

[文章编号] 1007-3949(2006)14-04-0281-05

• 实验研究 •

过氧化体增殖物激活型受体 γ 配体抑制巨噬—泡沫细胞 炎性介质和基质金属蛋白酶 2 的分泌

张俊峰, 葛 恒, 王长谦, 邵 琴

(上海交通大学医学院附属仁济医院心内科, 上海市 200001)

[关键词] 内科学; 过氧化体增殖物激活型受体抗炎活性; 巨噬—泡沫细胞; 酶联免疫吸附试验; 炎性介质; 基质金属蛋白酶; 动脉粥样硬化

[摘要] 目的 在证实泡沫细胞有过氧化体增殖物激活型受体 γ 表达的基础上, 探讨其配体对巨噬细胞、泡沫细胞炎性介质和基质金属蛋白酶分泌的影响。方法 体外诱导 THP-1 单核细胞分化为巨噬细胞, 给予氧化型低密度脂蛋白进一步诱导其转变为泡沫细胞, 应用逆转录聚合酶链反应检测过氧化体增殖物激活型受体 γ mRNA 表达; 过氧化体增殖物激活型受体 γ 配体吡格列酮干预后用 Western blot 检测巨噬细胞 CD40 蛋白的表达; 用酶联免疫吸附测定法测定泡沫细胞培养上清液中白细胞介素 6、肿瘤坏死因子 α 、基质金属蛋白酶 2 和 9 的浓度, Gelatin Zymography 测定基质金属蛋白酶活性。结果 巨噬细胞转化为泡沫细胞后其过氧化体增殖物激活型受体 γ 基因表达无显著变化。吡格列酮可显著抑制巨噬细胞 CD40 的表达, 呈剂量依赖性; 显著抑制泡沫细胞白细胞介素 6、肿瘤坏死因子 α 和基质金属蛋白酶 9 的分泌 ($P < 0.05$), 抑制基质金属蛋白酶 9 的活性, 对基质金属蛋白酶 2 的分泌和活性无影响。结论 巨噬细胞、泡沫细胞中过氧化体增殖物激活型受体 γ 基因表达无变化。过氧化体增殖物激活型受体 γ 配体从多个环节抑制致动脉粥样硬化炎性因子的分泌, 减少基质金属蛋白酶的释放并抑制其活性, 对防治动脉粥样硬化有利。

[中图分类号] R543

[文献标识码] A

Inhibitory Effect of Peroxisome Proliferator Activated Receptor γ Ligands on Secretion of Inflammatory Cytokine and Matrix Metalloproteinase in Macrophages and Foam Cell

ZHANG Jun-Feng, GE Heng, WANG Chang-Qian, and SHAO Qin

(Department of Cardiology, Renji Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 20001, China)

[KEY WORDS] Peroxisome Proliferator Activated Receptor; Ligands; Macrophage; Foam Cell; Inflammatory Cytokine; Matrix Metalloproteinase; Atherosclerosis

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the effect of peroxisome proliferator activated receptor γ (PPAR γ) ligands on inflammatory cytokine and matrix metalloproteinase (MMP) secretion by macrophages and foam cell. **Methods** THP-1 monocytes were differentiated to macrophages in vitro by addition of PMA, and then induced into foam cell by oxidized low density lipoprotein (ox-LDL). Semi quantitative reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) was performed to detect the expression of PPAR γ . Macrophage CD40 protein expression was detected by Western blot. Interleukin 6 (IL-6), tumor necrosis factor α (TNF- α) and MMP-9 secretion in foam cell culture medium was measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). MMP-9 activities were determined by gelatin zymography. **Results** Macrophages expressed PPAR γ and treatment with ox-LDL did not affect the expression. PPAR γ ligand pioglitazone greatly inhibited macrophage expression of CD40 in a dose-dependent manner. Moreover, pioglitazone significantly inhibited the secretion of IL-6, TNF- α and MMP-9 by foam cell as well as the activity of MMP-9 ($P < 0.05$), although it had no effect on MMP-2 secretion or activity. **Conclusions** peroxisome proliferator-activated receptor γ ligands significantly inhibited the secretion of several inflammatory molecules by macrophages/foam cell which were closely related to atherosclerotic (As) plaque development and plaque instability. Thus, PPAR γ ligands may have potential advantages in As therapy.

[收稿日期] 2005-05-17 [修回日期] 2006-02-08

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(30070869)

[作者简介] 张俊峰, 硕士, 主治医师, 研究方向为动脉粥样硬化防治, 现于上海交通大学医学院附属第三人民医院心内科工作, 联系电话为 021-56691101-6260, E-mail 为 zhangjf1222@yahoo.com.cn。葛恒, 在读博士, 研究方向为冠心病防治。通讯作者王长谦, 博士, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为冠心病防治, E-mail 为 Wcqian@hotmail.com。

过氧化体增殖物激活型受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ) 涉及多种能量代谢及细胞活性物质的调节, 其合成配体噻唑烷二酮类 (thiazolidinedione, TZD) 药物除改善胰岛素抵抗外, 还直接作用于动脉粥样硬化 (atherosclerosis, As) 相关细胞如单核/巨噬细胞、内皮细胞和平滑肌细胞, 从而有助于减缓或阻碍 As 的进程。由单核源巨噬细胞

分化而来、富含脂质的泡沫细胞是 As 损害的特征性细胞,与斑块局部巨噬细胞一样可释放多种炎症介质和基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP),直接影响 As 的演变和稳定。目前尚无 PPAR γ 配体对泡沫细胞生物活性影响的报道。本研究通过体外细胞培养、吡格列酮干预,探讨 PPAR γ 配体对巨噬/泡沫细胞炎症介质和 MMP 分泌的影响。

1 材料和方法

1.1 材料

THP-1 人单核细胞购自中国科学院上海细胞所, RPMI 1640 培养基、小牛血清(PAA laboratories GmbH),低密度脂蛋白、佛波酯、吡格列酮(Calbiochem), BCA 蛋白检测试剂盒(Pierce), CD40 鼠抗人单克隆抗体(BD), 驴抗鼠多克隆抗体(Sigma), β -actin 鼠抗人单克隆抗体(Sigma), Trizol(Invitrogen), 逆转录试剂盒(Qiagen), Taq 酶(New England Biolabs), 人白细胞介素 6(interleukin 6, IL-6)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、MMP-2、MMP-9 酶联免疫吸附测定法试剂盒(R&D), 明胶(Sigma)。

1.2 低密度脂蛋白的氧化

采用铜离子氧化法^[1]。将低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)置于 0.01 mol/L pH7.4 的 PBS 中, 4℃透析 24 h, 然后在含 10 μ mol/L CuSO₄ 的 PBS 中室温氧化 20 h~24 h, 再于含 1 mmol/L EDTA 的 PBS 中 4℃4 h 终止反应。氧化程度由硫代巴比妥酸反应物质(thiobarbituric acid-reacting substances, TBARS)法估算。

1.3 巨噬—泡沫细胞的诱导和鉴定

THP-1 细胞采用含 10% 小牛血清的 RPMI 1640 培养基培养, 调整细胞数至 5×10^6 /L, 加佛波酯(40 μ g/L)于培养基, 转入 12 孔培养板培养 20~24 h, 使悬浮细胞分化为贴壁生长的巨噬细胞。PBS 清洗 3 次, 更换无血清 RPMI 1640 继续培养。在巨噬细胞中加入氧化型 LDL(oxidized LDL, ox-LDL)(50 mg/L)共同孵育(37℃, 5% CO₂)24 h 得到泡沫细胞。镜下观察显示细胞中出现“空泡”, 使用油红“O”(Oil red)对细胞内脂质进行染色鉴定。

1.4 巨噬—泡沫细胞中过氧化体增殖物激活型受体 γ mRNA 的检测

待泡沫细胞诱导成功, 于 24 h 抽提细胞 RNA, 以同一时段未加 ox-LDL 诱导的巨噬细胞和单核细胞作对照。按 Trizol 使用说明提取 RNA。取 1 μ g 总 RNA, 以 Oligo-dT(T12)为引物 37℃孵育 60 min 反转

录合成 cDNA。根据文献[2]合成人 PPAR γ 和 β -actin 寡核苷酸引物(上海申友生物技术公司)。PPAR γ (479 bp) 正义引物: 5'-CCA TTC TGG CCC ACC AAC-3', 反义引物: 5'-CTG AAA CCG ACA GTA CTG-3'。 β -actin(195 bp) 正义引物: 5'-ATC GTG CGT GAC ATT AAG G-3', 反义引物: 5'-ACA GGA CTC CAT GCC CAG G-3'。扩增人 PPAR γ PCR 反应条件: 95℃预变性 5 min 后, 94℃30 s \rightarrow 53℃30 s \rightarrow 72℃30 s, 进行 28 个循环(循环数由预实验确定), 72℃延伸 5 min。扩增 β -actin PCR 反应条件: 95℃预变性 5 min, 94℃30 s \rightarrow 57℃30 s \rightarrow 72℃30 s, 进行 29 个循环, 72℃延伸 5 min。产物经 1.5% 琼脂糖凝胶电泳, 对条带扫描后行光密度分析。

1.5 Western blot

THP-1 细胞经佛波酯(40 μ g/L)诱导 24 h, 无血清 RPMI 1640 继续培养 24 h。根据干预条件分组:

巨噬细胞对照组, ④巨噬细胞+TNF- α (50 μ g/L)组, ④和 组分别为巨噬细胞+TNF- α (50 mg/L)并分别加入吡格列酮 10、20 和 30 μ mol/L, 共同孵育 24 h 后提取蛋白。用 4℃预冷裂解液(含 pH 7.5 的 50 mmol/L Tris-HCl、0.5% Nonidet40、1 mmol/L EDTA、1 mmol/L EGTA、150 mmol/L NaCl、10% 甘油、50 mmol/L 氟化钠、10 mmol/L 焦磷酸钠、1 mmol/L 硫酸钠、80 μ mol/L β -甘油磷酸、1 mmol/L PMSF、10 mg/L aprotinin、100 mg/L soybean trypsin inhibitor 和 10 mg/L leupeptin)裂解细胞, 蛋白浓度用二金鸡纳酸法(BCA)测定。取 25 μ g 总蛋白样品与上样缓冲液变性后经 10% SDS-PAGE 行垂直电泳, 200 V \times 50 min, 室温 100 V \times 100 min 转膜, 5% 牛奶室温封闭 1 h。结合一抗(鼠抗人 CD40 单克隆抗体, 封闭液 1:1 000 稀释), 室温 1 h, 结合二抗(驴抗鼠多克隆抗体, 1:2 000 稀释), 室温 1 h。感光、洗片, 蛋白条带扫描后行吸光度分析。

1.6 酶联免疫吸附测定

根据干预因子不同分组: 巨噬细胞组, ④泡沫细胞组, ④泡沫细胞+吡格列酮(10 μ mol/L)组。采用酶联免疫吸附测定法检测细胞培养上清液中 IL-6、TNF- α 、MMP-2 和 MMP-9 浓度, 操作步骤参照试剂盒说明书。

1.7 明胶酶谱法

上述细胞培养上清液, 1 000 r/min 离心 5 min, 取上清, 使用二金鸡纳酸法(BCA)法定量蛋白, 等量蛋白经 10% SDS 凝胶(含 0.1% 明胶)行非变性垂直电泳, 125 V \times 90 min。取下凝胶置于复性缓冲液(25% Triton X-100)中室温孵育 30 min, 温和振荡。

换用孵育液(50 mmol/L Tris、0.2 mol/L NaCl、5 mmol/L CaCl_2 和 0.02% Brij 35) 室温振荡 30 min 平衡凝胶。更换新鲜孵育液, 37℃ 孵育 12 h。使用 0.5% (w/v) 考马斯亮兰 R-250 染色 20 min~30 min, 考马斯亮兰 R-250 褪色液脱色。对降解带进行拍照, 光密度扫描分析。

1.8 统计学处理

实验数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组比较采用单因素方差分析(ANOVA)、两组间比较采用 t 检验(t -test), $P < 0.05$ 为差异有显著性, $P < 0.01$ 为差异有高度

显著性。

2 结果

2.1 泡沫细胞的诱导

经检测 ox-LDL 中丙二醛含量明显高于 LDL(分别为 6.7 和 0.6 $\mu\text{mol/L}$), 提示 LDL 氧化修饰成功。镜下观察发现巨噬细胞经诱导出现“空泡”, 使用油红“O”对细胞内脂质进行染色, 细胞内含橘红色脂类物质, 提示泡沫细胞制备成功(图 1)。

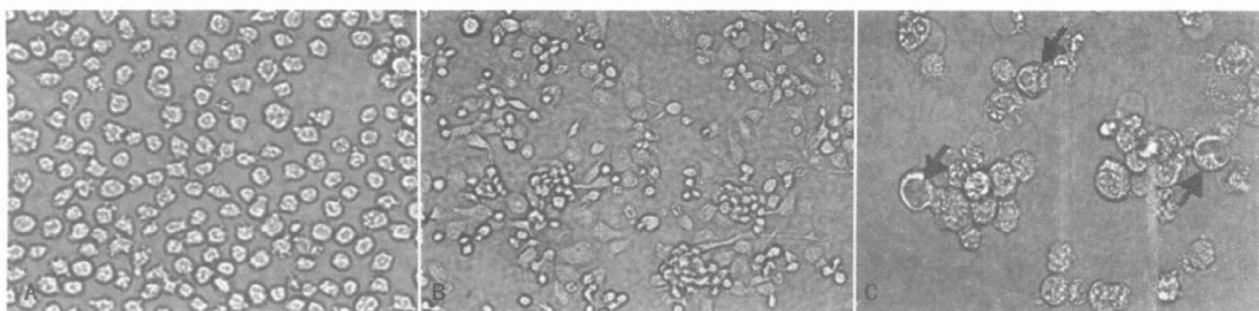


图 1. 镜下 THP-1 单核细胞、已分化巨噬细胞和泡沫细胞染色结果 A 为 THP-1 单核细胞($\times 200$); B 为巨噬细胞(单核细胞加佛波酯孵育 24 h, $\times 200$); C 为泡沫细胞, 箭头所指为“空泡”(巨噬细胞加 ox-LDL 孵育 24 h, $\times 400$)。

2.2 过氧化体增殖物激活型受体 γ 在巨噬、泡沫细胞中的表达

过氧化体增殖物激活型受体 γ mRNA 可在泡沫细胞中表达, 以 β -actin 为内参照, 经半定量逆转录聚合酶链反应检测, 其表达量与单核、巨噬细胞差异无显著性(图 2)。

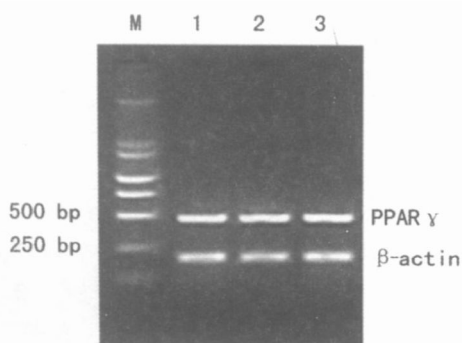


图 2. 过氧化体增殖物激活型受体 γ 基因在单核细胞、巨噬细胞和泡沫细胞中的表达 ($n=3$) M 为 Marker, 1 为 THP-1 单核细胞, 2 为巨噬细胞, 3 为泡沫细胞。

2.3 吡格列酮对巨噬细胞分泌 CD40 的影响

巨噬细胞加入 $\text{TNF-}\alpha$ (50 $\mu\text{g/L}$) 后 CD40 表达明

显增加, 在此基础上加入吡格列酮(10、20 和 30 $\mu\text{mol/L}$, 24 h) 则显著抑制 CD40 的表达, 呈明显的剂量依赖效应(图 3)。

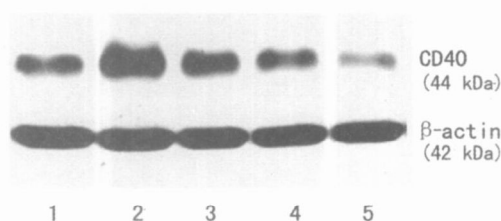


图 3. 吡格列酮对巨噬细胞分泌 CD40 的影响 1 为巨噬细胞对照组, 2 为巨噬细胞+ $\text{TNF-}\alpha$ (50 mg/L) 组, 3、4、5 分别为巨噬细胞+ $\text{TNF-}\alpha$ (50 mg/L) + 吡格列酮 10、20 和 30 $\mu\text{mol/L}$ 组。

2.4 吡格列酮对泡沫细胞分泌白细胞介素 6、肿瘤坏死因子 α 、基质金属蛋白酶 2 和 9 的影响

泡沫细胞组 IL-6、 $\text{TNF-}\alpha$ 、MMP-2 和 MMP-9 的分泌量与巨噬细胞对照组(无 ox-LDL) 比较差异无显著性($P > 0.05$)。泡沫细胞+ 吡格列酮(10 $\mu\text{mol/L}$) 组 IL-6 和 $\text{TNF-}\alpha$ 分泌量减少与泡沫细胞对照组比较差异有显著性($P < 0.05$); MMP-9 分泌量明显减少, 与泡沫细胞对照组比较差异有高度显著性($P < 0.$

01), 而 MMP-2 的分泌量与泡沫细胞对照组比较差异无显著性($P > 0.05$)(表 1)。

表 1. 吡格列酮对泡沫细胞分泌白细胞介素 6、肿瘤坏死因子 α 、基质金属蛋白酶 2 和 9 的影响($\bar{x} \pm s$, $n = 5$)

指 标	巨噬细胞组	泡沫细胞组	泡沫细胞+吡格列酮组
IL-6 (ng/L)	148 \pm 36	138 \pm 33	64 \pm 42 ^a
TNF- α (ng/L)	3 181 \pm 597	3 000 \pm 497	1 489 \pm 874 ^a
MMP-2 (mg/L)	844 \pm 158	796 \pm 190	659 \pm 190
MMP-9 (mg/L)	1 349 \pm 235	1 206 \pm 115	942 \pm 94 ^b

a 为 $P < 0.05$, b 为 $P < 0.01$, 与泡沫细胞组比较。

2.5 吡格列酮对泡沫细胞基质金属蛋白酶活性的影响

经 ANOVA 方差分析, 对照组及各处理组间总蛋白含量差异无显著性。泡沫细胞组 MMP-9 活性较巨噬细胞对照组略高, 但两组比较差异无显著性, 其平均光密度值分别为 $19\ 655 \pm 2\ 337$ 和 $16\ 847 \pm 4\ 982$ ($P > 0.05$, $n = 4$)。吡格列酮 ($10\ \mu\text{mol/L}$, 24 h) 使泡沫细胞分泌的 MMP-9 活性降低, 与泡沫细胞对照组比较差异有显著性, 其平均光密度值分别为 $12\ 508 \pm 1\ 925$ 和 $19\ 654 \pm 2\ 336$ ($P < 0.05$, $n = 4$)。

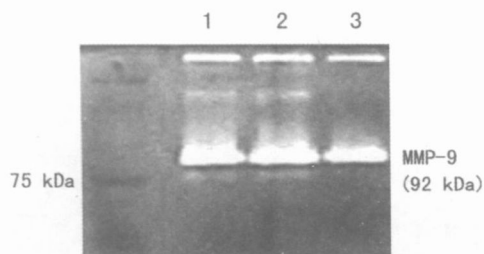


图 4. 吡格列酮对泡沫细胞分泌基质金属蛋白酶 9 活性的影响 1 为巨噬细胞, 2 为泡沫细胞, 3 为吡格列酮组。

泡沫细胞组 24 h MMP-2 活性较巨噬细胞对照组无明显变化, 其平均光密度值分别为 $3\ 151 \pm 609$ 和 $3\ 286 \pm 721$ ($P > 0.05$, $n = 4$)。吡格列酮 ($10\ \mu\text{mol/L}$, 24 h) 对泡沫细胞分泌 MMP-2 的活性影响, 与泡沫细胞对照组比较差异无显著性, 其平均光密度值分别为 $3\ 219 \pm 453$ 和 $3\ 286 \pm 721$ ($P > 0.05$, $n = 4$)(图 5)。

3 讨论

动脉粥样硬化(As)形成过程中, 血浆 LDL 水平

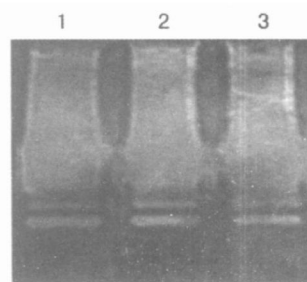


图 5. 吡格列酮对泡沫细胞分泌基质金属蛋白酶 2 活性的影响 1 为巨噬细胞, 2 为泡沫细胞, 3 为吡格列酮组。

的升高导致 LDL 在血管壁的聚集, 在此经氧化修饰的 LDL(ox-LDL) 激活血管内皮细胞, 释放趋化因子, 吸引循环中的单核细胞粘附继而进入血管壁分化为巨噬细胞。大量体内外实验证实, 巨噬细胞在动脉粥样硬化早期病变发生过程中具有关键作用, 通过释放炎症介质促进炎症反应, 刺激细胞增殖, 加速细胞分化, 从而促进斑块发展并影响其稳定性。PPAR γ 在 As 炎症反应的多个环节发挥着重要的调控作用。研究表明, 激活 PPAR γ 可影响单核细胞的滞留和募集, 抑制巨噬细胞多种炎症介质的表达和呼吸爆发, 调控其胆固醇代谢^[3]。近年研究发现 CD40-CD40L 广泛存在于 As 病变的各个阶段, 并且与斑块中内皮细胞、平滑肌细胞和巨噬细胞功能密切相关, 二者相互作用可促进致 As 炎症细胞因子、趋化因子和粘附分子的表达^[4], 表明其作用位于致 As 炎症因子瀑布上游, 更是中心的环节。阻断 CD40-CD40L 信号通路可为防治 As 和急性冠状动脉综合症的发病提供新的治疗手段。国内外的研究已证实了 PPAR γ 对巨噬细胞 TNF- α 、IL-6 和 MMP 等炎症介质的抑制作用^[5], 但 PPAR γ 对巨噬细胞 CD40 表达的影响尚无报道。我们研究发现, 吡格列酮可显著抑制 TNF- α 诱导的巨噬细胞 CD40 的表达量, 呈剂量依赖性。提示 PPAR γ 对巨噬细胞炎症介质分泌的多个环节具有抑制作用。

巨噬细胞进一步通过清道夫受体途径内吞 ox-LDL 形成富含脂质的泡沫细胞, 该过程最特征性的变化是脂代谢异常和各种细胞因子的释放。斑块局部巨噬细胞源泡沫细胞可释放多种炎症介质和 MMP, 直接影响斑块的进展和稳定^[6]。这一生物活性可看作是巨噬细胞功能的保留和延续, 干预其活性对影响 As 的演变同样具有积极的意义。我们研究结果发现, 通过体外诱导巨噬细胞分化, 继而给予 ox-LDL 进一步诱导其转变为泡沫细胞, 通过形态学观察和油红“O”染色鉴定提示泡沫细胞诱导成功。

经逆转录聚合酶链反应证实巨噬细胞分化为泡沫细胞后其 PPAR γ 基因表达量与单核、巨噬细胞差异无显著性。这与 Yamada 等^[7] 使用免疫组织化学和逆转录聚合酶链反应方法在粥样斑块局部泡沫细胞中的发现一致。这一结论为使用 PPAR γ 配体干预泡沫细胞生物活性奠定了理论基础。越来越多的证据表明, IL-6 是慢性炎症的关键因子, TNF- α 是最具特征性的促炎因子。IL-6 和 TNF- α 均被证实可预测心血管事件的危险性^[8]。细胞外基质降解贯穿于 As 发生发展的整个过程, MMP 是降解基质的主要酶类。斑块中巨噬、泡沫细胞可分泌多种 MMP 如 MMP-1、MMP-2 和 MMP-9, 其中 MMP-9 是细胞分泌的主要 MMP, 可降解多种胶原和明胶^[9]。本实验中巨噬细胞进一步分化为泡沫细胞后, 其分泌 IL-6、TNF- α 、MMP-2 和 MMP-9 的活性在短期内 (24 h) 并未发生明显改变。吡格列酮 (10 μ mol/L) 可显著抑制人巨噬细胞源泡沫细胞 IL-6 和 TNF- α 的分泌 ($P < 0.05$), 抑制 MMP-9 的分泌和活性 ($P < 0.01$), 对 MMP-2 的分泌和活性无显著影响。这一发现与使用相应配体干预人单核细胞、巨噬细胞炎症介质分泌所得的结论基本一致, 其作用机制可能也与拮抗 NF- κ B 活性有关^[5,10]。此外, Argmann 等^[11] 认为 PPAR γ 激动剂还具有增加胆固醇逆向转运的作用, 有助于抑制泡沫细胞的形成。

综上所述, PPAR γ 配体对斑块局部多种细胞炎症介质分泌的多个环节具有抑制作用, 由此可见, PPAR γ 不仅利于改善易致动脉粥样硬化的多种代谢紊乱, 同时还直接在粥样硬化炎症反应的多个环节

发挥着重要的调控作用, 因而是极具治疗价值的分子目标。

[参考文献]

- [1] Zawadzki Z, Milne RW, Marcel YL. Cu^{+2} -mediated oxidation of dialyzed plasma: effects on low and high density lipoproteins and cholesteryl ester transfer protein[J]. *J Lipid Res*, 1991, **32** (2): 243-250
- [2] Jackson SM, Parhami F, Xi XP, Berliner JA, Hsueh WA, Law RE, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor activators target human endothelial cell to inhibit leukocyte-endothelial cell (Ecs) interaction[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1999, **19** (9): 2094-104
- [3] Cabrero A, Cubero M, Llaverias G, Jove M, Planavila A, Alegret M, 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
- [4] Brummer D, Riggers U, Holzmeister J, Grill M, Lippek F, Settmacher U, et al. Expression of CD40 in vascular smooth muscle cell and macrophages is associated with early development of human atherosclerotic lesions[J]. *Am J Cardiol*, 2001, **87**: 21-27
- [5] Ricote M, Li AC, Willson TM, Kelly CJ, Glass CK. The peroxisome proliferator-activated receptor- γ is a negative regulator of macrophage activation[J]. *Nature*, 1998, **391** (6662): 79-82
- [6] Kratyk RG, Ivey J, Roach MR. Local changes in collagen content in rabbit aortic atherosclerotic lesion with time[J]. *Atherosclerosis*, 1999, **143**: 7-14
- [7] Yamada T, Sueyoshi S, Ohni S, Oinuma T, Mitumata M, Watanabe H, et al. Atherosclerotic regression in the aortas of elderly. Expression of peroxisome proliferator-activated receptor with references of centrally depressed atherosclerotic plaque[J]. *Nippon Ronen Igakkai Zasshi*, 2004, **41** (1): 105-111
- [8] Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis[J]. *Circulation*, 2002, **105**: 1135-143
- [9] 王长谦, 汤大明, 谢秀兰, 徐依敏, 丁弘毅, 王利民, 等. Ox-LDL 对人血单核细胞源巨噬细胞 MMP 表达及其活性的影响[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2003, **11** (2): 126-130
- [10] Jiang C, Ting AT, Seed B. PPAR- γ agonists inhibit production of monocyte inflammatory cytokines[J]. *Nature*, 1998, **391**: 82-86
- [11] Argmann CA, Sawyez CG, McNeil CJ, Hegele RA, Huff MW. Activation of peroxisome proliferator-activated receptor γ and retinoid X receptor results in net depletion of cellular cholesteryl esters in macrophages exposed to oxidized lipoproteins[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003, **23** (3): 475-482

(此文编辑 朱雯霞)