

钙通道阻滞剂在动脉粥样硬化中的抗氧化作用

孟军综述, 涂玉林审校

(南华大学心血管病研究所 湖南省重点实验室, 湖南省衡阳市 421001)

[关键词] 病理学与病理生理学; 动脉粥样硬化; 钙通道阻滞剂; 抗氧化作用

[摘要] 在动脉粥样硬化、高血压和心功能衰竭等一些主要心血管疾病的病理生理学中,氧化应激扮演关键角色。钙通道阻滞剂能够抑制钙诱发的平滑肌细胞收缩,阻断钙的进入能减少血管平滑肌细胞的活性并使血管舒张,这种药理性质是钙通道阻滞剂治疗高血压和冠心病的基础。钙通道阻滞剂在降低血压的同时有助于阻止高血压并发症如动脉粥样硬化,在其所有抗动脉粥样硬化机制中,抗氧化作用尤为重要。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

近年研究显示,氧化应激在血管病变尤其是动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)中扮演重要角色,氧化产物具有促As的作用。钙通道阻滞剂(calcium channel blockers, CCB)可能具有良好的抗As作用,其机制可能通过抗氧化、抑制血管平滑肌细胞血管(vascular smooth muscle cell, VSMC)增殖和迁移、抑制单核-内皮细胞相互作用、保持斑块的稳定性、抑制细胞因子诱导的内皮细胞凋亡和抑制炎症前细胞因子的产生等多种机制实现的,其中抗氧化机制占有重要的地位^[1-4]。现就其抗氧化作用作一综述。

1 氧化应激和动脉粥样硬化

氧化应激是指机体或细胞内氧自由基的产生与消除失衡,或外源性氧化物质的过量摄入,导致活性氧(reactive oxygen species, ROS)在体内或细胞内蓄积而引起的细胞毒性过程。细胞内活性氧的来源多种多样,除线粒体呼吸链代谢产生外,NADPH氧化酶、一氧化氮合酶、环氧合酶、脂氧合酶(lipoxygenase, LOX)、细胞色素P450单氧酶和黄嘌呤氧化酶所催化的反应均伴有活性氧的生成。正常情况下,细胞所具有的抗氧化机制如过氧化氢酶(catalase, CAT)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶可清除活性氧,维持细胞氧化还原自稳态。当某些因素作用于细胞使这一稳态失调,活性氧产生的速率大于被清除的速率时,就会造成活性氧的蓄积。

动脉粥样硬化(As)是以血管内皮细胞功能障碍,平滑肌细胞和成纤维细胞增殖为主的疾病。其主要特点是在大、中动脉内膜下脂质粥样斑块形成,具体机制目前尚不完全清楚。近年研究表明,高脂血症、高血压、吸烟和糖尿病等高危因素均可增加机体细胞的脂质过氧化损伤,促进As形成和

发展。大量研究表明,血管壁内过多生成的活性氧能使内皮下的低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)氧化修饰生成氧化型LDL(oxidized LDL, ox-LDL),这是As病理过程中最重要的早期事件之一。ox-LDL的理化特性与天然LDL不同,它可通过多种途径直接或间接促成As损伤内皮细胞,导致内皮功能障碍。④促进循环中LDL进入内皮下,对单核细胞和T淋巴细胞具有趋化作用,同时又抑制巨噬细胞的活性,使之滞留于动脉壁内,从而正反馈加强局部血管壁的炎症反应。⑤ox-LDL不再被LDL受体识别,但单核巨噬细胞却可通过胞膜上的清道夫受体以无反馈限制的方式大量摄入ox-LDL,导致泡沫细胞形成,这与动脉脂质条纹的形成密切相关。ox-LDL还是调节转录活化因子AP-1和核因子KB表达的信号,AP-1和核因子KB的表达又能进一步促进与炎症有关的基因产物如血管细胞粘附分子1(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)、细胞间粘附分子1(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)以及单核细胞趋化蛋白1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)的表达,粘附分子能促进单核细胞进入As处,而MCP-1则具有T细胞的化学趋化性,能诱导T细胞和巨噬细胞在As损伤处募集,从而促进病变的发展。体外实验显示,ox-LDL还能促进平滑肌细胞和巨噬细胞增殖,ox-LDL的这种作用主要是通过刺激VSMC内神经鞘磷脂酶活性以及促进平滑肌细胞释放成纤维细胞生成因子等共同参与的,而VSMC增殖正是As病变的最主要特征之一^[5]。

2 钙通道和钙通道阻滞剂

细胞外钙离子进入细胞主要有三种途径:受体活化Ca²⁺通道,配体门控性Ca²⁺通道和电压依赖性Ca²⁺通道(voltage oriented control, VOC)。此外还有机械激活Ca²⁺通道、pH激活Ca²⁺通道和温度激活Ca²⁺通道。其中最主要的途径是VOC途径,根据其电导值及动力学特征的不同又分为L、N、T、P、Q和R型,在心血管系统以L和T型为主,临床常用的CCB主要作用于L型。它们是由4或5种不同亚基组成的复合蛋白,多基因编码而成。通道蛋白是由多亚基组

[收稿日期] 2008-09-04 [修回日期] 2008-10-03

[作者简介] 孟军, 硕士研究生, 研究方向为动脉粥样硬化的发病机制与防治。Email为: mongoesaneng@sina.com。通讯作者涂玉林, 教授, 硕士研究生导师, 研究方向为动脉粥样硬化的发病机制与防治。

成,最常见的 $\alpha 1$ 亚基组成钙离子途径,其他 β 、 $\alpha 2\delta$ 、 γ 亚基起调节器的作用。 $\alpha 1$ 亚基由 4 个同源区域构成 (iv ~ ⑤),每个区域含有 6 个 α 螺旋跨膜片段 (S1~ S6)。S4 片段带丰富的正电荷氨基酸,为电压传感蛋白服务。S5 和 S6 之间的肽链连接通道孔和钙离子选择性过滤器。

CCB 是选择性阻滞 Ca^{2+} 经钙通道进入细胞内,从而使细胞内 Ca^{2+} 浓度降低的一类药物。CCB 可分为 (1) 选择性钙通道阻滞剂: 维拉帕米 (苯烷胺) 类,包括维拉帕米、噻帕米、阿尼帕米、法尼帕米和加洛帕米等; ④ 硝苯地平 (二氢吡啶) 类,包括硝苯地平、尼卡地平、尼群地平、尼索地平、尼瓦地平、氨氯地平、非洛地平、伊拉地平、达罗地平、尼鲁地平和贝尼地平等; ④ 地尔硫卓 (苯噻氮卓) 类,如地尔硫卓。(2) 非选择性钙通道阻滞剂: 哌嗪类,如桂利嗪、利多氟嗪和氟桂嗪等; ④ 普尼拉明类,如普尼拉明和芬地林等; ④ 其他类,如派克昔林、卡罗昔林、苜普地尔和吗多明等。

3 钙通道阻滞剂在动脉粥样硬化中的抗氧化作用

以往人们大多针对 CCB 的降血压作用进行研究,近年来大量实验证明 CCB 还具有降压之外的其他许多作用,其中最重要的就是抗氧化作用,在 CCB 抗 A_s 机制中占有重要的地位。

CCB 血管作用的前瞻性随机评价试验 (PREVENT) (2000)^[6] 对氨氯地平 (络活喜) 与安慰剂进行了比较,观察其对颈动脉内膜-中膜厚度 (intima media thickness MT) 的逆转作用,结果证明氨氯地平能使 MT 逆转,具有抗颈动脉粥样硬化作用并降低心血管病发生率与病死率,且这种作用是由降压以外的机制提供的。CAMELOT/NORMAL ISE (2004)^[7] 是一项在血压正常但确诊为冠心病的患者中比较氨氯地平 and 依那普利 [属血管紧张素转化酶抑制剂 (ACE I)] 与安慰剂的临床试验,试验通过冠状动脉造影观察并评价 3 种治疗对主要终点指标的影响,通过 2 年的治疗,结果显示与安慰剂组相比,氨氯地平组和依那普利组血压分别降低 4.9 mm Hg 和 2.5 mm Hg 且氨氯地平组与依那普利组之间的降压效果无显著差异,氨氯地平组终点累积事件的发生率较安慰剂组低 31% ($P < 0.003$),较依那普利组低 19% ($P = 0.10$),提示 CCB 和 ACE I 在降低冠心病患者终点事件方面优于安慰剂;采用血管内超声 (intravascular ultrasound IVUS) 评价上述不同治疗方法对冠心病患者血管内斑块干预的疗效,在 2 年的治疗中,安慰剂组 A_s 体积增长百分比高于依那普利组和氨氯地平组,提示 CCB 在减少冠状动脉粥样硬化斑块体积方面效果最佳。

绝大多数的 CCB 都具有抗氧化作用,拉西地平在 $10^{-5} \sim 10^{-3}$ mol/L 的浓度范围内都可产生该作用,其中 $10^{-4} \sim 10^{-3}$ mol/L 的拉西地平可以显著抑制低密度脂蛋白 (low density lipoprotein, LDL) 氧化 ($> 90\%$)^[8]。Yanagishi 等^[9] 研究表明硝苯地平在各种心脏代谢紊乱中有潜在的抗氧化临床特性。Turgan 等^[10] 研究氨氯地平对胆固醇饲养兔的血清和主动脉胆固醇、脂质过氧化反应、抗氧化剂状态和主动脉组织学的影响,结果证明氨氯地平降低主动脉胆固醇聚

集,降低血液和主动脉脂质过氧化反应,提高血液和主动脉组织超氧化物歧化酶活性并抑制维生素 E 消耗而发挥抗 A_s 作用;另一方面,抑制血液和主动脉组织过氧化氢酶活性,能干扰药物的抗氧化作用。拉西地平能阻止内皮功能障碍,也能阻止载脂蛋白 E 基因敲除鼠 A_s 的形成,这种作用可能涉及到很多机制,包括活性氧簇 (ROS) 作用的减少,这是在无高胆固醇减少的情况下发生的。的确如上所说,CCB 包括拉西地平减少 LDL 氧化也减少易卒中型自发性高血压大鼠动脉特异氧化簇的形成^[11]。Cristofori 等^[12] 报道用拉西地平治疗载脂蛋白 E 基因缺陷鼠后,鼠血清 LDL 遭受脂质过氧化的抵抗力明显增加。

机体通过酶系统和非酶系统产生氧自由基,后者能攻击生物膜中多不饱和脂肪酸,引发脂质过氧化作用,并因此形成脂质过氧化物,如醛基 (如丙二醛等)、酮基、羟基、羰基以及新的氧自由基。测试丙二醛的量常可反映体内脂质过氧化的程度,间接反映出细胞损伤的程度。丙二醛测定通常与 SOD 的测定相互配合。SOD 能清除超氧阴离子自由基,保护细胞免受损伤,SOD 活力的高低,间接反映了机体清除氧自由基的能力。研究证明氨氯地平对新西兰雄性大白兔 A_s 有保护作用,可以减少胆固醇的聚积,降低血和主动脉组织脂质过氧化,增强血和主动脉组织中 SOD 的活性,减少维生素 E 的消耗^[13]。LDL 的氧化修饰与动脉粥样硬化形成有关,与这一学说一致的证据包括粥样硬化病变中氧化脂质的存在和体内存在 15 脂氧合酶对动脉粥样硬化形成的加速。Pratico 等^[14] 报道氧化应激在载脂蛋白 E^{-/-} 鼠中是增加的,并且可以通过口服维生素 E 得到抑制,在增高的胆固醇没有得到减少的同时减少了 A_s 的进展。高脂和高胆固醇喂养可能加速斑块形成的进程。在 A_s 中,斑块形成依赖钙调节细胞的进程如趋化性、粘附、迁移、增殖、脂质摄取和坏死。Henry 等^[15] 报道干扰细胞钙摄入包括钙螯合剂、镧三氯化物和钙拮抗剂可能延缓高脂喂养且缺乏降血脂作用的动脉粥样硬化形成。载脂蛋白 E 基因缺陷鼠的 A_s 病变在西方高脂饮食后是增加的^[16]。此外即使正常的饮食,这些鼠也会出现一些心血管系统方面的功能改变,如内皮功能缺损^[17],这会导致 A_s 形成早期的分子和细胞性活动^[18]。这种功能障碍可能减少内皮型一氧化氮介导的血管舒张,能影响血管特性和血流动力学。载脂蛋白 E^{-/-} 鼠内皮功能的损伤归因于内皮型一氧化氮合酶活性的减少和 O_2^- 的增加导致一氧化氮的失活。在这些动物模型,A_s 的发展是与血脂过氧化物、LDL 和 VLDL 有关的。对离体鼠血管的实验研究表明氧化型 LDL (oxidized LDL, ox-LDL) 和过氧化物损伤内皮一氧化氮的功能^[19]。在近期实验中^[20,21],分别用正常饮食或高脂饮食喂养载脂蛋白 E^{-/-} 鼠,检测在游离主动脉弓环上有乙酰胆碱存在但未加去甲肾上腺素时或阻断一氧化氮合酶后 SNAP 的血管反应性,有乙酰胆碱存在时,高脂饮食导致一氧化氮调节的内皮依赖性舒张减少;高脂饮食动脉与正常饮食动脉相比,SNAP 剂量-舒张曲线明显右移。用拉西地平对高脂饮食鼠进行长期处理明显增加了乙酰胆碱诱导的舒张。根据 Ohkawa 等^[22] 方法检测氧化应激标记物丙二酰硫脲酸

反应物质 (TBARS), 载脂蛋白 E 基因敲除鼠用拉西地平处理后 TBARS 比未处理组明显要低。

体内外研究已证实高亲脂性 CCB 抑制细胞膜相关脂质和脂蛋白的氧化损伤^[23]。氨氯地平具有抗氧化作用, 抑制 LDL 氧化及活性氧产生、减少 LDL 与 ox-LDL 进入动脉壁及血小板产生丙二醛^[24]。10 nmol/L 氨氯地平可抑制脂质过氧化, 而不依赖于其对钙通道活性的调节^[25]。氨氯地平具有较高的亲脂性, 以较高密度插入到细胞膜多不饱和脂肪酸分子附近, 不仅提供质子给脂质过氧化分子, 阻断过氧化过程, 并与细胞膜和脂蛋白颗粒相互作用, 而其它 CCB 如尼乐地平、异搏定等没有此作用^[26]。氨氯地平还能增强 SOD 的活性并减少维生素 E 的消耗。ROS 与多种细胞损伤密切相关, NADPH 氧化酶激活产生 ROS 导致血管功能和结构改变, 而 SOD 是抗 ROS 的细胞基本屏障。有研究报道氨氯地平保护 SOD 可能是其抗 As 作用的机制之一^[27], 并上调铜/锌 SOD 表达而抑制血管重构和氧化应激^[28]。氧自由基损伤血管组织, 可使 LDL 中的多不饱和脂肪酸发生过氧化作用, 生成具有很强细胞毒性作用的 ox-LDL, 而氨氯地平能有效清除羟基和过氧基^[29]。

4 抗氧化机制

抗氧化机制根据作用模式可分为两个主要的方面: 抗氧化物酶和非酶抗氧化 (消除剂)。抗氧化物酶包括 SOD、过氧化氢酶和谷胱甘肽过氧化物酶。SOD 歧化氧离子产生 H₂O₂ (一种更加稳定的 ROS), H₂O₂ 依次经过过氧化氢酶和谷胱甘肽过氧化物酶作用转化为 H₂O。非酶抗氧化有维生素 (C 和 E)、Sulphydryl 团体 (谷胱甘肽等)、黄酮类、白蛋白和其他蛋白质。抗氧化作用可能是因为它们激活或模拟抗氧化防御。二者择一的话, 可能是因为因子之间的相互作用牵涉到氧化应激的激活。氧化应激氧化大分子使细胞损伤, 而大分子来源于 ROS 形成的增加和/或抗氧化储备物的减少。氧化应激 VSMC 增殖、单核巨噬细胞浸润、血管紧张度改变和基质金属蛋白酶激活而导致血管疾病。

很多学者证明 CCB 的抗氧化特性是因为一种直接的清除作用或是保护 SOD 的活性。在高亲脂的 CCB 中发现抗氧化剂活性, 它们的化学构造促进供质子和共振稳定机制消除自由基反应。多不饱和脂肪酸附近的膜插入相对高浓度聚物, 二氢吡啶类 (CCB) 能够提供质子给脂质过氧化分子从而阻断过氧化反应过程。剩余的不对的自由电子与 CCB 分子联合与二氢吡啶环形成稳定的结构^[30]。

CCB 的抗氧化作用已经在其他实验中证明。Berkels 等^[31]报道用二氢吡啶处理内皮使一氧化氮释放增加不是对 L 型钙通道的调节, 因为大血管内皮细胞不表达这样的通道; 他们用硝苯地平长期 (48 h) 处理猪内皮细胞发现一氧化氮释放增加, 且观察到硝苯地平增加一氧化氮的释放有明显的浓度和时间依赖性, 而这不是因为内皮型一氧化氮合酶 mRNA 和蛋白水平的提高所产生的一氧化氮保护效应。然而, 同样浓度的硝苯地平也明显减少 ROS 的形成, 表明硝苯地平能保护一氧化氮的释放, 由此他们得出这种增加的一氧

化氮有利于部分血管舒张和二氢吡啶抗凝血、抗增殖和抗 As 的作用。对易卒中型自发性高血压大鼠采用盐负荷处理并用 CCB 和维生素 E 处理后, 颈动脉和中脑动脉氧化特异簇减少, 这种减少和血压的下降没有什么关系, 和维生素 E 活性类似, 对血压也没有什么影响; 和维生素 E 一样, 硝苯地平 and 拉西地平减少活体外血 LDL 氧化率; 与拉西地平相反, 维生素 E 尽管有很强的抗氧化作用, 但不能降低盐负荷易卒中型自发性高血压大鼠的心脏重量, 降低死亡率方面 CCB 也要优于维生素 E^[11]。

5 展望

综上所述, 以往仅用于治疗高血压的 CCB 有其更广泛的作用。CCB 的临床应用正在向除降血压以外的领域不断发展, 其对 As 发展的作用有着其独特的抗氧化作用, 也将为 As 的预防和治疗提供新的方向。

[参考文献]

- [1] Yoshii T, Iwai M, Li Z, et al. Regression of atherosclerosis by an lisdipine via anti-inflammatory and antioxidant stress actions [J]. *Hypertens Res* 2006 **29** (6): 457-466
- [2] Yao R, Cheng X, Liao YH, et al. Molecular mechanisms of felodipine suppressing atherosclerosis in high-cholesterol diet apolipoprotein E-knock-out mice [J]. *J Cardiovasc Pharmacol* 2008 **51** (2): 188-195
- [3] Ohba T, Watanabe H, Murakami M, et al. Amlodipine inhibits cell proliferation via PKD1-related pathway [J]. *Biochim Biophys Res Commun* 2008 **369** (2): 376-381
- [4] 涂玉林, 杨小毅, 万载阳, 等. 尼群地平对猪冠状动脉舒缩活动和主动脉平滑肌细胞增殖的影响 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 1997 **5** 1-13
- [5] Cominacini L, Ulisse G, Pasini AF, et al. Antioxidants inhibit the expression of intercellular cell adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule-1 induced by oxidized LDL on human umbilical endothelial cells [J]. *Free Radic Biol Med* 1997 **22** (1-2): 117-127
- [6] Pitt B, Byington RP, Furberg CD, et al. PREVENT investigators effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events [J]. *Circulation* 2000 **102** 1 503-510
- [7] Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, et al. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial [J]. *JAMA* 2004 **292** 2 217-225
- [8] Sobal G, Menzel EJ, Sinzinger H. Calcium antagonists as inhibition of in vitro low density lipoprotein oxidation and glycation [J]. *Biochim Pharmacol* 2001 **61** (3): 373-379
- [9] Yanagishi S, Nakamura K, Matsui T. Role of oxidative stress in the development of vascular injury and its therapeutic intervention by nifedipine [J]. *Curr Med Chem* 2008 **15** (2): 172-177
- [10] Turgan N, Habif S, Kabaroglu CG, et al. Effects of the calcium channel blocker amlodipine on serum and aortic cholesterol, lipid peroxidation, antioxidant status and aortic histology in cholesterol-fed rabbits [J]. *J Biomed Sci* 2003 **10** (1): 65-72
- [11] Claudio Napoli, Salvatore Sakmone, Teophile Godfraind, et al. 1,4-Dihydropyridine calcium channel blockers inhibit plasma and LDL oxidation and formation of oxidation-specific epitopes in the arterial wall and prolong survival in stroke-prone spontaneously hypertensive rats [J]. *Stroke* 1999 **30** 1 907-915
- [12] Cristofori P, Crivellente F, Campagnola M, et al. Reduced progression of atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice treated with lisdipine is associated with a decreased susceptibility of low-density lipoprotein to oxidation [J]. *Int J Exp Pathol* 2004 **85** 105-114
- [13] Turgan N, Habif S, Kabaroglu CG, et al. Effects of the calcium channel

- blocker and lipine on serum and aortic cholesterol lipid peroxidation antioxidant status and aortic histology in cholesterol-fed rabbits [J]. *J Biomed Sci* 2003 **10** (1): 65-72
- [14] Pratico D, Tangirala RK, Rader DJ, et al. Vitamin E suppresses isoprostane generation in vivo and reduces atherosclerosis in ApoE-deficient mice [J]. *Nat Med* 1998 **4** : 189-192
- [15] Henry PD. Atherogenesis: calcium and calcium antagonists [J]. *Am J Cardiol* 1990 **66** : 3F-6I
- [16] Nakashima Y, Plump AS, Raines EW, et al. ApoE-deficient mice develop lesions of all phases of atherosclerosis throughout the arterial tree [J]. *Arterioscler Thromb* 1994 **14** : 133-140
- [17] d'Uscio LV, Baker TA, Mantilla CR, et al. Mechanism of endothelial dysfunction in apolipoprotein E-deficient mice [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001 **21** : 1017-022
- [18] Barton M, Haudenschild CC. Endothelium and atherogenesis: endothelial therapy revisited [J]. *J Cardiovasc Pharmacol* 2001 **38** (Suppl 2): S23-S25
- [19] Lu X, Kassab GS. Nitric oxide is significantly reduced in ex vivo porcine arteries during reverse flow because of increased superoxide production [J]. *J Physiol* 2004 **561** : 575-582
- [20] Kyselovic J, Martinka P, Batova S, et al. Action of calcium channel blocker on endothelial dysfunction in ApoE KO mice [J]. *Fundam Clin Pharmacol* 2004 **18** : 75
- [21] Kyselovic J, Martinka P, Batova Z, et al. Calcium channel blocker inhibits western-type diet-evoked atherosclerosis development in ApoE-deficient mice [J]. *J Pharmacol Exp Ther* 2005 **315** : 320-328
- [22] Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K. 1979 Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction [J]. *Anal Biochem* 2005 **95** : 351-358
- [23] Toyofumi Y, YOSHII Zhen LM, asaru WAI Zhen LI, et al. Regression of atherosclerosis by an lodiipine via anti-inflammatory and anti-oxidative stress actions [J]. *Hypertens Res* 2006 **29** : 457-466
- [24] Lisandro A, Barquim et al. Venezuela. Calcium antagonists and atherosclerosis protection in hypertension [J]. *Am J Ther* 2003 **10** (6) : 4092-141
- [25] van de Poll SW, Delsing DJ, Wouter Jukema J, et al. Effects of an lodiipine, atorvastatin and combination of both on advanced atherosclerotic plaque in APOE* 3-Leiden transgenic mice [J]. *J Mol Cell Cardiol* 2003 **35** (1): 109-118
- [26] Mason RP, Walter MF, Tumbore MW, et al. Membrane antioxidant effects of the charged dihydropyridine calcium antagonist an lodiipine [J]. *J Mol Cell Cardiol* 1999 **31** : 275-281
- [27] Umamoto S, Tanaka M, Kawahara S, et al. Calcium antagonist reduces oxidative stress by upregulating Cu/Zn superoxide dismutase in stroke-prone spontaneously hypertensive rats [J]. *Hypertens Res* 2004 **27** : 877-885
- [28] Luoma JS, Stralin P, Marklund SL, et al. Expression of extracellular SOD and NOS in macrophages and smooth muscle cells in human and rabbit atherosclerotic lesions: colocalization with epitopes characteristic of oxidized LDL and peroxynitrite-modified proteins [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998 **18** : 157-167
- [29] Franzoni F, Santoro G, Regoli F, et al. An in vitro study of the peroxyl and hydroxyl radical scavenging capacity of the calcium antagonist an lodiipine [J]. *Biomed Pharmacother* 2004 **58** (8): 423-426
- [30] Mason RP. Mechanisms of plaque stabilization for the dihydropyridine calcium channel blocker an lodiipine: review of the evidence [J]. *Atherosclerosis* 2002 **165** : 191-199
- [31] Berkels R, Eginck G, Marsen TA, et al. Nifedipine increases endothelial nitric oxide bioavailability by antioxidative mechanisms [J]. *Hypertension* 2001 **37** : 240-245

(此文编辑 许雪梅)