

类风湿关节炎的抗氧化治疗展望

王沛坚 施旭光

(广州中医药大学中药学院 广州 510405)

摘要 目的:了解氧自由基与类风湿关节炎发生、发展的关系,以及抗氧化剂在类风湿关节炎治疗中的应用研究进展。方法:查阅国内外文献,并对文献进行整理综述。**结果:**发现氧化应激在类风湿关节炎的发生及发展过程中具有重要的地位。**结论:**抗风湿药物与抗氧化剂的配合应用在类风湿关节炎的治疗中具有重要的意义。

关键词:类风湿关节炎;抗氧化剂;氧化应激;治疗;综述

The expectation of antioxidants in the therapy of rheumatoid arthritis

WANG Pei-jian, SHI Xu-guang

Guangzhou university of traditional Chinese medicine 510405, China

ABSTRACT Objective: To find out the pathogenesis of rheumatoid arthritis(RA), recent therapy of RA, the role of free radicals in the arising and developing of RA and the recent investigation of antioxidants in RA therapy. **Methods:** Internal or external medical literature consulted by various means were summarized. **Results:** Oxidizing stress plays a very important role in the arising and developing of RA. **Conclusion:** Combining antirheumatic with antioxidants is of importance in the treatment of patients with RA.

Key words: Rheumatoid arthritis; Antioxidants; Oxidizing stress; Treatment; Summarize

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种致残率极高而在治疗上至今仍未取得突破性进展的疾病,国外把类风湿关节炎的结局归纳为5种后果(即5D):死亡(death)、残疾(disability)、痛苦(discomfort)、经济负担(dollar costs)、药物毒副反应(drug toxicity)^[1]。说明加深对该病发病机制的认识和寻找可靠的治疗方法具有重大的意义。本文对类风湿关节炎近年来的一些研究进展,尤其是氧化应激与类风湿关节炎的发生、发展的关系,抗氧化治疗在类风湿关节炎治疗中的前景进行综述。现报道如下:

1 类风湿关节炎

类风湿关节炎是一种病因尚未明了的慢性全身性疾病,主要表现为周围对称性的多关节慢性炎症性(非化脓性炎症)的疾病,可伴有关节外的系统性损害(引起皮下结节、心包炎、心肌炎、肺纤维化、胸膜炎、脾肿大、肾淀粉样变、周围神经炎、动脉炎等病变)。其病理特征主要表现为关节的滑膜炎(以后可波及到关节软骨、骨组织、关节韧带和肌腱),其次为浆膜、心、肺及眼等结缔组织的广泛性炎症。当累及软骨和骨质时可出现关节畸形。即关节腔滑膜炎、渗液、细胞增殖、肉芽肿形成,软骨及骨组织破坏,最后关节强直及功能障碍,是一种致残率较高的疾病。关节的软骨破坏与细胞因子的表达异常有关,保护性细胞因子与破坏性细胞因子的失衡是造成RA病变的基础,IL-1(interleukin-1)和TNF- α (tumor necrosis factor)是RA炎症过程中主要的破坏性细胞因子,而血液中的IL

-1主要为单核细胞和巨噬细胞产生的IL-1 β 。活化的巨噬细胞分泌细胞因子IL-1和TNF- α ,刺激内皮细胞增生和内皮黏附分子表达,协助淋巴细胞和巨噬细胞的跨内皮迁移,并促进新生血管的形成。TNF- α 等还能促进纤维细胞样B型滑膜细胞的增生,进而合成并分泌多种蛋白多糖、透明质酸、细胞因子和金属蛋白酶等破坏软骨的酶^[2]。本病70%患者血清中可查到自身抗体,故认为是一种自身免疫性疾病。女性患病率是男性的三倍,任何年龄均可发病,但多发于20~60岁,45岁左右最常见。人群中类风湿关节炎的患病率约为0.32~0.34%。

2 自由基与疾病

自由基学说(free radical theory)是具有代表性的致衰学说之一。这一学说在20世纪50年代中期由著名学者Haman首先提出,其后得到许多学者的共识。自由基是指能独立存在的,含有1个或1个以上的不配对电子的任何原子或原子团,是机体正常代谢的中间产物,在机体内有很强的氧化反应能力,且易产生连锁反应,对蛋白质、核酸、脂质等产生伤害作用,从而导致机体的损伤。大量的科学实验证实,氧自由基与机体损伤有着非常密切的关系。氧自由基是需氧生物细胞进行正常代谢时的副产品。据估计,机体每天吸入的氧气中有1%产生氧自由基。实验证明机体细胞存在少量氧自由基是维持生命所必需的,如甲状腺素的合成,必须有少量氧自由基

作者简介:王沛坚,男,硕士研究生,主要从事抗风湿复方制剂的研究

通讯地址:广州市机场路12号广州中医药大学 邮编:510405 电子邮箱:wbjgood@sina.com

(收稿日期: 2003- 03- 10 接受日期: 2006- 04- 05)

的参与;嗜中性白细胞释出的超氧阴离子及巨噬细胞产生的 NO 对杀灭外来细菌及体内坏死组织具有重要意义。只有在氧自由基产生过多,或机体内的抗氧化自由基系统,如 SOD (superoxide dismutase)、过氧化氢酶、GSH- Px (glutathione peroxidase) 等被大量消耗,氧自由基与抗氧化自由基平衡失调时,自由基才有可能引起疾病^[3,4]。

3 氧化应激与类风湿关节炎

尽管类风湿关节炎的病因仍未明确,但大量的证据表明,自由基参与 RA 的发生和发展,在关节滑膜的炎性病变和骨质的破坏过程中,自由基直接或间接参与了滑膜与骨质的损伤。在这个过程中活性氧跟活性氮一样,直接和间接参与破坏关节的基本结构,从而导致关节炎临床症状的产生。各类的自由基参与了这一过程的发生:羟自由基可降解蛋白聚糖,次氯酸则使得胶原裂解,扩散能力较强的过氧化氢容易抑制软骨糖蛋白的合成,妨碍 ATP 合成。另外还可以部分抑制软骨细胞中的糖酵解酶、甘油醛- 3- 磷酸脱氢酶,使得蛋白水解加快及介导自由基的软骨降解。过氧化亚硝酸盐和次氯酸也可以通过抑制组织金属蛋白酶抑制剂的活性而破坏骨软骨。金属蛋白酶组织抑制剂- 1 (tissue inhibitors of metalloproteinase 1) 在给予次氯酸及 ONOO- 或 HOCl 后其抑制胶原酶、间质溶解酶的活性有所下降,而 HOCl 能够激活潜在的有较强活性的中性粒细胞胶原酶和明胶酶。次氯酸、ONOO- 和 O₂- 2 与维生素 C 发生反应,对软骨功能有较大的影响,使得关节液中的维生素 C 含量下降。低浓度的 H₂O₂ 或 O₂- 2 或者在两者均偏低的情况下,可促进破骨细胞对骨质的吸收,而一氧化氮则抑制这个过程,并可以促进软骨细胞的凋亡,抑制软骨的合成及金属蛋白酶、环氧合酶的活性。由活化的吞噬细胞产生的活性氧 (reactive oxygen species, ROS), 能够改变 IgG 的免疫荧光分析行为,产生能够进一步活化吞噬细胞的荧光蛋白聚体。变性的 IgG 能够约束类风湿因子并直接导致 C 反应蛋白的产生。这种反应长期存在于患有类风湿的关节当中,表明自由基在慢性炎症反应过程中扮演重要的角色。自由基介导的长期的慢性的炎症反应是类风湿关节炎发病过程的一个重要的问题。活性氧可成为一些转录因子,如核转录因子 (nuclear factor, NF) 和衔接蛋白 (adaptor protein- 1, AP- 1) 的活化信号,并使得相关基因的表达水平上调^[5]。

Kamanl, A 等^[6]通过测定 36 例类风湿关节炎患者及 22 例健康患者血浆中的抗氧化物质的血浆水平,发现类风湿关节炎患者血浆中维生素 E、谷胱甘肽、β 胡萝卜素的含量,谷胱甘肽过氧化物酶、过氧化氢酶的活性等均较正常健康者显著降低。另一方面类风湿关节炎患者的血沉、丙二醛 (malonaldehyde, MDA) 含量、C 反应蛋白、抗“O”效价、类风湿因子、血小板计数等均较正常健康者高。结果提示血中过氧化脂质含量的上升及相关的酶及非酶抗氧化剂活性的下降在类风湿关节炎发病过程中的具有相当重要的地位。指出脂质的过氧化在类风湿关节炎的发病机理中扮演相当重要的角色。Karatas, F. 等^[7]研究抗氧化系统的状况及过氧化脂质在类风湿关节炎病人体内的状况。该研究在 2001 年 10 月和 2002 年 4 月间在土

耳其一个医疗中心进行,该研究包括 22 名类风湿关节炎患者及 20 健康志愿者,通过研究发现类风湿关节炎患者血浆中的 MDA 水平明显高于健康志愿者 ($P < 0.05$),而维生素 A、E、C 水平、SOD、谷胱甘肽活性却明显低于健康志愿者组 ($P < 0.05$)。表明在类风湿关节炎患者的体内,氧化应激的水平上升,而抗氧化系统的活性下降。Paredes, S. 等^[8]研究类风湿关节炎患者体内维生素状况及相关的炎性标记物和脂质过氧化物水平。观察 30 例病人及与之相对应的 30 例健康人。研究的指标为总血脂水平、维生素 A、维生素 E、及与之相关的炎性标记。研究结果发现病例组与对照组的总体血脂水平无明显差别,但病例组低密度脂蛋白胆固醇水平比对照组显著升高 ($P < 0.05$),且病例组血浆中的炎性标记物水平显著高于对照组 ($P < 0.01$)。病例组的体内维生素 A、E 的水平均低于对照组。研究的结果发现类风湿关节炎患者体内的维生素 A、E 及体内分泌的 II- 磷脂酶 A2 与病情呈负相关的关系,而低密度脂蛋白胆固醇水平则呈正相关。该研究进一步证实了慢性炎症过程及体内抗氧化维生素水平在类风湿关节炎中的重要性,也解释了为什么类风湿关节炎病人患动脉粥样硬化症的几率较高。Gotia, - S 等^[9]发现在诊断为类风湿关节炎的少年患者中,抗氧化物酶 (SOD, CAT, GPx) 等重要抗氧化物酶的血浆水平均有明显的下降,而 MDA, GSH 及一些炎性因子 ESR, CRP 等均有上升。

4 类风湿关节炎的治疗现状

由于本病的病因不明,因此目前临床上尚缺乏根治本病的方案以及预防本病的措施。治疗本病的目的是减轻或消除患者因关节炎引起的关节肿痛或关节外的症状;控制疾病的发展,防止和减少关节骨的破坏,达到较长时间的临床缓解;促进已破坏的关节的修复,改善关节功能。治疗包括一般性治疗、药物治疗、外科治疗等,其中以药物治疗最为重要,主要分为缓解病情的药物 (DMARD)、非甾体抗炎药和糖皮质激素等。尽管非甾体抗炎药和糖皮质激素可以减轻症状,但滑膜炎和关节破坏仍可发生和进展,因此及早积极、合理使用改善病情的抗风湿药 (DMARD) 是减少致残的关键。2003 年我国类风湿关节炎诊治指南 (草案) 中指出,RA 一经诊断即可采用 DMARD 治疗,首推甲氨蝶呤 (MTX),也可选用柳氮磺吡啶和羟氯喹^[20]。Brooks 等的研究显示,70% 以上的 RA 患者存在关节侵蚀性改变,其中约 90% 发生在疾病的前 2 年。约 14% 的 RA 患者在发病 12 个月以内就停止工作,36% 的患者在发病 41 个月时停止工作^[11]。鉴于 RA 对患者健康与生活质量的影响,国内外风湿病学专家达成了对 RA 患者应该积极采取联合治疗策略这一共识^[12,13]。目前常用的联合方案有: (1) MTX + 柳氮磺吡啶; (2) MTX + 羟氯喹 (或氯喹); (3) MTX + 青霉胺; (4) MTX + 金诺芬; (5) MTX + 硫唑嘌呤; (6) 柳氮磺吡啶 + 氯喹。国内还有采用 MTX 和植物药 (如雷公藤、青藤碱和白芍总苷) 治疗方案。若患者对 MTX 不能耐受,可改用来氟米特或其他 DMARD,重症和难治性 RA 可用 MTX + 来氟米特或多种 DMARD 联合治疗。但在去年美国风湿病学会第 67 届年会上,就是否积极施行联合治疗的问题上产生争议,总的来说,尽管

目前仍有一些研究指出,并非所有的RA患者都适合联合治疗,积极的联合治疗并不能降低RA的活动性^[14,15,16]。但当前国际上的总趋势是支持联合治疗的,主张一开始即联合用药,待病情控制后再应用一种副作用较少的药物控制病情,即所谓的“下台阶(step-down)”治疗。

2000年后的指南特别强调在确诊3个月内一定给予缓解病情的药物以控制病情、延缓骨质破坏的进展和维持生命质量。此外,指南强调综合治疗,除药物外,包括早期诊断、患者教育、心理治疗、生活安排和关节的功能锻炼,最后考虑关节的手术治疗^[17]。

5 抗氧化剂治疗类风湿关节炎的研究现状

由于活性氧代谢产物与类前列腺素、白细胞三烯、蛋白酶等被认为与类风湿关节炎的组织破坏的机制相关,因此一些传统的药物的抗氧化活性成为减轻类风湿关节炎患者临床症状的新机制。Thabrew, M等通过调查研究两种传统草药组分Maharasnadhi quathar (MRQ) 和 Weldehi choomaya (WC) 的抗氧化活性。通过开业医师分别给予类风湿关节炎患者口服以上两种药物,并通过一些相关的指标对比两药的疗效:1. 通过比较抗氧化酶,如超氧化物歧化酶,谷胱甘肽酶,过氧化氢酶的活性2. 脂质过氧化产物3. 血浆含铁血蛋白的浓度及总铁结合力。通过给予口服上述药物三月后测病人血液以上指标的浓度发现MRQ比WC具有更强的抗氧化活性。在给予MRQ治疗三月后血浆中的抗氧化酶(SOD, GPX以及过氧化氢酶)的活性分别上升了44.6%,39.8%和25.2%。在与MRQ同等的治疗时间内,WC的抗氧化酶的活性并未见明显的上升。另虽然两药对患者血浆中的脂质过氧化都有显著的清除活性,但MRQ(34%)却比WC(21.8%)表现出更强的活性。在给予MRQ治疗三月后,患者血浆中的含铁量、血红蛋白量、总铁结合力均有明显的上升,上升幅度分别为26.8%、24.8%、16.1%而WC则没有明显的效应。WC与MRQ不同的抗氧化活性的机制尚需要进一步的研究^[18]。

Shivani Jaswal等将40个类风湿关节炎患者随机分成2组,一组给予传统的治疗方案,另一组在给予传统治疗方案的基础上再给予抗氧化剂,对照组为20名男女健康志愿者。结果类风湿关节炎患者血浆中的巯基化物、谷胱甘肽、维生素C水平明显低于健康志愿者,而MDA水平却明显高于健康志愿者。经12周治疗后在传统给药+抗氧化剂组中,MDA水平明显低于单纯传统给药组,差别有统计学意义。提示在类风湿关节炎的治疗中有必要在传统的给药基础上同时给予抗氧化剂。但研究者认为仍需扩大研究例数,进行更多的临床研究^[19]。Kacsur, - C等发现给予类风湿关节炎患者口服三星期 β -胡萝卜素,三周后测患者血浆中的 β -胡萝卜素、维生素A、维生素E浓度,发现以上各项指标均有明显的上升,但是各项类风湿关节炎的活动指标并未见明显的下降。虽然已经明确在关节的炎症阶段,血浆中的各项抗氧化指标与正常对照组相比是明显下降的,但还没有明确的证据证实有必要在类风湿关节炎的治疗中给予抗氧化剂治疗^[20]。Bandt, - M - D等通过给予KRN/NOD转基因类风湿模型小鼠口服维生素E6

周治疗,并观察评价临床、组织学、生化等指标,结果发现与正常对照组相比,临床症状并没有明显的改善,一些指标如发病的起始时间,发病的程度,某些关节的指标等也没有明显的改善,但确能减轻关节的炎症及关节的破坏。氧化-还原反应状况与对照组相比并没有显著性差别。在转基因模型小鼠中白细胞总数与正常对照组相比较,口服维生素E后,这种差别减少。在该实验中维生素E的口服治疗可降低IL- β 数值,但不能降低TNF- α 含量^[21]。

6 展望

鉴于自由基在众多的疾病的发生、发展过程中的重要性,当今抗氧化治疗在许多疾病的治疗中已成为不可或缺的治疗措施^[22,23],自由基在类风湿关节炎的发生及发展过程中具有相当重要的地位,因此在治疗类风湿关节炎的过程中同期应用抗氧化剂被认为具有积极的意义。但在抗氧化治疗过程中是否应一味的追求抗氧化的治疗呢?众所周知,机体内适量的氧自由基是生命活动所必须的,正常时自由基在机体内的生成与清除处于一个平衡状态,只有在这个生成与清除系统出了问题的时候才会导致疾病的发生。因此我们最终的治疗目标是使到这个自由基的生成与清除重新达到一个平衡的状态,而不是一味的追求清除大量的自由基。机体过多的自由基会导致许多疾病的发生,但机体内自由基的含量过少也并不是好事,同样也会导致疾病的发生,目前国内外研究的主要是如何清除体内的自由基,对于如何才能使得自由基的产生与清除处于一个平衡的状态则研究甚少。“阴平阳秘,精神乃治”中医的阴阳平衡理论不单是中医的精髓,也是整个医学理论的精髓,如何将这一理论更好地运用于自由基理论的研究治疗各类疾病,是发展祖国医学的一大契机,也是发展现代医学的一大着眼点,力争在人类与疾病斗争的过程中作出贡献。许多研究已经表明天然自由基清除剂相对人工合成的自由基清除剂有较少的致癌、致突变的作用,中药及其有效活性成分在清除自由基方面具有较大的优势和潜力,许多化学成分如黄酮类、三萜类等都已经清除自由基方面显示出较好的活性。相信不久的将来中医药能在抗氧化治疗相关疾病方面会有巨大的贡献。

参考文献

- [1] 费立鹏, Henderson G, Higginbotham N 主编. 医学社会科学的临床应用: 医学社会科学在临床科研的设计和评价中的使用(讲义) [M]. 上海: 上海医科大学临床流行病学中心 (1997): 12~ 24
- [2] Van den Berg W. The role of cytokines and growth factors in cartilage destruction of osteoarthritis and rheumatoid arthritis[J]. J Rheumatol, 1999, 58: 136~ 141
- [3] 方允中, 郑荣梁. 自由基生物学的理论与应用[J]. 人民卫生出版社, 2002: 823
- [4] Grisham MS, Granger DN, Lefer BJ. Modulation of leukocyte- endothelial interactions by reactive metabolites of oxygen and nitrogen relevance to ischemic heart disease[J]. Free Radic Biol, 1998, 25: 404~ 433
- [5] Hadjigogos, K. The role of free radicals in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. Panminerva Medica[J]. Edizioni Minerva Medica, Torino, Italy: 2003, 45(1): 7~ 13
- [6] Kamanli, A.; Nazroglu, M.; Aydelek, N.; Haceylyagil, C. Plasma lipid peroxidation and antioxidant levels in patients with rheumatoid

- 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] 吴廷磊, 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