

· 临床研究 ·

[文章编号] 1007-3949(2016)24-09-0934-05

高血压前期人群一氧化氮水平的性别差异 及其与内皮祖细胞的关系

蒋艳平^{1,2}, 王波¹, 曾高峰¹, 任姿³, 曾海涛^{3,4}, 杨震⁵

(1. 南华大学附属第二医院心内科, 湖南省衡阳市 421001; 2. 郴州市第一人民医院, 湖南省郴州市 423000;

3. 中山大学附属第六医院生殖中心; 4. 中山大学附属第三医院妇产科, 广东省广州市 510000;

5. 中山大学附属第一医院心内科, 广东省广州市 510080)

[关键词] 高血压前期; 性别差异; 内皮祖细胞; 一氧化氮

[摘要] **目的** 探讨高血压前期人群一氧化氮水平的性别差异, 并分析其与循环内皮祖细胞(EPC)数量和功能的相关性。**方法** 招募 80 例平均年龄为 46.4 ± 4.3 岁的人群作为研究对象, 其中 21 例绝经前健康女性, 20 例绝经前高血压前期女性, 19 例健康男性和 20 例高血压前期男性, 测定四组血浆和 EPC 分泌的一氧化氮、粒-巨噬细胞集落刺激因子和血管内皮生长因子水平。**结果** 与健康男性组和高血压前期男性组比较, 绝经前健康女性组和绝经前高血压前期女性组血浆和循环 EPC 分泌的一氧化氮水平明显增加 ($P < 0.05$); 健康男性组血浆和循环 EPC 分泌的一氧化氮水平比高血压前期男性组高 ($P < 0.05$); 而绝经前健康女性组和绝经前高血压前期女性组血浆和循环 EPC 分泌的一氧化氮水平无明显差异 ($P > 0.05$); 血浆一氧化氮水平或循环 EPC 分泌的一氧化氮水平与循环 EPC 数量及功能呈明显的直线相关关系 ($P < 0.05$)。四组血浆和 EPC 分泌的血管内皮生长因子和粒-巨噬细胞集落刺激因子水平无明显差异 ($P > 0.05$)。**结论** 相对高血压前期男性患者, 绝经前高血压前期女性人群一氧化氮水平受到保护, 且一氧化氮水平与 EPC 数量和功能相关。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Gender Differences in the Levels of Nitric Oxide and Its Correlation with Endothelial Progenitor Cells in Prehypertension

JIANG Yan-Ping^{1,2}, WANG Bo¹, ZENG Gao-Feng¹, REN Zi³, ZENG Hai-Tao^{3,4}, and YANG Zhen⁵

(1. Department of Cardiology, the Second Affiliated Hospital of University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China; 2. Chenzhou First People's Hospital, Chenzhou, Hunan 423000, China; 3. Center for Reproductive Medicine, the Sixth Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou, Guangdong 510000, China; 4. Department of Obstetrics and Gynecology, the Third Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou, Guangdong 510000, China; 5. Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou, Guangdong 510080, China)

[KEY WORDS] Prehypertension; Gender Difference; Endothelial Progenitor Cells; Nitric Oxide

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the gender differences in the levels of nitric oxide in prehypertension and its correlation with the number and function of circulating endothelial progenitor cells. **Methods** Eighty consecutive population, 46.4 ± 4.3 years old, were divided into four groups: normotensive premenopausal women ($n = 21$), prehypertensive premenopausal women ($n = 20$), normotensive men ($n = 19$) and prehypertensive men ($n = 20$). The nitric oxide (NO), granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) and vascular endothelial growth factor (VEGF) levels in plasma and secreted by circulating EPCs were measured in the four groups. **Results** The distribution of plasma NO level,

[收稿日期] 2015-09-06

[修回日期] 2015-11-05

[基金项目] 国家自然科学基金项目(31270992 和 30800215); 广东省自然科学基金项目(2014A030313086); 广东省科技计划项目(2013B021800275); 广州市科技计划珠江新星项目(2013J2200019); 中山大学青年教师培育项目(13ykpy20)

[作者简介] 蒋艳平, 硕士, 研究方向为高血压, E-mail 为 hnyzjyp@163.com。王波, 硕士, 主治医师, 研究方向为冠心病介入治疗, E-mail 为 653139732@qq.com, 为本文的共同第一作者。通讯作者杨震, 博士, 副主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向为高血压, E-mail 为 yangzhen10710710@163.com。通讯作者曾高峰, 博士, 主任医师, 教授, 硕士研究生导师, 研究方向为高血压, E-mail 为 2379795177@qq.com。

the NO secretion by cultured EPCs in normotensive and prehypertensive premenopausal women were significantly higher than those in normotensive and prehypertensive men ($P < 0.05$). The plasma NO level or NO secretion by EPC in normotensive men was also higher than that in prehypertensive men ($P < 0.05$). However, the plasma NO level or NO secretion by EPC in normotensive premenopausal women was almost equal to that of prehypertensive premenopausal women ($P > 0.05$). The plasma NO level or NO secretion by EPC was related to the number or activity of circulating EPC. No significant difference was found in plasma VEGF or GM-CSF level in the four groups ($P > 0.05$). **Conclusions** The plasma NO level and NO secretion of circulating EPC were preserved in prehypertensive premenopausal women, which was correlated with the number and activity of circulating EPC.

有研究指出,高血压前期不只是临床高血压的前期阶段。该类人群在日后亦存在着较高的动脉硬化及其心血管事件的发生^[1],其可能原因是高血压前期即可引起内皮功能障碍和损伤^[2]。研究发现,外周血、骨髓和脐血中存在能分化为内皮细胞并参与血管内皮损伤修复的内皮祖细胞(endothelial progenitor cell, EPC),当血管内皮受到损伤时,EPC可从骨髓动员到外周血并迁移、归巢到损伤部位,通过增殖、分化为内皮细胞,从而修复损伤的内皮,是血管损伤重要的内源性修复机制之一^[3-4]。近年有研究发现高血压前期 EPC 数量和功能减弱,提示内皮修复能力减弱可导致高血压前期相关血管损伤^[5-6]。既往研究表明一氧化氮(nitric oxide, NO)、粒-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony stimulating factor, GM-CSF)和血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是调节 EPC 增殖和迁移能力及数量的重要物质^[7-9]。相对同龄男性及绝经后女性,绝经前女性 NO 水平受到保护^[10]。而目前高血压前期人群 NO、GM-CSF 和 VEGF 是否存在性别差异尚不确定,所以本研究观察了高血压前期人群 NO、GM-CSF 和 VEGF 的性别差异,旨在探讨绝经前高血压前期女性患者血管保护的可能原因,并为高血压前期相关血管损伤修复寻找新的防治靶点。

1 对象和方法

1.1 研究对象

在中山大学附属第一医院、第三医院、第六医院及广东省人民医院招募了 80 例志愿者,平均年龄 46.4 ± 4.3 岁,其中绝经前健康女性 21 例,绝经前高血压前期女性 20 例,健康男性 19 例和高血压前期男性患者 20 例,高血压前期按照 JNC8 指南的标准^[11]:收缩压 120~139 mmHg 和/或舒张压 80~89 mmHg。并且排除了糖尿病、恶性肿瘤、急性心脑血管疾病、感染或炎症性疾病、孕妇、哺乳期妇女、子

宫切除及吸烟者。所有志愿者进行详细的病史采集、体格检查及实验室检查。实验室检查包括禁食 12 h 清晨空腹所测得的静脉血谷草转氨酶、谷丙转氨酶、尿素氮、血肌酐、血总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白、空腹血糖、高敏 C 反应蛋白(high sensitive C-reactive protein, hs-CRP)及雌激素。

1.2 NO、VEGF 和 GM-CSF 的测定

用硝酸还原酶法测定各组血浆和内皮祖细胞分泌的 NO 水平;GM-CSF 和 VEGF 按 ELISA 检测试剂盒说明书进行检测^[12-13]。

1.3 统计学方法

数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间差异采用方差分析和两两比较,NO 水平与 EPC 数量或功能之间的关系采用单因素直线相关分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床生物化学指标比较

年龄、体质指数、心率、谷草转氨酶、谷丙转氨酶、肌酐、低密度脂蛋白、血糖及 hs-CRP 在四组间差异无统计学意义($P > 0.05$),绝经前高血压前期女性组和高血压前期男性组收缩压和(或)舒张压高于绝经前健康女性组和健康男性组($P < 0.05$),绝经前健康女性组和绝经前高血压前期女性组体重、身高低于健康男性组和高血压前期男性组($P < 0.05$;表 1)。

2.2 血浆 NO、GM-CSF 和 VEGF 水平比较

与健康男性组及高血压前期男性组比较,绝经前健康女性组和绝经前高血压前期女性组血浆 NO 水平增加($P < 0.05$);与健康男性组比较,高血压前期男性组血浆 NO 水平降低($P < 0.05$);绝经前健康女性组与绝经前高血压前期女性组血浆 NO 水平无明显差异($P > 0.05$)。四组血浆 VEGF 和 GM-CSF 水平无明显差异($P > 0.05$;表 2)。

2.3 EPC 分泌的 NO、GM-CSF 和 VEGF 水平比较

与健康男性组和高血压前期男性组比较,绝经

前健康女性组和绝经前高血压前期女性组 EPC 分泌的 NO 水平明显增加($P<0.05$);与健康男性组比较,高血压前期男性组 EPC 分泌的 NO 水平降低($P<0.05$);绝经前健康女性组和绝经前高血压前期女性组 EPC 分泌的 NO 水平无明显差异($P>0.05$)。四组 EPC 分泌的 VEGF 和 GM-CSF 水平无明显差异($P>0.05$;表 3)。

表 1. 四组间临床生物化学指标比较($\bar{x}\pm s$)
Table 1. Clinical and biochemical characteristics in normotensive premenopausal women, prehypertensive premenopausal women, normotensive men and prehypertensive men($\bar{x}\pm s$)

项目	绝经前健康女性组 (<i>n</i> = 21)	绝经前高血压前期女性组 (<i>n</i> = 20)	健康男性组 (<i>n</i> = 19)	高血压前期男性组 (<i>n</i> = 20)
年龄(岁)	45.2±4.1	46.3±4.1	47.1±3.7	46.7±4.6
身高(cm)	161.1±6.4 ^a	160.7±6.2 ^a	165.1±5.8	166.6±6.4
体重(kg)	58.7±5.9 ^a	59.0±5.9 ^a	63.9±4.3	64.4±4.8
体质指数(kg/cm ²)	22.6±2.3	22.8±2.2	23.4±1.3	23.3±2.0
收缩压(mmHg)	111.3±7.3	130.3±5.2 ^b	112.5±5.4	132.1±5.3 ^b
舒张压(mmHg)	69.1±5.3	81.1±5.2 ^b	70.0±3.8	80.5±5.7 ^b
心率(次/分)	72.2±8.3	72.8±7.4	75.1±7.5	74.6±8.6
谷草转氨酶(mmol/L)	24.5±6.2	27.6±5.8	25.6±6.2	24.9±6.3
谷丙转氨酶(mmol/L)	22.8±8.5	25.7±5.7	23.6±5.1	21.7±6.0
尿素氮(mmol/L)	5.2±1.3	5.3±1.0	5.2±0.8	5.1±1.1
肌酐(mmol/L)	69.2±14.4	68.4±15.8	63.5±16.1	67.2±16.6
低密度脂蛋白(mmol/L)	2.89±0.46	2.93±0.46	2.88±0.47	3.04±0.36
总胆固醇(mmol/L)	4.91±0.53	4.96±0.49	4.90±0.52	5.06±0.46
高密度脂蛋白(mmol/L)	1.45±0.28	1.46±0.24	1.38±0.24	1.37±0.16
甘油三酯(mmol/L)	1.38±0.23	1.41±0.19	1.43±0.16	1.52±0.14
空腹血糖(mmol/L)	4.75±0.58	4.47±0.53	4.74±0.71	4.64±0.64
hs-CRP(mmol/L)	1.11±0.66	1.28±0.84	1.38±0.88	1.67±0.88

a 为 $P<0.05$,与健康男性组和高血压前期男性组比较;b 为 $P<0.05$,与绝经前健康女性组和健康男性组比较。

表 2. 四组血浆 NO、VEGF 和 GM-CSF 水平比较($\bar{x}\pm s$)
Table 2. Levels of NO,GM-CSF and VEGF in plsama of the four groups($\bar{x}\pm s$)

分组	<i>n</i>	NO(mmol/L)	VEGF(ng/L)	GM-CSF(ng/L)
绝经前健康女性组	21	37.5±9.2 ^a	41.0±10.5	0.22±0.05
绝经前高血压前期女性组	20	34.1±8.1 ^a	39.7±9.7	0.28±0.06
健康男性组	19	29.3±7.7	40.9±7.3	0.31±0.05
高血压前期男性组	20	23.8±6.8 ^b	38.3±10.4	0.30±0.05

a 为 $P<0.05$,与健康男性组和高血压前期男性组比较;b 为 $P<0.05$,与健康男性组比较。

表 3. 四组 EPC 分泌的 NO、VEGF 和 GM-CSF 水平比较($\bar{x}\pm s$, nmol/10⁶ Cells)
Table 3. Levels of NO,VEGF and GM-CSF secretion by EPC in the four groups($\bar{x}\pm s$, nmol/10⁶ Cells)

分组	<i>n</i>	NO	VEGF	GM-CS
绝经前健康女性组	21	49.0±10.4 ^a	9.03±1.74	2.01±0.58
绝经前高血压前期女性组	20	46.6±10.3 ^a	8.91±2.14	1.88±0.44
健康男性组	19	39.6±10.3	8.06±2.04	2.17±0.77
高血压前期男性组	20	32.9±9.0 ^b	8.63±1.92	2.00±0.50

a 为 $P<0.05$,与健康男性组和高血压前期男性组比较;b 为 $P<0.05$,与健康男性组比较。

2.4 血浆或 EPC 分泌的 NO 水平与 EPC 数量、增殖迁移能力的相关性

将血浆 NO 水平与 EPC 数量或功能进行直线相关分析,结果显示:血浆 NO 水平与 EPC 数量、EPC 迁移能力或增殖能力显著相关;EPC 分泌的 NO 水平与 EPC 数量、EPC 迁移或增殖能力显著相关(表 4)。

表 4. NO 水平与循环 EPC 数量及功能的相关性分析
Table 4. Univariate correlations between nitric oxide level and the number or activity of circulating EPC

变量	血浆 NO 水平 (mmol/L)	EPC 分泌的 NO 水平 (nmol/10 ⁶ Cells)
CD34 ⁺ /KDR ⁺ 细胞(%)	$r=0.41, P<0.05$	$r=0.33, P<0.05$
ac-LDL/lectin 标记细胞 (200 倍视野)	$r=0.36, P<0.05$	$r=0.37, P<0.05$
迁移细胞(200 倍视野)	$r=0.53, P<0.05$	$r=0.40, P<0.05$
细胞增殖能力(A ₄₉₀)	$r=0.60, P<0.05$	$r=0.31, P<0.05$

3 讨 论

目前多项研究发现心脑血管事件的发生危险与血压呈连续相关,在理想血压和高血压间的过渡状态—高血压前期,较易进展为高血压状态和发生心脑血管等靶器官损害,且常伴多种心血管危险因素的存在,这些危险因素的存在更易导致心血管疾病的发生发展,这可能与高血压前期存在血管损伤及内皮依赖性舒张功能减退相关^[14]。有研究表明来源于脐血、外周血及骨髓的 EPC 能够分化成成熟的内皮细胞,当血管内皮受损时 EPC 通过归巢定位到损伤部位加速内皮再生,维持血管内皮完整性,修复受损血管内皮细胞,促进新生血管形成^[15]。临床研究证实,机体内循环 EPC 活性的改善对冠心病、心力衰竭等心血管疾病的治疗有重要意义,而心血管疾病的危险因素如高血压前期和糖尿病等都会导致机体内的 EPC 受损。因此,对高血压前期合理干预增加 EPC 活性,能够有效地降低高血压及心脑血管疾病的发生。

由于 NO、VEGF 和 GM-CSF 在调节 EPC 的动员、归巢、增殖和迁移等功能方面起着重要的作用。有研究表明高血压前期发生与 NO 介导的内皮依赖性血管舒张功能受损相关^[16]。此外,内源性一氧化氮合酶是 EPC 功能调节的重要物质^[17],且 EPC 介导的血管内皮修复能力与其分泌的 NO 水平相关^[18]。NO 水平性别差异存在于正常人,而目前对高血压前期人群 NO、GM-CSF 和 VEGF 是否同样存在性别差异尚不明确,本研究主要探讨高血压前期

NO、GM-CSF 和 VEGF 的性别差异并对其与 EPC 数量和功能进行相关分析。结果显示绝经前高血压前期女性患者血浆、体外培养 EPC 分泌的 NO 水平受到保护,同时相关分析显示 NO 水平不仅与 EPC 增殖或迁移能力呈明显直线相关关系,还与 EPC 数量呈显著直线相关关系,提示绝经前高血压前期女性内源性 NO 水平的保存可抵抗高血压前期对 EPC 的损伤作用,从而维持较强的内源性血管修复能力。另外还发现绝经前高血压前期女性与健康女性 NO 水平相似,其可能原因与绝经前女性体内较高雌激素水平相关^[19]。

本研究对高血压前期相关血管损伤的评估和治疗具有重要意义。我们的结果表明,绝经前高血压前期女性患者 EPC 分泌的 NO 水平较高血压前期男性患者高,说明绝经前高血压前期女性 EPC 诱导分泌的 NO 水平是受到保护的,而既往有研究表明通过合理方式如规律运动可增加内源性 NO 产生从而调节循环 EPC 数量和功能,进而增强血管内皮修复能力^[20],这可作为高血压前期相关血管损伤的防治策略。

总之,本研究表明高血压前期人群 NO 水平存在性别差异;与高血压前期男性患者相比,绝经前高血压前期女性患者血浆和循环 EPC 分泌的 NO 水平是受到保护的,且其 NO 水平与 EPC 数量和功能明显相关。因此,机体内较高的 NO 水平可能是高血压前期女性维持较强的内源性血管修复能力的重要保护机制之一,而循环 EPC 可作为高血压前期男性患者相关血管内皮损伤修复的新靶点。

[参考文献]

[1] Urbina EM, Khoury PR, McCoy C, et al. Cardiac and vascular consequences of prehypertension in youth [J]. J Clin Hypertens (Greenwich), 2011, 13: 332-342.
[2] Weil BR, Westby CM, Greiner JJ, et al. Elevated endothelin-1 vasoconstrictor tone in prehypertensive adults [J]. Can J Cardiol, 2012, 28 (3): 347-353.
[3] 张美华, 张艳萍, 盖凌, 等. 内皮祖细胞临床应用的研究进展 [J]. 国际病理科学与临床杂志, 2012, 32 (4): 356-360.
[4] Xia WH, Li J, Su C, et al. Physical exercise attenuates age-associated reduction in endothelium reparative capacity of endothelial progenitor cells by increasing CXCR4/JAK-2 signaling in healthy men [J]. Aging Cell, 2012, 11 (1): 111-119.
[5] Giannotti G, Doerries C, Mocharla PS, et al. Impaired endothelial repair capacity of early endothelial progenitor cells in prehypertension: relation to endothelial dysfunction [J]. Hypertension, 2010, 55: 1 389-397.
[6] MacEneaney OJ, DeSouza CA, Weil BR, et al. Prehypertension

- and endothelial progenitor cell function [J]. *J Hum Hypertens*, 2011, 25: 57-62.
- [7] Duda DG, Fukumura D, Rakesh KJ. Role of eNOS in neovascularization: NO for endothelial progenitor cells[J]. *Trends Mol Med*, 2004, 10: 143-145.
- [8] Asahara T, Takahashi T, Masuda H, et al. VEGF contributes to post-natal neovascularization by mobilizing bone marrow-derived endothelial progenitor cells[J]. *EMBO J*, 1999, 18: 3 964-972.
- [9] 周音频, 黄 岚, 宋耀明, 等. 粒细胞集落刺激因子动员骨髓内皮祖细胞促进损伤血管内皮修复[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2008, 16 (3): 169-172.
- [10] Forte P, Kneale BJ, Milne E, et al. Evidence for a difference in nitric oxide biosynthesis between healthy women and men[J]. *Hypertension*, 1998, 32: 730-734.
- [11] James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8)[J]. *JAMA*, 2014, 311 (5): 507-520.
- [12] Yang Z, Xia WH, Zhang YY, et al. Shear stress-induced activation of Tie2-dependent signaling pathway enhances in vivo re-endothelialization capacity of human endothelial progenitor cells [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2012, 52 (5): 1 155-163.
- [13] Yang Z, Xia WH, Su C, et al. Regular exercise-induced upregulation of circulating endothelial progenitor cells attenuated age-related decline in arterial elasticity in healthy men [J]. *Int J Cardiol*, 2013, 165 (2): 247-254.
- [14] Kissel CK, Anderson TJ. Role of endothelin-1 and endothelial dysfunction in prehypertension [J]. *Can J Cardiol*, 2012, 28: 251-253.
- [15] DiStefano R, Barsotti MC, Felice F, et al. Endothelial progenitor cells in prehypertension[J]. *Curr Pharm Des*, 2011, 17 (28): 3 002-019.
- [16] Weil BR, Stauffer BL, G reiner JJ, et al. Prehypertension is associated with impaired nitric oxide-mediated endothelium dependent vasodilation in sedentary adults[J]. *Am J Hypertens*, 2011, 24 (9): 976-981.
- [17] Alexandra A, Christopher H, Dim meler S. The role of NOS3 in stem cell mobilization[J]. *Trends Mol Med*, 2004, 10: 421-425.
- [18] Sorrentino SA, Bahlmann FH, B esler C, et al. Oxidant stress impairs in vivo reendothelializa tion capacity of endothelial progenitor cells from patients with type 2 diabetes mellitus: restorat ion by the peroxisome proliferator-activated receptor agonist rosiglitazone[J]. *Circulation*, 2007, 116: 163-173.
- [19] Iwakura A, Luedemann C, Shastry S, et al. Estrogen-mediated endothelial nitric oxide synthase-dependent mobilization of bone marrow-derived endothelial progenitor cells contributes to reendothelialization after arterial injury[J]. *Circulation*, 2003, 108: 3 115-121.
- [20] Zago AS, Park JY, Fenty-Stewart N, et al. Effects of aerobic exercise on the blood pressure, oxidative stress and eNOS gene polymorphism in prehypertensive older people[J]. *Eur J Appl Physiol*, 2010, 110 (4): 825-832.
- (此文编辑 文玉珊)

(上接第 892 页)

[参考文献]

- [1] Yang L, Calay ES, Fan J, et al. S-Nitrosylation links obesity-associated inflammation to endoplasmic reticulum dysfunction [J]. *Science*, 2015, 349(6247): 500-506.
- [2] Maron BA, Tang SS, Loscalzo J. S-nitrosothiols and the S-nitrosoproteome of the cardiovascular system [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2013, 18(3): 270-827.
- [3] Hoffmann J, Haendeler J, Zeiher AM, et al. TNF alpha and oxLDL reduce protein S-nitrosylation in endothelial cells [J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(44): 41 383-387.
- [4] Wadham C, Parker A, Wang L, et al. High glucose attenuates protein S-nitrosylation in endothelial cells: role of oxidative stress [J]. *Diabetes*, 2007, 56(11): 2 715-721.
- [5] Chen Y, Zhao S, Wang Y, et al. Homocysteine reduces protein S-nitrosylation in endothelium [J]. *Int J Mol Med*, 2014, 34(5): 1 277-285.
- [6] Barua RS, Ambrose JA. Mechanisms of coronary thrombosis in cigarette smoke exposure[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2013, 33 (7): 1 460-467.
- [7] Xu CB, Lei Y, Chen Q, et al. Cigarette smoke extracts promote vascular smooth muscle cell proliferation and enhances contractile responses in the vasculature and airway [J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2010, 107(6): 940-948.
- [8] Csordas A, Bernhard D. The biology behind the atherothrombotic effects of cigarette smoke [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2013, 10 (4): 219-230.
- [9] Guarino F, Cantarella G, Caruso M, et al. Endothelial activation and injury by cigarette smoke exposure [J]. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2011, 25(2): 259-268.
- [10] Michaud SE, Dussault S, Groleau J, et al. Cigarette smoke exposure impairs VEGF-induced endothelial cell migration: role of NO and reactive oxygen species [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2006, 41(2): 275-284.
- [11] Chen Y, Liu R, Zhang G, et al. Hypercysteinemia promotes atherosclerosis by reducing protein S-nitrosylation [J]. *Biomed Pharmacother*, 2015, 70: 253-259.
- [12] Orosz Z, Csiszar A, Labinskyy N, et al. Cigarette smoke-induced proinflammatory alterations in the endothelial phenotype: role of NAD(P)H oxidase activation [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2007, 292(1): H130-H139.
- (此文编辑 许雪梅)