

## · 综 述 ·

## 心血管疾病不容忽视的问题:血管内皮细胞损伤

田海涛,曹芳英,朱智明,李田昌

**[摘要]** 血流剪切力和循环中的激素、酶和小分子物等作为心血管系统功能状态的信息载体通常作用于血管等靶器官维持内环境稳态。内皮细胞是血管壁的重要组成部分。因此,许多常见心血管疾病发病与原发或继发内皮细胞损伤有关。氧化应激反应是心血管疾病导致内皮细胞损伤主要机制,内皮细胞功能障碍后分泌血管活性物质变化,参与心血管疾病发病和进展过程;心血管疾病发病后进一步损伤内皮细胞造成恶性循环。深入认识内皮细胞与心血管疾病的关系具有重大意义。

**[关键词]** 血管内皮细胞;功能障碍;心血管疾病

**[中图分类号]** Q25;R54

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 2095-3097(2013)03-0173-05

doi: 10.3969/j.issn.2095-3097.2013.03.014

血管内皮细胞具有调节血管舒缩、维持血液流变学稳定等一系列复杂的生理作用,是循环系统发挥正常生理功能的有效保证。许多心血管疾病存在原发或继发性血流动力学异常的病理生理变化。随着对血管内皮功能障碍的进一步深入研究发现,内皮细胞功能障碍是导致多种心血管疾病发病的始动或促进因素。本文就内皮细胞功能障碍与心血管疾病的关系作一简要综述。

## 1 内皮细胞生物特性及损伤危险因素

**1.1 生理功能** 血管内皮细胞连接血液和组织,能感应来自血流动力和血液生化的信息并释放血管活性物质对信息作出综合反应。其功能主要包括:(1)屏障功能,内皮作为血管壁的组成部分,参与非特异性免疫阻止微生物入侵和维持血管壁完整性抑制外源性凝血系统激活。(2)分泌功能:①调节凝血与抗凝功能,正常血管内皮细胞不表达组织因子,并且还产生组织因子途径抑制物抑制局部凝血扩大;②调节纤溶系统功能,内皮细胞可产生组织型纤溶酶原激活剂、尿激酶型纤溶酶原激活剂等纤溶酶原激活物,调节纤溶过程;③调节血管紧张度,内皮细胞分泌前列腺素(prostaglandin, PG)、一氧化氮合酶(nitric oxide synthetase, NOS)及内皮素(endothelin, ET)等血管活性物质;④参与炎症反应的调节,内皮细胞损伤后通过分泌炎症介质和单核-巨噬细胞趋化促发炎症反应。

**1.2 损伤危险因素** 内皮损伤的常见刺激包括:①机械因素,血流的剪切力、张力等。②生化刺激,包括激活的白细胞、细胞因子、补体、内毒素等;还有许多心血管事件的危险因素也是常见刺激因子,如缺氧、尼古丁、血脂异常、糖尿病、高同型半胱氨酸、尿

酸等。其中,尼古丁对内皮细胞的作用存在双面效应:一方面,尼古丁抑制内皮细胞凋亡和促进内皮细胞生长;另一方面,内皮细胞分泌的包括内皮型一氧化氮合酶、血管紧张素转化酶-I在内的多种生物活性物质基因表达发生异常。Khoi等<sup>[1]</sup>研究发现,尼古丁是通过激活内皮细胞的有丝分裂原活化蛋白激酶/激活蛋白-1和活性氧(reactive oxygen species, ROS)/核因子- $\kappa$ B(nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)2个信号系统从而上调尿激酶纤溶酶原激活物受体的表达,进而影响内皮细胞功能。

## 2 内皮细胞损伤与心血管疾病发病机制

目前研究已证实,动脉粥样硬化、高血压及血栓性疾病等常见心血管疾病存在内皮细胞损伤,保持内皮损伤与修复之间的动态平衡可使心血管病患者获益。

**2.1 高血压** 高血压是冠心病、周围血管病、脑卒中和心力衰竭等心血管疾病发生和进展的高危因素。而原发性高血压的病因和发病机制至今未明,可能是多因素导致的复杂功能失调的结果。高血压发病机制与内皮细胞功能障碍的关系目前尚存在争议。既往多项研究结果表明,高血压发生和受损的股动脉血流介导的血管扩张(flow-mediate dilation, FMD)有关,相关研究人员认为内皮细胞功能障碍是高血压发病和血压持续性升高的机制。例如,Yeboah等<sup>[2]</sup>认为内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)在调节血压和血管功能中起重要作用,血管产生的ROS增加导致eNOS生物利用度下降是慢性血压升高和高血压发病的主要机制;FMD可作为心血管事件的独立预测因子。但是,另有学者认为很难断定高血压发病前存在内皮细胞损伤。Shimbo及同事<sup>[3]</sup>研究了3500例不同人种的高血压患者,通过横向和纵向2个层面观察

**[作者单位]** 100048 北京,海军总医院心脏中心(田海涛,曹芳英,李田昌),医务部(朱智明)

**[通讯作者]** 李田昌, E-mail: ltc909@yahoo. cn

FMD与高血压流行和发病的关系;结果显示校正影响FMD各项因素后,FMD与高血压发病无明显相关,提高eNOS的生物利用度也不能降低初期无高血压个体的发病率。因此,认为FMD并不是高血压发病的独立预测因子,内皮细胞功能失调不是加速高血压进展的主要因素,而是通过影响高血压发病的其他风险因素来间接起作用。这与2005年一个欧洲社会工作小组报道的内皮细胞功能障碍可能不是高血压发病和进展的直接病因结论相一致。

在血压对内皮细胞功能影响的问题上,目前一致认为血压升高对内皮细胞功能有害。内皮细胞分泌eNOS和ET-1参与血压调节。FMD主要受eNOS调节,eNOS激活血管平滑肌细胞内的可溶性鸟苷酸环化酶,从而引起血管舒张。内皮细胞功能障碍与鸟苷酸环化酶/环鸟苷酸通路无关,而与血管源性超氧阴离子浓度升高和磷酸化eNOS水平降低有关。ET-1是血管来源中最强的血管收缩剂,通过ET/烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)氧化酶、黄嘌呤氧化酶和线粒体源性活性氧等途径参与内皮细胞的氧化应激损伤过程,导致内皮细胞功能失调。ET-1上调NADPH氧化酶亚基基因p22<sup>phox</sup>和p47<sup>phox</sup>表达导致血管产生超氧阴离子增多。超氧阴离子是活性氧族的一个重要成员,正常情况下,低浓度的超氧阴离子能调节血管内皮功能,过高浓度时则引起血管内皮损伤。内皮素受体拮抗剂降低动脉超氧阴离子水平的同时也降低收缩压水平。肾素依赖性高血压通过血管紧张素Ⅱ(angiotensin Ⅱ, Ang Ⅱ)与其Ⅰ型受体结合使NADPH氧化酶激活,从而产生大量的超氧阴离子,长期血压升高使血管内皮持续受损,进而恶化动脉粥样硬化进程导致心血管事件的发生。

**2.2 动脉粥样硬化** 动脉粥样硬化是多种因素刺激下,免疫系统和血管系统中激活的细胞相互作用的结果。既往研究已证实,动脉粥样硬化与脂代谢异常有关,高血压是动脉粥样硬化发病的高危因素。有研究显示,NOS能抑制白细胞黏附、血栓形成和血管壁细胞增殖,这意味着内皮细胞功能障碍与动脉粥样硬化发病有关。Garg等<sup>[4]</sup>入选了包括多个人种的2809例无心血管疾病的个体进行了一项队列研究,结果显示脂蛋白磷脂酶A2在动脉粥样硬化发病中的作用可能与内皮细胞功能失调无关。但目前多数学者倾向于认为动脉粥样硬化发病早期内皮细胞功能失调,内皮细胞激活后参与动脉粥样硬化早期阶段炎症反应的每个过程。在早期阶段,氧化低密度脂蛋白(oxidized-low density lipoprotein, ox-LDL)激活内皮细胞,激活后的内皮细胞表达共刺激

分子包括肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)配体超家族成员中的可诱导共刺激配体4或TNF受体超家族中的五聚体受体40,通过激活T细胞,从而放大动脉粥样硬化过程中的促炎症反应。破骨细胞相关受体(osteoclast-associated receptor, OSCAR)主要作用是调节破骨细胞分化和树突细胞成熟的调节受体。近期,Goettsch等<sup>[5]</sup>研究发现,在血管内皮表面检测到OSCAR的表达,并推测该受体通过激活细胞、促进炎症反应参与动脉粥样硬化形成的病理过程。OSCAR介导的内皮功能障碍与ox-LDL有关。ox-LDL通过激活T细胞的细胞核因子通路从而激活OSCAR启动子,使受体蛋白表达。

**2.3 冠状动脉粥样硬化性心脏病** 目前多项研究已显示,血管内皮功能障碍与动脉粥样硬化性血栓形成进展过程和心血管高危患者发生心血管不良事件有关,内皮功能失调后进一步损伤血小板,最终导致急性冠状动脉综合征发生。临床上可通过直接或间接法检测冠状动脉内皮功能。直接法是通过冠状动脉造影或冠状动脉内血管超声等方法观察内皮细胞对血管舒张剂乙酰胆碱的反应。正常冠状动脉呈剂量依赖性舒张,病变冠状动脉则出现反常收缩现象。这可能与内皮损伤后NOS释放减少,失去对血管平滑肌的舒张作用,而产生对乙酰胆碱直接反应的结果。间接法是通过血管外超声检测外周动脉(肱动脉或股动脉)内皮依赖性功能间接反应冠状动脉内皮功能。Nozaki等<sup>[6]</sup>认为内皮细胞功能障碍可作为高危冠心病患者的独立预测心血管并发症指标。而内皮微粒是内皮细胞被激活、损伤或凋亡时的产物,可以反映内皮细胞的功能状态。联合检测血管内皮微粒、脑利钠肽及超敏C-反应蛋白等生物标志物可提高预测罹患心血管疾病易感性的准确性。由于内皮微粒自身生物特性和检测方法的限制,目前难以在临床开展应用。

**2.4 心力衰竭** 心力衰竭主要表现为心输出量减少和静脉瘀血两大特征。有文献报道,在充血性心力衰竭症状和体征恶化至需要药物干预前1~2周,心包和胸腔内就已出现液体聚集。然而,促进慢性心力衰竭从代偿期进展为失代偿期的具体机制目前仍不清楚。目前有研究表明,血管内皮氧化应激损伤与心力衰竭的发病机制、临床表现及预后有关,这意味着心输出量减低、外周组织灌流减少和机体功能减退与内皮功能障碍后血管舒张功能下降有关。

内皮细胞合成一氧化氮(nitric oxide, NO)、PG和其他多种细胞因子参与局部血流量分布的调节。NO调节血管平滑肌细胞舒张,当受到某些细胞因子和氧化应激引起的炎症反应刺激,内皮细胞合成

诱导型一氧化氮合成酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)与eNOS共同催化合成NO;但同时,内皮细胞氧化应激也导致NO生物活性下降。既往研究发现,慢性心力衰竭患者冠状动脉、肺动脉、肾动脉和骨骼肌等多个部位一氧化氮介导的血管舒张功能减退。同时也观察到肾动脉产生的NO和PG可抵消Ang II、ET-1和儿茶酚胺的血管收缩效应,刺激NO释放可增加肾血流量。因此,研究人员推测NO和PG产生增多可能是代偿性对抗氧化应激介导的血管收缩和水钠潴留。Banfi等<sup>[7]</sup>的研究显示,严重慢性心力衰竭患者血浆中 $\alpha$ -1-抗胰蛋白酶和纤维蛋白原等氧化性蛋白水平升高,并在体外实验中证实了这两种蛋白可对内皮细胞造成损伤。因此,认为慢性心力衰竭患者以 $\alpha$ -1-抗胰蛋白酶和纤维蛋白原作为机体氧化应激反应的标志物水平升高,可能与心力衰竭的严重程度有关。心力衰竭发生后,血浆中抗氧化酶活性降低,机体抗氧化储备力量受损;而脂质过氧化物等细胞毒效应的产物升高和蛋白酶抑制剂氧化后失活从而导致内皮细胞凋亡。另外,氧化应激本身和超氧化物与NO发生反应,生成一种毒性代谢产物过氧硝酸盐。该产物作用于亚硝酰基酶蛋白的酪氨酸残基,降低NO生物利用度的同时损伤细胞。另外,该研究还发现氧化过程与心力衰竭的病因没有显著联系。

静脉系统储存了70%的循环血量。文献报道高血压、脂代谢异常和糖尿病患者均存在静脉内皮异常。因此,研究心力衰竭时静脉内皮功能状态,对深入认识心力衰竭至关重要。Rabelo等<sup>[8]</sup>研究显示,心力衰竭患者存在显著与内皮功能相关的静脉功能失调。静脉异常可能和心力衰竭患者复杂的病理生理过程导致的内皮血管舒张功能下降和收缩功能升高有关。同时,他们观察到部分患者经过系统性药物治疗后内皮功能部分能恢复,因而推测稳定的代偿性心力衰竭患者静脉内皮功能可能正常,充血状态本身在内皮细胞功能失调过程中起重要作用。一项针对老年心力衰竭患者的研究发现,在药物治疗后症状、体征明显改善的情况下,患者预后仍然很差。因此,研究人员认为,虽然NO在调节静脉容量方面起重要作用,但可能还存在尚未明确的其他分子机制。另外,既往研究显示,内皮相关的血管舒张功能下降与心力衰竭的严重性有关。其机制除了心力衰竭患者整个动静脉系统中均存在内皮介导的舒张功能受损之外,还可能与毛细血管功能受损和心功能下降后心肌细胞氧化应激水平升高出现心力衰竭后心肌重构有关。

Colombo等<sup>[9]</sup>提出“系统性内皮细胞炎症”假说

解释急性心力衰竭与内皮细胞损伤之间的关系和急性心力衰竭失代偿出现前进行性容量负荷加重的恶性循环机制。该假说主要建立在“血管中心”的基础上,但不是彻底否定传统的“心脏中心”观点;并强调该理论旨在补充而不是替代,因为2个系统与急性心力衰竭的促发和维持均有关联。在急性心力衰竭时动静脉系统均出现急性内皮细胞炎症。急性内皮炎症是指在临床失代偿期内皮细胞氧化应激升高后,促炎刺激通过促进激活血管和促炎因子诱导iNOS和环氧化酶-2的表达,使内皮细胞由静止转化激活的状态。系统性内皮细胞炎症即是从最初内皮细胞炎症进展为进行性血管、心、肾损伤的恶性循环,最终导致充血性心力衰竭。感染是急性心力衰竭的最常见诱因,近期急性感染后内皮细胞相关的血管舒张功能减退。这种急性感染和内皮细胞功能障碍的关系或许可以解释急性感染增加近期发生心血管事件风险的现象。

综上所述,内皮细胞与心力衰竭的关系如下:内皮细胞促进内皮发生炎症主要由生化和生物力学刺激引起,随着心力衰竭病程进展,体液潴留增多导致循环系统流体静水压升高,持续牵拉并损伤内皮细胞,造成血浆Ang II、TNF- $\alpha$ 和白介素-1 $\beta$ 水平进行性升高,这些细胞因子激活NADPH氧化酶后产物超氧化物增多,超氧化物与NO反应形成超氧氮化物进一步损伤内皮细胞。从而造成内皮细胞内氧化应激反应过度并释放大量血管活性物质和炎症因子通过血管、肾脏和神经激素等机制引起急性心力衰竭患者进行性液体潴留和血容量增加。

2.5 其他 心房颤动是临床最常见的心律失常,尤其在老年患者中高发,心房颤动心脏血栓脱落并阻塞血管可引发多种临床急重症。Freestone等<sup>[10]</sup>研究了35例阵发性心房颤动、50例永久性心房颤动、60例持续性心房颤动和35例孤立性心房颤动患者。既往研究已证明,血浆可溶性E选择素、血管性血友病因子和可溶性的血栓调节蛋白等蛋白可作为内皮细胞激活、损伤或功能失调的生化指标。测定这些心房颤动患者3种蛋白水平,结果发现所有亚组心房颤动患者与对照组比较,3种蛋白水平均升高且有统计学意义。因此,认为各亚组心房颤动包括孤立性心房颤动患者均存在内皮细胞功能变化。内皮细胞功能变化后容易激活血小板,从而导致血液高凝状态和血栓风险增加。心房颤动临床表现之一外周血管脉率变异,可能与内皮损伤后NO介导的血管舒张功能失调有关。同样,心房颤动患者NO生物活性也降低。另外,有研究发现,持续性心房颤动患者外周循环中CD34+/激酶结构域受体

+内皮祖细胞数量减少;而对心房颤动成功复律患者随访1年的另一研究发现,外周血内皮祖细胞数量较高的患者心房颤动复发的概率显著增加<sup>[11]</sup>。目前,这种现象的机制尚待进一步研究。除此之外,高尿酸血症、高同型半胱氨酸血症和高血糖等均可对血管内皮细胞造成损伤,而这些与心血管疾病发病息息相关。

### 3 内皮细胞与心血管疾病治疗

3.1 调脂药 目前临床广泛应用的他汀类降脂药物对内皮细胞功能的改善作用已得到大量临床试验的证实。他汀类降脂药保护内皮细胞功能的机制可能是:①改善血脂代谢抑制 LDL 氧化成 ox-LDL;②降低血管内皮细胞超氧化阴离子的产生,增加 eNOS 的表达。

3.2 降压药 血管紧张素转化酶抑制剂(angiotensin-converting enzyme inhibitor, ACEI)、钙通道阻滞剂(calcium channel blocker, CCB)和第三代的 $\beta$ 受体阻断剂均既有降压作用也可改善内皮功能。ACEI 通过抑制缓激肽的降解提高 NO 的释放和生物活性,还能提高 NO 生物利用率<sup>[12]</sup>。CCB 的改善内皮机制与其抑制  $Ca^{2+}$  通过电压依赖性钙通道进入血管平滑肌细胞后扩张阻力血管和大动脉有关<sup>[12]</sup>。某些 CCB 如拉西地平具有抗氧化作用<sup>[12]</sup>。氨氯地平还能激活 eNOS 使 NO 释放增加<sup>[12-13]</sup>。第三代的 $\beta$ 受体阻断剂如卡维地洛<sup>[12-14]</sup>和奈必洛尔<sup>[12]</sup>除了具备肾上腺素能效应拮抗作用外,还具有抗氧化效应和刺激 eNOS 活性作用。值得注意的是,并非所有降压药物均有改善内皮细胞功能,例如琥珀酸美托洛尔等常见 $\beta$ 受体阻断剂对内皮细胞功能的影响较小。

3.3 内皮祖细胞 内皮细胞损伤后,因血管壁成熟的内皮细胞限制自身修复功能,外周循环中数量稀少的内皮祖细胞可通过内皮再生,恢复血管壁完整性。利用内皮祖细胞促进内皮再生、修复血管损伤已成为研究心血管疾病治疗的热点。目前,多项研究显示,年龄、血脂(LDL、胆固醇、三酰甘油)、高血压、吸烟、血糖、高同型半胱氨酸血症等均可影响循环中的内皮祖细胞的数量与功能。同时还发现接受冠状动脉旁路移植术的老年患者其动员内皮祖细胞修复冠状动脉内皮的能力大大降低。因此,进一步深入研究内皮祖细胞分化、动员和归巢的机制,通过输入外源性内皮祖细胞从而使患者获得更佳的治疗,有望成为心血管疾病治疗新的有效手段。

3.4 其他 Yoon 等<sup>[15]</sup>研究曲美他嗪对介入球囊损伤糖尿病大鼠模型冠状动脉内皮细胞的作用,结果显示曲美他嗪能明显改善内皮功能,降低冠状动

脉再狭窄发生率和提高心功能,并认为其机制可能与曲美他嗪抗氧化和抗炎作用有关。另外,能改善内皮功能的药物还包括人参<sup>[16]</sup>、精氨酸酶抑制剂<sup>[17]</sup>等。硝酸甘油能直接增加 NO 的释放改善血管舒张功能,但连续应用后出现鸟苷酸环化酶脱敏从而使内皮依赖的血管舒张剂交叉耐药。另外,硝酸甘油还有直接升高 ROS 的作用<sup>[18]</sup>。

虽然内皮细胞功能在心血管疾病发病过程中起重要作用,但目前许多机制尚未完全明了。在治疗方面,提高内皮祖细胞数量修复受损的内皮细胞有望成为许多心血管疾病治疗的新方法,但很多问题尚待研究,如患者和治疗时机的选择、内皮细胞来源和治疗方式等。未来进一步探索内皮细胞与心血管疾病关系的可能会给心血管疾病的诊疗带来革命性的变革。

### 【参考文献】

- [1] Khoi PN, Park JS, Kim NH, et al. Nicotine stimulates urokinase-type plasminogen activator receptor expression and cell invasiveness through mitogen-activated protein kinase and reactive oxygen species signaling in ECV304 endothelial cells [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2012, 259 (2): 248-256.
- [2] Yeboah J, Folsom AR, Burke GL, et al. Predictive value of brachial flow-mediated dilation for incident cardiovascular events in a population-based study: the multi-ethnic study of atherosclerosis [J]. *Circulation*, 2009, 120(6): 502-509.
- [3] Shimbo D, Muntner P, Mann D, et al. Endothelial dysfunction and the risk of hypertension: the multi-ethnic study of atherosclerosis [J]. *Hypertension*, 2010, 55(5): 1210-1216.
- [4] Garg PK, McClelland RL, Jenny NS, et al. Association of lipoprotein-associated phospholipase A(2) and endothelial function in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) [J]. *Vasc Med*, 2011, 16(4): 247-252.
- [5] Goettsch C, Rauner M, Sinnigen K, et al. The osteoclast-associated receptor (OSCAR) is a novel receptor regulated by oxidized low-density lipoprotein in human endothelial cells [J]. *Endocrinology*, 2011, 152(12): 4915-4926.
- [6] Nozaki T, Sugiyama S, Koga H, et al. Significance of a multiple biomarkers strategy including endothelial dysfunction to improve risk stratification for cardiovascular events in patients at high risk for coronary heart disease [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 54(7): 601-608.
- [7] Banfi C, Brioschi M, Barcella S, et al. Oxidized proteins in plasma of patients with heart failure: role in endothelial damage [J]. *Eur J Heart Fail*, 2008, 10(3): 244-251.
- [8] Rabelo ER, Ruschel K, Moreno H Jr, et al. Venous endothelial function in heart failure: comparison with healthy controls and effect of clinical compensation [J]. *Eur J Heart Fail*, 2008, 10(8): 758-764.

- [9] Colombo PC, Onat D, Sabbah HN. Acute heart failure as "acute endothelitis" --interaction of fluid overload and endothelial dysfunction[J]. *Eur J Heart Fail*, 2008, 10(2): 170-175.
- [10] Freestone B, Chong AY, Nuttall S, et al. Soluble E-selectin, von Willebrand factor, soluble thrombomodulin, and total body nitrate/nitrite product as indices of endothelial damage/dysfunction in paroxysmal, persistent, and permanent atrial fibrillation [J]. *Chest*, 2007, 132(4): 1253-1258.
- [11] Ravens U. Atrial fibrillation and circulating endothelial progenitor cells[J]. *Europace*, 2010, 12(4): 460-461.
- [12] Tang EH, Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction: a strategic target in the treatment of hypertension?[J]. *Pflugers Arch*, 2010, 459(6): 995-1004.
- [13] Fukao K, Shimada K, Hiki M, et al. Effects of calcium channel blockers on glucose tolerance, inflammatory state, and circulating progenitor cells in non-diabetic patients with essential hypertension: a comparative study between amlodipine and amlodipine on glucose tolerance and endothelial function - a crossover trial (AGENT)[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2011, 10:79.
- [14] Kelly AS, Gonzalez-Campoy JM, Rudser KD, et al. Carvedilol-lisinopril combination therapy and endothelial function in obese individuals with hypertension[J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2012, 14(2): 85-91.
- [15] Yoon JW, Cho BJ, Park HS, et al. Differential effects of trimetazidine on vascular smooth muscle cell and endothelial cell in response to carotid artery balloon injury in diabetic rats[J]. *Int J Cardiol*, 2012[Epub ahead of print].
- [16] Pan C, Huo Y, An X, et al. Panax notoginseng and its components decreased hypertension via stimulation of endothelial-dependent vessel dilatation[J]. *Vascul Pharmacol*, 2012, 56(3/4): 150-158.
- [17] El-Bassossy HM, El-Fawal R, Fahmy A. Arginase inhibition alleviates hypertension associated with diabetes: effect on endothelial dependent relaxation and NO production [J]. *Vascul Pharmacol*, 2012, 57(5/6): 194-200.
- [18] Sayed N, Kim DD, Fioramonti X, et al. Nitroglycerin-induced S-nitrosylation and desensitization of soluble guanylyl cyclase contribute to nitrate tolerance[J]. *Circ Res*, 2008, 103(6): 606-614.

(收稿日期:2013-03-08 本文编辑:徐海琴)

(上接第 164 页)

3.5 PD对残肾功能保护的劣势 本研究发现,维持腹透组的残肾功能显著优于死亡组,提示残肾功能可以影响PD患者的预后。与常规的血液透析相比,腹膜透析具有对患者残余肾功能保护好,对中、大分子毒素清除好,可在家中透析等优势。残余肾功能在维持液体平衡、控制血脂、保证营养摄入、排出中分子毒素等方面有重要作用<sup>[11]</sup>。因此,腹膜透析在慢性肾脏病的一体化治疗中有重要地位。

### 【参考文献】

- [1] 林星辉,钱家麒,林爱武,等.长期腹膜透析患者转归临床分析[J]. *中华肾脏病杂志*, 2005, 21(12): 716-719.
- [2] Blake PG. Trends in patient and technique survival in peritoneal dialysis and strategies; how are we doing and how can we do better?[J]. *Adv Ren Replace Ther*, 2000, 7(4): 324-337.
- [3] Dell'Aquila R, Chiamonte S, Rodighiero MP, et al. Rational choice of peritoneal dialysis catheter [J]. *Perit Dial Int*, 2007, Suppl 2: S119-S125.
- [4] Hoshi H, Nakamoto H, Kanno Y, et al. Long-term follow-up of patients treated with a combination of continuous ambulatory peritoneal dialysis and hemodialysis [J]. *Adv Perit Dial*, 2006, 22: 136-140.
- [5] Weiner DE, Tighiouart H, Stark PC, et al. Kidney disease as a risk factor for recurrent cardiovascular disease and mortality[J]. *Am J Kidney Dis*, 2004, 44(2): 198-206.
- [6] McCullough PA, Li S, Jurkovic CT, et al. Chronic kidney disease, prevalence of premature cardiovascular disease, and relationship to short-term mortality[J]. *Am Heart J*, 2008, 156(2): 277-283.
- [7] 张汀,陈孟华,王艳.终末期肾衰竭腹膜透析患者的转归及其危险因素分析[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2005, 6(11): 648-651.
- [8] Chung SH, Lindholm B, Lee HB. Is malnutrition an independent predictor of mortality in peritoneal dialysis patients?[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2003, 18(10): 2134-2140.
- [9] 周晓玲,韩庆烽,史均宝,等.合并症与腹膜透析患者炎症营养状况及预后关系的探讨[J]. *中国血液净化*, 2012, 11(2): 64-67.
- [10] 刘永华,凌青,谢抗洪,等.长期血透病人抑郁障碍相关因素调查及心理调节[J]. *中国现代医学杂志*, 2004, 14(23): 94-96.
- [11] Brenner ZZ, Kotanko P, Thijssen S, et al. Clinical benefit of preserving residual renal function in dialysis patients: an update for clinicians[J]. *Am J Med Sci*, 2010, 339(5): 453-356.

(收稿日期:2012-09-04 本文编辑:冯博)