

# 高血压微血管发病机制研究进展

张鑫月<sup>1,2,3</sup>, 贾振华<sup>2,3,4</sup>, 常丽萍<sup>2,4</sup>

1. 河北医科大学, 河北 石家庄 050017; 2. 河北以岭医药研究院, 国家中医药管理局重点研究室(心脑血管络病);  
3. 河北省络病重点实验室; 4. 河北以岭医院心血管病科(国家中医药管理局中医络病学重点学科)

近年来,微血管在心血管疾病发生发展中的作用日益受到人们的关注。小动脉、微动脉和毛细血管的结构与功能改变是心血管疾病形成靶器官损害的重要基础,而且,微循环是形成循环阻力的主要场所,总外周阻力中约有70%是由小动脉提供的,这使微循环成为以血管阻力升高为特征的疾病的主要发病机制,比如高血压。临床及动物模型研究显示,心血管疾病的本质是微循环障碍(包括灌注紊乱、结构改变和靶器官损害),是形成心血管疾病的主要原因及加重因素<sup>[1]</sup>。当前技术手段的发展能够满足微循环机制及流行病学研究。本文以技术手段的发展为主线,就近几年有关微循环在高血压发病机制中的作用的文献进行综述。

## 1 微循环障碍的评估方法

显微镜检测作为活体微循环评估方法已被广泛应用,是微循环研究的主要手段。最初进行组织微循环研究要具备3个条件:显微镜、高频摄像机和手术技巧,这种研究方法只能被应用于相对透明的组织,如蝙蝠翼,仓鼠颊囊,或鼠肠系膜。后来随着倒置显微镜和落射光显微镜的应用,使组织微循环研究更加广泛,如骨骼肌、大脑和心脏。近年来随着体内探针分子成像技术的发展,微循环分子机制的研究进一步完善,其主要优点是能直接、精确地进行活体微循环动力学研究<sup>[2]</sup>。然而,探针进入组织通常需要手术和麻醉,从而限制了其在人体研究中的适用性。基于正交偏振光谱和侧流暗视野成像技术发展的视频显微镜克服了这一缺陷。正交偏振光谱和侧流暗视野成像技术都是利用了丁达尔(Tyndall)光学效应的原理,在普通光学显微镜的结构基础上改造而成的<sup>[3]</sup>。这些技术已广泛应用到人体各组织微循环的研究中,尤其是皮肤和舌下微循环。在正交偏振光谱和侧流暗视野成像条件下,运用参数评估微循环血管密度(包括小动脉、小静脉和毛细血管密度),微血管血流,微血管管径,为微循环的定量

评估提供了技术支持<sup>[3-4]</sup>。随着技术的发展,手持录像设备也在微循环流行病学研究中使用。

1.1 毛细管显微镜 毛细管显微镜包括直接观察体表微循环的落射光显微镜(如甲襞微循环显微镜)和观察体内微循环的探针分子成像显微镜。在毛细血管通透性的研究中,荧光标记法(如钠荧光素标记法和吲哚菁绿标记法)可用于增强图像对比度<sup>[5]</sup>。到目前为止,笨重的甲襞微循环显微镜依然是临床研究高血压患者微循环的主要技术手段。研究发现,未经治疗的高血压患者中,皮肤毛细血管密度比血压控制良好的高血压患者低10%~20%,这一改变同样发生在高血压早期患者及有高血压家族史的人群中,这可能是高血压的早期表现<sup>[6-9]</sup>。Antonios等<sup>[10]</sup>研究显示,减少盐的摄入量有助于恢复早期高血压患者毛细血管密度。Fegan和James等<sup>[11-12]</sup>除了研究高血压患者的毛细血管密度之外,还关注了毛细血管压,结果显示,高血压患者的毛细血管压高于正常血压者。

1.2 视网膜成像技术 在高血压微血管病理生理研究中,视网膜成像技术为大规模流行病学研究提供了技术支持<sup>[1,13-14]</sup>。早在19世纪第一次描述高血压患者视网膜病变之后,其就成为评价高血压患者靶器官损害程度的重要方法。然而,传统评估视网膜病变的方法是描述性的,并不能给出微循环障碍程度定量。在过去的20年里,一些组织改进了视网膜微循环检测技术,使用毛细血管摄像机研究<sup>[14-16]</sup>。特别是Knudtson等<sup>[17]</sup>的改进,使视网膜微循环研究可以从机制和流行病学两方面进行。另外一个重大进步是激光多普勒血流仪的应用,它可以对微血管进行灌注成像研究,可以测量血管壁厚度及视网膜小动脉的管腔比<sup>[18-19]</sup>。在这种技术的支持下,研究发现,高血压的发生发展过程中,视网膜微循环会经历一系列改变:在早期血管收缩阶段,视网膜小动脉呈痉挛状态;持续的高血压会导致微血管内膜增厚,增厚的内膜玻璃样变随后导致血管硬化、脆性增加,这一阶段会伴随更严重的小动脉痉挛及小静脉口径变化(动静脉比例失调);在后期会导致血视网膜屏障破坏,如微动脉瘤、出血、平滑肌细胞及血管内皮细胞坏死和视网膜缺血<sup>[14]</sup>。而

基金项目:国家重点基础研究发展计划(973计划)项目(2012CB518606);河北省中医药管理局科研计划项目(2013091)

通信作者:贾振华, E-mail: jiatcm@163.com

且,在对患者的随访中,视网膜成像技术有良好的可重复性。纵向研究显示:在高血压患者发病前就可以观察到高血压视网膜病变,这些数据显示,视网膜小动脉收缩可能先于高血压发病<sup>[20-21]</sup>。目前,视网膜微循环障碍程度已经用于分析高血压危险分层,因为它与患者脑卒中<sup>[22]</sup>、冠状动脉性心脏病(冠心病)及肾脏并发症强相关。研究显示<sup>[23-24]</sup>,视网膜血管的异常生长可能与胚胎发育时期的基因编程有关,而这些个体往往是高血压发病的高危人群<sup>[25]</sup>。随着技术手段的发展,视网膜微循环成像可以进一步分析小动脉和小静脉的分支血管及视网膜血管的分形维度<sup>[26]</sup>。这将为进一步研究视网膜微循环在高血压发病机制中的作用提供技术支持。

**1.3 灌注成像技术** 近20年来,灌注成像技术发展迅速,如激光多普勒血流检测仪、正电子发射断层成像、核磁共振成像和血管造影等,促进了微循环研究的发展。

激光多普勒血流仪成像是基于发射激光,并通过光纤传输,激光束被所研究组织散射后,有部分光被吸收,击中血细胞的激光波长发生了改变(即多普勒频移),而其中静止组织的激光波长无改变。这些波长改变的强度和频率分布与监测体积内的血细胞数量和移动速度直接相关。通过接收光纤,这些信息被记录并且转换为电信号进行分析。由于空间变异度,这种成像技术可重复性较低。最近开发的二维激光多普勒血流灌注成像仪可以减轻体表微循环检测的空间变异度,但它并不能对流体速度进行定量检测。这使得激光多普勒主要适用于评估血管反应性而不能测量微血管的结构和流速<sup>[5]</sup>。

正电子发射断层成像作为研究心脏生理学的有力工具,已应用>35年<sup>[27]</sup>。除了研究心肌代谢,结合分子生物学还可以应用在心肌灌注研究中。尽管正电子发射断层成像技术只在高度专业化的研究中心应用,但依然成为研究微循环功能的另一重要手段<sup>[27-28]</sup>。

在过去的几年里,核磁共振成像技术有很大的发展,目前主要用于研究不同器官的动脉,如大脑和心脏。然而,由于其分辨率是200~300 μm,并不能满足微循环研究。以计算机断层扫描为基础的血管造影和以超声为基础的血管成像同样受到分辨率的限制<sup>[29]</sup>。

## 2 微循环发病机制

微循环在高血压的病理生理机制中起着至关重要的作用。血压的升高以外周阻力增加为基础,主要定位在直径150~300 μm的小动脉和10~150 μm的细动脉。微血管重构是高血压发病的中心环节,即阻力血管结构改变从而导致循环阻力升高的病理过程<sup>[30]</sup>。

高血压引起两种不同的弥漫全身微循环的结构变化。一种为阻力血管和小动脉管腔直径减少,从而导致结构改变,即重塑;另一种是血管稀疏,即血管空间密度降低,包括小动脉、毛细血管和小静脉<sup>[31]</sup>。

**2.1 阻力血管重塑与高血压** 在过去的25年里,对离体小动脉的成功研究,从另一方面证实了微循环对人类健康和疾病的重要作用。高血压时小动脉的结构改变包括两种形式:向心性发育重构,即血管外层和管腔减小、中层与管腔比值增加、中层的截面积不变;肥厚性重构,即血管中层增厚侵犯管腔,导致中层截面积和中层与管腔比值增加。向心性发育重构通常见于原发性高血压患者和大鼠,而肥厚性重构见于继发性高血压和高血压伴糖尿病患者<sup>[32-34]</sup>。这两种重构形式反映了小动脉在应对物理和化学刺激时做出的不同的适应性调整。

高血压呈现炎症致动脉粥样硬化的微环境是导致血管重塑的重要机制,其中存在多种细胞因子的表达增加。越来越多的证据表明,血管重塑过程中,从最初的损伤到最后血栓形成及并发症发生,始终存在炎症反应。正常情况下,血管内皮细胞可防止白细胞黏附,然而,动脉粥样硬化可以启动内皮细胞黏附分子的表达,介导白细胞黏附于动脉壁<sup>[35]</sup>,这一反应的另一关键因素是血管细胞黏附分子1(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1),这可能是氧化脂质通过核转录因子κB(nuclear factor kappa B, NF-κB)诱导的基因表达途径,如白细胞介素(interleukin, IL)1β和肿瘤坏死因子α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)<sup>[36]</sup>。趋化因子是低分子量细胞因子,介导与炎症反应有关细胞的成熟、分化及迁移,此外,在白细胞浸润血管壁时,趋化因子能促进氧化应激及细胞因子的产生,如,单核细胞趋化蛋白1(monocyte chemotactic protein 1, MCP-1)调节炎症部位的单核细胞和巨噬细胞的迁移和浸润。特异性激活核转录因子如NF-κB和转录激活因子1(activator protein-1, AP-1),会导致IL-6释放和血管平滑肌细胞增殖<sup>[37]</sup>。细胞因子是可溶性的蛋白质,其形成一个复杂的信号通路是调节免疫性和代偿性炎症反应的关键,通过影响白细胞和其他炎症细胞的生长、发育和激活来调节炎症反应<sup>[38]</sup>。TNF-α是系统性炎症的重要介质,在斑块形成过程中, TNF-α存在于内皮细胞和平滑肌细胞中。TNF-α对辅助性T细胞(helper T cell)1的细胞炎症途径有重要影响,包括细胞间黏附因子生产IL,细胞的迁移和活化,基质金属蛋白酶(matrix metallo proteinases, MMP)和环氧酶活化以及促凝<sup>[39]</sup>。IL有30余种亚型,由相似的结构或同源性受体细分。血管从稳态到炎症状态的转变受促炎和抗炎活性的IL之间的平衡的影响。IL-1和

IL-6的作用包括激活细胞黏着分子(cell adhesion molecule, CAM)、趋化因子、生长因子、组织因子和其他细胞因子,在炎症反应中起关键作用<sup>[40]</sup>。IL-10具有多效性能,影响不同的细胞群,减少NF- $\kappa$ B信号传导,减少炎症细胞因子、细胞黏附因子、趋化因子和生长因子的合成<sup>[41]</sup>。另外,NF- $\kappa$ B、活化蛋白1、VCAM-1、C反应蛋白等在血管重塑中也有重要作用。

血管重塑的另一个重要支柱是肾素血管紧张素醛固酮系统,其在心血管系统的稳态调节和心血管疾病发病机制中的作用,主要是通过血管紧张素II的效应实现的,病理情况下,肾素血管紧张素醛固酮系统通过不同的细胞内信号转导通路及其他途径,释放活性氧,激活血管炎症反应<sup>[42]</sup>。具体如下:①烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶和胰岛素样生长因子受体(insulin-like growth factors receptor, IGF1R)是重要的病理生理机制之一,通过影响血管紧张素II 1型受体(angiotensin II 1 receptor, AT<sub>1</sub>R)和血管紧张素II 2型受体(angiotensin II 2 receptor, AT<sub>2</sub>R)的表达水平影响血管形态,AT<sub>1</sub>R的表达增加,AT<sub>2</sub>R的表达下降,血管增生,血管肥厚,血管内皮功能障碍<sup>[42-43]</sup>。②黏着斑激酶途径<sup>[44]</sup>:磷脂酰肌醇-3-激酶和非受体酪氨酸-2-激酶产生刺激,通过细胞核内的激活子触发平滑肌细胞收缩、迁移和内皮细胞黏附从而合成细胞间黏附分子1(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)和VCAM-1。③血管紧张素途径:血管紧张素表达增加,激活氧化还原敏感的炎症分子,如活化蛋白1和NF- $\kappa$ B,增强炎症反应因子、趋化因子和淋巴因子的表达,最终诱导更多的血管炎症<sup>[42]</sup>。④醛固酮与盐皮质激素受体的相互作用:其经典作用是将醛固酮—盐皮质激素受体转移到细胞核,并与激活子相互作用,转录后调节基因和蛋白表达。这条通路可能通过细胞外调节蛋白激酶1/2增加Ki-ras2A的表达,诱导血管平滑肌细胞的生长和增殖,导致内皮功能障碍,促进血栓形成,引起血管肥厚,并产生病理重构<sup>[42]</sup>。

2.2 血管稀疏与高血压 微循环障碍既是高血压发病的原因,也是结果。现有临床及动物模型研究证实,小动脉、毛细血管稀疏和小动脉重构是高血压的早期标志,并先于高血压的发生,另一方面,微循环障碍是高血压靶器官损害的主要靶点,如心、脑和肾功能障碍<sup>[45]</sup>。如果不适当治疗,微循环障碍将在高血压的发生发展中恶性循环<sup>[46]</sup>。研究这种恶性循环最严格的方法是随访人群的微循环血流动力学变化在高血压发病中的作用,理想情况下,应从人群出生开始观察。目前,已有研究在正交偏振光谱摄像显微镜的基础上进行,结果发现,在6~8岁的孩子中,血压越高,视网膜小动脉狭窄检出率也越高<sup>[47]</sup>。最近的研究显示,初生

儿体质量与毛细血管稀疏密切相关<sup>[46-49]</sup>,而且,低体质量初生儿发生高血压的风险更高,这些孩子往往会在6~12岁发生视网膜血管狭窄<sup>[50]</sup>。值得注意的是,低体质量初生儿在刚出生时并没有微血管稀疏,甚至毛细血管密度可能会更高,这是婴儿在适应子宫中相对缺氧的环境中形成的<sup>[48]</sup>。低体质量初生儿在出生的第1周时,基底膜毛细血管密度逐渐降低,这可能是由于低体质量初生儿在相对氧过多的宫外环境中经历了一个毛细血管“过修剪”过程。另外,宫外相对丰富的营养也可能导致毛细血管“过修剪”。D'Souza等<sup>[51]</sup>进行的新生儿队列研究作为后续报道,将验证这个假说的真实性。

2.3 基因与高血压微血管发病 基因对高血压发病的影响已经成为目前研究的焦点,除了由几个罕见的单基因诱发,高血压与很多基因有着微妙的关系。最近关于全基因组关联性的研究显示,人群中大概有30多个基因与血压的平均水平有关<sup>[52]</sup>。就微循环而言,最近的研究集中在基因对视网膜微血管结构的影响。全基因组关联研究已经找出几个基因位点与视网膜小动脉、小静脉口径密切相关<sup>[53-55]</sup>。然而,在全基因组关联研究协会3次发布的基因位点中,这些特定的基因位点并不完全重合,因此,降低了研究结果的权威性,这可能是由地域差异性导致的,因为研究对象来自世界各地。另一种基因研究方法是研究候选基因(即已经获得某些证据说明其与某种疾病有关的基因)。最近,使用这种方法发现视网膜小动脉直径与血管紧张素II受体基因的多态性(1675G/A)有关<sup>[53]</sup>。

### 3 结 语

微循环既是控制循环阻力的主要场所,也是高血压形成靶器官损害的主要靶点。大量动物、临床和流行病学研究已经证实了它在高血压发病机制中的重要作用。随着技术的进步,现在可以采用非侵入性方法,从多方面研究临床微循环甚至进行流行病学研究。这些研究揭示了微循环在高血压发病中的表现,如小动脉收缩、毛细血管稀疏和微血管结构改变。未来研究的重点应集中在微循环障碍产生的机制上,以及如何通过药物干预微循环障碍。灌注成像技术的发展将为进一步研究微循环生理机制提供技术支持。

### 参考文献

- [1] Strain WD, Adingupu DD, Shore AC. Microcirculation on a large scale: techniques, tactics and relevance of studying the microcirculation in larger population samples[J]. Microcirculation, 2012, 19(1):37-46.
- [2] Fukumura DAI, Duda DG, Munn LL, et al. Tumor microvasculature and microenvironment: novel insights through intravital

- imaging in pre-clinical models[J]. *Microcirculation*, 2010, 17(3): 206-225.
- [3] De Backer D, Hollenberg S, Boerma C, et al. How to evaluate the microcirculation; report of a round table conference[J]. *Crit Care*, 2007, 11(5):R101.
- [4] Goedhart PT, Khalilzada M, Bezemer R, et al. Sidestream dark field (SDF) imaging: a novel stroboscopic LED ring-based imaging modality for clinical assessment of the microcirculation[J]. *Opt Express*, 2007, 15(23):15101-15114.
- [5] Roustit M, Cracowski J. Non-invasive assessment of skin microvascular function in humans: an insight into methods [J]. *Microcirculation*, 2012, 19(1):47-64.
- [6] Antonios TF, Singer DR, Markandu ND, et al. Structural skin capillary rarefaction in essential hypertension[J]. *Hypertension*, 1999, 33(4):998-1001.
- [7] Debbabi H, Uzan L, Mourad JJ, et al. Increased skin capillary density in treated essential hypertensive patients [J]. *Am J Hypertens*, 2006, 19(5):477-483.
- [8] Prasad A, Dunnill GS, Mortimer PS, et al. Capillary rarefaction in the forearm skin in essential hypertension[J]. *J Hypertens*, 1995, 13(2):265-268.
- [9] Serné EH, Gans RO, ter Maaten JC, et al. Impaired skin capillary recruitment in essential hypertension is caused by both functional and structural capillary rarefaction[J]. *Hypertension*, 2001, 38(2):238-242.
- [10] Antonios TF, Singer DR, Markandu ND, et al. Rarefaction of skin capillaries in borderline essential hypertension suggests an early structural abnormality[J]. *Hypertension*, 1999, 34(4):655-658.
- [11] Fegan PG, Tooke JE, Gooding KM, et al. Capillary pressure in subjects with type 2 diabetes and hypertension and the effect of antihypertensive therapy[J]. *Hypertension*, 2003, 41(5):1111-1117.
- [12] James MA, Tullett J, Hemsley AG, et al. Effects of aging and hypertension on the microcirculation[J]. *Hypertension*, 2006, 47(5):968-974.
- [13] Grassi G, Schmieder RE. The renaissance of the retinal microvascular network assessment in hypertension: new challenges[J]. *J Hypertens*, 2011, 29(7):1289-1291.
- [14] Wong TY, Mitchell P. Hypertensive retinopathy[J]. *N Engl J Med*, 2004, 351(22):2310-2317.
- [15] Harazny JM, Ritt M, Baleanu D, et al. Increased wall: lumen ratio of retinal arterioles in male patients with a history of a cerebrovascular event[J]. *Hypertension*, 2007, 50(4):623-629.
- [16] Hughes AD, Martinez-Perez E, Jabbar AS, et al. Quantification of topological changes in retinal vascular architecture in essential and malignant hypertension[J]. *J Hypertens*, 2006, 24(5):889-894.
- [17] Knudtson MD, Lee KE, Hubbard LD, et al. Revised formulas for summarizing retinal vessel diameters[J]. *Curr Eye Res*, 2003, 27(3):143-149.
- [18] Ritt M, Harazny JM, Ott C, et al. Analysis of retinal arteriolar structure in never-treated patients with essential hypertension[J]. *J Hypertens*, 2008, 26(7):1427-1434.
- [19] Harazny JM, Raff U, Welzenbach J, et al. New software analyses increase the reliability of measurements of retinal arterioles morphology by scanning laser Doppler flowmetry in humans[J]. *J Hypertens*, 2011, 29(4):777-782.
- [20] Couper DJ, Klein R, Hubbard LD, et al. Reliability of retinal photography in the assessment of retinal microvascular characteristics: the atherosclerosis risk in communities study[J]. *Am J Ophthalmol*, 2002, 133(1):78-88.
- [21] Liu YP, Richart T, Jin Y, et al. Retinal arteriolar and venular phenotypes in a Flemish population: reproducibility and correlates [J]. *Artery Research*, 2011, 5(2):72-79.
- [22] Sabanayagam C, Tai ES, Shankar A, et al. Retinal arteriolar narrowing increases the likelihood of chronic kidney disease in hypertension[J]. *J Hypertension*, 2009, 27(11):2209-2217.
- [23] Duncan BB, Wong TY, Tyroler HA, et al. Hypertensive retinopathy and incident coronary heart disease in high risk men[J]. *Bri J Ophthalmol*, 2002, 86(9):1002-1006.
- [24] Sairenchi T, Iso H, Yamagishi K, et al. Mild retinopathy is a risk factor for cardiovascular mortality in Japanese with and without hypertension clinical perspective the ibaraki prefectural health study[J]. *Circulation*, 2011, 124(23):2502-2511.
- [25] Humar R, Zimmerli L, Battagay E. Angiogenesis and hypertension: an update[J]. *J Hum Hypertens*, 2009, 23(12):773-782.
- [26] Cheung CY, Tay WT, Mitchell P, et al. Quantitative and qualitative retinal microvascular characteristics and blood pressure[J]. *J Hypertens*, 2011, 29(7):1380-1391.
- [27] Al-Mallah MH, Sitek A, Moore SC, et al. Assessment of myocardial perfusion and function with PET and PET/CT[J]. *J Nucl Cardiol*, 2010, 17(3):498-513.
- [28] Camici PG, Crea F. Coronary microvascular dysfunction[J]. *Eur Heart J*, 2007, 356(8):830-840.
- [29] Porto I, Hamilton-Craig C, Brancati M, et al. Angiographic assessment of microvascular perfusion-myocardial blush in clinical practice[J]. *Am Heart J*, 2010, 160(6):1015-1022.
- [30] Mulvany MJ. Small artery structure: time to take note? [J]. *Am J Hypertens*, 2007, 20(8):853-854.
- [31] Renna NF, de las Heras N, Miatello RM. Pathophysiology of vascular remodeling in hypertension[J]. *Int J Hypertens*, 2013, (1):1-7.
- [32] Aalkjaer C, Heagerty AM, Petersen KK, et al. Evidence for increased media thickness, increased neuronal amine uptake, and depressed excitation; contraction coupling in isolated resistance vessels from essential hypertensives[J]. *Circ Res*, 1987, 61(2):181-186.
- [33] Rizzoni D, Muiesan ML, Porteri E, et al. Vascular remodeling, macro and microvessels; therapeutic implications[J]. *Blood Pressure*, 2009, 18(5):242-246.
- [34] Schiffrin EL. Vascular remodeling in hypertension mechanisms and treatment[J]. *Hypertension*, 2012, 59(2):367-374.
- [35] Kaluza D, Kroll J, Gesierich S, et al. Histone deacetylase 9 promotes angiogenesis by targeting the antiangiogenic microRNA-17-92 cluster in endothelial cells[J]. *Arterioscl Throm Vas*, 2013, 33(3):533-543.
- [36] Yang H, Zhao F, Li Y, et al. VCAM-1-targeted core/shell nanoparticles for selective adhesion and delivery to endothelial cells with lipopolysaccharide-induced inflammation under shear flow

and cellular magnetic resonance imaging in vitro [J]. INT J Nanomed, 2013, 8(5):1897-1906.

[37] Chalouhi N, Points L, Pierce GL, et al. Localized increase of chemokines in the lumen of human cerebral aneurysms [J]. Stroke, 2013, 44(9):2594-2597.

[38] Kherbeck N, Tamby MC, Bussone G, et al. The role of inflammation and autoimmunity in the pathophysiology of pulmonary arterial hypertension[J]. Clin Rev Allerg Immu, 2013, 44(1):31-38.

[39] Gómez-Hernández A, Escribano Ó, Perdomo L, et al. Implication of insulin receptor a isoform and IRA/IGF-IR hybrid receptors in the aortic vascular smooth muscle cell proliferation; role of TNF- $\alpha$  and IGF-2[J]. Endocrinology, 2013, 62(7):1008-1013.

[40] Weiss TW, Arnesen H, Seljeflot I. Components of the interleukin-6 transsignalling system are associated with the metabolic syndrome, endothelial dysfunction and arterial stiffness [J]. Metabolism, 2013, 61(6):1218-1226.

[41] Dhande I, Ali Q, Hussain T. Proximal tubule angiotensin AT<sub>2</sub> receptors mediate an anti-inflammatory response via interleukin-10 role in renoprotection in obese rats[J]. Hypertension, 2013, 61(6):1218-1226.

[42] Lastra G, Sowers JR. Obesity and cardiovascular disease; role of adipose tissue, inflammation, and the renin-angiotensin-aldosterone system[J]. HMSCI, 2013, 15(2):49-57.

[43] Sukumar P, Viswambharan H, Imrie H, et al. Nox2 NADPH oxidase has a critical role in insulin resistance-related endothelial cell dysfunction[J]. Diabetes, 2013, 62(6):2130-2134.

[44] Luo D Y, Wazir R, Tian Y, et al. Integrin  $\alpha$ v mediates contractility whereas integrin  $\alpha$ 4 regulates proliferation of human bladder smooth muscle cells via FAK pathway under physiological stretch [J]. J Urol, 2013, 190(4):1421-1429.

[45] Safar ME, Struijker-Boudier HA. Cross-talk between macro and microcirculation[J]. Acta Physiol, 2010, 198(4):417-430.

[46] Cohuet G, Struijker-Boudier H. Mechanisms of target organ damage caused by hypertension; therapeutic potential [J]. Pharmacol Ther, 2006, 111(1):81-98.

[47] Chapman N, Mohamudally A, Cerutti A, et al. Retinal vascular network architecture in low-birth-weight men[J]. J Hypertens, 1997, 15(12):1449-1454.

[48] IJzerman RG, van Weissenbruch MM, Voordouw JJ, et al. The association between birth weight and capillary recruitment is independent of blood pressure and insulin sensitivity; a study in prepubertal children[J]. J Hypertens, 2002, 20(10):1957-1963.

[49] Sasongko MB, Wong TY, Wang JJ. Retinal arteriolar changes; intermediate pathways linking early life exposures to cardiovascular disease? [J]. Microcirculation, 2010, 17(1):21-31.

[50] Gopinath B, Baur LA, Wang JJ, et al. Smaller birth size is associated with narrower retinal arterioles in early adolescence[J]. Microcirculation, 2010, 17(8):660-668.

[51] DSouza R, Raghuraman RP, Nathan P, et al. Low birth weight infants do not have capillary rarefaction at birth implications for early life influence on microcirculation[J]. Hypertension, 2011, 58(5):847-851.

[52] International consortium for blood pressure genome-wide-association studies, Ehret GB, Munroe PB, et al. Genetic variants in novel pathways influence blood pressure and cardiovascular disease risk[J]. Nature, 2011, 478(7367):103-109.

[53] Salvi E, Kutalik Z, Glorioso N, et al. Genomewide association study using a high-density single nucleotide polymorphism array and case-control design identifies a novel essential hypertension susceptibility locus in the promoter region of endothelial NO synthase[J]. Hypertension, 2012, 59(2):248-255.

[54] Sun C, Zhu G, Wong TY, et al. Quantitative genetic analysis of the retinal vascular caliber; the Australian twins eye study[J]. Hypertension, 2009, 54(4):788-795.

[55] Kamran Ikram M, Xueling S, Jensen RA, et al. Four novel loci (19q13, 6q24, 12q24, and 5q14) influence the microcirculation in vivo[J]. PLoS Genetics(Print), 2010, 6(10):1-12.

收稿日期:2013-07-30 责任编辑:林东杰



### “学术争鸣”题目预告

- 降压治疗达标路径:是增加一种降压药至最大剂量还是尽早联合[2014年10月1日]
- $\beta$ 受体阻滞剂是否可以继续作为一线降压药物[2014年11月1日]
- 提高高血压控制率的关键是药物治疗还是血压管理[2014年12月1日]
- $\beta$ 受体阻滞剂是否可以常规用于所有冠状动脉性心脏病患者[2015年1月1日]
- 高血压个体化诊治中立卧位血压测量的价值[2015年2月1日]
- 高血压时的肾脏保护,最佳目标血压与肾脏保护药物的选择,哪个重要?[2015年3月1日]
- 阿司匹林是否可以用于高血压患者心血管病的一级预防[2015年4月1日]

注:方括号内时间为截稿日期。