

·实验研究 Experimental research·

舒洛地特对氧化型低密度脂蛋白诱导人脐静脉内皮细胞损伤的保护作用及其机制研究

阚科佳, 齐昊喆, 杨硕菲, 倪其泓, 郭相江, 陈佳伦, 张 岚

【摘要】 目的 研究舒洛地特(SDX)对氧化型低密度脂蛋白(ox-LDL)诱导人脐静脉内皮细胞(HUVEC)损伤的保护作用及其机制。**方法** CCK-8 法确定 ox-LDL 干预 HUVEC 剂量及 SDX 药物浓度, 活性氧(ROS)检测试剂盒验证 SDX 对 HUVEC 的保护作用。实时荧光定量-聚合酶链反应(RT-PCR)检测内皮型一氧化氮合酶(eNOS)、小凹蛋白(caveolin)-1 mRNA 表达, 免疫印迹试验检测 eNOS、caveolin-1 蛋白表达。Transwell 试验检测 HUVEC 迁移能力, 免疫印迹试验检测抗磷酸化 eNOS(p-eNOS)蛋白表达。**结果** 100 $\mu\text{g/ml}$ ox-LDL 刺激下, HUVEC 细胞活力显著下降($P<0.01$), 加入 0.125 LRU/ml SDX 后细胞活力明显改善($P<0.01$), ROS 产生降低($P<0.01$)。SDX 可下调 ox-LDL 损伤 HUVEC 后 caveolin-1 mRNA 和蛋白表达($P<0.05$), 上调 eNOS mRNA 和蛋白、p-eNOS 蛋白表达($P<0.05$), 明显改善受损 HUVEC 迁移能力($P<0.01$)。**结论** SDX 通过调控 caveolin-1/eNOS 信号通路改善受损 HUVEC 细胞迁移能力, 从而保护内皮细胞。

【关键词】 舒洛地特; 氧化型低密度脂蛋白; 人脐静脉内皮细胞; 小凹蛋白-1; 内皮型一氧化氮合酶
中图分类号: R543.5 文献标志码: A 文章编号: 1008-794X(2017)-06-0539-05

Protective effect of sulodexide on ox-LDL induced damage to human umbilical vein endothelial cells and its mechanism KAN Kejia, QI Haozhe, YANG Shuofei, NI Qihong, GUO Xiangjiang, CHEN Jiaquan, ZHANG Lan. Department of Vascular Surgery, Affiliated Renji Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200127, China

Corresponding author: ZHANG Lan, E-mail: rjzhanglan@sjtu.edu.cn

【Abstract】 Objective To investigate the protective effect of sulodexide (SDX) on oxidized low density lipoprotein (ox-LDL) induced damage to human umbilical vein endothelial cell (HUVEC), and to discuss its mechanism. **Methods** By using CCK-8 method, the ox-LDL intervention HUVEC dose and the concentration of SDX were determined. The reactive oxygen species (ROS) assay kit was used to verify the protective effect of SDX on HUVEC. Real time fluorescent quantitation-polymerase chain reaction (RT-PCR) was employed to test the endothelial nitric oxide synthase (eNOS) and caveolin-1 mRNA expression; immunoblot assay was adopted to check the protein expression of phosphorylated eNOS (p-eNOS) and caveolin-1. The ability of cell migration was assessed by Transwell assay. **Results** Stimulated by 100 $\mu\text{g/ml}$ concentration of ox-LDL, the cell viability of HUVEC decreased significantly ($P<0.01$). After adding 125 LRU/ml concentration of LDX, the cell viability of HUVEC was remarkably improved ($P<0.01$) and the production of ROS was strikingly decreased ($P<0.01$). SDX could down-regulate the expression of caveolin-1 ($P<0.05$) and up-regulate the expression of eNOS mRNA and p-eNOS ($P<0.05$) for ox-LDL-damaged HUVEC, and markedly improve the migration ability of damaged HUVEC ($P<0.01$). **Conclusion** By regulating the caveolin-1/eNOS signal route, SDX can improve impaired HUVEC cell migration ability, thus, to protect endothelial cells. (J Intervent Radiol, 2017, 26: 539-543)

【Key words】 sulodexide; oxidized low density lipoprotein; human umbilical vein endothelial cell; caveolin-1; endothelial nitric oxide synthase

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2017.06.015

基金项目: 上海市科委国际科技合作基金(14430721400)

作者单位: 200127 上海交通大学医学院附属仁济医院血管外科

通信作者: 张 岚 E-mail: rjzhanglan@sjtu.edu.cn

动脉粥样硬化是多种因素造成血管内皮细胞损伤后,脂质在动脉内膜下异常堆积,进而形成粥样硬化斑块,最终造成管壁增厚、管腔狭窄的一种慢性炎性改变^[1-3]。血管内皮细胞作为血管壁首要屏障,是动脉粥样硬化形成的始动环节^[4-5]。内皮受损不仅破坏其屏障作用,其通过内分泌作用调节血管张力、维持血管稳态的功能也因此受损^[5-6]。小凹蛋白(caveolin)-1 在调控内皮型一氧化氮合酶(eNOS)功能和信号转导等方面起着至关重要的作用^[7-8],eNOS 又与血管内皮细胞增殖、迁移等功能密切相关^[9]。舒洛地特(sulodexide,SDX)是一种天然提取物葡聚糖胺。目前研究显示,它具有抗凝、抗炎、降脂等保护内皮细胞作用^[10-14],但具体作用机制尚未明确。本实验通过体外培养人脐静脉内皮细胞(HUVEC),以氧化型低密度脂蛋白(ox-LDL)建立氧化损伤模型并用 SDX 进行干预,探讨 SDX 保护血管内皮细胞作用机制,为 SDX 抗动脉粥样硬化研究提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 实验材料

实验器材包括 HUVEC 细胞株(中国科学院上海细胞库),RPMI-1640 细胞培养基、EDTA 胰酶(美国 HyClone 公司),胎牛血清(美国 Gibco 公司),SDX 针剂(意大利 Alfa Wassermann 公司),ox-LDL(上海鲁汶生物科技公司),细胞增殖与活性检测试剂盒(CCK)-8、活性氧(ROS)检测试剂盒、结晶紫染液、eNOS 抑制剂 L-NAME(广州碧云天试剂公司),RT Master Mix、SYBR Premix Ex Taq 试剂盒(日本 TaKaRa 公司),eNOS、caveolin-1 引物(上海冠泰生物科技公司),eNOS、抗磷酸化 eNOS(p-eNOS)、caveolin-1、3-磷酸甘油醛脱氢酶(GAPDH)抗体(美国 CST 公司),SuperSignal West Femto 超高灵敏度增强型化学发光(ECL)液(美国 Pierce 生物技术公司),Transwell 迁移小室(美国 Corning 公司),TH4-200 型倒置相差显微镜(日本 Olympus 公司),细胞培养箱(美国 Thermo Fisher 科技公司),实时荧光定量-聚合酶链反应(RT-PCR)仪(美国 Life 科技公司)以及垂直电泳仪、转膜和扫膜系统、酶标仪(美国 Bio-Rad Laboratories 公司)。

1.2 细胞培养

常规方法复苏 5 代以内 HUVEC,加入含 10% 胎牛血清的 RPMI-1640 培养基后,于 37℃、5%CO₂ 湿热培养箱中培养。视具体情况换液及传代培养,

取对数生长期细胞用于实验。

1.3 细胞活性测定

选取生长状态良好的 HUVEC,胰酶消化,调整合适细胞浓度;将 100 μ l 细胞接种于 96 孔板内,经两组不同刺激:①0、50、100、150、200 μ g/ml ox-LDL;②0、100 μ g/ml ox-LDL、100 μ g/ml ox-LDL+0.125 LRU/ml SDX、100 μ g/ml ox-LDL+0.25 LRU/ml SDX、100 μ g/ml ox-LDL+0.5 LRU/ml SDX,随后每孔加入 10 μ l CCK-8 溶液,继续孵育 2 h,于酶标仪上 450 nm 波长处读取各孔吸光度(A),求出平均值,计算各组相对细胞活力。

1.4 细胞内 ROS 检测

选取生长状态良好的 HUVEC,胰酶消化,调整合适细胞浓度,将细胞接种于 6 孔板内,待细胞密度为 85%左右后进行实验,分组为 0、100 μ g/ml ox-LDL、100 μ g/ml ox-LDL+0.125 LRU/ml SDX;用无血清培养液 1:1 000 稀释 2',7'-二氯荧光黄双乙酸盐(DCFH-DA),使终浓度为 10 μ mol/L;去除细胞培养液,加入 50 μ l 稀释的 DCFH-DA,37℃ 细胞培养箱内孵育 20 min;用无血清细胞培养液洗涤细胞 3 次,再加入 50 μ l 无血清培养液;用 488 nm 激发波长,525 nm 发射波长,收集各点光密度,计算各组 ROS 相对活性。

1.5 eNOS、caveolin-1 mRNA 表达检测

选取生长状态良好的 HUVEC,胰酶消化,调整合适细胞浓度,将细胞接种于 6 孔板内,经实验干预后收集细胞,分组为 0、100 μ g/ml ox-LDL、100 μ g/ml ox-LDL+0.125 LRU/ml SDX;用 TRIzol 法裂解细胞并提取总 RNA,测定 A260/280,逆转录合成 cDNA,取 2 μ l 逆转录产物作 RT-PCR 检测(GAPDH 为内参照,反应体系为 10 μ l;扩增条件为 95℃ 5 min,变性 95℃ 5 s、60℃ 30 s、72℃ 30 s,共 40 个循环;所用引物序列:eNOS 为上游 5'-ACCCTCA-CCGCTACAACAT-3',下游 5'-GCCTTCTGCC-ATTCTCCA-3',caveolin-1 为上游 5'-CCTCCTC-ACAGTTTTTCATCC-3',下游 5'-CAATCACATC-TTCAAAGTCAATC-3',GAPDH 为上游 5'-TCACC-AGGGCTGCTTTTA-3',下游 5'-GAAGATG-GTGATGGGATTT-3');用 2- $\Delta\Delta$ CT 法计算基因表达水平。

1.6 eNOS、p-eNOS、caveolin-1、GAPDH 表达检测

选取生长状态良好的 HUVEC,胰酶消化,调整合适细胞浓度,将细胞接种于 6 孔板内,经实验干预后收集细胞,分组为 0、100 μ g/ml ox-LDL、100 μ g/ml

ox-LDL+0.125 LRU/ml SDX;用冷磷酸缓冲液(PBS)冲洗细胞 3 次,加入预冷、含 100 mmol/L 苯甲基磺酰氟(PMSF)的细胞裂解液提取细胞总蛋白,二辛可酸(BCA)试剂盒测定蛋白浓度;取 35 μ g 蛋白样品,8%、10%十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)分离转移至硝酸纤维素(NC)滤膜,5%牛血清白蛋白(BSA)(Tris 缓冲液配制)室温封闭 1 h;加入一抗(eNOS 为 1:1 000,p-eNOS 为 1:500,caveolin-1 为 1:1 000,GADPH 为 1:1 000)4℃孵育过夜,Tris 缓冲液洗 3 次,每次 5 min;再加入辣根过氧化物酶(HRP)偶联的二抗(1:1 000),室温孵育 1 h,Tris 缓冲液洗 3 次,每次 5 min;将 ECL 液滴在 NC 滤膜正面相应蛋白相对分子质量区域,放入酶标仪显影,蛋白条带用 Image J 软件进行灰度分析。

1.7 HUVEC 迁移能力检测

选取生长状态良好的 HUVEC,胰酶消化,用无血清细胞培养基调整细胞密度为 2×10^5 个/ml,Transwell 板培养孔上室中加入 100 μ l 细胞悬液,下室中加入不同处理的细胞培养基,分组为 0、100 μ g/ml ox-LDL、100 μ g/ml ox-LDL+0.125 LRU/ml SDX、

100 μ g/ml ox-LDL+0.125 LRU/ml SDX+150 μ mol/L L-NAME;37℃细胞培养箱继续培养 24 h 后,取出上室,用棉签轻轻擦去上室未迁移细胞,无水乙醇固定 5 min,0.01%甲紫染色 15 min,PBS 漂洗 2 次;随机选取 5 个低倍视野,倒置显微镜下观察各组细胞附着在膜的下室侧细胞,计数并统计。

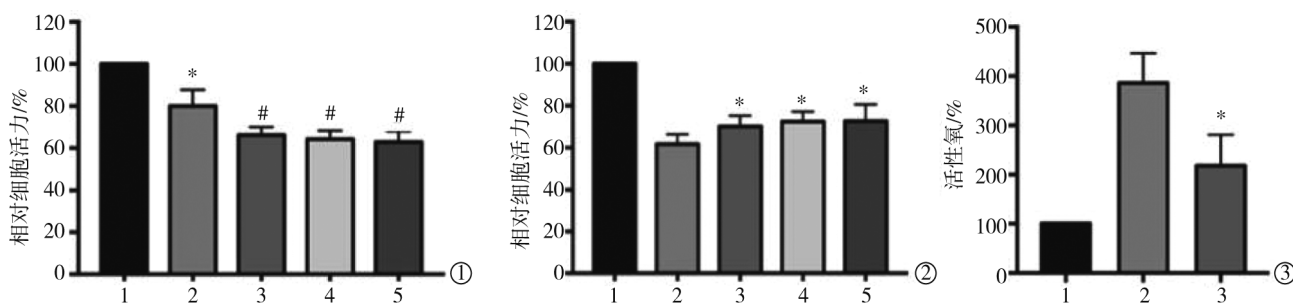
1.8 统计学处理

采用 SPSS 13.0 统计学软件分析实验数据,组间比较用单因素方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 SDX 对抗 ox-LDL 损伤 HUVEC

通过 0、50、100、150、200 μ g/ml 不同浓度 ox-LDL 刺激后,HUVEC 细胞活力随之下降,且在 100 μ g/ml 浓度点明显下降($P < 0.01$)(图 1①);分别加入 0、0.125、0.25、0.5 LRU/ml SDX 后细胞活力得到改善,且在 0.125 LRU/ml 浓度点改善最显著($P < 0.01$),呈现一定剂量依赖效应(图 1②);SDX 能减少 ox-LDL 刺激 HUVEC 后 ROS 产生($P < 0.01$)(图 1③)。



注: * 与对照组相比, $P < 0.01$; # 与对照组相比, $P < 0.01$

①不同浓度(1~5 组分别为 0、50、100、150、200 μ g/ml)ox-LDL 刺激后,HUVEC 细胞活力随之下降;②加入不同浓度(1~5 组分别为 0、100 μ g/ml ox-LDL、100 μ g/ml ox-LDL+0.125 LRU/ml SDX、100 μ g/ml ox-LDL+0.25 LRU/ml SDX、100 μ g/ml ox-LDL+0.5 LRU/ml SDX)SDX 后,HUVEC 细胞活力改善;③加入 SDX(1~3 组分别为 0、100 μ g/ml ox-LDL、100 μ g/ml ox-LDL+0.125 LRU/ml SDX)后,ox-LDL 刺激 HUVEC 产生的 ROS 减少

图 1 SDX 对抗 ox-LDL 损伤 HUVEC

2.2 SDX 通过 caveolin-1/eNOS 保护 HUVEC

经 100 μ g/ml 浓度 ox-LDL 刺激后,HUVEC 细胞中 caveolin-1 mRNA 和蛋白表达升高($P < 0.05$),eNOS mRNA 和蛋白表达降低($P < 0.05$),造成细胞损伤;加入 0.125 LRU/ml SDX 后,细胞损伤减轻,表现为 caveolin-1 mRNA 和蛋白表达降低,eNOS mRNA 和蛋白表达上升($P < 0.05$)(图 2)。

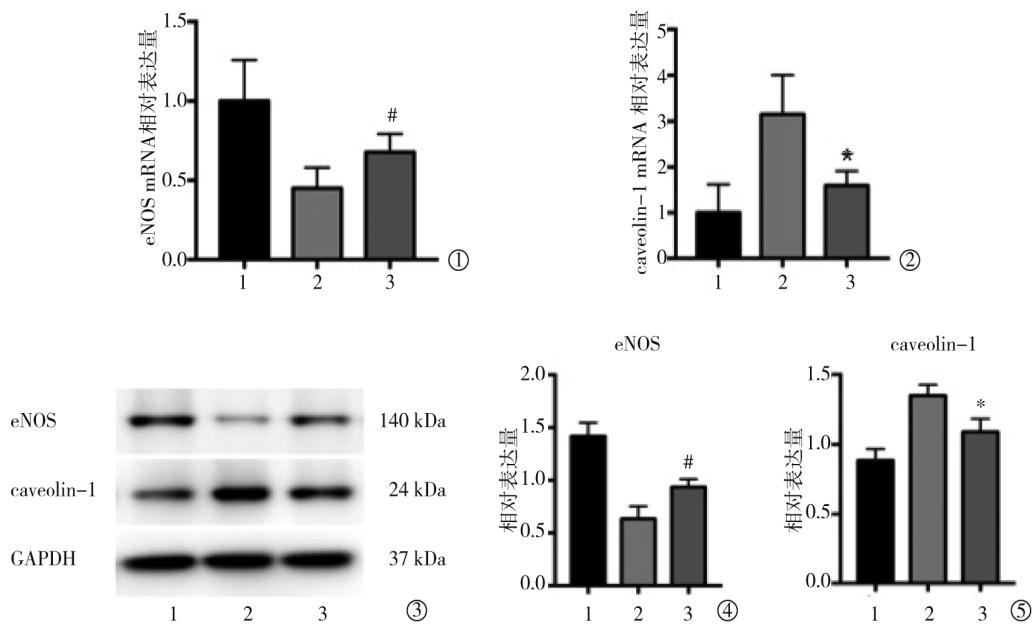
2.3 SDX 通过改善 HUVEC 迁移能力修复损伤

经 100 μ g/ml ox-LDL 刺激后,HUVEC 细胞迁移率明显下降($P < 0.01$),p-eNOS 蛋白表达下降($P <$

0.05);加入 0.125 LRU/ml SDX 后,细胞迁移能力改善($P < 0.05$),p-eNOS 蛋白表达增加($P < 0.05$),且该作用可被 eNOS 抑制剂 L-NAME 拮抗(图 3)。

3 讨论

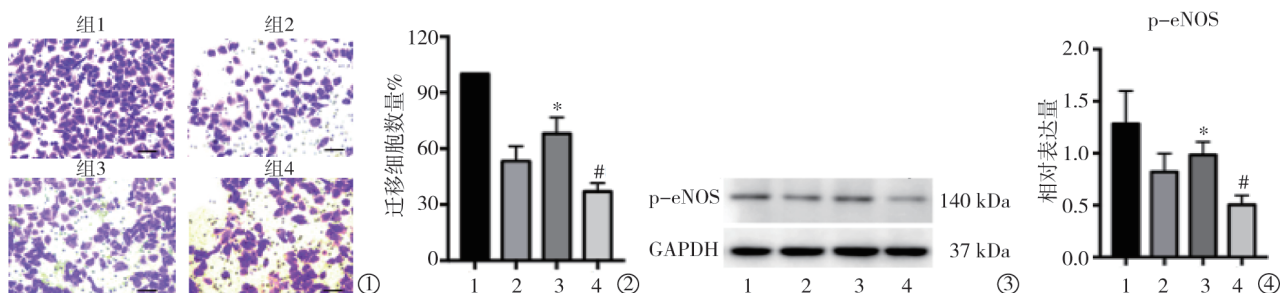
血管内皮细胞不单是血液和血管壁之间的屏障,更是重要的内分泌器官,通过合成释放多种血管活性因子,在调控血管稳态中发挥着重要作用^[4-6]。eNOS 主要由血管内皮细胞分泌,具有广泛的生物学效应,不仅可舒张血管平滑肌,还能够抑制血小



注: 1~3 组分别为 0、100 $\mu\text{g/ml}$ ox-LDL、100 $\mu\text{g/ml}$ ox-LDL+0.125 LRU/ml SDX; * 与对照组相比, $P<0.05$; # 与对照组相比, $P<0.01$

①~⑤ 100 $\mu\text{g/ml}$ 浓度 ox-LDL 刺激后, HUVEC 细胞中 caveolin-1 mRNA 和蛋白表达升高, eNOS mRNA 和蛋白表达降低; 加入 0.125 LRU/ml SDX 后, caveolin-1 mRNA 和蛋白表达降低, eNOS mRNA 和蛋白表达上升

图 2 SDX 通过 caveolin-1/eNOS 保护 HUVEC



注: 1~4 组分别为 0、100 $\mu\text{g/ml}$ ox-LDL、100 $\mu\text{g/ml}$ ox-LDL+0.125 LRU/ml SDX、100 $\mu\text{g/ml}$ ox-LDL+0.125 LRU/ml SDX+150 μM L-NAME; * 与对照组相比, $P<0.05$; # 与对照组相比, $P<0.01$

①~④ 细胞迁移实验($\times 200$)示, 100 $\mu\text{g/ml}$ ox-LDL 刺激后 HUVEC 细胞迁移率明显下降, p-eNOS 蛋白表达下降, 加入 SDX 后 HUVEC 细胞迁移能力改善, p-eNOS 蛋白表达增加

图 3 SDX 通过改善 HUVEC 迁移能力修复损伤

板黏附聚集, 阻止内皮细胞表达黏附分子, 从而减少炎性细胞与血管壁黏附^[15]。动脉粥样硬化发生机制非常复杂, 有诸多因素参与其中, 而血管内皮细胞作为首要屏障, 是动脉粥样硬化发生发展的始动环节^[4-5]。动脉粥样硬化形成过程中, 多种因素能够造成血管内皮细胞损伤。ox-LDL 是导致动脉粥样硬化的主要因素之一, 它通过氧自由基使脂质过氧化对血管内皮细胞产生损伤, 促使其凋亡^[16-18]。ox-LDL 可改变血管内皮细胞形态和结构, 破坏内皮细胞完整性; 损伤 eNOS 介导的血管舒张功能, 增加内皮细胞表面黏附分子表达, 募集单核细胞, 刺激巨噬细胞生成, 最终促进动脉粥样硬化发生发展^[16-19]。本实验

也证实 ox-LDL 增加 HUVEC 细胞 ROS 产生, 降低细胞活力, 最终导致细胞受损。

小凹(caveolae)是细胞表面“烧瓶样”内陷结构, 主要由胆固醇、糖基鞘磷脂、鞘磷脂和一些结构蛋白组成^[20]。caveolin-1 是小凹结构蛋白的主要成分之一, 它通过与细胞骨架蛋白间接偶联维持小凹内陷形态, 并参与细胞的多种生命活动。研究证实, caveolin-1 能将细胞中胆固醇转运出细胞; 血清胆固醇升高时, 低密度脂蛋白(LDL)也随之升高, 在 LDL 受体介导下进入胞内; LDL 在溶酶体作用下释放游离胆固醇, 多余的胆固醇与 caveolin-1 结合被释放至小凹, 继而排至胞外^[21]。但有研究发现, 高胆

固醇血症情况下, caveolin-1 与 eNOS 相互作用增强, 使 eNOS 处于失活状态, 减少一氧化氮(NO)释放, 从而抑制内皮源性血管舒张作用^[21-23]。此外, 大鼠内皮 caveolin-1 特异性过表达后, 动脉粥样硬化进程明显加快, 具体表现为内皮细胞增殖减慢, 游离 NO 产量减少, 血管细胞黏附分子(VCAM)-1 表达增加^[24]。本实验结果也发现 ox-LDL 能通过上调 caveolin-1 表达抑制 eNOS 活化, 加重细胞损伤。

SDX 是一种从猪肠黏膜提取的天然葡聚糖胺, 主要由快速移动肝素(即低分子肝素)和硫酸皮肤素组成, 具有抗凝、抗炎、抗氧化等广泛的内皮保护作用^[11-14]。目前关于内皮保护作用的研究认为, SDX 能在内皮损伤后外源性补充内皮细胞表面糖萼结构, 以保持血管内皮屏障完整性, 改善内皮细胞功能^[11]。有研究发现, 2 型糖尿病患者内皮细胞糖萼受损变薄, 但经 SDX 治疗一定时间后舌下、视网膜血管内皮糖萼损伤减轻, 毛细血管白蛋白漏出减少^[25]。链唑霉素诱导的大鼠糖尿病模型中, SDX 能通过外源性补充糖萼保护血管内皮细胞^[13], 并修复相关形态学改变。本实验显示, SDX 通过下调 caveolin-1、上调 eNOS 表达改善损伤后内皮细胞迁移能力, 促进内皮细胞损伤修复。上述研究结果是 SDX 保护内皮的作用机制之一, 但全面深入的作用机制有待进一步研究。

[参考文献]

- [1] Weber C, Noels H. Atherosclerosis: current pathogenesis and therapeutic options[J]. Nat Med, 2011, 17: 1410-1422.
- [2] Libby P. Inflammation in atherosclerosis[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2012, 32: 2045-2051.
- [3] 丁小涵. 动脉粥样硬化研究进展[J]. 医学综述, 2016, 22: 1873-1877.
- [4] Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis[J]. Circulation, 2004, 109: 11127-11132.
- [5] 林艾雯, 陈竹君. 动脉粥样硬化与内皮细胞损伤机制的研究进展[J]. 岭南心血管病杂志, 2015, 21: 580-582.
- [6] Palmer RM, Ashton DS, Moncada S. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine[J]. Nature, 1988, 333: 664-666.
- [7] Gratton JP, Fontana J, O'connor DS, et al. Reconstitution of an endothelial nitric-oxide synthase(eNOS), hsp90, and caveolin-1 complex in vitro. Evidence that hsp90 facilitates calmodulin stimulated displacement of eNOS from caveolin-1[J]. J Biol Chem, 2000, 275: 22268-22272.
- [8] 张丽, 郭丽, 曲红玉, 等. 小凹蛋白-1 对内皮细胞损伤模型中内皮型一氧化氮合酶及一氧化氮表达的影响及白藜芦醇的作用机制[J]. 中国老年学杂志, 2016, 36: 4691-4693.
- [9] 王秀芬, 崔姝雅, 叶子芯, 等. 一氧化氮在动脉粥样硬化发病机制中作用的研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2016, 36: 5459-5462.
- [10] Jo H, Jung SH, Kang J, et al. Sulodexide inhibits retinal neovascularization in a mouse model of oxygen-induced retinopathy[J]. BMB Rep, 2014, 47: 637-642.
- [11] Ciszewicz M, Polubinska A, Antoniewicz A, et al. Sulodexide suppresses inflammation in human endothelial cells and prevents glucose cytotoxicity[J]. Transl Res, 2009, 153: 118-123.
- [12] Cha JJ, Kang YS, Hyun YY, et al. Sulodexide improves renal function through reduction of vascular endothelial growth factor in type 2 diabetic rats[J]. Life Sci, 2013, 92: 1118-1124.
- [13] Kristova V, Liskova S, Sotnikova R, et al. Sulodexide improves endothelial dysfunction in streptozotocin-induced diabetes in rats[J]. Physiol Res, 2008, 57: 491-494.
- [14] 蒋超, 叶炜. 舒洛地特与粘多糖类物质的关系[J]. 血管与腔内血管外科杂志, 2016, 2: 93-96.
- [15] Siragusa M, Fleming I. The eNOS signalosome and its link to endothelial dysfunction[J]. Pflugers Arch, 2016, 468: 1125-1137.
- [16] Mitra S, Goyal T, Mehta JL. Oxidized LDL, LOX-1 and atherosclerosis[J]. Cardiovasc Drugs Ther, 2011, 25: 419-429.
- [17] Kita T, Kume N, Minami M, et al. Role of oxidized LDL in atherosclerosis[J]. Ann N Y Acad Sci, 2001, 947: 199-205.
- [18] 张谦, 李培华, 岳文峰, 等. 氧化型低密度脂蛋白促动脉硬化机制[J]. 国际检验医学杂志, 2015, 36: 382-385.
- [19] Motoshima H, Wu X, Mahadev K, et al. Adiponectin suppresses proliferation and superoxide generation and enhances eNOS activity in endothelial cells treated with oxidized LDL[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2004, 315: 264-271.
- [20] Rothberg KG, Heuser JE, Donzell WC, et al. Caveolin, a protein component of caveolae membrane coats[J]. Cell, 1992, 68: 673-682.
- [21] Fielding CJ, Fielding PE. Caveolae and intracellular trafficking of cholesterol[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2001, 49: 251-264.
- [22] Feron O, Dessy C, Moniotte S, et al. Hypercholesterolemia decreases nitric oxide production by promoting the interaction of caveolin and endothelial nitric oxide synthase[J]. J Clin Invest, 1999, 103: 897-905.
- [23] 王丹, 祖茂衡, 魏宁, 等. 碘离子调控血管内皮细胞迁移机制研究[J]. 介入放射学杂志, 2016, 25: 524-528.
- [24] Fernandez-Hernando C, Yu J, Davalos A, et al. Endothelial-specific overexpression of caveolin-1 accelerates atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice[J]. Am J Pathol, 2010, 177: 998-1003.
- [25] Broekhuizen LN, Lemkes BA, Mooij HL, et al. Effect of sulodexide on endothelial glycocalyx and vascular permeability in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Diabetologia, 2010, 53: 2646-2655.

(收稿日期: 2017-03-23)

(本文编辑: 边 佑)