

非对称性二甲基精氨酸及循环内皮祖细胞与冠状动脉病变程度的相关性

何晋, 郑昭芬, 郭莹, 彭建强, 潘宏伟

(湖南省人民医院心内科, 湖南省长沙市 410005)

[关键词] 冠状动脉病变; 非对称性二甲基精氨酸; 内皮祖细胞; Gensini 积分

[摘要] **目的** 探讨冠心病患者非对称性二甲基精氨酸(ADMA)及循环内皮祖细胞(EPC)与冠状动脉病变程度的相关性。**方法** 80 例冠心病患者均经选择性冠状动脉造影证实有明显的冠状动脉狭窄;50 例对照者经选择性冠状动脉造影排除冠状动脉狭窄。根据病变程度分组,测定各组患者血浆 ADMA 水平;采集研究对象外周血进行 EPC 的分离培养;7~10 天后倒置相差显微镜下计数细胞克隆形成单位(CFU)评估循环 EPC 数量。**结果** 冠心病单支及多支病变组血浆 ADMA 水平明显高于对照组($P < 0.05$ 和 $P < 0.01$),且多支病变组较单支病变组 ADMA 水平增高($P < 0.05$);冠状动脉病变 Gensini 积分 ≥ 60 分组、31~59 分组和 ≤ 30 分组血浆 ADMA 水平均明显高于对照组;随着 Gensini 积分及病变支数的增加,血浆 ADMA 水平明显上升($P < 0.05$ 和 $P < 0.01$)。冠心病组中单支及多支病变组循环 EPC 数量明显低于对照组($P < 0.05$ 和 $P < 0.01$);冠状动脉病变 Gensini 积分三个分组中循环 EPC 数量明显低于对照组($P < 0.01$)。随着 Gensini 积分及病变支数的增加,EPC 数量明显下降($P < 0.05$ 和 $P < 0.01$)。冠状动脉病变 Gensini 积分与血浆 ADMA 水平呈正相关($r = 0.365, P = 0.027$),与循环 EPC 数量呈负相关($r = -0.16, P = 0.015$);血浆 ADMA 水平与循环 EPC 数量呈负相关($P < 0.01$)。**结论** 随着冠状动脉病变程度的增加,体内 ADMA 水平逐渐增加,而 EPC 数量逐渐减少,冠心病的发生与 ADMA 的蓄积及 EPC 的减少相关。体内实验进一步证实 ADMA 可能通过抑制 EPC 的功能影响内皮再生。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

The Relationship Between Asymmetric Dimethylarginine as well as Circulating Endothelial Progenitor Cells and the Severity of Coronary Lesions in Patients with Coronary Heart Disease

HE Jin, ZHENG Zhao-Fen, GUO Ying, PENG Jian-Qiang, and PAN Hong-Wei

(Department of Cardiology, People's Hospital of Hunan Province, Changsha, Hunan 410005, China)

[KEY WORDS] Coronary Artery Stenosis; Asymmetric Dimethylarginine; Endothelial Progenitor Cells; Gensini's Scores

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the relationship between the severity of coronary lesions and asymmetric dimethylarginine (ADMA) as well as circulating endothelial progenitor cells (EPC) in patients with coronary heart disease (CHD). **Methods** 130 cases were divided into two groups: CHD group ($n = 80$) and control group ($n = 50$), and CHD patients were divided into three groups according to the result of coronary angiography and the CHD Gensini's scoring system. The levels of plasma ADMA were measured. Total mononuclear cell were isolated from peripheral blood by Ficoll density gradient centrifugation, and were cultured in medium supplemented with 10% fetal bovine serum, vascular endothelial growth factor (VEGF) and basic fibroblast growth factor (bFGF). After 7~10 days cultured, the numbers of colony-forming units (CFU) of EPC were counted by phase-contrast microscope. **Results** The levels of plasma ADMA were significantly higher in single vessel disease group and multitude vessels disease group than those in control

[收稿日期] 2014-05-12

[基金项目] 湖南省科技厅项目(2013SK3193)

[作者简介] 何晋,博士,副主任医师,主要从事心血管疾病介入治疗及干细胞治疗研究,E-mail 为 jinHarry@163.com。通讯作者郑昭芬,博士,主任医师,硕士研究生导师,主要从事心血管疾病介入治疗,E-mail 为 xyxnzzf@126.com。郭莹,主任医师,硕士研究生导师,主要从事心血管疾病的诊断及治疗。

group ($P < 0.05$ and $P < 0.01$), and in Gensini's scores ≥ 60 group, ADMA levels were significantly higher than those in control group ($P < 0.01$). With the increase of Gensini's scores and lesion count, plasma ADMA levels increased obviously ($P < 0.05$ and $P < 0.01$). Meanwhile, the numbers of CFU of circulating EPC were significantly lower in single vessel disease group and multitude vessels disease group than those in control group ($P < 0.01$), and in Gensini's scores ≥ 60 group, Gensini's scores 31 ~ 59 group, Gensini's scores ≤ 30 group, the circulating EPC numbers were significantly lower than that of control group ($P < 0.01$). With the increase of Gensini's scores and lesion count, EPC numbers decreased obviously ($P < 0.05$ and $P < 0.01$). The Gensini's score of coronary lesion and plasma ADMA was positively correlated ($r = 0.365$, $P = 0.027$), and negatively correlated with the numbers of circulating EPC ($r = -0.16$, $P = 0.015$). There was a strong negative correlation between the levels of plasma ADMA and the numbers of CFU of circulating EPC ($P < 0.01$).

Conclusions Corresponding with the degree of coronary atherosclerosis severer, the plasma CFU levels were higher in CHD group than those of control group, the numbers of circulating EPC of CHD patients were lower than those of healthy person. ADMA accumulation may contribute to EPC depletion, with consequent impairment of EPC-mediated endothelial repair, which can promote atherogenesis. ADMA was negatively correlated with the number of CFU of circulating EPC. In vivo ADMA can promote endothelial dysfunction by means of depressant EPC proliferation.

近年来报道内源性一氧化氮合酶抑制剂非对称性二甲基精氨酸(asymmetric dimethylarginine, ADMA)通过抑制一氧化氮(nitric oxide, NO)的产生,损伤血管内皮细胞,加速动脉粥样硬化的进程^[1]。ADMA作为一个可能的冠状动脉粥样硬化性心脏病预测因子已被越来越多的临床实验所证实^[2,3]。同时,近临床实验发现动脉粥样硬化的危险因素与循环内皮祖细胞(endothelial progenitor cells, EPC)数目的减少相关^[4],进一步研究发现对于动脉粥样硬化危险因素所导致的内皮损伤,EPC能发挥其血管修复功能^[5]。然而,冠心病患者中循环EPC及ADMA与患者冠状动脉病变严重程度的关系尚不清楚,本研究通过测定冠心病患者ADMA水平及循环EPC数量,探讨与冠状动脉病变严重程度的相关性及其两者之间的关系。

1 对象与方法

1.1 研究对象

我院心内科收治的行选择性冠状动脉造影术患者,经过筛选,共130例纳入本研究,男性85例,女性45例。(1)入选标准:①冠心病组依照冠状动脉造影证实冠状动脉左前降支(LAD)、左回旋支(LCX)、右冠状动脉(RCA)中任何一支狭窄 $\geq 50\%$ 。②对照组为经选择性冠状动脉造影证实冠状动脉正常。(2)排除标准:①术前服用他汀类药物、血管紧张素转化酶抑制剂、阿司匹林、抗氧化剂等其他可能影响循环EPC和血浆ADMA水平的药物2周以上;②急性心肌梗死发生^[6];③肿瘤;④有心功能不全($EF < 45\%$)等其它心脏疾患;⑤感染性疾病;⑥肝肾功能不全;⑦严重外周血管疾病;⑧血小

板减少症,贫血;⑨既往曾接受过冠状动脉介入治疗或冠状动脉旁路手术治疗;⑩合并冠状动脉心肌桥或先天性心脏病;⑪合并瓣膜性心脏病。

1.2 资料收集

详细采集患者的临床资料,包括年龄、性别、高血压史、糖尿病史、吸烟史、高血脂史、相关用药史、心绞痛病程等,并行肝肾功能、血脂、血糖、心肌酶、肌钙蛋白、心脏超声等检查。

1.3 冠状动脉造影及影像采集

采用常规桡动脉穿刺方法进行选择性冠状动脉造影检查。冠状动脉造影在GE(Innova-3100)X光机上进行,影像采集3~5个以上心动周期;造影过程中出现或怀疑冠状动脉痉挛者,冠状动脉内注射硝酸甘油0.2~0.4 mg。冠状动脉狭窄程度以造影导管或指引导管为参照,应用QCA系统软件,采用冠状动脉直径减少的百分比定量评价。

1.4 冠状动脉狭窄病变评价

根据血管病变支数和采用Gensini积分法^[7]来评价冠状动脉病变程度。根据冠状动脉受累支数分单支病变和多支病变,单支病变为一只血管受累,多支病变为2支或2支以上血管受累,左主干病变视为多支病变。根据Gensini积分法对冠状动脉病变程度进行定量评价:狭窄 $\leq 25\%$ 为1分,25%~49%为2分,50%~74%为4分,75%~89%为8分,90%~99%为16分,100%为32分。不同节段冠状动脉评分系数按Gensini标准,左主干病变 $\times 5$,LAD为近段 $\times 2.5$ 、中段 $\times 1.5$ 、远段 $\times 1$,对角支为D1 $\times 1$ 、D2 $\times 0.5$,LCX为近段 $\times 2.5$ 、远端和后降支均 $\times 1$ 、后侧支 $\times 0.5$,RCA病变近、中、远和后降支均 $\times 1$ 。每例患者冠状动脉病变程度的最终积分为各分支积分之和。

1.5 实验分组

根据冠状动脉造影结果及 Gensini 积分法两个方面对试验进行分组:(1)根据冠状动脉病变支数分单支病变组和多支病变组,冠状动脉造影阴性为对照组;(2)以 Gensini 积分结果分为:Gensini 积分 ≤ 30 分组、31~59 分组和 ≥ 60 分组。

1.6 循环 EPC 细胞-集落形成单位的检测

采取入选对象抗凝外周血 40 mL, Ficoll-Paque 分层法收集单个核细胞,用含 10% 胎牛血清的 RPMI-1640 培养基按照 $(2 \sim 3) \times 10^9/L$ 密度重悬单个核细胞于纤维连接蛋白(2 mg/L Chemicon 公司)包被的 6 孔板,每孔加入含 10% 胎牛血清、VEGF 10 $\mu g/L$ (R&D 公司)、bFGF 2 $\mu g/L$ (Peprotech 公司)的 RPMI-1640 培养基 2 mL,于饱和湿度 5% CO_2 、37 $^{\circ}C$ 孵育箱中培养;第 4 天和第 7 天更换培养基及重新加入 VEGF 10 $\mu g/L$ 、bFGF 2 $\mu g/L$ 。参照文献[8]细胞培养到第 7~10 天,贴壁的细胞形成一个一个的克隆,称为集落形成单位(colony forming units, CFU),在高倍镜下分别计算每个孔的 CFU 数量,随机计数 5 个视野。

1.7 EPC 的形态及初步鉴定

EPC 培养 7 天后,形成一个一个细胞集落,集落中心为圆形细胞,周围呈放射状分布的梭形细胞(图 1)。在培养的细胞中加入浓度为 2.4 mg/L Dil 标记的乙酰化低密度脂蛋白(Molecular probes 公司),置于 5% CO_2 、37 $^{\circ}C$ 孵育箱中孵育 12 h,然后用 2% 多聚甲醛固定细胞 30 min,平衡盐液(D-Hanks)洗涤 2 次后,加入 FITC 标记荆豆凝集素 I(Sigma 公司),37 $^{\circ}C$ 孵育 1 h,在荧光显微镜下观察。Dil-ac-LDL 摄取后细胞呈红色,FITC-UEA-I 染色后细胞呈绿色,双染色的细胞为正在分化的 EPC,呈黄色,98% 以上的细胞为双染色阳性细胞(图 2)。

1.8 血浆 ADMA 水平检测

采用高效液相色谱(HPLC)法^[9]检测血浆中 ADMA 水平。取分离后的血浆 100 μL ,加入 5-磺基水杨酸沉淀蛋白,离心 10 min 后取上清液,用 HPLC 检测血浆中 ADMA 水平(HPLC 系统:LC-10Advp;色谱柱:Nova-Pak C18)。取 10 μL 上清液或标准品加入 100 μL 衍生试剂(邻苯二甲醛与硼酸缓冲液及 β -巯基乙醇的混合物)混匀,室温下反应 3 min 后进样,然后用线性梯度洗脱的方式将样品从色谱柱中洗脱[流动相 A 为 0.05 乙酸钠(pH 6.8):甲醇:四氢呋喃 = 82:17:1(V/V/V),流速为 1 mL/min],经预柱处理后,用 RF-10Ax1 型荧光检测器对其及内标 ADMA 检测(激

发波长:338 nm;吸收波长:425 nm)。

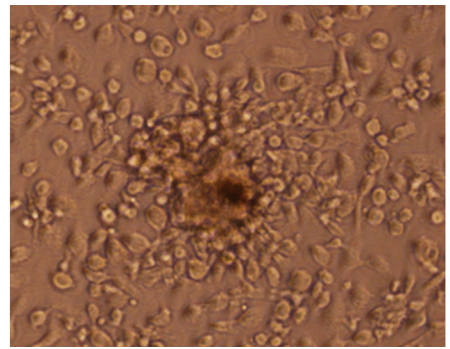


图 1. 外周血 EPC 细胞形态(200 \times)

Figure 1. Morphology changes of cultured EPC(200 \times)

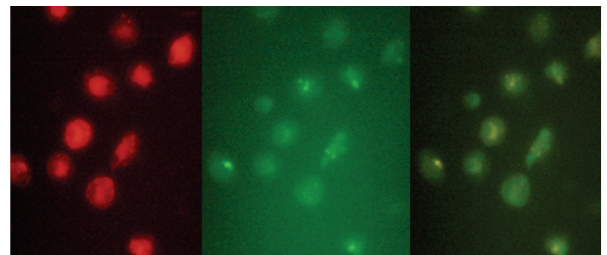


图 2. 外周血 EPC 的鉴定(200 \times)

Figure 2. Characterization of EPC(200 \times)

1.9 统计学处理

采用 SPSS13.0 统计软件进行分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用单因素方差分析,计数资料的比较采用 χ^2 检验,相关性分析采用双变量相关分析, $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料分析

对照组、单支病变组、多支病变组患者年龄、性别、高血压史、糖尿病史、吸烟史和高脂血症均无明显差异(表 1)。

2.2 冠状动脉病变支数与 ADMA 及 EPC 的关系

EPC 冠状动脉单支及多支病变组 ADMA 水平较对照组显著升高,差异有统计学意义($P < 0.05$ 和 $P < 0.01$);多支病变组 ADMA 水平较单支病变组增高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。冠状动脉单支及多支病变组 EPC 数量显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$ 和 $P < 0.01$);多支病变组 EPC 数量较单支病变组减少,差异有统计学意义($P < 0.05$,表 2),随着冠状动脉病变支数的增加,循环 EPC 数量呈逐渐降低趋势。单支病变组和多支病

变组中血浆 ADMA 水平与 EPC 数量呈负相关($r = -0.416, P < 0.01$; 图 3)。

表 1. 各组一般资料比较

Table 1. Comparison of the general information in three groups

一般资料	对照组($n=50$)	单支病变组($n=43$)	多支病变组($n=37$)	F 值/ χ^2 值	P
年龄(岁)	61.5 ± 10.0	63.1 ± 10.8	64.2 ± 12.0	1.54	0.26
男性(例)	20(66.7%)	15(65.2%)	19(70.4%)	0.166	0.92
高血压(例)	16(53.3%)	12(52.2%)	8(29.7%)	3.89	0.14
糖尿病(例)	8(26.7%)	10(43.5%)	12(44.4%)	2.41	0.30
吸烟(例)	11(36.7%)	9(39.2%)	12(44.4%)	0.37	0.83
高血脂(例)	13(43.0%)	11(48.0%)	13(48.0%)	0.17	0.92

表 2. 不同病变支数组 ADMA 水平及 EPC 数量比较

Table 2. Quantitative comparison of ADMA level and EPC number in different lesion groups

分 组	n	ADMA 水平($\mu\text{mol/L}$)	CFU(个)
对照组	50	0.46 ± 0.15	18.60 ± 1.35
单支病变组	43	0.55 ± 0.12 ^a	14.70 ± 1.50 ^a
多支病变组	37	0.61 ± 0.20 ^{bc}	9.50 ± 2.43 ^{bc}

a 为 $P < 0.05$, b 为 $P < 0.01$, 与对照组比较; c 为 $P < 0.05$, 与单支病变组比较。

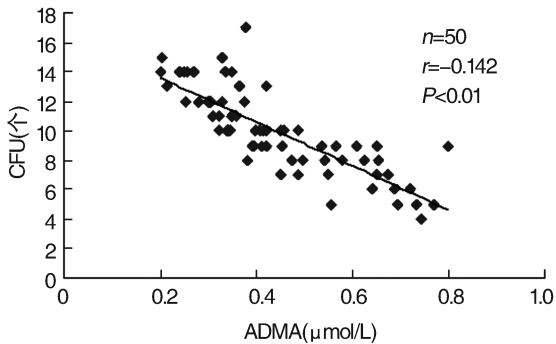


图 3. 冠状动脉病变患者体内 ADMA 水平对 EPC 的 CFU 的影响

Figure 3. The effect of ADMA level on CFU of EPC in patients with CAD

2.3 冠状动脉病变 Gensini 积分与 ADMA 及 EPC 的关系

对照组、Gensini 积分 ≤ 30 分组、31 ~ 59 分组及 ≥ 60 分组患者年龄、性别、高血压史、糖尿病史、吸烟史和高脂血症等一般资料比较无明显差异。

冠状动脉病变各 Gensini 积分组中 ADMA 水平均高于对照组($P < 0.05$ 和 $P < 0.01$), 而 EPC 数量均低于对照组($P < 0.05$ 和 $P < 0.01$)。其中 Gensini 积分 31 ~ 59 分组和 ≥ 60 分组 ADMA 水平高于 ≤ 30 分组, 差异有统计学意义($P < 0.05$ 和 $P < 0.01$); 而 EPC 数量在 31 ~ 59 分组和 ≥ 60 分组较 \leq

30 分组减少, 差异有统计学意义($P < 0.05$ 和 $P < 0.01$)。随着病变积分的增加 ADMA 水平逐渐升高, 相反 EPC 数量逐渐下降(表 3)。Gensini 积分与 ADMA 水平呈正相关($r = 0.365, P = 0.027$), 与 EPC 呈负相关($r = -0.16, P = 0.015$), 不同冠状动脉 Gensini 积分组中血浆 ADMA 水平与 EPC 数量呈负相关($r = -0.208, P = 0.004$)。

表 3. 不同 Gensini 积分组 ADMA 水平及 EPC 数量比较

Table 3. Quantitative comparison of ADMA level and EPC number in different Gensini scores groups

分 组	n	ADMA 水平($\mu\text{mol/L}$)	CFU(个)
对照组	50	0.46 ± 0.15	18.60 ± 1.35
≤ 30 分组	26	0.58 ± 0.09 ^a	14.70 ± 1.50 ^a
31 ~ 59 分组	30	0.63 ± 0.13 ^{bc}	9.50 ± 2.43 ^{bc}
≥ 60 分组	24	0.68 ± 0.24 ^{bd}	5.80 ± 2.50 ^{bd}

a 为 $P < 0.05$, b 为 $P < 0.01$, 与对照组比较; c 为 $P < 0.05$, d 为 $P < 0.01$, 与 ≤ 30 分组比较。

3 讨论

内皮功能障碍是动脉粥样硬化的始动环节, 血管内皮功能不全以内皮依赖性血管舒张反应的降低或消失为主要表现, 后者可能与血管内皮细胞一氧化氮(NO)的生物利用度降低、NO 合成减少及体内 ADMA 蓄积有关^[10]。

ADMA 是一个独立的冠心病危险因素^[11]。ADMA 水平能预测冠心病个体的全因死亡率和心血管死亡率, 独立于已公认的和新认识的心血管危险因素^[12]。最近的一项前瞻性研究显示 ADMA 能预测经皮冠状动脉介入术后的预后^[13]。对 153 例稳定型心绞痛做择期经皮冠状动脉介入术, 患者术后平均随访 16 个月, 发生重大心血管事件的危险随着 ADMA 的增高而增高, 且独立于其他可能的危险因素。本组资料发现冠状动脉造影阳性组血浆 ADMA 水平显著高

于对照组,提示冠状动脉发生动脉粥样硬化患者体内可能存在 ADMA 积聚。Gensini 积分系统广泛用于评估冠状动脉粥样硬化的病变程度。本组资料显示,随着 Gensini 积分的增加,冠状动脉粥样硬化病变程度逐渐加重,血浆 ADMA 水平明显升高。

目前大量研究表明外周血 EPC 与冠状动脉病变的严重程度密切相关,有研究^[14,15]显示多支病变者 EPC 数量较单支病变者有降低趋势,EPC 数量随着冠状动脉造影 Gensini 积分的增加而呈下降趋势,提示冠状动脉病变患者外周血 EPC 的数量与冠状动脉病变的范围和狭窄程度负相关。本研究同样发现相同的趋势,即冠状动脉造影阳性者循环 EPC 数量较冠状动脉造影阴性者显著降低,且多支病变者较单支病变者有降低趋势,EPC 数量随着冠状动脉造影 Gensini 积分值的增加而呈下降趋势。

Fleissner 等^[16]通过 EPC 的迁移能力来检测它的功能,并且在利用 ADMA 诱导 EPC 功能失调的过程中发现,ADMA 调节 EPC 功能失调中至少有一部分是通过 NO 生物利用率的降低来实现的,ADMA 诱导 EPC 迁移是一种剂量依赖型的方式,在 miRNA 翻译分析完成之前和 24 h 后 ADMA 水平增加。我们之前的研究发现,ADMA 能呈量效性和时效性减少 EPC 的数目和抑制它的增殖能力,从而促进内皮功能不全的发展^[17]。另有研究发现,ADMA 可显著抑制外周血 EPC 的增殖、黏附能力和产生 NO 的能力,ADMA 可呈水平依赖性诱导晚期 EPC 凋亡,此作用可能是通过激活内源性凋亡途径 Caspase-3 信号转导通路实现的^[18,19]。本研究显示随着冠状动脉病变程度的增加循环 EPC 的数量呈逐渐降低趋势,而体内 ADMA 水平呈上升趋势,提示冠状动脉病变的发生及严重程度可能与循环 EPC 数量减少及 ADMA 水平的增加有关。相关性分析显示 ADMA 水平与循环 EPC 数量呈负相关,本研究进一步证实在体内 ADMA 可能通过抑制 EPC 的功能影响内皮再生化。

[参考文献]

[1] Cooke JP. Does ADMA cause endothelial dysfunction[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000, 20(9): 2 032-037.

[2] Böger RH. The emerging role of ADMA as a novel cardiovascular risk factor[J]. *Cardiovasc Res*, 2003, 59: 824-833.

[3] Wolf C, Lorenzen JM, Stein S, et al. Urinary asymmetric dimethylarginine (ADMA) is a predictor of mortality risk in patients with coronary artery disease [J]. *Int J Cardiol*, 2012, 156 (3): 289-294.

[4] Donahue M, Quintavalle C, Chiariello GA, et al. Endothelial pro-

genitor cells in coronary artery disease[J]. *Biol Chem*, 2013, 394 (10): 1 241-252.

- [5] Schmidt-Lucke C, Rössig L, Fichtlscherer S, et al. Reduced number of circulating endothelial progenitor cells predicts future cardiovascular events[J]. *Circulation*, 2005, 111: 2 981-987.
- [6] 李咏雪, 陆晓, 励建安. 循环内皮祖细胞与冠心病关系的 Meta 分析[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2012, 20(7): 655-660.
- [7] Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease[J]. *Am J Cardiol*, 1983, 51(3): 606-609.
- [8] Thum T, Tsikas D, Stein S, et al. Suppression of endothelial progenitor cells in human coronary artery disease by the endogenous nitric oxide synthase inhibitor asymmetric dimethylarginine [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 46(9): 1 693-701.
- [9] Chen BM, Xia LW, Zhao RQ. Determination of N(G), N(G)-dimethylarginine in human plasma by high-performance liquid chromatography[J]. *J Chromatography B Biomed Sci*, 1997, 692: 467-471.
- [10] Endemann DH, Schiffrin EL. Endothelial dysfunction[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2004, 15(18): 1 083-983.
- [11] Hsu CP, Lin SJ, Chung MY, et al. Asymmetric dimethylarginine predicts clinical outcomes in ischemic chronic heart failure [J]. *Atherosclerosis*, 2012, 225(2): 504-510.
- [12] Meinitzer A, Seelhorst U, Wellnitz B, et al. Asymmetrical dimethylarginine independently predicts total and cardiovascular mortality in individuals with angiographic coronary artery disease (the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health study)[J]. *Clin Chem*, 2007, 53(2): 273-283.
- [13] Lu TM, Ding YA, Lin SJ, et al. Plasma levels of asymmetrical dimethylarginine and adverse cardiovascular events after percutaneous coronary intervention [J]. *Eur Heart J*, 2003, 24 (21): 1 912-919.
- [14] 方叶青, 张松荣, 方红城, 等. 冠心病患者内皮祖细胞变化与冠状动脉病变的相关性[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2012, 20 (9): 814-818.
- [15] 钱德慧, 黄岚, 赵晓辉, 等. 冠心病患者胰岛素水平与内皮祖细胞及冠状动脉病变的相关性[J]. *中华心血管病杂志*, 2008, 36(8): 714-717.
- [16] Fleissner F, Jazbutyte V, Fiedler J, et al. Short communication: asymmetric dimethylarginine impairs angiogenic progenitor cell function in patients with coronary artery disease through a microRNA-21-dependent mechanism [J]. *Circ Res*, 2010, 107 (1): 138-143.
- [17] 何晋, 谢秀梅, 方叶青. L-精氨酸抑制非对称性二甲基精氨酸对 EPC 的增殖作用[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2007, 15(10): 751-754.
- [18] 余华, 张怀勤, 肖方毅, 等. 非对称性二甲基精氨酸对体外培养 EPC 数量和功能的影响[J]. *临床心血管病杂志*, 2007, 23 (6): 454-456.
- [19] 贾红梅, 张怀勤, 夏雪, 等. 非对称性二甲基精氨酸通过 Caspase-3 信号转导通路诱导晚期 EPC 凋亡[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2010, 18(6): 449-452.

(此文编辑 许雪梅)