

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2016.14.003

文章编号: 1005-8982(2016)14-0012-05

论著

葡萄籽原花青素对自发性高血压大鼠 主动脉重构的改善作用研究*

黄霜枝¹, 王晓玲¹, 张先杰¹, 陈燕玲¹, 唐剑涛², 靳俊峰¹, 吴秀香¹

(遵义医学院珠海校区 1.病理学与病理生理学教研室, 2.计算机教研室, 广东 珠海 519041)

摘要:目的 探讨葡萄籽原花青素(GSP)对自发性高血压大鼠(SHR)主动脉重构的改善作用。**方法** 8周龄雄性 SHR 24 只随机分为 4 组, 每组 6 只:SHR 组、GSP 低剂量(50 mg/kg)、高剂量组(200 mg/kg)以及卡托普利组(30 mg/kg)。6 只同龄雄性 Wistar-Kyoto 大鼠设为对照组。每周测定尾动脉收缩压(SBP);治疗 6 周后 HE 染色下测定胸主动脉中膜横截面积(MCSA)、管腔面积(LA)及 MCSA/LA;Masson 三色法测量胸主动脉胶原容积分数(CVF);ELISA 法测定胸主动脉中 I 型胶原(Col I)含量;生化法检测大鼠胸主动脉中过氧化氢酶(CAT)活力及丙二醛(MDA)含量;蛋白免疫印迹法(Western blot)检测胸主动脉中 ERK1/2 蛋白表达。**结果** GSP 能显著降低 SHR SBP($P < 0.01$),改善血管重构参数,减少胸主动脉 MDA 含量以及 ERK1/2 蛋白的表达,提高 CAT 活力。**结论** GSP 能够改善 SHR 胸主动脉重构,其作用可能是通过降压、对抗氧化应激和抑制 ERK1/2 蛋白表达实现的。

关键词: 葡萄籽原花青素;自发性高血压大鼠;重构;氧化应激;ERK1/2

中国分类号: R544.1;R282.71

文献标识码: A

Effect of grape seed procyanidins on improving aortic remodeling in spontaneous hypertension rats*

Shuang-zhi Huang¹, Xiao-ling Wang¹, Xian-jie Zhang¹, Yan-ling Chen¹,

Jian-tao Tang², Jun-feng Jin¹, Xiu-xiang Wu¹

(1. Department of Pathology and Pathophysiology; 2. Department of Computer Science, Zhuhai Campus of Zunyi Medical College, Zhuhai, Guangdong 519041, China)

Abstract: Objective To investigate the effect of grape seed procyanidins (GSP) on improving aortic remodeling in spontaneous hypertension rats (SHR). **Methods** Twenty-four male SHRs (8-week old) were randomized into 4 groups with 6 in each group: SHR group, low-dose GSP and high-dose GSP groups (50 or 200 mg/kg) and Captopril group (30 mg/kg). Meanwhile, 6 Wistar Kyoto rats (8-week old) were served as control group. Tail systolic pressure was measured every week. After 6-week treatment, media cross-sectional area (MCSA), lumen area (LA) and MCSA/LA of thoracic aorta were calculated after HE staining. Collagen volume fraction (CVF) was examined by Masson staining. ELISA and biochemical techniques were performed to determine the type I collagen (Col I), malondialdehyde (MDA) and catalase (CAT) levels respectively. Western blot was used to detect the expression of ERK1/2 in thoracic aorta. **Results** GSP could significantly decrease tail systolic pressure ($P < 0.01$), improve vascular remodeling parameters, reduce MDA content and the expression of ERK1/2 in thoracic aorta ($P < 0.05$), but increase CAT activity ($P < 0.05$) after 6-week treatment. **Conclusions** GSP significantly improves thoracic aorta remodeling of SHR by lowering systolic pressure, inhibiting oxidative stress as well as suppressing the expression of ERK1/2.

Keywords: grape seed procyanidin; spontaneous hypertension rat; remodeling; oxidative stress; ERK1/2

收稿日期: 2016-02-02

* 基金项目: 贵州省优秀科技教育人才省长专项资金(No: 黔省专合字[2012]91号); 贵州省科技计划课题(No: 黔科合 SY 字[2012]3114)

[通信作者] 吴秀香, E-mail: wxx64@sina.com; Tel: 0756-7623357

高血压病这一常见的心血管疾病发展至一定阶段会导致血管重构的发生,主要表现为血管平滑肌增殖肥厚及细胞外基质沉积,是造成动脉粥样硬化、心脑血管疾病及肾损害等并发症的病理基础^[1]。因此,预防和改善血管重构在治疗高血压病中意义重大。本研究室前期实验观察到葡萄籽原花青素(*grape seed procyanidin*, GSP)具有降低肾性高血压大鼠血压,改善血管内皮细胞功能及血管重塑的作用^[2-4],该研究采用自发性高血压大鼠(*spontaneously hypertensive rats*, SHR)为研究对象,进一步探讨 GSP 对 SHR 胸主动脉重构的作用及机制,为使 GSP 成为防治高血压病的理想药物提供新的实验依据。

1 材料与方 法

1.1 实验材料

1.1.1 动物 SPF 级雄性 8 周龄 SHR 大鼠 24 只,同周龄雄性(Wistar-kyoto, WKY)大鼠 6 只,体重 180~200 g,由北京维通利华实验动物技术有限公司提供,许可证号:SCXK(京)2012-0001。

1.1.2 药物与试剂 GSP 由天津尖峰天然产物研究开发有限公司惠赠,纯度 $\geq 95\%$,卡托普利(*captopril*)为中美上海施贵宝制药有限公司产品, I 型胶原(*Collagen type I*, Col I)酶联免疫检测试剂盒、过氧化氢酶(*Catalase*, CAT)、丙二醛(*Malondialdehyde*, MDA)及 Masson 染色试剂盒均购自南京建成生物工程研究所,兔抗鼠细胞外调节蛋白激酶 1/2(*extracellular regulated protein kinases1/2*, ERK1/2)及辣根过氧化物酶标记的羊抗兔 II 抗购自 Abcam 公司,BCA 蛋白质定量试剂盒购自武汉博士德生物工程有限公司。

1.1.3 主要仪器 蛋白电泳仪(Bio-Rad 公司),大鼠尾动脉压测定装置、多道生理信号采集处理系统 RM6240 型(成都仪器厂)。

1.2 实验方法

1.2.1 动物分组与给药 24 只 SHR 随机分为 4 组:SHR 组、低剂量 GSP 组、高剂量 GSP 组及卡托普利组,每组 6 只;6 只 WKY 大鼠为对照组。用药组大鼠每日灌胃给药 1 次,分别为:GSP 50 mg/kg 和 200 mg/kg、卡托普利 30 mg/kg;对照组及 SHR 组给予等量蒸馏水灌胃。每次灌胃 2 ml,连续灌胃 6 周。

1.2.2 大鼠尾动脉收缩压(systolic pressure, SBP)的测定 采用 tail-cuff 测压法,用大鼠无创尾动脉压测定装置和多通道生理信号采集处理系统进行检测,每周测压 1 次。

1.2.3 胸主动脉重构形态学指标测定 取大鼠主动脉弓下 1 cm 处胸主动脉 0.5 cm,10%甲醛固定,常规石蜡包埋、切片(厚度为 4 μ m),行 HE 染色,光学显微镜下放大 400 倍观察,用 Image pro-plus 6.0 图像分析软件分别测定并计算胸主动脉中膜横截面积(media cross-sectional area, MCSA)、管腔面积(lumen area, LA)和 MCSA/LA。

1.2.4 胶原定性和半定量分析 石蜡切片进行 Masson 染色,用 Image pro-plus 6.0 图像分析软件计算出胶原容积分数(collagen volume fraction, CVF)(%)= 主动脉胶原面积 / 所测视野面积 $\times 100\%$ 。

1.2.5 Col I 含量测定 取大鼠胸主动脉制备 10%匀浆液,严格按照试剂盒说明书操作。

1.2.6 MDA 和 CAT 的测定 将大鼠胸主动脉组织制成 10%的组织匀浆液,4 $^{\circ}$ C、12 000 r/min 离心 5 min 后取上清液,严格按照试剂盒说明书操作。

1.2.7 总蛋白的提取和蛋白免疫印迹法(Western blot)检测 ERK 的蛋白表达 取大鼠胸主动脉制成 10%组织匀浆液,加入等体积的 2 \times 上样缓冲液,煮沸 10 min 使蛋白变性,12 000 r/min 4 $^{\circ}$ C 离心 5 min 取上清液,BCA 法测定样品的蛋白浓度。进行聚丙烯酰胺凝胶电泳,半干转印至硝酸纤维素膜上,经牛血清白蛋白 BSA 封闭、洗膜后加抗 ERK 抗体(1:1 000)4 $^{\circ}$ C 孵育过夜,洗膜后加二抗(1:15 000)37 $^{\circ}$ C 摇床孵育 60 min,洗膜,加 ECL 发光显色剂,暗盒压片、曝光、显影、定影于胶片。胶片经拍照后,用 Image J 图像分析软件进行灰度值分析,以实验各组吸光蛋白条带平均值与同一样品中内参条带的平均值比值作为蛋白的相对含量。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 16.0 统计软件进行数据分析,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间正态分布的计数资料比较用单因素方差分析(ANOVA),用 LSD 法进行组间均数的两两比较, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 GSP 对 SHR SBP 的影响

用药前,SHR 组和 3 个用药组大鼠尾动脉 SBP 均较对照组明显升高;用药 1 周时,与 SHR 组比较,3 个治疗组大鼠的此项指标均有所降低,但差异无统计学意义(除外卡托普利组)。用药 2 周时,与 SHR

组比较,高剂量 GSP 组和卡托普利组的此项指标均明显降低,用药 3~6 周,与对照组比较,SHR 组大鼠尾动脉 SBP 明显升高;与 SHR 组比较,3 个用药组大鼠 SBP 均明显下降。见表 1。

2.2 GSP 对 SHR 胸主动脉重构形态学参数的影响

与对照组比较,SHR 胸主动脉管壁增厚,管腔狭窄,MCSA 和 MCSA/LA 明显增大($P=0.000$),LA 明显减小($P=0.000$);与 SHR 组比较,各用药组 MCSA 增大($P=0.01$ 、 0.004 和 0.000)和 LA 减小($P=0.047$ 、 0.000 和 0.000)的表现均有缓解,MCSA/LA 增高的幅度下降($P=0.000$)。见图 1 和表 2。

2.3 GSP 对 SHR 胸主动脉胶原含量的影响

对照组大鼠胸主动脉平滑肌细胞间蓝色胶原纤维少,排列整齐,分布均匀。SHR 组大鼠胸主动脉平滑肌束间见大量胶原纤维沉积,排列紊乱,CVF 较 WKY 组明显升高;3 个用药组大鼠上述情况均有所减轻(低剂量 GSP 组的 CVF 差异无统计学意义, $P=0.061$),以高剂量 GSP 组和卡托普利组作用显著(与

低剂量组比较, $P=0.000$)。见图 2 和表 3。

2.4 GSP 对 SHR 胸主动脉中 Col I 含量的影响

灌胃 6 周后,SHR 胸主动脉中 Col I 的含量显著高于对照组;与 SHR 组比较,3 个用药组大鼠的此项指标均有所降低,3 组治疗效果差异无统计学意义。见表 3。

2.5 GSP 对 SHR 胸主动脉中 MDA 和 CAT 的影响

SHR 胸主动脉中 CAT 的活性较对照组明显降低,而 MDA 含量显著升高;与 SHR 组比较,3 个用药组大鼠胸主动脉中 CAT 的活性均升高,MDA 含量降低,高剂量 GSP 组和卡托普利组的效果尤为显著。见表 4。

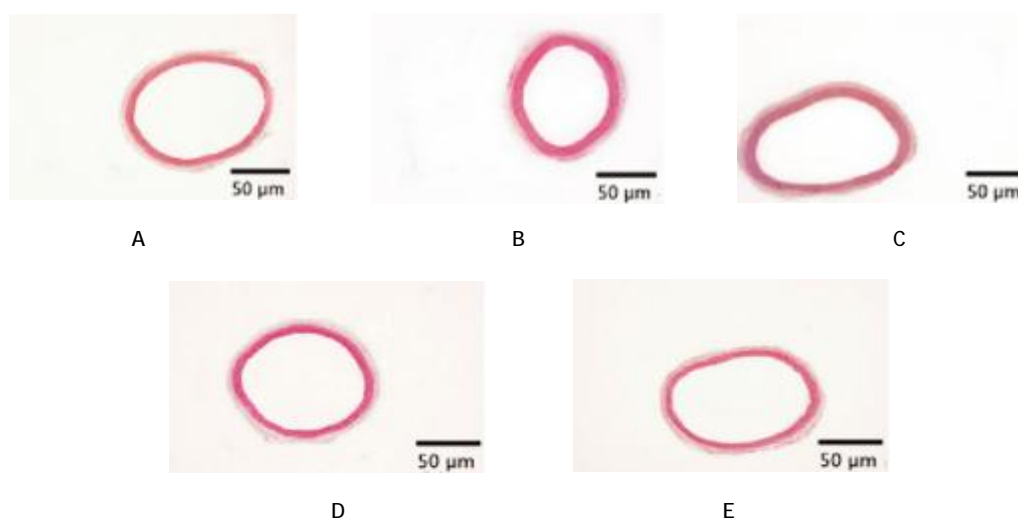
2.6 GSP 对 SHR 胸主动脉中 ERK1/2 蛋白表达的影响

SHR 组胸主动脉中的 ERK1/2 蛋白表达较对照组明显增多,与 SHR 组比较,3 个用药组的此项指标均明显降低,以高剂量 GSP 组和卡托普利组的 ERK1/2 蛋白表达降低明显。见图 3 和表 5。

表 1 GSP 对 SHR SBP 的影响 ($n=6, \bar{x} \pm s$)

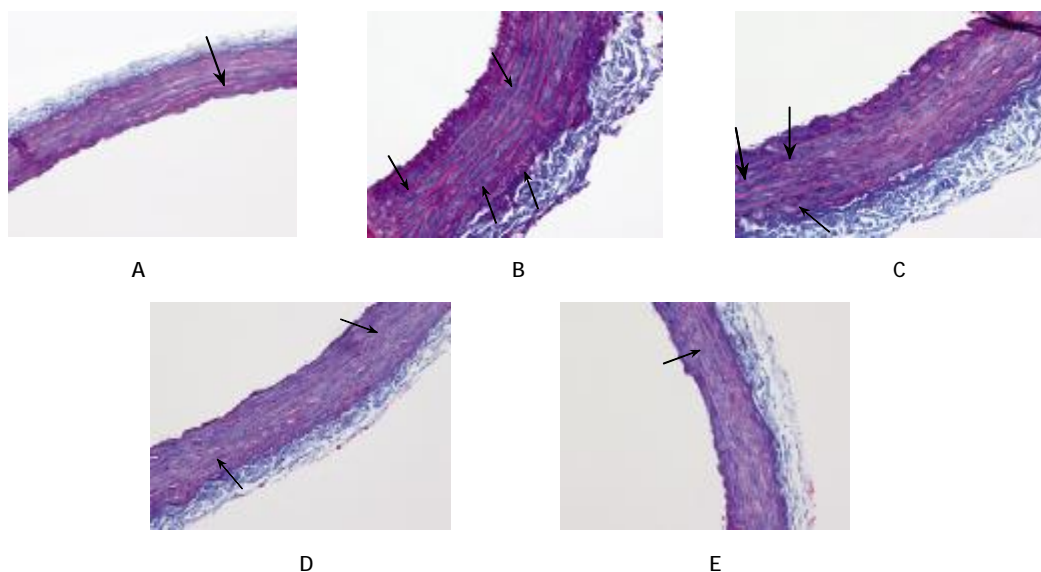
组别	剂量 / (mg/kg)	治疗前 SBP/mmHg	治疗后 SBP/mmHg					
			1 周	2 周	3 周	4 周	5 周	6 周
对照组		98.80 ± 13.45	103.96 ± 10.80	105.69 ± 11.01	103.13 ± 8.74	103.43 ± 14.79	109.80 ± 13.68	110.28 ± 13.66
SHR 组		161.26 ± 8.90 ¹⁾	166.91 ± 6.59 ¹⁾	173.69 ± 4.72 ¹⁾	178.76 ± 5.85 ¹⁾	183.62 ± 6.78 ¹⁾	184.43 ± 6.95 ¹⁾	187.44 ± 9.28 ¹⁾
低剂量 GSP 组	50	162.48 ± 5.60 ¹⁾	162.34 ± 5.72 ²⁾	164.62 ± 5.86 ³⁾	163.03 ± 3.87 ⁴⁾	161.38 ± 8.03 ⁵⁾	158.38 ± 11.11 ⁶⁾	154.08 ± 11.16 ⁶⁾
高剂量 GSP 组	200	161.91 ± 7.08 ¹⁾	157.89 ± 4.81 ⁷⁾	152.13 ± 6.55 ⁶⁾	147.43 ± 4.80 ⁶⁾	144.80 ± 6.56 ⁶⁾	135.61 ± 5.83 ⁶⁾	125.14 ± 5.58 ⁶⁾
卡托普利组	30	158.75 ± 9.7 ¹⁾	156.41 ± 10.21 ⁸⁾	152.91 ± 10.74 ⁶⁾	145.17 ± 14.39 ⁶⁾	132.16 ± 13.44 ⁶⁾	125.62 ± 5.49 ⁶⁾	116.98 ± 7.34 ⁶⁾

注:1)与对照组比较, $P=0.000$;与 SHR 组比较,2) $P=0.338$;3) $P=0.069$;4) $P=0.004$;5) $P=0.001$;6) $P=0.000$;7) $P=0.079$;8) $P=0.034$



A: 对照组;B: SHR 组;C: 低剂量 GSP 组;D: 高剂量 GSP 组;E: 卡托普利组

图 1 各组大鼠胸主动脉结构变化 ($\times 40$)



A:对照组;B:SHR组;C:低剂量GSP组;D:高剂量GSP组;E:卡托普利组

图 2 GSP 对 SHR 胸主动脉中胶原含量的影响 (×400)

表 2 GSP 对 SHR 胸主动脉重构形态学参数的影响

(n=6, $\bar{x} \pm s$)

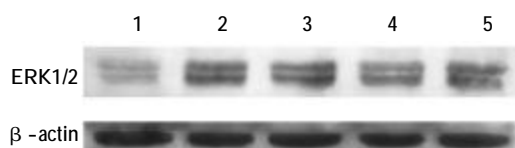
组别	剂量 / (mg/kg)	MCSA / ($\times 10^5 \mu\text{m}^2$)	LA / ($\times 10^5 \mu\text{m}^2$)	MCSA/LA
对照组		3.21 ± 0.40	10.65 ± 0.05	0.30 ± 0.02
SHR 组		3.89 ± 0.17	7.47 ± 0.14	0.52 ± 0.01
低剂量 GSP 组	50	3.65 ± 0.51	8.15 ± 0.04	0.45 ± 0.01
高剂量 GSP 组	200	3.61 ± 1.12	9.16 ± 0.57	0.39 ± 0.02
卡托普利组	30	3.32 ± 2.65	9.02 ± 1.20	0.34 ± 0.02

表 3 GSP 对 SHR 胸主动脉 CVF 和 Col I 的影响

(n=6, $\bar{x} \pm s$)

组别	剂量 / (mg/kg)	CVF / %	Col I / (ng/mgprot)
对照组		49.27 ± 1.35	1.17 ± 0.34
SHR 组		66.59 ± 1.13 ¹⁾	2.80 ± 0.59 ¹⁾
低剂量 GSP 组	50	65.06 ± 0.42 ²⁾	2.13 ± 0.39 ³⁾
高剂量 GSP 组	200	53.03 ± 0.79 ⁴⁾⁷⁾	1.74 ± 0.36 ⁵⁾⁶⁾
卡托普利组	30	51.60 ± 0.20 ⁴⁾⁷⁾	1.69 ± 0.80 ⁸⁾⁹⁾

注:1)与对照组比较,P=0.000;与SHR组比较,2)P=0.061;3)P=0.039;4)P=0.000;5)P=0.002;6)P=0.213;与低剂量GSP组比较,7)P=0.000;8)P=0.001;9)P=0.159



1:对照组;2:SHR组;3:低剂量GSP组;4:高剂量GSP组;5:卡托普利组

图 3 各组大鼠胸主动脉中 ERK1/2 蛋白表达

表 4 GSP 对 SHR 胸主动脉中 MDA 和 CAT 的影响

(n=6, $\bar{x} \pm s$)

组别	剂量 / (mg/kg)	MDA / (nmol/mgprot)	CAT / (u/mg)
对照组		9.06 ± 0.36	18.89 ± 0.40
SHR 组		15.22 ± 0.81 ¹⁾	8.16 ± 1.06 ¹⁾
低剂量 GSP 组	50	13.73 ± 0.74 ²⁾	9.49 ± 0.19 ³⁾
高剂量 GSP 组	200	10.09 ± 0.88 ⁴⁾⁵⁾	16.46 ± 0.51 ⁴⁾⁵⁾
卡托普利组	30	11.17 ± 1.88 ⁴⁾⁶⁾	15.74 ± 1.40 ⁴⁾⁵⁾

注:1)与对照组比较,P=0.000;与SHR组比较,2)P=0.024;3)P=0.011;4)P=0.000;与低剂量GSP组比较,5)P=0.000;6)P=0.003

表 5 GSP 对 SHR 胸主动脉中 ERK1/2 蛋白表达的影响

(n=6, $\bar{x} \pm s$)

组别	剂量 / (mg/kg)	ERK1/2 吸光度值 / β -actin 吸光度值
对照组		0.493 ± 0.006
SHR 组		0.977 ± 0.015 ¹⁾
低剂量 GSP 组	50	0.777 ± 0.015 ²⁾
高剂量 GSP 组	200	0.627 ± 0.016 ²⁾³⁾
卡托普利组	30	0.727 ± 0.012 ²⁾⁴⁾

注:1)与对照组比较,P=0.000;与SHR组比较,2)P=0.000;与低剂量GSP组比较,3)P=0.000;4)P=0.001

3 讨论

血管重构是一个动态过程,包括平滑肌细胞、成纤维母细胞和内皮细胞的增殖、迁移及重组、胶原基质的沉积等。很多学者研究发现^[5-7],高血压时血流和压力模式的改变所造成的机械负荷可使主动脉发

生肥厚性重构,病理特征为管壁增厚,管腔狭窄及胶原过度合成等。本实验结果显示,SHR 胸主动脉管壁增厚,管腔狭窄,中膜横截面积增加,管腔面积变小,平滑肌肌束间胶原纤维增多,特别是 Col I 含量增加,表明 SHR 的胸主动脉发生了重构。经 GSP 治疗后,上述血管重构指标减轻,说明 GSP 具有改善 SHR 胸主动脉重构的作用。

高血压血管重构的发生是由于长期血压升高,血管壁对管腔内压力、流量变化及血管壁损伤而导致的一系列适应性结构和功能改变^[9],在早期能对抗压力负荷,但长期的这种改变会造成心、脑及肾等靶器官的损伤。因此,对抗高血压血管重构最主要的措施就是降低血压^[9]。本研究结果显示,GSP 能显著降低 SHR 的 SBP,提示 GSP 改善高血压主动脉重构的机制之一是其具有降压作用。

氧化应激与高血压病的发生发展密切相关。氧化应激时,一方面表现为体内有大量的活性氧(reactive oxygen species,ROS)蓄积,通过激活多种信号转导通路损伤血管内皮细胞和血管平滑肌细胞,促进血管平滑肌细胞增殖和肥厚,导致胶原沉积,进而使血管壁增厚管腔狭窄而引起高血压血管重构的发生^[9]。ROS 主要由两种含氧的自由基组成,即超氧阴离子和羟自由基。MDA 是脂质过氧化产物,通过测定其含量,可间接获知体内自由基产生多少。另一方面表现为机体内清除自由基的抗氧化系统功能减弱。CAT 是体内主要清除过氧化氢的酶,其含量减少可导致过氧化氢积聚和羟自由基形成,从而使细胞发生不可逆的损伤,引发高血压的发生^[10]。有研究表明^[11],血管外膜产生的 CAT 可以不依赖血压的改变,而部分通过抑制外膜派生的 p38MAPK 的磷酸化减轻 Ang II 诱导的血管重构。本实验发现,SHR 胸主动脉中 MDA 含量增加且 CAT 活力降低,表明 SHR 体内有氧化应激的存在。GSP 能降低 SHR 胸主动脉中 MDA 含量,提高 CAT 活力,提示其可通过对抗氧化应激,从而减轻高血压主动脉重构。

研究表明,细胞内的 ROS 可作为第 2 信使激活 ERK 信号通路进而促进炎症因子表达,加重氧化应激^[12],促进高血压血管重构的发生。有学者^[13]在 2K1C 高血压模型上发现,大鼠动脉的重构伴有 p-ERK1/2 的表达增高,说明 ERK1/2 在血管重构中发挥重要作用。本研究结果显示,GSP 可以降低 SHR 胸主动脉中 ERK1/2 的表达,提示 GSP 改善 SHR 主动脉重构的作用与抑制 ERK1/2 蛋白表达有关。

总之,本实验结果表明,GSP 在降压的同时,亦可以通过降低血管组织中 MDA 含量和 ERK1/2 的蛋白表达,增强 CAT 的活力,以减轻高血压的主动脉重构。鉴于 GSP 具有多种药理活性,其抗高血压主动脉重构的其他机制有待进一步探讨。

参 考 文 献:

- [1] WANG Y, ZHANG J, GAO H, et al. Profilin-1 promotes the development of hypertension-induced artery remodeling[J]. *J Histochem Cytochem*, 2014, 62(4): 298-310.
- [2] 郭荣年,吴秀香,郭瑞珍,等. 葡萄籽原花青素对肾血管性高血压大鼠血管内皮细胞功能的影响[J]. *中国现代医学杂志*, 2012, 22(23): 23-26.
- [3] 张妍,孙柳青,吴秀香,等. 葡萄籽原花青素对肾血管性高血压大鼠血管重塑保护作用机制的研究[J]. *中国现代医学杂志*, 2013, 23(8): 28-32.
- [4] 王晓玲,陈艳玲,黄霜枝,等. 葡萄籽原花青素减轻 SHR 肾脏功能和结构的损伤[J]. *基础医学与临床*, 2016, 36(1): 58-61.
- [5] EBERSON L S, SANCHEZ P A, MAJEED B A, et al. Effect of lysyl oxidase inhibition on angiotensin II-induced arterial hypertension, remodeling, and stiffness[J]. *PLoS One*, 2015, 10 (4): e0124013.
- [6] 呼永河,侯君,郑德志,等. 参芪复方对糖尿病模型大鼠血管病变的保护作用及机制[J]. *中国中西医结合杂志*, 2014, 34(9): 1078-1085.
- [7] 刘春,蒋梅先. 潜阳合剂对自发性高血压大鼠胸主动脉重构的影响[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2014, 12(2): 205-207.
- [8] LIN Z W, WANG Z, ZHU G P, et al. Hypertensive vascular remodeling was inhibited by Xuezhikang through the regulation of Fibulin-3 and MMPs in spontaneously hypertensive rats[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(2): 2118-2127.
- [9] MAGYAR K, DERES L, EROS K, et al. A quinazoline-derivative compound with PARP inhibitory effect suppresses hypertension-induced vascular alterations in spontaneously hypertensive rats[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1842(7): 935-944.
- [10] 万基伟,樊小农,王舒,等. 氧化应激与高血压发病机制研究[J]. *中医学报*, 2015, 30(1): 101-104.
- [11] LIU C F, ZHANG J, SHEN K, et al. Adventitial gene transfer of catalase attenuates angiotensin II-induced vascular remodeling[J]. *Mol Med Rep*, 2015, 11(4): 2608-2614.
- [12] SHIMIZU H, BOLATI D, HIGASHIYAMA Y, et al. Indoxyl sulfate upregulates renal expression of MCP-1 via production of ROS and activation of NF- κ B, p53, ERK, and JNK in proximal tubular cells[J]. *Life Sci*, 2012, 90(13/14): 525-530.
- [13] CERON C S, RIZZI E, GUIMAR?ES D A, et al. Nebivolol attenuates prooxidant and profibrotic mechanisms involving TGF- β and MMPs, and decreases vascular remodeling in renovascular hypertension[J]. *Free Radic Biol Med*, 2013, 65: 47-56.

(张蕾 编辑)