

罗格列酮对初诊 2 型糖尿病患者 IMTc 和血清 MMP-9 水平的影响

黄卓,雷闽湘*,柳岚,唐启斌

(中南大学湘雅医院内分泌科,长沙 410008)

[摘要] 目的:观察初诊 2 型糖尿病患者血清基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase, MMP-9)水平和颈动脉内中膜厚度(carotid intima-media thickness, IMTc)的变化,以及罗格列酮治疗对两者的影响。方法:本实验采用前瞻性开放性病例对照研究,选择 58 例初诊 2 型糖尿病患者和 25 例正常人对照。初诊 2 型糖尿病分为两组:A 组(31 例)采用罗格列酮(4 mg/d)+二甲双胍联合治疗;B 组(27 例)单用二甲双胍(500~1 500 mg/d)治疗。高分辨超声检测 IMTc,采用 ELISA 法检测血清 MMP-9 水平,3 个月治疗后复测 IMTc 和 MMP-9,并分析两者间的关系。结果:初诊 2 型糖尿病组 IMTc 和血清 MMP-9 水平显著升高($P < 0.05$)。A 组治疗前后 IMTc 和 MMP-9 差异有统计学意义($P < 0.05$)。B 组治疗前后 IMTc 和 MMP-9 无差异($P = 0.071$, $P = 0.065$)。多元线性逐步回归分析显示,IMTc 变化与 MMP-9, HDL 和 WHR 有关。结论:血清 MMP-9 水平与初诊 2 型糖尿病早期大血管病变关系密切,两者间有显著相关性。提示血清 MMP-9 水平与初诊 2 型糖尿病早期大血管病变关系密切。罗格列酮能显著降低初诊 2 型糖尿病患者中 IMTc 和血清 MMP-9 水平,这可能是罗格列酮血管保护的作用机制之一。

[关键词] 血清基质金属蛋白酶-9; 糖尿病; 罗格列酮; 颈动脉内中膜厚度

[中图分类号] R587.1 [文献标识码] A [文章编号] 1672-7347(2006)03-0367-06

Effects of rosiglitazone on the IMTc and serum MMP-9 levels in newly diagnosed Type 2 diabetic patients

HUANG Zhuo, LEI Min-xiang*, LIU Lan, TANG Qi-bin

(Department of Endocrine, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China)

Abstract : Objective To investigate the change of carotid intima-media thickness (IMTc) and serum matrix metalloproteinases-9 (MMP-9) levels in newly diagnosed Type 2 diabetic patients, and to analyze the relationship between MMP-9 and IMTc; at the same time, to assess the effect of rosiglitazone on IMTc and MMP-9 levels. **Methods** Fifty-eight patients with Type 2 diabetes mellitus were selected in our study, and 25 healthy adults served as normal controls. Diabetic patients were divided into 2 groups: Group A (31 subjects) were treated with rosiglitazone (4 mg/d), and Group B (27 subjects) were treated with metformin alone (500~1 500 mg/d). They all received the treatment for 3 months. The IMTc was measured by high resolution ultrasonography, and the serum MMP-9 was determined by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) to assess the relationship between IMTc and MMP-9. **Results** The mean level of serum IMTc and MMP-9 in Type 2 diabetic patients was significantly higher than that in healthy adults ($P < 0.05$). After treatment with rosiglitazone and metformin, IMTc and serum MMP-9 levels decreased significantly ($P < 0.05$). There was no obvious change in IMTc and serum MMP-9 levels in group B before and after the treatment ($P = 0.071$, $P = 0.065$). Using multiple linear stepwise regression analysis, the significant correlation between IMTc and HbA_{1c}, BMI, WHR, HDL-C, MMP-9 were discovered. **Conclusion** IMTc and

MMP-9 levels increase in newly diagnosed Type 2 diabetic patients, suggesting that there is closely relationship between serum MMP-9 levels and early diabetic macrovascular disease. IMTc and MMP-9 can be reduced significantly in the newly diagnosed diabetic patients after being treated with rosiglitazone, which may be one of the protective mechanisms of vascular vessels.

Key words: serum matrix metalloproteinases-9; diabetic; rosiglitazone; carotid intima-media thickness

[*J Cent South Univ (Med Sci)*, 2006, 31(3):0367-06]

糖尿病大血管病变是糖尿病患者主要的致死、致残因素。大量研究提示,单独的大血管病变的传统危险因素(如血脂异常和血压升高)已不足以解释2型糖尿病患者中大血管疾病的高发病率^[2]。颈动脉内中膜厚度(carotid intima-media thickness, IMTc)的增加是动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)的早期表现,既代表AS的程度,也是预测冠心病的独立危险因素^[2]。基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase, MMP-9)作为一种参与血管基底膜主要结构成分-IV型胶原降解的蛋白酶,与糖尿病血管病变关系密切。MMP-9在促AS形成和维持斑块稳定中所扮演的角色,是近年来研究的热点^[3]。MMP-9作用对象是血管基底膜,IMTc可反映血管壁的改变,目前尚不清楚两者间是否存在联系。

罗格列酮是噻唑烷二酮类(TZDs)降糖药物,能够降低合并有糖尿病大血管并发症患者的血清MMP-9水平,对冠心病患者增厚的IMTc也有影响^[4]。但关于罗格列酮对于初诊2型糖尿病患者的血清MMP-9水平的影响,目前相关资料较少。本研究旨在探讨初诊2型糖尿病中血清MMP-9水平变化的意义,及其与早期糖尿病大血管病变间的关系;并检测罗格列酮对IMTc和血清MMP-9是否有影响,为早期防治糖尿病大血管病变提供依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

1.1.1 初诊2型糖尿病组 根据1999年WHO提出的糖尿病诊断标准,随机选择无任何亲缘关系的初诊2型糖尿病患者共58例,其中男性20例、女性38例,年龄23~65(46±9)岁,BMI(25.7±3.3) kg/m²,病程≤1年,均为2004年2~11月间在湘雅医院就诊的门诊病人。纳入标准:新诊断的2型糖尿病患者,未使用胰岛素或磺脲类药物。排除标准:(1)年龄≥70岁;

(2)急、慢性感染,肝肾功能不全;(3)其他自身免疫性疾病;(4)确诊时已合并有心、脑、肾及外周血管病变,并有临床表现者;(5)近期使用血管扩张剂、抗生素、噻唑烷二酮类、他汀类降脂药及非甾体类抗炎药物治疗者。

1.1.2 正常对照组 同期我院医务人员及常规体检人群中随机选择的健康个体25例,其中女性13例,男性12例,年龄26~66(44±11)岁,BMI(kg/m²)为22.99±2.52,血脂、血糖无异常,且无心、脑、肝、肾脏病史。

1.1.3 临床一般资料 年龄、性别构成比方面,初诊2型糖尿病组与正常对照组差异无统计学意义,具有可比性($P > 0.05$)。与对照组相比,糖尿病组体质指数(BMI),腰臀围比(WHR),HbA_{1c},TG,TC,LDL-C及FPG和PPG水平均明显增高,而HDL-C水平下降,差异有统计学意义($P < 0.05$) (表1)。

表1 初诊2型糖尿病组与正常对照组一般临床资料($\bar{x} \pm s$)

项目	正常对照组	初诊2型糖尿病组	
		罗格列酮+二甲双胍	二甲双胍
例数	25	31	27
男/女	13/12	18/13	15/12
年龄(岁)	45.28±11.45	44.87±9.77	48.22±9.30
病程(月) [△]	-	1.06±0.64	1.05±0.78
BMI(kg/m ²) [△]	3.13±0.11	3.24±0.15*	3.24±0.09*
WHR	0.84±0.05	0.90±0.06*	0.89±0.06*
SBP(mmHg)	118.50±11.20	121.80±10.60	127.40±11.40
DBP(mmHg)	78.50±7.40	77.90±6.70	79.60±6.20
FPG(mmol/L)	4.72±0.44	8.47±2.82*	8.26±2.10*
PPG(mmol/L)	5.48±2.17	14.30±4.62*	13.40±3.75*
HbA _{1c} (%)	4.91±0.52	9.40±2.00*	8.73±1.64*
TG(mmol/L)	1.71±0.67	2.27±1.24*	2.29±1.12*
TC(mmol/L)	3.46±0.62	5.10±0.85*	5.29±0.82*
LDL-C(mmol/L)	1.96±0.58	2.83±1.04*	2.95±0.75*
HDL-C(mmol/L)	1.45±0.48	1.23±0.40*	1.15±0.38*

△ 经自然对数转换,与正常对照组相比,* $P < 0.05$

1.2 研究方法 空腹抽血检测血糖、血脂等生化指标,另留5mL静脉血,离心(2000 r/min,5 min),分离出血清,存于-70℃冰箱备用。高分

辨 B 超检测 IMT_c, ELISA 法检测血清 MMP-9。糖尿病患者分为两组:A 组(31 例)给予马来酸罗格列酮(文迪雅,4 mg/片、葛兰素史克中国投资有限公司),每日 4 mg,及二甲双胍(250 mg/片、湖南湘雅制药厂),每日 500~1 500 mg 控制血糖。B 组(27 例)单用二甲双胍(250 mg/片、湖南湘雅制药厂),每日 500~1 500 mg 控制血糖。控制其餐前血糖 < 8 mmol/L,餐后血糖 < 10 mmol/L。治疗 3 个月后,复测生化指标、MMP-9 和 IMT_c。

1.2.1 临床指标的测定 (1)FPG 氧化酶法测定;TG 酶偶联比色法测定;TC 运用 CHOD-PAP 法测定;HDL-C 沉淀法测定;LDL-C 根据 $TC - (HDL-C) \times TG/2.2$ 公式算得;糖化血红蛋白(HbA_{1c})用微色谱比色分析法测定;(2)测量身高、体重、腰围、臀围,计算 BMI 和 WHR。

1.2.2 MMP-9 测定 采用双抗体夹心 ABC-ELISA 法测定 MMP-9,试剂盒购于上海森雄科技有限公司,每批检测均设置标准对照双管,批间、批内差异均 < 10%。

1.2.3 颈动脉内中膜厚度超声检测 在安静、室温恒定的房间中,由一位经验丰富且对本研究不知情的超声医生操作,采用 IMAGE POINT HX 医用超声诊断系统,线阵探头频率为 18 MHz,纵向探查颈总动脉。颈总动脉后壁表现为由相对较低回声分隔的两条平行线,其间垂直距离为 IMT_c。在心室舒张末期冻结颈动脉窦以下 10 mm 处的图像(图 1),每侧分别测 3 个心动周期,取左右两侧颈动脉测量的 6 次检测值的平均值即为 IMT_c。随机选取 5 例受试者在 1~2 周后再进行血管内中膜厚度检测,以评定该方法的重复性,同一受试者在不同时间所测结果的变异系数为 1.52%。

1.3 统计学处理 全部数据处理均采用 SPSS11.0 分析软件系统完成。各组数据采用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。治疗前后比较采用配对 *t* 检验,多组间的比较采用方差分析,组间两两比较采用 *q* 检验。IMT_c 与 MMP-9 间采用线性相关分析和偏相关分析,以及多元线性逐步回归分析 IMT_c 多因素影响。 $P < 0.05$ 认为有统计学意义。

2 结果

2.1 初诊 2 型糖尿病组治疗前后血糖、血脂等指标的变化 与治疗前相比较,罗格列酮 + 二甲双胍组与单用二甲双胍组治疗后 HbA_{1c},FPG 和 PPG 均明显下降,具有统计学意义($P < 0.05$);

BMI,WHR,TG,TC,LDL-C 和 HDL-C 变化无统计学意义($P > 0.05$)。治疗前后两组间 HbA_{1c},FPG,PPG 差值比较无统计学意义($P > 0.05$)(表 2)。

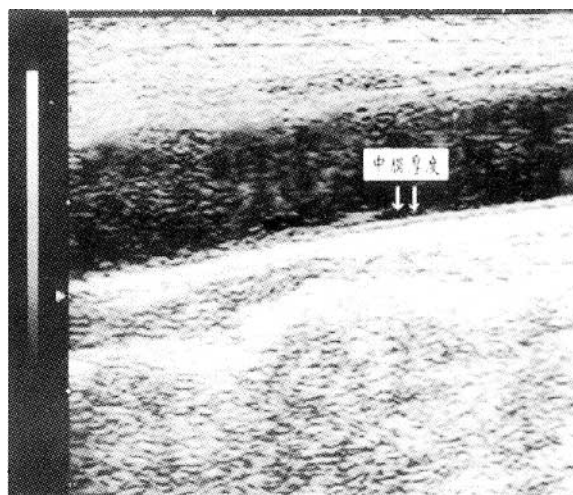


图 1 超声测量颈总动脉内中膜厚度

Fig. 1 Ultrasoundgraph of common carotid intima-media thickness

2.2 初诊 2 型糖尿病组治疗前后 MMP-9 与 IMT_c 的变化 (1)罗格列酮 + 二甲双胍治疗后

MMP-9 水平显著下降($P < 0.01$),与正常对照组相比[(85.4 ± 7.9) μg/L]差异无统计学意义($P = 0.230$)(图 2)。单用二甲双胍治疗前后 MMP-9 无明显下降($P = 0.065$),治疗后与正常对照组相比较,差异仍有统计学意义($P < 0.01$)。两组间治疗前后 MMP-9 的差值比较差异有统计学意义($P < 0.01$)(表 3)。(2)罗格列酮 + 二甲双胍组治疗后 IMT_c 明显下降($P < 0.01$),与正常对照组 IMT_c[(0.71 ± 0.08) mm]相比,治疗后有统计学意义($P < 0.05$)(图 3)。单用二甲双胍组治疗前后 IMT_c 无明显下降,治疗前后差异无统计学意义($P = 0.071$),两组间治疗前后 IMT_c 差值比较差异有统计学意义($P < 0.01$)(表 3)。

2.3 IMT_c,MMP-9,血糖和血脂等指标的相关分析

2.3.1 IMT_c 与 MMP-9 相关分析 经 Pearson 简单相关分析显示,IMT_c 的变化与 HbA_{1c},WHR,BMI,HDL-C 和 MMP-9 均有直线相关关系。Pearson 相关系数分别为 0.298,0.358,0.381,-0.368,0.580(均 $P < 0.05$)。控制 HbA_{1c},WHR,HDL-C 和 BMI 的影响后,偏相关分析显示初诊 2 型糖尿病组 IMT_c 与 MMP-9 仍呈正相关,Pearson 相关系数为 $r = 0.652$, $P < 0.01$;治疗后 Pearson 相关系数为 $r = 0.632$, $P < 0.01$ 。

表2 初诊2型糖尿病组治疗前后糖化血红蛋白、血脂、血糖的比较($\bar{x} \pm s$)

	罗格列酮+二甲双胍组($n=31$)			二甲双胍组($n=27$)		
	治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后	差值
BMI(kg/m^2) [△]	3.24 ± 0.15	3.24 ± 0.22	-0.27 ± 0.19	3.24 ± 0.09	3.19 ± 0.27	-0.99 ± 0.18
WHR [△]	0.90 ± 0.06	0.88 ± 0.06	-0.04 ± 0.06	0.89 ± 0.06	0.87 ± 0.06	-0.05 ± 0.06
HbA1C(%)	9.40 ± 2.00	7.42 ± 1.06*	-1.78 ± 1.17	8.73 ± 1.64	7.59 ± 0.91*	-1.47 ± 1.58
TC(mmol/L)	2.27 ± 1.24	1.95 ± 0.74	-0.32 ± 1.03	2.29 ± 1.12	2.22 ± 0.87	-0.07 ± 0.93
TC(mmol/L)	5.10 ± 0.85	4.98 ± 0.75	-0.09 ± 0.90	5.29 ± 0.82	5.20 ± 0.87	-0.09 ± 0.78
LDL-C(mmol/L)	2.83 ± 1.04	2.59 ± 0.62	-0.24 ± 0.77	2.95 ± 0.75	2.93 ± 0.71	-0.02 ± 0.77
HDL-C(mmol/L)	1.23 ± 0.40	1.34 ± 0.52	0.09 ± 0.45	1.15 ± 0.38	1.24 ± 0.43	0.09 ± 0.39
FPG(mmol/L)	8.47 ± 2.87	6.80 ± 1.76**	-2.47 ± 2.76	8.26 ± 2.10	6.85 ± 0.88**	-1.77 ± 2.30
PPG(mmol/L)	14.30 ± 4.62	7.89 ± 1.21**	-6.22 ± 4.74	13.40 ± 3.75	7.65 ± 1.01**	-5.09 ± 2.96

与治疗前相比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; △ 经自然对数转换

表3 治疗前后 IMTc 与 MMP-9 变化比较($\bar{x} \pm s$)

	罗格列酮+二甲双胍组($n=31$)			二甲双胍组($n=27$)		
	治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后	差值
IMTc(mm)	0.88 ± 0.07	0.80 ± 0.08 ^{△△}	-0.02 ± 0.05**	0.83 ± 0.09	0.80 ± 0.04	-0.03 ± 0.06
MMP-9($\mu\text{g}/\text{L}$)	195.3 ± 114.3	88.7 ± 10.0 ^{△△}	-101.2 ± 98.2**	187.5 ± 82.5	157.5 ± 10.2	-42.6 ± 10.3

与治疗前比较, △△ $P < 0.01$; 两组间差值比较, ** $P < 0.01$

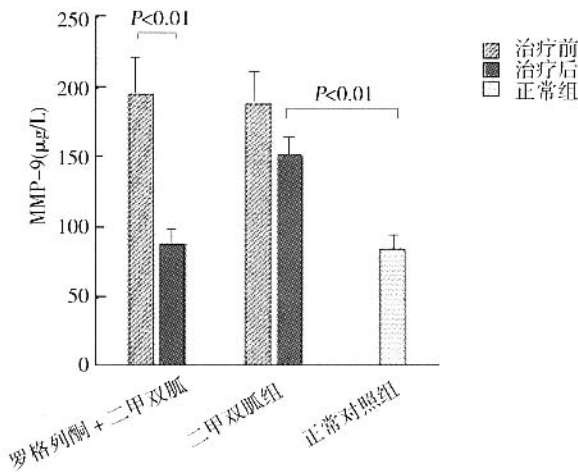


图2 初诊2型糖尿病组治疗前后与正常对照组中血清MMP-9的水平变化

Fig.2 Changes of serum MMP-9 in newly diagnosed Type 2 diabetic patients before and after treatment and in normal subjects

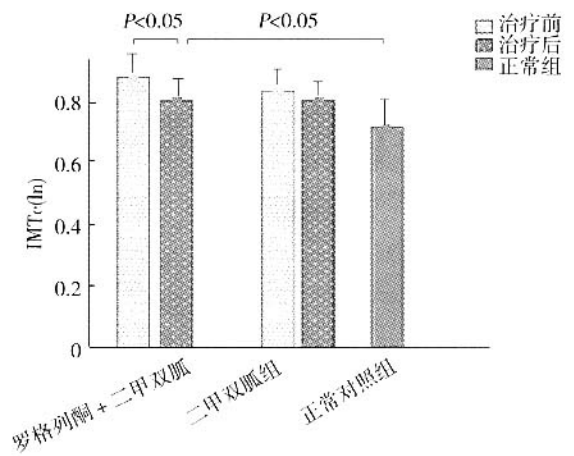


图3 初诊2型糖尿病组治疗前后与正常对照组中IMTc的变化

Fig.3 Changes of IMTc in newly diagnosed Type 2 diabetic patients before and after treatment and in normal subjects

2.3.2 影响IMTc的多因素分析 以IMTc作为应变量,以HbA_{1c},WHR,BMI,HDL-C和MMP-9作为自变量,进行多元线性逐步回归分析。自变量检验水准设定为 $\alpha_{\text{入}} = 0.10$, $\alpha_{\text{出}} = 0.15$,最终进入回归方程的自变量依次为MMP-9,HDL和WHR,复相关系数 $R = 0.733$,决定系数 $R^2 = 0.537$ (表4)。

表4 IMTc影响因素的多元逐步回归分析

变 量	回归系数 b	标准误 S_b	标准回归系数 b'	t 值	P
常数项	-2.77E-02	0.018	-	-1.546	0.124
MMP-9	1.422E-04	0.000	0.670	6.800	0.000
HDL-C	-7.164E-03	0.003	-0.276	-2.780	0.008
WHR	4.012E-02	0.020	0.200	2.014	0.050

3 讨 论

随着糖尿病患病人数的逐年增加,及时、及早发现糖尿病大血管病变,对防止糖尿病并发症,降低糖尿病心脑血管疾病的死亡率具有重要意义。而 IMTc 作为反映早期血管病变的无创性指标、亚临床 AS 的表现之一,有助于在糖尿病早期了解外周血管壁改变,为防治粥样斑块形成争取时间。Chambless 等^[5]研究发现,IMTc 变化与 TG 和 LDL-C 变化,以及糖尿病、高血压发生早期阶段显著相关($P < 0.05$)。本研究观察到初诊 2 型糖尿病患者中,IMTc 明显增厚($P < 0.01$),提示糖尿病可加速 AS 过程。同时,初诊 2 型糖尿病组中脂代谢紊乱,TG,TC,LDL-C 都较正常对照组升高($P < 0.05$),提示高血糖环境下脂质易发生氧化等化学修饰,并在代谢过程中损伤血管壁内皮细胞,使管壁通透性增加,刺激单核细胞游走进入管壁,形成单核细胞泡沫化,为 IMT 增厚、AS 病变发生发展提供了基础^[6]。目前关于致 IMTc 增加的危险因素,国内外文献报道不一,主要有年龄及体重指数、胰岛素抵抗、脂代谢紊乱、慢性高血糖等^[7-9]。本研究发现,IMTc 增厚与 BMI 和 WHR 增加、低 HDL-C 水平、HbA_{1c} 升高有关。重视对上述因素的控制应有利于维持正常血管内膜厚度,预防 AS 发展。

MMP-9 作为基质金属蛋白酶家族成员之一,在糖尿病血管病变的发生发展过程中起着不容忽视的作用。国内郭立新等^[10]测定 2 型糖尿病和有糖尿病大血管并发症的患者,及正常人 MMP-9 血浆水平及表达情况,发现糖尿病患者中 MMP-9 升高,有大血管并发症的患者进一步升高。Nikolaus 等^[11]的研究也得到了同样的结果,即 MMP-9 水平与未来心血管事件发生显著相关。本研究初诊 2 型糖尿病组中血清 MMP-9 水平显著升高,提示 MMP-9 水平升高可能与糖尿病状态下糖代谢、脂代谢紊乱等因素有关。Alison 等^[12]研究显示,高糖培育下单核细胞来源的巨噬细胞中 MMP-9 表达及活性明显增加,并将直接作用于血管 IV 胶原,破坏血管基底膜完整性,促进糖尿病粥样硬化的发展。

本研究发现,同时作为糖尿病血管病变的指标,IMTc 与 MMP-9 间存在着线性关系并具有统计学意义($P < 0.01$),血清 MMP-9 水平增高可促使 IMTc 增厚。偏相关分析排除 HbA_{1c} 和 WHR 等

混杂因素的干扰后,IMTc 与 MMP-9 间的正相关性仍存在,提示 MMP-9 作为预测冠心病发生的危险因素,也可预测外周动脉粥样硬化进展^[13]。多元线性逐步回归分析进一步显示,初诊 2 型糖尿病中 IMTc 变化的最主要影响因素是 MMP-9 水平改变,其次是 HDL-C 和 WHR,这与同类研究结果相似。年龄变化对 IMTc 变化也起着主要作用,本研究结果中年龄未能表现出与 IMTc 的相关性,可能因为病人入组时,年龄段主要集中在 40 ~ 50 岁间,未能表现出年龄差异对 IMTc 变化的影响。MMP-9 对 IMTc 影响与其生物学效应有关,它通过降解血管壁细胞外基质(extracellular matrix,ECM),使血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell,VSMC)更容易突破周围组织屏障及致密网孔,由中膜向内膜迁移、增殖,分泌大量 ECM,导致平滑肌增生,发生 AS 性血管病变^[14]。故及时发现、抑制 IMTc 增厚、降低 MMP-9 水平十分有必要。

罗格列酮作为过氧化物增殖活化剂受体(peroxisomal proliferatoractivated receptor,PPAR γ)激动剂,已被证实能通过增加胰岛素敏感性,降低心血管疾病发病的危险因素如高血脂等多种途径阻止 AS 的病理过程^[15]。本研究结果显示,予以初诊 2 型糖尿病组罗格列酮 + 二甲双胍治疗后,HbA_{1c},FPG,PPG 均明显下降($P < 0.01$),与有关文献报道相似^[16]。未见血脂改变具有统计学意义,考虑可能与观察时间不长有关。本研究中罗格列酮能降低初诊 2 型糖尿病患者 IMTc 厚度($P < 0.05$),治疗后与正常值间虽有差异($P < 0.05$),但证实罗格列酮对 VSMC 增殖和迁移有抑制作用。国外研究显示^[17],曲格列酮治疗 3 月后 2 型糖尿病中 IMTc 显著下降,PPAR γ 激动剂可能是通过降低血糖、减轻胰岛素抵抗和对血管壁的抗炎作用,控制外周血管内膜增厚。其机制可能与 PPAR γ 激动剂抑制 VSMC 释放 MMP-9,同时不影响 MMP-9 组织抑制因子-1 表达,导致两者间平衡关系失调、基质分解作用降低有关。此外,可能还涉及多因素协同作用,因为本研究通过比较罗格列酮 + 二甲双胍与单用二甲双胍治疗后结果发现,两组在治疗后血糖、HbA_{1c} 均得以改善的情况下,MMP-9 变化却有统计学意义($P < 0.01$)。罗格列酮 + 二甲双胍组中血清 MMP-9 水平明显降低($P < 0.01$),单用二甲双胍组 MMP-9 水平无明显变化。提示血清 MMP-9 下降可能并不仅仅依赖糖代谢的改善,另有机制参与其中,如抑制炎症反应和氧

化应激;调节核转录因子(NF- κ B)及其他细胞因子的活性,使VSMC和单核巨噬细胞分泌MMP-9减少^[18,19],但其中具体机制仍需更深入研究。罗格列酮对血清MMP-9的调节作用,为糖尿病早期及时抑制增厚IMT_c和防治AS病变提供了新思路。

本研究观察了初诊2型糖尿病患者血清IMT_c变化及与MMP-9的相关性,并初步观察到罗格列酮对上述指标的影响,但有关MMP-9在糖尿病后期的变化及其与动脉粥样硬化的相关性,以及罗格列酮对其作用的确切机制,还有待进一步研究。

参考文献:

- [1] Antoniades C ,Tousoulis D ,Tountas C , et al. Vascular endothelium and inflammatory process , in patients with combined Type 2 diabetes mellitus and coronary atherosclerosis : the effects of vitamin C[J]. *Diabetic Medicine* ,2004 ,21(6) : 552-558.
- [2] Crouse JR . Predictive value of carotid 2 dimensional ultrasound [J]. *Am J Cardiol* ,2001 ,88(2A) :27E-30E.
- [3] Torzewski M , Suriyaphol P , Paprotka K , et al. Enzymatic modification of low-density lipoprotein in the arterial wall : a new role for plasmin and matrix metalloproteinases in atherogenesis[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* ,2004 ,24(11) : 2130-2136.
- [5] Chambless LE , Folsom AR , Davis V , et al. Risk factors for progression of common carotid atherosclerosis : the atherosclerosis risk in communities study ,1987-1998[J]. *Am J Epidemiol* ,2002 ,155(1) :38-47.
- [6] Jarvisalo M , Raitakari M , Toikka J , et al. Endothelial dysfunction and increased arterial intima-media thickness in children with Type 1 diabetes[J]. *Circulation* ,2004 ,109(14) :1750-1755.
- [7] Temelkova K ,Theodora S ,Koehler C , et al. Increased intima-media thickness in newly detected Type 2 diabetes :risk factors [J]. *Diabetes Care* ,1999 ,22(2) :333-338.
- [8] Guvener N ,Tutuncu NB ,Oto A , et al. Major determinants of the carotid intima-media thickness in Type 2 diabetic patients : age and body mass index[J]. *Endocr J* ,2000 ,47(4) : 525-533.
- [9] Watarai T ,Yamasaki Y ,Ikeda M , et al. Insulin resistance contribute to carotid arterial wall thickness in patients with non-insulin-dependent-diabetes mellitus[J]. *Endocr J* ,1999 ,46(5) :629-638.
- [10] 郭立新 ,李萍 ,何军 ,等. 基质金属蛋白酶9与糖尿病大血管病变的关系[J]. *中华内分泌代谢杂志* ,2002 ,18(6) :471-472.
- [11] Nikolaus M , Johannes F , Laila S , et al. Antidiabetic ppar-activator rosiglitazone reduces mmp-9 serum levels in Type 2 diabetic patients with coronary artery disease[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* ,2003 ,23(2) :283-288.
- [12] Alison K ,Elizabeth J ,Fisher M , et al. High glucose alters matrix metalloproteinase expression in two key vascular cell :potential impact on atherosclerosis in diabetes[J]. *Atherosclerosis* ,2003 ,168(3) :263-269.
- [13] Kalela A , Koivu TA , Sisto T , et al. Serum matrix metalloproteinase-9 concentration in angiographically assessed coronary artery disease[J]. *Scand J Clin Lab Invest* ,2002 ,62(5) : 337-342.
- [14] Ha KT , Lee TK , Kwak KH , et al. Inhibitory effect of Cho-Deung-San on human aortic smooth muscle cell migration induced by TNF-alpha through inhibition of matrix metalloproteinase-2 and -9 activity[J]. *Vascul Pharmacol* ,2004 ,41(3) :83-90.
- [15] Collins AR , Meehan WP , Kintscher U , et al. Troglitazone inhibits formation of early atherosclerotic lesions in diabetic and nondiabetic low density lipoprotein receptor-deficient mice [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* ,2001 ,21(3) :365-371.
- [16] Derosa G , Mugellini A , Ragonesi P , et al. Comparison between glimepiride plus pioglitazone vs glimepiride plus rosiglitazone on glucose metabolism and on lipid , lipoprotein and apolipoprotein fractions in Type 2 diabetic patients[J]. *Diabetes* ,2003 ,52(suppl 1) :A458-A459.
- [17] Jun M , Satsuki T , Mika Y , et al. Potent inhibitory effect of troglitazone on carotid arterial wall thickness in Type 2 diabetes [J]. *J Clin Endocrinol Metab* ,1998 ,83(5) :1818-1820.
- [18] Li DQ ,Lokeshwar BL ,Solomon A , et al. Regulation of mmp-9 production by human corneal epithelial cells[J]. *Exp Eye Res* ,2001 ,73(4) :449-459.
- [19] Kolev K , Skopal J , Simon L , et al. Matrix metalloproteinase-9 expression in post-hypoxic human brain capillaryendothelial cells : H₂O₂ as a trigger and NF-kappaB as a signal transduce [J]. *Thromb Haemost* ,2003 ,90(3) :528-537.