

高血压

高血压合并 OSA 患者血浆 VEGF-A、IGF-2 的表达及临床意义*

谢林润¹ 刘峻金² 李骊华¹

[摘要] **目的:**观察高血压合并不同程度阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA)患者血浆血管内皮生长因子-A(VEGF-A)、胰岛素样生长因子-2(IGF-2)的水平,探讨其与心脏结构和血压变化之间的关系。**方法:**入选患者共76例,分为单纯高血压组(A组,25例)、高血压合并轻中度OSA组(B组,25例)、高血压合并重度OSA组(C组,26例)。收集3组患者一般资料、心脏彩超及动态血压结果,用酶联免疫吸附法测定血浆VEGF-A及IGF-2浓度。**结果:**与A组比较,B组及C组VEGF-A水平显著升高[(133.04±14.82) pg/ml,(183.47±15.10) pg/ml,(224.75±28.72) pg/ml, $P<0.05$],IGF-2水平也显著升高[(319.93±32.85) ng/ml,(380.49±28.98) ng/ml,(396.28±29.01) ng/ml, $P<0.05$]。相较于A组,B组夜间平均舒张压及24h平均舒张压明显升高,C组24h和夜间平均收缩压及舒张压、白昼平均舒张压明显升高,差异均具有统计学意义(均 $P<0.05$)。C组左房前后径及左心室后壁厚度较A组明显增加(均 $P<0.05$)。B组及C组血浆VEGF-A、IGF-2水平均与呼吸暂停低通气指数呈正相关,VEGF-A与睡眠中平均血氧饱和度呈负相关。在3组患者中,VEGF-A与IGF-2呈显著正相关,VEGF-A、IGF-2水平与平均血压均呈正相关,且VEGF-A与左心结构相关指标呈正相关。**结论:**OSA能够使高血压患者血压进一步升高,并影响左心结构。合并OSA的高血压患者血浆VEGF-A及IGF-2水平进一步升高,可能参与了OSA合并高血压的发生发展过程。

[关键词] 高血压;阻塞性睡眠呼吸暂停;血管内皮因子-A;胰岛素样生长因子-2

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2020.10.013

[中图分类号] R544.1 [文献标志码] A

Expression and significance of plasma vascular endothelial growth factor-A and insulin-like growth factor-2 in patients with hypertension complicated with obstructive sleep apnea

XIE Linjian¹ LIU Junjin² LI Lihua¹

(¹Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, 400015, China;²Chongqing Medical University)

Corresponding author: LI Lihua, E-mail: lilihua926@163.com

Abstract Objective: To investigate the plasma levels of vascular endothelial growth factor-A(VEGF-A) and insulin-like growth factor-2(IGF-2) in hypertension patients with different degrees of obstructive sleep apnea (OSA), and to explore their relationship with cardiac structure and blood pressure. **Method:** A total of 76 patients were enrolled and divided into three groups: patients with hypertension alone(A group, $n=25$), patients with hypertension and mild or moderate OSA(B group, $n=25$), patients with hypertension and severe OSA(C group, $n=26$). The clinical data, results of cardiac color Doppler ultrasound and dynamic blood pressure were collected. Plasma VEGF-A and IGF-2 levels were measured by ELISA. **Result:** Compared with the group A, VEGF-A levels in the group B and C increased significantly[(133.04±14.82) pg/ml, (183.47±15.10) pg/ml, (224.75±28.70) pg/ml, $P<0.05$], the IGF-2 level also increased[(319.93±32.85) ng/ml, (380.49±28.98) ng/ml, (396.28±29.01) ng/ml, $P<0.05$]. Compared with group A, the nocturnal mean diastolic blood pressure and 24-hour mean diastolic blood pressure increased significantly in group B, and the 24-hour and nocturnal mean systolic blood pressure and diastolic blood pressure, daytime mean diastolic blood pressure in group C were increased significantly(all $P<0.05$). The left atrium diameter and the left ventricle posterior wall thickness in group C were significantly higher than those in group A(both $P<0.05$). Levels of VEGF-A and IGF-2 in group B and C were positively correlated with apnea hypopnea index, and the VEGF-A level was negatively correlated with the average

*基金项目:重庆市卫生局课题(No:2016MSXM009)

¹重庆医科大学附属第一医院心内科(重庆,400015)

²重庆医科大学

通信作者:李骊华,E-mail:lilihua926@163.com

pulse oxygen saturation during sleep. In three groups, the VEGF-A level was positively correlated with IGF-2, VEGF-A and IGF-2 levels were positively correlated with blood pressures, and the VEGF-A level was positively correlated with left cardiac structure. **Conclusion:** In hypertension patients with OSA, the blood pressure increases and the left heart structure changes, plasma VEGF-A and IGF-2 increase further, suggesting that they may be involved in developing OSA complicated with hypertension.

Key words hypertension; obstructive sleep apnea; vascular endothelial growth factor-A; insulin-like growth factor-2

阻塞性睡眠呼吸暂停 (obstructive sleep apnea, OSA) 是引起高血压的独立危险因素之一^[1]。据估计,超过 50% 的 OSA 患者合并高血压,而超过 30% 的高血压患者合并 OSA,且未经治疗的 OSA 与高血压患者血压控制难度有关^[2]。血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 及胰岛素样生长因子-2 (insulin-like growth factor-2, IGF-2) 在促进细胞增殖、血管新生等方面发挥重要作用。部分研究显示,高血压患者 VEGF、IGF-2 水平高于正常人,而低氧可刺激 VEGF 和 IGF-2 表达,提示其可能参与 OSA 合并高血压的发生发展过程^[3]。VEGF 家族中,VEGF-A 发现最早、分布较广且功能较强。目前鲜有高血压合并 OSA 患者 VEGF-A 及 IGF-2 水平的报道,故本研究拟观察高血压合并 OSA 患者血浆 VEGF-A 和 IGF-2 的表达情况,并探索其临床意义。

1 对象与方法

1.1 对象

本组研究对象为 2017 年 10 月—2019 年 6 月于重庆医科大学附属第一医院门诊及住院部就诊,经《高血压基层诊疗指南》(实践版 2019) 制定的高血压诊断标准确诊为高血压的患者,同时排除慢性阻塞性肺疾病、鼻部疾病、充血性心力衰竭、冠心病 (包括既往心肌梗死、不稳定型心绞痛、既往冠状动脉介入治疗)、慢性肾脏病、内分泌相关疾病、任何慢性炎症疾病和肿瘤个人史,研究时或研究前两周内无全身性感染。最终入选患者共 76 例。其中经筛查除外 OSA 的单纯高血压患者共 25 例 (A 组); 经行多导睡眠监测 (polysomnography, PSG) 并根据《成人阻塞性睡眠呼吸暂停基层诊疗指南》(2018 实践版)^[4] 确诊为 OSA 的患者 51 例。诊断为 OSA 的依据为:整夜 ≥ 7 h 的睡眠监测过程中,呼吸暂停低通气指数 (apnea hypopnea index, AHI) ≥ 5 次/h,以阻塞性事件为主。根据 AHI 进一步分为高血压合并轻中度 OSA 患者 25 例 ($5 \text{ 次/h} \leq \text{AHI} \leq 30 \text{ 次/h}$, B 组) 与高血压合并重度 OSA 患者 26 例 ($\text{AHI} > 30 \text{ 次/h}$, C 组)。本研究通过本院医学伦理委员会批准,受试者均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集 记录所有入选者基本信息,包括性别、年龄、体重,并计算 BMI,以及吸烟

史、高血压病史及服用降压药情况等;同时记录患者临床检验指标,包括肾功能、血脂、空腹血糖 (FPG)、红细胞比容 (HCT)、超敏 C-反应蛋白 (hs-CRP) 等生化指标,由医院检验科全自动生化仪分析测定;记录心脏彩超结果,包括左房前后径、左心室舒张末期内径 (LVEDD)、左心室后壁厚度 (LVPWT)、室间隔厚度 (IVST)、左心室射血分数 (LVEF)、左心室短轴缩短分数 (LVFS) 以及是否存在舒张功能减退等。

1.2.2 PSG 检查 采用美国伟康公司 Alice5 多导睡眠仪,监测受试者夜间 21:30 至次晨 7:00 的脑电图、眼动图、口鼻气流、胸腹式呼吸、血氧饱和度 (SpO_2) 及心电图,检查当天禁用安眠镇静药物、烟酒、咖啡、茶、可乐等,检查过程中完全关闭其余的电子设备,整夜睡眠时间不少于 7 h。

1.2.3 动态血压监测 全部患者使用无创动态血压监测仪,监测持续时间尽量 > 24 h,监测过程中机体活动状态不作限制。白昼血压每间隔 15 min 测量 1 次,夜间血压每间隔 30 min 测量 1 次。监测血压读数达到 70% 以上,计算白天血压的读数 20 个以上,夜间血压的读数 7 个以上,即为数据有效。记录患者 24 h 平均收缩压 (24 h MSBP)、24 h 平均舒张压 (24 h MDBP); 将晨 6:00 至 22:00 作为白昼,22:00 至次日 6:00 作为夜间,记录患者白昼平均收缩压 (d MSBP)、白昼平均舒张压 (d MDBP)、夜间平均收缩压 (n MSBP) 及夜间平均舒张压 (n MDBP)。

1.2.4 VEGF-A 与 IGF-2 检测 入选者禁食 10 ~ 12 h,于晨起采集静脉血样品 4 ml,注入 EDTA-K 抗凝管,常温下 $1\,000 \times g$ 离心 15 min,取上层血清置于 -80°C 冰箱保存,待同批测定。采用酶联免疫吸附法测定各组血浆 VEGF-A、IGF-2 水平,所有检测均严格按照说明书操作。

1.3 统计学处理

采用软件 SPSS 26.0 对数据进行统计分析,符合正态分布或经自然对数转换后符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用单因素方差分析;计数资料或率的比较采用 χ^2 检验;非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,采用非参数检验。不同两指标间相关性分析采用直线相关分析。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基础资料比较

A、B、C 组分别包含的 1 级、2 级、3 级高血压患者例数和比例, 患者高血压病程、基础降压药物及治疗方案和吸烟史, 总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、FPG、血清肌酐(Scr)、尿酸(UA)等指标, 均无明显统计学差异。B 组和 C 组患者甘油三酯(TG)、BMI、hs-CRP 均显著高于 A 组(均 $P < 0.05$); C 组患者高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)明显低于 A 组($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 血压、左心结构及功能的比较

A、B、C 组患者左心功能比较未见明显统计学差异。C 组左房前后径及 LVPWT 均较 A 组明显增加(均 $P < 0.05$)。动态血压比较中, 与 A 组比较, C 组 24 h MSBP、24 h MDBP、n MSBP、n MD-

BP、d MDBP 明显升高, B 组 n MDBP 及 24 h MD-BP 明显升高(均 $P < 0.05$)。见表 2。

2.3 血浆 VEGF-A 与 IGF-2 水平比较

血浆 VEGF-A 水平在 C 组最高, A 组最低, 且组间两两比较, 均差异具有统计学意义(均 $P < 0.05$)。B、C 两组血浆 IGF-2 水平均明显高于 A 组(均 $P < 0.05$)。见表 2。

2.4 相关性分析

在 B、C 两组患者中, 血浆 VEGF-A、IGF-2 均与 AHI 呈正相关, 且 VEGF-A 与睡眠中平均 SpO_2 呈负相关。在 3 组患者中, VEGF-A、IGF-2 与平均血压均呈正相关, 且 VEGF-A 与 IGF-2 呈显著正相关; VEGF-A 与左房前后径、LVEDD、LVPWT 及 IVST 呈正相关($P < 0.05$), 而 IGF-2 与左心结构指标间无显著相关性。见表 3 及图 1。

表 1 各组基础资料比较

Table 1 The basic characteristics in three groups

$\bar{x} \pm s, M(P25, P75)$

项目	A 组(25 例)	B 组(25 例)	C 组(26 例)	P 值
男:女/例	17:8	17:8	22:4	0.296
年龄/岁	52.48±15.16	49.08±11.49	46.38±8.58	0.200
BMI	22.72±2.78	27.29±2.92 ¹⁾	28.84±4.38 ¹⁾	0.001
TC/(mmol·L ⁻¹)	4.41±0.96	4.76±1.03	4.57±1.30	0.541
TG/(mmol·L ⁻¹)	1.29±0.62	2.28±1.87 ¹⁾	2.43±1.54 ¹⁾	<0.001
HDL-C/(mmol·L ⁻¹)	1.30±0.34	1.15±0.28	1.01±0.32 ¹⁾	0.002
LDL-C/(mmol·L ⁻¹)	2.78±0.95	3.09±0.85	2.94±1.18	0.557
hs-CRP/(ng·L ⁻¹)	1.63±2.02	2.59±1.86 ¹⁾	2.67±3.34 ¹⁾	0.008
FPG/(mmol·L ⁻¹)	5.37±0.41	5.42±0.67	5.70±0.57	0.085
Scr/(μmol·L ⁻¹)	73.00±21.40	76.64±16.04	85.46±26.18	0.249
UA/(μmol·L ⁻¹)	348.96±127.18	370.16±80.61	405.88±98.39	0.112
HCT/%	42.17±2.81	42.43±4.36	43.47±3.66	0.415
吸烟史/例(%)	12(48.00)	12(48.00)	18(69.23)	0.210
高血压病程/月	24.0(3.5,54.0)	36.0(7.0,120.0)	12.0(0.1,36.0)	0.439
高血压分级/例(%)				0.452
1 级	0	1(4.00)	1(3.85)	
2 级	8(32.00)	3(12.00)	6(23.08)	
3 级	17(68.00)	21(84.00)	19(73.08)	
抗高血压药物/例(%)				
ACEI/ARB	16(64.00)	22(88.00)	20(76.92)	0.136
钙通道拮抗剂	17(68.00)	19(76.00)	17(65.38)	0.693
β受体阻滞剂	7(28.00)	9(36.00)	10(38.46)	0.714
利尿剂	6(24.00)	12(48.00)	10(38.46)	0.208
其他药物	1(4.00)	0	3(11.54)	0.172
药物治疗策略/例(%)				0.154
无和(或)单药	10(40.00)	5(20.00)	6(23.08)	
双联药物	8(32.00)	7(28.00)	10(38.46)	
三联药物	7(28.00)	10(40.00)	6(23.08)	
四联及以上药物	0	3(12.00)	4(15.38)	
睡眠监测结果				
AHI/(次·h ⁻¹)		17.80(9.10,22.05)	47.35(39.08,67.23)	0.001
睡眠中平均 SpO ₂ /%		95.00(94.50,96.00)	94.00(92.25,95.50)	0.024
睡眠中最低 SpO ₂ /%		82.00(78.00,85.00)	74.00(62.75,79.50)	0.001

ACEI/ARB:血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素 II 受体拮抗剂。与 A 组比较,¹⁾ $P < 0.05$ 。

表 2 心脏彩超、动态血压结果及 VEGF-A、IGF-2 水平的比较

Table 2 Comparison of cardiac color Doppler ultrasound and ambulatory blood pressure results and levels of VEGF-A and IGF-2

项目	A 组(25 例)	B 组(25 例)	C 组(26 例)	P 值
心脏彩超结果				
LVFS/%	36.0(33.0,37.0)	34.0(32.5,36.5)	34.0(33.0,36.0)	0.381
LVEF/%	65.0(61.0,67.0)	64.0(61.5,65.5)	63.0(61.0,66.0)	0.231
左室舒张功能减退/例(%)	11(44.00)	8(32.00)	14(53.85)	0.289
LVPWT/mm	10(10,11)	11(10,11)	11(11,12) ¹⁾	0.012
IVST/mm	11.0(10.0,11.0)	11.0(10.0,12.0)	11.5(11.0,13.0)	0.056
左房前后径/mm	28.0(26.0,31.5)	30.0(28.0,33.5)	31.0(29.0,35.0) ¹⁾	0.046
LVEDD/mm	46.00(44.00,51.00)	49.00(44.00,50.00)	50.00(47.75,53.00)	0.09
动态血压/mmHg				
24h MSBP	130.28±16.31	136.08±11.33	142.54±21.42 ¹⁾	0.04
24h MDBP	77.76±12.75	84.60±8.17 ¹⁾	89.5±13.00 ¹⁾	0.002
d MSBP	133.16±16.61	137.52±11.48	144.92±21.95	0.055
d MDBP	79.68±13.16	85.92±8.22	91.19±12.94 ¹⁾	0.002
n MSBP	121.84±18.37	131.60±14.97	136.88±21.43 ¹⁾	0.017
n MDBP	72.60±13.45	80.80±10.01 ¹⁾	85.50±13.65 ¹⁾	0.002
VEGF-A/(pg·ml ⁻¹)	133.04±14.82	183.47±15.10 ¹⁾	224.75±28.73 ¹⁾²⁾	<0.001
IGF-2/(ng·ml ⁻¹)	319.93±32.85	380.49±28.98 ¹⁾	396.28±29.01 ¹⁾	<0.001

与 A 组比较,¹⁾P<0.05;与 B 组比较,²⁾P<0.05。

表 3 相关性分析

Table 3 Correlation analysis

变量	VEGF-A		IGF-2	
	r	P	r	P
AHI ^{a)}	0.575	<0.001	0.326	0.020
睡眠中平均 SpO ₂ ^{a)}	-0.301	0.032	-0.118	0.409
睡眠中最低 SpO ₂ ^{a)}	-0.215	0.129	-0.230	0.105
24h MSBP ^{a)}	0.288	0.012	0.257	0.025
24h MDBP	0.428	<0.001	0.342	0.002
d MSBP	0.307	0.007	0.283	0.013
d MDBP ^{a)}	0.365	0.001	0.265	0.021
n MSBP	0.413	<0.001	0.304	0.008
n MDBP	0.462	<0.001	0.331	0.004
左房前后径 ^{a)}	0.282	0.014	0.170	0.142
LVEDD ^{a)}	0.390	<0.001	0.135	0.244
LVPWT ^{a)}	0.395	<0.001	0.167	0.150
IVST ^{a)}	0.304	0.008	0.158	0.173

^{a)}呈非正态分布,直线回归分析采用 Spearman 相关分析;余变量均呈正态分布,采用 Pearson 相关分析。

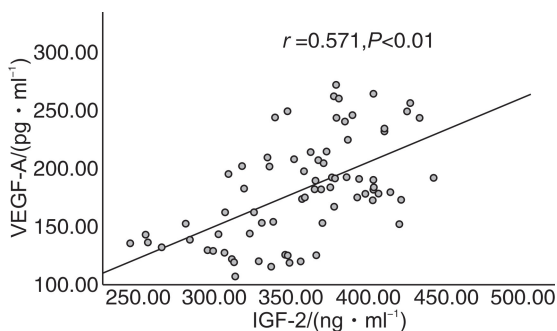


图 1 VEGF-A 与 IGF-2 相关性

Figure 1 The correlation between VEGF-A and IGF-2

3 讨论

既往研究表明,OSA 的严重程度与血压水平呈正相关,且严重的 OSA 与高血压治疗后血压仍控制不佳有关^[5]。本研究发现,相较于单纯高血压患者,合并 OSA 患者的血压随 OSA 严重程度呈上升趋势,合并重度 OSA 患者血压升高更为明显。合并 OSA 的高血压患者血压进一步升高可能与多种机制有关。

VEGF-A 是一种可特异性作用于血管内皮细胞的生长因子,既往研究表明,VEGF-A 可发挥调节血压等重要生物学作用^[6]。本研究发现,高血压合并 OSA 患者 VEGF-A 水平明显升高,且其水平与 OSA 的严重程度呈正相关,提示 VEGF-A 可能与合并 OSA 的高血压患者血压进一步升高有关。OSA 患者睡眠过程中反复呼吸暂停和低通气,致机体缺氧,引起缺氧诱导因子-1(HIF-1)表达增加,进一步上调 VEGF 家族,机体通过 VEGF-A 的新生血管作用,增加组织血供,缓解缺氧状态^[7]。但 VEGF-A 过度表达并与其受体 VEGFR2 结合后,可持续诱导血管内皮细胞、血管平滑肌细胞等迁移及增殖,使血管内膜增生,进而引起血管管壁增厚、管腔狭窄、壁腔比值增加,且血管内皮细胞过度有丝分裂,可能引起血管内皮功能障碍。VEGF-A 过表达时上调内皮一氧化氮合酶,并生成过多的一氧化氮(NO),在慢性间歇性低氧血症的动物模型中发现,NO 可过氧化形成过氧亚硝酸盐,并局部沉积,使 NO 利用率降低,引起血管舒张功能障碍及血管内皮损伤^[8]。上述因素共同促进血压进一步升高。

IGF-2是一种具有有丝分裂活性的生长因子,可发挥调节细胞增殖、迁移、分化等重要作用。本研究发现高血压合并OSA患者IGF-2水平明显增高,且IGF-2水平与AHI及血压呈正相关。OSA引起的缺氧状态也可通过HIF-1诱导IGF-2表达,IGF-2主要通过与其I型胰岛素样生长因子受体结合,促进血管内皮细胞及平滑肌细胞等增殖和(或)分化。且IGF-2和HIF-1可相互促进表达,共同上调VEGF,诱导细胞增殖、迁移等血管作用进一步加强,最终导致内膜增生、血管重构^[9]。IGF-2还可能通过细胞外调节蛋白激酶和蛋白激酶B介导血管钙化,而血管钙化是高血压主要的病理表现,引起血管顺应性及弹性减退,血压升高^[10]。虽然合并轻中度及重度OSA两组IGF-2水平未见显著差异,但可见其升高趋势,后期可扩大样本量进一步探究。

本研究中合并OSA的高血压患者hs-CRP水平较单纯高血压患者明显升高。OSA患者夜间慢性间歇性低氧可促进炎症反应,使内皮细胞功能障碍,引起血压升高^[11]。同时高血压合并OSA患者BMI也明显高于单纯高血压组,长期超重或肥胖易引起胰岛素抵抗,而肥胖和胰岛素抵抗不仅是高血压的重要危险因素,而且与脂代谢紊乱有关。

本研究中高血压合并重度OSA患者左房前后径及LVPWT较单纯高血压患者明显增加,与既往研究一致^[12]。同时也观察到VEGF-A水平与左房前后径及LVPWT等左心结构指标间均呈正相关,既往证实VEGF-A的新生血管作用可弥补心肌重构时心肌细胞体积增大、心肌肥厚而毛细血管数量相对不足,提示VEGF-A可能参与合并OSA的高血压患者心肌重构的过程^[13]。虽然IGF-2的过度表达也可能与心肌细胞肥大、心脏结构异常有关^[14],但本研究中其与左心结构间并无明显相关性,后期可扩大样本量进一步探究。同时考虑缺乏对OSA病程长短、高血压血压控制情况等多方面因素的评估,OSA对高血压患者左心结构甚至功能的影响仍需进一步随访,并用更细化的心脏彩超参数予以研究。

综上所述,OSA能够使高血压患者血压进一步升高,并影响患者左心结构,临床上需更加重视。而高血压合并OSA患者血浆VEGF-A及IGF-2水平明显升高,提示可能参与OSA合并高血压的发生发展过程。

参考文献

[1] 张孝文,陈桂,宋丽娟. 诊断和治疗OSA任重道远[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2019,33(4):272-274.
[2] Seguro F, Bard V, Sedkaoui K, et al. Screening ob-

structive sleep apnea-hypopnea syndrome in hypertensive patients: a comparative study of the efficiency of the Epworth sleepiness scale[J]. BMC Pulm Med, 2018,18(1):173.
[3] Marek-Trzonkowska N, Kwieczyńska A, Reiwier-Gostomska M, et al. Arterial hypertension is characterized by imbalance of pro-angiogenic versus anti-angiogenic factors[J]. PLoS One, 2015,10(5):e0126190.
[4] 中华医学会呼吸病学分会睡眠呼吸障碍学组. 成人阻塞性睡眠呼吸暂停基层诊疗指南(2018年)[J]. 中华全科医师杂志,2019,18(1):30-35.
[5] Sapina-Beltrán E, Torres G, Benitez I, et al. Prevalence, characteristics, and association of obstructive sleep apnea with blood pressure control in patients with resistant hypertension[J]. Ann Am Thorac Soc, 2019,16(11):1414-1421.
[6] Pucci G, Milan A, Paini A, et al. Acute blood pressure elevation associated with biological therapies for cancer: a focus on VEGF signaling pathway inhibitors[J]. Expert Opin Biol Ther, 2019,19(5):433-442.
[7] Zimna A, Kurpisz M. Hypoxia-inducible factor-1 in physiological and pathophysiological angiogenesis: applications and therapies[J]. Biomed Res Int, 2015, 2015:549412.
[8] Nguyen MC, Park JT, Jeon YG, et al. Arginase inhibition restores peroxynitrite-induced endothelial dysfunction via l-arginine-dependent endothelial nitric oxide synthase phosphorylation[J]. Yonsei Med J, 2016, 57(6):1329-1338.
[9] Chao W, D'Amore PA. IGF2: epigenetic regulation and role in development and disease[J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2008,19(2):111-120.
[10] Zhu D, Mackenzie NC, Millan JL, et al. Upregulation of IGF2 expression during vascular calcification[J]. J Mol Endocrinol, 2014,52(2):77-85.
[11] Patel AR, Patel AR, Singh S, et al. The Association of obstructive sleep apnea and hypertension[J]. Cureus, 2019,11(6):e4858.
[12] Imai Y, Tanaka N, Usui Y, et al. Severe obstructive sleep apnea increases left atrial volume independently of left ventricular diastolic impairment[J]. Sleep Breath, 2015,19(4):1249-1255.
[13] Du Y, Ge Y, Xu Z, et al. Hypoxia-inducible factor 1 alpha (HIF-1 α)/vascular endothelial growth factor (VEGF) pathway participates in angiogenesis of myocardial infarction in muscone-treated mice: preliminary study[J]. Med Sci Monit, 2018,24:8870-8877.
[14] Demetz G, Oostendorp R, Boxberg AM, et al. Overexpression of insulin-like growth factor-2 in expanded endothelial progenitor cells improves left ventricular function in experimental myocardial infarction[J]. J Vasc Res, 2017,54(6):321-328.
(收稿日期:2020-06-21; 修回日期:2020-07-23)