

天然药物及其活性成分保护内皮祖细胞机制的研究进展

董雅芬¹,舒菁菁²,马靖²,李菲²,彭程²,金磊²,谢和辉²,张川²(1.福建中医药大学,福建福州350100; 2.第二军医大学药学院,上海200433)

[摘要] 血管内皮的完整性对预防心血管疾病的发生至关重要。正常内皮功能的维持不仅依赖于现有的内皮细胞,也依赖于内皮祖细胞的募集。内皮祖细胞有望成为心血管疾病治疗的新靶点。天然药物及其活性成分已广泛用于治疗心血管疾病,它们对内皮祖细胞的作用已有报道,本文对近年来天然药物保护内皮祖细胞的作用机制进行综述。

[关键词] 天然药物;内皮祖细胞;氧化应激;炎症

[中图分类号] R972 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2013)01-0011-04

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2013.01.003

Progress on the mechanisms of protective effects on endothelial progenitor cells from natural medicines and their active compounds

DONG Ya-fen¹, SHU Jing-jing², MA Jing², LI Fei², PENG Cheng², JIN Lei², XIE He-hui², ZHANG Chuan²(1. Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350100, China; 2. Department of Pharmacology, School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

[Abstract] The integrity and function of the endothelium played a key role in the prevention of cardiovascular diseases (CVDs). The maintenance of normal endothelial function not only depended on pre-existing endothelial cells, but also included the recruitment of endothelial progenitor cells (EPC), and EPC might serve as a therapeutic target of CVDs. Application of natural medicines and their active compounds in the treatment of CVDs, and their effects on EPC had been reported previously. The mechanisms underlying the protection of natural medicines and their active compounds on endothelial progenitor cells were summarized in this paper.

[Key words] natural medicine; endothelial progenitor cell; oxidative stress; inflammation

内皮祖细胞(endothelial progenitor cells, EPC)主要来源于骨髓,在各种生理或病理因素刺激下,从骨髓动员到外周血,参与损伤内皮的修复,在血管新生中具有重要作用。自Asahara等^[1]首次证明在循环的外周血中存在能分化为血管内皮细胞的前体细胞,并将其命名为内皮祖细胞以来,其在心血管方面的研究备受关注。EPC数量的减少和功能的变化与心血管疾病的发生、发展及预后存在密切的联系。天然药物及其活性成分在临床上已被广泛用于治疗心血管疾病。近年来的研究表明,许多天然药物及其活性成分对EPC数量和功能有积极的作用,如血脂康^[2]、血府逐瘀汤^[3,4]、麝香保心丸^[5]、人参皂苷^[6]、丹参^[7]、植物雌激素^[8]等。本文对它们保护EPC的作用机制进行综述。

1 抗氧化作用

1.1 清除自由基 自由基是在外层电子轨道上含有

单个不配对电子的原子、原子团和分子的总称,由氧诱发的称为氧自由基,包括超氧阴离子($O_2^{\cdot-}$)、过氧化氢(H_2O_2)、羟基自由基($HO\cdot$)等,其中 $HO\cdot$ 的危害性最大。自由基引发的脂质过氧化反应易导致内皮损伤。血管内皮的完整性取决于内皮的修复与损伤之间的动态平衡。多项研究表明,内皮祖细胞能分化为内皮细胞,也可以通过旁分泌的方式促进内皮细胞的增殖进而修复受损的内皮,故EPC在修复损伤的内皮中起重要作用。多种天然药物及其活性成分能通过抗自由基的氧化作用来保护EPC,具体如下:

丹参素有清除氧自由基的作用。王胜男^[9]等研究发现丹参素能抑制 H_2O_2 所致的细胞活力降低,并能减少丙二醛(malondialdehyde, MDA)的生成,增加SOD的活性。MDA是脂质过氧化反应的终产物,其通过与磷脂、蛋白质、核酸等交联,降低膜的流动性,增加膜的通透性,并可使线粒体肿胀、溶酶体受损等,最终导致细胞受损甚至死亡。故MDA的含量可反应组织中的脂质过氧化程度及 $O_2^{\cdot-}$ 的量。丹参素干预后,MDA含量降低,SOD的活性增

[基金项目] 国家自然科学基金(30971158)。

[作者简介] 董雅芬(1988-),女,硕士研究生。

[通讯作者] 张川, E-mail: zhangchuan@smmu.edu.cn。

强 血 栓 调 节 蛋 白 (TM) 降 低 , 表 明 丹 参 素 能 增 加 细 胞 的 抗 氧 化 力 , 降 低 氧 化 损 伤 。 同 时 他 们 还 观 察 到 丹 参 素 能 上 调 组 织 型 纤 维 蛋 白 溶 酶 原 激 活 剂 (t-PA) , 抑 制 纤 维 溶 酶 原 激 活 物 抑 制 剂 -1 (PAI-1) 的 表 达 。 这 对 于 抑 制 损 伤 处 斑 块 的 形 成 有 重 要 作 用 。 也 有 研 究 指 出 丹 参 素 能 捕 获 $O_2 \cdot^-$ 、 H_2O_2 、 $HO \cdot$, 但 是 捕 获 $O_2 \cdot^-$ 、 H_2O_2 的 能 力 弱 于 丹 酚 酸 B 和 维 生 素 C , 捕 获 $HO \cdot$ 却 强 于 VC 而 弱 于 丹 酚 酸 B^[10]。 儿 茶 素^[11] 能 清 除 由 血 管 紧 张 素 II (Ang II) 诱 导 的 $O_2 \cdot^-$, 从 而 减 少 EPC 的 凋 亡 , 这 可 能 与 其 使 EPC 中 NO 的 失 活 减 少 及 eNOS (endothelial nitric oxide synthase , eNOS) 的 解 偶 联 (uncoupling) 降 低 相 关 。

1.2 减轻 Ox-LDL 损伤 Ox-LDL 是 导 致 血 管 内 皮 氧 化 损 伤 的 另 一 个 因 素 。 朱 军 慧 等^[12] 研 究 发 现 EPC 的 增 殖 、 迁 移 、 粘 附 等 功 能 和 EPC 数 量 与 总 胆 固 醇 、 LDL 水 平 呈 明 显 的 负 相 关 , 并 具 有 统 计 学 意 义 , 但 与 HDL 和 甘 油 三 酯 水 平 无 相 关 性 。 LDL 在 体 内 易 被 氧 化 成 Ox-LDL , 巨 噬 细 胞 吞 噬 Ox-LDL 后 形 成 泡 沫 细 胞 , 大 量 的 泡 沫 细 胞 在 血 管 壁 沉 积 , 最 终 导 致 粥 样 斑 块 的 形 成 。 Vasa 等^[13] 的 研 究 发 现 , 冠 脉 病 变 患 者 的 EPC 的 数 量 比 正 常 人 约 减 少 了 一 半 ; 并 且 Ox-LDL 的 量 与 EPC 的 数 量 和 功 能 呈 明 显 的 负 相 关 , 其 作 用 机 制 可 能 与 其 抑 制 eNOS 的 合 成 相 关^[14]。 在 天 然 药 物 中 也 找 到 了 能 抗 Ox-LDL 损 伤 的 药 物 。 Ji 等^[15] 的 研 究 报 道 , 丹 参 素 能 使 细 胞 中 的 SOD 含 量 增 加 , 从 而 改 善 受 Ox-LDL 损 伤 的 EPC 增 殖 和 粘 附 功 能 , 进 而 能 促 进 受 损 内 皮 的 修 复 , 防 止 粥 样 硬 化 斑 块 的 形 成 。

2 抗炎作用

在 血 管 损 伤 的 同 时 伴 有 局 部 的 炎 症 介 质 的 释 放 , 如 C 反 应 蛋 白 (CRP) 、 肿 瘤 坏 死 因 子 (TNF- α) 、 白 细 胞 介 素 -1 (IL-1) 等 。 这 些 炎 症 因 子 可 通 过 多 种 信 号 转 导 途 径 影 响 EPC 的 数 量 和 功 能 。

2.1 CRP 与 EPC CRP 是 在 感 染 和 组 织 损 伤 时 致 血 浆 浓 度 快 速 、 急 剧 升 高 的 主 要 急 性 期 蛋 白 , 其 通 过 激 活 补 体 和 加 强 吞 噬 细 胞 的 吞 噬 作 用 而 发 挥 调 理 作 用 , 从 而 清 除 入 侵 机 体 的 病 原 微 生 物 和 损 伤 、 坏 死 、 凋 亡 的 组 织 细 胞 , 在 机 体 的 天 然 免 疫 过 程 中 发 挥 重 要 作 用^[16]。 近 年 来 越 来 越 多 的 研 究 表 明 , CRP 与 EPC 的 数 量 和 功 能 有 关 , 并 呈 明 显 的 负 相 关^[17]。 并 且 有 文 献 报 道 , CRP 可 通 过 抑 制 EPC 的 内 皮 型 一 氧 化 氮 合 成 酶 (eNOS)^[18] 及 IL-8^[19] 的 表 达 来 降 低 EPC 的 数 量 和 功 能 。 肉 豆 蔻 酸 和 亚 油 酸^[26]、 灯 盏 花 素^[27]、 黄 芪^[28] 等 都 通 过 影 响 一 氧 化 氮 合 成 酶 (nitric oxide synthase , NOS) 的 表 达 来 改 变 EPC 的 数 量 及

黏 附 、 迁 移 、 增 殖 、 小 管 形 成 (tube formation) 等 功 能 , 但 这 些 天 然 药 物 及 其 活 性 成 分 是 否 是 通 过 抑 制 CRP 来 影 响 NOS 的 表 达 以 至 于 影 响 EPC 的 功 能 还 有 待 于 进 一 步 的 研 究 。

2.2 TNF- α 与 EPC TNF- α 是 由 单 核 - 巨 噬 细 胞 及 T 淋 巴 细 胞 在 病 理 刺 激 下 分 泌 的 促 炎 症 反 应 的 细 胞 因 子 , 在 调 节 机 体 的 炎 症 反 应 与 免 疫 应 答 中 起 重 要 作 用 。 动 脉 粥 样 硬 化 为 一 种 慢 性 炎 症 反 应 过 程 , Vasa 等^[13] 的 研 究 报 道 , 冠 脉 病 变 患 者 EPC 的 数 量 比 正 常 人 约 减 少 了 一 半 , 也 许 这 正 是 炎 症 因 子 的 作 用 。 调 脂 药 辛 伐 他 汀 近 年 来 被 报 道 有 抗 炎 作 用 , Heinrich 等^[20] 的 研 究 指 出 高 剂 量 的 辛 伐 他 汀 呈 剂 量 依 赖 性 地 减 弱 TNF- α 诱 导 的 EPC 的 凋 亡 , 这 一 结 果 提 示 抑 制 TNF- α 能 减 少 EPC 的 凋 亡 。 Ji 等^[15] 的 研 究 报 道 , 天 然 药 物 丹 参 通 过 降 低 TNF- α 的 表 达 来 保 护 EPC 的 功 能 。

3 上调 HIF-1 α 、SDF-1、VEGF 的表达

缺 氧 诱 导 因 子 -1 α (HIF-1 α) 与 EPC 的 动 员 密 切 相 关 。 组 织 损 伤 后 , 损 伤 部 位 释 放 HIF-1 α , 其 可 促 进 血 管 内 皮 生 长 因 子 (VEGF) 及 基 质 细 胞 衍 生 因 子 -1 (SDF-1) 的 表 达 。 SDF-1、VEGF 与 EPC 表 面 的 各 自 受 体 结 合 , 激 活 并 促 进 骨 髓 基 质 金 属 蛋 白 酶 9 (MMP9) 的 释 放 。 MMP9 使 膜 上 的 膜 结 合 性 Kit (mKit) 配 体 转 化 为 水 溶 性 配 体 (sKit) , 从 而 使 EPC 与 骨 髓 基 质 细 胞 的 结 合 减 弱 , 有 利 于 EPC 的 动 员 。 同 时 sKit 也 可 以 促 进 EPC 的 动 员 , 故 炎 症 发 生 时 诱 导 的 VEGF 的 表 达 增 加 能 促 进 EPC 的 动 员 。 Shi 等^[6] 报 道 人 参 皂 苷 可 增 加 VEGF 的 含 量 , 且 其 提 高 EPC 的 迁 移 、 黏 附 等 功 能 与 VEGF 的 含 量 呈 时 间 和 剂 量 正 相 关 ; 丹 酚 酸 B 也 可 通 过 增 加 VEGF 的 表 达 来 提 高 EPC 的 功 能^[21] ; 疏 肝 活 血 方 可 增 加 VEGF、HIF-1 α 的 表 达 而 促 进 血 管 新 生^[22] ; 补 肾 生 血 胶 囊 可 上 调 VEGF 的 表 达 而 促 进 EPC 的 动 员 及 分 化 , 进 而 促 进 血 管 新 生^[23]。 新 生 血 管 能 缓 解 缺 血 部 位 的 供 血 不 足 , 对 于 缺 血 性 疾 病 具 有 重 要 意 义 。 此 外 , 这 些 研 究 不 仅 为 古 方 治 疗 疾 病 提 供 了 新 的 理 论 依 据 , 也 为 其 他 良 方 的 研 究 提 供 了 思 路 。

4 选择性上调 eNOS 的活性

一 氧 化 氮 (NO) 作 为 一 种 气 体 分 子 与 血 管 健 康 密 切 相 关 。 NO 通 过 激 活 MMP9 , 在 EPC 的 动 员 中 起 重 要 作 用 。 此 外 , NO 还 能 促 进 EPC 向 内 皮 细 胞 分 化 , 修 复 受 伤 的 内 皮 。 George 等^[24] 研 究 指 出 , 非 对 称 性 二 甲 基 精 氨 酸 (ADME) 能 抑 制 内 源 性 NO 的 合 成 而 对 EPC 的 迁 移 有 不 良 影 响 。 NO 的 释 放 依 赖

于内皮型一氧化氮合成酶(eNOS): VEGF、PDGF等激活膜上的钙通道受体,钙通道开放,进而激活eNOS。eNOS催化L-精氨酸形成NO。一氧化氮合成酶(NOS)包括3个亚型,即eNOS、诱导型一氧化氮合成酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)和神经元型一氧化氮合成酶(neurons nitric oxide synthase, nNOS)。其中eNOS表达于血管内皮,其量很少,但在调节血管张力、血小板聚集、血管新生等方面有重要作用; iNOS是由炎症因子或其他生理、病理刺激因素诱导产生,其量很大,其浓度的持续性增加将导致细胞毒性;然而在产生的初始状态,其量较少,可补充血管损伤部位的NO,对血管内皮具有保护作用。故选择性上调eNOS的活性,增加NO的浓度,能使EPC的功能得到提高。

宫建芳等^[25]发现,芪红合剂能上调NO和NOS水平,使分化的EPC增加,从而修复受损的内皮。Guo等^[26]研究指出,肉豆蔻酸和亚油酸通过抑制eNOS的生成而降低EPC的增殖、迁移、黏附及小管形成能力,并具有剂量依赖性。而预先给予NO供体,能逆转肉豆蔻酸和亚油酸对EPC功能的损害。这说明eNOS在保护EPC功能的完整性中具有重要作用。虽然iNOS在受到刺激后大量生成,由其介导产生的NO大量增加会产生细胞毒性,但有文献报道,灯盏花素^[27]、黄芪^[28]等都能通过增加iNOS的含量来提高EPC的数量及其黏附、迁移、小管形成功能。这可能与其生成的量较少有关。白藜芦醇^[29]、丹参多酚酸盐^[30]等均能通过上调eNOS的表达而改善EPC的功能。这些结果提示,改善EPC功能有可能是白藜芦醇、丹参多酚酸盐等药物改善心血管疾病的机制之一。如前所述,EPC的功能与心血管疾病的发生、发展及预后有着密切的关系,因此,改善EPC功能对心血管疾病治疗有积极的意义。

5 前景与展望

内皮祖细胞是源于骨髓的、能分化为内皮细胞的前体细胞。在缺血、缺氧等情况下,能从骨髓动员、迁移到受损部位,在受损部位归巢并分化为内皮细胞,参与内皮受损血管的再内皮化,还能促进缺血部位的血管新生。此外,它还可以通过旁分泌的方式促进临近内皮细胞的增殖。故其与心血管疾病的发生、发展及预后有着密切的联系。近年来,内皮祖细胞已成为心血管疾病研究的热点。天然药物具有多成分、多靶点、副作用小的特点,能从多个环节影响疾病的进程,而天然药物用于心血管疾病的治疗也具有悠久的历史。一些用于心血管疾病的天然药

物能有效地调节EPC的迁移、粘附等功能。本文对天然药物及其活性成分提高EPC功能的机制进行了综述。这些基础研究不仅有助于阐明中药治疗心血管疾病机制,也有利于天然药物的现代化,成为中药被世界认可的桥梁。

【参考文献】

- [1] Asahara T, Murohara T, Sullivan A, *et al.* Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis [J]. *Science*, 1997, 275(5302): 964.
- [2] Lu L, Zhou JZ, Wang L, *et al.* Effects of Xuezhikang and pravastatin on circulating endothelial progenitor cells in patients with essential hypertension [J]. *Chin J Integr Med*. 2009, 15(4): 266.
- [3] Gao D, Wu LY, Jiao YH, *et al.* The effect of Xuefu Zhuyu Decoction on in vitro endothelial progenitor cell tube formation [J]. *Chin J Integr Med*, 2010, 16(1): 50.
- [4] Gao D, Wu LY, Jiao YH, *et al.* Effects of Xuefu Zhuyu decoction on EPCs function [J]. *Zhong Yao Cai*, 2010, 33(7): 1129.
- [5] 吴建祥, 梁春, 任雨笙, 等. 麝香保心丸对内皮祖细胞功能及分泌一氧化氮的影响 [J]. *中国中草药结合杂志*, 2009, 29(6): 511.
- [6] Shi AW, Wang XB, Lu FX. Ginsenoside Rg1 promotes endothelial progenitor cell migration and proliferation [J]. *Acta Pharmacol Sin* 2009, 30(3): 299.
- [7] 季亢挺, 张怀勤, 唐疾飞, 等. 丹参对高胆固醇血症患者内皮祖细胞数量及功能的影响 [J]. *中国中药杂志*, 2007, 32(12): 1214.
- [8] Chan YH, Lam TH, Lau KK, *et al.* Dietary intake of phytoestrogen is associated with increased circulating endothelial progenitor cells in patients with cardiovascular disease [J]. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2011, 18(3): 360.
- [9] 王胜男, 叶攀, 敖杰男. 丹参素对过氧化氢所致人脐静脉内皮细胞损伤的保护作用研究 [J]. *时珍国医国药*, 2011, 22(1): 66.
- [10] Zhao GR, Zhang HM, Ye TX, *et al.* Characterization of the radical scavenging and antioxidant activities of danshensu and salvianolic acid B [J]. *Food and Chemical Toxicology* 2008, 46(1): 73.
- [11] 吴丽元, 党西强, 何小解, 等. 儿茶素清除超氧阴离子对Ang II诱导的内皮祖细胞NO与eNOS表达及凋亡影响 [J]. *中国当代儿科杂志*, 2009, 11(6): 476.
- [12] 朱军慧, 王兴祥, 陈君柱, 等. 高胆固醇对内皮祖细胞数量和功能的影响 [J]. *中华内科杂志*, 2004, 43(4): 261.
- [13] Vasa M, Fichtlscherer S, Aicher A, *et al.* Number and migratory activity of circulating endothelial progenitor cells inversely correlate with risk factors for coronary artery disease [J]. *Circ Res*, 2001, 89(1): E1.
- [14] Hamed S, Brenner B, Abassi Z, *et al.* Hyperglycemia and Oxidized-LDL exert a deleterious effect on Endothelial Progenitor Cell migration in Type 2 Diabetes Mellitus [J]. *Thrombosis Research*, 2010, 126(3): 166.

(下转第31页)

4 结论

基于前期提出的唑类药物合理优化设计模型,合理设计并合成了 2 个含三唑酮侧链的新型唑类化合物,并测试其抗真菌活性。目标化合物均显示了优良的广谱抗真菌活性,尤其对白色念珠菌的活性优于对照药氟康唑和酮康唑,值得进一步深入构效关系研究。

【参考文献】

- [1] Sheng C ,Zhang W. New Lead Structures in Antifungal Drug Discovery [J]. *Curr Med Chem* 2011 ,18(5) : 733.
- [2] Borate HB ,Maujan SR ,Sawargave SP , *et al.* Fluconazole analogues containing 2H-1,4-benzothiazin-3(4H)-one or 2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-one moieties , a novel class of anti-Candida agents [J]. *Bioorg Med Chem Lett* 2010 ,20(2) :722.
- [3] Guillon R ,Pagniez F ,Rambaud C , *et al.* Design , synthesis , and biological evaluation of 1-[[biaryl(methyl) methylamino]-2-(2,4-difluorophenyl)-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl) propan-2-ols as potent antifungal agents: new insights into structure-activity relationships [J]. *Chem Med Chem* 2011 ,6(10) :1806.
- [4] Guillon R ,Pagniez F ,Giraud F , *et al.* Design , synthesis , and in vitro antifungal activity of 1-[[4-substituted-benzyl) methylamino]-2-(2,4-difluorophenyl)-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl) propan-2-ols [J]. *Chem Med Chem* 2011 ,6(5) :816.
- [5] Sheng C ,Zhang W ,Zhang M , *et al.* Homology Modeling of Lanosterol 14-Demethylase of *Candida albicans* and *Aspergillus fumigatus* and Insights into the Enzyme-Substrate Interactions [J]. *J Biomol Struct & Dyn* ,2004 ,22(1) :91.
- [6] Sheng C ,Wang W ,Che X , *et al.* Improved Model of Lanosterol 14alpha-Demethylase by LigandSupported Homology Modeling: Validation by Virtual Screening and Azole Optimization [J]. *Chem Med Chem* 2010 ,5(3) : 390.
- [7] Sheng C ,Miao Z ,Ji H ,Threedimensional model of lanosterol 14 alpha-demethylase from *Cryptococcus neoformans*: activesite characterization and insights into azole binding. *Antimicrob Agents* [J]. *Chemother* 2009 ,53(8) :3487.
- [8] Sheng C ,Zhang W ,Ji H , *et al.* Structure-based Optimization of Azole Antifungal Agents by CoMFA , CoMSIA and Molecular Docking [J]. *J Med Chem* ,2006 ,49(8) :2512.
- [收稿日期]2012-06-01
[修回日期]2012-09-21
- (上接第 13 页)
- [15] Ji KT ,Chai JD ,Cheng X , *et al.* Danshen protects endothelial progenitor cells from oxidized low-density lipoprotein induced impairment [J]. *Zhejiang Univ-SciB (Biomed & Biotechnol)* , 2010 ,11(8) : 618.
- [16] Ridker PM ,Glynn RJ ,Henneken CH. C-reactive protein adds to the predictive value of total and HDL cholesterol in determining risk of first myocardial infarction [J]. *Circulation* , 1998 , 97(20) : 2007.
- [17] 崔斌,黄岚,宋耀明,等. 冠心病患者高敏 C 反应蛋白与循环内皮祖细胞的关系及临床意义 [J]. *重庆医学* ,2005 , 34(9) : 1344.
- [18] 崔斌,黄岚,谭虎. C 反应蛋白对内皮祖细胞部分生物学功能的影响及其机制的实验研究 [J]. *中华心血管病杂志* ,2008 ,36(5) : 435.
- [19] 南景龙,李建军. C 反应蛋白通过 CD32 影响人内皮祖细胞分泌白细胞介素 8 [J]. *中华老年心脑血管病杂志* ,2009 , 11(10) : 795.
- [20] Henrich D ,Seebach C ,Wilhelm K *et al.* High dosage of simvastatin reduces TNF-alpha-induced apoptosis of endothelial progenitor cells but fails to prevent apoptosis induced by IL-1beta in vitro [J]. *Surg Res* ,2007 ,142(1) : 13.
- [21] 薛亮,范英昌,李庆雯,等. 丹酚酸 B 对离体培养内皮祖细胞 VEGF、bEGF mRNA 表达及抗氧化酶活性的影响 [J]. *中国老年学杂志* ,2011 ,31(2) : 236.
- [22] 李大勇,陈文娜,谷峰,等. 疏肝活血方含药血清对大鼠骨髓源性内皮祖细胞血管新生相关基因表达的影响 [J]. *中国现代中药* 2010 ,12(3) :30.
- [23] 张喜成,何延政,李跃武,等. 补肾生血胶囊动员骨髓内皮祖细胞促进缺血肢体血管新生的研究 [J]. *江苏中医药* ,2006 , 27(3) :57.
- [24] George J ,Goldstein E ,Abashidze S , *et al.* Circulating endothelial progenitor cells in patients with unstable angina: association with systemic inflammation [J]. *Eur Heart J* ,2004 , 25(12) : 1003.
- [25] 宫建芳,马华,申静,等. 芪红合剂含药血清对体外培养人外周血内皮祖细胞 NO 及 NOS 的影响 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志* ,2010 ,8(3) : 312.
- [26] Guo WX ,Yang QD ,Liu YH , *et al.* Palmitic and linoleic acids impair endothelial progenitor cells by inhibition of akt/eNOS pathway [J]. *Archives of Medical Research* 2008 ,39(4) : 434.
- [27] 陈图刚,李鸣媛,谭维玲,等. 灯盏花素对内皮祖细胞数量、功能及 iNOS 的影响 [J]. *实用中西医结合杂志* ,2010 , 10(4) : 1.
- [28] 陈图刚,谢旭东,陈红娟. 黄芪对内皮祖细胞数量与功能及其 iNOS 的影响 [J]. *中药药理与临床* ,2007 ,23(6) : 47.
- [29] 顾俊,王长谦,范华骅,等. 白藜芦醇对外周血内皮祖细胞功能的影响 [J]. *心脏杂志* 2006 ,18(6) :617.
- [30] 陈琴,王铭涵,江时森,等. 丹参多酚酸盐修复糖基化终产物引起的晚期 EPCs 功能障碍及其分子机制 [J]. *中国中西医结合杂志* 2010 ,30(6) :630.
- [收稿日期]2012-02-13
[修回日期]2012-05-27