

肥胖伴糖耐量异常者经吡格列酮治疗后血清脂蛋白亚类的变化

李红旗, 胡立群, 章琦, 陈莉, 严光

(安徽医科大学附属省立医院 安徽省心血管病研究所, 安徽省合肥市 230001)

[关键词] 肥胖; 糖耐量异常; 动脉粥样硬化; 吡格列酮; 高密度脂蛋白; 对氧磷酶 1

[摘要] **目的** 研究肥胖伴糖耐量异常者血高密度脂蛋白(HDL)亚类分布情况以及吡格列酮干预后对血浆 HDL 亚类分布的影响。**方法** 比较 40 例健康人与 40 例肥胖伴糖耐量异常者血浆高密度脂蛋白(HDL)亚类分布, 了解肥胖伴糖耐量异常者血浆 HDL 亚类分布特点。采用配对设计的随机分组方法, 以性别作为随机配对的条件, 将 40 例肥胖伴糖耐量异常者作为研究对象分为安慰剂组和吡格列酮组, 药物干预 12 周后, 抽取受试者空腹 12 h 静脉血, 24 h 内进行 HDL 各亚组分含量的测定以及对氧磷酶 1(PON-1)活性的测定。分析血浆 HDL 亚类分布与 PON-1 活性的相关性。**结果** 肥胖伴糖耐量异常者血清 HDL 分布异常, HDL2a 和 HDL2b 减低, 而小颗粒的 preβ1-HDL、preβ2-HDL、HDL3a 升高, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。与安慰剂组比较, 吡格列酮组用药后 12 周, 受试者血清 HDL 中 HDL2a、HDL2b、PON-1 显著升高, preβ1-HDL 显著降低, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。相关性分析显示, preβ1-HDL 与 PON-1 呈负相关, HDL2b 与 PON-1 呈正相关, 相关性有显著性。**结论** 肥胖伴糖耐量异常患者血清中 HDL 亚类分布异常, 成熟代谢过程受阻, 趋向于较弱的抗动脉粥样硬化的分布趋势。吡格列酮通过改善 HDL 亚类的分布以及提高 PON-1 活性, 增强了 HDL 抗动脉粥样硬化的作用。HDL 亚类分布中成熟的大颗粒含量越高, PON-1 的活性越强, 抗动脉粥样硬化能力越强。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Alteration of Plasma Lipoprotein Subclasses in Obesity People with Impaired Glucose Tolerance After Pioglitazone Treatment

LI Hong-Qi, HU Li-Qun, ZHANG Qi, CHEN Li, and YAN Guang

(Department of Cardiology, Anhui Provincial Hospital Affiliated to Anhui Medical University & Anhui Cardiovascular Institute, Hefei, Anhui 230001, China)

[KEY WORDS] Obesity; Impaired Glucose Tolerance; Atherosclerosis; Pioglitazone; High Density Lipoproteins(HDL); Paraonase-1

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the high density lipoprotein (HDL) subclasses distribution characteristics before and after the intervention of Pioglitazone in obesity people with impaired glucose tolerance. **Methods** The difference of plasma HDL subclass distribution was compared in 40 cases of healthy people and 40 cases of obesity people with glucose tolerance, to investigate the plasma HDL and class distribution characteristics in obesity people with impaired glucose tolerance. Using the randomized matching design method (the sex as the condition), forty men were randomized, to placebo or pioglitazone (30 mg/day) for 12 weeks. The subclasses of serum HDL were determined by two dimensional gel electrophoresis in conjunction with immunodetection method and paraonase-1 activity by spectrophotometric assays. The correlation between the distribution of plasma HDL subclasses and the activity of PON-1 were analyzed. **Results** Compared to the health group, the HDL2a and HDL2b decreased while the preβ1-HDL, preβ2-HDL and HDL3a increased significantly in obesity man with glucose tolerance. Compared to the control group, the preβ1-HDL decreased while the HDL2a and HDL2b increased and activity of PON-1 increased significantly in Pioglitazone group after 12 weeks. PON-1 is positively correlated with HDL2b, and negatively correlated with preβ1-HDL. **Conclusion** Obese patients with abnormal glucose tolerance handicaped the mature process of serum HDL, tended to have weaker resistance from atherosclerosis. Pioglitazone

[收稿日期] 2013-09-16

[基金项目] 安徽省科技厅年度科研计划项目(10021303079)

[作者简介] 李红旗, 硕士, 主治医师, 研究方向为冠心病, E-mail 为 29628180@qq.com。通讯作者胡立群, 硕士, 主任医师, 研究方向为冠心病。章琦, 硕士, 主治医师, 研究方向为冠心病。

zone improved the distribution of HDL subclass and increased the activity of PON-1 in overweight and obese men with impaired glucose tolerance, which may help reduce the incidence of premature cardiovascular disease. The activity of PON-1 is positively correlated with mature distribution of HDL subclasses.

肥胖是心脑血管疾病的独立危险因素,脂代谢异常和糖代谢异常是产生动脉粥样硬化的始动环节,并使心脑血管疾病的危险性增加^[1]。肥胖合并糖耐量异常对于血脂及脂蛋白代谢水平的影响是造成早发冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)的危险因素之一^[2]。Framingham 心脏病研究结果显示,肥胖患者患冠心病的风险增加可能与低的高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)水平相关,肥胖状态下 HDL 的异常代谢可能是引起冠心病的重要机制。HDL 是密度、颗粒大小、电荷及蛋白组成极不均一的一类脂蛋白。它被分为大颗粒的(HDL2a 和 HDL2b),小颗粒的(pre β 1-HDL、HDL3a、HDL3b 和 HDL3c)及 pre β 2-HDL,并通过 pre β -HDL-HDL3-HDL2,的递变代谢过程而逐渐成熟。吡格列酮是一种胰岛素增敏剂,它可以调节血脂代谢,升高 HDL 水平,然而吡格列酮对 HDL 亚组分及其功能的影响还尚不明确。本研究主要探索肥胖伴糖耐量异常者血 HDL 分布特点,吡格列酮对肥胖伴糖耐量异常者血浆 HDL 亚组分分布的影响,以及 PON-1 活性的变化,并进一步阐明 PON-1 活性与血 HDL 亚类的相关性。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2011 年~2012 年安徽省立医院体检中心体检者,限定年龄在 36~65 岁之间,选取健康人 40 例,作为正常对照组;肥胖伴有糖耐量异常者 40 例作为受试对象,其中男 30 例,女 10 例,平均年龄 48 ± 2.3 岁,入选标准:体质指数 BMI $> 25 \text{ kg/m}^2$ (BMI = 体重(kg) / 身高的平方(m^2)),OGTT(采用 75 g 无水葡萄糖负荷)检查 2 h 血糖在 7.8~11.1 mmol/L。排除标准包括:冠心病、高血压、糖尿病、严重的血脂异常(总胆固醇 $> 7 \text{ mmol/L}$,甘油三酯 $> 5 \text{ mmol/L}$)、抽烟史,服用血管药物以及冠心病家族史均排除在外。40 例受试者随机分为安慰剂组和吡格列酮组。该研究经安徽省立医院伦理委员会批准,所有受试者均签署知情同意书。

1.2 研究方法

将 40 例健康者血 HDL 分布作为正常对照组,了解 40 例肥胖伴有糖耐量异常者血 HDL 分布情

况;将 40 例肥胖者以性别作为配对因子,按照配对设计方法随机分为安慰剂和吡格列酮组。安慰剂予以安慰剂,一天 1 片,早餐前半小时服用,吡格列酮组:给予吡格列酮片剂 30 mg,1 次/天,早餐前半小时服用,连续用药 12 周。受试对象在研究期间未服用其它药物,研究期间每周电话随访一次,了解受试者服药依从性。

1.3 血浆样本采集

抽血前一夜禁食 12 h,于清晨空腹采集静脉血,室温分离血清,保存温度 -20°C ,24 h 内进行血脂和载脂蛋白分析,其余保存温度 -70°C ,用于血浆脂蛋白亚类的分析检测以及对氧磷酶 1(pamaoxonase-1, PON-1)活性测定。

1.4 血糖、胰岛素、糖化血红蛋白、胰岛素抵抗指数、血脂测定

分别于用药前及用药后 12 周抽取静脉血 5 mL,测空腹血糖(FPG)、空腹胰岛素(Fins)、HbA1c、血脂(我院检验中心全自动生化分析仪)检测。计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR), $\text{HOMA-IR} = (\text{FPG} \times \text{Fins}) / 22.5$ 。

1.5 HDL 亚类的测定

采用双向电泳-免疫印迹检测法。用 10 μL 血浆在 2%~30% 的非变性聚丙烯酰胺梯度凝胶进行,可将 HDL 进一步分离为 pre β 1HDL、HDL3a、HDL3b、HDL3c、HDL2a、HDL2b。用辣根过氧化物酶标记的山羊抗人 ApoAI IgG 进行 Western blot 杂交后显影;用每一亚类电泳位点的扫描计数占所有 HDL 扫描计数的百分比表示。

1.6 血清 PON-1 活性

以乙酸苯酯为底物,采用分光光度法测定在 25 度,270 nm 波长下,1 min 水解 1 μmol 酚乙酸酯底物定义为 PON-1 酶的 1 个活性单位(U)。

1.7 统计学方法

数据均采用 Excel 2010 录入,SPSS 19.0 统计软件分析处理,数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,正常对照组与肥胖伴糖耐量异常组的基础指标和血清 HDL 亚类相对含量指标比较采用独立样本 t 检验,肥胖伴糖耐量异常组中,安慰剂组与吡格列酮组的基础指标和血清 HDL 亚类相对含量指标比较也采用独立样本 t 检验, HDL 亚类指标与 PON-1 活性相关性分析采用 Spearman 相关分析。

2 结 果

2.1 正常健康组与肥胖伴糖耐量异常组比较

正常对照组与肥胖伴糖耐量异常组临床基础指标状况比较可以看出,肥胖伴糖尿病异常组年龄、HbA1C 和总胆固醇指标与正常对照组比较差异无显著性,肥胖伴糖尿病异常组 BMI、FPG、2hPG、HOMA-IR、甘油三酯和 LDLC 指标均高于正常对照组,差异有显著性,肥胖伴糖耐量异常组 HDLC 低于正常对照组(表 1)。

用药前,肥胖伴糖耐量异常者 preβ1-HDL、preβ2-HDL、HDL3a 指标均高于正常对照组,差异有显著性,肥胖伴糖耐量异常组 HDL2a、HDL2b 指标低于正常对照组,差异有显著性。大颗粒的 HDL2 (HDL2a 和 HDL2b) 含量减少、缺脂的小颗粒的 HDL3 (HDL3a 和 HDL3b。)含量增加,这提示肥胖伴糖耐量异常者的 HDL 成熟代谢过程受阻,趋向于较弱的抗动脉粥样硬化的分布趋势(表 2)。

2.2 安慰剂组与吡格列酮组用药前血清 HDL 亚类相对含量比较

将肥胖伴糖耐量异常组分为两组,一组服用安慰剂,一组服用吡格列酮,两组各 20 人。安慰剂组和吡格列酮组服药前基础指标和 HDL 亚类相对含量指标比较差异无统计学意义,可比性好(表 3)。

表 1. 正常组与肥胖伴糖耐量异常组临床基础指标状况($\bar{x} \pm s$)
Table 1. Clinical basic indicators condition in normal group and obesity with impaired glucose tolerance group

指 标	正常对照组 (<i>n</i> = 240)	肥胖伴糖耐量 异常组(<i>n</i> = 40)
年龄(岁)	52.71 ± 4.90	50.97 ± 7.22
BMI(kg/m ²)	21.55 ± 2.07	30.15 ± 3.00 ^a
FPG(mmol/L)	5.63 ± 1.55	6.37 ± 1.27 ^a
2hPG(mmol/L)	7.18 ± 1.82	8.31 ± 2.17 ^a
空腹胰岛素(pmol/L)	9.62 ± 2.88	11.33 ± 3.19 ^a
HOMA-IR	1.23 ± 0.91	2.74 ± 0.99 ^a
HbA1C	5.78% ± 1.49%	6.19% ± 1.45%
总胆固醇(mmol/L)	4.73 ± 1.18	5.05 ± 0.29
甘油三酯(mmol/L)	1.55 ± 0.83	2.03 ± 1.07 ^a
HDLC(mmol/L)	1.30 ± 0.64	1.04 ± 0.42 ^a
LDLC(mmol/L)	2.71 ± 0.70	3.08 ± 0.64 ^a

a 为 *P* < 0.05,与正常对照组比较。

表 2. 正常对照组与肥胖伴糖耐量异常组用药前血清 HDL 亚类相对含量比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2. Comparison of HDL subtype relative content index before using drug in normal group and obesity with impaired glucose tolerance group

指 标	正常对照组 (<i>n</i> = 40)	肥胖伴糖耐量异常组 (<i>n</i> = 40)
preβ1-HDL	6.00% ± 1.16%	10.21% ± 1.71% ^a
preβ2-HDL	4.26% ± 1.02%	5.02% ± 1.70% ^a
HDL3c	5.86% ± 1.14%	6.34% ± 1.77%
HDL3b	11.42% ± 2.72%	12.63% ± 3.67%
HDL3a	23.72% ± 5.41%	26.43% ± 5.02% ^a
HDL2a	22.54% ± 6.68%	19.88% ± 4.43% ^a
HDL2b	29.91% ± 6.34%	17.41% ± 3.18% ^a

a 为 *P* < 0.05,与正常健康组比较。

表 3. 安慰剂组与吡格列酮组用药前指标状况比较($\bar{x} \pm s$)
Table 3. Comparison of indicators status before treatment in placebo group and pioglitazone group

指 标	安慰剂组 (<i>n</i> = 20)	吡格列酮组 (<i>n</i> = 20)
年龄(岁)	50.97 ± 7.68	50.96 ± 6.93
BMI(kg/m ²)	29.32 ± 2.64	30.98 ± 3.17
FPG(mmol/L)	6.41 ± 1.45	6.32 ± 1.11
2hPG(mmol/L)	8.53 ± 2.47	8.09 ± 1.87
INS(pmol/L)	11.28 ± 3.23	11.37 ± 3.24
HOMA-IR	2.71 ± 1.18	2.77 ± 0.78
HbA1C	6.09% ± 1.41%	6.28% ± 1.52%
TC(mmol/L)	5.07 ± 0.23	5.03 ± 0.35
TG(mmol/L)	2.07 ± 1.27	1.99 ± 0.85
HDLC(mmol/L)	0.98 ± 0.42	1.09 ± 0.41
LDLC(mmol/L)	3.16 ± 0.60	3.00 ± 0.69
preβ1-HDL	10.27% ± 1.77%	10.15% ± 3.56%
preβ2-HDL	4.75% ± 1.69%	5.30% ± 5.76%
HDL3c	6.65% ± 1.74%	6.02% ± 4.23%
HDL3b	13.10% ± 1.67%	12.17% ± 5.01%
HDL3a	25.89% ± 1.80%	26.96% ± 3.91%
HDL2a	19.84% ± 1.73%	19.92% ± 3.45%
HDL2b	17.35% ± 3.80%	17.47% ± 2.98%

药物干预 12 周后,吡格列酮组空腹血糖、preβ1-HDL 水平显著下降,其水平低于安慰剂组,差异有统计学意义。吡格列酮组 HDL2a、HDL2b、PON-1 水平与安慰剂组比较显著上升,差异有显著性(表 4)。

2.3 HDL 亚类与 PON-1 活性的相关性分析

我们还对 HDL 亚类相对含量指标 PON-1 进行了相关性分析,发现用药前,preβ1-HDL 与 PON-1 呈负相关,HDL2a、HDL2b 与 PON-1 呈正相关,相关性有显著性;在用药后,preβ1-HDL 与 PON-1 呈负相关,HDL2b 与 PON-1 呈正相关,相关性有显著性(表 5)。

表 5. HDL 亚类相对含量指标与 PON-1 活性的相关性分析

Table 5. Correlation analysis of HDL subtype relative content index and PON-1 activity

PON-1		preβ1-HDL	preβ2-HDL	HDL3c	HDL3b	HDL3a	HDL2a	HDL2b
用药前	R 值	-0.392	-0.004	0.008	-0.254	0.038	0.314	0.438
	P 值	0.012	0.980	0.962	0.113	0.818	0.048	0.005
用药后	R 值	-0.596	-0.036	-0.303	0.021	-0.235	0.307	0.405
	P 值	0.000	0.824	0.057	0.897	0.145	0.054	0.010

3 讨 论

高密度脂蛋白(HDL)是一个复杂的多功能蛋白复合体,它是由颗粒大小不均、组成不同、功能不一的一类脂蛋白组成,HDL 分为前体 preβ1-HDL、preβ2-HDL、HDL3a、HDL3b、HDL3c、HDL2a、HDL2b 等亚类,并通过 preβ-HDL-HDL3-HDL2 的递变代谢过程而逐渐成熟^[3]。HDL 抗动脉粥样硬化的一个重要的机制就是其通过胆固醇逆向转运(RCT),将细胞内过剩胆固醇移出并转运至肝脏进行转化、清除。此外,还具有抗炎、抗氧化、抗血栓形成和保护内皮等功能^[4]。其中 preβ-HDL 为新生小颗粒,呈盘状,含少量的 ApoAI 和极性脂质,其主要功能是介导细胞胆固醇的流出,成熟大颗粒的 HDL2 呈球状,含有丰富的 ApoAI 和胆固醇,与酯化、转运及清除细胞胆固醇有关^[5]。大量的资料显示,大颗粒的 HDL2b 含量减少以及小颗粒的 preβ-HDL 含量增加与冠心病的发生呈高度显著相关。HDL2b 含量充足时,大多数高密度脂蛋白-胆固醇酯(HDL-CE)可以直接运回肝脏转化排出,因而具有较强的抗动脉粥样硬化的作用。然而,HDL2b 含量减少时,HDLCE 则与极低密度脂蛋白(VLDL)和 LDL 中含有的 TG 交换,使 VLDL 以及 LDL 中含有的胆固醇

表 4. 安慰剂组与吡格列酮组用药后清 HDL 亚类相对含量指标以及 PON-1 活性比较($\bar{x} \pm s$)

Table 4. Comparison of HDL subtype relative content index and PON-1 activity after treatment with placebo or pioglitazone

指标	安慰剂组(n=20)	吡格列酮组(n=20)
preβ1-HDL	11.56% ± 3.12%	6.17% ± 1.70% ^a
preβ2-HDL	5.35% ± 1.89%	4.70% ± 1.77%
HDL3c	6.34% ± 2.30%	5.81% ± 1.53%
HDL3b	14.01% ± 3.08%	14.49% ± 3.19%
HDL3a	25.24% ± 5.85%	26.01% ± 3.83%
HDL2a	18.27% ± 6.77%	24.17% ± 10.49% ^a
HDL2b	22.93% ± 7.47%	29.07% ± 9.88% ^a
PON-1(IV)	131.26% ± 45.43%	244.81% ± 77.67% ^a

a 为 P<0.05,与安慰剂组比较。

酯增加,从而增强了它们致动脉粥样硬化的作用^[6]。

本研究通过与健康人血 HDL 分布情况对比,结果表明肥胖伴糖耐量异常者血浆中大颗粒的 HDL2(HDL2a 和 HDL2b)含量减少,而小颗粒 preβ1-HDL、preβ2-HDL、HDL3a 含量增加,这提示肥胖伴糖耐量异常者的 HDL 成熟代谢过程受阻,趋向于较弱的抗动脉粥样硬化的分布趋势。这可能是肥胖伴糖耐量异常者较容易患动脉粥样硬化疾病的重要原因。

吡格列酮是噻唑烷二酮类(thiazolidinedione, TZDs)胰岛素增敏剂,作用于过氧化物酶体增殖物激活受体(PPARγ)^[7]。Davidson 等^[8]报道 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellims, T2DM)患者经吡格列酮治疗 24 周后可明显增加 HDLC 水平,国内也有相关报道^[9-10]。目前已知肥胖伴糖耐量异常患者血脂 HDLC 降低^[11],即致粥样硬化血脂异常,易并发冠心病,而吡格列酮作用于糖耐量异常伴肥胖患者后血 HDL 亚类分布情况,国内未见相关报道。本研究入选病例及对照组,排除了高血压、冠心病、肥胖、药物等可能对 HDL 亚类及氧化应激的影响,我们发现吡格列酮组 HDL2a、HDL2b、PON-1 水平与安慰剂比较显著上升,差异有显著。这提示吡格列酮

作用于肥胖伴糖耐量异常的人群可以改善 HDL 亚类的分布,使大颗粒的 HDL2 (HDL2a 和 HDL2b) 含量增加、缺脂的小颗粒的 pre β 1-HDL 含量减少,使 HDL 分布趋向于成熟化,说明吡格列酮在发挥降糖作用的同时,还能提高肥胖伴糖耐量异常患者 HDL 的心血管保护功能。

同时我们还发现,吡格列酮组 PON-1 的活性较对照组增高。PON-1,又称副氧酶,研究显示 PON-1 能以 HDL 为载体,水解血清对氧磷酶 (paraoxonase, PON) 通过 ApoA1 与 HDL 紧密结合,是 HDL 执行抗氧化作用的重要酶类,PON 活性的提高能够增强 HDL 抗氧化功能^[12]。吡格列酮能增加 PON-1 的活性,意味着增加了肥胖伴糖耐量异常者血 HDL 的抗氧化能力。也有研究表明,吡格列酮很有可能发挥类似维生素 E 或番茄红素的抗氧化剂的作用^[13]。抗氧化作用是 HDL 具有抗动脉粥样硬化作用的重要因素。本研究在分析 PON-1 活性与 HDL 亚类的相关性分析中发现,用药前 PON-1 活性与大颗粒的 HDL2a 及 HDL2b 呈正相关,与小颗粒的 pre β 1-HDL 呈负相关;在用药后,pre β 1-HDL 与 PON-1 呈负相关, HDL2b 与 PON-1 呈正相关,相关性有显著性, HDL2a 与 PON-1 可能有相关,但无显著性。证明了 HDL 亚类分化越成熟,大颗粒的 HDL2a 和 HDL2b 含量越多,PON-1 的活性就越高,HDL 抗氧化活性越强。

在以往的临床工作中,经常关注血 HDL 的水平,通过本研究的发现,对待肥胖伴糖耐量异常等动脉粥样硬化易患人群,今后应当更进一步关注血 HDL 分布情况,以及 PON-1 活性的检测,以便于更好的评价血清 HDL 抗动脉粥样硬化功能的改变。

[参考文献]

- [1] Wilson PW, Dagostino RB, Sullivan L, et al. Overweight and Obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience[J]. Arch Intern Med, 2002, 162 (16): 1 867-872.
- [2] Poirier P, Giles TD, Bray GA, et al. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Associ-

- ation Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism[J]. Circulation, 2006, 113(6): 898-918.
- [3] Brewer HB Jr. HDL metabolism and role HDL in the treatment of high-risk Patients with cardiovascular disease[J]. Curr Cardiol Rep, 2007, 9(6): 486-492.
- [4] 杨丽萍, 张国华. 脑梗死患者颈动脉粥样硬化斑块与血清 YKL40、OX-LDL 水平的相关性[J]. 中国医师杂志, 2013, 15(04): 449-452.
- [5] 祝河忠, 申晓璇. 氧化低密度脂蛋白促进内皮细胞 MMP-9 mRNA、LOX-1 mRNA 的表达及 LOX-1 在其中的作用研究[J]. 中国医师杂志, 2012, 14 (7): 920-922.
- [6] Rosen RS. Functional assessment of HDL: moving beyond static measures for risk assessment[J]. Cardiovasc Drugs Ther, 2010, 24(1): 71-75.
- [7] Nicholson G, Hall GM. Diabetes mellitus: new drugs for a new epidemic [J]. Br J Anaesth, 2011, 107(1): 65-73.
- [8] 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): 2 123-130.
- [9] 车星星, 边云飞. 吡格列酮对糖尿病大鼠血管钙化的影响及机制[J]. 中国动脉硬化杂志, 2012, 20(5): 440-444.
- [10] 李蓉, 蔡辉. 吡格列酮抗动脉粥样硬化作用的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2011, 19(9): 785-790.
- [11] Jane McEneny, Peter A McPherson, Ann McGinty, et al. Pioglitazone protects HDL2&3 against oxidation in overweight and obese men[J]. Ann Clin Biochem, 2013, 50 (Pt 1): 20-24.
- [12] Dullaart RP, Kwakernaak AJ, Dallinga-Thie GM. The positive relationship of serum paraoxonase-1 activity with apolipoprotein E is abrogated in metabolic syndrome[J]. Atherosclerosis, 2013, 230(1): 6-11.
- [13] Palozza P, Parrone N, Simone RE, et al. Lycopene in atherosclerosis prevention: an integrated scheme of the potential mechanisms of action from cell culture studies[J]. Arch Biochem Biophys, 2010, 504(1): 26-33.

(此文编辑 李小玲)