

抗血管生成靶向药物相关性高血压的机制及研究进展

马婕 王文娟 余静

(兰州大学第二医院高血压中心,甘肃 兰州 730000)

【摘要】近年来以抗血管生成通路为靶点而研发的新型抗肿瘤药物,在显著提高癌症患者存活率的同时,亦伴随出现了心脏毒性等副作用,而高血压是其最常见的副作用之一,也是许多心血管疾病的危险因素。现总结目前抗血管生成靶向药物相关性高血压可能的作用机制,包括一氧化氮信号通路和内皮素-1 系统激活、氧化应激、血管收缩和舒张功能异常、PI3K/Akt 信号通路的激活和盐敏感性高血压以及肾素-血管紧张素系统等。

【关键词】抗血管生成靶向药物;高血压;PI3K/Akt;盐敏感性高血压

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2023.09.017

Mechanism of Hypertension Induced by Anti-Angiogenesis Targeting Drugs

MA Jie, WANG Wenjuan, YU Jing

(Center of Hypertension, Lanzhou University Second Hospital, Lanzhou 730000, Gansu, China)

【Abstract】 Recently, new anti-tumor drugs, which are targeted at angiogenesis pathways, can significantly improve cancer survival, but also cause cardiotoxicity in some patients. Hypertension is the most common side effects, and it is a risk factor for many cardiovascular diseases as well. The article summarized the possible mechanisms of this kind of hypertension, including nitric oxide signaling pathway and endothelin-1 system, oxidative stress, abnormal vasomotor function, activation of PI3K/Akt pathway, salt-sensitive hypertension, and renin-angiotensin system, etc.

【Key words】 Anti-angiogenesis targeting drugs; Hypertension; PI3K/Akt; Salt-sensitive hypertension

心血管疾病和肿瘤是影响人们寿命长短的两种主要疾病。随着以抗血管生成通路为靶点的抗肿瘤药物的临床应用,肿瘤患者的总生存期被显著延长^[1]。然而与此同时,该类药物以血压升高为代表的血管方面的副作用也不断显现出来。相关分析表明:血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)抑制剂的应用显著增加了癌症患者的心脏毒性^[2-3]。此类副作用限制了该类药物的应用并可能影响患者预后,同时增加癌症患者的心血管死亡率。因此,探索抗血管生成靶向药物相关性高血压的发病机制,对于抗血管生成靶向药物的顺利应用、预防相关心血管事件等方面至关重要。

1 高血压以及抗血管生成靶向药物相关性高血压的流行病学特点

中国高血压调查^[4]显示,高血压已累及中国约 2.45 亿的成人,年龄≥18 岁居民高血压患病标化率为 23.2%。相比之下,高血压在癌症患者及癌症幸存者中更为普遍。根据加拿大一项队列研究^[5]显示,6 000

多例癌症幸存者中,约 43% 患有高血压。新型的癌症治疗以抗血管生成靶向药物为代表,在抗肿瘤治疗方面获得较大收益,但其最常见的心血管毒副作用也限制了该类药物的顺利应用,如严重高血压的发生,传统降压治疗效果不佳等,患者常因难以控制的高血压而被迫停止抗肿瘤治疗^[6]。

抗血管生成靶向药物的临床应用已在多个临床试验中被证实可明显改善患者的预后,如在一项纳入 370 例转移性肾癌患者的随机对照试验^[7]中,舒尼替尼组的中位生存期(11 个月)明显大于对照组(5 个月)。高血压、肾功能损伤等是血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)通路抑制剂最常见的不良反应,也是限制其应用的主要原因之一,其中高血压是抗血管生成靶向药物最常见的副作用^[8]。在单独或联合使用血管内皮生长因子抑制剂(vascular endothelial growth factor inhibitor, VEGFI)的患者中,根据药物种类和剂量的不同,高血压的发生率为 20% ~ 90%,重度高血压的发生率为 6% ~ 43%。不同药物的作用靶点及其致高血压的发生率见表 1^[9]。

基金项目:国家自然科学基金地区科学基金(81960086);国家自然科学基金面上资助项目(81670385)

通信作者:余静, E-mail: ery_jyu@lzu.edu.cn

表 1 VEGFI 的类型、作用靶点及发生率

药物	类别	靶点	高血压发生率/%
阿西替尼	酪氨酸激酶抑制剂	VEGFR1、VEGFR2、VEGFR3、c-KIT、PDGFR	22 ~ 84
卡博替尼	酪氨酸激酶抑制剂	MET、VEGFR2、RET、AXL、FLT3	28 ~ 61
乐伐替尼	酪氨酸激酶抑制剂	VEGFR1、VEGFR2、VEGFR3、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、PDGFR、c-KIT、RET	42 ~ 73
帕唑帕尼	酪氨酸激酶抑制剂	VEGFR1、VEGFR2、VEGFR3、PDGFR、FGFR、c-KIT	40 ~ 42
帕纳替尼	酪氨酸激酶抑制剂	VEGFR、PDGFR、FGFR、c-KIT、RET、TIE2、FLT3	53 ~ 74
瑞戈非尼	酪氨酸激酶抑制剂	VEGFR1、VEGFR2、VEGFR3、PDGFR、c-KIT、RET、RAF-1	28 ~ 67
索拉非尼	酪氨酸激酶抑制剂	VEGFR1、VEGFR2、VEGFR3、PDGFR、c-KIT、RET、RAF-1	4 ~ 31
舒尼替尼	酪氨酸激酶抑制剂	VEGFR2、PDGFR、c-KIT	20 ~ 27
万德塔尼布	酪氨酸激酶抑制剂	VEGFR2、PDGFR、c-KIT	4 ~ 40
阿柏西普	融合蛋白	VEGF	17 ~ 51
贝伐单抗	免疫球蛋白 G1	VEGF	21 ~ 27
雷莫芦单抗	免疫球蛋白 G1	VEGFR2	11 ~ 38

2 抗血管生成靶向药物的作用机制

实体肿瘤的血管生成是一个包含众多因素的复杂过程,其可促进肿瘤的生长和转移,其中 VEGF 和 VEGFR 发挥重要的作用^[10-11]。人类 VEGF 基因位于人染色体 6p21.3^[12]。人类 VEGF 家族包括:VEGF-A (呈现多种亚型)、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D 及胎盘生长因子。VEGFR 包括 VEGFR1、VEGFR2 和 VEGFR3。VEGFR1 和 VEGFR2 主要表达于血管内皮细胞,但亦可在非内皮细胞上表达,而 VEGFR3 在内皮淋巴细胞上表达^[13-14]。抗血管生成靶向药物主要作用于 VEGF 和 VEGFR,最早用于临床的是贝伐珠单抗,该药是一种人源化单克隆抗体,可与 VEGF 的所有亚型结合,通过与 VEGF 结合并阻止其与其受体相互作用,抑制血管生成^[15-16]。近年来,一些新型的抗血管生成药物相继被批准用于临床,如多靶点的小分子 VEGFR 抑制剂索拉非尼、舒尼替尼、阿西替尼及国产新药阿帕替尼等。他们通过抑制肿瘤血管系统增殖,以减少肿瘤大小,降低血管通透性,从而防止转移。

3 抗血管生成靶向药物相关性高血压的可能机制

3.1 一氧化氮信号通路和内皮素-1 系统激活

VEGF 与 VEGFR1 或 VEGFR2 结合,激活 PI3K/Akt 信号通路,引起内皮型一氧化氮合酶 (endothelial nitric oxide synthase, eNOS) 磷酸化并释放一氧化氮 (nitric oxide, NO),因此,VEGFI 可降低 NO 的生物利用度^[17-20]。内皮素-1 (endothelin-1, ET-1) 是内皮细胞分泌的一种肽,是目前已知的最有效的血管收缩剂,它通过与平滑肌细胞 (smooth muscle cell, SMC) 上内皮素 A (endothelin A, ETA)/内皮素 B (endothelin B, ETB) 受体结合,诱导血管收缩,同样可通过与内皮细胞上的 ETB 受体结合,激活 eNOS 及前列腺素途径,舒张血管^[21]。Kappers 等^[22] 在舒尼替尼诱发高血压的

猪模型中发现,使用非选择性内皮素受体拮抗剂替佐森坦治疗后完全缓解了舒尼替尼致血压升高作用。最近, Mirabito Colafella 等^[23] 使用选择性内皮素受体拮抗剂进一步阐明了舒尼替尼诱导的高血压和蛋白尿是由 ETA 受体介导的,而非 ETB 受体,这与已知的 ETA 介导 SMC 收缩的作用一致,因此,降低 ETA 的表达可能缓解此类高血压的发生。笔者团队前期的研究结果^[24-25] 显示,阿帕替尼可导致其 eNOS 生成减少、诱导型一氧化氮合酶生成增加,使得诱导型一氧化氮合酶/eNOS 比例失调;同时其可使胃癌小鼠模型和大鼠主动脉中的 ET-1 系统激活,ET-1 表达增加,最终导致血管 SMC 功能紊乱,促进高血压的发生。这些数据均支持 NO 信号通路和 ET-1 系统激活在 VEGFI 致高血压中发挥重要作用。

此外,细胞来源的微粒是真核细胞在细胞激活或应激时脱落的小的膜性结构 (0.1 ~ 1.0 μm),被证明在癌细胞和周围细胞之间的信号传递中发挥重要作用^[26-27]。这种微粒可被多种细胞如内皮细胞、SMC 等分泌,并作为血管损伤的重要生物学标志物。最近的研究^[28-30] 发现,内皮来源的微粒可作为载体将 ET-1 运输到效应细胞,促进 ET-1 的产生,增加活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的产生以及上调炎症因子的表达,进而导致内皮细胞损伤。基于内皮细胞来源的微粒可能通过 ET-1 系统以及 NO 信号通路引起对内皮功能的损伤,进而导致高血压发生。因此,改善 NO 的生物利用度或抑制 ET-1 系统的激活可能是防治这类高血压的一个新靶点。此外,监测内皮微粒的水平变化可能有助于判断 VEGFI 的疗效以及其副作用,进一步指导癌症患者的后期诊疗。

3.2 氧化应激

越来越多的证据^[31] 表明,氧化应激及其直接后

果,包括脂质过氧化,与动脉粥样硬化、癌症和炎症等多种病理状态有关。随着对肿瘤心脏病学这一新的学科的认识,笔者团队^[32]也发现氧化应激参与了肿瘤相关的心肌细胞损伤,四氢生物蝶呤具有保护作用。氧化应激是由于氧化剂和抗氧化物质的不平衡造成的,氧化应激引起内皮功能障碍是 VEGFI 高血压效应的一个重要因素,一项研究^[33]证实 VEGFR 抑制剂治疗使得血管细胞 ROS 生成增高。前期笔者团队^[34]研究显示,阿帕替尼可引起小鼠血管 SMC 中的 ROS 生成增高,血管 SMC 给予阿帕替尼干预后,可通过 RhoA/ROCK 信号通路的激活导致 ROS 生成增加,使得血管 SMC 增殖速度增加,抗凋亡能力减弱,最终参与高血压的发生。因此探索此类药物在氧化应激中的作用,对研究抗血管生成靶向药物相关性高血压是很重要的一个切入点。

3.3 血管收缩和舒张功能异常

微血管稀疏导致微循环受损和血管阻力增加,可能是 VEGFI 诱导高血压的原因之一。一项研究^[35]显示,替拉替尼治疗 5 周后,毛细血管密度相比基线时显著下降。Mourad 等^[36]发现,在一组转移性结肠癌患者中,应用贝伐珠单抗治疗 6 个月后,功能性和结构性毛细血管密度显著降低。在胃癌小鼠模型中,给予阿帕替尼治疗后小鼠肠系膜上动脉血管密度显著降低^[25]。然而,由于治疗开始后血压迅速升高,且 VEGFI 停药后血压随即恢复正常,这种稀疏很可能是功能性的^[1]。因此,小血管以及毛细血管数量减少,外周阻力升高,是 VEGFI 致高血压的另一个重要因素。

此外,血管舒张功能降低也参与了此类高血压的发生。前列环素 (prostacyclin, PGI₂) 是一种有效的血管舒张分子。VEGF 通过刺激磷脂酶 A₂ 介导的花生四烯酸释放,增加血管内皮细胞产生 PGI₂,以扩张血管^[37],因此认为 VEGFI 可能会降低 PGI₂ 的生成,从而诱导高血压和肾损害。然而在大鼠中进行的一项研究^[23]发现,与大剂量阿司匹林联合治疗可阻止舒尼替尼引起的血压升高 (50%),并抑制蛋白尿。该团队的后续实验^[38]也证明,在舒尼替尼治疗后的的大鼠模型中,PGI₂ 水平显著升高,而低剂量和高剂量阿司匹林干预均可降低这种变化,这表明 PGI₂ 有助于血管生成抑制剂诱导的高血压的发展。上述证据表明 PGI₂ 在 VEGFI 致高血压中可能发挥重要作用。

一项对 84 例转移性肾癌患者的研究^[39]显示,在舒尼替尼治疗后,所有患者颈动脉-股动脉脉搏波传导速度显著增加了 0.7 m/s (95% CI 0.4 ~ 1.1);总动脉顺应性显著降低,平均变化为 -0.3 mL/mm Hg

(1 mm Hg = 0.133 3 kPa) (95% CI -0.5 ~ -0.2),血管硬度明显增加。在另一项索拉非尼相关高血压机制的研究^[40]中,同样发现血管硬度明显增加,导致血管舒缩功能障碍。但血管硬化和 VEGFI 致高血压的关系仍不能明确,因为血管硬化亦可能是高血压的结果^[41]。因此,明确血管硬化和 VEGFI 致高血压的关系,将是一个新的研究热点。

3.4 盐敏感性高血压

一项临床前实验^[42]表明,VEGFI 致高血压和盐敏感性高血压的发生机制可能是相似的,该实验亦证明高盐饮食会加重 VEGFI 致高血压。另一项研究^[43]显示,VEGF 通路抑制剂所致高血压与盐敏感性高血压存在叠加作用,高盐摄入可明显增加舒尼替尼所致的血压升高作用。最近的一项研究^[25]证明,高盐饮食通过激活 RhoA/ROCK 通路进一步加重了阿帕替尼所诱发的高血压。Akt 的活化主要通过磷酸化与去磷酸化调控,从而参与多种细胞信号转导,且该蛋白在癌症患者中高表达。其中,Akt 主要通过配体-受体酪氨酸激酶磷酸化,激活 PI3K,从而激活 Akt^[44]。已有证据^[25]表明,VEGFI 所诱导的血压升高可能是一种盐敏感性高血压。在一项研究^[45]中进一步发现,在盐敏感性高血压中可激活 RhoA/ROCK 途径,进而通过抑制 PI3K/Akt 通路降低血管舒张剂 NO 的生成,造成血管舒缩功能障碍,最终致高血压的发生。因此,VEGFI 致高血压可能也是盐敏感性高血压,探索 PI3K/Akt 信号通路的相关机制,有望为 VEGFI 致高血压提供治疗依据。

3.5 肾素-血管紧张素系统

关于肾素-血管紧张素系统 (renin-angiotensin system, RAS) 在 VEGFI 诱导高血压中的作用的证据十分有限。与原发高血压不同,此类高血压发生过程中可能并不伴有 RAS 的激活,因而传统降压治疗效果不佳,患者常因难以控制的高血压而被迫停止抗肿瘤治疗^[24]。在一项索拉非尼致相关性高血压的临床研究^[40]中,患者服用索拉非尼 3 周后,测量血浆醛固酮或肾素水平变化无统计学差异。在 1 篇个案报告^[46]中,1 例转移性肾癌患者行肾切除术及双侧肾上腺切除术后使用舒尼替尼治疗,仍出现高血压,表明 RAS 可能并未参与 VEGFI 致高血压的过程。关于 RAS 是否在 VEGFI 致高血压中发挥作用需进一步的试验证明,这也将是此类高血压潜在的研究方向。

4 总结与展望

抗血管生成靶向药物的临床应用大大改善了癌症患者的预后,也为抗肿瘤治疗提供了新思路,然而其导致的心血管相关副作用限制了该类药物的临床

应用。抗血管生成靶向药物通过 NO 信号通路和 ET-1 系统激活、氧化应激、血管收缩和舒张功能异常、PI3K/Akt 信号通路的激活及盐敏感性高血压等多条途径引起血压升高,甚至引起高血压危象,严重影响患者的抗肿瘤治疗及生活质量。笔者团队前期研究显示,通过阻断 RhoA/ROCK 信号通路的激活可改善阿帕替尼所致的血压升高,给予 ROCK 通路抑制剂可改善阿帕替尼所致的血管重构、血压升高。接下来笔者团队也将进一步探索 PI3K/Akt 信号通路是否参与该类型高血压的发生,给予 PI3K 抑制剂对 VEGF 致高血压是否具有治疗作用将是未来的研究方向。

参考文献

- [1] van Dorst DCH, Dobbin SJH, Neves KB, et al. Hypertension and prohypertensive antineoplastic therapies in cancer patients [J]. *Circ Res*, 2021, 128 (7): 1040-1061.
- [2] Wang Y, Cui C, Ren X, et al. Cardiovascular toxicity associated with angiogenesis inhibitors: a comprehensive pharmacovigilance analysis based on the FDA Adverse Event Reporting System database from 2014 to 2021 [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 988013.
- [3] Abdel-Qadir H, Ethier JL, Lee DS, et al. Cardiovascular toxicity of angiogenesis inhibitors in treatment of malignancy: a systematic review and meta-analysis [J]. *Cancer Treat Rev*, 2017, 53: 120-127.
- [4] Wang Z, Chen Z, Zhang L, et al. Status of Hypertension in China: Results From the China Hypertension Survey, 2012-2015 [J]. *Circulation*, 2018, 137 (22): 2344-2356.
- [5] Hasan Khan M, Pathak S, Yadav U, et al. Hypertension in cancer survivors [J]. *Curr Hypertens Rep*, 2022, 24 (10): 435-443.
- [6] Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS) [J]. *Eur Heart J*, 2022, 43 (41): 4229-4361.
- [7] Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2007, 356 (2): 115-124.
- [8] Beavers CJ, Rodgers JE, Bagnola AJ, et al. Cardio-oncology drug interactions: a scientific statement from the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2022, 145 (15): e811-e838.
- [9] Versmissen J, Mirabito Colafella KM, Koolen SLW, et al. Vascular cardio-oncology: vascular endothelial growth factor inhibitors and hypertension [J]. *Cardiovasc Res*, 2019, 115 (5): 904-914.
- [10] Barta P, Kamaraj R, Kucharova M, et al. Preparation, in vitro affinity, and in vivo biodistribution of receptor-specific ⁶⁸Ga-labeled peptides targeting vascular endothelial growth factor receptors [J]. *Bioconjug Chem*, 2022, 33 (10): 1825-1836.
- [11] Sewduth R, Santoro MM. "Decoding" angiogenesis: new facets controlling endothelial cell behavior [J]. *Front Physiol*, 2016, 7: 306.
- [12] Vincenti V, Cassano C, Rocchi M, et al. Assignment of the vascular endothelial growth factor gene to human chromosome 6p21.3 [J]. *Circulation*, 1996, 93 (8): 1493-1495.
- [13] Elebiyo TC, Rotimi D, Evbuomwan IO, et al. Reassessing vascular endothelial growth factor (VEGF) in anti-angiogenic cancer therapy [J]. *Cancer Treat Res Commun*, 2022, 32: 100620.
- [14] Melincovici CS, Boşca AB, Şuşman S, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF)—Key factor in normal and pathological angiogenesis [J]. *Rom J Morphol Embryol*, 2018, 59 (2): 455-467.
- [15] Tsien CI, Pugh SL, Dicker AP, et al. NRG Oncology/RTOG1205: a randomized phase II trial of concurrent bevacizumab and reirradiation versus bevacizumab alone as treatment for recurrent glioblastoma [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41 (6): 1285-1295.
- [16] Niu G, Chen X. Vascular endothelial growth factor as an anti-angiogenic target for cancer therapy [J]. *Curr Drug Targets*, 2010, 11 (8): 1000-1017.
- [17] Camarda N, Travers R, Yang VK, et al. VEGF receptor inhibitor-induced hypertension: emerging mechanisms and clinical implications [J]. *Curr Oncol Rep*, 2022, 24 (4): 463-474.
- [18] Karlstaedt A, Moslehi J, de Boer RA. Cardio-onco-metabolism: metabolic remodelling in cardiovascular disease and cancer [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2022, 19 (6): 414-425.
- [19] Grella-Wojewoda A, Pacholczak-Madej R, Adamczyk A, et al. Cardiotoxicity induced by protein kinase inhibitors in patients with cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23 (5): 2815.
- [20] Robinson ES, Khankin EV, Choueiri TK, et al. Suppression of the nitric oxide pathway in metastatic renal cell carcinoma patients receiving vascular endothelial growth factor-signaling inhibitors [J]. *Hypertension*, 2010, 56 (6): 1131-1136.
- [21] Mazzuca MQ, Khalil RA. Vascular endothelin receptor type B: structure, function and dysregulation in vascular disease [J]. *Biochem Pharmacol*, 2012, 84 (2): 147-162.
- [22] Kappers MH, de Beer VJ, Zhou Z, et al. Sunitinib-induced systemic vasoconstriction in swine is endothelin mediated and does not involve nitric oxide or oxidative stress [J]. *Hypertension*, 2012, 59 (1): 151-157.
- [23] Mirabito Colafella KM, Neves KB, Montezano AC, et al. Selective ETA vs. dual ETA/B receptor blockade for the prevention of sunitinib-induced hypertension and albuminuria in WKY rats [J]. *Cardiovasc Res*, 2020, 116 (10): 1779-1790.
- [24] Li C, Ma L, Wang Q, et al. Rho kinase inhibition ameliorates vascular remodeling and blood pressure elevations in a rat model of apatinib-induced hypertension [J]. *J Hypertens*, 2022, 40 (4): 675-684.
- [25] Wang W, He Q, Li C, et al. Research on the mechanism and prevention of hypertension caused by apatinib through the RhoA/ROCK signaling pathway in a mouse model of gastric cancer [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 873829.
- [26] Yang Q, Xu J, Gu J, et al. Extracellular vesicles in cancer drug resistance: roles, mechanisms, and implications [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2022, 9 (34): e2201609.
- [27] Todorova D, Simoncini S, Lacroix R, et al. Extracellular vesicles in angiogenesis [J]. *Circ Res*, 2017, 120 (10): 1658-1673.
- [28] Neves KB, Rios FJ, Sevilla-Montero J, et al. Exosomes and the cardiovascular system: role in cardiovascular health and disease [J]. *J Physiol*, 2022 Mar 20. DOI: 10.1113/JP282054.
- [29] Wang C, Wu H, Xing Y, et al. Endothelial-derived extracellular microRNA-92a promotes arterial stiffness by regulating phenotype changes of vascular smooth muscle cells [J]. *Sci Rep*, 2022, 12 (1): 344.
- [30] Neves KB, Rios FJ, Jones R, et al. Microparticles from vascular endothelial growth factor pathway inhibitor-treated cancer patients mediate endothelial cell injury [J]. *Cardiovasc Res*, 2019, 115 (5): 978-988.
- [31] Campia U, Moslehi JJ, Amiri-Kordestani L, et al. Cardio-oncology: vascular and metabolic perspectives: a scientific statement from the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2019, 139 (13): e579-e602.
- [32] Zhang ZY, Li Y, Li R, et al. Tetrahydrobiopterin protects against radiation-induced growth inhibition in H9c2 cardiomyocytes [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2016, 129 (22): 2733-2740.
- [33] Neves KB, Rios FJ, van der Mey L, et al. VEGFR (vascular endothelial growth factor receptor) inhibition induces cardiovascular damage via redox-sensitive processes [J]. *Hypertension*, 2018, 71 (4): 638-647.

- STROBE-MR statement[J]. *JAMA*, 2021, 326(16):1614-1621.
- [5] Skrivankova VW, Richmond RC, Woolf BAR, et al. Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology using Mendelian randomisation (STROBE-MR): explanation and elaboration[J]. *BMJ*, 2021, 375:n2233.
- [6] Ference BA. Interpreting the clinical implications of drug-target Mendelian randomization studies[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2022, 80(7):663-665.
- [7] Henry A, Gordillo-Marañón M, Finan C, et al. Therapeutic targets for heart failure identified using proteomics and Mendelian randomization [J]. *Circulation*, 2022, 145(16):1205-1217.
- [8] Wang H, Luo Q, Ding X, et al. Trimethylamine N-oxide and its precursors in relation to blood pressure: a Mendelian randomization study [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9:922441.
- [9] Mounier N, Kutalik Z. Bias correction for inverse variance weighting Mendelian randomization[J]. *Genet Epidemiol*, 2023, 47(4):314-331.
- [10] Morrison J, Knoblauch N, Marcus JH, et al. Mendelian randomization accounting for correlated and uncorrelated pleiotropic effects using genome-wide summary statistics[J]. *Nat Genet*, 2020, 52(7):740-747.

收稿日期:2023-05-30

(上接第 844 页)

- [34] Wang W, He Q, Zhuang C, et al. Apatinib through activating the RhoA/ROCK signaling pathway to cause dysfunction of vascular smooth muscle cells[J]. *Appl Biochem Biotechnol*, 2022, 194(11):5367-5385.
- [35] Steeghs N, Gelderblom H, Roodt JO, et al. Hypertension and rarefaction during treatment with telatinib, a small molecule angiogenesis inhibitor [J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(11):3470-3476.
- [36] Mourad JJ, des Guez G, Debbabi H, et al. Blood pressure rise following angiogenesis inhibition by bevacizumab. A crucial role for microcirculation[J]. *Ann Oncol*, 2008, 19(5):927-934.
- [37] Wheeler-Jones C, Abu-Ghazaleh R, Cospedal R, et al. Vascular endothelial growth factor stimulates prostacyclin production and activation of cytosolic phospholipase A2 in endothelial cells via p42/p44 mitogen-activated protein kinase[J]. *FEBS Lett*, 1997, 420(1):28-32.
- [38] Mirabito Colafella KM, van Dorst DCH, Neuman RI, et al. Differential effects of cyclo-oxygenase 1 and 2 inhibition on angiogenesis inhibitor-induced hypertension and kidney damage [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2022, 136(9):675-694.
- [39] Catino AB, Hubbard RA, Chirinos JA, et al. Longitudinal assessment of vascular function with sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma[J]. *Circ Heart Fail*, 2018, 11(3):e004408.
- [40] Veronese ML, Mosenkis A, Flaherty KT, et al. Mechanisms of hypertension associated with BAY 43-9006[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(9):1363-1369.
- [41] Humphrey JD, Harrison DG, Figueroa CA, et al. Central artery stiffness in hypertension and aging: a problem with cause and consequence[J]. *Circ Res*, 2016, 118(3):379-381.
- [42] Lankhorst S, Severs D, Markó L, et al. Salt sensitivity of angiogenesis inhibition-induced blood pressure rise: role of interstitial sodium accumulation? [J]. *Hypertension*, 2017, 69(5):919-926.
- [43] Tsai SH, Lu G, Xu X, et al. Enhanced endothelin-1/Rho-kinase signalling and coronary microvascular dysfunction in hypertensive myocardial hypertrophy[J]. *Cardiovasc Res*, 2017, 113(11):1329-1337.
- [44] Shiau JP, Chuang YT, Tang JY, et al. The impact of oxidative stress and AKT pathway on cancer cell functions and its application to natural products [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11(9):1845.
- [45] Wolfrum S, Dendorfer A, Rikitake Y, et al. Inhibition of Rho-kinase leads to rapid activation of phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase Akt and cardiovascular protection [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004, 24(10):1842-1847.
- [46] Versmissen J, van Doorn L, Mirabito Colafella KM, et al. Sunitinib-induced blood pressure rise does not involve aldosterone: observations in a patient after bilateral adrenalectomy[J]. *J Hypertens*, 2018, 36(11):2279-2280.

收稿日期:2022-10-25

(上接第 848 页)

- [30] Atti V, Gwon Y, Narayanan MA, et al. Multivessel versus culprit-only revascularization in STEMI and multivessel coronary artery disease: meta-analysis of randomized trials[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2020, 13(13):1571-1582.
- [31] Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation[J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(14):1289-1367.
- [32] Kim MC, Hyun JY, Ahn Y, et al. Optimal revascularization strategy in non-ST-segment-elevation myocardial infarction with multivessel coronary artery disease: culprit-only versus one-stage versus multistage revascularization[J]. *J Am Heart Assoc*, 2020, 9(15):e016575.
- [33] Rai D, Tahir MW, Bandyopadhyay D, et al. Meta-analysis and trial sequential analysis of randomized controlled trials for multivessel PCI versus culprit artery only PCI in STEMI without cardiogenic shock[J]. *Curr Probl Cardiol*, 2021, 46(3):100646.
- [34] Bryer E, Stein E, Goldberg S. Multivessel coronary artery disease: the limitations of a "one-size-fits-all" approach[J]. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*, 2020, 4(6):638-641.
- [35] Mehta SR, Bossard M. Acute coronary syndromes and multivessel disease: completing the evidence [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2020, 13(13):1568-1570.
- [36] Michail M, Thakur U, Mehta O, et al. Non-hyperaemic pressure ratios to guide percutaneous coronary intervention[J]. *Open Heart*, 2020, 7(2):e001308.
- [37] Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization[J]. *Eur Heart J*, 2019, 40(2):87-165.
- [38] Kennedy MW, Fabris E, Ijsselmuiden AJ, et al. Combined optical coherence tomography morphologic and fractional flow reserve hemodynamic assessment of non-culprit lesions to better predict adverse event outcomes in diabetes mellitus patients: COMBINE (OCT-FFR) prospective study. Rationale and design [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2016, 15(1):144.

收稿日期:2023-05-17