

一氧化氮与动脉粥样硬化

薛永亮¹, 唐宁¹, 华晓东¹, 卞卡^{1,2,3}

(1 上海中医药大学穆拉德中药现代化研究中心, 上海市 201203; 2 美国德克萨斯大学休斯顿医学院综合生物及药理学系, 德克萨斯大学分子医学研究所, 休斯顿 TX 77030; 3 上海市教委高校一氧化氮与炎症医学 E 研究院, 上海市 201203)

[关键词] 内皮型一氧化氮合酶; 一氧化氮; 动脉粥样硬化

[摘要] 内皮功能很大程度上依赖内皮型一氧化氮合酶的结构性表达。血管内皮这一亚型产生的一氧化氮有很多抗动脉粥样硬化作用, 包括调节血管张力、减弱氧化应激、抑制血小板聚集、阻断单核细胞黏附、阻止血管平滑肌细胞增殖和迁移。维持内皮型一氧化氮合酶的功能是防止动脉粥样硬化发生和发展的关键。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

内皮功能障碍是动脉粥样硬化 (atherosclerosis As) 的始动环节, 它导致不正常的血管收缩、内皮通透性增加、血小板黏附聚集、白细胞黏附以及细胞因子的产生, 低密度脂蛋白 (low-density lipoprotein LDL) 转移至内膜, 进而形成血栓、炎症反应、平滑肌细胞异常增殖及迁移, 促进 As 的形成并使之恶化。由内皮型一氧化氮合酶 (endothelial nitric oxide synthase eNOS) 合成的一氧化氮 (nitric oxide NO) 能调节血管张力; 抗氧化、防止氧化型低密度脂蛋白 (oxidized low density lipoprotein ox-LDL) 的产生; 阻抑激活的内皮细胞表达黏附分子, 减少炎症细胞的黏附和活化; 抑制血小板黏附、聚集; 有效抑制血管平滑肌细胞增殖、迁移和细胞外基质的合成, 对 As 病理形成和发展具有阻抑作用。研究显示对 As 家兔进行 eNOS 基因转移, 7 天后 As 病变消退^[1]。本文就 eNOS 合成的 NO 抗 As 作用做一简要综述。

1 一氧化氮与血管张力

正常生理情况下, 血管舒张因子和收缩因子的功能平衡维持了正常的血管张力; 血液脉冲式流动和血液对血管壁的剪切力, 是内皮细胞分泌基础 NO 的重要刺激因素。NO 是强大的血管舒张因子, 主要通过一氧化氮/环磷酸鸟苷 (nitric oxide/cyclic guanosine monophosphate NO/cGMP) 的信号途径扩张血管。此外也存在不依赖 cGMP 由 NO 介导的舒张反应。基础的 NO 同其他的舒张因子如前列环素 (prostaglandin PG_{I₂})、P 物质、缓激肽 (bradykinin BK) 等至少部分抵消了肾素-血管紧张素、交感神经和内皮素 (endothelin

ET)、血管紧张素 (angiotensin Ang) 等其他缩血管活性物质的缩血管作用。

增加 NO 的生物利用度, 可改善过度表达内皮素 1 小鼠的主动脉环内皮依赖性舒张, 这提示在高内皮素活性的内皮系统中, NO 有助于维持正常的血管压力^[2]。证据表明, NO 和内皮素 1 之间以旁分泌的形式互相进行调节。内皮素 1 依据细胞种类的不同对 NO 发挥着双相作用, 它可通过内皮素 1B 型 (ETB) 受体增加 NO 从内皮细胞的释放, 通过内皮素 1A 型 (ETA) 受体减少 NO 从血管平滑肌和其他种类细胞中的释放^[3,4]。长期应用选择性的 ETA 受体拮抗剂通过降低内皮素系统活性, 增加 NO 的生物利用度, 改善内皮功能, 延缓载脂蛋白 E 基因缺陷小鼠 As 的发生^[5]。④NO 可抑制内皮素 1 的分泌。在人类毛细血管内皮细胞上, 内皮素 1 刺激的 Ca²⁺ 迁移剂量依赖性地被 NOR-1 (NO 供体) 通过可溶性鸟苷酸环化酶/cGMP 依赖性蛋白激酶 (soluble guanylyl cyclase/cGMP-dependent protein kinase sGC/PKG) 途径抑制。曹氏应用 N 硝基-L 精氨酸甲酯 (N-nitro-L-arginine methyl ester L-NAME) 1 h 后, 股动脉血浆内皮素 1 水平明显升高, 并持续至用药后 3 h 同时进行的体外实验也表明, L-NAME 10⁻¹¹ mol/L 及 10⁻⁷ mol/L 均能显著增加人脐静脉内皮细胞分泌内皮素 1。在细胞水平进一步证实, NO 合成抑制可增加内皮素 1 的分泌, 也说明 NO 具有抑制内皮素 1 分泌的作用^[6]。

研究表明 Ang 与 NO 也存在相互拮抗的作用。Ang 呈时间和浓度依赖性地促进内皮细胞膜上还原型辅酶 1 氧化酶中具有酶活性的黄素蛋白亚基 p91-phox mRNA 及蛋白表达增加, 同时促进超氧阴离子 (superoxide anion O₂⁻) 生成^[7]。O₂⁻ 生成增多, 增加四氢生物喋呤 (tetrahydrobiopterin BH₄) 消耗, 抑制 NO 合成, 降低 NO 生物利用度^[8]。血管紧张素转化酶抑制剂 (angiotensin-converting enzyme inhibitor ACEI) 通过上调 eNOS 基因表达及增加 NO 活性而改善内皮功能^[9]。④NO 能够以完整的分子形式弥散进入细胞核, 继而影响原癌基因 c-fos、c-jun 和 c-myc 等编码核内转录因子, 导致细胞对血管紧张素原、Ang 受体等生长因子受体

[收稿日期] 2009-05-13

[修回日期] 2009-07-09

[基金项目] 国家科技部十五支撑计划 (2006BAII1B08-03) 项目; 上海市科委国际技术转移项目 (08430711300); 上海市科委中药现代化 (08DZ1972104) 项目

[作者简介] 薛永亮, 博士研究生, 主治医师, 讲师, 从事心血管药理和炎症医学研究工作, E-mail 为 0000xy@sina.com。通讯作者卞卡, 博士, 教授, 博士研究生导师, 主要研究方向为心血管内科及生理、药理学、一氧化氮生物学及炎症反应分子医学, E-mail 为 Ka.Bi@uth.tmc.edu。

超家族成员的表达水平下降,这样,从血管紧张素原到 Ang^{II} 转变过程的多个环节均受到了 NO 的抑制,导致 Ang^{II} 合成减少^[10]。

因此如果 NO 合成减少,就会导致血管张力异常,血管收缩,管腔狭窄,使血流剪切应力改变,继而损伤内皮细胞,使它处于 As 前状态。

2 一氧化氮与脂质浸润

与内皮细胞损害密切相关的 As 启动因素之一是脂质浸润。当动脉内膜因某种损伤使其通透性增加时,胆固醇中的低密度脂蛋白、极低密度脂蛋白可渗入动脉内膜,同时,血浆中这些脂蛋白增多也可造成动脉损伤。内膜的细胞摄取这些脂蛋白,对单核细胞有趋化作用,促使其进入动脉内膜并分化成巨噬细胞,导致巨噬细胞通过清道夫受体对脂质摄取增加,成为泡沫细胞。此外脂质促进了血小板的黏附与聚集,并释放出血小板源生长因子,刺激平滑肌细胞增殖并向内膜迁移,刺激组织纤维化,最终形成 As 斑块。

高脂血症可造成 eNOS 合成释放的 NO 减少,生物利用度降低。研究表明,ox-LDL 促进隐窝蛋白的合成^[11],隐窝蛋白与 eNOS 通过豆蔻酰化形成抑制复合物,阻断传递 eNOS 刺激信号的隐窝蛋白定位受体信号及钙离子与 eNOS 的结合位点,抑制了 eNOS 的活性,降低 NO 的合成^[12]。④ ox-LDL 呈时间和浓度依赖性降低 eNOS 信使核糖核酸的稳定性和酶的活性,抑制 NO 的合成和分泌^[13]。④促使细胞内源性非对称性的二甲基精氨酸 (asymmetric dimethylarginine ADMA) 生成增多,ADMA 与左旋精氨酸 (arginine L-Arg) 竞争,使 NO 生成减少^[14]。通过抑制信号通道中鸟苷酸结合蛋白的活性,部分阻断血管松弛剂受体的信号通道,拮抗 NO 的作用。LDL 增多,使内皮细胞产生过多的超氧化物,两者可直接灭活内皮源性 NO,使基础性 NO 产量减少^[15]。

小鼠 LDL 受体敲除后,高脂饮食可产生严重高胆固醇血症,伴黄瘤形成及迅速发生 As 增加体内 NO 生成可产生抗 As 作用。NO 可直接灭活氧自由基,阻滞氧自由基的形成,增加细胞内抗氧化物谷胱甘肽的水平,抑制内皮细胞对 LDL 的氧化修饰、抑制脂质氧化所需的金属酶,进而阻断脂质过氧化的链式反应^[16]。④NO 能减轻 ox-LDL 的某些损害作用。动物实验显示,给高胆固醇血症兔饮食中增加 L-Arg 后,内皮依赖的血管松弛作用显著改善,动脉损伤面积和内膜厚度减小。在培养牛血管内皮细胞中观测到,ox-LDL 致 eNOS 活性和超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase SOD) 活性降低,NO 产生减少,细胞受损。在培养液中加入 L-Arg 后,可拮抗 ox-LDL 的上述效应,加入 L-NAME 则加重 ox-LDL 的上述效应,证明 L-Arg 通过促进 NO 合成增强细胞 SOD 活性,减轻 ox-LDL 对细胞的氧化损伤^[17]。

总之,在 As 的形成中,脂质浸润和 NO 是一对互相拮抗的因素,如果二者的平衡失调,ox-LDL 作用增强或 NO 作用减弱都有利于粥样斑块的形成。

3 一氧化氮与炎症反应

自从 Ross 等提出了“损伤反应学说”后,越来越多的研究提示 As 是一个血管内皮受损后的慢性炎症反应过程。单核细胞受趋化而黏附于血管壁并穿入内皮下形成泡沫细胞是 As 的早期病变。近年来的分子水平研究显示,构成 As 病变的主要细胞,如单核细胞、巨噬细胞、平滑肌细胞和内皮细胞能表达分泌一系列细胞因子如白细胞介素 1 (interleukin-1, IL-1)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor TNF- α)、巨噬细胞移动抑制因子 (macrophage migration inhibitory factor MIF)、细胞间黏附分子 1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)、血管细胞黏附分子 1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1) 和 P 选择素 (P-selectin) 等,而这些因子在调节心脏功能、促进平滑肌细胞表型转化和增殖、血栓和 As 的形成和发展等方面具有重要作用^[18]。核因子 κB (nuclear factor- κB , NF- κB) 是调节细胞基因转录的关键因子之一,它参与许多基因特别是与机体防御功能及炎症反应有关的即早基因的表达调控。组织学研究发现,人类 As 斑块中激活的核因子 κB 主要见于血管的中膜和内膜细胞中,上述所有这些因子在它们的基因启动子上都有与核因子 κB 作用的特定 DNA 结合区域^[19]。

文献报道抑制 NO 的合成能促进单核细胞的黏附,并迅速提高微血管的通透性及血浆蛋白漏出这一急性炎症过程。因此,NO 具有调节内皮与单核细胞的相互反应及血管通透性的作用,其作用机制一方面可能是 NO 通过诱导和稳定核因子 κB 的抑制因子 I κB 而抑制核因子 κB 的激活^[20 21]; 另一方面 NO 可能通过阻止 O_2^- 的形成来抑制血细胞与内皮的黏附。

4 一氧化氮与氧化应激

氧化应激产生的活性氧族 (ROS) 在血管病变,尤其是在 As 中扮演重要角色^[22]。氧化应激过程中产生的超氧阴离子 (O_2^-)、羟自由基 (OH^-)、过氧化氢 (H_2O_2) 直接充当细胞内信号分子或通过充当细胞膜或胞核受体的配体而调节多个类别的基因表达,包括黏附分子及化学趋化因子的表达增加,在 As 病变早期起着关键作用^[23]。

生理状况下的血管内皮细胞通过 eNOS 持续合成基础量的 NO,NO 对动脉内膜层的保护作用表现为: 生理浓度的 NO 作为保护分子,控制线立体呼吸,抑制线粒体的有氧代谢,使细胞处于冬眠状态^[24]。④可提高血红素加氧酶 1 (heme oxygenase-1, HO-1) 的活性,而 HO-1 可以通过升高铁蛋白防止 O_2^- 合成减少 As 斑块的形成^[25]。④有研究表明,野生型小鼠通过运动可以提高 eNOS 和细胞外 SOD 的蛋白水平,但 eNOS 基因敲除小鼠 SOD 蛋白水平未见升高,提示 NO 可通过 cGMP/PKG 途径介导细胞外 SOD 的产生,从而发挥抗氧化作用^[26]。此外,NO 直接抑制中性粒细胞的还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶,减少其氧自由基的产生。

ROS 可以导致 eNOS 脱偶联,使其不再生成 NO 而是生

成 O_2^- 与 NO 快速反应生成氧化性更强的过氧亚硝酸根离子 (peroxynitrite ion, $ONOO^-$), 并形成恶性循环, 进一步加重 eNOS 功能障碍。其机制如下: L-Arg 是合成 NO 的底物, 氧化应激导致精氨酸④活性增强, 造成 L-Arg 水平降低, NO 合成底物减少^[27]。④NO 生成的重要辅助因子 BH_4 被 $ONOO^-$ 氧化成 BH_3 , 进而氧化成 BH_2 ^[28]。④过氧亚硝酸盐剧烈处理内皮细胞, 可促使锌离子从 eNOS 的“锌指结构”上脱离, eNOS 中的锌离子含量降低, eNOS 二聚体解离成单体。此外 ROS 还通过激活 c-src, 三磷酸肌醇激酶/激酶 Akt (phosphoinositide-3-kinase/Akt, PI3K/Akt)、蛋白激酶 C- α (protein kinase C- α , PKC- α)、促分裂原活化蛋白激酶激酶 (mitogen-activated protein kinase kinase, MAPKK)、细胞外信号调节激酶 1/2 (extracellular signal-regulated kinase 1/2, ERK1/2) 等激酶活性, 对 eNOS 进行磷酸化修饰改变蛋白质结构调节 eNOS 活性。

总之, NO 和 ROS 之间的相互调节作用十分复杂, NO 可以消除 ROS 而减轻氧化压力, 而过量的 ROS 则会加速灭活 NO。它们的平衡决定了 NO 是与 ROS 结合而发挥抗氧化作用, 还是形成氧化力更强的 $ONOO^-$ 。因此, NO 和 ROS 之间的体内平衡调节细胞氧化还原状态, 对维持正常的内皮功能是有必要的。

5 一氧化氮与血栓形成

血小板聚集和血栓形成是 As 晚期常见事件, 血小板激活和聚集又可引起生长因子的释放, 继而导致平滑肌细胞 (SMC) 增殖。因此, 血小板的高活性状态和高聚集性与 As 病变程度相关。

基础 NO 生成, 或通过乙酰胆碱等激活剂刺激生成的 NO 均能抑制由一些聚集剂引起的和内皮损伤引起的血小板聚集^[29-30]。实验证明 NO 作为一种强有力的血小板功能抑制剂, 其生物效应可能通过 cGMP 依赖机制所介导。NO 升高 cGMP 抑制 Ca^{2+} 内流的形成, 降低血小板内 Ca^{2+} 的浓度, 抑制血小板的激活和集聚。同时 NO 通过减少活化后的血小板膜表面糖蛋白 (如 P 选择素、CD63 和 Gp IIb/IIIa) 的表达及有丝分裂原的释放, 对抗血小板在损伤内皮细胞处沉积及与纤维蛋白原结合, 从而抑制血小板的进一步活化^[31]。此外, NO 可与组织型纤溶酶原激活剂结合, 可以显著提高组织型纤溶酶原活性, 防止血栓。有证据表明, 纤溶酶原激活物抑制剂 1 和组织因子 (tissue factor, TF) 等促血栓因子的作用被 L-NAME 增强而被 L-Arg 减弱^[32]。NO 在败血症中通过下调内皮细胞过表达和产生 TF 而抗血栓形成^[33]。

6 一氧化氮与血管重塑

血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cells, VSMC) 是动脉中膜主要的细胞。现在认为, As 斑块形成的最早期细胞改变是 VSMC 增殖, 由“收缩型”细胞变为“合成型”细胞, 大量合成分泌胶原等结缔组织并摄取血浆脂类。同时, VSMC 改变了与血管腔平行的方向, 呈垂直方向向内膜移

动, 随着纤维结缔组织和脂类在内膜不断沉积, 逐渐形成 As^[34]。

血管平滑肌细胞 (VSMC) 的迁移和增殖受多种因素的影响。已有实验证明, 碱性成纤维细胞生长因子 (basic fibroblast growth factor, bFGF) 和血小板源生长因子 (platelet-derived growth factor, PDGF) 均为强烈的促有丝分裂剂, 对 SMC 均有很强的致有丝分裂活性^[35]。bFGF 和 PDGF 在正常内皮细胞内均可少量表达, 脂质过氧化损伤内皮细胞以及炎性细胞因子的作用下其表达增强, 并分泌、释放到细胞外, 发挥其生物学效应, 血小板激活和聚集也可引起生长因子的释放。④内皮素除了其血管活性外, 内皮素 1 增加转录因子如 c-fos 基因、c-jun 基因和 c-myc 基因的表达, 也激活有丝分裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK), 刺激细胞增殖、蛋白合成及与胶原蛋白相关的金属蛋白酶的活性, 也有促有丝分裂的作用^[36], 并且也可刺激生长因子如 PDGF 的生成。④Ang④作为一种自分泌生长因子可通过激活 MAPK, 如 P38 和 ERK1/2 诱导 c-myc 与 c-fos 的 mRNA 基因表达, 使 VSMC 增殖^[37]。此外, 上述因子在刺激 SMC 增殖的同时, 也使 VSMC 合成与自分泌功能增强。

证据表明内源性 NO 及外源性 NO 供体药均能抑制 VSMC 的增殖、蛋白合成及细胞外基质和胶原蛋白的产生, 这种效应可能通过各种机制来完成: eNOS 生成的 NO 通过 cGMP 途径激活 cGMP 依赖的蛋白激酶 G, 抑制平滑肌细胞的有丝分裂和增殖^[38]。④鸟苷酸脱羧酶通过调节多胺引起 VSMC 增殖^[39], NO 通过非 cGMP 依赖途径亚硝基化半胱氨酸 360 残基活性中心, 造成鸟苷酸脱羧酶的活性丧失, 从而抑制 VSMC 增殖。④抑制血小板的黏附与聚集。能抑制内皮细胞释放改构血管的重要因子如抑制核因子 κB 、PDGF 和黏附因子等。NO 能特异性地阻断由内皮素 1、Ang④引起的血管平滑肌增生和胶原蛋白 1 的合成。

总之, 激活 eNOS 产生的 NO 通过调节血管张力、脂质浸润、炎性反应、血栓形成和血管重塑等多种作用抗 As。中药复方是中药的最大优势, 其有效性不在于几个基本单元, 而在于各单元之间的相互作用及组装形成的整体。动脉粥样硬化疾病涉及到多个器官、多个部位的病变和功能失常。我们应在以整体观念和辨证论治为基本特点的中医理论指导下, 研究中药复方对内皮功能紊乱多靶点、多环节、多层次的药理作用, 为防治动脉硬化性疾病提供新的思路 and 治疗方法。

[参考文献]

- [1] Hayashi T, Sumi D, Juliet PA, et al. Gene transfer of endothelial NO synthase but not eNOS plus inducible NOS regressed atherosclerosis in rabbits [J]. *Cardiovasc Res* 2004; **61** (2): 339-351.
- [2] Quaschnig T, Kocak S, Bauer C, et al. Increase in nitric oxide bioavailability improves endothelial function in endothelin-1 transgenic mice [J]. *Nephrol Dial Transplant* 2003; **18** (3): 479-483.
- [3] DeGottardi A, Biecker E, Koshy A, et al. Sensitivity to endothelin-1 is decreased in isolated livers of endothelial constitutive nitric oxide synthase knockout mice [J]. *Comparat Hepatol* 2006; **5**: 9.
- [4] Halcox JP, Nour KR, Zalos G, et al. Endogenous endothelin in human coronary vascular function: differential contribution of endothelin receptor

- types A and B [J]. *Hypertension*, 2007 **49** (5): 134-141
- [5] Dhaun N, Goddard J, Webb DJ. The endothelin system and its antagonism in chronic kidney disease [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2006 **17** (4): 943-955
- [6] 王秀红, 路方红. 内皮素、一氧化氮与心血管疾病 [J]. 中国慢性病预防及控制, 2005 **13** (3): 139-141
- [7] Hitem IH, Kiyamoto N, Ishiyama A. Angiotensin II and oxidative stress [J]. *Curr Opin Cardiol*, 2007 **22** (4): 311-315
- [8] Atey Cenge, Asife fahinarslan. Nitric oxide and cardiovascular system [J]. *Anadolu Kardiyol Derg*, 2006 **6**: 364-368
- [9] Pechinov O, Sinko F. The role of nitric oxide in the maintenance of vasoactive balance [J]. *Physiol Res*, 2007 **56** (Suppl 2): S7-S16
- [10] Ganzinelli S, Joensen L, Borda E, et al. Mechanisms involved in the regulation of mRNA for M2 muscarinic acetylcholine receptors and endothelial and neuronal NO synthases in rat aorta [J]. *Br J Pharmacol*, 2007 **151** (2): 175-185
- [11] Herman AG, Moncada S. Therapeutic potential of nitric oxide donors in the prevention and treatment of atherosclerosis [J]. *Eur Heart J*, 2005 **26** (19): 1945-955
- [12] David M, Dudzinski A, Thomas Michel. Life history of eNOS partners and pathways [J]. *Cardiovas Res*, 2007 **75** (2): 247 - 260
- [13] Tai SC, Brett Robb G, Marsden PA. Endothelial nitric oxide synthase: a new paradigm for gene regulation in the injured blood vessel [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004 **24**: 405-412
- [14] Zakrzewicz D, Eickelberg O. From arginine methylation to ADMA: a novel mechanism with therapeutic potential in chronic lung diseases [J]. *BMC Pulm Med*, 2009 **9**: 5
- [15] Naseem KM. The role of nitric oxide in cardiovascular diseases [J]. *Mol Aspects Med*, 2005 **26**: 33-65
- [16] Gwaling MT, Koja G. Vasoprotection by nitric oxide mechanisms and therapeutic potential [J]. *Cardiovas Res*, 2002 **55** (2): 250 - 260
- [17] 武宏敏, 张建新. 一氧化氮与心肌缺血再灌注损伤 [J]. 河北医药, 2008 **30** (6): 836-838
- [18] 崔忠慧, 李志强, 吴琦. 血管细胞黏附分子-1与动脉粥样硬化的研究进展 [J]. 牡丹江医学院学报, 2008 **29** (2): 69-70
- [19] Romzova M, Hohenadel D, Kolostova K, et al. NF kappaB and its inhibitor I kappaB in relation to type 2 diabetes and its microvascular and atherosclerotic complications [J]. *Hum Immunol*, 2006 **67** (9): 706-713
- [20] Gumbach M, Chen W, Mertens SA, et al. A negative feedback mechanism involving nitric oxide and nuclear factor kappaB modulates endothelial nitric oxide synthase transcription [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2005 **39**: 595 - 604
- [21] Conelly L, Jacobs AT, Palacios-Callender M, et al. Macrophage endothelial nitric oxide synthase autoregulates cellular activation and pro-inflammatory protein expression [J]. *J Biol Chem*, 2003 **278** (29): 26480 - 487
- [22] Antelava N, Pachkoria KZ, Kezeli TD, et al. Major pathogenic links of atherosclerosis [J]. *Georgian Med News*, 2005 **128**: 72-79
- [23] Lubos E, Handy DE, Loscalzo J. Role of oxidative stress and nitric oxide in atherothrombosis [J]. *Front Biosci*, 2008 **13**: 323-344
- [24] Cook S. Coronary artery disease, nitric oxide and oxidative stress: the "Yin-Yang" effect—a Chinese concept for a worldwide pandemic [J]. *Swiss Med Wkly*, 2006 **136** (7-8): 103-113
- [25] Ishikawa K, Sugawara D, Wang Xp, et al. Heme oxygenase-1 inhibits atherosclerotic lesion formation in LDL-receptor knockout mice [J]. *Circ Res*, 2001 **88** (5): 506 - 512
- [26] Higashi Y, Noma K, Yoshizumi M, et al. Endothelial function and oxidative stress in cardiovascular diseases [J]. *Circ J*, 2009 **73** (3): 411-418
- [27] Ryoo S, Gupta G, Benjo A, et al. Endothelial arginase II: a novel target for the treatment of atherosclerosis [J]. *Circ Res*, 2008 **102** (8): 923-932
- [28] Channon KM. Tetrahydrobiopterin: regulator of endothelial nitric oxide synthase in vascular disease [J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2004 **14** (8): 323-327
- [29] Zou MH, Shi C, Cohen RA. Oxidation of the zinc-thiolate complex and uncoupling of endothelial nitric oxide synthase by peroxynitrite [J]. *J Clin Invest*, 2002 **109** (6): 817-826
- [30] Moncada S, Higgs EA. Nitric oxide and the vascular endothelium [J]. *Handb Exp Pharmacol*, 2006 (176pt 1): 213 - 254
- [31] Raji L. Nitric oxide in the pathogenesis of cardiac disease [J]. *Clin Hypertens* (Greenwich), 2006 **8** (12 Suppl 4): 30-39
- [32] Kinura S, Tsuji H, Nishimura H, et al. Bradykinin enhances in vitro procoagulant and antifibrinolytic properties of rat vascular endothelial cells [J]. *Thromb Res*, 2002 **106** (1): 41-50
- [33] Perez-Ruiz A, Montes R, Velasco F, et al. Regulation by nitric oxide of endotoxin-induced tissue factor and plasminogen activator inhibitor-1 in endothelial cells [J]. *Thromb Haemost*, 2002 **88** (6): 1060-065
- [34] 段珩. 动脉粥样硬化的发病机制 [J]. 中国保健 (医学研究版), 2008 **16** (21): 971-972
- [35] Millette E, Rauch BH, Defawe O, et al. Platelet-derived growth factor-bb-induced human smooth muscle cell proliferation depends on basic FGF release and FGFR-1 activation [J]. *Circ Res*, 2005 **96** (2): 172-179
- [36] Perez del Villar C, Garcia Alonso CJ, Feldstein CA, et al. Role of endothelin in the pathogenesis of hypertension [J]. *Mayo Clin Proc*, 2005 **80** (1): 84-96
- [37] Rose P, Bond J, Tighe S, et al. Genes overexpressed in cerebral arteries following salt-induced hypertensive disease are regulated by angiotensin II, JunB, and CREB [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2008 **294** (2): H1075-085
- [38] Osinski MT, Rauch BH, Schröter K. Antinflammatory actions of organic nitrates are potentiated by sildenafil and mediated via activation of protein kinase A [J]. *Mol Pharmacol*, 2001 **59** (5): 1044-050
- [39] Parinandi NL, Shama A, Eubank TD, et al. Nitroaspirin (NCX-4016), an NO donor, is antiangiogenic through induction of loss of redox-dependent viability and cytoskeletal reorganization in endothelial cells [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2007 **9** (11): 1837-849

(此文编辑 许雪梅)