

DOI: 10.16781/j.0258-879x.2021.05.0538

· 综述 ·

## 氧化应激相关酶在心血管疾病中的研究进展

原野, 王国坤\*

海军军医大学(第二军医大学)长海医院心血管外科, 上海 200433

**[摘要]** 活性氧(ROS)持续产生氧化应激的过程与心血管疾病的发病有关。心血管系统中ROS的主要来源是还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶(NOX)、解偶联的内皮型一氧化氮合酶、线粒体和黄嘌呤氧化酶。本文就这些氧化酶之间的相互关系在心血管疾病中的作用进行综述,重点论述不同心血管疾病中被激活的NOX特定亚型的核心作用。理解这些机制有助于开发针对氧化应激相关酶系统及其之间相互作用的新型药物,有效预防和治疗心血管疾病。

**[关键词]** 活性氧; 氧化性应激; 氧化还原酶类; 心血管疾病

**[中图分类号]** R 54

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 0258-879X(2021)05-0538-05

### Oxidative stress-related enzymes in cardiovascular diseases: research progress

YUAN Ye, WANG Guo-kun\*

Department of Cardiovascular Surgery, Changhai Hospital, Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China

**[Abstract]** The continuous production of oxidative stress by reactive oxygen species (ROS) is related to the pathogenesis of cardiovascular diseases. The major enzymatic sources of ROS in the cardiovascular system are reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase (NOX), uncoupled endothelial nitric oxide synthase, mitochondria, and xanthine oxidases. This article reviews the role of the relationship between these oxidases in cardiovascular diseases, focusing on the core role of specific subtypes of NOX that are activated in different cardiovascular diseases. An improved understanding of these mechanisms can facilitate the development of novel therapeutic agents targeting these oxidase stress-related enzyme systems and their interactions, which will be effective in the prevention and treatment of cardiovascular diseases.

**[Key words]** reactive oxygen species; oxidative stress; oxidoreductases; cardiovascular diseases

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2021, 42(5): 538-542]

越来越多的证据显示,活性氧(reactive oxygen species, ROS)生成增多引起的氧化应激参与了多种心血管疾病的发生、发展。心血管系统中ROS的主要来源是还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase, NOX)、解偶联的内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)、线粒体和黄嘌呤氧化酶(xanthine oxidase, XO)。NOX已被证明是心血管系统中的主要氧化酶,其与其他产生ROS的氧化酶系统之间存在复杂的相互关系,这些次级氧化酶系统可以激活NOX和/或

彼此激活<sup>[1-2]</sup>。探索NOX与其他ROS生成系统之间的相互关联及各自的作用将有助于心血管疾病预防和治疗药物的研发。

### 1 氧化应激相关酶之间的相互作用

1.1 NOX和解偶联的eNOS 四氢生物蝶呤(tetrahydrobiopterin, BH4)是eNOS发挥作用的必要辅助因子,其缺乏会导致eNOS解偶联,这个过程可以通过二氢叶酸还原酶(dihydrofolate reductase, DHFR)的耗尽引起。在牛内皮细胞中,血管紧张素II诱导的NOX激活会导致H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>产生,

[收稿日期] 2019-11-29 [接受日期] 2020-03-31

[基金项目] 国家自然科学基金(81470592, 81770477). Supported by National Natural Science Foundation of China (81470592, 81770477).

[作者简介] 原野, 硕士生. E-mail: 290525019@qq.com

\*通信作者( Corresponding author ). Tel: 021-31161770, E-mail: dearwgk@163.com

从而下调内皮细胞 DHFR 转录激活所需的主要转录因子 (腺病毒 E2 启动子结合因子 1、2、13a) 的表达<sup>[3-4]</sup>。这使 DHFR 的表达和活性下降, 导致 BH4 持续缺乏, 进而导致 eNOS 解偶联<sup>[5-6]</sup>。在人心肌缺血再灌注 (ischemia-reperfusion, IR) 损伤的研究中发现, eNOS 重新偶联可以通过生成 NO 导致 NO 依赖性的 NOX4 抑制, 进而降低氧化应激反应<sup>[7]</sup>, 表明 eNOS 可以通过反馈机制反作用于 NOX。

1.2 解偶联的 eNOS 和线粒体 DHFR 缺乏依赖的 eNOS 解偶联可以诱导线粒体功能障碍。用 2,4-二氨基-6-羟基嘧啶处理小鼠后发现, eNOS 解偶联可导致小鼠心脏线粒体功能受损、线粒体 ROS 产生和心脏收缩功能障碍<sup>[8]</sup>。eNOS 重新偶联可减少线粒体超氧化物的产生, 从而维持正常的心脏线粒体功能<sup>[9]</sup>。补充抗氧化剂辅酶 Q<sub>10</sub> 可以恢复线粒体电子运输, 使 eNOS 偶联, 表明线粒体 ROS 的产生可能通过负反馈机制调节 eNOS 的偶联和解偶联活性<sup>[10]</sup>。

1.3 NOX、XO 和线粒体 NOX 产生的 ROS 可以破坏线粒体 DNA 进而导致线粒体功能异常, 而线粒体功能异常被认为是各种心血管疾病中细胞内 ROS 的来源。XO 与黄嘌呤氧化还原酶可以相互转化, ROS 可通过氧化黄嘌呤氧化还原酶活化 XO。据报道, NOX 的选择性抑制剂 apocynin 可防止 IR 损伤时豚鼠的心脏 XO 活化和超氧化物产生<sup>[11]</sup>。但是, 别嘌呤醇或钨对 XO 的抑制作用不会影响 NOX 活性, 表明 XO 在 IR 损伤中作用于 NOX 的下游<sup>[11]</sup>。次黄嘌呤与 XO 反应生成超氧化物导致线粒体受损, 使用别嘌呤醇则可显著降低线粒体 ROS 的产生<sup>[12]</sup>。

1.4 小结 NOX 激活诱导下游次级氧化酶系统活化, 包括解偶联的 eNOS、功能异常的线粒体和 XO。NOX 可以通过产生的 ROS 诱导 BH4 氧化失活导致 eNOS 解偶联, eNOS 解偶联也可通过反馈机制反作用于 NOX。NOX 产生的 ROS 可以通过破坏线粒体 DNA 导致线粒体功能异常, 产生线粒体 ROS 并诱导细胞凋亡; eNOS 解偶联亦可通过线粒体功能异常途径产生线粒体 ROS, 线粒体 ROS 可能通过负反馈机制调节 eNOS 的偶联与解偶联。依赖 NOX 的 ROS 可导致 XO 的活化, 次黄嘌呤与 XO 反应生成的超氧化物可通过线粒体功能异常途径产生线粒体 ROS。

## 2 心血管疾病中氧化酶之间的相互关系及各自的作用

2.1 高血压 NOX 激活和 eNOS 解偶联在血压升高过程中起重要作用<sup>[13]</sup>。血管紧张素 II 是有效的血管收缩肽, 可通过激活血管 NOX 和 NOX 来源的 ROS 使血压升高。敲除 *NOX1* 可以减弱氧化应激并延缓血压升高。敲除小鼠的 *NOX2* 会减弱血管紧张素 II 介导的主动脉超氧化物生成和血压升高效应。敲除小鼠的 *NOX4* 对血管紧张素 II 引起的血压升高作用反应较差, 且对基础血压没有影响, 表明 NOX4 参与的可能是血管紧张素 II 诱导的高血压的发生阶段而不是维持过程。整体敲除 *NOX1*、*NOX2* 或 *NOX4* 可以减弱血管紧张素 II 升高血压的作用, 这表明 NOX1、NOX2 和 / 或 NOX4 在这类高血压的发展中起上游作用<sup>[13-14]</sup>。

*NOX1* 的缺失可以减弱血管紧张素 II 对小鼠的血管功能障碍和高血压作用。NOS 抑制剂亚硝基左旋精氨酸甲酯的使用减少了 *NOX1* 缺失的保护作用<sup>[13]</sup>, 而 eNOS 的重新偶联可减轻血管紧张素 II 处理的小鼠的血压升高, 表明 eNOS 解偶联在 *NOX1* 触发的血管紧张素 II 诱导的高血压发展中起中间作用。另外, 血管紧张素 II 诱导的 NOX 激活、eNOS 解偶联和高血压可通过抑制线粒体膜通透性转换孔 (通过亲环蛋白 D 缺乏或桑特菲林 A 处理) 来减弱<sup>[15]</sup>, 这说明线粒体 ROS 在血管紧张素 II 诱导的高血压中具有调节 NOX 活性和 eNOS 解偶联的作用。

2.2 主动脉瘤 eNOS 解偶联在一定程度上介导了高血压, 而更广泛的 eNOS 解偶联则诱导了腹主动脉瘤 (abdominal aortic aneurysm, AAA) 的形成。eNOS 解偶联通过线粒体功能障碍诱导 AAA 形成<sup>[16]</sup>。

AAA 的主动脉组织中 NOX 活性上调, NOX 抑制剂可有效降低 AAA 患者的过氧化物生成量<sup>[17]</sup>。在 BH4 缺陷型 (*hph-1*) 小鼠中敲除 *NOX1*、*NOX2*、*NOX4* 或中性粒细胞胞质因子 1 (neutrophil cytosolic factor, *Ncf1*), 可以通过恢复内皮 DHFR 功能并重新偶联 eNOS 而减少 AAA 的形成<sup>[2,17]</sup>。

2.3 高胆固醇血症和动脉粥样硬化 低密度脂蛋白 (low-density lipoprotein, LDL) 的氧化是早期动脉粥样硬化发生的主要事件。ROS 可将 LDL 氧化成 OX-LDL 并沉积在内皮下而促进粥样斑块的形成。在载脂蛋白 E 基因敲除 (*ApoE*<sup>-/-</sup>) 小鼠模

型中, *NOX1* 的缺失减少了超氧化物的产生及巨噬细胞的浸润; *NOX2* 的缺失同样减少了超氧化物的产生, 并增加了 NO 的生物利用度, 表明 *NOX1* 和 *NOX2* 在动脉粥样硬化中起关键作用<sup>[18]</sup>。研究证明 *NOX4* 在动脉粥样硬化中具有保护作用, 其产生的  $H_2O_2$  通过抑制炎症而发挥抗动脉粥样硬化的功能<sup>[19]</sup>, 这与 *NOX1* 和 *NOX2* 产生的 ROS 的有害作用相反。

**2.4 糖尿病血管并发症** *NOX* 的激活与糖尿病的内皮功能障碍有关。*NOX1* 的蛋白水平在 1 型糖尿病患者中明显增加, 敲除 *NOX1* 可以减少链脲佐菌素诱导的 1 型糖尿病小鼠中 eNOS 的解偶联<sup>[20]</sup>。*NOX1* 特异性诱导了 1 型糖尿病患者中 eNOS 的解偶联, 而 *NOX1* 的缺失则通过保留 DHFR 功能和恢复 BH4 生物利用度导致 eNOS 重新偶联<sup>[20]</sup>。上述结果表明, 血管紧张素 II -*NOX1*-eNOS 解偶联轴在 1 型糖尿病患者中具有致血管功能障碍的作用。

*NOX* 激活和 eNOS 解偶联在自发性 2 型糖尿病 db/db 小鼠血管功能障碍和炎症中作用的研究结果表明, *NOX1* 激活在诱导 2 型糖尿病小鼠的血管功能障碍中发挥作用<sup>[20]</sup>。依赖 *NOX1* 的 eNOS 解偶联及随后的环氧化酶 2-血管细胞黏附分子 1 激活介导了 2 型糖尿病患者的血管功能障碍和炎症<sup>[21-22]</sup>。

**2.5 心脏 IR 损伤和心肌梗死** 在缺血事件后恢复供氧时, 心脏 IR 会诱导产生 ROS。基础水平的 ROS 对心脏有保护作用, 并且是维持心脏动态平衡所必需的, 而高水平的 ROS 对人体有害且可能导致心肌梗死<sup>[23]</sup>。*NOX* 在 IR 损伤中具有重要作用, 并且其在介导心脏 IR 损伤中与解偶联的 eNOS 和线粒体功能障碍存在重要的相互作用<sup>[24]</sup>。研究发现, 死于急性心肌梗死的个体的心肌细胞中 *NOX2* 蛋白水平升高<sup>[25]</sup>。IR 诱导的 *NOX4* 表达上调会增加心脏 ROS 产生、eNOS 解偶联和线粒体功能障碍, 从而导致心脏损伤; eNOS 重新偶联产生 NO 而抑制 *NOX4*、降低氧化应激、保持线粒体功能并减小梗死面积, 在避免 IR 中起重要作用<sup>[7]</sup>。这些结果表明 *NOX4*-eNOS 解偶联-线粒体功能障碍轴在介导 IR 引起的心脏损伤中有着关键作用。

**2.6 心力衰竭** 心力衰竭是一种慢性进行性疾病。*NOX* 的过度激活会导致心力衰竭, 这一过程是通过诱导 eNOS 的解偶联和线粒体 ROS 的产生实现。

源自 *NOX2* 和 *NOX4* 的 ROS 在心肌肥大的发展中起重要作用, *NOX2* 缺失可通过减少 ROS 产生来保护血管紧张素 II 引起的心肌肥大, *NOX2* 的心脏特异性过表达将增加由慢性心肌梗死引起的心肌肥大, 这与超氧化物生成增加有关<sup>[26]</sup>。

*NOX* 来源的 ROS 影响线粒体的功能, 线粒体产生过多的 ROS 已被证明可导致心力衰竭, 用抗霉素 A (线粒体复合物 III 抑制剂) 处理健康犬的心肌样本发现心力衰竭时超氧化物生成增加<sup>[27]</sup>。在通过手术缩窄其主动脉和之后使用异丙肾上腺素诱导的豚鼠心力衰竭模型中, 从缩窄升主动脉之日起或在出现心力衰竭后 (手术后 3 周) 使用可以清除超氧化物的线粒体靶向超氧化物歧化酶 (Mito-TEMPO) 能够预防或逆转心力衰竭, 表明线粒体 ROS 在心力衰竭的发展中也有重要作用<sup>[28]</sup>。

**2.7 心律失常** 心律失常的发生与心肌梗死后 *NOX2* 表达增加有关, 降低 *NOX2* 蛋白水平可降低心律失常的发生率<sup>[29]</sup>。心房颤动是最常见的心律失常, 心房颤动患者心房组织中 *NOX2* 和 *NOX4* 的表达及 ROS 的产生与正常窦性心律的个体相比均上调, eNOS 的解偶联和线粒体功能障碍与心律不齐有关, 线粒体 ROS 可能加速心房颤动的发展<sup>[29-30]</sup>。

### 3 *NOX* 抑制剂的研究进展

**3.1 小分子抑制剂** 早期发现的 *NOX* 抑制剂大部分是非选择性的 *NOX* 抑制剂。这些抑制剂能够产生脱靶效应, 在作用于 *NOX* 的同时也能作用于其他一些酶。二亚苯基碘和丝氨酸蛋白酶的抑制剂 4-(2-氨基乙基)-苯磺酰氟是所有 *NOX* 亚型的一般性不可逆抑制剂, 能够通过抑制 eNOS、XO 及线粒体呼吸链上的蛋白表达抑制 *NOX* 功能的发挥<sup>[31]</sup>。但 4-(2-氨基乙基)-苯磺酰氟与二亚苯基碘相比对 *NOX* 的抑制作用较低, 因此不经常使用。他汀类药物可以通过特异性作用于 Ras 相关的 C3 肉毒素底物 1 抑制 *NOX* 活性。GKT137831 可以特异性作用于 *NOX1* 和 *NOX4* 而抑制 Akt-哺乳动物雷帕霉素靶蛋白和 NF- $\kappa$ B 信号转导, 最终降低 ROS 的氧化应激作用<sup>[32]</sup>。当对 G 蛋白偶联受体、激酶、离子通道和其他产生 ROS 和氧化还原敏感的酶进行测试时, GKT137831 没有显示出脱靶效应, 这使其成为 *NOX1* 和 *NOX4* 的特异性抑制剂, 也是迄今为止最有希望扩大应用范围的 *NOX* 抑制

剂之一<sup>[33]</sup>。

3.2 其他NOX抑制剂 GLX7013114是迄今为止第1个被报道的高选择性NOX4抑制剂,其特异性作用于NOX4的独特结构域而发挥作用<sup>[10]</sup>。GSK2795039是对NOX2的选择性抑制作用明显高于其他NOX亚型的小分子,在小鼠实验中,GSK2795039全身给药(腹膜内注射100 mg/kg)可模拟NOX2缺失对小鼠体内ROS产生的抑制作用<sup>[34]</sup>。

#### 4 总结和展望

在心血管疾病的发病机制中,NOX和依赖NOX的次级氧化酶系统的激活在维持氧化应激中具有关键作用。NOX与其他产生ROS的氧化酶系统之间存在复杂的相互关系,这些次级氧化酶系统可以激活NOX和/或彼此激活。源自NOX的ROS可引起eNOS解偶联、线粒体功能障碍,并在一定程度上引起XO活化,从而导致ROS的进一步释放和组织损伤;这一过程参与了多种心血管疾病的发生、发展。选择性作用于特异的NOX亚型以纠正eNOS解偶联和线粒体功能障碍可能是治疗各种心血管疾病的新策略。因此,开发新型有效、具有针对亚型特异性的NOX抑制剂及研究针对eNOS解偶联和线粒体功能障碍的新型策略,对探究NOX亚型和下游氧化酶系统在预防及治疗心血管疾病中的价值至关重要。

#### [参考文献]

- [1] CAI H, HARRISON D G. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress[J]. *Circ Res*, 2000, 87: 840-844.
- [2] SIU K L, LI Q, ZHANG Y, GUO J, YOUNG J Y, DU J, et al. NOX isoforms in the development of abdominal aortic aneurysm[J]. *Redox Biol*, 2017, 11: 118-125.
- [3] CHALUPSKY K, CAI H. Endothelial dihydrofolate reductase: critical for nitric oxide bioavailability and role in angiotensin II uncoupling of endothelial nitric oxide synthase[J]. *PNAS*, 2005, 102: 9056-9061.
- [4] LI H, LI Q, ZHANG Y X, LIU W T, GU B, NARUMI T, et al. Novel treatment of hypertension by specifically targeting E2F for restoration of endothelial dihydrofolate reductase and eNOS function under oxidative stress[J]. *Hypertens Dallas Tex*, 2019, 73: 179-189.
- [5] GIMENEZ M, SCHICKLING B M, LOPES L R, MILLER F J. Nox1 in cardiovascular diseases: regulation and pathophysiology[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2016, 130: 151-165.
- [6] UENO N, TAKEYA R, MIYANO K, KIKUCHI H, SUMIMOTO H. The NADPH oxidase Nox3 constitutively produces superoxide in a p22phox-dependent manner: its regulation by oxidase organizers and activators[J]. *J Biol Chem*, 2005, 280: 23328-23339.
- [7] SIU K L, LOTZ C, PING P, CAI H. Netrin-1 abrogates ischemia/reperfusion-induced cardiac mitochondrial dysfunction via nitric oxide-dependent attenuation of NOX4 activation and recoupling of NOS[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2015, 78: 174-185.
- [8] CEYLAN-ISIK A F, GUO K K, CARLSON E C, PRIVRATSKY J R, LIAO S J, CAI L, et al. Metallothionein abrogates GTP cyclohydrolase I inhibition-induced cardiac contractile and morphological defects: role of mitochondrial biogenesis[J]. *Hypertension*, 2009, 53: 1023-1031.
- [9] DOUGHAN A K, HARRISON D G, DIKALOV S I. Molecular mechanisms of angiotensin II-mediated mitochondrial dysfunction: linking mitochondrial oxidative damage and vascular endothelial dysfunction[J]. *Circ Res*, 2008, 102: 488-496.
- [10] WATTS G F, PLAYFORD D A, CROFT K D, WARD N C, MORL T A, BURKE V. Coenzyme Q<sub>10</sub> improves endothelial dysfunction of the brachial artery in type II diabetes mellitus[J]. *Diabetologia*, 2002, 45: 420-426.
- [11] DUDA M, KONIORA, KLEMENSKA E, BERESEWICZ A. Preconditioning protects endothelium by preventing ET-1-induced activation of NADPH oxidase and xanthine oxidase in post-ischemic heart[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2007, 42: 400-410.
- [12] GLADDEN J D, ZELICKSON B R, WEI C C, ULASOVA E, ZHENG J, AHMED M I, et al. Novel insights into interactions between mitochondria and xanthine oxidase in acute cardiac volume overload[J]. *Free Radic Biol Med*, 2011, 51: 1975-1984.
- [13] MATSUNO K, YAMADA H, IWATA K, JIN D, KATSUYAMA M, MATSUKI M, et al. Nox1 is involved in angiotensin II-mediated hypertension: a study in Nox1-deficient mice[J]. *Circulation*, 2005, 112: 2677-2685.
- [14] GAVAZZI G, BANFI B, DEFFERT C, FIETTE L, SCHAPPI M, HERRMANN F, et al. Decreased blood pressure in NOX1-deficient mice[J]. *FEBS Lett*, 2006, 580: 497-504.
- [15] KRÖLLER-SCHÖN S, STEVEN S, KOSSMANN S, SCHOLZ A, DAUB S, OELZE M, et al. Molecular mechanisms of the crosstalk between mitochondria and NADPH oxidase through reactive oxygen species-studies in white blood cells and in animal models[J].

- Antioxid Redox Signal, 2014, 20: 247-266.
- [16] LI Q, YOUN J Y, SIU K L, MURUGESAN P, ZHANG Y, CAI H. Knockout of dihydrofolate reductase in mice induces hypertension and abdominal aortic aneurysm via mitochondrial dysfunction[J/OL]. Redox Biol, 2019, 24: 101185. DOI: 10.1016/j.redox.2019.101185.
- [17] SIU K L, MIAO X N, CAI H. Recoupling of eNOS with folic acid prevents abdominal aortic aneurysm formation in angiotensin II -infused apolipoprotein E null mice[J/OL]. PLoS One, 2014, 9: e88899. DOI: 10.1371/journal.pone.0088899.
- [18] AVIRAM M, ROSENBLAT M, ETZIONI A, LEVY R. Activation of NADPH oxidase required for macrophage-mediated oxidation of low-density lipoprotein[J]. Metabolism, 1996, 45: 1069-1079.
- [19] SHEEHAN A L, CARRELL S, JOHNSON B, STANIC B, BANFI B, MILLER F J Jr. Role for Nox1 NADPH oxidase in atherosclerosis[J]. Atherosclerosis, 2011, 216: 321-326.
- [20] YOUN J Y, GAO L, CAI H. The p47phox- and NADPH oxidase organizer 1 (NOXO1)-dependent activation of NADPH oxidase 1 (NOX1) mediates endothelial nitric oxide synthase (eNOS) uncoupling and endothelial dysfunction in a streptozotocin-induced murine model of diabetes[J]. Diabetologia, 2012, 55: 2069-2079.
- [21] SAN MARTÍN A, DU P, DIKALOVA A, LASSÈGUE B, ALEMAN M, GÓNGORA M C, et al. Reactive oxygen species-selective regulation of aortic inflammatory gene expression in type 2 diabetes[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2007, 292: H2073-H2082.
- [22] YOUN J Y, ZHOU J, CAI H. Bone morphogenic protein 4 mediates NOX1-dependent eNOS uncoupling, endothelial dysfunction, and COX2 induction in type 2 diabetes mellitus[J]. Mol Endocrinol, 2015, 29: 1123-1133.
- [23] BRAUNERSREUTHER V, JAQUET V. Reactive oxygen species in myocardial reperfusion injury: from physiopathology to therapeutic approaches[J]. Curr Pharm Biotechnol, 2012, 13: 97-114.
- [24] YU Q, LEE C F, WANG W, KARAMANLIDIS G, KURODA J, MATSUSHIMA S, et al. Elimination of NADPH oxidase activity promotes reductive stress and sensitizes the heart to ischemic injury[J/OL]. J Am Heart Assoc, 2014, 3: e000555. DOI: 10.1161/JAHA.113.000555.
- [25] KRIJNEN P A, MEISCHL C, HACK C E, MEIJER C J, VISSER C A, ROOS D, et al. Increased Nox2 expression in human cardiomyocytes after acute myocardial infarction[J]. J Clin Pathol, 2003, 56: 194-199.
- [26] PARAJULI N, PATEL V B, WANG W, BASU R, OUDIT G Y. Loss of NOX2 (gp91phox) prevents oxidative stress and progression to advanced heart failure[J]. Clin Sci (Lond), 2014, 127: 331-340.
- [27] IDE T, TSUTSUI H, KINUGAWA S, SUEMATSU N, HAYASHIDANI S, ICHIKAWA K, et al. Direct evidence for increased hydroxyl radicals originating from superoxide in the failing myocardium[J]. Circ Res, 2000, 86: 152-157.
- [28] DEY S, DEMAZUMDER D, SIDOR A, FOSTER D B, O'ROURKE B. Mitochondrial ROS drive sudden cardiac death and chronic proteome remodeling in heart failure[J]. Circ Res, 2018, 123: 356-371.
- [29] KIM Y M, GUZIK T J, ZHANG Y H, ZHANG M H, KATTACH H, RATNATUNGA C, et al. A myocardial Nox2 containing NAD(P)H oxidase contributes to oxidative stress in human atrial fibrillation[J]. Circ Res, 2005, 97: 629-636.
- [30] ZHANG J, YOUN J Y, KIM A Y, RAMIREZ R J, GAO L, NGO D, et al. NOX4-dependent hydrogen peroxide overproduction in human atrial fibrillation and HL-1 atrial cells: relationship to hypertension[J/OL]. Front Physiol, 2012, 3: 140. DOI: 10.3389/fphys.2012.00140.
- [31] GARRIDO-URBANI S, JEMELIN S, DEFFERT C, CARNESECCHI S, BASSET O, SZYNDRALEWIEZ C, et al. Targeting vascular NADPH oxidase 1 blocks tumor angiogenesis through a PPAR $\alpha$  mediated mechanism[J/OL]. PLoS One, 2011, 6: e14665. DOI: 10.1371/journal.pone.0014665.
- [32] MONTEZANO A C, DE LUCCA CAMARGO L, PERSSON P, RIOS F J, HARVEY A P, ANAGNOSTOPOULOU A, et al. NADPH oxidase 5 is a pro-contractile Nox isoform and a point of cross-talk for calcium and redox signaling-implications in vascular function[J/OL]. J Am Heart Assoc, 2018, 7: e009388. DOI: 10.1161/JAHA.118.009388.
- [33] GORIN Y, CAVAGLIERI R C, KHAZIM K, LEE D Y, BRUNO F, THAKUR S, et al. Targeting NADPH oxidase with a novel dual Nox1/Nox4 inhibitor attenuates renal pathology in type 1 diabetes[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2015, 308: F1276-F1287.
- [34] HIRANO K, CHEN W S, CHUENG A L W, DUNNE A A, SEREDENINA T, FILIPPOVA A, et al. Discovery of GSK2795039, a novel small molecule NADPH oxidase 2 inhibitor[J]. Antioxid Redox Signal, 2015, 23: 358-374.

[本文编辑] 杨亚红