

[文章编号] 1007-3949(2009)17-09-0709-05

• 实验研究 •

灵芝多糖对 2 型糖尿病大鼠胸主动脉内皮功能的保护作用

乔进¹, 薛华¹, 孟国梁¹, 吴锋¹, 陈杨¹, 陈惠², 郑惠华², 徐济良¹

(1 南通大学医学院药理学教研室, 江苏省南通市 226001; 2 江苏安惠生物科技有限公司, 江苏省南通市 226006)

[关键词] 灵芝多糖; 内皮依赖性舒张; 糖基化终末产物; 氧化应激; 动脉粥样硬化

[摘要] 目的 研究灵芝多糖在体内对糖尿病大鼠主动脉内皮功能的影响, 并探讨灵芝多糖保护血管内皮的可能机制。方法 SD 大鼠经过 4 周高脂饮食后腹腔注射链脲佐菌素 (30 mg/kg) 造模随机分为正常对照组、模型组、小檗碱组、灵芝多糖低、中及高剂量组 (剂量分别为 200、400 和 800 mg/kg)。16 周给药治疗后, 切取胸主动脉, 制成 3 mm 血管环, 检测乙酰胆碱引起的内皮依赖性舒张反应, 并测定血清中糖基化终末产物含量、过氧化氢酶、谷胱甘肽过氧化物酶、总胆固醇和甘油三酯水平。结果 灵芝多糖中剂量组和高剂量组血糖浓度较糖尿病模型组相比明显下降 ($P < 0.01$)。灵芝多糖高剂量组血清糖基化终末产物、总胆固醇和甘油三酯含量较模型组相比明显下降 ($P < 0.01$), 而血清过氧化氢酶水平和谷胱甘肽过氧化物酶水平则明显上升 ($P < 0.01$)。结论 灵芝多糖对糖尿病大鼠主动脉内皮依赖性舒张反应的损害有明显的保护作用, 其机制可能与抑制血清糖基化终末产物、增强机体内过氧化氢酶和谷胱甘肽过氧化物酶活性和调节血脂障碍有关。

[中图分类号] R96

[文献标识码] A

Protective Effects of Ganoderma Lucidum Polysaccharides on Aorta Pectoralis Endothelial in Type 2 Diabetes Rats in Vivo

QIAO Jin¹, XUE Hua¹, MENG Guo-Ling¹, WU Feng¹, CHEN Yang¹, CHEN Hui², ZHEN Hui-Hua², and XU Ji-Liang¹

(1 Department of Pharmacology, Medical College, Nantong University, Nantong 226001, China; 2 Jiangsu Anhui Biological Technology Co Ltd, Nantong 226006, China)

[KEY WORDS] Ganoderma Lucidum Polysaccharide Endothelium-Dependent Relaxation Advanced Glycation End Products Atherosclerosis

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the effects of ganoderma lucidum polysaccharide on endothelial function of type 2 diabetic rats in vivo and explore the potential mechanisms of ganoderma lucidum polysaccharide on protecting the endodermis of blood vessel. **Methods** SD rats were fed with high fat diet for 4 weeks, then injected STZ (30 mg/kg) to replicate type 2 diabetic rats. The successful diabetic rats model were randomized into normal control group, diabetes group, berberine (30 mg/kg) in the positive control group, ganoderma lucidum polysaccharide of low, middle and high-dose group (Ganoderma lucidum polysaccharide were orally given 200 mg/kg, 400 mg/kg and 800 mg/kg). After 16 weeks' treatment, the thoracic aorta was immediately isolated. Endothelium-dependent relaxation induced by acetylcholine, the activity of catalase (CAT), glutathione peroxidase (GSH-PX), total cholesterol (TC) and triglycerides (TG) in serum were detected. **Results** After treatment the blood glucose concentration of middle-dose group and high-dose group was lower than diabetes group ($P < 0.01$). The advanced glycation end product (AGE) in serum was significantly lower in high-dose group than diabetes group ($P < 0.01$), catalase and glutathione peroxidase in serum was significantly higher in high-dose group than diabetes group ($P < 0.01$), TC and TG in serum was significantly lower in high-dose group than diabetes group ($P < 0.01$). **Conclusion** Ganoderma lucidum polysaccharide is able to protect against aorta endothelial dysfunction in diabetic rats. The mechanisms may be involved in decreasing advanced glycation end products in serum, enhancing the activity of CAT and GSH-PX in serum and accommodating dyslipidemia.

[收稿日期] 2009-07-13 [修回日期] 2009-09-05

[基金项目] 科技部十一五国家科技支撑计划子课题 (2006DA106A20-02); 南通大学校级自然科学研究项目 (08Z047); 南通大学研究生科技创新计划项目 (YKC08020)

[作者简介] 乔进, 研究方向为心血管药理, Email为 felix_jq@163.com. 薛华, 研究方向为心血管药理。通讯作者徐济良, 教授, 硕士研究生导师, 研究方向为心血管药理, Email为 jku@ntu.edu.cn.

糖尿病导致的大血管病变是常见的慢性并发症, 是严重影响患者预后和生活质量、导致患者残疾、住院和死亡的主要原因。与非糖尿病人群相比, 糖尿病人群中动脉粥样硬化的患病率较高, 发病年龄较轻, 病情进展也较快^[1]。糖尿病大血管病变的发生机制尚未完全阐明。长期高血糖引起的蛋白质

非酶糖基化、多元醇代谢通路激活、蛋白激酶 C 过度活化、氧化应激、细胞因子表达失衡等从不同环节促进了糖尿病大血管病变的病理进程^[2]。根据以上发病机理,寻找阻断病理进程中的某些关键环节并以此为靶标进行药物设计,如抑制糖基化终末产物(AGE)的生成、醛糖还原酶(AR)抑制剂、对抗氧化应激、调控细胞因子及其受体,是目前糖尿病大血管病变治疗药物的发展方向^[3]。

灵芝多糖(ganoderma lucidum polysaccharide, GLP)是从灵芝中提取的有效活性成分,具有广泛的药理活性^[4]。灵芝多糖药理活性广泛,具有免疫调节、抗氧化、调节血糖等作用。GLP具有显著的降血糖功效。罗少洪等^[5]发现, GLP的灌胃剂量 ≥ 100 mg/kg时,可明显降低高血糖小鼠血糖水平,无剂量-效应关系;剂量为200 mg/kg时,可降低正常小鼠的血糖,明显刺激胰岛素分泌,并明显增强高血糖小鼠对葡萄糖的耐受力。本研究通过灵芝多糖对糖尿病大鼠内皮功能的影响,观察灵芝多糖对糖尿病大鼠血管损伤的保护作用,并初步探讨其相关机制。

1 材料和方法

1.1 药品与仪器

灵芝多糖为江苏安惠生物科技有限公司产品,批号为080601;链脲佐菌素(STZ)为Sigma公司产品,临用前用0.1 mol/L柠檬酸缓冲液配成浓度为1% STZ溶液;小檗碱为南京白敬宇制药有限责任公司产品,批号为080501;过氧化氢酶(CAT)和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-PX)试剂盒购自南京建成生物工程公司;其余试剂均为国产分析纯。One Touch血糖仪(美国强生医疗器材有限公司);RF5301PC荧光分光光度计(日本岛津公司);日立7170A全自动生化分析仪。

1.2 实验分组

采用健康SD大鼠(100只),雌雄各半,购自南通大学实验动物中心,使用许可证FYXK(苏)2007-0021,体重为160~180 g分为正常对照组和造模组。正常对照组10只,每天用生理盐水灌胃一次,正常饮食;造模组高脂饮食(饲料配方为脂肪20%、奶粉5%、蛋黄粉5%、基础饲料70%)喂养4周后造模(腹腔注射链脲佐菌素30 mg/kg),成模大鼠取50只随机分为5组:①模型组每天用生理盐水灌胃一次;②小檗碱(30 mg/kg)组;③灵芝多糖低剂量(200 mg/kg)组;④灵芝多糖中剂量(400 mg/kg)组;⑤灵芝多糖高剂量(800 mg/kg)组。给药16周,

大鼠分笼喂养,自由饮水,除正常对照组普通饲料喂养,其余各组均高脂饮食。

1.3 乙酰胆碱诱导的内皮依赖性血管舒张反应的检测

大鼠麻醉后迅速取出胸主动脉,置于通以95% O₂ + 5% CO₂混合气体的K-H液中,制成3.0 mm左右的血管环,给予血管环2 g的静息张力,平衡90 min。先用去甲肾上腺素 10^{-6} mol/L预收缩血管环,待收缩反应达到坪值后,再加入累积浓度的乙酰胆碱: 10^{-8} mol/L、 3×10^{-8} mol/L、 10^{-7} mol/L、 3×10^{-7} mol/L、 10^{-6} mol/L及 3×10^{-6} mol/L,在上一浓度乙酰胆碱诱发血管环达最大舒张反应后再加下一浓度的乙酰胆碱,记录血管舒张反应变化曲线,计算各浓度乙酰胆碱诱导的舒张率(以去甲肾上腺素诱发的最大收缩幅度为100%,乙酰胆碱诱发血管舒张幅度与最大收缩幅度之间的比值为血管的舒张率)。整个实验中浴槽始终通以95% O₂ + 5% CO₂混合气体,并使K-H液37°C \pm 0.5°C恒温。

1.4 血清糖基化终末产物含量测定

取0.2 mL血清用双蒸水稀释10倍,即稀释成2 mL放入比色皿中,设置荧光分光光度计激发光波长370 nm,发射光波长440 nm,狭缝间隙3 nm,测定荧光强度。AGE含量以每毫升样品中所含荧光强度为一个任意单位,用AU(arbitrary unit)表示,即kAU/L。

1.5 过氧化氢酶活力测定

测定原理为过氧化氢酶(CAT)分解过氧化氢的反应可通过加入钼酸铵而迅速终止,剩余的过氧化氢与钼酸铵作用产生一种淡黄的络合物,在405 nm处测定其生成量,可计算出CAT活力。血清CAT活力以每毫升血清每秒钟分解1 μ mol过氧化氢的量为一个活力单位。

1.6 谷胱甘肽过氧化物酶含量测定

谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-PX)可以促进过氧化氢与还原型谷胱甘肽(GSH)反应生成H₂O及氧化型谷胱甘肽(GSSG),GSH-PX的活力可以用酶促反应的速度来表示,测定此酶促反应中GSH的消耗,则可求出酶的活力。具体操作方法按试剂盒说明进行,血清GSH-PX含量规定每0.1 mL血清在37°C反应5 min,扣除非酶促反应作用,使反应体系中GSH浓度降低1 μ mol为一个酶活力单位。

1.7 血清总胆固醇和甘油三酯含量测定

取血,2000 r/min分离血清,使用日立7170A全自动生化分析仪测定血清甘油三酯(TG)和总胆固醇(TC)含量。

1.8 统计学方法

计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多个样本均数的比较用单因素方差分析, 均数两两比较用 q 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 糖尿病大鼠空腹血糖水平

灵芝多糖低剂量组血糖水平无明显变化, 灵芝多糖中剂量组和高剂量组血糖水平较模型组相比明显下降 ($P < 0.01$), 但灵芝多糖中剂量组血糖水平与小檗碱组相比无明显差异 (表 1)。

表 1. 大鼠空腹血糖水平

分 组	血糖 (mmol/L)
正常对照组	3.61 ± 0.66
模型组	19.26 ± 2.94 ^a
灵芝多糖低剂量组	16.17 ± 3.11 ^a
灵芝多糖中剂量组	13.31 ± 2.65 ^{ab}
灵芝多糖高剂量组	7.08 ± 3.28 ^b
小檗碱组	11.86 ± 2.22 ^{ab}

a为 $P < 0.01$, 与正常对照组相比; b为 $P < 0.01$, 与模型组相比。

2.2 血清糖基化终末产物含量

模型组大鼠血清 AGE 含量明显高于正常对照组 ($P < 0.01$), 灵芝多糖低剂量组 AGE 含量无明显变化, 灵芝多糖中剂量组和高剂量组及小檗碱组较模型组相比均明显下降 ($P < 0.05$ 和 $P < 0.01$), 灵芝多糖高剂量组与低剂量组相比血清 AGE 含量较低 ($P < 0.01$), 与正常对照组和小檗碱组相比无明显差异 (表 2)。

表 2 血清糖基化终末产物含量

分 组	AGE (kAU/L)
正常对照组	16.58 ± 3.62
模型组	34.82 ± 4.81 ^b
灵芝多糖低剂量组	29.81 ± 3.14 ^b
灵芝多糖中剂量组	27.08 ± 3.91 ^{bc}
灵芝多糖高剂量组	21.74 ± 3.54 ^d
小檗碱组	23.81 ± 6.22 ^{ad}

a为 $P < 0.05$, b为 $P < 0.01$, 与正常对照组相比; c为 $P < 0.05$, d为 $P < 0.01$, 与模型组相比。

2.3 血清过氧化氢酶水平

模型组血清 CAT 水平与正常对照组相比明显下降 ($P < 0.01$); 与模型相比, 灵芝多糖低剂量组血清 CAT 水平无明显变化, 灵芝多糖中剂量组和高剂

量组及小檗碱组血清 CAT 水平较模型组相比明显上升 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 灵芝多糖高剂量组与低剂量组相比血清 CAT 水平较高 ($P < 0.05$), 与正常对照组或小檗碱组相比无统计学差异 (表 3)。

2.4 血清谷胱甘肽过氧化物酶水平

模型组血清 GSH-PX 水平与正常对照组相比明显下降 ($P < 0.01$); 与模型组相比, 灵芝多糖低剂量组无明显变化, 灵芝多糖中剂量组和高剂量组及小檗碱组较模型组相比明显上升 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 灵芝多糖高剂量组与低剂量组相比血清 GSH-PX 水平较高 ($P < 0.01$), 与正常对照组或小檗碱组相比无统计学差异 (表 3)。

表 3 大鼠血清过氧化氢酶和谷胱甘肽过氧化物酶水平 ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

分 组	血清 CAT (kU/L)	血清 GSH-PX
正常对照组	13.57 ± 3.20	2618.43 ± 336.05
模型组	4.02 ± 0.95 ^b	1332.10 ± 259.47 ^b
灵芝多糖低剂量组	5.45 ± 1.62 ^b	1420.41 ± 235.25 ^b
灵芝多糖中剂量组	7.48 ± 1.08 ^{bc}	2000.92 ± 314.46 ^{bd}
灵芝多糖高剂量组	12.09 ± 1.74 ^d	2236.20 ± 270.51 ^d
小檗碱组	11.73 ± 1.91 ^d	2081.35 ± 353.60 ^{ad}

a为 $P < 0.05$, b为 $P < 0.01$, 与正常对照组相比; c为 $P < 0.05$, d为 $P < 0.01$, 与模型组相比。

2.5 血清总胆固醇和甘油三酯水平

模型组血清 TC、TG 水平与正常对照组相比明显升高 ($P < 0.01$); 与模型相比, 灵芝多糖中剂量组和高剂量组及小檗碱组较模型组相比明显下降 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$; 表 4)。

表 4 大鼠血清总胆固醇和甘油三酯水平 ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

分 组	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)
正常对照组	1.33 ± 0.25	0.55 ± 0.18
模型组	6.23 ± 0.51 ^b	1.51 ± 0.26 ^b
灵芝多糖低剂量组	5.05 ± 0.30 ^b	1.35 ± 0.71 ^a
灵芝多糖中剂量组	4.74 ± 0.28 ^{bc}	0.96 ± 0.43 ^{ac}
灵芝多糖高剂量组	2.84 ± 0.13 ^d	0.70 ± 0.14 ^d
小檗碱组	4.54 ± 0.38 ^{bc}	1.06 ± 0.15 ^{ac}

a为 $P < 0.05$, b为 $P < 0.01$, 与正常对照组相比; c为 $P < 0.05$, d为 $P < 0.01$, 与模型组相比。

2.6 灵芝多糖对糖尿病大鼠主动脉内皮依赖性舒张反应的影响

大鼠离体血管环对乙酰胆碱的内皮依赖性血管

舒张反应 (EDVD) 呈浓度依赖性增强。模型组离体血管环对乙酰胆碱所致的舒张率下降 ($P < 0.01$), 最大舒张百分率较正常对照组显著下降 ($P < 0.01$)。灵芝多糖低剂量组、中剂量组和高剂量组

均能在不同程度上阻止糖尿病大鼠乙酰胆碱引起的内皮依赖性血管舒张反应的减弱, 灵芝多糖高剂量组最大舒张百分率显著高于模型组, 但不能完全恢复至正常 (表 5)。

表 5 各组大鼠胸主动脉对乙酰胆碱的舒张反应率的变化 ($\bar{x} \pm s$, $n = 10\%$)

分 组	10^{-8} mol/L	$10^{-7.5}$ mol/L	10^{-7} mol/L	$10^{-6.5}$ mol/L	10^{-6} mol/L	$10^{-5.5}$ mol/L
正常对照组	10.1 ± 0.8	19.8 ± 2.3	41.4 ± 6.3	66.7 ± 7.8	76.5 ± 6.3	76.9 ± 7.2
模型组	5.5 ± 0.3 ^a	8.1 ± 1.4 ^a	16.5 ± 1.4 ^a	36.7 ± 5.3 ^a	54.3 ± 6.3 ^a	58.9 ± 5.6 ^a
灵芝多糖低剂量组	5.8 ± 0.5 ^a	10.3 ± 2.4 ^a	20.3 ± 3.2 ^a	45.4 ± 5.9 ^a	56.8 ± 5.5 ^a	64.6 ± 6.5 ^a
灵芝多糖中剂量组	6.5 ± 0.3 ^a	12.1 ± 1.5 ^a	26.6 ± 1.1 ^a	50.7 ± 5.1 ^a	61.2 ± 7.9 ^a	65.2 ± 4.3 ^a
灵芝多糖高剂量组	8.0 ± 0.4 ^a	15.8 ± 1.3 ^{ab}	36.2 ± 1.5 ^{ab}	60.6 ± 4.3 ^{ac}	70.4 ± 7.1 ^a	69.6 ± 5.5 ^{ab}
小檗碱组	6.1 ± 0.6 ^{ab}	11.3 ± 1.7 ^{ab}	28.9 ± 1.8 ^{ab}	53.2 ± 3.4 ^{ab}	60.2 ± 8.9 ^{ab}	62.3 ± 7.2 ^{ab}

a为 $P < 0.01$, 与正常对照组相比; b为 $P < 0.05$, c为 $P < 0.01$, 与模型组相比。

3 讨论

近年来, 糖尿病的心血管病变在糖尿病的发展与预后中逐步受到重视, 血清 AGE 在糖尿病早期即已经形成, 其在糖尿病的发生发展中意义重大。本研究以糖尿病大鼠为研究对象, 观察灵芝多糖对大鼠胸主动脉的保护作用。

AGE /AGE-RAGE 是 Yamamoto 等首先提出来的, AGE 是还原糖和游离氨基之间发生的非酶促反应, 是机体正常衰老过程中非酶糖基化和葡萄糖氧化积聚的结果, 高糖环境可加速这一过程。AGE 一旦形成则具有相当的稳定性和不可逆性。体内的葡萄糖、果糖、葡萄糖-6-磷酸等酮糖与体内多种蛋白质尤其是半衰期较长的蛋白质, 如胶原蛋白、基质蛋白等发生非酶催化的糖基化作用, 经由一系列过程最后通过 Maillard 反应生成棕褐色具有荧光性的 AGE^[6]。多项研究证实小檗碱具有良好的降血糖作用, 并对防治糖尿病并发症有一定疗效^[7]。本研究用一定剂量的灵芝多糖对大鼠早期糖尿病进行干预, 并与小檗碱组进行比较, 发现灵芝多糖低剂量组对血糖的降低作用不明显, 灵芝多糖高剂量组和中剂量组及小檗碱组大鼠血糖较模型组明显降低。糖尿病大鼠血清 AGE 含量明显高于正常对照组, 这表明 AGE 是主动脉功能损伤的因素之一。而经过高剂量的灵芝多糖治疗后, 糖尿病大鼠血清 AGE 含量要明显低于模型组, 由此可以推断灵芝多糖可能是通过抑制血清 AGE 的生成从而对主动脉起到保护作用。

大量动物实验表明, 体内 AGE 慢性蓄积与动脉

粥样硬化之间有密切关系, AGE 启动和加速动脉粥样硬化的发生发展^[8]。国外学者应用免疫组织化学方法检测血糖正常的低密度脂蛋白受体缺陷家兔, 首次发现家兔动脉粥样硬化斑块组织中存在大量的 AGE, 而血管正常部位却无 AGE 表达, 提示 AGE 可能是动脉粥样硬化斑块形成的始动因素。根据损伤反应学说, 动脉粥样硬化首先由高血脂使动脉内膜受到损伤引起, 动脉粥样硬化的发生和发展, 与血清 TC、TG 水平有关^[9-11]。本研究中, 灵芝多糖能显著降低大鼠血清 TC、TG 水平, 因此可推断灵芝多糖对预防动脉粥样硬化的发生有一定意义。

本研究通过离体血管环来研究探讨糖尿病损伤血管内皮的可能机制, 灵芝多糖治疗组均能在不同程度上阻止糖尿病大鼠对乙酰胆碱引起的内皮依赖性血管舒张反应的减弱。大量研究表明, 体内 AGE 不仅能促进内皮细胞阴离子多糖蛋白的降解, 增加血管通透性, 破坏血管内皮的屏障作用; 而且不断积累的 AGE 还可通过直接灭活 NO 和诱发氧化应激损伤血管内皮^[12]。有研究表明, AGE 与内皮细胞特异性受体结合后, 诱导氧自由基的大量产生, 产生的氧自由基作为信号分子, 诱导内皮细胞内转录因子 NF- κ B 活化, 增加其调控的基因如组织因子或黏附分子血管细胞黏附分子 1 (VCAM-1) 的表达, 进一步促进血管内皮的损伤^[13]。

这些研究都表明 AGE 是损伤血管的重要因素。大量体内体外研究都发现, AGE 可刺激 TGF- β 等生长因子过表达, 进而促进细胞外基质成分分泌增加, 最终导致纤维化^[14], 且细胞氧化应激可能是 AGE 发挥作用的重要途径^[15]。本研究中, 糖尿病大鼠的

抗氧化体系遭到破坏,灵芝多糖能够增强机体内CAT和GSH-PX的活性,从而增强体内的酶抗氧化系统,保护抗氧化酶的活性,并且高剂量的灵芝多糖保护作用明显高于低剂量,因此通过测定血清中AGE含量的变化可以推测动脉内皮损伤程度,并预测动脉粥样硬化的发生,对早期发现动脉粥样硬化具有重要意义。

[参考文献]

- [1] Desai MY, Kwon DH, Nair D. Association of aortic atherosclerosis and renal dysfunction [J]. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 2008 **21** (6): 751-755
- [2] Canazzi S, Bertazzolo W, Bonfanti U, et al. Advanced glycation end products and sorbitol in blood from differently compensated diabetic dogs [J]. *Research in Veterinary Science* 2008 **84** (3): 341-346
- [3] 何敏, 徐济良, 吴锋. 2型糖尿病大鼠主动脉内皮细胞氧化损伤及缬沙坦的保护作用 [J]. *中国药理学通报*, 2007 **23** (3): 354-358
- [4] Lin ZB. The pharmacological effects of *Ganoderma lucidum* [M]. Lin ZB. *Contemporary Studies of Ganoderma lucidum*. 2nd Ed. Beijing: Beijing Medical University Press, 2001: 219-283
- [5] 罗少洪, 杨红. 灵芝多糖调节血糖作用的实验研究 [J]. *广东药学院学报*, 2000 **16** (2): 119-120
- [6] Yamamoto Y, Yamagishi S, Yonekura H, et al. Roles of the AGE-RAGE system in vascular injury in diabetes [J]. *Ann NY Acad Sci* 2000 **902**: 163-170
- [7] 赵洪涛. 黄连素对实验性2型糖尿病大鼠心肌SOD活性、MDA含量水平的影响 [J]. *牡丹江医学院学报*, 2007 **28** (3): 9-11
- [8] Forbes JM, Yee L T, Thallas V, et al. Advanced glycation end product interventions reduce diabetes-accelerated atherosclerosis [J]. *Diabetes* 2004 **53**: 1813-823
- [9] Kitajima S, Jin Y, Koike T, et al. Lp(a) enhances coronary atherosclerosis in transgenic Watanabe heritable hyperlipidemic rabbits [J]. *Atherosclerosis* 2007 **193** (2): 269-276
- [10] Tomkin GH. Hyperglycaemia: the relation to dyslipidaemia and atherosclerosis [J]. *Ir J Med Sci* 2002 **171** (3): 161-164
- [11] Shogo Katsuda, Toshiyuki Kaji. Atherosclerosis and extracellular matrix [J]. *J Atheroscler Thromb* 2003 **10** (5): 267-274
- [12] Cai H, Dikalov S, Griendling KK, et al. Detection of reactive oxygen species and nitric oxide in vascular cells and tissues: comparison of sensitivity and specificity [J]. *Methods Mol Biol*, 2007 **139**: 293-312
- [13] Tanaka N, Yonekura H, Yamagishi S, et al. The receptor for advanced glycation end products is induced by the glycation products themselves and tumor necrosis factor-alpha through nuclear factor-kappaB and by 17beta-estradiol through Sp-1 in human vascular endothelial cells [J]. *J Biol Chem*, 2000 **275** (33): 25781-790
- [14] Zhou GH, Li C, Cai L. Advanced glycation end-products induce connective tissue growth factor-mediated renal fibrosis predominantly through transforming growth factor beta-independent pathway [J]. *Am J Pathol* 2004 **165** (6): 2033-043
- [15] 于世勇, 黄岚, 宋明宝, 等. 晚期糖基化终末产物刺激下内皮细胞活性氧的变化及来源分析 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2008 **16** (11): 857-860

(此文编辑 文玉珊)

• 作者 • 读者 • 编者 •

欢迎使用本刊网上投稿系统

本刊网上投稿系统正在试用阶段,9月1日起正式启动,网域名 www.dnzj.net 欢迎各位专家、作者、读者登陆网上投稿系统。

中国动脉硬化杂志编辑部