

## 非对称性二甲基精氨酸与活性氧在内皮功能障碍中的作用机制研究进展

俞成云<sup>1</sup> 芦秀燕<sup>2</sup> 张铭<sup>1</sup> 杜招娜<sup>1</sup> 夏伟<sup>2</sup>

(1. 山东第二医科大学临床医学院, 山东 潍坊 261053; 2. 康复大学青岛医院 青岛市市立医院东院区心内科, 山东 青岛 266000)

**【摘要】** 内皮功能障碍是心血管疾病的早期特征, 通常被定义为一氧化氮生物利用度降低。非对称性二甲基精氨酸作为一氧化氮合成的天然抑制剂, 其血浆浓度升高近些年一直被视为内皮功能障碍的独立危险因素。生理状况下, 活性氧与一氧化氮保持合成平衡, 共同参与内皮屏障维护, 其平衡破坏介导的内皮功能障碍是多种心血管疾病发生发展的病理生理机制之一。现主要对非对称性二甲基精氨酸与活性氧在内皮功能障碍中的作用机制及争议进行综述, 以为心血管疾病的预防和治疗提供新思路。

**【关键词】** 内皮功能障碍; 一氧化氮; 非对称性二甲基精氨酸; 活性氧

**【DOI】** 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2025.02.013

## Role and Mechanism of Asymmetric Dimethylarginine and Reactive Oxygen Species in Endothelial Dysfunction

YU Chengyun<sup>1</sup>, LU Xiuyan<sup>2</sup>, ZHANG Ming<sup>1</sup>, DU Zhaona<sup>1</sup>, XIA Wei<sup>2</sup>

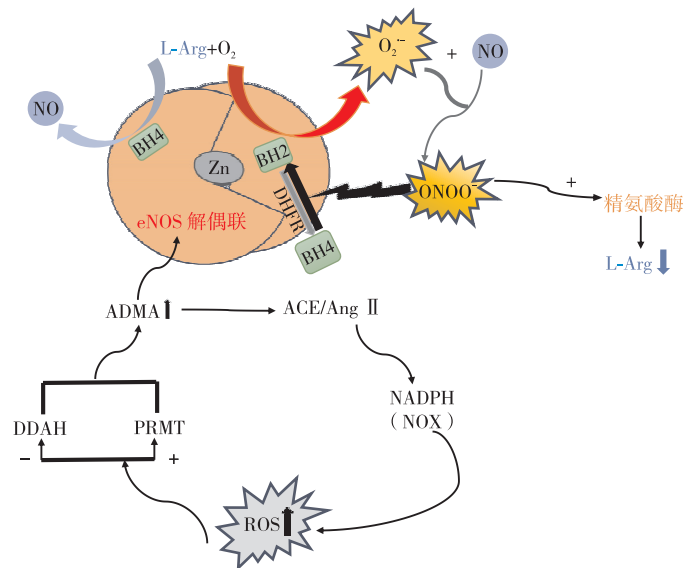
(1. School of Clinical Medicine, Shandong Second Medical University, Weifang 261053, Shandong, China; 2. Department of Cardiology, East Hospital of Qingdao Municipal Hospital, Qingdao Hospital of Rehabilitation University, Qingdao 266000, Shandong, China)

**【Abstract】** Endothelial dysfunction is an early feature of cardiovascular disease and is often defined as reduced nitric oxide bioavailability. Asymmetric dimethylarginine is a natural inhibitor of nitric oxide synthesis, and its elevated plasma concentration has been implicated as an independent risk factor for endothelial dysfunction in recent years. At physiological conditions, reactive oxygen species and nitric oxide maintain a synthetic balance and participate in the maintenance of endothelial barrier, when their balance is destroyed, it can directly lead to endothelial dysfunction, which is one of the pathophysiological mechanisms of the occurrence and progression of various cardiovascular diseases. In this article, we mainly review the mechanism and controversy of asymmetric dimethylarginine and reactive oxygen species in endothelial dysfunction. In order to provide new ideas for the prevention and treatment of cardiovascular diseases.

**【Keywords】** Endothelial dysfunction; Nitric oxide; Asymmetric dimethylarginine; Reactive oxygen species

一氧化氮(nitric oxide, NO)参与调节血管舒张、减少血管平滑肌细胞过度增殖、抑制血小板聚集和炎症细胞黏附等众多内皮保护作用<sup>[1]</sup>。内皮功能障碍, 主要是由于 NO 产生和降解不平衡所致的 NO 生物利用度降低<sup>[2]</sup>。非对称性二甲基精氨酸(asymmetric dimethylarginine, ADMA)作为内源性 NO 合成抑制剂, 早已被证明与心血管疾病结局相关。活性氧(reactive oxygen species, ROS)是一类由分子氧或双氧还原产生的小分子, 主要包括自由基超氧阴离子(superoxide anion,  $O_2^{\cdot-}$ )、羟基自由基( $\cdot OH$ )和非自由基过氧化氢

( $H_2O_2$ ), 其过量产生可直接加速 NO 清除, 减少合成并阻碍 NO 信号通路传导。ADMA 调节 NO-ROS 平衡, ADMA 相关的 NO-ROS 失衡在高血压早期中被广泛研究<sup>[3-4]</sup>。NO 生物利用度降低可由多种因素导致, 主要包括一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)活性下降, 底物 L-精氨酸(L-arginine, L-Arg)可用性降低, 辅因子四氢生物蝶呤(tetrahydrobiopterin, BH4)最佳水平异常, ROS 清除增加及 ADMA 竞争性抑制(见图 1)。现主要阐述 ADMA 与 ROS 在降低 NO 生物利用度中的可能机制及争议。



注: Zn 锌; BH2, 二氢生物喋呤; DHFR, 二氢叶酸还原酶; eNOS, 内皮型一氧化氮合酶; ONOO<sup>-</sup>, 过氧亚硝酸根阴离子; ACE, 血管紧张素转换酶; Ang II, 血管紧张素 II; NADPH, 还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸; NOX, NADPH 氧化酶; DDAH, 二甲基精氨酸二甲胺水解酶; PRMT, 蛋白质精氨酸甲基转移酶。

图 1 ADMA 和 ROS 对 NO 的影响机制

## 1 ADMA 对 NO 生物利用度的影响及机制

### 1.1 ADMA 降低 L-Arg 可用性

研究<sup>[5]</sup>已证实, 细胞外 L-Arg 水平会限制 NO 合成速率。“L-Arg 悖论”解释之一, 外源性补充 L-Arg 可克服 ADMA 对阳离子氨基酸转运蛋白 (cationic amino acid transporter, CAT) 的竞争性抑制, 进而使 NO 合成增加<sup>[6]</sup>, 表明 ADMA 可能通过竞争 CAT 系统减少 L-Arg 摄取。L-Arg 与内源性甲基化精氨酸 (N-单甲基-L-精氨酸、ADMA 和对称性二甲基精氨酸) 共享一个跨膜转运系统, 通过 CAT 家族的 y 载体从细胞释放到循环中或被其他细胞摄取。CAT 分子是哺乳动物氨基酸转运蛋白之一, 其中 CAT1、CAT2A 和 CAT2B 与精氨酸转运最相关。研究<sup>[7]</sup>证明, 三种内源性甲基化精氨酸均可与 L-Arg 竞争 CAT2B, 阻碍 L-Arg 摄取。CAT1 负责 70%~95% 内皮细胞的 L-Arg 摄取。一些研究<sup>[8]</sup>提出, 生理条件下, 甲基化精氨酸浓度远低于 L-Arg, 无法与 L-Arg 竞争 CAT1, 相反高生理水平 L-Arg 会抑制 CAT1 摄取甲基化精氨酸。然而既往研究<sup>[9]</sup>证明, 在氧化应激条件下, 甲基化精氨酸循环水平会显著升高 (为 3~9 倍)。牛主动脉内皮研究<sup>[10]</sup>也表明, 高生理水平 L-Arg 对内源性甲基化精氨酸的摄取抑制约为 65%, 说明甲基化精氨酸对 CAT1 仍具有高亲和力。综上, 认为 ADMA 干扰 L-Arg 摄取或间接干扰 NO 合成是合理的。

### 1.2 ADMA 抑制 NOS 活性

ADMA 是所有 NOS 亚型 [包括诱生型 NOS、神经

元型 NOS 和内皮型 NOS (endothelial nitric oxide synthase, eNOS)] 的竞争性抑制剂, 一直以来, 其降低 NO 合成的机制主要被归因于与 L-Arg 竞争 NOS 结合位点。越来越多研究发现, 抑制 NOS Ser1177 磷酸化可能是 ADMA 抑制 NOS 的新机制。NOS 激活受多种翻译后修饰调控, 其中, NOS 磷酸化在介导 NOS 活化中最重要。Ser1177 是 NOS 磷酸化的主要正调控位点, 其磷酸化导致 NOS 活性增强。研究<sup>[11]</sup>发现, ADMA 浓度与体内大血管中 NOS Ser1177 磷酸化水平呈负相关, 二甲基精氨酸二甲胺水解酶 (dimethylarginine-dimethylamino-hydrolase, DDAH) 1 过表达恢复了 Ser1177 磷酸化水平。目前普遍观点认为 ADMA 水平升高会抑制 NOS 活性, 但在 ADMA 水平值上尚有争议。一方面, 最初发现, 终末期肾病患者平均血浆 ADMA 水平  $[(8.7 \pm 0.7) \mu\text{mol/L}]$  高于健康对照组  $[(1.2 \pm 0.1) \mu\text{mol/L}]$ , 并证明其 ADMA 水平足够抑制 NO 合成。但问题是, 除慢性肾脏病外, 大多数心血管疾病患者 ADMA 水平升高通常达不到终末期肾病患者血浆水平, 如高血压患者血浆中 ADMA 水平为  $(2.4 \pm 1.1) \mu\text{mol/L}$ 。外周动脉疾病和全身动脉粥样硬化的老年患者 ADMA 为  $(2.5 \sim 3.5) \mu\text{mol/L}$ <sup>[12-13]</sup>。另一方面, 有研究<sup>[14]</sup>提出了“ADMA 悖论”, 即 ADMA 是 NOS 活性的弱竞争性抑制剂, 在生理血浆浓度下, NOS 活性受到不到 5% 的抑制, 即使达到病理学升高的 ADMA 水平也不会显著抑制 NOS 活性。该研究认为

ADMA 的心血管风险可能源于 ADMA 其他尚未被识别的作用。总之,关于 ADMA 在不同心血管疾病中抑制 NOS 的具体水平值仍需更多大规模研究来进一步阐明。

## 2 ROS 对 NO 生物利用度的影响及机制

心血管系统 ROS 主要来源于 NADPH 氧化酶 (reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase, NOX)、线粒体呼吸链、黄嘌呤氧化酶、内质网活动和解偶联 eNOS。心血管危险因素作用下,ROS 会显著减少 NO 生物利用度,其机制可能如下。(1) ROS 加速 NO 清除。 $O_2^{\cdot-}$  作为 ROS 的一种,能与 NO 迅速反应形成强氧化剂过氧亚硝酸盐,也可被超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 催化为  $H_2O_2$ ,前者反应速率是后者的 3~4 倍。生理状态下,内源性抗氧化系统能维持二者动态平衡。心血管危险因素存在时,过氧亚硝酸盐过度生成,其可以迅速氧化灭活抗氧化酶(如谷胱甘肽还原酶、SOD 和 DDAH 等)及小分子抗氧化剂(如谷胱甘肽、半胱氨酸和  $BH_4$  等),使抗氧化机制失衡,加速 NO 清除。(2) ROS 减少 NO 合成。首先,ROS 通过降低 CAT1 表达减少内皮细胞 L-Arg 摄取。通过促进 ADMA 积累使 L-Arg/ADMA 比值下降,降低 L-Arg 有效可用性。通过直接上调精氨酸酶活性,或与心血管危险因素(如老年、糖尿病、吸烟、高胆固醇等)协同激活精氨酸酶水解降低 L-Arg 水平<sup>[15]</sup>。精氨酸酶将 L-Arg 水解为鸟氨酸和尿素,与 eNOS 竞争共同底物,但精氨酸酶的活性和最大催化速率均高于 eNOS<sup>[16]</sup>。其次,ROS 增加 eNOS 解偶联。eNOS 解偶联最突出的原因是  $BH_4$  丢失。 $O_2^{\cdot-}$  虽可直接将  $BH_4$  氧化为  $BH_2$ ,但其反应常数比  $O_2^{\cdot-}$  与 NO 的反应常数低几个数量级,而过氧亚硝酸盐可在生成后数分钟内将  $BH_4$  氧化分解为  $BH_2$ , $BH_2$  缺乏辅因子活性,且与  $BH_4$  竞争结合 eNOS,最终导致 L-Arg 氧化与电子转移“解偶”。解偶联的 eNOS 是 ROS 的来源途径之一,最终形成恶性循环<sup>[17]</sup>。(3) ROS 减弱 NO 信号传导。环磷酸鸟苷(cyclic guanosine monophosphate, cGMP)是细胞信号传导关键介质之一,NO 大多数作用是通过其介导。已知 ROS 水平升高可通过减弱 5 型磷酸二酯酶亚硝基化降解而增加 5 型磷酸二酯酶活性,进而加速 cGMP 降解代谢,这表明 ROS 可间接减弱 NO-cGMP 信号传导<sup>[18]</sup>。综上,ROS 水平决定 NO 半衰期,降低 ROS 水平是改善心血管内皮功能障碍、提高 NO 生物利用度的关键措施。

## 3 ADMA 与 ROS 相互影响

有研究<sup>[4]</sup>提出,在心血管疾病早期阶段,ADMA 和 ROS 升高之间可能存在一种潜在正反馈机制,具体

来说,心血管危险因素启动激活 NOX,ROS 产生增加,增加的 ROS 反过来刺激初始危险因子表达并调节 ADMA 合成代谢酶活性,导致 ADMA 水平升高。ADMA 和 ROS 又可通过共同促进 eNOS 解偶联进一步放大 ROS 信号,最终使 ROS 诱发的氧化应激损伤永久化。据估计,健康成人每日产生 300  $\mu\text{mol}$  的 ADMA,约 80% 由 DDAH 代谢,另一些则通过 CAT 出入不同细胞发挥生物效应,或运输到肝脏降解或肾脏排泄。DDAH 有两种亚型,DDAH1 代谢超过 70% ADMA 残基。DDAH2 在 ADMA 的代谢上一直存在争论,最近一项多中心研究<sup>[19]</sup>明确提出 DDAH2 不能降解 ADMA。DDAH 是影响 ADMA 水平的重要因素,但非决定因素,蛋白质精氨酸甲基转移酶 (protein arginine methyltransferase, PRMT) 和 CAT 也需发挥作用。研究<sup>[20]</sup>证明,ADMA 合成酶 (PRMT) 和清除转运酶 (DDAH、CAT) 活性分别受氧化还原正向和负向调节,ROS 上调 PRMT、降低 DDAH 活性并下调 CAT1 表达,使 ADMA 浓度蓄积。升高的 ADMA 通过不同途径促进 ROS 产生,包括如下。(1) ADMA 促进 eNOS 解偶联。eNOS 二聚体结构是其发挥生物学作用的基础,在某些条件下,eNOS 四级结构改变,由二聚体变为单体,此时 eNOS 由 NO 合成转为  $O_2^{\cdot-}$  生成,此过程称为 eNOS 解偶联。研究<sup>[21]</sup>表明,心血管疾病患者血浆中 ADMA 水平与 eNOS 解偶联存在强关联,在辅因子  $BH_4$  耗竭情况下,ADMA 剂量依赖性地增加 eNOS 衍生的  $O_2^{\cdot-}$  合成。但一些研究提出,ADMA 诱导的 ROS 增加可能与 eNOS 无关。例如,在野生型和 eNOS 缺陷小鼠模型中,4 周 ADMA 治疗诱导的冠状动脉微血管病变程度相当<sup>[2]</sup>。在缺乏 eNOS 的秀丽隐杆线虫中,ADMA 同样显著提升了 ROS 水平<sup>[22]</sup>。(2) ADMA 上调肾素-血管紧张素系统激活 NOX。研究<sup>[2]</sup>发现,长期使用 ADMA 引起的冠状动脉微血管病变会伴随着血管紧张素转换酶的蛋白上调和 ROS 生成的增强;在离体小动脉中,ADMA 升高会刺激动脉壁中的肾素-血管紧张素系统释放血管紧张素 II,进而激活 I 型血管紧张素 II 受体依赖性的 NOX 表达。众所周知,血管紧张素转化酶抑制剂和血管紧张素 II 受体阻滞剂可提高 NO 生物利用度,广泛应用于内皮功能障碍相关性心血管疾病中,其机制包括增加 eNOS 表达,减少 eNOS 解偶联,降低 NOX 表达等<sup>[1]</sup>。综上所述,ADMA 和 ROS 可能通过协同机制降低 NO 生物利用度,加速心血管疾病进展。然而目前,ADMA 与 ROS 间的关联机制尚未在临床心血管疾病中广泛研究。

## 4 ADMA 与 ROS 作为内皮功能障碍的治疗靶点

### 4.1 ADMA 作为内皮功能障碍的治疗靶点

目前针对 ADMA 改善内皮功能障碍主要有以下



方法。(1)外源性补充 L-Arg 或降低精氨酸酶活性,恢复 L-Arg 与 ADMA 的最佳比值,逆转 eNOS 解偶联。(2)调节 PRMT 和 DDAH 酶的活性和表达,降低 ADMA 水平。研究<sup>[23]</sup>表明,L-Arg/ADMA 比值(比单独的 ADMA 或精氨酸)能更好地评估 NO 净合成。eNOS 活化或抑制状态主要取决于局部细胞内 L-Arg/ADMA 比例,理论上,外源性补充 L-Arg 可克服 ADMA 对 eNOS 以及 CAT 转运蛋白的竞争性抑制作用,将生理 L-Arg/ADMA 比例恢复到适合 eNOS 活性的水平,进而增加内皮 NO 合成<sup>[15]</sup>。但临床中使用精氨酸补充剂在内皮功能障碍中并未获得理想结果。例如,急性或慢性给予 L-Arg 可改善部分患者(如高胆固醇血症、原发性高血压、冠状动脉粥样硬化及外周动脉疾病)的 NO 依赖性血管内皮扩张,但在急性心肌梗死患者中,急慢性给药均不能改善内皮功能障碍,反而会增加死亡率。此外,在健康老年人中,急性给药对内皮舒张无效,长期给药可改善<sup>[24]</sup>。然而,研究<sup>[21]</sup>发现,L-Arg 联合给药似乎能改善大多数疾病的内皮功能障碍,如 L-Arg 联合他汀类药物可改善高 ADMA 水平( $\geq 0.5 \mu\text{mol/L}$ )患者内皮功能,且对低 ADMA( $< 0.5 \mu\text{mol/L}$ )患者无不良影响。L-Arg 联合 B 族维生素可改善轻中度高血压患者内皮功能<sup>[25]</sup>。L-Arg 联合抗氧化剂能改善糖尿病患者心血管并发症内皮功能障碍<sup>[26]</sup>。目前,限制精氨酸补充剂广泛使用的主要因素在于目标人群的选择和使用剂量的确定,这有待于未来更多大型前瞻性随机临床试验的进一步验证。但总体而言,多数研究数据仍支持并鼓励在心血管疾病患者(尤其是高血压和动脉粥样硬化)中使用精氨酸补充剂,特别是 L-Arg/ADMA 比值增加的人群<sup>[24]</sup>。

近年来,精氨酸酶抑制剂受到越来越多关注。研究<sup>[27]</sup>表明,动脉内短期输注精氨酸酶抑制剂可显著改善高胆固醇血症、冠状动脉疾病、老年受试者的内皮功能。然而,目前精氨酸酶抑制剂对精氨酸酶亚型的特异性较低,仅少数精氨酸酶抑制剂,如 N-羟基-去甲精氨酸、硼酸类衍生物[S-(2-硼烷乙基)-L-半胱氨酸、2(S)-氨基-6-硼己酸],在小规模临床研究中被证明可改善内皮功能障碍。值得注意的是,多酚类物质作为天然抗氧化剂及精氨酸酶抑制剂,目前被认为具有巨大的临床潜力,但其药物的开发仍需进一步探索。

迄今为止,特异性降低 ADMA 的药物尚无法获得,PRMT 抑制剂或 DDAH1 激动剂似乎是最有希望的药物。然而,鉴于 PRMT 在整个进化过程中的高度保守性,目前报道的 PRMT 抑制剂大多缺乏特异性。研究<sup>[28]</sup>发现,重组 DDAH1 能够减少心肌细胞线粒体中 ADMA 诱导的 ROS 产生。熊去氧胆酸和法尼酯 X 受

体激动剂已被证明会增加肝脏和肾脏中 DDAH1 表达,且熊去氧胆酸已获批用于原发性胆汁性肝硬化等肝脏疾病的治疗<sup>[29]</sup>。此外,部分降血脂药(普罗布考、他汀类药物)、降血糖药(二甲双胍、吡格列酮)、抗氧化类药也被证明能增加 DDAH 的活性或表达。

#### 4.2 ROS 作为内皮功能障碍的治疗靶点

针对 ROS 的抗氧化治疗一直是一个巨大挑战。研究表明,天然抗氧化剂,如维生素类(A、C 和 E)、褪黑素、类胡萝卜素、类黄酮(槲皮素)、多酚类(白藜芦醇、姜黄素),可能通过抑制 NOX,逆转 NOS 解偶联,增强抗氧化酶表达等机制降低 ROS 水平。研究发现,在母体热量限制和高果糖模型中,围产期使用褪黑素能恢复 NO-ROS 平衡,降低 ADMA 浓度。褪黑素早已在临床应用中证明具有抗动脉粥样硬化、抗高血压、抗心肌缺血再灌注损伤等特性<sup>[30]</sup>。然而,由于疾病的进展程度和局部抗氧化剂的有效浓度等问题,在大规模人体试验中天然抗氧化剂一直未获得明确益处,其对心血管疾病的保护作用仍有争议。抗氧化物酶模拟剂(如 SOD、 $\text{H}_2\text{O}_2$  酶、谷胱甘肽过氧化物酶等模拟物)的内皮保护作用多在动物实验中被证实<sup>[31]</sup>。值得注意的是,针对 ROS 来源的特异性抑制剂,如高度选择的 NOX 亚型抑制剂、黄嘌呤氧化酶抑制剂和线粒体靶向药物,已在疾病动物模型和部分临床研究中证明可预防心血管疾病内皮功能障碍,正有望成为新型抗氧化药物。setanaxib (GKT137831) 是第一个进入临床试验的 NOX1/4 双重抑制剂,其抗氧化作用已经得到多种临床证据支持<sup>[32]</sup>。越来越多证据表明,NOX-ROS 信号通路有助于 ADMA 介导的病理效应,参与心血管疾病的内皮功能障碍。临床试验<sup>[33]</sup>已证明,靶向 NOX-ROS 信号传导可预防氧化应激诱导的动脉粥样硬化发生。目前,靶向血管 NOX-ROS 信号通路被认为是一种有前景的抗氧化策略。

#### 5 小结与展望

目前尚不确定 ROS 增加是否是 ADMA 升高的原因,或 ADMA 蓄积是否直接引发 ROS 增加。已经明确的是 ADMA 的积累、ROS 信号的放大和 NO 生物利用度的降低,三者共同介导的内皮功能障碍是心血管疾病发生发展的重要病理生理机制,且这些病理改变通常出现在心血管疾病临床症状前<sup>[34]</sup>。因此深入研究 ADMA 与 ROS 在 NO 介导的心血管内皮功能障碍疾病中的作用机制,不仅有助于更好理解心血管疾病的病理生理过程,同时也为未来如何有效地干预或中断二者间的反馈循环,为血管内皮功能障碍的预防和治疗提供更多策略。

## 参 考 文 献

- [1] Xu S, Ilyas I, Little PJ, et al. Endothelial dysfunction in atherosclerotic cardiovascular diseases and beyond: from mechanism to pharmacotherapies [J]. *Pharmacol Rev*, 2021, 73(3):924-967.
- [2] Dowsett L, Higgins E, Alanazi S, et al. ADMA: a key player in the relationship between vascular dysfunction and inflammation in atherosclerosis [J]. *J Clin Med*, 2020, 9(9):3026.
- [3] Barvitenko N, Skverchinskaya E, Lawen A, et al. Pleiotropic and potentially beneficial effects of reactive oxygen species on the intracellular signaling pathways in endothelial cells [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2021, 10(6):904.
- [4] Tain YL, Hsu CN. Targeting on asymmetric dimethylarginine-related nitric oxide-reactive oxygen species imbalance to reprogram the development of hypertension [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(12):2020.
- [5] Barros CDS, Livramento JB, Mouro MG, et al. L-arginine reduces nitro-oxidative stress in cultured cells with mitochondrial deficiency [J]. *Nutrients*, 2021, 13(2):534.
- [6] Janaszak-Jasiecka A, Siekierzycka A, Płoska A, et al. Endothelial dysfunction driven by hypoxia—The influence of oxygen deficiency on NO bioavailability [J]. *Biomolecules*, 2021, 11(7):982.
- [7] Jarzebska N, Mangoni AA, Martens-Lobenhoffer J, et al. The second life of methylarginines as cardiovascular targets [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(18):4592.
- [8] Chafai A, Fromm MF, König J, et al. The prognostic biomarker L-homoarginine is a substrate of the cationic amino acid transporters CAT1, CAT2A and CAT2B [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):4767.
- [9] Mohan S, Fung HL. Mechanism of cellular oxidation stress induced by asymmetric dimethylarginine [J]. *Int J Mol Sci*, 2012, 13(6):7521-7531.
- [10] Shin S, Thapa SK, Fung HL. Cellular interactions between L-arginine and asymmetric dimethylarginine: transport and metabolism [J]. *PLoS One*, 2017, 12(5):e0178710.
- [11] Liang XX, Wang RY, Guo YZ, et al. Phosphorylation of Akt at Thr308 regulates p-eNOS Ser1177 during physiological conditions [J]. *FEBS Open Bio*, 2021, 11(7):1953-1964.
- [12] Liu X, Xu X, Shang R, et al. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) as an important risk factor for the increased cardiovascular diseases and heart failure in chronic kidney disease [J]. *Nitric Oxide*, 2018, 78:113-120.
- [13] Tsikas D. GC-MS and GC-MS/MS measurement of malondialdehyde (MDA) in clinical studies: pre-analytical and clinical considerations [J]. *J Mass Spectrom Adv Clin Lab*, 2023, 30:10-24.
- [14] Tsikas D. Does the inhibitory action of asymmetric dimethylarginine (ADMA) on the endothelial nitric oxide synthase activity explain its importance in the cardiovascular system? The ADMA paradox [J]. *J Controversies Biomed Res*, 2017, 3(1):16-22.
- [15] Janaszak-Jasiecka A, Płoska A, Wierosińska JM, et al. Endothelial dysfunction due to eNOS uncoupling: molecular mechanisms as potential therapeutic targets [J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2023, 28(1):21.
- [16] Caldwell RW, Rodriguez PC, Toque HA, et al. Arginase: a multifaceted enzyme important in health and disease [J]. *Physiol Rev*, 2018, 98(2):641-665.
- [17] Ismael A, Papoutsis E, Miserlis D, et al. The nitric oxide system in peripheral artery disease: connection with oxidative stress and biopterins [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2020, 9(7):590.
- [18] Wang Y, Zhang P, Xu Z, et al. S-nitrosylation of PDE5 increases its ubiquitin-proteasomal degradation [J]. *Free Radic Biol Med*, 2015, 86:343-351.
- [19] Ragavan VN, Nair PC, Jarzebska N, et al. A multicentric consortium study demonstrates that dimethylarginine dimethylaminohydrolase 2 is not a dimethylarginine dimethylaminohydrolase [J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1):3392.
- [20] Zinellu A, Fois AG, Mangoni AA, et al. Systemic concentrations of asymmetric dimethylarginine (ADMA) in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): state of the art [J]. *Amino Acids*, 2018, 50(9):1169-1176.
- [21] Xiong Y, He YL, Li XM, et al. Endogenous asymmetric dimethylarginine accumulation precipitates the cardiac and mitochondrial dysfunctions in type 1 diabetic rats [J]. *Eur J Pharmacol*, 2021, 902:174081.
- [22] Luo Y, Yue W, Quan X, et al. Asymmetric dimethylarginine exacerbates Aβ-induced toxicity and oxidative stress in human cell and *Caenorhabditis elegans* models of Alzheimer disease [J]. *Free Radic Biol Med*, 2015, 79:117-126.
- [23] Tejero J, Shiva S, Gladwin MT. Sources of vascular nitric oxide and reactive oxygen species and their regulation [J]. *Physiol Rev*, 2019, 99(1):311-379.
- [24] Gambardella J, Khondkar W, Morelli MB, et al. Arginine and endothelial function [J]. *Biomedicine*, 2020, 8(8):277.
- [25] Menzel D, Haller H, Wilhelm M, et al. L-arginine and B vitamins improve endothelial function in subjects with mild to moderate blood pressure elevation [J]. *Eur J Nutr*, 2018, 57(2):557-568.
- [26] Argae-Frenkel L, Rosenzweig T. Redox balance in type 2 diabetes: therapeutic potential and the challenge of antioxidant-based therapy [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2023, 12(5):994.
- [27] Doman AJ, Tommasi S, Perkins MV, et al. Chemical similarities and differences among inhibitors of nitric oxide synthase, arginase and dimethylarginine dimethylaminohydrolase-1: implications for the design of novel enzyme inhibitors modulating the nitric oxide pathway [J]. *Bioorg Med Chem*, 2022, 72:116970.
- [28] Lee Y, Singh J, Scott SR, et al. A recombinant dimethylarginine dimethylaminohydrolase-1-based biotherapeutics to pharmacologically lower asymmetric dimethyl arginine, thus improving postischemic cardiac function and cardiomyocyte mitochondrial activity [J]. *Mol Pharmacol*, 2022, 101(4):226-235.
- [29] Farr S, Stankovic B, Hoffman S, et al. Bile acid treatment and FXR agonism lower postprandial lipemia in mice [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2020, 318(4):G682-G693.
- [30] Zhang X, Zheng Y, Wang Z, et al. Melatonin as a therapeutic agent for alleviating endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: emphasis on oxidative stress [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 167:115475.
- [31] Forman HJ, Zhang H. Targeting oxidative stress in disease: promise and limitations of antioxidant therapy [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2021, 20(9):689-709.
- [32] Liao J, Lai Z, Huang G, et al. Setanaxib mitigates oxidative damage following retinal ischemia-reperfusion via NOX1 and NOX4 inhibition in retinal ganglion cells [J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 170:116042.
- [33] Chen C, Zhao JF, Hsu CP, et al. The detrimental effect of asymmetric dimethylarginine on cholesterol efflux of macrophage foam cells: role of the NOX/ROS signaling [J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 143:354-365.
- [34] Wang C, Luo Z, Carter G, et al. NRF2 prevents hypertension, increased ADMA, microvascular oxidative stress, and dysfunction in mice with two weeks of Ang II infusion [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2018, 314(3):R399-R406.

收稿日期:2024-06-07