

高血压对大鼠心肌 PPAR- γ 表达水平的影响及其意义

齐颖新¹⁾ 牛小麟^{1)*} 赵忠良²⁾

(¹⁾西安交通大学第二医院心血管内科, 西安 710004;

(²⁾第四军医大学生物化学与分子生物学教研室, 西安 710032)

摘要 以自发性高血压大鼠 (SHR) 为模型, Wistar-Kyoto 大鼠 (WKY) 为正常对照, 探讨过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR- γ) 表达水平, 在高血压肥厚心肌中的变化及其意义. 4 周龄 (4w)、16 周龄 (16w) SHR 及 WKY 称量体重 (BM) 后取心脏, 分别测量左心室 (LV)、室间隔 (IS)、右心室 (RV) 湿重 (WM), 并应用免疫组织化学技术, 检测大鼠心肌细胞 PPAR- γ 表达; 应用蛋白质印迹和 RT-PCR 技术, 检测 4w、16w SHR LV、IS、RV PPAR- γ 蛋白质和 mRNA 水平. 发现 4w SHR LVWM/BM、ISWM/BM、RVWM/BM 与同龄 WKY 相比无显著性差异 ($P > 0.05$), PPAR- γ 的蛋白质和 mRNA 表达水平亦相似 ($P > 0.05$); 16w SHR LVWM/BM 和 ISWM/BM 较同龄 WKY 明显增高 ($P < 0.01$), 而 PPAR- γ 的蛋白质和 mRNA 水平显著降低 ($P < 0.01$), 16w SHR RVWM/BM 与 16wWKY 相比差异无显著性 ($P > 0.05$), PPAR- γ 的蛋白质表达水平亦无显著性差异 ($P > 0.05$), mRNA 水平较 WKY 略减弱 ($P < 0.05$). 实验结果提示, 长期压力负荷过重导致 SHR LV 和 IS 心肌代偿性肥厚, 肥厚心肌中 PPAR- γ 蛋白质和 mRNA 表达水平显著降低, 推测心肌细胞 PPAR- γ 表达受抑制, 可能参与了高血压心室重塑的发生机制.

关键词 PPAR- γ , 高血压, 心肌肥厚, 自发性高血压大鼠

学科分类号 Q78

过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR- γ) 属 II 型核受体超家族成员, 被配体激活后作用于特异的 DNA 反应元件, 调控多种基因转录. 研究证实, PPAR- γ 主要存在于脂肪组织, 调控脂肪细胞分化成熟和糖类、脂质代谢^[1,2]. 近年来发现, PPAR- γ 还存在于血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cells, VSMCs)^[3]、血管内皮细胞 (endothelial cells, ECs)^[4] 和人心室肌细胞^[5]. 血管组织中 PPAR- γ 的表达参与抑制动脉粥样硬化和高血压时血管重塑^[3,4,6], 然而心脏 PPAR- γ 的功能目前尚不清楚.

高血压所致心肌肥厚是心脏对长期压力负荷过重的一种慢性代偿反应, 神经内分泌系统, 尤其是组织肾素-血管紧张素系统 (renin-angiotensin system, RAS) 的激活被认为是其重要的发生机制之一^[7]. Sugawara 等^[8,9] 近年来研究发现, PPAR- γ 是血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II) 1 型受体 (AT1R) 表达的重要调控因子, 因此我们推测心脏 PPAR- γ 表达水平的变化可能参与了高血压心肌肥厚的发生.

我们以自发性高血压大鼠 (spontaneously hypertensive rats, SHR) 为模型, 研究了肥厚心肌 PPAR- γ 表达水平的变化, 旨在揭示 PPAR- γ 是否参与了高血压所致心肌肥厚的发生机制, 并为将来以 PPAR- γ 为靶点基因治疗高血压心肌肥厚提供重要的实验依据.

1 材料和方法

1.1 实验动物及分组

SHR, 雄性, 分为 4 周龄 (4w) 及 16 周龄 (16w) 2 组, 以同周龄雄性 WKY 为正常对照, 每组 6 只, 均购自第四军医大学实验动物中心.

1.2 测量血压及各心室壁质量

采用 tail-cuff 法测量大鼠尾动脉收缩压 (systolic blood pressure, SBP), 大鼠称重后颈椎拉脱处死, 迅速开胸游离心脏, 沿房室环剪去心房及大血管, 分离左心室游离壁 (left ventricle, LV)、室间隔 (interventricular septum, IS) 和右心室游离

* 通讯联系人.

Tel: 029-87678006, E-mail: niuxl@mail.xjtu.edu.cn

收稿日期: 2004-05-25, 接受日期: 2004-07-30

壁 (right ventricle, RV), PBS 简单冲洗后用滤纸吸干, 电子天平称量各部分心室质量 (wet mass, WM), 并与体重 (body mass, BM) 相除计算心室质量指数 (LVWM/BM、ISWM/BM 和 RVWM/BM)。

1.3 心室免疫组织化学染色

标本以 10% 中性福尔马林溶液固定 18 h, 石蜡包埋、切片, 1 mmol/L EDTA (pH 8.0) 沸水浴 6 min 修复抗原, 1: 50 稀释山羊抗大鼠 PPAR- γ 抗体 (Santa Cruz, SC-1984), 4 $^{\circ}$ C 孵育 24 h, 应用 HistostainTM-Plus Kits 检测试剂盒 (Zymed, SP-9003), DAB 显色。以正常山羊血清代替一抗作为阴性对照。高倍镜下以 QWin550CW 型图像信号采集与分析系统 (Leica 公司) 检测 PPAR- γ 阳性显色心肌细胞核的灰度值, 进行定量分析。

1.4 蛋白质电泳及蛋白质印迹分析

解剖显微镜下仔细剥除心脏外膜和内膜, 取各心室游离壁 100 mg 加 0.5 ml PBS 匀浆破碎后, 12 000 r/min 离心 10 min, 取上清液以 Micro BCA protein assay 试剂盒 (Pierce) 进行蛋白质定量, 12% SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳, 每泳道上样量为 80 μ g 总蛋白, 湿转法把聚丙烯酰胺凝胶中的蛋白质转移到硝酸纤维素膜 (Hybond) 上, 5% 脱脂奶粉封闭、抗体孵育, NBT/BCIP 显色, 实验结果以 Gel Doc 2000 型全自动凝胶成像分析系统 (Bio-Rad 公司) 分析。

1.5 总 RNA 提取和半定量 RT-PCR

按照 TRIzol (GibcoBRL 公司) 说明书提取 100 mg 心肌中总 RNA, 紫外分光光度计 A_{260} 定量, 取 2 μ g 总 RNA 用 oligo (d) T 引物和 M-MLV 逆转录酶 (Promega 公司) 42 $^{\circ}$ C 反应 1 h。取 2.5 μ l 产

物进行 PCR 扩增, PPAR- γ 的扩增引物序列为: 上游引物 5' GGT T GATT TCTC CAGC ATTT C 3', 下游引物 5' TCAA TCGG ATGG TTCT TCG 3' (以 No. AF156665 序列为模板设计引物, 扩增片段长度 308 bp); 内参照 GAPDH 的扩增引物序列为: 上游引物 5' TCAA CCGC ACAG TCAA GG 3', 下游引物 5' TGAG CCCT TCCA CGAT G 3' (以 No. AB017801 序列为模板设计引物, 扩增片段长度 357 bp)。复性温度 57 $^{\circ}$ C, 选取扩增“指数期”内、凝胶电泳可检测的最小循环数进行 PCR 反应。扩增产物测序验证后, 经 1.2% 琼脂糖凝胶电泳, 以 Gel Doc 2000 型全自动凝胶成像分析系统 (Bio-Rad 公司) 分析。

1.6 统计学分析

实验均以不同个体重复 6 次, 数据用 ($\bar{x} \pm s$) 表示; 组间比较采用非配对 t 检验, 以 $P < 0.05$ 作为显著性差异的临界值。

2 实验结果

2.1 4w、16wWKY 和 SHR 血压

4wSHR SBP (16.3 ± 0.4) kPa 较同龄 WKY (14.7 ± 0.5) kPa 略升高 ($P < 0.05$)。16wSHR SBP (24.7 ± 0.8) kPa 明显高于 16wWKY (16.0 ± 0.5) kPa, 两组相比差异有显著性 ($P < 0.01$)。

2.2 4w、16wWKY 和 SHR 体重及各心室质量指数

由表 1 可见: 4wSHR LVWM/BM、ISWM/BM 和 RVWM/BM 与同龄 WKY 相比差异均无显著性 ($P > 0.05$); 16wSHR LVWM/BM 和 ISWM/BM 较同龄 WKY 明显升高 ($P < 0.01$), 而 RVWM/BM 无显著性差异 ($P > 0.05$)。

Table 1 The body mass and ventricular wet mass in different aged WKY and SHR

	4-week-old WKY	4-week-old SHR	16-week-old WKY	16-week-old SHR
BM/g	104.3 $\pm$ 6.3	94.2 $\pm$ 6.2	457.8 $\pm$ 11.1	331.8 $\pm$ 11.6
LVWM/mg	169.1 $\pm$ 12.8	157.7 $\pm$ 10.2	689.6 $\pm$ 30.2	601.8 $\pm$ 46.4
(LVWM/BM)/(mg $\cdot$ g ⁻¹)	1.62 $\pm$ 0.05	1.68 $\pm$ 0.06	1.51 $\pm$ 0.04 ^{$\Delta\Delta$}	1.81 $\pm$ 0.09 ^{$***\Delta\Delta$}
ISWM/mg	82.5 $\pm$ 8.1	75.9 $\pm$ 5.8	326.9 $\pm$ 17.3	309.0 $\pm$ 37.3
(ISWM/BM)/(mg $\cdot$ g ⁻¹)	0.79 $\pm$ 0.06	0.81 $\pm$ 0.04	0.71 $\pm$ 0.03 ^{Δ}	0.93 $\pm$ 0.09 ^{$***\Delta\Delta$}
RVWM/mg	55.0 $\pm$ 5.1	48.1 $\pm$ 5.8	224.7 $\pm$ 22.2	181.1 $\pm$ 19.8
(RVWM/BM)/(mg $\cdot$ g ⁻¹)	0.53 $\pm$ 0.04	0.51 $\pm$ 0.05	0.48 $\pm$ 0.04 ^{Δ}	0.55 $\pm$ 0.07

SHR compared with age matched WKY, ^{$***$} $P < 0.01$; 16-week-old rat compared with same race of 4-week-old rat, ^{Δ} $P < 0.05$, ^{$\Delta\Delta$} $P < 0.01$. Data are ($\bar{x} \pm s$) of 6 rats.

2.3 心室肌细胞 PPAR- γ 免疫组化染色及图像分析
WKY 和 SHR 心室肌细胞核内均有 PPAR- γ 表达 (图 1)。图像分析显示, 16w WKY PPAR- γ 阳

性 LV 细胞核的平均灰度值为 (78.9 ± 9.7) , 明显强于 16w SHR LV (31.1 ± 5.2) ($P < 0.01$)。

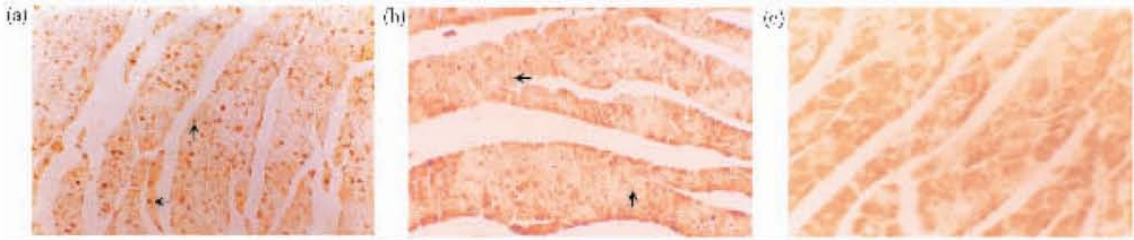


Fig. 1 Expression of PPAR- γ in myocardium of rat ventricle

(a) Immunoassaying with PPAR- γ antibody revealed PPAR- γ expression in the nuclei of 16-week-old WKY myocardium. (b) PPAR- γ expression in the nuclei of 16-week-old SHR myocardium. (c) Parallel sections stained with normal goat serum which showed no signal. $\uparrow$ marked the positive nuclei (immunohistochemical stain, $\times 200$).

2.4 WKY 和 SHR 各心室 PPAR- γ 蛋白表达水平
蛋白质印迹结果经图像分析显示, 4w SHR LV PPAR- γ 特异性蛋白条带的平均灰度值为 (24.5 ± 3.1) , 较同龄 WKY 表达水平 (22.8 ± 2.8)

无显著性差异 ($P > 0.05$); 16w SHR LV PPAR- γ 蛋白表达水平 (17.5 ± 2.6) 仅为 16w WKY (35.2 ± 3.2) 的 49.7% ($P < 0.01$) (图 2a 和 d)。4w SHR IS PPAR- γ 蛋白水平 (24.0 ± 2.7) 与 4w

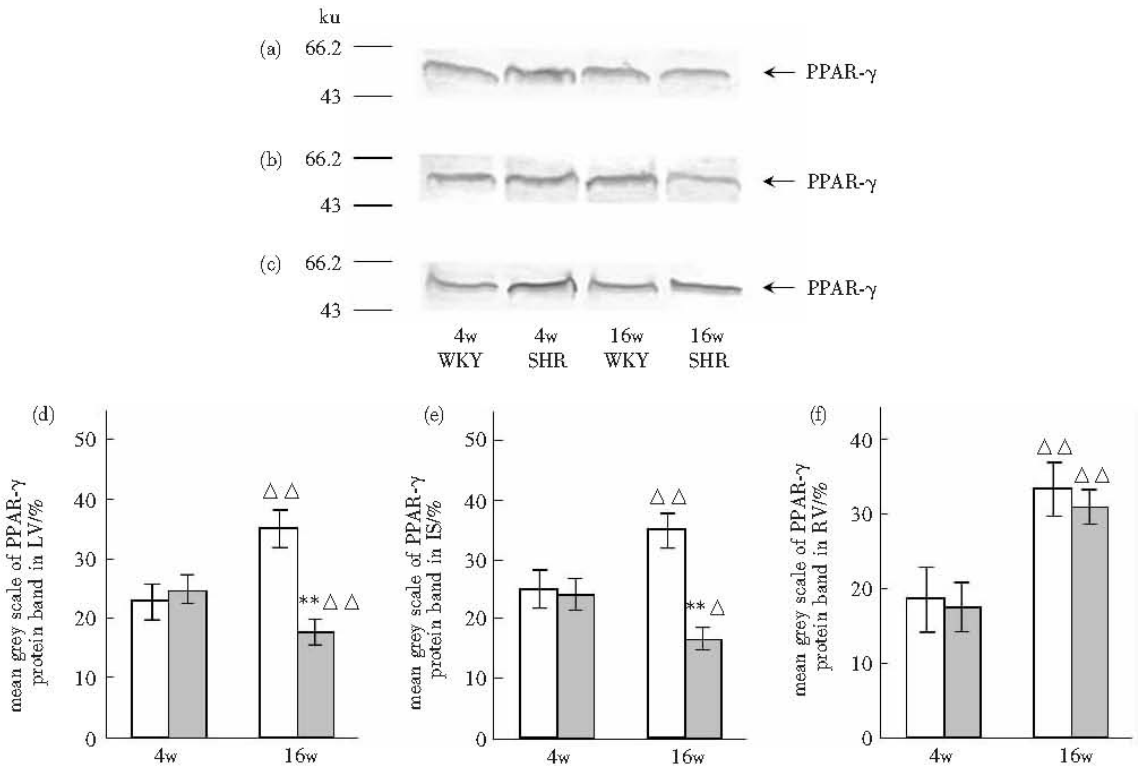


Fig. 2 Protein level of PPAR- γ in ventricles of different aged WKY and SHR by Western blot

(a) Bands corresponding to protein level of PPAR- γ in LV. (b) Bands corresponding to protein level of PPAR- γ in IS. (c) Bands correspond to protein level of PPAR- γ in RV. (d) ~ (f) Bar graph shows the mean grey scale of PPAR- γ protein band. Values are shown as $(\bar{x} \pm s)$ for 6 rats in each group. $\square$: WKY; $\blacksquare$: SHR. SHR versus age matched WKY, $** P < 0.01$; 16-week-old compared with same race of 4-week-old rat, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$.

WKY (24.9 ± 3.3) 相似 ($P > 0.05$); 16w SHR IS PPAR- γ (16.3 ± 2.1) 仅为 16w WKY (34.8 ± 3.0) 的 46.8% ($P < 0.01$) (图 2b 和 e). 4w 和 16w SHR RV PPAR- γ 特异性蛋白条带的平均灰度值与同龄 WKY 相比差异均无显著性 ($P > 0.05$) (图 2c 和 f).

2.5 WKY 和 SHR 各心室 PPAR- γ mRNA 表达水平

图 3 为半定量 RT-PCR 结果, 图像分析显示, 4w SHR LV PPAR- γ 平均密度的相对值 (以内参照 GAPDH 进行校正) 与 4w WKY 相比无显著性差异

($P > 0.05$); 16w SHR LV PPAR- γ 的 mRNA 水平仅为 16w WKY 的 36.3% ($P < 0.01$) (图 3a, b 和 g). 4w SHR IS PPAR- γ mRNA 的相对值较同龄 WKY 略减弱, 但差异无显著性 ($P > 0.05$); 16w SHR IS PPAR- γ mRNA 表达水平与 16w WKY 相比明显减弱, 约为 46.8% ($P < 0.01$) (图 3c, d 和 h). 4w SHR RV PPAR- γ mRNA 的相对值与同龄 WKY 大鼠相比差异无显著性 ($P > 0.05$); 16w SHR RV PPAR- γ 水平较 16w WKY 略减弱 ($P < 0.05$) (图 3e, f 和 i).

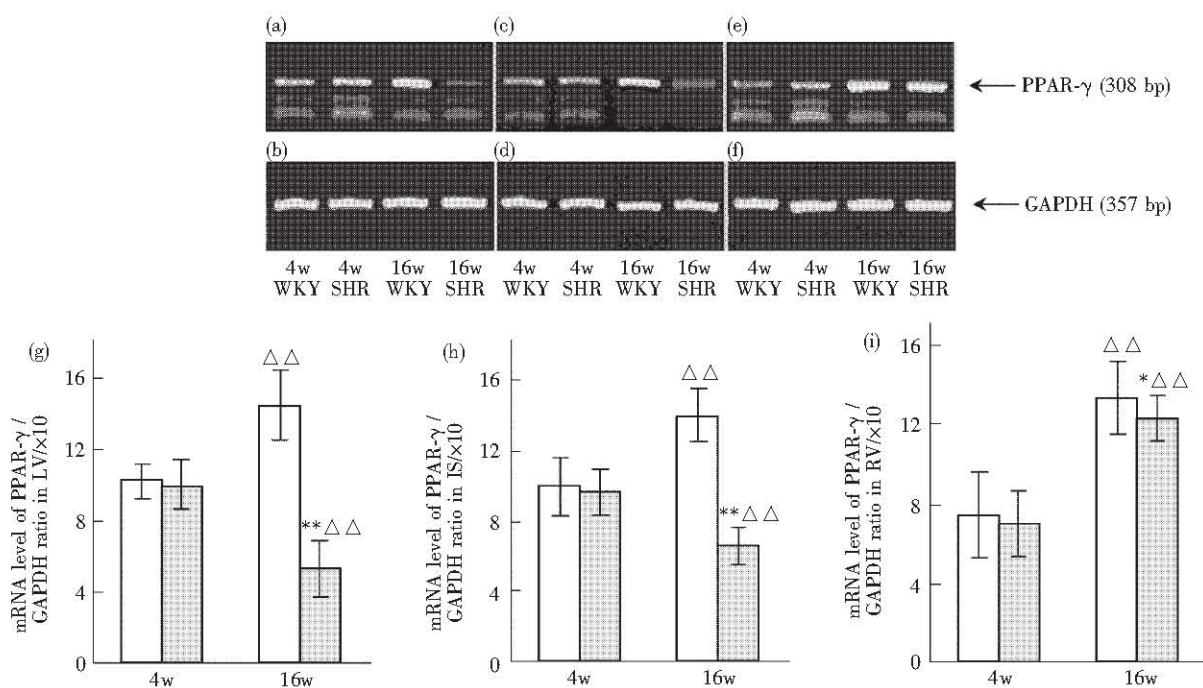


Fig. 3 mRNA level of PPAR- γ and GAPDH in ventricles of different aged WKY and SHR by RT-PCR

(a) Bands corresponding to RT-PCR amplification of PPAR- γ mRNA in LV. (b) mRNA level of GAPDH in LV. (c) mRNA level of PPAR- γ in IS; (d) mRNA level of GAPDH in IS. (e) mRNA level of PPAR- γ in RV; (f) mRNA level of GAPDH in RV. (g) ~ (i) Bar graph shows PPAR- γ /GAPDH ratio. Values are shown as the $\bar{x} \pm s$ for 6 rats in each group. □: WKY; ▨: SHR. SHR versus age matched WKY, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 16-week-old compared with same race of 4-week-old rat, $\Delta\Delta P < 0.01$.

3 讨 论

近年来, Mehrabi 等^[5]研究证实, PPAR- γ 除存在于脂肪组织外, 在心室肌细胞亦有表达, 但心脏 PPAR- γ 的功能目前尚不清楚. 我们研究了 4w 和 16w SHR 心室肌 PPAR- γ 表达水平的变化, 并以同年龄的 WKY 作为正常对照, 发现, 4w SHR 各心室质量指数与 4w WKY 相比无显著性差异 ($P > 0.05$), 蛋白质印迹 (Western-blot) 和半定量 RT-PCR 显示, 两者间 PPAR- γ 蛋白和 mRNA 表达水平

亦无显著性差异 ($P > 0.05$). 随血压的升高和高血压病程的延长, 16w SHR LVWM/BM 和 ISWM/BM 与同龄 WKY 相比明显增加 ($P < 0.01$), 而 RVWM/BM 两组间无显著性差异 ($P > 0.05$), 提示慢性机械负荷过重引起 16w SHR LV 和 IS 出现了不同程度的心肌肥厚. 随年龄增长, 16wWKY 各心室 PPAR- γ 蛋白和 mRNA 表达水平与 4wWKY 相比明显升高 ($P < 0.01$), 而在发生肥厚的 16w SHR LV 和 IS 中, PPAR- γ 蛋白和 mRNA 表达水平与同龄 WKY 正常 LV、IS 相比明显降低 ($P < 0.01$),

且明显低于 4w SHR ($P < 0.01$); 在未发生肥厚的 RV, 16w SHR 和 16w WKY PPAR- γ 蛋白和 mRNA 水平均随年龄增长而升高 (与 4w SHR 和 4w WKY 相比 $P < 0.01$), 16w SHR PPAR- γ mRNA 的升高幅度略低于 WKY ($P < 0.05$). 实验结果表明, 高血压肥厚心肌存在 PPAR- γ 表达水平降低, 提示 PPAR- γ 表达受抑制可能参与了高血压心肌肥厚的发生.

慢性机械负荷过重引起心肌肥厚是一复杂的病理生理过程, 虽然以往的研究初步揭示心肌组织内 RAS 的激活参与了其发生^[7], 但机械负荷如何引起组织内 Ang II 含量增加和 AT1R 表达水平上调的机制仍未完全阐明.

研究表明, PPAR- γ 可通过 Sp1 在转录水平抑制 VSMCs 中 AT1R 的表达^[8,9], 且 PPAR- γ 的特异性配体噻唑烷二酮类药物 (thiazolidinediones, TZDs) 可防止 Ang II 引起的血管重塑^[10]. 这些研究结果提示, 血管组织内 PPAR- γ 表达增加抑制组织 RAS 的激活. 心肌 PPAR- γ 表达水平降低, 可能亦通过上述机制引起心肌内 AT1R 水平上调, 参与高血压心肌肥厚的发生.

PPAR- γ 还是内皮素-1 (endothelin-1, ET-1) 的重要转录调控因子之一, 可通过 AP-1、核因子- κ B (NF- κ B) 及 STAT-1 信号通路抑制 ET-1 的基因转录^[4,11]. Benson 等^[3]还证实, PPAR- γ 可以抑制成纤维细胞生长因子 (fibroblast growth factor, FGF) 和血小板衍生生长因子 (platelet-derived growth factor, PDGF) 诱导的原癌基因 c-fos 的表达. AT1R、ET-1 和 c-fos 基因均参与了高血压时心肌肥厚的发生机制^[7,12]. 高血压时心肌组织中 PPAR- γ 表达水平降低, 是否通过影响组织内 AT1R、ET-1 及 c-fos 基因的表达, 参与高血压心肌肥厚发生、发展, 仍有待进一步实验证实.

高血压心肌肥厚的发生是一种功能性代偿反应, 然而随着心肌肥厚的进一步发展, 肥厚心肌与室壁张力的协调平衡遭到破坏, 心肌顺应性降低、冠状动脉储备下降, 引起心肌收缩和舒张性能降低, 如何逆转高血压心肌肥厚已经成为治疗高血压病的重要指标之一. 既往研究证实, PPAR- γ 及其激动剂 TZDs 能降低胰岛素抵抗和无胰岛素抵抗高血压患者的血压^[13~15], 因而 PPAR- γ 在心肌肥厚发生机制方面的研究, 有助于为治疗高血压及其引起的心肌肥厚提示了新的方向, 为将来以 PPAR- γ 作为基因治疗靶分子提供实验依据.

参 考 文 献

- Desvergne B, Wahli W. Peroxisome proliferator-activated receptors: nuclear control of metabolism. *Endocr Rev*, 1999, **20** (5): 649 ~ 688
- Schoonjans K, Staels B, Auwerx J. The peroxisome proliferator activated receptors (PPARs) and their effects on lipid metabolism and adipocyte differentiation. *Biochim Biophys Acta*, 1996, **1302** (2): 93 ~ 109
- Benson S, Wu J, Padmanabhan S, *et al.* Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) γ expression in human vascular smooth muscle cells: inhibition of growth, migration, and c-fos expression by the peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) γ activator troglitazone. *Am J Hypertens*, 2000, **13** (1 Pt 1): 74 ~ 82
- Delerive P, Martin-Nizard F, Chinetti G, *et al.* Peroxisome proliferator-activated receptor activators inhibit thrombin-induced endothelin-1 production in human vascular endothelial cells by inhibiting the activator protein-1 signaling pathway. *Circ Res*, 1999, **85** (5): 394 ~ 402
- Mehrabi M R, Thalhammer T, Haslmayr P, *et al.* The peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ) is highly expressed in human heart ventricles. *Biomed Pharmacother*, 2002, **56** (8): 407 ~ 410
- Diep Q N, Schiffrin E L. Increased expression of peroxisome proliferator-activated receptor- α and γ in blood vessels of spontaneously hypertensive rats. *Hypertension*, 2001, **38** (2): 249 ~ 254
- Dang A, Zheng D, Wang B, *et al.* The role of the renin-angiotensin and cardiac sympathetic nervous systems in the development of hypertension and left ventricular hypertrophy in spontaneously hypertensive rats. *Hypertens Res*, 1999, **22** (3): 217 ~ 221
- Sugawara A, Takeuchi K, Uruno A, *et al.* Transcriptional suppression of type 1 angiotensin II receptor gene expression by peroxisome proliferator-activated receptor- γ in vascular smooth muscle cells. *Endocrinology*, 2001, **142** (7): 3125 ~ 3134
- Sugawara A, Takeuchi K, Uruno A, *et al.* Effects of mitogen-activated protein kinase pathway and co-activator CREB-binding protein on peroxisome proliferator-activated receptor- γ -mediated transcription suppression of angiotensin II type 1 receptor gene. *Hypertens Res*, 2003, **26** (8): 623 ~ 628
- Diep Q N, El Mabrouk M, Cohn J S, *et al.* Structure, endothelial function, cell growth, and inflammation in blood vessels of angiotensin II-infused rats: role of peroxisome proliferator-activated receptor- γ . *Circulation*, 2002, **105** (19): 2296 ~ 2302
- Fukunaga Y, Itoh H, Doi K, *et al.* Thiazolidinediones, peroxisome proliferators-activated receptor γ agonists, regulate endothelial cell growth and secretion of vasoactive peptides. *Atherosclerosis*, 2001, **158** (1): 113 ~ 119
- Schunkert H, Orzechowski H D, Bocker W, *et al.* The cardiac endothelin system in established pressure overload left ventricular hypertrophy. *J Mol Med*, 1999, **77** (8): 623 ~ 630
- Brroso I, Gurnell M, Crowley V E, *et al.* Dominant negative mutations in human PPAR γ associated with severe insulin resistance, diabetes mellitus and hypertension. *Nature*, 1999, **402** (6764): 880 ~ 883
- Nolan J J, Ludvik B, Beersden P, *et al.* Improvement in glucose tolerance and insulin resistance in obese subjects treated with troglitazone. *N Engl J Med*, 1994, **331** (18): 1188 ~ 1193
- Fullert S, Schneider F, Haak E, *et al.* Effects of pioglitazone in nondiabetic patients with arterial hypertension: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, **87** (12): 5503 ~ 5506

The Relationship Between Hypertension and Expression of PPAR- γ in Ventricles of Spontaneously Hypertensive Rats

QI Ying-Xin¹⁾, NIU Xiao-Lin^{1)*}, ZHAO Zhong-Liang²⁾

(¹⁾ *Department of Cardiology, Second Hospital of Xi'an Jiao Tong University, Xi'an 710004, China;*

²⁾ *Biochemistry and Molecularbiology Laboratory of The Forth Military Medical University, Xi'an 710061, China)*

Abstract In order to investigate the varied expression of peroxisome proliferator-activated receptor- γ (PPAR- γ) in hypertrophied ventricle induced by pressure overload, the abundance of PPAR- γ in ventricles of spontaneously hypertensive rats (SHR) were detected. Using age matched Wistar-Kyoto rats (WKY) as control, the body mass (BM), left ventricle (LV) wet mass (WM), interventricular septum (IS) WM and right ventricle (RV) WM from 4-week-old and 16-week-old SHR were detected respectively. Then the protein expression in ventricles of WKY and SHR was detected by immunohistochemical techniques and Western blot, and the mRNA level was analyzed by reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR). The ratio of LVWM, ISWM and RVWM to BM in 4-week-old SHR were similar to that in 4-week-old WKY ($P > 0.05$), and the protein and mRNA level of PPAR- γ in ventricles of 4-week-old SHR were also similar to that of age matched WKY ($P > 0.05$). In 16-week-old SHR, the ratio of LVWM and ISWM to BM were higher compared with age matched WKY ($P < 0.01$), whereas there was no significant difference in RV ($P > 0.05$). The protein and mRNA level in LV and IS of 16-week-old SHR were great lower than that of 16-week-old WKY ($P < 0.01$), while in RV there was no significant difference of protein ($P > 0.05$), and a little decrease of mRNA ($P < 0.05$). The findings suggested that the expression level of PPAR- γ in hypertrophied ventricles induced by pressure overload (LV and IS in 16-week-old SHR) was significantly decreased, and the decreased expression of PPAR- γ in ventricles might contribute to ventricular remodeling in hypertension.

Key words peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR- γ), hypertension, ventricular hypertrophy, spontaneously hypertensive rats

* Corresponding author. Tel: 86-29-87678006, E-mail: niuxl@mail.xjtu.edu.cn

Received: May 25, 2004 Accepted: July 30, 2004