

DOI:10.3724/SP.J.1008.2011.00271

· 论 著 ·

环氧二十碳三烯酸与老年糖尿病血管内皮舒张功能障碍的相关性

黄亚莉¹, 汪 燕¹, 邓 宪¹, 沈若宇¹, 吴 玲¹, 陆 彤^{2*}

1. 解放军 411 医院干部病房科, 上海 200081

2. Division of Cardiovascular Diseases, Department of Internal Medicine, Mayo Clinic, Rochester, MN5905, USA

[摘要] **目的** 比较观察老年糖尿病(DM)、老年糖尿病肾病(DN)和健康老年人之间血清 14,15-环氧二十碳三烯酸(14,15-EET)的代谢产物 14,15-双羟二十碳三烯酸(14,15-DHET)的含量变化,并分析与血管内皮舒张功能障碍的相关性。

方法 196 例志愿者和患者分为 3 组:健康老年人组(A组)60 例、老年 DM 组(B组)78 例和老年 DN 组(C组)58 例,每组男、女匹配。应用酶联法检测 3 组血清中 14,15-DHET、前列环素(PGI₂)代谢产物 6-keto-PGF_{1α}和血栓素 TXA₂代谢产物 TXB₂的含量,同时检测血糖、血脂等生化指标。采用彩色多普勒超声仪对肱动脉基础内径、血管内皮依赖性舒张功能(EDV)和硝酸甘油介导的血管内皮非依赖性舒张功能(NEDV)进行测定。**结果** B组和C组分别与A组比较:(1)血清 14,15-DHET 和 6-keto-PGF_{1α}含量下降($P<0.01$),TXB₂含量升高($P<0.01$);(2)TXB₂/6-keto-PGF_{1α}比值和 TXB₂/14,15-DHET 比值升高($P<0.01$);(3)糖化血红蛋白(HbA_{1c})、三酰甘油(TG)和总胆固醇(TC)、尿白蛋白排泄量(UAE)均升高($P<0.01$);(4)EDV 和 NEDV 降低($P<0.01$)。(5)14,15-DHET 含量与 DM 病程、HbA_{1c}、UAE、TXB₂、TXB₂/6-keto-PGF_{1α}比值和 TXB₂/14,15-DHET 比值负相关,与 EDV 和 NEDV 正相关。**结论** 老年 DM 和老年 DN 患者血清中血管内皮依赖性的舒血管因子代谢产物 14,15-DHET 含量下降发生在 DM 早期阶段。与 PGI₂一样,14,15-DHET 含量变化可作为判断 DM、DN 相关的血管 EDV 和 NEDV 功能受损的重要指标之一。

[关键词] 糖尿病;环氧二十碳三烯酸;细胞色素 P-450 环氧酶;血管内皮

[中图分类号] R 587.1

[文献标志码] A

[文章编号] 0258-879X(2011)03-0271-05

Correlation analysis of epoxyeicosatrienoic acids with vascular endothelial dysfunction in senile diabetes mellitus

HUANG Ya-li¹, WANG Yan¹, DENG Xian¹, SHEN Ruo-yu¹, WU Ling¹, LU Tong^{2*}

1. Carder's Ward, No. 411 Hospital of PLA, Shanghai 200081, China

2. Division of Cardiovascular Diseases, Department of Internal Medicine, Mayo Clinic, Rochester, MN55905, USA

[Abstract] **Objective** To compare the serum contents of 14,15-dihydroxyeicosatrienoic acid (14,15-DHET), a stable metabolite of epoxyeicosatrienoic acids (EETs), between senile diabetic patients with and without nephropathy and healthy controls, and to analyze the relationship of their contents with vascular endothelial dysfunction. **Methods** We conducted a case control study, which included 60 healthy senior citizens (group A), 78 senior diabetic patients with no clinical evidence of nephropathy (group B), and 58 senior diabetic nephropathy patients (group C). Serum levels of 14,15-DHET, 6-keto-PGF_{1α} (a stable metabolite of prostaglandin) and TXB₂ (a stable metabolite of thromboxane A₂) were measured using ELISA kits. Meanwhile, the parameter of blood glucose and lipid were also examined. The endothelium-dependent vasorelaxation (EDV) and non-endothelium-dependent vasorelaxation (NEDV) in the brachial arteries were determined by Color Doppler Ultrasound. **Results** Compared with group C, group A and B had significantly lower serum levels of 14, 15-DHET and 6-keto-PGF_{1α}, and values of EDV and NEDV ($P<0.01$), and had significantly higher levels of blood hemoglobin A_{1c} (HbA_{1c}), triglyceride, cholesterol, and TXB₂, urine protein albumin, and values of TXB₂/6-keto-PGF_{1α} and TXB₂/14,15-DHET ($P<0.01$). The level of 14,15-DHET was negatively correlated with the course of disease, the levels of HbA_{1c}, TXB₂, triglyceride and cholesterol, and the ratios of TXB₂/6-keto-PGF_{1α} and TXB₂/14,15-DHET; and it was positively correlated with the values of EDV and NEDV in senile diabetic patients with and without nephropathy. **Conclusion** Our results indicated that serum 14,15-DHET level is decreased during the early stage of senile diabetic patients with and without nephropathy. Like PGI₂, 14,15-DHET may also serve as a biomarker for the impairment of

[收稿日期] 2010-12-28

[接受日期] 2011-03-02

[基金项目] 南京军区医学科技创新课题(联卫 08A006),上海市虹口区卫生局重点科研项目[0802-08(2008)98]. Supported by the Innovative Project of Medical Science and Technology of PLA Nanjing Military Area Command ([08A006]) and the Key Project of the Health Bureau of Hongkou District of Shanghai (0802-08[2008]98).

[作者简介] 黄亚莉,硕士,主任医师. E-mail: alia01127@yahoo.com.cn

* 通信作者(Corresponding author). Tel: 0015072559653, E-mail: lu.tong@mayo.edu

EDV and NEDV in senile diabetic patients with and without nephropathy.

[Key words] diabetes mellitus; epoxyeicosatrienoic acids; cytochrome P-450 epoxygenase; vascular endothelium

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2011, 32(3): 271-275]

糖尿病(DM)患者动脉硬化的发生率显著高于非DM患者,这是老年DM患者致死、致残的最主要原因之一,血管内皮功能障碍是动脉硬化的早期重要改变^[1]。有研究证实,DM患者的内皮依赖性血管舒张功能下降表现在内皮相关舒血管因子生成减少、缩血管因子生成增加及血管对这些物质反应性改变^[2-3]。业已证明,花生四烯酸的细胞色素P-450表氧化酶代谢产物环氧二十碳三烯酸(epoxyeicosatrienoic acids, EETs)是人冠状动脉主要的内皮依赖性超极化因子^[4-5]。老年DM患者血清EETs代谢产物的临床研究尚未见报道。本研究旨在通过检测健康老年人组、老年DM组和老年糖尿病肾病(DN)组的血清舒血管因子14,15-EET代谢产物14,15-双羟二十碳三烯酸(14,15-DHET)、舒血管因子前列环素(PGI₂)代谢产物6-keto-PGF_{1α}和缩血管因子血栓素(TXA₂)代谢产物TXB₂的含量,分析DM因素对这些舒、缩血管因子生成的影响,及14,15-DHET与血管内皮舒张功能障碍的相关性。

1 资料和方法

1.1 研究对象 参照1982年中华医学会老年医学分会制定的健康老年人评判标准,入选的健康老年人60例(A组),年龄60~75岁,平均(65.82±5.4)岁,男、女各30例,均为2008年至2010年连续3年体检正常的本医院和部队退休军人。依据美国糖尿病学会(ADA)1997年制定的DM诊断标准,入选的老年DM患者78例(B组),年龄60~78岁,平均(68.35±8.23)岁,男、女各39例,均无糖尿病大血管和微血管并发症。入选的老年DN患者58例(C组),年龄60~80岁,平均(70.57±7.16)岁,男30例、女28例;DN诊断依照《内科学(第7版)》(人民卫生出版社)中DN的诊断标准:出现微量白蛋白尿(UAE 20~200 μg/min)或临床蛋白尿(UAE>200 μg/min),尿蛋白总量>0.5 g/24 h,肾小球滤过率(GFR)正常或下降。B组和C组均为2009年至2010年本院住院治疗的患者,除A组和C组的年龄有差异($P<0.05$)外,各组间的年龄、性别差异无统计学意义。

1.2 研究方法

1.2.1 生化指标测定 空腹10~12 h静脉抽血测定三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、静脉空腹血糖(FPG)、糖化血红蛋白(HbA_{1c})等生化指标。TG、TC采用氧化酶法,FPG采用葡萄糖氧化酶法,

HbA_{1c}采用硼酸盐亲和色谱法,均用日立H7600全自动生化分析仪检测,试剂均购于罗氏生物技术有限公司。

1.2.2 肾脏功能检测 以清晨尿液测定尿白蛋白排泄量(UAE),留24 h尿液、血液测定尿总蛋白和肾小球滤过率(GFR)。采用免疫比浊法测定UAE,试剂购于芬兰Orion Diagnostica Oy公司;采用酶法测定GFR,试剂购于日本积水医疗株式会社。均用日立H7600全自动生化分析仪检测。

1.2.3 血清14,15-DHET、6-keto-PGF_{1α}和TXB₂含量测定 空腹10~12 h静脉抽血5 ml,静置30 min后,离心15 min,取血清-30℃冰箱保存,均采用酶联法检测。14,15-DHET检测试剂盒购于美国Detroit R&D公司,6-keto-PGF_{1α}和TXB₂检测试剂盒购于美国Cayman公司。

1.2.4 肱动脉超声检测 参照文献^[6-7]的方法检测,采用美国GE公司Vivid 7.0.4彩色多普勒超声仪,探头频率为14.0 MHz,探测深度为2.0~2.5 cm。受试者取仰卧位,右上肢外展15°,掌心向上,探测部位取肘上2~5 cm进行肱动脉二维成像。静息时心室舒张末期(即同步心电图R波时)测量肱动脉内径(D_0),取3个心动周期的平均值;休息10 min后缚一宽度为12.5 cm的袖带,迅速加压至200~220 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)并持续5 min,再迅速减压至0 mmHg,减压后1 min时测定肱动脉内径(D_1);休息15 min后,舌下含服硝酸甘油0.5 mg,5 min后测定肱动脉内径(D_2)。按公式计算,内皮依赖性血管舒张变化率[EDV(%)]= $[(D_1-D_0)/D_0] \times 100\%$,内皮非依赖性血管舒张变化率[NEDV(%)]= $[(D_2-D_0)/D_0] \times 100\%$ 。DM和DN患者在检测前5~7 h停用所有药物。

1.3 统计学处理 应用PASW 18.0统计软件(序列号:507929)对研究结果进行统计分析。首先对各指标值进行正态性检验与组间方差齐性检验($\alpha=0.20$)。对于非正态分布的指标值,3组间的整体比较采用非参数检验,若有差异再进行独立样本的Kruskal-Wallis one-way ANOVA检验。计算两个指标间的Spearman相关系数进行相关性分析。所有假设检验均为双侧检验,检验水平(α)为0.05。

2 结果

2.1 一般情况的比较 B组和C组的TG、TC、

FPG、HbA_{1c}、UAE 与 A 组比较, 差异均有统计学意义($P<0.01$); B 组的 TG、HbA_{1c}、UAE、病程与 C 组比较, 差异均有统计学意义($P<0.01, P<0.05$)。详见表 1。

表 1 三组受试者一般情况比较
Tab 1 General conditions of three groups

(x̄±s)							
Group	Male/ female	History t/year	TG c _B /(mmol·L ⁻¹)	TC c _B /(mmol·L ⁻¹)	FPG c _B /(mmol·L ⁻¹)	HbA _{1c} (%)	UAE (μg·min ⁻¹)
A	30/30	0	1.34±0.48	5.04±0.80	4.87±0.49	5.36±0.31	3.69±2.85
B	39/39	7.70±4.68	1.92±0.89**	5.59±1.14**	7.09±1.54**	6.76±1.01**	14.50±5.82**
C	30/28	16.91±11.71△△	2.35±1.14**△	5.88±1.13**	7.77±2.41**	7.32±1.11**△△	136.62±99.94**△△

Group A: Healthy senior citizen group; Group B: Senior diabetes mellitus with no clinical evidence of nephropathy group; Group C: Senior diabetic nephropathy group. FPG: Fasting plasma glucose; TG: Triglyceride; TC: Total cholesterol; UAE: Urinary albumin excretion. ** $P<0.01$ vs group A; △ $P<0.05$, △△ $P<0.01$ vs group B

2.2 血清中 14,15-DHET, 6-keto-PGF_{1α} 和 TXB₂ 含量的比较 B 组和 C 组的血清 14,15-DHET、6-keto-PGF_{1α} 含量较 A 组均降低($P<0.01$); 而血清中 TXB₂ 的含量较 A 组升高, 差异有统计学意义($P<0.01$)。B 组、C 组的 TXB₂/6-keto-PGF_{1α} 比值和 TXB₂/14,15-DHET 比值均较 A 组升高, 差异有统计学意义($P<0.01$)。C 组的血清中 TXB₂ 含量和 TXB₂/6-keto-PGF_{1α} 比值较 B 组升高, 差异有统计学意义($P<0.01$)。详见表 2。

表 2 血清中 14,15-DHET, 6-keto-PGF_{1α} 和 TXB₂ 含量的比较
Tab 2 Comparison of serum 14,15-DHET, 6-keto-PGF_{1α}, and TXB₂ among three groups

(x̄±s)						
Group	N	14,15-DHET ρ _B /(pg·ml ⁻¹)	6-keto-PGF _{1α} ρ _B /(pg·ml ⁻¹)	TXB ₂ ρ _B /(pg·ml ⁻¹)	TXB ₂ /6- keto-PGF _{1α}	TXB ₂ / 14,15-DHET
A	60	2 038.17±1 232.04	110.68±76.74	162.99±22.96	2.52±2.06	0.12±0.09
B	78	1 435.77±1 097.43**	58.33±42.69**	327.38±84.04**	7.04±3.55**	0.49±0.39**
C	58	1 487.78±1 230.97**	54.69±29.54**	480.54±131.06**△△	10.77±6.44**△△	0.75±0.86**

Group A: Healthy senior citizen group; Group B: Senior diabetes mellitus with no clinical evidence of nephropathy group; Group C: Senior diabetic nephropathy group. ** $P<0.01$ vs group A; △△ $P<0.01$ vs group B

2.3 肱动脉超声结果比较 B 组和 C 组的 EDV、NEDV 较 A 组均降低, 差异有统计学意义($P<0.01$); B 组与 C 组比较, 各指标差异无统计学意义(表 3)。

表 3 肱动脉超声检查结果比较
Tab 3 Doppler ultrasound examination of brachial arteries in three groups

(x̄±s)				
Group	N	BIDA d/mm	EDV(%)	NEDV(%)
A	60	3.82±0.61	11.87±7.55	19.87±7.94
B	78	4.00±0.54	8.19±4.14**	15.87±5.51**
C	58	4.00±0.56	7.54±4.53**	15.09±6.53**

Group A: Healthy senior citizen group; Group B: Senior diabetes mellitus with no clinical evidence of nephropathy group; Group C: Senior diabetic nephropathy group. BIDA: Baseline inner diameter of artery; EDV: Endothelium-dependent vasorelaxation; NEDV: Non-endothelium-dependent vasorelaxation. ** $P<0.01$ vs group A

2.4 血清 14,15-DHET 相关因素分析 对血清 14,15-DHET 含量与病程、性别、TG、TC、FPG、HbA_{1c}、UAE、6-keto-PGF_{1α}、TXB₂、TXB₂/6-keto-PGF_{1α} 比值、TXB₂/14,15-DHET 比值、基础血管内径(BIDA)、EDV、NEDV 等 14 个指标进行相关分析, 结果显示: 14,15-DHET 含量与病程($r=-0.194, P=0.007$)、HbA_{1c}($r=-0.309, P=0.001$)、UAE($r=-0.187, P=0.009$)、TXB₂($r=-0.306, P=0.001$)、TXB₂/6-

keto-PGF_{1α} 比值($r=-0.259$, $P=0.005$)、TXB₂/14,15-DHET 比值($r=-0.885$, $P=0.0005$)负相关,与 EDV($r=0.186$, $P=0.010$)、NEDV($r=0.194$, $P=0.007$)正相关。

3 讨论

血管内皮是人体重要的内分泌器官和效应器官,血管内皮细胞也是胰岛素的靶器官之一。胰岛素与内皮细胞受体结合促使舒张因子释放,包括一氧化氮(NO)、PGI₂和一类内皮衍生性超极化因子(DHEFs),实现血管舒张。同时,又通过血管内皮细胞合成和分泌缩血管因子,如内皮素-1(ET-1)、血管紧张素-II和血栓素 A₂(TXA₂),调节血管的紧张度和通透性。在2型DM患者中舒血管因子 NO、PGI₂降低,缩血管因子 ET-1、TXA₂增加^[3,8-10]。在慢性心脏衰竭患者中,血清 EETs 含量下降^[11]。对老年DM和DN患者EETs的临床研究尚未见报道。

EETs有4种异构体:5,6-EET、8,9-EET、11,12-EET、14,15-EET^[12-13],可经羟化酶水解成相应的DHETs。EETs作用于血管平滑肌细胞膜,激活大电导钙激活型钾通道,使细胞膜超极化,从而抑制电压依赖性钙通道开放,减少胞浆游离钙,引起动脉血管舒张^[14]。EETs还具有血管生成和心肌保护作用^[15-17]。EETs介导的血管内皮依赖扩张作用在阻力小动脉和微小动脉尤为突出,而大血管的内皮依赖扩张主要由NO介导^[18-19]。DM内皮功能障碍干扰NO合成和利用,在应激情况下,EETs可以作为储备力量对内皮依赖性舒张作用进行代偿^[20]。在无应激情况下,DM的慢性病变病程进展中,其高糖、胰岛素抵抗、氧化应激、脂质过氧化和炎症互为因果,累积叠加直接使血管内皮细胞结构受损及功能障碍,并使血管内皮细胞色素P-450表氧化酶活性降低或表达减少,引起血清EETs水平的下降^[21]。本研究结果显示:老年DM组(B组)和老年DN组(C组)血清14,15-DHET含量均低于健康老年组(A组, $P<0.01$);B组和C组的TXB₂/14,15-DHET比值较A组均升高($P<0.01$);B组的血清14,15-DHET和C组比较差异无统计学意义,提示EETs在DM患者中血管舒张和独立保护作用下降, TXB₂/14,15-DHET比值升高也反映了内皮细胞分泌和损伤状态,血管内皮细胞受损在DM早期即发生。

PGI₂和TXA₂也为花生四烯酸的代谢产物。血管性疾病的临床研究证实,PGI₂具有抗凝血、舒张血管和抑制平滑肌细胞增殖的作用,而TXA₂则相反,出现TXA₂/PGI₂平衡失调^[20-21]。本研究结果显示:B组和C组血清中6-keto-PGF_{1α}含量较A组均降低

($P<0.01$);B组和C组血清中TXB₂含量较A组升高($P<0.01$);C组TXB₂含量较B组升高($P<0.01$);B组和C组的TXB₂/6-keto-PGF_{1α}比值较A组升高($P<0.01$),与文献^[3,22]报道一致。本研究证实了DM不仅在早期就出现舒张因子PGI₂分泌下降,缩血管因子TXA₂分泌增加, TXB₂/6-keto-PGF_{1α}比值升高,平衡失调,且随病情进展并发肾动脉硬化时,上述改变渐进性加重。

应用彩色多普勒技术检测肱动脉的EDV和NEDV,简单易行、重复性好,且尸体解剖证实了肱动脉、颈动脉、冠状动脉左前降支三者之间的动脉粥样硬化发生率与严重程度显著相关^[23],EDV和NEDV可以正确反映冠状动脉和阻力小动脉内皮功能状态。在结构完整的阻力动脉中,内皮舒张功能包含2种方式:一是EDV,指内皮细胞在血流剪切力(机械刺激)作用下,释放血管舒张因子PGI₂、EETs和NO等,引起血管舒张,此过程依赖血管内结构和功能的完整;二是NEDV,应用硝酸甘油代谢后产生NO直接作用于血管平滑肌细胞引起血管舒张,它与药物剂量以及平滑肌状态有关^[24]。本研究结果显示,B组和C组的EDV、NEDV较A组均降低($P<0.01$),与文献^[25]报道一致,这与内皮细胞舒血管因子分泌下降,缩血管因子分泌加强有关。EETs广泛存在于各种血管床上,其中以阻力血管最丰富,体外实验发现低浓度(3~120 pmol/L)的EETs就能有效扩张离体冠状动脉^[26]。采用可溶性表氧化物水解酶加速EET的降解或大电导钙激活型钾通道阻滞剂均可阻止EETs引起的血管舒张反应^[27]。本研究结果提示,老年DM和DN患者的EDV、NEDV下降的原因,可能与血清中EETs血管舒张的储备和代偿作用减弱有关。

本研究结果显示,14,15-DHET含量与病程($r=-0.194$, $P=0.007$)、HbA_{1c}($r=-0.309$, $P=0.001$)、UAE($r=-0.187$, $P=0.009$)、TXB₂($r=-0.306$, $P=0.001$)、TXB₂/6-keto-PGF_{1α}比值($r=-0.259$, $P=0.005$)和TXB₂/14,15-DHET比值($r=-0.885$, $P=0.0005$)负相关,与EDV($r=0.186$, $P=0.010$)和NEDV($r=0.194$, $P=0.007$)正相关,说明随着DM病程进展,血糖、血脂、TXA₂、尿微量白蛋白水平逐渐升高,它们相互作用,共同促进了血管内皮细胞的损害、平滑肌细胞的丧失,导致了舒血管因子EETs、PGI₂、NO生成减少,缩血管因子TXA₂等升高,EDV和NEDV降低。EETs促使血管平滑肌超极化扩张小动脉,对抗动脉硬化^[28],且作为内源性物质拮抗血管平滑肌迁移^[29]和促进内皮修复与抗凝保护作用的下降^[30],从

而支持了前述的分析。

综上所述,本研究中老年 DM 和 DN 患者血清 14,15-DHET 和 6-keto-PGF_{1α} 含量下降, TXB₂ 含量升高,同时 EDV 和 NEDV 舒张功能下降,证实了 DM 患者早期就有血管内皮合成释放舒血管因子 EETs 和 PGI₂ 减少,缩血管因子 TXA₂ 增加,是 DM 相关的内皮依赖的血管舒张功能和硝酸甘油依赖舒张功能受损的重要原因。血清 14,15-DHET 含量测定与舒血管因子 PGI₂ 意义相同,可以作为血管内皮功能障碍的标志物。

[参 考 文 献]

- [1] Versari D, Daghini E, Virdis A, Ghiadoni L, Taddei S. Endothelial dysfunction as a target for prevention of cardiovascular disease[J]. Diabetes Care, 2009, 32(Suppl 2): S314-S321.
- [2] 方永红, 张继平, 周少雄, 郑菊芬, 余永为, 晏世刚, 等. 2 型糖尿病合并肾病患者血清内皮素含量的临床分析[J]. 第一军医大学学报, 2005, 25: 1007-1008, 1011.
- [3] 陈 涛, 王中心. 血管内皮功能障碍与 2 型糖尿病[J]. 医学综述, 2006, 12: 370-379.
- [4] Larsen B T, Miura H, Hatoum O A, Campbell W B, Hammock B D, Zeldin D C, et al. Epoxyeicosatrienoic and dihydroxyeicosatrienoic acids dilate human coronary arterioles *via* BK_{Ca} channels: implications for soluble epoxide hydrolase inhibition[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2006, 290: H491-H499.
- [5] 李天亮, 邓又斌, 王 林, 杨好意, 毕小军, 潘 敏, 等. 内皮衍生超极化因子在冠状动脉反应性充血扩张中的作用的实验研究[J]. 中国医学影像技术, 2005, 21: 1480-1483.
- [6] Celermajer D S, Sorensen K E, Gooch V M, Spiegelhalter D J, Miller O I, Sullivan I D, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis[J]. Lancet, 1992, 340: 1111-1115.
- [7] 向光大, 陈志松, 邓胜平, 戴晓婧, 王 平. 1 型糖尿病早期肱动脉内皮依赖性血管舒张功能障碍已降低[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2005, 21: 18-20.
- [8] Spiecker M, Liao J. Cytochrome P450 epoxygenase CYP2J2 and the risk of coronary artery disease[J]. Trends Cardiovasc Med, 2006, 16: 204-208.
- [9] Soucy K G, Ryoo S, Benjo A, Lim H K, Gupta G, Sohi J S, et al. Impaired shear stress-induced nitric oxide production through decreased NOS phosphorylation contributes to age-related vascular stiffness[J]. J Appl Physiol, 2006, 101: 1751-1759.
- [10] Heymes C, Habib A, Yang D, Mathieu E, Marotte F, Samuel J, et al. Cyclo-oxygenase-1 and -2 contribution to endothelial dysfunction in ageing[J]. Br J Pharmacol, 2000, 131: 804-810.
- [11] 王 静, 付 研, 张立克, 曾翔俊, 秦明照. 环氧二十碳三烯酸与冠心病心力衰竭相关性的初步研究[J]. 中国急救医学, 2009, 29: 584-588.
- [12] Capdevila J H, Falck J R, Estabrook R W. Cytochrome P450 enzymes and the arachidonate cascade[J]. FASEB J, 1992, 6: 731-736.
- [13] Harder D R, Campbell W B, Roman R J. Role of cytochrome P-450 enzymes and metabolites of arachidonic acid in the control of vascular tone[J]. J Vasc Res, 1995, 32: 79-92.
- [14] Pfister S L, Gauthier K M, Campbell W B. Vascular pharmacology of epoxyeicosatrienoic acids[J]. Adv Pharmacol, 2010, 60: 27-59.
- [15] Lu T, Katakam P V, VanRollins M, Weintraub N L, Spector A A, Lee H C. Dihydroxyeicosatrienoic acids are potent activators of Ca²⁺-activated K⁺ channels in isolated rat coronary arterial myocytes[J]. J Physiol, 2001, 534(Pt 3): 651-667.
- [16] Fleming I, Busse R. Endothelium-derived epoxyeicosatrienoic acids and vascular function[J]. Hypertension, 2006, 47: 629-633.
- [17] Earley S, Heppner T J, Nelson M T, Brayden J E. TRPV4 forms a novel Ca²⁺ signaling complex with ryanodine receptors and BK_{Ca} channels[J]. Circ Res, 2005, 97: 1270-1279.
- [18] Vanhoutte P M. Endothelium-dependent hyperpolarizations: the history[J]. Pharmacol Res, 2004, 49: 503-508.
- [19] Yada T, Shimokawa H, Hiramatsu O, Kajita T, Shigeto F, Goto M, et al. Hydrogen peroxide, an endogenous endothelium-derived hyperpolarizing factor, plays an important role in coronary autoregulation *in vivo*[J]. Circulation, 2003, 107: 1040-1045.
- [20] Yang B, Graham L, Dikalov S, Mason R P, Falck J R, Liao J K, et al. Overexpression of cytochrome P450 CYP2J2 protects against hypoxia-reoxygenation injury in cultured bovine aortic endothelial cells[J]. Mol Pharmacol, 2001, 60: 310-320.
- [21] Spiecker M, Darius H, Hankeln T, Soufi M, Sattler A M, Schaefer J R, et al. Risk of coronary artery disease associated with polymorphism of the cytochrome P450 epoxygenase CYP2J2[J]. Circulation, 2004, 110: 2132-2136.
- [22] 关新林, 曾因兰, 高 沛. 2 型糖尿病合并急性脑梗死患者血清 TXB₂ 与 6-keto-PGF_{1α} 的变化[J]. 新疆医科大学学报, 2004, 27: 443-445.
- [23] Anderson T J, Uehata A, Gerhard M D, Meredith I T, Knab S, Delagrangé D, et al. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations[J]. J Am Coll Cardiol, 1995, 26: 1235-1241.
- [24] Berry K L, Skyrme-Jones R A, Meredith I T. Occlusion cuff position is an important determinant of the time course and magnitude of human brachial artery flow-mediated dilation[J]. Clin Sci, 2000, 99(Lond): 261-267.
- [25] 杨 萍, 杨 梅, 贡丽军, 周雪艳, 于 杰. 高分辨超声评价 2 型糖尿病患者血管内皮功能的临床研究[J]. 中国老年医学杂志, 2007, 27: 2099-2100.
- [26] Zhang Y, Oltman C L, Lu T, Lee H C, Dellsperger K C, VanRollins M. EET homologs potently dilate coronary microvessels and activate BK_{Ca} channels[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2001, 280: H2430-H2440.
- [27] Inceoglu B, Schmelzer K R, Morisseau C, Jinks S L, Hammock B D. Soluble epoxide hydrolase inhibition reveals novel biological functions of epoxyeicosatrienoic acids (EETs)[J]. Prostaglandins Other Lipid Mediat, 2007, 82(1-4): 42-49.
- [28] Larsen B T, Gutterman D D, Hatoum O A. Emerging role of epoxyeicosatrienoic acids in coronary vascular function[J]. Eur J Clin Invest, 2006, 36: 293-300.
- [29] Sun J, Sui X, Bradbury J A, Zeldin D C, Conte M S, Liao J K. Inhibition of vascular smooth muscle cell migration by cytochrome p450 epoxygenase-derived eicosanoids[J]. Circ Res, 2002, 90: 1020-1027.
- [30] Potente M, Fisslthaler B, Busse R, Fleming I, 11-Epoxyeicosatrienoic acid-induced inhibition of FOXO factors promotes endothelial proliferation by down-regulating p27Kip1[J]. J Biol Chem, 2003, 278: 29619-29625.