



利拉鲁肽对大鼠压力负荷型慢性心衰的保护作用

王晨阳¹, 曹海涛^{1*}, 张志华², 华川³

(1. 解放军第 252 医院动物实验室, 河北 保定 071000; 2. 解放军第 252 医院内分泌科, 河北 保定 071000;
3. 解放军第 252 医院检验科, 河北 保定 071000)

【摘要】 目的 研究利拉鲁肽对压力负荷型慢性心衰大鼠心脏功能的作用及其机制。**方法** 30 只 SD 大鼠随机分成假手术组、心衰组、利拉鲁肽组, 每组 10 只大鼠。心衰组、利拉鲁肽组采用腹主动脉缩窄法制备模型, 假手术组只穿线不缩窄。利拉鲁肽组术后 12 周给予利拉鲁肽皮下注射, 2 mg/kg·d, 共 30 d。假手术组和心衰组给予同等剂量的生理盐水。给药 30 d 后给大鼠称重, 并使用压力容积系统来检测血流动力学指标, 同时对大鼠的各个器官称重。将大鼠麻醉后, 腹主动脉抽血离心后取血清, 按试剂盒方法测定超氧化物歧化酶(SOD)、B 型钠尿肽(BNP)、丙二醛(MDA)。**结果** 心脏称重显示, 利拉鲁肽组的心脏重量明显低于心衰组($P < 0.05$)。压力容积系统检测血流动力学显示, 相比于假手术组, 利拉鲁肽组大鼠的 V_{es} 、 V_{ed} 、 P_{max} 、 P_{es} 、 P_{ed} 值均有明显降低($P < 0.05$), dP/dt_{max} 、 $-dP/dt_{min}$ 、EF 和 Pow_{Max} 值则明显增加($P < 0.05$)。和心衰组相比, 利拉鲁肽组大鼠血清中的 SOD 值明显增加($P < 0.05$), BNP 值则明显降低($P < 0.05$)。**结论** 利拉鲁肽可以改善心衰大鼠左心室的收缩和舒张功能, 减轻心肌细胞的损伤, 其机制可能与抗氧化作用相关。

【关键词】 利拉鲁肽; 压力超负荷; 心力衰竭

【中图分类号】 R-332 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2016)09-0064-05

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2016.09.012

Liraglutide protects pressure-overload rat heart from failure

WANG Chen-yang¹, CAO Hai-tao^{1*}, ZHANG Zhi-hua², HUA Chuan³

(1. Department of Animal Experiment, No. 252 Hospital of PLA, Baoding 071000, China;

2. Department of Endocrinology, No. 252 Hospital of PLA, Baoding, 071000, China;

3. Department of Clinical Laboratory, No. 252 Hospital of PLA, Baoding, 071000, China)

【Abstract】 Objective To explore the effect of liraglutide on pressure-overload chronic heart failure in rats and related mechanisms. **Methods** Totally 30 SD rats were randomly divided into sham operation group, heart failure group and liraglutide group. The animals were anaesthetized and a Millar pressure volume conductance catheter (SPR-838) was inserted through right carotid artery into LV to measure pressure-volume (P-V) loop. Body and organ weight were measured. After the end of intervention, the rats were anesthetized, and abdominal aortic blood taken from the upper serum after centrifugation. Kit method was used to measure superoxide dismutase (SOD), brain natriuretic peptide (BNP), malondialdehyde (MDA). **Results** Compared with those of the sham operation group, there was a increase in absolute heart weight and ($P < 0.05$). During the P-V loop analyses, We found that left ventricular (LV) end-systolic volume, end-diastolic volume, end-systolic pressure, end-diastolic pressure and maximum pressure were all remarkably lower in liraglutide group than HF group in rats ($P < 0.05$). Peak rate of pressure rise (dP/dt_{max}), peak rate of pressure

[作者简介] 王晨阳(1980-), 女, 硕士生, 助理研究员, 专业: 实验病理与比较医学。E-mail: wangbio_2004@163.com。

[通讯作者] 曹海涛(1979-), 男, 主管技师, 研究方向: 心血管病检验与临床研究。E-mail: cht252@163.com。

decline ($-dp/dt \text{ min}$), ejection fraction and Maximum Power were increased in liraglutide group comparable by HF group ($P < 0.05$). SOD activity was significantly increased and BNP concentration was significantly decreased in liraglutide group compared to HF group ($P < 0.05$). **Conclusions** These results show that liraglutide protects pressure-overload rat heart from failure possibly through reducing oxidation.

【Key words】 Liraglutide; Pressure-overload; Heart failure

近年来,利拉鲁肽作为一种人胰升糖素样肽 1 (GLP-1) 类似物受到广泛关注,由于其良好的降血糖作用,被广泛的应用于 2 型糖尿病患者。大量研究表明,利拉鲁肽不仅具有葡萄糖依赖性降糖作用^[1],同时对心血管系统具有直接或间接的保护作用,并且这种作用独立于血糖调节机制^[2]。它具有降低血脂、血压^[3],调节血管内皮细胞代谢,预防动脉粥样硬化^[4],减少心肌细胞损伤,改善心功能^[5]等功效。

大量基础与临床研究显示利拉鲁肽对 2 型糖尿病患者心血管系统具有良好的预防和改善作用,但是利拉鲁肽对于不合并糖尿病的压力负荷型慢性心衰的作用及机制研究未见报道。压力负荷型慢性心衰主要是由于压力负荷产生高血压,进而导致心脏左室肥厚、重构,心脏泵血功能降低,逐步发生心力衰竭,最终导致心血管病的高死亡率。本研究通过建立压力负荷型慢性心衰大鼠模型,观察 GLP-1 类似物利拉鲁肽对慢性心衰大鼠的左心室功能、血清酶的影响,并探讨其可能的机制。

1 材料和方法

1.1 实验动物

SPF 级 SD 雄性大鼠 30 只,8 周,体重 160 ~ 180 g,由中国人民解放军军事医学科学院实验动物中心提供[SCXK(京)2012-0004]。无菌手术在解放军第 252 医院动物实验室[SYXK(军)2007-019]进行,并按实验动物使用的 3R 原则给予人道的关怀。

1.2 主要试剂与仪器

利拉鲁肽(预填充注射笔)由诺和诺德(中国)制药有限公司提供;超氧化物歧化酶(SOD)、B 型钠尿肽(BNP)、丙二醛(MDA)试剂盒均来自 R&D 公司;日立 7600-020 全自动生化分析仪(日立公司);MPVS Ultra-400 压力-容积系统(AD Instrument 公司),导管型号为 SPR-838,采用 PowerLab(AD Instrument 公司)进行数据采集和分析。

1.3 实验方法

1.3.1 动物分组及给药

30 只大鼠随机分为 3 组:假手术组 10 只;心衰

组 10 只;利拉鲁肽组 10 只。心衰组和利拉鲁肽组采用腹主动脉缩窄术制备压力超负荷心衰大鼠模型。假手术组只行腹主动脉穿线不缩窄。利拉鲁肽组术后 12 周给予利拉鲁肽皮下注射,2 mg/kg·d。共 30 d。假手术组和心衰组给予同等剂量生理盐水,共 30 d。在手术过程中,假手术组死亡 1 只,心衰组死亡 1 只,利拉鲁肽组死亡 1 只,在术后第 2 周心衰组死亡一只。最后假手术组 9 只大鼠,心衰组 8 只大鼠和利拉鲁肽组 9 只大鼠进入实验。

1.3.2 心衰动物模型的建立

参照 Conrad 等^[6]的方法并作改进^[7,8]。大鼠适应性喂养 10 d,术前 12 h 禁食,自由饮水。称重后,用 50 mg/kg 的戊巴比妥钠腹腔内注射麻醉,麻醉成功后,在左侧脊肋角区大概 2 cm² 的范围备皮,1% 碘伏消毒,纵向切开皮肤,钝性分离肌肉,暴露腹主动脉,剥离腹主动脉周围的结缔组织,根据腹主动脉粗细以直径为 0.8 mm 左右的不锈钢探针(或使用小鼠灌胃针,去掉圆头)与腹主动脉一起使用 4 号手术线结扎,双线结扎,抽出探针形成腹主动脉狭窄(约 50% ~ 60%),缝合肌层和手术切口,同时腹腔注射青霉素 10 万 IU。假手术组腹主动脉只穿线而不进行缩窄,其他手术步骤同模型组。

1.3.3 心、肺/体重比的计算

麻醉后立即开胸取出心脏、肺脏,在预冷的 0 ~ 4℃ 生理盐水中洗去淤血,滤纸吸干水分,应用精密天平测定各组动物的心脏、肺脏的湿重,计算心重比、肺重比。

1.3.4 应用压力容积系统对大鼠左心室功能进行测定

开始前大鼠称重,用 0.5% 戊巴比妥钠(50 mg/kg,腹腔注射)麻醉后,将其仰卧位固定于手术台上,颈部备皮消毒,在颈部正中切口,分离气管后插管,分离右颈总动脉,结扎颈总动脉远心端,用动脉夹夹毕颈总动脉近心端后,剪口插入 Millar 压力容积导管(SPR-838),松开动脉夹结扎颈总动脉近心端,调整导管位置,缓慢插入左心室。在 LabChart_v7.3.7 软件平台中 PVLoop_v2.0 软件记录稳定状态下 P-V 波形的变化;腹部备皮消毒,腹部正中切

口,分离下腔静脉后快速压闭下腔静脉(减少回心血量,暂时降低左心室前负荷),记录 P-V 波形的变化;最后自下腔静脉快速注射 10% NaCl 溶液 100 μ L,记录 P-V 波形的变化。用肝素处理过的 5 mL 注射器下腔静脉取血,将血注入定标套件,取导管容积定标。

1.3.5 应用 labchart 软件分析血流动力学参数

在 LabChart_v7.3.7 软件中,打开保存的数据,选取一段波形稳定的 P-V 环,对原始数据完成校正后,计算出稳定状态和改变前负荷时的心输出量(CO)、每搏出量(SV)、收缩末期容积(Ves)、舒张末期容积(Ved)、压力最大值(Pmax)、收缩末期压力(Pes)、舒张末期压力(Ped)、心率(HR)、搏出功(SW)、射血分数(EF)、左室压力最大上升速率(dP/dt max)、最大功率(PowMax)、左室压力最大下降速率(-dP/dt min)、压力衰退的时间常数(Tau)等血流动力学参数。

1.3.6 血浆 SOD、BNP 和 MDA 的测定

在麻醉状态下,取大鼠下腔静脉血 2 mL,4℃,3000 r/min,离心 10 min,分离血浆,-80℃保存,严格按照试剂盒说明书添加标本和试剂,用 7600-020 全自动生化分析仪测定。

1.4 统计方法

经 SPSS16.0 软件分析,实验数据以均数 $\pm$ 标准

差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较采用方差分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 体重和器官重量

假手术组、心衰组和利拉鲁肽组大鼠在术后 16 周处死,分别称量体重、心脏和肺脏的重量。发现和假手术组相比,心衰组心脏和肺的重量都有增加,其中心脏和心重比有显著增加($P < 0.01$,见表 1),肺脏和肺重比有明显增加($P < 0.05$,见表 1)。而利拉鲁肽组和心衰组相比,心脏重量明显减小($P < 0.05$),虽然体重和肺脏重量,以及心重比和肺重比都有所下降,但是并不明显($P > 0.05$,见表 1)。

2.2 左心室舒缩功能

假手术组、心衰组和利拉鲁肽组大鼠左心室舒缩功能参数见表 2。和假手术组大鼠比较,心衰组大鼠的 Ves、Ved、Pmax、Pes、Ped、SW、Tau 值均有明显增加($P < 0.05$),而 dP/dt max、-dP/dt min、EF、SV 和 PowMax 值则明显降低($P < 0.05$),心输出量(CO)虽降低,但并不明显($P > 0.05$)。和假手术组比较,利拉鲁肽组大鼠的 Ves、Ved、Pmax、Pes、Ped 值均有明显降低($P < 0.05$),dP/dt max、-dP/dt min、EF 和 PowMax 值则明显增加($P < 0.05$)。

表 1 各组大鼠体重和器官重量情况

Tab.1 Body and organ weights in different groups

	体重 Body wt(g)	心脏重量 Heart wt(g)	肺脏重量 Lung wt(g)	心重比 Heart wt/body wt(g/100g)	肺重比 Lung wt/body wt(g/100g)
假手术组 Sham group (n=9)	509 $\pm$ 42	1.77 $\pm$ 0.2	2.09 $\pm$ 0.17	0.29 $\pm$ 0.02	0.41 $\pm$ 0.01
心衰组 HF group (n=8)	503 $\pm$ 38	2.65 $\pm$ 0.25 **	2.74 $\pm$ 0.02 *	0.44 $\pm$ 0.03 **	0.54 $\pm$ 0.02 *
利拉鲁肽组 liraglutide group (n=9)	492 $\pm$ 29	2.12 $\pm$ 0.18 #	2.58 $\pm$ 0.09	0.38 $\pm$ 0.11	0.53 $\pm$ 0.04

注: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$,与假手术组比较; # $P < 0.05$,与心衰组相比。

Note. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, compared with the sham group; # $P < 0.05$, compared with the HF group.

表 2 各组大鼠左心室功能参数比较

Tab.2 PV loop assessment of LV function in different groups

	心输出量 CO (μ L/min)	每搏出量 SV (μ L)	收缩末期容积 Ves (μ L)	舒张末期容积 Ved (μ L)	压力最大值 Pmax (mmHg)	收缩末期压力 Pes (mmHg)	舒张末期压力 Ped (mmHg)
假手术组 Sham group (n=9)	25510 $\pm$ 210	84.96 $\pm$ 0.92	37.77 $\pm$ 8.37	114.45 $\pm$ 8.15	98.46 $\pm$ 2.64	94.715 $\pm$ 3.71	6.226 $\pm$ 1.65
心衰组 HF group (n=8)	23495 $\pm$ 945	58.24 $\pm$ 3.04 *	120.51 $\pm$ 31.59 *	190.45 $\pm$ 24.55 *	182.95 $\pm$ 5.65 *	180.00 $\pm$ 4.70 *	17.925 $\pm$ 0.77 *
利拉鲁肽组 Liraglutide group (n=9)	24127 $\pm$ 536	67.80 $\pm$ 1.73	73.19 $\pm$ 4.04 #	152.13 $\pm$ 8.91 #	138.26 $\pm$ 4.65 #	129.00 $\pm$ 3.69 #	11.324 $\pm$ 1.18 #

	搏出功 SW (mmHg·μL)	射血分数 EF (%)	左室压力最大 上升速率 dP/dt max (mmHg/s)	最大功率 PowMax (mmHg·μL/s)	左室压力最大 下降速率 -dP/dt min (mmHg/s)	压力衰退的 时间常数 Tau (ms)	心率 HR (bpm)
假手术组 Sham group (n=9)	6812 ± 417	74.66 ± 5.66	5410 ± 31	270500 ± 1300	4906 ± 103	12.90 ± 0.36	300.15 ± 11
心衰组 HF group (n=8)	10835 ± 75 *	42.03 ± 5.76 *	2098 ± 199 *	79010 ± 1305 *	3194 ± 272 *	16.63 ± 0.44 *	313.15 ± 15
利拉鲁肽组 Liraglutide group (n=9)	9106 ± 159	65 ± 4.82 #	4843 ± 127 #	18430 ± 1046 #	4158 ± 150 #	15.34 ± 0.61	309 ± 12

注: * $P < 0.05$, 与假手术组比较; # $P < 0.05$, 与心衰组相比。

Note. * $P < 0.05$, compared with the sham group; # $P < 0.05$, compared with the HF group.

表 3 各组大鼠超氧化物歧化酶(SOD)、B 型钠尿肽(BNP)、丙二醛(MDA)的检测结果

Tab.3 Representative level of SOD, BNP, MDA in sera of different groups

	超氧化物歧化酶 SOD (U/mL)	B 型钠尿肽 BNP (pg/L)	丙二醛 MDA (nmol/mL)
假手术组 Sham group (n=9)	213.82 ± 13.15	197 ± 23	4.69 ± 1.26
心衰组 HF group (n=8)	71.43 ± 6.24 *	482 ± 27 *	10.83 ± 2.12 *
利拉鲁肽组 Liraglutide group (n=9)	158.20 ± 11.63 #	271 ± 18 #	8.64 ± 1.64

注: * $P < 0.05$, 与假手术组比较; # $P < 0.05$, 与心衰组相比。

Note. * $P < 0.05$, compared with the sham group; # $P < 0.05$, compared with the HF group.

2.3 利拉鲁肽对压力负荷型心衰大鼠血清中 SOD、BNP、MDA 的影响

各组大鼠血清中 SOD、BNP、MDA 的测定结果见表 3。和假手术组相比,心衰组大鼠血清中的 BNP 和 MDA 明显增加($P < 0.05$),而 SOD 值则明显降低($P < 0.05$)。和心衰组相比,利拉鲁肽组大鼠血清中的 SOD 值明显增加($P < 0.05$),BNP 值则明显降低($P < 0.05$),MDA 值有所下降,但并不明显。

3 讨论

心力衰竭是一种复杂的临床症状群,是由于各种原因导致的初始心肌损伤,进而引起心肌结构和功能的变化,最终导致心室收缩或舒张功能的低下。它是各种心脏病的严重阶段,具有很高的致残率及病死率。高血压造成的心脏压力负荷是导致心力衰竭的常见病因之一,在血压过高的情况下,心脏压力负荷过重,心室肌代偿性肥厚以保证射血量。持久的负荷过重,心肌必然发生结构和功能改变而导致失去代偿功能。容量超负荷是诱发心肌肥大和心力衰竭的常见原因之一。

肠促胰岛素胰升糖素样肽 1 (GLP-1) 的药物不仅具有卓越的降糖效果,同时对心血管系统起到了一定的保护作用,利拉鲁肽作为 GLP-1 的代表药物,通过与遍布全身多种组织的 GLP-1 受体结合,发挥各种作用,尤其是对心血管的作用^[9,10]。内质网应激是造成心肌细胞损伤的机制之一,糖尿病心肌病大鼠在经过利拉鲁肽治疗后,内质网应激标志物的

表达水平明显降低,心肌细胞的凋亡也明显减少,并且它对心血管益处是独立于血糖调节机制的^[4]。在心肌梗死小鼠模型中,在经过 7 d 的利拉鲁肽治疗后,心脏破裂发生率和心肌梗死面积都明显下降,并且心输出量增加^[11]。但是,利拉鲁肽对于压力负荷型慢性心衰是否起作用,以及其具体机制仍有待进一步研究。

本研究通过对压力负荷型心衰大鼠给予利拉鲁肽治疗,和心衰组相比,利拉鲁肽组大鼠的心脏重量减少,说明利拉鲁肽在一定程度上减缓了心肌重构的发生。LV 收缩功能参数 Ves、Pes 值在利拉鲁肽组有明显降低,表明利拉鲁肽组与心衰组大鼠达到相同 Ves 时需要比较少的 Pes,同样,LV 舒张功能参数 Ved、Ped 在利拉鲁肽组中降低,说明利拉鲁肽组的 LV 收缩和舒张功能都得到了一定程度的恢复。此外,利拉鲁肽组中反映心室排血功能的参数 EF 和 PowMax 值均明显增加,进一步说明了利拉鲁肽提高了心力衰竭大鼠的 LV 收缩与舒张功能。上述结果提示压力负荷型心衰大鼠在经过一段时间的利拉鲁肽给药之后,其 LV 的收缩与舒张功能都得到明显改善,甚至心室扩张情况也得到了缓解。

在血流动力学参数中,dP/dt max 和 -dP/dt min 是描述心肌收缩和舒张变力性的重要指标,左室压力最大上升速率 dP/dt max 增大,心肌收缩功能增强。左室压力最大下降速率 -dP/dt min 增大,心肌舒张功能增强^[12]。我们的数据表明利拉鲁肽显著的增强了心肌收缩和舒张的变力性,心脏损伤

明显减少,心功能得到显著提升。

氧化应激是压力负荷型心力衰竭的重要机制,SOD 是人体内主要的抗氧化酶,可清除自由基,其酶活性值的高低反映机体的抗氧化防御水平^[13],在本研究中,心衰组和假手术组相比,SOD 值明显下降,提示心衰大鼠机体的抗氧化能力明显不足,而经过利拉鲁肽治疗,SOD 值又明显回升,说明利拉鲁肽能够增强机体的抗氧化能力。

BNP 是用来评价心力衰竭程度及预后状况的神经激素标记物,由心肌细胞分泌,有报道慢性心衰患者血浆 BNP 浓度比正常人高,而且与心力衰竭的严重程度呈正相关^[14]。本研究表明,在大鼠心功能不全时,由于心室超负荷、心肌重构、肾素血管紧张素系统激活,BNP 值显著增高,利拉鲁肽治疗后,随着心功能的改善 BNP 值明显下降。MDA 是生物膜中不饱和脂肪酸发生了脂质过氧化性反应的最终产物,其浓度可间接反映细胞和组织功能损伤的严重程度。本实验结果利拉鲁肽组的 MDA 值低于心衰组,差异并不显著,提示利拉鲁肽并不是主要通过调节 MDA 含量来发挥抗心衰作用的。

总之,利拉鲁肽可以改善心衰大鼠左心室的收缩和舒张功能,减轻心肌细胞的损伤,其机制可能与抗氧化作用相关,具体机制还有待进一步研究。

参考文献:

- [1] Nauck M, Frid A, Hermansen K, *et al.* Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes: the LEAD (liraglutide effect and action in diabetes) - 2 study [J]. *Diabetes Care*, 2009, 32(1): 84 - 90.
- [2] Liu J, Liu Y, Chen L, *et al.* Glucagon-like peptide-1 analog liraglutide protects against diabetic cardiomyopathy by the inhibition of the endoplasmic reticulum stress pathway [J]. *J*

Diabetes Res. 2013, 2013(5): 1 - 8.

- [3] Okerson T, Yan P, Stonehouse A, *et al.* Effects of exenatide on systolic blood pressure in subjects with type 2 diabetes [J]. *Am J Hypertens*, 2010, 23(3): 334 - 339.
- [4] Timmers L, Henfiques JP, de Kleijn DP, *et al.* Exenatide infarct size and improves cardiac function in a porcine model of ischemia and reperfusion injury [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 53(6): 501 - 510.
- [5] Zhao T, Parikh P, Bhashyam S, *et al.* Direct effects of glucagon-like peptide-1 on myocardial contractility and glucose uptake in normal and postischemic isolated rat hearts [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2006, 317(3): 1106 - 1113.
- [6] Conrad CH, Brooks WW, Robinson KG, *et al.* Impaired myocardial function in spontaneously hypertensive rats with heart failure [J]. *Am J Physiol*, 1991, 260 (1 Pt 2): H136 - 145.
- [7] 王艳飞,任越,曹雪滨,等. 改良慢性压力超负荷大鼠模型的对比研究 [J]. *医学研究与教育*, 2010, 27(6): 25 - 27.
- [8] 王晨阳,孙卫卫,徐鹏,等. 红景天苷对慢性心力衰竭大鼠肠系膜动脉舒缩作用的影响 [J]. *解放军医药杂志*, 2014, 26(11): 11 - 13.
- [9] 程向娟,王雄,滕晓焕. 利拉鲁肽可对抗大鼠心肌缺血再灌注损伤 [J]. *中华心血管病杂志*, 2015, 43(3): 259 - 263.
- [10] 高妍. 利拉鲁肽对心血管系统的保护作用 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2013, 29(10): 10b1 - 10b4.
- [11] Noyan-Ashraf MH, Momen MA, Ban K, *et al.* GLP-1R agonist liraglutide activates cytoprotective pathways and improves outcomes after experimental myocardial infarction in mice [J]. *Diabetes*, 2009, 58(4): 975 - 983.
- [12] 曾山,周欣,涂悦,等. 压力容导管系统评价卒中易感性自发性高血压大鼠左心室功能的意义 [J]. *中华高血压杂志*, 2008, 16(8): 737 - 741.
- [13] 刘颖,谭波宇. 乌头提取物对心衰大鼠抗氧化能力的研究 [J]. *安徽医药*, 2015, 19(9): 1661 - 1664.
- [14] 张胜叶,黄晏,赵乾,等. 外源 Apelin-13 对大鼠阿霉素心力衰竭模型的影响与一氧化碳途径的关系 [J]. *中华中老年心脑血管病杂志*, 2011, 13(5): 452 - 455.

[修回日期]2016-03-20

(上接第 60 页)

- [11] Stein GS, Lian JB, Owen TA. Relationship of cell growth to the regulation of tissue-specific gene expression during osteoblast differentiation [J]. *FASEB J*, 1990, 4(13): 3111 - 3123.
- [12] 李琳琳,冯淑芝. 骨钙素在动脉粥样硬化形成中的作用研究进展 [J]. *医学综述*, 2015, (11): 1942 - 1945.
- [13] Wolak T. Osteopontin - a multi-modal marker and mediator in atherosclerotic vascular disease. [J]. *Atherosclerosis*. 2014, 236(2): 327 - 337.
- [14] Scialla JJ, Kao WH, Crainiceanu C, *et al.* Biomarkers of vascular calcification and mortality in patients with ESRD [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2014, 9(4): 745 - 755.
- [15] Yamaguchi A, Akashi T. Vascular calcification: mutual interaction

between bone and blood vessel [J]. *Clin Calcium*, 2010, 20(11): 1669 - 1676.

- [16] Bishop E, Theophilus EH, Fearon IM. In vitro and clinical studies examining the expression of osteopontin in cigarette smoke exposed endothelial cells and cigarettes smokers [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2012, 12: 75.
- [17] Hofbauer LC, Brueck CC, Shanahan CM, *et al.* Vascular calcification and osteoporosis: from clinical observation towards molecular understanding [J]. *Osteoporos Int*, 2007, 18(3): 251 - 259.

[修回日期]2016-03-07