

• 基础研究 •

L-精氨酸对糖尿病大鼠心肌损伤的影响

董 敏, 陈秀芳, 方周溪, 雷康福, 管 瑜

【摘要】 目的 研究 L-精氨酸(L-Arg)对糖尿病(DM)大鼠心肌的保护作用。方法 28 只大鼠腹腔注射链脲佐菌素(60 mg/kg)制备 DM 模型,随机均分为 DM 组、L-Arg[300 mg/(kg·d)]治疗组。另设立正常对照(NC)组($n=12$)。用药 12 周末处死大鼠,用透射电镜观察 3 组大鼠心肌细胞的形态学改变,采用 RT-PCR 检测心肌组织内皮型一氧化氮合酶(eNOS)、诱导型一氧化氮合酶(iNOS)、内皮素-1 (ET-1) mRNA 的表达水平,并测定心肌组织内 eNOS, iNOS, $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶、 $\text{Ca}^{2+} - \text{ATP}$ 酶活性以及一氧化氮(NO)、ET-1 的含量。结果 电镜下可见 DM 组大鼠心肌细胞肌原纤维含量明显减少,肌浆网扩张,线粒体肿胀变性。DM 组大鼠 eNOS mRNA 表达、 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶、 $\text{Ca}^{2+} - \text{ATP}$ 酶活性及 NO 含量明显低于 NC 组,而 ET-1 mRNA 表达及 ET-1 含量明显高于 NC 组。L-Arg 组大鼠心肌病变明显减轻,eNOS mRNA 表达、 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶、 $\text{Ca}^{2+} - \text{ATP}$ 酶活性及 NO 含量明显高于 DM 组,ET-1 mRNA 表达及 ET-1 含量明显低于 DM 组。结论 L-Arg 对 DM 大鼠心肌具有保护作用,其机制可能与 L-Arg 增加心肌组织 NO 含量,降低 ET-1 含量,改善心肌供血有关。

【关键词】 L-精氨酸; 糖尿病; 心肌; 一氧化氮; 内皮素-1; 基因表达; 大鼠

【中图分类号】 R587.1

【文献标识码】 A

【文章编号】 1671-5403(2010)05-0449-05

Protective effect of L-arginine on myocardial impairment in diabetic rats

DONG Min, CHEN Xiu fang, FANG Zhouxi, et al

Central Laboratory of Biology, Wenzhou Medical College, Wenzhou 325035, China

【Abstract】 Objective To explore the protective effects of L-arginine (L-Arg) on the myocardial tissue of diabetic rats. Methods The rat models of diabetes mellitus (DM) ($n=28$) were made by intraperitoneal injection of streptozotocin (60 mg/kg), and allocated into DM group ($n=14$) and L-Arg treatment group [300 mg/(kg·d)] (L-Arg group) ($n=14$) at random. Another 12 normal rats served as normal control group (NC group). After 12 weeks, the rats were sacrificed. Morphological changes in myocardium in 3 groups were observed under transmission electromicroscope (TEM). The mRNA expression levels of endothelial nitric oxide synthase (eNOS), inducible NOS (iNOS) and endothelin (ET-1) in myocardial tissue were determined by reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR). The activity of eNOS, iNOS, $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ ase, $\text{Ca}^{2+} - \text{ATP}$ ase and the content of NO, ET-1 in myocardial homogenate were also determined. Results In DM rats, TEM examination showed the lysis of myofibril, dilation of sarcoplasmic reticulum and swelling of mitochondria of myocardial tissue. Compared with NC rats, the mRNA expression level of eNOS and the activity of $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ ase, $\text{Ca}^{2+} - \text{ATP}$ ase, as well as the NO content decreased, but the mRNA expression and content of ET-1 increased in DM rats. The pathological changes in myocardium induced by intraperitoneal injection of streptozotocin were reversed in L-Arg group. Compared with DM rats, the mRNA expression level of eNOS, the activity of $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ ase, $\text{Ca}^{2+} - \text{ATP}$ ase and the content of NO increased, but the mRNA expression and content of ET-1 decreased in L-Arg group. Conclusion L-Arg exerts protective effects on diabetic myocardium, which may be through increasing the NO content and decreasing the ET-1 content, so as to improve the blood supply of myocardial tissue.

【Key words】 L-arginine; diabetes mellitus; myocardium; nitric oxide; endothelin-1; gene expression; rats

高血糖可导致多种器官的长期损害和严重的并发症,其中糖尿病性心脏病是糖尿病(diabetes mellitus, DM)致死的主要原因之一,其病理基础是心肌内微血管病变^[1]。一氧化氮(nitric oxide, NO)/内皮素-1(endothelin-1, ET-1)是一对作用较

强的舒张/收缩血管因子,二者相互作用,平衡维持血管的舒缩功能和正常张力。L-精氨酸(L-arginine, L-Arg)作为 NO 合成的前体物质,具有促进体内 NO 合成、降低血糖、促进胰岛 β 细胞分泌胰岛素等作用^[2]。我们以往的研究初步表明, L-Arg 可减

基金项目:温州市科技局科研基金资助项目(Y200602039);温州医学院科研发展基金资助项目(XNK04036)

作者单位:325035 温州市,温州医学院生物学实验中心(董 敏,方周溪,管 瑜),生化教研室(陈秀芳,雷康福)

通讯作者:陈秀芳, Tel:13676703094; E-mail: wzyxydm@yahoo. cn

轻 DM 大鼠心肌氧化应激损伤^[3,4],但其作用机制尚未完全阐明。本研究采用链脲佐菌素(streptozotocin,STZ)诱导制备 DM 大鼠模型,观察 L-Arg 对 DM 大鼠心肌形态学的影响,并测定心肌组织中 NO、ET-1 含量及内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase,eNOS)、诱导型 NOS(inducible NOS,iNOS)和 ET-1 的基因表达及 NOS、Ca²⁺-ATP 酶、Na⁺-K⁺-ATP 酶活性,探讨 L-Arg 对 DM 大鼠心肌的保护作用。

1 材料和方法

1.1 动物 清洁级(Ⅱ级)Sprague-Dawley (SD)大鼠 40 只,体质量 180~220 g,2 月龄(由温州医学院实验动物中心提供)。

1.2 药品与试剂 STZ 和 L-Arg 均为美国 Sigma 公司产品;NO、NOS、iNOS、Na⁺-K⁺-ATP 酶、Ca²⁺-ATP 酶检测试剂盒购自南京建成生物工程公司;ET-1 放射免疫分析测试药盒由解放军总医院东亚免疫技术研究所提供;Trizol 试剂 RNA 提取试剂盒、RT-PCR 试剂盒、DNA 标志物由宝生物工程(大连)有限公司提供;eNOS、iNOS、ET-1 及 GAPDH 引物序列由上海生物工程技术服务有限公司合成;血糖仪及测试条由强生(中国)医疗器材有限公司提供。

1.3 动物分组和处理 随机取 12 只大鼠作为正常对照(NC)组,余 28 只大鼠禁食 12 h 后,用 STZ 一次性左下腹腔注射(60 mg/kg),72 h 后取尾血用快速血糖仪测血糖,≥16.8 mmol/L 为 DM 制模成功,再将 DM 大鼠随机均分为 2 组:DM 模型组;L-Arg 治疗组,每只每天腹腔注射 L-Arg 300 mg/kg。NC 及 DM 组大鼠每只每天腹腔注射等体积生理盐水,各组大鼠每天在规定时间内用药,于同等条件下饲养 12 周。

1.4 标本采集 大鼠给药处理 12 周后,股动脉放血处死,开胸取出心脏,留取电镜标本后,迅速用 4℃生理盐水冲洗血液,放入液氮中速冻过夜后移至-70℃冰箱中保存备用。

1.5 透射电镜标本的制备 大鼠处死后立即取左心室心肌,切成 1 mm×1 mm×1 mm 小块,迅速置 2.5%戊二醛 4℃固定 1 h,常规 PBS 漂洗、丙酮梯度脱水,Epon812 包埋,LKB-V 型超薄切片机切片,铅铂双重染色,HITACHI 7500 型透射电镜下观察。

1.6 心肌组织匀浆的制备及生化指标测定 取心肌组织用 4℃预冷生理盐水洗净血液,滤纸吸干水分后称重,每克心肌组织加 10 ml 生理盐水,在冰浴条件下置匀浆机上 10 000 r/min 研磨 10 s,3 次,制备 10%匀浆。4 000 r/min 离心 10 min,取上清液-20℃保存待测。NOS 及 iNOS 活性用化学比色法、Na⁺-K⁺-ATP 酶及 Ca²⁺-ATP 酶活性用定磷

法、NO 含量用硝酸还原酶法、ET-1 用放射免疫法测定,均按试剂盒说明书操作。以双缩脲法测定蛋白质含量。

1.7 心肌组织 eNOS、iNOS、ET-1 mRNA 表达的测定 取冻存的心肌组织,经 Trizol 一步法提取总 RNA,紫外分光光度法定量后,按照逆转录试剂盒说明,以 oligo(dT)为引物合成 cDNA,-20℃保存备用。根据 GenBank 资料,以 eNOS、iNOS、ET-1 mRNA 和 GAPDH mRNA 为模板,用软件 Primer 3 设计引物(表 1)。优化 PCR 条件,分别进行 eNOS、iNOS、ET-1 与 GAPDH 的共扩增。扩增产物经 1.5%琼脂糖凝胶电泳后用凝胶成像仪观察,用 Image Master 软件半定量分析条带峰面积,分别计算 eNOS、iNOS、ET-1 与 GAPDH 峰面积的比值。

表 1 大鼠 ET-1、eNOS、iNOS 及 GAPDH 引物序列

基因	引物序列	PCR 产物 (bp)
eNOS	5'-CTGCTGCCCGAGATATCTTC-3'	
iNOS	5'-GCGGGGAAGTGATGTCCAG-3'	453
	5'-CCCTAAGAGTCACAAGCATC-3'	
	5'-CAGAGTGAGCTGGTAGGTTC-3'	412
ET-1	5'-CGTTGCTCCTGCTCCTCCTTGATGG-3'	
	5'-AAGATCCCAGCCAGCATGGAGAGCG-3'	546
GAP-DH	5'-ACTCAGAAGACTGTGGATGG-3'	
	5'-TGTTGAAGTCACAGGAGACA-3'	313

注:eNOS:内皮型一氧化氮合酶;iNOS:诱导型一氧化氮合酶;ET-1:内皮素-1

1.8 统计学处理 数据用均数±标准差表示,各组间比较采用完全随机方差分析(one-way ANOVA),组间比较用最小显著性差异(least-significant difference,LSD)检验。

2 结果

2.1 电镜下各组大鼠心肌组织超微结构的变化 NC 组大鼠心肌细胞肌丝排列整齐、致密,明暗带清晰可见;线粒体正常,圆形或椭圆形,嵴发达、明显,排列密集(图 1A)。DM 组大鼠心肌细胞肌丝疏松,部分肌丝断裂、溶解,形成溶解灶,肌浆网扩张,肌膜下有明显水肿,肌原纤维间隙有少量脂质颗粒沉积;线粒体排列紊乱,有明显的聚集现象,嵴模糊,局灶性空泡(图 1B)。L-Arg 治疗组大鼠心肌细胞超微结构改变明显轻于 DM 组,肌丝排列整齐,稍稀疏,肌膜下水肿减轻,有极少量脂质颗粒沉积,大部分线粒体嵴清晰、致密,没有空泡形成(图 1C)。



图 1 各组大鼠心肌组织超微结构 (TEM×10 000)
A:正常对照组;B:DM 模型组;C:L-Arg 治疗组

2.2 各组大鼠血糖含量的变化 3 组大鼠血糖含量分别为 NC 组 (6.3 ± 1.2) mmol/L, DM 组 (20.5 ± 1.1) mmol/L, L-Arg 组 (15.6 ± 3.4) mmol/L。DM 组大鼠血糖含量明显高于 NC 组 ($P < 0.01$), 给予 L-Arg 治疗后, 血糖含量显著降低 ($P < 0.01$)。

2.3 各组大鼠心肌 NO、NOS、iNOS、ET-1 含量的变化 DM 组大鼠心肌 NO 含量明显低于 NC 组 ($P < 0.05$), ET-1 明显高于 NC 组 ($P < 0.01$); 给予 L-Arg 治疗后, NO 含量显著升高 ($P < 0.01$), ET-1 明显降低 ($P < 0.05$; 表 2)。NOS、iNOS 活性变化各组无明显差异。

2.4 各组大鼠心肌组织 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP 酶}$ 、 $\text{Ca}^{2+} - \text{ATP 酶}$ 活性变化 心肌组织中 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP 酶}$ 、 $\text{Ca}^{2+} - \text{ATP 酶}$ 活性 DM 组比 NC 组明显降低 ($P < 0.05$), 补充外源性 L-Arg 后, $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP 酶}$ 、 $\text{Ca}^{2+} - \text{ATP 酶}$ 活性显著高于 DM 组 ($P < 0.01$, $P < 0.05$; 表 3)。

2.5 心肌组织 eNOS、iNOS 和 ET-1 mRNA 的表达 DM 组大鼠心肌组织 eNOS mRNA 的表达均明显低于 NC 组 ($P < 0.01$), 而 ET-1 mRNA 的表达明显高于 NC 组 ($P < 0.01$); L-Arg 可上调心肌组织 eNOS mRNA 的表达 ($P < 0.01$), 抑制 ET-1 mRNA 的表达 ($P < 0.01$); iNOS mRNA 的表达 3 组间差异无统计学意义 (表 4, 图 2)。

3 讨论

DM 导致死亡的一个首要因素是心肌病变。近年来, 临床和动物实验研究越来越支持 DM 心脏病的独立存在^[5,6]。研究者们认为, 这是一组独立的、特异的心肌病。本实验发现 DM 大鼠心肌透射电镜下主要表现为肌原纤维含量明显减少, 排列紊乱, 肌浆网扩张, 线粒体肿胀变性, 与周斌全等^[7]的报道基本一致。

在心脏, NO 由 L-Arg 和 O_2 在 NADPH、四氢生物蝶呤 (BH_4) 等辅助下经 NOS 催化合成。NOS 是 NO 合成的限速酶, 有 3 种亚型, 包括 eNOS、神经元型 NOS (neuronal NOS, nNOS) 和 iNOS。NO 作为机体内重要的信使分子和效应分子除可扩张血管外, 还具有抑制血小板聚集, 抑制血管平滑肌细胞增殖, 防止血管痉挛和血栓形成等作用^[8]。本实验结果显示, DM 组大鼠心肌组织 eNOS mRNA 表达及 NO 含量均较正常组明显降低, 提示 DM 大鼠心肌 NO 的含量降低, 血管舒张功能受损, 心肌组织缺血缺氧, 造成心肌组织结构或功能损伤。DM 时体内 NO 的合成减少可能有以下几方面的原因: (1) 长期持续的高血糖引起血管内皮细胞完整性改

表 2 各组大鼠心肌 NO、NOS、iNOS、ET-1 含量的变化($\bar{x}\pm s$)

组别	n	NO ($\mu\text{mol/g}$ 蛋白)	NOS (kU/g 蛋白)	iNOS (kU/g 蛋白)	ET-1 (ng/g 蛋白)
NC	12	$0.20\pm0.04^*$	0.58 ± 0.13	0.45 ± 0.13	$24\pm6^{**}$
DM	14	0.14 ± 0.08	0.65 ± 0.20	0.35 ± 0.04	34 ± 4
L-Arg	14	$0.21\pm0.08^{**}$	0.76 ± 0.31	0.38 ± 0.14	$27\pm8^*$

注:DM;糖尿病模型组;L-Arg;L-Arg 治疗组;NC:正常对照组。与 DM 组比较, * $P<0.05$, ** $P<0.01$

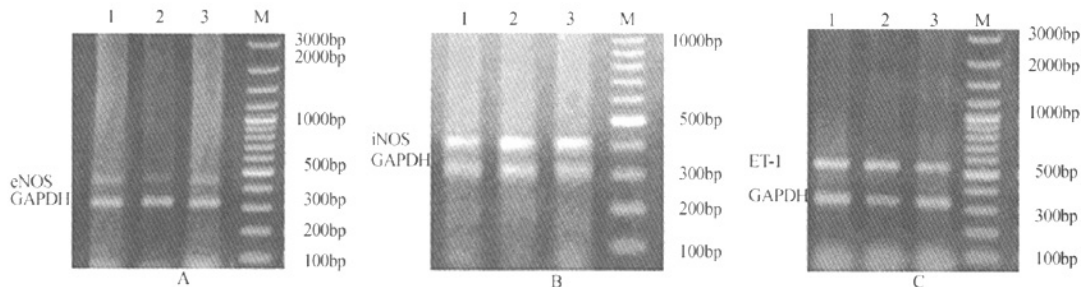


图 2 各组大鼠心肌组织 eNOS,iNOS,ET-1 mRNA 的表达

A:eNOS mRNA;B;iNOS mRNA;C:ET-1 mRNA;1:NC 组;2:DM 组;3:L-Arg 组;M:DNA 标志物

表 3 各组大鼠心肌组织 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶、 $\text{Ca}^{2+} - \text{ATP}$ 酶活性变化($\bar{x}\pm s$)

组别	n	$\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶 [$\mu\text{mol pi}/(\text{mg}$ 蛋白 $\cdot \text{h})$]	$\text{Ca}^{2+} - \text{ATP}$ 酶 [$\mu\text{mol pi}/(\text{mg}$ 蛋白 $\cdot \text{h})$]
NC	12	$1.65\pm0.36^*$	$1.67\pm0.63^*$
DM	14	1.18 ± 0.21	1.13 ± 0.26
L-Arg	14	$1.80\pm0.73^{**}$	$1.76\pm0.66^*$

注:DM;糖尿病模型组;L-Arg;L-Arg 治疗组;NC:正常对照组。与 DM 组比较, * $P<0.05$, ** $P<0.01$

表 4 3 组大鼠心肌组织 eNOS,iNOS 和 ET-1 mRNA 表达的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	eNOS mRNA/ GAPDH	iNOS mRNA/ GAPDH	ET-1 mRNA/ GAPDH
NC	12	$0.80\pm0.23^{**}$	1.10 ± 0.23	$1.28\pm0.40^{**}$
DM	14	0.47 ± 0.17	1.23 ± 0.29	2.11 ± 0.45
L-Arg	14	$0.80\pm0.31^{**}$	1.07 ± 0.15	$1.09\pm0.36^{**}$

注:DM;糖尿病模型组;L-Arg;L-Arg 治疗组;NC:正常对照组;eNOS:内皮型一氧化氮合酶;iNOS:诱导型一氧化氮合酶。与 DM 组比较, * $P<0.05$, ** $P<0.01$

变,使血管内皮细胞合成 NO 减少;(2)长期高血糖状态使 eNOS 的基因表达减少,进而 eNOS 合成减少而使 NO 合成减少^[9];(3)DM 状态下机体 L-Arg 水平降低,使 NO 合成底物不足而致 NO 合成减少^[2];(4)DM 长期高血糖激活多元醇代谢途径,使 NADPH 的消耗增多,使同样以 NADPH 为必需辅助因子的 NOS 活性受到抑制,NO 合成减少;而且 NO

的减少又使多元醇代谢途径进一步增强,NO 的合成进一步减少^[10];(5)DM 状态下 GTP 环水解酶 I(BH_4 生物合成限速酶)的表达减少, BH_4 合成不足致使 NO 合成减少^[2];(6)DM 长期高糖状态机体氧自由基生成增多,NO 灭活增加。补充外源性 L-Arg 后,DM 大鼠心肌组织 NO 含量明显升高,这可能与 L-Arg 促进 GTP 环水解酶 I 的表达, BH_4 合成增多,进而 NO 合成增多有关^[2]。

ET-1/NO 是一对具有拮抗作用的血管活性物质。ET-1 是迄今所知体内作用最强的缩血管物质,也是血管内皮损伤的标记物,其过量释放可通过影响血流动力学的改变而参与微血管病变的发生^[11]。生理状态下,ET-1/NO 处于动态平衡状态,使血管保持正常张力。DM 高血糖引起 ET-1 mRNA 的高表达,使 ET-1 水平升高,而高水平的 ET-1 与心肌组织血流减少及结构功能损伤有关。

L-Arg 是一种多功能氨基酸,具有清除氧自由基^[3,4,12]、调节机体免疫功能、促进伤口愈合、调节血管张力、保护血管内皮功能等作用^[12]。本研究应用 L-Arg 治疗后,DM 大鼠心肌组织病变明显减轻,eNOS 表达明显增加,ET-1 表达显著降低,NOS、 $\text{Ca}^{2+} - \text{ATP}$ 酶、 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶活性及 NO 含量明显升高,而 ET-1 含量明显降低,提示 L-Arg 对 DM 大鼠心肌有保护作用。L-Arg 可能是通过增加 DM 大鼠心肌组织 NO 含量、降低 ET-1 含量,改善心肌血供,从而减轻高血糖所致的心肌损伤。

【参考文献】

[1] Hamby RI, Zoneraich S, Sherman L. Diabetic cardio-

- myopathy[J]. JAMA, 1974, 229(13):1749-1754.
- [2] Kohli R, Meininger CJ, Haynes TE, *et al.* Dietary L-arginine supplementation enhances endothelial nitric oxide synthesis in streptozotocin-induced diabetic rats [J]. J Nutr, 2004, 134(3): 600-608.
- [3] 陈秀芳, 雷康福, 董敏, 等. L-精氨酸对糖尿病大鼠心肌损伤的保护作用[J]. 中国老年学杂志, 2005, 25(2):184-186.
- [4] 陈秀芳, 董敏, 雷康福, 等. L-精氨酸对糖尿病模型大鼠肝、心肌及膈肌线粒体自由基损伤的保护作用[J]. 中国老年学杂志, 2005, 25(8): 951-953.
- [5] Van Hoeven KH, Factor SM. Diabetic heart disease: the clinical and pathological spectrum-Part I [J]. Clin Cardiol, 1989, 12(10): 600-604.
- [6] Zarich SW, Nesto RW. Diabetic cardiomyopathy [J]. Am Heart J, 1989, 118(5 Pt 1):1000-1012.
- [7] 周斌全, 胡申江. 糖尿病大鼠心肌超微结构及钙离子调控蛋白基因表达的改变[J]. 浙江大学学报(医学版), 2005, 34(5):454-458.
- [8] Schmetterer L, Polak K. Role of nitric oxide in the control of ocular blood[J]. Prog Retin Eye Res, 2001, 20(6):823-847.
- [9] Akingba AG, Burnett AL. Endothelial nitric oxide synthase protein expression, localization, and activity in the penis of the alloxan-induced diabetic rat[J]. Mol Urol, 2001, 5(4):189-197.
- [10] Stevens MJ, Dananberg J, Feldman EL, *et al.* The linked roles of nitric oxide, aldose reductase and Na⁺-K⁺-ATPase in the slowing of nerve conduction in the streptozotocin diabetic rat[J]. J Clin Invest, 1994, 94(2): 853-859.
- [11] Nakao N, Senou H, Kasuga H, *et al.* Kidney and hypertension-evidence based medicine [J]. Nippon Naika Gakkai Zasshi, 2004, 93(8): 1639-1945.
- [12] Tong BC, Barbul A. Cellular and physiological effects of arginine[J]. Mini Rev Med Chem, 2004, 4(8):823-832.

(收稿日期:2009-02-12; 修回日期:2010-04-01)

(上接第444页)

总之,本研究显示,老年 OSAHS 呼吸紊乱严重程度明显低于中青年组并独立于 BMI;呼吸紊乱、反复低氧及反复微觉醒可能对老年人醒后血压升高有一定的贡献;老年 OSAHS 外科手术及口腔矫治器接受率明显低于中青年组。提高对老年 OSAHS 临床特点的认识,有助于老年 OSAHS 的诊治。

【参考文献】

- [1] Ancoll-Israel S, Aayalon L. Diagnosis and treatment of sleep disorders in older adults [J]. Am J Geriatr Psychiatry, 2006, 14(2):95-103.
- [2] Young T, Shahar E, Nieto FJ, *et al.* Predictors of sleep-disordered breathing in community-dwelling adults: The Sleep Heart Health Study [J]. Arch Intern Med, 2002, 162(8):893-900.
- [3] Janssens JP, Pautex S, Hilleret H, *et al.* Sleep disordered breathing in the elderly[J]. Aging, 2000, 12(6):417-429.
- [4] Rechtschaffen A, Kales AA. A manual of standardized terminology, techniques and scoring for sleep stages of human subjects[M]. Washington: Government Printing Office, 1968:204.
- [5] The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research [J]. Sleep, 1999, 22(5):667-689.
- [6] Ancoll-Israel S. Sleep disorders in older adults [J]. Geriatrics, 2004, 59(1):37-40.
- [7] 傅卜年, 王世玉, 黄衣琴. 老年人阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征的临床特点[J]. 现代实用医学, 2003, 15(2):88-90.
- [8] Grote L, Hedne J, Peter JH. Mean blood pressure, pulse pressure and grade of hypertension in untreated hypertension patients with sleep related breathing disorder[J]. J Hypertens, 2001, 19(4):683-690.
- [9] 欧琼, 高兴林. 老年睡眠呼吸暂停综合征治疗情况分析[J]. 广东医学, 2004, 25(1):11-12.
- [10] Jones TM, Earis JE, Calverley PM, *et al.* Snoring surgery: a retrospective review[J]. Laryngoscope, 2005, 115(11):2010-2015.
- [11] Mohsenin N, Mostofi MT, Mohsenin V. The role of oral appliances in treating obstructive sleep apnea[J]. J Am Dent Assoc, 2003, 134(4):442-449.

(收稿日期:2009-06-29; 修回日期:2009-12-25)