doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.16.044

·专论与综述·

铜在心血管系统中的有益作用 *

靳淑静 [1,2] 王同敏 [2] 任 玲 [1△] 杨 柯 [1]

（1 中国科学院金属研究所 辽宁 沈阳 110016；2 大连理工大学材料科学与工程学院 辽宁 大连 116024）

摘要：随着经济水平和生活水平的逐步提高，我国心血管疾病的患者数量也在逐年上升。因此，加深对心血管疾病的认知和预防乃是当务之急。在人体所需的众多微量金属元素中，铜对维护心血管的健康起到了重要的作用。铜的缺乏可能会导致一系列心血管疾病的发生，如冠心病、高血压、心律失常等。究其原因，是由于铜能影响血管的形成以及血管的正常生理功能，同时也参与了众多相关生长因子的调控。所以，人体要保证足量的铜摄入，避免铜元素的缺乏。向生物材料中主动添加铜元素，可以通过释放铜离子起到促进内皮细胞增殖和迁移的作用，进而加速伤口的愈合。目前，治疗高发的冠心病的重要手段是采用冠脉支架植入手术，但是其依旧面临着支架内再狭窄和血栓这两种风险。含铜的金属支架材料通过释放对血管有益的铜离子，有望加快支架植入后的内皮化过程，进而降低支架内再狭窄和血栓的发生率。所以，将来积极开发应用于心血管领域的含铜医用材料是一种缓解和治疗心血管疾病的有效途径。

关键词：铜；心血管；血管生成；内皮化

中图分类号：R54；R318.08 **文献标识码：**A **文章编号：**1673-6273(2018)16-3196-05

Beneficial Effect of Cu on Cardiovascular System*

JIN Shu-jing[1,2], WANG Tong-min[2], REN Ling[1△], YANG Ke[1]

(1 Institute of Metal Research, Chinese Academy of Sciences, Shenyang, Liaoning, 110016, China;

2 School of Materials Science and Engineering, Dalian University of Technology, Dalian, Liaoning, 116024, China)

ABSTRACT: The number of patients suffering from cardiovascular diseases has been increasing with the gradual improvement of the economy and the living standard. Hence it is urgent to know more about the cause and prevention of cardiovascular diseases. As a part of essential trace elements, Cu is important for cardiovascular health. It has been reported that a lot of cardiovascular diseases are caused by Cu deficiency, such as coronary artery heart disease, hypertension, arrhythmias and so on. The reason is that, Cu can affect angiogenesis and the normal physiological functions of blood vessels as well as the regulation of related growth factors. So sufficient Cu ingestion is necessary to avoid Cu deficiency. It is a promising way to develop Cu containing biomaterials to accelerate wound healing by improving the proliferation and migration of endothelial cells. Stents implant is effective to treat the high frequency of coronary artery heart disease, which is still troubled by the risk of in-stent restenosis and thrombosis. Thus the Cu containing stents are hopeful to solve these two problems by accelerated endothelialization process through Cu ions release. Hence it is a prospective work to develop Cu containing biomaterials for relief and treatment of cardiovascular diseases.

Key words: Copper; Cardiovascular; Angiogenesis; Endothelialization

Chinese Library Classification(CLC): R54; R318.08 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2018)16-3196-05

前言

铜是人体正常生理活动所必须的一种微量金属元素。健康的成年人体内含铜约 50~150 mg，其中 50~70%都分布在肌肉和骨骼中，约 20%在肝脏，5~10%在血液中，其余的都是在铜酶中[1]。铜是生物体内血浆铜蓝蛋白、超氧歧化酶、细胞色素 C 氧化酶、多巴胺β- 羟化酶等 13 种以上酶中的活性成分，在维持生物体内的新陈代谢方面起着多种极为重要的生理和生化作用[2]。人们很早就发现铜在心血管系统中具有重要作用，铜的缺乏可能会导致诸如冠心病、高血压、心率失常等心血管系统疾病的发生。同时，人们也深入研究了铜在血管形成中发挥的重要作用，并尝试利用这些有利影响来开发有益于心血管系统的新型生物医用材料。本文针对铜与心血管疾病的发生、铜与血管生成以及含铜医用新材料的开发等方面内容进行综述，以期望人们更了解日常饮食中足量铜元素摄入的重要性，并使科研工作者注意到含铜新材料开发应用的前景。

* 基金项目：中国科学院青年创新促进会会员项目(2014168)；国家自然科学基金重点项目(51631009)；辽宁省自然科学基金 - 国家联合实验室项目(2015021004)；广东省自然科学基金研究团队项目(2015A030312004)

作者简介：靳淑静(1989-)，博士研究生，主要研究方向：含铜医用金属材料，E-mail: sjjin14b@imr.ac.cn

△ 通讯作者：任玲(1983-)，研究员，主要研究方向：医用金属材料的生物功能化，E-mail: lren@imr.ac.cn

(收稿日期：2017-12-11 接受日期：2018-02-10)

1 铜与心血管疾病

冠心病(Coronary Artery Heart Disease,CHD)是引起人类死亡的几大杀手之一,起因是冠状动脉粥样硬化引起冠脉血管狭窄而导致心肌缺血，所以也叫做缺血性心脏病(Ischemic Heart Disease,IHD)。动脉粥样硬化在人体中出现的时间很早,甚至可以追溯到婴儿时期[3]。早期血管的内膜很光滑,后来随着年龄的增长,血管内壁逐渐受到损伤,最终变得狭窄。冠心病的发生是多种因素作用的结果,然而解剖学、病理学、发病机制等方面的分析大都证明铜的缺乏是患病的主要原因[4]。人体中有许多活性依赖于铜的酶,其中某些酶在心血管系统中起着重要的作用,比如赖氨酸氧化酶。它能促进弹性蛋白和基质胶原的交联。铜的缺乏会导致赖氨酸氧化酶数量及活力的下降,从而引起胶原纤维和弹力纤维的降解，最终血管内膜发生损伤,甚至破裂。此外,铜的代谢也会影响到冠心病的发生。研究证明,CHD 患者血清中铜的浓度比正常水平要高，这可能是由于心脏大动脉管壁中的铜含量大幅度下降,这部分铜又进入到血清中,并致使动脉粥样硬化的状况加重[5]。所以,保证饮食中足量铜的摄入可以有效预防冠心病的发生。

高血压是常见的慢性疾病,但却容易导致严重的后果。近些年来,我国高血压患者的数量在逐年上升。根据中国慢性病前瞻性研究的结果,每 10 名中国居民就有 3 名高血压患者,患病率达到 32.5%[6]。有研究证实,高血压患者血清中的铜含量明显低于正常水平[7]。因此,饮食中铜的摄入不足与高血压的发病有密切关系。人体中缺乏铜可能会引起体内胆固醇的代谢紊乱,导致高胆固醇血症,所以低铜饮食者易于发生高血压,而高铜饮食者的发病率则比较低[8]。此外,铜与酪氨酸的代谢和多巴胺 -β- 羟化酶的催化过程有着重要的关系,也能够影响血压的调节[9]。细胞外超氧化物歧化酶也是一种铜酶,能够通过降低细胞外超氧化物的水平来缓解血管紧张素 II 引发的高血压[10]。

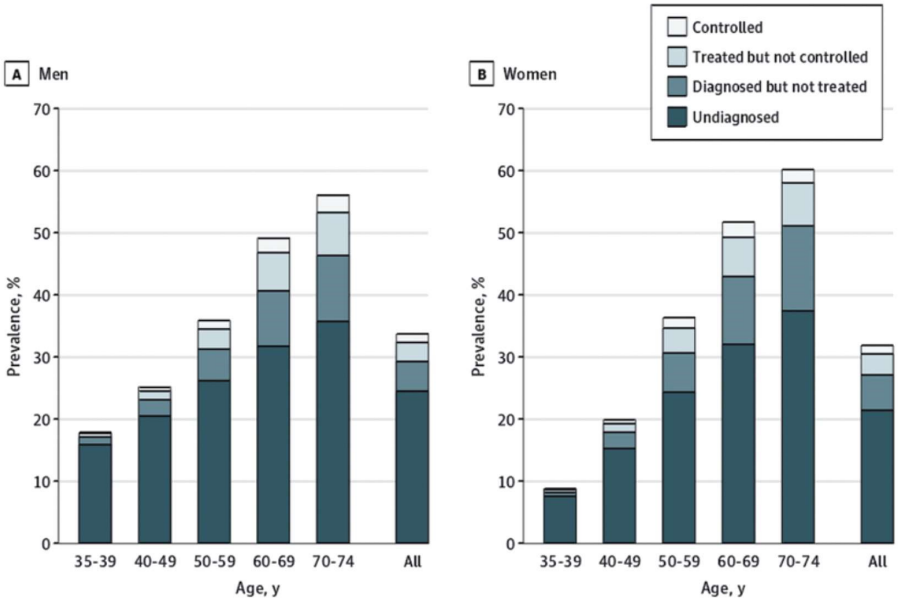

图 1 2014 年前我国不同性别和年龄段人群的高血压发病率

Fig.1 Prevalence of hypertension by age and sex by 2014 in China

心律失常是临床上常见的一种疾病,多是由器质性心脏病引起,如冠心病、心肌炎、风湿性心脏病等。心律失常从生理上来说是由于心肌细胞结构的病理性改变,或心肌细胞电生理的异常导致的冲动形成异常或传导异常[11]。有临床研究称,没有明显确定病因的心律失常患者会出现血清铜含量的降低,这说明铜的缺乏可能是产生心律失常的原因之一 [11]。由此可以推测，铜的补充可能会缓解心律不齐的现象。根据相关报道,10 mg/kg 的氯化铜能够逆转氯化钡引起的大鼠窦性心律不齐,能对抗乌头碱诱发的心律失常,同时 5 mg/kg 的氯化铜能显著减少氯仿引起的家兔心律失常的时间[12]。所以,铜对治疗多种实验性的心律失常有明显效果。这是因为铜的缺乏会影响心肌细胞中线粒体的能量代谢。细胞色素氧化酶是一种铜酶,参与了线粒体的氧化过程,其数量会因为铜的缺少而下降。此外,缺铜会导致人体对肾上腺素、前列腺素和血管紧张素的反应异常,也容易引起心律失常[11]。

结合以上内容可知,铜的摄入量及代谢对心血管系统的健康有着直接或间接的影响。铜的缺乏可能会导致冠心病、高血压、心律不齐等疾病的发生,而这些疾病发生的根本原因大多是血管或器官的正常生理功能受到了损伤。因此,本文在接下来的部分将从生物学机制上介绍铜在血管生成过程中发挥的作用。

2 铜对心血管系统的有益作用

血管壁由内膜、中膜和外膜构成。内膜包括了内皮、内皮下层和内弹性膜,是血管中最薄的一层。内皮细胞是血管的内壁,能形成光滑的表面,以便于血液的流动。中膜的构成则会因血管种类的不同而有所区别,可以是平滑肌或弹性膜。而外膜则主要为疏松的结缔组织,其中弹性纤维和胶原纤维呈螺旋状或纵向分布。血管是人体输送营养和代谢产物的通道,其生理功能的正常与否在很大程度上会影响到身体的健康。血管内壁受到损伤时,内皮细胞会发生增殖和迁移,以修复损伤的血管。若这一过程没有及时发生,那么平滑肌细胞的大量增殖会使血管

狭窄，容易引起动脉硬化。

200 多年前，人们就发现铜可以促进兔子无血管的角膜中新血管的生成[13]。铜的缺乏会导致血管胶原和蛋白合成障碍，从而不利于血管的连接。对体内缺乏铜的动物的解剖学结果表明，这些动物的大动脉出现了裂纹，动脉中有泡状细胞，心脏肥大，平滑肌细胞增殖和迁移，冠状动脉有血栓形成[14]。研究证实，铜能够促进内皮细胞的增殖和迁移，而血管形成主要就是依靠内皮细胞的上述活动[15]。新血管的生成受到相关的生长因子的调控，比如血管内皮生长因子（Vascular Endothelial Growth Factor，VEGF）、成纤维细胞生长因子（Fibroblast Growth Factor，FGF）、缺氧诱导因子 -1α（Hypoxia Inducible Factor-1，HIF-1α）等。

VEGF 是目前最有效的能够促进血管生成的生长因子，同时研究的也最为清楚。VEGF 信号通路在血管生成过程中参与了众多调节过程，有着无可替代的作用。它能明显促进全身各组织器官中内皮细胞的增殖、迁移和趋化[16]。研究表明，$CuSO_4$ 通过激活 EGFR/ERK/c-fos 传导通路来提高癌症细胞中 VEGF 的表达，并且经过 $CuSO_4$ 处理过的癌症细胞培养液可以促进内皮细胞的迁移及血管生成能力[17]。在功能性子宫内膜出血的患者体内，血清中铜的含量明显增加，进而促进了 VEGF-A 的分泌，导致了子宫内膜的生长[18]。由此可以看出，铜与 VEGF 的增加有着显著的关系。

FGF 能够促进成纤维细胞的增长，是强烈的结缔组织细胞促生长因子。FGF 有多种异构体，其中 hFGF-1 是以多蛋白复合物的形式释放到细胞外，它的突触结合蛋白的 C2A 区域与铜离子有着很高的亲和力，这说明铜参与了 FGF 多蛋白复合物的形成[19]。

HIF-1α 是在缺氧状态下血管生成的调控因子，具有相当广泛的靶基因谱。在细胞缺氧时，HIF-1α 能改变细胞代谢中的氧含量，启动保护性反应[20]。它能促进 VEGF 的表达，从而促进血管的生成[21]。铜可以调节 HIF-1α 与 HRE 的结合以及 HIF-1 转录复合物的形成，所以 HIF-1α 的激活需要铜的参与[22]。此外，铜在激活 HIF-1α 后，也能促进它的表达[23]。

人体内血管新生往往伴随着血管舒张。虽然许多因子都具有血管舒张的特性，但是最终要归根于一氧化氮（NO）的作用。NO 通过激活 NO 合成酶和 MAPK 信号通路，提高 FGF-2 的表达，来触发及诱导细胞的增长和分化[24]。NO 合成酶一共有 3 种亚型，包括神经型 NO 合酶、内皮型 NO 合酶及诱导型 NO 合酶，其中前两种酶只能在短时间内产生少量的 NO，后一种则能在数小时内产生大量的 NO [25]。内皮型 NO 合酶（Endothelial Nitric Oxide Synthase，eNOS）可以合成 NO，在内皮细胞的迁移、增殖和分化中扮演着必不可少的角色。将小鼠 eNOS 的基因敲除后发现，小鼠的伤口愈合速度明显下降[26]。Demura 等[27]测定了 Cu^{2+}、Mn^{2+}、Zn^{2+}、Fe^{2+} 四种金属二价离子对 eNOS 活性的影响，发现只有 Cu^{2+} 在浓度大于 10^{-6}M 的时候才会明显增加人肺动脉内皮细胞中 eNOS 的活性。反之，饮食中铜的缺乏会导致小鼠 NO 调节的血管舒张功能退化[28]。

在冠脉支架植入血管的过程中，血管内壁往往会受到损伤。这时血小板聚集在支架处形成血栓，平滑肌细胞向该部位迁移和增殖，细胞外基质大量生成，导致新生内膜的产生[29]。这些作用带来的后果就是血栓的形成及支架内再狭窄（In-stent Restenosis，ISR）的发生，严重时会威胁到患者的生命。有研究发现，铜离子能够抑制平滑肌细胞的增殖和迁移，同时含铜的材料表面不容易黏附血小板，而且血液在其表面凝固的也更慢[30]，即血栓形成倾向下降。所以，向支架材料中添加铜会有助于减少支架内形成血栓及发生再狭窄的几率。

综上所述，铜除了是人体中必不可少的微量元素外，也具有促进血管生成的作用。它在人体正常的情况下，维持血管基本的结构和功能。在血管受损伤时，通过增加 VEGF、FGF、HIF-1α 等相关因子的表达来促进内皮细胞、成纤维细胞的增殖和分化，保护细胞不受缺氧的影响。此外，铜还能增加血管生成所必需的 NO 的释放，以提高损伤部位的愈合速度。所以，铜对心血管的健康有着不可忽视的作用。铜在促进血管内皮化的同时，还减少血栓形成倾向，抑制平滑肌增生，这些均有利于降低支架内再狭窄的发生（见图 2）[31]。

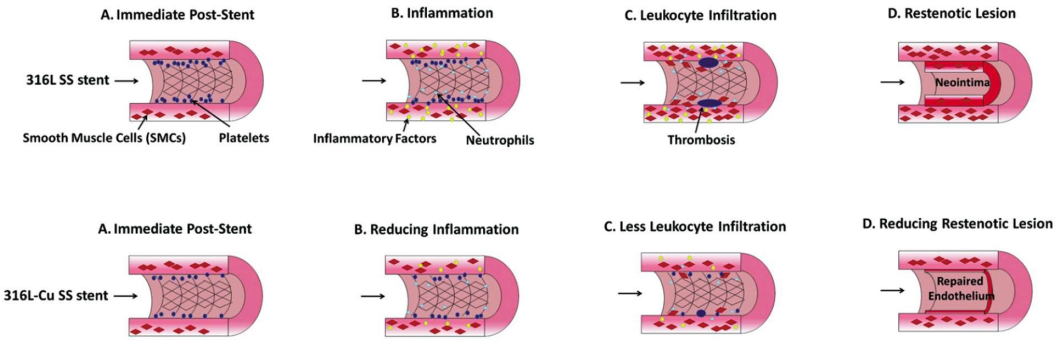

图 2 316L 含铜不锈钢抑制支架内再狭窄的机制

Fig.2 The mechanism of in-stent restenosis inhibition by copper bearing 316L stainless steel

3 含铜医用新材料的开发

鉴于铜离子具有促进血管生成的作用，可以尝试在生物医用材料中添加该元素，使其具有促进伤口愈合或加速血管新生的功能。植入手术往往会造成组织的损伤，如果周围的血管不能及时形成及对恢复组织进行补给，则会引起炎症反应和影响植入材料发挥正常的作用。反之，若是能使血管快速生长，从而尽快恢复供血，那么会明显提高植入手术的成功率。

目前已有很多关于含铜医用材料的报道，这些报道多是围绕释放铜离子来加速血管的形成。Zhao 等[32]将铜添加到硼酸盐

生物活性玻璃纤维中制成伤口敷料，结果证明这种材料不但对内皮细胞没有毒性，也能促进内皮细胞的迁移、小管生成能力以及 VEGF 的分泌。在治疗小鼠皮肤缺陷时，含铜的敷料能够增加伤口处胶原的沉积、成熟和分化。Barralet 等[33]将载有 $CuSO_4$ 的多孔生物活性玻璃植入到小鼠体内，显示低剂量的 $CuSO_4$ 能够诱导微血管沿着小孔生长，并且加快伤口周围组织的生长。在骨移植手术中，血运的恢复至关重要。Giavaresi 等[34]将同种异体骨和含 Cu 离子的水凝胶混合后植入到小鼠体内 1 个月，含铜的实验组形成了更多的血管，说明这种含铜材料可以促进血管再生，进而促进成骨，增加了异体骨移植的成功率。综合以上结果，含铜医用材料的确能够达到促进血管生成的目的。那么针对心血管系统，也可以开发出相关的生物材料。

316L 不锈钢是一种心血管支架材料，在临床已获得广泛应用。但是它又是一种生物惰性材料，不会与机体组织主动发生有益的相互作用。近年来，中国科学院金属研究所的杨柯团队开发出了新型的 316L 含铜医用不锈钢(316L-Cu)，其可通过持续和微量释放铜离子来达到提高材料生物活性的目的[35]。研究结果证实，与普通的 316L 不锈钢相比，316L-Cu 不锈钢表面上会黏附更多的内皮细胞，并且细胞之间连接紧密，生长状态良好。同时，316L-Cu 不锈钢能够明显促进内皮细胞的迁移，降低血管动脉平滑肌细胞增殖、迁移以及减缓血液凝固速率[30]。此外，316L-Cu 不锈钢具有优异的生物相容性，是生物安全的[36]。因此，采用这种新型的 316L-Cu 不锈钢制造的心血管支架有望通过对内皮细胞的有益作用来加速支架植入部位的内皮化过程，并抑制血管动脉平滑肌增生和降低血栓形成倾向，从而有效降低支架植入后再狭窄和血栓的发生率。第二代血管支架材料 L605 含铜钴基合金(L605-Cu)也具有相似的性能，如图 3 所示，内皮细胞在含铜浸提液的作用下迁移能力得到了增强[37]。

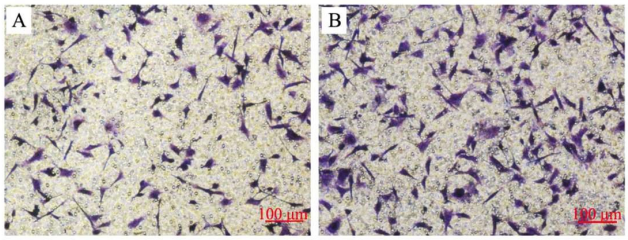

图 3 L605(A)及 L605-Cu(B)的浸提液在 transwell 实验中对细胞迁移的影响

Fig.3 Effects of extracts of L605 (A) and L605-Cu (B) on the transwell migration assay

Liu 等[38]在金属支架表面镀一层含铜的薄膜后，该种支架与裸支架相比，完全内皮化的时间明显要短，并且内皮细胞比平滑肌细胞更容易增殖，证明含铜薄膜可以用作药物洗脱支架的表面改性材料，也证明了铜对支架内再狭窄的抑制作用。

综上所述，人们已经普遍认可铜在促进血管生成方面的有益作用，并且尝试利用适量添加铜来提高现有生物医用材料的生物活性。无论是体外实验还是体内实验，都证明铜能促进血管的生成。铜通过对一系列生长因子的调控作用来影响血管的功能，进而对心血管系统的健康产生重大影响。因此，向现有心血管支架材料中适量添加铜是一种有效促进血管内皮化、降低支架内再狭窄的新途径。

4 结论与展望

作为一种微量金属元素，铜在维护人体心血管系统的健康中发挥着重要的作用。多种心血管疾病，如高血压、冠心病、心律失常等都被证实与铜的缺乏有关。因此，足量铜元素的摄入是十分必要的。从生物学机制上来说，铜之所以能其有如此的重要性，是由于其能影响血管的形成和生理功能。铜参与了血管生成中相关因子的合成和表达，如 VEGF、FGF、HIF-1α 等，又通过对 NO 的作用影响血管舒张。目前多种含铜的生物医用材料都被证明能够通过释放铜离子，加速血管的生成。其中，含铜冠脉支架材料能够促进内皮细胞的增殖和迁移，有望降低支架内再狭窄和血栓的发生率。因此，在未来开发应用于心血管领域的新型含铜医用材料具有很重要的意义。

参 考 文 献(References)

[1] 李万立, 罗海吉. 微量元素铜与人类疾病关系的研究进展 [J]. 微量元素与健康研究, 2008, 25(1): 62-65
Li Wan-li, Luo Hai-ji. Advance on the relationship between copper and human diseases[J]. Studies of Trance Elements and Health, 2008, 25(1): 62-65

[2] Peterson R, Kim S, Karlin K, et al. Comprehensive Inorganic Chemistry Ii (second Edition) [M]. Amsterdam: Elsevier, 2013: 149-177

[3] Klevay LM. Metabolism of Trace Metals in Man[M]. New York: CRC Press, 1989: 129-157

[4] Klevay LM. Metabolism of Trace Metals in Man[M]. New York: CRC Press, 1989: 197-208

[5] 赵健民, 李广元. 铜与心血管疾病(人体研究)[J]. 国外医学(医学地理分册), 2000, 21(1): 35-37
Zhao Jian-min, Li Guang-yuan. The correlative study of copper and cardiovascular disease (human study)[J]. Foreign Medical Sciences (Section of Medgeography), 2000, 21(1): 35-37

[6] Lewington S, Lacey B, Clarke R, et al. The burden of hypertension and associated risk for cardiovascular mortality in China[J]. Jama Internal Medicine, 2016, 176(4): 524-532

[7] 韩素娟. 锌、铜、铁、钙营养状况与高血压病的相关研究[J]. 中国慢性病预防与控制, 1994, 2(4): 162-163
Han Su-juan. The correlative study of zinc, copper, iron, calcium and hypertension [J]. Chinese Journal of Prevention and Control of Chronic Non-Communicable Diseases, 1994, 2(4): 162-163

[8] 毛贻龙, 张晓鹏. 微量元素铜、锌、铅、镉与高血压病的关系[J]. 临床心血管病杂志, 1994, 10(4): 237-238
Mao Yi-long, Zhang Xiao-peng. Study on the relationship of Cu, Zn, Pb, Cd and hypertension [J]. Journal of Clinical Cardiology, 1994, 10 (4): 237-238

[9] 戴蔚荃, 何邦平, 王小燕, 等. 锌铜铁钙镁钾钠含量测定及其高血压合并高血脂症关系的研究 [J]. 微量元素与健康研究, 2007, 24(3): 8-10
Dai Wei-quan, He Bang-ping, Wang Xiao-yan, et al. Study on determination of Zn Cu Fe Ca Mg K Na and relationship between their and hypertension complicated with hyperlipemia [J]. Studies of Trace Elements and Health, 2007, 24(3): 8-10

[10] Ozumi K, Sudhahar V, Kim H, et al. Role of copper transport protein

antioxidant 1 in angiotensin II-induced hypertension: a key regulator of extracellular superoxide dismutase [J]. Hypertension, 2012, 60(2): 476-486

[11] 张海峰. 血清铜缺乏对不明原因心律失常的影响 [J]. 中国急救医学, 2003, 23(2): 62-63
Zhang Hai-feng. The effect of copper deficiency in serum on unexplained arrhythmias [J]. Chinese Journal of Critical Care Medicine, 2003, 23(2): 62-63

[12] 马欣, 李孝光. 铜对抗实验性心律失常的作用[J]. 西安交通大学学报(医学版), 1989, 10(4): 297-299
Ma Xin, Li Xiao-guang. The effects of copper on experiment arrhythmias [J]. Journal of Xi'an Medical University, 1989, 10(4): 297-299

[13] Harris ED. A requirement for copper in angiogenesis [J]. Nutrition Reviews, 2004, 62(2): 60-64

[14] Klevay LM. Cardiovascular disease from copper deficiency - a history[J]. The Journal of Nutrition, 2000, 130(2): 489-489

[15] Hu G. Copper stimulates proliferation of human endothelial cells under culture [J]. Journal of Cellular Biochemistry, 1998, 69 (3): 326-335

[16] 向本旭, 刘婷婷, 孙芳玲, 等. VEGF 相关信号通路在血管新生中的研究进展[J]. 中国比较医学杂志, 2015, 25(12): 81-86
Xiang Ben-xu, Liu Ting-ting, Sun Fang-ling, et al. Advances in research on VEGF-related signaling pathways in angiogenesis [J]. Chinese Journal of Comparative Medicine, 2015, 25(12): 81-86

[17] Rigiracciolo DC, Scarpelli A, Lappano R, et al. Copper activates Hif-1α/ gper / vegf signalling in cancer cells [J]. Oncotarget, 2015, 6 (33): 34158-34177

[18] Rafi A, Ramakrishna D, Sabitha K, et al. Serum copper and vascular endothelial growth factor (vegf-a) in dysfunctional uterine bleeding [J]. American Journal of Biochemistry & Molecular Biology, 2011, 1 (3): 284-290

[19] Rajalingam D, Kumar TKS, Yu C. The C2a domain of synaptotagmin exhibits a high binding affinity for copper:? implications in the formation of the multiprotein Fgf release complex [J]. Biochemistry, 2005, 44(44): 14431-14442

[20] 司瑞丽, 李晓凤. 缺氧诱导因子 1 与肿瘤相关性的研究进展[J]. 医学综述, 2016, 22(7): 1287-1291
Si Rui-li, Li Xiao-feng. Advances in research on relationship between hypoxia inducible factor-1 and tumor[J]. Medical Recapitulate, 2016, 22(7): 1287-1291

[21] 孙晓峰, 所剑, 王琦, 等. HIF-1α 与 VEGF 在动脉粥样硬化闭塞症患者缺血下肢血管及肌组织中的表达及意义[J]. 吉林大学学报(医学版), 2009, 35(2): 337-340
Sun Xiao-feng, Suo Jian, Wang Qi, et al. Expressions of hypoxia inducible factor-1α and vascular endothelial growth factor in vessels and muscle of ischemia lower limbsin patients with arteriosclerosis obliterans and significances [J]. Journal of Jilin University (Medicine Edition), 2009, 35(2): 337-340

[22] Feng W, Ye F, Xue W, et al. Copper regulation of hypoxia-inducible factor-1 activity[J]. Molecular Pharmacology, 2008, 75(1): 174-182

[23] Wu C, Zhou Y, Xu M, et al. Copper-containing mesoporous bioactive glass scaffolds with multifunctional properties of angiogenesis capacity, Osteostimulation and Antibacterial Activity [J]. Biomaterials, 2013, 34(2): 422-433

[24] Ziche M, Morbidelli L. Nitric oxide and angiogenesis [J]. Journal of Neuro-oncology, 2000, 50(1): 139-148

[25] Cuzzocrea S, Persichini T, Dugo L, et al. Copper induces type Ii nitric oxide synthase in vivo [J]. Free Radical Biology and Medicine, 2003, 34(10): 1253-1262

[26] Lee PC, Salyapongse AN, Bragdon GA, et al. Impaired wound healing and angiogenesis in enos-deficient mice[J]. American Journal of Physiology, 1999, 277(4): 1600-1608

[27] Demura Y, Ameshima S, Ishizaki T, et al. The activation of enos by copper ion (cu2) in human pulmonary arterial endothelial cells (hpaec)[J]. Free Radical Biology and Medicine, 1998, 25(3): 314-320

[28] Dale A, Saari JT, Miller FN. A Role for dietary copper in nitric oxide-mediated vasodilation[J]. Microcirculation, 2009, 2(4): 371-376

[29] Lowe HC, Oesterle SN, Khachigian LM. Coronary in-stent restenosis: current status and future strategies [J]. Journal of the American College of Cardiology, 2002, 39(2): 183-193

[30] Ren L, Yang K. Bio-functional design for metal implants, a new concept for development of metallic biomaterials [J]. Journal of Materials Science & Technology, 2013, 29(11): 1005-1010

[31] Li J, Ren L, Zhang S, et al. Cu-bearing steel reduce inflammation after stent implantation [J]. Journal of Materials Science Materials in Medicine, 2015, 26(2): 1-4

[32] Zhao S, Li L, Wang H, et al. Wound dressings composed of copper-doped borate bioactive glass microfibers stimulate angiogenesis and heal full-thickness skin defects in a rodent model[J]. Biomaterials, 2015, 53: 379-391

[33] Barralet J. Angiogenesis in calcium phosphate scaffolds by inorganic copper ion release [J]. Tissue Engineering Part a, 2009, 15 (7): 1601-1609

[34] Giavaresi G, Torricelli P, Fornasari P, et al. Blood vessel formation after soft-tissue implantation of hyaluronan-based hydrogel supplemented with copper ions[J]. Biomaterials, 2005, 26(16): 3001-3008

[35] Ren L, Xu L, Feng J, et al. In vitro study of role of trace amount of Cu release from Cu-bearing stainless steel targeting for reduction of In-stent restenosis [J]. Journal of Materials Science Materials in Medicine, 2012, 23(5): 1235-1245

[36] Jin SJ, Qi X, Zhang B, et al. Evaluation of promoting effect of a novel Cu-bearing metal stent on endothelialization process from in vitro and in vivo studies[J]. Scientific Reports , 2017, 7(1): 17394

[37] Jin SJ, Qi X, Wang T, et al. In Vitro Study of Stimulation Effect on Endothelialization By a Copper Bearing Cobalt Alloy [J]. Journal of Biomedical Materials Research Part a, 2018, 106(2): 561-569

[38] Liu H, Zhang D, Min Z, et al. A degradable inorganic coating on vascular stent to used to accelerate endothelialization in vivo [J]. Journal of Biomaterials & Tissue Engineering, 2014, (9): 725-729