

冠心病患者外周血 SIRT1 mRNA 的表达及 氨氯地平对其影响

聂双玉 吴 峻 余晓芬 黄 菲 冯鸿坚 肖 云

摘 要 **目的** 研究冠心病患者外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cells PBMC)中 SIRT1 mRNA 的表达水平,探讨氨氯地平在冠心病治疗中与 SIRT1 可能相关的机制。**方法** 实验分为 3 组,阴性对照组、基础用药组、氨氯地平组各 21 例,分别测药物干预前 3 组研究对象 SIRT1 mRNA 表达水平及其与空腹血糖、血脂相关性;服药 6 个月后,复测两用药组 SIRT1 mRNA 表达水平及其与空腹血糖、血脂相关性;两用药组药物干预前后对比,研究 SIRT1 mRNA 表达水平、空腹血糖、血脂变化情况。**结果** ①阴性对照组单个核细胞中 SIRT1 mRNA 表达水平较基础用药组、氨氯地平组高,差异均具有统计学意义($P < 0.05$);②药物干预前,基础用药组、氨氯地平组 SIRT1 mRNA 表达水平差异无统计学意义($P > 0.05$);药物干预后,氨氯地平组 SIRT1 mRNA 水平较基础用药组水平高($P < 0.05$);③药物干预前后对比,基础用药组 SIRT1 mRNA 表达水平差异无统计学意义($P > 0.05$);氨氯地平组 SIRT1 mRNA 表达水平明显升高,但差异无统计学意义($P > 0.05$);④药物干预前后,研究对象 SIRT1 mRNA 表达水平均与 FBG、TC、TG 及 LDL-C 呈负相关,与 HDL-C 呈正相关。**结论** SIRT1 mRNA 表达在调控血脂、血糖水平及冠心病保护方面或起作用,氨氯地平可能参与 SIRT1 mRNA 的表达和其生物效应调控过程,延缓动脉粥样硬化进展。

关键词 冠心病 SIRT1 mRNA 氨氯地平

中图分类号 R54

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2015.09.014

SIRT1 mRNA Expression of the Coronary Heart Disease Patients' Peripheral Blood and Amlodipine's Influence. Nie Shuangyu, Wu Jun, She Xiaofen, et al. Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical College, Guangdong 510120, China

Abstract Objective To investigate the expression of SIRT1 mRNA in coronary heart disease patients' peripheral blood mononuclear cells(PBMC), as well as the mechanism of amlodipine in treatment of CHD, which may be related to SIRT1. **Methods** There were three groups: control group (21 cases), foundation treatment group (21 cases) and Amlodipine group (21 cases). We measured the human PBMC SIRT1 mRNA expression level of three groups respectively before drug intervention, then analysed the relationship between SIRT1 mRNA with fasting blood glucose and lipid. After 6 months' treatment, the SIRT1 mRNA expression level of foundation treatment group and amlodipine group were measured again, as well as the relationship between SIRT1 mRNA with fasting blood glucose and lipid. Moreover, we made a comparison between before and after treatment about the SIRT1 mRNA expression level, fasting blood glucose and lipid. **Results** ①SIRT1 mRNA expression in control group was higher than foundation treatment group and amlodipine group ($P < 0.05$). ②There was no difference in SIRT1 mRNA expression between foundation treatment group and amlodipine group before drug intervention ($P > 0.05$), however, with drug' treatment, amlodipine group expressed SIRT1 higher than foundation treatment group ($P < 0.05$). ③SIRT1 mRNA expression between before and after treatment had no difference in foundation treatment group. Amlodipine group had a increase though $P > 0.05$. ④There was negative correlation between SIRT1 mRNA with FBG, TC, TG and LDL-C and positive correlation between SIRT1 mRNA and HDL-C before drug treatment, as well as after the drug intervention. **Conclusion** SIRT1 may make effects on the regulation of blood glucose and lipid, also on the protection of coronary disease. Amlodipine could delay the progress of atherosclerosis through SIRT1 mRNA probably.

Key words Coronary heart disease; SIRT1 mRNA; Amlodipine

冠心病的发生、发展是一个多环节的复杂慢性病变过程,涉及内皮功能失调,内膜脂质沉淀,单核细胞

与 T 细胞的积聚,炎症的形成以及平滑肌细胞的迁移、增生以及胶原和基质的合成等多重因素^[1]。由脂质沉淀开始,逐渐演变成粥样斑块并形成血栓,造成冠状动脉的狭窄及功能障碍,其中涉及复杂的炎症及氧化应激反应。此外,能量代谢与动脉粥样硬化的发生、发展也关系密切。长时间高血糖暴露能通过使

基金项目:广东省科技计划项目(2011B080701073)

作者单位:510120 广州医科大学第一附属医院心血管内科

通讯作者:吴峻,教授,硕士生导师,电子信箱:dr.wu@139.com

线粒体电子传递链产生过多超氧阴离子而增加氧化应激水平;高血糖还能通过增加单核细胞、脂肪细胞等细胞因子的产生而促进炎症发生^[2]。NAD⁺/NADH 比率依赖性的 SIRT1 可通过去乙酰化组蛋白及非组蛋白,参与调控糖脂代谢、细胞存活、衰老与凋亡、炎性反应及氧化应激等过程,目前已有研究报道 SIRT1 在动脉粥样硬化的发病过程中有重要调节作用。氨氯地平作为第 3 代钙离子拮抗剂代表,能够稳定控制血压,还具有对抗动脉粥样硬化作用。除了经典的阻滞钙通道的特点外,对内皮细胞膜和 VSMC 还具有修饰和抗氧化作用^[3]。氨氯地平可能是通过调节体内超氧化物歧化酶、eNOS 活性、血小板聚集及 MAPK 等通路对抗氧化应激、抑制血管平滑肌增殖、保护内皮细胞、防止血栓形成,以达到保护靶器官目的。综上所述,氨氯地平与 SIRT1 在保护冠脉中起到相似作用,本研究大胆假设氨氯地平可能通过 SIRT1 途径保护冠脉,并进一步探讨氨氯地平在冠心病保护中与 SIRT1 相关的可能机制,为冠心病的治疗提供进一步证据。

材料与方法

1. 实验对象:选取笔者医院冠状动脉造影术(CAG)明确血管狭窄≥50%的42例冠心病患者,按是否服用氨氯地平分为两组:基础用药组(基础用药, $n=21$)、氨氯地平组(基础用药+氨氯地平, $n=21$)。另选取冠脉造影血管未见明显狭窄的患者为阴性对照组($n=21$)。
2. 临床资料:包括年龄、性别、吸烟史、糖尿病史、高脂血症史、高血压史;空腹血糖、血脂、糖化血红蛋白、肾功能等生

化项目,该部分血液检查由笔者医院检验科专业技术人员测定,应用美国全自动生化分析仪及试剂盒操作;血压、彩超结果(左心室射血分数)。

3. 实验方法:(1)药品:苯磺酸氨氯地平片(商品名络活喜),辉瑞制药有限公司生产,所有药品均检验鉴定合格,商品规格:5mg×7片/盒。(2)标本的收集及处理:取含12% EDTA的采血管,采集用药前3组对象清晨空腹外周静脉血3ml,置于4℃冰箱中备用,采血至处理间隔<4h。通过分离外周单个核细胞、提取总RNA、反转录、实时荧光定量PCR反应等技术检测各组研究对象外周血 SIRT1 mRNA 表达水平。氨氯地平组自造影术后开始,除常规基础用药外,每日加服1次5mg 苯磺酸氨氯地平。用药6个月后返院或门诊抽血,再次检测两组对象外周血 SIRT1 mRNA 表达水平。

4. 统计学方法:采用 SPSS 17.0 软件进行分析,计量资料数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)描述。使用 Kolmogoro-Smirnov Test 检验样本正态性,符合正态的数据组间使用 t 检验,采用 Levene 统计检验方差齐性,符合正态且方差齐的数据组间比较采用单因素方差分析,不符合正态分布的数据组间比较采用 Kruskal Wallis 检验,等级资料采用 χ^2 检验。单因素相关分析应用 Pearson 或 Spearman 相关分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1.3 组研究对象一般临床资料比较:3 组研究对象临床资料在年龄分布、性别比例、吸烟史、收缩压及患糖尿病、高血压、高脂血症的例数,空腹血糖、糖化血红蛋白、血脂谱、血肌酐、尿酸及左心室射血分数(EF)比较均差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,详见表1。

表 1 3 组患者一般及临床资料比较

项目	阴性对照组	基础用药组	氨氯地平组	χ^2/F	P
n	21	21	21	—	—
平均年龄(岁)	64.238±10.324	68.714±8.295	68.571±9.469	1.13	0.344
性别(男性/女性)	8/13	14/7	11/10	3.436	0.179
吸烟例数(n)	7	7	6	0.147	0.929
糖尿病(n)	7	7	10	1.212	0.546
高血压(n)	9	9	11	0.511	0.774
高脂血症(n)	7	9	7	0.548	0.760
FBG(mmol/L)	6.49±1.153	7.085±1.724	7.214±1.867	1.204	0.548
HbA1c(%)	6.386±1.916	6.533±2.100	6.438±0.862	1.908	0.385
TC(mmol/L)	4.94±1.226	4.995±1.053	4.893±1.109	0.046	0.955
TG(mmol/L)	1.747±0.828	2.189±0.509	2.032±0.629	2.971	0.226
HDL-C(mmol/L)	1.186±0.294	1.02±0.222	1.105±0.351	1.682	0.195
LDL-C(mmol/L)	3.282±0.829	3.506±0.688	3.007±0.981	1.853	0.166
CR(μ mol/L)	90.038±25.728	99.028±34.571	102.942±36.562	0.864	0.427
LVEF(%)	68.333±7.303	67.952±7.95	63.095±9.33	2.637	0.800
收缩压(mmHg)	131.476±11.822	128.00±12.798	126.71±15.668	0.696	0.502

P 值为 3 组数据相比较

2. 药物干预前 3 组研究对象 SIRT1 mRNA 表达水平比较:基础用药组与阴性对照组比较,基础用药组 PBMC 中 SIRT1 mRNA 表达较阴性对照组低,差异有统计学意义($P=0.007$);氨氯地平组 SIRT1 mRNA 表达与阴性对照组相比低,差异有统计学意义($P=0.032$);基础用药组和氨氯地平组相比较,SRIT1 mRNA 水平无统计学差异($P=0.568$,表 2)。

表 2 药物干预前 3 组研究对象 SIRT1 mRNA 表达水平比较

方法	分组	SIRT1 mRNA	F/t	P
单因素 方差分析	阴性对照组	1.056 ± 0.757	4.285	0.018
	基础用药组	0.757 ± 0.273		
	氨氯地平组	0.819 ± 0.336		
LSD 多重比较	阴性对照组	1.056 ± 0.757	-	0.007
	基础用药组	0.757 ± 0.273		
	氨氯地平组	0.819 ± 0.336		
LSD 多重比较	阴性对照组	1.056 ± 0.757	-	0.032
	基础用药组	0.757 ± 0.273		
	氨氯地平组	0.819 ± 0.336		

3. 药物干预后氨氯地平组与基础用药组中 SIRT1 mRNA 表达水平比较:氨氯地平组研究对象口服苯磺酸氨氯地平 6 个月后, SIRT1 mRNA 表达较基础用药组明显升高($P=0.033$,表 3)。

表 3 药物干预后氨氯地平组与基础用药组中 SIRT1 mRNA 表达水平比较

分组	SIRT1 mRNA	t	P
基础用药组	1.143 ± 0.670	2.237	0.033
氨氯地平组	1.766 ± 0.845		

4. 药物干预后两组研究对象空腹血糖、血脂水平比较:两组研究对象药物干预后空腹血糖、血脂均呈正态分布,采用两独立样本 t 检验分析。药物干预后两组研究对象之间空腹血糖、总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白胆固醇及低密度脂蛋白胆固醇水平差异均无统计学意义($P>0.05$,表 4)。

表 4 药物干预后两组研究对象空腹血糖、血脂水平比较 (mmol/L)

变量	基础用药组	氨氯地平组	t	P
FBG	6.546 ± 0.956	6.853 ± 1.182	-0.748	0.461
TC	4.580 ± 0.971	4.546 ± 1.102	0.084	0.933
TG	2.033 ± 0.481	1.794 ± 0.433	1.379	0.180
HDL-C	1.126 ± 0.276	1.212 ± 0.448	-0.593	0.558
LDL-C	3.442 ± 0.561	2.877 ± 0.861	2.019	0.054

5. 药物干预前后对比基础用药组、氨氯地平组 SIRT1 mRNA 表达水平变化:基础用药组与氨氯地平组用药前后 SIRT1 mRNA 表达的自身对照,采用配对 t 检验分析。基础用药组药物干预前后差异无统计学意义($P=0.919$),氨氯地平组药物干预后 SIRT1 mRNA 相对表达量较药物干预前有明显升高,但差异无统计学意义($P=0.219$,表 5)。

表 5 药物干预前后对比基础用药组、氨氯地平组 SIRT1 mRNA 表达水平变化

	分组	SIRT1 mRNA	t	p
基础用药组	干预前	1.049 ± 0.314	-0.104	0.919
	干预后	1.079 ± 0.852		
氨氯地平组	干预前	1.087 ± 0.413	-1.127	0.279
	干预后	1.426 ± 0.857		

6. 药物干预前后对比基础用药组、氨氯地平组空腹血糖、血脂水平变化:两组研究对象药物干预前后空腹血糖、血脂均呈正态分布,采用配对 t 检验分析。药物干预后基础用药组空腹血糖、总胆固醇及甘油三酯较用药前明显下降($P<0.05$),氨氯地平组总胆固醇较治疗前有明显下降($P<0.05$),空腹血糖及甘油三酯差异无统计学意义($P>0.05$);而两组研究对象中高密度脂蛋白胆固醇及低密度脂蛋白胆固醇用药前后差异均无统计学意义(表 6)。

7. 药物干预前后各组研究对象 SIRT1 mRNA 表达水平与空腹血糖、血脂的相关性分析:药物干预前三组研究对象及药物干预后两组研究对象的空腹血糖、总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇及 SIRT1 mRNA 表达水平均为连续变量,呈正态分布,以 SIRT1 mRNA 表达水平为因变量,分别以空腹血糖及血脂为自变量,采用 *Pearson* 及 *Spearman* 相关分析。得出各组研究对象 FBG、TC、TG、LDL-C 水平与 SIRT1 mRNA 表达水平呈负相关,HDL-C 与 SIRT1 mRNA 表达水平呈正相关。

讨 论

SIRT1 通过去乙酰化 eNOS、P53、NF- κ B、FOXO 家族、PPAR- γ 、PGC-1 α 、LXRs 等乙酰化底物,参与体内各种代谢、细胞周期调控、炎症应激反应等过程,有“长寿基因”之称^[4]。SIRT1 借以上多种途径对冠心病产生保护作用。内皮细胞释放的一氧化碳(NO)能通过减少血管细胞黏附分子-1(VCAM-1)等因子表达、抑制血管壁白细胞迁移、降低内皮通透性、减少血管壁脂蛋白蓄积及氧化等机制对抗动脉粥样硬化发生^[5]。SIRT1 可去乙酰化内皮型一氧化碳合酶

表 6 药物干预前后对比基础用药组、氨氯地平组空腹血糖、血脂水平变化 (mmol/L)

分组		变量		<i>t</i>	<i>P</i>
		干预前	干预后		
基础用药组	FBG	7.092 ± 1.490	6.546 ± 0.956	2.444	0.031
	TC	4.956 ± 1.107	4.580 ± 0.971	3.813	0.020
	TG	2.294 ± 0.532	2.033 ± 0.481	3.093	0.009
	HDL - C	1.018 ± 0.218	1.126 ± 0.276	-2.042	0.064
	LDL - C	3.563 ± 0.606	3.442 ± 0.561	1.841	0.090
氨氯地平组	FBG	7.233 ± 1.953	6.853 ± 1.182	1.106	0.287
	TC	4.982 ± 1.200	4.546 ± 1.102	6.100	0.000
	TG	1.920 ± 0.630	1.794 ± 0.433	0.382	0.903
	HDL - C	1.039 ± 0.390	1.212 ± 0.448	-1.789	0.095
	LDL - C	2.910 ± 0.998	2.877 ± 0.861	0.376	0.713

(eNOS)的赖氨酸残基,促进内皮 NO 合成,舒张血管内皮;NF-κB 是诱导炎性细胞因子释放的重要转录因子,SIRT1 能够催化其 p65 亚基上 310 赖氨酸残基位点的去乙酰化,下调 NF-κB 活性;动脉粥样硬化时,大量活性氧 (ROS) 生成,SIRT1 通过去乙酰化 FOXO1、FOXO3a 和 PGC-1α,促进锰超氧化物歧化酶、过氧化氢酶等抗氧化物质的合成,清除活性氧,减轻细胞损伤^[6];在动脉粥样斑块中,高比例的血管平滑肌细胞是维持斑块稳定的重要因素,VSMCs 中尼克酰胺磷酸核糖激酶 (Nampt) 及 SIRT1 过度表达可提高 SIRT1 活性,从而抑制 P21 基因,抑制 VSMCs 衰老,达到维持斑块稳定的目的^[7]。

糖脂代谢紊乱也是冠心病发生、发展的重要危险因素。SIRT1 可结合并增强胰岛 β 细胞中 FOXO 蛋白的抗氧化应激作用^[8],使细胞周期停滞加强,增加 DNA 修复,延长该细胞寿命,同时 SIRT1 可通过增强血管平滑肌细胞中 TIMP3 活性以稳定斑块,可能减少 ACS 等事件发生^[9];SIRT1 在表达上调时,通过 PPAR-γ 提高脂肪组织中脂联素水平,增加脂肪酸氧化,抑制脂肪形成^[10]。或通过激活 PGC-1α 降低肾脏甘油三酯和游离脂肪酸水平^[11]。抑或调控 NF-κB、肝 X 受体 (LXR) 活性,减少 LOX-1 的表达,抑制泡沫细胞形成、促进胆固醇在巨噬细胞中逆向转运、外周胆固醇转运入肝^[12]。本研究中,冠心病患者外周血 PBMC 中 SIRT1 mRNA 水平较正常水平下降,可能减弱对氧化应激、泡沫细胞形成、粥样斑块不稳定性的抑制水平,促进动脉粥样氧化的进展。

氨氯地平是 L 型钙通道拮抗剂代表药物之一,除用于临床高血压治疗外,还应用于冠心病心绞痛治疗,既往研究提示其抗动脉粥样硬化作用可能与抗氧化应激、抑制血管平滑肌增殖、保护内皮、抗血栓等机制有关,但具体机制仍未十分明确。内膜损伤被认为

是动脉粥样硬化的始动环节,而内皮功能障碍主要表现为内皮源性 NO 水平下降。氨氯地平可上调 eNOS 活性^[13],增加 NO 的水平,舒张血管、抑制平滑肌细胞增殖、抑制血小板及单核细胞黏附蓄积,保护内皮。TNF-α、IL-6 是重要的炎性因子,使用氨氯地平干预后,TNF-α、IL-6 在 mRNA 水平及蛋白表达水平有明显下降,提示氨氯地平可通过抑制促炎细胞因子的表达抵抗动脉粥样硬化^[14]。高脂血症时,心脏组织及循环内超氧化物歧化酶 (SOD) 及谷胱甘肽过氧化物酶 (GPX) 水平下降。氨氯地平干预下 SOD 及 GPX 水平明显升高,说明氨氯地平可通过抗氧化应激作用抵抗动脉粥样硬化^[15]。

在动脉粥样硬化模型中,氨氯地平可修复细胞膜通透性改变,重塑血管平滑肌细胞膜,并通过抑制胆固醇诱导的可溶性血管平滑肌细胞分裂素的分泌及胶原合成抑制 SMC 增殖^[16]。同时,氨氯地平可能抑制 HMG-CoA 还原酶基因的表达并诱导 LDL 受体基因表达,减少胆固醇合成、加速外源性胆固醇代谢,调节血脂代谢。本研究中,氨氯地平干预组 TC 水平较干预前下降,基础用药组干预后 FBG、TC 及 TG 较用药前下降,可能与降脂药物治疗剂量、类别差异、患者用药依从性及样本量小有关,不排除在本实验中,氨氯地平可能通过某种通路干预脂质代谢。今后可待扩大样本量,进一步探讨统一用药方案后。

SIRT1 通过保护内皮、抗炎、抗氧化应激、保持血管平滑肌增殖与凋亡的平衡、调节血脂血糖代谢等一系列机制对冠心病患者产生保护作用。观察发现,氨氯地平通过上述相似机制发挥其治疗冠心病的药理作用。因此,可以假设氨氯地平存在干预 SIRT1 的作用,通过该作用保护冠脉。本研究中氨氯地平组 SIRT1 mRNA 表达水平较基础用药组升高,说明氨氯地平可能通过上调 SIRT1 mRNA 表达起到对抗动脉

粥样硬化的作用,氨氯地平组药物干预后 SIRT1 mRNA 较干预前有明显升高趋势,但差异无统计学意义,可能为样本量过小有关。

综上所述,本研究结果显示冠心病患者单核细胞中 SIRT1 mRNA 表达水平较正常下降,应用氨氯地平干预后 SIRT1 mRNA 水平较非氨氯地平组冠心病患者有明显升高。SIRT1 mRNA 表达水平与空腹血糖、TC、TG、LDL-C 呈负相关,与 HDL-C 呈正相关,提示 SIRT1 与糖脂代谢相关,可能直接或通过参与糖脂代谢调控保护冠脉;氨氯地平可能通过干预 SIRT1 mRNA 表达起到延缓动脉粥样硬化进展作用。

参考文献

- Pierre T. Acute coronary syndromes [M]. 北京:人民卫生出版社, 2007:280-301
- Aronson D. Hyperglycemia and the pathobiology of diabetic complications [J]. Adv Cardiol, 2008, 45:1-16
- Tulenok TN, Brown J, Laury - kleintop L, et al. Atheroprotection with amlodipine: cells to lesions and the PREVENT trial [J]. Cardiovasc Pharmacol, 1999, 33:17-22
- Zhao ZC, Wang SH, Yan CS, et al. Targeting cardiovascular disease with novel SIRT1 pathways [J]. Future Cardiol, 2012, 8(1): 89-100
- Schmitt CA, Heiss EH, Dirsch VM. Effect of resveratrol on endothelial cell function: molecular mechanisms [J]. Biofactors, 2010, 36(5):342-349
- Sundaresan NR, Pillai VB, Gupta MP. Emerging roles of SIRT1 deacetylase in regulating cardiomyocyte survival and hypertrophy [J]. J Mol Cell Cardiol, 2011, 51(4):614-618
- Clarke M, Bennett M. Defining the role of vascular smooth muscle cell apoptosis in atherosclerosis [J]. Cell Cycle, 2006, 5(20):2329-2331
- Kitamura YI, Kitamura T, Kruse JP. FOXO1 protects against pancreatic beta cell failure through NeuroD and MafA induction [J]. Cell

Metab, 2005, 2(3):153-163

- Cardellini M, Menghini R, Martelli E, et al. TIMP3 is reduced in atherosclerotic plaques from subjects with type 2 diabetes and increased by SirT1 [J]. Diabetes, 2009, 58(10):2396-2401
- Shiota A, Shimabukuro M, Fukuda D, et al. Activation of AMPK - SirT1 pathway by telmisartan in white adipose tissue: a possible link to anti - metabolic effects [J]. Eur J Pharmacol, 2012, 692(1-3):84-90
- Kim MY, Lim JH, Youn HH, et al. Resveratrol prevents renal lipotoxicity and inhibits mesangial cell glucotoxicity in a manner dependent on the AMPK - SIRT1 - PGC1 α axis in db/db mice [J]. Diabetologia, 2013, 56(1):204-217
- Stein S, Matter CM. Protective roles of SIRT1 in atherosclerosis [J]. Cell Cycle, 2011, 10(4):640-647
- Toba H, Nakagawa Y, Miki S, et al. Calcium channel blockades exhibit anti - inflammatory and antioxidative effects by augmentation of endothelial nitric oxide synthase and the inhibition of angiotensin converting enzyme in the N(G) - nitro - L - arginine methyl ester - induced hypertensive rat aorta: vasoprotective effects beyond the blood pressure - lowering effects of amlodipine and manidipine [J]. Hypertens Res, 2005, 28(8):689-700
- Navarro - Gonzalez J, Mora - Fernandez C, Gomez - Chinchon M, et al. Serum and gene expression profile of tumor necrosis factor - alpha and interleukin - 6 in hypertensive diabetic patients: effect of amlodipine administration [J]. Int J Immunopathol Pharmacol, 2010, 23(1):51-59
- Salehi I, Mohammadi M, Mirzaei F, et al. Amlodipine attenuates oxidative stress in the heart and blood of high - cholesterol diet rabbits [J]. Cardiovascular Journal of Africa, 2012, 23(1):18-22
- Kahn MB, Boesze - Battaglia K, Stepp DW, et al. Influence of serum cholesterol on atherogenesis and intimal hyperplasia after angioplasty: inhibition by amlodipine [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2005, 288(2):H591-600

(收稿日期:2015-01-14)

(修回日期:2015-01-26)

(上接第6页)

- Singla S, Singla S, Kumar A, et al. Role of epidermal growth factor in healing of diabetic foot ulcers [J]. Indian J Surg, 2012, 74(6):451-455
- Souza TF, Andrade AL, Ferreira GT, et al. Healing and expression of growth factors (TGF - beta and PDGF) in canine radial osteotomy gap containing platelet - rich plasma [J]. Vet Comp Orthop Traumatol, 2012, 25(6):445-452
- 刘如俊, 赵文志, 张路, 等. 表皮生长因子在糖尿病足溃疡创面愈合过程中的作用观察及其机制探讨 [J]. 大连医科大学学报, 2014, 4:322-327
- Ruszkowska - Ciastek B, Sokup A, Socha MW, et al. A preliminary evaluation of VEGF - A, VEGFR1 and VEGFR2 in patients with well - controlled type 2 diabetes mellitus [J]. J Zhejiang Univ Sci B, 2014, 15(6):575-581

- Lopez C, Carmona JU, Giraldo CE, et al. Bacteriostatic effect of equine pure platelet - rich plasma and other blood products against methicillin - sensitive staphylococcus aureus. An in vitro study [J]. Vet Comp Orthop Traumatol, 2014, 27(5):372-378
- 刘晓韬, 洪小芳, 张志文, 等. 自体富血小板血浆凝胶与重组生长因子在糖尿病足治疗的比较研究 [J]. 医药前沿, 2013, 1:140-141
- 齐昆青, 程团结, 朴金龙, 等. 自体血小板凝胶在糖尿病足溃疡治疗中的应用研究 [J]. 中国糖尿病杂志, 2014, 22(12):1102-1105
- 郎红梅, 金小岚, 艾智华, 等. 自体富血小板凝胶治疗糖尿病足和糖尿病皮肤慢性溃疡的疗效分析 [J]. 四川医学, 2013, 34(1):13-14

(收稿日期:2015-01-23)

(修回日期:2015-02-06)