·综 述·

噻唑烷二酮类药物抗动脉粥样硬化作用研究进展

安 毅，李 健

【关键词】 过氧化物酶体增殖物激活受体；噻唑烷二酮类；动脉粥样硬化
【中图分类号】 R969 【文献标识码】 A 【文章编号】 1671-5403(2010)02-05

过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferators activated receptor, PPAR)是一类由配体激活的核转录受体，分为PPARα、PPARβ和PPARγ。噻唑烷二酮类药物(thiazolidinediones, TZDs)是PPARγ的合成配基，可以激活PPARγ，改善胰岛素抵抗，增加脂肪酸氧化。近年来，越来越多的研究证实，心血管系统是PPARγ的功能靶标，而PPARγ在心血管系统的广泛表达是TZDs作用于心血管系统的基础。现就其抗动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)作用进展作一综述。

1 PPARγ的结构、分布、配基和功能

PPAR是一类由配体激活的核转录因子，与甲状腺受体、视黄酸受体、维A酸受体、维生素D受体和糖皮质激素受体具有相似的结构和功能区，统称为核受体。根据结构和功能将PPAR分为3种亚型：PPARα、PPARβ/δ、PPARγ，而PPARγ可再分为PPARγ1、PPARγ2、PPARγ3。PPARγ的3个亚型在3′端有6个相同的编码外显子，不同之处是5′端的外显子。PPARγ1的5′端非翻译区包含外显子A1和A2，PPARγ3只包含外显子A2，而PPARγ2在编码外显子A2和A1之间另有γ2特异的编码外显子。因此，PPARγ2较PPARγ1在N末端额外多出一个由30个氨基酸组成的非配体依赖性的激活方式，故PPARγ2活性较PPARγ1强5～6倍。PPARα主要在脂肪酸分解代谢率高的组织表达。PPARβ则广泛的在各种组织中表达，但表达水平较低。PPARγ在脂肪组织中高表达，在肾髓质、膀胱、骨骼肌、肝脏和心脏也有表达。动物及人体实验结果表明，在啮齿动物和人体的主动脉、冠状动脉以及左心室有PPARγ的基因表达。而且左心室PPARγ的表达水平明显高于主动脉和冠状动脉，不同个体之间PPARγ的表达存在差异。在动脉壁上，尤其是粥样硬化动脉壁的内皮细胞、单核/巨噬细胞以及血管平滑肌细胞(VSMCs)均有PPARγ的表达[1]。PPARγ的天然配基是15脱氧$\triangle^{12,14}$前列腺素J($15dPGJ_2$)、亚油酸和亚麻酸，TZDs是人工合成的PPARγ高度选择性配体。

2 TZDs的作用机制

TZDs为一类具有2,4-二酮噻唑烷结构的化合物，包括曲格列酮(troglitazone)、罗格列酮(rosiglitazone)、吡格列酮(pioglitazone)、噻格列酮(ciglitazone)和英格列酮(englitazone)等，统称为格列酮类(glitazones)，为一新型的口服降糖药。已有的研究资料表明，TZDs的主要作用机制是激活靶组织中的PPARγ，启动下游基因的转录。通常PPAR与维甲酸X受体形成异二聚体，并与靶基因启动子区的PPAR反应元件结合，在无配体情况下募集共抑制子而产生转录抑制作用；当有配体(TZDs)存在时，配基与组织中PPARγ结合，使PPAR与RXR形成的异二聚体构型发生改变，从而抑制子解离，募集共激活子，使PPARγ由转录抑制型变为转录激活型以调控靶基因的转录[2]，从而改善胰岛素抵抗，促进靶组织肌肉、肝脏、脂肪组织中糖的转运及脂肪分解，达到降低血糖的目的。但有研究发现，由于不同的TZDs与PPARγ的亲和力不同，形成的TZD-PPARγ复合体的空间构型亦有差异，导致募集不同的共激活子或共抑制子，使其与靶基因的PPREs的结合出现差异，从而表现为对各个靶组织作用效果的不同[3]。新近的研究显示，TZDs不但可以改善胰岛素抵抗，降低血糖，还可以直接通过抑制炎性反应，保护内皮功能等非降糖途径来发挥作用，从而改善缺血心肌，预防动脉粥样硬化。

3 TZDs与动脉粥样硬化

AS是糖尿病的主要并发症及致死原因，所有与之有关的细胞(VSMCs、内皮细胞、单核细胞、巨

作者单位：266100 青岛市，青岛大学医学院附属医院心内科。Tel：13808961201，E-mail：any@medmail.com.cn

万方数据

噬细胞、T淋巴细胞)都可表达PPARγ,Van Wijk等[4]研究显示,TZDs作为PPARγ配体能够通过直接作用于这些细胞,改善内皮细胞功能,抑制血管细胞增殖及迁移,减弱炎症反应,促进胆固醇的逆向转运,增加斑块稳定性而延缓AS的进程。

3.1 TZDs与巨噬细胞 PPARγ在人的AS脂质核的巨噬细胞和泡沫细胞中有表达[5]。早期研究发现,PPARγ用激动剂TZDs治疗能抑制清道夫受体A、基质金属蛋白酶(MMPs)和细胞因子诱导的炎性基因的表达,如诱生型一氧化氮合酶和MMP-9。PPARγ激活能导致一类B级清道夫受体CD36的表达,该种蛋白能使氧化型低密度脂蛋白进入细胞[6]。然而后来研究发现,PPARγ并不是泡沫细胞结构所必需的成分[7]。研究还发现TZDs能逆转在体某种肥胖和动脉硬化小鼠模型CD36的增加[8]。PPARγ通过ABC(ATP-binding cassette protein)A1和ABCG1载体增加胆固醇的外转运来减少巨噬细胞中胆固醇含量,事实上巨噬细胞如果缺乏PPARγ,ABCA1和ABCG1的表达就会减少[9]。直接给予PPARα和PPARγ激动剂能通过单独的ABCA1-非依赖机制减少动脉硬化小鼠模型的AS病变[10]。

3.2 PPARγ激动剂增加胆固醇的逆向转运 Argmann等[11]研究表明,希格列酮作为PPARγ配体能增加ABCA1和ABCG1的表达,使胆固醇逆向转运,载脂蛋白(apoA1)和高密度脂蛋白(HDL)增加,从而增加胆固醇的清除,抑制胆固醇酯的积聚。用oxLDL培养巨噬细胞,其胞内的胆固醇酯可增加6倍,如预先加用希格列酮或9顺视黄酸(9cRA)培养,则胆固醇酯的聚集减少65%。PPARγ激动剂增加胆固醇逆向转运的作用有助于抑制泡沫细胞形成,从而减轻AS的发生。

3.3 TZDs能改善内皮细胞功能 血管内皮功能和结构受损是AS病变形成之前的早期变化[12]。TZDs可平衡血管舒缩反应,改善血管内皮功能,抑制黏附分子表达及白细胞黏附。Harald等[13]以冠心病和新发2型糖尿病患者为受试者,吡格列酮(30 mg/d,12周)给药后,内皮依赖性血管舒张功能明显增强。Jurgen等[14]给予健康受试者短期口服罗格列酮(4 mg bid,21 d)后,也有类似效果。将人隐静脉内皮细胞与C反应蛋白(CRP)25 mg/ml共同孵育(24 h),可以活化内皮细胞,导致血管收缩因子(内皮素-1)、黏附分子和单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)表达增加,NO生成量下降,如同时加入罗格列酮(1 μmol/L)培育,则能减弱CRP的这些促AS效应。猪主动脉内皮细胞或人主动脉内皮细胞给予希格列酮或15dPGJ2孵育后,NO释放显著增加,人脐静脉内皮细胞钙离子诱导的NO释放也增多。另有研究表明,罗格列酮治疗能够减少经高胆固醇饮食喂养的雄性新西兰白兔NO的破坏,保持NO/cGMP通路的完整性,使血管对乙酰胆碱的舒张反应比未给药组增加20%[14]。

3.4 TZDs抑制血管细胞的增殖和迁移 血管细胞的增殖及迁移涉及两种信号传导途径:(1)磷脂酰肌醇3激酶(PI3K)→蛋白激酶B(Akt)→eNOS通路;(2)细胞外信号调节激酶-有丝分裂原激活蛋白激酶通路(ERKMAPKpathway)。TZDs抑制内皮细胞的迁移和凋亡。Tao等[15]研究显示,PPARγ配体能够介导PI3K→Akt信号传导途径的负调控因子PTEN(一种磷酸酶)的上调,从而抑制瘦素介导的Akt和eNOS的磷酸化,抑制内皮细胞迁移。其另一项研究也显示PPARγ能够通过抑制血管内皮生长因子(VEGF)诱导Akt的磷酸化而抑制内皮细胞迁移。大量实验证实,内皮细胞凋亡加速使其更新增加,可改变内皮细胞功能,诱发AS。Goetzs[16]等研究显示,经高胆固醇饮食喂养的雄性新西兰白兔,罗格列酮治疗使其主动脉内皮细胞抗凋亡信号Akt磷酸化水平增加了3.5倍,促凋亡信号诱导型一氧化氮合酶(iNOS)的表达和过氧化亚硝酸盐的形成减少,从而减少内皮细胞凋亡。

3.5 TZDs可能抑制炎症细胞活化及炎症因子产生 PPARγ可抑制活化转录因子AP1和核因子NF2kappaB,从而抑制CD4T细胞的增殖反应及炎症因子的表达。PPARγ还能抑制干扰素IFN2γ诱导的MHC-Ⅱ的表达,从而抑制MHC-Ⅱ介导的T细胞的激活。TZDs能诱导IL-1受体拮抗剂的产生。CD40L及其受体CD40的相互作用可调节促炎症细胞因子、趋化因子和黏附分子的表达,2型糖尿病合并冠状动脉疾病患者给予罗格列酮(4 mg,bid)治疗12周,血清CD40L水平显著下降。有研究[17]通过TZDs治疗2型糖尿病患者,发现它能减少循环血中单核细胞含量,同时同一细胞NK-κB表达及NK-κB的抑制因子增加。另外,TZDs治疗导致血浆中炎症因子和心血管危险标记物,如CRP、MMP-9、PAI-1及sCD40的水平降低。

3.6 TZDs对动脉粥样硬化斑块稳定性的影响 动

万方数据

脉粥样斑块内单核和巨噬细胞聚集，合成 MMPs 增多和(或)内源性基质金属蛋白酶组织抑制物(tissue inhibitor of metallo-proteinase，TIMPs)减少，造成斑块稳定性下降。Consoli 等[18]已证实曲格列酮和 15dPGJ2 可抑制人 VSMCs 及巨噬细胞 MMP-9 mRNA及其蛋白的表达和活性。近来还对有冠状动脉疾病的 2 型糖尿病患者给予罗格列酮(4 mg，tid)治疗 2 周，发现血清 MMP-9 水平比对照组下降了 19.6%。研究发现吡格列酮可提高大鼠心肌 15-epi-脂氧素 A4，后者具有抗炎症作用[19]。

3.7 TZDs 与心肌梗死 Tetsuya 等观察了吡格列酮对心肌梗死大鼠模型的作用，发现吡格列酮治疗组与未治疗组的血糖水平无明显差异，治疗组在梗死后 28d 由于梗死引起的左室扩张和功能减退明显得到改善，非梗死区的增厚亦明显减弱；治疗组心肌肥厚及间质纤维化减轻，但梗死面积没有差异。另外，炎症介质如肿瘤坏死因子(TNF)-α、转化生长因子-1、IL-1、IL-6、iNOS、MCP-1 水平在治疗组下降，但吡格列酮对 MMP-2 及 MMP-9 的活性无影响。TZDs 对缺血再灌注心肌的保护作用不仅与抑制心肌局部的炎症反应和细胞因子的产生有关，还与其对心肌细胞凋亡的抑制有关。有研究[20]用饮食介导的高胆固醇兔建立心肌梗死模型，并用罗格列酮进行治疗，发现罗格列酮能减轻心肌细胞的凋亡，并改善心肌功能。Liu 等[21]发现罗格列酮能改善大鼠心梗后左心室的收缩功能，从而对心肌产生保护作用。

3.8 TZDs 与冠脉再狭窄 冠脉再狭窄包括多个病理生理过程，是由炎症、血栓形成、VSMCs 增殖、迁移和动脉壁弹性回缩等共同所致。迄今为止，一些通过抗血小板、抗凝血、抗炎症来防治冠脉再狭窄的药物实验都未能取得预期效果[22]。研究发现 PPAR，尤其是 PPARγ，在防治冠脉再狭窄方面具有潜在作用。在抗血栓形成以及减弱糖尿病患者的弥散性支架内再狭窄等方面也有重要作用[23]。推测该作用与 TZDs 抑制 VSMCs 增殖、迁移有关。

3.8.1 TZDs 抑制 VSMCs 的增殖和迁移 Bodary 等[24]首次提出 PPAR 配体可能具有调控血管损伤后 VSMCs 增殖、迁移的作用。随后有学者发现大鼠主动脉 VSMCs 上有 PPARα 和 γ 的表达；另外，在人类隐静脉、冠脉 VSMCs 上也发现了这两种 PPAR；并且发现大鼠主动脉被球囊损伤后，损伤部位的 PPARγ 升高，从而 PPAR 可以调控损伤后 VSMCs 增殖迁移的设想进一步得到证实。此后，PPARγ 的其他配体，如罗格列酮、吡格列酮以及 l15d2PGJ2[25]被证实可以抑制生长因子介导的各种人类 VSMCs 的增殖和迁移。用罗格列酮治疗大鼠，发现在肠系膜和主动脉血管上的血管紧张素Ⅱ受体表达明显减少。在 VSMCs 用 PPARγ 激动剂预处理能通过胰岛素减低丝裂信号[26]。有趣的是，一些血管紧张素受体阻断剂可能通过激活 PPARγ 而发挥作用[27]。PPARγ 可能通过几条通路直接干预生长因子介导的 VSMCs 的迁移和增殖，而它对可刺激相关细胞分泌生长因子的炎症介质以及对内皮素等 VSMCs 的强致分裂原的直接抑制进一步减少了 VSMCs 的增殖和迁移[28]。罗格列酮除了降糖、减轻胰岛素抵抗和降低甘油三酯之外，也减轻了球囊造成的内膜损伤。罗格列酮还可以使小鼠骨髓来源的血管形成祖细胞向内皮细胞分化，并抑制向 VSMCs 的分化，延缓了血管形成术后的再狭窄[29]。

3.8.2 TZDs 预防冠脉再狭窄的展望 临床发现合并有 2 型糖尿病或代谢综合征的冠脉支架植入患者再狭窄发生率明显增高。这可能部分归结为胰岛素所具有的 VSMCs 致分裂原作用和它对其他致分裂原的加强作用，因为在这部分患者中由胰岛素抵抗所引起的高胰岛素血症很常见。研究发现，PDGF-BB 可通过 MAPK 的激活抑制 PPARγ 的活性[30]。已知 MAPK 和其他一些蛋白激酶可使 PPAR 配体结合区的丝氨酸残基磷酸化，从而抑制 PPAR 和配体结合的能力。胰岛素是否直接或间接激活 MAPK，进而抑制局部 PPAR 的功能？若是这样，服用 TZDs 类药物显然有助于抵消这种抑制作用，从而改善胰岛素抵抗，而防止支架术后再狭窄。

以药物支架为代表的广泛应用，显著地降低了经皮冠脉介入(PTCA)手术后再狭窄的发病率。然而其近期疗效尚不完美，远期疗效还有待考证。TZDs 类药能否为冠心病 PTCA、CABG 及支架植入术后预防再狭窄这一临床棘手问题的解决提供新的思路，有待循证医学进一步证实。

3.9 TZDs 与心肌缺血再灌注损伤 心肌缺血再灌注损伤是心血管临床常见现象，多见于心肌梗死溶栓治疗、PTCA 治疗、心肺复苏、冠脉搭桥术以及心脏移植等过程。通过预处理的方法，尤其药物预处理，调动机体内源性保护机制来防治心肌缺血再灌注损伤具有重要的研究价值。Yue 等[31]最早发现罗格列酮(3 mg/kg)较对照组相比能减少糖尿病

万方数据

大鼠急性缺血再灌注心肌梗死面积37%，用罗格列酮(3 mg/(kg·d)预处理7天能使心梗面积减少24%，而且能明显的减轻由缺血再灌注造成的的心肌收缩力下降。

3.10 新型PPARα/γ双重激动剂与动脉粥样硬化 最新研究发现新型PPARα/γ双重激动剂tesaglitazar能通过降低甘油三酯和极低密度胆固醇以及提高高密度脂蛋白胆固醇来减轻AS，同时能减轻胆固醇诱导的血管壁激活[32]。

4 有关TZDs对心血管安全性的思考

TZDs是上世纪80年代研发的具胰岛素增敏作用的新一类降糖药，广泛用于糖尿病特别是2型糖尿病的治疗，首个用于临床的曲格列酮因严重的肝毒性于1999年停用，同年罗格列酮获美国FDA批准上市，尽管其价格不菲，但因其对肝脏影响小，上市后其处方量迅速上升。然而，2007年，有研究分析了近2.8万人的10类相关危险因素，发现相比于服用其他糖尿病药物或者不服用药物，服用罗格列酮会使糖尿病患者突发心脏病的几率增加43%；服用罗格列酮后患者因心脏疾病致死的几率也有所增加[33]，引起了医学界的广泛关注。

在最近2009 ADA会议上公布的RECORD (Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycemia in Diabetes)结果显示，罗格列酮在心血管应用总体安全性在心肌梗死、脑卒中死亡率方面与标准治疗结果相似，罗格列酮并不增加心血管事件致死、致残的风险，但心衰的发生率与标准治疗相比增加1倍。

综上所述，TZD类药物因其在提高胰岛素敏感性、保护血管内皮、抗炎尤其抗AS方面的显著作用而在临床大量应用，但也存在一定的不良反应。因此在选择TZD类药物之前应该注意患者个体化原则，如是否存在心力衰竭，从而对患者进行遴选，以提高TZD类药物治疗带来的益处，避免其不良反应的发生。

【参考文献】

[1] Mehrabi MR, Thalhammer T, Haslmayer P, *et al*. The peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma) is highly expressed in human heart ventricles[J]. Biomed Pharmacother, 2002, 56(8): 407-410.

[2] Glass CK; Rosenfeld MG. The coregulator exchange in transcriptional functions of nuclear receptors[J]. Genes Dev, 2000, 14(2): 121-126.

[3] Camp HS, Li O, Wise SC, *et al*. Differential activation of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma by troglitazone and rosiglitazone[J]. Diabetes, 2000, 49(4): 539-547.

[4] Van Wijk JP, Rabelink TJ. Impact of thiazolidinedione therapy on atherogenesis[J]. Curr Atheroscler Rep, 2005, 7(5): 369-374.

[5] Ricote M, Li AC, Willson TM, *et al*. The peroxisome proliferator-activated receptor-gamma is a negative regulator of macrophage activation[J]. Nature, 1998, 391(1): 79-82.

[6] Chawla A, Barak Y, Nagy L, *et al*. PPAR-gamma dependent and independent effects on macrophage-gene expression in lipid metabolism and inflammation[J]. Nat Med, 2001, 7(1): 48-52.

[7] Moore KJ, Rosen ED, Fitzgerald ML, *et al*. The role of PPAR-gamma in macrophage differentiation and cholesterol uptake[J]. Nat Med, 2001, 7(1): 41-47.

[8] Liang CP, Han S, Okamoto H, *et al*. Increased CD36 protein as a response to defective insulin signaling in macrophages[J]. J Clin Invest, 2004, 113(5): 764-773.

[9] Chawla A, Boisvert WA, Lee CH, *et al*. A PPAR gamma-LXR-ABCA1 pathway in macrophages is involved in cholesterol efflux and atherogenesis[J]. Mol Cell, 2001, 7(1): 161-171.

[10] Li AC, Binder CJ, Gutierrez A, *et al*. Differential inhibition of macrophage foam-cell formation and atherosclerosis in mice by PPAR alpha, beta/delta, and gamma. J Clin Invest, 2004, 114(11): 1564-1576.

[11] Argmann CA, Sawyez CG, McNeil CJ, *et al*. Activation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma 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.

[12] Russell R. Atherosclerosis—an inflammatory disease[J]. N Eng J Med, 1999, 340(2): 115-126.

[13] Harald S, Robert Z, Thomas CW. Effects of pioglitazone on endothelial function, insulin sensitivity, and glucose control in subjects with coronary artery disease and new-onset type 2 diabetes[J]. Diabetes Care, 2006, 29(5): 1039-1045.

[14] Jurgen H, Bernd B, Kilian R, *et al*. Rapid effects of rosiglitazone treatment on endothelial function and inflammatory biomarker[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2005, 25(9): 1084-1098.

万方数据

[15] Tao L, Liu HR, Gao E, *et al*. Rosiglitazone improves endothelial function in rabbits with hypercholesterolemia by reducing oxidative stress and preserving NO/ cGMP signaling[J]. Acad Emerg Med,2003,10(5):4-5.

[16] Goetze S, Bungenstock A, Czupalla C, *et al*. Leptin induces endothelial cell migration through Akt, which is inhibited by PPAR gamma ligands[J]. Hypertension, 2002,40 (5):748-754.

[17] Gillis T, Mo QZ, Liu HR, *et al* . Anti-apoptotic effects of the PPARgamma agonist rosiglitazone on aortic endothelial cells in hypercholesterolemic rabbits[J]. Acad Emerg Med,2003,10(5):558.

[18] Consoli A, Devangelio E. Thiazolidinediones and inflammation[J]. Lupus, 2005, 14(9): 794-797.

[19] Marx N, Froehlich J, Siam L, *et al*. Antidiabetic PPAR gamma activator rosiglitazone reduces MMP29 serum levels in type 2 diabetic patients with coronary artery disease[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2003, 23 (2): 283-288.

[20] Birnbaum YC, Ye YM, Lin Y, *et al*. Augmentation of myocardial production of 15-Epi-Lipoxin-A4 by pioglitazone and atorvastatin in the rat[J]. Circulation, 2006, 114: 929-935.

[21] Liu HR, Tao L, Gao E, *et al*. Anti-apoptotic effects of rosiglitazone in hyper-cholesterolemic rabbits subjected to myocardial ischemia and reperfusion[J]. Cardiovasc Res, 2004,62(1):135-144.

[22] Li B, Ma YX, Xie J, *et al*. Rosiglitazone improves post-infarction left ventricular contractile function in rats[J]. Chin Med J (Engl), 2005,118(12):1028-1031.

[23] Versaei F, Gaspardone A, Tomal F, *et al*. Immunosuppressive therapy for the prevention of restenosis after coronary artery stent implantation[J]. J Am Col Cardiol, 2002, 40:1935-1942.

[24] Bodary PF, Vargas FB, King SA, *et al*. Pioglitazone protects against thrombosis in a mouse model of obesity and insulin resistance[J]. J Thromb Haemost, 2005, 3(10): 2149-2153.

[25] Law RE, Goetze S, Xi XP, *et al*. Expression and function of PPAR gamma in rat and human vascular smooth muscle cells[J]. Circulation, 2000, 101(11): 1311-1318.

[26] Zahradka P, Yurkova N, Litchie B. Activation of peroxisome proliferator-activated receptors α and γ1 inhibits human smooth muscle cell proliferation[J]. Mol Cell Biochem,2003, 246(1-2): 105-110.

[27] Goetze S, Kim S, Xi XP, *et al*. Troglitazone inhibits mitogenic signaling by insulin in vascular smooth muscle cells[J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2000, 35 (5): 749-757.

[28] Schupp M, Clemenz M, Gineste R, *et al*. Molecular characterization of new selective peroxisome proliferator-activated receptor-gamma modulators with angiotensin receptor blocking activity[J]. Diabetes, 2005, 54(12): 3442-3452.

[29] Martin-Nizard F, Furman C, Delerive P, *et al*. Peroxisome proliferator-activated receptor activators inhibit oxidized low-density lipoprotein-induced endothelin-1 secretion in endothelial cells[J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2002, 40(6): 822-831.

[30] Wang CH,Ciliberti N,Li SH,*et al*. Rosiglitazone facilitates angiogenic progenitor cell differentiation toward endothelial lineage: a new paradigm in glitazone pleiotropy[J]. Circulation, 2004, 109 (11): 1392-1400.

[31] Yue TL, Chen J, Bao W, *et al*. *In vivo* myocardial protection from ischemia/reperfusion injury by the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist rosiglitazone [J]. Circulation, 2001, 104 (21): 2588-2594.

[32] van der Hoorn JW, Jukema JW, Havekes LM, *et al*. The dual PPAR alpha/gamma *agonist tesaglitazar* blocks progression of pre-existing atherosclerosis in APOE*3Leiden. CETP transgenic mice [J]. Br J Pharmacol. 2009,156(7):1067-1075.

[33] Home PD, Phil D, Pocock SJ, *et al*. Rosiglitazone evaluation for cardiovascular outcomes — An interim analysis[J]. N Eng J Med, 2007,357(1): 28-38.

(收稿日期:2008-12-26;修回日期:2009-09-24)

万方数据