

• 实验研究 •

[文章编号] 1007-3949(2008)16-12-0948-05

丹参多酚酸盐对高糖诱导的人脐静脉内皮细胞损伤的保护作用

何胜虎, 燕建锋, 袁彬, 严凤娣, 张晶, 陈述

(江苏省苏北人民医院心内科, 江苏省扬州市 225001)

[关键词] 内科学; 高糖; 人脐静脉内皮细胞; 丹参多酚酸盐; 抗氧化; 内皮素 1

[摘要] 目的 探讨丹参多酚酸盐对体外高糖诱导人脐静脉内皮细胞损伤的保护作用及机制。方法 将人脐静脉内皮细胞株分别培养在含 5.5 mmol/L 葡萄糖(正常对照组)、30 mmol/L 葡萄糖(高糖损伤组)、30 mmol/L 葡萄糖 ± 50 mg/L 丹参多酚酸盐(低剂量丹参多酚酸盐组)和 30 mmol/L 葡萄糖 ± 100 mg/L 丹参多酚酸盐(中剂量丹参多酚酸盐组)、30 mmol/L 葡萄糖 + 200 mg/L 丹参多酚酸盐(高剂量丹参多酚酸盐组)的培养基中培养 48 h 倒置相差显微镜观察细胞形态,并分别进行细胞活力、细胞培养上清液丙二醛含量、谷胱甘肽-过氧化物酶活力、一氧化氮和内皮素 1 分泌量的测定。结果 高糖损伤组及低、中、高剂量丹参多酚酸盐组的细胞活力、丙二醛含量、谷胱甘肽-过氧化物酶活力、一氧化氮及内皮素 1 的分泌量与正常对照组比差异均有统计学意义($P < 0.01$);低、中、高剂量丹参多酚酸盐组的细胞活力、丙二醛含量、谷胱甘肽-过氧化物酶活力、一氧化氮及内皮素 1 的分泌量与高糖损伤组比差异均有统计学意义($P < 0.01$)。结论 丹参多酚酸盐对体外高糖诱导的内皮细胞损伤具有保护作用,其作用机制可能通过保护细胞线粒体、清除活性氧、提高内皮细胞抗氧化酶体系的活力和抑制内皮素 1 的分泌而实现的。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Protective Effect of Salvianolate on Human Umbilical Vein Endothelial Cells Induced by High Glucose

HE Sheng-Hu, YAN Jian-Feng, YUAN Bin, YAN Feng-Di, ZHANG Jing and CHEN Shu

(Department of Cardiology, Subei People's Hospital of Jiangsu Province, Yangzhou 225001, China)

[KEY WORDS] High Glucose, Human Umbilical Vein Endothelial Cells, Salvianolate, Antioxidation, Endothelin-1

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the protective effect of Salvianolate on the injury of human umbilical vein endothelial cells (HUVEC) induced by high glucose in vitro and to explore its underlying mechanism. **Method** HUVEC were respectively cultured with 5.5 mmol/L glucose (Glu) (control group), 30 mmol/L Glu (high glucose injury group), 30 mmol/L Glu + 50 mg/L Salvianolate (low dose Salvianolate group), 30 mmol/L Glu + 100 mg/L Salvianolate (medium dose Salvianolate group), 30 mmol/L Glu + 200 mg/L Salvianolate (high dose Salvianolate group) for 48 h. The morphology of cell was observed by inverted phase contrast microscope, and the cell viability as well as the activity of glutathione peroxidase (GSH-Px), malondialdehyde (MDA) content, the secretory content of nitric oxide (NO) and endothelin-1 (ET-1), in supernatant were measured. **Results** In high glucose injury group, low dose Salvianolate group, medium dose Salvianolate group and high dose Salvianolate group, the cell viability, activity of GSH-Px and MDA content, secrete of ET-1 and NO were significantly different compared with those in control group ($P < 0.01$); In low dose Salvianolate group, medium dose Salvianolate group and high dose Salvianolate group, the cell viability, activity of GSH-Px and MDA content, secrete of ET-1 and NO were significantly different compared with those in high glucose injury group ($P < 0.01$). **Conclusion** The Salvianolate can protect HUVEC induced by high glucose in vitro and the mechanism may be associated with scavenging reactive oxygen radicals, reducing lipid peroxidation, and increasing the activities of intracellular antioxidant, inhibiting the secrete of ET-1.

研究证明,高糖是导致血管内皮功能障碍的主要因素之一,血管内皮细胞功能障碍不但是动脉粥样硬化致心血管疾病的主要原因,亦是糖尿病血管

并发症的始动环节^[1,2]。伴有糖尿病的冠心病患者比不伴有糖尿病者冠状动脉疾病发病率更高,且预后差,病死率高^[3]。丹参多酚酸盐是中药丹参的水溶性有效活性部位,临床上主要用于冠心病的治疗,其主要成分丹参乙酸镁的含量超过 80%,具有很强的抗氧化和清除自由基作用,从而发挥对血管

[收稿日期] 2008-09-02

[修回日期] 2008-12-02

[作者简介] 何胜虎,主任医师,硕士研究生导师,研究方向为冠心病的基础研究及介入治疗,Email为 sbhs@medmail.com.cn; 燕建锋,硕士研究生。严凤娣,硕士,主治医师。

内皮细胞的保护作用^[4],但其对糖尿病患者的血管内皮细胞功能影响如何,相关报道较少。本实验采用体外高糖诱导人脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cells HUVEC)损伤,建立 HUVEC 高糖损伤模型,观察丹参多酚酸盐对高糖损伤的 HUVEC 的保护作用,并探讨其可能的机制。

1 材料与方法

1.1 主要仪器与试剂

丹参多酚酸盐(上海绿谷制药有限公司,产品批号 070802);HUVEC(武汉大学培养物保存中心);低糖型 DMEM 培养基(葡萄糖终浓度 5.5 mmol/L)(美国 GIBCO 公司);小牛血清(杭州四季青生物材料工程研究所);噻唑蓝(MTT, Sigma 公司);二甲基亚砜(DMSO,上海生工生物工程有限公司);丙二醛、一氧化氮(nitric oxide NO)和谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase GSH-Px)检测试剂盒(南京建成生物工程研究所);人内皮素 1 定量酶联检测试剂盒(上海森雄科技实业有限公司);CO₂ 恒温培养箱(Heraeus 公司);倒置相差显微镜(德国 Olympus 公司);酶联免疫检测仪(芬兰雷勃公司);752 型紫外光栅分光光度计(上海精密科学仪器有限公司)。

1.2 细胞培养和实验分组

将冻存的 HUVEC 复苏后,用含 10% 小牛血清的低糖型 DMEM 培养基培养,同时加入 100 U/L 链霉素(华北制药股份有限公司)和 100 U/L 青霉素(华北制药股份有限公司),在 37℃、5% CO₂ 培养箱中培养。当细胞生长汇合成单层,用 0.25% 的胰蛋白酶加等量 0.2% EDTA(无锡医药采购站)消化收集细胞,均匀接种于 24 孔或 96 孔的培养板中。在每次实验中,待细胞汇合前用无血清的低糖型 DMEM 培养基培养进行同步化处理,在换用条件培养基前,用台盼蓝染色,判断细胞活性,保证实验所用细胞中的活细胞数占细胞总数的 97% 以上,再换用含 10% 小牛血清的不同浓度葡萄糖的 DMEM 条件培养基培养细胞,每 24 h 换液一次,培养 48 h 后终止培养,遂进行相关指标的检测。丹参多酚酸盐用 DMSO 助溶,用含血清培养液配置成终浓度为 1 g/L 的贮存液,稀释成相应浓度用于实验(其中 DMSO 的终浓度不超过 0.5%)。实验分为正常对照组(葡萄糖终浓度为 5.5 mmol/L)、高糖损伤组(结合相关研究^[5]选用 30 mmol/L 为高糖损伤浓度,葡萄糖的终浓度为 30 mmol/L)、低剂量丹参多酚酸盐组

(50 mg/L 丹参多酚酸盐 + 30 mmol/L 葡萄糖)、中剂量丹参多酚酸盐组(100 mg/L 丹参多酚酸盐 + 30 mmol/L 葡萄糖)和高剂量丹参多酚酸盐组(200 mg/L 丹参多酚酸盐 + 30 mmol/L 葡萄糖)。

1.3 MTT 法测定细胞活力

细胞以 1×10^4 /孔接种于 96 孔板,分组及处理方法同上。细胞终止培养后,加入 5 g/L MTT 20 μ L/孔,孵育 4 h 后吸出上清,加入 DMSO 200 μ L/孔,轻轻振荡 10 min,待蓝紫色结晶完全溶解后,用酶联免疫检测仪 490 nm 波长处测定各孔吸光度值(A_{490})。

1.4 丙二醛含量的测定

采用硫代巴比妥酸法测定丙二醛含量,操作步骤按照丙二醛检测试剂盒的说明进行。细胞以 1×10^5 /孔接种于 24 孔板,分组及处理方法同上。终止培养后收集各组上清液 100 μ L,利用 752 型紫外光栅分光光度计于 532 nm 波长处测定其吸光度值,计算各组丙二醛的含量。

1.5 细胞谷胱甘肽过氧化物酶活力的测定

采用二硫对二硝基苯甲酸(DTNB)直接显色法测定,操作步骤按照 GSH-Px 检测试剂盒的说明进行。细胞以 1×10^5 /孔接种于 24 孔板,分组及处理方法同上。细胞终止培养后收集各组上清液 100 μ L,于 412 nm 波长处测定其吸光度值,计算各组 GSH-Px 活力。

1.6 一氧化氮分泌量的测定

采用硝酸还原酶法检测,操作步骤按照 NO 试剂盒的说明进行。细胞以 2×10^4 /孔接种于 24 孔板,分组及处理方法同上。终止培养后收集各组上清液 100 μ L,于 550 nm 波长处测定其吸光度值,计算各组 NO 分泌量。

1.7 内皮素 1 分泌量的测定

采用双抗夹心 ELISA 法测定,操作步骤按照内皮素 1 试剂盒的说明进行。细胞以 2×10^4 /孔接种于 24 孔板,分组及处理方法同上。终止培养后收集各组上清液 100 μ L,于 492 nm 波长处测定其吸光度值,根据吸光度值计算出各组内皮素 1 的分泌量。

1.8 统计学方法

数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间两两比较采用 *t* 检验。

2 结果

2.1 丹参多酚酸盐对高糖诱导的人脐静脉内皮细胞形态的影响

预实验发现丹参多酚酸盐浓度在 50~200 mg/

L范围内,细胞生长状态良好,形态正常,表明对细胞没有毒性作用,因此选择此药物浓度范围进行实验。倒置相差显微镜下,正常对照组细胞生长状态良好,呈多角形或短梭形,贴壁较牢,细胞间连接紧密,边界清楚,呈单层“铺路石”样排列;高糖损伤组

细胞肿胀、圆缩,胞体变小,细胞间隙增宽,边界模糊;丹参多酚酸盐各剂量组细胞形态接近正常,圆缩细胞与高糖损伤组比减少,且随着丹参多酚酸盐浓度的增加,圆缩细胞逐渐减少,细胞间连接增加,边界变得清楚(图 1)。

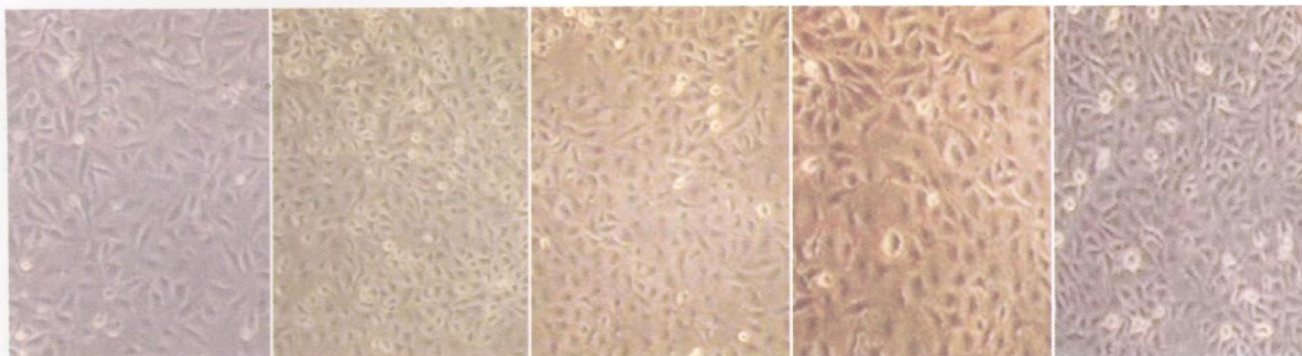


图 1 丹参多酚酸盐对高糖的人脐静脉内皮细胞形态的影响

从左到右分别为正常对照组、高糖损伤组和低、中、高剂量丹参多酚酸盐组。

2.2 丹参多酚酸盐对高糖诱导的人脐静脉内皮细胞活力的影响

MTT结果表明各组 A_{490} 间差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。高糖损伤组细胞活力 (A_{490}) 明显低于正常对照组;丹参多酚酸盐各剂量组细胞活力比高糖损伤组明显升高 ($P < 0.01$),但仍低于正常对照组 ($P < 0.01$),随着丹参多酚酸盐浓度的增高,细胞活力也增高 ($P < 0.01$,表 1)。

2.3 丹参多酚酸盐对高糖诱导的人脐静脉内皮细胞丙二醛含量的影响

高糖损伤组丙二醛含量明显高于正常对照组 ($P < 0.01$);丹参多酚酸盐各剂量组的丙二醛含量明显低于高糖损伤组但仍高于正常对照组 ($P < 0.05$ 或 0.01),随着丹参多酚酸盐浓度的增高,丙二醛含量逐渐下降 ($P < 0.05$,表 2)。

2.4 丹参多酚酸盐对高糖诱导的人脐静脉内皮细胞谷胱甘肽-过氧化物酶活力的影响

高糖损伤组 GSH-Px活力明显低于正常对照组 ($P < 0.01$);丹参多酚酸盐各剂量组的 GSH-Px活力明显高于高糖损伤组 ($P < 0.05$ 或 0.01)但仍低于正常对照组 ($P < 0.01$),随着丹参多酚酸盐浓度的增高, GSH-Px活力逐渐增加 ($P < 0.05$,表 2)。

2.5 丹参多酚酸盐对高糖诱导的人脐静脉内皮细胞一氧化氮分泌量的影响

高糖损伤组 NO分泌量明显高于正常对照组 ($P < 0.01$);丹参多酚酸盐各剂量组的 NO分泌量较高糖损伤组有所下降但仍高于正常对照组 (P 均 $<$

0.01),且随着丹参多酚酸盐浓度的增高, NO分泌量逐渐下降 ($P < 0.01$,表 3)。

表 1 丹参多酚酸盐对高糖诱导的人脐静脉内皮细胞活力的影响

分 组	重复实验次数	A_{490}
正常对照组	10	0.973 ± 0.066
高糖损伤组	10	0.595 ± 0.029^a
低剂量丹参多酚酸盐组	10	0.702 ± 0.042^{ab}
中剂量丹参多酚酸盐组	10	0.731 ± 0.043^{ab}
高剂量丹参多酚酸盐组	10	0.842 ± 0.054^{ab}

a为 $P < 0.01$,与正常对照组比; b为 $P < 0.01$,与高糖损伤组比。

表 2 丹参多酚酸盐对高糖诱导的人脐静脉内皮细胞丙二醛含量和谷胱甘肽-过氧化物酶活力的影响

分 组	重复实验次数	丙二醛含量 ($\mu\text{mol/L}$)	GSH-Px活力 (KU/L)
正常对照组	4	1.07 ± 0.13	83.00 ± 7.80
高糖损伤组	4	2.22 ± 0.21^b	61.02 ± 6.04^b
低剂量丹参多酚酸盐组	4	1.97 ± 0.07^{bc}	69.84 ± 3.35^{bc}
中剂量丹参多酚酸盐组	4	1.65 ± 0.10^{bd}	71.41 ± 4.43^{bd}
高剂量丹参多酚酸盐组	4	1.37 ± 0.07^{ad}	76.98 ± 4.06^{bd}

a为 $P < 0.05$, b为 $P < 0.01$,与正常对照组比较; c为 $P < 0.05$, d为 $P < 0.01$,与高糖损伤组比较。

2.6 丹参多酚酸盐对高糖诱导的人脐静脉内皮细胞内皮素-1分泌量的影响

高糖损伤组内皮素-1分泌量明显高于正常对照组 ($P < 0.01$);丹参多酚酸盐各剂量组的内皮素-1分泌量较高糖损伤组有所下降但仍高于正常对照组

($P < 0.05$ 或 0.01), 且随着丹参多酚酸盐浓度的增高, 内皮素 1 分泌量逐渐下降 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$, 表 3)。

表 3 丹参多酚酸盐对高糖诱导的人脐静脉内皮细胞一氧化氮和内皮素 1 分泌量的影响

组别	重复实验次数	NO ($\mu\text{mol/L}$)	内皮素 1 (ng/L)
正常对照组	4	64.01 \pm 7.10	43.18 \pm 5.32
高糖损伤组	4	88.29 \pm 6.30 ^b	63.00 \pm 6.96 ^b
低剂量丹参多酚酸盐组	4	80.71 \pm 5.22 ^{bd}	55.83 \pm 4.19 ^{bc}
中剂量丹参多酚酸盐组	4	73.80 \pm 5.60 ^{bd}	52.96 \pm 5.12 ^{bd}
高剂量丹参多酚酸盐组	4	71.77 \pm 5.08 ^{bd}	48.92 \pm 4.76 ^{ad}

a 为 $P < 0.05$ b 为 $P < 0.01$, 与正常对照组比较; c 为 $P < 0.05$ d 为 $P < 0.01$, 与高糖损伤组比较。

3 讨论

有研究表明, 合并有糖尿病的冠心病和 (或) 高血压病患者与不伴有糖尿病者比, 冠状动脉疾病的发病率、致残率和病死率更高, 原因在于其存在着共同的病理生理基础——血管内皮功能损伤^[6]。目前有研究认为在糖尿病发生之前就存在着一连串的心血管危险因素^[7], 这也越来越支持“共同土壤”假说: 糖尿病和心血管疾病都存在着同一种由基因和环境决定的先天体质, 而将糖尿病与心血管疾病相联系起来的内皮功能障碍机制^[8]。因此采取多种措施保护内皮功能可能将成为今后治疗冠心病和糖尿病的重要目标和途径之一。

MTT 比色试验是一种检测细胞存活和增殖的方法, 可间接反映活细胞数量。文献 [9, 10] 报道, 血管内皮细胞在高糖环境中细胞增殖受到抑制, 增殖指数下降。本研究结果表明, 高糖损伤组细胞活力较正常对照组明显降低, 经不同浓度丹参多酚酸盐干预后, 细胞活力均较高糖损伤组明显改善, 提示丹参多酚酸盐可维持或增加高糖损伤 HUVEC 的活力, 拮抗高糖引起的 HUVEC 损伤。

丙二醛是机体产生氧自由基、引发脂质过氧化而形成的脂质过氧化物, 可间接反映细胞损伤程度, 而超氧化物歧化酶和 GSH-Px 的活力反应机体清除氧自由基的能力。张彤等^[11]研究发现, 短期 (36 h 内) 高糖刺激细胞可导致细胞产生氧化应激, 造成自由基增多, 抗氧化能力下降, 表现为丙二醛含量上升而 GSH-Px 活力下降。本研究结果发现, 高糖刺激 HUVEC 48 h 后, 细胞上清液中 GSH-Px 活力下降, 丙二醛含量升高, 表明高糖条件下能增强内皮细胞的脂质过氧化, 加重内皮细胞的损伤, 与曾玉

等^[12]的研究结果相符合。而高糖损伤的 HUVEC 经丹参多酚酸盐干预后, 细胞 GSH-Px 活力及丙二醛含量明显改善, 说明丹参多酚酸盐可改善高糖损伤的内皮细胞的功能, 其机制可能是通过清除活性氧自由基、提高内皮细胞抗氧化酶体系的活力来实现的。

在糖尿病患者中 NO 具有“双刃剑”作用, 合成过多或过少对机体都有损伤作用。NO 合成过多对细胞、组织有毒性作用。NO 水平下降不仅使血管舒张功能异常, 而且其抗平滑肌细胞增殖作用及抗血小板凝集作用也减弱, 可加速动脉粥样硬化和促进血管内血栓的形成, 并继发多种病变^[13]。有关糖尿病中 NO 的代谢抑制存在争议, 文献 [14] 报道长时间高糖孵育人冠状动脉内皮细胞可抑制内皮型一氧化氮合酶和 NO 的生成。而近来研究发现高浓度葡萄糖能使内皮细胞一氧化氮合酶活性增强和 NO 生成增加, 但超氧阴离子 (O_2^-) 同时增加, 自由基 O_2^- 可灭活 NO, 使 NO 的生物利用率降低, 失去舒张血管的活性^[15]。本研究结果表明, 高糖损伤组细胞上清液中 NO 和丙二醛的水平较正常对照组增加, 表明高糖可促进内皮细胞 NO 的生成, 但受氧自由基攻击的程度增高, 可能降低了 NO 的生物利用率。而内皮素 1 作为 NO 的拮抗剂, 是由 21 个氨基酸构成的一种强烈而持久的血管收缩肽, 主要由血管内皮细胞合成, 它的稳定表达对维持血管的基础张力至关重要, 其水平升高可使血管痉挛从而促使血栓形成并诱发动脉粥样硬化, 对心脑血管疾病及糖尿病的血管并发症具有重要作用^[16, 17]。正常情况下, NO 和内皮素 1 处于动态平衡状态, 共同维持着血管的舒缩功能。本实验结果发现, 高糖损伤组细胞上清液中内皮素 1 的含量较正常对照组明显增加 ($P < 0.01$), 造成内皮素与 NO 平衡的严重失调, 与王东霞等^[18]的研究结果相符合; 而高糖损伤的 HUVEC 经丹参多酚酸盐干预后, NO 和内皮素 1 的分泌量明显下降, 说明丹参多酚酸盐不仅可拮抗高糖损伤的内皮细胞 NO 过量表达, 减少 NO 的细胞毒性作用, 而且可抑制内皮素 1 的分泌, 从而改善 NO 与内皮素之间的动态平衡, 减少心血管事件及糖尿病血管并发症的发生和发展。

本研究提示体外培养的 HUVEC 在高糖条件下可使脂质过氧化作用增强, 丙二醛含量增加, GSH-Px 活力下降, NO 和内皮素 1 分泌增加, 共同导致内皮功能障碍。而丹参多酚酸盐可拮抗高糖引起的血管内皮细胞损伤, 其作用机制可能与清除活性氧、降低脂质过氧化、提高内皮细胞抗氧化酶体系的活力

以及抑制内皮细胞内皮素 1 的分泌等有关, 在冠心病及糖尿病的治疗中具有潜在的临床价值, 尚需进一步研究。

[参考文献]

- [1] Reddy KG, Nair RN, Sheehan HM, et al Evidence that selective endothelial dysfunction may occur in the absence of angiographic or ultrasound atherosclerosis in patients with risk factors for atherosclerosis [J]. *J Am Coll Cardiol* 1994 **23** (10): 833-843
- [2] Stehouwer CD, Schaper NC The pathogenesis of vascular complications of diabetes mellitus one voice or many [J]. *Eur J Clin Invest* 1996 **26**: 535-43
- [3] Vink AI, Vink E Prevention of the complications of diabetes [J]. *Am J Manag Care* 2003 **9** (suppl): S63-84
- [4] 徐杰, 范维琥. 丹参多酚酸盐对人血管内皮细胞迁移的影响 [J]. 中西医结合学报, 2003 **3** (1): 211-214
- [5] 孟东, 陈樱, 刘德敏, 等. 高糖对人脐静脉内皮细胞凋亡 bcl-x 和 eNOS 表达的影响 [J]. 天津医药, 2005 **33** (6): 335-337
- [6] Vink AI, Vink E Prevention of the complications of diabetes [J]. *Am J Manag Care* 2003 **9** (suppl): S63-84
- [7] Hu FB, Stampfer MJ Is type 2 diabetes mellitus a vascular condition [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003 **23** (10): 1715-716
- [8] Skultetyova D, Filipova S, Rieckansky I et al Endothelial dysfunction and the clinical application [J]. *Bratisl Lek Listy* 2003 **104** (1): 40-41
- [9] Graier WF, Grubenthal I, Dittrich P, et al Intracellular mechanism of high D-glucose-induced modulation of vascular cell proliferation [J]. *Eur J Pharmacol* 1995 **294** (1): 221
- [10] Su J, Tian HM, Liu R, et al Inhibitive effects of glucose and free fatty acids on proliferation of human vascular endothelial cells in vitro [J]. *Chin Med J* 2002 **115** (10): 1486
- [11] 张彤, 邓红, 苏宁, 等. 茶多酚对高糖所致人肾小球系膜细胞活性氧产生的影响 [J]. 东南大学学报 (医学版), 2003 **22** (3): 151-154
- [12] 曾玉, 邓红, 王筠, 等. 高糖对人脐静脉内皮细胞 GSH-PX 活力、NOS 及 ICAM-1 表达的影响 [J]. 东南大学学报 (医学版), 2005 **24** (3): 151-155
- [13] Guzik TJ, Korbut R, Adamczekoguzik T Nitric oxide and superoxide in inflammation and immune regulation [J]. *Physiol Pharmacol* 2003 **54** (4): 469-487
- [14] Yao XD, Nosrati DV, Richard Coulson Effects of simulated hyperglycemia, insulin, and glucagon on endothelial nitric oxide synthase expression [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000 **279** (1): E11-E17
- [15] El-Ramessy AB, Behzadian MA, Abou-Mohamed G, et al Experimental diabetes causes break-down of the blood-retina barrier by a mechanism involving tyrosine nitration and increases in expression of vascular endothelial growth factor and urokinase plasminogen activator receptor [J]. *Am J Pathol* 2003 **162** (6): 1995-2004
- [16] 康杰, 卓孝福, 张婉春. 2 型糖尿病患者血浆 NO 和 vWF 水平的变化 [J]. 福建医科大学学报, 2001 **35** (3): 262-263
- [17] Chen Y, McCarron RM, Golech S, et al ET-1 and NO-mediated signal transduction pathway in human brain capillary endothelial cells [J]. *Am J Physiol Cell Physiol* 2003 **284** (2): C243-249
- [18] 王东霞, 王孝铭, 许晶兰. 复方丹参滴丸对人血管内皮细胞功能及形态保护作用的研究 [J]. 中国病理生理杂志, 2006 **22** (5): 933-937

(此文编辑 许雪梅)