

胰岛素与血小板 L- 精氨酸/ 一氧化氮系统

毛源杰 齐永芬

(北京大学第一医院心血管病研究所 北京 100034)

摘要: 胰岛素抵抗在 2 型糖尿病和代谢综合征中占有核心地位。大多数研究认为胰岛素有直接抑制血小板活化的作用, 且主要是通过 L- 精氨酸/ 一氧化氮系统增加血小板内 cGMP 水平来抑制血小板聚集的。目前已经发现血小板也会发生胰岛素抵抗。而且血小板发生胰岛素抵抗可能存在多个环节。本文主要探讨胰岛素和血小板 L- Arg/NO 系统间的关系及胰岛素抵抗时血小板 L- Arg/NO 系统的改变。

关键词: 血小板; 胰岛素; L- 精氨酸/ 一氧化氮系统; 胰岛素抵抗

Insulin and L- Arginine / NO Pathway in Platelets

MAO Yuan-jie, QI Yong-fen

(Institute of Cardiovascular Research, the first Affiliated Hospital of Peking University, Beijing 100034, China)

ABSTRACT: Insulin resistance is crucial in the pathology of type 2 diabetes mellitus and metabolism syndrome. The insulin-induced platelet anti-aggregating effect is attributed to a nitric oxide (NO)-mediated increase of cyclic guanosine monophosphate (cGMP). But this effect will be impaired in diabetes mellitus patients and insulin resistance will present to platelets. Our aim is to review how insulin affect L- Arginine/nitric oxide pathway in Platelets and the changes of L- Arginine/nitric oxide pathway in Platelets when platelets resist to insulin.

Key words: platelet; insulin; L- Arginine/nitric oxide pathway; insulin resistance

胰岛素是胰岛 β 细胞分泌的一种重要激素, 具有复杂而多样的生物功能, 多年来一直是蛋白质结构与功能研究的活跃领域。胰岛素抵抗 (Insulin Resistance, IR) 是指组织细胞对生理浓度的胰岛素的生物反应性不敏感或无反应。其本质是单位胰岛素的生物效应的降低。研究发现在 2 型糖尿病和代谢综合征发病机制中占有核心地位的是胰岛素抵抗^[1]。Haffner SM, 等发现 2 型糖尿病人中 92% 以上都存在胰岛素抵抗。还有很多研究发现胰岛素有体内和体外直接抑制血小板活化的作用, 而且胰岛素抵抗时血小板也会发生对生理浓度胰岛素的生物反应性不敏感或无反应。

L- 精氨酸/ 一氧化氮 (L- arginine/nitric oxide, L- Arg/NO) 系统是细胞内信号传导非常重要的物质。1987 年, Palmer 和 Moncada 等分别证实血管内皮细胞衍生舒张因子与一氧化氮 (NO) 具有相同的属性, 进而证明这种血管内皮细胞衍生舒张因子就是 NO。NO 具有双重作用, 一方面, 它是细胞间信息传递的重要调节因子, 通过激活鸟苷酸环化酶 (sGC), 升高细胞内环磷酸鸟苷 (cGMP) 水平, 发挥舒张血管、抑制血小板黏附、聚集等生物学效应; 另一方面, 过量的 NO 诱导细胞毒效应。血管及循环中许多细胞成分, 如内皮细胞、血管平滑肌细胞、巨噬细胞、红细胞及血小板均有 L- Arg/NO 系统。血小板 L- Arg/NO 系统一方面可以通过产生环核苷酸抑制血小板活化, 一方面 NO 也可以通过细胞膜, 在舒张血管及维持血管内皮功能上发挥重要的作用。近年来对 L- Arg/NO 系统的研究显示了它们在维持血小板正常功能的重要作用^[2]。

最近研究发现在其它细胞上, 胰岛素的生理作用、胰岛素抵抗和 L- Arg/NO 系统间有相当密切的关系。Bergandi L 等发现在血管内皮细胞, 胰岛素刺激葡萄糖转运是通过 L- Arg/NO 系统介导的^[3]。Kashyap SR 等发现 2 型糖尿病患者骨骼肌细胞基线和胰岛素刺激后的一氧化氮合酶 (nitric oxide synthase, NOS) 活性均减低, 并且和胰岛素敏感程度相关^[4]。Carvalho-Filho MA 等发现诱导型一氧化氮合酶 (induced nitric oxide synthase, NOS) 产生过多可引起胰岛素信号传导途径多种蛋白的 S- 亚硝基化, 减弱其激酶活性, 导致胰岛素抵抗^[5]。那么血小板发生胰岛素抵抗也应该与 L- Arg/NO 系统有关。本综述主要是探讨胰岛素和血小板 L- Arg/NO 系统间的关系及胰岛素抵抗时血小板 L- Arg/NO 系统的改变。

1 血小板 L- Arg/NO 系统的作用

血小板 L- Arg/NO 系统包括细胞外 L- Arg 通过 L- Arg 跨膜运载体转运入细胞, 在氧分子和血小板内 NOS 作用下, 生成 L- 瓜氨酸和 NO, 后者活化鸟苷酸环化酶使 cGMP 水平升高, 抑制血小板的粘附与聚集。在 NO 合成过程中, NOS 的活性及 L- Arg 跨膜转运是合成 NO 的重要限速步骤。

血小板 L- Arg/NO 系统在维持血小板的功能上发挥主要作用。Schafer A 等给健康人静脉注射 NOS 抑制剂 L- NMMA (NG-mono-methyl-L- arginine) 后出现血压增高和血小板内相应蛋白磷酸化程度减低, 血小板活性增加, 出现血小板与胶原粘附增强和膜表面 P 选择素, GP 53 和 CD40 表达增强。

通讯作者: 毛源杰, (1978-), 男, 博士研究生, 北京大学第一医院心内科, 100034, 北京

E-mail: yuanjiemao@gmail.com, (010- 57536220)

(收稿日期: 2006- 03- 10 接受日期: 2006- 04- 02)

舌下含服硝酸甘油后上述指标可以恢复正常。这表明抑制 NO 合成可在体内导致血小板活化,给予外源性的 NO 供体可逆转血小板活化^[6]。Leoncini G 等用胶原诱导血小板聚集发现出现 NOS 活性下降并导致 NO 合成减少,引起血小板凝集^[7]。Chiang TM 等发现胶原诱导血小板活化是因为增加了内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)中的丝氨酸/苏氨酸磷酸化,导致 eNOS 活性下降,NO 合成减少^[8]。Battinelli E 等发现 NO 还可诱导巨核细胞凋亡,促进血小板生成^[9]。

2 糖尿病时血小板 L- Arg/NO 系统的改变

2.1 L- Arg 转运

Signorello MG 等对 2 型糖尿病患者和正常人进行比较发现,糖尿病患者血小板 L- Arg 转运 K(m) 值没有差异,而 V(max) 明显下降,并且与细胞内的 Ca^{2+} 浓度成反比。这提示 L- Arg 跨膜转运载体的数量没有改变,而活性明显下降^[10]。

2.2 NOS

糖尿病时一方面可出现 eNOS 的减少,另一方面可出现诱导型一氧化氮合酶(induced nitric oxide synthase, iNOS) 的增加,导致过量 NO 诱导细胞毒效应。Martina V 等和 Rabini RA 等分别比较了胰岛素依赖型糖尿病(Insulin dependent diabetes mellitus, IDDM) 患者,非胰岛素依赖型糖尿病(non- Insulin dependent diabetes mellitus, NIDDM) 患者和正常对照者的 eNOS 水平,发现 IDDM 患者, NIDDM 患者的 eNOS 活性明显下降。另外一方面, Tannous M 等发现经荧光探测 1 型糖尿病患者血小板内过氧化物的产生是正常人的 5 倍,同时产生的 NOS 在 1 型糖尿病患者是正常人的 7 倍,2 型糖尿病患者是正常人的 3 倍。Western blot 检测发现发现 1 型糖尿病和 2 型糖尿病患者血小板内存在 iNOS, 而正常人不存在。

2.3 cGMP

糖尿病时可出现 cGMP 水平的下降。Amado JA 等发现 IDDM 患者血小板内的 cGMP 水平下降。Michimata T 等也发现 NIDDM 男性患者血小板内可溶性鸟苷酸环化酶的活性下降,推测可能是由于 NO 产生减少所致。Anfossi G 等对 16 例肥胖患者和 15 例正常者的血小板进行 ADP 诱导,同时分别加入前列环素类似物 Iloprost 和 NO 供体硝普钠(sodium nitroprusside, SNP), cAMP 类似物 8- bromo- cAMP 和 cGMP 类似物 8- bromo- cGMP, 肥胖患者的 Iloprost 和 SNP 的 IC50 (抑制半数血小板聚集所需的最小浓度) 明显增高,并与表示胰岛素敏感性的参数 HOMA IR 相关,同样肥胖患者 8- Br- cAMP 和 8- Br- cGMP 的抗凝作用减弱, Iloprost 和 SNP 增高 cGMP 和 cAMP 的作用也减弱。所以血小板对 NO 抗凝作用的减弱可认为是生成环核苷酸的作用减少^[11]。Anfossi G 等对 20 例肥胖患者和 20 例正常者的血小板分别加入 NO 供体硝酸甘油和 SNP, 抗氧化剂 NAC(N- acetyl- L- cysteine), SOD (superoxide dismutase) 和 amifostine, 发现肥胖患者 NO 供体升高 cGMP 的作用减弱, 抗氧化剂不能逆转这种情况。提示氧化应激不能完全解释肥胖的血小板功能紊乱, 环核苷酸的作用下降才是主要原因^[12]。

3 胰岛素对血小板的作用

目前有很多研究发现胰岛素在体内和体外均有抑制血小板活化的作用。Trovati M 等发现胰岛素在体外生理浓度(40 μU/ml) 下可减少血小板对各种诱导剂的敏感性, 而且呈浓度依赖性(40, 80, 120, 和 160 μU/ml) 和时间依赖性(从 5 分钟到 30 分钟)。由于这种作用是出现在各种诱导剂作用时, 所以他认为这是胰岛素作用于血小板的一个共同环节所致。Hiramatsu K 等在体内实验也证实, 通过胰岛素钳夹技术输入胰岛素造成高胰岛素血症在生理浓度下(240 pmol/l) 和超生理浓度下(960 pmol/l) 均能显著降低血小板聚集率。Rosenblum WI 等发现胰岛素还可减少损伤血管对血小板的聚集。除可抑制血小板聚集外, Winocour PD 等还发现胰岛素可抑制血小板释放反应, 胰岛素可使糖尿病小鼠的 ADP 和胶原诱导的释放反应恢复, 但对凝血酶诱导的释放没有作用。目前大多数研究认为胰岛素有直接抑制血小板活化的作用, 且主要是通过 NO 增加血小板内 cGMP 和 cAMP 水平来抑制血小板聚集的^[13]。

4 胰岛素对血小板 L- Arg/NO 系统的作用

Sinha AK 等在体外和体内实验证明胰岛素作用 30 分钟后血小板内 NO 可增加 9 倍。Ouvina SM 等观察到高血压患者, 高血压合并糖尿病患者血清胰岛素水平与 NO 水平相关^[14]。Bergandi L 等发现在血管内皮细胞, 胰岛素刺激葡萄糖转运是通过 L- Arg/NO 系统介导的^[3]。Giugliano D 等还发现 L- Arg 能通过胰岛素减低血小板聚集, 阻断胰岛素作用受体后这种效应减弱甚至消失。所以胰岛素对于血小板 L- Arg 生成 NO 的作用也许是非常必要的, 同时胰岛素也通过 L- Arg/NO 系统来产生细胞内效应。NO 可增加血小板内 cGMP 和 cAMP 水平, 升高的 NO, cGMP 和 cAMP 可抑制血小板内 Ca^{2+} 的增加从而抑制血小板聚集^[15, 16]。此外胰岛素作用后使血小板释放 ATP 和腺苷, 还可引起血管舒张^[17]。

4.1 L- Arg 转运

在体内和体外实验均发现血管内皮细胞和其它细胞的 L- Arg 转运依赖于血清胰岛素水平^[18- 20]。Gonzalez M 等认为主要的原因是胰岛素通过激活蛋白激酶 AMPK(adenosine monophosphate- activated protein kinase) 使 L- Arg 转运体表达增多^[21]。

4.2 NOS

胰岛素可使 eNOS 表达和活性增加。在血管内皮细胞胰岛素主要是通过激活蛋白激酶 Akt (protein kinase B), 形成 HSP90- Akt- eNOS 复合体, 酪氨酸磷酸化 eNOS 的 Ser(1177) 促进 NO 生成, 但不引起 cGMP 增高^[22, 23]。Fleming I 等研究认为胰岛素不仅是通过激活蛋白激酶 Akt, 同时也激活蛋白激酶 PI3K(phosphatidylinositol- 3' - kinase) 和 AMPK, 酪氨酸磷酸化 eNOS 促进 NO 生成而升高 cGMP 水平^[15]。Fisslthaler B 等认为胰岛素通过蛋白激酶 Akt 使 eNOS 表达增多, 也是促进 NO 生成原因之一^[24]。而血小板内也存在 NOS, 所以胰岛素也可能通过激活蛋白激酶 Akt 或蛋白激酶 PI3K 和 AMPK, 酪氨酸磷

酸化NOS或使NOS表达增多,促进NO生成。

4.3 cGMP

最后胰岛素可升高细胞内cGMP水平来发挥作用。Anfossi G等发现胰岛素的抗血小板聚集作用是通过NO增加细胞内cGMP水平来完成的,NO可通过激活鸟苷酸环化酶来增加血小板内cGMP生成。增加的细胞内cGMP水平可减弱cAMP磷酸二酯酶的作用,从而使cAMP降解减少,血小板内cAMP的水平也同时增加。但胰岛素也可能不通过NO直接增加cGMP生成。研究发现胰岛素可引起剂量依赖性的cGMP增高,而这种作用可被酪氨酸激酶抑制剂三羟异黄酮和鸟苷酸环化酶抑制剂亚甲兰所抑制,但不能被磷酸二酯酶抑制剂IB-MX(3-isobutyl-1-methyl-xanthine)和NOS抑制剂L-NMMA所抑制^[25]。cGMP和cAMP目前认为是血小板内主要的抗凝物质。

5 血小板发生胰岛素抵抗

代谢综合征和糖尿病的患者存在胰岛素抵抗,在他们的病程早期通常都发现有高胰岛素血症,这应该出现胰岛素介导的抑制血小板聚集的抗血栓和抗动脉粥样硬化形成作用。但是胰岛素抵抗的患者中血小板对胰岛素的这种抗血栓作用的敏感性明显下降。例如有研究发现胰岛素本可使血小板对PGI₂敏感,血管内皮产生PGI₂和NO增多,而在糖尿病时胰岛素的这两种作用减弱,从可形成微血管和大血管病变的环境^[26]。胰岛素的抗血小板聚集作用在存在胰岛素抵抗的高血压患者中也减弱^[27]。所以认为血小板也发生了胰岛素抵抗。

血小板发生胰岛素抵抗可能存在多个环节。Anfossi G等发现胰岛素的抗血小板聚集作用是通过NO增加细胞内cGMP水平来完成的,但在存在胰岛素抵抗的肥胖患者和肥胖的糖尿病患者,胰岛素这种促进NO生成的作用减弱。在对11例瘦的NIDDM患者,9例肥胖患者,8例肥胖的NIDDM患者和18例正常者的富血小板血浆进行3分钟的胰岛素孵浴(浓度0, 240, 480, 960, 1,920 pmol/l)和3分钟的硝酸甘油孵浴(浓度0, 20, 40, and 100 μmol/l)后发现胰岛素的抗凝作用在存在胰岛素抵抗的肥胖患者和肥胖的NIDDM患者均减弱,但在瘦的NIDDM仍保留,这表明血小板也存在胰岛素抵抗。同时硝酸甘油IC₅₀在胰岛素抵抗者中更高,并且和代表胰岛素敏感性的胰岛素血糖比值成正比。这表明胰岛素抵抗时存在NO抵抗^[28]。

胰岛素抗血小板聚集作用是通过NO介导的cGMP水平增高,这种促进cGMP水平增高的作用在瘦的NIDDM患者仍保留,但在存在胰岛素抵抗的肥胖患者和肥胖的NIDDM患者均减弱^[28]。Trovati M等比较了富血小板血浆在ADP诱导的血小板聚集反应和血小板内cGMP水平在正常对照,肥胖患者,肥胖的NIDDM患者间的差异。在3分钟胰岛素的孵浴(0, 240, 480, 960, 和1,920 pmol/l)后,胰岛素有剂量依赖性地抑制ADP诱导的血小板聚集作用和增加血小板内cGMP作用,但正常人在胰岛素浓度240 pmol/l出现的效应,NIDDM患者要在胰岛素浓度1920 pmol/l时才能出现^[29]。Westerbacka J等对12例正常人和14例肥胖者进行胰岛素钳夹技术,在高胰岛素

血症之前和之后测定血小板对多种诱导剂的聚集率和血小板内cGMP水平,发现胰岛素增高了血小板内cGMP水平和抑制了血小板对多种诱导剂的聚集反应,但在肥胖患者这种作用减弱或消失^[30]。环核苷酸是血小板抗凝的主要因素,在胰岛素抵抗者血小板对NO的抗凝作用减弱可归因于环核苷合成和活性的减弱^[11]。

参考文献

- [1] Reaven, G. M. Pathophysiology of insulin resistance in human disease [J]. *Physiol. Rev.* 1995, 75: 473- 486
- [2] 唐朝枢, 吴胜英, 朱敏, 等. 老年高血压患者血小板L-精氨酸/一氧化氮系统的改变[J]. *解放军医学杂志*, 2003, 28(2): 178- 9
- [3] Bergandi L, Silvagno F, Russo I, et al. Insulin stimulates glucose transport via nitric oxide/ cyclic GMP pathway in human vascular smooth muscle cells[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003 Dec; 23(12): 2215- 21
- [4] Kashyap SR, Roman LJ, Lamont J, et al. Insulin resistance is associated with impaired nitric oxide synthase activity in skeletal muscle of type 2 diabetic subjects[J]. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Feb; 90(2): 1100 - 5
- [5] Carvalho- Filho MA, Ueno M, Hirabara SM, et al. S- nitrosation of the insulin receptor, insulin receptor substrate 1, and protein kinase B/ Akt: a novel mechanism of insulin resistance[J]. *Diabetes.* 2005 Apr; 54(4): 959- 67
- [6] Schafer A, Wiesmann F, Neubauer S, et al. Rapid regulation of platelet activation in vivo by nitric oxide. [J]. *Circulation.* 2004 Apr 20; 109(15): 1819- 22
- [7] Leoneini G, Bruzzese D, Signorello MG. The L- arginine/NO pathway in the early phases of platelet stimulation by collagen[J]. *Biochem Pharmacol.* 2005 Jan 15; 69(2): 289- 96
- [8] Chiang TM, Woo- Rasberry V, Cole F. Role of platelet endothelial form of nitric oxide synthase in collagen- platelet interaction: regulation by phosphorylation[J]. *Biochim Biophys Acta.* 2002 Oct 21; 1592(2): 169- 74
- [9] Battinelli E, Willoughby SR, Foxall T, et al. Induction of platelet formation from megakaryocytoid cells by nitric oxide[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001 Dec 4; 98(25): 14458- 63
- [10] Signorello MG, Giovine M, Pascale R, et al. Impaired L- arginine uptake in platelets from type- 2 diabetic patients[J]. *Biotechnol Appl Biochem.* 2001 Aug; 34(Pt 1): 19- 23
- [11] Anfossi G, Russo I, Massucco P, et al. Impaired synthesis and action of antiaggregating cyclic nucleotides in platelets from obese subjects: possible role in platelet hyperactivation in obesity[J]. *Eur J Clin Invest.* 2004 Jul; 34(7): 482- 9
- [12] Anfossi G, Russo I, Massucco P, et al. Platelet resistance to the anti-aggregating effect of N- acetyl- L- cysteine in obese, insulin- resistant subjects[J]. *Thromb Res.* 2003 Apr 15; 110(1): 39- 46
- [13] Trovati M, Anfossi G. Influence of insulin and of insulin resistance on platelet and vascular smooth muscle cell function[J]. *J Diabetes Complications.* 2002 Jan- Feb; 16(1): 35- 40
- [14] Ouwina SM, La Greca RD, Zanaro NL, et al. Endothelial dysfunction, nitric oxide and platelet activation in hypertensive and diabetic type II patients[J]. *Thromb Res.* 2001 Apr 15; 102(2): 107- 14

(下转第42页)

- arthritis. Cell Biochemistry and Function. John Wiley & Sons [J]. Chichester, UK: 2004, 22(1): 53~ 57
- [7] Karatas, F.; Ozates, I.; Canatan, H.; Halifeoglu, I.; Karatepe, M.; Colak, R. Antioxidant status & lipid peroxidation in patients with rheumatoid arthritis [J]. Indian Journal of Medical Research, Indian Council of Medical, Research, New Delhi, India: 2003. 118: October, 178 ~ 181. 29 ref
- [8] Paredes, S.; Girona, J.; Hurt-Gamejo, E.; Vallve, J. C.; Olive, S.; Heras, M.; Benito, P.; Masa, L. Antioxidant vitamins and lipid peroxidation in patients with rheumatoid arthritis: association with inflammatory markers. Journal of rheumatology. Journal of rheumatology publishing Co Ltd [J]. Toronto, Canada: 2002, 29: 11, 2271~ 2277
- [9] Chinese Rheumatology Association. Guideline for diagnose and treatment of rheumatoid arthritis (draft) [J]. Chin J Rheumatol, 2003, 7: 250~ 254
- [10] Gotia, - S; Popovici, - I; Hemeziu, - B. Antioxidant enzymes levels in children with juvenile rheumatoid arthritis [J]. Rev- Med- Chir - Soc- Med- Nat- Iasi. 2001, Jul- Sep; 105(3): 499~ 503
- [11] Barrett EM, Symmons DPM. Employment attrition in a community based inception cohort of rheumatoid arthritis patients [J]. Br J Rheumatol, 1996, 35(suppl): 235
- [12] Jorgensen C, Sun R, Rossi JF, et al. Expression of a multidrug resistance gene in human rheumatoid synovium [J]. Rheumatol Int, 1995, 15(2): 83~ 86
- [13] Calguneri M, Pay S, Caliskaner Z, et al. Combination therapy versus monotherapy for treatment of patients with rheumatoid arthritis [J]. Clin Exp Rheumatol, 1999 Nov- Dec, 17(6): 699~ 704
- [14] Alber JM, Pamela L, Kurki P, et al. Treatment strategy, disease activity, and outcome in four cohorts of patients with early rheumatoid arthritis [J]. Ann Rheum Dis, 2001 May, 60(5): 453~ 458
- [15] van Jaarsveld CH, Jacobs JW, van der Veen MJ, et al. Aggressive treatment in early Rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. On behalf of the Rheumatic Research Foundation Utrecht, The Netherlands [J]. Ann Rheum Dis, 2000 Jun, 59(6): 468~ 477
- [16] Arend WP. The pathophysiology and treatment of rheumatoid arthritis [J]. Arthritis Rheum, 1997 Apr, 40(4): 595~ 59
- [17] 吴廷彦, 傅鹰. 类风湿关节炎的药物治疗—循证性诊疗指南综述 [J]. 药物流行病学杂志, 2004. 013(003): 159~ 162
- [18] Thabrew, M. I.; Lakshmi Senaratna; Nimma Samarawickrema; Munasinghe, C. Antioxidant potential of two polyherbal preparations used in Ayurveda for the treatment of rheumatoid arthritis [J]. Journal of Ethnopharmacology. Elsevier Science Ltd. Oxford, UK: 2001. 76: 3, 285~ 291. 24 ref
- [19] Shivani Jaswal; Mehta, H. C.; Sood, A. K.; Jasbinder Kaur. Antioxidant status in rheumatoid arthritis and role of antioxidant therapy. Clinica Chimica Acta. Elsevier, Science, Publishers, B. V., Biomedical, Division, Amsterdam [J]. Netherlands: 2003. 338: 1/2, 123~ 129
- [20] Kacsur, - C; Mader, - R; Ben-Amotz, - A; Levy, - Y. Plasma anti-oxidant and rheumatoid arthritis [J]. Harefuah 2002 Feb; 141(2): 148~ 50, 223
- [21] Bandt, - M- D; Grossin, - M; Driss, - F; Pincemail, - J; Babin - Chevaye, - C; Pasquier, - C. Vitamin E uncouples joint destruction and clinical inflammation in a transgenic mouse model of rheumatoid arthritis [J]. Arthritis- Rheum, 2002 Feb; 46(2): 522~ 32
- [22] Thomas, M. J. The role of free radicals and antioxidants how do we know that they are working? Critical Reviews in Food Science & Nutrition [M]. Boca Raton, Fla.: CRC Press, c1980- 1995. v. 35(1/2) p. 21~ 39
- [23] Jacob, R. A. Burri, B. J. Oxidative damage and defense. American Journal of Clinical Nutrition. Bethesda, Md [M]. American Society for Clinical Nutrition, June 1996. v. 63(6) p. 985S~ 990S

(上接第 38 页)

- [15] Fløming I, Schulz C, Fichtlscherer B, et al. AMP-activated protein kinase (AMPK) regulates the insulin-induced activation of the nitric oxide synthase in human platelets [J]. Thromb Haemost. 2003 Nov; 90(5): 863~ 71
- [16] Russo I, Massucco P, Mattiello L, et al. Comparison between the effects of the rapid recombinant insulin analog aspart and those of human regular insulin on platelet cyclic nucleotides and aggregation [J]. Thromb Res. 2002 Jul 15; 107(1- 2): 31~ 7
- [17] Randriamboavonjy V, Schrader J, Busse R, et al. Insulin induces the release of vasodilator compounds from platelets by a nitric oxide- G kinase- VAMP- 3- dependent pathway [J]. J Exp Med. 2004 Feb 2; 199(3): 347~ 56. Epub 2004 Jan 26
- [18] Contreras, R, Fuentes O, Mann GE, et al. Diabetes and insulin-induced stimulation of L-arginine transport and nitric oxide synthesis in rabbit isolated gastric glands [J]. J Physiol 1997; 498: 787~ 796
- [19] Sobrevia, L, Nadal A, Yudilevich DL, et al. Activation of L-arginine transport (system y+) and nitric oxide synthase by elevated glucose and insulin in human endothelial cells [J]. J Physiol 1996; 490: 775~ 781
- [20] Ueda, S, Petrie JR, Cleland SJ, et al. Insulin vasodilatation and the "arginine paradox" [J]. Lancet 1998; 351: 959~ 690
- [21] Gonzalez M, Flores C, Pearson JD, et al. Cell signalling- mediating insulin increase of mRNA expression for cationic amino acid transporters - 1 and - 2 and membrane hyperpolarization in human umbilical vein endothelial cells [J]. Pflugers Arch. 2004 Jul; 448(4): 383~ 94
- [22] Montagnani M, Chen H, Barr VA, et al. Insulin-stimulated activation of eNOS is independent of Ca²⁺ but requires phosphorylation by Akt at Ser(1179) [J]. J Biol Chem. 2001 Aug 10; 276(32): 30392~ 8
- [23] Takahashi S, Mendelsohn ME. Synergistic activation of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) by HSP90 and Akt: calcium-independent eNOS activation involves formation of an HSP90- Akt- CaM-bound eNOS complex [J]. J Biol Chem. 2003 Aug 15; 278(33): 30821~ 7
- [24] Fisslthaler B, Benzing T, Busse R, et al. Insulin enhances the expression of the endothelial nitric oxide synthase in native endothelial cells: a dual role for Akt and AP-1 [J]. Nitric Oxide. 2003 Jun; 8(4): 253~ 61
- [25] Trovati M, Massucco P, Mattiello L, et al. Insulin increases guanosine - 3', 5' - cyclic monophosphate in human platelets. A mechanism involved in the insulin anti-aggregating effect [J]. Diabetes. 1994 Aug; 43(8): 1015~ 9
- [26] Vinik AI, Erbas T, Park TS, et al. Platelet dysfunction in type 2 diabetes [J]. Diabetes Care. 2001 Aug; 24(8): 1476~ 85
- [27] Ishihashi K, Kageyama S, Sakurai T, et al. Inhibitory effects of insulin on intracellular calcium and aggregatory response of platelets are impaired in hypertensive subjects with insulin resistance [J]. Hypertens Res. 1997 Sep; 20(3): 225~ 31
- [28] Anfossi G, Mularoni EM, Burzaccà S, et al. Platelet resistance to nitrates in obesity and obese NIDDM, and normal platelet sensitivity to both insulin and nitrates in lean NIDDM [J]. Diabetes Care. 1998 Jan; 21(1): 121~ 6
- [29] Trovati M, Mularoni EM, Burzaccà S, et al. Impaired insulin-induced platelet antiaggregating effect in obesity and in obese NIDDM patients [J]. Diabetes. 1995 Nov; 44(11): 1318~ 22
- [30] Westerlacka J, Yki-Jarvinen H, Turpeinen A, et al. Inhibition of platelet- collagen interaction: an in vivo action of insulin abolished by insulin resistance in obesity [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2002 Jan; 22(1): 167~ 72