

第二章 文獻回顧

第一節 動脈硬化(atherosclerosis)的危險因子與致病機轉

動脈硬化是一種發展緩慢且複雜的發炎疾病(Hegele, 1996; Ross, 1999; Weissberg, 2000)，其受到許多因素的影響，有關的危險因子包含(1)年齡(2)高血壓(3)糖尿病(4)高血脂(5)抽煙(6)遺傳(7)性別(8)感染等(Hegele, 1996; Ross, 1999; Stocker & Keaney, 2004)。而其病理特徵可分為下列幾個階段：(1)血管內皮增厚(intimal thickening)(2)脂肪條形成(fatty streaks)(3)中程度損傷(intermediate lesions)(4)纖維性斑塊(fibrous plaques)(5)複雜性斑塊(complicated plaques)(Hegele, 1996)，而主要參與動脈硬化的細胞包括內皮細胞、血管平滑肌細胞、單核球、T淋巴球及血小板。

動脈硬化發展的過程十分複雜，也有許多假說，常見的有 Ross 提出的損傷反應，Ross 認為動脈硬化開始於(1)內皮損傷或功能失調：內皮為動脈硬化形成前最早產生變化的部位，其變化包括受到一氧化氮(nitric oxide, NO)、前列環素(prostacyclin)、血小板衍生生長因子(platelet-derived growth factor, PDGF)、血管張力素 II(angiotensin II)、內皮素(Endothelin)等激素作用造成內皮對脂蛋白的通透性增加；白血球黏著分子，如 L 選擇素(L-selectin)、整合素(integrins)、血小板內皮細胞黏著分子-1(platelet-endothelial cell adhesion molecule-1, PECAM-1)和內皮黏著分子，如 E 選擇素(E-selectin)、P 選擇素(P-selectin)、細胞間黏著分子(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)、血管細胞黏著分子(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)的產生增加；且受氧化低密度脂蛋白(oxidized

low-density lipoprotein, ox-LDL)、單核球趨化蛋白-1(monocyte chemotactic protein-1, MCP-1)、介白素-8(interleukin-8)、PDGF、巨噬細胞群落刺激因子(macrophage colony-stimulating factor, MCSF)、造骨蛋白(Osteopontin, OPN)影響,促使白血球遷移至動脈壁(如圖 2-1-1a)。接著**(2) 脂肪條形成**:脂肪條最初是由含有大量脂質的單核球、巨噬細胞(macrophage)/泡沫細胞(foam cells)及 T 淋巴球(T-lymphocytes)組成,隨後的過程會有平滑肌細胞的參與,其過程與平滑肌遷移、T-細胞活化、泡沫細胞形成、血小板黏著與凝集、白血球黏著與遷移有關(如圖 2-1-1b)。更進一步會形成**(3) 更為複雜的損傷**:此時期的特徵為巨噬細胞堆積增加,平滑肌細胞形成纖維帽(fibrous-cap),損傷核心壞死(necrotic core),巨噬細胞增加與 MCSF、MCP-1、ox-LDL 有關;纖維帽為受到 PDGF、轉化生長因子 β (Transforming Growth Factor- β , TGF- β)、介白素 1(interleukin-1)、TNF- α 和造骨蛋白增加和結締組織退化減少所形成;損傷核心壞死則為細胞凋亡(apoptosis)、壞死(necrosis)、蛋白質分解活性增加、脂肪堆積的結果(如附圖 2-1-1c),最後變成**(4) 不穩定的纖維斑塊**:纖維帽變薄的位置會持續聚集、活化巨噬細胞,且巨噬細胞會分泌金屬蛋白酶(metalloproteinase)和其他的蛋白質水解酵素(proteolytic enzymes),這些酵素會引起基質(matrix)的剝蝕,造成纖維帽破裂或纖維斑塊崩解的可能,進而急速造成血栓發生。(如附圖 2-1-1d)(Ross, 1999; Stocker & Kearney, 2004; φ sterud & Bj φ rklid, 2003)。

圖 2-1-1a 動脈硬化過程-內皮損傷或功能失調 取自(Ross, 1999)

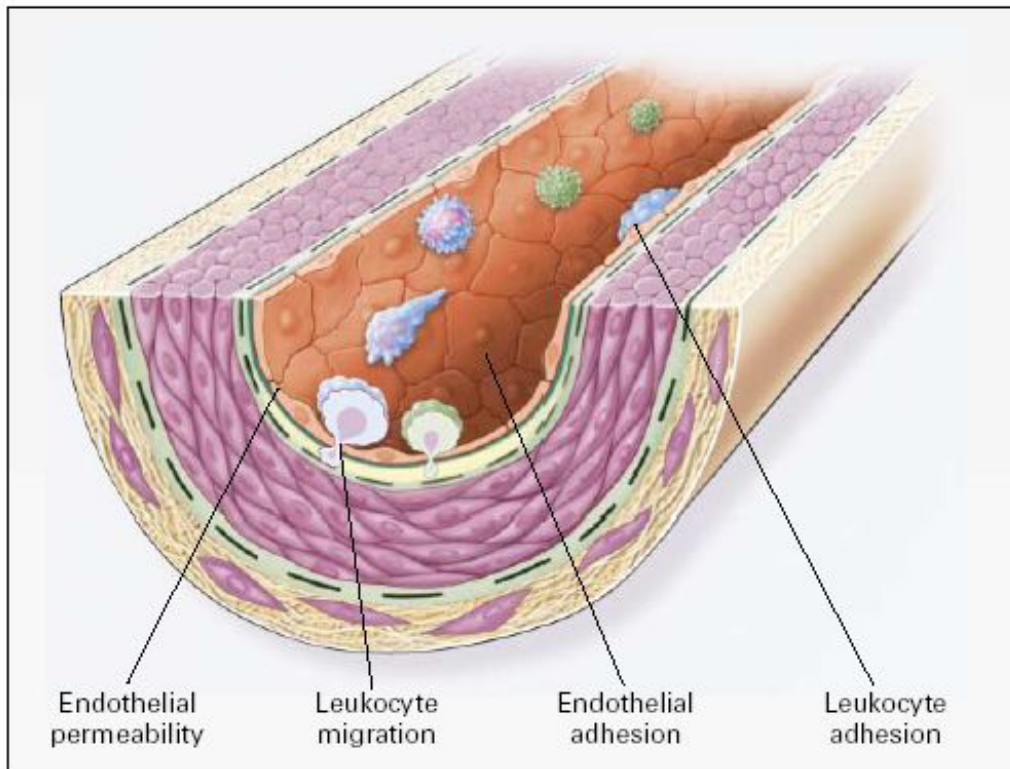


圖 2-1-1b 動脈硬化過程-脂肪條形成 取自(Ross, 1999)

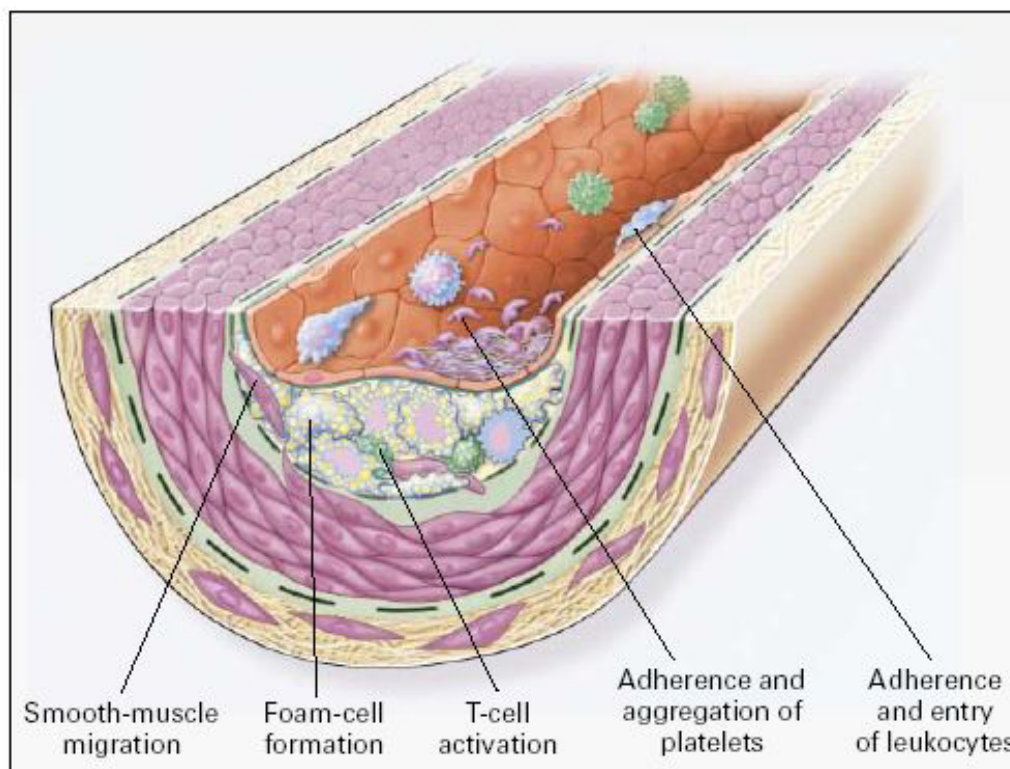


圖 2-1-1c 動脈硬化過程-更為複雜的損傷 取自(Ross, 1999)

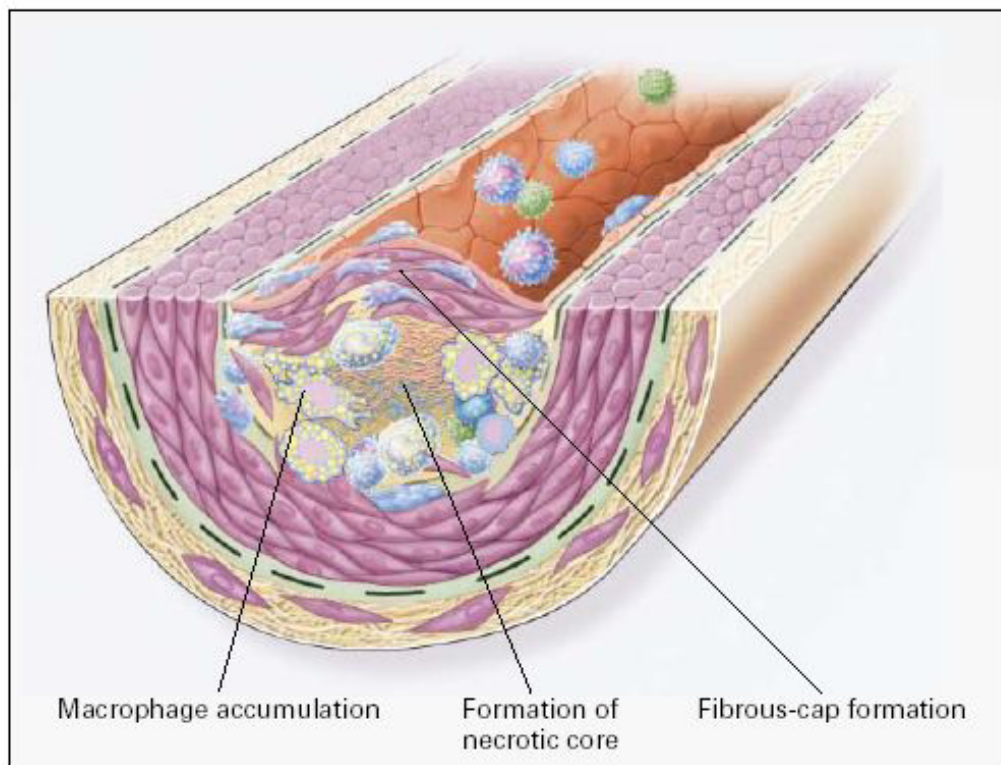
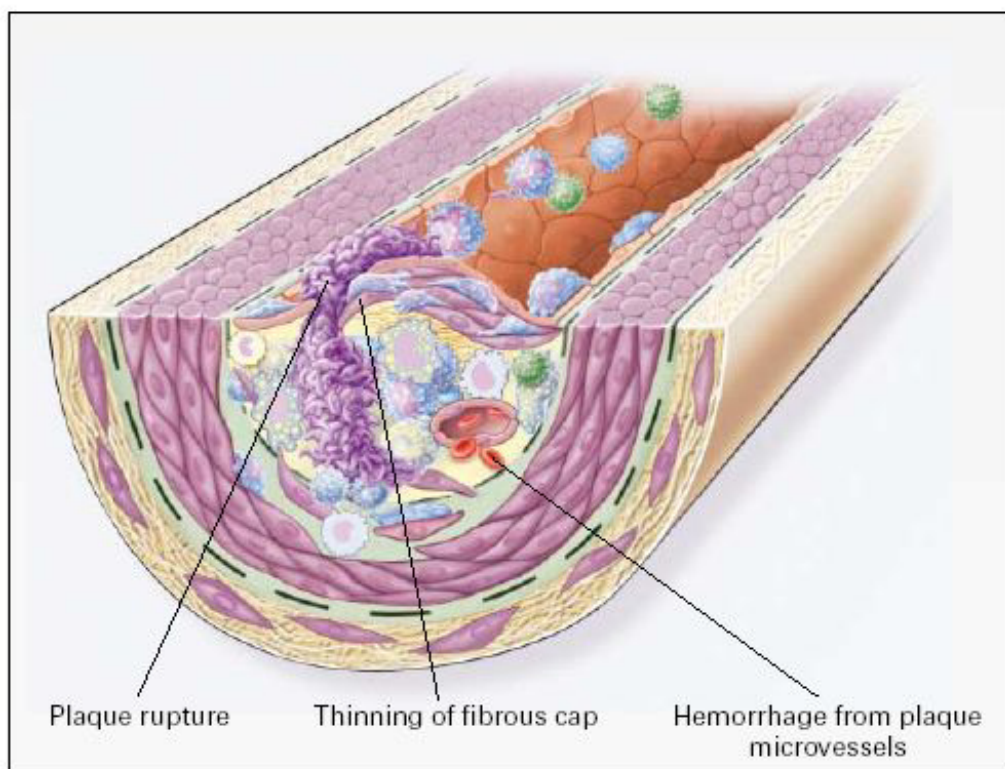


圖 2-1-1d 動脈硬化過程-不穩定的纖維斑塊 取自(Ross, 1999)



第二節 動脈硬化與細胞激素(cytokines)之相關性

發炎反應在動脈粥狀硬化的過程中扮演了很重要的角色，因此現今動脈硬化普遍被認為是一種發炎疾病。動脈硬化發炎反應與發炎細胞（如單核球、巨噬細胞、淋巴球、嗜中性白血球）和血管細胞（如內皮細胞、血管平滑肌細胞）複雜的交互作用有關，細胞激素在此過程中更是不可或缺的部分，不同的細胞激素對於動脈硬化和發炎反應的影響也有所不同，普遍認為促發炎反應的細胞激素也可促動脈硬化，抗發炎反應的細胞激素則可抗動脈硬化，所以將細胞激素大略分成促發炎反應和抗發炎反應兩大類（如表 2-2），促發炎的包括 $\text{TNF-}\alpha$ 、 IL-1 、 IL-6 等，可藉由刺激 B、T 細胞活化，促進內皮 VCAM-1、ICAM-1 表現、增加其他促發炎細胞激素分泌等作用增加發炎反應；抗發炎則包括 $\text{TGF-}\beta$ 、 IL-4 和 IL-10 等，可藉由與促發炎反應相反的影響，如抑制內皮黏著分子表現、減少促發炎因子分泌等作用降低發炎反應。

以下特別針對促發炎細胞激素加以說明，腫瘤壞死因子 α (tumor necrosis factor alpha, $\text{TNF-}\alpha$)、介白素 1 (interleukin-1, IL-1) 和介白素 6 (interleukin-6, IL-6) 是主要的促發炎細胞激素 (pro-inflammatory cytokines)(Lind, 2003)，分別說明敘述如下：

〈 $\text{TNF-}\alpha$ 〉

$\text{TNF-}\alpha$ 為主要由巨噬細胞 (macrophage)、淋巴球 (lymphocyte) 及自然殺手 (NK cell) 細胞分泌而來的 157 個胺基酸所組成的 17KDa 可溶性蛋白，是原腫瘤壞死因子 (Pro- $\text{TNF-}\alpha$) 受 $\text{TNF-}\alpha$ 轉換酶 ($\text{TNF-}\alpha$ -converting enzyme) 分解而成 (Wang *et al.*, 1985)，其可調控許多代謝及免疫功能，例如其可刺激單核球、內皮細胞和纖維母細胞 (fibroblasts) 產生 $\text{IL-1}\beta$ (Dinarello & Cannon, 1986; Le *et al.*, 1987;

Nawroth *et al.*, 1986)；刺激內皮細胞、血管平滑肌細胞產生 MCP-1 及 IL-8；另外還會活化內皮細胞，增加黏著分子（如：E-selectin、VCAM-1、ICAM-1）的表現(JW Pierce *et al.*, 1996)。因此 TNF- α 具有影響細胞的生長、分化、免疫調節和發炎反應等作用。

〈IL-1〉

IL-1 為主要由單核球/巨噬細胞、纖維母細胞和內皮細胞分泌而來的 17KDa 可溶性蛋白，可分成 IL-1 α 與 IL-1 β ，其可透過誘發 IL-6 分泌促進 B 細胞的活化，並與 IL-6 協同促進 T 細胞活化，導致血管的發炎反應 (Dinarello, 1991)；且可透過調控 NF- κ B 轉錄(transcription)因子，活化內皮細胞，增加 ICAM-1、VCAM-1 的表現(Hubbard & Rothlein, 2000)。

〈IL-6〉

IL-6 為巨噬細胞、單核球、T 淋巴球、內皮細胞、平滑肌細胞和纖維母細胞(fibroblasts)受到 IL-1 β 、TNF- α 刺激而產生的 185 個胺基酸所組成的 20KDa 的可溶性蛋白。IL-6 的功用有促進 B 淋巴球、T 淋巴球增生與分化，調節肝臟急性期反應 C 反應蛋白 (C-reactive protein, CRP) 的合成，另外可刺激內皮化學激素、黏著分子的表現(Akira *et al.*, 1990; Kishimoto *et al.*, 1995; Kopf *et al.*, 1995)。有實驗研究發現在 C57BL/6J 小鼠體內每週注入 5000U 合成的 IL-6 會增加小鼠升主動脈脂肪損傷發展（增加脂肪條的大小），且會增加血漿中 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 和纖維蛋白原，但不改變血中膽固醇濃度(Huber *et al.*, 1999)。因此，IL-6 在發炎和免疫反應裡扮演重要的調控角色。

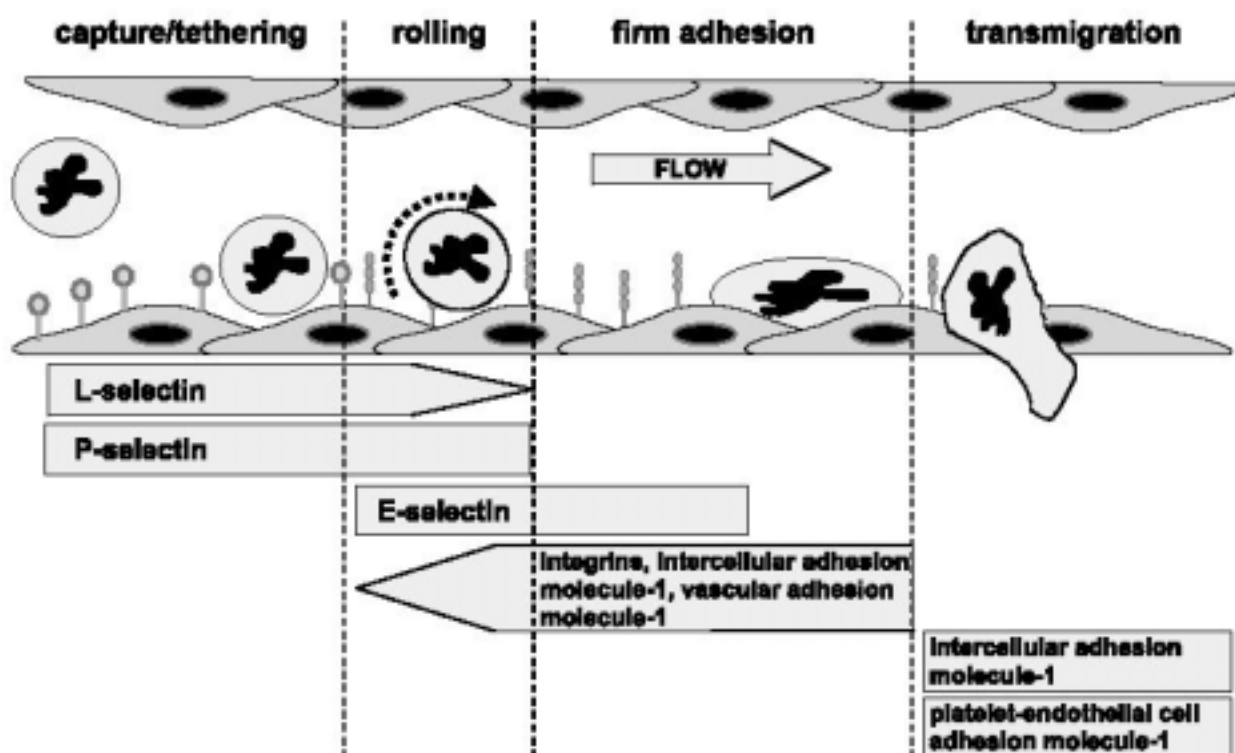
表 2-2 促發炎和抗發炎細胞激素

促發炎細胞激素(pro-inflammatory cytokine)		
	來源	促發炎影響
IL-1	單核球/巨噬細胞、纖維母細胞和內皮細胞	刺激 B、T 細胞活化 刺激內皮細胞活化，↑ VCAM-1、ICAM-1 刺激血管平滑肌活化，↑ VCAM-1 刺激 IL-6 的分泌 ↑ IL-8、MCP-1、CSF、GF ↑ MMP 的釋出與表現 (1. 2. 3. 7. 8. 9. 11)
TNF- α	巨噬細胞、淋巴球及自然殺手細胞	刺激 B、T 細胞活化 刺激內皮細胞活化，↑ VCAM-1、ICAM-1 刺激血管平滑肌活化，↑ VCAM-1 刺激 IL-6 的分泌 ↑ IL-8、MCP-1、CSF、GF ↑ MMP 的釋出與表現 (1. 2. 3. 7. 8. 9. 11)
IL-6	巨噬細胞、單核球、T 淋巴球、內皮細胞、平滑肌細胞和纖維母細胞	刺激 B、T 細胞活化 刺激內皮細胞活化，↑ VCAM-1、ICAM-1
抗發炎細胞激素(anti-inflammatory cytokine)		
	來源	抗發炎影響
TGF- β	單核球、淋巴球	抑制內皮細胞 VCAM-1、E-selectin 的表現 抑制血管平滑肌細胞 VCAM-1 的表現 ↓ IL-8、MCP-1
IL-4	T 細胞	↓ VCAM-1、ICAM-1 ↓ 與動脈硬化有關的 MMP (1. 3. 9)
IL-10	T 細胞、B 細胞、胸腺細胞	↓ VCAM-1、ICAM-1 ↓ 與動脈硬化有關的 MMP (1. 3. 9)

第三節 動脈硬化與細胞黏著分子(adhesion molecules)之相關性

細胞黏著分子近來被認為是一種發炎反應指標，在動脈硬化發展過程中，白血球黏著在內皮細胞，並轉移至動脈壁是動脈硬化形成的早期步驟，血液中白血球在內皮細胞上的黏著過程可分為四個步驟：牽引(capture/tethering)、滾動(rolling)、黏著(firm adhesion)以及轉移(transmigration) (如圖 2-3-1) (Hope & Meredith, 2003a; Konstantopoulos & McIntire, 1996)，此過程有許多的細胞黏著分子參與，故細胞黏著分子表現增加是一個重要的病理特徵，將說明如後。

圖 2-3-1 白血球黏著於內皮之過程 取自(Hope & Meredith, 2003a)



細胞黏著分子主要可分成三大類(Hope & Meredith, 2003a)，包括：

(1) 選擇素 (Selectins)

選擇素與黏著反應初期，白血球吸附至發炎損傷部位、內皮細胞上的滾動關係密切(Konstantopoulos & McIntire, 1996)。選擇素包含L-selectin、E-selectin、P-selectin。L-selectin主要在白血球表面表現，E-selectin、P-selectin則在活化的內皮細胞、血小板上表現。

(2) 整合素 (Integrins)

整合素主要是由 α 、 β 次單元膜蛋白組合而成。與細胞與細胞間、細胞與細胞外基質的黏附有關。可與免疫球蛋白超級家族(如ICAM-1、VCAM-1)、基質間的大分子(如纖維結合蛋白fibronectin、纖維蛋白原fibrinogen)結合。整合素包含：VLA-4(very late activation-4)、LFA-1(lymphocyte function-related antigen-1)、Mac-1(Macrophage antigen-1)(Petruzzelli *et al.*, 1999; Price & Loscalzo, 1999)

Mac-1(CD11b/CD18)由兩個次單位 α_M (CD11b)和 β_2 (CD18)構成，主要分佈於單核球和顆粒球上，可與ICAM-1(Harris *et al.*, 2000)、纖維蛋白原(fibrinogen)(Ugarova & Yakubenko, 2001)、纖維結合蛋白(fibronectin)(Lishko *et al.*, 2003)結合，可幫助細胞黏著、促進白血球的轉移並與吞噬作用(phagocytosis)、周邊細胞的蛋白質分解(pericellular proteolysis)有關(Ehlers, 2000; Zhang, 1999)。

(3) 免疫球蛋白超級家族(Immunoglobulin superfamily)

免疫球蛋白超級家族包含細胞間黏著分子 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)、血管細胞黏著分子 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)、血小板內皮細胞黏著分子 (platelet-endothelial cell adhesion molecule, PECAM)。ICAM-1分佈在內皮細胞、白血球、纖維母細胞和動脈硬化損傷的平滑肌細胞上，平時內皮細胞和淋巴球表現量低，但受到促發炎細胞激素 (如TNF- α) 刺激後，內皮和白血球會大量表現，透過與白血球上的LFA-1、Mac-1結合，可幫助白血球黏著在內皮細胞上(Blankenberg *et al.*, 2003; Leeuwenberg *et al.*, 1992)。VCAM-1分佈在內皮細胞、動脈硬化損傷的平滑肌細胞上，透過與白血球上的VLA-1結合，使白血球緊密的結合在血管管壁上(Zapolska-Downar *et al.*, 2001)。PECAM分佈在內皮細胞、白血球和血小板上，可調控白血球在內皮的轉移。(Price & Loscalzo, 1999)

在血清裡可發現可溶性形式的黏著分子，如 sICAM-1、sVCAM-1、sE-selectin、sP-selectin，雖然被認為可能與動脈硬化有關，但許多研究結果卻不一致，大多數而言，sICAM-1 與冠狀動脈疾病和頸動脈動脈硬化有關，而 sVCAM-1、sE-selectin、sP-selectin 研究結果則較少一致性。(Andreassen *et al.*, 1998; Hope & Meredith, 2003a)。

第四節 動脈硬化與 isoprostanes 之相關性

在動脈硬化過程中，氧化的 LDL 扮演了很重要的角色，會被巨噬細胞吞噬形成泡沫細胞，促進動脈硬化的形成與發展，因此動脈硬化也與體內的氧化壓力有關(Berliner & Heinecke, 1996; Steinberg, 1997)。Isoprostanes 為花生四稀酸(arachidonic acid)受到自由基攻擊引起過氧化產生的似前列腺素物質(Morrow *et al.*, 1990)，為脂質過氧化的指標(Morrow & Roberts, 1997)。在人類動脈硬化末期斑塊上可發現 F2-isoprostanes (Gniwotta *et al.*, 1997; Pratico *et al.*, 1997)。而 8-iso-PGF_{2α} (結構式如圖 2-4-1) 為 Isoprostanes 的同分異構物，是 F2-isoprostanes 中最主要的部分(Pratico *et al.*, 1995)，其形成後會在血漿中循環，最後從尿中排出(Roberts *et al.*, 1996)，且 8-iso-PGF_{2α} 具有很強的生物活性，被認為不只是脂質過氧化指標，甚至會參與氧化損傷(Morrow & Roberts, 1997)，故可使用為評估體內氧化壓力的指標，也被使用來觀察動脈硬化情形(Waddington *et al.*, 2004)。

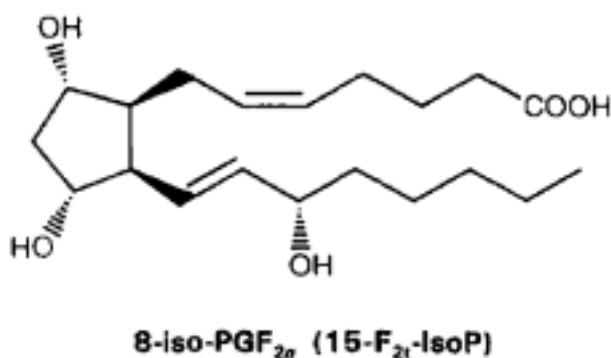


圖 2-4-1 8-iso-PGF_{2α} 化學結構式

第五節 應用於動脈硬化研究的動物模式

apo E (apolipoprotein E) 是主要由肝、腦合成的一種糖蛋白，除了低密度脂蛋白 (LDL) 外，存在於乳糜微粒(chylomicrons)、極低密度脂蛋白 (VLDL) 和高密度脂蛋白(HDL)中。Apo E 可擔任 LDL receptor 和肝 apo E receptor 配子(ligand)，幫助清除乳糜微粒和 VLDL 殘留物 (remnants)。Apo E 也會由單核球(monocyte)和巨噬細胞(macrophage)在血管中合成，被認為對膽固醇體內平衡和血管動脈硬化發炎反應有影響。(Meir & Leitersdorf, 2004)

在動脈硬化的動物模式中，apo E 缺乏的小鼠 (apo E deficient mice)，由於 apo E 基因缺陷，沒有清除血液中引起動脈粥狀硬化的大分子脂蛋白的能力，在一般飼料(chow diet)的餵食下，隨年齡增長，逐漸有動脈粥瘤硬化的產生。在十週大時，在動脈已可觀察到脂肪條的形成；在 15 週大時，可看到有泡沫細胞(foam cell)、平滑肌增生情況的中期損傷(intermediate lesions)；20 週則有纖維斑塊(fibrous plaques)形成。(Meir & Leitersdorf, 2004; Nakashima *et al.*, 1994)此動脈粥狀硬化發展的過程與人類動脈粥狀硬化過程相似，因此有許多探討飲食與動脈硬化相關的研究以此動物模式，例如：紫米(black rice)(Xia *et al.*, 2003)、石榴汁(pomegranate juice)(Kaplan *et al.*, 2001)、魚油(Wanga *et al.*, 2004)、節制飲食(Guo *et al.*, 2002)、低膽固醇高脂飲食(Calleja *et al.*, 1999)、缺乏鐵的飲食(Lee *et al.*, 1999)等與對照組相比皆可降低主動脈竇 (aortic sinus) 位置動脈硬化斑塊面積，紅酒(Stocker & O'Halloran, 2004)、缺乏鐵的飲食(Lee *et al.*, 1999)則可降低主動脈弓 (aortic arch) 位置動脈硬化斑塊面積、故本實驗採用此 ApoE 剔除小鼠 (ApoE knockout mice) 的動物模式研究苦瓜對粥狀動脈硬化的改善效果。

第六節 苦瓜之介紹

苦瓜是生長於亞洲、非洲、加勒比海、亞馬遜盆地及南美洲等亞熱帶、熱帶地區的蔓性草本植物(Basch et al., 2003; Senanayake et al., 2004)。苦瓜學名為 *Momordica charantia* L.，又名涼瓜、半生瓜、錦荔枝、癩葡萄等，英文名稱為 bitter gourd、bitter melon。在亞洲(尤其是印度)、非洲、拉丁美洲，傳統上被使用於降血糖，有植物性胰島素之稱。(Basch et al., 2003)。

山苦瓜又名小苦瓜、野生苦瓜、野苦瓜、短果苦瓜、假苦瓜，學名 *Momordica charantia* var. *abbreviata*，屬於葫蘆科 (*Cucurbitaceae*) 植物。原產於熱帶亞洲，其為一年至兩年生蔓性攀緣草本植物，分枝繁茂，蔓具有捲鬚和毛茸，可攀緣，比一般苦瓜矮小，葉片輪廓近於圓形，廣大有5~7裂狀。在台灣一年四季皆有產，栽種的地方很多，如屏東縣九如鄉、雲林縣二崙鄉、南投埔里鎮、花蓮縣新城鄉等，近來更在行政院農委會花蓮農業改良場指導改良下產生了適合鮮食、品質更好的新品種，例如：「花蓮一號」(如圖2-5-1)。

圖 2-5-1 山苦瓜-花蓮一號



第七節 苦瓜之功效

從文獻中可知苦瓜具有許多生理效應，其中最常被研究的功效為降血糖與改善血脂，餵食大鼠含有 0.5% 苦瓜凍乾粉末的飼料，可顯著降低血糖、血中膽固醇與三酸甘油酯(Jayasooriya *et al.*, 2000)；餵食已被誘發血糖血脂異常的 C57BL/6J 小鼠含有 5% 山苦瓜凍乾粉末的高脂飼料，與對照組相比，同樣也有降低血糖、血中膽固醇與三酸甘油酯的作用(謝婉郁, 2005)。苦瓜除了促進胰島素敏感度、改善血糖血脂外，其還被認為有減少體脂肪(Chen *et al.*, 2003)、抗病毒、抗癌(Basch *et al.*, 2003)等作用。苦瓜具有生理功能的有效成分為何一直受到學者的研究，由黃青真教授實驗室學生趙哲毅之實驗結果顯示山苦瓜乙酸乙酯萃取物可顯著活化過氧化體增殖活化受器 α (Peroxisome Proliferator Activated Receptor α , PPAR α)及 γ (趙哲毅, 2003)，PPAR α 是 fibrate 類降血脂藥、PPAR γ 則是 Thiazolidinedione (TZD) 類抗糖尿藥物之作用標的，PPAR α 可作用在 TG、脂肪酸代謝、調控膽汁合成，也可和被活化的 PPAR γ 一樣作用在血管壁，與單核球的聚集、泡沫細胞形成、血管發炎及血栓形成有關，故本實驗以山苦瓜凍乾粉末與山苦瓜乙酸乙酯萃取物作為實驗材料，研究其對於 apo E 缺乏小鼠發炎與動脈硬化的影響。

第八節 PPAR 之介紹

過氧化體 (Peroxisomes) 存在於真核細胞中，為單層膜之胞器，內含多種氧化酶 (如：胺基酸氧化酶) 與過氧化氫酶 (如：catalase)，在動物體中，可利用氧進行代謝作用，可合成、分解過氧化氫 (H_2O_2)，參與脂質代謝，故大量存在於脂質代謝活躍的組織，如：肝臟、棕色脂肪組織與皮脂腺等。

過氧化體增殖活化受器 (Peroxisome proliferator-activated receptors, PPAR) 是一種受專一性小分子配位體 (ligand) 活化的轉錄因子，屬固醇類賀爾蒙受器家族之成員，受配位體活化後可藉由調控特定基因的表现以調節許多生理功能 (如圖 2-6-1)，將說明如下：

PPAR 可分成

(1) PPAR- α

PPAR- α 會在肝臟、心臟、腎臟、骨骼肌和棕色脂肪等代謝活性高的組織中表現，此外，還會在動脈壁的單核球/巨噬細胞、血管平滑肌細胞、內皮細胞作用。在肝臟，其可調控肝臟的脂質代謝、脂蛋白合成、HDL 合成與膽固醇的逆運送；在心臟，其可促進粒線體脂肪酸的攝入 (uptake) 與氧化，提供心肌熱量；在動脈壁，則可抑制血管平滑肌 IL-6、前列腺素的產生、環氧酶 (cyclooxygenase-2, COX-2) 的表現 (Hashimoto, 2001; Schoonjans *et al.*, 1996; Staels *et al.*, 1998) 和藉由抑制 NF- κ B 路徑減少內皮細胞 IL-6、VCAM-1 的表現 (Marx *et al.*, 1999)。

(2) PPAR- γ

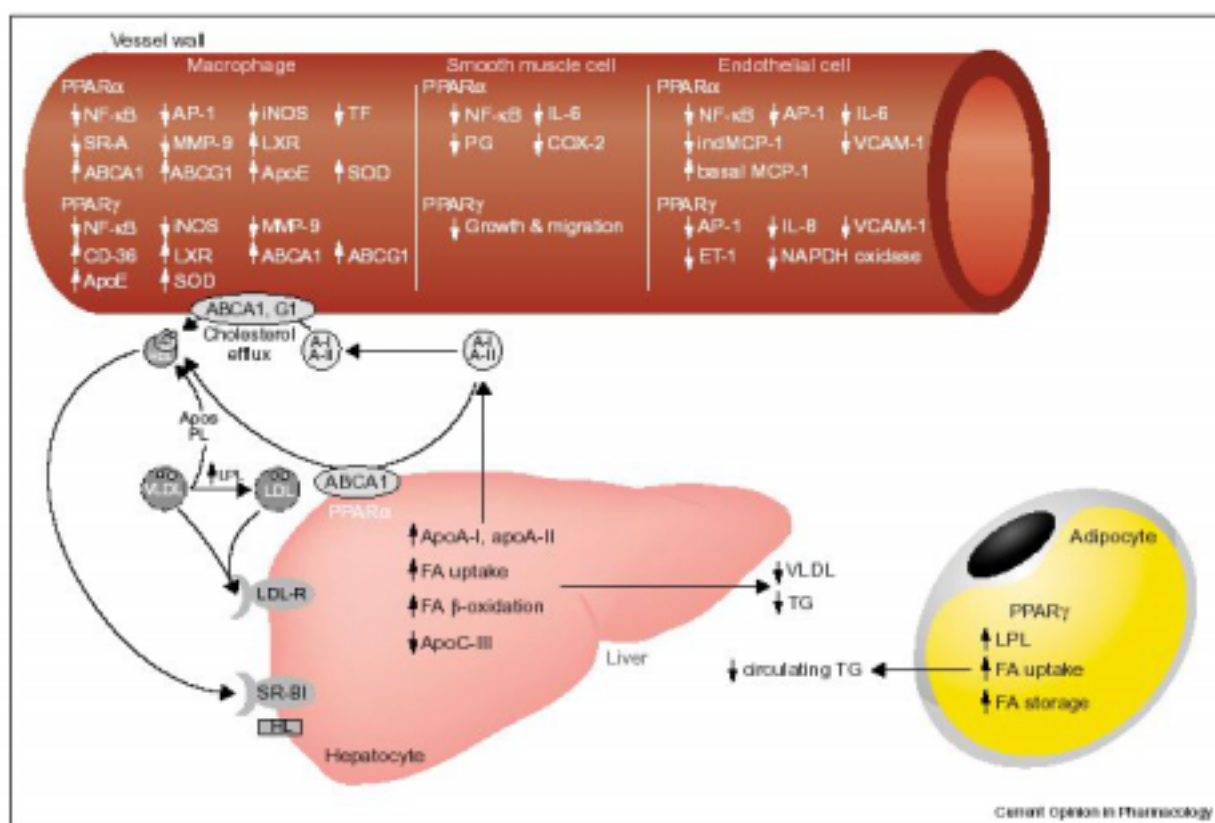
PPAR- γ 可在脂肪細胞作用，促進前脂肪細胞 (pre-adipocyte) 分化、脂肪細胞的脂肪酸合成 (lipogenesis) 與增加胰島素敏感性 (Francis *et al.*, 2003b)，另外，其會抑制血管細胞的成長與遷移、減少內皮細胞 VCAM-1 的表現。

(3) PPAR β/δ

PPAR β/δ 廣泛分佈在各種不同組織細胞，與腦脂代謝、脂酸誘導之脂肪生成和動脈硬化發炎反應有關。(Lee *et al.*, 2003)

PPAR- α 和 PPAR- γ 會在動脈壁主要細胞，如內皮細胞、平滑肌細胞、單核球/巨噬細胞上表現，可能具有抗動脈硬化、抗發炎和抗血栓的功能。

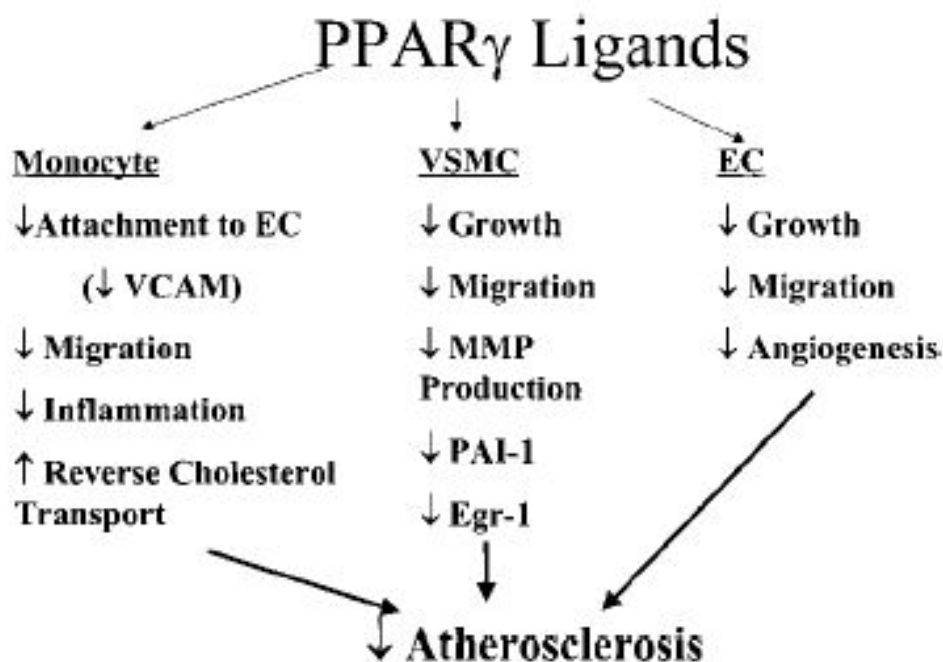
圖 2-6-1 PPAR α 和 PPAR γ 對肝臟、脂肪細胞和血管的影響 取自 (Francis *et al.*, 2003a)



第九節 TZDs 和 fibrates 藥物對發炎反應與動脈硬化的作用

TZDs 為治療第 2 型(type 2)糖尿病的降血糖藥物，是合成的 PPAR- γ 之配位體(ligand)，可提高胰島素將葡萄糖送至骨骼肌的能力，降低血中胰島素的濃度(JM & AR., 2000)，對於第 2 型糖尿病患可有效降低肝臟葡萄糖的產生、藉由阻止胰臟 β 細胞的凋亡(apoptosis)而增加 β 細胞的功能(Maggs *et al.*, 1998)。另外其可 (1) 抑制內皮細胞 VCAM-1 的表現；(2) 減少巨噬細胞發炎作用，如 IL-1、IL-6、TNF- α 的表現(Jiang *et al.*, 1998; Ricote *et al.*, 1998)；(3) 抑制血管平滑肌細胞和內皮細胞的成長與遷移(Law *et al.*, 2000; Law *et al.*, 1996; Murata *et al.*, 2000)；(4) 降低單核球遷移至動脈損傷部位(Collins *et al.*, 2001; Pasceri *et al.*, 2000)，故 TZDs 可作用在單核球、巨噬細胞、內皮細胞、血管平滑肌細胞上，進而達到降低動脈硬化的效果(Hsueh & Law, 2001) (見圖 2-7-1)。

圖 2-7-1 PPAR- γ 配位體抗動脈硬化的作用方式 取自(Hsueh & Law, 2001)



Fibrates (如clofibrate, gemfibrozil, fenofibrate, bezafibrate, and ciprofibrate)為降血脂藥物，其為合成的 PPAR- α 之小分子配位體。Fibrates 也可透過許多機制作用在單核球、巨噬細胞、內皮細胞、血管平滑肌細胞上，進而達到降低動脈硬化的效果，例如可抑制內皮細胞 VCAM-1 的表現(Marx et al., 1999)；降低血漿中發炎細胞激素的濃度，抑制 IL-1 引起的血管平滑肌細胞 IL-6、前列腺素的產生和 COX-2 的表現，減少單核球黏著至內皮，除此之外還可減少促血栓因子纖維蛋白原和發炎指標 C 反應蛋白 (CRP) (Staels et al., 1998)。

TZDs 和 fibrates 藥物皆有抗發炎和抗動脈硬化的功效，因此我們選取 TZD 和 clofibrate 藥物來當作實驗正對照。