

2型糖尿病大鼠心肌间质胶原代谢的变化及罗格列酮的干预研究

王绵^a,张力辉^a,赵占胜^a,邓永贵^a,周红^a,郝咏梅^a,苏胜偶^a,崔炜^{b*} (河北医科大学第二医院 a.内分泌科; b.心血管内科, 石家庄 050000)

摘要:目的 观察糖尿病(DM)大鼠心肌间质胶原含量的变化及心肌组织基质金属蛋白酶-2(MMP-2)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、组织抑制物-1(TIMP-1)的表达变化及罗格列酮(RSG)对上述指标的影响。方法 高脂高糖饮食加小剂量链尿佐菌素腹腔注射制备2型DM大鼠模型,将大鼠分为12周对照组和DM组,24周对照组、DM组和RSG组,分别检测各组大鼠心肌组织胶原含量、MMP-2、MMP-9、TIMP-1 mRNA表达变化及MMP-2、MMP-9、TIMP-1蛋白水平的变化。结果 DM大鼠心肌间质胶原含量明显增加,MMP-2的表达明显减低,MMP-9、TIMP-1的表达均明显增加,但MMP-9/TIMP-1的比值下降。RSG治疗组胶原含量明显减少,MMP-2表达明显上调,MMP-9下调,TIMP-1明显下调,MMP-9/TIMP-1增加。结论 MMP-2、MMP-9及其组织抑制物-1的调节失衡参与了DM心肌间质纤维化的发生与发展,RSG治疗可以通过调节基质金属蛋白酶-2、9及其组织抑制物-1的表达变化,抑制心肌纤维化,减轻心肌损伤。

关键词:糖尿病;心肌间质纤维化;基质金属蛋白酶及其组织抑制物;噻唑烷二酮

中图分类号:R977.15 文献标识码:A 文章编号:1007-7693(2007)02-0100-04

The Changes of Collagen Metabolism in Rat Heart with Type 2 Diabetes and Preventive Effect of Rosiglitazone

WANG Mian^a, ZHANG Li-hui^a, ZHAO Zhan-sheng^a, DENG Yong-gui^a, ZHOU Hong^a, HAO Yong-mei^a, SHU Sheng-ou^a, CUI Wei^{b*} (a. Department of Endocrinology; b. Department of Heart and Blood Vessels, The Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate the changes of collagen accumulation, the MMP-2, MMP-9 and TIMP-1 mRNA expressions in cardiac tissue of the rat with type 2 diabetes at different stages and the role of rosiglitazone. **METHODS** The experimental type 2 diabetic rats were induced by injecting streptozotocin (STZ, 30 mg/kg) and fed with high fat and glucose food. Rats were divided into two groups: 12-week group included control and diabetic rats and 24-week group included control, diabetic rats and rosiglitazone treated diabetic rats. The collagen content, MMP-2, MMP-9 and TIMP-1 mRNA expressions and the protein level of MMP-2, MMP-9, TIMP-1 were determined. **RESULTS** The collagen content were increased in diabetic rat hearts. The mRNA expression and the protein level of MMP-2 were decreased, the mRNA expression and the protein levels of MMP-9, TIMP-1 were increased, but the ratio of MMP-9/TIMP-1 was decreased in diabetic rat hearts. The collagen accumulation decreased in rosiglitazone-treated rat hearts. Rosiglitazone increased MMP-2 mRNA expression and the level of protein. Meanwhile, MMP-9 and TIMP-1 mRNA and protein were reduced, but the ratio of MMP-9/TIMP-1 increased in rosiglitazone-treated rat hearts. **CONCLUSION** Imbalance of the ratio of MMPs/TIMPs might relate to the pathogenesis of diabetic cardiomyopathy. Rosiglitazone may attenuated the progression of diabetic cardiomyopathy by

* 通讯作者:崔炜

regulating the mRNA expression and the protein level of MMP-2, MMP-9, TIMP-1.

KEY WORDS: diabetes mellitus; cardiac fibrosis; MMPs/TIMPs; thiazolidinediones

近年研究证实心肌间质纤维化参与了糖尿病心肌病变的发生发展,如能抑制间质胶原过度聚集,就会减轻心肌损害。噻唑烷二酮类(thiazolidinediones, TZDs)药物不仅降低血糖,改善胰岛素抵抗和脂代谢紊乱,还对多种组织有直接效应,具有潜在的器官保护作用^[1-2],但其对糖尿病心肌间质的作用未见报道。因此,我们选择噻唑烷二酮类药物——罗格列酮(rosiglitazone, RSG)对2型糖尿病大鼠进行干预治疗,探讨其对糖尿病心肌病变的作用及可能机制。

1 材料与方法

1.1 对象

2型DM大鼠模型的建立:按照文献介绍的方法^[3]稍加修改建立2型DM大鼠模型。2月龄雌性SD大鼠,体重180~200g,购自河北医科大学动物室。随机选取20只为对照,喂以普通饲料。其余大鼠为实验组给予高脂肪饮食,4周后腹腔注射小剂量链脲佐菌素(30mg/kg),5周时将空腹血糖>7.8mmol/L者视为DM大鼠。对照大鼠腹腔注射等体积的缓冲液。12周时将DM大鼠随机分为DM组和RSG组。RSG组:每日给予RSG(商品名文迪雅,葛兰素史克公司产品,1.42mg/(kg·d)灌胃(每周称量体重1次,根据体重改变药物量)。DM组(未治疗组):每日给予同RSG组等体积的高压消毒水灌胃。

1.2 主要试剂

链脲佐菌素, Sigma公司;TIMP-1兔抗大鼠多克隆抗体、MMP-2和MMP-9羊抗大鼠多克隆抗体购自Santa Cruz公司;逆转录酶、随机六聚引物、Trizol和dNTP购自Promega公司;Taq酶和引物北京华美生物工程公司提供。

1.3 方法

1.3.1 标本的收集 DM模型建成后,分别于12周、24周禁食12~14h,测定血糖后,盐酸氯氨酮100mg/kg腹腔注射麻醉大鼠,腹主动脉取血备用。然后打开胸腔,迅速取出心脏,冰盐水中冲洗,剪除包膜、血管及心房组织,取部分左心室组织置于10%中性甲醛固定。部分置于液氮冷冻。

1.3.2 血生化和血浆心肌血管紧张素II(AngII)和醛固酮(Ald)的测定 血糖采用强生Surestep血糖仪测定;胰岛素采用放免法测定;血脂采用拜耳1650全自动生化分析仪测定;AngII和Ald的测定采用均相竞争放免法(北京福瑞生物工程公司)。

1.3.3 Masson三色染色 心肌组织做6μm连续切片,按常规程序进行染色。

1.3.4 心肌羟脯氨酸水平的检测 试剂盒购自南京建成公司。

1.3.5 心肌组织总RNA抽提及RT-PCR反应^[4] 取约100mg心肌组织,采用Trizol一步法提取心肌组织总RNA。取2μg总RNA进行RT反应,RT体系20μL含2μg总RNA,随机引物1μL(500μg/mL),Rnase inhibitor25u, MMLV逆转录

酶1μL(200u/μL), dNTP 2μL(10mmol/L),反应条件:37℃,1h,94℃,5min。

取2μL RT产物进行MMP-2, MMP-9, TIMP-1和内参照β-actin的PCR反应。PCR反应体系为50μL,其中上下游引物各1μL, Taq酶2U。引物序列为:MMP-2正义:5' gag ttg gca gtg caa tac c3'反义:5' gcc atc ctt ctc aaa gtt g3'扩增产物665bp。TIMP-1正义:5' tct ggc atc ctc ttg ttg c3'反义:5' aaa tct gga ttc cgt ggc agg3'扩增产物563bp。MMP-9正义:5' cgg tat tgg aag ttc tgc aa3'反义:5' cac acg cca gaa ga ttt gtc atg3'扩增产物435bp。β-actin正义:5' agc tga gag gga aat cgt gcg3'反义:gtg cca cca gac agc act g3'扩增产物300bp。反应条件:94℃,40s;52℃,60s;72℃,1min30s;35个循环;72℃,10min。取PCR产物8μL,经2%琼脂糖凝胶电泳,采用MULIT IMAGE凝胶图象分析仪进行吸光度扫描,观察条带的灰度强弱,结果以目的基因与β-actin的积分吸光度的比值表示。

1.3.6 免疫组化 心肌组织切片厚6μm,常规脱蜡水化,微波抗原修复,10%兔血清封闭,滴加1:50稀释的MMP-2, MMP-9, TIMP-1一抗4℃冰箱过夜,阴性对照用PBS替代一抗,DAB显色。实验结果判定:在细胞浆内表达,阳性反应呈棕黄色或黄色。

1.3.7 Western blot 提取心肌组织总蛋白后,取样品150μg用10%SDS-PAGE电泳后半干式转膜至PVDF膜,5%脱脂奶粉室温封闭1h。MMP-2, MMP-9一抗(1:250稀释)室温过夜,加辣根过氧化物酶标记的马抗山羊IgG抗体(1:500稀释)室温反应1.5h,DAB显色,膜置滤纸上干燥,扫描,以β-actin为对照,进行半定量分析。

1.4 统计分析

应用SPSS 10.0统计软件分析。数据均采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用t检验,多组间均数比较首先采用方差分析,若方差分析有显著性则进一步进行均数间的两两比较。

2 结果

2.1 大鼠心肌组织的病理改变

HE染色可见对照大鼠心肌细胞排列整齐,致密,结构清晰,细胞外间质较少,可见少量成纤维细胞。DM大鼠心肌细胞排列紊乱,心肌细胞肥大,扭曲,细胞间隙增大,间质和血管周围细胞外基质增多,成纤维细胞增多,并有炎症细胞浸润,肌细胞间也可见成纤维细胞浸润。

2.2 血生化指标的改变

12周时DM大鼠空腹血糖、胰岛素、三酰甘油明显高于对照组,胆固醇变化不明显;24周DM大鼠的空腹血糖、胰岛素、三酰甘油、胆固醇较同期对照组均显著升高($P < 0.01$)。RSG组空腹血糖、三酰甘油水平与DM组相似,但胰岛素和胆固醇水平则明显下降($P < 0.05$),见表1。

2.3 大鼠心肌组织胶原代谢的改变

表 1 不同时期各组大鼠生化指标 ($\bar{x} \pm s$)

Tab 1 The changes of heart weight and biochemistry makers in different stages ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/只	空腹血糖	空腹胰岛素	三酰甘油	胆固醇
		FBG/(mmol/L)	Insulin/(μ U/L)	TG/(mmol/L)	TC/(mmol/L)
12周 NC	10	4.23 \pm 0.31	16.11 \pm 6.54	0.60 \pm 0.31	1.81 \pm 0.41
12周 DM	9	16.35 \pm 1.94 [#]	22.12 \pm 5.65 [△]	1.64 \pm 0.85 [#]	2.06 \pm 0.40
24周 NC	10	4.79 \pm 0.37	14.58 \pm 5.97	1.01 \pm 0.36	2.12 \pm 0.44
24周 DM	9	18.7 \pm 1.65 [#]	24.73 \pm 7.07 [#]	2.79 \pm 0.74 [#]	4.23 \pm 1.13 [#]
RSG	8	19.1 \pm 1.81 [#]	15.43 \pm 6.54 [*]	2.31 \pm 0.26 [#]	3.39 \pm 0.70 [#]

注:与同期对照比较,[#] $P < 0.01$,[△] $P < 0.05$;与同期糖尿病比较,^{*} $P < 0.05$;与12周糖尿病比较,^{*} $P < 0.01$

Note: vs group CN at the same stage, [#] $P < 0.01$, [△] $P < 0.05$; vs group DM at the same stage, ^{*} $P < 0.05$; vs group DM at 12 weeks, ^{*} $P < 0.01$

Masson染色结果:对照大鼠心肌细胞之间、血管周围有少量胶原纤维,DM大鼠间质胶原纤维明显增多,排列紊乱,毛细血管周围物质增多。RSG组胶原积聚明显减轻,排列也趋于规则。经病理图象分析进行胶原面密度积分,对照组、同期DM组和RSG组差异显著($P < 0.01$)。12周、24周DM大鼠心肌组织羟脯氨酸明显高于同期对照组($P < 0.05$);RSG组羟脯氨酸含量虽高于对照组,但明显低于同期DM组($P < 0.05$),见表2。

表 2 各组大鼠胶原含量的变化 ($\bar{x} \pm s$)

Tab 2 The changes of collagen accumulation in different groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/只	Masson染色	羟脯氨酸含量
		面密度积分	/(μ g/mg蛋白)
12NC	10	0.23 \pm 0.05	0.20 \pm 0.08
12DM	9	0.48 \pm 0.08 ^{**}	0.35 \pm 0.11 [*]
24CN	10	0.34 \pm 0.09	0.31 \pm 0.10
24DM	9	0.64 \pm 0.07 ^{**}	0.51 \pm 0.14 [*]
RSG	8	0.34 \pm 0.11 ^{**#}	0.42 \pm 0.11 ^{*△}

注:与同期对照比较,^{**} $P < 0.01$,^{*} $P < 0.05$;与同期DM比较,[#] $P < 0.01$,[△] $P < 0.05$

Note: vs group CN at the same stage, ^{**} $P < 0.01$, ^{*} $P < 0.05$; vs group DM at the same stage, [#] $P < 0.01$, [△] $P < 0.05$

2.4 RSG对MMPs及其抑制物的影响

免疫组化结果显示:DM大鼠MMP-2阳性染色细胞主要分布于血管内皮和成纤维细胞,心肌细胞有少量表达,12周、24周DM大鼠阳性染色积分低于同期对照大鼠($P < 0.01$);RSG组MMP-2在上述细胞的表达增强,尤其在血管内皮细胞更明显,阳性染色积分明显高于同期DM大鼠($P < 0.01$),见表3。

与MMP-2相反,对照大鼠有大量心肌细胞MMP-9染色阳性,成纤维细胞有少量表达,血管内皮细胞无表达。DM大鼠MMP-9阳性染色面积增大,主要为心肌细胞和成纤维细胞,血管内皮细胞少量表达。RSG组MMP-9阳性染色细胞数减少。定量分析显示DM大鼠阳性染色积分均高于同期对照组,24周时明显高于12周时水平。RSG组阳性染色积分明显低于同期DM和同期对照,三组间差异显著($P < 0.01$),见表3。

TIMP-1在对照大鼠心肌细胞、成纤维细胞非常微量表达。DM大鼠TIMP-1阳性染色细胞明显增多,分布于心肌细胞

成纤维细胞和血管内皮细胞。定量分析显示12周、24周DM组阳性染色积分均高于同期对照大鼠,差异显著($P < 0.01$)。RSG组TIMP-1阳性细胞数目非常少,阳性染色积分明显低于同期DM组($P < 0.01$)。RSG组与同期对照组之间亦有差异($P < 0.01$),见表3。

表 3 各组大鼠MMP-2, MMP-9, TIMP-1的吸光度积分 ($\bar{x} \pm s$)

Tab 3 The optical density score of MMP-2, MMP-9, TIMP-1 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/只	MMP-2	MMP-9	TIMP-1
12NC	10	6.46 \pm 2.05	0.19 \pm 0.07	0.10 \pm 0.03
12DM	9	2.34 \pm 0.78 [*]	0.32 \pm 0.08 [*]	0.39 \pm 0.08 [*]
24CN	10	5.55 \pm 1.12	0.68 \pm 0.17	0.70 \pm 0.21
24DM	9	2.95 \pm 0.63 [*]	2.08 \pm 0.75 [*]	2.59 \pm 1.28 [*]
RSG	8	4.64 \pm 1.34 [#]	0.28 \pm 0.11 [#]	0.45 \pm 0.10 [#]

注:与同期对照比较,^{*} $P < 0.01$;与同期DM比较,[#] $P < 0.01$

Note: vs group CN at the same stage, ^{*} $P < 0.01$; vs group DM at the same stage, [#] $P < 0.01$

RT-PCR结果显示:DM大鼠MMP-2 mRNA表达下调,但12周DM大鼠MMP-2 mRNA吸光度扫描强度(0.28 \pm 0.06)与同期对照大鼠(0.30 \pm 0.04)无显著差异,24周DM大鼠MMP-2 mRNA吸光度扫描强度(0.29 \pm 0.09)明显低于同期对照(1.13 \pm 0.11, $P < 0.01$);DM大鼠MMP-9, TIMP-1 mRNA表达则明显上调,12周DM大鼠的MMP-9, TIMP-1吸光度扫描强度(0.21 \pm 0.04, 0.45 \pm 0.08)分别比同期对照(0.17 \pm 0.03, 0.21 \pm 0.07)上调了23.5%, 114%, $P < 0.01$, 24周DM大鼠MMP-9, TIMP-1吸光度扫描强度(0.44 \pm 0.07, 2.18 \pm 0.11)分别比同期对照(0.19 \pm 0.05, 0.64 \pm 0.06)上调了131%, 240%, $P < 0.01$;RSG组MMP-2 mRNA(0.81 \pm 0.10)表达上调,MMP-9(0.26 \pm 0.03), TIMP-1(1.53 \pm 0.31) mRNA表达均下调,与同期DM比较有统计学差异($P < 0.01$)。

Western Blot结果显示:12周、24周DM大鼠MMP-2的蛋白水平(0.13 \pm 0.02, 0.22 \pm 0.05)与同期对照大鼠(0.20 \pm 0.03, 0.29 \pm 0.07)比较明显减低($P < 0.01$),RSG组MMP-2的蛋白水平(0.39 \pm 0.08)与DM大鼠比较明显升高($P < 0.01$)。DM大鼠MMP-9的蛋白水平(12周:0.34 \pm 0.09, 24周:0.58 \pm 0.12)与同期对照大鼠(0.26 \pm 0.05, 0.19 \pm 0.13)比较明显升高,有统计学差异($P < 0.01$),RSG

组 MMP-9 的蛋白水平 (0.21 ± 0.06) 降低,与 DM 组比较差异显著 ($P < 0.01$),与对照组无统计学差异。

2.5 DM 大鼠血浆、心肌 AngII 和 Ald 的含量均明显高于对照组大鼠,RSG 组血浆、心肌 AngII 和 Ald 的含量较同期 DM 大鼠有所下降,但无统计学差异^[5]。

3 讨论

动物及人体实验的结果表明,在啮齿动物和人体的左心室组织、血管的内皮细胞、单核巨噬细胞以及平滑肌细胞均有 PPAR γ 的表达^[6-7]。其中,左心室组织呈高表达,提示 PPAR γ 可能参与心肌组织许多基因表达及功能的调控。Shimabukuro 等^[1]研究了曲格列酮对 STZ 糖尿病大鼠心脏的作用,结果发现曲格列酮治疗组糖尿病大鼠血糖、总胆固醇和胰岛素水平无变化,但三酰甘油下降,心肌细胞的病理改变明显减轻,受损的心功能得到改善。另有学者研究证实,TZDs 类药物对缺血再灌注的心肌细胞损伤有保护作用^[8],对 AngII 和机械拉力引起的心肌细胞肥大具有抑制作用^[9],并可改善心肌梗死导致的左室重构^[10]。

我们采用高脂高糖饮食加小剂量 STZ 模拟人类 2 型 DM 的发病过程,造成 2 型 DM 大鼠模型,应用临床上最常用的 TZDs 药物——RSG,观察其对 DM 心肌病变的作用。结果证实,RSG 对 DM 大鼠心肌病变有保护作用。RSG 治疗组大鼠空腹血糖和三酰甘油没有降低,但胰岛素和胆固醇水平明显低于 DM 大鼠。MMP-2 mRNA 表达上调,蛋白水平升高,而 MMP-9、TIMP-1 mRNA 表达下调,MMP-9 和 TIMP-1 的蛋白水平下降,MMP-9/TIMP-1 比值升高,Masson 染色可见心肌胶原纤维含量减少,心肌纤维排列趋于整齐。

RSG 治疗组血糖水平无明显下降,但心肌纤维化程度明显减轻,心肌病变得到明显改善,说明 RSG 减轻胶原积聚的作用并不单纯依赖于血糖的降低,确切的机制不清,可能与以下因素有关:①可能与增加胰岛素敏感性,减轻胰岛素抵抗,改善心肌能量代谢有关。Sidel^[11]等对肥胖大鼠的研究发现,该大鼠出现了胰岛素抵抗,心脏 GluT4 蛋白表达下降,心肌缺血时糖摄入量减少,ATP 消耗增加,RSG 治疗可使胰岛素抵抗减轻,GluT4 蛋白水平恢复正常,ATP 消耗减少,使心肌对缺血的耐受性增加。本研究中,RSG 组胰岛素水平较低,支持这一观点。②调控 MMPs/TIMPs 的基因转录:Marx 等对人类血管平滑肌细胞及单核巨噬细胞的研究证实 PPAR γ 配基 15d-PGJ₂ 和匹格列酮抑制了 MMP-9 的 mRNA 表达、蛋白水平以及活性,进一步的研究发现,PPAR γ 配基可能是在转录水平通过 PPAR γ 途径,影响了核转录因子 AP-1 和 NF-KappaB 的激活^[12-13]。但 Shim 等^[10]的研究结果认为匹格列酮对心肌组织 MMP-2、MMP-9 的蛋白表达及酶活性无影响。本研究结果从基因、蛋白及形态学水平均证明 RSG 的保护作用与 MMP 及其抑制物有关,支持 RSG 是通过抑制心肌间质纤维化完成其对 DM 的心肌保护作用的。Shiom 等^[10]的研究发现,结扎雄性 CD-1 小鼠的左冠脉,造成心肌梗模型,应用匹格列酮 3 mg/(kg·d) 治疗四周,血糖水平无降低,但受损的心功能得到改善(左室 dp/dt_{max}, dp/dt_{min}),

TGF- β_1 的基因表达受抑。说明 TZDs 对心肌功能的改善与抑制 TGF- β_1 的基因表达有关。此亦支持 TZDs 类药物抑制心肌纤维化的作用机制。

本研究未发现血浆及心肌组织中血管紧张素 II 及醛固酮水平有差异,提示 RSG 的心脏保护作用可能与 RAS 系统无关。

参考文献

- [1] SHIMABUKURO M, HIGA S, SHINZATO T, *et al*. Cardioprotective effects of troglitazone in streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *Metabolism*, 1996, 45: 1168-1173.
- [2] YAMASHITA H, NAGAI Y, TAKAMURA T, *et al*. Thiazolidinedione derivatives ameliorate albuminuria in streptozotocin-induced diabetic spontaneous hypertensive rats [J]. *Metabolism*, 2002, 51: 403-408.
- [3] GUO X H, LIU Z H, LI H. Type 2 diabetes mellitus induced by diet and its features of renal involvement in rat [J]. *Chinese Journal of Diabetes*, 2002, 10(5): 290-294.
- [4] JIN D Y, LI M F (translation). *Molecular cloning a laboratory manual* [M]. edit two, Beijing: Science Press, 1999. 888-897.
- [5] WANG M, CHUI W, ZHANG L H, *et al*. Study of rosiglitazone on cardiac injury in type 2 diabetic rats [J]. *Chin J Gerontol* (中国老年学杂志), 2004, 24: 939-941.
- [6] MEHRABI M R, THALHAMMER T, HASLMAYER P, *et al*. The peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR γ) is highly expressed in human heart ventricles [J]. *Biomed Pharmacother*, 2002, 56: 407-410.
- [7] DAVID B B. Peroxisome proliferator-activated receptors in the cardiovascular system [J]. *Br J Pharmacol*, 2000, 129: 823-834.
- [8] YUE TITL, CHEN J, BAO W, *et al*. In vivo myocardial protection from ischemia/reperfusion injury by the peroxisome proliferator-activated receptor- γ agonist rosiglitazone [J]. *Circulation*, 2001, 104: 2588-2594.
- [9] ASAKAWA M, TAKANO H, NAGAI T, *et al*. Peroxisome proliferator activated receptor γ plays a critical role in inhibition of cardiac hypertrophy in vitro and in vivo [J]. *Circulation*, 2002, 105: 1240-1246.
- [10] SHIOMI T, TSUTSUI H, HAYASIDANI S, *et al*. Pioglitazone, a peroxisome proliferator-activated receptor γ agonist, attenuates left ventricular remodeling and failure after experimental myocardial infarction [J]. *Circulation*, 2002, 106: 3126-3132.
- [11] SIDELL R J, COLE M A, DRAPER N J, *et al*. Thiazolidinedione treatment normalizes insulin resistance and ischemic injury in the Zucker fatty rat heart [J]. *Diabetes*, 2002, 51: 1110-1117.
- [12] MARX N, SUKHOVA G, MURPHY C, *et al*. Macrophages in human atheroma contain PPAR gamma: differentiation-dependent peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR gamma) expression and reduction of MMP-9 activity through PPAR gamma activation in mononuclear phagocytes in vitro [J]. *Am J Pathol*, 1998, 153: 17-23.
- [13] FAHMI H, DI BATTISTA J A, PELETTIER J P, *et al*. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma activators inhibit interleukin-1 beta-induced nitric oxide and matrix metalloproteinase 13 production in human chondrocytes [J]. *Arthritis Rheum*, 2001, 44: 595-607.

收稿日期: 2006-07-24