

坎离颗粒对冠心病心肾阳虚证患者动脉弹性影响及机制探讨

贾美君¹, 周颖², 蒋梅先^{1*}, 周宇芳¹, 韩栋³, 徐燕¹, 姚成增¹, 阮小芬¹

(1. 上海中医药大学附属曙光医院, 上海 200021; 2. 大连市皮肤病医院, 辽宁大连 116021;
3. 滕州市中心人民医院, 山东滕州 277500)

[摘要] **目的:**研究益气温阳、活血利水中药坎离颗粒在改善冠心病心肾阳虚证患者心功能,及对动脉功能、结构的影响及其可能机制。**方法:**收集冠心病心肾阳虚证患者 62 例,随机分为西药组、坎离颗粒组。治疗前后测定心功能,同时检测动脉弹性指标,包括心脏踝血管指数(CAVI),踝臂指数(ABI),观察主动脉血流剪切率(SRs),动脉重构情况(颈动脉内中膜厚度等),测定血清内皮功能相关指标,包括一氧化氮(NO),内皮素-1(ET-1)等,胶原代谢相关指标为 I 型胶原代谢产物氨基末端前肽(PINP)和羧基末端肽(ICTP),通过观察血流介导的内皮功能和动脉壁结构改变两方面探讨坎离颗粒对动脉影响的可能机制。**结果:**坎离颗粒加载治疗后,与治疗前比较,冠心病心肾阳虚证患者左室射血分数明显升高($P < 0.05$),坎离颗粒组动脉弹性指标 ABI 明显提高($P < 0.05$),与西药组比较 ABI 提高更显著($P < 0.05$)。与治疗前比较,治疗后西药组 SRs,一氧化氮合酶(iNOS)明显降低($P < 0.05$)。**结论:**坎离颗粒加载治疗可改善冠心病心肾阳虚证患者左室收缩功能,其机制可能是由于左室收缩功能改善,动脉内血流加速,使内皮细胞表面 SRs 增加,从而稳定内皮功能所致。

[关键词] 益气温阳、活血利水;坎离颗粒;心肾阳虚证;冠心病;动脉弹性

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)09-0143-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2016090143

Effect and Mechanism of Kanli Granule on Arterial Elasticity of Patients with Stable Coronary Artery Disease and Syndrome of Heart & Kidney Yang Deficiency

JIA Mei-jun¹, ZHOU Ying², JIANG Mei-xian^{1*}, ZHOU Yu-fang¹,
HAN Dong³, XU Yan¹, YAO Cheng-zeng¹, RUAN Xiao-fen¹

(1. Shuguang Hospital Affiliated of Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200021, China; 2. Dalian Dermatoses Hospital, Dalian 116021, China;
3. Shandong Tengzhou Central People's Hospital, Tengzhou 277500, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the curative efficacy of Kanli granule in treating coronary artery disease (CAD) patients with syndrome of heart and kidney Yang deficiency, investigate its effect on function and structure of artery, and explore the possible mechanism of these effects. **Method:** Totally 62 CAD patients with syndrome of heart and kidney Yang deficiency were randomly divided into western medicine group (31 cases) and Kanli granule group (31 cases). Changes in heart function and arterial elasticity indexes cardio ankle vascular index (CAVI), ankle brachial index (ABI) were measured, aortic flow shear rate (SRs) and arterial remodeling conditions (intima-media thickness) were observed; indexes related to serum endothelial functions (NO, ET-1) were measured, levels of type I collagen metabolites procollagen I N-terminal peptide (PINP) and type I carboxy-

[收稿日期] 20151115(009)

[基金项目] 上海市科委课题项目(12401901402);上海市中医临床重点实验室项目(14DZ2273200);上海市卫生局课题项目(ZY3-JSFC-2-1033,ZY3-CCCX-1-1001)

[第一作者] 贾美君,博士,主治医师,从事中医及中西医结合防治心血管疾病工作,Tel:021-53827256,E-mail:sunnyjnjm@163.com

[通讯作者] *蒋梅先,教授,主任医师,从事中医及中西医结合防治心血管疾病研究,Tel:021-53827256,E-mail:jmx591@126.com

terminal peptide (ICTP) were measured. The possible mechanism of Kanli granule effect on artery was investigated by observing the blood flow mediated changes in endothelial function and arterial wall structure. **Result:** After treatment with Kanli granule, left ventricular ejection fraction (LVEF) was significantly increased in CAD patients with syndrome of heart and kidney Yang deficiency ($P < 0.05$). After treatments, ABI of arterial elasticity indexes was significantly improved in Kanli granule group ($P < 0.05$), and the improvement was more obvious than that of western medicine group ($P < 0.05$). SRs in western medicine group was significantly decreased after treatment ($P < 0.05$). In serum indexes, iNOS was significantly reduced in western medicine group after treatment ($P < 0.05$). **Conclusion:** Kanli granule can improve left ventricular systolic function and significantly improve arterial elasticity function in the patients with stable coronary artery disease and syndrome of both heart and kidney yang deficiency. Its mechanism may be associated with endothelial protection by raising SRs and reducing NO level activated by iNOS.

[Key words] Kanli granule; heart and kidney Yang deficiency; coronary artery disease; arterial elasticity

随着人口老龄化及诊疗技术的提高,冠心病发病率逐年升高,其中心肾阳虚证患者多伴有心功能的降低^[1]。动脉作为与心脏直接连接的器官,不仅是传递血流的管道,其弹性更起到后负荷的作用,已证实冠心病患者存在动脉弹性减退^[2],这种问题在伴随心功能不全的患者中更为严重^[3],反过来也加重了心功能的恶化,但动脉弹性减退的机制并未明确。目前有关其机制的研究主要围绕动脉硬化进行,如颈动脉内中膜增厚等,但其生物学改变特点尚不明确;另外,有研究发现心功能减退时心搏出血流对血管的剪切力降低^[4],可知血流剪切力可通过刺激血管内皮而影响动脉弹性,有关冠心病心衰时血流剪切力与动脉弹性关系方面的研究尚少见。治疗方面,传统强心药物可增加心肌氧耗及心脏事件,扩血管药物降低血压并可能反射性的增快心率,故而临床应用受限。

中医学早在《黄帝内经》中即有“心者,其充在血脉”的记载,提示心、血、脉是一个不可分割的整体,冠心病心肾阳虚证发病的中医机制为阳气虚衰、鼓动乏力、血瘀水停,即“心主血脉”功能严重失调。课题组前期研究已经证实冠心病心肾阳虚证患者表现为心功能减退同时伴随动脉弹性的明显降低,动脉弹性减退与心功能下降呈显著相关,这与中医“心主血脉”失调不谋而合。坎离颗粒是蒋梅先教授继承全国名老中医张伯臾教授学术经验而创制的心衰验方,是针对上述病机而组方的益气温阳、活血利水之方药,前期研究已经证实该药物可提高慢性心衰患者心功能、改善动脉功能^[5]。本文进一步观察了坎离颗粒对稳定性冠心病心肾阳虚证患者动脉弹性的影响,并从血流介导的内皮功能和动脉壁结

构角度初步探讨了产生这种影响的可能机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2011 年 3 月—2014 年 12 月在上海中医药大学附属曙光医院门诊及住院的冠心病心肾阳虚证患者共 62 例,采用随机数字表法分为西药组和坎离颗粒组,各 31 例。所有患者均签署知情同意书。坎离颗粒组中男 25 例,女 6 例;年龄 38~80 岁,平均年龄(63.97 ± 11.18)岁;收缩压 103~165 mmHg,平均(132.06 ± 15.83) mmHg;舒张压 63~100 mmHg,平均(81.45 ± 10.18) mmHg;病程 1~8 年,平均(3.81 ± 2.15)年;心功能分级(NYHA)2~4 级,平均(2.68 ± 0.59)级;伴随高血压 19 例,高脂血症 5 例,2 型糖尿病 7 例。西药组中男 23 例,女 8 例;年龄 42~80 岁,平均年龄(66.90 ± 12.05)岁;收缩压 99~160 mmHg,平均(130.19 ± 15.99) mmHg,舒张压 60~105 mmHg,平均(78.16 ± 10.88) mmHg;病程 0.5~13 年,平均(3.97 ± 3.33)年;NYHA 1~4 级,平均(2.76 ± 0.91)级;伴随高血压 20 例,高脂血症 9 例,2 型糖尿病 5 例。两组患者一般资料经统计学比较无显著性差异,具有可比性。

1.2 诊断标准 冠心病诊断标准参照 2005 年美国心脏病协会(ACC/AHA)制定的冠心病诊断标准。心功能分级标准参照纽约心脏病协会(NYHA)分级法^[6]。中医辨证分型标准参照《中医临床诊疗术语证候部分》^[7]心肾阳虚证,即因心与肾的阳气亏虚,失却温运,以畏冷肢凉,心悸怔忡,小便不利,肢体浮肿,腰膝酸冷,舌淡紫,苔白滑,脉弱等为常见症的证候。

1.3 纳入标准 符合上述冠心病诊断标准,并至少

具有以下 1 项:①陈旧性心肌梗死;②曾有经皮冠状动脉介入术(PCI)史或/和冠状动脉旁路移植术(CABG)史;③冠状动脉 CTA 证实有 1 支或以上冠状动脉分支有动脉粥样硬化并狭窄 $\geq 50\%$ 。符合“心肾阳虚证”辨证标准。年龄 35 ~ 80 岁。

1.4 排除标准 急性冠脉综合征;因心脏瓣膜病、肥厚梗阻型心肌病等引起的心绞痛;合并有肝、肾及内分泌、呼吸、造血系统等严重原发性疾病;合并重度感染、晚期恶性肿瘤;有精神异常难以合作者;有脑卒中病史或下肢动脉硬化闭塞症;不愿意服用中药或对试验药物过敏者;妊娠期和哺乳期妇女;3 个月内参加过或正在参加其他临床试验者。

1.5 治疗方法 ①西药组给予西医药基础治疗,参照稳定性冠状动脉疾病治疗指南^[8],若有慢性心力衰竭则参照相关指南^[9],根据病情需要使用相关药物。②坎离颗粒组在上述西医药治疗基础上,加载使用坎离颗粒(含生黄芪、附子、三棱、莪术等 10 味药),该药物由上海中医药大学附属曙光医院中药制剂室完成制剂,每袋颗粒含生药 18.75 g,每次 2 袋, *bid*,早、午餐后 2 h 开水冲服。疗程为 8 周。③观察期间如无特殊情况,基础治疗的西药不改变剂量或品种。不能服用其他相关中药制剂。因患者失访,坎离颗粒组部分病例脱落,最终 22 例进入后续研究。

1.6 观察指标

1.6.1 动脉弹性检测 参照文献^[10],使用 VS-1000 血压脉搏测量装置(北京福田电子医疗器械有限公司),对所有患者进行心脏脚踝血管指数(CAVI)、踝臂血管指数(ABI)检查。患者检查前

1 d 内不能吸烟及服用咖啡;检查室温度控制在 20 ℃;患者先静息平卧 15 min 后进行仪器测定。

1.6.2 心功能评估 超声心动图心功能评估,①左室舒张功能:舒张早期血流峰值速度(E),舒张早期二尖瓣瓣环运动速度(Ea),E/Ea;②左室收缩功能:左室射血分数(LVEF)。

1.6.3 动脉重构指标测定 应用 M 型血管超声检测仪测定颈动脉内中膜厚度(IMT),管壁/管腔。

1.6.4 动脉血流剪切率测定 应用 M 型及彩色多普勒超声心动图检测仪测定升主动脉收缩期血流最大速度(Vs)、收缩期血管内径(Ds),代入公式计算最大剪切率(SRs), $SRs = 4Vs/Ds$ 。

1.6.5 血清活性物质测定 两组患者治疗前后清晨空腹状态下抽取外周静脉血 4 mL,静置 30 min,常温下 3 000 $r \cdot min^{-1}$ 离心 10 min,抽取血清, -80 ℃ 冰箱保存。采用酶联免疫(ELISA)法测定 I 型胶原氨基末端前肽(PINP)、I 型胶原羧基末端肽(ICTP)水平。采用硝酸还原法测定一氧化氮(NO),放免法测内皮素-1(ET-1),ELISA 法测定内皮型一氧化氮合酶(eNOS)和诱生型一氧化氮合酶(iNOS)水平。

1.7 统计分析 采用 SPSS 17.0 统计软件。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,计量资料方差齐时采用 *t* 检验,方差不齐时用 *t'* 检验;计数资料采用 χ^2 检验;两两比较用 LSD 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者动脉弹性功能比较 与治疗前比较,坎离颗粒组患者治疗后右侧 ABI 明显升高($P < 0.05$)。坎离颗粒组治疗后双侧 ABI 均明显高于西药组($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组冠心病患者动脉弹性功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of artery elasticity indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	CAVI		ABI	
			左	右	左	右
西药	31	治疗前	8.56 ± 1.42	8.26 ± 1.29	1.04 ± 0.11	1.05 ± 0.11
		治疗后	8.47 ± 1.17	8.47 ± 1.01	1.02 ± 0.09	1.05 ± 0.09
坎离颗粒	22	治疗前	8.82 ± 2.08	8.99 ± 2.20	1.07 ± 0.11	1.06 ± 0.14
		治疗后	8.39 ± 1.20	8.49 ± 1.39	1.09 ± 0.10 ²⁾	1.12 ± 0.12 ^{1,2)}

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.05$;治疗后与西药组比较²⁾ $P < 0.05$ (表 2 ~ 5 同)。

2.2 两组患者左室功能比较 与治疗前比较,治疗后坎离颗粒组 LVEF 升高明显($P < 0.05$)。见表 2。与治疗前比较,西药组治疗后 E/Ea 升高($P < 0.05$)。见表 3。

2.3 两组患者颈动脉重构指标比较 与治疗前比较,两组患者颈动脉 IMT 均有下降趋势。治疗后颈动脉 ITM 组间比较亦无显著差异。

2.4 两组患者主动脉血流剪切率比较 与治疗前

表 2 两组冠心病患者左室射血分数比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	LVEF
西药	26	治疗前	40.46 ± 11.22
		治疗后	40.73 ± 9.12
坎离颗粒	25	治疗前	38.64 ± 10.82
		治疗后	41.84 ± 9.75 ¹⁾

表 3 两组冠心病患者左室舒张功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of left ventricular diastolic function between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	E/cm·s ⁻¹	Ea/cm·s ⁻¹	E/Ea
西药	9	治疗前	6.11 ± 2.04	3.78 ± 0.67	1.67 ± 0.68
		治疗后	7.76 ± 2.90	4.00 ± 1.12	2.04 ± 0.77 ¹⁾
坎离颗粒	11	治疗前	7.12 ± 2.66	4.27 ± 1.19	1.83 ± 0.92
		治疗后	6.67 ± 3.10	4.00 ± 0.89	1.81 ± 1.03

比较,西药组患者 SRs 较治疗前明显降低 ($P <$

0.05)。见表 4。

表 4 治疗前后两组冠心病患者主动脉 SRs 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	SRs
西药	9	治疗前	106.05 ± 14.11
		治疗后	98.63 ± 14.11 ¹⁾
坎离颗粒	11	治疗前	112.11 ± 42.08
		治疗后	114.91 ± 40.47

2.5 两组患者血清 PINP, ICTP 水平比较 两组患者血清 PINP, ICTP 在治疗前后及组间比较均未见统计学差异。

2.6 两组患者内皮功能相关血清学指标比较 与治疗前比较,西药组患者治疗后血清 iNOS 水平明显降低 ($P < 0.05$);坎离颗粒组患者治疗后血清 NO, iNOS 有下降趋势,而 eNOS 有上升趋势。见表 5。

表 5 治疗前后两组冠心病患者内皮功能相关血清学指标比较 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Table 5 Comparison of serum indexes related to endothelial function between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

组别	时间	NO/ $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	ET-1/ $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$	eNOS/ $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	iNOS/ $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$
西药	治疗前	49.21 ± 25.48	26.50 ± 29.18	81.82 ± 26.04	90.80 ± 14.30
	治疗后	44.98 ± 24.84	34.65 ± 29.69	65.52 ± 15.41	60.88 ± 13.49 ¹⁾
坎离颗粒	治疗前	63.47 ± 28.80	34.01 ± 24.84	73.81 ± 22.74	77.29 ± 21.23
	治疗后	30.59 ± 20.10	34.53 ± 25.16	74.38 ± 17.39	75.62 ± 26.78

3 讨论

心气推动血液,使血液充盈脉管,并在脉管中运行不止,以营养周身从而保证生命活动的正常进行。病理情况下,心气不足则鼓动乏力、脉无所充;瘀血、水饮内停,脉失通利,日久则耗损心气;血失濡润则脉络空虚、心无所主。故心、脉、血 3 者密切关联。坎离颗粒组方是根据心衰病心肾阳虚,瘀、水内停的病机而制定益气温阳、活血利水的方剂,方中附子上助心阳而温通心脉,下温肾阳而利水蠲饮;黄芪益气行水利水,与附子共为君药;并有三棱、莪术活血行血;葶苈子泻肺等。

3.1 坎离颗粒对动脉弹性的影响 本研究发现坎离颗粒治疗后冠心病心肾阳虚患者 EF 升高,同时 ABI 明显提高,说明坎离颗粒在改善冠心病心肾阳虚证患者心功能基础上,还可显著改善动脉弹性,该作用与其益气温阳、活血利水的药物功效密切相关。

CAVI 数值愈大表示血管壁弹性越差,反映了大、中动脉的综合弹性情况。ABI 数值 < 0.9 时表示有下肢阻塞性动脉硬化症可能,主要反映的是中动脉的弹性及血流通畅性的综合表现。两者反映不

同部位的动脉,另外 CAVI 主要体现动脉壁的弹性,而 ABI 则反映的是动脉壁与血流等综合情况。本研究中,坎离颗粒治疗后冠心病患者 CAVI 未见明显好转,而 ABI 却明显提高,且优于西药组,说明坎离颗粒可能作用于中动脉,且这种作用是对动脉内血流与动脉弹性的综合影响。

3.2 坎离颗粒对动脉壁重构及 I 型胶原代谢产物的影响 已证实心衰时动脉弹性明显降低伴随动脉管壁的重构^[11-12],这种重构以向心性的肥厚为主要表现^[13]。动脉重构病理发展过程中胶原代谢过程起到十分重要的作用,因为动脉壁的内、中、外膜均有胶原成分,胶原含量直接决定了血管僵硬。PINP, ICTP 是血管重构的重要血清学标志物^[14], I 型胶原蛋白在合成过程中定量释放 PINP,而在降解过程中生成 ICTP,其数值增加是血管重构活跃的表现。本研究发现两组冠心病患者治疗后 IMT,管壁/腔比有下降趋势,结合患者血清 I 型胶原代谢产物测定上也未见有效趋势,推测坎离颗粒改善动脉功能的作用可能不是通过逆转动脉壁重构实现的。

3.3 坎离颗粒对动脉血流剪切力及内皮功能的影

响 已证实心衰早期即存在动脉内皮功能的减退,随着心衰病程进展和 NYHA 分级恶化而进一步衰减^[15]。内皮功能减退直接引起血管扩张能力减弱、导致弹性减退。课题组前期研究已经证实坎离颗粒可显著改善心衰患者内皮依赖的血管舒张功能^[5],但具体作用机制仍不明确。已知血流剪切力降低是促发内皮损伤的始动因素之一,低而波动的剪切力可抑制 eNOS,减少 NO 释放,从而导致动脉弹性降低^[16]。较高的剪切力可通过提高 eNOS 表达,降低 iNOS 表达,调节 NO 释放,引起血管扩张,改善动脉弹性^[17]。正常情况下,由 eNOS 促进合成的 NO 量虽然很少,但对于维持生理状态下血管平滑肌张力和正常血压具有重要的作用;病理情况下(如炎症刺激等),iNOS 可催化合成大量 NO,后者对心肌细胞有负性肌力作用、对血管平滑肌有毒性作用。而 ET-1 则是主要的缩血管物质,其水平升高可导致大动脉顺应性减低,也反映内皮细胞功能紊乱^[18]。

本研究结果显示,经坎离颗粒治疗后,冠心病心肾阳虚证患者 SRs, eNOS 有升高趋势,NO 和 iNOS 均有下降趋势,符合上述较高 SRs 改善内皮功能的理论,说明坎离颗粒可能通过提高 SRs,抑制 iNOS,减少其催化产生的大量毒性 NO 起到保护内皮功能作用。西药组患者治疗后 iNOS 也降低,但其 SRs 也降低,说明西药治疗也可改善内皮功能,但并非通过提高 SRs 改善内皮功能,而通过其他途径,如拮抗 RAS 等。

坎离颗粒通过益气温阳、活血通脉、利水蠲饮达到改善冠心病心肾阳虚患者“心主血脉”功能和提高心功能及动脉弹性的效果,该药效机制可能与其改善心功能、提高动脉内血流剪切率、稳定内皮调控因子有关。

[参考文献]

[1] 褚田明,顾仁樾. 冠心病阳虚证与心功能减退关系的研究[J]. 江苏中医药,2007,39(6):17-18.
[2] Liao J, Farmer J. Arterial stiffness as a risk factor for coronary artery disease [J]. Curr Atheroscler Rep, 2014,16(2):387-391.
[3] 颜娜娜. 冠心病心力衰竭中医辨证分型与 PWV、ACE₂ 的相关性研究[D]. 济南: 山东中医药大学,2011.
[4] harib M, Beizaie M. Correlation between negative near wall shear stress in human aorta and various stages of congestive heart failure[J]. Ann Biomed Eng,2003,31(6):678-685.

[5] 贾美君,蒋梅先,何峥. 心力衰竭时动脉功能变化及坎离煎对其影响的研究[J]. 中华中医药学刊,2011,29(10):2298-2301.
[6] 陈灏珠. 实用内科学[M]. 北京:人民卫生出版社,2009:1001.
[7] 国家技术监督局. 中华人民共和国国家标准-中医临床诊疗术语证候部分[S]. 北京:中国标准出版社,1997:GB/16751. 2-1997.
[8] Task F M, Montalescot G, Sechtem U, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease; the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology [J]. Eur Heart J,2013,34(1):2949-3003.
[9] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会. 慢性心力衰竭诊断治疗指南[J]. 中华心血管病杂志,2007,35(12):1076-1095.
[10] Sakane K, Miyoshi T, Doi M, et al. Association of new arterial stiffness parameter, the cardio-ankle vascular index, with left ventricular diastolic function [J]. J Atheroscler Thromb,2008,15(1):261-268.
[11] Kaiser D R, Mullen K, Bank A J. Brachial artery elastic mechanics in patients with heart failure [J]. Hypertension,2001,38(6):1440-1445.
[12] Nakamura M, Sugawara S, Arakawa N, et al. Reduced vascular compliance is associated with impaired endothelium-dependent dilatation in the brachial artery of patients with congestive heart failure [J]. J Card Fail,2004,10(1):36-42.
[13] Poelzl G, Frick M, Huegel H, et al. Chronic heart failure is associated with vascular remodeling of the brachial artery [J]. Eur J Heart Fail,2005,7(1):43-48.
[14] Sundström J L, Vasan R S. Circulating biomarkers of extracellular matrix remodeling and risk of atherosclerotic events [J]. Curr Opin Lipidol,2006,17(1):45-53.
[15] Boutouyrie P, Bezie Y, Lacolley P, et al. In vivo/in vitro comparison of rat abdominal aorta wall viscosity; influence of endothelial function [J]. Arteriosclerosis, 1997, 17(7):1346-1355.
[16] 王艺璇,蔡军. 剪切力和拉伸应力对血管内皮细胞的影响[J]. 中国医学前沿杂志,2012,4(8):38-41.
[17] 李妍妍. 一氧化氮与心血管疾病研究进展[J]. 国外医学内科学分册,2002,29(10):426-430.
[18] Nakamura M. Peripheral vascular remodeling in chronic heart failure; clinical relevance and new conceptualization of its mechanisms [J]. J Card Fail, 1999,5(2):127-138.

[责任编辑 张丰丰]