

# 参芪复方调控 GK 大鼠大血管病变 PTEN/PI3K 通路的实验研究

刘 桢 谢春光 陈 敏 庄 灿 高 泓

**摘要 目的** 探讨参芪复方对 Goto-Kakizaki (GK) 大鼠 2 型糖尿病大血管病变的 PTEN/PI3K 通路与血管新生的影响及作用机制。**方法** 选择血糖  $\geq 11.1$  mmol/L 的 GK 大鼠随机分为 GK 组、模型组、西药 [阿托伐他汀 1.6 mg/(kg·d)] 组、中药 [参芪复方 1.44 g/(kg·d)] 组,另设正常 Wistar 对照组。模型、西药、中药组每天给予 N $\omega$ -硝基-L-精氨酸甲酯(L-NAME) 0.1 mg/mL,加入饮用水中进行造模。Wistar 组喂饲普通饲料,其余各组喂饲高脂饲料,时间为 35 天。造模同时开始给予相应受试药物,周期 35 天。实验结束时,腹主动脉采血,冰上取主动脉;检测各组血糖、血脂水平,HE 染色对腹主动脉进行形态学观察,实时荧光定量 PCR 技术检测主动脉 PTEN mRNA、PI3Kp85 mRNA 的表达水平。**结果** 参芪复方能改善 GK 大鼠一般状态、糖脂代谢及腹主动脉形态学变化。大鼠主动脉 PTEN mRNA 表达中药组( $1.10 \pm 0.48$ )较 GK 组( $0.63 \pm 0.16$ )、模型组( $0.17 \pm 0.07$ )均显著升高(均  $P < 0.01$ ),与西药组( $1.11 \pm 0.46$ )比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );大鼠主动脉 PI3Kp85 mRNA 表达中药组( $0.19 \pm 0.05$ )较 GK 组( $1.38 \pm 0.43$ )降低( $P < 0.01$ ),分别与模型组( $0.33 \pm 0.09$ )、西药组( $0.11 \pm 0.06$ )比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。**结论** 参芪复方能增加主动脉 PTEN mRNA 表达,抑制主动脉 PI3Kp85 mRNA 表达,可能是参芪复方抑制血管新生、防治糖尿病大血管病变的部分作用机制。

**关键词** 参芪复方;糖尿病大血管病变;血管新生;动脉粥样硬化

Effect of Shenqi Compound on PTEN/PI3K Signal Transduction in GK Rats with Diabetes Mellitus Macroangiopathy LIU Ya, XIE Chun-guang, CHEN Min, et al *Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu (610075)*

**ABSTRACT Objective** To research the effects and mechanism of Shenqi compound (SQC) on PTEN/PI3K signal transducing path and angiogenesis in Goto-Kakizaki (GK) rats with diabetes mellitus type 2 (DM2) caused macroangiopathy. **Method** GK rats with blood sugar  $\geq 11.1$  mmol/L were divided into 4 groups, the GK group, the model group, the Western medicine (WM) group treated by atorvastatin 1.5 mg/(kg·d) and the Chinese medicine (CM) group treated with SQC 1.44 g/(kg·d). All were fed 35 days with high fatty diet, but to the latter three groups, N $\omega$ -nitriyl-L-arginine methyl ester 0.1 mg/mL was added into their drinking water for macroangiopathy model establishing. Besides, a group of normal Wistar rats fed with ordinary forage was set for control. Rat's blood glucose and lipids were measured, morphology of abdominal aorta wall tissue was observed with HE staining, and mRNA expressions of PTEN and PI3Kp85 in aortic wall were detected by Real-time PCR. **Results** General condition, gluco-lipid metabolism and aortic morphology in the CM group were significantly better than those in the model group. PTEN mRNA expression in the CM group ( $1.10 \pm 0.48$ ) was significantly higher than that in the GK group ( $0.63 \pm 0.16$ ) and the model group ( $0.17 \pm 0.07$ , both  $P < 0.01$ ), but near to that in the WM group ( $1.11 \pm 0.46$ ), while the PI3Kp85 mRNA expression in the TCM group ( $0.19 \pm 0.05$ ) was lower than that in the GK group ( $1.38 \pm 0.43$ ,  $P < 0.01$ ), but near to that in the model group ( $0.33 \pm 0.09$ ) and the WM group ( $0.11 \pm 0.06$ , both  $P > 0.05$ ). **Conclusion** SQC could increase the PTEN mRNA expression and restrain the PI3Kp85 mRNA expression in aorta, which is possibly the partial mechanisms of action of the remedy in inhibiting angiogenesis and preventing diabetic macroangiopathy.

**KEYWORDS** Shenqi compound; diabetes mellitus macroangiopathy; angiogenesis; atherosclerosis

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.30772806)

作者单位:成都中医药大学(成都 610075)

通讯作者:刘 桢, Mob:13541289991, E-mail:liuyaya918@163.com

糖尿病已成为严重危害人类健康的常见慢性疾病,血管并发症是糖尿病患者致残与致死的主要原因,其中大血管病变直接影响糖尿病患者的预后与生存。动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是一种累及全身大、中动脉内膜的慢性病理改变,是糖尿病血管并发症形成的基础。近年的研究发现:AS 斑块内常出现病理性新生血管,它们可以促进 AS 病变的发展,甚至诱发斑块内出血和斑块破裂及其并发症的发生<sup>[1]</sup>。糖尿病时,机体糖脂代谢紊乱、组织缺血缺氧、炎症刺激、生长因子等因素均促进血管新生。本研究进一步观察了参芪复方对 Goto-Kakizaki (GK) 大鼠 2 型糖尿病 (T2DM) 大血管病变模型一般状况、血糖、血脂、腹主动脉形态学、主动脉 PTEN mRNA、PI3Kp85 mRNA 表达的影响,从病理性血管新生角度阐述参芪复方防治 T2DM 大血管病变的作用机制。

## 材料和方法

### 1 材料

1.1 实验动物 5 月龄雄性 SPF 级自发性 T2DM GK 大鼠 85 只和 5 月龄正常 Wistar 大鼠 20 只(购自上海斯莱克 SLAG 实验动物有限责任公司),按 2~3 只/笼饲养于四川省医院动物实验中心独立通气笼具 (IVC) 系统内。

1.2 主要药品与试剂 参芪复方浸膏(主要由人参、黄芪、山药、山茱萸、生地黄、天花粉、丹参、制大黄等组成,1 g 浸膏相当于原生药 10 g,四川省中医药研究院中医研究所药剂科生产,批号 080928),阿托伐他汀钙(北京嘉林药业股份有限公司产品,批号 080502),N $\omega$ -硝基-L-精氨酸甲酯(L-NAME, sigma 公司产品,批号 107K1055),胆固醇与猪胆盐(成都市科龙化工试剂厂),多聚甲醛(成都市科龙化工试剂厂),rTaq 酶及配套试剂(TAKARA,货号 R10T1),实时定量聚合酶链反应(real time PCR)试剂盒(SYBR Green Real time PCR Master Mix, TAKARA,货号 R10T1)。

1.3 主要仪器 普通 PCR 仪(ABI 9700 型 PCR 扩增仪),定量 PCR 仪(ABI7500FAST 型荧光定量 PCR 仪),PCR 引物(英骏生物技术有限公司)。

### 2 方法

2.1 分组及造模 85 只 GK 大鼠适应性饲养 1 周后,随机测血糖值 11.1 mmol/L 以上者 73 只入选本实验,按随机表将其分为 GK 组、模型组、西药组、中药组, Wistar 大鼠中剔除血糖值为 6.7 mmol/L 者 2 只,其余 18 只作为正常组,共 5 组。模型、西药、中药组每天给予 L-NAME 0.1 mg/mL,加入饮用水中进行造模,

造模同时开始给药,共 35 天,正常组喂饲普通饲料,其余各组喂饲高脂饲料(普通饲料 88.2%、精炼猪油 10%、胆固醇 1.5%、猪胆盐 0.3%)。正常组、GK 空白组与模型组按 5 mL/(kg·d)灌服生理盐水。西药组:1.6 mg/(kg·d)阿托伐他汀钙悬液(相当于成人剂量 5 倍)灌服;中药组:按 1.44 g/(kg·d)体重灌服中药混悬液[相当于成人剂量的 10 倍,具体配制方法:称取参芪复方浸膏 7.2 g,加无菌水 25 mL 混匀,按 5 mL/(kg·d)体重灌胃]。给药 35 天后处死动物,处死前至少 12 h 禁食不禁水(2 mL/kg 体重),腹腔注射 8% 戊巴比妥钠麻醉动物,腹主动脉取血,分离血清,-20 °C 保存。解剖,取胸、腹主动脉,冰上除去主动脉周围组织和腔内血液,立即放入液氮中,备检信使核糖核酸(mRNA)与免疫印迹。

### 2.2 观察指标及检测方法

2.2.1 血糖 采用葡萄糖氧化酶法,取鼠尾毛细血管血,用血糖仪及试纸条测定。

2.2.2 血清甘油三酯(TG)与胆固醇(TC) 采用氧化酶法,用 7170 型全自动生化分析仪进行检测。

2.2.3 腹主动脉组织形态学观察 采用 HE 染色,随机选 5 个视野 400 倍光学显微镜观察,对主动脉内膜进行综合评价。

2.2.4 腹主动脉 PTEN mRNA、PI3Kp85 mRNA 的表达 采用实时荧光定量 PCR 技术,按 Trizol 试剂的使用操作步骤,50~100 mg 组织加 1 mL Trizol,提取总 RNA,凝胶电泳对 RNA 进行质量鉴定。以总 RNA 1.5  $\mu$ g 为逆转录反应模板,按照反转录试剂盒的操作说明在普通 PCR 仪上进行逆转录,合成 cDNA 链。再以 2.5  $\mu$ L 逆转录反应产物为模板,按照荧光实时定量 PCR 试剂盒 SYBR Green Real time PCR Master Mix 的说明,在冰上配置 25  $\mu$ L 的 PCR 反应体系。各基因引物序列为: $\beta$ -actin(GeneBank Accession No. NM031144),F: 5'-TCGAGCAAGAGATGGCCACT-3', R: 5'-CACAGGAT-TCCATACCCAGG-3'; PTEN (GeneBank Accession No. NM031606), F: 5-AGACCATAAACCACCACAGC-3, R: 5-AAATCCAGGGCCTCTTGTGC-3。PI3Kp85 (GeneBank Accession No. D64045), F: 5-ACTACTGGGAGAGGGGA-GA-3, R: 5-TCAGTTTTTGAAGAACCGGG-3。根据下列公式以 Ct 值,计算各基因起始模版浓度。起始模版浓度 =  $2^{-\Delta Ct}$  ( $-\Delta Ct = \text{目的基因 Ct} - \beta\text{-actin Ct}$ )。

3 统计学方法 采用 SPSS 13.0 统计软件进行。计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,多样本均数的比较采用单因素方差分析,方差齐采用 LSD,方差不齐采用 Tamhane's T2 统计学方法。

表 1 各组大鼠血糖水平比较 (mmol/L,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	血 糖					
		治疗前	1 周末	2 周末	3 周末	4 周末	处死前
正常	18	4.82 ± 0.59	4.90 ± 0.46	4.73 ± 0.55	4.64 ± 0.45	4.68 ± 0.51	4.85 ± 0.35
GK	18	17.13 ± 3.85*	16.51 ± 3.36*	17.26 ± 2.90*	17.21 ± 3.03*	16.80 ± 2.15*	14.03 ± 2.42* <sup>△</sup>
模型	16	16.94 ± 3.92*	17.21 ± 3.90*	17.77 ± 3.42*	17.82 ± 4.05*	17.69 ± 3.31*	15.23 ± 2.66*
西药	17	16.92 ± 4.23*	17.23 ± 3.84*	16.86 ± 3.64*	16.40 ± 3.62*	16.16 ± 2.93*	13.75 ± 2.60*
中药	16	17.17 ± 4.49*	16.85 ± 3.68*	16.15 ± 4.09*	15.91 ± 4.00*	15.51 ± 3.73* <sup>△▲</sup>	13.35 ± 3.19* <sup>△▲</sup>

注:与正常组比较,\*P<0.01;与模型组比较,<sup>△</sup>P<0.05;与 CK 组比较,<sup>▲</sup>P<0.05

### 结 果

1 一般状态观察 造模前,各组动物状态好,反应灵敏,被毛光泽。与正常组比较,GK 大鼠摄食量偏少,饮水量偏多,尿量多,体重偏轻。模型组与西药组先后有多只大鼠出现眼眶瘀血、口鼻少量渗血、一只眼半睁、或不能正常站立,朝一个方向倾斜情况,其中模型组大鼠尤为明显。实验过程中模型组大鼠死亡 3 只,分别死于造模后第 3 周(第 18 日)和第 5 周(第 31 日和第 34 日)。死亡后解剖,其中 2 只肝、肺脏瘀血肿大明显,结合死前有喘促表现,考虑为全心衰死亡,其余 1 只未发现腹腔和肺部感染征象,无明显病变,具体死因无法判定。西药组大鼠死亡 1 只,于造模后第 3 周(第 20 日),解剖未发现特殊,具体死因无法判定。中药组大鼠死亡 2 只,分别死于造模后第 4 周(第 25 日和第 26 日),一只由于灌胃不慎,导致当场死亡,另一只大鼠解剖未发现异常,具体死因无法判定。

2 各组大鼠血糖水平比较(表 1) 正常组大鼠血糖水平平稳,各实验组 GK 大鼠空腹血糖水平明显高于正常组;实验第 4 周和处死前,中药组与模型组、CK 组比较,血糖水平明显下降(P<0.05);各组大鼠在实验前后血糖水平无明显变化,但可以看出,西药组与中药组大鼠血糖水平呈现缓慢下降趋势,以中药组最为明显,模型组血糖水平呈缓慢上升趋势。其他各实验组之间比较,血糖水平差异无统计学意义(P>0.05)。

3 各组大鼠血清 TC、TG 水平比较(表 2) 血清 TC 水平,正常组明显低于其余实验组(均 P<0.05);与模型组比较,GK 组、西药组、中药组均明显降低(P<0.05,P<0.01);GK 组、西药组、中药组之间比较,差异均无统计学意义(P>0.05);血清 TG 水平,正常组、GK 组、西药组及中药组与模型组比较,均明显降低(P<0.05,P<0.01);正常组、GK 组、西药组、中药组间比较差异均无统计学意义(P>0.05)。

4 各组大鼠腹主动脉形态比较 正常组腹主动脉内膜平坦,内皮细胞扁平,紧贴于平直的内弹力板上,中弹力板与平滑肌细胞整齐地相间平行排列,内膜

表 2 各组大鼠血清 TC、TG 水平比较 (mmol/L,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	TC	TG
正常	18	1.67 ± 0.33	1.12 ± 0.49
GK	18	2.56 ± 0.71* <sup>△△</sup>	1.46 ± 0.78 <sup>△△</sup>
模型	16	3.89 ± 1.16*	2.19 ± 0.93*
西药	17	2.77 ± 1.01* <sup>△△</sup>	1.34 ± 0.80 <sup>△△</sup>
中药	16	3.01 ± 1.04* <sup>△△</sup>	1.61 ± 0.91 <sup>△</sup>

注:与正常组比较,\*P<0.05;与模型组比较,<sup>△</sup>P<0.05,<sup>△△</sup>P<0.01

光滑整齐;GK 组内皮细胞肿胀,未见明显脂质沉积;模型组腹主动脉有内膜增厚病灶,内皮细胞肿胀、数目增多,内皮下细胞浸润,内膜断裂不平整,脂质沉积比较明显,可见多个泡沫细胞;西药组腹主动脉内膜增厚病灶数目及泡沫细胞较模型组少,偶有内皮下细胞浸润及脂质沉积;参芪复方中药组腹主动脉内膜大部分无增厚,偶见内膜增厚病灶及泡沫细胞,数目较西药组少,内膜增厚处内皮细胞肿胀,内皮下细胞浸润及脂质沉积不明显。

5 各组大鼠主动脉 PTEN mRNA 与 PI3Kp85 mRNA 表达比较(表 3) PTEN mRNA 表达水平,正常组显著高于 GK 组与模型组(P<0.01);中药组较 GK 组、模型组均显著升高(P<0.01);中药组与西药组比较差异无统计学意义(P>0.05)。PI3Kp85 mRNA 表达,模型组与正常组、GK 组比较,表达水平降低(P<0.05,P<0.01);西药组表达水平明显低于模型组(P<0.05);中药组表达水平虽低于模型组,但差异无统计学意义(P>0.05);中药组与西药组比较差异无统计学意义(P>0.05)。

表 3 各组大鼠主动脉 PTEN mRNA 与 PI3Kp85 mRNA 表达比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	PTEN mRNA	PI3Kp85 mRNA
正常	10	1.44 ± 0.56	0.76 ± 0.06
GK	10	0.63 ± 0.16* <sup>△△</sup>	1.38 ± 0.43* <sup>△△</sup>
模型	10	0.17 ± 0.07*	0.33 ± 0.09*
西药	10	1.11 ± 0.46 <sup>△△</sup>	0.11 ± 0.06* <sup>△</sup>
中药	10	1.10 ± 0.48 <sup>△△▲</sup>	0.19 ± 0.05* <sup>▲</sup>

注:与正常组比较,\*P<0.01;与模型组比较,<sup>△</sup>P<0.05,<sup>△△</sup>P<0.01;与 GK 组比较,<sup>▲</sup>P<0.01

## 讨 论

GK 大鼠为国际公认的自发性非肥胖性 T2DM 动物模型,其特征有:葡萄糖刺激的胰岛素分泌受损,肝糖生成过多,肌肉和脂肪组织中胰岛素抵抗<sup>[2]</sup>。长期、慢性给予 NOS 抑制剂 L-NAME 可以抑制血管内皮 NO 合成,损伤血管内皮功能,且诱导 VCAM-1 等细胞因子表达,为研究 T2DM 及其大血管病变较好的动物模型<sup>[3,4]</sup>。本实验通过对模型组 GK 大鼠腹主动脉病理解剖,病理显现出内膜增厚、内皮细胞肿胀、内皮下细胞浸润和脂质沉积等 T2DM 早期慢性大血管病变的特征,成功复制出了 DM 早期大血管病变的动物模型,发现其饮水量、尿量多,大便溏,懒惰,行动迟缓,体毛干枯稀疏,耳廓、尾部干枯,腹膨隆,也符合中医学气阴两虚的表现。

血管新生 (angiogenesis) 是指在原有的毛细血管基础上通过血管内皮细胞的增殖与迁移,从先前存在的血管处以芽生或非芽生的形式生成新毛细血管的过程<sup>[5]</sup>。诸多关于 AS 发病机制的研究中,越来越多的显示有新生血管形成,斑块内的新生血管能够促进 AS 发展及斑块的不稳定性<sup>[6,7]</sup>,T2DM 时多种代谢紊乱加快了这一病理生理学进程。糖尿病状态下,许多因素如高糖、糖基化终末产物、缺血和缺氧等促进与血管生成相关的细胞因子表达。研究发现,病理性血管新生是糖尿病视网膜病变与糖尿病肾病发生发展的重要因素<sup>[8,9]</sup>,在 T2DM 伴发大血管病变时血管内皮生长因子 (VEGF) 表达水平显著高于无血管病变组,说明血管新生是 T2DM 大血管病变的重要发病机理<sup>[10]</sup>。

PTEN 基因是一种位于 10 号染色体上的肿瘤抑制基因,具有双特异性磷酸酶活性,在酪氨酸磷酸酶和丝氨酸 (苏氨酸) 介导的信号转导过程中有重要作用。磷脂酰肌醇 3 激酶 (PI3K) 介导包括细胞膜的收缩、细胞内囊泡的运输、能量代谢和有丝分裂等多种细胞重要生理功能,其 p85 调节亚基是许多胞内激酶和受体酪氨酸激酶的磷酸化底物。

血管新生是一个由内皮的酪氨酸激酶及其配体信号分子调控的复杂过程,这些配体信号系统调控着内皮细胞功能,如内皮细胞增殖、迁移,微血管新生,VEGF/VEGF 受体信号系统调控着这些过程<sup>[11]</sup>,并且与 PI3K 信号通路关系密切<sup>[12,13]</sup>。

PI3K 被激活后在细胞膜上生成磷脂酰肌醇三磷酸 (PIP3),然后以它作为第二信使激活下游的蛋白如蛋白激酶 B (PKB/Akt) 等复杂过程在血管新生过程中起重要作用。PIP3 是磷酸酶作用的靶分子,是细胞生

长调控途径中的关键成分,主要作用是刺激细胞生长和阻断凋亡。PTEN 可使 PIP3 去磷酸化,抑制了 PI3K 激酶的磷酸化作用,从而阻断了 PKB 及其下游酶的活性,从而调控内皮细胞 VEGF 信号通路与细胞应答<sup>[14-16]</sup>。因此,PTEN 对新生血管的发生发展起负性调控作用,PTEN 通过抑制 PI3K/Akt 信号通路,对 AS 斑块病理性新生血管的形成与发展起到抑制的作用。

参芪复方浸膏主要由人参、黄芪、山药、山茱萸、生地、天花粉、丹参、制大黄等组成,具有益气养阴,清热生津,活血化瘀的作用,是临床上糖尿病的常用治法<sup>[17]</sup>。本研究表明,参芪复方能显著改善 GK 大鼠一般状态、糖脂代谢及腹主动脉形态学变化。中药参芪复方组大鼠主动脉 PTEN mRNA 表达较 GK 组与模型组均显著升高 (均  $P < 0.01$ ); 中药组大鼠主动脉 PI3Kp85 mRNA 表达较 GK 组降低 ( $P < 0.01$ ),较模型组有降低趋势。可见上调主动脉 PTEN 表达,抑制 PI3-K/Akt 通路表达,防止病理性血管新生是参芪复方抗 AS、防治 T2DM 大血管病变的部分作用机制。

## 参 考 文 献

- [1] 杨永宗. 动脉粥样硬化性心血管病基础与临床 [M]. 北京: 科学出版社, 2004: 619-620.  
Yang YZ. Foundation and clinical study of arteriosclerosis cardiac vascular disease [M]. Beijing: Science Press, 2004: 619-620.
- [2] Howarth FC, Shaoullah M, Qureshi MA. Heart/cardiac muscle: chronic effects of type 2 diabetes mellitus on cardiac muscle contraction in the Goto-Kakizaki rat [J]. Exp Physiol, 2007, 92(11):1029-1036.
- [3] Kataoka C, Egashira K, Ishibashi M. Novel anti-inflammatory actions of amlodipine in a rat model of arteriosclerosis induced by long-term inhibition of nitric oxide synthesis [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2004, 286(2): H768.
- [4] Brondum E, Petersen HK, Nilsson H, et al. Increased contractility to noradrenaline and normal endothelial function in mesenteric small arteries from the Goto-Kakizaki rat model of type 2 diabetes [J]. J Physiol Sci, 2008, 58(5): 333-339.
- [5] 金惠铭, 李先涛. 血管新生的调控 [J]. 中国微循环, 2001, 5(2): 85-88.  
Jin HM, Li XT. Regulation of angiogenesis [J]. Chin J Microcirc, 2001, 5(2): 85-88.
- [6] Moreno PR, Purushothaman KR, Sirol M, et al. Neovascularization in human atherosclerosis [J]. Circulation, 2006, 113(18): 2245-2252.

[7] Khurana R, Simons M, Martin JF, et al. Role of angiogenesis in cardiovascular disease: a critical appraisal[J]. *Circulation*, 2005, 112(12):1813-1824.

[8] Khan ZA, Chakrabarti S. Growth factors in proliferative diabetic retinopathy[J]. *Exp Diabetes Res*, 2003, 4(4):287-301.

[9] Lee MY, Lee EY, Lee BJ, et al. Beneficial effects of thiazolidinediones on diabetic nephropathy in OLETF rats[J]. *Yonsei Med J*, 2007, 48(2):301-307.

[10] 段薇,张锦,张学梅,等. 内皮抑素和血管内皮生长因子与 2 型糖尿病大血管病变的关系[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2006, 14(9):799-801.  
Duan W, Zhang J, Zhang XM, et al. Study on relationship between endostatin, vascular endothelial growth factor and macroangiopathy in type 2 diabetes mellitus [J]. *Chin J Arteriosclerosis*, 2006, 14(9):799-801.

[11] Dai J, Rabie AB. VEGF: an essential mediator of both angiogenesis and endochondral ossification[J]. *J Dent Res*, 2007, 86(10):937-950.

[12] Findley CM, Cudmore MJ, Ahmed A, et al. VEGF induces Tie2 shedding via a phosphoinositide 3-kinase/Akt dependent pathway to modulate Tie2 signaling[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007, 27(12):2619-2626.

[13] Adya R, Tan BK, Punn A, et al. Visfatin induces human endothelial VEGF and MMP-2/9 production via MAPK and PI3K/Akt signalling pathways: novel insights into visfatin-induced angiogenesis[J]. *Cardiovasc Res*, 2008, 78(2):356-365.

[14] 周裔忠,祝善俊. PTEN 与心血管疾病研究进展[J]. *中华高血压杂志*, 2007, 15(7):535-537.  
Zhou YZ, Zhu SJ. On research progress in PTEN and cardiovascular disease[J]. *Chin J Hypertens*, 2007, 15(7):535-537.

[15] Hamada K, Sasaki T, Koni PA, et al. The PTEN/PI3K pathway governs normal vascular development and tumor angiogenesis[J]. *Genes Dev*, 2005, 19(9):2054-2065.

[16] Aparicio CB, Renner O, Leal JF, et al. PTEN, more than the AKT pathway [J]. *Carcinogenesis*, 2007, 28(7):1379-1386.

[17] 谢毅强,李军茹,张红敏,等. 参芪复方治疗 2 型糖尿病胰岛素抵抗的临床研究[J]. *中华实用中西医杂志*, 2005, 18(17):844-846.  
Xie YQ, Li JR, Zhang HM, et al. Clinical study in treating type 2 diabetes mellitus with insulin resistance by Shenqifufang[J]. *Chin J Pract Chin Modern Med*, 2005, 18(17):844-846.

(收稿:2009-11-18 修回:2010-03-10)

### 第十次全国中西医结合耳鼻喉科学术会议征文通知

中国中西医结合学会耳鼻咽喉科专业委员会拟于 2010 年 8 月 6—8 日在山东省烟台市召开“第十次全国中西医结合耳鼻咽喉科学术会议”,现将征文事宜通知如下。

**征文内容** 中西医结合耳鼻咽喉科临床、基础、技术与方法、病例报道、研究阶段性成果、综述等。耳鼻喉科临床与基础、新技术、新方法、病例介绍和讨论、综述等。

**征文要求** (1)尚未公开发表的论文;(2)来稿请寄全文和 400~800 字中文摘要,稿件中务必注明作者姓名、单位、联系电话、通信地址和邮政编码;(3)来稿请使用 Word 文档格式;(4)欢迎网上投稿,投稿邮箱:dingxiuyong@sohu.com,请务必在邮件主题栏注明“中西医结合会议投稿”字样和第一作者姓名,以免和垃圾邮件混淆。也可将纸质稿件及电子版寄至:北京市宣武区永安路 95 号(邮编 100050)北京友谊医院耳鼻咽喉科,李明玉收。信封请注明“中西医结合会议征文”字样(注意:只使用一种投稿方式即可,不用重复投稿)。(5)截稿日期:2010 年 7 月 15 日。

**联系方式** 电话:13910280673(丁秀勇);E-mail:dingxiuyong@sohu.com