

## · 论著 ·

# 质子泵抑制剂对稳定型心绞痛患者内皮细胞功能的影响及其作用机制研究

侯宏伟<sup>1</sup>, 徐广<sup>1</sup>, 冯秀元<sup>1</sup>, 颜敏<sup>2</sup>

**【摘要】** 背景 质子泵抑制剂(PPI)常用于不能耐受阿司匹林的稳定型心绞痛患者且治疗效果确切,但其对内皮细胞功能的影响尚存在争议。目的 探讨PPI对稳定型心绞痛患者内皮细胞功能的影响及其作用机制。方法 选取2016年5月—2017年8月鄂州市中心医院收治的稳定型心绞痛患者80例,采用随机数字表法分为对照组和观察组,每组40例;另将观察组患者随机分为A、B、C、D 4个亚组,每组10例。对照组、观察组患者常规行冠心病二级预防治疗,A、B、C、D组患者在此基础上分别给予雷贝拉唑、奥美拉唑、泮托拉唑、艾司奥美拉唑治疗;所有患者连续治疗1个月。比较对照组和观察组患者冠心病二级预防药物使用情况、治疗前后实验室检查指标[包括总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、C反应蛋白(CRP)及血浆不对称二甲基精氨酸(ADMA)水平]及血流介导的血管舒张功能(FMD),血浆ADMA水平与稳定型心绞痛患者FMD的相关性分析采用Pearson相关分析;比较4个亚组患者治疗前后血浆ADMA水平及FMD。结果 (1)治疗期间,观察组患者失访1例、死亡1例。对照组和观察组患者使用阿司匹林肠溶片、美托洛尔缓释片、他汀类药物者所占比例比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。(2)对照组和观察组患者治疗前TC、LDL-C、HDL-C、CRP、ADMA、FMD及治疗后TC、LDL-C、HDL-C、CRP比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后观察组患者血浆ADMA水平高于对照组,FMD劣于对照组( $P<0.05$ )。(3)Pearson相关分析结果显示,血浆ADMA水平与稳定型心绞痛患者FMD呈负相关( $r=-0.516, P<0.01$ )。(4)4个亚组患者治疗前后血浆ADMA水平及FMD比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。结论 PPI可能通过升高血浆ADMA水平而损伤稳定型心绞痛患者内皮细胞功能,且不同种类PPI对稳定型心绞痛患者血浆ADMA水平及内皮细胞功能的影响相似。

**【关键词】** 心绞痛, 稳定型; 质子泵抑制剂; 不对称二甲基精氨酸; 内皮细胞功能; 药理作用机制

**【中图分类号】** R 541.4 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2019.02.007

1.436000 湖北省鄂州市中心医院心内科 2.436000 湖北省鄂州市中心医院内分泌科

通信作者: 颜敏, E-mail: 564945857@qq.com

(24): 4126-4128.DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2015.24.048.

[14] 雷莉, 刘积伦. 冻干重组人脑利钠肽辅助治疗老年急性失代偿期心力衰竭的临床疗效观察[J]. 实用心脑血管病杂志, 2017, 25(1): 108-110.DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2017.01.029.

[15] PENG B, XIA H, NI A, et al. Serum NT-proBNP on admission can predict ST-segment resolution in patients with acute myocardial infarction after primary percutaneous coronary intervention [J]. Herz, 2015, 40(6): 898-905.DOI: 10.1007/s00059-015-4309-0.

[16] 孙勇, 操淮芳, 王刚, 等. 重组人脑利钠肽与硝酸甘油对非ST段抬高ACS伴AHF患者心肌缺血及心功能水平的影响[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2016, 8(10): 1226-1229.DOI: 10.3969/j.issn.1674-4055.2016.10.22.

[17] GAO X, ZENG R, LIAO P, et al. Relation of N-terminal pro-brain natriuretic peptide and new-onset atrial fibrillation in patients with acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis [J]. Scand J Clin Lab Invest, 2016, 76(6): 460-

464.DOI: 10.1080/00365513.2016.1199048.

[18] 王艳. 冻干重组人脑利钠肽在急诊治疗急性心肌梗死合并心力衰竭的疗效观察[J]. 实用心脑血管病杂志, 2013, 21(3): 68-69.DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2013.03.031.

[19] 刘吉超, 刘贺. 硝酸异山梨酯联合冻干重组人脑利钠肽对急性前壁心肌梗死PCI术后患者心肌形变能力及心功能的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(4): 409-411.DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2017.04.024.

[20] ADJAGBA P M, DESJARDINS L, FOURNIER A, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide in acute Kawasaki disease correlates with coronary artery involvement [J]. Cardiol Young, 2015, 25(7): 1311-1318.DOI: 10.1017/S1047951114002431.

[21] 卫展扬, 苏少辉, 林玉萍, 等. 重组人脑利钠肽对急性ST段抬高型心肌梗死再灌注后早期心律失常患者治疗效果及保护作用分析[J]. 中南医学科学杂志, 2017, 45(4): 378-381. DOI: 10.15972/j.cnki.43-1509/r.2017.04.012.

(收稿日期: 2018-11-06; 修回日期: 2019-01-20)

(本文编辑: 刘新蒙)

侯宏伟, 徐广, 冯秀元, 等. 质子泵抑制剂对稳定型心绞痛患者内皮细胞功能的影响及其作用机制研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2019, 27(2): 29-33. [www.syxnf.net]

HOU H W, XU G, FENG X Y, et al. Impact of proton pump inhibitors on endothelial cell function in patients with stable angina pectoris and its action mechanism [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2019, 27(2): 29-33.

### Impact of Proton Pump Inhibitors on Endothelial Cell Function in Patients with Stable Angina Pectoris and Its Action Mechanism

HOU Hongwei<sup>1</sup>, XU Guang<sup>1</sup>, FENG Xiuyuan<sup>1</sup>, YAN Min<sup>2</sup>

1. Department of Cardiology, Ezhou Central Hospital, Ezhou 436000, China

2. Department of Endocrinology, Ezhou Central Hospital, Ezhou 436000, China

Corresponding author: YAN Min, E-mail: 564945857@qq.com

**【Abstract】 Background** Proton pump inhibitors (PPI) is usually used in stable angina pectoris patients with intolerance of aspirin, and it is certainly effective, but its impact on endothelial cell function is still controversial. **Objective**

To investigate the impact of PPI on endothelial cell function in patients with stable angina pectoris and its action mechanism.

**Methods** A total of 80 patients with stable angina pectoris were selected in Ezhou Central Hospital from May 2016 to August 2017, and they were divided into control group and observation group according to random number table method, with 40 cases in each group; meanwhile patients in observation group were divided into four subgroups A, B, C and D, with 10 cases in each group. Patients in control group and observation group received secondary prevention of coronary heart disease, there into patients in subgroups A, B, C and D received rabeprazole, omeprazole, pantoprazole and esomeprazole, respectively; all of the 80 were continuously treated for 1 month. Drug usage for secondary prevention of coronary heart disease, laboratory examination results (including TC, HDL-C, LDL-C, CRP and plasma ADMA level) and FMD before and after treatment were compared between control group and observation group, and Pearson correlation was used to analyze the correlation between plasma ADMA level and FMD in patients with stable angina pectoris; plasma ADMA level and FMD were compared in the four subgroups. **Results** (1) During treatment, 1 case loss to follow-up and 1 case died in observation group. No statistically significant difference of proportion of patients using aspirin enteric-coated tablets, metoprolol sustained-release tablets or statins was found between control group and observation group ( $P>0.05$ ). (2) No statistically significant difference of TC, LDL-C, HDL-C, CRP, ADMA or FMD was found between control group and observation group before treatment, nor was TC, LDL-C, HDL-C or CRP between control group and observation group after treatment ( $P>0.05$ ); after treatment, plasma ADMA level in observation group was statistically significantly higher than that in control group, while FMD in observation group was statistically significantly worse than that in control group ( $P<0.05$ ). (3) Pearson correlation analysis results showed that, plasma ADMA level was negatively correlated with FMD in patients with stable angina pectoris ( $r=-0.516, P<0.01$ ). (4) No statistically significant difference of plasma ADMA level or FMD in the four subgroups before or after treatment ( $P>0.05$ ).

**Conclusion** PPI may bring damage on endothelial cell function in patients with stable angina pectoris through increasing plasma ADMA level, moreover different kinds of PPI have similar impact on plasma ADMA level and endothelial cell function in patients with stable angina pectoris.

**【Key words】** Angina, stable; Proton pump inhibitors; Asymmetric dimethylarginine; Endothelial function; Pharmacological mechanisms of action

稳定型心绞痛是临床常见的心绞痛类型, 常见发病原因为粥样硬化导致冠状动脉管腔狭窄, 其典型临床表现为胸部、下颌部、肩背部或上臂不适感, 主要于劳累或情绪激动时诱发。稳定型心绞痛需长期口服多种冠心病二级预防药物, 但患者治疗期间易发生胃肠道不适。《慢性稳定型心绞痛修订指南》指出, 对胃肠不能耐受阿司匹林的稳定型心绞痛患者, 采用质子泵抑制剂 (proton pump inhibitors, PPI) 可有效预防胃肠道出血<sup>[1]</sup>。PPI 主要治疗胃酸分泌过多引起的胃肠道不

适, 如胃食管反流、消化性溃疡、Zollinger-Ellison 综合征等<sup>[2]</sup>, 但长期使用 PPI 会引起氯吡格雷抵抗, 从而降低其抗血小板聚集作用<sup>[3]</sup>。最新研究发现, 长期口服 PPI 可导致血浆不对称二甲基精氨酸 (asymmetric dimethylarginine, ADMA) 水平升高, ADMA 作为一氧化氮合酶 (NOS) 抑制剂可导致血管内皮细胞合成一氧化氮 (NO) 减少, 进而促进血管收缩、炎症反应和血栓形成, 增加心血管事件发生风险<sup>[4]</sup>。本研究旨在观察 PPI 对稳定型心绞痛患者内皮细胞功能的影响, 并探讨其作用机制, 现报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准 纳入标准: (1) 长期口服冠心病二级预防药物; (2) 典型劳力性胸痛, 持续时间 <20 min; (3) 冠状动脉狭窄率 >75%。排除标准: (1) 服用氯吡格雷及硝酸酯类药物者; (2) 合并严重肝肾功能不全者; (3) 合并肿瘤者; (4) 临床资料不完整者。

1.2 一般资料 选取 2016 年 5 月—2017 年 8 月鄂州市中心医院心内科收治的稳定型心绞痛患者 80 例, 均符合 2007 年美国心脏病学会和美国心脏病协会 (ACC/AHA) 发布的《慢性稳定型心绞痛修订指南》中的稳定型心绞痛诊断标准<sup>[1]</sup>。采用随机数字表法将所有患者分为对照组和观察组, 每组 40 例; 另将观察组患者随机分为 A、B、C、D 4 个亚组, 每组 10 例。对照组和观察组患者年龄、男性比例、高血压发生率、糖尿病发生率及吸烟史、经皮冠状动脉介入治疗 (PCI) 史、冠状动脉旁路移植术 (CABG) 史比较, 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ , 见表 1), 具有可比性。本研究经鄂州市中心医院医学伦理委员会审核批准, 所有患者知情并签署知情同意书。

表 1 对照组和观察组患者一般资料比较

Table 1 Comparison of general information between control group and observation group

组别	例数	年龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	男性 [n(%)]	高血压 [n(%)]	糖尿病 [n(%)]	吸烟史 [n(%)]	PCI 史 [n(%)]	CABG 史 [n(%)]
对照组	40	57.0±5.0	20(50.0)	27(67.5)	11(27.5)	17(42.5)	7(17.5)	2(5.0)
观察组	40	56.0±7.0	24(60.0)	24(60.0)	14(35.0)	20(50.0)	9(22.5)	3(7.5)
$\chi^2(t)$ 值		0.73 <sup>a</sup>	1.37	0.16	0.78	0.80	0.46	0.27
<i>P</i> 值		0.46	0.50	0.92	0.68	0.67	0.80	0.87

注: PCI= 经皮冠状动脉介入治疗, CABG= 冠状动脉旁路移植术; <sup>a</sup>为 *t* 值

1.3 治疗方法 两组患者常规进行冠心病二级预防治疗, 主要药物包括阿司匹林、他汀类药物及  $\beta$ -受体阻滞剂; 在此基础上, A、B、C、D 4 个亚组患者分别给予雷贝拉唑〔卫材(中国)药业有限公司生产, 国药准字 H20090091〕、奥美拉唑(阿斯利康制药有限公司生产, 国药准字 H20030412)、泮托拉唑(奈科明制药有限公司生产, 国药准字 H20140659)、艾司奥美拉唑(阿斯利康制药有限公司生产, 国药准字 H20046379) 治疗, 均 1 片/次, 1 次/d。所有患者连续治疗 1 个月。

### 1.4 观察指标

1.4.1 冠心病二级预防药物使用情况 记录两组患者冠心病二级预防药物使用情况, 主要包括阿司匹林肠溶片、美托洛尔缓释片、他汀类药物。

1.4.2 实验室检查指标 分别于治疗前后抽取两组患者空腹肘静脉血 5 ml, 采用过氧化酶法检测总胆固醇

(TC), 采用遮蔽直接测定法检测高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C), 采用乳胶增强免疫比浊法检测 C 反应蛋白 (CRP), 所用仪器为德国罗氏全自动生化分析仪。采用酶联免疫吸附试验检测血浆 ADMA 水平, 严格按照试剂盒说明书进行操作。

1.4.3 内皮细胞功能 采用血流介导的血管舒张功能 (flow-mediated dilation, FMD) 评价两组患者治疗前后内皮细胞功能, 具体检测方法如下: 受试者于清晨空腹状态下取平卧位, 休息 5 min, 连接心电监护仪, 选择右侧上臂肱动脉, 选取 10 MHz 线性排列探头 (ALOKA 公司生产) 作为扫描探头, 扫描部位在肘关节上 5~10 cm。首先记录肱动脉基础内径及肱动脉血流频谱, 之后按照标准血压测量方法将袖带放置于肘关节上 2 cm 处, 将袖带充气至高于受检者收缩压 50 mm Hg 以上, 持续阻断血流 5 min 后迅速放气, 记录放气后 1 min 内肱动脉内径及肱动脉血流频谱。FMD=( 动脉反应性充血后内径 - 基础内径) / 基础内径。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 17.0 统计学软件进行数据处理, 计量资料以 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 两组间比较采用两独立样本 *t* 检验; 计数资料分析采用  $\chi^2$  检验; 血浆 ADMA 水平与稳定型心绞痛患者 FMD 的相关性分析采用 Pearson 相关分析。以 (双侧)  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 对照组和观察组患者冠心病二级预防药物使用情况比较 治疗期间, 观察组患者失访 1 例、死亡 1 例。对照组和观察组患者使用阿司匹林肠溶片、美托洛尔缓释片、他汀类药物者所占比例比较, 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ , 见表 2)。

表 2 对照组和观察组患者冠心病二级预防药物使用情况比较 [n(%)]

Table 2 Comparison of drug usage of secondary prevention of coronary heart disease between control group and observation group

组别	例数	阿司匹林肠溶片	美托洛尔缓释片	他汀类药物
对照组	40	35 (87.5)	24 (60.0)	9 (22.5)
观察组	38	32 (84.2)	21 (55.3)	12 (31.6)
$\chi^2$ 值		0.17	0.18	0.82
<i>P</i> 值		0.92	0.91	0.66

2.2 对照组和观察组患者治疗前后实验室检查指标和 FMD 比较 对照组和观察组患者治疗前 TC、LDL-C、HDL-C、CRP、ADMA、FMD 及治疗后 TC、LDL-C、HDL-C、CRP 比较, 差异均无统计学意义 ( $P>0.05$ ); 治疗后观察组患者血浆 ADMA 水平高于对照组, FMD 劣于对照组, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ , 见表 3)。



表3 对照组和观察组患者治疗前后实验室检查指标和FMD比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison of laboratory examination results and FMD between control group and observation group before and after treatment

组别	例数	TC (mmol/L)		LDL-C (mmol/L)		HDL-C (mmol/L)		CRP (mg/L)		ADMA ( $\mu$ mol/L)		FMD (%)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	40	5.5 ± 0.5	5.6 ± 0.4	2.9 ± 0.2	2.8 ± 0.3	1.2 ± 0.3	1.3 ± 0.2	1.7 ± 0.3	1.8 ± 0.3	10.3 ± 1.4	10.7 ± 1.2	8.2 ± 2.8	7.4 ± 2.9
观察组	38	5.3 ± 0.4	5.4 ± 0.6	3.0 ± 0.5	2.9 ± 0.3	1.3 ± 0.4	1.4 ± 0.3	1.8 ± 0.1	1.9 ± 0.2	9.8 ± 1.3	12.8 ± 1.5	8.7 ± 2.5	5.7 ± 2.3
t 值		1.94	1.74	1.17	1.47	1.25	1.74	1.95	1.72	1.63	6.84	0.83	2.86
P 值		0.06	0.08	0.25	0.15	0.22	0.08	0.06	0.09	0.11	<0.01	0.41	0.01

注: TC= 总胆固醇, LDL-C= 低密度脂蛋白胆固醇, HDL-C= 高密度脂蛋白胆固醇, CRP=C 反应蛋白, ADMA= 不对称二甲基精氨酸, FMD= 血流介导的血管舒张功能

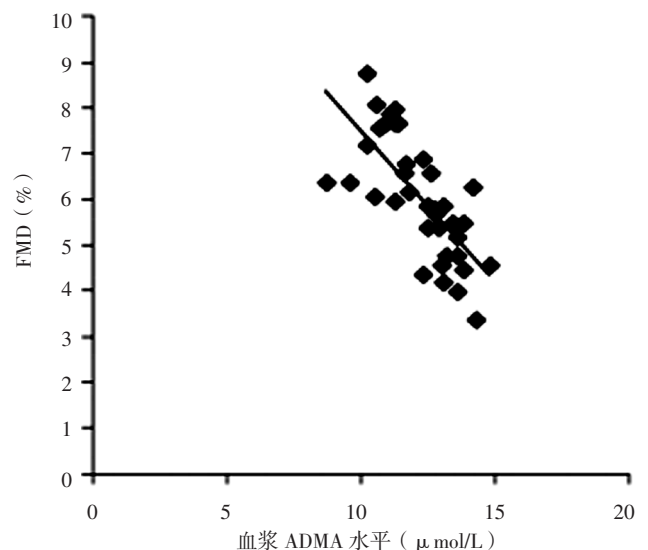
2.3 相关性分析 Pearson 相关分析结果显示, 血浆 ADMA 水平与稳定型心绞痛患者 FMD 呈负相关 ( $r=-0.516$ ,  $P<0.01$ , 见图 1)。

2.4 4 个亚组患者治疗前后血浆 ADMA 水平及 FMD 比较 4 个亚组患者治疗前后血浆 ADMA 水平及 FMD 比较, 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ , 见表 4)。

表4 4 个亚组患者治疗前后血浆 ADMA 水平及 FMD 比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 4 Comparison of plasma ADMA level and FMD in the four subgroups before and after treatment

组别	例数	ADMA ( $\mu$ mol/L)		FMD (%)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A 组	9	9.6 ± 1.4	11.9 ± 1.2	9.1 ± 2.1	6.5 ± 2.2
B 组	10	10.1 ± 1.2	12.2 ± 1.0	8.5 ± 1.8	6.1 ± 1.9
C 组	10	9.9 ± 1.0	12.8 ± 0.9	8.8 ± 2.0	5.8 ± 2.1
D 组	9	9.4 ± 1.1	12.5 ± 1.3	8.3 ± 1.8	6.2 ± 1.7
F 值		0.66	1.17	0.30	0.20
P 值		0.58	0.33	0.82	0.89



注: ADMA= 不对称二甲基精氨酸, FMD= 血流介导的血管舒张功能

图1 血浆 ADMA 水平与稳定型心绞痛患者 FMD 相关性的散点图  
Figure 1 Scatter plot of correlation between plasma ADMA level and FMD in patients with stable angina pectoris

### 3 讨论

冠心病是我国常见的心血管疾病之一, 稳定型心绞痛是冠心病的常见类型, 已严重威胁到人们的身体健康和生命安全。目前, 冠心病的发病机制尚未完全明确, 炎症反应、脂质斑块破裂、血小板黏附聚集等学说的提出使人们对冠心病的发病机制有了进一步了解。阿司匹林、氯吡格雷等双重抗血小板治疗是冠心病患者的常规治疗, 其常见不良反应是消化道黏膜损伤及出血。2008 年《ACCF/ACC/AHA 降低抗血小板治疗及应用非甾体类抗炎药物胃肠道风险的专家共识》<sup>[5]</sup> 推荐, 接受双重抗血小板治疗的患者需加用 PPI 来预防胃溃疡和胃出血。

PPI 是继 H<sub>2</sub> 受体阻断剂之后的一类重要的抑制胃酸分泌药, 作用较强。近期一项包含 22 427 例死亡患者和 354 446 例需服用 PPI 患者的系统回顾性研究结果显示, PPI 可增加心血管疾病发病风险及死亡风险<sup>[6]</sup>。CHARLOT 等<sup>[7]</sup> 进行的大型临床研究结果证实, 初发心肌梗死患者在服用阿司匹林基础上加用 PPI 会增加心

血管事件发生风险。因此, 探索 PPI 增加心血管事件发生风险的可能机制具有重要临床意义。

二甲基精氨酸水解酶 (dimethyl arginine dimethyl amino hydrolase, DDAH) 是维持心血管健康的关键酶, 其代谢产物为 ADMA, 而 ADMA 可导致 NO 合成减少, 进而增加心血管事件发生风险<sup>[8-9]</sup>。本研究结果显示, 治疗后观察组患者血浆 ADMA 水平高于对照组。血管内皮功能损伤是动脉粥样硬化的始动环节, 也是心血管事件和全因死亡率的独立预测因子<sup>[10]</sup>。FMD 是评价血管内皮功能的重要指标<sup>[11]</sup>。NO 是内皮细胞合成的活性物质之一, 当血管内皮功能损伤时 NO 合成减少, 其他血管活性物质如前列环素、内皮源性超极化因子代偿性增加, 同时血管收缩因子 (如血栓素 A<sub>2</sub>、内皮素 1) 亦增加, 进而促进炎症因子生成, 引发血管内炎症反应, 破坏血管稳态及促进动脉粥样硬化发生<sup>[12-13]</sup>。本研究结果显示, 治疗后观察组患者 FMD 劣于对照组, 提示

PPI对稳定型心绞痛患者内皮细胞功能具有损伤作用;本研究结果还显示,血浆ADMA水平与稳定型心绞痛患者FMD呈负相关,与FIRINU等<sup>[14]</sup>研究结果相一致,提示PPI可能通过增加血浆ADMA水平、影响NO合成而损伤内皮细胞功能。但有研究表明,长期服用PPI与内皮细胞功能损伤及血浆ADMA水平无关<sup>[15-16]</sup>,分析其与本研究结果不同的原因可能与样本量及设置对照组不同有关。本研究结果还显示,4个亚组患者治疗前后血浆ADMA水平及FMD间无统计学差异,提示不同种类PPI对血浆ADMA水平及内皮细胞功能的影响相似。

综上所述,PPI可能通过升高血浆ADMA水平而损伤稳定型心绞痛患者内皮细胞功能,且不同种类PPI对稳定型心绞痛患者血浆ADMA水平及内皮细胞功能的影响相似;但本研究为单中心研究,样本量较小,且导致血管内皮功能损伤的因素较多,因此PPI对稳定型心绞痛患者内皮细胞功能的影响及具体作用机制仍需大样本量、多中心随机对照研究进一步证实。

作者贡献:侯宏伟进行文章的构思与设计,研究的实施与可行性分析,结果分析与解释,负责撰写论文;徐广、冯秀元进行数据收集、整理、分析;颜敏负责文章的质量控制及审校,对文章整体负责,监督管理。

本文无利益冲突。

#### 参考文献

- [1] FRAKER T D Jr, FIHN S D, 2002 Chronic Stable Angina Writing Committee, et al. 2007 chronic angina focused update of the ACC/AHA 2002 guidelines for the management of patients with chronic stable angina: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Writing Group to develop the focused update of the 2002 guidelines for the management of patients with chronic stable angina [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 50 (23): 2264-2274.
- [2] BERARDI R R, WELAGE L S. Proton-pump inhibitors in acid-related diseases [J]. *Am J Health Syst Pharm*, 1998, 55 (21): 2289-2298.
- [3] HO P M, MADDOX T M, WANG L, et al. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome [J]. *JAMA*, 2009, 301 (9): 937-944. DOI: 10.1001/jama.2009.261.
- [4] GHEBREMARIAM Y T, LEPENDU P, LEE J C, et al. An Unexpected Effect of Proton Pump Inhibitors: Elevation of the Cardiovascular Risk Factor ADMA [J]. *Circulation*, 2013, 128 (8): 845-853.
- [5] BHATT D L, SCHEIMAN J, ABRAHAM N S, et al. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents [J]. *Circulation*, 2008, 118 (18): 1894-1909.
- [6] SHIRAEV T P, BULLEN A. Proton Pump Inhibitors and Cardiovascular Events: A Systematic Review [J]. *Heart Lung Circ*, 2018, 27 (4): 443-450. DOI: 10.1016/j.hlc.2017.10.020.
- [7] CHARLOT M, GROVE E L, HANSEN P R, et al. Proton pump inhibitor use and risk of adverse cardiovascular events in aspirin treated patients with first time myocardial infarction: nationwide propensity score matched study [J]. *BMJ*, 2011, 342: d2690.
- [8] WILSON A M, SHIN D S, WEATHERBY C, et al. Asymmetric dimethylarginine correlates with measures of disease severity, major adverse cardiovascular events and all-cause mortality in patients with peripheral arterial disease [J]. *Vasc Med*, 2010, 15 (4): 267-274.
- [9] MITTERMAYER F, KRZYZANOWSKA K, EXNER M, et al. Asymmetric dimethylarginine predicts major adverse cardiovascular events in patients with advanced peripheral artery disease [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006, 26 (11): 2536-2540.
- [10] XU Y, ARORA R C, HIEBERT B M, et al. Non-invasive endothelial function testing and the risk of adverse outcomes: a systematic review and meta-analysis [J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2014, 15 (7): 736-746.
- [11] LIU X, ZHANG G X, ZHANG X Y, et al. Lacidipine improves endothelial repair capacity of endothelial progenitor cells from patients with essential hypertension [J]. *Int J Cardiol*, 2013, 168 (4): 3317-3326. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.04.041.
- [12] TOUSOULIS D, SIMOPOULOU C, PAPAGEORGIOU N, et al. Endothelial dysfunction in conduit arteries and in microcirculation. Novel therapeutic approaches [J]. *Pharmacol Ther*, 2014, 144 (3): 253-267. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2014.06.003.
- [13] MARGARITIS M, CHANNON K M, ANTONIADES C. Statins as regulators of redox state in the vascular endothelium: beyond lipid lowering [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2014, 20 (8): 1198-1215. DOI: 10.1089/ars.2013.5430.
- [14] FIRINU D, BASSAREO P P, ZEDDA A M, et al. Impaired Endothelial Function in Hereditary Angioedema During the Symptom-Free Period [J]. *Front Physiol*, 2018, 9: 523. DOI: 10.3389/fphys.2018.00523.
- [15] GHEBREMARIAM Y T, COOKE J P, KHAN F, et al. Proton pump inhibitors and vascular function: A prospective cross-over pilot study [J]. *Vasc Med*, 2015, 20 (4): 309-316. DOI: 10.1177/1358863X14568444.
- [16] KRUSZELNICKA O, SWIERSZCZ J, BEDNAREK J, et al. Asymmetric Dimethylarginine versus Proton Pump Inhibitors Usage in Patients with Stable Coronary Artery Disease: A Cross-Sectional Study [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17 (4): 454. DOI: 10.3390/ijms17040454.

(收稿日期: 2018-11-20; 修回日期: 2019-02-16)

(本文编辑: 谢武英)