

氧化应激促进动脉粥样硬化机制研究进展

李震霄, 邹洪梅 综述, 孟晓萍 审校
(吉林大学第二临床医学院, 吉林省长春市 130041)

[关键词] 氧化应激; 动脉粥样硬化; 抗氧化治疗

[摘要] 氧化应激是指机体受到有害刺激时, 活性氧的生成速率大于清除速率, 而在体内蓄积, 并引起一系列生物反应的过程。氧化应激在动脉粥样硬化的发生发展过程中, 起着重要作用。本文从氧化应激与动脉粥样硬化之间的关系作一综述, 揭示动脉粥样硬化的发生、发展机制, 并探讨抗氧化剂在动脉粥样硬化防治领域的作用。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

由动脉粥样硬化 (atherosclerosis As) 引起的心脑血管疾病严重危害着人类健康, 在欧美一些国家已经成为危及人类健康的一号杀手, 因此, 对 As 发生发展机制的研究尤显重要。动脉粥样硬化的发病机理较为复杂, 且至今尚不明确其发病机制。近年来研究发现, 氧化应激与 As 的发病密切相关。本文将综述氧化应激与 As 关系的研究进展, 并简述抗氧化剂在 As 中的作用。

1 氧化应激

氧化应激学说是动脉粥样硬化斑块形成学说中的重要组成部分。氧化应激是指机体在遭受各种有害刺激时, 体内或细胞内活性氧的产生与抗氧化之间失衡, 从而导致组织的损伤^[1]。具体指活性氧 (reactive oxygen species ROS) 的生成速率大于清除速率, 而在体内蓄积, 并引起一系列生物反应的过程。ROS 主要包含超氧阴离子 ($O_2^{\cdot-}$)、羟自由基 (OH^{\cdot})、过氧化氢 (H_2O_2)、一氧化氮 (NO^{\cdot}) 等。正常情况下, 活性氧由机体正常代谢产生, 具有杀死有害微生物, 调节免疫力等独特的生理作用, 是机体防御不可或缺的。近年来研究发现, 小剂量 ROS 可作为细胞内第二信使发挥作用, 对于维持机体组织细胞的正常功能起到重要作用^[2]。当机体处于氧化应激状态时, 体内组织细胞 ROS 增加, 超过机体的清除能力, 导致 ROS 蓄积。由于 ROS 性质活泼, 在很短时间内就可以与其它物质反应, 而且往往以连锁反应的方式进行。因此一旦机体内活性氧的生成与清除间的动态平衡被打破, ROS 会快速的增多累积, 造成的损伤也逐步扩大。在机体处于氧化应激过程中时, ROS 大量生成, 对核酸、蛋白质及脂质均可产生损伤, 氧自由基的强氧化作用, 可直接间接地对细胞及生物大分子产生各种毒性作用, 导致机体可逆或不可逆的损伤, 甚至引起细胞凋亡或坏死。

生物体内活性氧自由基主要由某些酶促反应或非酶促反应产生, 其中, 酶促反应系统包括呼吸链氧化磷酸化及微粒体细胞色素 P450 等, 其中参与酶促反应的酶主要包括: 尼克酰胺腺嘌呤二核苷酸 (NADPH) 氧化酶、黄嘌呤氧化酶 (X/XO)、环加氧酶、脂氧合酶。目前研究表明 NADPH 氧化酶是血管内生成 ROS 的最主要酶体, 该酶参与了 As 的发生和发展的过程^[2-3]。而非酶促反应指氧与有机化合物反应以及电离辐射引起的共价键化合物均裂等过程, 这些过程同样也会产生大量自由基。机体在排除毒物、防御电离辐射等情况下, ROS 多数由酶促反应生成。因此, 线粒体作为能量代谢的重要细胞器, 是细胞内产生 ROS 的主要部位, 但同时也是氧化损伤的靶点, 与 As 病变形成和发展有关^[4]。

2 氧化应激对脂质、蛋白质及核酸的影响

氧化应激与 As 发生发展的关系, 是目前 As 研究领域的热点, 但其确切机制, 目前尚未明确。氧化应激时生成的 ROS 对构成生物体的脂类、蛋白质、核酸均可产生氧化作用, 且 ROS 作为第二信使, 在细胞信号传导过程中也产生一定作用, 从多角度、多方位促进 As 形成及发展。

2.1 氧化应激对脂质的损害

2.1.1 氧化应激导致氧化型低密度脂蛋白 (ox-LDL) 水平升高 Peter Libby 就氧化应激的问题明确提出: As 的发生与巨噬细胞对原型 LDL 的摄取无明显相关性, 而与氧化修饰后的低密度脂蛋白, 即氧化型低密度脂蛋白 (ox-LDL) 的摄取呈明显正相关^[5], 由此拉开了脂质氧化学说的序幕。Yong 等^[6]证明 ox-LDL 能上调单核细胞、巨噬细胞清道夫受体, 能被巨噬细胞迅速摄取, 且无负反馈调节。氧化应激引起 ROS 水平升高, 可直接使 LDL 氧化成 ox-LDL, 但 ox-LDL 并不仅仅是通过促进巨噬细胞过度摄取脂类而导致 As 的发生。近年来研究证明, ox-LDL 可通过多种途径启动和促进 As 的发生、发展, 并最终导致粥样斑块破裂, 引发恶性心脑血管事件。ox-LDL 的致 As 主要表现在以下几个方面^[7]: ①是泡沫细胞形成的关键; ②促进细胞黏附于内皮并向内皮下趋化; ③促进巨噬细胞增殖退化; ④诱导内皮细胞增生和平滑肌增生、移行; ⑤促进血小板黏附、聚集、血栓形成; ⑥促进血

[收稿日期] 2008-11-12 [修回日期] 2009-07-10

[作者简介] 李震霄, 硕士研究生, Email 为 lizhenxiao020@126.com。邹红梅, 硕士研究生, Email 为 zouhongmei2004@163.com。通讯作者孟晓萍, 硕士, 教授, 硕士研究生导师, 主要从事动脉粥样硬化病因学及防治研究, Email 为 xiaopingmeng@126.com。

管收缩;⑧损伤内皮细胞;⑨加剧 As 的炎症反应;⑩激活转录因子 κ B。最近有研究证明: ox-LDL 与 As 斑块的不稳定因素——基质金属蛋白酶 (MMP) 有明显相关性^[8], 其原因可能为 ox-LDL 刺激基底膜及纤维帽细胞分泌 MMP, 并激活 MMP, 从而影响斑块稳定性。

2.1.2 氧化应激导致构成生物膜的脂质产生过氧化 氧化应激可导致脂质过氧化, 不仅使脂类正常氧化代谢受到干预, 还会使构成生物膜的脂质过氧化, 使液态性与流动性发生改变、膜受体与离子通道的脂质微环境遭到破坏。如 Ca^{2+} 通道功能障碍, 可引起钙超载并抑制呼吸链上的电子传递。同时, 线粒体膜亦可发生脂质过氧化, 影响 ATP 的生成与转运。细胞能量代谢受到氧化应激的干预, 可引起细胞形态功能的改变, 如果 ROS 局部生成过多, 则可能导致细胞能量代谢完全紊乱, 细胞膜质子泵功能停滞, 甚至导致细胞凋亡或坏死, 从而引起局部炎症反应、巨噬细胞聚集等, 形成 As 发生发展的条件^[9]。

2.2 氧化应激对蛋白质的影响

目前认为, 氧化应激所致蛋白质氧化, 能够使其结构与功能出现缺陷, 进而从分子机制上解释如冠状动脉疾病等疾病的部分发病机制^[10-11]。ROS 可与相应蛋白质发生反应, 生成终末氧化蛋白质产物 (advanced oxidative protein products AOPP), 并可通过氧化机制将蛋白质转换成羰基衍生物, AOPP 和羰基衍生物能够作为蛋白质氧化的标志^[12]。在冠状动脉疾病患者中, 蛋白质氧化标志物水平显著高于健康对照, 用 Gensini 评分系统得到的病情分值与蛋白质氧化标志物相关, 多元回归分析提示蛋白质氧化标志物与冠状动脉疾病有显著联系^[13]。

2.3 氧化应激对 DNA 的影响

氧化应激产生的 ROS 可对线粒体 DNA 造成损害。线粒体 DNA 由于其自身特点, 对氧化损伤高度敏感, 因其靠近产生 ROS 的线粒体内膜, 另外, 因线粒体 DNA 非常微小, 不像核 DNA 那样受到组蛋白的保护, 因此, 氧化应激很容易损伤线粒体 DNA, 并且线粒体 DNA 对损伤的修复能力弱。由于线粒体 DNA 编码的多肽是氧化磷酸化系统的组成部分, 所以自由基可以通过损伤线粒体 DNA 来攻击氧化磷酸化系统, 导致 ATP 生成减少, 影响细胞活动和生理功能等。线粒体 DNA 的氧化损伤与 As 病变的进展相关, 另外, 氧化应激可活化线粒体凋亡途径, 并已经在血管疾病如 As 和高血压中得以检测^[14]。

研究已经证明, 自由基损伤的实质是通过抽氢反应和加成反应作用于嘌呤类及嘧啶类碱基, 破坏核酸造成 DNA 断键损伤^[15]。有研究表明^[16]: 运动疲劳可诱发小鼠心肌细胞的氧化损伤和 DNA 损伤, 运动性氧应激是导致心肌细胞 DNA 损伤的机制之一, 运动疲劳导致心肌细胞 DNA 损伤的机制可能是大强度运动引起 ATP 消耗增加, 产生大量 ROS 可攻击细胞膜的多不饱和脂肪酸, 启动脂质过氧化反应, 形成脂质自由基、烷氧型自由基、过氧自由基及其它终产物, 经抽氢反应和加成反应作用于嘌呤和嘧啶类碱基, 破坏核酸并造成 DNA 链断裂和损伤。

3 氧化应激的血管生物学效应

3.1 内皮功能不良

内皮细胞功能紊乱是多种血管疾病的重要标志, 如高血压、As 糖尿病。内皮功能受损可导致多种后果, 其中最重要的是内皮依赖的血管舒张降低。喂饲胆固醇饲料家兔的主动脉 O_2^- 增加, 经聚乙烯乙二醇-SOD 处理后可以逆转内皮依赖性舒张功能的受损。在同样的动物模型观察到, 给予普罗布考可以纠正内皮功能紊乱, 降低 O_2^- 。高血压时同样存在内皮依赖性舒张功能受损, 如给大鼠输注脂质体的 SOD 或靶向基质的 SOD 均可纠正上述实验中大鼠动脉内皮依赖性舒张功能紊乱, 说明 ROS 尤其是 O_2^- 参与了上述病理生理反应^[17]。血管受损伤后, 在损伤部位 ROS 产生增加, 对内皮功能具有多重效应。如上所述, 粘附分子表达增加吸引单核细胞黏附于内皮细胞, 并迁徙之内皮下, 成为巨噬细胞, 比单核细胞产生更多的 ROS。ROS 还可引起血管渗漏, 在缺血-再灌注损伤和诱导炎症反应中起重要作用。此外, O_2^- 引起的 NO^\cdot 失活与内皮超极化因子 H_2O_2 的产生共同导致血管舒缩功能受损。内皮细胞的增殖与凋亡间的平衡也可以被 ROS 改变, 既可能导致多度的血管新生, 也可能导致内皮细胞的丢失^[18]。

3.2 血管细胞凋亡

血管细胞的凋亡是炎症介导与机械应力性损伤的早期事件。ROS 所引起的细胞凋亡效应要强于其所引起的细胞增殖现象。例如, 巨噬细胞诱发的炎症和应力性损伤具有上述作用特点。脓毒症、缺血再灌注或休克时释放的细胞因子, 如 $\text{TNF-}\alpha$ 诱导内皮细胞的凋亡。有研究报道表明, $\text{TNF-}\alpha$ 诱导的内皮细胞凋亡可以被 N-乙酰-半胱氨酸 (NAC) 削减, 说明 ROS 的可能作用^[19]。ROS 调节胱天蛋白酶-3 激活, 而且, 被激活的巨噬细胞产生的 O_2^- 触发内皮细胞钙依赖的, 肌醇三磷酸关联的凋亡级联效应。动物实验显示, 大鼠颈动脉球囊拉伤后 30~90 min 发生大量的 VSMC 凋亡, 这种效应可以被抗氧化物 NAC 或四氢吡咯二巯基氨基甲酸酯 (pyrrolidine dithiocarbamate, PDTC) 减弱。ROS 诱导的血管细胞凋亡可能经 c-Jun N 末端激酶 (JNK) 所介导。体外研究显示, H_2O_2 可能通过蛋白激酶 C 途径诱导细胞凋亡, Akt 和 HO-1 可以拮抗上述效应^[20]。

3.3 血管平滑肌细胞迁移

磷酸肌醇酯依赖性激酶-1 (phosphoinositide-dependent kinase-1, PDK-1)、Src 和 p21 活化的激酶 (PAK-1) 介导 H_2O_2 依赖的细胞迁移。一种新的 Nox 抑制剂 VAS2871 可减弱 PDGF 诱导的细胞迁移^[21]。体内研究还表明, p47phox^{-/-}小鼠血管损伤后的重塑被延迟, 而 eNOS 缺陷小鼠则完全不发生血管损伤后的重塑, 说明早期的血管重塑需要 NADPH 氧化酶衍生的 ROS 而后期的血管重塑则更多地依赖于 eNOS 产生的 ONOO^\cdot ^[22]。ROS 介导 VSMC 迁移的另一个重要机制是通过调节细胞外基质的降解。基质的降解伴随 MMP 分泌, 后者的表达与激活也是 ROS 依赖性的。实验证实 MMP 出现于血管受损部位, MMP 的抑制剂可在体内、体外阻断血管损伤后的 VSMC 迁移。MMP-2 或 MMP-9

遗传缺失减少 VSMC 的迁移。MMP-9 和 MMP-2 的活性均可被 VSMC、内皮细胞和巨噬细胞产生的 ROS 所调节。ROS 可以直接氧化这些酶的催化活性中心,低浓度时导致这些酶的激活,而高浓度时则导致这些酶的失活。MMP-2 和 MMP-9 的活性可以被 eNOS 的过度表达所抑制。 H_2O_2 和 $ONOO^{\cdot}$ 增加 MMP-2 的活性。ROS 不仅调节 MMP 的活性,还可以调节 MMP 的表达。MMP-2 和 MMP-9 都可以被 ROS 诱导表达。参与胶原降解的另一种 MMP, MMP-1, 通过 NF- κ B 和 AP-1 信号通路被 AngII 刺激而增加表达^[23]。

3.4 血管平滑肌细胞增殖

H_2O_2 介导的促细胞增殖效应是通过对一些特定信号通路的活性调节实现的。凝血酶刺激 p47phox 调控的 NADPH 氧化酶产生 ROS, 后者进而激活 JAK/STAT 途径, 促进细胞增殖。除此之外, 凝血酶还刺激 ERK1/2, p38 丝裂原活化蛋白激酶 (p38MAPK) 和 JNK 信号通路, 诱导 c-Fos 和 Jun-B 的表达, 它们共同激活 AP-1 介导的基因表达。这些被凝血酶激活的信号通路均可被 NAC 和 DPI 所抑制。儿茶酚胺刺激 VSMC 增殖的方式与 AngII 类似, 是依赖于 ROS 的 EGF 受体的跨膜激活^[24]。体内研究表明, ERK、p38MAPK 或 JNK 的失活可以防止大鼠颈动脉球囊损伤后的新生内膜形成。丝氨酸/苏氨酸激酶 Pim-1, 一种钙/钙调蛋白调节的激酶家族成员, 可被 ROS 诱导表达增加。此外, Pim-1 还通过多种途径调节, 包括磷酸化细胞周期磷酸酶 cdc25A 和 c-Myc 调节细胞周期进程和凋亡^[25]。

4 氧化应激产生的 ROS 在细胞信号转导中的致动脉粥样硬化作用

ROS 不仅仅作为一种氧化剂发挥作用, 同时也作为第二信使在细胞信号传递中发挥重要作用。有研究表明, 内外源性 ROS 可以通过激活 JNK/c-jun 途径、上调 Fas 表达、诱导线粒体 DNA 损伤途径所致的凋亡^[12, 17]。抗氧化剂能有效清除各种因素诱导的 ECs 凋亡及抑制凋亡通路上信号分子的表达, 表明 ROS 在诱导 ECs 凋亡中发挥一定的作用。ROS 通过 MAPK 信号传导通路, 将氧化应激信号传入细胞, 导致相应基因表达增多, 引起相应改变, 实验应用过氧化氢为刺激物, 进行细胞学实验, 测得细胞培养液中 MMP-2、MMP-9 水平升高, 且 MT1-MMP 水平升高, 炎症因子水平升高等^[26]。从而影响 As 形成。

4.1 Ca^{2+} 信号转导

Ca^{2+} 是一种作用非常广泛的第二信使, 如调节基因表达、神经传递、细胞运动的细胞生长。当细胞表面受到生理刺激后细胞内 Ca^{2+} 水平增加。 Ca^{2+} 浓度增加, 引起细胞内 Ca^{2+} 依赖蛋白的活化, 如蛋白激酶 C、 Ca^{2+} 钙调蛋白激酶、钙调蛋白依赖磷酸化酶 (钙神经蛋白)。氧化物通过增加胞浆内 Ca^{2+} 浓度激活 Ca^{2+} 信号通路, 提示 ROS 和氧化应激在调节血管 Ca^{2+} 诱导信号通路中的可能生理作用。VSMCs 经 H_2O_2 处理, ECs 经次黄嘌呤和次黄嘌呤氧化酶处理后检测到细胞内 Ca^{2+} 水平的增加, H_2O_2 可使细胞内储存的 Ca^{2+} 迅速释放。经亚油酸经氧化物处理后, 在家兔主动脉内皮细

胞检测到细胞内 Ca^{2+} 浓度的增加。虽然对于氧化物介导的 Ca^{2+} 信号通路激活的确切分子机制还不十分清楚, 但不同的氧化物对 ATP 依赖钙泵活性的抑制作用提示氧化物对钙泵的直接修饰作用可能为氧化物介导钙信号通路的可能机制之一^[27]。通过增加钙通道的 Ca^{2+} 转运可能为另一机制, 因为经 Ca^{2+} 通道阻断剂 Ni^{2+} 处理后可以部分抑制内皮细胞 H_2O_2 介导的细胞内 Ca^{2+} 浓度增加^[28]。

4.2 蛋白酪氨酸激酶信号通路

H_2O_2 诱导平滑肌细胞 EGF-R 的酪氨酸磷酸化, 刺激其与 Shc (src 同源复合物) -Grb2 (生长因子受体结合蛋白 2) -Sos (son-of-sevenless) 形成复合物, 刺激下游信号传导通路分子的激活。而且, AngII 诱导的 EGF-R 反式激活作用也是由 NADPH 氧化酶来源的 ROS 介导的, 因为在 SMCs 中的这种激活作用可以被抗氧化剂完全抑制, 心脏成纤维细胞中的这种激活作用也可以被 NAC 抑制。最近有人报道, AngII 诱导的 Shc/PDGFR 复合物磷酸化是由 ROS 介导的^[29]。

受体受刺激后很快即被激活的另一个信号分子是低分子量 GTP 结合蛋白 Ras。Ras 在氧化还原敏感的信号传导中具有双重作用: 介导 NADH/NAD(P)H 氧化酶的活化产生细胞内 ROS, 在体内和体外 Ras 又可被 ROS 激活。ROS 通过对半胱氨酸-118 的氧化性修饰, 导致 GDP-GTP 交换受抑制, 从而使 Ras 活化。而且, ROS 触发的 Ras 活化可诱导磷脂酰肌醇-3' 激酶恢复到 Ras, 此为下游信号分子, 如 Akt 和 MAPK 活化所必需。

由于几乎所有的酪氨酸磷酸酶在其活性部位都含有活泼的半胱氨酸残基, 因此, 有人提出氧化物可能通过对酪氨酸磷酸酶活性的抑制作用使酪氨酸磷酸化作用相对增强。氧化应激引起的 PKC 介导的丝氨酸/苏氨酸磷酸化酶活性可能是通过抑制蛋白磷酸酶 1 和 2A 的活性, 其机制可能为这些磷酸酶的巯基氧化使酶活性受到抑制。因此, 氧化应激引起的信号转导通路的活化可能是通过氧化物在分子水平的抑制作用^[30]。

4.3 丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 信号通路

H_2O_2 激活内皮细胞 p38 MAPK 及其下游靶分子, MAPK 活化蛋白 (MAPKAP) 激酶 2/3 导致热休克蛋白 27 (Hsp27) 的磷酸化。ERK1/2 在这些细胞内的激活可能是氧化还原敏感的, 因为观察到切应力诱导的 ERK1/2 磷酸化可被抗氧化剂和显性 Rac-1 缺失所抑制。新生大鼠心室肌细胞内所有 3 种 MAPKs (ERK1/2, p38 MAPK, JNK) 都可以被 H_2O_2 激活。因此, ROS 对 MAPK 活性的调节作用不仅存在家族成员上的变异, 还存在细胞类型上的变异。

NADPH 氧化酶抑制剂和过氧化氢酶高表达可阻断 AngII 介导的 p38 MAPK 磷酸化。Lac-Cer 是一种分布广泛、能引起 SMC 增殖的糖苷神经磷脂, 在 As 斑块检测到高浓度 Lac-Cer。Lac-Cer 通过 NADPH 氧化酶活化途径使主动脉 SMCs 内源性超氧化物生成增加。超氧化物水平的增加导致 MAPK 通路的活化, 诱导 c-fos 表达, 细胞增殖。用抗氧化剂 PDTC 和 NAC 处理细胞使氧化还原状态改变, 可以抑制 Lac-Cer 诱导产生的超氧化物增加, 阻断 p44 MAPK 的磷酸化/活

化。p38 MAPK 活性特异性抑制剂 SB203580 阻断 H_2O_2 诱导微丝蛋白的反应性增加,说明 p38 MAPK 内皮细胞微丝蛋白网络重组过程是一个重要的氧化还原信号传导通路^[29]。

4.4 蛋白激酶 B(Akt)信号通路

类似于对 p38 MAPK 的激活,外源性 H_2O_2 和 AngⅡ可以使 SMCs 中 Akt 激活,AngⅡ诱导的 Akt 磷酸化可被 DPI 或过表达过氧化氢酶所抑制,依赖于 NADPH 氧化酶的 ROS 在 Akt 的活化中起一定作用。 H_2O_2 诱导 Akt 活化导致其与 Hsp27 的联合,后者本身也可被 H_2O_2 磷酸化。而且, p38 MAPK 的底物 MAPKAP 激酶-2 可使 Akt 激活,说明 H_2O_2 可能通过 p38 MAPK 的激活使 Akt 和 Hsp27 磷酸化^[31]。

5 展望

氧化应激学说是 As 形成学说的重要组成部分,对其进行研究,进而阐明 As 发生发展机制,有深远的意义。然而,氧化应激在 As 中的作用及其细胞分子机制研究以及大量的流行病学资料均支持氧化应激的抗 As 作用,但来自动物实验的资料显示并非如期的那样有效。而且大多数来自临床的抗氧化物治疗并未取得预防 As 性疾病及其并发症的预期效果。因此,未来针对氧化应激对 As 的研究,可致力于以下几个方面: ①针对氧化应激对蛋白质的作用进行研究,寻找抗氧化治疗突破口; ②寻找与能量代谢相关酶,与 As 之间的关系,扩展 As 领域与能量代谢领域的沟通,寻找新的治疗靶点; ③继续寻找副作用小、耐受性好、有力的抗氧化剂,并观察抗氧化剂治疗在 As 患者的长期应用治疗中的作用; ④进一步针对 ROS 在 As 过程中的信号传导途径及干预方式进行研究,寻找治疗突破口。

[参考文献]

- Delbosc S, Paizanis E, Magous R, et al. Involvement of oxidative stress and NADPH oxidase activation in the development of cardiovascular complications in a model of insulin resistance: the fructose-fed rat [J]. *Atherosclerosis* 2005; **179** (1): 43-49.
- Shin MH, Moon YJ, Seo JE, et al. Reactive oxygen species produced by NADPH oxidase, xanthine oxidase, and mitochondrial electron transport system mediate heat shock-induced MMP-1 and MMP-9 expression [J]. *Free Radic Biol Med* 2008; **44** (4): 635-645.
- Groemping Y, Lapouge K, Sneddon SJ, et al. Molecular basis of phosphorylation-induced activation of the NADPH oxidase [J]. *Cell* 2003; **113** (3): 343-355.
- Ballinger SW, Patterson C, Knight-Lozano CA, et al. Mitochondrial integrity and function in atherogenesis [J]. *Circulation* 2002; **106** (5): 544-549.
- Libby P, Ganz P. Restenosis revisited--new targets, new therapies [J]. *N Engl J Med* 1997; **337** (6): 418-419.
- Young IS, McEneny J. Lipoprotein oxidation and atherosclerosis [J]. *Biochem Soc Trans* 2001; **29** (Pt 2): 358-362.
- 朱晔斌, 吴双, 孔麒麟, 等. 氧化型低密度脂蛋白的形成及其致动脉粥样硬化的机制 [J]. 武警医学院学报, 2009; **18** (11): 62-64.
- 孟晓萍, 王永维, 崔建华, 等. N-乙酰半胱氨酸对兔颈动脉粥样斑块的抑制作用 [J]. 吉林大学学报(医学版), 2008; **34** (6): 1004-1006.
- Madananchi NR, Runge MS. Mitochondrial dysfunction in atherosclerosis [J]. *Circ Res* 2007; **100** (4): 460-473.
- Wiko-Sarsat V, Gausson V, Descamps-Latscha B. Are advanced oxidation protein products potential uremic toxins [J]? *Kidney Int Suppl* 2003; **(84)**: S11-S14.
- Tekci A, Cakatay U, Sahlan S, et al. Oxidative protein damage in early stage Type 1 diabetic patients [J]. *Diabetes Res Clin Pract* 2000; **50** (3): 213-223.
- Descamps-Latscha B, Wiko-Sarsat V, Nguyen-Khoa T, et al. Advanced oxidation protein products as risk factors for atherosclerotic cardiovascular events in nondiabetic predialysis patients [J]. *Am J Kidney Dis* 2005; **45** (1): 39-47.
- Kaneda H, Taguchi J, Ogasawara K, et al. Increased level of advanced oxidation protein products in patients with coronary artery disease [J]. *Atherosclerosis* 2002; **162** (1): 221-225.
- Roucou X, Antonsson B, Martinou JC. Involvement of mitochondria in apoptosis [J]. *Clin Clin* 2001; **19** (1): 45-55.
- Dizdarghi M, Janiga P, Birincioğlu M, et al. Free radical-induced damage to DNA: mechanisms and measurement [J]. *Free Radic Biol Med* 2002; **32** (11): 1102-1115.
- 刘晓莉, 苏美华, 乔德才. 运动疲劳诱导小鼠心肌细胞氧化应激与 DNA 损伤 [J]. 中国运动医学杂志, 2008; **27** (5): 621-623.
- Sorescu GP, Song H, Tresselt SL, et al. Bone morphogenetic protein 4 produced in endothelial cells by oscillatory shear stress induces monocyte adhesion by stimulating reactive oxygen species production from a NOX1-based NADPH oxidase [J]. *Circ Res* 2004; **95** (8): 773-779.
- Lin SJ, Shyue SK, Lin PL, et al. Adenovirus-mediated overexpression of catalase attenuates oxLDL-induced apoptosis in human aortic endothelial cells via AP-1 and C-Jun N-terminal kinase/extracellular signal-regulated kinase mitogen-activated protein kinase pathways [J]. *J Mol Cell Cardiol* 2004; **36** (1): 129-139.
- Xia Z, Lin M, Wu Y, et al. N-acetylcysteine attenuates TNF- α -induced human vascular endothelial cell apoptosis and restores eNOS expression [J]. *Eur J Pharmacol* 2006; **550** (1-3): 134-142.
- Bunt KR, Fenrich KK, Kiani G, et al. Protection of human vascular smooth muscle cells from H_2O_2 -induced apoptosis through functional dependence between HO-1 and AKT [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; **26** (9): 2027-2034.
- Ten Freyhaus H, Huntegeburth M, Winkler K, et al. Novel NOX inhibitor VAS2870 attenuates PDGF-dependent smooth muscle cell chemotaxis but not proliferation [J]. *Cardiovasc Res* 2006; **71** (2): 331-341.
- Castier Y, Brandes RP, Leseche G, et al. p47phox-dependent NADPH oxidase regulates flow-induced vascular remodeling [J]. *Circ Res* 2005; **97** (6): 533-540.
- Browatzki M, Larsen D, Pfeiffer CA, et al. Angiotensin II stimulates matrix metalloproteinase secretion in human vascular smooth muscle cells via nuclear factor- κ B and activator protein 1 in a redox-sensitive manner [J]. *J Vasc Res* 2005; **42** (5): 415-423.
- Zhang H, Chakraborty D, Jackson LE, et al. Transactivation of epidermal growth factor receptor mediates catecholamine-induced growth of vascular smooth muscle [J]. *Circ Res* 2004; **95** (10): 989-997.
- Katakami N, Kaneto H, Hao H, et al. Role of p115 in smooth muscle cell proliferation [J]. *J Biol Chem* 2004; **279** (52): 54742-54749.
- Suzuki A, Lu J, Kusaka G, et al. ARK5 is a tumor invasion-associated factor downstream of Akt signaling [J]. *Mol Cell Biol* 2004; **24** (8): 5266-5275.
- Touyz RM. Reactive oxygen species as mediators of calcium signaling by angiotensin II: implications in vascular physiology and pathophysiology [J]. *Antioxid Redox Signal* 2005; **7** (9-10): 1302-1314.
- Florea SM, Blatter LA. The effect of oxidative stress on Ca^{2+} release and capacitative Ca^{2+} entry in vascular endothelial cells [J]. *Cell Calcium* 2008; **43** (4): 405-415.
- Pajović SB, Radojević MB, Kanazir DT. Neuroendocrine and oxidoreductive mechanisms of stress-induced cardiovascular diseases [J]. *Physiol Res* 2008; **57** (3): 327-338.
- Besse S, Bulteau AL, Boucher F, et al. Antioxidant treatment prevents cardiac protein oxidation after ischemia-reperfusion and improves myocardial function and coronary perfusion in senescent hearts [J]. *J Physiol Pharmacol* 2006; **57** (4): 541-552.
- Brundel BJ, Shiroshita-Takeshita A, Qi X, et al. Induction of heat shock response protects the heart against atrial fibrillation [J]. *Circ Res* 2006; **99** (12): 1394-402.

(此文编辑 李小玲)