

## 奥美沙坦对高血压合并冠心病和糖尿病患者血管内皮功能的保护作用

李晓燕<sup>1</sup>, 公雪<sup>2</sup>, 张红明<sup>1</sup>, 韩淑芳<sup>1</sup>

(1. 济南军区总医院心内科, 山东省济南市 250031; 2. 泰山医学院, 山东省泰安市 271000)

[关键词] 奥美沙坦; 高血压; 冠心病; 糖尿病; 一氧化氮; 内皮素 1; 内皮祖细胞

[摘要] **目的** 通过检测奥美沙坦用药前后患者血管内皮功能的变化, 探讨奥美沙坦对于高血压病合并冠心病和糖尿病患者血管内皮功能的保护作用。**方法** 收集符合条件的高血压患者 160 例, 根据是否合并冠心病和糖尿病分为 3 组: 单纯高血压组(H 组,  $n=40$ )、高血压合并冠心病组(HC 组,  $n=62$ )、高血压合并冠心病和糖尿病组(HCD 组,  $n=58$ ), 然后再将各组平均分为 2 个亚组: 奥美沙坦干预亚组(A 亚组)、非奥美沙坦干预亚组(B 亚组)。统计各组基线资料及一般检查指标, 用酶联免疫吸附试验检测血清一氧化氮和内皮素 1 的浓度, 并用流式细胞术检测外周血内皮祖细胞(EPC)数量; 奥美沙坦干预 3 个月后复查。**结果** (1) 血管内皮舒张因子: 用药前, 与 H 组比较, HC 组、HCD 组的一氧化氮浓度均明显降低, 而内皮素 1 浓度均明显升高, 且 HCD 组变化更明显( $P<0.05$ ); 用药后, 与用药前比较, HC-A 亚组、HCD-A 亚组的一氧化氮浓度均明显升高, 而内皮素 1 浓度均降低( $P<0.05$ )。 (2) 外周血 EPC 数量: 用药前, 与 H 组比较, HC 组、HCD 组的外周血 EPC 数量均减少, 且 HCD 组减少更明显( $P<0.05$ ); 用药后, 与用药前比较, HC-A 亚组、HCD-A 亚组的 EPC 数量升高( $P<0.05$ )。**结论** 高血压患者合并冠心病和糖尿病时会加重血管内皮的损害。奥美沙坦可以抑制血管内皮舒张因子失衡, 并提高外周血 EPC 数量, 具有血管内皮保护作用。

[中图分类号] R54

[文献标识码] A

### Protective effect of olmesartan on vascular endothelium in patients with hypertension complicated with coronary heart disease and diabetes mellitus

LI Xiao-Yan<sup>1</sup>, GONG Xue<sup>2</sup>, ZHANG Hong-Ming<sup>1</sup>, HAN Shu-Fang<sup>1</sup>

(1. Department of Cardiology, General Hospital of Jinan Military Area, Jinan, Shandong 250031, China; 2. Taishan Medical University, Taian, Shandong 271000, China)

[KEY WORDS] Olmesartan; Hypertension; Coronary heart disease; Diabetes mellitus; Nitric oxide; Endothelin-1; Endothelial progenitor cell

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the protective effect of olmesartan on vascular endothelial function in patients with hypertension complicated with coronary heart disease and diabetes mellitus, by observing the change of vascular endothelial function before and after treatment with olmesartan. **Methods** 160 cases of hypertensive patients were collected, and according to whether complicated with coronary heart disease and diabetes mellitus, the patients were divided into 3 groups: pure hypertension group (H group,  $n=40$ ), hypertension complicated with coronary heart disease group (HC group,  $n=62$ ) and hypertension complicated with coronary heart disease and diabetes mellitus group (HCD group,  $n=58$ ). And then each group was divided into 2 subgroups: olmesartan intervention subgroup (A subgroup) and non olmesartan intervention subgroup (B subgroup). Baseline data and general examination indicators of each group were counted. Enzyme-linked immunosorbent assay was used to detect the concentration of serum nitric oxide (NO) and endothelin-1 (ET-1). The number of peripheral blood endothelial progenitor cell (EPC) was detected by flow cytometry. Above indicators were reexamined after intervention with olmesartan for 3 months. **Results** (1) Vascular endothelial

[收稿日期] 2016-06-08

[修回日期] 2016-09-02

[基金项目] 北京力生心血管健康基金会领航基金项目(LHJJ20143325)

[作者简介] 通讯作者李晓燕, 硕士, 主任医师, 研究方向为心血管病基础及临床, E-mail 为 lixiaoyan902006@126.com。公雪, 硕士研究生, 研究方向为心血管病临床, E-mail 为 gongxue0520@163.com。

relaxing and contracting factors; Before treatment, compared with H group, NO concentration was significantly lower, while ET-1 concentration was significantly increased in HC group and HCD group, and the change of HCD group was more obvious ( $P<0.05$ ). After treatment, compared with before treatment, NO concentration was significantly increased, while ET-1 concentration was decreased in HC-A subgroup and HCD-A subgroup ( $P<0.05$ ). (2) EPC number of peripheral blood: Before treatment, compared with H group, the EPC number of peripheral blood was significantly decreased in HC group and HCD group, and the decrease of HCD group was more obvious ( $P<0.05$ ). After treatment, compared with before treatment, the number of EPC was significantly increased in HC-A subgroup and HCD-A subgroup ( $P<0.05$ ).

**Conclusions** Hypertensive patients complicated with coronary heart disease and diabetes mellitus will increase the damage of vascular endothelium. Olmesartan can inhibit the imbalance of vascular endothelial relaxing and contracting factors, increase the EPC number of peripheral blood, and it has protective effect to vascular endothelium.

随着生活水平的提高,近 30 年来冠心病(coronary heart disease, CHD)发病率在逐年增高,目前已成为威胁我国人民健康的主要疾病。糖尿病(diabetes mellitus, DM)是 CHD 的等危症,糖尿病患者较血糖正常者动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)发生早、进展迅速且病情严重。大量研究显示冠心病合并糖尿病患者冠状动脉血管病变程度明显较单纯冠心病患者严重<sup>[1]</sup>。血管内皮细胞损伤是 As 的始动因素,血管张力调节障碍和外周血内皮祖细胞(endothelial progenitor cell, EPC)数量改变是内皮功能障碍的两个重要表现<sup>[2]</sup>。奥美沙坦作为一种新型高选择性血管紧张素受体拮抗剂(angiotensin receptor blockade, ARB),有研究发现其可减轻血管内皮氧化应激<sup>[3]</sup>,另外还可改善糖尿病的胰岛素抵抗<sup>[4]</sup>。奥美沙坦对合并冠心病和糖尿病的高血压患者的血管内皮是否具有保护作用?本试验拟对此进一步探讨,试图为指导临床用药提供依据。

## 1 资料和方法

### 1.1 主要试剂及仪器

奥美沙坦酯片[每片 20 mg,第一三共制药(上海)有限公司];一氧化氮(nitric oxide, NO)酶联免疫吸附测定(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)试剂盒、内皮素 1(endothelin-1, ET-1)ELISA 试剂盒(武汉新启迪生物公司);PerCP-Cyanine 5.5 标记抗人 CD45 抗体、FITC 标记抗人 CD34 抗体、PE 标记抗人 CD133 抗体(美国 eBioscience 公司);人外周血淋巴细胞分离液(天津灏洋公司);磷酸盐缓冲液。低速离心机(北京白洋公司);超低温冰箱(MDF-U5386S,日本 Sanyo 公司);全自动生物化学分析仪(AU5800 系列,美国 Beckman Coulter 公司);全自动酶标仪(Multiskan MK3,美国 Thermo 公司);流式细胞仪(FC500-MPL,美国 Beckman Coulter 公

司)等。

### 1.2 研究对象选择

从曾于 2015 年 6 月至 2016 年 3 月在济南军区总医院心内科住院治疗的患者中,选取符合要求的高血压病患者,并与患者签订知情同意书。

纳入标准:(1)年龄 35~75 岁,性别不限;(2)符合高血压诊断标准:基础状态下非同日相同时间 3 次测量血压,均为收缩压 $\geq 140$  mmHg 或舒张压 $\geq 90$  mmHg;(3)符合 CHD 诊断标准:根据冠状动脉造影或冠状动脉血管 CT 检查结果,发现至少一支主要供血血管狭窄 $\geq 50\%$ ;(4)符合 DM 诊断标准:空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG) $\geq 7.0$  mmol/L,或口服葡萄糖耐量试验 2 h 血糖 $\geq 11.1$  mmol/L,或随机血糖 $\geq 11.1$  mmol/L。

排除标准:(1)心功能不全,经评定为 NYHA III~IV 级,或左心室射血分数 $<40\%$ ;(2)急性心肌梗死或脑血管疾病发作时间窗在过去的 3 个月以内;(3)有严重的肝、肾、肺等器官功能损害;(4)心肌炎、心肌病、风湿性心脏病、感染性心内膜炎等其他心脏疾病;(5)恶性肿瘤、严重感染或免疫性疾病;(6)高血压危象、酮症酸中毒、高血糖高渗状态、妊娠;(7)近期服用噻唑烷二酮或贝特类等药物;(8)既往有长期规律应用血管紧张素转换酶抑制剂或 ARB 类药物史,或者对 ARB 类药物过敏及有使用禁忌;(9)服用干预药物后血压严重下降或依从性差。

### 1.3 基线资料采集

病例入选后采集患者年龄、性别、身高、体重、吸烟史、高血压病史、高血压药物使用史、冠心病史、糖尿病史及其他疾病史等基本临床信息,并检测患者血浆甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)、FPG、餐后 2 h 血糖(2 hour postprandial plasma glucose, 2hPPG)水平。

1.4 研究分组

通过筛选共收集符合条件的高血压患者 160 例,根据是否合并冠心病和糖尿病分为 3 组:(1)单纯高血压(hypertension)组(简称 H 组, $n=40$ );(2)高血压合并冠心病(hypertension complicated with coronary heart disease)组(简称 HC 组, $n=62$ );(3)高血压合并冠心病和糖尿病(hypertension complicated with coronary heart disease and diabetes mellitus)组(简称 HCD 组, $n=58$ )。然后分别再将各组平均分为 2 个亚组:奥美沙坦干预亚组(A 亚组)和非奥美沙坦干预亚组(B 亚组)。

1.5 治疗方案

(1)基础治疗方案:所有患者均每天 1 次口服拜阿司匹林肠溶片(拜耳公司)100 mg,阿托伐他汀钙(辉瑞公司)20 mg,倍他乐克(阿斯利康公司)25 mg。(2)A 亚组降压:选择口服奥美沙坦 20 mg,每天 1 次,若血压仍未控制,可加用钙通道阻滞剂,若血压过低引起头晕、乏力等症状则立即停药,并退出试验。(3)B 亚组降压:选择钙通道阻滞剂,根据血压水平调整用药剂量,以使血压达标,避免应用血管紧张素转换酶抑制剂或其他 ARB 类药物。(4)降压目标:140/80 mmHg 以下;糖尿病未制定统一干预方案,按患者之前降糖方案执行,尽量使血糖达标。

1.6 血管舒缩活性因子测定

各组用药前,用 ELISA 法检测血清中 NO 和 ET-1 浓度,并计算 NO/ET-1 比值,具体操作方法参照 ELISA 试剂盒说明书。奥美沙坦干预 3 个月后复查,比较用药前后数值变化。

1.7 外周血内皮祖细胞检测

各组用药前,抽血分离外周血淋巴细胞,200  $\mu$ L PBS 重悬细胞,加入 PerCP-Cyanine 5.5-CD45、FITC-CD34、PE-CD133 三种抗体避光孵育 30 min。上机检测,利用 CD45<sup>+</sup>从细胞群中圈选出单个核细胞散点区,对所圈选的单个核细胞进行分析,计算 EPC (CD34<sup>+</sup>和 CD133<sup>+</sup>双阳性)占外周血单个核细胞的百分率。奥美沙坦干预 3 个月后复查,比较用药前后数值变化。

1.8 统计学方法

所有实验数据均采用 SPSS 19.0 软件进行统计学分析。测定结果均以  $\bar{x}\pm s$  表示,同一指标不同组间采用单因素方差分析(One way ANOVE),进一步对多组间样本的两两比较采用 SNK-q 检验,比较同一组样本入选时及治疗 3 个月后的差异采用配对样本  $t$  检验,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 基线资料比较

各组基本信息无明显统计学差异( $P>0.05$ ),各组血压水平无明显统计学差异( $P>0.05$ )。HC 组和 HCD 组血脂水平明显高于 H 组( $P<0.05$ ),HCD 组 FPG 及 2hPPG 均高于 H 组和 HC 组( $P<0.05$ ;表 1)。

表 1. 各组基线资料比较

Table 1. Comparison of baseline data in the three groups

项 目	H 组 ( $n=40$ )	HC 组 ( $n=62$ )	HCD 组 ( $n=58$ )
年龄(岁)	60.3 $\pm$ 6.5	61.2 $\pm$ 6.6	62.6 $\pm$ 7.1
男/女(例)	10/10	16/15	15/14
体质指数(kg/m <sup>2</sup> )	25.4 $\pm$ 1.5	25.8 $\pm$ 1.3	25.1 $\pm$ 1.7
收缩压(mmHg)	150.1 $\pm$ 13.5	150.8 $\pm$ 12.3	149.8 $\pm$ 11.6
舒张压(mmHg)	95.1 $\pm$ 12.4	93.4 $\pm$ 10.4	92.5 $\pm$ 11.4
甘油三酯(mmol/L)	1.31 $\pm$ 0.08	1.53 $\pm$ 0.09 <sup>a</sup>	1.60 $\pm$ 0.11 <sup>a</sup>
LDLC(mmol/L)	2.11 $\pm$ 0.10	2.66 $\pm$ 0.11 <sup>a</sup>	2.89 $\pm$ 0.09 <sup>a</sup>
FPG(mmol/L)	5.22 $\pm$ 0.36	5.22 $\pm$ 0.35	8.07 $\pm$ 0.67 <sup>b</sup>
2hPPG(mmol/L)	6.47 $\pm$ 0.52	6.32 $\pm$ 0.61	15.06 $\pm$ 1.30 <sup>b</sup>

a 为  $P<0.05$ ,与 H 组比较;b 为  $P<0.05$ ,与 H 组和 HC 组比较。

2.2 血管内皮舒缩因子比较

(1)用药前:与 H 组比较,HC 组和 HCD 组的 NO 浓度均明显降低,ET-1 浓度均明显升高,NO/ET-1 比值均明显下降,且 HCD 组的上述变化较 HC 组更加显著( $P<0.05$ ;表 2);各组的亚组间 NO、ET-1 浓度以及 NO/ET-1 比值均无明显差异( $P>0.05$ )。(2)用药后:HC-A 亚组和 HCD-A 亚组较用药前 NO 浓度升高,ET-1 浓度降低,NO/ET-1 比值升高( $P<0.05$ ;表 2);H-A 亚组、H-B 亚组、HC-B 亚组和 HCD-B 亚组的上述指标与用药前比较无明显差异( $P>0.05$ )。

2.3 外周血 EPC 数量比较

(1)用药前:与 H 组比较,HC 组和 HCD 组的外周血 EPC 数量均明显减少,且 HCD 组减少更明显( $P<0.05$ );各组的亚组间比较无明显差异( $P>0.05$ )。(2)用药后:HC-A 亚组和 HCD-A 亚组较用药前 EPC 数量明显升高( $P<0.05$ );H-A 亚组、H-B 亚组、HC-B 亚组和 HCD-B 亚组 EPC 数量与用药前比较无显著差异( $P>0.05$ )(表 3、图 1、图 2)。

表 2. 各组用药前后血管舒缩因子浓度比较

Table 2. Comparison of the concentration of vascular relaxing and contracting factors before and after treatment in each group

项 目		H 组		HC 组		HCD 组	
		H-A 亚组	H-B 亚组	HC-A 亚组	HC-B 亚组	HCD-A 亚组	HCD-B 亚组
NO(μmol/L)	用药前	29.66±1.80	30.14±1.67	25.85±2.00 <sup>a</sup>	25.32±1.66 <sup>a</sup>	20.88±1.73 <sup>a</sup>	21.32±2.05 <sup>a</sup>
	用药后	29.86±1.23	28.75±1.16	29.12±1.87 <sup>b</sup>	25.64±2.02	24.55±1.47 <sup>b</sup>	20.69±1.58
ET-1(ng/L)	用药前	86.11±3.69	84.55±3.43	92.37±3.81 <sup>a</sup>	91.99±4.03 <sup>a</sup>	99.30±4.36 <sup>a</sup>	98.83±3.29 <sup>a</sup>
	用药后	85.34±3.16	86.18±3.42	86.76±3.69 <sup>b</sup>	91.32±3.23	93.63±4.11 <sup>b</sup>	98.01±3.54
NO/ET-1	用药前	0.344±0.020	0.356±0.030	0.279±0.010 <sup>a</sup>	0.275±0.020 <sup>a</sup>	0.210±0.020 <sup>a</sup>	0.215±0.030 <sup>a</sup>
	用药后	0.349±0.010	0.334±0.020	0.336±0.020 <sup>b</sup>	0.281±0.030	0.262±0.010 <sup>b</sup>	0.211±0.020

a 为  $P<0.05$ , 与 H 组比较; b 为  $P<0.05$ , 与本亚组用药前比较。

表 3. 各组用药前后外周血 EPC 数量变化

Table 3. Changes of EPC number in peripheral blood before and after treatment in each group

项 目	H 组		HC 组		HCD 组	
	H-A 亚组	H-B 亚组	HC-A 亚组	HC-B 亚组	HCD-A 亚组	HCD-B 亚组
用药前	0.584%±0.110%	0.476%±0.090%	0.115%±0.070% <sup>a</sup>	0.123%±0.080% <sup>a</sup>	0.043%±0.100% <sup>a</sup>	0.048%±0.080% <sup>a</sup>
用药后	0.627%±0.080%	0.563%±0.100%	0.472%±0.090% <sup>b</sup>	0.187%±0.100%	0.383%±0.070% <sup>b</sup>	0.062%±0.100%

a 为  $P<0.05$ , 与 H 组比较; b 为  $P<0.05$ ; 与用药前比较。

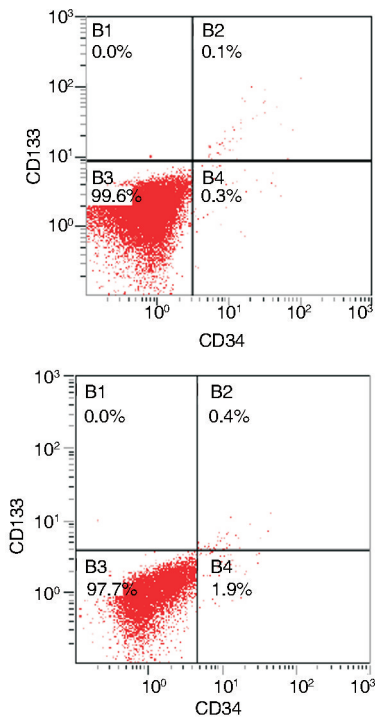


图 1. HC-A 亚组用药前后流式细胞图 上图为用药前, 下图为用药后。右上角象限中的百分数为 CD34 和 CD133 双阳性的 EPC 占外周血单个核细胞的比值。

Figure 1. Flow cytometry before and after treatment in HC-A subgroup

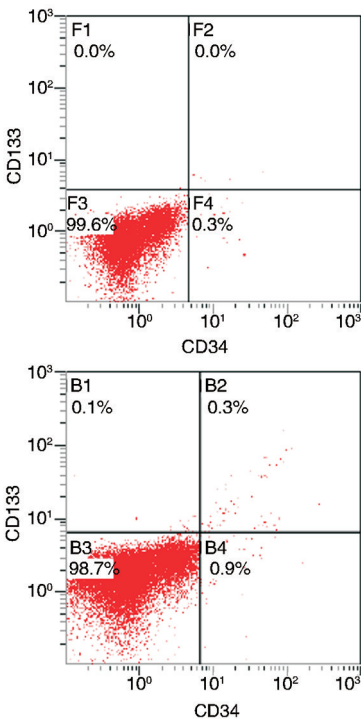


图 2. HCD-A 亚组用药前后流式细胞图 上图为用药前, 下图为用药后。右上角象限中的百分数为 CD34 和 CD133 双阳性的 EPC 占外周血单个核细胞的比值。

Figure 2. Flow cytometry before and after treatment in HCD-A subgroup

### 3 讨 论

糖尿病作为冠心病的等危症,对冠心病患者冠状动脉 As 的进展起着重要的推动作用,内皮细胞功能障碍同样被认为是糖尿病患者动脉硬化症初期的重要病理变化之一<sup>[5]</sup>。研究表明高血糖状态可

加重冠心病患者血管内皮的氧化应激水平,导致血管收缩、炎症反应及血栓形成<sup>[6-7]</sup>,引起内皮功能障碍。近年来人们认识到血管内皮细胞是一个活跃的内分泌器官,可分泌多种生物活性物质,这些活性物质可维持生理条件下的血管内平衡<sup>[8]</sup>。高血糖可加剧血管舒张和收缩因子分泌失衡,内皮型一



氧化氮合酶和 ET-1 等活性因子分泌紊乱<sup>[9-10]</sup>。

内皮型一氧化氮合酶可催化生成 NO, NO 刺激血管平滑肌内环磷酸鸟苷的形成, 使血管平滑肌松弛, 血管扩张, 调节器官的血流量和血压, 对血管具有保护作用<sup>[11]</sup>, 延缓 As 进程。ET 是由血管内皮细胞分泌的强烈的缩血管因子, 其中又以 ET-1 活性最强, 与受体结合后, 引起血管平滑肌强烈收缩, 造成组织缺血缺氧, 损伤内皮细胞<sup>[12]</sup>。NO 和 ET 是内皮细胞分泌的一对重要的血管舒缩因子, 两者具有拮抗作用<sup>[13]</sup>, 对维持血管正常的舒缩有重要的意义<sup>[14]</sup>。有研究通过检测冠状动脉痉挛患者在<sup>201</sup>Tl (铊) 心肌灌注显像负荷试验中的不同时间 NO、ET-1 水平以及 NO/ET-1 比值动态变化, 发现内皮细胞功能紊乱与心肌血流灌注改变有关<sup>[15]</sup>。

本研究通过比较合并冠心病或合并冠心病和糖尿病的高血压患者的血清 NO 和 ET-1 浓度变化, 发现合并冠心病的患者血管收缩因子浓度升高, 同时舒张因子降低, NO/ET-1 比值升高, 同时合并糖尿病的患者上述变化更加显著, 说明高血糖会加重 NO 和 ET-1 浓度失衡, 加重血管痉挛, 使内皮细胞缺血缺氧, 导致内皮细胞损伤, 证明了高血糖状态可加重血管内皮的损害程度, 促进 As 发生。

血管内皮细胞的修复能力在 As 发展中具有重要作用, EPC 可促进血管内皮新生, 保持血管内皮的完整性, 促进内皮细胞修复<sup>[16-17]</sup>。本研究发现合并冠心病的高血压患者外周血 EPC 数量明显减少, 同时合并糖尿病时 EPC 数量减少更明显。

奥美沙坦作为一种新型血管紧张素受体 1 拮抗剂, 较其他同类药物降压效果更强, 且其在阻断血管紧张素 II 与受体结合的同时, 还可增加血管紧张素转换酶 2 的表达, 从而促进血管紧张素(1-7)的生成, 改善心肌重构<sup>[18]</sup>。由于奥美沙坦降压效果较强, 所以未选用健康人作为对照组, 而是选用单纯高血压病人作为对照组, 为使各组条件平衡, 试验中其他组也选用与对照组血压水平相当的高血压患者。奥美沙坦干预亚组中还加入了钙离子通道阻滞剂作为辅助降压方案, 对于应用辅助降压方案的患者可能降压达标更可靠, 从而有助于血管内皮的恢复, 这可能会对实验结果有一定影响, 对于这一部分影响可通过进一步加大样本量及设置对照组而消除。

本研究发现奥美沙坦可以提高冠心病及冠心病合并糖尿病患者的 NO 浓度, 降低 ET-1 浓度, 提高 NO/ET-1 比值, 另外可以使外周血 EPC 数量增

多, 从而维持血管舒缩调节的平衡, 并加速血管内皮修复, 抵抗外界刺激, 对血管内皮功能具有重要的保护作用。但对于奥美沙坦保护血管内皮功能的具体分子信号通路有待进一步探讨。

#### [参考文献]

- [1] 杨蕊, 张金国, 尉希清. 冠心病合并糖尿病患者血浆 YKL-40 水平、NF- $\kappa$ B 活性变化及临床意义[J]. 临床心血管病杂志, 2014, 30(4): 315-318.
- [2] Arđnzazu CJ, Elisa A, Yajaira S. MicroRNAs as pharmacological targets in endothelial cell function and dysfunction[J]. Pharmacol Res, 2013, 75(2): 15-27.
- [3] Kadowaki D, Anraku M, Sakaya M, et al. Olmesartan protects endothelial cells against oxidative stress-mediated cellular injury[J]. Clin Exp Nephrol, 2015, 19(6): 1 007-014.
- [4] 刘莉, 叶鹏. 大剂量奥美沙坦和替米沙坦对高血压伴 2 型糖尿病患者血压和代谢的影响[J]. 中华高血压杂志, 2012, 21(2): 153-156.
- [5] 郭丽君, 谭婷婷, 毛节明. 冠状动脉心肌桥的临床和预后分析[J]. 中华医学杂志, 2003, 83(7): 553-555.
- [6] Pestana RM, Domingueti CP, Duarte RC, et al. Cytokines profile and its correlation with endothelial damage and oxidative stress in patients with type 1 diabetes mellitus and nephropathy[J]. Immunol Res, 2016, 64(4): 951-960.
- [7] Kelany ME, Akami TM, Mar AH, et al. Combination of sitagliptin and insulin against type 2 diabetes mellitus with neuropathy in rats: neuroprotection and role of oxidative and inflammation stress[J]. Pharmacology, 2016, 98(5-6): 242-250.
- [8] 梁钰彬, 赵培, 岳少乾, 等. 红参提取物对血管内皮细胞分泌的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32(1): 42-44.
- [9] Wang GG, Chen QY, Li W, et al. Ginkgolide B increases hydrogen sulfide and protects against endothelial dysfunction in diabetic rats[J]. Croat Med J, 2015, 56(1): 4-13.
- [10] Guan Q, Liu W, Liu Y, et al. High glucose induces the release of endothelin-1 through the inhibition of hydrogen sulfide production in HUVECs[J]. Int J Mol Med, 2015, 35(3): 810-814.
- [11] Lundberg JO, Gladwin WT, Weitzberg E. Strategies to increase nitric oxide signalling in cardiovascular disease[J]. Nat Rev Drug Discov, 2015, 14(9): 623-641.
- [12] Fox KM. European trial on reduction of cardiac events with perindopril in stable coronary artery disease investigators efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study)[J]. Lancet, 2003, 362(9386): 782-788.
- [13] Favero G, Paganelli C, Buffoli B, et al. Endothelium and its alterations in cardiovascular diseases: life style intervention[J]. Biomed Res Int, 2014, 2014(2): 1 131-145.
- [14] 戴尧, 林先和, 戴东生. 西格列汀对人主动脉内皮细胞内皮素 1 及一氧化氮合酶的影响及其机制[J]. 中国动脉硬化杂志, 2016, 24(2): 114-118.
- [15] 谢振宏, 向定成, 张金赫, 等. 冠状动脉痉挛患者<sup>201</sup>Tl 心肌灌注显像反向再分布与血管内皮功能紊乱的关系[J]. 中国循环杂志, 2010, 25(4): 263-266.
- [16] 白洁, 孟军, 蔡泽民, 等. 高脂蛋白(a)的冠心病患者内皮祖细胞功能受损[J]. 中国动脉硬化杂志, 2015, 23(4): 384-388.
- [17] 曹政, 夏文豪, 佟新竹, 等. 流体切应力对衰老内皮祖细胞血管内皮修复能力的影响及机制研究[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2016, 18(4): 408-411.
- [18] Alhaseeb MM, Zaitone SA, Abou SH, et al. Olmesartan potentiates the anti-angiogenic effect of sorafenib in mice bearing ehrlich's ascites carcinoma: role of angiotensin(1-7)[J]. PLoS One, 2014, 9(1): e85 891.

(此文编辑 曾学清)