

# 可溶性环氧化物水解酶抑制剂通过过氧化体增植物 激活型受体 $\gamma$ 调节内皮祖细胞功能

王振河<sup>1,2</sup>, 姜德谦<sup>1</sup>, 李卫华<sup>2</sup>, 谢强<sup>2</sup>, 黄峥嵘<sup>3</sup>, 许丹焰<sup>1</sup>

(1. 中南大学湘雅二医院心内科, 湖南省长沙市 410011; 2. 厦门大学附属第一医院心内科, 福建省厦门市 361003; 3. 厦门市心血管病研究所, 福建省厦门市 361003)

[关键词] 可溶性环氧化物水解酶抑制剂; t-AUCB; 过氧化体增植物激活型受体  $\gamma$ ; 内皮祖细胞

[摘要] **目的** 研究可溶性环氧化物水解酶抑制剂 t-AUCB 对小鼠来源内皮祖细胞(EPC)功能的调节及相关机制。**方法** 密度梯度离心法分离培养小鼠骨髓来源 EPC, 不同浓度 t-AUCB 及过氧化体增植物激活型受体  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ) 阻断剂 GW9662 预干预 EPC, 检测上述 EPC 体外增殖、黏附、迁移、血管生成情况。**结果** 在 1 ~ 100  $\mu\text{mol/L}$  范围内, t-AUCB 呈浓度依赖性增强 EPC 体外增殖、黏附、迁移、血管生成能力, 而 5  $\mu\text{mol/L}$  PPAR $\gamma$  阻断剂 GW9662 可抑制 EPC 上述功能。**结论** 可溶性环氧化物水解酶抑制剂 t-AUCB 参与 EPC 增殖、黏附、迁移、血管生成等功能的调控, 其机制可能与激活 PPAR $\gamma$  通路有关。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

## Soluble Epoxide Hydrolase Inhibitor Through Peroxisome Proliferator Activated Receptor $\gamma$ Regulating Endothelial Progenitor Cells' Function

WANG Zhen-He<sup>1,2</sup>, JIANG De-Qian<sup>1</sup>, LI Wei-Hua<sup>2</sup>, XIE Qiang<sup>2</sup>, HUANG Zheng-Rong<sup>3</sup>, and XU Dan-Yan<sup>1</sup>

(1. Department of Cardiology, the Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha, Hunan 410011, China; 2. Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Xiamen University, Xiamen, Fujian 361003, China; 3. Xiamen Institute of Cardiovascular Disease, Xiamen, Fujian 361003, China)

[KEY WORDS] Soluble Epoxide Hydrolase Inhibitor; t-AUCB; Peroxisome Proliferator Activated Receptor $\gamma$ ; Endothelial Progenitor Cells

[ABSTRACT] **Aim** To observe the effect and mechanism of soluble epoxide hydrolase inhibitor t-AUCB regulating murine endothelial progenitor cells' function. **Methods** Separated by density gradient centrifugation to obtain mouse bone marrow progenitor cells, different concentrations of t-AUCB and peroxisome proliferator activated receptor $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ) blocker GW9662 pre-intervented endothelial progenitor cells, after that endothelial progenitor cell proliferation, adhesion, migration, angiogenesis ability were detected in vitro. **Results** From 0 ~ 100  $\mu\text{mol/L}$ , as the concentration increases, t-AUCB can increase endothelial progenitor cell proliferation, adhesion, migration, angiogenesis ability in vitro. **Conclusion** Soluble epoxide hydrolase inhibitor t-AUCB involved in forward regulating endothelial progenitor cell' function, and its function is associated with activation of PPAR $\gamma$  on endothelial progenitor cell.

内皮祖细胞(endothelial progenitor cell, EPC)在干细胞治疗心肌梗死中扮演重要角色。环氧二十碳三烯酸(epoxyeicosatrienoic acids, EET)主要为细胞内花生四烯酸在细胞色素 P450 环氧化酶催化下

产生<sup>[1]</sup>, 具有抑制血小板聚集、抑制炎症<sup>[2-4]</sup>及促使新生血管生成作用<sup>[5-8]</sup>。EET 在细胞内半衰期短, 由可溶性环氧化物水解酶(soluble epoxide hydrolase, sEH)迅速降解<sup>[9]</sup>。因此使用 sEH 抑制剂被认

[收稿日期] 2014-06-09

[修回日期] 2014-09-27

[基金项目] 福建省卫生厅青年基金项目(2013-2-84)

[作者简介] 王振河, 博士, 主治医师, 研究方向为冠状动脉疾病及动脉粥样硬化, E-mail 为 516109490@qq.com。姜德谦, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为冠状动脉疾病及动脉粥样硬化, E-mail 为 jiangdeqian@hotmail.com。通讯作者许丹焰, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 主要从事“可溶性环氧化物水解酶抑制剂与心血管保护作用”系列研究, E-mail 为 xudanyan02@sina.com。

为是增加 EET 在细胞内浓度及效用的有效途径,其心肌缺血保护作用与促使新生血管生成有关<sup>[10,11]</sup>。研究表明 EPC 表达过氧化体增殖物激活型受体  $\gamma$  (peroxisome proliferator activated receptor, PPAR $\gamma$ )<sup>[12]</sup>,而 EET 是 PPAR $\gamma$  内源性激动剂<sup>[13]</sup>。因此推测 sEH 抑制剂通过增强 EET 活性激活 EPC 上 PPAR $\gamma$ ,从而正向调节 EPC。

## 1 材料和方法

### 1.1 主要材料与试剂

本实验选用 6 周龄清洁级雄性云南昆明小鼠(中南大学湘雅二医院实验动物中心)作为 EPC 的来源;CD34-FITC、CD133-FITC、CD31-PE、Flk-1-PE、IgG1-FITC、IgG2a-PE、Dil-ac-LDL 购自英国 Beckman-coulte 公司;FITC-UEA-1 购自美国 Molecular Probes 公司;小动物呼吸机购自美国哈佛大学;即用型免疫组织化学超敏 SP 试剂盒购自美国 Molecular Probes 公司;胃蛋白酶、柠檬酸抗原修复缓冲液、DAB 显色剂购自美国 Vector 公司;VIII 因子相关抗原多克隆抗体、血管内皮生长因子(VEGF)相关抗原多克隆抗体购自美国 Axygen 公司;甲醛、甲醇、无水乙醇、异丙醇、冰醋酸等均为美国 Sigma-Aldrich 公司分析纯试剂;sEH 抑制剂 t-AUCB 来自美国加州大学伯克利分校。

### 1.2 实验分组

实验分为 0、1、10、50、100  $\mu\text{mol/L}$  t-AUCB 组及 PPAR $\gamma$  阻断剂 GW9662 (5  $\mu\text{mol/L}$ ) 预干预 30 min 后加 100  $\mu\text{mol/L}$  t-AUCB 干预组(t-AUCB + GW9662 组)。

### 1.3 EPC 的分离、培养

密度梯度离心法从小鼠胫骨及股骨髓中分离单个核细胞,按  $5 \times 10^5/\text{cm}$  密度置于包被有大鼠 Fibronectin 的细胞培养皿中,加入含 5% FBS 和生长因子的 EBM-2 培养基培养 4 天,去除悬浮细胞,隔天半量更换培养基,并于倒置相差显微镜下观察不同时间点细胞形态。

### 1.4 EPC 的鉴定

细胞培养 7 天后,依序加入 Dil-ac-LDL 及 FITC-UEA-1 (10 mg/L) 行双染色,观察细胞摄取 Dil-ac-LDL 及结合 FITC-UEA-1 的能力,双阳性细胞为 EPC;流式细胞仪检测 CD34、CD133、CD31、Flk-1 表面标志的表达。

### 1.5 细胞增殖状态的检测

EPC 培养至第 7 天,不同浓度(0、1、10、50、100

$\mu\text{mol/L}$ ) t-AUCB 干预 24 h 及 5  $\mu\text{mol/L}$  PPAR $\gamma$  阻断剂 GW9662 预干预 30 min 后加 100  $\mu\text{mol/L}$  t-AUCB 干预 24 h,加 MTT 测定 t-AUCB 及 GW9662 对 EPC 增殖功能的影响。

### 1.6 细胞黏附状态的检测

EPC 培养至第 7 天,不同浓度(0、1、10、50、100  $\mu\text{mol/L}$ ) t-AUCB 及 5  $\mu\text{mol/L}$  PPAR $\gamma$  阻断剂 GW9662 预干预 30 min 后加 100  $\mu\text{mol/L}$  t-AUCB 干预 24 h,上述 EPC 接种于纤连蛋白包被的 6 孔板,37℃ 孵育 1 h,计数黏附细胞数。

### 1.7 细胞迁移能力的检测

EPC 培养至第 7 天,不同浓度(0、1、10、50、100  $\mu\text{mol/L}$ ) t-AUCB 及 5  $\mu\text{mol/L}$  PPAR $\gamma$  阻断剂 GW9662 预干预 30 min 后加 100  $\mu\text{mol/L}$  t-AUCB 干预 24 h,上述 EPC 添加至具有迁移缓冲液的 Transwell 板,37℃ 孵育 4 h,测定迁移至下层的细胞数。

### 1.8 细胞血管生成状态的检测

EPC 培养至第 7 天,不同浓度(0、1、10、50、100  $\mu\text{mol/L}$ ) t-AUCB 及 5  $\mu\text{mol/L}$  PPAR $\gamma$  阻断剂 GW9662 预干预 30 min 后加 100  $\mu\text{mol/L}$  t-AUCB 干预 24 h,上述 EPC 接种于 Matrigel 板上,孵育 24 h,观察血管生成情况。

### 1.9 统计学处理方法

所有实验数据均使用 SPSS17.0 统计软件包进行统计分析。计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示,并进行正态性和方差齐性检验,组间均数显著性检验用多个样本均数比较的方差分析(LSD-t 检验),双侧  $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 小鼠 EPC 的生长情况

刚接种时细胞呈圆形,散在悬浮于培养液内,培养 24 ~ 48 h 后,部分细胞开始贴壁。接种 4 天后首次换液,去除未贴壁的悬浮细胞,倒置显微镜下观察细胞生长状况,贴壁生长的细胞形成菊花状集落,集落中央为圆形细胞,周围为梭形细胞围绕;7 天后见培养的细胞集落明显扩大,集落中央圆形细胞向梭形细胞转化;第 8 天可见培养细胞形成条索状;第 10 天培养的 EPC 可达 80% ~ 90% 融合,以类圆形和多角形铺路石样细胞为主,也可见梭形细胞(图 1)。

### 2.2 小鼠 EPC 摄取 Dil-ac-LDL 及结合 FITC-UEA-1 能力

荧光显微镜下观察细胞摄取 Dil-ac-LDL 及结合

FITC-UEA-1 的能力,红色荧光为摄取 Dil-ac-LDL 阳性细胞,绿色荧光为结合 FITC-UEA-1 阳性细胞,黄色荧光为双阳性细胞即 EPC,结果发现双阳性细胞占总细胞数的 95% 以上(图 2)。

2.3 小鼠 EPC 表面分化抗原流式细胞仪鉴定结果

流式细胞仪检测结果示,与同型分化抗原相比,小鼠 EPC 细胞表面分化抗原分别为: CD34  $53.89\% \pm 0.34\%$ , CD133  $52.79\% \pm 0.67\%$ , CD31  $36.67\% \pm 0.93\%$ , Flk-1  $43.88\% \pm 0.48\%$ (图 3)。

2.4 t-AUCB 对小鼠 EPC 体外增殖、黏附、迁移、血管生成能力的影响

与对照组相比,1、10、50、100  $\mu\text{mol/L}$  t-AUCB 可呈浓度依赖性显著增强 EPC 增殖、黏附、迁移及血管生成能力( $P < 0.05$ );与 100  $\mu\text{mol/L}$  t-AUCB 组比较,25  $\mu\text{mol/L}$  GW966 预干预可显著降低 t-AUCB 对 EPC

上述功能的影响( $P < 0.05$ ;表 1 和图 4~6)。

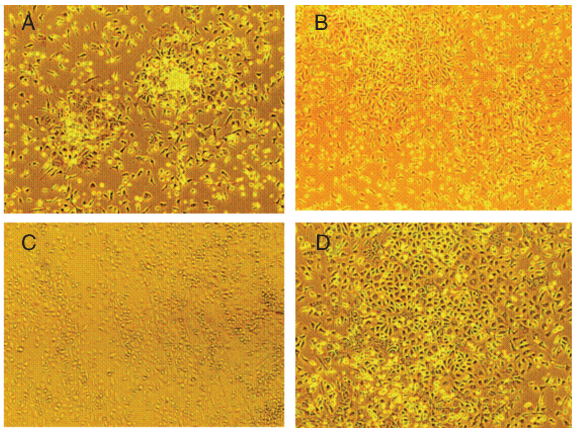


图 1. 内皮祖细胞培养结果(×100) A 为接种第 4 天,B 为接种后第 7 天,C 为接种后第 8 天,D 为接种后第 10 天。

Figure 1. Endothelial progenitor cells in culture(×100)

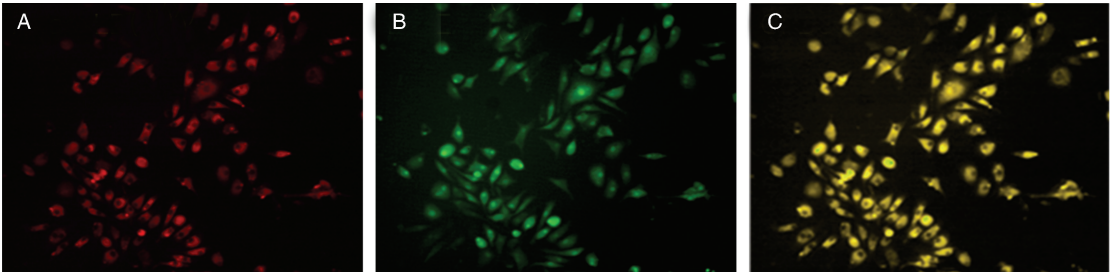


图 2. EPC 摄取 Dil-ac-LDL 及结合 FITC-UEA-1 荧光染色结果(×200) A 为 Dil-ac-LDL 阳性细胞,B 为 FITC-UEA-1 阳性细胞,C 为双阳性细胞即 EPC。

Figure 2. EPC uptake of Dil-ac-LDL and FITC-UEA-1 fluorescent staining results(×200)

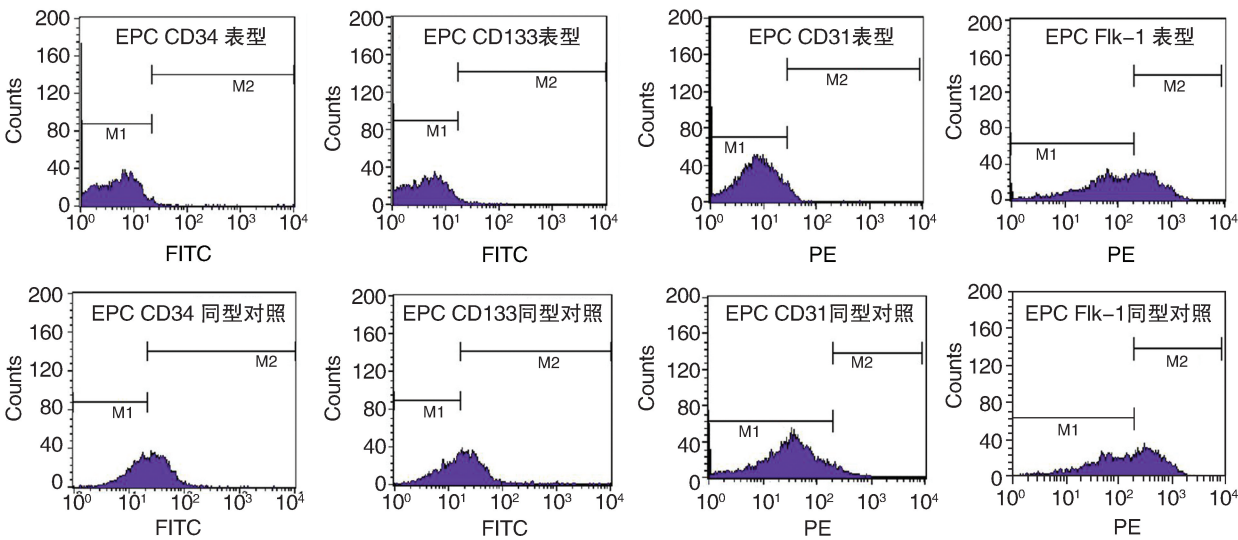


图 3. 小鼠骨髓来源 EPC 表面分化抗原流式细胞仪分析结果 同型对照细胞源自未干预的 EPC。

Figure 3. Mouse bone marrow-derived EPC surface differentiation antigens tested by flow cytometry

表 1. 不同浓度 t-AUCB 干预对 EPC 增殖、黏附、迁移、血管生成能力的影响( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1. The effect of different concentrations of t-AUCB intervention on EPC proliferation and number of cell adhesion, migration, angiogenesis ( $\bar{x} \pm s$ )

| 分 组                            | 增殖                   | 黏附                    | 迁移                    | 血管生成                  |
|--------------------------------|----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| 0 $\mu\text{mol/L}$ t-AUCB 组   | $1.28 \pm 0.02$      | $78.60 \pm 1.14$      | $61.60 \pm 1.14$      | $40.80 \pm 0.84$      |
| 1 $\mu\text{mol/L}$ t-AUCB 组   | $1.42 \pm 0.0^a$     | $108.20 \pm 0.84^a$   | $109.80 \pm 1.48^a$   | $74.80 \pm 1.13^a$    |
| 10 $\mu\text{mol/L}$ t-AUCB 组  | $1.43 \pm 0.03^a$    | $210.80 \pm 0.84^a$   | $128.80 \pm 0.84^a$   | $87.80 \pm 1.14^a$    |
| 50 $\mu\text{mol/L}$ t-AUCB 组  | $1.47 \pm 0.01^a$    | $296.60 \pm 1.48^a$   | $231.60 \pm 1.14^a$   | $177.60 \pm 1.30^a$   |
| 100 $\mu\text{mol/L}$ t-AUCB 组 | $1.50 \pm 0.01^a$    | $305.40 \pm 1.14^a$   | $240.80 \pm 0.84^a$   | $208.80 \pm 1.30^a$   |
| t-AUCB + GW9962 组              | $1.34 \pm 0.03^{ab}$ | $95.00 \pm 1.00^{ab}$ | $99.40 \pm 1.14^{ab}$ | $54.70 \pm 0.96^{ab}$ |

a 为  $P < 0.05$ , 与 0  $\mu\text{mol/L}$  t-AUCB 组(对照组)相比;b 为  $P < 0.05$ , 与 100  $\mu\text{mol/L}$  t-AUCB 相比。增殖结果为吸光度值;黏附、迁移单位为细胞数;血管生成单位为血管生成数。

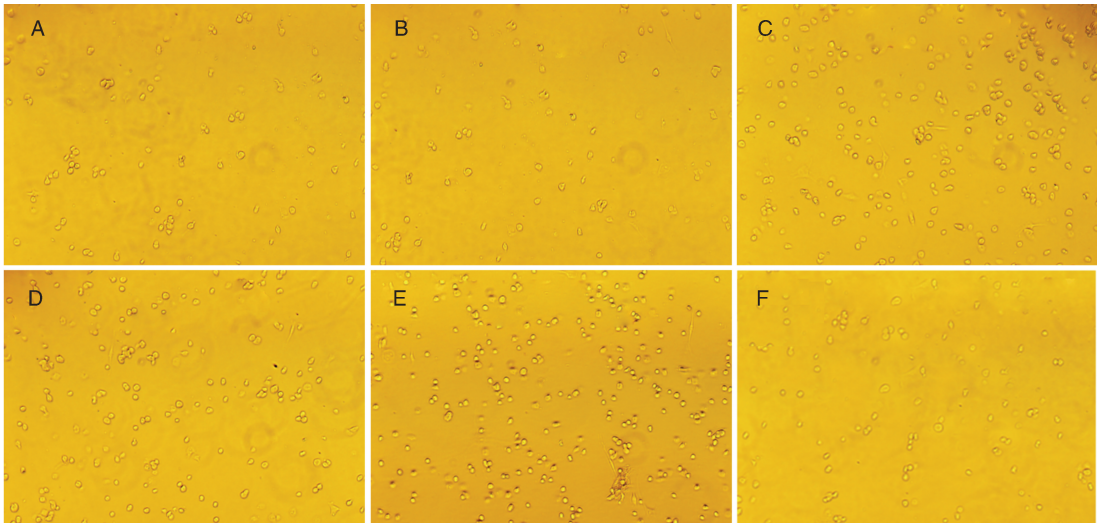


图 4. 不同浓度 t-AUCB 对 EPC 黏附功能的影响 A、B、C、D、E 依次为 0、1、10、50 和 100  $\mu\text{mol/L}$  t-AUCB 组,F 为 t-AUCB + GW9662 组。

Figure 4. Effect of different concentrations of t-AUCB on EPC adhesion function

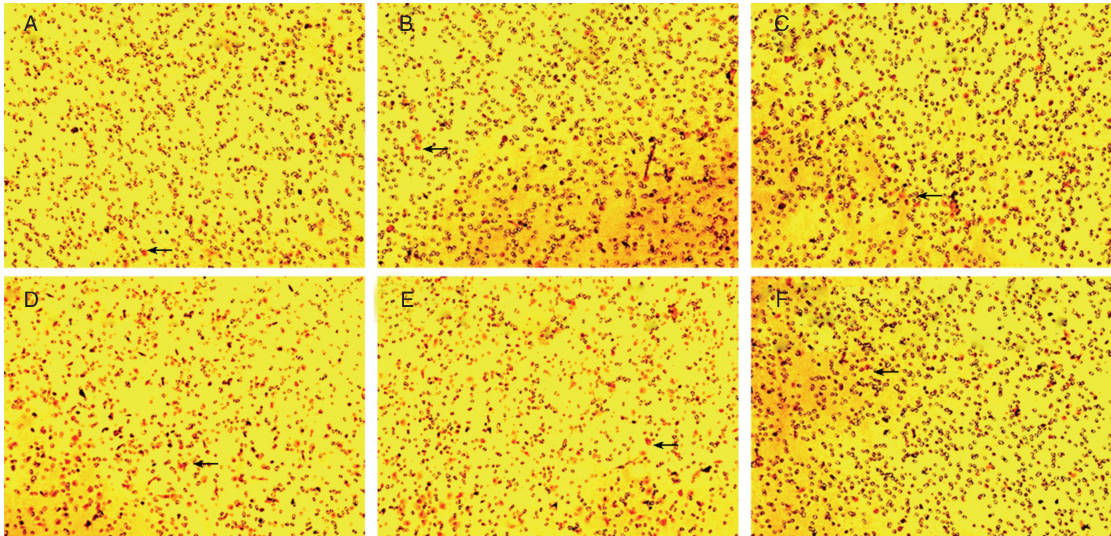


图 5. 不同浓度 t-AUCB 对 EPC 迁移功能的影响 A、B、C、D、E 依次为 0、1、10、50 和 100  $\mu\text{mol/L}$  t-AUCB 组,F 为 t-AUCB + GW9662 组(箭头所示红色点状物为迁移至下层 EPC)。

Figure 5. Effect of different concentrations of t-AUCB on EPC migration function

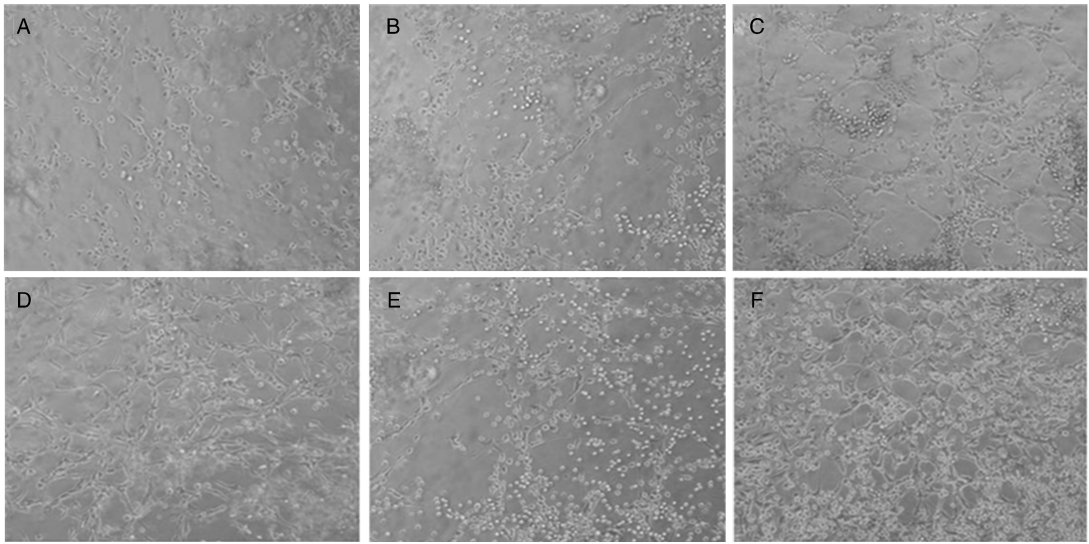


图 6. 不同浓度 t-AUCB 对 EPC 血管生成功能的影响 A、B、C、D、E 依次为 0、1、10、50 和 100  $\mu\text{mol/L}$  t-AUCB 组, F 为 t-AUCB + GW9662 组。

Figure 6. Effect of different concentrations of t-AUCB on EPC angiogenesis function

### 3 讨论

EPC 是血管内皮前体细胞,参与胚胎时期血管发生和出生后血管新生。因其具有转化为血管内皮细胞促进血管生成能力,目前已成为研究缺血性疾病的一种重要靶细胞<sup>[14-17]</sup>。EPC 培养条件苛刻,受多种因素影响,本研究使用消毒纱布无菌条件下直接扯去肌肉,有效减少小鼠骨髓体外暴露时间;20% 胎牛血清<sup>[18]</sup>作为基础培养基并加入多种细胞因子<sup>[19]</sup>促进 EPC 生长分化;接种后 4 天首次换液;使用淋巴细胞分离液分离骨髓内单个核细胞,有效增加培养细胞纯度。基于上述多种方法改进,本研究培养的 EPC 显示红色荧光 ac-LDL 阳性细胞及显示绿色荧光 UEA-1 阳性细胞几乎为 100%,显示双阳性细胞占总细胞数的 95% 以上,细胞表面分化抗原鉴定符合目前关于 EPC 表面分化抗原鉴定结果<sup>[20]</sup>,证实本实验培养细胞为高纯度 EPC。

目前对 EPC 功能已进行较多研究,证实 EPC 的主要功能为增殖、黏附、迁移、血管生成、归巢至梗死心肌等,亦发现多种因素可通过多个通路影响 EPC 功能<sup>[21,23]</sup>。研究发现 sEH 抑制剂与 EPC 之间存在相关性,EET 可以通过激动 EPC 上的 PPAR $\gamma$  促进 EPC 功能,sEH 抑制剂 t-AUCB 通过减少 EET 分解,增强 EET 激活 EPC 上 PPAR $\gamma$  能力,从而正向调节 EPC 功能。

通过实验我们得知,虽然不同浓度 t-AUCB 干预后 EPC 体外功能的上升幅度存在差异,但从 0

$\mu\text{mol/L}$  至 100  $\mu\text{mol/L}$ ,随着浓度增加,t-AUCB 干预的 EPC 增殖、黏附、迁移、血管生成能力呈浓度依赖性增加,较对照组(0  $\mu\text{mol/L}$ )明显增加( $P < 0.05$ );当 EPC 预先用 PPAR $\gamma$  受体阻断剂 GW9662 阻断 PPAR $\gamma$  通路后,t-AUCB 对 EPC 上述功能的促进作用明显下降,提示 sEH 抑制剂通过 PPAR $\gamma$  通路对 EPC 发挥作用。我们的研究亦发现 GW9662 预干预联合 t-AUCB 干预后,上述检测结果较对照组显著增加,即阻断 PPAR $\gamma$  通路并不能完全阻断 sEH 抑制剂对 EPC 的激活,提示 t-AUCB 除了通过 PPAR $\gamma$  通路发挥作用外,还通过其他机制对 EPC 发挥作用<sup>[21,22]</sup>,这与目前关于 sEH 抑制剂调节 EPC 的机制研究亦相符。

综上,sEH 抑制剂 t-AUCB 参与正向调控 EPC 体外增殖、黏附、迁移、血管生成,其正向调控 EPC 功能与激活 EPC 上 PPAR $\gamma$  通路有关。

#### [参考文献]

- [1] Roman RJ. P450 metabolites of arachidonic acid in the control of car-diovascular function [J]. *Physiol Rev*, 2002, 82: 131-185.
- [2] Feng W, Xu X, Zhao G, et al. EETs and CYP2J2 inhibit TNF- $\alpha$ -induced apoptosis in pulmonary artery endothelial cells and TGF- $\beta$ 1-induced migration in pulmonary artery smooth muscle cells [J]. *Int J Mol Med*, 2013, 32(3): 685-693.
- [3] Krötz F, Riexinger T, Buerkle MA, et al. Membrane-potential-dependent inhibition of platelet adhesion to endothelial cells by epoxyeicosatrienoic acids [J]. *Arterioscler*

- Thromb Vasc Biol, 2004, 24(3): 595-600.
- [4] Jiang JX, Zhang SJ, Liu YN, et al. EETs alleviate ox-LDL-induced inflammation by inhibiting LOX-1 receptor expression in rat pulmonary arterial endothelial cells [J]. Eur J Pharmacol, 2014, 727: 43-51.
  - [5] Xu DY, Davis BB, Wang ZH, et al. A potent soluble epoxide hydrolase inhibitor, t-AUCB, acts through PPAR $\gamma$  to modulate the function of endothelial progenitor cells from patients with acute myocardial infarction [J]. Int J Cardiol, 2013, 20, 167(4): 1 298-304.
  - [6] Shao J, Li Q, Wang H, et al. P-450-dependent epoxigenase pathway of arachidonic acid is involved in myeloma-induced angiogenesis of endothelial cells [J]. J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci, 2011, 31(5): 596-601.
  - [7] Sander AL, Jakob H, Sommer K, et al. Cytochrome P450-derived epoxyeicosatrienoic acids accelerate wound epithelialization and neovascularization in the hairless mouse ear wound model [J]. Langenbecks Arch Surg, 2011, 396(8): 1 245-1253.
  - [8] Webler AC, Michaelis UR, Popp R, et al. Epoxyeicosatrienoic acids are part of the VEGF-activated signaling cascade leading to angiogenesis [J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2008, 295(5): C1 292-301.
  - [9] Morisseau C, Hammock BD. Epoxide hydrolases: mechanisms, inhibitor designs, and biological roles [J]. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 2005, 45: 311-333.
  - [10] Li L, Li N, Pang W, et al. Opposite effects of gene deficiency and pharmacological inhibition of soluble epoxide hydrolase on cardiac fibrosis [J]. PLoS One, 2014, 9(4): e94092.
  - [11] Shen L, Peng H, Zhao S, et al. A potent soluble epoxide hydrolase inhibitor, t-AUCB, modulates cholesterol balance and oxidized low density lipoprotein metabolism in adipocytes in vitro [J]. Biol Chem, 2014, 395(4): 443-451.
  - [12] Trombetta A, Togliatto G, Rosso A, et al. Increase of palmitic acid concentration impairs endothelial progenitor cell and bone marrow-derived progenitor cell bioavailability: role of the STAT5/PPAR $\gamma$  transcriptional complex [J]. Diabetes, 2013, 62(4): 1 245-257.
  - [13] Liu Y, Zhang Y, Schmelzer K, et al. The antiinflammatory effect of laminar flow: the role of PPAR $\gamma$ , epoxyeicosatrienoic acids, and soluble epoxide hydrolase [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2005, 102(46): 16 747-752.
  - [14] Ackermann M, Pabst AM, Houdek JP, et al. Priming with proangiogenic growth factors and endothelial progenitor cells improves revascularization in linear diabetic wounds [J]. Int J Mol Med, 2014, 33(4): 833-839.
  - [15] Loibl M, Binder A, Herrmann M, et al. Direct cell-cell contact between mesenchymal stem cells and endothelial progenitor cells induces a pericyte-like phenotype in vitro [J]. Biomed Res Int, 2014, 2014: 395 781.
  - [16] Pelliccia F, Pasceri V, Rosano G, et al. Endothelial progenitor cells predict long-term prognosis in patients with stable angina treated with percutaneous coronary intervention: five-year follow-up of the PROCREATION study [J]. Circ J, 2013, 77(7): 1 728-735.
  - [17] Ye J, Ni P, Kang L. Apelin and vascular endothelial growth factor are associated with mobilization of endothelial progenitor cells after acute myocardial infarction [J]. J Biomed Res, 2012, 26(6): 400-409.
  - [18] Jianguo W, Tianhang L, Hong Z, et al. Optimization of culture conditions for endothelial progenitor cells from porcine bone marrow in vitro [J]. Cell Prolif, 2010, 43(4): 418-426.
  - [19] Abe Y, Ozaki Y, Kasuya J, et al. Endothelial progenitor cells promote directional three-dimensional endothelial network formation by secreting vascular endothelial growth factor [J]. PLoS One, 2013, 8(12): e82 085.
  - [20] Cheng SM, Chang SJ, Tsai TN, et al. Differential expression of distinct surface markers in early endothelial progenitor cells and monocyte-derived macrophages [J]. Gene Expr, 2013, 16(1): 15-24.
  - [21] Batchu SN, Law E, Brocks DR, et al. Epoxyeicosatrienoic acid prevents postischemic electrocardiogram abnormalities in an isolated heart model [J]. J Mol Cell Cardiol, 2009, 46(1): 67-74.
  - [22] Katragadda D, Batchu SN, Cho WJ, et al. Epoxyeicosatrienoic acids limit damage to mitochondrial function following stress in cardiac cells [J]. J Mol Cell Cardiol, 2009, 46(6): 867-875.
  - [23] 赵战芝, 王仁, 张凯, 等. 脂蛋白(a)对内皮祖细胞向缺血组织归巢的影响 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2014, 22(3): 223-226.

(此文编辑 许雪梅)