

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.19.044

氧化应激、血管内皮功能障碍与高血压*

毛文星 李 冰 王志梅 高晓飞 陈绍良[△]

(南京医科大学附属南京医院心内科 江苏 南京 210006)

摘要: 高血压是心血管疾病的主要危险因素之一,降低血压对于减少心血管事件的发生有着重要的意义。高血压的病理生理机制复杂,其共同特点是活性氧的利用度增加,即氧化应激。在心血管系统中,活性氧在控制血管内皮功能、血管张力和心功能方面有着重要作用,并在炎症、肥大、增殖、凋亡、迁移、血管生成等病理生理过程中也发挥一定的作用,均参与了高血压所致的内皮功能障碍。虽然,动物实验研究的结果表明氧化应激是高血压的发病机制,但目前尚无明确的证据支持氧化应激在人群中导致高血压的发生。内皮功能障碍是血管内皮受到刺激后血管舒张反应下降,众多的研究证据表明其是介导高血压血管负面影响的重要机制之一,且有研究表明高血压相关的内皮功能障碍是由氧化应激所致。本文主要就高血压中的氧化应激、血管内皮功能障碍的实验研究、机制以及高血压发生发展中两者的关系进行了综述。

关键词: 血管内皮; 内皮功能障碍; 氧化应激; 活性氧; 高血压

中图分类号: R544.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2014)19-3770-05

Oxidative Stress and Endothelial Dysfunction in Hypertension*

MAO Wen-xing, LI Bing, WANG Zhi-mei, GAO Xiao-fei, CHEN Shao-liang[△]

(Department of Cardiology, the Affiliated Nanjing Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu, 210006, China)

ABSTRACT: Hypertension is a major risk factor of cardiovascular disease, and the reduction of elevated blood pressure significantly reduced the risk of cardiovascular events. The pathophysiology of hypertension is complex and its the common process is increased bioavailability of reactive oxygen species (ROS), that is oxidative stress. In the cardiovascular system, ROS plays a physiological role in controlling endothelial function, vascular tone, and cardiac function, and a pathophysiological role in inflammation, hypertrophy, proliferation, migration, fibrosis, angiogenesis and so on, which also play roles in the endothelial dysfunction induced by hypertension. Although convincing data from animal studies support a causative role for oxidative stress in the pathogenesis of hypertension, there is no solid evidence that oxidative stress causes hypertension in humans yet. Endothelial dysfunction means reduced vasodilating response to endothelial stimuli. A large amount of evidences indicate that endothelial dysfunction is one of the mechanisms mediating the adverse vascular effects of hypertension. Hypertension-related endothelial dysfunction has been demonstrated to be the consequence of increased oxidative stress production in many studies. This review highlights the experimental studies and mechanism of oxidative stress and endothelial dysfunction in hypertension, and outlines the relationship between oxidative stress and endothelial dysfunction in the development of hypertension.

Key words: Endothelium; Endothelial dysfunction; Oxidative Stress; Reactive oxygen species; Hypertension

Chinese Library Classification(CLC): R544.1 **Document Code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)19-3770-05

高血压为当今世界最常见的心血管疾病之一,影响着我国约 16% 人口的生活,高血压又是冠心病、脑卒中最常见的危险因素,在我国 40 岁以上人群的死亡原因中位列第一位和第三位,分别是心脏病和脑血管,高血压是第一危险因素^[1]。尽管多年来人们对高血压的病理生理和病因都进行了广泛的研究,95% 以上的高血压仍无明确的发病原因。高血压是一种多因素相关的疾病,是遗传、生理、环境因素之间相互动态作用的产物。高血压的病理生理涉及很多机制,如肾素-血管紧张素醛固酮系统的上调,交感神经系统的激活, G 蛋白偶联受体信号

受到的干扰,血管炎症等^[2-4]。活性氧(reactive oxygen species, ROS) 的利用度增加是这些过程的共同特点,ROS 引起的细胞毒性过程称为氧化应激 (oxidative stress)。在心血管系统中,ROS 在控制内皮功能,血管张力等方面都有扮演重要角色,并在炎症、肥大、增殖、凋亡、迁移、纤维化、血管生成中发挥了病理生理作用。而上述这些都是形成高血压内皮功能障碍,心脏重构和其他心脏疾病的病理性进程^[5]。自从 1998 年诺贝尔奖获得者 Robert Furchgott 揭示了在乙酰胆碱作用下的血管舒张中内皮的重要作用以来^[6],人们对血管内皮功能的作用进行了广

* 基金项目:国家自然科学基金面上项目(81270191)

作者简介:毛文星(1988-),女,硕士研究生,主要研究方向:血管内皮,氧化应激与高血压之间的关系,
电话:025-52271389,13611590006, E-mail: mwxwdl1988@163.com

△ 通讯作者:陈绍良,博士研究生导师,教授,主要研究方向:冠心病的基础与临床研究, E-mail: chmengx@126.com

(收稿日期:2014-02-06 接受日期:2014-02-28)

泛的研究, 现已证实内皮细胞产生释放内皮源性舒张因子(endothelium-derived relaxing factors, EDRFs), 包括一氧化氮(nitric oxide, NO)、前列环素(prostacyclin, PGI₂)、内皮源性超极化因子(endothelium-derived hyperpolarizing factors, EDHF)等。同时, 内皮细胞也产生和释放内皮源性收缩因子(endothelium-derived contractile factors, EDCFs), 如血管紧张素 II(angiotensin-II)、内皮素-1(endothelin-1)、ROS。内皮细胞产生和释放的 EDRFs 与 EDCFs 之间形成微妙平衡, 在维持循环稳态中起着至关重要的作用, 任何改变这种平衡的因素都可能会导致内皮功能障碍。而早在 1994 年, Panza 等人就已证实内皮功能障碍的存在是高血压患者的一个特点^[7]。本文主要对氧化应激、血管内皮功能障碍与高血压的关系进行综述如下。

1 氧化应激与高血压

1.1 氧化应激的概述

氧化应激是指机体或细胞内氧自由基的产生和消除失衡, 或外源性氧化物质的过量摄入, 导致 ROS 在体内或细胞内过量蓄积, 从而引起细胞毒性改变的病理过程。ROS 主要包括超氧阴离子($\cdot\text{O}_2^-$)、过氧化氢(H_2O_2)、羟基($\text{OH}\cdot$)、次氯酸(HOCl)。原本一直认为 ROS 诱导有害的细胞效应, 现在认为其也有关键性的生理作用, 如诱导宿主防御基因、激活转录因子和调控信号转导^[8]。ROS 可以由多种细胞产生, 如血管内皮细胞、平滑肌细胞、外膜成纤维细胞等。在心血管系统中, ROS 主要来源于还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)氧化酶(NOX), 其它来源包括黄嘌呤氧化酶(XO)和一氧化氮合成酶脱偶联(NOS)^[9]。

1.2 链接氧化应激与高血压的分子和细胞机制

在亚细胞水平, ROS 影响高血压的发展涉及到氧化还原敏感的信号通路, 超氧阴离子和过氧化氢作为第二信使。ROS 刺激有丝分裂原激活蛋白激酶(MAPK)、络氨酸激酶、Rho 激酶和转录因子(NF κ B, AP-1 和 HIF-1), 使蛋白络氨酸磷酸酶(PTP)失活, 增加细胞内游离 Ca^{2+} 浓度以及促炎症基因的表达和激活^[10,11]。

在血管水平, 这些细胞内信号的改变导致内皮功能的障碍, 血管舒张性降低, 增加血管收缩, 增加血管重构, 引起外周血管阻力增加和血压升高^[12,13](图 1)。

在下丘脑和室周器官, 由 NADPH 氧化酶产生 ROS, 部分通过交感神经流出, 这涉及到高血压的中央控制^[14]。在肾脏中, 氧化还原敏感途径的活化与肾小球损害、蛋白尿、钠水潴留以及肾单位的损害相关, 这些在高血压的发生发展过程中都很重要^[15,16]。尽管氧化应激在高血压和相关的靶器官损害的病理生理机制中起到一定的作用, 但是其并不是血压升高的唯一原因。

1.3 高血压和氧化应激的关系

血管氧化应激的增加已在自发性高血压大鼠(SHR)和其他多种高血压实验动物模型中得到了证实, 但目前还未证实氧化应激是高血压的主要病因。有证据表明在原发性高血压、肾血管性高血压、恶性高血压、盐敏感高血压、环孢霉素诱发的高血压及先兆子痫的患者中 ROS 的生物利用度增加^[17]。大多数临床研究都是基于测量硫代巴比妥反应物质和 8- 异前列腺素

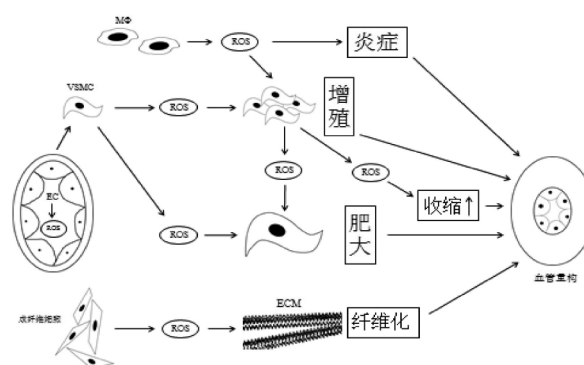


图 1 氧化应激导致高血压血管改变

Fig.1 Oxidative stress contributes to vascular changes in hypertension

注: 血管壁所有类型的细胞均可产生活性氧(ROS), 如内皮细胞(EC)、平滑肌细胞(VSMC)、成纤维细胞等, 巨噬细胞(M Φ)也可产生活性氧。在高血压中, 活性氧的产生增加, 导致血管内皮细胞受损, 血管平滑肌增殖及肥大, 血管收缩, 炎症, 血管内皮功能障碍, 增加细胞外基质(ECM)的沉积和纤维化。

Note: All cell types of the vessel wall produce reactive oxygen (ROS), such as endothelial cells (EC), vascular smooth muscle cells (VSMC), fibroblasts and so on. Macrophages (M Φ) also produce ROS. In the vessel of hypertension, ROS production increased, which leads to the impairment of EC and leads to VSMC proliferation and hypertrophy, increased vasoconstriction, inflammation, endothelial dysfunction, increased extracellular matrix (ECM) deposition and fibrosis.

的血浆水平, 它们是脂质过氧化物和氧化应激的生物标志物^[18]。多形核白细胞和血小板源性超氧阴离子也参与血管氧化应激和炎症反应, 可在高血压患者中检测到其含量上升^[19]。高血压患者比正常血压者血浆中的 H_2O_2 含量更高, 并且有高血压家族史的正常血压受试者比无高血压家族史的受试者血浆 H_2O_2 含量更高, 提示遗传因素对于氧化应激与高血压的耦联也具有一定的影响^[20]。

在实验动物性高血压中, 有研究表明具有抗氧化作用的维生素(维生素 C 和 E)、超氧化歧化物模拟物(tempol, 4-羟基-2, 2, 6, 6-四甲基哌啶)、自由基清除剂或四氢生物蝶呤(BH4)可以防止高血压的发展以及靶器官的损伤^[21]。然而, 在心脏预后预防评价(heart outcomes prevention evaluation, HOPE)研究中, 每天随机给予具有心血管危险因素 9541 名患者维生素 E 或安慰剂, 随访 4.5 年, 主要的疗效指标如心血管疾病所致的死亡率、心肌梗死或脑卒中等均未出现明显的差别, 血压也没有明显下降。但考虑到实验的设计、抗氧化剂的选择等因素, 故不能轻易下定论否认氧化应激及抗氧化治疗的作用。此外, 抗氧化剂并不抑制 ROS 生成, 故减轻氧化应激的能力有限^[22]。因此, 这些结论只能激励我们更全面的设计实验, 从不同的层面寻求氧化应激为高血压发病机制之一的证据。

2 内皮功能障碍与高血压

2.1 内皮功能障碍的概述

多年前, 血管内皮被认为是血液和血管壁之间单纯的选择性渗透屏障。如今, 人们认识到血管内皮不仅仅是一层半透性屏障, 更是一个调节血管张力和结构基础的自我平衡器官。血

管内皮具有多种重要的生理功能,如维持血管张力,参与管壁炎症修复,调节血管生长以及调控血小板聚集和凝血功能^[23]。在生理条件下,内皮刺激诱导一氧化氮的产生和释放,一氧化氮扩散到周围组织和细胞中,通过介导平滑肌的舒张发挥其心血管保护作用,即防止白细胞粘附,抑制平滑肌细胞的增殖,阻止血小板的粘附和聚集以及粘附分子表达^[24]。在疾病状态下,包括在存在心血管危险因素的情况下,内皮细胞的功能和结构发生改变,失去正常的内皮功能,称为“内皮功能障碍”,其主要特点是一氧化氮生物利用的减少^[25]。这在主要的心血管危险因素如老龄化、绝经、吸烟、糖尿病、高胆固醇血症和高血压中都可以观测到。值得注意的是,多种危险因素的存在能够使内皮功能逐渐恶化;相反,存在内皮功能障碍增加了高血压和糖尿病的易感性^[26,27]。

2.2 内皮功能的评价

内皮的生理性调节具有特殊区域性,且在各种器官和组织不尽相同,即使在同一区域,尺寸不同的血管内皮调节也有很大的不同。一氧化氮(NO)是一种半衰期很短的气体,要在特定的血管区域量化那一时刻的NO量几乎是不可能的。因此,间接的使用特定的外部化学和药物刺激后产生的血管舒张反应来表示NO的生物利用度,即通过血管反应性测试。已确定的几种内皮依赖性兴奋剂/激动剂包括乙酰胆碱、缓激肽、血清素、血栓素和P物质,均通过膜受体经G蛋白信号转导过程而起作用。具体而言,可在不同的血管床使用三种刺激作用于内皮评价内皮依赖性血管舒张反应:(1)内皮依赖性兴奋剂/激动剂的物质刺激;(2)机械性刺激:增加剪切力;(3)两者混合作用,如反应性充血实验法,冷加压试验法^[28,29]。目前,临床常用的检测内皮功能的方法如下:(1)心脏、血管的内皮功能可以通过冠脉造影定量分析进行评估,即向冠脉局部注入激动剂(如乙酰胆碱)后测量冠脉直径的变化,该法为目前检查内皮功能的“金标准”,但因其有创,费用高,限制了其实用性。(2)实验室检测血管内皮活性物质:血管内皮细胞正常时可合成分泌多种生物活性分子,如NO、ET、选择素、tPA、纤溶酶原激活物抑制因子等,通过检测其含量或代谢产物的含量可间接评价内皮功能。(3)高分辨超声无创性检测:理论上,外周血管内皮功能可反映冠状动脉内皮功能,肱动脉的解剖学特点使之成为冠状动脉内皮功能诊断的理想“替代”血管,前臂短暂性缺血后反应性充血的过程中,为代偿前臂组织血流增加,肱动脉血流量相应增加并产生明显肿胀称为肱动脉血流介导性扩张(flow-mediated dilation, FMD),由于其为无创性检查,具有良好的重复性和可重现性。Celermajer等^[30]首次报道了前臂反应性充血和含服硝酸甘油后肱动脉的舒张活性,观察到具有动脉粥样硬化危险因素的受试者肱动脉流量介导的内皮依赖性血管舒张(FMD)活性明显减弱。

2.3 高血压和内皮功能障碍的关系

内皮功能障碍在很大程度上被认为是高血压的后果,在高血压的发生发展过程中也起着重要作用^[31]。对比原发性高血压患者的后代和无高血压家族史的血压正常的受试者,发现在有高血压家族史的受试者中,乙酰胆碱作用后,前臂内皮依赖性血管舒张反应受损^[32]。此外,在有高血压家族史的血压正常的受试者中,前臂血管内皮功能受损,体内一氧化氮合酶(NOS)的

作用底物L-精氨酸的运输下降。这表明内皮功能障碍可以促进高血压的发生发展,并且有遗传倾向。Yang Z等^[33]的研究明确了L-精氨酸转运体的相关基因多态性,在高血压患者组与血压正常组相比更加频繁,这一结果支持内皮源性一氧化氮产物的损伤会导致高血压的发展的理论。

总体而言,一氧化氮(NO)和内皮素-1(ET-1)之间复杂的相互作用可以促使血管内皮功能障碍的发生。高血压患者表现出外周循环的血管收缩活性增强,这与NO生物利用度下降成正比。在血管水平,ET-1结合其特异性受体ETB和ETA发挥作用,ETA主要定位于平滑肌细胞,刺激血管收缩;相反,ETB在平滑肌细胞上表达很少,但在内皮细胞上表达充裕,介导NO的释放,抑制血管收缩和细胞增殖。在内皮功能障碍时,内皮ETB受体活化受阻,不能参加NO介导的血管舒张,导致ET-1的收缩作用增强^[34]。两个系统平衡的改变导致血管张力调节紊乱,内皮依赖性舒张功能下降、收缩作用增强,血管壁结构改变,使血压升高。

3 高血压实验模型中的内皮功能障碍和氧化应激

在不同的高血压动物的血管系统中,如脱氧皮质酮(DO-CA)-盐型高血压病大鼠(体积依赖性高血压模型)、自发性高血压病大鼠(SHR,类似于人类的原发性高血压的遗传模型)、哇巴因诱导的高血压大鼠(依赖于血浆哇巴因浓度增加致高血压的内分泌模型)等,常可观察到两个主要的功能变化:对血管收缩因子的敏感性增强和/或由剪切力或者激动剂(如乙酰胆碱)诱导的内皮依赖性血管舒张能力的下降^[35-37]。Konishi和Su首次在SHR模型的肠系膜动脉观察到乙酰胆碱诱导的血管舒张反应受损^[35]。在DOCA-盐高血压病大鼠模型中也可以观察到同样的血管舒张反应受损^[38]。

既往有研究表明,SHR模型中由血流引起的骨骼肌小动脉血管舒张能力下降是由于NO介导的舒张损伤。此外,SHR模型的主动脉在乙酰胆碱诱导下表现出内皮依赖性的血管舒张反应受损,源于还原型辅酶II(NADPH)氧化酶活化使超氧阴离子产量增加^[39]。此外,在SHR模型大鼠中还发现氧化应激先于高血压发展,其在胚胎发育时就已经发生^[40]。Rossoni等在哇巴因诱导的高血压大鼠模型中观察到的血管功能与在SHR模型中观察到的却是相反的^[41]。用哇巴因持续作用5周之后,内皮依赖性的血管舒张反应能力增高, α 1-肾上腺素能刺激的血管收缩反应下降,而这种效应的产生是由于eNOS和nNOS过表达使NO产生增加。然而,在哇巴因作用20周后,大鼠的肠系膜阻力动脉收缩反应显著增强,与NO调节能力的下降呈正相关^[37]。

另一方面,在这些高血压实验模型中也发现由于超氧阴离子的作用而加速了内皮功能障碍。在DOCA-盐高血压病大鼠模型中,内皮依赖性血管舒张反应的损伤在肝素-SOD结合物作用后有了明显改善^[42]。肝素-SOD结合物是一种超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)重组形式,可以强效清除由血管产生的超氧化物。在此模型中,移除内皮后超氧化物的水平明显下降,表明高血压血管中的超氧化物主要来自内皮细胞。另外,在哇巴因作用20周的大鼠的肠系膜动脉中,孵育SOD后去甲肾上腺素诱导的血管收缩恢复^[37],表明此高血压模型中

有 ROS 的参与。NADPH 氧化酶已被证明是 DOCA- 盐和 SHR 大鼠血管壁超氧阴离子的主要源头,黄嘌呤氧化酶和线粒体也有助于高血压大鼠中超氧阴离子的产生^[39,43]。

4 氧化应激导致内皮功能障碍

尽管内皮功能障碍的机制复杂,但是越来越多的证据表明活性氧(ROS)的产生增多可能直接导致了内皮功能障碍^[44]。在血管壁,ROS 参与内皮依赖性功能的调节、血管平滑肌细胞和内皮细胞的增殖和凋亡及血管壁的重构。血管最主要的 ROS 是超氧阴离子($\cdot\text{O}_2^-$),可以使血管舒张因子一氧化氮(NO)失活,进而损害血管舒张功能,引起内皮功能障碍,促使血管张力改变,阻力增加,以致血管重构,引起高血压^[45]。

5 小结

高血压是严重危害人类健康的重要疾病之一,尽管有多方面的研究表示氧化应激、内皮功能障碍等对高血压的发生发展均有重要作用,但目前对其具体的发病机制仍未完全阐明。氧化应激和内皮功能障碍与高血压之间的相互作用意义深远,为临床高血压的治疗及预防提供了思路 and 方向。

参考文献(References)

- [1] Jiang He, Dong feng Gu, Xigui Wu, et al. Major causes of death among men and women in China [J]. N Engl J Med, 2005, 353(11): 1124-1134
- [2] Savoia C, Burger D, Nishigaki N, et al. Angiotensin II and the vascular phenotype in hypertension[J]. Expert Rev Mol Med, 2011, 13: e11
- [3] Belmonte SL, Blaxall BC. G protein coupled receptor kinases as therapeutic targets in cardiovascular disease [J]. Circ Res, 2011, 109(3):309-319
- [4] Zubcevic J, Waki H, Raizada MK, et al. Autonomic-immune-vascular interaction: an emerging concept for neurogenic hypertension [J]. Hypertension, 2011, 57(6): 1026-1033
- [5] Forstermann U. Oxidative stress in vascular disease: causes, defense mechanisms and potential therapies [J]. Nat Clin Pract Cardiovasc Med, 2008, 5(6): 338-349
- [6] Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine [J]. Nature 1980, 288: 373-376
- [7] Panza JA, Casino PR, Kilcoyne CM, et al. Impaired endothelium-dependent vasodilation in patients with essential hypertension: evidence that the abnormality is not at the muscarinic receptor level [J]. J Am Coll Cardiol, 1994, 23(7): 1610-1616
- [8] Lassegue B, Griendling KK. NADPH oxidases: functions and pathologies in the vasculature [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2010, 30(4): 653-661
- [9] Chen AF, Chen DD, Daiber A, et al. Free radical biology of the cardiovascular system[J]. Clin Sci (Lond), 2012, 123(2): 73-91
- [10] Al GI, Khoo NK, Knaus UG, et al. Oxidases and peroxidases in cardiovascular and lung disease: new concepts in reactive oxygen species signaling[J]. Free Radic Biol Med, 2011, 51(7): 1271-1288
- [11] Zinkevich NS, Gutterman DD. ROS-induced ROS release in vascular biology: redox-redox signaling [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2011, 301(3): H647-653
- [12] Touyz RM, Briones AM. Reactive oxygen species and vascular biology: implications in human hypertension[J]. Hypertens Res, 2011, 34(1): 5-14
- [13] Montezano AC, Touyz RM. Molecular mechanisms of hypertension--reactive oxygen species and antioxidants: a basic science update for the clinician[J]. Can J Cardiol, 2012,28(3):288-295
- [14] Purushothaman S, Renuka NR, Harikrishnan VS, et al. Temporal relation of cardiac hypertrophy, oxidative stress, and fatty acid metabolism in spontaneously hypertensive rat [J]. Mol Cell Biochem, 2011, 351(1-2): 59-64
- [15] Wilcox CS. Oxidative stress and nitric oxide deficiency in the kidney: a critical link to hypertension?[J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2005, 289(4): R913-935
- [16] Popolo A, Autore G, Pinto A, et al. Oxidative stress in patients with cardiovascular disease and chronic renal failure [J]. Free Radic Res, 2013, 47(5): 346-356
- [17] Montezano AC, Touyz RM. Oxidative stress, Nox, and hypertension: experimental evidence and clinical controversies [J]. Ann Med, 2012, 44 Suppl 1: S2-16
- [18] Chen K, Xie F, Liu S, et al. Plasma reactive carbonyl species: Potential risk factor for hypertension[J]. Free Radic Res, 2011, 45(5): 568-574
- [19] Rajkumari R, Laishram D, Thiyam J, et al. Hypertensive leucocytosis [J]. J Indian Med Assoc, 2013, 111(4): 226-229
- [20] Lacy F, O'Connor DT, Schmid-Schonbein GW. Plasma hydrogen peroxide production in hypertensives and normotensive subjects at genetic risk of hypertension[J]. J Hypertens, 1998, 16(3): 291-303
- [21] Traber MG, Stevens JF. Vitamins C and E: beneficial effects from a mechanistic perspective[J]. Free Radic Biol Med, 2011, 51(5): 1000-1013
- [22] Wilcox CS. Effects of tempol and redox-cycling nitroxides in models of oxidative stress[J]. Pharmacol Ther, 2010, 126(2): 119-145
- [23] Tousoulis D, Kampoli AM, Tentolouris C, et al. The role of nitric oxide on endothelial function [J]. Curr Vasc Pharmacol, 2012,10(1): 4-18
- [24] Higashi Y, Kihara Y, Noma K. Endothelial dysfunction and hypertension in aging[J]. Hypertens Res, 2012, 35(11): 1039-1047
- [25] Filip M, Maciag J, Nosalski R, et al. Endothelial dysfunction related to oxidative stress and inflammation in perivascular adipose tissue[J]. Postepy Biochem, 2012, 58(2): 186-194
- [26] Wong WT, Tian XY, Huang Y. Endothelial dysfunction in diabetes and hypertension: cross talk in RAS, BMP4, and ROS-dependent COX-2-derived prostanoids[J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2013, 61(3): 204-214
- [27] Kotani K, Tsuzaki K, Taniguchi N, et al. Correlation between reactive oxygen metabolites & atherosclerotic risk factors in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Indian J Med Res, 2013, 137(4):742-748
- [28] John S, Schmieder RE. Impaired endothelial function in arterial hypertension and hypercholesterolemia: potential mechanisms and differences[J]. J Hypertens, 2000, 18(4): 363-374
- [29] Deanfield J, Donald A, Ferri C, et al. Endothelial function and dysfunction. Part I: Methodological issues for assessment in the

- different vascular beds: a statement by the Working Group on Endothelin and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension[J]. *J Hypertens*, 2005, 23(1): 7-17
- [30] Celermajer DS. Endothelial dysfunction: does it matter? Is it reversible[J]. *J Am Coll Cardiol*, 1997, 30(2): 325-333
- [31] Versari D, Daghini E, Virdis A, et al. Endothelium-dependent contractions and endothelial dysfunction in human hypertension[J]. *Br J Pharmacol*, 2009, 157(4): 527-536
- [32] Taddei S, Virdis A, Mattei P, et al. Defective L-arginine-nitric oxide pathway in offspring of essential hypertensive patients[J]. *Circulation*, 1996, 94(6): 1298-1303
- [33] Yang Z, Venardos K, Jones E, et al. Identification of a novel polymorphism in the 3'UTR of the L-arginine transporter gene SLC7A1: contribution to hypertension and endothelial dysfunction[J]. *Circulation*, 2007, 115(10): 1269-1274
- [34] Rautureau Y, Schiffrin EL. Endothelin in hypertension: an update[J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2012, 21(2): 128-136
- [35] Konishi M, Su C. Role of endothelium in dilator responses of spontaneously hypertensive rat arteries [J]. *Hypertension*, 1983, 5(6): 881-886
- [36] Xavier FE, Davel AP, Fukuda LE, et al. Chronic ouabain treatment exacerbates blood pressure elevation in spontaneously hypertensive rats: the role of vascular mechanisms [J]. *J Hypertens*, 2009, 27(6): 1233-1242
- [37] Wenceslau CF, Davel AP, Xavier FE, et al. Long-term ouabain treatment impairs vascular function in resistance arteries [J]. *J Vasc Res*, 2011, 48(4): 316-326
- [38] Johnson FK, Johnson RA, Peyton KJ, et al. Arginase inhibition restores arteriolar endothelial function in Dahl rats with salt-induced hypertension[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2005, 288(4): R1057-1062
- [39] Zalba G, Beaumont FJ, San JG, et al. Vascular NADH/NADPH oxidase is involved in enhanced superoxide production in spontaneously hypertensive rats[J]. *Hypertension*, 2000, 35(5): 1055-1061
- [40] Nuyt AM. Mechanisms underlying developmental programming of elevated blood pressure and vascular dysfunction: evidence from human studies and experimental animal models [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2008, 114(1): 1-17
- [41] Hamlyn JM, Blaustein MP. Salt sensitivity, endogenous ouabain and hypertension[J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2013, 22(1): 51-58
- [42] Somers MJ, Mavromatis K, Galis ZS, et al. Vascular superoxide production and vasomotor function in hypertension induced by deoxycorticosterone acetate-salt[J]. *Circulation*, 2000, 101(14): 1722-1728
- [43] Touyz RM. Reactive oxygen species, vascular oxidative stress, and redox signaling in hypertension: what is the clinical significance?[J]. *Hypertension*, 2004, 44(3): 248-252
- [44] Hall JE, Granger JP, do CJM, et al. Hypertension: physiology and pathophysiology[J]. *Compr Physiol*, 2012, 2(4): 2393-2442
- [45] Ghiadoni L, Taddei S, Virdis A. Hypertension and endothelial dysfunction: therapeutic approach[J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2012, 10(1): 42-60