

内皮源性血管活性物质

尹卫东, 张善春

(南华大学心血管病研究所, 湖南省衡阳市 421001)

[主题词] 内皮, 血管; 血管舒张; 血管收缩

[摘要] 血管内皮在体内物理和体液因素刺激下, 释放或活化多种血管活性物质, 调节和控制血管舒缩性、血小板活化、单核细胞粘附、血栓生成、脂质代谢、炎症反应及血管壁细胞生长和血管重塑等。当各种因素造成血管内皮受损时, 内皮源性活性物质的合成和释放紊乱, 使血管产生一系列病理生理改变, 参与和促进多种心血管疾病的发生和发展。

[中图分类号] R331.3

[文献标识码] A

在本世纪初, William Harvey 认为血管系统是被动地给器官供血的管道。长期以来, 血管内皮也被简单地看作是一种可防止大分子物质扩散的生物半透膜。近年来, 以 Furchgott 等^[1]对内皮依赖的血管舒张反应研究为代表, 揭示了血管(尤其是血管内皮)感受其所在内环境的变化及反应的机制。现在认为血管内皮是人体最大的自分泌、旁分泌及内分泌器官, 全身血管内皮总重约 1.5 kg, 覆盖面积约 700 m², 分泌或活化多种生物活性物质, 在高血压、动脉粥样硬化、糖尿病血管病变及心衰等病变的发生发展中起着很重要的作用^[2-5]。本文着重介绍血管内皮衍生的主要血管活性物质的分泌、调节及生理和病理作用。

1 内皮源性血管舒张因子

1.1 一氧化氮

Furchgott 等^[1]首先证明了兔的主动脉存在着一种内皮衍生的血管舒张因子(endothelium derived relaxing factor, EDRF)。以后研究证实, EDRF 的化学本质就是一氧化氮(nitric oxide, NO)或 NO 的加合物亚硝基硫醇和亚硝基血红素^[6-9]。现已发现多种类型的细胞都能产生 NO, 这些细胞都能通过一氧化氮合酶(NO synthase, NOS)的异构酶家族催化产生 NO^[7]。NO 激活血管肌肉中可溶性鸟苷酸环化酶, 导致细胞内 cGMP 浓度升高, 从而产生血管舒张反应。所有的 NOS 都能催化 L-精氨酸(L-arginine, L-arg)的胍基氮而生成 NO 和 L-胍氨酸, 这一过程需要氧分子、NADPH 等参与^[10, 11]。

NOS 家族的两个主要类别是 eNOS(基本型)和 iNOS(诱导型)。eNOS 存在血管内皮、神经细胞和一些其它类型的细胞中。eNOS 基因表达处于基本活化状态, 受钙离子和钙调蛋白的调节, 并可被切应力和雌激素等上调^[12]。iNOS 存在

平滑肌细胞、巨噬细胞、中性粒细胞和心肌细胞中, 可被细菌或内源性细胞因子如白细胞介素、TNF- α 等诱导表达^[3]。iNOS 的活性在转录水平被调节, 不受细胞内钙离子水平影响^[2]。炎症时 iNOS 表达后产生大量的 NO, 此途径生成的 NO 往往表现为细胞毒作用^[2]。

NOS 的活性可被 L-精氨酸的类似物抑制。这些类似物包括 N^G-单甲基-L-精氨酸, N^G-氮-L-精氨酸甲酯及 N^G, N^G-二甲基-L-精氨酸。值得注意的是, N^G-二甲基-L-精氨酸不但是 NOS 强有力的抑制物, 而且是一种内源性循环氨基酸, 在高胆固醇血症、动脉粥样硬化和肾衰等情况下其水平升高^[2]。体内 NO 水平也可被超氧阴离子灭活, NO 和超氧阴离子反应产生超氧亚硝酸根(ONOO⁻)。ONOO⁻ 是一强氧化剂, 有细胞毒作用, 可致蛋白质硝基化及 DNA 损伤^[2, 3, 6]。NO 与超氧阴离子反应的速率要比超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)对超氧阴离子的歧化作用快 3 倍, 因此局部 SOD 浓度可能是 NO 活性的一个重要决定因素^[2, 4, 5]。虽然 ONOO⁻ 有细胞毒作用, 但 NO 对超氧阴离子的灭活在某些情况下能起到一定的保护作用。这一反应在体内的作用目前还知之甚少^[2]。

体内的一些理化因素可促进内皮细胞释放 NO, 如切应力、血管壁搏动性牵张及缺血等。另外, 多种受体介导的激动剂如乙酰胆碱、ATP、凝血酶、5-羟色胺、组胺、P 物质和缓激肽等也被证实为内皮 NO 产生的诱导物^[2]。内皮释放的 NO 造成一种活跃的舒血管状态, 以利于机体对血压血流调节的自平衡。NO 也能抑制血小板、白细胞等对内皮细胞的粘附, 有抗血栓、抗细胞增殖的作用^[2-6]。因而当血管内皮受损时, 内皮的 NO 合成功能受损, 导致血管的舒缩性失调, 在动脉粥样硬化等疾病的发生、发展过程中起到重要的作用。

1.2 前列环素

前列环素(prostacyclin I₂, PGI₂)是血管平滑肌舒张剂和血小板聚集抑制剂^[2]。它是花生四烯酸的代谢产物, 与前列腺素和血栓烷一起, 由两种限速性的环氧合酶(cyclooxygenase, COX)催化生成^[2]。两种异构的 COX(COX-1 和 COX

[作者简介] 尹卫东, 男, 1957 年 2 月生于湖南省祁东县, 副教授, 硕士研究生导师, 从事生物化学分子生物学专业, 研究方向为胰岛素抵抗与动脉粥样硬化。

- 2) 分别由不同的基因编码。COX-1 在许多细胞(包括内皮细胞)呈基本型表达。研究表明, COX-1 的表达可被多种因素如切应力等调节^[2]。编码 COX-1 基因的启动子不含 TATA 类元件, 具有看家基因的特点。COX-2 是一种可诱导型的异构酶, 主要在巨噬细胞、成纤维细胞、内皮和血管肌层表达^[2, 3, 5], 但在某些器官中, 如脑组织中却呈基本型表达^[2]。许多导致 iNOS 表达的因素也能刺激 COX-2 的表达。炎症时 COX-2 表达增加, 而且是前列环素的主要来源。PGI₂ 在水溶液中极不稳定, 其半衰期约为几秒, 降解后的稳定代谢产物是无活性的 6-酮-PGF- α_1 。由于其半衰期短, 所以 PGI₂ 不是一种循环的活性物质, 而是局部释放和局部起作用的活性物质。

PGI₂ 主要由血管内皮产生, 影响内皮细胞合成 PGI₂ 的因素较多, 如血流剪切力变化、低氧、凝血酶、磷脂酶 A₂、乙酰胆碱、钙离子载体 A23187 等均可使内皮细胞合成 PGI₂ 增多; 而血管紧张素 II、亚油酸等可抑制培养的内皮细胞合成 PGI₂。PGI₂ 与细胞膜上的相应受体结合, 激活腺苷酸环化酶, 使 cAMP 含量增高, 从而导致血管舒张反应、抑制血小板聚集、拮抗 TXA₂ 的缩血管和血小板聚集作用。PGI₂ 和 TXA₂ 二者之间的动态平衡是调控血管壁紧张度、血小板功能及血管壁细胞迁移生长的重要因素, 对维持血管的正常生理功能起着相当重要的作用。在动脉粥样硬化、低氧性肺动脉高压及冠心病等病理状态下, 血管内皮受损, PGI₂ 的合成相对或绝对减少, PGI₂/TXA₂ 之间的平衡被打破, 进而导致血管紧张度失调、血小板聚集、炎症因子释放等一系列病理生理变化。除舒张血管、抑制血小板聚集外, PGI₂ 还能刺激 NO 的释放, 增强其舒血管作用。在有血清的条件下, PGI₂ 在极低的浓度就能显著地抑制内皮素的释放, 表明 PGI₂ 可能在调节血管功能和生长中起到关键的作用^[18]。

1.3 内皮源性超极化因子

除 NO 和前列腺环素之外, 血管内皮还能分泌另一种舒血管物质——内皮源性超极化因子(endothelium derived hyperpolarizing factor, EDHF)。尽管检测 EDHF 要比检测内皮源性舒张因子困难得多, 但现已有证据表明, EDHF 是血管内皮产生的可扩散物质, 它能使内皮下的血管平滑肌细胞膜产生超极化反应, 进而引起舒血管反应。既能使平滑肌细胞膜产生超极化反应又能引发舒血管反应是 EDHF 作用的两个重要特征。乙酰胆碱、缓激肽、组胺、P 物质等受体依赖的激动剂能使内皮产生和释放 EDHF。迄今为止, EDHF 的化学本质还不十分明了。因而这个问题也就成了对内皮源性舒张因子研究和争论的焦点。有研究表明, 在某些血管中 NO 和前列腺环素能引起血管平滑肌的超极化和舒张反应, 起着 EDHF 的作用。但在多数血管, NO 和前列腺环素在产生舒血管反应的同时, 并不伴有血管平滑肌细胞膜的超极化改变, 无 EDHF 的特点^[17, 19]。

在许多血管应用 NOS 和 COX 的抑制剂无法抑制血管平滑肌的超极化和舒张反应, 从而证明了一种非 NO、非前列腺环素的 EDHF 的存在。研究发现, 在同时应用 NOS 和 COX 抑制物的情况下, 缓激肽能使冠状动脉血管平滑肌产生内皮

依赖性的超极化和舒张反应。这种超极化和舒张反应能被磷脂酶 A₂ 抑制剂或细胞色素 P₄₅₀ 单氧化酶抑制物所阻断。结果表明, 非 NO、非前列腺环素的 EDHF 很可能是花生四烯酸的细胞色素 P₄₅₀ 单氧化酶代谢产物^[20]。该代谢产物是环氧二十碳三烯酸类, 如 11、12-环氧二十碳三烯酸, 在体外它能使冠状动脉平滑肌产生超极化和舒张反应, 具有内皮源性超极化因子的特征。但是存在于几内亚猪颈动脉的 EDHF 却并非细胞色素单氧化酶、COX 或脂氧合酶的产物, 因此它不是花生四烯酸的代谢产物^[21, 22]。提示可能还有其它类型的 EDHF 存在。

EDHF 主要通过激活钾通道而引起血管平滑肌细胞膜的超极化改变和舒血管反应。该钾通道有两种类型, 即 ATP 依赖的钾通道和钙离子激活的钾通道。通过使用相应的钾通道抑制剂阻断 EDHF 的血管活性作用的产生可以确定 EDHF 激动剂诱导 EDHF 产生血管活性作用时所激活的钾通道类型。因 NO 供体和前列腺环素供体诱导产生的血管平滑肌超极化和舒张反应能被 ATP 依赖的钾通道的抑制剂优降糖所抑制, 表明这两种供体物质诱导产生的 EDHF 激活的是 ATP 依赖的钾通道; 而乙酰胆碱诱导产生的 EDHF 超极化和舒张反应既涉及到 ATP 依赖的钾通道又涉及到钙离子激活的钾通道, 因为优降糖和 TEA(一种钙离子激活钾通道抑制剂) 都能部分地抑制由乙酰胆碱引起的超极化和舒张反应^[21]。

EDHF 作为一种内皮源性舒血管物质, 有着调节血管功能的作用, 但这种作用的重要性和敏感性在不同器官或机体不同部位的血管存在着差异。鼠颈动脉能产生一种可能是花生四烯酸细胞色素 P₄₅₀ 单氧化酶代谢产物的 EDHF, NO 能够抑制该 EDHF 的合成和释放。在动脉粥样硬化、缺血等病理情况下, NO 的生成减少, 可通过 EDHF 合成或释放的增加来作为 NO 减少的一种代偿机制^[23]。而牛冠状动脉内皮释放的 EDHF 在生理情况下对冠状动脉局部血管功能调节作用和 NO 合成受损的病理条件下同等重要^[24]。另有研究表明, 几内亚猪的冠状动脉对乙酰胆碱诱导的 EDHF 的敏感性要高于颈动脉^[25]。这一研究结果支持 EDHF 调节冠状动脉局部血管功能的重要性大于颈动脉的观点。此外, 即使是同一部位的血管, 随着血管管径由大变小, EDHF 的作用也变得越来越重要。在肠系膜循环中, 随着血管的变小, NOS 的表达和 NO 的重要性降低, EDHF 的重要性相应增高^[26]。

1.4 其它内皮源性血管舒张因子

通过对缓激肽诱导的脑动脉内皮依赖性舒张反应的研究发现, 存在两种不同的机制介导该反应。一种在基底动脉和中等脑动脉, 缓激肽通过诱导内皮细胞产生 NO 来介导内皮依赖性舒血管作用; 而另一种在脑膜动脉等微型脑动脉, 缓激肽通过诱导内皮细胞产生活性氧组分(氧自由基或氢过氧化物)来介导内皮依赖的舒血管反应^[27]。这种由活性氧组分介导的脑微动脉内皮依赖性舒张反应已在多个物种(如小鼠、大鼠和猫等)发现, 表明活性氧组分在脑微动脉是一种内皮依赖性舒血管物质。此外, 有研究显示, CO 在某些血管也可能起到一种内皮源性血管舒张物质的作用。内源性 CO

是由血红素经两种异构的血红素氧合酶作用产生。CO 能使一些血管(包括主动脉)产生舒张反应,但却不能在脑动脉引起直接的舒张反应^[28]。

2 内皮源性血管收缩因子

2.1 内皮素

内皮素是由日本学者 Yanagisawa 等于 1988 年首先从培养的猪主动脉内皮分离出来的血管活性肽。内皮素家族由三种均含有 21 个氨基酸的内皮素类多肽组成,即内皮素-1、内皮素-2 和内皮素-3。内皮素-1 主要是在血管内皮产生,内皮素-2 主要在肾脏和肠产生,而内皮素-3 被发现脑中具有较高的浓度。这三种内皮素的异构肽由各自的基因所产生,但它们的合成过程相似。以内皮素-1 的合成为例,首先由内皮素-1 基因表达产生有 212 个氨基酸的内皮素前原体,在切除信号肽后形成内皮素原,再通过内肽酶的作用生成大内皮素,最后经内皮素转化酶-1 水解生成具有生物活性的内皮素-1^[29]。缺血、缺氧、低剪切力等刺激因素对内皮素-1 基因的表达有上调作用。

内皮素-1 对血管的作用是通过结合并激活两种内皮素受体(内皮素-A 受体和内皮素-B 受体)来实现的。内皮素-A 受体主要在血管平滑肌表达,它结合内皮素-1 后被激活,产生强烈的缩血管作用(短期作用)和促平滑肌细胞分裂、增殖作用(长期作用)。这些作用是通过激活磷脂酶 C 和 D,产生第二信使 IP_3 和 DG 来完成的。其中 IP_3 使细胞内钙离子浓度升高,导致缩血管反应;而 DG 通过 PKC 途径来促进平滑肌细胞分裂、增殖等作用。内皮素-1 结合内皮素-B 受体所产生的血管活性作用随受体的组织定位不同而存在差别。血管内皮的内皮素-B 受体与内皮素-1 结合并激活后介导的是舒血管作用,可能促进了内皮生成 NO 和 PGI_2 所致;而血管平滑肌细胞的内皮素-1 与内皮素-B 受体结合并激活后却引起缩血管反应^[30]。有学者认为可能存在两种不同亚型的内皮素-B 受体分别介导上述两种不同的作用^[31]。

内皮素-1 是体内调节血管功能的一种重要介质,是体内已知的作用最强、持续时间最久的缩血管物质。在人及大多数种属动物体内不同部位的动脉、静脉及毛细血管,内皮素-1 均显示其强大而持久的缩血管作用,其中它对静脉的收缩作用比对动脉要强。这种作用能被异丙肾上腺素、心钠素、三硝基甘油等部分抑制。在生理条件下,血浆内皮素-1 浓度极低,起着局部或循环激素样作用,是 NO 的天然反向调节物。血管紧张素④、精氨酸加压素、凝血酶、脂蛋白和胰岛素等物质的刺激能增加内皮素-1 的产生;而生长因子类,如转移生长因子 B、胰岛素样生长因子、表皮生长因子和碱性成纤维细胞生长因子等能提高具有生物活性的内皮素-1 的浓度。内皮素-1 反过来又有刺激、影响其血管活性物质和生长因子的作用。有研究表明,内皮素-1 使血管紧张素 iv 转化为血管紧张素③的作用增强,进而促进血管紧张素③诱导醛固酮的产生^[32]。而舒血管性 PGs,如 PGI_2 、 PGE_2 在纳摩尔浓度就能显著地抑制内皮素-1 的释放,尤其

是在有血清的条件下^[18]。另外,心房利钠肽、NO 也能抑制内皮素-1 的产生。

内皮素系统在许多血管病变的病理生理过程中起着重要的作用。在动脉粥样硬化、进展性冠心病、高胆固醇血症患者体内,内皮素-1 水平增高,而且内皮素-1 的血浆水平与动脉粥样硬化病变呈正相关。冠状动脉内皮功能障碍及早期动脉粥样硬化患者的冠状动脉中有免疫活性内皮素增高,提示内皮素系统早期参与和导致了冠状动脉内皮功能障碍。另外,内皮素-1 还可诱导动脉粥样硬化病变部位血管的过分收缩。在对盐敏感高血压大鼠模型的研究中发现,内皮素-1 在血管壁尤其是在血管内皮有过多的表达。中、重度高血压患者小动脉内皮产生的内皮素-1 增加,这种增加可能不仅使血压升高,而且能加重和影响小动脉壁肥大和重塑。在肺动脉高压患者,无论是原发性的还是继发性的,都发现有免疫活性内皮素和内皮素-1 mRNA 的表达增高。以上发现表明内皮素系统参与了这些疾病发生发展的病理生理过程^[29]。此外,在心衰、血管移植后的再狭窄、休克等疾病的病理生理过程中,内皮素-1 也起到了一定的作用。

2.2 其它内皮源性血管收缩因子

除内皮素外,还有一些内皮依赖的缩血管物质。这些物质包括低氧诱生的内皮源性血管收缩因子、环氧合酶依赖的内皮源性血管收缩因子。有研究表明,低氧使脑、肺血管收缩,在去除内皮细胞后这种收缩反应减弱,提示有内皮依赖的缩血管物质释放,称之为 EDCF₁。该物质的缩血管作用迅速而短暂,能被钙离子拮抗剂所阻断,但不能被磷脂酶 A₂、脂氧合酶抑制剂阻断,因而 EDCF₁ 不是花生四烯酸的代谢产物。目前对 EDCF₁ 的生物测定未获得成功,对其化学本质知之不多。有些血管内皮细胞能通过花生四烯酸环氧合酶途径产生一类 EDCF,统称为 EDCF₂。花生四烯酸环氧合酶抑制剂可阻断 EDCF₂ 的缩血管反应。在兔主动脉环,外源性花生四烯酸的刺激能产生一种非 TXA_2 的 EDCF₂,介导缩血管反应。在狗的基底动脉,牵张刺激能诱导内皮依赖的缩血管作用,该作用亦能被环氧合酶抑制剂消炎痛阻断,提示有 EDCF₂ 的产生。在猫的大脑中动脉,增加其跨壁压亦能产生 EDCF₂。此外,花生四烯酸环氧合酶产物 PGH_2 、 TXA_2 及超氧阴离子在某些血管及某些条件下,也能起到 EDCF₂ 的作用^[32]。

3 小结

以上分别介绍了多种内皮源性血管活性物质,其中有些物质的血管生物学功能已了解得较为清楚,如 NO、 PGI_2 、内皮素-1 等;而另一些物质的生物学功能甚至其化学本质还知之不详,如 EDHF、EDCF₁、EDCF₂ 等。尽管前述的各种物质化学本质不同、各有其相应的功能和作用,但在体内的作用并非彼此孤立,而是相互影响的。机体内各种血管活性物质的相互协调、相互制约的一种平衡状态对维持血管系统正常的生理功能起着极为重要的作用。当各种致病因子损伤了血管内皮,就会导致内皮源性血管活性物质的合成或释放异常,进而引起血管系统的功能障碍。功能障碍持续存在,就

会引发一些心血管疾病的发生,如动脉粥样硬化等。

参考文献

- [1] Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine [J]. *Nature*, 1980, **288**: 373– 376
- [2] Faraci FM, Heistad DD. Regulation of the cerebral circulation: role of endothelium and potassium channels [J]. *Physiol Rev*, 1998, **78** (1): 53– 97
- [3] Heymann MA. Control of the pulmonary circulation in the fetus and during the transitional period to air breathing [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 1999, **84** (2): 127– 132
- [4] Lagaud GJ, Skarsgard PL, Laher I, et al. Heterogeneity of endothelium– dependent vasodilation in pressurized cerebral and small mesenteric resistance arteries of the rat [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 1999, **290** (2): 832– 839
- [5] Boulanger CM. Secondary endothelial dysfunction: hypertension and heart failure [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 1999, **31** (1): 39– 49
- [6] Nava E, Luscher TF. Endothelium– derived vasoactive factors in hypertension: nitric oxide and endothelin [J]. *J Hypertens*, 1995, **13** (2): S 39– 48
- [7] Feelisch M, Poel TE, Zamora R, et al. Understanding the controversy over the identity of EDRF [J]. *Nature*, 1994, **368**: 62– 65
- [8] Kukreja RC, Wei EP, Kontos HA, et al. Nitric oxide and S– nitroso– L– cysteine as endothelium– derived relaxing factors from acetylcholine in cerebral vessels in cats [J]. *Stroke*, 1993, **24**: 2 010– 015
- [9] Marshall JJ, Wei FP, Kontos HA. Independent blockade of cerebral vasodilation from acetylcholine and nitric acid [J]. *Am J Physiol*, 1988, **255** (24): H847– H854
- [10] Myers PR, Minor RL, Guerra R, et al. Vasorelaxant properties of the endothelium– derived relaxing factor more closely resemble S– nitrosocysteine than nitric oxide [J]. *Nature*, 1990, **345**: 161– 164
- [11] Rosenblum WL. Endothelium– derived relaxing factor in brain blood vessels is not nitric oxide [J]. *Stroke*, 1992, **23**: 1 527– 532
- [12] Busse R, Fleming I. Pulsatile stretch and shear stress: physical stimuli determining the production of endothelium– derived relaxing factors [J]. *J Vasc Res*, 1998, **35** (2): 73– 84
- [13] Ruschitzka FT, Noll G, Luscher TF. The endothelium in coronary artery disease [J]. *Cardiology*, 1997, **88** (Suppl 3): 13– 19
- [14] Hornig B, Drexler H. Endothelial function and bradykinin in humans [J]. *Drugs*, 1997, **54**(Suppl 5): 42– 47
- [15] Garcia– Palmieri MR. The endothelium in health and in cardiovascular disease [J]. *P R Health Sci J*, 1997, **16** (2): 136– 141
- [16] Huang A, Koller A. Both nitric oxide and prostaglandin– mediated responses are impaired in skeletal muscle arterioles of hypertensive rats [J]. *J Hypertens*, 1996, **14** (7): 887– 895
- [17] Cable DG, Sorajja P, Oeltjen MR, et al. Different effects of prostamine on canine coronary microvessel and conductance arteries: evidence of hyperpolarizing factor release [J]. *Surgery*, 1999, **126** (5): 835– 841
- [18] Prins BA, Hu RM, Zazaio B, et al. prostaglandin E₂ and prostacyclin inhibit the production and secretion of endothelin from cultures endothelial cells [J]. *J Biol Chem*, 1994, **269**: 11 938– 944
- [19] Cohen RA, Vanhoutte PM. Endothelium– dependent hyperpolarization. Beyond nitric oxide and cyclic cGMP [J]. *Circulation*, 1995, **92**: 3 337– 349
- [20] Campbell WB, Gebremeshin PF, Harder DR. Identification of epoxyeicosatrienoic acids as endothelium– derived hyperpolarizing factors [J]. *Circ Res*, 1996, **78**: 415– 423
- [21] Corriu C, Feletou M, Vanhoutte PM. Endothelium– derived factors and hyperpolarization of the carotid artery of the guinea– pig [J]. *Br J Pharmacol*, 1996, **119**: 959– 964
- [22] Corriu C, Feletou M, Vanhoutte PM. Inhibitors of the cytochrome P450– mono– oxygenase and endothelium– dependent hyperpolarizations in the guinea pig isolated carotid artery [J]. *Br J Pharmacol*, 1996, **117**: 607– 610
- [23] Bauersachs J, Popp R, Hecker M, et al. Nitric oxide attenuates the release of endothelium– derived hyperpolarizing factor [J]. *Circulation*, 1996, **94**: 3 341– 347
- [24] Hecker M, Bauersachs AT, Busse R. Characterization of endothelium– derived hyperpolarizing factors as a cytochrome p450– derived arachidonic acid metabolite in mammals [J]. *J Physiol*, 1994, **481**: 407– 414
- [25] Chen G, Yamamoto Y, Miwa K, et al. Hyperpolarization of arterial smooth muscle induced by endothelial humoral substances [J]. *Am J Physiol*, 1991, **260**: H1 892– 999
- [26] Shimokawa H, Yasutake H, Fujii K, et al. The importance of the hyperpolarizing mechanism increases as the vessel size decreases in endothelium– dependent relaxations in rat mesenteric circulation [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1996, **28**: 703– 711
- [27] Yang ST, Mayhan WG, Faraci FM, et al. Mechanisms of impaired endothelium– dependent cerebral vasodilatation in response to bradykinin in hypertensive rats [J]. *Stroke*, 1991, **22**: 1 177– 182
- [28] Rian JE, Heistad DD, Faraci FM. Effect of carbon monoxide on rabbit cerebral arteries [J]. *Stroke*, 1994, **25**: 639– 644
- [29] Schuffrin EL. Vascular biology of endothelin [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1998, **32**(Suppl 3): S₂– S₁₃
- [30] Hopfner RL, McNeill JR, Gopalakrishnan V. Plasma endothelin levels and vascular responses at different temporal stages of streptozotocin diabetes [J]. *Eur J Pharmacol*, 1999, **374** (2): 221– 227
- [31] Webb NL, Harder DR. Inhibitors of endothelin [J]. *Med Res Rev*, 1997, **17**: 17– 67
- [32] Cozza EN, Chiou S, Gomez– Sanchez CE. Endothelin– 1 potentiation of angiotension ⊕ stimulation of aldosterone production [J]. *Am J Physiol*, 1992, **262**: R85– 89

(此文 2000– 03– 02 收到, 2000– 07– 24 修回)

(此文编辑 文玉珊)