

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.12.042

肾素血管紧张素系统对糖尿病内皮细胞损伤机制的研究*

荀 光 汪晓霞[△]

(哈尔滨医科大学附属第四医院内分泌与代谢病科 黑龙江 哈尔滨 150001)

摘要:肾素血管紧张素系统(RASS)的效应分子为血管紧张素Ⅱ(AngⅡ),对内皮细胞及平滑肌细胞的功能具有重要的影响。血管紧张素Ⅱ不仅影响血流动力学效应,还通过其血管紧张素1受体(AT1R)发挥强大的促氧化和促炎症反应的效应。在内皮细胞和白细胞中血管紧张素Ⅱ通过烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸盐(NADPH)氧化酶的激活和细胞内氧化还原信号传导系统从而促进脉管系统炎症反应的形成,血管紧张素Ⅱ和葡萄糖在内皮细胞和炎性细胞中还共享氧化还原信号传导通路,可见血管紧张素Ⅱ参与了炎症的反应、血栓的形成,通过刺激细胞因子和生长因子进行细胞的增值,血管紧张素Ⅱ的这些效应与胰岛素抵抗、氧化应激以及血管内皮细胞的损伤有着密切的联系,并且有研究显示应用 RASS 抑制剂可以有效地延缓心脑血管疾病的进展,这些证据显示抑制 RASS 系统在保护血管病变的重要性。

关键词:肾素血管紧张素系统;糖尿病;血管内皮细胞;损伤

中图分类号:R587.1 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2014)12-2360-04

Research the Mechanisms of the RASS System in the Diabetic Endothelial Cell Injury *

XUN Guang, WANG Xiao-xia[△]

(Department of Endocrinology and Metabolism Disease, the 4th Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150001, China)

ABSTRACT: Angiotensin II, the effector molecule of the renin-angiotensin system, has profound effects on endothelial and smooth muscle cells. These effects are not only hemodynamic in nature, but also angiotensin II has considerable pro-oxidant and proinflammatory effects by binding to its type 1 receptor angiotensinII activates NADPH oxidase and induces redox signalling in both endothelial cells as well as leucocytes. Angiotensin II stimulates the formation of proinflammatory cytokines from the vasculature, Angiotensin II and glucose share components of their intracellular redox signaling pathways in endothelial and inflammatory cells. Thus can be seen angiotensin II Participated in the comprise inflammation, thrombosis, and cell proliferation through stimulation of production of cytokines and growth factors, angiotensin II of these effects associated with insulin resistance, oxidative stress and endothelial cell injury are closely linked, and the application of RASS inhibitor can effectively slow the progression of cardiovascular and cerebrovascular diseases, suggestive evidence for this notion is the impressive beneficial effect of pharmacological interference with the renin-angiotensin system in large vessel disease.

Key words: Renin angiotensin system; Diabetes; Vascular endothelial cell; Injury

Chinese Library Classification(CLC): R587.1 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2014)12-2360-04

前言

近几十年里糖尿病发病率已迅速增加,现在已在全球普遍流行,估计到2030年全世界糖尿病患病率将会达到3.66亿^[1]。糖尿病是心血管疾病发展的主要危险因素,而糖尿病的主要标志是高血糖,越来越多的证据表明长期在高糖环境下会加速心血管疾病的进展,这一点已经得到公认。然而在糖尿病患者中肾素血管紧张素系统(RASS)被不适当地激活可能在糖尿病血管并发症中发挥着重要作用^[2-3]。血管紧张素Ⅱ具有促炎症反应和促氧化应激的作用,其通过血管紧张素1受体刺激

NADPH氧化酶氧化和诱导血管内皮细胞氧化还原信号传导^[4],因此血管紧张素Ⅱ可以促进血管内皮细胞局部炎症反应,导致糖尿病血管并发症的发生,本文就RASS系统对糖尿病内皮细胞损伤机制进行如下综述。

1 肾素血管紧张素系统

肾素-血管紧张素系统(RASS)是人体内重要的体液调节系统,而其主要的效应分子是血管紧张素Ⅱ。RASS既存在于循环系统中,也存在于血管壁、心脏、中枢、肾脏和肾上腺等组织中,共同参与对靶器官的调节。近年来随着分子生物学技术的

* 基金项目:黑龙江省留学归国人员基金项目(LC2009C34)

作者简介:荀光(1986-),女,硕士研究生,主要研究方向:内分泌与代谢病, E-mail: 1500458087@qq.com

△ 通讯作者:汪晓霞, E-mail: xiao xia wang 2005@hotmail.com

(收稿日期:2013-06-11 接受日期:2013-07-10)

广泛应用,以 Dzau 等为代表的学者发现,心肌、骨骼肌、脑、肾、性腺等许多器官组织中均有肾素及血管紧张素原的基因表达,且这些组织富含血管紧张素转换酶(ACE)和血管紧张素 II 的受体,从而证实了除全身的 RAS 外,在心血管等器官组织中还存在相对独立的局部 RAS,它们通过自分泌和旁分泌方式直接参与调节心血管的活动。肾素是一种酸性蛋白酶,由肾脏的近球细胞合成、储存和释放。肾素作用于血管紧张素原,生成血管紧张素 I(AngI),AngI 在血管紧张素转换酶(ACE)的作用下,生成血管紧张素 II(AngII)。众所周知血管紧张素 II 具有收缩血管、升高血压的作用。血管紧张素 II 在血管疾病中的作用是通过血管紧张素 II 型受体(ATIR)在血管内皮细胞和血管平滑肌细胞上表达所介导的。Ang II 可通过 AT1 介导产生血管收缩和促炎症效应,拮抗 AT2 介导作用如一氧化氮(NO)的释放。现在公认血管紧张素 II 不仅具有诱导血管平滑肌细胞增值和肥大的作用^[5],同时还具有诱导新生血管形成的作用。当 AT1 被 ARBs 阻断,AT2 所介导的作用会占优势,通过激活缓激肽 2-NO 途径表现抗炎、血管舒张、减轻血小板聚集的效应以及促进胰岛素作用^[6]。因此应用 ARB 阻断 RAS 系统可以产生多重作用:AT1 被阻断引起的血管收缩力降低和醛固酮分泌减少,以及 NO 增加引起的血管舒张效应等。

2 肾素血管紧张素系统和糖尿病

2.1 肾素血管紧张素系统与胰岛素敏感性

RASS 系统的激活与胰岛素信号传导受损、组织中胰岛素抵抗有着密切地联系,这些组织包括骨骼肌、肝脏、心脏以及血管等^[7]。抑制血管紧张素 II 的合成或抑制其功能同样可以降低糖尿病的患病率,其机制涉及多种途径,包括抑制胰岛细胞 RAS 激活 AT1 受体,可增强胰岛素原的合成,提高胰岛血流量、降低胰岛交感神经系统的兴奋性,从而显示了 RAS 系统的激活可以直接导致胰岛素抵抗。在肌肉,血管紧张素 II 可以抑制胰岛素受体底物 1 (insulin receptor substrate 1, IRS-1) 的磷酸化,阻止 p13K 的增加及葡萄糖转运蛋白 4(GLUT4)的跨膜转运^[8]。该机制是通过血管紧张素 II 降低胰岛素依赖性 GLUT4 的转运,其中涉及烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸盐(NADPH)氧化酶的激活和活性氧(ROS)的形成^[9]。相反地,有研究显示在动物模型中血管紧张素转换酶抑制剂(ACE Inhibitors)和血管紧张素受体拮抗剂(ARBs)可以增强 GLUT4 的跨膜转运,也可以增强骨骼肌对葡萄糖的摄取,同时在培养的脂肪细胞和啮齿动物模型中发现 ARBs 可以增强胰岛素的敏感性^[10]。最近的研究表明,血管紧张素 II 导致胰岛素抵抗 - 部分主要是通过醛固酮系统,例如,醛固酮抑制剂螺内酯可以降低转基因糖尿病大鼠的氧化应激水平,并能增强胰岛素诱导肌肉对葡萄糖的摄取^[11]。醛固酮诱导的氧化应激反应促使 IRS-1 和 IRS-2 的降解,在培养的 3T3-L1 细胞诱导其发生胰岛素抵抗^[12],同样醛固酮抑制解偶联蛋白 1 促使棕色脂肪细胞诱导胰岛素抵抗,因此抑制醛固酮的形成预期会提高胰岛素的敏感性。

2.2 肾素血管紧张素系统与胰岛 B 细胞功能

肥胖和代谢综合征的主要标志是胰岛素抵抗,为了维持葡萄糖代谢稳态需要增加胰岛素的分泌或降低胰岛素的清除率来维持血浆中有有效的胰岛素浓度。有研究表明在胰岛素抵抗

的人群中,从血糖正常到糖耐量异常再到最终发展成为糖尿病病人,其胰岛 B 细胞功能是逐渐下降的(或胰岛素的分泌高峰延迟)。AngII 降低胰岛素分泌的机制包括:慢性高血糖和游离脂肪酸增加 AT1 受体和解偶联蛋白 2 的表达,同时增加蛋白激酶 C 和 NADPH 氧化酶的活性,导致炎症反应、活性氧(O₂)形成、胰岛 B 细胞的凋亡、降低胰岛素的合成和分泌。据此机制应用 AT1 拮抗剂(ARB)通过保护胰岛 B 细胞功能从而降低了糖尿病的患病率。在对大鼠胰腺再灌注的研究中证实了,AngII 可能是通过收缩血管、降低胰岛 B 细胞血流量对胰岛 B 细胞产生损伤作用^[13]。血液循环中存在 RASS 系统,在胰岛内分泌腺体上同样存在多种 RASS 的反应原件,这就更进一步支持了 RASS 对胰岛素分泌的调节作用。肾素、血管紧张素转换酶分布于胰岛细胞的脉管系统,胰岛 B 细胞中同时还表达血管紧张素原、AT1 受体及 AT2 受体。长期暴露于高糖和高脂环境中将会增加 AT1 受体的表达,同时也会促使氧化应激、炎症反应、胰岛 B 细胞的凋亡^[14],这些变化将会导致胰岛素分泌量的减少。在转基因肥胖糖尿病大鼠应用 RASS 抑制剂可以增加胰岛 B 细胞数量、增加胰岛素的分泌量^[15]。这些数据表明 RASS 抑制剂通过提高胰岛素的分泌反应改善葡萄糖代谢的稳态。

3 糖尿病和内皮细胞功能紊乱

血管内皮功能紊乱是发展成为动脉粥样硬化的关键环节。关于动脉粥样硬化损伤学说认为动脉内皮细胞损伤是导致血管内皮功能障碍的始动因素^[16]。2 型糖尿病内皮细胞功能障碍的特点是内皮细胞依赖性血管收缩和血管舒张、抗血栓形成和促血栓形成平衡的失调。血管内皮细胞具有分泌多种生物活性物质的功能,其分泌的一氧化氮(NO)具有扩张血管和保护内皮细胞的功能,相反地其分泌的内皮素 1(ET-1)、AngII 具有收缩血管的作用^[17,18]。NO 能抑制白细胞和血小板的激活,从而维持内皮细胞的完整性。动脉粥样硬化、血管闭塞、心肌组织梗死是内皮细胞功能紊乱在不同病理阶段的突出特点^[19]。在一项对没有糖尿病史的 38 人进行内皮功能和 NO 生物利用度的研究^[20],在这项研究中,其中有 19 人为糖尿病病人的后代,而另 19 人中没有糖尿病一级亲属或心血管疾病家族史,有糖尿病家族史的人群中发现血管内皮功能和 NO 生物利用度有着显著地降低。

胰岛素抵抗、内脏脂肪的增加、高血压、高血脂、高凝状态等是心血管疾病的共同危险因素^[21]。前瞻性数据表明,在血糖水平紊乱之前,肥胖及胰岛素抵抗就参与了动脉粥样硬化和冠心病的发生^[22]。然而,胰岛 B 细胞功能是逐渐下降的,最后出现高血糖和典型的糖尿病的临床表现。越来越多的证据表明,胰岛 B 细胞形态的多态性与个人胰岛细胞破坏的风险有关^[23]。胰岛素与胰岛素原的比值作为胰岛 B 细胞把完整的胰岛素原转化为胰岛素和 C-肽的能力,临床通过对 2 型糖尿病人研究发现,胰岛素原不仅作为胰岛 B 细胞功能损伤的一项指标,而且还预示着胰岛 B 细胞凋亡和胰岛 B 细胞新生减少^[24]。此外,胰岛素原在心血管疾病发展中的直接作用已经在许多实验和流行病学研究中提出。冠心病的发展与血清胰岛素原水平的增加有密切的联系,其中包括糖尿病病人和非糖尿病病人^[25]。最近报道,血浆胰岛素原的浓度和冠心病的严重程度(经冠状动脉

造影检测)有密切联系^[26]。但胰岛素原参与动脉粥样硬化的确切机制尚未明了,有待进一步验证。

正常情况下,胰岛素通过激活磷酸肌醇激酶 3 途径和促进 NO 的释放来促进血管的舒张和保护血管的功能,相反地,如果发生胰岛素抵抗、非生理性胰岛素分泌、胰岛 B 细胞分泌胰岛素原,那么信号传导从保护血管的磷酸肌醇激酶 3 途径转化为分裂原活化蛋白激酶途径,在这种情况下,胰岛素对血管的舒张和保护功能转换为血管的收缩和促胰岛 B 细胞增值的功能^[17]。

4 肾素血管紧张素系统对内皮细胞的影响

AngII 通过作用于 AT1 受体作为炎性介质在高脂血症、高血压病、高血糖病等疾病中发挥着重要作用。关于内皮细胞和血管平滑肌细胞的研究中指出 AngII 通过刺激复杂的多聚亚基增加 NADH 氧化酶,而 NADPH 氧化酶是合成 ROS 的关键酶。ROS 是一个集合名词,包括氧自由基(例如超氧阴离子 O_2^-)、羟基(OH·)、非自由基的氧衍生物(例如过氧化氢)、单态氧、次氯酸(HCL)。氧自由基高度反应,能迅速氧化脂类、蛋白质、核酸,同时它们也能破坏细胞膜蛋白。ROS 诱导细胞膜的损伤是通过细胞膜脂质和蛋白质的融合,导致细胞膜的硬化;细胞核遗传基因的暴露,使脱氧核糖核酸容易突变和破坏。活性氧(ROS)能降低一氧化氮(NO)的生物利用度,导致内皮细胞的损伤^[27]。实际上,ROS 介导的脂质过氧化是启动动脉粥样硬化的基本步骤,因此在正常人体中 ROS 的产生和清除保持着动态平衡。现在认为 AngII 的促炎性反应效应在氧化应激中起着重要的介导作用。细胞通过氧化还原反应对炎症转录因子、核因子 κB (NF- κB)进行调控。事实上,在细胞水平上炎症反应可以表现为增加细胞核的核转录酶因子水平同时降低核转录因子抑制剂 ikbb 水平。NF- κB 是一个异二聚体,由两个蛋白组成,一个是 P65 亚基,一个是 P50 亚基。在自然状态下, NF- κB 与其蛋白抑制剂 I κB 结合,其主要是抑制细胞质中的 NF- κB 的活性。通过刺激 AngII 可以产生细胞因子如肿瘤坏死因子(TNF- α)、白细胞介素(IL)-1、内毒素导致 I κB 磷酸化,使 NF- κB 从 I κB 解离,随后 NF- κB 异位到细胞核,又反过来诱导促炎性细胞因子如 IL-1 和 IL-6 水平等,粘附分子如细胞间粘附分子(ICAM)和血管 ICAM 细胞粘附分子-1(VCAM-1),单核细胞趋化因子趋化蛋白-1(MCP-1),IL-8 和巨噬细胞抑制因子,基质金属蛋白酶(MMP-1、MMP-9)和许多其他的基因调节转录,促进细胞凋亡和细胞增殖。另一个转录因子,激活蛋白-1(AP-1),也通过血管紧张素 II 激活^[28]。高浓度的 C-反应蛋白(CRP)代表全身处于炎症反应阶段,C 反应蛋白最近已被证明能促进 MCP-1 和 ICAM-1 的表达和抑制内皮一氧化氮合酶的表达,降低血浆 CRP 浓度本身可能产生进一步的抗炎效果^[29]。在动物实验中已经证实,CRP 能增加心肌梗死的面积,在血管内皮细胞上已发现 CRP 特异性受体^[30]。因此,血管紧张素 II 通过活化 NF-1 和 AP-1 从而增加粘附分子,细胞因子和趋化因子,如蛋白酶,组织因子和纤溶酶原激活物抑制物-1(PAI-1),诱发炎症反应,同时促进血栓的形成和斑块的破裂^[31]。此外,AngII 已经证明能干扰胰岛素信号转导,从而导致胰岛素抵抗,也可通过抑制胰岛素的抗炎作用,进一步促进

炎症反应^[32]。在血小板、内皮细胞和血管平滑肌细胞中发现有 AngII 受体。由于血小板的质密体中含有血清素,去甲肾上腺素和组胺;a 颗粒中含有 CD 40,血小板活化和聚集能促进炎症因子的释放,AngII 作用于血小板具有促血小板凝集的作用^[33]。另一个来源于脂肪组织的 AngII,通过 AT1 型受体,增加炎症介质的产生。在体外,通过培养脂肪细胞发现 AngII 通过 NF- κB 途径增加 IL-6、IL-8 和 PAI-1 的产生^[34]。动脉粥样硬化目前被认为是一个炎症性疾病,炎性介质如 ICAM-1, VCAM-1, MCP-1 启动和促进动脉粥样硬化发展,升高的 CRP, IL-6 和 PAI-1 的水平与急性冠状动脉综合征的发病有着密切的联系。既然 AngII 可以促进炎症反应,那么 AngII 可以介导动脉粥样硬化的产生就不足为奇了。

5 小结与展望

综上所述,内皮细胞功能紊乱是心血管疾病早期的一种指标,而且与 RASS 系统的激活有着密切的联系,AngII 促进氧化应激反应、干扰胰岛素信号传导系统,降低胰岛素的敏感性,特别是 AngII 通过 AT1 受体促进葡萄糖和脂质诱导氧化应激、炎症、凋亡,导致内皮功能的紊乱,加速了心血管疾病的进展。抑制 RAAS 系统作为治疗糖尿病血管并发的重要突破点,应用 ACEI 和 ARB 对心血管疾病的预防、治疗及预后都具有积极意义。

参考文献(References)

- [1] Wild, S. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030[J]. Diabetes Care, 2004, 27: 1047-1053
- [2] Strawn WB, Chappell MC, Dean RH, et al. Inhibition of early atherogenesis by losartan in monkeys with diet-induced hypercholesterolemia[J]. Circulation, 2000, 101: 1586-1593
- [3] Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol[J]. Lancet, 2002, 359: 1004-1010
- [4] Lassegue B, Clemens RE. Vascular NAD(P)H oxidases: specific features, expression, and regulation[J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2003, 285: R277-R297
- [5] Itoh H, Mukoyama M, Pratt RE, et al. Multiple autocrine growth factors modulate vascular smooth muscle cell growth response to angiotensin II[J]. J Clin Invest, 1993, 91: 2268-2274
- [6] Vincent MA, Barrett EJ, Lindner JR, et al. Inhibiting NOS blocks microvascular recruitment and blunts muscle glucose uptake in response to insulin[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2003, 285: E1232-E1239
- [7] Lastra, G., Manrique, C., McFarlane, et al. Cardiometabolic syndrome and chronic kidney disease[J]. Curr. Diab. Rep, 2006, 6: 207-212
- [8] Andreozzi. Angiotensin II impairs the insulin signaling pathway promoting production of nitric oxide by inducing phosphorylation of insulin receptor substrate-1 on Ser312 and Ser616 in human umbilical vein endothelial cells[J]. Circ. Res, 2004, 94, 1211-1218
- [9] Diamond-Stanic, M.K. and Henriksen, E.J. Direct inhibition by angiotensin II of insulin-dependent glucose transport activity in mammalian skeletal muscle involves a ROS-dependent mechanism. Arch [J]. Physiol Biochem, 2010, 116, 88-95
- [10] Fujimoto, M. et al. An angiotensin II AT1 receptor antagonist, telmis-

- artan augments glucose uptake and GLUT4 protein expression in 3T3-L1 adipocytes[J]. FEBS Lett, 2004, 576, 492-497
- [11] Lastra, G. et al. Low-dose spironolactone reduces reactive oxygen species generation and improves insulin-stimulated glucose transport in skeletal muscle in the TG (mRen2)27 rat [J]. Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab, 2008, 295, E110-E116
- [12] a, T. et al. Aldosterone inhibits insulin-induced glucose uptake by degradation of insulin receptor substrate (IRS) 1 and IRS2 via a reactive oxygen species-mediated pathway in T3-L1 adipocytes [J]. Endocrinology, 2009, 150, 1662-1669
- [13] Leung, P.S. Pancreatic RAS [J]. Adv. Exp. Med. Biol, 2010, 690: 89-105
- [14] Luther, J.M. et al. Aldosterone decreases glucose-stimulated insulin secretion in vivo in mice and in murine islets [J]. Diabetologia, 2011, 54, 2152-2163
- [15] Iwai, M. et al. Direct renin inhibition improved insulin resistance and adipose tissue dysfunction in type 2 diabetic KK-A(y) mice[J]. J. Hypertens, 2010, 28, 1471-1481
- [16] R. Ross, "The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s,"[J]. Nature, 1993, 362: 801-809
- [17] T. Forst, C. Hohberg, and A. Pfützner, Cardiovascular effects of disturbed insulin activity in metabolic syndrome and in type 2 diabetic patients[J]. Hormone and Metabolic Research, 2009, 41(2): 123-131
- [18] S. Verma and T. J. Anderson, Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist[J]. Circulation, 2002, 105(5): 546-549
- [19] D. C. W. Lau, B. Dhillon, H. Yan, et al. Adipokines: molecular links between obesity and atherosclerosis[J]. American Journal of Physiology, 2005, 288(5): 2031-H2041
- [20] A. B. Goldfine, J. A. Beckman, R. A. Betensky et al., Family history of diabetes is a major determinant of endothelial Function[J]. Journal of the American College of Cardiology, 2006, 47(12): 2456-2461
- [21] K. J. Ausk, E. J. Boyko, and G. N. Ioannou. Insulin resistance predicts mortality in nondiabetic individuals in the U.S [J]. Diabetes Care, 2010, 33(6):1179-1185
- [22] H. C. McGill Jr., C. A. McMahan, E. E. Herderick, et al. Obesity accelerates the progression of coronary atherosclerosis in young men[J]. Circulation, 2002, 105(23): 2712-2718
- [23] S. Cauchi, S. D. Guerra, H. Choquet, et al. Meta-analysis and functional effects of the SLC30A8 rs13266634 polymorphism on isolated human pancreatic islets [J]. Molecular Genetics and Metabolism, 2010, 100(1): 77-82
- [24] K. Kirchhoff, F. Machicao, A. Haupt, et al. Polymorphisms in the TCF7L2, CDKAL1 and SLC30A8 genes are associated with impaired proinsulin conversion[J]. Diabetologia, 2008, 51(4): 597-601.
- [25] B. Zethelius, H. Lithell, C. N. Hales, and C. Berne. Insulin sensitivity, proinsulin and insulin as predictors of coronary heart disease. A population-based 10-year, follow-up study in 70-year old men using the euglycaemic insulin clamp[J]. Diabetologia, 2005, 48(5): 862-867
- [26] E. Z. Jia, Z. J. Yang, T. B. Zhu, et al. Proinsulin is an independent predictor of the angiographical characteristics of coronary atherosclerosis[J]. Cardiology, 2008, 110(2): 106-111
- [27] K. Mather, T. J. Anderson, S. Verma, Insulin action in the vasculature: physiology and pathophysiology [J]. Journal of Vascular Research, 2001, 38(5): 415-422
- [28] Zahradka P, Werner JP, Buhay S, Litchie B, Helwer G, Thomas S. NF-kappaB activation is essential for angiotensin II-dependent proliferation and migration of vascular smooth muscle cells [J]. J Mol Cell Cardiol, 2002, 34: 1609-1621
- [29] Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update[J]. J Clin Invest, 2003, 111: 1805-1812
- [30] Devaraj S, Du Clos TW, Jialal I. Binding and internalization of C-reactive protein by Fc gamma receptors on human aortic endothelial cells mediates biological effects [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2005, 25: 1359-1363
- [31] Dzau VJ. Theodore Cooper Lecture: tissue angiotensin and pathobiology of vascular disease: a unifying hypothesis[J]. Hypertension, 2001, 37: 1047-1052
- [32] Dandona P, Aljada A, Mohanty P. The anti-inflammatory and potential anti-atherogenic effect of insulin: a new paradigm [J]. Diabetologia, 2002, 45: 924-930
- [33] Opez-Farre A, Sanchez de Miguel L, Monton M, Jimenez A, Lopez-Bloya A, Gomez J et al. Angiotensin II AT(1) receptor antagonists and platelet activation [J]. Nephrol Dial Transplant, 2001, 16 (Suppl 1): 45-49
- [34] Skurk T, van Harmelen V, Hauner H. Angiotensin II stimulates the release of interleukin-6 and interleukin-8 from cultured human adipocytes by activation of NF-kappaB[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2004, 24: 1199-1203