

网络出版时间: 2015 - 12 - 30 14: 38 网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/34.1065.R.20151230.1438.072.html>

◇ 综 述 ◇

趋化因子在高血压发病机制中的研究进展

杨青松 综述 王爱玲 审校

摘要 研究表明高血压是一种慢性炎症反应性疾病。其中, 内皮细胞功能不全及血管壁的炎症反应在高血压病因中起着重要作用。趋化因子是白细胞及某些组织细胞合成并分泌到外周血液的一类低分子量蛋白, 包括单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1/CCL2)、干扰素诱导蛋白-10 (IP-10/CXCL10)、白介素-8 (IL-8/CXCL8)、RANTES (CCL5) 及 Fractalkine (CX3CL1)。具体表达于白细胞表面相应的受体分别为 CCR2、CXCR3、CXCR2、CCR5、CX3CR1。趋化因子在体内外均有强大的诱导白细胞聚集、黏附及游走的功能, 与血管壁的炎症反应密切相关, 故趋化因子与其相应受体在高血压发病机制中扮演着重要角色。应用影响趋化因子及其受体的

药物, 抑制血管壁的炎症反应过程, 可以有效控制血压, 可能成为临床上药物治疗高血压的新靶点。

关键词 趋化因子; 炎症反应; 高血压; 发病机制

中图分类号 R 392.114; R 364.5; R 544.1

文献标志码 A **文章编号** 1000 - 1492(2016)01 - 0146 - 05

原发性高血压 (essential hypertension, EH) 是常见的心血管疾病之一, 目前关于 EH 的发病机制尚未完全明确, 除遗传因素、饮食因素、精神因素及神经-内分泌机制外, 许多研究^[1]表明 EH 是一种慢性炎症反应性疾病, 炎症因子在 EH 的发生、发展及转归中扮演着极其重要的角色。在炎症细胞因子中, 一类具有诱导白细胞聚集、黏附、游走功能的低分子量蛋白的细胞因子超家族称为趋化因子, 根据其结构域中的保守半胱氨酸的数目和位置将其分为 CXC(α)、CC(β)、C(γ)、CX3C(δ) 4 个亚家族。参

2015 - 09 - 30 接收

基金项目: 安徽省自然科学基金(编号: 11040606M155)

作者单位: 安徽医科大学第一附属医院心血管内科, 合肥 230022

作者简介: 杨青松, 男, 硕士研究生;

王爱玲, 女, 主任医师, 教授, 博士生导师, E-mail: wal@ah.edu.cn

tooth movement [J]. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 2011, 139 (1): e59 - 71.

[6] 吴映燕, 蒋勇, 陈琳. 微种植体支抗滑动法关闭间隙的三维有限元建模及实验验证 [J]. *安徽医科大学学报*, 2014, 49 (6): 853 - 6.

[7] 陈莉, 张丁, 傅民魁. 摇椅型唇弓作用下牙弓三维变化趋势的研究 [J]. *中华口腔正畸学杂志*, 2002, 9(1): 24 - 7.

[8] Chiqueto K, Martins D R, Janson G. Effects of accentuated and reversed curve of Spee on apical root resorption [J]. *Am J Orthod*

Dentofacial Orthop 2008, 133(2): 261 - 8.

[9] Harry M R, Sims M R. Root resorption in bicuspid intrusion: a scanning electron microscope study [J]. *Angle Orthod*, 1982, 52 (3): 235 - 58.

[10] Schwarz A M. Tissue changes incidental to tooth movement [J]. *Int J Orthod*, 1932, 18(5): 331 - 52.

[11] 傅民魁. 口腔正畸学 (第4版) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 93.

A three-dimensional finite element study of effect on stress of tooth root and periodontal tissue with the change of the rocking chair archwire diameter

Chao Xiuling, Song Yuning, Li Yuru, et al

(Dept of Stomatology, The Forth Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450000)

Abstract Constructing finite element model of mandible teeth, periodontal tissue and rocking chair round archwire with curve of 10°, depth of 2 mm, diameter of 0.014, 0.016, 0.018, 0.020 in. Force on roots of incisors was bigger than on others. All force was increased generally with the increasing diameter of arch wires. Incisors was intruded, canine, premolar and the first molar were extruded. When using rocking chair with curve of 10°, depth of 2 mm, the diameter should not be more than 0.018 in.

Key words the rocking chair archwire; the finite element; mechanical analysis

与 EH 发病机制的趋化因子包括: 单核细胞趋化蛋白-1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1/CCL2)、干扰素诱导蛋白-10(interferon-inducible protein, IP-10/CXCL10)、白介素-8(interleukin-8, IL-8/CXCL8)、RANTES(CCL5)及 Fractalkine(CX3CL1)。现就近年来上述各种趋化因子在高血压发病机制中的研究进展作一简要综述。

1 各种趋化因子在高血压发病机制中的作用

1.1 MCP-1 在高血压发病机制中的作用

MCP-1 是 CC 趋化因子亚家族中的 CCL2, 在体内和体外均有强大的诱导单核-巨噬细胞聚集、附壁、游走功能, 是炎症的始动因子及标志^[2]。表达 MCP-1 的基因上游启动子上有核转录因子- κ B(NF- κ B) 结合位点, 可与 NF- κ B 结合, 启动 MCP-1 基因的转录。NF- κ B 可被多种炎症因子(如 TNF- α 、IL、LPS、OX-LDL、ROS) 所激活, 激活后不但能够调控 MCP-1 基因的表达, 而且还能促进内皮细胞、血管平滑肌细胞表面黏附分子的表达, 如 E-选择素(E-selectin)、细胞间黏附分子(ICAM-1)、血管细胞黏附分子-1(VCAM-1)^[3]。MCP-1 在正常血管壁不表达, 当血流剪切力和血管壁压力增高及外周血液激素(血管紧张素 II、内皮素-1) 水平升高时, 可以直接诱导血管壁 MCP-1 的表达^[4]。Capers et al^[5] 大鼠静脉注射 Ang II 诱导高血压后, 发现其主动脉壁 MCP-1 表达增加, 予以胍苯哒嗪治疗后血压降至正常, 但主动脉仍有 MCP-1 的表达, 而氯沙坦可完全消除 MCP-1 的表达, 认为高血压时 MCP-1 的表达增加除了血流动力学因素外, 还与血管紧张素 II(Ang II) 的直接作用有关, 且随 Ang II 浓度的升高, MCP-1 产生明显增多。MCP-1 通过与其受体 CCR2 结合并激动受体, 引诱单核细胞、T 淋巴细胞迁移至炎症部位。Ishibashi et al^[6] 发现, 高血压动物循环中单核细胞 CCR2 的表达和功能通过血管紧张素受体 1(AT1) 调节机制而提高, CCR2 是 Ang II 诱导的大鼠高血压中单核细胞介导的炎症和重构的关键。Bush et al^[7] 通过大鼠皮下注射 Ang II [0.75 mg/(kg·d)] 7 d 来诱导高血压, 结果显示与野生种大鼠相比, 在 CCR2 缺陷的大鼠的动脉壁无单核细胞浸润, 血管肥厚也降低了约 65%, 提示 CCR2 在对于 Ang II 诱导的高血压模型中单核巨噬细胞的浸润和继发血管的肥厚过程中起重要作用。此外, 在高血压动物模型中应用 CCR2 受体阻滞剂, 能够发挥良好的降压和抗炎作用, 如 Chan et al^[8] 通过对盐皮质激素诱

导产生的盐敏感性高血压小鼠模型, 应用高选择性的 CCR2 受体拮抗剂(INCB 3344) 不但可以使小鼠的血压降低, 而且还可以阻止巨噬细胞聚集于血管壁, 减轻血管壁炎症反应。因此, 应用 CCR2 受体拮抗剂降低人血压可能是有效的。

Ang II 能够引起血管壁 MCP-1 表达增加, 同时还可使 CCR2 表达和功能通过 AT1 调节机制而提高, 在高血压发病机制中具有重要作用。现已证实, 血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)、血管紧张素受体阻滞剂(ARB) 通过阻断肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS), 除发挥良好的降压作用外, 还具有多效性调节功能, 如改善心脏及血管的重塑, 降低肾小球滤过率, 延缓肾功能恶化等作用。应用 ARB(缬沙坦) 不但可以降低 MCP-1 水平, 而且还可以抑制 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 等表达及单核巨噬细胞浸润血管壁^[9]。Dai et al^[10] 在自发性高血压大鼠(spontaneously hypertensive rats, SHR) 动物模型中, 用替米沙坦、氯沙坦可以抑制 MCP-1 的表达及下调主动脉壁和单核细胞 CCR2 受体的表达, 并降低血清中 MCP-1 水平。Koh et al^[11] 在高血压合并高脂血症患者, 与单独应用 RAAS 抑制剂或他汀类药物相比, 合用 RAAS 抑制剂、他汀类药物, 更能够明显降低血清 MCP-1 水平, 表明 RAAS 抑制剂、他汀类药物在降低 MCP-1 水平方面起协同作用。Mehta et al^[12] 研究发现, 他汀类药物除了能够降低血脂外, 还具有多效性抗炎作用, 如他汀类能够抑制人冠状动脉内皮细胞氧化低密度脂蛋白受体(LOX-1) 上调, 并增加一氧化氮合酶(eNOS) 表达。Kinlay et al^[13] 研究表明, 他汀类还能够减少促炎因子(如 IL-1、IL-6、TNF- α 、ICAM-1、CRP) 产生。这可能是他汀类能够与 RAAS 抑制剂起协同作用降低 MCP-1 的机制之一。Mariketou et al^[14] 比较了替米沙坦(一种 ARB, 同时也能部分激活 PPAR- γ) 和氨氯地平(钙离子拮抗剂) 对高血压患者外周血单核细胞 MCP-1 基因表达影响, 经过 3 个月治疗后, 两组患者虽有相同的降压作用, 但替米沙坦组较氨氯地平组外周血单核细胞的 MCP-1 基因表达明显降低。

除了上述 CCR2 受体拮抗剂、RAAS 抑制剂降低血压和抗炎作用外, Mukai et al^[15] 通过予以 SHR 每日饮食中补充 1% 红豆, 其可为 SHR 提供足量的多酚(具有抗氧化作用), 一段时间后发现, SHR 血压降低, MCP-1 和 CCR2 表达减少, 这可能表明在高血压患者推荐饮食中含有充足的抗氧化内容是合适的。

1.2 干扰素诱导蛋白-10(IP-10)、白介素-8(IL-8)在高血压发病机制中的作用 IP-10属于CXC趋化因子亚家族中的CXCL10,能够被干扰素- γ (IFN- γ)诱导产生,与辅助性Th1细胞介导的免疫反应有关。Antonelli et al^[16]研究表明,原发性高血压患者血循环中CXCL10和CCL2平均水平较对照组明显升高,并且高血压患者中,双期高血压患者的趋化因子水平较单纯收缩期高血压患者高。Tsai et al^[17]应用血管紧张素转化酶抑制剂(培哚普利、咪达普利)可以降低外周血辅助性Th1细胞、人单核细胞表达水平。

IL-8属于CXC趋化因子亚家族中的CXCL8,其作用受体有两种类型CXCR1、CXCR2,表达于内皮细胞表面。现已在高血压动物模型中证明,IL-8/CXCL8参与高血压的发病机制。Kim et al^[18-19]通过对比SHRs与对照组大鼠血管平滑肌细胞表达IL-8/CXCL8差异,结果显示SHRs能够表达高水平的CXCL8,同时再给予SHRs氯沙坦,发现IL-8/CXCL8表达减少。通过静脉予以SHRs Reparixin(CXCR1、CXCR2受体阻滞剂),发现SHRs血压降低,并伴有CXCL8、CCL2、内皮素1(ET-1)、AT1受体、脂氧合酶(LO)表达减少,并且在这些SHRs还发现外周循环中一氧化氮(NO)浓度升高。Gerszten et al^[20]研究发现,IL-8/CXCL8能够引起单核细胞黏附至血管内皮细胞,并浸润血管壁。Ito et al^[21]发现,血管紧张素II(Ang II)能够诱导人血管平滑肌细胞IL-8/CXCL8产生增多,应用他汀类(如氟伐他汀)药物能够降低Ang II诱发的IL-8/CXCL8,降低血管壁炎症反应,表明他汀类药物除能降低血胆固醇外,还能够影响高血压发病过程中趋化因子的表达。通过以上研究表明,RAAS抑制剂及他汀类药物都能够影响趋化因子IL-8/CXCL8的表达,降低血管壁炎症反应,两者联合应用在治疗高血压方面可能起协同作用。

1.3 RANTES、Fractalkine在高血压发病机制中的作用 调节活化正常T细胞表达和分泌的趋化因子(regulated upon activation normal T cell expressed and secreted,RANTES)属于CC趋化因子亚家族中的CCL5。RANTES能够趋化单核细胞、T淋巴细胞定向移动,参与机体多方面免疫反应。正常情况下,RANTES(CCL5)对于维持机体正常免疫应答发挥重要作用。Makino et al^[22]通过敲除小鼠表达RANTES的基因,一段时间后,与对照组小鼠相比,缺乏RANTES基因的小鼠体内T淋巴细胞数量减少,并对外界免疫应答能力减弱,表明RANTES

对于维持正常小鼠T淋巴细胞功能是必须的。但在一些病理情况下(如高血压、冠状动脉病、原发性肺动脉高压等),RANTES(CCL5)表达增加,趋化单核细胞迁移至炎症部位,发挥促炎作用。Kashiwagi et al^[23]研究表明,RANTES(CCL5)不但可以趋化单核细胞至炎症部位,而且还会对一氧化氮合酶(NOS)产生长期慢性抑制作用,这在高血压发病机制中具有重要意义。Kobusiak-Prokopowicz et al^[24]研究发现,血清中RANTES(CCL5)水平与收缩期血压有明显的正相关性。

Fractalkine属于CX3C趋化因子亚家族中的第一位趋化因子CX3CL1,其为一种特殊的趋化因子,具有膜结合型和游离型两种形式。各自发挥使外周血白细胞游走和黏附的作用,这一过程并不依赖于整合素。游离型Fractalkine对单核细胞、T细胞具有较强的趋化能力,而膜结合型Fractalkine则能促进单核细胞、T细胞的黏附,因此似兼有趋化因子和细胞间黏附分子两种作用^[25]。体外实验还表明,Fractalkine有抑制人单核细胞凋亡的作用。Goda et al^[26]研究发现,Fractalkine通过加强内皮细胞和单核细胞的黏附,参与了血管损伤,促进动脉粥样硬化、高血压的发展。White et al^[27]已在动物模型中证明,Fractalkine(CX3CL1)参与高血压、动脉粥样硬化形成的发病机制。Shimizu et al^[28]研究还表明,Fractalkine参与高血压病程中肾脏纤维化过程。

2 高血压与内皮细胞功能不全的关系

如前所述,高血压是一种慢性炎症反应性疾病,炎症细胞因子在高血压的发病过程中能够引起内皮细胞功能不全,内皮功能不全反过来又能降低内皮依赖性血管舒张反应,促进炎症反应,进一步加剧血压升高,形成恶性循环。内皮细胞功能不全是一系列内皮细胞活动朝向舒张功能减低,促进炎症反应,促血栓形成为特征,与多种心血管疾病(如高血压、冠状动脉疾病、慢性心功能不全、外周动脉疾病)有密切的关系。Panza et al^[29]于1990年,首先描述了高血压患者存在内皮细胞功能不全。随后许多研究^[30-32]证实,高血压患者都存在不同程度的血管舒张功能减低,并且内皮细胞功能不全在高血压前期就已经存在。Ang II是高血压发病过程中重要的体液因子,通过激活NAD(P)H氧化酶,增加活性氧(ROS)产生,介导血管内皮细胞损伤及血管壁炎症反应^[33-34]。在高血压患者应用RAAS抑制剂如ACEI、ARB,能够促进内皮细胞功能恢复,而应用 β -

受体阻滞剂虽有相似的降压作用,但对内皮依赖性的血管舒张反应无作用^[31,34]。Dogra et al^[35] 研究还表明,应用他汀类药物也能够改善内皮细胞功能不全。

内皮细胞受损会致内皮细胞舒张血管物质(主要是 NO、PGI₂) 产生减少和缩血管物质(主要是 ET-1) 产生增多,导致内皮依赖性血管舒张功能降低,血压升高。NO 不但是体内最重要的舒张血管物质之一,而且还具有抑制趋化因子 MCP-1 表达,减轻血管壁炎症反应^[36],故内皮细胞功能不全时,NO 产生减少及生物利用度降低,不但引起血管舒张反应降低,而且还能促进血管壁炎症反应。血管壁炎症反应又能下调 eNOS 活性,如 CRP、TNF 都能通过抑制 eNOS 的 mRNA 表达,使 NO 产生减少,抑制 TNF 能够促进内皮依赖性血管舒张反应恢复^[37-39]。eNOS 活性下降,又能促进白细胞黏附分子、趋化因子(MCP-1) 表达^[36]。非对称性二甲基精氨酸(ADMA) 是内源性内皮细胞一氧化氮合酶(eNOS) 抑制剂,在内皮细胞功能不全时产生增多,其外周血 ADMA 水平与内皮依赖性血管舒张呈负相关^[40],Achan et al^[41] 通过静脉内给予低剂量 ADMA,结果发现心率减慢,心输出量降低,平均动脉压升高。Böger et al^[42] 研究发现,ADMA 还具有诱发血管壁过度氧化及血管内皮细胞表达 MCP-1 作用。二甲基精氨酸-二甲胺水解酶(DDAH) 是 ADMA 的代谢酶,Dayoub et al^[43] 研究发现,DDAH 不但可以降低外周血 ADMA 水平,还能增加 eNOS 活性,降低血压。

以上研究表明,正常内皮细胞功能是维持血管舒张功能所必须的,一旦内皮细胞功能受损,内皮细胞正常生理功能就会受损,导致血管舒张功能降低、促炎、促血栓形成,在高血压及动脉粥样硬化形成中发挥重要作用,同时高血压又能促进内皮细胞进一步受损,故内皮细胞功能不全与高血压之间存在密切的联系,在此过程中往往伴有趋化因子的过表达。而应用 RAAS 抑制剂,他汀类药物能够改善内皮细胞功能不全。

参考文献

- [1] Stefanadi E, Tousoulis D, Androulakis E S, et al. Inflammatory markers in essential hypertension: potential clinical implications [J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2010, 8(4): 509-46.
- [2] de Lemos J A, Morrow D A, Sabatine M S, et al. Association between plasma levels of monocyte chemoattractant protein-1 and long-term clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes [J]. *Circulation*, 2003, 107(5): 690-5.
- [3] Yu X J, Zhang D M, Jia L L, et al. Inhibition of NF- κ B activity in the hypothalamic paraventricular nucleus attenuates hypertension and cardiac hypertrophy by modulating cytokines and attenuating oxidative stress [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2015, 284(3): 315-22.
- [4] Wung B S, Cheng J J, Hsieh H J, et al. Cyclic strain-induced monocyte chemoattractant protein-1 gene expression in endothelial cells involves reactive oxygen species activation of activator protein-1 [J]. *Circ Res*, 1997, 81(1): 1-7.
- [5] Capers C Q, Alexander R W, Lou P, et al. Monocyte chemoattractant protein-1 expression in aortic tissues of hypertensive rats [J]. *Hypertension*, 1997, 30(6): 1397-402.
- [6] Ishibashi M, Hiasa K, Zhao Q, et al. Critical role of monocyte chemoattractant protein-1 receptor CCR2 on monocytes in hypertension-induced vascular inflammation and remodeling [J]. *Circ Res*, 2004, 94(9): 1203-10.
- [7] Bush E, Maeda N, Kuziel W A, et al. CC chemokine receptor-2 is required for macrophage infiltration and vascular hypertrophy in angiotensin II-induced hypertension [J]. *Hypertension*, 2000, 36(3): 360-3.
- [8] Chan C T, Moore J P, Budzyn K, et al. Reversal of vascular macrophage accumulation and hypertension by a CCR2 antagonist in deoxycorticosterone/salt-treated mice [J]. *Hypertension*, 2012, 60(5): 1207-12.
- [9] Wu L, Iwai M, Nakagami H, et al. Roles of angiotensin II type 2 receptor stimulation associated with selective angiotensin II type 1 receptor blockade with valsartan in the improvement of inflammation-induced vascular injury [J]. *Circulation*, 2001, 104(22): 2716-21.
- [10] Dai Q, Xu M, Yao M, et al. Angiotensin AT1 receptor antagonists exert anti-inflammatory effects in spontaneously hypertensive rats [J]. *Br J Pharmacol*, 2007, 152(7): 1042-8.
- [11] Koh K K, Quon M J, Han S H, et al. Additive beneficial effects of losartan combined with simvastatin in the treatment of hypercholesterolemic, hypertensive patients [J]. *Circulation*, 2004, 110(24): 3687-92.
- [12] Mehta J L, Li D Y, Chen H J, et al. Inhibition of LOX-1 by statins may relate to upregulation of eNOS [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2001, 289(4): 857-61.
- [13] Kinlay S, Schwartz G G, Olsson A G, et al. High-dose atorvastatin enhances the decline in inflammatory markers in patients with acute coronary syndromes in the MIRACL study [J]. *Circulation*, 2003, 108(13): 1560-6.
- [14] Marketou M E, Kontaraki J E, Tsakountakis N A, et al. Differential effect of telmisartan and amlodipine on monocyte chemoattractant protein-1 and peroxisome proliferator-activated receptor-gamma gene expression in peripheral monocytes in patients with essential hypertension [J]. *Am J Cardiol*, 2011, 107(1): 59-63.
- [15] Mukai Y, Sato S. Polyphenol-containing azuki bean (*Vigna angularis*) seed coats attenuate vascular oxidative stress and inflammation in spontaneously hypertensive rats [J]. *J Nutr Biochem*,

- 2011 ,22(1) : 16 – 21.
- [16] Antonelli A , Fallahi P , Ferrari S M , et al. High serum levels of CXC (CXCL10) and CC (CCL2) chemokines in untreated essential hypertension [J]. *Int J Immunopathol Pharmacol* , 2012 , 25 (2) : 387 – 95.
- [17] Tsai M K , Jan R L , Lin C H , et al. Suppressive effects of imidapril on Th1- and Th2-related chemokines in monocytes [J]. *J Invest Med* , 2011 , 59(7) : 1141 – 6.
- [18] Kim H Y , Kang Y J , Song I H , et al. Upregulation of interleukin-8/CXCL8 in vascular smooth muscle cells from spontaneously hypertensive rats [J]. *Hypertens Res* , 2008 , 31(3) : 515 – 23.
- [19] Kim H Y , Choi J H , Kang Y J , et al. Reparixin , an inhibitor of CXCR1 and CXCR2 receptor activation , attenuates blood pressure and hypertension-related mediators expression in spontaneously hypertensive rats [J]. *Biol Pharm Bull* , 2011 , 34(1) : 120 – 7.
- [20] Gerszten R E , Garcia-Zepeda E A , Lim Y C , et al. MCP-1 and IL-8 trigger firm adhesion of monocytes to vascular endothelium under flow conditions [J]. *Nature* , 1999 , 398 (6729) : 718 – 23.
- [21] Ito T , Ikeda U , Yamamoto K , et al. Regulation of interleukin-8 expression by HMG-CoA reductase inhibitors in human vascular smooth muscle cells [J]. *Atherosclerosis* , 2002 , 165(1) : 51 – 5.
- [22] Makino Y , Cook D N , Smithies O , et al. Impaired T Cell Function in RANTES-Deficient Mice [J]. *Clin Immunol* , 2002 , 102 (3) : 302 – 9.
- [23] Kashiwagi M , Masutani K , Shinozaki M , et al. MCP-1 and RANTES are expressed in renal cortex of rats chronically treated with nitric oxide synthase inhibitor. Involvement in macrophage and monocyte recruitment [J]. *Nephron* , 2002 , 92(1) : 165 – 73.
- [24] Kobusiak-Prokopowicz M , Jolda-Mydlowska B , Mazur G , et al. Serum level of beta-chemokine RANTES in patients with coronary artery disease [J]. *Pol Arch Med Wewn* , 2003 , 110(5) : 1289 – 97.
- [25] Flierl U , Bauersachs J , Schäfer A. Modulation of platelet and monocyte function by the chemokine fractalkine (CX3CL1) in cardiovascular disease [J]. *Eur J Clin Invest* , 2015 , 45(6) : 624 – 33.
- [26] Goda S , Imai T , Yoshie O , et al. CX3C-chemokine , fractalkine enhanced adhesion of THP-1 cells to endothelial cells through integrin-dependent and independent mechanisms [J]. *J Immunol* , 2000 , 164(8) : 4313 – 20.
- [27] White G E , Greaves D R. Fractalkine: a survivor's guide: chemokines as antiapoptotic mediators [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012 , 32(3) : 589 – 94.
- [28] Shimizu K , Furuichi K , Sakai N , et al. Fractalkine and its receptor , CX3CR1 , promote hypertensive interstitial fibrosis in the kidney [J]. *Hypertens Res* , 2011 , 34(6) : 747 – 52.
- [29] Panza J A , Quyyumi A A , Brush J E Jr , et al. Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension [J]. *N Engl J Med* , 1990 , 323(1) : 22 – 7.
- [30] Taddei S , Virdis A , Mattei P , et al. Defective L-arginine-nitric oxide pathway in offspring of essential hypertensive patients [J]. *Circulation* , 1996 , 94(6) : 1298 – 303.
- [31] Schiffrin E L , Park J B , Intengan H D , et al. Correction of arterial structure and endothelial dysfunction in human essential hypertension by the angiotensin receptor antagonist losartan [J]. *Circulation* , 2000 , 101(14) : 1653 – 9.
- [32] Park J B , Charbonneau F , Schiffrin E L. Correlation of endothelial function in large and small arteries in human essential hypertension [J]. *J Hypertens* , 2001 , 19(3) : 415 – 20.
- [33] Martynowicz H , Janus A , Nowacki D , et al. The Role of Chemokines in Hypertension [J]. *Adv Clin Exp Med* , 2014 , 23(3) : 319 – 25.
- [34] Schiffrin E L , Touyz R M. Multiple actions of angiotensin II in hypertension: Benefits of AT1 receptor blockade [J]. *J Am Coll Cardiol* , 2003 , 42(5) : 911 – 3.
- [35] Dogra G K , Watts G F , Herrmann S , et al. Statin therapy improves brachial artery endothelial function in nephrotic syndrome [J]. *Kidney Int* , 2002 , 62(2) : 550 – 7.
- [36] Zeiher A M , Fisslthaler B , Schray-Utz B , et al. Nitric oxide modulates the expression of monocyte chemoattractant protein 1 in cultured human endothelial cells [J]. *Circ Res* , 1995 , 76(6) : 980 – 6 .
- [37] Verma S , Wang C H , Li S H , et al. A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis [J]. *Circulation* , 2002 , 106(8) : 913 – 9.
- [38] Yan G , You B , Chen S P , et al. Tumor necrosis factor-alpha downregulates endothelial nitric oxide synthase mRNA stability via translation elongation factor 1-alpha 1 [J]. *Circ Res* , 2008 , 103 (6) : 591 – 7.
- [39] Maki-Petaja K M , Hall F C , Booth A D , et al. Rheumatoid arthritis is associated with increased aortic pulse-wave velocity , which is reduced by anti-tumor necrosis factor-alpha therapy [J]. *Circulation* , 2006 , 114(11) : 1185 – 92.
- [40] Boger R H , Bode-Böge S M , Szuba A , et al. Asymmetric dimethylarginine(ADMA) : A novel risk factor for endothelial dysfunction: Its role in hypercholesterolemia [J]. *Circulation* , 1998 , 98 (18) : 1842 – 7.
- [41] Achan V , Broadhead M , Malaki M , et al. Asymmetric dimethylarginine causes hypertension and cardiac dysfunction in humans and is actively metabolized by dimethylarginine dimethylaminohydrolase [J]. *ArteriosclerThromb Vasc Biol* , 2003 , 23(8) : 1455 – 9.
- [42] Böger R H , Bode-Böger S M , Tsao P S , et al. An endogenous inhibitor of nitric oxide synthase regulates endothelial adhesiveness for monocytes [J]. *J Am Coll Cardiol* 2000 , 36(7) : 2287 – 95.
- [43] Dayoub H , Achan V , Adimoolam S , et al. Dimethylarginine dimethylaminohydrolase regulates nitric oxide synthesis: genetic and physiological evidence [J]. *Circulation* , 2003 , 108(24) : 3042 – 7.