3.61 $\pm$ 1.25	0.38 $\pm$ 0.21
高脂 + 吡格列酮组(HL + PI)	11	0.64 $\pm$ 0.19 <sup>b</sup>	1.75 $\pm$ 0.89 <sup>b</sup>	0.28 $\pm$ 0.14 <sup>a</sup>

a 为  $P < 0.05$ , 与对照组和高脂组比较, b 为  $P < 0.01$ , 与高脂组比较。

## 2.3 自由基相关指标的变化

HL + PI 组血清中 MDA 含量高于对照组,而显著低于高脂组,组间比较均有统计学差异( $P < 0.05$ )。高脂组血清 SOD 活性最高,显著高于 HL + PI 组和对照组( $P < 0.01$ ),且 HL + PI 组与对照组有统计学意义( $P < 0.05$ )。全血 GPX 活性 HL + PI 组和对照组均高于高脂组( $P < 0.05$ ;表 3)。

表 3. 血清 MDA 含量、SOD 活性及全血 GPX 活性的改变 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3. Variety of serum MDA, SOD and GPX in three groups

分 组	$n$	MDA ( $\mu\text{mol/L}$ )	SOD (kU/L)	GPX (kU/L)
对照组	11	3.64 $\pm$ 0.36	216.99 $\pm$ 55.18	30.51 $\pm$ 3.75
高脂组	12	5.69 $\pm$ 0.62 <sup>a</sup>	339.39 $\pm$ 39.38 <sup>b</sup>	25.76 $\pm$ 1.94 <sup>a</sup>
高脂 + 吡格列酮组(HL + PI)	11	4.76 $\pm$ 0.71 <sup>ce</sup>	279.77 $\pm$ 30.02 <sup>de</sup>	29.60 $\pm$ 2.61 <sup>e</sup>

a 为  $P < 0.05$ , b 为  $P < 0.01$ , 对照组比较; c 为  $P < 0.05$ , d 为  $P < 0.01$ , 与高脂组比较; e 为  $P < 0.05$ , 与对照组比较。

## 2.4 心肌细胞膜荧光偏振度和膜脂微黏度的变化

高脂组荧光偏振度值明显大于对照组和 HL + PI 组( $P < 0.05$ )。对照组和 HL + PI 组膜脂微黏度均小于高脂组(表 4)。

表 4. 心肌细胞膜荧光偏振度和膜脂微黏度的改变 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 4. The changes of fluorescence polarization and lipid microviscosity of myocardial cell membrane

分 组	$n$	荧光偏振度( $\rho$ )	膜脂微黏度( $\eta$ )
对照组	9	0.24 $\pm$ 0.05	2.41 $\pm$ 1.09
高脂组	8	0.34 $\pm$ 0.07 <sup>a</sup>	7.99 $\pm$ 6.37 <sup>a</sup>
高脂 + 吡格列酮组(HL + PI)	7	0.26 $\pm$ 0.06 <sup>b</sup>	3.29 $\pm$ 2.63 <sup>b</sup>

a 为  $P < 0.01$ , 与对照组比较, b 为  $P < 0.05$ , 与高脂组比较。



### 3 讨论

过多的摄入高脂饮食不仅可引起高脂血症,而且可诱发多种疾病,如:动脉粥样硬化、高血压、冠心病等。当血压升高时,血管的张力和剪切力发生改变,使得血管内膜增厚,内皮损伤,导致通透性增加,加速了胆固醇沉积于血管内膜,并激活炎性细胞吞噬胆固醇,从而激活血小板,释放促凝血和促生长因子,最终导致纤维组织增生、平滑肌细胞增生并迁移,加速了动脉粥样硬化的形成<sup>[2,7,8]</sup>。另外,长期的高脂饮食还会使脂代谢发生紊乱,从而血液中的脂质沉着在动脉内膜上,逐渐堆积成斑块,在心脏中继而发生心肌梗塞。

吡格列酮是高度选择性、且作用很强的 PPAR $\gamma$  激动剂,属于噻唑烷二酮类胰岛素增敏剂<sup>[7]</sup>。PPAR $\gamma$  是核受体转录因子超家族成员,可以抑制 NF- $\kappa$ B、信号转录子、激活蛋白 1 介导的信号通路等途径,抑制靶基因启动子的激活和转录。本研究中给予吡格列酮干预后,与高脂组相比较,血清 TG、TC 含量显著降低。其降脂作用可能有一下的原因<sup>[2,7,9]</sup>:降低主动脉低密度脂蛋白受体 1 蛋白的表达<sup>[10]</sup>;抑制脂肪组织释放游离脂肪酸;调节血清中脂联素受体 1 的表达<sup>[11]</sup>;增加脂蛋白脂肪酶的活性,脂蛋白脂肪酶是脂肪分解的关键酶,可以使 TG 水平下降<sup>[12]</sup>;增加极低密度脂蛋白的清除率等。临床研究也发现,PPAR $\gamma$  还可以降低 2 型糖尿病患者 TG、TC 水平,升高 HDLC 水平<sup>[13]</sup>。然而我们的研究结果显示 HDLC 水平显著低于高脂组和对照组,有待进一步研究证明。

心肌缺血再灌注损伤发生的机制主要包括:自由基、钙超载、白细胞、高能磷脂化合物的缺乏、内皮素、血管紧张素 II 等。其中自由基、钙超载是其重要环节。缺血再灌注时,黄嘌呤氧化酶形成增多,中性粒细胞氧爆发,线粒体功能受损,儿茶酚胺自身氧化增加,从而产生了大量的自由基。大量的自由基对细胞可以产生一系列的损伤:①破坏细胞膜的成分,使得膜胆固醇和胆固醇/磷脂比值增加,膜成分的改变使细胞膜的流动性降低;②氧化膜结合的酶的巯基,使其活性下降,从而形成了新的离子通道;③促进了“脂质三联体”的形成:膜脂质过氧化、磷脂酶活化即脂肪酸和溶血磷脂的“去污剂”作用(破坏膜的结构与功能)<sup>[14]</sup>;④减少 ATP 的生成,线粒体功能被抑制,细胞能量代谢障碍加重。人体内多余的自由基主要是靠内源性的自由基清除系统,主要包括 SOD、GPX、过氧化氢酶等。研究

证明,吡格列酮激活 PPAR $\gamma$  后可以诱导机体上调 mitoK-ATP,达到抗氧自由基,起到保护缺血再灌注心肌的作用<sup>[14]</sup>。Chaudhry 等<sup>[15]</sup>研究发现,吡格列酮可以增强 SOD 和 GPX 活性,还可以通过 PPAR $\gamma$  的激活还可以消除疾病发展过程中所引起的氧化应激<sup>[16]</sup>。我们的研究也证实了这一点,高脂 + 吡格列酮干预组 GPX 活性增加,MDA 含量降低,但 SOD 活性高脂组最高,可能是高脂并发缺血再灌注时应激性所致 SOD 活性增加。

生物膜内含有丰富的脂类物质,磷脂和胆固醇是细胞膜脂质双层最主要的两种成分,它们在质膜中的比例可直接对膜流动性产生影响。通常说的细胞膜的流动性,既包括脂质双分子层的运动,又包括镶嵌在其中的蛋白质的运动。缺血再灌注时,自由基增高促使溶酶体释放磷脂酶<sup>[17]</sup>。其中,磷脂酶 A2(phospholipase A2,PLA2) 是甘油磷脂二位酯键特异性的水解酶,可能通过以下环节对膜流动性产生影响:PLA2 增高,细胞膜成分改变,胆固醇与磷脂之比增高;PLA2 还可介导氧自由基产生;脂质过氧化使细胞内钙含量增加,促进磷脂酶活化,水解膜磷脂,溶血磷脂及游离脂肪酸聚积,从而引起细胞膜损伤;膜表面酶的巯基被氧化,酶的活性降低。同时,过多的自由基使膜脂质和蛋白质之间、蛋白质和蛋白质之间交联或聚合。这些都是细胞膜流动性降低的根本原因<sup>[18]</sup>,然而这些影响都是通过细胞损伤途径实现的。因此,细胞膜脂的流动性,除了要维持细胞的形态结构,对于细胞内环境的维持及正常细胞功能的发挥也是至关重要的。细胞膜流动性的大小可用荧光偏振度( $\rho$ )或微黏度( $\eta$ )表示。 $\rho$  和  $\eta$  存在等值关系: $\eta$  值越小,表示膜流动性越大;反之亦然。研究结果显示,高脂 + 吡格列酮组  $\rho$  和  $\eta$  值均小于高脂组,说明吡格列酮可明显改善高脂血症并发心肌缺血/再灌注大鼠心肌细胞膜的流动性,从而维持内环境的稳定及细胞功能的发挥。

综上所述,吡格列酮可能通过降脂维持心肌细胞膜胆固醇/磷脂的比值,通过抗氧化作用增强 SOD 和 GPX 活性清除脂质过氧化物,保护心肌细胞膜正常的脂质双层结构,从而维持心肌细胞膜的正常流动性。有关心肌细胞膜胆固醇和磷脂的测定及比值、心肌细胞膜 MDA 的变化我们将在另文中报道。

#### [参考文献]

- [1] Kajstura J, Urbanek K, Perl S, et al. Cardiomyogenesis in the adult human heart[J]. Circ Res, 2010, 107(2): 305-

- 315.
- [2] Anvari MA, Imani A, Faghihi M, et al. The administration of oxytocin during early reperfusion, dose-dependently protects the isolated male rat heart against ischemia/reperfusion injury [J]. *Eur J Pharmacol*, 2012, 682 (1-3): 137-141.
- [3] 李蓉, 蔡辉, 董晓蕾, 等. 吡格列酮对高脂血症大鼠主动脉凋亡蛋白 bax、bcl-2 的影响[J]. *中国现代医学杂志*, 2012, 22: 20-24.
- [4] Sulistio MS, Zion A, Thukral N, et al. Ppargamma agonists and coronary atherosclerosis [J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2008, 10(2): 134-141.
- [5] 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.
- [6] Nagasaki H, Shang Q, Suzuki T, et al. Low-serum culture system improves the adipogenic ability of visceral adipose tissue-derived stromal cells[J]. *Cell Biol Int*, 2011, 35(6): 559-568.
- [7] Cai H DX, Li R. Influence of pioglitazone on lipid levels in experimental models rats of atherosclerosis and its clinical significance[J]. *Pract Geriatr*, 2012, 26(3): 238-241.
- [8] Taylor AM, Li F, Thimmalapura P, et al. Hyperlipemia and oxidation of ldl induce vascular smooth muscle cell growth: An effect mediated by the hlh factor id3 [J]. *J Vasc Res*, 2006, 43(2): 123-130.
- [9] 万新红, 罗玉梅, 刘显庆, 等. 非诺贝特和吡格列酮在调节代谢综合征大鼠血压及糖脂代谢中的作用[J]. *中国现代医学杂志*, 2010, 20: 801-805.
- [10] 李蓉, 蔡辉, 董晓蕾, 等. 吡格列酮对高脂血症大鼠主动脉血凝素样氧化型低密度脂蛋白受体 1 和凋亡蛋白表达的影响[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2012, 20: 600-604.
- [11] 刘洁, 刘宽芝, 刘琼. 吡格列酮对 2 型糖尿病大鼠骨骼肌脂联素受体 1 表达的影响[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2012, 20(3): 226-230.
- [12] Kageyama H, Hirano T, Okada K, et al. Lipoprotein lipase mrna in white adipose tissue but not in skeletal muscle is increased by pioglitazone through ppar-gamma[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2003, 305(1): 22-27.
- [13] Wang M, Wise SC, Leff T, et al. Troglitazone, an antidiabetic agent, inhibits cholesterol biosynthesis through a mechanism independent of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma [J]. *Diabetes*, 1999, 48(2): 254-260.
- [14] 王浩. PPAR $\gamma$  激动剂吡格列酮对大鼠心肌缺血再灌注损伤保护作用的机制研究[D]. 中国人民解放军军医进修学院博士学位论文. 2008.
- [15] Chaudhry J, Ghosh NN, Roy K, et al. Antihyperglycemic effect of a new thiazolidinedione analogue and its role in ameliorating oxidative stress in alloxan-induced diabetic rats[J]. *Life Sci*, 2007, 80(12): 1 135-142.
- [16] El Midaoui A, Wu L, Wang R, et al. Modulation of cardiac and aortic peroxisome proliferator-activated receptor-gamma expression by oxidative stress in chronically glucose-fed rats [J]. *Am J Hypertens*, 2006, 19(4): 407-412.
- [17] 唐发宽, 王亚真, 王思让. 膜脂流动性与心血管疾病[J]. *心血管病学进展*, 1995, 16: 363-366.
- [18] 李福平, 肖颖彬. 不同逆灌液对心肌细胞膜功能及细胞内钙影响的实验研究[J]. *重庆医学*, 2005, 34: 1 655-656.
- (此文编辑 李小玲)