

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2025.02.022

综 述

基于血管重塑探讨早期高血压病理机制的研究进展

刘可欣综述 范小璇审校



基金项目: 国家中医药管理局高水平中医药重点学科建设项目(国中医药人教函[2023]85号);陕西省省级院士工作站建设项目(陕组通字[2019]49号);陕西省中医脑病临床医学研究中心(陕科社发[2017]176号);陕西省血管老化和神经退行性疾病中西医防治创新团队(2022-SLRH-LJ-015)

作者单位: 712000 陕西咸阳,陕西中医药大学第一临床医学院(刘可欣);陕西中医药大学附属医院神经外科(范小璇)

通信作者: 范小璇, E-mail: szfyfx@163.com

【摘要】 高血压病理过程复杂,需要药物长期控制的稳定型高血压均伴有显著的血管结构重塑,重塑结果的不可逆性是需要长期用药控制的关键。早期高血压(EH)是稳定型高血压与正常血压之间的过渡期,以血压升高通过改善生活方式能恢复为显著特征,病理变化主要表现为血管内皮舒张功能障碍,是形成动脉粥样硬化等血管结构重塑的起始阶段,但EH血管重塑的可逆性特点或将为高血压的防治提供新的靶点。文章就EH血管重塑的内在机制进行综述,为高血压以及相关血管疾病的早期预防和治疗提供新的思路。

【关键词】 早期高血压;血管重塑;内皮损伤;病理机制;综述

【中图分类号】 R544.1;R363.2 【文献标识码】 A

Research progress of prevention and treatment of early hypertension based on vascular remodeling theory Liu Kexin*, Fan Xiaoxuan. * The First Clinical Medical College, Shaanxi University of Chinese Medicine, Shaanxi, Xianyang 712000, China

Funding program: High level Key Discipline Construction Project of Traditional Chinese Medicine by the State Administration of Traditional Chinese Medicine (National Medical Education Letter [2023] No. 85); Shaanxi Provincial Academician Expert Workstation Construction Project (2019 No. 49); Shaanxi Traditional Chinese Medicine Cerebral Disorders Clinical Medical Research Center (Shan Science & Society 2017 No. 176); Shaanxi Provincial Vascular Aging and Neurodegenerative Diseases Integrated TCM-Western Medicine Prevention and Treatment Innovative Team (2022-SLRH-LJ-015)

Corresponding author: Fan Xiaoxuan, E-mail: szfyfx@163.com

【Abstract】 Hypertensive disease needs long-term or even lifelong medication has become a reality that patients do not want to accept and have to accept. It is the common desire of scholars and patients to seek ways to delay the occurrence and development of hypertension. The pathologic process of hypertension is complex, and stable hypertension requiring long-term drug control is accompanied by significant remodeling of vascular structure, and the irreversibility of remodeling results is the key to long-term drug control. Early hypertension (EH) is a transitional period between stable hypertension and normal blood pressure, characterized by high blood pressure that can be recovered by improving life style. Pathological changes are mainly manifested as vascular endothelial dilation dysfunction, which is the initial stage of vascular remodeling such as atherosclerosis. However, the reversible characteristics of EH vascular remodeling may be a new target for the prevention and treatment of hypertension. This article reviews the internal mechanism of EH vascular remodeling, and provides new ideas for the early prevention and treatment of hypertension and related vascular diseases.

【Key words】 Early hypertension; Vascular remodeling; Endothelial injury; Pathological mechanism; Review

高血压是常见的慢性疾病之一,其病理过程会对全身多个靶器官产生持续性损害,进而增加心血管疾病的患病概率。因高血压具有起病隐匿、病程漫长的特点,容易导致人们忽视其发病的初始阶段,一旦确诊需要长期服药控制血压,因此促成了“高血压只可控不可治”这一观念的普遍形成^[1]。近年来有研究表明^[2],在发现血压升高后通过改善生活方式将血压调节

至正常范围,相当一部分人群并不会发展成为持续性高血压。因为在这个阶段,特别是在熬夜、各种情绪刺激等诱因下血管只出现了痉挛等变化,而并未出现粥样硬化等不可逆的病理变化,这个阶段通常被称为早期高血压(early hypertension, EH)阶段,即在血压升高后通过改善生活方式等方法能够降至<140/90 mmHg水平的阶段^[3],也是正常血压和确诊持续性高血压之

间存在的可逆性阶段。另有研究发现,随着人们对血压的知晓率升高,高血压和心脑血管病患者中存在 EH 的个体明显增加^[4-5],且中青年 EH 发病率的迅速增加已经成为心脑血管病患者患病率快速增加的重要因素^[6]。重视对 EH 人群的识别与治疗成为国内外学者关注的热点之一,也成为高血压及心脑血管病等重大并发症防治的可探索途径。

2024 年版中国高血压防治指南指出^[7],降压药物治疗的患者群体为血压超过 140/90 mmHg 目标水平的患者,而 EH 由于血压尚未达到诊断界值,没有明确的治疗指导,主要以调整生活方式和危险因素干预为主。即高血压的治疗通常要等到临床上达到持续性高血压阶段,病理上已经产生了显著的血管重塑后,才进行药物干预^[8]。然而,这种干预手段主要是对症状降压,对于高血压的发展过程并无根本性的逆转作用,因此其意义有限。EH 不仅是高血压的必经阶段,而且在这一阶段已经发生了由血压升高所致的亚临床靶器官损害,如血管重塑等^[9],因此存在诸多心血管危险因素。如果在 EH 阶段进行干预,延缓从血管痉挛到血管硬化的重塑过程,将有可能对脑出血、心肌梗死等严重靶器官的损害时间明显后移,从而减少一部分患者患病的几率。为总结 EH 血管重塑的病理过程,探讨在血管重塑理论指导下高血压早期防治的思路,综述如下。

1 EH 血管重塑的核心环节:内皮损伤

1.1 血管重塑与高血压的关系 高血压的主要特征是血管功能和形态异常,表现为血管内皮功能障碍和血管重塑导致的血管壁增厚和动脉僵硬度升高,而动脉僵硬又进一步加速了血压的恶化进程并最终形成高血压—血管损伤的恶性循环^[10]。高血压血管重塑是导致心血管疾病的主要原因^[11]。而血管内皮损伤是 EH 血管重塑的重要环节,是血管重塑的最早标志,也是心血管不良事件的预测因子^[12]。研究表明 EH 阶段血管重塑损害已经开始^[13],它在高血压的发展过程中与血压存在双向因果关系,即血管重塑会引起血压的不断升高,而血压的升高又会反过来加速血管重塑的进程。研究表明^[14-15],内皮依赖性血管舒张功能(brachial artery flowmediated, FMD)障碍是血管重塑的开始,它是一种早于血管结构改变的病理变化,在血管重塑过程中起核心作用。

1.2 FMD 障碍到血管重塑的病理变化 FMD 障碍不仅表现为血管收缩和舒张功能的紊乱,还包含内皮炎症反应增强、白细胞黏附增多、氧化应激、内皮增殖与迁移能力增强以及内皮屏障功能受损等^[16],是高血压、动脉粥样硬化等诸多心脑血管疾病的主要病理基础。血管内皮作为血液循环系统与血管壁之间的选择性屏障,可以产生各种血管内皮舒张因子如一氧化氮(NO)、前列环素(PGI₂)等,以及血管内皮收缩因子如内皮素(ET)、血管紧张素Ⅱ(AngⅡ)、活性氧(ROS)等,这些物质各自发挥作用,建立了微妙而复杂的平衡,维持了正常的血管张力,进而调节心脑血管功能,实现维持血管结构和功能适应性变化与修复。NO 是一种信号因子,涉及许多基本的生理功能,例如血压调节、血管舒张以及中枢神经系统和免疫系统活动的激活和增强^[17],其中介导平滑肌的舒张发挥了其心血管保护作用^[18],当血管内皮细胞受损时,体内 L-精氨酸的运输下降,其

是一氧化氮合酶(NOS)产生 NO 的作用底物,故而 NO 合成随之减少;内皮素-1(ET-1)作用于内皮素-B(ET-B)受体,介导 NO 的释放,抑制血管收缩和细胞增殖,内皮受损时内皮 ET-B 受体活化也会受阻,直接导致 ET-1 的收缩作用增强;在病理情况下,组织的 AngⅡ浓度升高,增加 ROS 包括超氧阴离子等的合成,进而缩短 NO 半衰期,使得 NO 进一步减少,还可通过促进 ET 前体的转录,促进 ET-1 的产生^[19],而细胞内 ET-1 又可以直接通过抑制内皮型一氧化氮合酶(eNOS)或间接通过产生超氧阴离子来减少内皮细胞 NO 的产生。

当体内 ET-1 与 NO 的平衡状态被打破时,内皮细胞原本的功能将受到影响,包括抑制血小板及白细胞的黏附与聚集,调控血管平滑肌细胞的生长,阻止其过度增生与迁移,以及影响细胞外基质的合成与分解。此外,内皮细胞还负责调节基因表达模式,而上述所有环节均为血管重塑过程中的必要事件。随着内皮功能的受损,血管通透性增加,血管失去其屏障功能,血液中脂质成分等将能够透过被破坏的血管内皮^[20],继而沉积于血管壁,同时血管内皮细胞可分泌黏附分子和细胞因子,使单核细胞和 T 淋巴细胞跨过内皮细胞,在主动脉壁上粥样硬化的初始病变处活化,这些均导致血管内皮进一步增厚,便形成了动脉粥样硬化。除脂质沉积外,某些蛋白质如 C 反应蛋白在组织的累积亦能触发炎症反应,伴随持续的炎症细胞浸润,进而升高氧化应激水平,加剧内皮损害。此外,在外界因素的激发下,血管 FMD 易于诱发血管痉挛,干扰局部血流的正常分布,导致组织缺血缺氧,又成为血管内皮损伤的新诱因,形成恶性循环。

2 EH 发生内皮损伤的危险因素

现代社会中青年群体工作、生活压力较大,存在作息不规律、吸烟饮酒、食用油炸食品等不良习惯,加之经常处于情绪紧张、焦虑等状态,这些因素极大程度地影响了血管的正常功能。研究发现^[21],除性别、种族、年龄及家族史等不可控的因素外,吸烟史、饮酒史、饮食偏嗜(包括高脂饮食、高盐饮食等)、血脂异常、睡眠不足、运动量不足、焦虑情绪等不良生活习惯也是中青年群体患高血压病的重要危险因素,其中吸烟、睡眠不足、精神应激、血脂异常对血管内皮造成损伤最为明显^[22-23]。

2.1 吸烟 进入血液循环的烟雾成分将与血液和血管内皮细胞接触,对内皮的形态和功能都产生了不良影响。研究表明^[24],香烟烟雾中的有害物质如尼古丁、丙烯醛等会诱导内皮依赖性舒张功能的损害,其机制涉及 eNOS 活性的降低导致 NO 的减少、降低四氢生物蝶呤(BH₄)含量、增加活性氧簇(ROS)产生、增加血浆细胞间黏附分子、增加血管内皮细胞凋亡、促进血管内皮细胞氧化应激等。同时,烟雾中的有害物质还会通过下调 NAD 依赖的蛋白去乙酰化酶(SIRT1)相关信号通路,引起血管细胞外基质改变^[25]。动物实验证明,长时间暴露于香烟烟雾的大鼠发生了胸主动脉内皮形态的改变,内皮产生的前列环素减少、血小板黏附增多等^[26]。电子烟也会对微血管产生损伤。有研究表明^[27],使用电子烟的人群存在早期的微血管损伤,尤其是对内皮依赖性舒张功能的损伤。事实证明^[28],不论是吸电子烟或是烟草,都会影响 NO 的生物利用度,从而启动内

皮损伤的过程,这可能是经常吸烟的年轻人引起血管重塑进而发生高血压的第一步。

2.2 睡眠不足 失眠、熬夜等睡眠不足的情况也与高血压风险增加有关^[29]。睡眠不足与 NO 介导的内皮依赖性血管舒张功能降低、内皮纤溶酶原活化物释放降低相关^[30],这可能与睡眠不足导致的氧化应激增加有关^[31]。较短的睡眠时间对 ET-1 的显著影响也是引起内皮损伤的原因之一,一项临床研究显示,每晚睡眠 < 7 h 将会导致 ET-1 明显增加,从而间接影响 NO 的水平^[32]。研究证明^[33],睡眠不足引起的交感神经过度兴奋与血管 FMD 障碍有关,并且 FMD 障碍又会反过来损害交感神经活动。睡眠不足会引起自主神经功能活动异常增强,交感神经系统输出增加、副交感(迷走)神经系统活性降低。正常情况下,副交感(迷走)神经释放乙酰胆碱,阻断炎性细胞因子的释放,包括白介素(IL-1、IL-2、IL-6)和肿瘤坏死因子 α (TNF- α),从而调节急性炎症反应。副交感神经活动降低,将会导致表达乙酰胆碱受体的免疫细胞释放更多的炎性细胞因子, TNF- α 进一步刺激活化的巨噬细胞释放更多的 ET-1,从而促进血管收缩和 FMD 障碍^[34]。

2.3 精神应激 急性精神应激(如焦虑、紧张等情绪)会通过神经反射直接引起血压的一过性升高。慢性精神应激诱导 FMD 障碍主要是通过以下机制实现:一是慢性精神应激增加交感神经系统活性,通过动脉壁释放去甲肾上腺素直接刺激 α -肾上腺素能受体,从而诱导内皮受损;二是刺激下丘脑释放促肾上腺皮质激素释放激素,继而刺激内皮细胞释放血管收缩剂 ET-1,导致内皮损伤;三是刺激皮质醇的释放,通过抑制 NO 合成和增加 ET-1 释放而损害内皮功能;四是促炎细胞因子水平升高,如白介素和肿瘤坏死因子 α ,直接损害内皮功能^[35]。相关研究证实^[36],在健康人群中,短暂的精神压力发作可导致内皮依赖性血管舒张功能的快速损害,且这种损害的持续时间可能超过精神压力本身。此外,动物实验也表明^[37],应激状态下的大鼠主动脉内皮细胞超微结构会发生明显的受损改变。

2.4 血脂异常 血脂异常是公众最为熟知的导致血管重塑的因素,亦开始于内皮细胞损伤引发的病理变化。血液中脂质的超载会对内皮产生显著影响,低密度脂蛋白(LDL)对内皮细胞具有损伤作用,尤其是氧化修饰低密度脂蛋白(ox-LDL),它可以诱导内皮细胞表达多种蛋白分子,使 NO 的生成减少从而降低内皮依赖性舒张反应,进而导致内皮细胞功能损伤、形态变化、增殖抑制、脂质过氧化物生成增加、单核细胞黏附增多等改变^[37]。脂质异常最常见于肥胖人群,这部分人群正是青年高血压患者的主要人群。研究表明,摄入高脂肪膳食的患者比健康膳食者血液中内皮损伤标志物水平显著增加,如促炎细胞因子(TNF- α 、IL-6)以及可溶细胞间黏附分子-1(ICAM-1)和血管细胞黏附分子-1(VCAM-1)的增加,同时还伴有内皮功能的可逆性下降^[38]。

3 EH 血管重塑的可逆性以及逆转靶点

3.1 血管重塑的可逆性 研究认为,虽然高血压患者的内皮依赖性舒张功能较正常人明显受损^[39],但在 EH 阶段,血管尚未见到明确的不可逆的重塑改变,而只是血管重塑早期的变化,如血管内皮舒张功能障碍^[36],即内皮功能损伤先于动脉壁

结构和形态的变化。随着各种有害因素的不断刺激,导致内皮功能受损,最终会导致血管结构形态发生改变。在这个过程中,内皮细胞暴露于慢性应激和炎性因子可促进内皮细胞上皮-间充质转化,这种转化作为一种内皮功能障碍,参与并影响血管重构的复杂病理生理过程,而这一过程被证明是可逆的^[40]。对于靶器官来说,在高血压的进程中肾血管是最先受到血管重塑影响的靶器官之一。有研究证实^[41],高血压肾损害早期经过及时治疗,肾功能是可以逆转的,这也证明了在这个阶段血管的病变仍是可控的。

3.2 逆转血管重塑的靶点 现有许多研究已经在分子层面揭示了逆转血管重塑的相关靶点。近年越来越多的研究关注到细胞间通讯对于血管重塑的影响^[42],内皮细胞和内皮下平滑肌细胞间信息交流的动态变化,是构成血管稳态失衡的核心环节。相关研究表明^[10],通过调控细胞外囊泡(EV)介导的内皮与平滑肌之间的 miRNA 信息传递过程,能够将初始血管平滑肌细胞表型逆转、减轻血管重塑、优化血管弹性,从而延缓高血压的进展。除了 EV,其他与血管重塑密切相关的分子及信号通路都可能成为逆转血管重塑的靶点。消退素 E1(RvE1)是一种具有抗炎和消炎作用的分子,可减轻血管内皮细胞损伤^[43]。一项实验研究发现^[44],RvE1 与受体 ChemR23 结合,可通过激活 AMPK α /Nrf2 信号通路降低高血压小鼠的血压并减轻血管重塑。提示 RvE1/ChemR23 有望成为高血压治疗的一个潜在靶点。Ang II 是由内皮产生并且可以影响内皮功能的关键物质之一,还有研究发现在 Ang II 诱导血管重塑的过程中,会引起去泛素酶 OTUD1 的上调,从而加重了血管重塑、胶原沉积和内皮细胞上皮-间充质转化,提出了 OTUD1 也是血管重塑相关疾病的潜在治疗靶点^[45]。在高血压、动脉粥样硬化和动脉瘤形成的动物实验中,ACEI 也被证明可以通过减少 Ang II 的形成,有效逆转血管重构^[46]。有研究发现,基质金属蛋白酶(MMP)在引起血管重塑的各种途径中发挥作用^[47],如 Ang II 可能通过血管紧张素 1 型受体和 NF- κ B 途径增加血管平滑肌细胞中 MMP-1 蛋白的表达,MMP-1 可能介导氧化低密度脂蛋白诱导的 PDGFR- β 和 ERK1/2 信号通路动脉粥样硬化、血管重塑途径的激活,这提示 MMP 可以作为高血压血管疾病的生物标志物和潜在的治疗靶点。此外,还有许多相关分子及信号通路,如 β -氨基异丁酸等^[48-55],在实验中已被证实对高血压大鼠的血管重塑有改善作用,但这些发现仍需临床进一步验证。

3.3 药物逆转血管重塑 包括对肾损伤的治疗在内,早期启动对 EH 的治疗,已经证实可以逆转和改善血管重塑,并且一定程度上避免靶器官损害。一些药物,可以一定程度上恢复内皮功能,使血管回归稳态平衡,避免进一步的靶器官损害。相关临床试验表明^[40],ACEI 类药物可以抑制血管紧张素 I (Ang I) 向 Ang II 的转化,还能通过增加缓激肽的浓度诱导内皮细胞层 eNOS 和诱导型一氧化氮合酶(iNOS)在细胞内激活,从而上调 NO 水平;ARB 类药物可降低 EH 患者 ET、Ang II 及 ICAM-1 水平,升高 NOS、NO 水平,改善 EH 患者 VEC 功能,降低血压^[41];还有一些其他药物通过不同途径发挥了内皮保护以及改善血管重塑作用,如治疗 2 型糖尿病的药物卡格列净可以通过

诱导血红素加氧酶-1 的表达和活性增加,从而抑制血管平滑肌细胞的增殖和迁移,改善血管内皮细胞功能,改善高血压诱导的血管重塑^[56]。还有临床证实^[45-46, 57],中药、针刺、电针等中医传统疗法在通过改善内皮功能调控早期临界性高血压患者血压水平方面疗效显著且安全性高。除药物之外,也有研究显示^[58],有氧运动也具有较好的改善血管重塑的作用,通过有氧运动,能有效地改善血管收缩、舒张功能障碍、改善异常细胞增殖、血管通透性增强、血小板活化、聚集和炎症反应等。

4 小 结

高血压是最常见的慢性疾病之一,EH 是正常血压与确诊持续性高血压之间的可逆性阶段。血管内皮损伤是 EH 血管重塑的早期标志,且这一损伤过程受到多种危险因素的影响,如血脂异常、吸烟、睡眠不足和精神应激等。尽管 EH 阶段尚未出现明显的血管结构重塑,但内皮功能的受损已足以预示后续病变的发生。重视 EH 人群的识别与治疗,早期干预内皮损伤,是延缓或抑制血管重塑进展、减少心脑血管病发病风险的有效途径。血管重塑与早期高血压相互影响,意义深远,但目前对其具体的发病机制仍未完全阐明。因此,加强对 EH 的关注和研究,探索更加有效的防治策略,对于高血压及其并发症的防治具有重要意义。

参考文献

- [1] Oparil S, Acelajado MC, Bakris GL, et al. Hypertension [J]. Nat Rev Dis Primers, 2018, 4: 18014. DOI:10.1038/nrdp.2018.14.
- [2] 马秋阳. 内脏脂肪指数与高血压前期的相关性研究[D]. 武汉: 湖北医药学院, 2023.
- [3] 陈红. “波动性高血压”或“早期高血压”的概念是否具有临床意义[J]. 中华高血压杂志, 2022, 30(8): 705-709. DOI:10.16439/j.issn.1673-7245.2022.08.003.
- [4] 《高血压病治未病干预指南》编写组, 北京中医药大学东直门医院. 高血压病治未病干预指南[J]. 北京中医药大学学报, 2023, 46(8): 1063-75. DOI:10.3969/j.issn.1006-2157.2023.08.003.
- [5] 刘靖, 卢新政, 陈鲁原, 等. 中国中青年高血压管理专家共识[J]. 中华高血压杂志, 2020, 28(4): 316-324. DOI:10.16439/j.cnki.1673-7245.2020.04.006.
- [6] 张杰, 程琳. 中青年高血压病现状及研究进展[J]. 慢性病学杂志, 2020, 21(11): 1652-1655, 1659. DOI:10.16440/j.cnki.1674-8166.2020.11.011.
- [7] 中国高血压防治指南修订委员会, 高血压联盟, 中国医疗保健国际交流促进会高血压病学分会, 等. 中国高血压防治指南(2024 年修订版) [J]. 中华高血压杂志(中英文), 2024, 32(7): 603-700. DOI:10.16439/j.issn.1673-7245.2024.07.002.
- [8] Belcaro G, Cox DM, Cesarone MR, et al. Soft management of borderline hypertension: blood pressure, endothelial function, oxidative stress. The GSACE-YOMFO registry (Grape Seeds, 2-ACEs, Yoga-Meditation, Fish oil) [J]. Panminerva Med, 2022, 64(3): 396-398. DOI:10.23736/s0031-0808.22.04729-2.
- [9] 王兰, 牟建军, 杨睿海, 等. 高血压前期青年血管内皮功能障碍及其影响因素[J]. 西安交通大学学报: 医学版, 2017, 38(4): 574-578, 625. DOI:10.7652/jdyxb201704021.
- [10] 王辰. 内皮细胞来源胞外囊泡参与高血压血管僵硬度的作用及机制研究[D]. 西安: 中国人民解放军空军军医大学, 2023.
- [11] 沈灿, 张龙标, 彭晓清, 等. 线粒体质量控制与高血压血管重塑[J]. 安徽医科大学学报, 2023, 58(9): 1607-1611. DOI:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2023.09.029.
- [12] Thijssen DHJ, Bruno RM, van Mil A, et al. Expert consensus and evidence-based recommendations for the assessment of flow-mediated dilation in humans [J]. Eur Heart J, 2019, 40(30): 2534-2547. DOI:10.1093/eurheartj/ehz350.
- [13] Celik T, Yuksel UC, Fici F, et al. Vascular inflammation and aortic stiffness relate to early left ventricular diastolic dysfunction in prehypertension [J]. Blood Press, 2013, 22(2): 94-100. DOI:10.3109/08037051.2012.716580.
- [14] Humphrey JD. Mechanisms of Vascular Remodeling in Hypertension [J]. Am J Hypertens, 2021, 34(5): 432-441. DOI:10.1093/ajh/hpaa195.
- [15] Diaz Del Campo LS, Rodrigues-Díez R, Salas M, et al. Specialized pro-resolving lipid mediators: New therapeutic approaches for vascular remodeling [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(7): 3592. DOI:10.3390/ijms23073592.
- [16] 武兴东, 岳红梅, 朱浩斌, 等. miRNA 在阻塞性睡眠呼吸暂停相关血管内皮功能障碍中的研究进展[J]. 临床肺科杂志, 2024, 29(3): 428-433.
- [17] 王国镇, 荣春红, 郑静, 等. 血清超氧化物歧化酶、一氧化氮、内皮素 1 在妊娠高血压综合征中的临床应用价值 [J]. 中国医药导报, 2024, 21(18): 88-91. DOI:10.20047/j.issn1673-7210.2024.18.22.
- [18] 郑梦迪, 王治. ACE2-Ang(1-7)-MasR 轴对心血管系统保护作用的研究进展 [J]. 中国心血管病研究, 2024, 22(6): 517-521. DOI:10.3969/j.issn.1672-5301.2024.06.003.
- [19] Nadar S, Blann AD, Lip GY. Endothelial dysfunction: methods of assessment and application to hypertension [J]. Curr Pharm Des, 2004, 10(29): 3591-3605. DOI:10.2174/1381612043382765.
- [20] 郑鹏飞. SYTL3 和 SLC22A3 多态性与血脂和缺血性心脑血管病的关系及其炎症分子标志物的筛选 [D]. 南宁: 广西医科大学, 2021.
- [21] 刘潇琳. 中青年高血压的临床特点及危险因素分析 [J]. 现代诊断与治疗, 2023, 34(23): 3590-3592. DOI:10.3969/j.issn.1001-8174.xdzdyz202323043.
- [22] Virdis A, Giannarelli C, Neves MF, et al. Cigarette smoking and hypertension [J]. Curr Pharm Des, 2010, 16(23): 2518-2525. DOI:10.2174/138161210792062920.
- [23] Ataie Ataabadi E, Golshiri K, Jüttner A, et al. Nitric Oxide-cGMP signaling in hypertension: Current and future options for pharmacotherapy [J]. Hypertension, 2020, 76(4): 1055-1068. DOI:10.1161/hypertensionaha.120.15856.
- [24] Bathgate CJ, Fernandez-Mendoza J. Insomnia, Short Sleep Duration, and High Blood Pressure: Recent Evidence and Future Directions for the Prevention and Management of Hypertension [J]. Curr Hypertens Rep, 2018, 20(6): 52. DOI:10.1007/s11906-018-0850-6.
- [25] Whitehead AK, Erwin AP, Yue X. Nicotine and vascular dysfunction [J]. Acta Physiol (Oxf), 2021, 231(4): e13631. DOI:10.1111/apha.13631.
- [26] Michael Pittilo R. Cigarette smoking, endothelial injury and cardiovascular disease [J]. Int J Exp Pathol, 2000, 81(4): 219-230. DOI:10.1046/j.1365-2613.2000.00162.x.
- [27] Matheson C, Simovic T, Heefner A, et al. Evidence of premature vascular dysfunction in young adults who regularly use e-cigarettes

- and the impact of usage length [J]. *Angiogenesis*, 2024, 27 (2): 229-243. DOI:10.1007/s10456-023-09903-7.
- [28] 赵明涵. 电子烟与传统香烟对血管内皮细胞和巨噬细胞的生物安全性比较分析[D]. 济南:齐鲁工业大学,2023.
- [29] Sheng Y, Zhu L. The crosstalk between autonomic nervous system and blood vessels [J]. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol*, 2018, 10(1): 17-28.
- [30] Stockelman KA, Bain AR, Goulding A, et al. Negative Influence of Insufficient Sleep on Endothelial Vasodilator and Fibrinolytic Function in Hypertensive Adults [J]. *Hypertension*, 2021, 78 (6): 1829-1840. DOI:10.1161/hypertensionaha.121.17781.
- [31] Münzel T, Hahad O, Daiber A. Sleepless in seattle: Sleep deprivation and fragmentation impair endothelial function and fibrinolysis in hypertension[J]. *Hypertension*, 2021, 78 (6): 1841-1843. DOI:10.1161/hypertensionaha.121.18196.
- [32] Bain AR, Weil BR, Diehl KJ, et al. Insufficient sleep is associated with impaired nitric oxide-mediated endothelium-dependent vasodilation [J]. *Atherosclerosis*, 2017, 265:41-46. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2017.08.001.
- [33] Bkaily G, Jacques D. Morphological and functional remodeling of vascular endothelium in cardiovascular diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(3):1998. DOI:10.3390/ijms24031998.
- [34] 左玉琴. 睡眠质量与冠脉病变程度的相关性研究[D]. 成都:成都医学院,2023.
- [35] 邓林华, 温玉, 张运娇, 等. 血管内皮功能障碍与高血压关系的研究进展 [J]. *中华高血压杂志*, 2021, 29 (10): 935-940. DOI: 10.16439/j.issn.1673-7245.2021.10.008.
- [36] Henein MY, Vancheri S, Longo G, et al. The impact of mental stress on cardiovascular health-Part II [J]. *J Clin Med*, 2022, 11 (15): 4405. DOI:10.3390/jcm11154405.
- [37] 宋婷婷, 姜婷婷, 金元媛, 等. 脂肪因子在高血压中的研究进展 [J]. *中华高血压杂志(中英文)*, 2024. DOI: 10.3969/j.issn.1001-8174.xdzylz202323043.
- [38] de Souza M, Maranhao PA, Panazzolo DG, et al. Effects of a high-fat meal on inflammatory and endothelial injury biomarkers in accordance with adiposity status; A cross-sectional study [J]. *Nutr J*, 2022, 21 (1): 65. DOI:10.1186/s12937-022-00819-4.
- [39] 吕翰林. 转录因子 Sp1/Sp3 在 ACEI 调节血压和血管新生中的作用及机制研究[D]. 济南:山东大学,2023.
- [40] Hao YM, Yuan HQ, Ren Z, et al. Endothelial to mesenchymal transition in atherosclerotic vascular remodeling [J]. *Clin Chim Acta*, 2019, 490: 34-38. DOI:10.1016/j.cca.2018.12.018.
- [41] He DH, Lin JX, Zhang LM, et al. Early treatment with losartan effectively ameliorates hypertension and improves vascular remodeling and function in a prehypertensive rat model [J]. *Life Sci*, 2017, 173: 20-27. DOI:10.1016/j.lfs.2017.01.013.
- [42] Su SA, Xie Y, Fu Z, et al. Emerging role of exosome-mediated intercellular communication in vascular remodeling [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(15): 25700-25712. DOI:10.18632/oncotarget.14878.
- [43] 谢晓秋, 蔡缘缘, 谢和兵, 等. 消褪素 E1 调控高尔基体应激抑制低氧内皮细胞损伤的作用机制[J]. *药物评价研究*, 2024, 47 (8): 1776-1786.
- [44] Zhang J, Yin Z, Xu Y, et al. Resolvin E1/ChemR23 protects against hypertension and vascular remodeling in angiotensin II-induced hypertensive mice [J]. *Hypertension*, 2023, 80 (12): 2650-2664. DOI:10.1161/hypertensionaha.123.21348.
- [45] Huang Z, Shen S, Wang M, et al. Mouse endothelial OTUD1 promotes angiotensin II-induced vascular remodeling by deubiquitinating SMAD3 [J]. *EMBO Rep*, 2023, 24(3): e56135. DOI:10.15252/embr.202256135.
- [46] Heeneman S, Sluimer JC, Daemen MJ. Angiotensin-converting enzyme and vascular remodeling [J]. *Circ Res*, 2007, 101 (5): 441-454. DOI:10.1161/circresaha.107.148338.
- [47] Wang X, Khalil RA. Matrix metalloproteinases, vascular remodeling, and vascular disease[J]. *Adv Pharmacol*, 2018, 81: 241-330. DOI: 10.1016/bs.apha.2017.08.002.
- [48] Zhang X, Zhao Z, Xu C, et al. Allisartan ameliorates vascular remodeling through regulation of voltage-gated potassium channels in hypertensive rats [J]. *BMC Pharmacol Toxicol*, 2021, 22(1): 33. DOI:10.1186/s40360-021-00498-7.
- [49] Zhang X, Xu P, Lin B, et al. Chimonanthus salicifolius attenuated vascular remodeling by alleviating endoplasmic reticulum stress in spontaneously hypertensive rats [J]. *Food Funct*, 2022, 13 (11): 6293-6305. DOI:10.1039/d1fo04381a.
- [50] Yin B, Wang YB, Li X, et al. β -aminoisobutyric acid ameliorates hypertensive vascular remodeling via activating the AMPK/SIRT1 pathway in VSMCs [J]. *Bioengineered*, 2022, 13 (6): 14382-14401. DOI:10.1080/21655979.2022.2085583.
- [51] Ye C, Tong Y, Wu N, et al. Inhibition of miR-135a-5p attenuates vascular smooth muscle cell proliferation and vascular remodeling in hypertensive rats [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2021, 42(11): 1798-1807. DOI:10.1038/s41401-020-00608-x.
- [52] Thandapilly SJ, Louis X, Kalt W, et al. Effects of blueberry polyphenolic extract on vascular remodeling in spontaneously hypertensive rats [J]. *J Food Biochem*, 2022, 46(9): e14227. DOI:10.1111/jfbc.14227.
- [53] Niloy SI, Shen Y, Guo L, et al. Loss of IP3R-BK(Ca) coupling is involved in vascular remodeling in spontaneously hypertensive rats [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24 (13): 10903. DOI: 10.3390/ijms241310903.
- [54] Li Y, Anand-Srivastava MB. Downregulation of natriuretic peptide receptor-C in vascular smooth muscle cells from spontaneously hypertensive rats contributes to vascular remodeling [J]. *Peptides*, 2022, 158: 170894. DOI:10.1016/j.peptides.2022.170894.
- [55] Gan L, Liu D, Liu J, et al. CD38 deficiency alleviates Ang II-induced vascular remodeling by inhibiting small extracellular vesicle-mediated vascular smooth muscle cell senescence in mice [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6 (1): 223. DOI: 10.1038/s41392-021-00625-0.
- [56] 杨忠海. 卡格列净通过 PPAR γ -RAAS 改善高血压血管重构的机制研究[D]. 淮南:安徽理工大学,2024.
- [57] 王天琳, 段锦龙, 姚魁武. 我国临界性高血压研究热点和发展趋势的 CiteSpace 可视化分析[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2023, 21(17): 3102-3108.
- [58] 黄妍, 安祥博, 王峰. 运动改善血管重塑在心血管疾病中的研究进展[J]. *中国分子心脏病学杂志*, 2022, 22(2): 4589-4595. DOI: 10.16563/j.cnki.1671-6272.2022.04.013.

(收稿日期:2024-08-19)