

氧化应激与高血压

杨 峥, 姚超永 综述, 李利华, 尹雪艳 审校
(大理学院附属医院心内科, 云南省大理市 671000)

[关键词] 活性氧; 氧化应激; 高血压; 抗氧化治疗

[摘要] 近年研究证明氧化应激与高血压的发病有着密切关系。文章就氧化应激相关评价指标、血管活性氧的产生及其与高血压血管损伤的机制、高血压抗氧化治疗现状等问题作一综述。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

Oxidative Stress and Hypertension

YANG Zheng, YAO Chao-Yong, LI Li-Hua, and YIN Xue-Yan

(Department of Cardiology, Affiliated Hospital of Dali University, Dali, Yunnan 671000, China)

[KEY WORDS] Reactive Oxygen Species; Oxidative Stress; Hypertension; Antioxidative Treatment

[ABSTRACT] Recent studies indicated that oxidative stress played important role in the pathogenesis of human hypertension. We reviewed the production of reactive oxygen species, biomarkers, and mechanisms involved in vascular damage in hypertension, and antioxidative treatment in hypertension.

大量研究显示氧化应激(oxidative stress)对高血压的发生发展起着重要的作用。血管内皮细胞和平滑肌细胞在一些危险因素的诱导下产生的活性氧(reactive oxygen species, ROS)可引起血压持续升高和血管损害。ROS 与炎症, 内皮功能障碍, 细胞增殖、迁移和激活, 细胞外基质的沉积和纤维化, 血管生成, 及心血管重构等有关, 因而对高血压、动脉硬化和糖尿病时的心血管重构非常重要^[1]。

1 氧化应激及相关指标

1.1 氧化应激的概念

氧化应激是指机体 ROS 的产生过多和/或机体抗氧化能力减弱, ROS 清除不足, 导致 ROS 在体内增多并引起细胞氧化损伤的病理过程^[2]。ROS 主要包括超氧阴离子、过氧化氢(H₂O₂)、羟基(OH⁻)、次氯酸(HOCl)、活性氧(NO、ONOO⁻), 是具有氧化还原潜能的氧(O₂)衍生物。

1.2 血管活性氧的产生

血管内皮细胞、平滑肌细胞、外膜成纤维细胞等都产生 ROS, 产生 ROS 的主要酶有 NAD(P)H 氧化酶(NOX)、黄嘌呤氧化酶和一氧化氮合成酶脱偶联。正常情况下, 超氧阴离子由抗氧化防御系统清除, 即线粒体内超氧阴离子迅速由超氧化物歧化酶(SOD)催化产生 H₂O₂ 和单线态氧; 超氧阴离子过多时则与 NO 反应产生 ONOO⁻; H₂O₂ 还能与其它基团, 如与 Fe²⁺ 反应产生高活性的 OH⁻。在 -H₂O₂-Cl⁻ 系统, Cl⁻ 在生理浓度时, 可被髓过氧化物酶(MPO)催化产生氧化剂 HOCl, HOCl 也能与超氧阴离子反应生成 OH⁻^[3]。膜结合的 NOX 是血管 ROS 的主要来源。NOX 由六种亚单位组成: 与胞膜相关的 p22phox 和催化亚单位 gp91phox (也称 NOX2) 及胞浆亚单位 p47phox、p40phox、p67phox 和小分子量的三磷酸鸟嘌呤核苷结合蛋白 Rac, 主要受生长因子、细胞因子及一些生理因素调节。当细胞受刺激时, p47phox 被磷酸化, 胞浆中的亚单位形成复合物并迁移到细胞膜, 与异二聚体的细胞色素-b558 装配成有活性的氧化酶, 催化超氧阴离子生成。p47phox 和 p67phox 的磷酸化参与 NOX 的活化, 而磷酸化的 p40phox 被认为是 NOX 的一个负调节子。NOX 存在于细胞膜上, 带有细胞色素 c 和黄素腺嘌呤二核苷酸基团。哺乳动物细胞中有计划的 ROS

[收稿日期] 2010-12-20

[基金项目] 国家自然科学基金(30960137)和云南省教育厅基金(2010J051)

[作者简介] 杨峥, 硕士研究生, 主要从事高血压基础和临床研究。通讯作者李利华, 主要从事高血压基础和临床研究, E-mail 为 lihua-li@hotmail.com。

生成是由吞噬细胞型 NOX (PHOX) 催化的呼吸爆发完成的。PHOX 通常是处于静止或低活性状态, 当感受到胞外信息如细胞因子、激素和病原微生物等物质的刺激时, 胞质中的 p47phox、p40phox、p67phox 和 Rac 通过 p22phox 上富含脯氨酸的尾巴与之结合形成酶复合体, 这种结合能够使 gp91phox 的构象发生变化, 并通过诱导电子的跨膜运动激活该酶, 产生大量 ROS^[4]。NOX2 主要存在于吞噬细胞中, 近年来, 在不同种类非吞噬细胞的质膜上发现了 NOX 催化亚基 gp91phox 的同源物家族, 即 NOX 蛋白家族, 有 NOX1、NOX3、NOX4、NOX5、DUOX1 和 DUOX2, 它们具有与 NOX2 相似的结构和功能。在血管损伤时 NOX1 表达明显上调, 显示其可能在病理过程中具有重要作用。NOX4 似乎在所有类型血管细胞中均有丰富的表达, 是内皮 NOX 的主要催化成分^[5]。

1.3 氧化应激相关指标

在心血管系统中, 各种氧化物前体可刺激血管细胞产生 ROS。高血压病人中, 高水平的血管紧张素 II 主要通过 NADH/NADPH 为主的途径诱导 ROS 产生, 在高血压等血管性疾病发病机制中起重要作用^[6]。由于 ROS 本身性质活跃, 清除机制丰富, 极易消散, 故在体内直接检测较为困难。目前常用一些间接生物指标反映氧化应激状态, 较有价值的有异前列腺烷类物质 (Isops)、蛋白质羰基、酪氨酸磷酸化物、8-羟基-2'-脱氧鸟苷 (8-OHdG)、总抗氧化能力 (T-Aoc)、SOD、丙二醛和维生素 E (VitE) 等。在关联研究中 F2-Isops 常被作为评价体内氧化应激指标的金标准^[7]。另外, 氧化应激生物指标研究 (BOSS) 比较了多种氧化应激指标, 发现血、尿 MDA 和异前列腺烷及尿 8-OHdG 更能反映氧化应激的实际情况^[8]。NAD(P)H 氧化酶基因多态, 尤其是 p22phox 启动子 -930 (A/G) 多态性可能是一种与高血压相关的新遗传标志^[9]。

2 血管活性氧与高血压

超氧化物诱导血管功能失调和一氧化氮 (NO) 减少与高血压的关系是互为因果的。高血压时血流切应力改变明显, 可刺激血管内皮细胞, 使其功能失调引起 NO 合成受损, 内皮素合成增加, 内皮舒张反应减弱, 血管痉挛性收缩, 加速高血压发生发展。最近动物研究证实了这一理论, 在摄入高盐的小鼠注射丁硫氨酸-亚砷亚胺后, 内皮型一氧化氮合酶 (eNOS) 活性下降, NO 合成或利用度降低, 进一步使

血管内皮功能失调^[10]。血压增高常伴氧化应激增强。正常情况下, 血管壁上 NO、超氧阴离子、SOD 三者之间的相互作用、相互平衡既保证了 NO 的生成, 又维持了血管张力和血压的正常。在 SOD3 基因敲除小鼠上发现 Ang II 灌注使肠系膜微动脉超氧阴离子增加, 明显损害内皮依赖的血管舒张^[11]。Qin 等^[12]实验证明, 在小鼠铜转运蛋白 Menkes ATP 酶突变时, 铜结合障碍引起 SOD3 活性下降, 导致乙酰胆碱诱导的内皮依赖性血管舒张受损, 进一步说明 SOD3 是保护血管功能的一个重要载体。另外谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px) 可增加 Ang II 水平, 从而诱导血管内皮功能受损^[13]。在原发性高血压患者, GSH 系统无论在血浆还是单核细胞中均降低; 相反硫氧还蛋白 (thioredoxin, Trx) 呈增高趋势。过度表达 Trx-2 可削弱 Ang II 诱导超氧阴离子和 H₂O₂ 产生, 显著减少 NOX2、p47phox 和 Rac 表达。

Ang II 调节血管壁 NADH/NADPH 氧化系统, 显著增加超氧阴离子和 H₂O₂ 的生成致血管损伤、炎症反应、血管张力改变、阻力增加而致血管重构, 最终血压持续性增高。有研究发现 Ang II 刺激血管平滑肌细胞 (VSMC) 和血管内皮细胞 (VEC) 中 NADH/NADPH 氧化酶, 产生活性氧, 引起高血压发生和发展。用 p22phox 反义核苷酸转染 VSMC 后, Ang II 刺激引起的细胞内 NADH/NADPH 氧化酶表达明显减弱, 细胞肥大也明显削弱^[14]。很多动物模型输注 Ang II 使血压升高, NADH/NADPH 氧化酶表达活性增强。最近报道盐皮质激素与 ROS 有关。Savoia 等^[15]报道在高血压病人中, 盐皮质激素可明显降低依那普利的降压作用, 降低血管弹性, 增加胶原蛋白与弹力蛋白比率和炎症因子的表达。另外, 阻断盐皮质激素受体可通过氮氧化物依赖 ROS 抑制小鼠肾血管细胞凋亡和结构的损伤^[16]。

最新研究发现, Ang II 诱导高血压依赖于 T 细胞^[17], Ang II 可诱导 T 细胞活化、促炎症因子产生和脂质浸润。在免疫细胞中表达的血管紧张素 II 1 型受体 (AT₁R) 已被证实与 Ang II 诱导的高血压有关^[18]。SOD3 缺失能增加 T 细胞活性, T 细胞和白细胞浸润可导致 Ang II 诱导血管超氧阴离子和炎症因子产生增加。二者形成正反馈环。

3 抗氧化治疗

3.1 调整生活方式, 摄入抗氧化食物

有效的调整生活方式及饮食习惯不仅是降压的

措施之一,也是降低氧化应激的一种手段。超重者应降低体重,增加有氧运动,有氧运动可使高血压患者内皮功能得到改善、血压降低。多摄入水果及蔬菜,因为其可能含有促进内源性抗氧化剂的物质^[19]。Dhawan 等^[20]研究发现原发性高血压患者食用大蒜 2 个月后,血压明显降低,氧化应激指标氧化型低密度脂蛋白(ox-LDL)、8-异-前列腺素 F_{2α} 明显降低。另外,控制额外热量摄入及增加微量元素、纤维素可对降压和抗氧化有一定作用。

3.2 降压药与抗氧化作用

研究发现血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)、血管紧张素 II 受体拮抗剂(ARB)、钙离子拮抗剂(CCB)和 β 受体阻滞剂均有细胞内抗氧化作用。ACEI 和 ARB 不仅干扰 NADPH 氧化酶产生超氧阴离子,还可以通过增加 NO 的生物活性、降低氧化应激来改善血管内皮功能和相关功能。缬沙坦不仅能有效降低原发性高血压患者的血压,还可使 NO 水平升高,逆转左心室肥厚的发生^[21]。CCB 可改善动物模型的内皮功能,增加内皮细胞 NO 的合成和释放,提高大动脉的顺应性。Christensen^[22]发现乐卡地平通过增加 eNOS 表达而降低 ROS 活性来降低血压、改善内皮功能。Thuillez 等^[23]报道奈必洛尔除有 β 受体阻断作用外,尚能增强 eNOS 的活性,提高血管内皮 NO 生物利用度,改善血管舒张功能。

3.3 降脂药与抗氧化作用

实验证明他汀类不仅具有降脂的多效性,它还可能通过逆转 ox-LDL 对 eNOS 的抑制,限制巨噬细胞摄取 ox-LDL,提高抗氧化酶活性,干扰 NAD(P)H 氧化酶活性及表达,起到抗氧化作用^[24]。给 Wistar-Kyoto 鼠注射 Ang II 可诱导 ROS 增加,引起肠系膜血管收缩,血压升高,而予阿托伐他汀处理后其血压下降,其可能是通过抑制 NOX 1 降低 ROS 活性引起血管舒张^[25]。但 CARATS 研究(冠状动脉对西立伐他汀的反应)显示大剂量的西立伐他汀并未显著改善内皮功能。这说明他汀类药物对内皮功能的作用仍需进一步研究。

3.4 维生素的抗氧化作用

目前研究表明,维生素 E、维生素 C、维生素 A 和 β-胡萝卜素具有一定抗氧化能力,能延缓动脉粥样硬化的形成和发展。Hasnain 等^[26]发现连续 6 年给予维生素 E 和缓释维生素 C 可减少颈动脉硬化。不同浓度维生素 E、维生素 C 均可不同程度提高损伤血管内皮细胞的抗氧化功能,恢复维生素 E 清除自由基的活性。维生素 A 抗氧化作用与其具备多烯烃疏水链有关,烯链越长,其稳定自由基能

力就越强,维生素 A 和胡萝卜素在氧分压增高时能发生自动氧化,氧分压低时发挥抗氧化作用。一些小型临床研究研究了高血压患者的抗氧化剂治疗,无论是锌、维生素 C、维生素 E 和 β-胡萝卜素联合应用还是维生素 E 或维生素 C 单独使用,均有较好疗效^[27]。然而,目前这些结果主要来自于实验研究、临床观察和流行病学资料,没有只针对抗氧化剂对血压影响的大型临床试验^[28]。

3.5 L-精氨酸

L-精氨酸是 NO 合成的底物。内源性或外源性的 L-精氨酸通过细胞膜上的氨基酸转运体进入细胞内,在黄腺嘌呤二核苷酸(FAD)、黄素单核苷酸(FMN)、NADPH、四氢叶酸(BH₄)以及血红素等辅基的作用下,末端胍基氮原子氧化而生成 NO。内源性的 NO 是由 L-精氨酸在 NOS 的催化下而形成的自由基分子,是细胞间的信号分子和心血管系统调节的重要信号分子,具有扩血管、抑制 VSMC 增殖、抑制血小板黏附聚集等广泛的生物学效应。有研究发现口服 L-精氨酸可以使内皮源性 NO 生成增加,对抗增加的氧化应激,逆转内皮功能紊乱,降低血压^[29]。但也有研究结果显示,L-精氨酸对内皮细胞的效果不能长久维持,这种治疗方法的长期效果及机制有待进一步证实^[30]。

3.6 基因治疗

目前已有研究应用转基因方法来降低 ROS 活性。Nakane 等^[31]向兔离体主动脉转染 eNOS 基因,发现内皮依赖性血管舒张功能得到改善。Chu^[32]向卒中易感型自发性高血压大鼠(SHRSP)体内转染 eNOS 基因也有类似结果,但向离体与在体血管内转染 SOD 基因却未能发现有改善血管舒张反应的作用。钟久昌等^[33]研究发现血管紧张素转化酶 2(ACE2)基因转染可抑制血管内皮细胞中 Ang II、Ang IV 诱导的 p22phox 表达,降低细胞中丙二醛水平,提示 ACE2 基因对 Ang II、Ang IV 的促氧化效应有一定拮抗作用。

4 结 语

越来越多证据表明,氧化应激与高血压的发病有密切关系,但目前尚缺乏有关氧化应激参与高血压发病的临床数据以及缺乏灵敏而特异的评估患者氧化应激状态的生物指标。故针对 ROS 代谢机制,如何减轻氧化应激和增加血管 NO 生成,应进行设计严谨的大型临床试验,这对了解氧化应激在高血压发病中的作用及靶向治疗将有重要意义。

[参考文献]

- [1] Puddu P, Puddu GM, Cravero E, et al. The molecular sources of reactive oxygen species in hypertension [J]. *Blood Press*, 2008, 17 (2): 70-77.
- [2] 王迪浔, 金惠铭. 氧化应激与疾病. 人体病理生理学(第3版) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008; 29.
- [3] Madamanchi NR, Vendrov A, Runge MS. Oxidative stress and vascular disease [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005, 25 (1): 29-38.
- [4] Babior BM, Lambeth JD, Nauseef W. The neutrophil NADPH oxidase [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2002, 397 (2): 342-344.
- [5] Bernard Lassègue, Roza E Clempus. Vascular NAD(P)H oxidases: specific, features, expression and regulation [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2003, 285 (2): R277-R297.
- [6] Harrison DG, Gongora MC. Oxidative stress and hypertension [J]. *Med Clin North Am*, 2009, 93 (3): 621-635.
- [7] Morrow JD. Quantification of isoprostanes as indices of oxidant stress and the risk of atherosclerosis in humans [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005, 25 (2): 279-286.
- [8] Kadiiska MB, Gladen BC, Baird DD, et al. Biomarkers of oxidative stress study II: are oxidation products of lipids, proteins, and DNA markers of CCl₄ poisoning [J]. *Free Radic Biol Med*, 2005, 38 (6): 698-710.
- [9] Zalba G, José GS, Moreno MU, et al. NADPH oxidase-mediated oxidative stress: genetic studies of the p22phox gene in hypertension [J]. *Antioxid Redox Sign*, 2005, 7 (9-10): 1 327-336.
- [10] Banday AA, Muhammad AB, Fazili FR, et al. Mechanisms of oxidative stress-induced increase in salt sensitivity and development of hypertension in Sprague-Dawley rats [J]. *Hypertension*, 2007, 49 (3): 664-671.
- [11] Gongora MC, Qin Z, Laude K, et al. Role of extracellular superoxide dismutase in hypertension [J]. *Hypertension*, 2006, 48 (3): 473-481.
- [12] Qin Z, Gongora MC, Ozumi K, et al. Role of Menkes ATPase in angiotensin II-induced hypertension: a key modulator for extracellular superoxide dismutase function [J]. *Hypertension*, 2008, 52 (5): 945-951.
- [13] Chrissobolis S, Didion SP, Kinzenbaw DA, et al. Glutathione peroxidase-1 plays a major role in protecting against angiotensin II-induced vascular dysfunction [J]. *Hypertension*, 2008, 51 (4): 872-877.
- [14] Touyz RM, Chen X, Tabet F, et al. Expression of a functionally active gp91phox containing neutrophil-type NAD(P)H oxidase in smooth muscle cells from human resistance arteries. Regulation by angiotensin II [J]. *Circ Res*, 2002, 90 (11): 1 205-213.
- [15] Savoia C, Touyz RM, Amiri F, et al. Selective mineralocorticoid receptor blocker eplerenone reduces resistance artery stiffness in hypertensive patients [J]. *Hypertension*, 2008, 51 (2): 432-439.
- [16] Wei Y, Whaley-Connell AT, Habibi J, et al. Mineralocorticoid receptor antagonism attenuates vascular apoptosis and injury via rescuing protein kinase B activation [J]. *Hypertension*, 2009, 53 (2): 158-165.
- [17] Guzik T, Hoch N, Brown K, et al. Role of the T cell in the genesis of angiotensin II induced hypertension and vascular dysfunction [J]. *J Exp Med*, 2007, 204 (10): 2 449-460.
- [18] Crowley SD, Song YS, Sprung G, et al. A role for angiotensin II type 1 receptors on bone marrow-derived cells in the pathogenesis of angiotensin II-dependent hypertension [J]. *Hypertension*, 2010, 55 (1): 99-108.
- [19] Blomhoff R. Dietary antioxidants and cardiovascular disease [J]. *Curr Opin Lipidol*, 2005, 16 (1): 47-54.
- [20] Dhawan V, Jain S. Effect of garlic supplementation on oxidized low density lipoprotein and lipid peroxidation in patients of essential hypertension [J]. *Mol Cell Biochem*, 2004, 266 (1): 109-115.
- [21] 裴晓阳, 冯建章. 缬沙坦对原发性高血压患者血清胰岛素样生长因子1和一氧化氮浓度的影响 [J]. *高血压杂志*, 2004, 12 (1): 17-20.
- [22] Christensen KL. Drug information about lercanidipine: a new dihydropyridine calcium antagonist for the treatment of arterial hypertension [J]. *Ugeskr Laeger*, 2005, 167 (2): 153-155.
- [23] Thuillez C, Richard V. Targeting endothelial dysfunction in hypertensive subjects [J]. *J Hum Hypertens*, 2005, 19: S21-S25.
- [24] Davignon J. Beneficial cardiovascular pleiotropic effects of statins [J]. *Circulation*, 2004, 109 (S231): 39-43.
- [25] Briones AM, Rodriguez-Criado N, Hernandez R, et al. Atorvastatin prevents angiotensin II-induced vascular remodeling and oxidative stress [J]. *Hypertension*, 2009, 54 (1): 142-149.
- [26] Hasnain BI, Mooradian AD. Recent trials of antioxidant therapy: what should we be telling our patients [J]. *J Exp Med*, 2004, 71 (4): 327-334.
- [27] Mahajan AS, Babbar R, Kanss LN, et al. Antihypertensive and antioxidant action of amlodipine and vitamin C in patients of essential hypertension [J]. *J Clin Biochem Nutr*, 2007, 40 (2): 141-147.
- [28] Paravicini TM, Touyz RM. NADPH oxidases, reactive possibilities oxygen species, and hypertension: clinical implications and therapeutic possibilities [J]. *Diabetes Care*, 2008, 31 (S2): S170-S180.
- [29] Lim DS, Mooradian SJ, Goldberg CS, et al. Effect of oral L-arginine on oxidant stress, endothelial dysfunction, and systemic arterial pressure in young cardiac transplant recipients [J]. *Am J Cardiol*, 2004, 94 (6): 828-831.
- [30] Fenning A, Harrison G, RoseMeyer R, et al. L-Arginine attenuates cardiovascular impairment in DOCA-salt hypertensive rats [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2005, 289 (4): 1 408-416.
- [31] Nakane H, Miller FJ JR, Faraci FM, et al. Gene transfer of endothelial nitric oxide synthase reduces angiotensin II-induced endothelial dysfunction [J]. *Hypertension*, 2000, 35 (2): 595-601.
- [32] Chu Y. Adenovirus-mediated gene transfer in vivo: an approach to reduce oxidative stress [J]. *Meth Mol Med*, 2004, 108: 351-361.
- [33] 钟久昌, 余细勇, 于汇民, 等. 血管紧张素转换酶2基因转染对大鼠血管内皮细胞中氧化应激水平的影响 [J]. *中华高血压杂志*, 2008, 16 (6): 499-502.