

DOI:10.3724/SP.J.1008.2014.01029

• 短篇论著 •

## 二甲双胍对 TNF- $\alpha$ 诱导的血管平滑肌细胞迁移的影响及其机制

张多多, 李 湃, 张 微, 孔晶晶, 秦 宇, 魏春阳\*

大连医科大学附属第一医院特需医疗科, 大连 116011

**[摘要]** **目的** 探讨二甲双胍对 TNF- $\alpha$  诱导的血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cells, VSMCs)迁移的影响并探讨其可能的分子机制。**方法** 实验设对照组、TNF- $\alpha$  组(10 ng/mL)、二甲双胍组(2 mmol/L)、二甲双胍+TNF- $\alpha$  组(浓度同前)。分别用划痕实验和侵袭小室(transwell)实验检测细胞的迁移能力;RT-PCR 法检测基质金属蛋白酶(MMP)-2、MMP-9 mRNA 的表达;蛋白免疫印迹法检测 MMP-2、MMP-9 以及各组细胞核内 NF- $\kappa$ B、胞质 I $\kappa$ B 的表达。**结果** 划痕实验和 transwell 实验均显示 TNF- $\alpha$  组细胞迁移能力高于对照组( $P < 0.01$ ),二甲双胍组细胞迁移能力低于对照组( $P < 0.05$ ),二甲双胍+TNF- $\alpha$  组细胞迁移能力低于 TNF- $\alpha$  组( $P < 0.01$ );TNF- $\alpha$  组 MMP-2、MMP-9、NF- $\kappa$ B 的表达高于对照组,I $\kappa$ B 的表达则降低( $P < 0.01$ )。二甲双胍+TNF- $\alpha$  组较 TNF- $\alpha$  组 MMP-2、MMP-9、NF- $\kappa$ B 的表达则明显下降,I $\kappa$ B 的表达则升高( $P < 0.01$ )。二甲双胍组细胞内 MMP-2、MMP-9 的表达与对照组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ),但细胞内 NF- $\kappa$ B、I $\kappa$ B 蛋白的表达与对照组相比差异无统计学意义。**结论** 二甲双胍能抑制 TNF- $\alpha$  诱导的 VSMCs 迁移,其抑制作用可能与基质金属蛋白酶表达量的下调及 NF- $\kappa$ B 信号通路的阻断有关。

**[关键词]** 二甲双胍;肿瘤坏死因子  $\alpha$ ;血管平滑肌细胞;细胞迁移

**[中图分类号]** R 541.4

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 0258-879X(2014)09-1029-05

### Effect of metformin on TNF- $\alpha$ -induced migration of vascular smooth muscle cells and the underlying mechanism

ZHANG Duo-duo, LI Pai, ZHANG Wei, KONG Jing-jing, QIN Yu, WEI Chun-yang\*

Department of Special Medicine, The First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116011, Liaoning, China

**[Abstract]** **Objective** To explore the effect of metformin on TNF- $\alpha$ -induced migration of vascular smooth muscle cells (VSMCs) and the possible mechanism. **Methods** VSMCs were divided into four groups: control group, TNF- $\alpha$  group(10 ng/mL), metformin group(2 mmol/L) and metformin+TNF- $\alpha$  group(2 mmol/L + 10 mg/mL). The migration of VSMCs was detected by wound healing assay and transwell assay. The expressions of matrix metalloproteinase (MMP)-2 and MMP-9 were detected by RT-PCR and Western blotting analysis; the protein expression of nuclear NF- $\kappa$ B and cytoplasmic I $\kappa$ B were also determined by Western blotting analysis. **Results** Wound healing assay and transwell assay showed that the migration ability of VSMCs in TNF- $\alpha$  group was significantly increased compared with the control group ( $P < 0.01$ ), while that of metformin+TNF- $\alpha$  group was significantly decreased ( $P < 0.05$ ). Compared with TNF- $\alpha$  group, the migration ability of metformin+TNF- $\alpha$  group was significantly decreased ( $P < 0.01$ ). MMP-2, MMP-9 and NF- $\kappa$ B expression levels were significantly increased and the I $\kappa$ B expression was significantly decreased in TNF- $\alpha$  group compared with those in the control group ( $P < 0.01$ ). Compared with TNF- $\alpha$  group, MMP-2, MMP-9 and NF- $\kappa$ B expression levels were significantly decreased and I $\kappa$ B expression was significantly increased in metformin + TNF- $\alpha$  group ( $P < 0.01$ ). The intracellular expression levels of MMP-2 and MMP-9 were significantly different between metformin group and control group ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ), while the intracellular NF- $\kappa$ B, I $\kappa$ B proteins were not significantly different. **Conclusion** It suggests that metformin can effectively inhibit the TNF- $\alpha$ -induced migration of VSMCs, which might be related to the down-regulation of matrix metalloproteinases and the blockage of the NF- $\kappa$ B signal pathway.

**[Key words]** metformin; tumor necrosis factor- $\alpha$ ; vascular smooth muscle cells; cell migration

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2014, 35(9):1029-1033]

**[收稿日期]** 2014-03-06 **[接受日期]** 2014-05-22

**[作者简介]** 张多多, 硕士生, 主治医师. E-mail: bravewasp@126.com

\* 通信作者(Corresponding author). Tel: 0411-83635963-2119, E-mail: cywei@126.com

动脉粥样硬化是众多心血管疾病共同的病理基础,由其引发的心血管疾病发病率和死亡率一直居高不下,严重危害人类的健康<sup>[1]</sup>。在动脉壁损伤或动脉粥样变化早期阶段,血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cells, VSMCs)在多种细胞因子如肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )的作用下,经过一系列的表型变化迁移到动脉内膜进行增殖,采取针对 TNF- $\alpha$  治疗的策略能够有效抑制病情的发展<sup>[2]</sup>。因此,降低 VSMCs 的异常迁移对于心脑血管疾病的治疗具有重要意义。降糖药物二甲双胍(metformin)具有显著的抗动脉粥样硬化的作用,这在动物实验中已得到验证<sup>[3]</sup>,但具体机制尚未明确。本研究拟观察二甲双胍对 TNF- $\alpha$  诱导的 VSMCs 迁移的影响,并从 NF- $\kappa$ B 信号通路的活化情况及基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)表达变化探讨其作用机制。

## 1 材料和方法

1.1 材料及试剂 8 周龄雄性 SD 大鼠[中国医科大学动物实验中心提供,许可证号 SCXK(辽)2010-0001],二甲双胍片(中美上海施贵宝制药有限公司,批号 120421);MMP-2、MMP-9、NF- $\kappa$ B p65、I $\kappa$ B、 $\beta$ -actin 抗体及山羊抗兔 IgG-HRP(沈阳万类生物科技有限公司);Transwell 小室(美国 Corning 公司);总 RNA 提取试剂盒、Quant cDNA 第一链合成试剂盒(北京天根生物科技有限公司);DMEM 培养基(美国 Invitrogen 公司),胎牛血清(美国 Hyclone 公司);引物由生工生物工程(上海)股份有限公司合成,其他药品均为国产分析纯。

1.2 细胞培养及分组 按文献<sup>[4]</sup>报道的方法从 8 周龄 SD 大鼠中获得主动脉原代 VSMCs。将细胞培养于含 2 mmol/L 谷氨酰胺、10%胎牛血清、100 U/mL 青霉素、100  $\mu$ g/mL 链霉素的 DMEM 培养液中,37 $^{\circ}$ C、5% CO<sub>2</sub> 饱和湿度条件下培养。根据细胞生长状况,每 2~3 d 更换一次培养液,待细胞生长至 80%~90% 融合时进行传代。调整大鼠 VSMCs 状态,选择第 3 代细胞进行实验。实验设置对照组、TNF- $\alpha$  组(TNF- $\alpha$  终浓度为 10 ng/mL)、二甲双胍组(加入终浓度为 2 mmol/L 的二甲双胍)、二甲双胍+TNF- $\alpha$  组(TNF- $\alpha$  诱导的同时加入二甲双胍,浓度同前)。

1.3 划痕实验检测细胞的迁移能力 将细胞用胰酶消化后接种于 6 孔板中。待细胞生长完全融合后,用灭菌枪头在单层细胞的中央划痕。用 PBS 洗涤细胞后,于显微镜下拍照。加入各组条件培养液,常规培养 12 h,观察细胞生长情况并于显微镜下拍照,用 Image-pro Plus 软件分别测量处理前和处理后细胞划痕边界的距离,并计算迁移率。

1.4 Tranwell 实验检测细胞的迁移 VSMCs 用含不同组分药物的 DMEM 培养液制成细胞悬液,调整密度为  $5 \times 10^4$  /mL。取 200  $\mu$ L 细胞悬液加入上室,下室中加入含 20% FBS 的与上室相同条件培养液 800  $\mu$ L,置 37 $^{\circ}$ C、5% CO<sub>2</sub> 饱和湿度条件下培养 24 h。PBS 轻轻冲洗小室,并用棉签擦去微孔膜上层细胞。用多聚甲醛在室温下固定 20 min,苏木精染液染色 7 min,蒸馏水冲洗。在倒置显微镜下( $\times 200$ )对迁移至微孔膜下层的细胞计数。每组选取 5 个视野计数,取平均数,以迁移细胞的相对数目来表示细胞的迁移能力。

1.5 RT-PCR 法检测 MMP-2、MMP-9 的表达 各组细胞培养 24 h 后,TRIzol 法提取各组细胞的总 RNA,分光光度法测定 RNA 浓度并调平。按照 cDNA 第一链合成试剂盒说明书中的方法将 mRNA 反转录成 cDNA。以  $\beta$ -actin 为内参进行 PCR 反应。MMP-2 的上游引物 5'-GAA TCA CGG AGG AAG CCA AT-3',下游引物 5'-TAG CCC CAA CTT ATC CAG ACT-3',扩增片段长度 224 bp。MMP-9 的上游引物 5'-GAA TCA CGG AGG AAG CCA AT-3',下游引物 5'-TAG CCC CAA CTT ATC CAG ACT-3',扩增片段长度 190 bp。 $\beta$ -actin 的上游引物 5'-GGA GAT TAC TGC CCT GGC TCC TAG C-3',下游引物 5'-GGC CGG ACT CAT CGT ACT CCT GCT T-3',扩增片段长度为 155 bp。参照  $2 \times$  Taq PCR Master mix 试剂盒说明书进行操作,在反应管中加入 cDNA 模板 2  $\mu$ L,上、下游引物各 1  $\mu$ L, $2 \times$  Taq PCR Master-mix 10  $\mu$ L,最后加入 ddH<sub>2</sub>O 补足使反应体系总体积至 20  $\mu$ L。PCR 反应条件为:95 $^{\circ}$ C 预变性 5 min;95 $^{\circ}$ C 变性 20 s;60 $^{\circ}$ C 退火 20 s;72 $^{\circ}$ C 延伸 30 s;共 30 个循环,最后 72 $^{\circ}$ C 延伸 5 min。PCR 反应结束后,将反应产物于 1.5% 琼脂糖凝胶上进行电泳,利用凝胶成像系统将图片扫描入电脑并进行灰度分析。

1.6 蛋白质免疫印迹法检测 MMP-2、MMP-9、NF- $\kappa$ B 及 I $\kappa$ B 的表达 各组细胞培养 24 h 后收获细胞,用 RIPA 裂解液作用于细胞,提取总蛋白,并用 BCA 法测定蛋白质浓度。取 40  $\mu$ g 总蛋白经 10% 分离胶、5% 浓缩胶的聚丙烯酰胺凝胶电泳后,电转移至 PVDF 膜上。用含 5% 脱脂奶粉的 TBST 封闭 1 h 后,分别加入含 MMP-2、MMP-9、NF- $\kappa$ B、I $\kappa$ B 的一抗封闭液,4 $^{\circ}$ C 摇床过夜。PBS 洗膜后,加入辣根过氧化物酶标记的二抗,室温孵育 1 h。将膜与 ECL 发光液静置 5 min 后,转入暗盒,在暗室进行曝光,独立实验重复 3 次。

1.7 统计学处理 采用 SPSS 16.0 软件进行数据分析。所有数据采用  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用  $t$  检验。检验水准( $\alpha$ )为 0.05。

## 2 结果

2.1 二甲双胍对 TNF- $\alpha$  诱导下细胞迁移能力的影响 划痕实验检测结果表明,与对照组相比,TNF- $\alpha$  处理后细胞的迁移能力明显增强[迁移率分别为 (60.48 $\pm$ 6.25)%和(87.06 $\pm$ 4.61)%, $P < 0.01$ ];而二甲双胍处理后细胞的迁移能力降低[迁移率为 (48.16 $\pm$ 2.28)%, $P < 0.05$ ];用二甲双胍+TNF- $\alpha$  共同处理后细胞的迁移率为 (71.23 $\pm$ 2.90)%,与

TNF- $\alpha$  组相比,细胞的迁移能力明显降低( $P < 0.01$ )。Transwell 实验结果与划痕实验结果一致:与对照组的迁移数(115 $\pm$ 8)相比,TNF- $\alpha$  处理后发生迁移的细胞数为(139 $\pm$ 10)个,细胞的迁移能力增强( $P < 0.01$ );二甲双胍处理后细胞的迁移数为 (89 $\pm$ 7)个,表明细胞的迁移能力明显降低( $P < 0.01$ )。而用二甲双胍+TNF- $\alpha$  共同处理后发生迁移的细胞个数(117 $\pm$ 9)与 TNF- $\alpha$  组相比明显下降( $P < 0.01$ )。

2.2 二甲双胍对 TNF- $\alpha$  诱导下 MMP-2、MMP-9 表达的影响 RT-PCR 与蛋白质免疫印迹检测各组细胞 MMP-2、MMP-9 在基因和蛋白水平的表达,经  $\beta$ -actin 校正后结果如图 1 所示。TNF- $\alpha$  组 MMP-2 的基因及蛋白表达水平均高于对照组( $P < 0.01$ ),二甲双胍组 MMP-2 基因及蛋白的表达水平则低于对照组( $P < 0.05$ );与 TNF- $\alpha$  组相比,二甲双胍+TNF- $\alpha$  组 MMP-2 的基因及蛋白表达量下降( $P < 0.01$ )。MMP-9 的表达情况与 MMP-2 基本一致,即 TNF- $\alpha$  组表达水平高于对照组( $P < 0.01$ ),二甲双胍组表达水平低于对照组( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ),二甲双胍+TNF- $\alpha$  组的表达水平与 TNF- $\alpha$  组相比下降( $P < 0.01$ )。

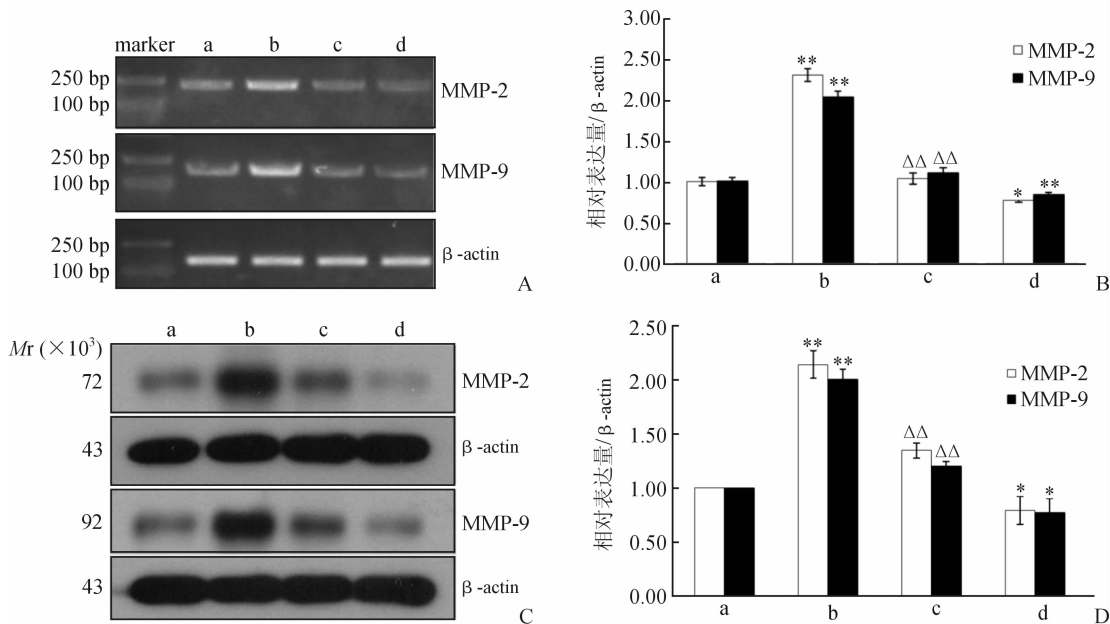


图 1 RT-PCR(A,B)和蛋白质免疫印迹法(C,D)检测 VSMCs 中 MMP-2、MMP-9 基因和蛋白的表达

MMP: 基质金属蛋白酶; VSMCs: 血管平滑肌细胞。a: 对照组; b: TNF- $\alpha$  组; c: 二甲双胍+TNF- $\alpha$  组; d: 二甲双胍组。  
\*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$  与对照组比较;  $\Delta$   $P < 0.05$ ,  $\Delta\Delta$   $P < 0.01$  与 TNF- $\alpha$  组比较。n=3,  $\bar{x} \pm s$

2.3 二甲双胍对 TNF- $\alpha$  诱导下 NF- $\kappa$ B、I $\kappa$ B 表达的影响 各组细胞培养 24 h 后,蛋白质印迹法检测细胞核内 NF- $\kappa$ B 及胞质 I $\kappa$ B 的表达,结果如图 2。与对照组相比较, TNF- $\alpha$  组 NF- $\kappa$ B 表达量明显升高 ( $P < 0.01$ ),二甲双胍组的 NF- $\kappa$ B 则与对照组差异无统计学意义;与 TNF- $\alpha$  组相比,二甲双胍+TNF- $\alpha$  组 NF- $\kappa$ B 的表达量则下调 ( $P < 0.01$ )。I $\kappa$ B 与 NF- $\kappa$ B 正相反, TNF- $\alpha$  组 I $\kappa$ B 的表达较对照组降低 ( $P < 0.01$ ),二甲双胍组与对照组差异无统计学意义;而与 TNF- $\alpha$  组相比,二甲双胍+TNF- $\alpha$  组 I $\kappa$ B 的表达则升高 ( $P < 0.01$ )。

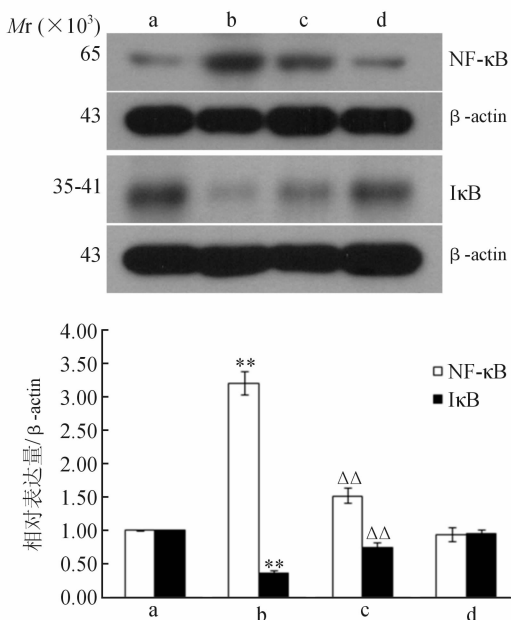


图 2 蛋白质免疫印迹法检测细胞核内 NF- $\kappa$ B 的表达及胞质 I $\kappa$ B 的表达

a: 对照组; b: TNF- $\alpha$  组; c: 二甲双胍+TNF- $\alpha$  组; d: 二甲双胍组。 \*\*  $P < 0.01$  与对照组比较;  $\Delta\Delta P < 0.01$  与 TNF- $\alpha$  组比较。  $n = 3, \bar{x} \pm s$

### 3 讨论

VSMCs 的增殖和迁移是促成动脉粥样硬化最主要的因素,因此抑制 VSMCs 的增殖和迁移对于治疗心脑血管疾病具有重要意义。MMPs 是一个蛋白水解酶家族,在心脑血管疾病中的研究显示该家族成员能通过促进 VSMCs 的增殖和迁移来促进动脉粥样硬化的发展<sup>[5]</sup>。MMP-2 和 MMP-9 是血管内皮细胞表达、分泌的最主要的 MMPs,它们不仅在内膜损伤和动脉粥样硬化的发展中发挥关键作用,同时也是细胞迁移能力增加的标志蛋白<sup>[6]</sup>。在动脉

粥样硬化的动物组织中发现 MMP-2 和 MMP-9 大量表达,并且下调这两种蛋白的表达或是抑制它们的活性都能有效降低血管新生内膜的形成<sup>[7]</sup>。研究表明,包括 TNF- $\alpha$  在内的炎性因子能通过 ERK 信号通路来激活细胞内 NF- $\kappa$ B,进而促进 MMPs 在血管内皮细胞中的表达<sup>[8]</sup>。另有研究显示, TNF- $\alpha$  能诱导大鼠 VSMCs 的迁移和炎性应答,增加 MMP-2、MMP-9 在 mRNA 及蛋白水平的表达,并且 MMPs 的表达可能与 NF- $\kappa$ B 信号通路的激活相关<sup>[9]</sup>。本研究也观察到类似结果,即 TNF- $\alpha$  处理后大鼠 VSMCs 中 MMP-2、MMP-9 及 NF- $\kappa$ B 的水平均显著提高,而 NF- $\kappa$ B 的抑制蛋白 I $\kappa$ B 的表达则降低。

二甲双胍是一种用于降低非胰岛素依赖型糖尿病患者血糖浓度的胰岛素增敏药。在血糖控制作用中二甲双胍往往通过 AMPK 途径抑制 I $\kappa$ B- $\alpha$  的磷酸化从而抑制 NF- $\kappa$ B 的活性<sup>[10]</sup>,而 TNF- $\alpha$  则与之作用相反,具有促进 I $\kappa$ B- $\alpha$  磷酸化的作用。除了降血糖作用外,二甲双胍还被发现具有治疗心脑血管疾病的作用<sup>[11-13]</sup>,比如二甲双胍能增加动脉血流、保护血管完整性、减少动脉壁脂质沉积、防止血栓形成。此外,二甲双胍能减少人 VSMCs 增殖,从而抑制动脉粥样硬化的进展<sup>[14]</sup>。在兔动脉粥样硬化的研究中显示,二甲双胍能够显著抑制病变部位 NF- $\kappa$ B 的活化<sup>[15]</sup>。但是,二甲双胍预防和治疗动脉粥样硬化的机制仍不十分清楚。本研究便是从二甲双胍对血管平滑肌异常迁移的影响方面探讨其对心脑血管疾病的治疗机制。在加入二甲双胍干预后发现二甲双胍组中 MMP-2、MMP-9 的表达量降低,且划痕实验和 transwell 实验也显示其迁移能力显著降低,这说明二甲双胍对正常的 VSMCs 的迁移能力有抑制作用。此外,二甲双胍+TNF- $\alpha$  组中 MMP-2、MMP-9 及 NF- $\kappa$ B 的表达低于 TNF- $\alpha$  诱导组, I $\kappa$ B 的表达却高于 TNF- $\alpha$  诱导组,而且迁移能力也显著下降,这说明二甲双胍还能降低由 TNF- $\alpha$  诱导的大鼠血管平滑肌的迁移及 MMP-2、MMP-9、NF- $\kappa$ B 的表达。

综合本实验的结果,二甲双胍能抑制 TNF- $\alpha$  诱导的 VSMCs 迁移,其抑制作用可能与 MMPs 表达量的下调及 NF- $\kappa$ B 信号通路的阻断有关。

#### 4 利益冲突

所有作者声明本文不涉及任何利益冲突。

#### [参考文献]

- [1] 李 薇,杜军保. 动脉粥样硬化发病机制研究进展[J]. 实用儿科临床杂志,2009,24:58-60.
- [2] Angel K, Provan S A, Fagerhol M K, Mowinckel P, Kvien T K, Atar D. Effect of 1-year anti-TNF- $\alpha$  therapy on aortic stiffness, carotid atherosclerosis, and calprotectin in inflammatory arthropathies; a controlled study [J]. *Am J Hypertens*,2012,25:644-650.
- [3] Mamputu J C, Wiernsperger N F, Renier G. Antiatherogenic properties of metformin; the experimental evidence [J]. *Diabetes Metab*,2003,29:71-76.
- [4] Park E S, Kang S I, Yoo K D, Lee M Y, Yoo H S, Hong J T, et al. Camptothecin inhibits platelet-derived growth factor-BB-induced proliferation of rat aortic vascular smooth muscle cells through inhibition of PI3K/Akt signaling pathway [J]. *Exp Cell Res*, 2013, 319: 982-991.
- [5] Newby A C, Zaltsman A B. Molecular mechanisms in intimal hyperplasia [J]. *J Pathol*,2000,190:300-309.
- [6] Murtuza B, Suzuki K, Bou-Gharios G, Beauchamp J R, Smolenski R T, Partridge T A, et al. Transplantation of skeletal myoblasts secreting an IL-1 inhibitor modulates adverse remodeling in infarcted murine myocardium [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, 101: 4216-4221.
- [7] Wågsäter D, Zhu C, Björkegren J, Skogsberg J, Eriksson P. MMP-2 and MMP-9 are prominent matrix metalloproteinases during atherosclerosis development in the Ldlr (-/-) Apob (100/100) mouse [J]. *Int J Mol Med*,2011,28:247-253.
- [8] Zhu X, Wang Z, Hu C, Li Z, Hu J. Honokiol suppresses TNF- $\alpha$ -induced migration and matrix metalloproteinase expression by blocking NF- $\kappa$ B activation via the ERK signaling pathway in rat aortic smooth muscle cells [J]. *Acta Histochem*,2014,116:588-595.
- [9] Meng L, Yan D, Xu W, Ma J, Chen B, Feng H. Emodin inhibits tumor necrosis factor- $\alpha$ -induced migration and inflammatory responses in rat aortic smooth muscle cells [J]. *Int J Mol Med*,2012,29:999-1006.
- [10] Brown K A, Hunger N I, Docanto M, Simpson E R. Metformin inhibits aromatase expression in human breast adipose stromal cells via stimulation of AMP-activated protein kinase [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2010,123:591-596.
- [11] Eskens B J, Zuurbier C J, van Haare J, Vink H, van Teeffelen J W. Effects of two weeks of metformin treatment on whole-body glycocalyx barrier properties in db/db mice [J]. *Cardiovasc Diabetol*,2013,12:175.
- [12] Hong J, Zhang Y, Lai S, Lv A, Su Q, Dong Y, et al. Effects of metformin versus glipizide on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease [J]. *Diabetes Care*,2013,36:1304-1311.
- [13] Roussel R, Travert F, Pasquet B, Wilson P W, Smith S C Jr, Goto S, et al. Metformin use and mortality among patients with diabetes and atherothrombosis [J]. *Arch Intern Med*,2010,170:1892-1899.
- [14] Li L, Mamputu J C, Wiernsperger N, Renier G. Signaling pathways involved in human vascular smooth muscle cell proliferation and matrix metalloproteinase-2 expression induced by leptin; inhibitory effect of metformin [J]. *Diabetes*,2005,54:2227-2234.
- [15] 李松南,王 祥,曾秋棠,冯义柏,郭和平,王天红,等. 二甲双胍对兔动脉粥样硬化 NF- $\kappa$ B 表达及血清高敏 C 反应蛋白水平的影响 [J]. *中国病理生理杂志*,2008,24:2339-2343.

[本文编辑] 张建芬,尹 茶