

线粒体功能障碍与高血压

杨建, 高莹, 史慧妍, 刘彬

(天津中医药大学第一附属医院 天津市针灸学重点实验室, 天津市 300193)

[关键词] 线粒体; 高血压; 线粒体功能障碍

[摘要] 高血压发病率在全球范围内呈逐年上升趋势, 全面深入研究高血压发病机制已成为医学界共识。与线粒体功能障碍有关的供能不足、氧化损伤、信号传导异常和线粒体基因突变是高血压产生的危险因素。了解线粒体功能损伤与高血压的关系将为高血压的研究和治疗提供新的思路。本文从线粒体功能、线粒体功能障碍以及线粒体功能障碍与高血压的关系三个角度做详细阐述。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Mitochondrial dysfunction and hypertension

YANG Jian, GAO Ying, SHI Hui-Yan, LIU Bin

(First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine & Key Laboratory of Acupuncture in Tianjin, Tianjin 300193, China)

[KEY WORDS] Mitochondria; Hypertension; Mitochondrial dysfunction

[ABSTRACT] The incidence of hypertension is increasing year by year in the whole world. It has become the consensus of the medical community to study the pathogenesis of hypertension. The insufficiency of energy supply, oxidative damage and abnormal signal transduction caused by mitochondrial dysfunction and mitochondrial gene mutation are the risk factors of hypertension. Understanding the relationship between mitochondrial dysfunction and hypertension will provide new ideas for the research and treatment of hypertension. This paper has discussed mitochondrial function, mitochondrial dysfunction and the relationship between mitochondrial dysfunction and hypertension in great detail.

高血压是最常见的心脑血管疾病,其发病率在全球范围内呈逐年上升趋势,据统计全球每年有700万人死于高血压,15亿人受到高血压的影响。预计到2025年,全球约15.6亿人患有高血压^[1-2]。高血压进一步发展可致心、脑、肾、眼等靶器官损害,如心肌肥厚、心肌梗死、脑卒中、肾功能衰竭、眼底动脉出血等^[3]。脑卒中、心肌梗死等高血压并发症致残率、致死率高,严重消耗医疗和社会资源,给家庭和社会造成沉重负担^[4]。相关的随机对照试验表明,血压小幅度降低即可减少患中风和心肌梗死的风险^[5-6]。因此对于高血压的预防和治疗已成为我国乃至全世界最为关注的社会问题。然而,高血压的发病机制却不完全清楚。近几年来大量的研究表明,线粒体功能障碍与高血压密切相关。

1 线粒体的功能

线粒体是能量产生的重要场所,也是细胞信号传导和细胞凋亡的重要调节器。线粒体产能过程中不可避免的会产生活性氧等副产物,而在机体氧化应激中发挥重要作用。线粒体亦是机体的钙储池,能够调节胞浆中钙离子的动态平衡。

1.1 能量产生的场所

线粒体将三大营养物质代谢过程中产生的NADH⁺或FADH₂通过线粒体内膜呼吸链(复合物I或II、III和IV)的逐级电子传递,最终与氧结合生成水;在此过程中将H⁺经复合物I、III和IV泵入线粒体间隙,从而在线粒体膜两侧形成跨膜电位差,即线粒体膜电位;当线粒体间隙中的H⁺经复合物V顺浓度差返回线粒体基质时,贮存在线粒体膜电位

[收稿日期] 2016-12-26

[修回日期] 2017-02-18

[基金项目] 国家自然科学基金青年科学基金项目(81503635)

[作者简介] 杨建,主治医师,主要从事针刺治疗高血压的研究,E-mail为yj-hero@163.com。通讯作者史慧妍,主治医师,主要从事针刺治疗高血压的基础研究,E-mail为maginhuiyan@163.com。

中的势能释放出来驱动 ADP 磷酸化生成 ATP,从而为机体活动及维持基础体温提供能量。因此,当线粒体呼吸链复合物的酶活性异常,线粒体膜电位降低时,线粒体功能发生障碍,ATP 生成就会减少。

1.2 产生活性氧簇

线粒体产能的过程中不可避免的会产生活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)等副产物,ROS 在促细胞增殖、启动和调节细胞凋亡过程中扮演着重要的角色。正常生理条件下,ROS 能迅速地被体内的抗氧化系统清除,在缺血、缺氧和氧化应激等病理条件下,ROS 的产生超过机体的清除能力,过量的 ROS 会激活信号转导途径及转录因子,使线粒体内膜非特异性孔道产生,细胞色素 C 进入胞质, Bax 表达及 Caspase 活化,导致细胞内蛋白、脂质、核酸损害,从而引起细胞死亡及组织损伤^[7]。此外,过多产生的自由基可导致线粒体 DNA 损伤,使线粒体 DNA 突变,导致线粒体功能发生障碍。

1.3 诱导细胞凋亡

线粒体的膜间隙和基质中还含有很多的促凋亡因子,这些因子可诱导细胞凋亡。线粒体膜通透性改变也是诱发细胞凋亡的重要因素^[8]。线粒体通透性改变孔不可逆性开放导致线粒体膜肿胀,线粒体通透性增高,从而使原先位于线粒体内的细胞色素、凋亡诱导因子以及 Smac/DIABLO 蛋白等促凋亡因子释放出来。线粒体基质膨胀、破裂,细胞色素 C 大量释放,跨膜电位迅速崩解,线粒体电子传递过程受阻,ATP 合成骤减,无法维持细胞正常的供能,使细胞走向坏死^[9]。

1.4 调节 Ca²⁺浓度

线粒体内 Ca²⁺浓度对于线粒体的 ATP 合成、线粒体通透性转变孔道的开放及细胞质内钙信号的调节具有重要影响^[10]。线粒体的 Ca²⁺转运调节平衡是线粒体除合成 ATP 和诱导细胞凋亡以外的又一重要功能。线粒体内存在钙吸收和钙释放两种重要的钙转运机制。线粒体能感受胞浆中 Ca²⁺浓度的变化,及时调节 Ca²⁺的内流和外流,进而维持细胞内钙稳态及钙敏感酶活性,从而在能量代谢、细胞凋亡及其他信号传导过程中起重要作用。

2 线粒体功能障碍

线粒体功能障碍发生的原因有环境因素和遗传因素,前者包括线粒体生物合成减少、氧化应激、老化等^[11],后者包括线粒体 DNA 突变等。线粒体功能障碍主要表现为能量代谢障碍、氧化应激亢

进、线粒体 DNA 突变、钙稳态失衡和氧化磷酸化解偶联等。

2.1 能量代谢障碍

线粒体氧化呼吸链任何一个环节异常均可导致线粒体生物合成减少,线粒体功能障碍造成产能减少^[12],能量代谢异常,组织器官得不到充分的能量供应就会引发疾病^[13]。研究发现,糖尿病患者的肌肉组织中线粒体数量明显减少^[14],ATP 合成和消耗降低;而糖尿病心肌病变与心肌能量代谢异常密切相关^[15];线粒体 ATP 合成和分解过程受阻可导致癌细胞死亡^[16];线粒体氧化磷酸化能力降低在人类衰老及非酒精性脂肪肝的形成过程中起重要作用;研究发现肝脏脂肪变性程度越重,其线粒体功能损伤越明显^[17]。由此可见,线粒体生物合成减少造成的线粒体功能障碍引发的能量代谢异常在疾病的发生发展中起重要作用。

2.2 氧化应激亢进

线粒体产能过程中产生的 ROS 等副产物是生理活动中不可或缺的信号传递分子,如 ROS 是吞噬细胞发挥吞噬和杀伤作用的主要介质。但当线粒体内超氧化离子生成增多^[18]或抗氧化酶活性降低,细胞氧化应激及硝基化应激增强,就会引起线粒体 DNA、蛋白质、脂质损害及 ROS 释放增多,过度释放的 ROS 可触发内膜阴离子通道开放,使 ROS 向胞浆释放及线粒体膜转运孔道开放,前者可导致邻近线粒体发生 ROS 释放增加,水和溶质进入基质,基质肿胀和外膜破裂,通透性增高,引起细胞色素 C 释放,促使线粒体进一步损害及细胞凋亡。后者可造成线粒体基质内高渗透压,使线粒体内外 H⁺梯度消失,呼吸链脱偶联,能量代谢中断。氧化应激及线粒体膜电位的下降还可造成线粒体 Ca²⁺浓度紊乱^[19],Ca²⁺浓度紊乱也是线粒体功能障碍的重要因素之一。

2.3 线粒体 DNA 突变

线粒体 DNA 的复制与细胞核 DNA 的复制不同步,每个细胞周期线粒体 DNA 复制不止一次,线粒体 DNA 既缺乏组蛋白保护和完善的自我修复系统,又靠近内膜呼吸链,极易受环境影响,使线粒体发生突变的概率大大增加。线粒体 DNA 突变可随着年龄累积,即老化是线粒体突变的病因之一。线粒体 DNA 突变^[20]、线粒体生物合成减少、线粒体通透性转变均可导致线粒体功能障碍甚至细胞死亡。随着年龄的增加,线粒体的完整性会大幅度降低^[21]、线粒体 DNA 突变和缺失相应增加,线粒体功能发生障碍,使 ROS 产生增多,细胞活性损伤。线

粒体 DNA 功能障碍亦会诱导血管细胞老化^[22]。

2.4 钙稳态失衡

线粒体内 Ca^{2+} 浓度受呼吸和 ROS 的调控^[23]，线粒体内 Ca^{2+} 浓度对于线粒体的 ATP 合成、线粒体通透性转变孔道的开放及细胞质内钙信号的调节具有重要影响^[19]。钙稳态失衡可影响细胞内多种酶的活性，如烟酰胺腺嘌呤二核苷酸异柠檬酸脱氢酶、丙酮酸脱氢酶磷酸酶等^[24]。当线粒体摄取的 Ca^{2+} 过多可使线粒体膜电势减低，渗透性转运孔打开，ATP 消耗增多，加重心肌缺血再灌注损伤^[25]、引发肌小节收缩、造成帕金森症的神经损害等^[26]。

2.5 氧化磷酸化解偶联

线粒体功能障碍还与线粒体氧化磷酸化解偶联有关。位于线粒体内膜上的解偶联蛋白表达上调是线粒体解偶联的重要原因，解偶联蛋白广泛存在于人体各种组织细胞中，具有质子漏作用，能使 H^+ 顺化学梯度差直接回到线粒体基质中，而不与 ADP 偶联生成 ATP，使能量生成减少。线粒体氧化磷酸化解偶联和 ATP 合成的降低可能是运动性疲劳的重要线粒体膜分子机制之一^[27]。

3 线粒体功能障碍与高血压

高血压及其并发症如动脉粥样硬化、心肌缺血再灌注损伤、心力衰竭都与心肌或血管线粒体功能障碍密切相关^[28-31]。与线粒体功能障碍有关的供能不足、氧化损伤、信号传导异常和线粒体基因突变是高血压产生的危险因素^[32]。

3.1 能量代谢障碍与高血压

线粒体是能量产生的动力工厂，大部分的 ATP 都是在其中产生的，也是血管平滑肌收缩舒张时能量的主要来源。线粒体能量代谢异常与高血压的发生息息相关。Lopez-Campistrous 等^[33] 利用 2DE-MS 结合 SDS-PAGE/WB 技术研究自发性高血压大鼠 (spontaneous hypertensive rat, SHR) 和 WKY 大鼠全脑和脑干线粒体差异蛋白的表达，发现自发性高血压大鼠脑部呼吸链酶复合物合成受损，线粒体功能失常。金贤等^[34-35] 发现自发性高血压大鼠的左心室有 20 个与能量代谢、线粒体氧化磷酸化和氧化应激反应相关的蛋白表达异常。Liu 等^[36] 在原发性高血压兔肥大心肌细胞中观察到线粒体能量代谢减低和钙代谢异常。由此可见线粒体功能障碍导致的能量代谢异常可能参与高血压的生成。

3.2 ROS 增多与高血压

ROS 作为调节血管结构和张力重塑的因子，它

的增多或滞留可造成血管收缩^[37]，血管舒张功能下降，平滑肌细胞损伤，促进血管炎症^[38] 及血管重塑，使血管外周阻力增加，加重高血压。ROS 生成增加导致氧化应激增强，氧化应激亢进可使细胞内 O_2^- 和 H_2O_2 水平升高， O_2^- 和 H_2O_2 损伤线粒体电子传递链 ETC 复合物，促进 O_2^- 产生，造成线粒体功能障碍引发交感神经紧张和血压水平升高^[39]。研究发现降低活性氧类的产生可改善主动脉的直径和厚度以及血管内皮细胞功能^[40]。使用 NADPH 氧化酶抑制剂可降低高血压动物模型的血压^[38]。此外，线粒体 DNA 缺乏组蛋白或 DNA 结合蛋白的保护使线粒体 DNA 极易受到 ROS 的损害，导致线粒体功能障碍，引发高血压形成^[41]。

3.3 线粒体信号传导异常与高血压

线粒体是细胞内最重要的一种细胞器，是细胞内信号传导的平台。通过这个信号平台，线粒体与细胞的其它部分随时保持着信息沟通，线粒体既能接受其它部分的信号调节自身，又能通过此平台调节细胞代谢和细胞周期。线粒体功能障碍，信号传导异常，激活某些信号传导通路，使氧化应激亢进及诱导细胞凋亡，是高血压形成的机制之一。Doughan 等^[42] 研究显示血管紧张素 II 诱导的线粒体功能障碍可激活蛋白激酶 C 依赖途径导致内皮细胞 NADPH 氧化酶激活及过氧化物的形成，促进血管氧化应激诱发血压升高；胡硕等^[43] 研究发现线粒体膜电位的改变可通过激活并启动 Caspase 而引起凋亡。此外，线粒体功能障碍时线粒体通道蛋白开放，使位于线粒体中的一些物质如 Cyt C、AIF 等释放入细胞浆内，从而激活凋亡下游信号通路，引起凋亡发生^[44]。有文献报道 Ca^{2+} 及其依赖的信号传导通道在心、脑、肾等靶器官损伤中亦起重要作用^[45]，而线粒体是调节钙稳态、钙敏感酶活性的重要细胞器。由此可见，心、脑、肾等靶器官损害均与线粒体功能障碍有关。

3.4 线粒体基因突变与高血压

线粒体突变引起的线粒体功能障碍是导致高血压病的重要原因之一，线粒体突变引起细胞线粒体蛋白质合成缺陷，氧化磷酸化功能障碍，ATP 合成减少，ROS 含量增加。线粒体 DNA 突变还会导致线粒体膜电位下降， Ca^{2+} 内流，细胞内 Ca^{2+} 超载，使细胞死亡增加。Schwartz 等^[46] 发现白人和美籍非洲裔原发性高血压人群中，有约 30%~40% 的原发性高血压与线粒体基因突变相关。Waston 等研究发现美国黑人高血压终末期肾病患者线粒体 DNA

某些位点变异频率高于血压正常人群。Wang 等^[47]研究显示线粒体 tRNA^{Leu} A4263G 突变可使线粒体氧耗率下降,血压升高。蓝云锋等^[48]研究发现线粒体 DNA C15910T 突变可能通过改变体内 APN、AdipoR1、PGC-1 α 或 APN、ERR α 的含量诱导血压升高,导致高血压的发生。另外,线粒体 DNA 的突变还可能影响跨膜质子电化学梯度的形成,影响线粒体膜电位,使线粒体产能减少进而诱发血压升高^[49]。这些研究提示线粒体基因突变与高血压的发生发展有一定的相关性。

3.5 线粒体功能障碍与高血压靶器官损伤

高血压作为心脑血管疾病的主要危险因素,对人体重要脏器的结构和功能都会产生一定的影响,导致相关器官的功能衰竭,是心脑血管疾病死亡的主要原因。因此早期诊断和干预靶器官损害,对判断高血压的危害程度、治疗效果及判断预后十分重要的意义。高血压引起的靶器官损害与线粒体功能障碍亦密切相关。研究发现高血压引起的压力负荷增加可引起心肌线粒体的能量代谢发生改变,且这种能量代谢改变在心肌重塑中起着重要的作用,高血压持续存在还会导致胚胎基因激活,使心肌能量代谢发生永久性的改变。线粒体功能障碍时,脂肪酸氧化减少而糖酵解增加,导致组织细胞脂质堆积和酸中毒,ATP 产生减少,可加剧醛固酮诱导的人肾小管上皮细胞凋亡及表型转化^[50-51]。袁杨刚等^[52]研究发现线粒体功能障碍介导了醛固酮诱导的肾组织足细胞损伤。Erkan 等^[53]报道在人近端肾小管上皮细胞中白蛋白诱导的凋亡与线粒体有关;进一步研究发现白蛋白通过线粒体功能障碍通路激活 NLRP3 炎症小体,从而损伤肾近端小管上皮细胞^[54]。杨辉等^[55]研究显示神经元细胞的死亡与线粒体功能障碍导致的能量供给减少,大量异常蛋白质积聚有关。朱超等^[56]研究证实线粒体功能障碍引起 ROS 生成增加,氧化应激增强,导致高血压靶器官心脏、肾脏、脑组织损伤,进一步导致血压升高,形成恶性循环。

3.6 其他危险因素

此外,一些心血管疾病的危险因素如高血糖、高血脂、高同型半胱氨酸、氧化型低密度脂蛋白、血管紧张素 II、衰老以及内源性一氧化氮合酶抑制剂等都可诱发线粒体功能障碍。大量研究表明,这些因素也在高血压及其靶器官损害中起重要作用。高血糖、高血脂、高血压并称为三高症,三者之间相互作用,相互影响,而高糖高脂可诱导线粒体产生过量的 ROS,ROS 可直接损伤线粒体,引起线粒体

功能障碍,进而损伤胰岛 β 细胞,影响葡萄糖刺激的胰岛素分泌^[57]。高同型半胱氨酸血症是高血压、冠状动脉粥样硬化性心脏病、脑卒中等心脑血管疾病的独立危险因素,伴有血浆同型半胱氨酸水平升高的高血压被定义为“H 型”高血压,我国 75% 成年高血压患者属于“H 型”高血压^[58];而同型半胱氨酸诱发的活性氧是线粒体生物合成的重要参与者,同型半胱氨酸可促使线粒体损伤进而诱发内皮功能失调及动脉粥样硬化^[59]。血管紧张素 II 是已知最强的缩血管活性物质之一,可作用于血管平滑肌,引起全身微动脉收缩,动脉血压升高;尹康等^[60]研究发现血管紧张素 II 可影响解偶联蛋白 2 的表达从而影响线粒体活性氧的生成,由此可推测血管紧张素 II 的升压作用与影响线粒体功能状态有关。内源性一氧化氮合酶可催化 L-精氨酸产生 NO,降低内源性一氧化氮合酶基因的表达,可使血管内皮损伤和血压升高^[61];而潘瑶^[41]研究发现内源性一氧化氮合酶抑制剂不对称二甲基精氨酸含量明显增加与线粒体生物合成呈负相关,与解偶联蛋白上调呈正相关^[41]。由此可见高血糖、高血脂、高同型半胱氨酸等危险因素引发血压升高损伤线粒体功能是其作用机制之一。

3.7 线粒体功能障碍与高血压的治疗

研究发现降压药,主要是肾素-血管紧张素-醛固酮系统抑制剂,在降低血压的同时,也显示了其线粒体保护作用。如 de Cavanagh 等^[62]报道依那普利或氯沙坦长期使用可改善老年大鼠线粒体结构和功能;de Cavanagh 等^[63]指出,AT1 受体阻滞剂是基于对线粒体功能的改善作用而发挥高血压肾损害的保护作用。而以线粒体为特异性靶点的抗氧化剂对由此产生的高血压具有有益的治疗作用。如辅酶 Q 衍生物 MitoQ 能够减少脂质氧化和线粒体损伤,减少细胞凋亡,具有降低血压,保护内皮细胞等功能^[64]。以线粒体为目标的抗氧化剂 itoTEMPO 可以减少线粒体中超氧化物的含量,抑制细胞总体超氧化物水平,减低细胞还原型辅酶 2 的活性,恢复可被利用的 NO 水平^[65];线粒体通透性转换孔抑制剂和 Bendavia 亦具有减少高血压对线粒体的损伤的作用^[64]。目前基于线粒体功能障碍进行高血压治疗的相关研究相对而言还很少,但相信未来通过对线粒体功能进行干预,进而降低血压、改善或延缓高血压靶器官损害,将为广大高血压患者带来福音。

4 小 结

高血压已经成为全球重大公共卫生问题和首

要的死亡危险因素,是引起心脑血管、肾脏疾病的重要危险因素,然而其致病机制尚不明确,目前只能通过长期的药物干预,难以彻底根治。线粒体是一个重要的但长期被忽略的治疗靶标。研究发现即使有些疾病的致病主因不是线粒体,但由于其在细胞坏死和凋亡中的作用以及受损细胞需要线粒体合成的 ATP 来恢复,使线粒体成为决定临床治疗效果的第二个重要因素。近年来,随着有关的重要致病机制被发现,越来越多人对线粒体功能障碍与相关疾病进行研究。因此全面系统地诠释线粒体功能障碍与高血压病的关系,深入探讨高血压的发病机制,将为高血压的防治提供更加健全的理论体系。线粒体功能障碍在高血压、动脉粥样硬化、心肌缺血/再灌注损伤、心力衰竭、糖尿病、神经退行性病以及老化退化性疾病的发生、发展中发挥重要作用^[32],但其具体机制尚不完全明确。并且目前对于线粒体功能障碍与高血压靶器官损害关系的研究还尚少,还需要众多学者共同努力,从多角度多层次挖掘高血压的内在生物学机制,以期彻底根治高血压。

[参考文献]

- [1] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南 2010 [J]. 中华高血压杂志, 2011, 19(8): 701-743.
- [2] Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure[J]. Hypertension, 2003, 42(6): 1206-252.
- [3] Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al. Heart disease and stroke statistics-2012 update: a report from the American Heart Association[J]. Circulation, 2012, 125(1): 188-197.
- [4] Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, et al. Heart disease and stroke statistics-2010 update: a report from the American Heart Association [J]. Circulation, 2010, 121(7): 948-954.
- [5] Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: Meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies[J]. Br Med J, 2009, 338: b1665.
- [6] Schmieder RE. Optimizing therapeutic strategies to achieve renal and cardiovascular risk reduction in diabetic patients with angiotensin receptor blockers[J]. J Hypertens, 2005, 23(5): 905-911.
- [7] 熊燕, 张梅, 陈菲, 等. 线粒体功能障碍与心血管疾病[J]. 中国病理生理杂志, 2013, 29(2): 364-370.
- [8] Boya P, Roques B, Kroemer G, et al. Viral and bacterial proteins regulating apoptosis at the mitochondrial level[J]. EMBO J, 2001, 20(16): 4325.
- [9] 王敏, 于涛. 线粒体与细胞凋亡[J]. 山东医药, 2002, 42(20): 69.
- [10] 陆久维, 翟宇佳, 孙飞. 线粒体钙离子转运的研究进展[J]. 生物物理学报, 2013, 29(3): 167-180.
- [11] 时丽丽, 张莉, 谭初兵, 等. 线粒体功能损伤与胰岛素抵抗[J]. 中国药理学通报, 2012, 28(11): 1481-486.
- [12] Shoubridge EA. Nuclear genetic defects of oxidative phosphorylation [J]. Hum Mol Genet, 2001, 10(20): 2277-284.
- [13] Ritz P, Berrut G. Mitochondrial function, energy expenditure, aging and insulin resistance[J]. Diabetes Metab, 2005, 2: 5S67-S73.
- [14] Gemma C, Sookoian S, Dieuzeide G, et al. Methylation of TFAM gene promoter in peripheral white blood cells is associated with insulin resistance in adolescents[J]. Mol Genet Metab, 2010, 100(1): 83-87.
- [15] Rame JE. Chronic heart failure: a reversible metabolic syndrome [J]. Circulation, 2012, 125(23): 2809-811.
- [16] Gledhill JR, Montgomery MG, Leslie AG, et al. Mechanism of inhibition of bovine F1-ATPase by resveratrol and related polyphenols[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2007, 104(34): 13632-637.
- [17] 樊丽琳, 陈东风. 肝脏线粒体呼吸功能损伤在大鼠非酒精性脂肪性肝病中的作用[J]. 重庆医学, 2007, 36(15): 1503-505.
- [18] Avery SV. Molecular targets of oxidative stress[J]. Biochem J, 2011, 434(2): 201-210.
- [19] 曾娅莉, 黄文芳, 卢贤瑜. 细胞凋亡时线粒体钙离子信号调节因素研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2006, 27(6): 543-545.
- [20] Stumpf JD, Copeland WC. Mitochondrial DNA replication and disease: insights from DNA polymerase γ mutations[J]. Cell Mol Life Sci, 2011, 68(2): 219-233.
- [21] Balaban RS, Nemoto S, Finkel T. Mitochondria, oxidants, and aging [J]. Cell, 2005, 120(4): 483-495.
- [22] Minamino T, Komuro I. Vascular cell senescence: contribution to atherosclerosis[J]. Circ Res, 2007, 100(1): 15-26.
- [23] 贺凯, 杨勇, 李树平, 等. 线粒体功能损伤及靶向线粒体的抗氧化和抗癌药物研发进展[J]. 中国新药与临床杂志, 2014, 33(8): 553-558.
- [24] Tarasov AI, Griffiths EJ, Rutter GA. Regulation of ATP production by mitochondrial Ca^{2+} [J]. Cell Calcium, 2012, 52(1): 28-35.
- [25] Boerries M, Most P, Gledhill JR, et al. Ca^{2+} -dependent interaction of S100A1 with F1-ATPase leads to an increased ATP content in cardiomyocytes[J]. Mol Cell Biol, 2007, 27(12): 4365-373.
- [26] Anmann T, Eimre M, Kuznetsov AV, et al. Calcium-induced contraction of sarcomeres changes the regulation of mitochondrial respiration in permeabilized cardiac cells [J]. FEBS J, 2005, 272(12): 3145-161.
- [27] 张勇, 时庆德, 文立. 呼吸链电子传递: 线粒体氧化磷酸化偶联的重要限速步骤[J]. 天津体育学院学报, 2000, 15(1): 17-19.
- [28] Mercer JR, Cheng KK, Figg N, et al. DNA damage links mitochondrial dysfunction to atherosclerosis and the metabolic syndrome[J]. Circ Res, 2010, 107(8): 1021-031.
- [29] Chan SH, Wu CA, Wu KL, et al. Transcriptional upregulation of mitochondrial uncoupling protein 2 protects against oxidative stress-associated neurogenic hypertension[J]. Circ Res, 2009, 105(9): 886-896.

- [30] Perrelli MG, Pagliaro P, Penna C. Ischemia/reperfusion injury and cardioprotective mechanisms: Role of mitochondria and reactive oxygen species[J]. *World J Cardiol*, 2011, 3(6): 186-200.
- [31] Faerber G, Barreto-Perreira F, Schoepe M, et al. Induction of heart failure by minimally invasive aortic constriction in mice: reduced peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator levels and mitochondrial dysfunction[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2011, 141(2): 492-500.
- [32] 高进辽, 王士雯, 李泱, 等. 线粒体功能异常与高血压的研究进展[A]. 浙江大学、中国遗传学会、美洲华人遗传学会. 遗传学为人类造福——全球华人遗传学大会论文集[C]. 浙江大学、中国遗传学会、美洲华人遗传学会: 2012;1.
- [33] Lopez-Campistrous A, Li Hao, Wang Xiang, et al. Mitochondrial dysfunction in the hypertensive rat brain: respiratory complexes exhibit assembly defects in hypertension[J]. *Hypertension*, 51(2): 412-419.
- [34] 金贤, 夏立, 王立顺, 等. 自发性高血压大鼠肥厚左心室的蛋白质组学研究[J]. *中华高血压杂志*, 2008, 16(3): 230-234.
- [35] 金贤, 方宁远, 王立顺, 等. 自发性高血压大鼠肥厚心肌的磷酸化蛋白质组学研究[C]. 中国湖南长沙: 2009.
- [36] Liu CS, Kuo CL, Cheng WL, et al. Alteration of the copy number of mitochondrial DNA in leukocytes of patients with hyperlipidemia [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2005, 1042: 70-75.
- [37] 宋仁生, 李涛, 吴柱国. 线粒体活性氧类及其对心血管系统影响的研究进展[J]. *医学综述*, 2015, 21(19): 3 475-477.
- [38] Touyz RM, Briones AM. Reactive oxygen species and vascular biology: implications in human hypertension [J]. *Hypertens Res*, 2011, 34(1): 5-14.
- [39] Chan SH, Wu KL, Chang AY, et al. Oxidative impairment of mitochondrial electron transport chain complexes in rostral ventrolateral medulla contributes to neurogenic hypertension[J]. *Hypertension*, 2009, 53(2): 217-227.
- [40] Martínez-Revelles S, Avendaño MS, García-Redondo AB, et al. Reciprocal relationship between reactive oxygen species and cyclooxygenase-2 and vascular dysfunction in hypertension [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2013, 18(1): 51-65.
- [41] 潘瑶. 内源性一氧化氮合酶抑制物与1型糖尿病大鼠心功能及心肌线粒体功能障碍[D]. 中南大学, 2012.
- [42] Doughan AK, Harrison DG, Dikalov SI. Molecular mechanisms of angiotensin II-mediated mitochondrial dysfunction: linking mitochondrial oxidative damage and vascular endothelial dysfunction [J]. *Circ Res*, 2008, 102(4): 488-496.
- [43] 胡硕, 胡成平. 线粒体与细胞凋亡的研究进展[J]. *国际呼吸杂志*, 2006, 26(6): 463-466.
- [44] Bernardi P, Petronilli V, Di Lisa F, et al. A mitochondrial perspective on cell death[J]. *Trends Biochem Sci*, 2001, 26(2): 112-117.
- [45] Schulman H, Anderson ME. Ca^{2+} /calmodulin-dependent protein kinase II in heart failure [J]. *Drug Discov Today: Dis Mech*, 2010, 7(2): e117-e122.
- [46] Schwartz F, Duka A, Sun F, et al. Mitochondrial genome mutations in hypertensive individuals[J]. *Am J Hypertens*, 2004, 17(7): 629-635.
- [47] Wang S, Li R, Fettermann A, et al. Maternally inherited essential hypertension is associated with the novel 4263A>G mutation in the mitochondrial tRNA^{Leu} gene in a large Han Chinese family [J]. *Circ Res*, 2011, 108(7): 862-870.
- [48] 蓝云锋. 母系遗传高血压线粒体RNA基因突变及脂联素通路的调控机制研究[D]. 中国人民解放军医学院, 2014.
- [49] Korzeniewski B, Malgat M, Letellier T, et al. Effect of binary mitochondrial heteroplasmy' on respiration and ATP synthesis: implications for mitochondrial diseases[J]. *Biochem J*, 2001, 357(Pt 3): 835-842.
- [50] Ungvari Z, Sonntag WE, de Cabo R, et al. Mitochondrial protection by resveratrol[J]. *Exerc Sport Sci Rev*, 2011, 39(3): 128-132.
- [51] Shibata S, Nagase M, Yoshida S, et al. Podocyte as the target for aldosterone: roles of oxidative stress and Sgk1 [J]. *Hypertension*, 2007, 49(2): 355-364.
- [52] 袁杨刚. 线粒体功能障碍在肾小球足细胞早期损伤中作用的研究[D]. 南京医科大学, 2012.
- [53] Erkan E, Devarajan P, Schwartz GJ. Mitochondria are the major targets in albumin-induced apoptosis in proximal tubule cells [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2007, 18(4): 1 199-208.
- [54] 庄一波. 线粒体-NLRP3炎症小体对话在蛋白尿诱导肾小管上皮细胞损伤中的作用[D]. 南京医科大学, 2014.
- [55] 杨辉, 左伋, 刘雯. Parkin/PINK1/DJ-1和线粒体功能障碍与帕金森病[J]. *生命科学*, 2010, 22(10): 1 009-012.
- [56] 朱超. 线粒体结构与功能改变在高血压致靶器官损伤中的机制研究[D]. 中国人民解放军医学院, 2015.
- [57] 李一梅, 刘宽芝. 氧化应激、线粒体功能障碍与2型糖尿病[J]. *临床荟萃*, 2014, 29(2): 213-216.
- [58] 张岩, 霍勇. 伴同型半胱氨酸升高的高血压——“H型”高血压[J]. *心血管病学进展*, 2011, 32(1): 3-6.
- [59] Perez-de-Arce K, Foncea R, Leighton F, 等. 活性氧在人内皮细胞中介导同型半胱氨酸诱发的线粒体生物合成[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2006, 14(3): 246.
- [60] 尹康. 解偶联蛋白2在血管紧张素II致线粒体活性氧生成中的作用[D]. 南昌大学, 2007.
- [61] 严丽梅, 吴建勇, 于潇华, 等. 内含子源性microRNA对内皮型一氧化氮合酶表达及血管内皮细胞增殖的作用[J]. *生物化学与生物物理进展*, 2010, 37(7): 747-753.
- [62] de Cavanagh EM, Piotrkowski B, Basso N, et al. Enalapril and losartan attenuate mitochondrial dysfunction in aged rats [J]. *FASEB J*, 2003, 17(9): 1 096-098.
- [63] de Cavanagh EM, Toblli JE, Ferder L, et al. Renal mitochondrial dysfunction in spontaneously hypertensive rats is attenuated by losartan but not by amlodipine [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2006, 290(6): R1 616-625.
- [64] Eirin A, Lerman A, Lerman LO. Mitochondrial injury and dysfunction in hypertension-induced cardiac damage [J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(46): 3 258-266.
- [65] 叶鹏, Dikalova AE, Bikineyeva AT, 等. 以线粒体内超氧化物为治疗目标的高血压治疗方法[J]. *中华高血压杂志*, 2010, 18(9): 819.

(此文编辑 文玉珊)