

不同浓度脂联素通过减轻氧化应激损伤保护缺血再灌注心肌

陈君, 边云飞, 郝小燕, 肖传实

(山西医科大学第二医院心内科, 山西省太原市 030001)

[关键词] 脂联素; 缺血再灌注损伤; 氧化应激; 超氧化物歧化酶; 一氧化氮合酶

[摘要] **目的** 观察不同浓度脂联素对大鼠心肌缺血再灌注损伤及其所引起的氧化应激的影响, 以探讨脂联素保护缺血再灌注心肌是否与减轻氧化应激有关。**方法** 将 80 只健康 SD 大鼠随机分成假手术组、缺血再灌注组、低浓度脂联素组 (60 ng/g)、中浓度脂联素组 (120 ng/g) 和高浓度脂联素组 (180 ng/g), 每组 16 只。假手术组只穿线, 不结扎, 旷置 225 min。缺血再灌注组冠状动脉前降支结扎 45 min 后, 再灌注 180 min。各脂联素组于缺血前 30 min 经股静脉给予不同浓度脂联素, 再进行缺血再灌注。各组进一步随机分为两个亚组。亚组 1 (8 只) 在缺血 45 min 再灌注 180 min 后, 用 Evans blue-TTC 双染法测定心肌梗死面积; 亚组 2 (8 只) 在大鼠再灌注 180 min 后对左室内压及单位时间左室内压变化值 ($\pm dp/dt$) 等血流动力学指标进行检测。实验结束后, 在心尖处取血并取心肌组织, 测定大鼠血清超氧化物歧化酶活性、心肌组织总一氧化氮合酶及一氧化氮含量。**结果** 与假手术组比较, 缺血再灌注组大鼠血清中超氧化物歧化酶活性及心肌组织中总一氧化氮合酶和一氧化氮含量明显下降, 心肌梗死面积增大; 与缺血再灌注组比较, 各浓度脂联素组心肌梗死面积减小, 心肌舒缩功能有所改善, 大鼠血清超氧化物歧化酶活性及心肌组织总一氧化氮合酶和一氧化氮含量显著增加, 并随脂联素浓度增加而增加。**结论** 脂联素对缺血再灌注心肌细胞有保护作用, 减少缺血再灌注心肌的梗死面积, 改善心脏舒缩功能; 其作用机制可能是通过增加缺血再灌注心肌组织总一氧化氮合酶和一氧化氮含量及血清超氧化物歧化酶活性, 从而减轻氧化应激损伤。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

Protective Effect of Different Concentrations of Adiponectin on Ischemia Reperfusion Myocardium by Relieve Oxidative Stress

CHEN Jun, BIAN Yun-Fei, HAO Xiao-Yan, and XIAO Chuan-Shi

(The Second Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030001, China)

[KEY WORDS] Adiponectin; Ischemia-Reperfusion Injury; Oxidative Stress; Superoxide Dismutase; Nitric Oxide Synthase

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the effect of different concentrations of adiponectin on ischemia-reperfusion myocardium and oxidative stress in rats and their dose-effect relationship. **Methods** Eighty healthy Sprague-Dawley rats were randomly divided into five groups: sham-operated group, ischemia-reperfusion group (I/R), low, middle and high concentrations of adiponectin (60, 120, 180 ng/g) group with 16 rats for each group. Sham group were suffered with sham operation. I/R group were undergone the left anterior descending branch of coronary artery ischemia for 45 min and reperfused for 180 min. Rats in different adiponectin groups were infused with adiponectin for 30 min before ischemia-reperfusion. Then the rats in each group were then randomly divided into two sub-groups, eight rats in sub-group 1 and eight in sub-group 2. After reperfusion, the infarct size was determined by using Evans blue and TTC double dye staining in sub-group 1. In group 2 the left ventricular developed pressure (LVDP), $\pm dp/dt_{max}$ were recorded at the end of reperfusion. At the end of experiment, the activities of total nitric oxide synthase (NOS) and nitric oxide (NO) in the myocardium and superoxide dismutase (SOD) activity of serum were examined. **Results** Compared with sham-operated group, the level of NOS and NO in the myocardium and serum SOD was downregulated in I/R group whereas the cardiac infarct size was increased. The infarct size was reduced in different adiponectin groups compared with I/R group, while the levels of SOD, NOS and NO were significantly increased with a dose-dependent improvement of ischemia/reperfusion-induced myocardial contractile dysfunction was improved dose-dependently. **Conclusion** Adiponectin may protect hearts from ischemia-reperfusion injury in rats by reducing cardiac infarct size and improving myocardial contractile dysfunction. The molecular mechanism may involve preservation of NOS, NO and SOD in serum and myocardial tissue, and protect myocardium from ischemia-reperfusion-induced oxidative stress.

目前治疗急性心肌梗死, 主要是通过缺血心肌进行再灌注以减少心肌细胞损伤及心肌梗死面

积。然而再灌注引起的钙超载、氧自由基的产生及炎症细胞的浸润可进一步加速心肌细胞的死亡。如

[收稿日期] 2010-09-09

[修回日期] 2010-11-01

[作者简介] 陈君, 硕士, Email为 chenjun_4263@126.com。边云飞, 博士, 副教授, 硕士研究生导师, 主要研究方向为冠心病基础与临床。通讯作者肖传实, 博士, 教授, 博士研究生导师, 主要研究方向为冠心病基础与临床。

何及时恢复冠状动脉血流而减轻再灌注损伤已成为当今研究的热点。脂联素是近年来发现的一种新型脂肪激素,除参与糖脂代谢外,还具有抗炎、抗血栓、抗动脉粥样硬化的作用,与冠心病的发生发展密切相关。低脂联素水平已成为冠状动脉病变的独立危险因素^[1,2]。近年来研究表明,脂联素具有抑制氧化应激和减少细胞凋亡的作用。然而通过给予外源性脂联素以减少缺血再灌注氧化应激所致的心肌凋亡研究未见文献报道。本研究通过股静脉注射重组脂联素,建立体内缺血再灌注模型,观察脂联素对大鼠缺血再灌注所致的氧化应激和心肌梗死面积的影响,从而为进一步研究脂联素的作用机制、临床应用提供理论基础。

1 材料与方法

1.1 实验材料

Sprague-Dawley (SD)大鼠 220~250 g 雄性,由山西医科大学实验动物中心提供。实验过程中对动物的处置符合动物伦理学标准。重组人脂联素 (APN)购自 R&D 公司,总一氧化氮合酶 (NOS)、一氧化氮 (NO)检测试剂盒和超氧化物歧化酶 (SOD)活性试剂盒均购自南京建成生物工程研究所。多道生理信号采集处理系统 RM 6240BD 购自成都仪器厂;动物呼吸机购自成都泰盟科技有限公司;紫外可见分光光度计 (CARY 50)。

1.2 心肌缺血再灌注模型的建立

模型建立参照 Filippo 方法^[3]。1.5%戊巴比妥钠 45 mg/kg 腹腔注射麻醉,仰卧固定,经颈动脉插管备用。记录①导联心电图,气管插管,小动物呼吸机辅助呼吸 (EXP/NSP = 1:2 呼吸频率 55 次/min,潮气量 14~16 mL),经胸骨左缘第 2~3 肋间打开胸腔,用拉钩轻轻拉开开口,暴露心脏,剪开心包膜,找到左心耳和肺动脉圆锥,在左心耳根部下方 2 mm 处以 5/0 线进针,穿过心肌表层在肺动脉圆锥处稍下方穿线,于左心耳和肺动脉圆锥交界右侧出针,结扎冠状动脉前降支,将丝线两端穿过一根长约 2 cm、直径 3 mm 的聚乙烯小管,轻轻拉紧丝线两端,用小止血钳夹持细管,在②导联心电图见 R 波明显增大伴 ST 段即刻抬高,结扎线以下心肌组织颜色变暗,说明心肌已缺血。45 min 后松开止血钳,拔去细管,使前降支血流再通,实现再灌注 (以心电图相关导联 ST 段明显回落为判断标准),并持续 3 h。

1.3 实验分组

将大鼠随机分为 5 组,每组 16 只。假手术

组:开胸,分离左冠状动脉并穿线后不结扎,旷置 225 min;④缺血再灌注组:缺血 45 min 再灌注 3 h;④低浓度脂联素组:于缺血前 30 min 经股静脉给予 60 ng/g APN;中浓度脂联素组:于缺血前 30 min 经股静脉给予 120 ng/g APN;高浓度脂联素组:于缺血前 30 min 经股静脉给予 180 ng/g APN。各组内再随机分为 2 个亚组,亚组 1 的 8 只老鼠用于心肌梗死面积的测定,亚组 2 的 8 只老鼠用于监测血流动力学指标,并于再灌注 3 h 后,在心尖处取血并取心肌组织做各项指标检测。

1.4 心肌梗死面积的测定

参考文献 [4,5]报道的方法进行心肌梗死面积测定。各组亚组 1 大鼠经 45 min 缺血,再灌注 3 h 后,打开胸腔再次原位结扎左冠状动脉前降支,剪断一侧颈外静脉,经颈动脉插管逆行注入预冷的生理盐水,冲净血液,然后注入 1.5%伊文氏蓝约 2 mL,待心脏蓝染后,用生理盐水冲洗,并将心脏放入 -20℃冰冻 30 min 凝固后,将左心室沿心脏长轴均匀切成约 2 mm 厚的心肌组织切片,在解剖显微镜下小心分离蓝色未缺血区域和红色缺血区域。将红色的缺血心肌片置于 2% TTC 磷酸缓冲液 (pH 7.4),37℃避光孵育染色 30 min。缺血但未梗死心肌染成砖红色,梗死心肌则为灰白色,再次在解剖显微镜下分离缺血未梗死心肌和梗死心肌;最后用电子天平精确称量缺血未梗死心肌和梗死心肌的湿重,测量和计算心肌缺血范围用危险区面积/左心室面积 × 100% (AAR/LV) 来计算,心肌梗死范围用坏死区/危险区面积 × 100% (NEC/AAR) 来表示。

1.5 血流动力学指标的测定

各组亚组 2 的大鼠经颈动脉插管至左心室,以生物信号采集系统监测记录不同浓度脂联素组左心室压力最大上升、下降速度 ($\pm dp/dt_{\max}$) 及左心室舒张压 (LVDP) 等血流动力学指标。

1.6 血清超氧化物歧化酶的检测

再灌注 3 h 后,重新打开胸腔,在心尖部取血约 2 mL 置入抗凝离心管中,4℃下 2 500 r/min 离心 10 min,取上清密封后于 -20℃冰箱保存,待测 SOD 活性。

1.7 心肌组织总一氧化氮合酶和一氧化氮含量的检测

上述动物取血后,用 0.9% 的生理盐水冲洗心腔,取出心脏,去除右心室及心房,用 0.86% 的冷生理盐水制成 10% 的心肌组织匀浆,液氮中研磨心肌,3000 r/min 离心 10 min,取上清 -20℃冰箱保存,测定 NOS 和 NO 含量。

1.8 统计学处理

所有数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用单因素方差分析, 多重比较采用 LSD 法。

2 结果

2.1 心肌梗死面积

假手术组心肌缺血范围为 0, 其余各组大鼠危险区面积与左心室面积比值 (AAR/LV) 平均在 $54.44\% \pm 2.86\%$, 各组比较差异无统计学意义, 说明实验操作手法基本一致, 排除了由此而造成的误差。与缺血再灌注组比较, 低、中、高浓度脂联素组的坏死区与危险区面积比值 (NEC/AAR) 明显下降 ($P < 0.01$)。由心室肌组织切片实物图可知, 与缺血再灌注组相比, 各脂联素组心肌缺血和梗死面积显著减小, 并随脂联素浓度增加呈逐渐缩小趋势 (表 1 和图 1)。

表 1 各组大鼠心肌梗死面积 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	AAR/LV	NEC/AAR
假手术组	8	0	0
缺血再灌注组	8	$55.85\% \pm 3.89\%$ ^a	$46.37\% \pm 2.86\%$ ^a
低浓度脂联素组	8	$55.22\% \pm 2.63\%$ ^a	$44.26\% \pm 2.03\%$ ^{ab}
中浓度脂联素组	8	$53.50\% \pm 1.84\%$ ^a	$39.55\% \pm 2.03\%$ ^{ab}
高浓度脂联素组	8	$53.20\% \pm 2.4\%$ ^a	$32.47\% \pm 2.83\%$ ^{ab}

a 为 $P < 0.01$ 与假手术组比较; b 为 $P < 0.01$ 与缺血再灌注组比较。

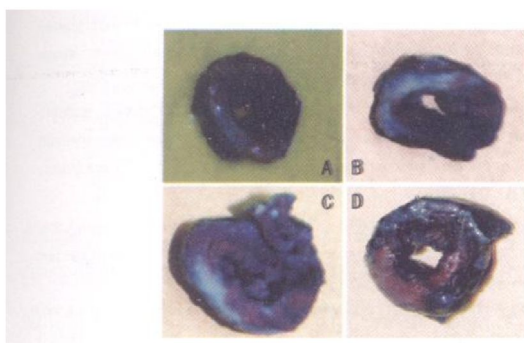


图 1 心室肌组织切片实物图 A 为缺血再灌注组, B 为低浓度脂联素组, C 为中浓度脂联素组, D 为高浓度脂联素组。

2.2 血清超氧化物歧化酶活性

与假手术组比较, 缺血再灌注组和低浓度脂联素组大鼠血清 SOD 活性明显降低 ($P < 0.01$), 而中浓度脂联素组和高浓度脂联素组 SOD 活性无显著改变; 与缺血再灌注组比较, 低浓度脂联素组 SOD 活性无显著变化, 中浓度脂联素组和高浓度脂联素组 SOD 活性则明显升高 ($P < 0.05$, 表 2)。

2.3 心肌组织中总一氧化氮合酶和一氧化氮含量

与假手术组比较, 缺血再灌注组和低浓度脂联素组大鼠心肌组织中 NOS 和 NO 含量显著降低 (P

< 0.01); 与缺血再灌注组比较, 中浓度脂联素组和高浓度脂联素组 NOS 和 NO 含量显著升高 ($P < 0.01$; 表 2)。

表 2 各组大鼠血清 SOD 含量及心肌组织中 NOS 和 NO 含量 ($\bar{x} \pm s$, $n = 8$)

分组	SOD (ku/L)	NOS (u/g)	NO ($\mu\text{mol/L}$)
假手术组	161.57 ± 9.29	3.60 ± 0.18	1.35 ± 0.17
缺血再灌注组	145.16 ± 7.98 ^a	2.59 ± 0.34 ^a	0.79 ± 0.13 ^a
低浓度脂联素组	149.80 ± 7.95 ^a	2.96 ± 0.18 ^a	0.82 ± 0.08 ^a
中浓度脂联素组	154.26 ± 7.03 ^b	3.43 ± 0.28 ^c	1.32 ± 0.15 ^c
高浓度脂联素组	156.50 ± 7.54 ^c	3.73 ± 0.67 ^c	1.64 ± 0.12 ^{ac}

a 为 $P < 0.01$ 与假手术组比较; b 为 $P < 0.05$; c 为 $P < 0.01$ 与缺血再灌注组比较。

2.4 不同浓度脂联素对大鼠心功能的影响

与假手术组比较, 缺血再灌注组和低、中、高浓度脂联素组的 LVDP、 $+dp/dt_{\max}$ 和 $-dp/dt_{\max}$ 均有所下降; 与缺血再灌注组比较, 高浓度脂联素组的 LVDP 明显升高 ($P < 0.05$), 中浓度脂联素组和高浓度脂联素组的 $\pm dp/dt_{\max}$ 显著升高 ($P < 0.01$; 表 4)。

表 4 各组大鼠心脏功能比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 8$)

分组	LVDP (mmHg)	$+dp/dt_{\max}$ (mmHg/s)	$-dp/dt_{\max}$ (mmHg/s)
假手术组	91.4 ± 9.5	7894.7 ± 384.4	5973.7 ± 222.1
缺血再灌注组	68.6 ± 10.6 ^b	5810.4 ± 266.6 ^b	3878.5 ± 161.5 ^b
低浓度脂联素组	70.2 ± 7.5 ^b	6025.0 ± 234.8 ^b	4119.9 ± 230.7 ^b
中浓度脂联素组	75.7 ± 8.7 ^b	6421.7 ± 309.2 ^{bd}	4694.7 ± 180.6 ^{bd}
高浓度脂联素组	79.8 ± 6.2 ^{ac}	6932.6 ± 255.0 ^{bd}	5086.4 ± 208.9 ^{bd}

a 为 $P < 0.05$; b 为 $P < 0.01$ 与假手术组比较; c 为 $P < 0.05$; d 为 $P < 0.01$ 与缺血再灌注组比较。

3 讨论

冠心病和心肌梗死的发病率近年来在我国呈急剧上升的趋势。早期再灌注疗法, 及时恢复冠状动脉血流灌注是挽救濒死心肌、改善病人预后的最佳方法。而心肌在缺血期已造成严重损伤, 随之出现的再灌注可引起钙超载、氧自由基的产生及中性粒细胞的浸润, 尤其是氧化应激的作用使心肌细胞的凋亡进一步加剧^[6-8]。超氧阴离子 (O_2^-)、过氧化氢 (H_2O_2) 等氧自由基的大量产生, 对心肌细胞产生多种毒性作用, 诱导细胞的坏死和凋亡^[9], 并造成心肌细胞的结构损伤和功能代谢障碍。因此, 如何减少再灌注过程中氧化应激所致的心肌细胞凋亡已成为近年来研究的热点。

NO 是一种内皮源性血管舒张因子, 更是活性氧的清除剂, 近年来其在心肌凋亡中的作用逐渐受到人们的重视^[10]。再灌注过程中产生的超氧阴离

子可直接灭活 NO, 并抑制内皮细胞释放 NO^[11], 使血管舒张功能受损。SOD 活性高低反映了机体清除活性氧自由基和抗氧化应激的能力, SOD 参与清除超氧阴离子的主要过程, 它催化超氧阴离子歧化为过氧化氢和氧分子, 而 SOD 的水平随着氧化应激反应增强而降低。

脂联素是脂肪组织分泌的一种特异性蛋白质, 除参与糖脂代谢外, 还具有抗炎、抗氧化应激、抗动脉粥样硬化、改善胰岛素抵抗等作用。近年来研究表明, 脂联素与代谢综合征和多种心血管疾病有关。在冠心病、高血压、心肌梗死的患者中, 血浆脂联素水平明显低于正常人^[12-13]。Pischon 等发现, 高脂联素水平的男性人群较其他男性相比, 发生心肌梗死的风险较低。实验中发现缺血再灌注大鼠中, 脂联素在受损的血管内膜下间隙中大量聚集, 而在未受损的血管中其水平没有明显增加^[14-15]。近年来研究发现, 与野生型大鼠相比, 脂联素敲除鼠行缺血再灌注后心肌梗死面积增大, 心肌细胞凋亡数量显著增加, 而给予脂联素后, 基因敲除鼠和野生型鼠心肌梗死面积缩小, 细胞凋亡减少^[16-17]。此外, 脂联素还具有减轻氧化应激的作用。Lin 等^[18-20]证明脂联素可通过 PI3K 途径保护过氧化物对内皮的损伤, 激活 NOS 产生 NO, 抑制超氧化物的产生, 并起到舒张血管的作用。Motoshina 等^[21]研究证明, 重组脂联素能抑制氧化型低密度脂蛋白诱发 ROS 的释放, 说明脂联素能调节氧化应激反应。

本实验通过建立在体大鼠心肌缺血再灌注模型, 观察不同浓度脂联素对大鼠心肌缺血再灌注氧化应激损伤的保护作用。我们的研究发现, 与缺血再灌注组相比, 各脂联素组再灌注 3 h 后, 大鼠血清中 SOD 水平及心肌组织中 NOS 和 NO 水平显著升高, 且随脂联素剂量增加升高更显著。经 Evans-Blue 和 TTC 双染法显示, 各脂联素组心肌梗死区和可疑缺血区面积较缺血再灌注组显著减小, 心脏收缩功能有所改善, 以 180 ng/g 的脂联素浓度为最佳。综上所述, 脂联素作为一种新型的脂肪激素, 可通过减轻氧化应激反应, 减少心肌细胞凋亡和减小心肌梗死面积, 从而改善心肌功能, 提高存活率。因此, 给予外源性的脂联素可能成为治疗缺血再灌注损伤的一种新途径。

[参考文献]

- [1] Kumada M, Kihara S, Sumitsuiji S, et al. Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003, 23 (1): 85-89.

- [2] 刘岩, 邹大进, 李慧, 等. 低脂联素血症是冠状动脉粥样硬化严重程度的重要标志 [J]. *中华内分泌杂志*, 2005, 21: 5-8.
- [3] DiFilippo C, Rossi F, Rossi S, et al. Cannabinoid CB2 receptor activation reduces mouse myocardial ischemia-reperfusion injury: involvement of cytokine/chemokines and PMN [J]. *J Leukoc Biol*, 2004, 75: 453-459.
- [4] Fishbein MC, Meerbaum R, et al. Early phase acute myocardial infarct size quantification: validation of the triphenyl tetrazolium chloride tissue enzyme staining technique [J]. *Am Heart J*, 1981, 101 (5): 593-600.
- [5] Zequan Yang, Stuart S Berry, Wesley D Gilson, et al. Simultaneous evaluation of infarct size and cardiac function in intact mice by contrast-enhanced cardiac magnetic resonance imaging reveals contractile dysfunction in non-infarcted regions early after myocardial infarction [J]. *Circulation*, 2004, 109 (9): 1161-1167.
- [6] 胡志伟, 杨运海, 张凯伦, 等. 3-硝基丙酸化学预处理对大鼠离体心脏缺血再灌注损伤的影响 [J]. *中华麻醉学杂志*, 2005, 25 (5): 364-366.
- [7] 李震霄, 邹洪梅. 应激促进动脉粥样硬化机制研究进展 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2009, 17 (8): 702-705.
- [8] 郑洁, 边云飞, 郝小燕, 等. 不同浓度脂联素对心肌细胞氧化应激损伤后 GRP78 及 Caspase-12 表达的影响及意义 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2009, 17 (12): 980-984.
- [9] Sodha NR, Clements RT, Feng J, et al. The effects of therapeutic sulfide on myocardial apoptosis in response to ischemia-reperfusion injury [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2008, 33 (5): 906-913.
- [10] Oates JC, Gilkeson GS. Nitric oxide induces apoptosis in spleen lymphocytes from MRL/lpr mice [J]. *J Invest Med*, 2004, 52: 62-71.
- [11] Vazini ND, Wang XQ, Oveis F, et al. Induction of oxidative stress by glutathione depletion causes severe hypertension in normal rats [J]. *Hypertension*, 2000, 36 (1): 142-146.
- [12] Kavanagh ID, Mamura K, Takeda N, et al. Direct reciprocal effects of resistin and adiponectin on vascular endothelial cells: a new insight into adipocyte-endothelial cell interactions [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, 312 (2): 415-419.
- [13] Pischon T, Gimani CJ, Hotanislugil GS, et al. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men [J]. *JAMA*, 2004, 291: 730-737.
- [14] Okamoto Y, Arita Y, Nishida M, et al. An adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, adheres to injured vascular walls [J]. *Hum Metab Res*, 2000, 32 (2): 47-50.
- [15] Ouchi N, Kihara S, Arita Y, et al. Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages [J]. *Circulation*, 2001, 103: 1057-1063.
- [16] Shibata R, Sato K, Pimentel DR, et al. Adiponectin protects against myocardial ischemia-reperfusion injury through AMPK- and COX-2-dependent mechanisms [J]. *Nat Med*, 2005, 11: 1096-1103.
- [17] Tao L, Jiao X, Gao E, et al. Nitritative inactivation of thioredoxin-1 and its role in postischemic myocardial apoptosis [J]. *Circulation*, 2004, 110: 395-402.
- [18] Lin LY, Lin CY, Su TC, et al. Angiotensin II-induced apoptosis in human endothelial cells is inhibited by adiponectin through restoration of the association between endothelial nitric oxide synthase and heat shock protein 90 [J]. *FEBS Lett*, 2004, 574 (1-3): 106-110.
- [19] Shibata R, Sato K, Pimentel DR, et al. Adiponectin protects against myocardial ischemia-reperfusion injury through AMPK and COX-2-dependent mechanisms [J]. *Nat Med*, 2005, 11 (10): 1096-1103.
- [20] Tsuchida A, Yamauchi T, Ito Y, et al. Insulin/IGF1 pathway regulates expression levels of adiponectin receptors and adiponectin sensitivity [J]. *J Biol Chem*, 2004, 279 (29): 817-822.
- [21] Motoshina H, Wu X, Mahadev K, et al. Adiponectin suppresses proliferation and superoxide generation and enhances eNOS activity in endothelial cells treated with oxidized LDL [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, 315: 264-271.

(此文编辑 许雪梅)