

蒋庆娟,应燕萍. 内皮型一氧化氮合酶与血栓性疾病的研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2020, 30(6): 140-144.
Jiang QJ, Ying YP. Research progress on endothelial nitric oxide synthetase and thrombotic diseases [J]. Chin J Comp Med, 2020, 30(6): 140-144.
doi: 10.3969/j.issn.1671-7856. 2020.06.021

内皮型一氧化氮合酶与血栓性疾病的研究进展

蒋庆娟,应燕萍*

(广西医科大学第一附属医院,南宁 530021)

【摘要】 血栓性疾病是威胁人类健康的一大杀手,在全球人口死亡原因中位列第一。内皮型一氧化氮合酶是心血管系统的重要保护因子——一氧化氮的主要来源。作为保护血管壁的重要生物活性物质,参与急性冠状动脉综合征、心房颤动、脑卒中、肺血栓栓塞症和深静脉血栓形成等血栓性疾病的病理生理过程。本文主要综述内皮型一氧化氮合酶的结构和生理功能,及其参与血栓性疾病的机制和研究进展。

【关键词】 内皮型一氧化氮合酶;血栓性疾病;一氧化氮;血管内皮功能

【中图分类号】 R-33 【文献标识码】 A 【文章编号】1671-7856(2020) 06-0140-05

Research progress on endothelial nitric oxide synthetase and thrombotic diseases

JIANG Qingjuan, YING Yanping*

(the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China)

【Abstract】 Thrombotic diseases are a major threat to human health, ranking first in causes of death worldwide. Endothelial nitric oxide synthetase (eNOS) is the main source of nitric oxide, an important protective factor of the cardiovascular system. As an important bioactive substance protecting the vascular wall, eNOS participates in the pathophysiological processes of thrombotic diseases such as acute coronary syndrome, atrial fibrillation, stroke, pulmonary thromboembolism and deep vein thrombosis. This paper reviews the structure and physiological functions of eNOS, its mechanisms, and research progress in thrombotic diseases.

【Keywords】 endothelial nitric oxide synthetase; thrombotic diseases; nitric oxide; vascular endothelial function

血栓性疾病是由血栓形成和血栓栓塞两种病理过程引起的,其发病率高居各种疾病之首,且有渐增之势,在全球人口死亡原因中位列第一^[1],是当代医学研究的重点和热点之一。一氧化氮(nitric oxide, NO)是由血管内皮细胞产生并释放的内皮依赖性舒血管因子,具有舒张血管、抑制血小板黏附聚集,防止血栓形成等作用,是保护血管壁的重要生物活性物质^[2]。NO由一氧化氮合酶(nitric oxide synthases, NOS)催化底物L-精氨酸而生成。哺乳动物中,NOS具有3种同工酶,即神经元型、诱导型和内皮型,血液中的NO主要来源于内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthases, eNOS)^[3]。有研究显示,eNOS与血栓性疾病有密切关系,参与急性冠状动脉综合征、心房颤动、脑卒中、肺血栓栓塞症和深静脉血栓形成等血栓性疾病的发生、发展和预后。近年来,有关eNOS的研究层出不穷并深

【基金项目】国家自然科学基金(81860032);广西自然科学基金项目(2018GXNSFAA050081)。

【作者简介】蒋庆娟(1995—),女,硕士研究生在读,护师,研究方向:血管通路并发症及血栓预防。E-mail: 1061315095@qq.com

【通信作者】应燕萍(1964—),女,硕士,主任护师,教授,研究方向:血管通路并发症及血栓预防。E-mail: yanpingying0116@126.com

入到基因和蛋白组学水平。本文主要就 eNOS 的结构和生理功能,及其参与血栓性疾病的机制和研究进展进行综述。

1 eNOS 的结构和特性

编码人类 eNOS 的基因位于第 7 号染色体 7q35-36 上,对应的 mRNA 全长为 4345 bp,包括 26 个外显子,25 个内含子,跨度 21 kb,翻译后可生成 1203 个氨基酸蛋白产物^[4]。据报道 eNOS 存在基因多态性位点,目前关于 G894T(位于第 7 外显子)、27 bp VNTR(位于第 4 内含子)和 T786C(位于启动子区域)等位点的研究居多^[5-6]。eNOS 的确切细胞定位尚不清楚,可能存在于高尔基体、质膜和质膜小凹。eNOS 作为一种钙依赖性酶,它由分子量大小约为 134×10^3 的两个相同单体组成的二聚体,eNOS 只有以二聚体的形式起作用。eNOS 单体具有两个功能不同的结构域,分别是包含催化位点的 N 端氧化酶结构域和 C 端还原酶结构域。BH₄、L-精氨酸和血红素的结合位点位于其 N 端,黄素腺嘌呤二核苷酸(flavin adenine dinucleotide, FAD)、黄素单核苷酸(flavin mononucleotide, FMN)、还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)和钙调蛋白(calmodulin, CaM)的结合位点位于其 C 端^[7]。eNOS 的二聚化始于血红素的结合,若无血红素,eNOS 酶则仅以单体形式存在,不具有活性。血红素的结合和二聚体的形成使四氢生物蝶呤(tetrahydrobiopterin, BH₄)与 eNOS 二聚体结合成为可能,从而形成稳定的二聚体。

较多学者认为,现有证据表明,eNOS 活性受其两个固有的属性调控。一个生化特征是甘氨酸-2 的豆蔻酰化和半胱氨酸-15/半胱氨酸-26 的棕榈酰化,使 eNOS 定位于质膜小窝,与质膜表面标记蛋白即小窝蛋白(Caveolin-1, Cav-1)结合^[8],通过干扰 CaM 结合和电子转移至血红素亚基而抑制 eNOS 活性。eNOS 的另一个分子特征是在还原酶结构域的 C-末端存在大约 50 个氨基酸序列,这阻碍了 CaM 与 CaM 结合位点的结合^[9]。eNOS 的钙依赖性表明它的活性受到 Ca^{2+} 浓度的调控,当细胞内 Ca^{2+} 水平的升高时,可诱导 Ca^{2+} /CaM 复合物的形成,促进钙调蛋白与二聚体结合,并与 Cav-1 解离,激活 eNOS,最终使 NO 生成增加。

2 eNOS 的功能

2.1 舒张血管和抑制血小板聚集

eNOS 是心血管功能的体内稳态调节剂,能通过刺激可溶性鸟苷酸环化酶(soluble guanylate cyclase, sGC)并增加平滑肌细胞中的环磷酸鸟苷(cyclic guanosine monophosphate, cGMP)来舒张所有类型的血管^[10]。sGC 在 NO 信号转导通路中起重要作用,是信号转导的关键,也是 NO 的唯一受体^[11]。抑制 eNOS 会显著增强血小板聚集的程度和持续时间,且血流剪切力可使 eNOS 磷酸化,促进 NO 释放,起到抑制血小板聚集的作用^[7]。Moore 等人^[12]认为这种功能是通过直接作用来介导而非血管张力变化,但尚不清楚具体机制。血小板聚集减少除了能防止血栓形成外,还可以防止血小板衍生生长因子的释放,对适应慢性血流变化的血管重塑有重要意义^[13]。

2.2 抑制白细胞粘附和血管炎症

单核细胞趋化蛋白(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)是一种炎症细胞因子,与炎症反应和组织损伤有关,当机体发生炎症或损伤时可使单核巨噬细胞、中性粒细胞和淋巴细胞聚集并活化^[14]。研究表明,eNOS 能降低 MCP-1 的表达,并通过干扰白细胞粘附分子 CD11/CD18 与内皮细胞表面结合的能力,抑制白细胞 CD11/CD18 的表达,抑制白细胞粘附于血管壁^[15]。血小板和白细胞对内皮细胞的粘附被认为是动脉粥样硬化发生的早期事件^[16],因此推测 eNOS 可能有预防动脉粥样硬化发生的作用。此外,eNOS 还可预防由促炎症细胞因子和促动脉粥样硬化因子诱导的内皮细胞凋亡,从而有助于发挥抗炎症和抗动脉粥样硬化作用^[17]。

2.3 控制血管平滑肌增殖

已显示 eNOS 可抑制血管平滑肌细胞的 DNA 合成、有丝分裂和增殖,且这种抗增殖作用可能是由 cGMP 介导的^[18]。如前所述,eNOS 有抑制血小板聚集的作用,这种作用可保护平滑肌免受血小板衍生生长因子的影响,故这也阻止了动脉粥样硬化的后续步骤,即纤维斑块的形成。基于这些效应的组合,eNOS 衍生的 NO 可以被认为是一种抗动脉粥样硬化的原理。

2.4 激活内皮祖细胞,刺激血管生成

eNOS 在血管生成中扮演关键角色,介导血管

生成因子下游信号,并受 miR-92a 和 Sphk1/S1P 信号传导影响^[19-20]。miR-92a 上调可激活 eNOS/NO 信号通路受体,诱导内皮祖细胞迁移,促进血管生成^[21]。eNOS 基因敲除小鼠表现出血管生成受损,这与内皮祖细胞动员的缺陷有关,可见 eNOS 的表达影响着内皮祖细胞的募集^[22]。丹红注射液、沙格列汀等药物均是通过涉及 eNOS 信号的级联反应,动员内皮祖细胞以修复血管内皮损伤^[23-24]。朱艳含等^[25]学者证实,eNOS 的磷酸化能促进内皮祖细胞的释放,改善血管生成。

3 eNOS 与血栓性疾病

3.1 急性冠状动脉综合征

急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)是以冠状动脉粥样硬化斑块破裂或侵袭,继发完全或不完全闭塞性血栓,阻塞冠状动脉为病理基础的一组临床综合征,包括急性 ST 段抬高性心肌梗死、急性非 ST 段抬高性心肌梗死和不稳定型心绞痛^[26]。有研究发现,eNOS G894T 的 T 等位基因和 T786C 的 C 等位基因与 ACS 存在关联^[27],这些位点突变后会进一步增加心肌梗死风险^[28]。eNOS 敲除小鼠身上可以看到内膜增厚,脂质沉积增加,动脉粥样硬化病变加速^[29],在动脉粥样硬化患者中也观察到 eNOS 的 mRNA 表达和蛋白表达均降低^[30],斑块破裂后会暴露在内皮细胞下,从而激活血小板和凝血级联反应,最终导致血栓形成^[31]。血小板聚集、白细胞粘附、平滑肌细胞增殖均有利于动脉粥样硬化的发展,而 eNOS 有抑制血小板和白细胞粘附的作用,可减少细胞凋亡,保护血管平滑肌免受血小板衍生生长因子的影响,被认为是抗动脉粥样硬化的原理。

3.2 脑卒中

脑卒中(stroke)具有“四高”特点,即发病率高、死亡率高、致残率高、复发率高,已成为我国首要致死、致残病因,而在美国每 4 min 就有 1 人死于脑卒中^[32-33]。2016 年全球疾病负担数据显示^[34],我国缺血性脑卒中和出血性脑卒中发病率分别为 276.75/10 万、126.34/10 万。目前已有多项报道证实 eNOS 基因多态性与脑卒中的发生有关,G894T 多态性可改变 eNOS 在小窝上的定位,破坏酶调节周期,使 eNOS 蛋白容易被分解,影响 NO 生成^[35]。但进一步的调查发现,eNOS 基因在不同种族间结果略有不同。一项台湾的病例对照研究发现^[36],

eNOS Glu298Asp 和 Cav-1 的 G14713A、T29107A 基因多态性对脑卒中的风险增加有协同作用。而 eNOS G894T 和 T786C 的位点突变会使韩国人易患缺血性脑卒中,但在高加索人群中 T786C 被认为是保护因素^[37]。另有荟萃分析表明,eNOS 的 4A4B 基因多态性与亚洲人脑卒中有关^[38]。因此,未来还需要更多不同种族的研究以验证 eNOS 基因多态性与脑卒中的关联。

3.3 心房颤动

心房颤动(atrial fibrillation, AF,简称房颤)是临床上一种常见的心律不齐,以心房快速不规则跳动为特征,血栓栓塞是其最严重的合并症^[39]。大量研究证实,eNOS 对调节心肌功能,维持心肌 Ca^{2+} 稳态,松弛和可扩张性以及防止心律不齐和异常应激刺激非常重要。AF 时可引发心房出现湍流,混乱的心房收缩会降低 eNOS 表达,削弱其舒张功能,导致内皮功能障碍^[40]。心房重构是房颤的重要病理生理变化,房颤会使心肌组织 eNOS mRNA 和蛋白表达均下调,并认为这可能是心房结构重构,心房血栓形成的原因。在房颤猪模型中观察到心内膜 eNOS 的表达显著减少,NO 在心房组织中的生物利用度下降^[41]。同样地,在房颤患者中也发现与窦性心律患者相比,房颤患者的 eNOS 蛋白表达水平降低($P<0.05$)^[42]。此外,eNOS 表达上调,血管 NO 释放增加还可以降血管紧张素转化酶的表达与活性,抑制血管收缩,减少房颤发生率^[43]。

3.4 深静脉血栓

深静脉血栓(deep vein thrombosis, DVT)好发于腿部和骨盆的深静脉,肺栓塞是其致死性并发症之一,严重危害人类健康^[44]。美国心脏协会的报告指出,在美国每年就有约 200 万人患 DVT,其中 10% 的患者死于肺栓塞^[45]。据推测,eNOS 多态性(RS1799983)与骨科手术后深静脉血栓形成的易感性有关,eNOS 突变可能通过影响内皮细胞中 NO 的产生和血管稳态而参与 DVT 的发展^[46]。RS1799983 位于编码区的 c.894,c.894G/T 分别对应 eNOS 蛋白 298 位的谷氨酸和天冬氨酸。与谷氨酸相比,天冬氨酸的 eNOS 蛋白不稳定。因此,T 等位基因会导致 eNOS 蛋白功能降低,进而导致内皮细胞 NO 合成减少,最终增加 DVT 的风险。Zhao 等人^[47]对涉及 8808 例受试者的 17 项研究进行 Meta 分析,其结果提示 eNOS G894T 多态性与亚洲人群发生 DVT 有密切联系。DVT 患者 eNOS 较正常组

患者在血清中的表达下调,被认为是与 DVT 形成相关的候选蛋白^[48]。另有动物实验发现^[49],经 NO 微泡静脉注射治疗后大鼠 DVT 的重量与长度明显减少。可见,体内 NO 水平的升高有助于 DVT 溶解。

4 小结与展望

综上,大量实验表明 eNOS 参与血栓性疾病的发生发展,其具有舒张血管、抑制血小板黏附聚集,防止血栓形成等作用,是研究血栓性疾病易感性的候选基因,防治血栓性疾病的关键。有关 eNOS 与血栓性疾病发病和治疗机制的深入研究具有重大理论和实际意义,相关基因可能成为治疗血栓性疾病的新靶点。但当前,对于 eNOS 多态性与血栓性疾病的研究结果因不同人群存在争议,未来还需要更多不同种族人群的大型研究加以验证。

参考文献:

- [1] 甘晓, 应燕萍. 氧化应激与血栓性疾病关系的研究进展 [J]. 临床心血管病杂志, 2019, 35(8): 758-762.
- [2] 阿立翔. microRNA-27a 通过抑制 PPAR α 调控肥胖大鼠血管内皮一氧化氮释放的机制研究 [D]. 吉林: 吉林大学, 2016.
- [3] Costa D, Benincasa G, Lucchese R, et al. Effect of nitric oxide reduction on arterial thrombosis [J]. Scand Cardiovasc J, 2019, 53(1): 1-8.
- [4] 诸国华, 华琦. 内皮型一氧化氮合酶基因多态性与心脑血管疾病相关性的研究进展 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2019, 21(9): 998-1001.
- [5] Paschoal EHA, Yamaki VN, Teixeira RKC, et al. Relationship between endothelial nitric oxide synthase (eNOS) and natural history of intracranial aneurysms: meta-analysis [J]. Neurosurg Rev, 2018, 41(1): 87-94.
- [6] Katkam SK, Indumathi B, Tasneem FSD, et al. Impact of eNOS 27-bp VNTR (4b/a) gene polymorphism with the risk of systemic lupus erythematosus in south Indian subjects [J]. Gene, 2018, 658: 105-112.
- [7] 李雪莹, 赵迎春, 陈晟. 内皮型一氧化氮合酶与蛛网膜下腔出血的研究进展 [J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2018, 45(4): 418-422.
- [8] 纪昕, 王鑫, 岳晓乐, 等. eNOS/CAV1/PI3K/Akt 信号通路在同型半胱氨酸促进大鼠血管平滑肌细胞迁移、增殖中的作用研究 [J]. 中国全科医学, 2017, 20(12): 1469-1473.
- [9] Murthy S, Koval OM, Ramiro Diaz JM, et al. Endothelial CaMKII as a regulator of eNOS activity and NO-mediated vasoreactivity [J]. PLoS One, 2017, 12(10): e0186311.
- [10] Horst BG, Yokom AL, Rosenberg DJ, et al. Allosteric activation of the nitric oxide receptor soluble guanylate cyclase mapped by cryo-electron microscopy [J]. Elife, 2019, 8: e50634.
- [11] Tawa M, Kinoshita T, Masuoka T, et al. Impact of cigarette

- smoking on nitric oxide-sensitive and nitric oxide-insensitive soluble guanylate cyclase-mediated vascular tone regulation [J]. Hypertens Res, 2020, 43(3): 178-185.
- [12] Moore C, Tymvios C, Emerson M. Functional regulation of vascular and platelet activity during thrombosis by nitric oxide and endothelial nitric oxide synthase [J]. Thromb Haemost, 2010, 104(2): 342-349.
- [13] Childers KC, Yao XQ, Giannakoulis S, et al. Synergistic mutations in soluble guanylyl cyclase (sGC) reveal a key role for interfacial regions in the sGC activation mechanism [J]. J Biol Chem, 2019, 294(48): 18451-18464.
- [14] Zou Y, Zhou C, Xu H, et al. Glibenclamide ameliorates transplant-induced arteriosclerosis and inhibits macrophage migration and MCP-1 expression [J]. Life Sci, 2020, 241: 117141.
- [15] Ding Y, Huang L, Xian X, et al. Loss of Reelin protects against atherosclerosis by reducing leukocyte-endothelial cell adhesion and lesion macrophage accumulation [J]. Sci Signal, 2016, 9(419): ra29.
- [16] Yuyun MF, Ng LL, Ng GA. Endothelial dysfunction, endothelial nitric oxide bioavailability, tetrahydrobiopterin, and 5-methyltetrahydrofolate in cardiovascular disease. Where are we with therapy? [J]. Microvasc Res, 2018, 119(3): 7-12.
- [17] Lee CH, Hung PF, Lu SC, et al. MCP-1/MCP-1 signaling modulates the effects of IL-1 β in renal cell carcinoma through er stress-mediated apoptosis [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(23): 6101.
- [18] Kim SM, Huh JW, Kim EY, et al. Endothelial dysfunction induces atherosclerosis; increased aggrecan expression promotes apoptosis in vascular smooth muscle cells [J]. BMB Rep, 2019, 52(2): 145-150.
- [19] Xu X, Tian L, Zhang Z. Triptolide inhibits angiogenesis in microvascular endothelial cells through regulation of miR-92a [J]. J Physiol Biochem, 2019, 75(4): 573-583.
- [20] Lv MH, Li S, Jiang YJ. The Sphk1/SIP pathway regulates angiogenesis via NOS/NO synthesis following cerebral ischemia-reperfusion [J]. CNS Neurosci Ther, 2020, 26(5): 538-548.
- [21] Huang HT, Liu ZC, Wu KQ, et al. MiR-92a regulates endothelial progenitor cells (EPCs) by targeting GDF11 via activate SMAD2/3/FAK/Akt/eNOS pathway [J]. Ann Transl Med, 2019, 7(20): 563.
- [22] Liu J, Hu DJ, Yan H, et al. Attenuated endothelial function is associated with decreased endothelial progenitor cells and nitric oxide in premenopausal diabetic women [J]. Mol Med Rep, 2018, 18(5): 4666-4674.
- [23] Hu Z, Wang H, Fan G, et al. Danhong injection mobilizes endothelial progenitor cells to repair vascular endothelium injury via upregulating the expression of Akt, eNOS and MMP-9 [J]. Phytomedicine, 2019, 61(8): 152850.
- [24] Kamel NM, Abd El Fattah MA, El-Abhar HS. Novel repair mechanisms in a renal ischaemia/reperfusion model; Subsequent saxagliptin treatment modulates the pro-angiogenic GLP-1/cAMP/

- VEGF, ANP/eNOS/NO, SDF-1 α /CXCR4, and Kim-1/STAT3/HIF-1 α /VEGF/eNOS pathways [J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 861: 172620.
- [25] 朱艳含, 罗勇, 胥虹贝, 等. 电针介导 eNOS 动员内源性 EPCs 促 MCAO/R 大鼠脑内血管再生 [J]. *中国实验动物学报*, 2015, 23(3): 291–296.
- [26] Al-Hawwas M, Tsitlakidou D, Gupta N, et al. Acute coronary syndrome management in cancer patients [J]. *Curr Oncol Rep*, 2018, 20(10): 78–83.
- [27] Yousry SM, Ellithy HN, Shahin GH. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms and the risk of vasculopathy in sickle cell disease [J]. *Hematology*, 2016, 21(6): 359–367.
- [28] Liang Y, Kelemen A. Shared polymorphisms and modifiable behavior factors for myocardial infarction and high cholesterol in a retrospective population study [J]. *Medicine*, 2017, 96(37): e7683.
- [29] Wang MJ, Peng XY, Lian ZQ. The cordycepin derivative IMM-H007 improves endothelial dysfunction by suppressing vascular inflammation and promoting AMPK-dependent eNOS activation in high-fat diet-fed ApoE knockout mice [J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 852(1): 167–178.
- [30] Oliveira-Paula GH, Lacchini R, Tanus-Santos JE. Endothelial nitric oxide synthase: From biochemistry and gene structure to clinical implications of NOS3 polymorphisms [J]. *Gene*, 2016, 575(2 Pt 3): 584–599.
- [31] Makki N, Brennan TM, Girotra S. Acute coronary syndrome [J]. *J Intensive Care Med*, 2015, 30(4): 186–200.
- [32] 王陇德, 刘建民, 杨弋, 等. 我国脑卒中防治仍面临巨大挑战——《中国脑卒中防治报告 2018》概要 [J]. *中国循环杂志*, 2019, 34(2): 105–119.
- [33] Writing Group Members, Mozaffarian D, Benjamin EJ, et al. Heart disease and stroke statistics—2016 update: a report from the American heart association [J]. *Circulation*, 2016, 133(4): e38–e360.
- [34] GBD 2016 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980–2016: a systematic analysis for the global burden of disease study 2016 [J]. *Lancet*, 2017, 390(10100): 1151–1210.
- [35] Kaur K, Uppal A, Kaur A. An exonic G894T variant of endothelial nitric oxide synthase gene as a risk factor for ischemic stroke in North Indians [J]. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*, 2015, 75(4): 339–350.
- [36] Shyu HY, Chen MH, Hsieh YH, et al. Association of eNOS and Cav-1 gene polymorphisms with susceptibility risk of large artery atherosclerotic stroke [J]. *PloS One*, 2017, 12(3): e0174110.
- [37] Kang MK, Kim OJ, Jeon YJ, et al. Interplay between polymorphisms in the endothelial nitric oxide synthase (eNOS) gene and metabolic syndrome in determining the risk of ischemic stroke in Koreans [J]. *J Neurol Sci*, 2014, 344(1–2): 55–59.
- [38] Niu PP, Yang G, Zheng BK, et al. Relationship between endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms and ischemic stroke: a meta-analysis [J]. *Acta Neurol Scand*, 2013, 128(3): 202–212.
- [39] 赵璐露, 华宝桐, 陈丽玲, 等. 高频右心房起搏建立犬心房颤动模型和植入式心电监测器的评估 [J]. *中国比较医学杂志*, 2019, 29(9): 17–25.
- [40] Wang WW, Zhang FL, Chen JH, et al. Telmisartan reduces atrial arrhythmia susceptibility through the regulation of RAS-ERK and PI3K-Akt-eNOS pathways in spontaneously hypertensive rats [J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2015, 93(8): 657–665.
- [41] Wang M, Sun L, Ding W, et al. Ablation alleviates atrial fibrillation by regulating the signaling pathways of endothelial nitric oxide synthase/nitric oxide via miR-155–5p and miR-24–3p [J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(3): 4451–4462.
- [42] Zhang YQ, Jiang YF, Hong L, et al. Role of endothelial nitric oxide synthase polymorphisms in atrial fibrillation: A PRISMA-compliant meta-analysis [J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25(1): 2687–2694.
- [43] Mascolo A, Urbanek K, De Angelis A, et al. Angiotensin II and angiotensin 1–7: which is their role in atrial fibrillation? [J]. *Heart Fail Rev*, 2020, 25(2): 367–380.
- [44] 成曦, 孙宝兰, 苏张瑶, 等. 血栓调节蛋白在大鼠深静脉血栓模型中的表达及其意义 [J]. *中国实验动物学报*, 2019, 27(2): 193–199.
- [45] Qin JZ, Wang SJ, Xia C. microRNAs regulate nitric oxide release from endothelial cells by targeting NOS3 [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2018, 46(3): 275–282.
- [46] Qin J, Dai J, Xu Z, et al. Genetic polymorphism of NOS3 with susceptibility to deep vein thrombosis after orthopedic surgery: a case-control study in Chinese Han population [J]. *PloS One*, 2013, 8(7): e70033.
- [47] Zhao L, Li C, Yin Q, et al. Endothelial nitric oxide synthase 894G>T polymorphism and thrombotic disease: a Meta-Analysis of 17 studies involving 8808 subjects [J]. *Thromb Res*, 2014, 134(5): 1057–1065.
- [48] 刘振江. VEGF、eNOS 表达影响内皮细胞膜稳定性促 DVT 形成的研究 [D]. 昆明: 昆明医科大学, 2014.
- [49] Wang C, Yang F, Xu Z, et al. Intravenous release of NO from lipidic microbubbles accelerates deep vein thrombosis resolution in a rat model [J]. *Thromb Res*, 2013, 131(1): e31–e38.

[收稿日期] 2019–12–18