

糖尿病性动脉粥样硬化大鼠血浆 VEGF 及 TGF- β 1 表达水平的改变和辛伐他汀的保护作用

王婉秋¹, 孙侃², 靳瑾³, 周婷⁴

(1. 石河子大学医学院, 新疆石河子市 832002; 2. 石河子大学医学院第一附属医院内分泌代谢科, 新疆石河子市 832002; 3. 新疆医科大学第五附属医院内分泌代谢科, 新疆乌鲁木齐市 830004; 4. 石河子大学医学院第一附属医院中心实验室, 新疆石河子市 832002)

[关键词] 糖尿病; 动脉粥样硬化; 血管内皮生长因子; 转化生长因子 β 1; 辛伐他汀

[摘要] **目的** 观察糖尿病性动脉粥样硬化大鼠血浆血管内皮生长因子(VEGF)、转化生长因子 β 1(TGF- β 1)表达水平的改变及辛伐他汀的保护作用。**方法** 将雄性 SD 大鼠随机分为正常对照组($n=8$)、正常干预组($n=8$)、模型组($n=18$)、模型干预组($n=16$)。干预组给予辛伐他汀溶液 20 mg/(kg·d)灌胃,蒸馏水 20 mL/(kg·d)灌胃作为正常对照组。采用链脲霉素+维生素 D3+高脂高胆固醇饮食建立糖尿病动脉粥样硬化大鼠模型。测定各组大鼠空腹血糖(FPG)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白(LDL)、高密度脂蛋白(HDL)、空腹胰岛素(FINS),并计算稳态模型胰岛素抵抗指数(HOMA-IR),酶联免疫吸附法检测血浆 VEGF、TGF- β 1 含量,免疫组织化学法检测动脉 VEGF 表达水平。**结果** 与正常对照组相比,干预组 TGF- β 1 显著增高($P<0.01$),模型组 FPG、TC、TG、LDL、HDL、FINS、VEGF、TGF- β 1 显著增高($P<0.05$, $P<0.01$);与模型组相比,干预组 FPG、TC、TG、LDL、HDL、VEGF 显著降低($P<0.01$, $P<0.05$),TGF- β 1 显著增高($P<0.01$)。相关分析显示,VEGF 与体重、FINS 呈负相关,与 TC、TG、LDL、FPG、HOMA-IR 呈正相关;TGF- β 1 与 TC、LDL、FPG 呈负相关。多元线性逐步回归显示,FPG、TG 是影响血浆 VEGF 水平的独立危险因素。**结论** VEGF、TGF- β 1 可能参与糖尿病性动脉粥样硬化的发生,辛伐他汀能下调 VEGF、上调 TGF- β 1 表达,并对糖尿病性动脉粥样硬化发挥保护作用。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

Expression of VEGF and TGF- β 1 on Diabetic Atherosclerosis in Rats and the Mechanism and Protective Effects of Simvastatin

WANG Wan-Qiu¹, SUN Kan², JIN Jin³, and ZHOU Ting⁴

(1. Medical College of Shihezi University, Shihezi, Xinjiang 832002, China; 2. Department of Endocrinology, The First Affiliated Hospital of Medical College, Shihezi University, Shihezi, Xinjiang 832002, China; 3. Department of Endocrinology, The Fifth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830004, China; 4. Central Laboratory, The First Affiliated Hospital of Medical College, Shihezi University, Shihezi, Xinjiang 832002, China)

[KEY WORDS] Diabetes Mellitus; Atherosclerosis; Vascular Endothelial Growth Factor; Transforming Growth Factor- β 1; Simvastatin

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) on diabetic atherosclerosis in rats and the mechanism and protective effects of simvastatin.

Methods SD rats were randomized into normal control group ($n=8$), normal intervention group ($n=8$), model group ($n=18$) and model intervention group ($n=16$). Intervention groups were perfused with simvastatin at 20 mg/(kg·d), and the control groups were given distilled water [20 mL/(kg·d)] instead. The diabetic atherosclerosis model was established by streptozotocin (STZ) + vitamin D3 (VitD3) + high-fat and high-cholesterol diet. The contents of fasting plasma glucose (FPG), total cholesterol (TC), triglyceride (TG), low density lipoprotein (LDL), high density lipoprotein

[收稿日期] 2014-04-04

[作者简介] 王婉秋, 硕士研究生, 研究方向为糖尿病及其慢性并发症, E-mail 为 wanqiu891009@126.com。靳瑾, 硕士, 主治医师, 研究方向为糖尿病及其慢性并发症, E-mail 为 Jinjin820719@126.com。通讯作者孙侃, 博士, 主任医师, 博士研究生导师, 研究方向为糖尿病及其慢性并发症, E-mail 为 sunkan_shz@126.com。

(HDL), fasting insulin (FINS) were detected, and insulin resistance homeostasis (HOMA-IR) was calculated. Plasma VEGF and plasma TGF- β 1 were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The expression of VEGF on aortic was evaluated by immunohistochemical method. **Results** Compared with normal control group, TGF- β 1 was significantly increased in intervention group ($P < 0.01$), and FPG, TC, TG, LDL, HDL, FINS, VEGF and TGF- β 1 were significantly increased in model group ($P < 0.01$, $P < 0.05$). Compared with model group, FPG, TC, TG, LDL, HDL and VEGF were significantly decreased ($P < 0.01$, $P < 0.05$), and TGF- β 1 was significantly higher in intervention group ($P < 0.01$). In correlation analysis, VEGF showed a negative correlation with body weight and FINS, and had a positive correlation with TC, TG, LDL, FPG and HOMA-IR. TGF- β 1 showed a negative correlation with TC, LDL and FPG. In a step-wise multiple regression analysis, FPG and TC were independent risk factors for plasma VEGF level. **Conclusions** VEGF and TGF- β 1 may participate in the occurrence of diabetic atherosclerosis. Simvastatin can decrease the level of VEGF and increase the expression of TGF- β 1, and has a significant protective effect on diabetic atherosclerosis.

动脉粥样硬化性疾病是糖尿病最常见的血管并发症之一,占糖尿病患者死亡原因的80%。因此,有效的防治糖尿病性大血管并发症显得尤为重要。研究表明,血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是一种高度特异性作用于血管内皮细胞的丝裂原,能够引起内皮细胞分裂、增殖、迁移,促进炎性细胞在血管壁的黏附,促进动脉粥样斑块中血管形成,加重动脉粥样硬化^[1]。转化生长因子 β 1(transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)在动脉内皮损伤、动脉壁脂质聚集、炎性细胞浸润、血管平滑肌迁移和细胞外基质沉积等引起动脉粥样硬化的关键步骤中均发挥重要作用^[2,3],但TGF- β 1在糖尿病合并动脉粥样硬化中的具体作用机制尚有争议。他汀类调脂药是3-羟基3-甲基戊二酰辅酶A(3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A, HMG-CoA)还原酶的竞争性抑制剂,可以阻止冠状动脉粥样硬化的发展,减少2型糖尿病心脏病的发病率和死亡率^[4]。本实验通过复制糖尿病动脉粥样硬化大鼠模型,以辛伐他汀进行药物干预,旨在探讨VEGF、TGF- β 1与糖尿病合并动脉粥样硬化的相关性及辛伐他汀的保护作用,为临床预防和治疗糖尿病大血管并发症的发生、发展提供一定的理论依据。

1 材料与方法

1.1 实验动物

清洁级健康雄性SD大鼠,3周龄,体重160~200 g,购于新疆医科大学动物中心,动物生产许可证号:SCXK(新)2003-0001。

1.2 实验试剂与设备

大鼠VEGF酶联免疫吸附测定(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)试剂盒(上海西唐生物科技有限公司),大鼠TGF- β 1 ELISA试剂盒(上海

西唐生物科技有限公司),免疫组织化学染色试剂盒(北京中杉金桥生物技术有限公司),兔抗VEGF抗体(武汉博士德生物工程有限公司),胰岛素放射免疫试剂盒(北京原子高科核技术应用股份有限公司),链脲霉素(streptozotocin, STZ)(Sigma公司),维生素D3(上海通用药业股份有限公司),辛伐他汀(江苏黄河药业股份有限公司)。EI-800型全自动酶标分析仪(美国PE公司),Olympus BX40型荧光显微镜(日本Olympus公司)。

1.3 动物分组、处理及模型建立

将70只健康雄性SD大鼠,适应性饲养1周后称重,采用随机数字表法分成正常对照组($n=8$)、正常干预组($n=8$)。剩余54只大鼠禁食12 h后,腹腔注射STZ溶液45 mg/kg,于72 h后尾静脉抽血测血糖,空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L和餐后血糖 ≥ 11.1 mmol/L为糖尿病模型制模成功,再给予成模糖尿病大鼠维生素D3注射液,按总剂量50万单位/公斤,分3天灌胃^[5],血糖达标并且良好存活的大鼠为糖尿病动脉粥样硬化模型制模成功,最终共有34只大鼠制模成功。按照随机数字表法将成模大鼠随机分为模型组($n=18$)、模型干预组($n=16$)。在8周的实验过程中,干预组给予辛伐他汀溶液20 mg/(kg·d)灌胃,正常对照组给予蒸馏水20 mL/(kg·d)灌胃,所有大鼠均给予高脂高胆固醇饲料喂养。

1.4 标本收集

于实验第8周末全部大鼠禁食12 h后内眦静脉取血,3000 r/min离心15 min,取上清液存放-80℃冰箱备用。实验结束时迅速取胸主动脉上段约1 cm长,生理盐水冲洗后立即置于体积分数为4%的中性甲醛缓冲液中固定,常规石蜡包埋,制成3~4 μ m厚石蜡切片。

1.5 生物化学指标及胰岛素检测

采用全自动生物化学分析仪测定血清总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride,

TG)、低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)、高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)、空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)含量。采用液相平衡竞争放射免疫分析法检测血浆空腹胰岛素(fasting insulin, FINS)水平,严格按试剂盒说明书进行操作。按照公式计算稳态模型胰岛素抵抗指数(HOMA-IR), $HOMA-IR = (FPG \times FINS) / 22.5$ 。

1.6 血浆 VEGF、TGF- β 1 水平检测

采用双抗体夹心酶联免疫吸附法,严格按试剂盒说明书进行操作,测定血浆 VEGF、TGF- β 1 水平;用酶标仪在 450 nm 波长下测定吸光度,计算样品浓度。

1.7 统计学处理

采用 SPSS 17.0 软件进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析或 Kruskal-Wallis H 检验,多个均数间两两比较采用 SNK 检验或 Wilcoxon Rank-Sum 检验;多变量间相关性采用 Spearson 相关分析;多种危险因素用多元线性逐步回归分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

表 1. 各组大鼠血生物化学指标及血浆 VEGF、TGF- β 1 水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1. Comparison of blood biochemical criterion, plasma VEGF and TGF- β 1 among the groups ($\bar{x} \pm s$)

项 目	正常对照组($n=8$)	正常干预组($n=8$)	模型组($n=18$)	模型干预组($n=16$)
体重(g)	329.00 \pm 55.55	361.45 \pm 32.70	275.59 \pm 46.50 ^a	258.34 \pm 65.00
FPG(mmol/L)	5.56 \pm 1.15	4.33 \pm 1.08	15.57 \pm 7.65 ^a	10.35 \pm 4.59 ^b
TC(mmol/L)	4.06 \pm 0.85	2.26 \pm 0.39	13.74 \pm 10.71 ^a	4.33 \pm 1.52 ^b
TG(mmol/L)	0.36 \pm 0.09	0.47 \pm 0.08	1.70 \pm 1.10 ^a	0.77 \pm 0.54 ^b
LDL(mmol/L)	1.50 \pm 0.30	0.81 \pm 0.17	5.52 \pm 5.04 ^a	1.57 \pm 0.46 ^b
HDL(mmol/L)	0.49 \pm 0.19	0.66 \pm 0.19	2.17 \pm 2.82 ^a	0.86 \pm 0.24 ^b
FINS(mIU/L)	25.49 \pm 7.38	21.21 \pm 8.47	9.94 \pm 3.48 ^a	14.76 \pm 9.12
HOMA-IR	4.30 \pm 2.38	6.20 \pm 1.81	6.71 \pm 3.27	6.05 \pm 3.13
VEGF(ng/L)	150.85 \pm 69.18	114.31 \pm 47.79	378.51 \pm 74.86 ^a	280.12 \pm 52.74 ^b
TGF- β 1(ng/L)	7.80 \pm 1.65	12.91 \pm 1.83 ^a	11.52 \pm 3.04 ^a	15.06 \pm 7.14 ^b

a 为 $P < 0.05$,与正常对照组比较;b 为 $P < 0.05$,与模型组比较。

2.2 血浆 VEGF、TGF- β 1 水平与各指标的相关分析

Spearson 相关分析显示,VEGF 与体重($r = -0.375, P < 0.01$)、FINS($r = -0.485, P < 0.01$)呈负相关;与 TC($r = 0.315, P < 0.05$)、TG($r = 0.372, P < 0.01$)、LDL($r = 0.279, P = 0.05$)、FPG($r = 0.772, P < 0.01$)、HOMA-IR($r = 0.389, P < 0.01$)呈正相关;而与 HDL 无相关性。TGF- β 1 与 TC($r = -0.390, P < 0.01$)、LDL($r = -0.358, P < 0.05$)、

2 结 果

2.1 各组生物化学指标、血浆 VEGF、TGF- β 1 水平及辛伐他汀对它们的影响

与正常对照组、正常干预组相比,模型组大鼠体重明显降低($P < 0.05, P < 0.01$),而模型组、模型干预组之间体重差异无统计学意义($P > 0.05$)。与正常对照组相比,辛伐他汀干预能显著增高 TGF- β 1($P < 0.01$),而 FPG、TC、TG、LDL、HDL、FINS、VEGF 差异无统计学意义($P > 0.05$)。与正常对照组相比,模型组 FPG、TC、TG、LDL、HDL、FINS、VEGF、TGF- β 1 均显著增高($P < 0.05, P < 0.01$)。与模型组相比,辛伐他汀干预能显著降低 FPG、TC、TG、LDL、HDL、VEGF($P < 0.01, P < 0.05$),增高 TGF- β 1($P < 0.01$),而 FINS 差异无统计学意义($P > 0.05$)。各组 HOMA-IR 差异无统计学意义($P > 0.05$;表 1)。

FPG($r = -0.315, P < 0.05$)呈负相关;与体重、FINS、TG、HDL、HOMA-IR 无相关性。

2.3 VEGF、TGF- β 1 的影响因素

分别以 VEGF、TGF- β 1 为因变量,以体重、FPG、TC、TG、LDL、HDL、FINS、HOMA-IR 为自变量,进行多元线性逐步回归分析,结果显示 FPG($\beta = 11.968, P < 0.01$)、TG($\beta = 35.940, P < 0.01$)是影响血浆 VEGF 水平的独立危险因素;而各危险因素未进入 TGF- β 1 的回归方程。

2.4 各组 VEGF 蛋白表达水平比较

免疫组织化学法结果显示,模型组动脉 VEGF 蛋白表达活性增加,辛伐他汀治疗抑制 VEGF 蛋白表达(1.41 ± 1.76 比 16.80 ± 12.00 , $P < 0.01$)。正常对照组、正常干预组之间 VEGF 蛋白表达差异无统计学意义($P > 0.05$),此结果与 ELISA 结果相一致。

3 讨论

糖尿病性大血管病变是糖尿病患者致残、致死的主要原因,其主要的病理基础是动脉粥样硬化。目前众多学者认为:各种危险因素对血管内皮的损伤、血管壁脂质沉积、长期慢性炎症反应以及多种生长因子、细胞因子等均与粥样斑块的形成、发展及破裂密切相关。辛伐他汀是胆固醇合成限速酶 HMG-CoA 还原酶的竞争性抑制剂,主要降低 TC、LDL 和 TG 水平,已成为临床预防心血管事件及改善血脂紊乱的一线用药。研究表明,辛伐他汀除具有降脂作用外,还具有抗炎、抗氧化应激、改善内皮功能、抑制血管平滑肌细胞增殖、抗动脉粥样硬化等作用。

VEGF 是一种高度特异性作用于血管内皮细胞的多功能细胞因子,其与受体结合后发挥作用。研究^[6]表明,VEGF 能通过激活 VEGF R2/KDR/flk1 引起内皮细胞分裂、增殖和迁移,促进炎症细胞黏附,促进动脉粥样斑块中新生血管形成;还能通过激活 VEGF R1/flt1 增加血管通透性,引起血浆蛋白渗漏,血管壁水肿,炎症细胞浸润,加重动脉粥样硬化。Al-Shabrawey 等^[7]在 STZ 诱导糖尿病大鼠模型上发现,模型组动物经连续给予 4 周辛伐他汀 [$5 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$] 后,视网膜的 VEGF 蛋白和细胞间黏附分子 1 (intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1) 蛋白表达显著降低;且高糖环境下,辅酶 II (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH) 氧化酶信号转导和转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription-3, STAT-3) 活性增加,上调了 VEGF 的表达。TGF- β 1 是一种通过自身分泌和旁分泌途径发挥生物功能的细胞因子,目前对 TGF- β 1 在 As 中的作用机制尚有争议。动物实验^[8]发现:As 组 TGF- β 1 表达较对照组显著增加;姚孟英^[9]的研究发现:冠心病患者血清 TGF- β 1 与冠状动脉病变积分、病变冠状动脉积分、病变冠状动脉支数呈负相关;Stefoni 等^[10]认为,低水平的 TGF- β 1 同样是动脉粥样硬化的危险因素。近年来

研究^[8]表明,TGF- β 1 与粥样斑块的稳定性有关,TGF- β 1 既可以降低内皮细胞的迁移和增殖,抑制单核/巨噬细胞的趋化^[11],抑制氧化型低密度脂蛋白的吸收,减少脂质沉积^[12],发挥强大的抗炎、抗泡沫细胞作用;也能促进血管平滑肌细胞增殖、迁移,使细胞外基质降解受抑制、沉积增加^[13,14];其调节细胞外基质合成和降解的机制一方面有利于斑块的稳定,另一方面却有可能引起血管纤维化重塑、血管或支架内的再狭窄等病理过程^[15]。

本研究结果发现,模型组 FPG、TC、TG、LDL、HDL、VEGF、TGF- β 1 均高于正常对照组,经辛伐他汀干预后 FPG、TC、TG、LDL、HDL、VEGF 均显著降低,而 TGF- β 1 显著增高;相关及回归分析结果表明,VEGF 与体重、FINS 呈负相关,与 TC、TG、LDL、FPG、HOMA-IR 呈正相关,FPG、TG 是影响血浆 VEGF 水平的独立危险因素。提示高水平 VEGF 可能与糖尿病性动脉粥样硬化发生有关,且随着糖尿病动脉粥样硬化斑块稳定性的降低,TGF- β 1 的表达逐渐下降,而辛伐他汀可能通过调节血脂紊乱、下调 VEGF、上调 TGF- β 1 发挥抗动脉粥样硬化作用。

也有研究^[16]表明,TGF- β 能促进胰岛 β 细胞合成和分泌胰岛素,其机制可能是 TGF- β 能够增加胰岛素基因转录因子 (pancreatic duodenal homeobox-1, PDX-1) 与顺式作用元件 A3 的亲合力,同时提高细胞核内 PDX-1 的浓度。本研究结果发现 TGF- β 1 与 TC、LDL、FPG 呈负相关,各危险因素未进入 TGF- β 1 的回归方程;模型组血浆 TGF- β 1 水平显著高于正常对照组,模型组经辛伐他汀干预后 FINS 有所增加,但无统计学差异。可能的原因是:(1)本研究样本量较少,研究时间较短;(2)在不同病变程度的糖尿病机体中 TGF- β 1 的生物学作用不同,而本研究建立的是糖尿病合并大血管病变模型大鼠,病变程度较重;(3)不同剂量辛伐他汀对血脂的调节作用以及对大血管的保护作用可能不同。因此,对 TGF- β 1 与糖尿病发病机制之间的相关性,有待进一步研究观察。

近年来他汀类调脂药是否对血糖有影响一直存在争议。2010 年的一项荟萃分析^[17]显示,他汀类药物可使新发糖尿病风险增加 9%,老年受试者风险最高,年轻受试者未发现发病率增加。而 Rydgren 等^[18]以 1 型 CD-1 糖尿病小鼠为模型,皮下注射 $30 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 的辛伐他汀共 10 天,给药及停药后 3 周期间定时测定非禁食血糖,辛伐他汀能延迟血糖升高的进程,给药组的胰岛形态趋于正常、数目增多且炎症浸润显著减少。辛伐他汀对血糖

的影响机制可能为:辛伐他汀降低 TG,进而降低游离脂肪酸(free fatty acid,FFA),从而改善了胰岛素在周围组织中与受体的结合引起的胰岛素抵抗(insulin resistance,IR),并抑制内质网应激,降低胰岛 β 细胞的凋亡。本研究结果发现,与模型组相比,辛伐他汀能显著降低 TC、TG、LDL、FPG;与正常对照组相比,辛伐他汀虽能降低 TC、LDL、FPG,但无统计学差异,提示辛伐他汀在调脂的同时降低 FPG。但本研究也有一定的局限性,因为对糖尿病性动脉粥样硬化大鼠的观察期只有 8 周,而很多他汀类药物增加新发糖尿病风险的试验随访周期最短在 1.9 年,多数在 4 年以上,因此短期他汀类药物对血糖的影响尚不得而知,不能确定辛伐他汀对空腹血糖的影响会不会随着病情的进展而有所变化。因此,临床上在权衡他汀类降脂药对 2 型糖尿病患者心血管事件保护作用的同时动态监测血糖,将有益于糖尿病的控制以及延缓糖尿病大血管并发症。

[参考文献]

- [1] 皇甫斌,段虎斌,刘月婷,等. 血管内皮生长因子在动脉粥样硬化缺血性脑卒中模型大鼠脑组织中的表达[J]. 中国动脉硬化杂志, 2012, 20(3): 221-225.
- [2] Bobik A, Agrotis A, Kanellakis P, et al. Distinct patterns of transforming growth factor-beta isoform and receptor expression in human atherosclerotic lesions: Colocalization implicates TGF-beta in fibrofatty lesion development[J]. *Circulation*, 1999, 99(22): 2 883-891.
- [3] 朱斌,王永霞,陈 珅. 急性冠状动脉综合征患者血浆心钠素和转化生长因子 β 1 的变化[J]. 临床荟萃, 2012, 27(17): 1 488-491.
- [4] Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a Meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials[J]. *Lancet*, 2010, 376(9753): 1 670-681.
- [5] 杨鹏远,芮耀斌. 动脉粥样硬化大鼠模型的建立[J]. 第二军医大学学报, 2003, 24(7): 802-804.
- [6] Celletti FL, Vaughn JM, Amabile PG, et al. Vascular endothelial growth factor enhances atherosclerotic plaque progression[J]. *Nat Med*, 2001, 7(4): 425-429.
- [7] Al-Shabrawey M, Bartoli M, El-Remessy AB, et al. Role

of NADPH oxidase and Stat3 in statin-mediated protection against diabetic retinopathy [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2008, 49(7): 3 231-238.

- [8] 黄江伟. 转化生长因子 β 1 在动脉粥样硬化大鼠血清及斑块中的表达及意义[D]. 衡阳: 南华大学, 2013; 12-13.
- [9] 姚孟英. 血清转化生长因子 β 1 水平和冠心病临床关系研究[D]. 郑州: 郑州大学, 2006; 9-11.
- [10] Stefoni S, Cianciolo G, Donati G, et al. Low TGF-beta1 serum levels are a risk factor for atherosclerosis disease in ESRD patients[J]. *Kidney Int*, 2002, 61(1): 324-335.
- [11] Castaneres C, Redondo-Horcajo M, Magan-Marchal N, et al. Signaling by ALK5 mediates TGF-beta-induced ET-1 expression in endothelial cells: a role for migration and proliferation [J]. *J Cell Sci*, 2007, 120 (Pt7): 1 256-266.
- [12] Lin J, Li M, Wang Z, et al. The role of CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cells in macrophage-derived foam-cell formation[J]. *J Lipid Res*, 2010, 51(5): 1 208-217.
- [13] Grainger DJ. TGF-beta and atherosclerosis in man[J]. *Cardiovasc Res*, 2007, 74(2): 213-222.
- [14] Verrecchia F, Mauviel A. Transforming growth factor-beta signaling through the Smad pathway: role in extracellular matrix gene expression and regulation[J]. *J Invest Dermatol*, 2002, 118(2): 211-215.
- [15] Suwanabol PA, Kent KC, Liu B. TGF- β and restenosis revisited: a Smad link[J]. *J Surg Res*, 2011, 167(2): 287-297.
- [16] Sayo Y, Hosokawa H, Imachi H, et al. Transforming growth factor beta induction of insulin gene expression is mediated by pancreatic and duodenal homeobox gene-1 in rat insulinoma cells[J]. *Eur J Biochem*, 2000, 267(4): 971-978.
- [17] Sattar N, Preiss D, Murray HM, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative Meta-analysis of randomised statin trials [J]. *Lancet*, 2010, 375 (9716): 735-742.
- [18] Rydgren T, Vaarala O, Sandler S. Simvastatin protects against multiple low-dose streptozotocin-induced type 1 diabetes in CD-1 mice and recurrence of disease in nonobese diabetic mice [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2007, 323 (1): 180-185.

(此文编辑 曾学清)