

抗氧化应激在高血压治疗中的应用

刘小丽^{1,2}, 袁洪^{1,2,3}, 黄志军^{1,3}, 李莹^{1,3}

¹ 中南大学湘雅三医院临床药理中心; ² 中南大学药学院;

³ 中南大学药物临床评价研究中心, 长沙 410013, 湖南

摘要 高血压是最常见的心血管疾病之一。近年来大量研究表明,氧化应激是血管损伤的主要原因,可能是导致高血压的重要病理机制。活性氧簇(Reactive oxygen species, ROS)水平的升高,导致氧化应激水平增加,诱导血压升高。高血压进一步促进 ROS 生成,导致组织氧化损伤。近年来抗氧化应激在心血管疾病治疗中的应用引起了国内外众多研究者关注,并且抗氧化应激在高血压治疗的临床应用方面取得了一定成效。本文主要就氧化应激导致高血压的机制及抗氧化应激治疗展开综述。

关键词 氧化应激;活性氧;高血压;治疗

中图分类号: R544

文献标识码: A

文章编号: 1009-2501(2013)05-0580-06

高血压是最常见的慢性病,也是心脑血管病最主要的危险因素,其脑卒中、心肌梗死、心力衰竭及慢性肾脏病等主要并发症致残、致死率较高。我国 70% 脑卒中和 50% 心肌梗死的发病与高血压有关^[1]。高血压的发病机制错综复杂,大量研究发现氧化应激在高血压的发病机制和并发症中具有重要作用。ROS 过度产生与抗氧化防御能

力下降共同诱导并加重高血压。大量流行病学及临床数据表明,抗氧化剂丰富的饮食能够降低血压以及心血管疾病风险^[2]。研究还发现,一些经典降压药,如血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)、血管紧张素 II 受体拮抗剂(ARB)等,均有细胞内抗氧化作用。此外,抗氧化基因治疗应用于高血压治疗的研究成为新近研究热点,具有潜在的临床应用价值。因此,有关抗氧化应激治疗的研究倍受关注,本文就这一方面的研究进展作一综述。

1 氧化应激概述

氧化应激是指机体受到各种有害刺激时,机体组织或细胞内氧自由基增多(或)清除能力降低,导致 ROS 在活细胞内蓄积而引起氧化损伤的过程。其中,ROS 是一组化学性质活泼的含氧基团功能化合物,包括超氧阴离子($O_2^{\cdot-}$)、羟基自由基($HO\cdot$)和过氧化氢等,通过氧化作用攻击生物大分子,引起组织细胞结构和功能异常。NADPH 氧化酶是 ROS 的主要来源,线粒体呼吸链以及一氧化氮合成酶(NOS)脱偶联也是 ROS 的重要来源^[3]。此外,机体抗氧化防御能力与氧化应激的发生相关。机体内的主要抗氧化系统为酶类抗氧化系统,包括超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶(CAT)等,这些酶能清除体内过多自由基,使自由基的产生和清除处于平衡,从而减轻和消除氧化损伤。

2 氧化应激导致高血压机制

2.1 外周机制 NADPH 氧化酶(NADPH oxidase, NOX)蛋白家族中 Nox1、Nox2、Nox4、Nox5 是血管内 ROS 的重要来源^[4]。机体内

2012-08-23 收稿 2013-04-10 修回

国家“重大新药创制”科技重大专项(2012ZX09303014-001);重大基础研究前期研究专项(2011CB512001)

刘小丽,女,在读研究生,研究方向:心血管药理。

Tel: 15273110046 E-mail: lx17651518@163.com

袁洪,通信作者,男,教授,博士生导师,研究方向:高血压个体化治疗、心血管临床药理。

Tel: 0731-88618319 E-mail: yuanhong01@vip.sina.com

ROS 的生成显著增加,发生氧化应激,导致血管损伤及炎症性反应,促使血管张力改变,阻力增加以致血管重构,引起高血压。同时,血管内皮功能障碍能够促进血管痉挛、血栓形成、血管炎症以及血管平滑肌细胞增生。Ang II 是刺激血管平滑肌细胞和内皮细胞形成高氧化应激状态的关键因素,并由此引发血管炎症反应、内皮细胞损伤等,造成血压升高和动脉硬化^[5]。然而,内皮源性 NO 是控制血管张力,抑制血小板功能,防止白细胞黏附以及减少血管内膜增生的一种旁分泌因子。NOS 是合成 NO 的重要辅酶,但当合成 NO 所必须的 L-精氨酸或四氢生物蝶呤 (Tetrahydrobiopterin, BH₄) 缺乏时则不再催化合成 NO,而转向生成 NO 清除剂 O₂⁻。内皮型一氧化氮合酶 (Endothelial nitric oxide synthase, eNOS) 调节内皮祖细胞 (Endothelial progenitor cells, EPCs) 活力及功能,但在 DOCA 盐敏感性高血压大鼠,由于辅助因子 BH₄ 降低,导致 eNOS 解偶联;而 GTP 环化水解酶 I (GTP cyclohydrolase I, GTPCH I), BH₄ 合成的限速酶,能保护 EPCs 及其功能^[6]。Xie 等^[7] 研究发现 DOCA 盐敏感性高血压大鼠体内, GTPCH/BH₄ 通路调节 EPC 数量及功能,主要通过抑制强有力的血管生成抑制剂血小板反应蛋白-1 (TSP-1) 表达以及氧化应激。

2.2 中枢机制

2.2.1 下丘脑室旁核

下丘脑室旁核 (Paraventricular nucleus, PVN) 是整合交感神经活动和心血管活动的重要核团,含有高密度的 Ang II 受体,并有丰富的内皮素 (Endothelin, ET) 结合位点。PVN 所包含的神经元投射到胸腰段脊髓中间外侧柱和延髓头端腹侧区,这些区域都参与调控交感神经活动和血压。相关研究表明 PVN 中 ET-1 通过激活 ETA 受体使得 O₂⁻ 产生增加,进而通过调节心交感传入反射,使交感神经传出增加导致血压升高^[8]。此外, PVN 中核转录因子-κB (NF-κB) 是细胞内调节炎症及应激反应的重要因子之一。Kang 等^[9] 研究发现 SD 大鼠静脉注射 Ang II 能够显著上调 PVN 区域氧化应激、RAS、炎症细胞因子 (Proinflammatory cytokines, PIC)、NF-κB, 促使交感兴奋,从而导致高血压 (图 1)。PVN 中 Ang II 与血管紧张素 II 1

型 (AT1) 受体 (AT1R) 结合能够调节交感输出,引发高血压。因此,中枢抑制 AT1R、NF-κB 或 O₂⁻ 则能降低交感兴奋以及血压。

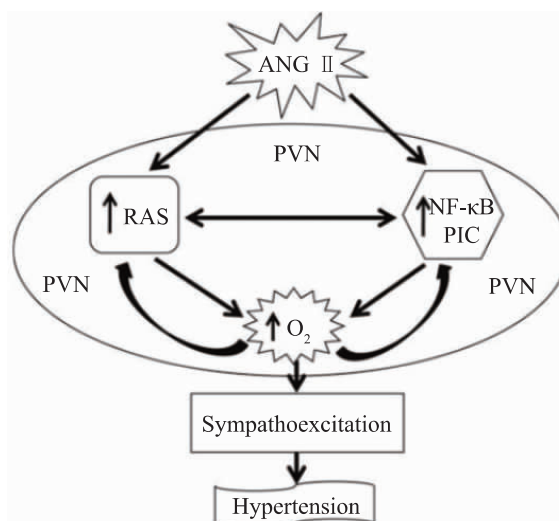


图 1 PVN 中 RAS、NF-κB、PIC 相互作用诱导 O₂⁻ 产生, 导致交感兴奋和高血压反应

2.2.2 延髓头端腹外侧部

大量研究证据表明交感神经系统 (Sympathetic nervous system, SNS) 在高血压的致病机制中起了重要作用,而 SNS 激活由大脑决定。延髓头端腹外侧部 (Rostral ventrolateral medulla, RVLM) 是脑干中心血管中枢, RVLM 中 AT1R 以及 NADPH 氧化酶诱导的氧化应激能够导致交感激活,引发高血压^[10-11]。大脑中 AT1R 活化产生 ROS,进而激活 NADPH 氧化酶。NADPH 氧化酶源性 O₂⁻ 通过激活 RVLM 中 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (p38 mitogen-activated protein kinase, p38 MAPK), 细胞外信号调节激酶 (Extracellular signal-regulated kinase, ERK), 介导 Ang II 诱导的血管收缩反应^[12]。Kishi 等^[13] 研究发现交感兴奋高血压动物模型易卒中型自发性高血压大鼠 (Stroke-prone spontaneously hypertensive rat, SHRSP) RVLM 中 AT1R 通过小 G 蛋白 Ras/p38 MAPK/ERK 信号通路激活 caspase-3, 进而引起交感兴奋增加,导致高血压;同时发现 RVLM 中凋亡蛋白 Bax 及 Bad 被激活,而抗凋亡蛋白 Bcl-2 被抑制 (图 2)。

此外, Chan 等^[14] 提出 SHR RVLM 中 O₂⁻ 及 H₂O₂ 能抑制线粒体电子传递链 (Electron transport chain, ETC), 引起氧化应激,是导致高

血压的神经元机制;与正常 WKY 鼠相比,SHR RVLM 表现出线粒体 ETC 功能障碍。Nishihara 等^[15]研究表明 SHR 的 RVLM 中 ROS 能够增强谷氨酸能兴奋输入,减弱 γ -氨基丁酸能抑制性输入,从而增加 PVN 向 RVLM 的交感兴奋输入。新近研究表明 SD 大鼠长期腹腔输注脂多糖能诱导全身炎症激活小神经胶质,增加 RVLM 中 PIC 的表达,导致氧化应激相关的神经源性高血压^[16]。

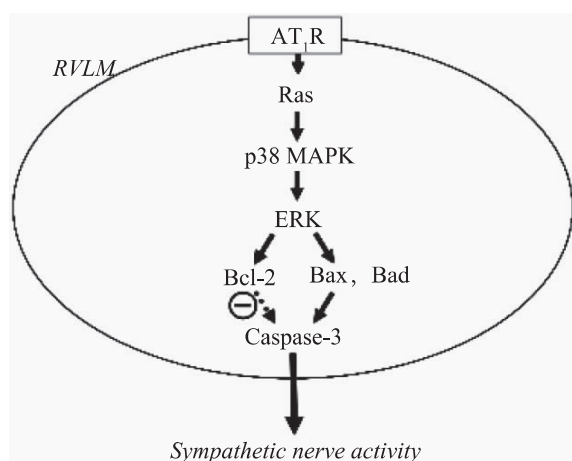


图2 RVLM 中 AT1R 通过 Ras/p38 MAPK/ERK 通路激活 caspase-3

2.2.3 其他 尾端延髓腹外侧区(Caudal ventrolateral medulla, CVLM)是脑中压力感受性反射控制动脉血压的关键区域,Castro 等^[17]研究发现 CVLM 中 NO 能够缓解二肾一夹型(Two-kidney one-clip, 2K-1C)肾性高血压大鼠反射性心动过缓,而 CVLM 中氧化应激增加导致压力反射敏感性降低,且对维持 2K-1C 模型高血压起重要作用。此外,穹隆下器(Subfornical organ, SFO),作为前脑室周围器官之一,其中自由基信号对缓慢发展高血压动物模型中激素释放、交感神经兴奋及动脉血压升高起重要作用。Caponne 等^[18]研究表明,通过 CuZnSOD 过表达抑制 SFO 中自由基,能够防治高血压引起的躯体感觉皮质中血管神经耦合及内皮依赖性反应的变化。SFO 主要通过两条信号通路调节引起功能障碍,一是依赖 SFO 激活 PVN,升高血浆中血管加压素,上调脑阻力小动脉中 EC-1 以及激活 ETA 受体;另一条通路依赖于 Ang II 激活脑血管 AT1R。这两条通路均是通过诱导血管氧化应激

调节血管舒缩功能障碍。

3 抗氧化应激治疗作用

3.1 抗氧化应激对外周血管的作用 高血压患者体内 NADPH 氧化酶源性 ROS 增加,Pechanova 等^[19]发现 NADPH 氧化酶抑制剂香英兰乙酮(Apocynin)能够降低 SHR 中 NF- κ B 蛋白以及 NADPH 氧化酶亚基 p67phox 和 p22phox 的表达,且能够降低 SHR 体内 ROS 产生,显著降低 SBP。此外,姜黄素(Curcumin, CUR)具有强抗氧化特性,四氢姜黄素(Tetrahydrocurcumin, THU)是 CUR 的主要代谢物,与 CUR 药效类似,L-NAME 能抑制 NOS 诱导高血压及氧化应激,Nakmareong 等^[20]通过 L-NAME 诱导动脉血压升高,外周血管阻力增加,并探讨 CUR 及 THU 能否防止血管功能障碍以及抑制 L-NAME 诱导的高血压小鼠发展。研究发现 CUR 及 THU 能显著抑制血压升高,降低血管阻力,恢复血管反应性。血管功能障碍的改善与恢复动脉组织中显著抑制的 eNOS 蛋白表达,降低血管超氧化物产生及氧化应激相关。Wind 等^[21]研究发现特异性 NADPH 氧化酶抑制剂 VAS2870 能够抑制 12~14 周龄 SHR 动脉 ROS 的形成,且 SHR 动脉中 NADPH 氧化酶活性及其催化亚基 NOX1、NOX2 蛋白表达均有所增加,而含量最丰富的 NOX4 蛋白却没有显著改变。此外,他汀类药物不仅具有降脂作用,还可作用于血管细胞 NADPH 氧化酶,增加 eNOS 表达,减少 ROS 的产生,改善血管内皮舒张功能^[22]。

3.2 抗氧化应激对心血管中枢的作用

3.2.1 氧自由基清除剂 2K-1C 肾性高血压大鼠交感神经兴奋及高血压与中枢 RVLM 及 PVN 氧化应激有关,Oliveira-Sales 等^[23]研究发现 2K-1C 肾性高血压大鼠与正常对照组大鼠相比,RVLM 和 PVN 中 AT1R mRNA 以及 NADPH 氧化酶亚基(p47phox, gp91phox)表达较高,而 CuZnSOD 表达相似。RVLM 和 PVN 分别给予氧自由基清除剂 Tempol 之后,分析平均动脉压(Mean arterial pressure, MAP)以及肾交感神经活性(Renal sympathetic nerve activity, RSNA)变化。结果 RVLM 分别给予 Tempol 1 nmol 后,2K-1C 组 MAP(15 \pm 1)%及 RSNA(11 \pm

2)%均降低,给予 Tempol 5 nmol 后,2K-1C 组 MAP(12 ± 4)% 及 RSNA (20 ± 7)%降低更显著,而对照组无明显改变;PVN 给予 Tempol 5 nmol,仅对 2K-1C 组 MAP (24 ± 1) %及 RSNA (8 ± 2) %产生显著降低效果。 γ -氨基丁酸(Gamma-aminobutyric acid, γ -GABA)是中枢神经系统中重要的交感抑制性神经递质,而超氧化物是主要交感兴奋因子。Shinohara 等^[24]显微注射 Tempol 入 SHRSP RVLM 中,发现动脉血压、心率、RSNA 降低,而 RVLM 中 GABA 释放增加;而注射 NOS 抑制剂精氨酸(L-NMMA)则降低 GABA 释放,表明超氧化物抑制 NO 生成,促使 GABA 在 RVLM 中释放降低,中枢兴奋。抗氧化剂 Tempol 则能升高 RVLM 中 GABA 释放,降低交感神经兴奋。

3.2.2 血管紧张素 II 受体拮抗剂 RVLM 中 AT1R 诱导产生氧化应激导致 SNS 激活, Kishi 等^[25]研究发现 ARB 替米沙坦(Telmisartan, TLM)治疗组 SHRSP RVLM 中氧化应激和 NADPH 氧化酶活性均降低,且仅在 TLM 治疗组 SNS 激活显著降低;因此,TLM 通过抑制 RVLM 中 AT1R/NADPH 氧化酶/氧化应激通路降低氧化应激,从而抑制 SNS 激活。此外,相关研究发现与同龄 WKY 相比,SHRSP RVLM 中 Ras、p38 MAPK、ERK、Caspase-3 活性显著增高;线粒体凋亡蛋白 Bax 以及 Bad 显著升高;氨基末端激酶(c-Jun N-terminal, JNK)则无显著差别。脑室内注射 AT1R 阻断剂坎地沙坦能部分地抑制 RVLM 中 Ras/p38 MAPK/ERK、Bax、Bad、caspase-3 通路,降低 MBP、HR 以及 SNA^[13]。Ang II 通过激活 RVLM 中 AT1R 对中枢心血管调控起了重要作用,Oliveira-Sales 等^[26]研究表明与假手术(SHAM)组大鼠相比,2K-1C 组 RVLM 中 AT1R 蛋白表达增加[(100 ± 7)% vs (133 ± 30)%, $P < 0.05$],这与 RVLM 中 AT1R mRNA 表达变化一致;显微注射洛沙坦入 RVLM 后 50 min 内,2K-1C 组 MAP 降低(6 ± 4)%,从(180 ± 8)到(168 ± 8) mm Hg;且 MAP 降低伴随着肾交感神经活性(Renal sympathetic nerve activity, rSNA)降低[(18 ± 2)%, $P < 0.05$]。因此,RVLM 中 AT1R 表达上调是维持 Ang II 依赖型高血压模型高血压及交感神经激活的重要机理,阻

断 RVLM 中 AT1R 起到心血管中枢抗氧化应激作用。

3.2.3 其他 中枢神经系统中氧化应激使得交感张力增加,导致氧化应激,Xia 等^[27]体外细胞实验研究发现 ACE2 过表达能降低 ROS 的形成;Ad-hACE2 转染大鼠 PVN 基因治疗,通过抑制 NADPH 氧化酶降低 ROS 生成,并改善自主神经功能。因此,ACE2 可以降低 Ang II 介导的脑部氧化应激,防止自主功能障碍。压力反射敏感性(Baroreflex sensitivity, BRS)是评估心脏自主神经系统功能的指标,而高血压状况下 BRS 受损。脑干 RVLM 中 ROS 导致交感神经兴奋,是引起高血压的关键发病机制。Ogawa 等^[28]研究发现与 WKY 相比,SHRSPs 组 BRS 显著较低,通过转染腺病毒载体编码的 MnSOD(AdMnSOD)或 β -半乳糖苷酶(AdLacZ)入 RVLM 中,转染后 5 d,发现 AdMnSOD 转染 SHRSP 组血压、心率及 SNS 活性显著降低,RVLM 中 ROS 降低,而 BRS 显著升高。因此,MnSOD 基因转染入 RVLM 能够降低 ROS,从而促使 SHRSP 交感神经抑制,并能改善受损 BRS。诱导型一氧化氮合酶(Inducible nitric oxide synthase, iNOS)仅在高血压等病理状况下表达。Oliveira-Sales 等^[26]研究表明,与 SHAM 组相比,2K-1C 组 RVLM 中 iNOS 基因表达显著上调[(1.0 ± 0.1) vs (58.3 ± 16.5), $P < 0.02$],参与中枢交感血管舒缩张力调节;RVLM 中 iNOS 影响 NO 产生,增加氧化应激,激活 SNS,引发高血压。通过显微注射 iNOS 抑制剂氨基胍入 RVLM 后,2K-1C 组 MAP 降低 31%,rSNA 降低 34%。

4 展望

大量研究结果已证实氧化应激可导致高血压的发生发展,但目前尚缺乏有关抗氧化应激在高血压治疗中作用的临床数据,以及能够对高血压患者氧化应激状态进行评价的敏感和特异性指标。ROS 在血管生物学和心血管疾病中具有重要作用,故针对 ROS 代谢调节,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,对抗氧化应激治疗研究将有深远的临床意义,特别是基因治疗将

成为研究热点。

参考文献

- [1] 陆惠华. 关注《中国高血压防治指南 2010》的新进展、新理念[J]. 中国老年保健医学, 2011, 9(5): 5—6.
- [2] Kizhakekuttu TJ, Widlansky ME. Natural antioxidants and hypertension: promise and challenges [J]. *Cardiovasc Ther*, 2010, 28(4): e20—32.
- [3] Chen AF, Chen DD, Daiber A, et al. Free radical biology of the cardiovascular system [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2012, 123(2): 73—91.
- [4] Lassegue B, Griendling KK. NADPH oxidases: functions and pathologies in the vasculature [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2010, 30(4): 653—661.
- [5] Viridis A, Duranti E, Taddei S. Oxidative Stress and Vascular Damage in Hypertension: Role of Angiotensin II [J]. *Int J Hypertens*, 2011, 2011: 916310.
- [6] DuYH, GuanYY, Alp NJ, et al. Endothelium-specific GTP cyclohydrolase I overexpression attenuates blood pressure progression in salt-sensitive low-renin hypertension [J]. *Circulation*, 2008, 117(8): 1045—1054.
- [7] Xie HH, Zhou S, Chen DD, et al. GTP cyclohydrolase I/BH4 pathway protects EPCs via suppressing oxidative stress and thrombospondin-1 in salt-sensitive hypertension [J]. *Hypertension*, 2010, 56(6): 1137—1144.
- [8] 陈艾东. 室旁核血管紧张素 II 和内皮素-1 调控心交感传入反射机制研究 [C]. 2009, 南京医科大学.
- [9] Kang YM, Ma Y, Zheng JP, et al. Brain nuclear factor-kappa B activation contributes to neurohumoral excitation in angiotensin II-induced hypertension [J]. *Cardiovasc Res*, 2009, 82(3): 503—512.
- [10] Kishi T, Hirooka Y. Oxidative stress in the brain causes hypertension via sympathoexcitation [J]. *Front Physiol*, 2012, 3: 335.
- [11] Chaswal M, Das S, Prasad J, et al. Cardiac autonomic function in acutely nitric oxide deficient hypertensive rats: role of the sympathetic nervous system and oxidative stress [J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2011, 89(12): 865—874.
- [12] Chan SH, Hsu KS, Huang CC, et al. NADPH oxidase-derived superoxide anion mediates angiotensin II-induced pressor effect via activation of p38 mitogen-activated protein kinase in the rostral ventrolateral medulla [J]. *Circ Res*, 2005, 97(8): 772—780.
- [13] Kishi T, Hirooka Y, Konno S, et al. Angiotensin II type 1 receptor-activated caspase-3 through ras/mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase in the rostral ventrolateral medulla is involved in sympathoexcitation in stroke-prone spontaneously hypertensive rats [J]. *Hypertension*, 2010, 55(2): 291—297.
- [14] 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.
- [15] Nishihara M, Hirooka Y, Matsukawa R, et al. Oxidative stress in the rostral ventrolateral medulla modulates excitatory and inhibitory inputs in spontaneously hypertensive rats [J]. *J Hypertens*, 2012, 30(1): 97—106.
- [16] Wu KL, Chan SH, Chan JY. Neuroinflammation and oxidative stress in rostral ventrolateral medulla contribute to neurogenic hypertension induced by systemic inflammation [J]. *J Neuroinflammation*, 2012, 9(1): 212.
- [17] de Castro UG, de Sousa GG, Machado Rdo P, et al. Nitric oxide at the CVLM is involved in the attenuation of the reflex bradycardia in renovascular hypertensive rats [J]. *Nitric Oxide*, 2012, 26(2): 118—125.
- [18] Capone C, Faraco G, Peterson JR, et al. Central cardiovascular circuits contribute to the neurovascular dysfunction in angiotensin II hypertension [J]. *J Neurosci*, 2012, 32(14): 4878—4886.
- [19] Pechanova O, Jendekova L, Vrankova S. Effect of chronic apocynin treatment on nitric oxide and reactive oxygen species production in borderline and spontaneous hypertension [J]. *Pharmacol Rep*, 2009, 61(1): 116—122.
- [20] Nakmareong S, Kukongviriyapan V, Kongyingyoes B, et al. Antioxidant and vascular protective effects of curcumin and tetrahydrocurcumin in rats with L-NAME-induced hypertension [J]. *Naunyn-Schmiedeberg Arch Pharmacol*, 2011, 383(5): 519—529.
- [21] Wind S, Beuerlein K, Armitage ME, et al. Oxidative stress and endothelial dysfunction in aortas of aged spontaneously hypertensive rats by NOX1/2 is reversed by NADPH oxidase inhibition [J]. *Hypertension*, 2010, 55(2): 291—297.

- tension, 2010, 56(3): 490—497.
- [22] Briones AM, Rodriguez-Criado N, Hernanz R, et al. Atorvastatin prevents angiotensin II-induced vascular remodeling and oxidative stress[J]. Hypertension, 2009, 54(1):142—149.
- [23] Oliveira-Sales EB, Nishi EE, Carillo BA, et al. Oxidative stress in the sympathetic premotor neurons contributes to sympathetic activation in renovascular hypertension[J]. Am J Hypertens, 2009, 22(5): 484—492.
- [24] Shinohara K, Hirooka Y, Kishi T, et al. Reduction of nitric oxide-mediated gamma-amino butyric acid release in rostral ventrolateral medulla is involved in superoxide-induced sympathoexcitation of hypertensive rats[J]. Circ J, 2012, 76(2):2814—2821.
- [25] Kishi T, Hirooka Y, Sunagawa K. Sympathoinhibition caused by orally administered telmisartan through inhibition of the AT(1) receptor in the rostral ventrolateral medulla of hypertensive rats[J]. Hypertens Res, 2012, 35(9): 940—946.
- [26] de Oliveira-Sales EB, Nishi EE, Boim MA, et al. Upregulation of AT1R and iNOS in the rostral ventrolateral medulla (RVLM) is essential for the sympathetic hyperactivity and hypertension in the 2K-1C Wistar rat model[J]. Am J Hypertens, 2010, 23(7):708—715.
- [27] Xia H, Suda S, Bindom S, et al. ACE2-mediated reduction of oxidative stress in the central nervous system is associated with improvement of autonomic function[J]. PLoS One, 2011, 6(7): e22682.
- [28] Ogawa K, Hirooka Y, Shinohara K, et al. Inhibition of oxidative stress in rostral ventrolateral medulla improves impaired baroreflex sensitivity in stroke-prone spontaneously hypertensive rats[J]. Int Heart J, 2012, 53(3): 193—198.

Application of antioxidant stress in the therapy of hypertension

LIU Xiao-li^{1,2}, YUAN Hong^{1,2,3}, HUANG Zhi-jun^{1,3}, LI Ying^{1,3}

¹Clinical Pharmacology Center, the Third Xiangya Hospital of Central South University;

²Department of Pharmacy, Central South University; ³Drug Clinical Evaluation Research Center, Central South University, Changsha 410013, Hunan, China

ABSTRACT Hypertension is one of the most common cardiovascular diseases. In recent years, a large number of studies have shown that oxidative stress is the main reason for the vascular injury, which may be an important pathological mechanism that can lead to hypertension. The increasing level of reactive oxygen species (ROS), leading to increased oxidative stress induced an increase in blood pressure. Hypertension will further promote the generation of ROS, leading to tissue oxidative injury. Recently, the anti-oxidative stress therapy research attracted

the attention of many researchers at home and abroad. The clinical application of oxidative stress in the treatment of hypertension have achieved certain results. The aim of the present review is to describe the contribution of oxidative stress to hypertension and anti-oxidative stress pharmacotherapy.

KEY WORDS Oxidative stress ; ROS ; Hypertension; Therapy

本文编辑:李娟