

高血压及高血压合并糖尿病的患者血浆可溶性NRP-1与SOD浓度的变化

余舒杰¹, 刘定辉¹, 宋志明², 钱孝贤^{1,3}

(1. 中山大学附属第三医院心内科, 广东 广州 510630; 2. 河南大学第一附属医院心内科, 河南 开封 475001; 3. 中山大学中西医结合研究所, 广东 广州 510630)

摘要:【目的】探讨高血压和高血压合并糖尿病患者血浆可溶性神经纤毛蛋白-1(NRP-1)的浓度与超氧化物歧化酶(SOD)活性的变化。【方法】本横断面研究共纳入88人,分为对照组($n=26$)、高血压组($n=31$)和高血压合并糖尿病组($n=31$)。人群血浆NRP-1的浓度和SOD活性应用酶联免疫吸附法测定,同时检测血糖、糖化血红蛋白A_{1c}(GHbA_{1c})和血脂的变化情况。【结果】单纯高血压组血清总胆固醇(TC)和体质指数(BMI)显著高于对照组($P<0.05$),而高血压合并糖尿病组血清TC、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、甘油三酯(TG)、BMI和腰围(WC)均显著高于对照组($P<0.05$)。单纯高血压组和高血压合并糖尿病组血浆NRP-1的浓度和SOD活性均低于对照组[NRP-1(ng/mL):6.8(6.0~8.3)、5.2(4.0~6.8)vs 8.9(7.7~10.0);SOD(U/mL):157.1±18.6、145.1±31.4 vs 168.4±23.1, $P<0.05$],而高血压合并糖尿病组与单纯高血压组比较血浆NRP-1的浓度和SOD活性更低,且差异也有统计学意义[NRP-1(ng/mL):5.2(4.0~6.8)vs 6.8(6.0~8.3);SOD(U/mL):145.1±31.4 vs 157.1±18.6, $P<0.05$]。对3组研究人群分别进行线性相关性分析发现,NRP-1与SOD之间均呈显著正相关($r=0.539, 0.660, 0.895, P<0.05$)。【结论】单纯高血压和高血压合并糖尿病患者血浆NRP-1的浓度均降低,而且高血压合并糖尿病患者血浆NRP-1的浓度降低更明显,NRP-1的浓度下降可能与SOD活性的下降有关。

关键词:神经纤毛蛋白-1;超氧化物歧化酶;高血压;糖尿病;血管生成

中图分类号:R544.1

文献标志码:A

文章编号:1672-3554(2021)01-0081-06

Change of Plasma Level of Soluble NRP-1 and SOD in Hypertensive Patients and Hypertensive Diabetic Patients

YU Shu-jie¹, LIU Ding-hui¹, SONG Zhi-ming², QIAN Xiao-xian^{1,3}

(1. Department of Cardiology, The Third Affiliated Hospital, Guangzhou 510630, China; 2. Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital, Henan University, Kaifeng 475001, China; 3. Institute for Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, China)

Correspondence to: SONG Zhi-ming; E-mail: songzhim@126.com

Abstract:【Objective】To explore the changes of plasma levels of soluble neuropilin-1 and superoxide dismutase (SOD) in hypertensive patients and hypertensive diabetic patients.【Methods】In this cross-sectional study, eighty-eight cases were enrolled, which were divided into hypertensive group ($n=31$), hypertensive diabetic group ($n=31$) and control group ($n=26$). The levels of neuropilin-1 and SOD were measured by ELISA. Meanwhile, the levels of serum glucose, glycosylated hemoglobin A_{1c} (GHbA_{1c}) and lipid profile were detected.【Results】The levels of total cholesterol (TC) and

收稿日期:2020-08-19

基金项目:国家自然科学基金(81370447);广东省自然科学基金博士启动项目(2016A030310203);河南省医学科技攻关计划省部共建项目(SB201901065);河南省高等学校重点科研项目(19A320019);河南省科技发展计划项目(182102310559, 202102310373)

作者简介:余舒杰,医学博士,副主任医师,研究方向:心血管病的防治, E-mail: yushujie@mail.sysu.edu.cn;宋志明,通信作者,医学博士,副教授,研究方向:动脉粥样硬化的防治研究, E-mail: songzhim@126.com

body mass index (BMI) were significantly higher in the hypertensive group than those in control group ($P<0.05$). The levels of TC, low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), triglyceride (TG), BMI, waist circumference were significantly higher in the hypertensive diabetic group than those in control group ($P<0.05$). The mean plasma levels of neuropilin-1 and SOD in both hypertensive diabetic group and hypertensive group were significantly decreased compared with that in the normal group [NRP-1 (ng/mL): 6.8 (6.0~8.3), 5.2 (4.0~6.8) vs 8.9 (7.7~10.0); SOD (U/mL): 157.1±18.6, 145.1±31.4 vs 168.4±23.1, $P<0.05$] While the mean plasma levels of neuropilin-1 and SOD in hypertensive diabetic group were significantly decreased compared with that of the hypertensive group [NRP-1 (ng/mL): 5.2 (4.0~6.8) vs 6.8 (6.0~8.3); SOD (U/mL): 145.1±31.4 vs 157.1±18.6, $P<0.05$]. The linear correlation analysis of three groups of study population found that neuropilin-1 and SOD showed significant positive correlation ($r=0.539, 0.660, 0.895, P<0.05$). [Conclusions] The plasma concentration of neuropilin-1 is decreased in both hypertensive and hypertensive diabetic patients, and more decreased in hypertensive diabetic patients. Decreased neuropilin-1 concentration may be associated with the reduction of SOD activity.

Key words: neuropilin-1; superoxide dismutase; hypertension; diabetes mellitus; angiogenesis

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2021, 42(1): 81-86]

血管生成(angiogenesis)是胚胎期血管网络发育、器官生长、组织修复和血管重塑等过程的必经步骤,在这一过程中多种细胞因子发挥重要的调控作用,如血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)及其受体血管内皮细胞生长因子受体1(vascular endothelial growth factor receptor 1, VEGFR1)/血管内皮细胞生长因子受体2(vascular endothelial growth factor receptor 2, VEGFR2)和神经纤毛蛋白-1(neuropilin-1, NRP-1)等^[1]。NRP-1是一个分子量为120~130 ku的I型单次跨膜糖蛋白,由一个多结构域胞外区、一个跨膜螺旋和一个胞质区3部分组成^[2]。NRP-1最初在青蛙的神经系统内被发现,它是一种多功能的跨膜糖蛋白,无论在生理或者病理条件下它都可作为多种生长因子或其他配体的共受体而发挥不同的生物学功能,它在神经、血管、肿瘤和免疫等系统都发挥着重要作用^[3-5]。NRP-1在新生血管的内皮细胞上持续高表达,作为VEGF的同工型VEGF165的共受体能够通过VEGFR2在血管生成的过程中加强靶细胞的迁移,诱导血管增生,对血管形态的形成至关重要,因此它在心血管系统发育过程中起着重要作用^[6]。但是既往研究发现,NRP-1蛋白在糖尿病患者肾组织中的表达明显减少^[7]。目前可溶性NRP-1在糖尿病和高血压患者血浆中的浓度尚不十分清楚。超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)作为一种抗氧化剂,能清除生物体内活性氧自由基,是机体氧化应激的主要生物分子。众所周知,糖尿病和(或)高血压患者体内都

存在过度的氧化应激,所以其血浆SOD的活性可能会有所改变,但其变化的趋势目前尚有争议^[8]。我们既往研究发现,高血压及高血压合并糖尿病患者的血浆可溶性VEGFR2水平较健康对照组均显著降低,且与SOD呈正相关^[9]。NRP-1作为VEGFR2的共受体,两者关系密切且能发生相互作用,共同发挥调控血管增生的作用^[10]。因此,本研究旨在观察高血压及高血压合并糖尿病患者的血浆可溶性NRP-1的浓度和SOD活性的变化,并进一步探讨两者的相关性。

1 材料与方法

1.1 目标人群分组及排除标准

整体人群来源于2012年12月至2013年1月来我院体检的石牌村村民。从该体检人群选取88人作为研究对象,将其分为3组:正常对照组($n=26$),高血压组($n=31$)和高血压合并糖尿病组($n=31$)。正常对照组为目前和既往均没有诊断高血压和(或)糖尿病的健康人群。《中国高血压防治指南2010》的高血压定义为:在未服用降压药物的情况下,非同日3次测量血压,收缩压 ≥ 140 mmHg和(或)舒张压 ≥ 90 mmHg^[11]。该研究的高血压人群严格按照该指南的高血压定义入选。《中国2型糖尿病防治指南2013》糖尿病的诊断标准为:①多尿、烦渴多饮和难于解释的体质量减轻的糖尿病症状加随机血糖 ≥ 11.1 mmol/L或②空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L或③口服葡萄糖耐量试验2 h血糖 ≥ 11.1 mmol/L^[12]。本

研究的糖尿病人群严格按照该指南的2型糖尿病诊断标准入选。同时3组研究人群的排除标准为:目前有肝肾功能异常的人群;正在服用降压、降糖及调脂药物的人群;存在不稳定心血管疾病人群(如不稳定心绞痛、有过心肌梗死病史、充血性心力衰竭等);有脑血管疾病的人群;体检发现肿瘤或有肿瘤病史的人群;本次体检资料不完整的人群。本研究获得中山大学附属第三医院伦理委员会批准,所有患者均已签署知情同意书。

1.2 血标本的准备与测定

经外周静脉抽取血标本10 mL,等分于干燥管和抗凝管中,干燥管中的血标本用于常规生化检查。血脂检测利用7180A型全自动生化分析仪(日立)检测;采用葡萄糖氧化酶法进行血浆葡萄糖测定,试剂购于保定长城临床试剂有限公司,通过分光光度分析法(上海精密科学仪器有限公司721分光光度仪)分析数据;糖化血红蛋白用离子交换高效液相色谱法测定,仪器为美国Bio-Rad公司D-10。血标本收集到抗凝管中,以3 000 r/min($r=50$ cm)离心10 min后吸取上清液,分装保存于 -80 °C冰箱以供后续使用。3组人群血浆的可溶性NRP-1的浓度和SOD的活性经酶联免疫吸附法(enzyme-linked immuno sorbent assay, ELISA)测定,检测试剂盒均购自英国艾博抗(Abcam)公司。

1.3 统计学方法

采用SPSS 13.0软件对数据进行统计学处理。服从正态分布的连续性资料以平均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析(one-way ANOVA),通过LSD-test进行均数的两两比较。非正态分布的连续变量以中位数和四分位数,即 P_{50} ($P_{25} \sim P_{75}$)表示,多组比较采用Kruskal Wallis H 检验。分类变量采用数字和率表示,其组间比较采用卡方检验。分别绘制三组研究数据的散点图,并分别计算简单线性回归方程和相关系数(r)计算。 $P < 0.05$ 被认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究人群的临床和生化指标的变化

本研究选取88人,分为正常对照组($n=26$)、高血压组($n=31$)以及高血压合并糖尿病组($n=31$)等3组。结果发现,单纯高血压组血清总胆固醇(total cholesterol, TC)和体质量指数(body mass

index, BMI)较对照组显著性升高($P < 0.05$);而高血压合并糖尿病组血清TC、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、甘油三酯(triglyceride, TG)、BMI和腰围(waist circumference, WC)均较对照组明显升高($P < 0.05$)。单纯高血压组和高血压合并糖尿病组血浆可溶性NRP-1的浓度和SOD的活性均较对照组显著性降低($P < 0.05$),而高血压合并糖尿病组较单纯高血压组血浆可溶性NRP-1的浓度和SOD的活性更低($P < 0.05$),且差异也有统计学意义(表1)。

2.2 研究人群血浆可溶性NRP-1浓度与SOD的相关情况

将研究人群分为正常对照组($n=26$)、高血压组($n=31$)以及高血压合并糖尿病组($n=31$)等3组,应用各组人群的血浆可溶性NRP-1浓度与SOD的数据分别绘制散点图,并分别计算其简单线性回归方程(图1)。对3组研究人群进行相关性分析发现,可溶性NRP-1的浓度与SOD的活性之间均呈显著性正相关($P < 0.05$,表2)。

3 讨论

本研究发现正常对照组人群血浆可溶性NRP-1的浓度为7.7~10.0 ng/mL,而国内有报道健康成年人血清NRP-1的浓度为8.7~9.9 ng/mL,这与我们的研究结果基本相符^[13]。我们的研究人群分为正常对照组(26人)、高血压组(31人)及高血压合并糖尿病组(31人),结果发现单纯高血压组和高血压合并糖尿病组患者血浆可溶性NRP-1浓度均较对照组显著减低,而高血压合并糖尿病组患者血浆可溶性NRP-1浓度较单纯高血压组更低。众所周知,糖尿病患者血管新生能力与健康人群相比明显下降,本研究结果说明糖尿病合并高血压患者血浆中可溶性NRP-1浓度的下降可能是导致糖尿病患者血管生成功能紊乱的又一个重要机制。既往对肥胖糖尿病小鼠的肌肉组织研究也有类似的发现,Stephan等^[14]研究发现肥胖糖尿病小鼠的肌肉组织的NRP-1表达水平较非糖尿病小鼠显著下降,这可能是糖尿病小鼠血管生成能力损害的一个机制。而Kivelä等^[15]研究也发现1型糖尿病小鼠肌肉组织NRP-1 mRNA表达水平较对照组小鼠显著下降,同时伴有骨骼肌血管生成能力的损害,且运动训练可以逆转小鼠肌肉组织表达NRP-1 mRNA

表1 研究人群的临床和生化指标一览表

Table 1 Clinical and biochemical parameters of the whole group.

Items	Control(n=26)	Hypertensive patients(n=31)	Hypertensive diabetic patients(n=31)
Gender (F/M)	14/12	17/14	19/12
Age/years	65.3±8.3	70.0±9.8	67.6±10.1
Smoking (n%)	8(30.7)	10(32.2)	9(29.0)
FBG/(mmol/L)	5.2±0.2	5.8±0.6 ¹⁾	8.6±2.7 ²⁾³⁾
GHbA _{1c} /%	5.5±0.4	5.9±0.5 ¹⁾	7.4±1.6 ²⁾³⁾
SBP/mmHg	111.7±4.4	170.5±11.9 ¹⁾	170.0±15.9 ²⁾
DBP/mmHg	69.2±7.7	89.7±10.5 ¹⁾	94.4±21.9 ²⁾
BMI/(kg/m ²)	23.1±2.7	24.9±3.4 ¹⁾	26.9±3.9 ²⁾³⁾
WC/cm	82.8±8.3	86.4±8.2	92.0±9.0 ²⁾³⁾
TC/(mmol/L)	5.5±0.7	6.1±1.2 ¹⁾	6.2±1.6 ²⁾
LDL-C/(mmol/L)	3.3±0.7	3.8±1.0	4.0±1.3 ²⁾
HDL-C/(mmol/L)	1.4±0.4	1.4±0.3	1.3±0.3
TG/(mmol/L)	1.4±0.7	1.6±1.0	2.0±0.8 ²⁾
SOD/(U/mL)	168.4±23.1	157.1±18.6 ¹⁾	145.1±31.4 ²⁾³⁾
NRP-1/(ng/mL)	8.9(7.7~10.0)	6.8(6.0~8.3) ¹⁾	5.2(4.0~6.8) ²⁾³⁾

F/M: female/male; FBG: fasting blood glucose; GHbA_{1c}: glycosylated hemoglobin A1C; SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; BMI: body mass index; WC: waist circumference; TC: total cholesterol; LDL-C: low density lipoproteincholesterol; HDL-C: high densitylipoproteincholesterol; TG: triglyceride; SOD: superoxide dismutase; NRP-1: neuropilin-1. ¹⁾P<0.05: control group vs. hypertensive group; ²⁾P<0.05: control group vs. hypertensive diabetic group; ³⁾P<0.05: hypertensive group vs. hypertensive diabetic group.

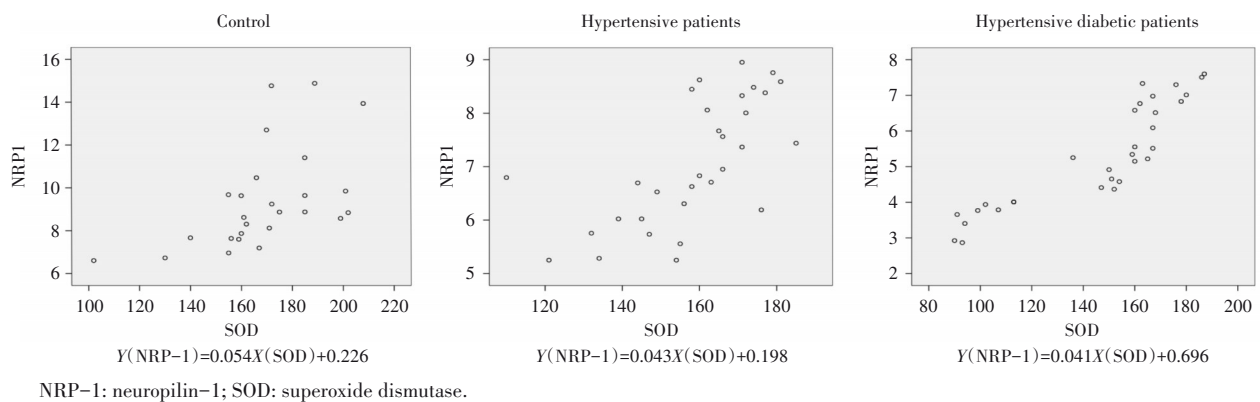


图1 三组研究人群血浆中neuropilin-1浓度与SOD的散点图和简单线性回归方程

Fig. 1 Scattergram and simple linear regression equation of plasma neuropilin-1 concentration and SOD in three study groups

水平下降的作用。我们研究已发现高血压及高血压合并糖尿病患者的血浆可溶性VEGFR2水平较健康对照组降低,而NRP-1可通过强化VEGFR2与VEGF₁₆₅结合而促进血管生成,所以NRP-1和

VEGFR2两者关系密切^[9,16]。在高血压及高血压合并糖尿病患者中,本研究也发现血浆可溶性NRP-1浓度均低于对照组。血浆可溶性NRP-1可能是多种组织器官如心、肺、肝等的内皮细胞NRP-1蛋白

表2 三组研究人群血浆中neuropilin-1浓度与SOD的相关情况

Table 2 Correlation between plasma neuropilin-1 concentration and SOD in three studies

Groups	<i>r</i>	<i>P</i>
Control	0.539	<0.004 ¹⁾
Hypertensive patients	0.660	<0.001 ¹⁾
Hypertensivediabetic patients	0.895	<0.001 ¹⁾

SOD: superoxide dismutase; ¹⁾*P*<0.05: significant correlation.

细胞外域脱落的产物^[17],而患者血浆较组织或细胞更易方便获得,所以血浆可溶性NRP-1水平可作为机体组织或细胞NRP-1蛋白表达水平的间接反映。有研究发现,它可能通过拮抗VEGF₁₆₅而发挥抑制血管生成作用^[18],所以本研究发现在高血压和高血压合并糖尿病患者血浆可溶性NRP-1浓度降低可能是血压升高的一个机制^[19]。

Ceriello教授提出“共同土壤学说”,认为氧化应激是胰岛素抵抗、糖尿病和心血管疾病的共同发病基础^[20-21]。众所周知,SOD是一种抗氧化剂,它能清除有害的活性氧自由基,在氧化应激过程中发挥着重要作用。而本研究也发现,血浆SOD的活性在单纯高血压和高血压合并糖尿病患者中均较正常对照组降低,且高血压合并糖尿病患者较单纯高血压患者更低。国内临床研究也有类似发现,他们研究发现在原发性高血压和合并糖耐量减低患者

血浆SOD活性都较对照组降低^[22]。最新国内研究也报道,高血压患者血清SOD的活性较对照组下降,而且SOD的活性与高血压分级呈负相关^[23]。也有动物实验研究发现,糖尿病小鼠主动脉组织的VEGFR2蛋白表达减少,其中氧化应激起着重要作用^[24]。而我们的研究也发现,高血压及合并糖尿病患者的血浆可溶性VEGFR2水平较对照组降低,且与SOD的活性有正相关性^[9]。既往多项研究证实NRP-1和VEGFR2二者关系密切,共同调节血管生成^[10,16,25]。所以在本研究人群中发现血浆可溶性NRP-1的浓度与SOD的活性存在正相关,这提示高血压和高血压合并糖尿病患者血浆NRP-1浓度降低可能与相应的SOD活性降低有关。高血压和高血压合并糖尿病患者的血浆SOD活性下降提示机体内存在过度的氧化应激,而NRP-1在血管生成过程中具有重要作用,所以血浆SOD的活性与可溶性NRP-1的浓度正相关性表明过度氧化应激与血管生成功能紊乱可能存在一定的联系。

我们的研究发现高血压和高血压合并糖尿病患者血浆可溶性NRP-1的浓度均较正常对照组低,而NRP-1在血管生成过程中具有重要作用,所以血浆可溶性NRP-1浓度的降低可能是高血压和高血压合并糖尿病患者机体血管生成功能紊乱的一个重要生物学标志,而且血浆SOD活性的下降可能是其中的一个重要机制,但是有关NRP-1与氧化应激相互作用的具体机制有待于进一步研究探讨。由于该研究样本量偏小,所以目前所得研究结果还需经扩大样本量的临床研究来进一步证实。

参考文献

- [1] Melincovici CS, Boşca AB, Şuşman S, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) – key factor in normal and pathological angiogenesis [J]. Rom J Morphol Embryol, 2018, 59(2):455–467.
- [2] Guo HF, Vander Kooi CW. Neuropilin functions as an essential cell surface receptor [J]. J Biol Chem, 2015, 290(49):29120–29126.
- [3] Dumond A, Pagès G. Neuropilins, as relevant oncology target: their role in the tumoral microenvironment [J]. Front Cell Dev Biol, 2020, 8:662.
- [4] Niland S, Eble JA. Neuropilin: handyman and power broker in the tumor microenvironment [J]. Adv Exp Med Biol, 2020, 1223:31–67.
- [5] Gaddis DE, Padgett LE, Wu R, et al. Neuropilin-1 expression on CD4 T cells is atherogenic and facilitates T cell migration to the aorta in atherosclerosis [J]. J Immunol, 2019, 203(12):3237–3246.
- [6] Kofler NM, Simons M. Angiogenesis versus arteriogenesis: neuropilin 1 modulation of VEGF signaling [J]. F1000prime Rep, 2015, 7: 26.
- [7] Bondeva T, Rüster C, Franke S, et al. Advanced glycation end-products suppress neuropilin-1 expression in podocytes [J]. Kidney Int, 2009, 75(6): 605–616.

- [8] 张苗苗,李为民,董晶妹.心房颤动心房肌 β 3-肾上腺素能受体通过NADPH氧化酶产生氧化应激研究[J].新医学,2019,50(12):933-937.
Zhang MM, Li WM, Dong JM. Atrial fibrillation atrial muscle beta₃ Oxidative stress induced by 3-adrenergic receptor via NADPH oxidase [J]. J New Med, 2019, 50(12): 933-937.
- [9] 余舒杰,周彬,宋志明,等.高血压和高血压合并糖尿病患者血浆可溶性VEGFR2与SOD水平的变化[J].中国病理生理杂志,2015,(5):797-801.
Yu SJ, Zhou B, Song ZM, et al. The changes of plasma levels of soluble VEGFR2 and SOD in hypertensive patients and hypertensive diabetic patients [J]. Chin J Pathophysiol, 2015, (5):797-801.
- [10] Wang L, Feng Y, Xie X, et al. Neuropilin-1 aggravates liver cirrhosis by promoting angiogenesis via VEGFR2-dependent PI3K/Akt pathway in hepatic sinusoidal endothelial cells [J]. Ebio Med, 2019, 43: 525-536.
- [11] 刘力生.中国高血压防治指南2010[J].中华高血压杂志,2011,(8):701-743.
Liu LS, Guidelines for prevention and treatment of hypertension in China 2010 [J]. Chin J Hypert, 2011, (8):701-743.
- [12] 中医学会儿科学分会,中国2型糖尿病防治指南(2013年版)[J].中国糖尿病杂志,2014,(8):2-42.
Chinese Diabetes Society, Guidelines for prevention and treatment of type 2 diabetes in China [J]. Chin J Diabet, 2014, (8): 2-42.
- [13] Yang S, Cheng H, Huang Z, et al. Circulating soluble neuropilin-1 in patients with early cervical cancer and cervical intraepithelial neoplasia can be used as a valuable diagnostic biomarker [J]. Dis Markers, 2015, 2015:506428.
- [14] Stephan S, Gennaro G, Kaori S, et al. Impaired revascularization in a mouse model of type 2 diabetes is associated with dysregulation of a complex angiogenic-regulatory network [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2005, 25(8): 1603-1609.
- [15] Kivelä R, Silvennoinen M, Touvra AM, et al. Effects of experimental type 1 diabetes and exercise training on angiogenic gene expression and capillarization in skeletal muscle [J]. FASEB J, 2006, 20(9):1570-1572.
- [16] Niland S, Eble JA. Neuropilins in the context of tumor vasculature [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(3):639.
- [17] Rossignol M, Gagnon ML, Klagsbrun M. Genomic organization of human neuropilin-1 and neuropilin-2 genes: identification and distribution of splice variants and soluble isoforms [J]. Genomics, 2000, 70(2):211-222.
- [18] Gagnon ML, Bielenberg DR, Gechtman Z, et al. Identification of anatural soluble neuropilin-1 that binds vascular endothelial growth factor: in vivo expression and antitumor activity [J]. Proc Natl Acad Sci, 2000, 97(6):2573-2578.
- [19] Lankhorst S, Kappers MH, VanEsch JH, et al. Hypertension during vascular endothelial growth factor inhibition: focus on nitric oxide, endothelin-1, and oxidative stress [J]. Antioxid Redox Signaling, 2014, 20(1):135-145.
- [20] Ceriello A, Motz E. Is oxidative stress the pathogenic mechanism underlying insulin resistance, diabetes, and cardiovascular disease? The common soil hypothesis revisited [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2004, 24(5): 816-823.
- [21] Ceriello A, Testa R. Antioxidant anti-inflammatory treatment in type 2 diabetes [J]. Diabetes Care, 2009, 32 (Suppl 2): S232-236.
- [22] 单红英,彭勋,李晓哲,等.原发性高血压合并糖耐量减低患者血浆氧化应激水平变化及其意义研究[J].中国全科医学,2011,(7):728-731.
Shan HY, Peng X, Li XZ, et al. Changes and significance of plasma oxidative stress in patients with essential hypertension and impaired glucose tolerance [J]. Chin Gen Pract, 2011, (7): 728-731.
- [23] 符彬.原发性高血压患者氧化应激指标表达水平观察[J].江苏预防医学,2017,(1):56-57.
Fu B. Expression of oxidative stress in patients with essential hypertension [J]. Jiangsu J Prevent Med, 2017, (1): 56-57.
- [24] Liu H, Yu S, Zhang H, et al. Angiogenesis impairment in diabetes: role of methylglyoxal-induced receptor for advanced glycation endproducts, autophagy and vascular endothelial growth factor receptor 2 [J]. PloS One, 2012, 7(10): e46720.
- [25] Morin E, Lindskog C, Johansson M, et al. Perivascular neuropilin-1 expression is an independent marker of improved survival in renal cell carcinoma [J]. J Pathol, 2020, 250(4):387-396.