

DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.06.014

匹伐他汀对体外培养人脐静脉血内皮祖细胞数量及功能的影响

徐义喜^{1,2} 栾天竹^{1△} 史平炜² 周立君¹ 徐卿璐¹ 刘苏来³

(1 哈尔滨医科大学附属第一医院心内科 黑龙江 哈尔滨 150001; 2 吉林省松原市中心医院 吉林 松原 138000;

3 哈尔滨医科大学附属第一医院泌尿外科 黑龙江 哈尔滨 150001)

摘要 目的:通过体外培养人脐静脉血内皮祖细胞(endothelial progenitor cells, EPCs),观察他汀类新药(匹伐他汀)对 EPCs 数量及增殖、迁移和粘附功能的影响。**方法:**采用密度梯度离心法分离培养人脐静脉血单个核细胞,将其接种在包被有人纤维连接蛋白培养板上,培养 7 d 后,收集贴壁细胞,加入不同浓度匹伐他汀(分别为 0.001 $\mu\text{mol/L}$ 、0.01 $\mu\text{mol/L}$ 、0.1 $\mu\text{mol/L}$ 、1.0 $\mu\text{mol/L}$)培养 24 h,用免疫荧光法观察 EPCs 吸收 FITC-UEA-I 和 Dil-acLDL 情况对 EPCs 进行鉴定,然后分别采用 MTT 比色法、改良的 Boyden 小室、粘附能力测定实验对各实验组测定,来观察匹伐他汀对 EPCs 数量及增殖、迁移和粘附功能影响。**结果:**匹伐他汀组与对照组相比,匹伐他汀显著提高了体外培养 EPCs 的数量及增殖、迁移与粘附能力($P<0.05$)。匹伐他汀浓度在 0.1 $\mu\text{mol/L}$ 时对 EPCs 影响达到最大。随着药物浓度的继续增大,EPCs 的上述功能反呈下降趋势,但 1.0 $\mu\text{mol/L}$ 组仍高于对照组。**结论:**匹伐他汀能增加体外培养 EPCs 的数量及增殖、迁移和粘附能力,可作为 EPCs 培养的一种改良方法,为其更好的应用于临床具有重要的意义。

关键词:内皮祖细胞;匹伐他汀;增殖;迁移;粘附

中图分类号:R543 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2014)06-1053-04

Effects of Pitavastatin on Number and Activity of Endothelial Progenitor Cells from Umbilical Vein Blood

XU Yi-xi^{1,2}, LUAN Tian-zhu^{1△}, SHI Ping-we², ZHOU Li-jun¹, XU Qing-lu¹, LIU Su-lai³

(1 Department of cardiovascular, The first affiliated hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150001, China;

2 Songyuan Central Hospital of Jilin Province, Songyuan, Jilin, 138000, China;

4 Department of urology, The first affiliated hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150001, China)

ABSTRACT Objective: To investigate influences of Pitavastatin on adhesion, spreading, migration of endothelial progenitor cells (EPCs). **Methods:** Total mononuclear cells (MNCs) were isolated from peripheral blood by Ficoll density gradient centrifugation, and then the cells were plated on fibronectin-Coated culture dishes. After culture for 7 days, attached cells were stimulated with Pitavastatin (to make a series of final concentrations: 0.001 $\mu\text{mol/L}$, 0.01 $\mu\text{mol/L}$, 0.1 $\mu\text{mol/L}$, 1.0 $\mu\text{mol/L}$) for 24 h. EPCs were characterized as adherent cells double positive for DiLDL2 uptake and lectin binding by direct fluorescent staining. EPCs proliferation, migration were assayed with MTT assay and modified Boyden chamber assay, respectively. EPCs adhesion assay was performed by replating those on fibronectin 2 coated dishes, and then adherent cells were counted. **Results:** Incubation of isolated human MNCs with Pitavastatin dose dependently increased the number of EPCs, maximum at 0.1 $\mu\text{mol/L}$, ($P<0.05$). In addition, Pitavastatin also promotes EPCs proliferation, migratory and adhesive capacity in a concentration dependent manner. When the concentration is higher than 1.0 $\mu\text{mol/L}$, the function of EPCs will be inhibited. **Conclusion:** The results of the present study defined that Pitavastatin can promote EPCs proliferative, migratory and adhesive capacity, and can be a new way for culture EPCs. All of these can provide more advise for clinical.

Key words: Endothelial progenitor cells; Pitavastatin; Proliferation; Migratory; Adhesion

Chinese Library Classification(CLC): R543 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)06-1053-04

前言

内皮祖细胞(endothelial progenitor cells, EPCs)是一类具有很强增殖分化能力的血管内皮前体细胞,其可以向血管新生部

位趋化,并且能分化成为成熟的内皮细胞^[1,2]。血管损伤时,骨髓 EPCs 释放至外周血,通过分化、增殖、迁移至内皮缺损部位,参与内皮修复过程,因此 EPCs 在临床血管损伤及各种缺血性疾病等方面有着广阔的应用前景^[3-5]。目前所面临的问题是如何提高 EPCs 的数量及其增殖、迁移和粘附的能力,这对开展 EPCs 治疗来说显得尤为重要。近来研究证实,他汀类药物(3-羟基 3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶抑制剂)除有降脂作用之外,还具有保护内皮的功能^[6]。匹伐他汀是一种新一代他汀类药物,具有较强的 3-羟基 3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶抑制作用。目前,国内外针对于匹伐他汀影响内皮祖细胞数量和功能的研究报道

作者简介:徐义喜(1982-),男,硕士研究生,医师,主要研究方向:冠心病的诊疗, Tel: 13352500622, E-mail: xuyixi6688@163.com

△通讯作者:栾天竹(1975-),女,教授,主任医师,医学博士,博士后,硕士研究生导师,主要研究方向:冠心病的诊疗,电话: 045185555058, E-mail: luantianzhu1997@163.com

(收稿日期:2013-06-24 接受日期:2013-07-05)

甚少。本研究探讨了不同浓度的匹伐他汀对于体外培养的人脐静脉血 EPCs 的数量及增殖、迁移和粘附能力的影响,从而为寻找改善内皮损伤的药物开辟了道路。

1 材料与方法

1.1 实验材料与仪器

1.1.1 主要实验材料 MI99 培养基(武汉博士德公司)、人淋巴细胞分离液 Ficoll(天津 TBD 公司)、人纤维连接蛋白 (HFN) (北京中山技术公司)、二苯基四氮唑溴盐(MTT)(天津 TBD 公司)、FITC 标记的荆豆凝集素 I(FITC-UEA-I)及 Dil 标记的乙酰化低密度脂蛋白(Dil-acLDL)均购自美国 Sigma 公司。匹伐他汀原药粉购自衢州埃菲姆药业公司。

匹伐他汀溶液的配制:匹伐他汀原药粉以无水乙醇溶解后,再加入与匹伐他汀等摩尔的 NaOH,50℃水浴 20 分钟,吹打混匀,调整 PH 值至 7.20,过滤除菌,调节浓度为 0.001 $\mu\text{mol/L}$ 、0.01 $\mu\text{mol/L}$ 、0.1 $\mu\text{mol/L}$ 、1.0 $\mu\text{mol/L}$ 备用。

1.1.2 主要实验仪器与器械 改良的 Boyden 小室(江苏海门医用器厂)、恒温 CO₂ 孵箱(日本池本理化工业株式会社)、激光共聚焦显微镜(Leica,德国)、倒置荧光显微镜(Olympus,日本)、低速台式离心机(Heraeus,德国)、超净工作台(苏州净化)。

1.2 试验方法

1.2.1 EPCs 的分离、培养 人脐静脉血采集来源于哈尔滨医科大学附属第一医院妇产科 6 名正常足月顺产健康产妇,采集标本经患者及家属同意。无菌条件下采集人脐静脉血 20 毫升,密度梯度离心法获得单个核细胞,将单个核细胞铺在包被有人纤维连接蛋白的培养板中,加入 MI99 (含 10% FBS 和 100 $\mu\text{g/mL}$ 青、链霉素,VEGF 10 ng/mL, bFGF 10 ng/mL) 培养 4 d, PBS 洗掉非贴壁细胞,换培养液继续培养至 7 d, PBS 洗掉非贴壁细胞,贴壁细胞供实验用。

1.2.2 实验分组 贴壁细胞随机分成 5 组(每组 2×10^5): (1) 对照组:含胎牛血清的 MI99 培养液。(2)匹伐他汀各浓度组(共 4 组):含胎牛血清的 MI99 培养液培养 24 h 后,再分别用 0.001 $\mu\text{mol/L}$ 、0.01 $\mu\text{mol/L}$ 、0.1 $\mu\text{mol/L}$ 、1.0 $\mu\text{mol/L}$ 匹伐他汀的条件培养液培养 24 h。

1.2.3 EPCs 的鉴定 将培养 1 W 的细胞与 2.4 $\mu\text{g/mL}$ 的 DiI-acLDL 置于 5% CO₂、37℃ 孵育箱中孵育 1 h。利用激光共聚

焦显微镜来检测 EPCs 对 DiI-acLDL 的摄取;加入 2%多聚甲醛固定细胞 10 min,用 PBS 洗涤。在上述标本中加入 10 $\mu\text{g/mL}$ 的 FITC-UEA-I,置 5% CO₂、37℃ 孵育箱中孵育 1 h。在激光共聚焦显微镜下 FITC-UEA-I 和 DiI-acLDL 双染色阳性细胞鉴定为正在分化的 EPCs,计数。

1.2.4 MTT 法细胞增殖能力检测 用 0.25%胰蛋白酶消化,终止消化离心计数;将各组以 2×10^5 的 EPCs 分别接种到包被有人纤维连接蛋白 12 孔培养板,每组接种 3 孔,每孔加 10 μL MTT(5 g/L),培养 4 h 后,将上清液弃去,再每孔加入二甲基亚砷 150 μL ,置于微量振荡器上充分振荡 10 min,置酶标仪于波长 490 nm 计数各孔光吸收(OD)值。

1.2.5 EPCs 迁移能力实验 用 0.25%胰蛋白酶消化,终止消化离心计数;将不同浓度的匹伐他汀和 25 μL 培养液加入改良的 Boyden 小室的下室;将 2×10^5 EPCs 悬浮在 50 μL 培养液注入上室;培养 24 h 后,将滤膜上面的未移动细胞刮出,用甲醇固定,用 Giemsa 染色,置于倒置显微镜下观察,随机选取 3 个显微镜视野(400 倍),计数迁移的细胞;求出平均值,评估各组 EPCs 的迁移能力。

1.2.6 EPCs 黏附能力检测 用 0.25%胰蛋白酶消化,终止消化离心计数;将 2×10^5 EPCs 包被有人纤维连接蛋白培养皿,培养 2 h,将未贴壁的细胞洗去后并随机取 10 个视野($\times 400$),用倒置显微镜计数贴壁细胞数。

1.3 统计学方法

本实验所有数据以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验,分析比较 B、C、D、E 组与对照组(A 组)之间 EPCs 数量、增殖、迁移与粘附能力的差异。采用 SPSS17.0 统计软件处理数据,以上各组检验标准取 $P < 0.05$ 有统计学意义。

2 结果

2.1 免疫荧光染色结果

取贴壁细胞采用 DiI-acLDL 和 FITC-UEA-I 对细胞染色后,通过激光共聚焦显微镜成像,可以观察到 DiI-acLDL 染色阳性细胞呈红色荧光(图 1A),FITC-UEA-I 染色阳性细胞呈绿色荧光(图 1B)。FITC-UEA-I 和 DiI-acLDL 双染色阳性细胞被认为是正在分化的 EPCs,呈黄色荧光(图 1C)。倒置荧光显微镜($\times 400$)下分别计数各组中 10 个随机选择视野的 EPCs。

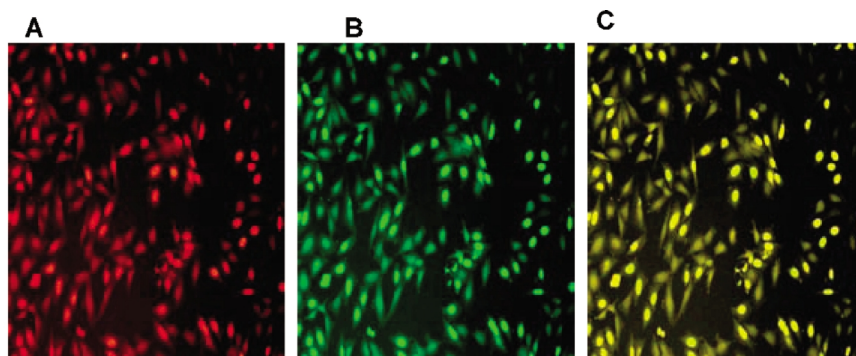


图 1 DiI-acLDL 染色阳性细胞呈红色荧光(A),FITC-UEA-I 染色阳性细胞呈绿色荧光(B)。FITC-UEA-I 和 DiI-acLDL 双染色阳性细胞被认为是正在分化的 EPCs,呈黄色荧光(C)

Fig.1 DiI-acLDL positive cells present red fluorescence (A), FITC-UEA-I positive cells present green fluorescence (B). double FITC-UEA-I and DiI-acLDL positive cells present yellow fluorescence, are identified EPCs. (C)

2.2 匹伐他汀对体外培养 EPCs 数量的影响

用 0.25% 胰蛋白酶消化, 终止消化吹打后形成细胞悬液, 收集贴壁细胞, 观察结果显示: 匹伐他汀各浓度组(B、C、D、E 组)与对照组(A 组)相比, 匹伐他汀显著提高了体外培养 EPCs 的贴壁细胞数目 ($P < 0.05$)。匹伐他汀浓度在 $0.1 \mu\text{mol/L}$ 时对 EPCs 贴壁细胞数目最多。随着匹伐他汀浓度的继续增大到 $1.0 \mu\text{mol/L}$ 时 EPCs 的贴壁细胞数目则呈减少趋势, 但仍高于对照组(图 2)。

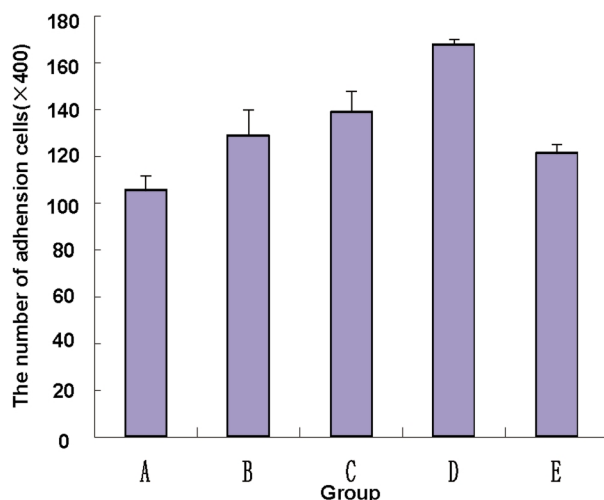


图2 匹伐他汀对 EPCs 数量的影响

Fig.2 Effect of Pitavastatin on numbers of EPCs

2.3 匹伐他汀对体外培养 EPCs 增殖能力的影响

采用 MTT 法细胞增殖能力检测匹伐他汀对 EPCs 增殖能力的影响, 通过用酶标仪于波长 490 nm 计数各孔光吸收(OD)值, 结果显示: 匹伐他汀各浓度组(B、C、D、E 组)与对照组(A 组)相比, 匹伐他汀显著提高了体外培养 EPCs 的(OD)值($P < 0.05$)。匹伐他汀浓度在 $0.1 \mu\text{mol/L}$ 时对 EPCs(OD)值最高。随着匹伐他汀浓度的继续增大到 $1.0 \mu\text{mol/L}$ 时, EPCs 的(OD)值则呈下降趋势, 但仍高于对照组。体外培养的 EPCs(OD)值越大, 细胞活性越强, 说明增殖能力增强(图 3)。

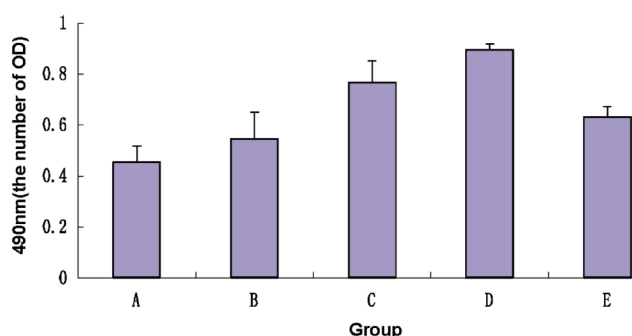


图3 匹伐他汀对体外培养 EPCs 增殖能力的影响

Fig.3 Effect of Pitavastatin on proliferation of EPCs

2.4 匹伐他汀对体外培养 EPCs 迁移能力的影响

采用改良的 Boyden 小室检测匹伐他汀对 EPCs 迁移能力的影响, 通过在显微镜下计数迁移的细胞, 结果显示: 匹伐他汀各浓度组(B、C、D、E 组)与对照组(A 组)相比, 匹伐他汀显著提

高了体外培养 EPCs 的迁移细胞数目($P < 0.05$)。匹伐他汀浓度在 $0.1 \mu\text{mol/L}$ 时对 EPCs 迁移细胞数目最多。随着匹伐他汀浓度的继续增大到 $1.0 \mu\text{mol/L}$ 时 EPCs 的迁移细胞数目则呈减少趋势, 但仍高于对照组。体外培养的 EPCs 迁移细胞数目越多, 说明迁移能力越强(图 4)。

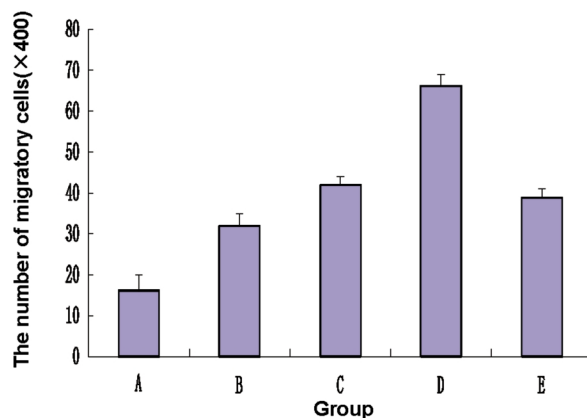


图4 匹伐他汀体外培养对 EPCs 迁移能力的影响

Fig.4 Effect of Pitavastatin on migratory of EPCs

2.5 匹伐他汀对体外培养 EPCs 粘附能力的影响

通过进行 EPCs 粘附能力实验, 在包被有人纤维连接蛋白培养板上重新接种后计数贴壁细胞数目。结果显示: 匹伐他汀各浓度组(B、C、D、E 组)与对照组(A 组)相比, 匹伐他汀显著提高了体外培养 EPCs 的贴壁细胞数目($P < 0.05$)。匹伐他汀浓度在 $0.1 \mu\text{mol/L}$ 时对 EPCs 贴壁细胞数目最多。随着匹伐他汀浓度的继续增大到 $1.0 \mu\text{mol/L}$ 时 EPCs 的贴壁细胞数目则呈减少趋势, 但仍高于对照组。体外培养的 EPCs 贴壁细胞数目越多, 说明粘附能力越强(图 5)。

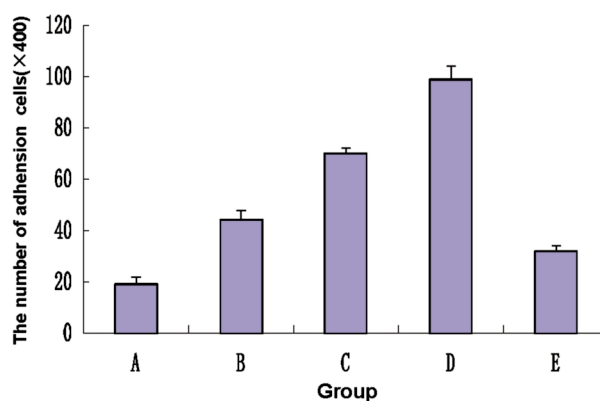


图5 匹伐他汀对体外培养 EPCs 粘附能力的影响

Fig.5 Effect of Pitavastatin on adhesion of EPCs

3 讨论

内皮祖细胞是血管内皮细胞的前体, 研究表明它在维持内皮功能完整和促进血管新生中具有重要作用^[7]。随着人们对内皮祖细胞认识的逐步加深, 内皮祖细胞作为干细胞中一种有着特殊作用和功能的细胞, 目前在各种缺血性疾病和血管损伤等方面已成为研究的热点。

研究发现,冠心病患者在循环血液中 EPCs 数量下降了近一半,并且细胞功能受损^[8]。多数学者认为,影响 EPCs 参与修复内皮损伤的三个关键因素是足够的数量,相对正常的功能和稳定的内环境^[9]。所以如何提高 EPCs 的数量及增强其增殖、迁移和粘附等功能是对开展 EPCs 治疗面临的重要问题。

有研究表明,许多外源性因素和内生性因素能够通过不同的途径影响 EPCs 的数量和功能。研究证明,血管内皮生长因子、促红细胞生成素、雌激素、替米沙坦^[11-14]等在不同程度上能增加内皮祖细胞数量并促进其功能。在这些大量的研究中,其中也包括了应用广泛的他汀类药物。

他汀类药物作为冠心病防治的一线药物,已被证实具有独立于降脂外的多项心血管保护作用,包括抑制血小板聚集、改善内皮功能以及抑制炎症反应等。大量研究发现^[15],他汀类药物可呈剂量依赖性动员 EPCs 进入外周血。Fuduka 等^[16]发现:氟伐他汀能够抑制药物涂层支架所引起的内皮的损伤。他汀类药物治疗后可能增强了 EPCs 的动员和功能进而抑制 PCI 术后形成的支架内再狭窄^[17]。最近有研究表明^[18],他汀类药物还可促进急性缺血后的血管新生、加速球囊损伤血管的再内皮化,而这些作用均与 EPCs 密切相关。

匹伐他汀作为新一代他汀类药物,其具有较强羟甲基戊二酰辅酶 A 还原酶抑制作用,研究证实^[19],其生物利用度高,耐受性和安全性良好,具有抗动脉粥样硬化、促血管生成和抗炎等作用,进一步疗效尚需更多的研究验证。目前国内外对于匹伐他汀影响内皮祖细胞数量和功能的研究鲜有报道。

本实验研究结果表明匹伐他汀不但能够增加体外培养 EPCs 的数量,还能提高其迁移、增殖及黏附的能力,而匹伐他汀浓度在 1.0 $\mu\text{mol/L}$ 时检测的各项指标均较浓度在 0.1 $\mu\text{mol/L}$ 作用差,但均都高于对照组,这与一些实验的研究结果类似,原因目前尚不完全清楚,可能与较高浓度的匹伐他汀对 EPCs 具有一定的毒副作用有关,为匹伐他汀今后的临床及基础实验提供了参考。

匹伐他汀促进体外培养 EPCs 的增殖。MTT 检测表明,与对照组相比,加入不同浓度匹伐他汀后,EPCs 的增殖活性显著增加。国外有文献报道他汀类药物增强 EPCs 增殖能力主要是通过 PI-3K/Akt 信号途径^[20]。在体内,缺血再灌注后心肌细胞的凋亡也有 Akt 信号的活化参与^[21]。

匹伐他汀能明显改善体外培养 EPCs 的迁移功能。Spyridopoulos 等^[22]在研究他汀对 EPCs 的迁移功能影响时发现,美伐他汀和阿托伐他汀处理 EPCs 后,通过他汀在转录后水平提高 TRF2(端粒重复序列结合蛋白)水平而使 EPCs 迁移能力的明显改善。TRF2 水平的提高有可能延缓 EPCs 衰老,衰老细胞迁移能力较幼稚细胞弱。

匹伐他汀显著增加贴壁细胞数,能增强体外培养 EPCs 粘附能力。Walter 等^[23]发现,体外培养 EPCs 经他汀处理后提高了粘附于由纤维连接蛋白包被的培养皿的能力主要是因为他汀类药物使表达 $\alpha 5 \beta 1$ (主要的纤维连接蛋白受体)和 $\alpha \gamma \beta 5$ 升高。本实验培养皿预先包被纤维连接蛋白为高分子糖蛋白,可以促进细胞的粘连生长,其对 EPCs 有特殊亲和力,所以有助于匹伐他汀能更好促进体外培养 EPCs 的粘附。

本实验通过匹伐他汀作用于 EPCs,匹伐他汀能显著增加 EPCs 的数量,并且能提高 EPCs 迁移、增殖及粘附能力($P < 0.05$),这与 Vasa 等^[24]观察到的对服用他汀类药物的冠心病患者,4 周后其血中测定 EPCs 数目增加 3 倍的结果大致相一致。应用他汀类药物能获得足够数量用于组织工程的种子细胞,因此可以进一步满足临床实际的需要,同时还显著提高 EPCs 的功能,有利于对内皮损伤后的修复。他汀类药物与 EPCs 关系有待于进一步深入的研究,探索其作用机制,这对他汀类药物在临床中更好的应用有着重要的意义。

参考文献(References)

- [1] 徐义喜, 梁天竹, 周立君. 内皮祖细胞在支架术后再内皮化中的应用的研究进展[J]. 现代生物医学进展, 2012, 12(19): 3778-3780
Xu Yi-xi, Luan Tian-zhu, Zhou Li-jun, et al. Research of the Application of Endothelial Progenitor Cells in the Stent Reendothelialization [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2012, 12(19): 3778-3780
- [2] Asahara T, Marmara T, Sullivan A, et al. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis [J]. Science, 1997, 275(5302): 964-947
- [3] Medina RJ, O'Neill CL, Humphreys MW, et al. Outgrowth endothelial cells: characterization and their potential for reversing ischemic retinopathy[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2010, 51(11): 5906-5913
- [4] Khoo CP, Valorani MG, Brittan M, et al. Characterization of endothelial progenitor cells in the NOD mouse as a source for cell therapies [J]. Diabetes Metab Res Rev, 2009, 25(1): 89-93
- [5] Steinmetz M, Nickenig G, Werner N, et al. Endothelial regenerating cells: an expanding universe[J]. Hypertension, 2010, 55(3): 593-599
- [6] Davignon J. Beneficial cardiovascular pleiotropic effects of statins[J]. Circulation, 2004, 109(23 Suppl 1): III39-4
- [7] Morris LM, Klanke CA, Lang SA, et al. Characterization of endothelial progenitor cells mobilization following cutaneous wounding[J]. Wound Repair Regen, 2010, 18(4): 383-390
- [8] Vasa M, Fichtlscherer S, Adler K, et al. Increase in circulating endothelial progenitor cells by statin therapy in patients with stable coronary artery disease[J]. Circulation, 2001, 103(24): 2885-2890
- [9] Spyridopoulos I, Fichtlscherer S, Popp R, et al. Caffeine enhances endothelial repair by an AMPK-dependent mechanism [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2008, 28(11): 1967-1974
- [10] Pitchford SC, Furze RC, Jones CP, et al. Differential mobilization of subsets of progenitor cells from the bone marrow [J]. Cell Stem Cell, 2009, 4(1): 62-72
- [11] Schroder K, Kohnen A, Aicher A, et al. NADPH oxidase Nox2 is required for Hypoxia-induced mobilization of endothelial progenitor cells[J]. Circ Res, 2009, 105(6): 537-544
- [12] Masuda H, Kalka C, Takahashi T, et al. Estrogen-mediated endothelial progenitor cell biology and kinetics for physiological postnatal vasculogenesis[J]. Circ Res, 2007, 101(6): 598-606
- [13] Honda A, Matsura K, Fukushima N, et al. Telmisartan induces proliferation of human endothelial progenitor cells via PPAR gamma-dependent PI3K/Akt pathway[J]. Atherosclerosis, 2009, 205(2): 376-384
- [14] Llevadot J, Murasawa S, Kureishi Y, et al. HMG-CoA reductase inhibitor mobilizes bone marrow-derived endothelial progenitor cells [J]. J Clin Invest. 2001, 108(3): 399-405

- Personality Characteristics and Behavior Types in Patients with Coronary Heart Disease [J]. Journal of Medical Research, 2012(9): 66-67
- [6] 钱铭怡, 武国城, 朱荣春, 等. 艾森克人格问卷简式量表中文版 (EPQ-RSC) 的修订[J]. 心理学报, 2000, 32(03): 317-323
- Qian Ming-yi, Wu Guo-cheng, Zhu Rong-chun, et al. Simplified Chinese Revision of Eysenck Personality Questionnaire (EPQ-RSC) [J]. Journal of Psychology, 2000, 32(03): 317-323
- [7] 李中权, 王力, 张厚粲, 等. 人格特质与主观幸福感: 情绪调节的中介作用[J]. 心理科学, 2010, 33(1): 165
- Li Zhong-quan, Wang Li, Zhang hou-xi, et al. Traits and Subjective Well-Being: the Intermediary Role of Emotion Regulation [J]. Psychology Science, 2010, 33(1): 165
- [8] Bouvard M, Aulard Jaccod J, Pessonneaux S, et al. A study on the Abbreviated form of the Eysenck Personality Questionnaire Revised-Abbreviated (EPQ R-A) in a student population [J]. Encephale, 2010, 36(6): 510-512
- [9] 郝志红, 陈艳. 高血压患者的生活满意度及人格特质研究 [J]. 医学与哲学(临床决策论坛版), 2011, 32(6): 23-25
- Hao Zhi-hong, Chen Yan. Study on Personality Traits and Life Satisfaction of Patients with Hypertension [J]. Medicine and Philosophy (clinical decision making forum page), 2011, 32(6): 23-25
- [10] 吕跃, 严苏丽, 于秋菊. 高血压患者的个性特征测评 [J]. 中国心理卫生杂志, 2000, 14(6): 428
- Lv Yue, Yan Su-li, Yu Qiu-ju. Evaluation of Personality Traits in Patients with Essential Hypertension [J]. Chinese Journal of Mental Health, 2000, 14(6): 428
- [11] Tindle HA, Chang YF, Kuller LH, et al. Optimism, cynical hostility, and incident coronary heart disease and mortality in the Women's Health Initiative[J]. Circulation, 2009, 120: 656-662
- [12] Pohjasvaara T, Vataja R, Leppavuori A, et al. Depression is an independent predictor of poor long-term functional outcome post-stroke [J]. Eur J Neurol, 2001(8): 315-319
- [13] Kim Sy, Kim Jm, Stewart R, et al. Influences of personality traits on quality of life after stroke[J]. Eur Neurol, 2013, 69(3): 185-92
- [14] 华扬, 郑宇. 脑血管超声与卒中防治 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 79-83
- Hua Yang, Zheng Yu. Cerebral Vascular Ultrasound and Stroke Prevention[M]. Beijing: People's Medical Press, 2006: 79-83
- [15] Aurora SK. Spectrum of illness: understanding biological patterns and relationships in chronic migraine[J]. Neurology, 2009, 72: 8-13
- [16] Devanur LD, Kerr JR. Chronic fatigue syndrome [J]. J Clin Virol, 2006, 37(3): 139-501
- [17] Ader R, Cohen N. Psychology: conditioning and stress[J]. Annual Review of Psychology, 1993, 44: 53-85
- [18] Glaser R. Stress-associated immune dysregulation and its importance for human health: a personal history of psychology[J]. Brain Behavior Immun, 2005, 19(1): 3-11
- [19] 杜忠德, 范丽静, 王怀明, 等. 入伍新兵血管性头痛 1000 例临床分析[J]. 中华现代内科学杂志, 2006, 3(1): 75-76
- Du Zhong-de, Fan Li-jing, Wang Huai-ming, et al. Yardbird Clinical Analysis of 1000 Cases of Vascular Headache [J]. Journal of Modern Internal Medical Science in China, 2006, 3(1): 75-76
- [20] Edvinsson L. CGRP-receptor antagonism in migraine treatment [J]. Lancet, 2008, 72: 89-90
- [21] Langley P, Fonseca J, Iphofen R. Psychology and health from a nursing perspective[J]. Br J Nurs, 2006, 15(2): 1126-1129
- [22] Starkweather A, Witek-Janusek L, Mathews HL. Applying on the psychology framework to nursing research[J]. J Neurosci Nurs, 2005, 37(1): 56-62

(上接第 1056 页)

- [15] Fukuda D, Enomoto S, Shirakawa I, et al. Fluvastatin accelerates re-endothelialization impaired by local sirolimus treatment [J]. Eur J Pharmacol, 2009, 612(1-3): 87-92
- [16] Tsukie N, K Nakano, Matoba T, et al. Pitavastatin-Incorporated Nanoparticle-Eluting Stents Attenuate In-Stent Stenosis without Delayed Endothelial Healing Effects in a Porcine Coronary Artery Model [J]. J Atheroscler Thromb, 2012 Sep 13
- [17] Yeung AC, Tsao P. Statin therapy: beyond cholesterol lowering and antiinflammatory effects[J]. Circulation, 2002, 105(25): 2937-2938
- [18] Mukhtar RY, Reid J, Reckless JP. Pitavastatin [J]. Int J Clin Pract, 2005, 59(2): 239-252
- [19] Llevadot J, Murasawa S, Kureishi Y, et al. HMG-CoA reductase inhibitor mobilizes bone marrow-derived endothelial progenitor cells [J]. J Clin Invest, 2001, 108: 399-405
- [20] Fujio Y, Nguyen T, Wenker D, et al. Akt Promotes survival of cardiomyocytes in vitro and protects against ischemia-reperfusion injury in mouse heart[J]. Circulation, 2000, 101: 660-667
- [21] Spyridopoulos I, Haendeler J, Urbich C, et al. Statins enhance migratory capacity by upregulation of the telomere repeat-binding factor TRF2 in endothelial progenitor cells [J]. Circulation, 2004, 110: 3136-3142
- [22] Walter DH, Rittig K, Bahlmann FH, et al. Statin therapy accelerates reendothelialization: a novel effect involving mobilization and incorporation of bone marrow-derived endothelial progenitor cells [J]. Circulation, 2002, 105(25): 3017-302
- [23] Vasa M, Fichtlscherer S, Adler K, et al. Increase in circulating endothelial progenitor cells by statin therapy in patients with stable coronary artery disease[J]. Circulation, 2001, 103(24): 2885-2890