

围产期高盐饮食对雄性子代大鼠肠系膜动脉 DDAH2/ADMA/eNOS/NO 通路的影响

高胜利¹, 翟晓娟², 李莉², 高淑红³, 燕子⁴, 吴惠文¹, 郭任维²

(山西医科大学 1.汾阳学院生理学教研室, 2.附属汾阳医院心血管内科, 3.汾阳学院统计学教研室,
山西省汾阳市 032200; 4.山西医科大学生理学系, 山西省太原市 030001)

[关键词] 高盐饮食; 收缩压; 一氧化氮; 内皮型一氧化氮合酶; 非对称性二甲基精氨酸; 二甲基精氨酸二甲胺水解酶 2

[摘要] **目的** 探讨围产期高盐饮食对雄性子代大鼠肠系膜动脉二甲基精氨酸二甲胺水解酶 2(DDAH2)/非对称性二甲基精氨酸(ADMA)/内皮型一氧化氮合酶(eNOS)/一氧化氮(NO)通路的影响。**方法** 实验大鼠分为 2 组: 正常饮食(NSD)组和高盐饮食(HSD)组, 分别在围产期以普通饲料(含 1% NaCl)和高盐饲料(含 8% NaCl)喂养, 分娩后雄性子鼠继续相同饲料喂养至 16 周。测量子鼠血压, 检测肠系膜动脉内皮依赖性舒张功能, 检测血浆和肠系膜动脉 NO 含量、eNOS 活性、ADMA 含量, 检测肠系膜动脉 DDAH2 活性及 DDAH1 和 DDAH2 蛋白质表达水平。**结果** 16 周时, HSD 组收缩压显著高于 NSD 组($P < 0.01$)。HSD 组大鼠肠系膜血管张力低于 NSD 组($P < 0.01$); 用 ADMA 孵育血管环后, NSD 组血管张力显著减弱, 而 HSD 组未见显著性变化。与 NSD 组比较, HSD 组血浆 NO 含量降低($P < 0.05$), eNOS 活性降低($P < 0.01$), ADMA 含量增加($P < 0.05$); HSD 组肠系膜动脉 NO 含量下降($P < 0.01$), eNOS 活性下降($P < 0.01$), ADMA 含量升高($P < 0.05$)。HSD 组 DDAH2 活性降低($P < 0.01$), DDAH2 蛋白质表达显著降低($P < 0.01$); DDAH1 蛋白质表达未见显著改变。HSD 组肠系膜动脉指标相关性分析: eNOS 活性与 NO 含量呈正相关, ADMA 含量与 eNOS 活性呈负相关, DDAH2 活性、DDAH2 蛋白质表达与 ADMA 含量呈负相关。**结论** 母体围产期高盐饮食导致其雄性子代收缩压增高, 肠系膜动脉内皮依赖性舒张功能障碍, 此与肠系膜动脉 DDAH2 表达下降、活性降低和 DDAH2/ADMA/eNOS/NO 通路障碍有关。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

The Effect of Maternal Perinatal High-salt Diet on DDAH2/ADMA/eNOS/NO Pathway of Mesenteric Artery in Male Offspring Rats

GAO Sheng-Li¹, ZHAI Xiao-Juan², LI Li², GAO Shu-Hong³, YAN Zi⁴, WU Hui-Wen¹, and GUO Ren-Wei²

(1. Department of Physiology of Fenyang College, 2. Cardiovascular Department of Affiliated Fenyang Hospital, 3. Department of Statistics of Fenyang College, Shanxi Medical University, Fenyang, Shanxi 032200, China; 4. Department of Physiology, Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030001, China)

[KEY WORDS] High-salt Diet; Systolic Blood Pressure; Nitric Oxide; Endothelial Nitric Oxide Synthase; Asymmetric Dimethylarginine; Dimethylarginine Dimethylamino-hydrolase 2

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the effect of maternal perinatal high-salt diet on dimethylarginine dimethylamino-hydrolase 2 (DDAH2)/asymmetric dimethylarginine (ADMA)/endothelial nitric oxide synthase (eNOS)/nitric oxide (NO) pathway of the mesenteric artery in the male offspring rats. **Methods** The rats were divided into 2 groups: normal-salt diet (NSD) group and high-salt diet (HSD) group, and fed respectively with normal-salt diet (1% NaCl) and high-salt diet (8% NaCl) during perinatal period. After delivery, the male offspring rats were fed with the same diet for 16 weeks. Blood pressure, mesenteric artery endothelial-dependent diastolic function, NO content, eNOS activity and ADMA

[收稿日期] 2015-07-24

[修回日期] 2015-09-21

[基金项目] 山西医科大学汾阳学院课题(1305)

[作者简介] 高胜利, 硕士, 讲师, 研究方向为心血管疾病的表观遗传机制, E-mail 为 gao1583@sina.com。翟晓娟, 硕士, 主治医师, 研究方向为冠心病的表观遗传机制与治疗, E-mail 为 616261564@qq.com。李莉, 学士, 主任医师, 研究方向为冠心病表观遗传机制与治疗, E-mail 为 Xiaoluli93728@163.com。

content in plasma and mesenteric artery, DDAH2 activity and protein expression of DDAH1 and DDAH2 in mesenteric artery were detected by various methods. **Results** The systolic blood pressure (SBP) in HSD group was significantly higher than that in NSD group ($P<0.01$). The endothelium-dependent tension of mesenteric artery in HSD group was lower than that in NSD group ($P<0.01$). After incubation with ADMA, the blood vessel tension was significantly decreased in NSD group, while no significant change was found in HSD group. Compared with the NSD group, NO content was decreased ($P<0.05$), eNOS activity was decreased ($P<0.01$), ADMA content was increased ($P<0.05$) in plasma in HSD group, and NO content was decreased ($P<0.01$), eNOS activity was decreased ($P<0.01$), ADMA content was increased ($P<0.05$) on mesenteric artery in HSD group. In HSD group, DDAH2 activity and protein expression were decreased ($P<0.01$), but DDAH1 protein expression was not changed significantly. In HSD group, correlation analysis of mesenteric arterial indexes showed that eNOS activity was positively correlated with NO content, ADMA content was negatively correlated with eNOS activity, DDAH2 activity and DDAH2 protein expression were negatively correlated with ADMA content. **Conclusion** The high-salt diet in the maternal perinatal period results in the increase of SBP and the endothelial-dependent diastolic dysfunction on mesenteric arteries in male offspring rats, which are related to the decrease of DDAH2 activity and the disorder of DDAH2/ADMA/eNOS/NO pathway in mesenteric arteries.

临床与流行病学研究表明,母亲围产期高盐饮食其子代容易罹患高血压病,其机制涉及多个方面^[1-3]。研究证实,母体高盐饮食子代血压增高与血管内皮依赖性舒张功能(endothelium-dependent dilation, EDD)紊乱有关^[4],血管 EDD 主要由一氧化氮(nitric oxide, NO)介导;NO 以 L-精氨酸作为底物,经内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)催化而成,非对称性二甲基精氨酸(asymmetric dimethylarginine, ADMA)是 eNOS 的特异性抑制剂^[5]。还有研究表明母亲围产期高盐饮食,其雄性成年子代大鼠血浆中 eNOS 活性降低而 ADMA 增高^[6]。二甲基精氨酸二甲胺水解酶 2(dimethylarginine dimethylamino-hydrolase 2, DDAH2)主要分布于表达 eNOS 的组织如血管等,是 ADMA 的主要代谢酶,血管中 DDAH2 活性减弱会导致 ADMA 累积,抑制 eNOS 活性,使 NO 生成减少。推测母体高盐饮食其雄性子代血管 EDD 紊乱,其机制可能与 DDAH2 活性下降以及 DDAH2/ADMA/eNOS/NO 通路改变有关,而目前报道甚少,本文对此进行研究。

1 材料与方法

1.1 动物及模型制备

SD 成年雌雄大鼠(购于山西医科大学实验动物中心,动物合格证号:0701010),8~10 周,体重 200~220 g,每晚以雌雄比 2:1 合笼,次日晨检查到阴栓即为妊娠第 1 天。将孕鼠随机分为 2 组,分别在围产期(妊娠期和哺乳期)以普通饲料(含 1% NaCl)和高盐饲料(含 8.0% NaCl)喂养。分娩后将雄性子鼠分为 2 组,每组 18 只:(1)正常饮食(normal-salt diet, NSD)组;正常饮食母鼠所生,断乳

后继续普通饲料喂养至 16 周;(2)高盐饮食(high-salt diet, HSD)组:高盐饮食母鼠所生,断乳后继续高盐饲料喂养至 16 周。

1.2 子鼠血压测量

使用 BP-600A 动物无创血压测量系统(成都泰盟公司),采用无创性尾套法,从第 12 周开始至 16 周,每周测量子鼠收缩压(systolic blood pressure, SBP)和舒张压(diastolic blood pressure, DBP)。

1.3 子鼠肠系膜动脉内皮功能检测

子鼠 16 周时,25%乌拉坦腹腔注射麻醉,迅速取出肠系膜动脉,置入预冷的 Krebs-Henseleit(K-H)溶液中。制备 2~3 mm 的血管环,血管环用 2 个金属钩悬置于充以 37℃ K-H 溶液的恒温浴槽中,一端连接张力换能器,另一端连接微调装置(调节负荷张力),持续通以 95%O₂+5%CO₂ 的混合气。用 BL-420F 生物机能实验系统进行记录 and 数据处理,以累积给予 10⁻⁹~10⁻³ mol/L 乙酰胆碱(acetylcholine, Ach)反映血管内皮依赖性舒张功能,以累积给予 10⁻⁹~10⁻³ mol/L 硝普钠(sodium nitroprusside, SNP)反映血管非内皮依赖性舒张功能,以加入药物后的血管舒张幅度与苯肾上腺素(phenylephrine, PE; 10 μmol/L)诱发最大收缩幅度之间的比率反映血管张力的变化。用 eNOS 阻断剂 ADMA(100 μmol/L)孵育各组血管环 30 min,用 PE 预收缩血管环后做 Ach 浓度梯度舒张曲线。

1.4 子鼠血浆和肠系膜动脉血管环 NO、ADMA 含量及 eNOS 活性检测

子鼠 16 周时,眼眶采血,3000 r/min 离心 15 min,分离血浆进行检测。将肠系膜动脉血管环按照组织:生理盐水为 1:9 的比例制成 10%组织匀浆,2000 r/min 离心 10 min,吸取上清液进行测试。硝

酸还原酶法(南京建成公司试剂盒)检测 NO 含量,酶联免疫吸附法(武汉华美公司试剂盒)测定 ADMA 含量及 eNOS 活性。肠系膜动脉匀浆蛋白测定用考马斯亮兰法。

1.5 子鼠肠系膜动脉血管环 DDAH2 活性检测

用比色法测定 DDAH2 酶活性。子鼠 16 周时,将肠系膜动脉血管环剪碎加入冰的磷酸缓冲液(0.1 mol/L,pH 6.5)制成 5%的组织匀浆,取 50 μ L 上清与 1 mmol/L ADMA 反应,并与二乙酰单肼(0.8%)和安替比林(0.5%)共孵育 110 min,用 UV755B 分光光度计测定 466 nm 吸光度值,计算 L-胍氨酸生成量反映 DDAH2 的活性,用每克蛋白质每分钟产生瓜氨酸的 μ mol 来表示。肠系膜动脉匀浆蛋白测定用考马斯亮兰法。

1.6 子鼠肠系膜动脉血管环 DDAH1 和 DDAH2 蛋白质水平检测

采用 Western blot 方法:子鼠 16 周时,将肠系膜动脉血管环按 1 mg 组织加入 10 μ L 组织裂解液,冰上裂解、匀浆,4 $^{\circ}$ C 离心后取上清,使用二喹啉甲酸蛋白定量后行十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳,转膜、封闭,加入 DDAH1 一抗(1:400;英国 Abcam 公司)、DDAH2 一抗(1:300;英国 Abcam 公司)和 β -actin 一抗(1:1000;北京中杉金桥公司)4 $^{\circ}$ C 孵育

过夜,结合 HRP 二抗(1:500;武汉博士德公司)孵育 1 h,加入 ECL 化学发光剂(上海碧云天公司),暗室曝光、显影和定影。胶片扫描结果采用 Quantity-One 软件分析,将目的条带吸光度值与内参 β -actin 吸光度值相比,所得比值表示目的蛋白的相对含量。

1.7 统计学处理

应用 SPSS 20.0 软件进行统计分析,实验结果数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组比较采用独立样本 t 检验。相关性分析采用 Pearson 分析法。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 子鼠血压测定结果

第 12~14 周,HSD 组收缩压高于 NSD 组,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。第 15 周时,HSD 组收缩压为 129.3 ± 1.30 mmHg,高于 NSD 组的 122.3 ± 1.02 mmHg,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。第 16 周时,HSD 组收缩压为 133.3 ± 1.16 mmHg,高于 NSD 组的 123.7 ± 0.84 mmHg,差异具有统计学意义($P < 0.01$)。2 组舒张压差异均无统计学意义($P > 0.05$)(图 1)。

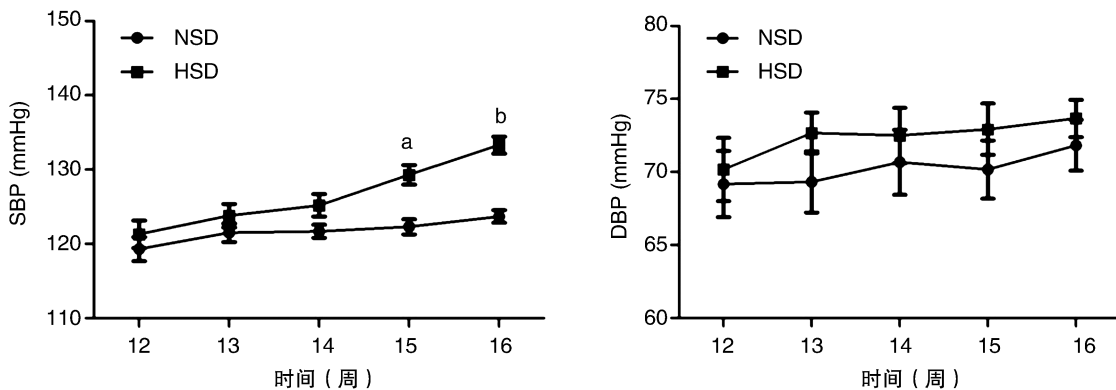


图 1. 子鼠收缩压和舒张压水平($n=10$) a 为 $P < 0.05$, b 为 $P < 0.01$, 与 NSD 组比较。

Figure 1. SBP and DBP levels in offspring rats ($n=10$)

2.2 子鼠肠系膜动脉血管环张力实验

用 10 μ mol/L PE 预先处理肠系膜动脉血管环,给予 $10^{-9} \sim 10^{-3}$ mol/L 累积浓度的 Ach 后,与 NSD 组相比,HSD 组血管张力显著降低($P < 0.01$;图 2);给予 $10^{-9} \sim 10^{-3}$ mol/L 累积浓度的 SNP 后,2 组血管张力差异没有统计学意义(图 2)。NSD 组经 ADMA 阻断后血管张力显著减弱($P < 0.01$;图 3);HSD 组在 ADMA 阻断前后血管张力未见显著性变化(图

3)。

2.3 子鼠血浆和肠系膜动脉血管环 NO、eNOS 活性、ADMA 含量以及 DDAH2 活性

与 NSD 组比较,HSD 组血浆 NO 含量降低($P < 0.05$),eNOS 活性降低($P < 0.01$),ADMA 含量增加($P < 0.05$)(表 1)。与 NSD 组比较,HSD 组肠系膜动脉 NO 含量降低($P < 0.01$),eNOS 活性降低($P < 0.01$),ADMA 含量增加($P < 0.05$)(表 2)。肠系膜

动脉血管环 DDAH2 活性 NSD 组为 $0.31 \pm 0.01 \mu\text{mol/L}/(\text{g protein} \cdot \text{min})$, HSD 组为 $0.27 \pm 0.01 \mu\text{mol/L}/(\text{g protein} \cdot \text{min})$, HSD 组显著低于 NSD 组 ($P<0.01$; 表 2)。肠系膜动脉血管环 eNOS 活性与 NO 含量呈正相关 ($r=0.908, P=0.012$), ADMA 含量与 eNOS 活性呈负相关 ($r=-0.896, P=0.016$), 肠系膜动脉血管环 DDAH2 活性与 ADMA 含量呈负相关 ($r=-0.932, P=0.040$)。

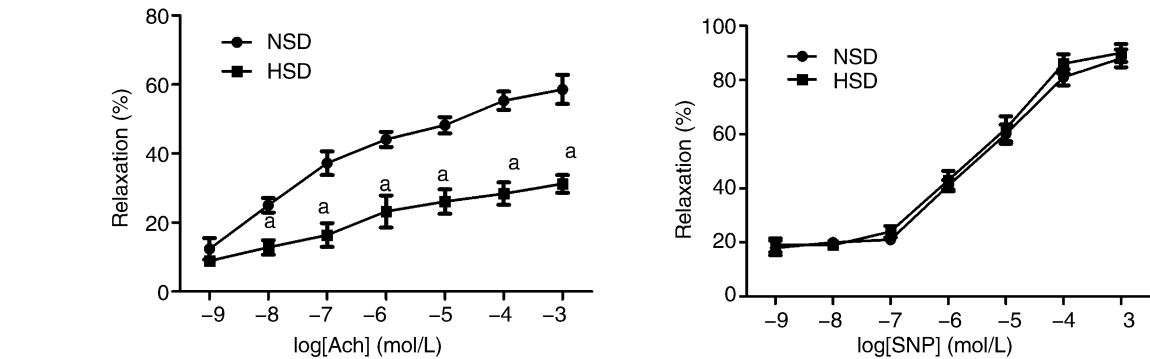


图 2. 血管舒张剂 Ach 和 SNP 的舒张反应变化曲线 ($n=6$) a 为 $P<0.01$, 与 NSD 组比较。
Figure 2. The diastolic response curve of Ach and SNP ($n=6$)

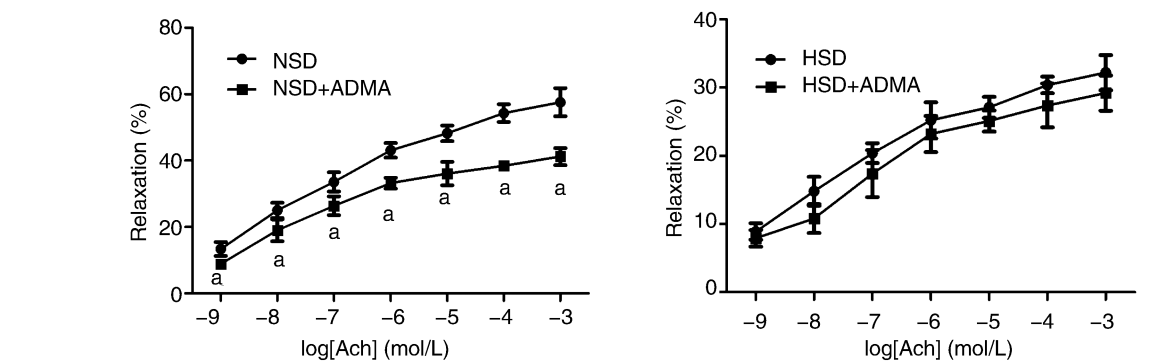


图 3. ADMA 对子鼠内皮依赖性舒张曲线的影响 ($n=6$) a 为 $P<0.01$, 与 NSD 组比较。
Figure 3. Effect of ADMA on the endothelium-dependent relaxation in offspring rats ($n=6$)

表 1. 子鼠血浆 NO 含量、eNOS 活性、ADMA 含量 ($n=6$)
Table 1. Plasma NO content, eNOS activity, and ADMA content in offspring rats ($n=6$)

分 组	NO ($\mu\text{mol/L}$)	eNOS (kU/L)	ADMA ($\mu\text{mol/L}$)
NSD 组	50.33 ± 1.26	20.50 ± 1.09	0.71 ± 0.01
HSD 组	44.83 ± 1.42^a	16.17 ± 0.70^b	0.76 ± 0.02^a

a 为 $P<0.05$, b 为 $P<0.01$, 与 NSD 组比较。

2.4 子鼠肠系膜动脉血管环 DDAH1 和 DDAH2 蛋白质表达

DDAH1/ β -actin NSD 组为 $0.17\% \pm 0.01\%$, HSD 组为 $0.15\% \pm 0.01\%$, 2 组无显著性差异 ($P>0.05$)。DDAH2/ β -actin NSD 组为 $0.42\% \pm 0.01\%$, HSD 组为 $0.33\% \pm 0.01\%$, HSD 组显著低于 NSD 组 ($P<0.01$; 图 4)。DDAH2 蛋白表达与 ADMA 含量呈负相关 ($r=-0.817, P=0.047$)。

表 2. 子鼠肠系膜动脉血管环 NO 含量、eNOS 活性、ADMA 含量及 DDAH2 活性 ($n=6$)
Table 2. NO content, eNOS activity, ADMA content and DDAH2 activity on mesenteric artery vascular ring in offspring rats ($n=6$)

分 组	NO ($\mu\text{mol/g protein}$)	eNOS (kU/g protein)	ADMA ($\mu\text{mol/g protein}$)	DDAH2 [$\mu\text{mol}/(\text{g protein} \cdot \text{min})$]
NSD 组	0.54 ± 0.01	0.86 ± 0.01	0.32 ± 0.01	0.31 ± 0.01
HSD 组	0.25 ± 0.00^b	0.56 ± 0.01^b	0.34 ± 0.00^a	0.27 ± 0.01^b

a 为 $P<0.05$, b 为 $P<0.01$, 与 NSD 组比较。

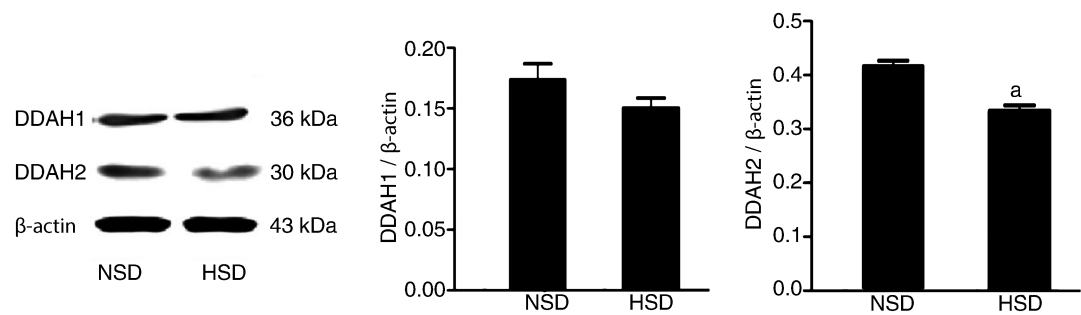


图 4. 子鼠肠系膜动脉血管环 DDAH1 和 DDAH2 蛋白质的表达 ($n=6$) a 为 $P<0.01$, 与 NSD 组比较。
Figure 4. The expressions of DDAH1 and DDAH2 protein on mesenteric artery vascular ring in offspring rats ($n=6$)

3 讨论

高盐饮食与高血压密切相关,围产期妇女普遍存在着味觉异常,主动摄入高盐食物增多,导致摄盐量比非孕时增加,不仅影响自身的健康,而且会对子代产生不利的影响。研究表明,母亲围产期高盐饮食其子代容易罹患高血压病,然而其机制并不明确。依据健康和疾病的发育起源 (developmental origins of adult health and disease, DOHaD) 学说^[7],母体围产期摄盐过量可以导致血容量、离子分布和激素等多重改变,通过胎盘使胎儿体液和内分泌发生改变,进而影响子代相关系统 (如神经系统、造血系统、心血管系统等) 的“发育编程 (developmental programming)”,导致子代肾单位数目减少、肾素-血管紧张素系统改变和消化道钠吸收异常等,最终使其成年后容易患高血压病^[1-3]。研究表明,母体高盐饮食可以导致其子代血管 EDD 紊乱,EDD 功能主要由 NO 介导,与 DDAH2/ADMA/eNOS/NO 通路关系密切。母体高盐饮食是否对子代血管 DDAH2/ADMA/eNOS/NO 通路有影响,目前相关报道甚少。为此,我们制备围产期高盐饮食大鼠动物模型,研究结果显示,与正常饮食 (NSD) 组比较,高盐饮食 (HSD) 组在第 15 周和 16 周时收缩压增高,说明母亲围产期高盐饮食,其雄性子代收缩压水平升高,与大多数研究结果一致。大鼠本身是盐不敏感型动物,通常高盐饮食不会使其血压升高,实验中 HSD 组收缩压增高,可能与母亲围产期高盐饮食导致其雄性子代盐敏感性增高有关^[8]。

血管 EDD 障碍是高血压的早期病理改变。对 16 周子鼠的肠系膜动脉进行研究结果显示:给予累积浓度的 Ach 后,HSD 组子鼠肠系膜动脉血管张力降低 ($P<0.01$),而给予累积浓度的 SNP 后,血管张力没有显著差异,Ach 诱导的舒张血管反应具有内皮依赖性,SNP 诱导的舒张血管反应是非内皮依赖

性,说明母亲高盐饮食导致雄性子鼠肠系膜动脉 EDD 功能障碍,可能是其收缩压水平升高的原因之一。EDD 功能主要由 NO 介导,NO 减少的原因有多种,其中包括 eNOS 活性降低,在用 eNOS 的抑制剂 ADMA 孵育血管环后检测血管张力,NSD 组血管张力显著减弱,而 HSD 组未见显著变化,说明 HSD 组血管 eNOS 活性很低,用 ADMA 孵育血管环后,未对 NO 产生影响。对血浆和肠系膜动脉环 eNOS 活性和 NO 含量的检测结果显示:与 NSD 组比较,HSD 组 eNOS 活性和 NO 含量均显著降低,相关性分析提示肠系膜动脉环 eNOS 活性和 NO 含量呈正相关 ($r=0.908, P=0.012$),由此说明母体高盐饮食雄性子代肠系膜动脉 EDD 功能障碍与 eNOS 活性降低、NO 含量减少有关。

ADMA 是 eNOS 的特异性抑制剂。临床研究表明,高血压患者血浆 ADMA 显著升高,与内皮功能失调的严重程度明显相关^[9];Kielstein 等^[10]将 ADMA 静脉注射入健康志愿者体内,导致血压和全身血管阻力显著升高。本实验中,HSD 组血浆和肠系膜动脉中 ADMA 含量显著高于 NSD 组 ($P<0.05$),而且 ADMA 含量与 eNOS 活性呈负相关 ($r=-0.896, P=0.016$),说明 eNOS 活性降低与 ADMA 含量升高相关。在血管中,DDAH2 是 ADMA 的主要水解酶,是决定内源性 ADMA 浓度的关键因素,与血管 EDD 关系密切,例如将 hDDAH2 重组腺病毒导入动脉粥样硬化家兔的离体血管,血管组织中 DDAH2 的表达活性增强,可以逆转血管的内皮依赖性舒张功能障碍^[11];Ueda 等^[12]用 DDAH2 拮抗剂 4142W [S-2-amino-4 (3-methylguanidino) butanoic acid] 可以使离体血管收缩性增强。本实验中,与 NSD 组相比,HSD 组 DDAH2 蛋白质表达下降 ($P<0.01$) 以及 DDAH2 活性降低 ($P<0.01$),均与 ADMA 含量呈负相关 ($r=-0.817, P=0.047; r=-0.932, P=0.040$),而 DDAH1 蛋白质表达差异无

统计学意义;由此可见,ADMA 含量增高与 DDAH2 蛋白质表达下降和活性降低相关。综上所述,母体围产期高盐饮食导致其雄性子代肠系膜动脉 DDAH2 表达下降和活性降低,引起 DDAH2/ADMA/eNOS/NO 通路障碍,导致 EDD 障碍,是其收缩压增高的原因之一。

目前认为“发育编程”与表观遗传有关^[13],有证据表明 DDAH2 乙酰化会增加 DDAH2 转录和翻译^[14],母体围产期高盐饮食下调雄性子代 DDAH2 表达,可能与 DDAH2 的表观遗传有关,因此未来有必要从表观遗传的角度,对围产期高盐饮食引起子代系统改变进行深入研究。

[参考文献]

- [1] Contreras RJ, Wong DL, Henderson R, et al. High dietary NaCl early in development enhances mean arterial pressure of adult rats [J]. *Physiol Behav*, 2000, 71 (1-2): 173-181.
- [2] DingY, Lv J, Mao C, et al. High-salt diet during pregnancy and angiotensin-related cardiac changes [J]. *J Hypertens*, 2010, 28(6): 1 290-297.
- [3] Gray C, Al-Dujaili EA, Sparrow AJ, et al. Excess maternal salt intake produces sex-specific hypertension in offspring: putative roles for kidney and gastrointestinal sodium handling [J]. *PLoS One*, 2013, 8(8): 903-906.
- [4] Gray C, Harrison CJ, Segovia SA, et al. Maternal salt and fat intake causes hypertension and sustained endothelial dysfunction in fetal, weanling and adult male resistance vessels [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 9 753-9761.
- [5] 全海燕,秦旭平. 血管内皮细胞来源的主要酶类及其功能 [J]. *中南医学科学杂志*, 2015, 43(1): 98-102.
- [6] Piecha G, Koleganova N, Ritz E, et al. High salt intake causes adverse fetal programming--vascular effects beyond blood pressure [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2012, 27 (9): 3 464-476.
- [7] Bateson P, Barker D, Clutton-brock T, et al. Developmental plasticity and human health [J]. *Nature*, 2004, 430(6998): 419-421.
- [8] 吕波,闫剑群,刘健. 围产期高盐饮食程控雄性子代大鼠动脉血压盐敏感性 [J]. *南方医科大学学报*, 2011, 31(10): 1 663-668.
- [9] Boger RH. The emerging role of asymmetric dimethylarginine as a novel cardiovascular risk factor [J]. *Cardio Res*, 2003, 59(4): 824-833.
- [10] Kielstein JT, Burcu I, Solveig S, et al. Cardiovascular effects of systemic nitric oxide synthase inhibition with asymmetric dimethylarginine in humans [J]. *Circulation*, 2004, 109(2): 172-177.
- [11] 冯梅. 体外转染二甲基精氨酸二甲胺水解酶改善高胆固醇血症兔胸主动脉内皮功能不全 [D]. 长沙: 中南大学, 2005; 1-68.
- [12] Ueda S, Kato S, Matsuoka H, et al. Regulation of cytokine-induced nitric oxide synthesis by asymmetric dimethylarginine: role of dimethylarginine dimethylaminohydrolase [J]. *Circ Res*, 2003, 92(2): 226-233.
- [13] Jirtle RL. Environmental epigenomics and disease susceptibility [J]. *Nat Rev Genet*, 2007, 8(4): 253-262.
- [14] 李家元. 乙酰化在 DDAH2 基因表达调控中的作用 [D]. 沈阳: 中国医科大学, 2012; 1-58.

(此文编辑 曾学清)