

## 糖尿病大鼠病程的不同时期血中一氧化氮合酶抑制物含量变化

熊燕<sup>1</sup>, 苑利伟<sup>1</sup>, 付云峰<sup>1</sup>, 付四海<sup>1</sup>, 周宏灏<sup>2</sup>

(中南大学 1. 药学院药理学教研室, 2. 临床药物研究所, 湖南省长沙市 410078)

[关键词] 病理生理学; 糖尿病病程中一氧化氮合酶抑制物含量变化; 链脲佐菌素诱导的糖尿病大鼠模型; 非对称性二甲基精氨酸; 一氧化氮合酶, 内源性; 内皮功能不全; L-精氨酸; 代谢控制

[摘要] 为了探讨糖尿病病程长短和代谢控制对血中内源性一氧化氮合酶抑制物非对称性二甲基精氨酸浓度的影响, 本实验采用链脲佐菌素诱导 2、4 和 8 周的糖尿病大鼠, 用高效液相色谱测定血中非对称性二甲基精氨酸和 L-精氨酸浓度; 用离体胸主动脉环检测乙酰胆碱诱导的内皮依赖性舒张; 并检测血糖、糖基化血清蛋白和血清脂过氧化产物丙二醛浓度以反映代谢控制。结果发现, 2 周的糖尿病大鼠血中非对称性二甲基精氨酸浓度明显高于正常组 ( $3.71 \pm 0.44 \mu\text{mol/L}$  比  $1.04 \pm 0.46 \mu\text{mol/L}$ ,  $P < 0.01$ ), 并持续到 4~8 周 (第 4 周  $3.54 \pm 1.70 \mu\text{mol/L}$  比  $0.95 \pm 0.13 \mu\text{mol/L}$ , 第 8 周  $3.21 \pm 1.13 \mu\text{mol/L}$  比  $1.03 \pm 0.20 \mu\text{mol/L}$ , 所有  $P < 0.01$ ); 而血中一氧化氮合酶底物 L-精氨酸浓度在三个时程的糖尿病组和正常组之间并无明显区别 ( $P > 0.05$ ); 因此, 2~8 周糖尿病大鼠血中 L-精氨酸与非对称性二甲基精氨酸的比值明显低于正常对照组 ( $P < 0.001$ )。此外, 糖尿病大鼠血中内源性非对称性二甲基精氨酸升高伴随着代谢控制和血管环内皮依赖性舒张反应的降低。此结果提示, 2~8 周的糖尿病大鼠血中内源性非对称性二甲基精氨酸升高程度与糖尿病持续时间长短无明显关系, 可能与代谢控制降低有关。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

## The Changes in Serum Concentration of Endogenous Inhibitor of Nitric Oxide Synthase at Different Stages of Diabetic Duration in Streptozotocin Induced Diabetic Rats

XIONG Yan<sup>1</sup>, YUAN Li-Wei<sup>1</sup>, FU Yun-Feng<sup>1</sup>, FU Si-Hai<sup>1</sup>, and ZHOU Hong-Hao<sup>2</sup>

(1. Department of Pharmacology, School of Pharmaceutic Science, 2. Institute of Clinical Pharmacology, Central South University, Changsha 410078, China)

[KEY WORDS] Diabetic Duration; Asymmetric Dimethylarginine; Endogenous Inhibitor of Nitric Oxide Synthase; Endothelial Dysfunction; L-Arginine; Metabolic Control; Rat

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the time-dependent changes in serum concentrations of endogenous inhibitor of nitric oxide synthase (NOS) asymmetric dimethylarginine (ADMA) in streptozotocin-induced diabetic rats and age-matched control rats, and to determine whether elevated endogenous ADMA is related to metabolic control and is implicated in the endothelium-dependent vasodilation dysfunction of diabetic rats at different stage of diabetic duration. **Methods** Serum levels of ADMA and L-arginine were measured by high performance liquid chromatography at stages of 2-, 4- and 8-week diabetic duration. Thoracic aortic rings from diabetic rats with different diabetic duration and their age-matched control rats were studied for endothelium-dependent relaxation response to acetylcholine in vitro. Serum concentrations of glucose, glycosylated serum protein, and malondialdehyde, derived from lipid peroxidation were also examined to estimate metabolic control. **Results** Serum levels of ADMA significantly elevated in diabetic rats with 2-, 4-, and 8-week diabetic duration compared with their age-matched control rats ( $3.71 \pm 0.44 \mu\text{mol/L}$  vs  $1.04 \pm 0.46 \mu\text{mol/L}$  for 2-week,  $3.54 \pm 1.70 \mu\text{mol/L}$  vs  $0.95 \pm 0.13 \mu\text{mol/L}$  for 4-week,  $3.21 \pm 1.13 \mu\text{mol/L}$  vs  $1.03 \pm 0.20 \mu\text{mol/L}$  for 8-week,  $n = 5 \sim 6$ , all  $P < 0.01$ ), whereas serum levels of L-arginine were not different between control and diabetic rats at stages of 2-, 4-, and 8-week diabetic duration. Accordingly, the ratio of L-arginine and ADMA in diabetic rats was lower than that in their age-matched control rats. This elevation of ADMA was accompanied by impairment of relaxation response to acetylcholine of aortic rings in diabetic rats. Serum levels of glucose, glycosylated serum protein, and malondialdehyde were significantly increased in parallel with the elevation of ADMA in diabetic rats with 2-, 4-, and 8-week diabetic duration compared with their age-matched control rats. **Conclusion** These results reveal that the extent of elevation in serum ADMA

[收稿日期] 2002-11-22 [修回日期] 2003-01-18

[基金项目] 国家自然科学基金(39970848)资助

[作者简介] 熊燕, 女, 1960 年出生, 湖南省衡阳市人, 教授, 在职博士研究生。主要研究内源性一氧化氮合酶抑制物在动脉粥样硬化和糖尿病血管并发症中的作用及机制。苑利伟, 女, 1973 年出生, 辽宁省沈阳市人, 硕士研究生。周宏灏, 男, 1939 年出生, 湖南省长沙市人, 教授, 博士研究生导师。主要从事临床药理学、遗传药理学和心血管疾病药物基因组学研究。

in streptozotocin induced diabetic rats with 2-, 4-, and 8-week diabetic duration is not correlated with the length of diabetic duration. This elevation of endogenous inhibitor of NOS in diabetic rats may relate to metabolic control of the disease and may be implicated in the endothelium dependent vasodilation dysfunction associated with diabetes.

糖尿病是一种严重危害人们健康的慢性病。随着病程的延长,糖尿病易并发高血压、动脉粥样硬化等血管病变,并成为糖尿病患者死亡的主要原因。大量的研究表明,内源性一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)抑制物非对称性二甲基精氨酸(asymmetric dimethylarginine, ADMA)是导致动脉粥样硬化、高血压等血管疾病内皮功能不全的重要因素<sup>[1-4]</sup>。近年来我室和国外一些实验室在对链脲佐菌素(streptozotocin, STZ)诱导的1型糖尿病大鼠模型和2型糖尿病病人的研究中发现,糖尿病时血中内源性NOS抑制物ADMA浓度也明显升高,并与糖尿病的血管内皮功能不全或血管病变有关<sup>[5-9]</sup>。然而,内源性ADMA在糖尿病病程不同时期中的变化规律如何尚未见文献报道。本实验采用链脲佐菌素诱导致2、4、8周的糖尿病大鼠模型,研究糖尿病病程长短对血清内源性NOS抑制物含量的影响及其与代谢控制的关系。

## 1 材料和方法

### 1.1 药品和试剂

苯肾上腺素(phenylephrine, PE)、乙酰胆碱(aceetylcholine, ACh)、硝普钠、ADMA和STZ购自Sigma公司;硫代巴比妥酸购自Fluka公司;血糖测试盒为保定长城临床试剂公司产品,糖化血清蛋白(glycosylated serum protein, GSP)测试盒从南京建成生物工程研究所购买,肌酐测试盒为北京中生生物工程高技术公司产品。

### 1.2 糖尿病动物模型制备

取体重为200~230 g的雄性SD大鼠,随机分为正常对照和糖尿病两大组,每一大组又随机分为喂养2、4和8周的3小组。在禁食12 h后,糖尿病大鼠的动物一次性腹腔注射STZ(用pH为4.2的0.1 mol/L柠檬酸钠-柠檬酸缓冲液在冰浴中新鲜配制含100 g/L的STZ溶液)60 mg/kg;对照组大鼠腹腔注射等容积的柠檬酸缓冲液。在注射STZ后第三天用尿糖试纸测尿糖,凡尿糖为3+~4+的大鼠取尾静脉血测血糖,随机血糖>16 mmol/L为糖尿病模型成立。所有的大鼠均在自由饮水和进食的条件下分笼饲养。

### 1.3 离体血管内皮依赖性舒张反应检测

在第2、4和第8周末,分别将相应时程组的大

鼠用巴比妥钠(30 mg/kg, i. p.)麻醉后行颈动脉插管取血作生化指标测定;然后迅速开胸、摘取胸主动脉置冷Krebs-Henseleit缓冲液中,并充以95% O<sub>2</sub>和5% CO<sub>2</sub>的混合气体。小心剔除血管周围结缔组织及脂肪组织,避免损伤血管内皮。截取3 mm的血管环,将其悬挂于两个不锈钢挂钩上,一端固定于浴槽,另一端连接张力换能器,并记录血管张力变化。血管环置于盛有5 mL Krebs-Henseleit缓冲液的器官浴槽中,持续充以95% O<sub>2</sub>和5% CO<sub>2</sub>的混合气于37℃恒温,每隔15 min更换浴槽中的缓冲液一次。实验时血管环加静息张力2 g,平衡60 min。先用60 mmol/L KCl使血管环平滑肌去极化,重复此过程以至血管环收缩达坪值;冲洗后重新平衡血管环,再用1 μmol/L苯肾上腺素预收缩血管,待张力上升并稳定后,加入0.03~3 μmol/L累积浓度的乙酰胆碱舒张血管。实验结束前,检测血管环对10 μmol/L硝普钠诱导的内皮非依赖性舒张反应,并计算各种浓度乙酰胆碱和10 μmol/L硝普钠诱导的血管舒张百分比。

### 1.4 血清生物化学指标测定

为了评价不同病程的糖尿病大鼠血中内源性NOS抑制物ADMA的升高与代谢控制的关系,检测血糖、糖基化血清蛋白和脂质过氧化产物丙二醛等反映代谢控制的指标;为了确定糖尿病大鼠血中内源性ADMA的升高是否是由于肾脏的清除降低所致,测定血肌酐水平以反映肾功能。血浆葡萄糖水平测定在取血后1 h内完成,用血糖测试盒按葡萄糖氧化酶法检测。其它血标本待血液凝固后,于4℃下3 000 r/min离心15 min,分离血清,-70℃保存。取血清1 mL,加入5-磺基水杨酸20 mg沉淀蛋白,离心后取上清用高效液相色谱方法测定血清ADMA含量;用糖化血清蛋白测试盒按果糖胺方法测定血清GSP浓度;按硫代巴比妥酸方法检测血清中脂质过氧化产物丙二醛(malondialdehyde, MDA)的含量;用肌酐测试盒检测各实验组大鼠的血肌酐水平。

### 1.5 统计学分析

数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,同一时程的糖尿病组和正常对照组之间的比较采用Student *t*检验,三个时程组之间的比较采用ANOVA和Turkey's *t*检验,*P*<0.05为差异有统计学意义。

## 2 结果

## 2.1 不同病程的糖尿病大鼠血中二甲基精氨酸和L-精氨酸含量

2周时糖尿病大鼠血中内源性 NOS 抑制物 ADMA 的含量明显高于正常对照组大鼠,一直持续到4周和8周仍居高不降(所有  $P < 0.01$ );而血中 NOS 底物 L-精氨酸的浓度在三个时程的糖尿病大鼠和

正常对照组大鼠之间均无明显差异(所有  $P > 0.05$ );因此,糖尿病大鼠在2、4和8周时血中 L-精氨酸与 ADMA 的比值均明显低于同期的正常对照组(所有  $P < 0.01$ );但糖尿病大鼠血中 L-精氨酸和 ADMA 以及 L-精氨酸与 ADMA 比值在三个时程之间无明显变化( $P > 0.05$ ;表1, Table 1)。

表1. 不同病程的糖尿病大鼠和正常对照大鼠血清 L-精氨酸、二甲基精氨酸浓度和 L-精氨酸与二甲基精氨酸比值

Table 1. The serum concentrations of NG, NG'-asymmetric dimethylarginine (ADMA), L-arginine and the ratio of L-arginine and ADMA in streptozotocin-induced diabetic rats with different duration and their age matched control rats ( $\bar{x} \pm s$ )

糖尿病病程	L-精氨酸		ADMA		L-精氨酸/ADMA	
	对照组	DM 组	对照组	DM 组	对照组	DM 组
2周	310 ± 50	238 ± 27	1.04 ± 0.46	3.71 ± 0.44 <sup>b</sup>	321 ± 84	64 ± 7 <sup>b</sup>
4周	357 ± 39	372 ± 104	0.95 ± 0.13	3.54 ± 1.70 <sup>b</sup>	378 ± 23	126 ± 64 <sup>b</sup>
8周	315 ± 30	330 ± 55	1.03 ± 0.20	3.21 ± 1.13 <sup>b</sup>	314 ± 53	116 ± 49 <sup>b</sup>

b:  $P < 0.01$ , 与对照组比较。

## 2.2 不同病程时糖尿病大鼠的代谢控制

本研究发现,糖尿病大鼠在2~8周时血中内源性 NOS 抑制物 ADMA 的升高始终与代谢控制降低相伴随,表现为2~8周的糖尿病大鼠血糖、糖基化血清蛋白水平和脂质过氧化产物丙二醛的含量均明显高于同期的正常对照组大鼠,而反映代谢控制的这些指标在2、4、8周的糖尿病大鼠之间并无明显区

别;由此可见,2~8周糖尿病大鼠血中内源性 NOS 抑制物 ADMA 浓度的变化与反映代谢控制指标的变化一致。该结果提示糖尿病大鼠内源性 ADMA 升高与代谢控制有关。但反映肾功能的血肌酐水平在三个时程的糖尿病大鼠和正常对照组大鼠之间亦无显著差异(表2, Table 2)。

表2. 不同病程的糖尿病大鼠和正常对照大鼠血浆葡萄糖、血清糖基化血清蛋白、丙二醛和肌酐浓度

Table 2. The concentrations of plasma glucose, serum glycosylated serum protein (GSP), malondialdehyde (MDA) and creatinine (Cr) in streptozotocin-induced diabetic rats with different duration and their age matched control rats ( $\bar{x} \pm s$ )

糖尿病病程	葡萄糖		GSP		丙二醛(MDA)		肌酐(Cr)	
	对照组	DM 组	对照组	DM 组	对照组	DM 组	对照组	DM 组
2周	5.3 ± 0.9	23 ± 4 <sup>b</sup>	1.64 ± 0.34	2.57 ± 0.51 <sup>b</sup>	1.13 ± 0.29	4.23 ± 1.46 <sup>b</sup>	103 ± 48	146 ± 39
4周	5.3 ± 0.7	24 ± 4 <sup>b</sup>	1.74 ± 0.10	2.93 ± 1.03 <sup>a</sup>	1.37 ± 0.40	3.21 ± 1.04 <sup>b</sup>	140 ± 34	116 ± 72
8周	5.7 ± 0.8	23 ± 4 <sup>b</sup>	1.56 ± 0.37	2.56 ± 0.46 <sup>b</sup>	1.53 ± 0.49	3.24 ± 0.54 <sup>b</sup>	111 ± 67	132 ± 53

a:  $P < 0.05$ , b:  $P < 0.01$ , 与对照组比较。

## 2.3 不同病程时糖尿病大鼠离体胸主动脉的舒张反应

病程为2、4和8周的糖尿病大鼠离体胸主动脉环对1 μmol/L 苯肾上腺素均产生相似的收缩反应—并与喂养相同时期的正常对照组大鼠无明显区别。当收缩达坪值后,加入累积浓度的乙酰胆碱(0.03~3 μmol/L)可诱导喂养2、4和8周的正常对照组大鼠离体胸主动脉环产生内皮依赖性和浓度依赖性舒张反应,并在三个时程组之间无显著差异。糖尿病大鼠离体胸主动脉对乙酰胆碱诱导的内皮依赖性舒张

反应则明显降低,在2周时主要表现为对低浓度乙酰胆碱(0.03~0.1 μmol/L)的反应性较正常对照组明显降低,而对较高浓度的乙酰胆碱(0.3~3 μmol/L)的舒张反应与正常对照组相比无明显区别(图1A, Figure 1A);在4周和8周时,糖尿病大鼠离体胸主动脉环对较低浓度和较高浓度的乙酰胆碱的舒张反应均较同期的正常对照组明显降低,但在4周和8周的两组糖尿病大鼠之间却无显著差异(图1B和C, Figure 1B and 1C)。相反,离体胸主动脉环对10 μmol/L 硝普钠诱导的内皮非依赖性舒张反应在糖尿

病 2、4 和 8 周三组之间及其与同期正常对照组之间 均无明显区别。

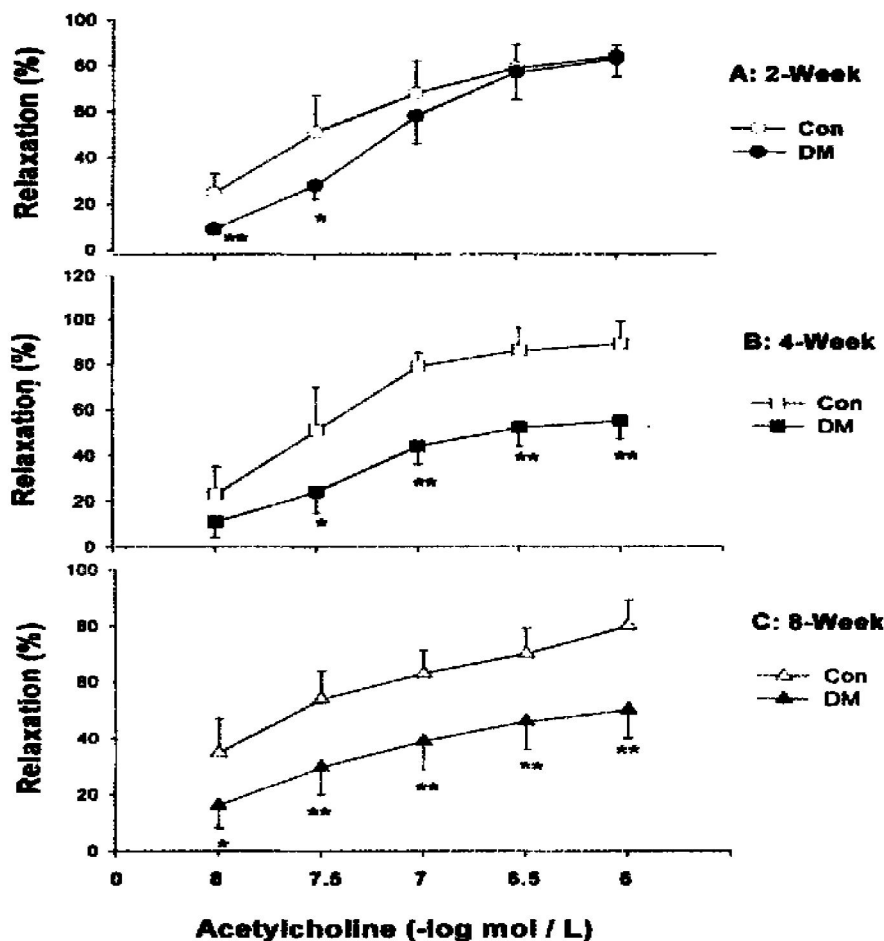


图 1. 不同病程的糖尿病大鼠和正常对照大鼠胸主动脉环的内皮依赖性舒张 数据用  $\bar{x} \pm s$  表示, 每组样本数为 5~6 个。糖尿病组与正常对照组比较, \* :  $P < 0.05$ , \*\* :  $P < 0.01$ 。

Figure 1. The endothelium-dependent relaxation of thoracic aortic rings from diabetic rats with different duration and their age-matched rats Data are expressed as  $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 5 \sim 6$ . \* :  $P < 0.05$ , \*\* :  $P < 0.01$ , compared with control group.

### 3 讨论

自从胰岛素应用于临床以来, 糖尿病因急性并发症致死者明显减少, 糖尿病的慢性并发症如血管并发症已成为糖尿病患者死亡的重要原因。越来越多的研究表明, 血管内皮功能不全是糖尿病多种血管并发症的共同病理基础, 内源性 NOS 抑制物 ADMA 升高与糖尿病血管内皮功能不全密切相关。本实验进一步证实了我们以前的研究发现, 链脲佐菌素诱导导致糖尿病大鼠血清 NOS 抑制物浓度明显升高, 并伴有血管内皮依赖性舒张功能的损害<sup>[5]</sup>。Masuda 等在四氧嘧啶诱导的糖尿病兔实验中也观察到与此类似的结果。他们发现糖尿病兔的颈动脉内皮细胞中 ADMA 的含量显著高于正常对照兔, 并伴有明显的血管内膜增生<sup>[6,7]</sup>。最近我们和 Abbasi 等相继报道, 2 型糖尿病病人血中 NOS 抑制物 ADMA 明显升高, 并与其血管内皮依赖性舒张功能不全和糖

尿病大血管病变有关<sup>[8-10]</sup>。这些研究都有力地说明内源性 NOS 抑制物 ADMA 的升高是引起糖尿病血管功能和形态损害的重要因素。

糖尿病是一种病程持续时间较长的慢性疾病, 恰当的防治可延缓或减少血管并发症的发生。虽然研究证明内源性 NOS 抑制物 ADMA 升高与糖尿病血管并发症有关, 但内源性 NOS 抑制物 ADMA 在糖尿病病程中的变化规律到目前为止尚未见文献报道。本实验采用链脲佐菌素诱导不同病程的糖尿病大鼠模型率先研究发现, 当糖尿病病程为 2 周时, 血中内源性 NOS 抑制物 ADMA 开始升高, 并持续到 4~8 周仍居高不下, 其升高的程度与糖尿病病程长短无关。我们在 2 型糖尿病病人的研究中也观察到类似结果, 我们发现糖尿病病人血中 ADMA 浓度明显高于健康正常人, 但在病程 < 1 年、病程为 1~5 年、5~10 年、10~20 年的四组糖尿病病人之间并无

显著差异<sup>[8]</sup>。这些研究表明,糖尿病病程的长短对内源性 ADMA 升高程度无明显影响。

糖尿病是以血糖升高为基本改变的代谢紊乱性疾病。在本实验中,我们评价了糖尿病病程中内源性 NOS 抑制物 ADMA 的升高与代谢控制的关系。研究发现,2~8 周糖尿病大鼠血中内源性 NOS 抑制物 ADMA 的升高始终与代谢控制降低相伴随,如血糖、糖基化血清蛋白和血中脂质过氧化产物丙二醛等反映代谢控制的指标都明显高于正常对照组。更有趣的是我们最近在另一个实验中研究发现,给糖尿病大鼠每天皮下注射胰岛素[20 U/(kg·d), b. i. d.]治疗二月,使代谢控制恢复正常后,血中内源性 NOS 抑制物 ADMA 的浓度降至正常水平<sup>[9]</sup>。Asagami 等<sup>[12]</sup>在 2 型糖尿病病人观察到用二甲双胍治疗三月使代谢控制改善后,血浆内源性 NOS 抑制物 ADMA 浓度明显降低。这些研究提示,在糖尿病的不同病程中,血浆内源性 NOS 抑制物 ADMA 升高与代谢控制密切相关。

较早的研究发现,内源性 ADMA 可经肾脏排泄,慢性肾功能衰竭病人血中 ADMA 浓度升高<sup>[13]</sup>。众所周知,糖尿病易并发肾脏病变。然而,肾脏对 ADMA 清除降低可能不是糖尿病时内源性 ADMA 升高的主要原因。因为本研究检测大鼠的血肌酐水平来反映其肾功能状况,结果发现三个病程的糖尿病大鼠血肌酐水平与同期的正常对照组大鼠并无明显区别。国外学者最近报道了更有说服力的证据,他们发现原发性肾病病人血中 ADMA 浓度升高的程度与肾功能损害程度无关<sup>[14]</sup>;血液透析也不能长期清除慢性肾功能衰竭病人血中升高的 ADMA,甚至在肾移植后,肾功能恢复正常,但内源性 NOS 抑制物 ADMA 仍然升高<sup>[15]</sup>。

总之,本研究首次揭示链脲佐菌素诱导不同病程的糖尿病大鼠血中内源性 NOS 抑制物 ADMA 含量的变化,发现糖尿病的病程长短对血中内源性 NOS 抑制物 ADMA 浓度升高的程度无明显影响,而糖尿病的代谢控制与内源性 NOS 抑制物 ADMA 升

高有关;并进一步证明内源性 NOS 抑制物 ADMA 的升高是导致糖尿病血管内皮功能不全的重要原因,为临床糖尿病血管并发症的防治提供新的启示。

#### [参考文献]

- [1] Yu XJ, Li YJ, Xiong Y. Increase of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in serum of high cholesterol fed rabbits. *Life Sci*, 1994, **54** (12): 753-758
- [2] Xiong Y, Li YJ, Yu XJ, Liu GZ, Li NS. Endogenous inhibitors of nitric oxide synthesis and lipid peroxidation in hyperlipidemic rabbits. *Acta Pharmacol Sin*, 1996, **17** (2): 149-152
- [3] Böger RH, Böger SM, Szuba A, Tsao PS, Chan JR, Tangphao O, et al. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a novel risk factor for endothelial dysfunction its role in hypercholesterolemia. *Circulation*, 1998, **98** (18): 1842-847
- [4] Surdacki A, Nowicki M, Sandmann J, Tsikas D, Böger RH, Böger SM, et al. Reduced urinary excretion of nitric oxide metabolites and increased plasma levels of asymmetric dimethylarginine in men with essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1999, **33** (4): 652-658
- [5] Xiong Y, Lu R, Li YJ, Deng HW. Elevation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthase in diabetic rat serum. *Acta Pharmacol Sin*, 1997, **18** (6): 511-514
- [6] Masuda H, Goto M, Tamaoki S, Azuma H. Accelerated intimal hyperplasia and increased endogenous inhibitors for NO synthesis in rabbits with alloxan induced hyperglycaemia. *Br J Pharmacol*, 1999, **126** (1): 211-218
- [7] 徐济良, 何敏, 钱东生, 顾锦华. 2 型糖尿病大鼠不同病程期血管内皮依赖性舒张与内皮素相关. *中国动脉硬化杂志*, 2002, **10** (4): 304-306
- [8] 熊燕, 雷闽湘, 谢妮, 付云峰, 付四海. 糖尿病患者血中内源性一氧化氮合酶抑制物含量的变化. *中国糖尿病杂志*, 2002, **10** (1): 60-61
- [9] Abbasi F, Asagami T, Cooke JP, Lamendola C, McLaughlin T, Reaven GM, et al. Plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine are increased in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol*, 2001, **88** (10): 1201-203
- [10] 李玉光, 盛小刚, 宋卉, 张元春, 仇焯. 糖尿病兔动脉损伤后内膜增生的机制. *中国动脉硬化杂志*, 2000, **8** (3): 226-228
- [11] 熊燕, 苑利伟, 付四海, 付云峰. 糖尿病大鼠内源性 ADMA 升高与代谢控制的关系. *中国药理学通报*, 2003, **19** (2): 481-414
- [12] Asagami T, Abbasi F, Stuelinger M, Lamendola C, McLaughlin T, Cooke JP, et al. Metformin treatment lowers asymmetric dimethylarginine concentrations in patients with type 2 diabetes. *Metabolism*, 2002, **51** (7): 843-846
- [13] Vallance P, Leone A, Calver A, Collier J, Moncada S. Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. *Lancet*, 1992, **339** (8793): 572-575
- [14] Kielstein JT, Böger RH, Böger SM, Forlich JC, Haller H, Ritz E, et al. Marked increase of asymmetric dimethylarginine in patients with incipient primary chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol*, 2002, **13** (1): 170-176
- [15] Fleck C, Janz A, Schweitzer F, Karge E, Schwertfeger M, Stein G. Serum concentrations of asymmetric (ADMA) and symmetric (SDMA) dimethylarginine in renal failure patients. *Kidney Int*, 2001, **78** (Suppl): S14-18

(此文编辑 胡必利)