

# 從血管內皮細胞角度解析高血壓的成因、預防與治療

葉宇軒<sup>1</sup>、陳岳陞<sup>2</sup>、彭子駿<sup>2</sup>、盧冠錡<sup>3</sup>、林暉凱<sup>4</sup>、陳民虹<sup>5</sup>

澄清醫院中港分院 一般科<sup>1</sup>、中國醫藥大學附設醫院 一般科<sup>2</sup>、台中榮民總醫院 一般科<sup>3</sup>、  
中山醫學大學附設醫院 一般科<sup>4</sup>、澄清綜合醫院 家庭醫學科<sup>5</sup>

## 摘要

高血壓是一種常見的心血管疾病，長期未控制可能導致嚴重併發症，如心臟病、中風和腎功能衰竭。血管內皮細胞在調節血壓和血管張力方面扮演關鍵角色，當內皮功能受損時，血管收縮異常、血流阻力增加，進而促使高血壓的發生與惡化。本研究旨在探討內皮功能障礙與高血壓的關聯，並分析內皮健康對預防與治療高血壓的重要性。本文回顧血管內皮細胞的生理功能及其對血管張力的調控，以高血壓（Hypertension）、內皮細胞（Endothelial Cells）、內皮功能障礙（Endothelial Dysfunction）為關鍵詞於PubMed、Embase與華藝線上圖書館搜尋品質良好的相關文獻，分析高血壓患者內皮功能障礙的病理機轉、影響內皮功能的因素，包括高血糖、胰島素抵抗、脂肪代謝異常與肥胖，並探討運動、飲食與藥物治療對內皮功能的影響。內皮功能障礙是高血壓發展的核心病理機制，主要由一氧化氮（NO）生成減少、氧化壓力增加、慢性發炎與內皮素-1（ET-1）過度表達導致。高血糖與AGEs（糖化終產物）透過RAGE受體誘導氧化壓力與發炎反應，降低NO生成；胰島素抵抗改變血管舒張與收縮因子的平衡，使血管持續收縮；氧化型低密度脂蛋白（Ox-LDL）促進內皮發炎與動脈粥樣硬化；肥胖則透過精氨酸攙活化與脂肪組織釋放促炎因子，進一步損害內皮功能。預防內皮功能障礙的策略包括有氧運動與阻力運動，可提升流量介導擴張（FMD）並減少周邊血管阻力；飲食方面，攝取L-精氨酸、抗氧化物（如維生素C、多酚類）與Omega-3有助於保護內皮功能。藥物治療則可透過血管張力素

轉化攙抑制劑（ACEIs）、血管收縮素II受體阻斷劑（ARBs）、 $\beta$ -受體阻滯劑、鈣通道阻滯劑等，改善NO生成、減少內皮素-1與氧化壓力，修復受損的內皮功能。此外，內皮前驅幹細胞移植技術也成為未來治療的潛在選項。血管內皮功能障礙是高血壓發病的關鍵病理機轉，與一氧化氮生成減少、氧化壓力與慢性發炎增加密切相關。代謝異常如高血糖、胰島素抵抗與肥胖會加劇內皮損傷。生活型態介入（如運動與抗氧化飲食）及藥物治療（如ACEIs、ARBs、 $\beta$ -阻斷劑與CCBs）可有效改善內皮功能並降低血壓。內皮前驅幹細胞移植則為未來高血壓治療的新方向。針對內皮功能的早期介入有助於提升高血壓整體治療成效與預後。（澄清醫護管理雜誌 2025；21（3）：42-53）

關鍵詞：高血壓、內皮細胞、內皮功能障礙、一氧化氮

## 前言

高血壓（Hypertension）是一種常見的心血管疾病，長期未受控制可能導致心臟病、中風與腎功能衰竭等嚴重併發症 [1]。全球高血壓的盛行率持續上升，據估計，到 2025 年，全球約 29% 的成人，即約 15.6 億人，將患有高血壓 [2,3]。近年來，研究顯示血管內皮細胞（Endothelial Cells）在高血壓的發展中扮演關鍵角色，特別是在血管擴張與收縮調控、發炎反應及氧化壓力調節方面的作用。內皮細胞是一層單層細胞，覆蓋在血管內壁，具有維持血管完整性、調節血流、控制血液凝固及

通訊作者：陳民虹

通訊地址：台中市區平等街 139 號

E-mail：minghong56@yahoo.com.tw

受理日期：2024 年 7 月；接受刊載：2025 年 4 月

免疫功能的重要作用。當內皮細胞功能正常時，L-精胺酸（L-arginine）和氧氣在內皮一氧化氮合成酶（Endothelial Nitric Oxide Synthase, eNOS）與多種輔酶的作用下，產生一氧化氮（Nitric Oxide, NO），進一步活化鳥苷酸環化酶（Guanylate Cyclase），促進環磷酸鳥苷（cGMP）生成，誘導血管平滑肌細胞舒張，降低血壓 [4]。內皮細胞能分泌內皮源性舒張因子（Endothelium-Derived Relaxing Factors, EDRFs），如 NO、前列腺素（Prostacyclin, PGI）與內皮衍生過極化因子（Endothelium-Derived Hyperpolarizing Factor, EDHF），以維持血管張力的穩定 [5]。然而，當內皮細胞受損時，內皮源性收縮因子（Endothelium-Derived Contracting Factors, EDCFs）如內皮素-1（Endothelin-1, ET-1）、血管收縮素 II（Angiotensin II, AT-II）及血栓素 A2（Thromboxane A2, TXA2）的生成會增加，導致血管收縮異常、血流阻力增加，進而促使高血壓的發生與惡化。內皮細胞功能亦受到多種內分泌（Endocrine）、旁分泌（Paracrine）和自分泌（Autocrine）訊號的調控，特別是活性氧化物（Reactive Oxygen Species, ROS）。當內皮細胞暴露於高血壓、糖尿病、高脂血症等不良環境時，ROS 會過度生成，並與 NO 反應生成過氧亞硝酸（Peroxynitrite, ONOO），降低 NO 的生物可用性，使血管舒張能力受損。由於內皮功能障礙與高血壓的相互影響，因此深入研究其機制，有助於了解潛在的治療策略，預防改善心血管健康，並減少高血壓相關併發症。

## 方法與材料

本文回顧血管內皮細胞的生理功能及其對血管張力的調控，以高血壓（Hypertension）、內皮細胞（Endothelial Cells）、內皮功能障礙（Endothelial Dysfunction）為關鍵詞於 PubMed、Embase 與華藝線上圖書館搜尋相關文獻，其中包括系統性綜述與統合分析（Systematic Review & Meta-Analysis）、臨床試驗（Randomized Controlled Trials, RCT）、敘述性綜述（Narrative Review）、公共衛生報告與流行病學研究（Epidemiological & Public Health Reports）、原始研究（Basic &

Clinical Research）以及動物實驗（Animal Studies）並且經過 Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation（GRADE）、Risk of Bias（RoB 2.0）、Newcastle-Ottawa Scale（NOS）、Scale for the Assessment of Narrative Review Articles（SANRA）、Systematic Review Centre for Laboratory Animal Experimentation Risk of Bias Tool（SYRCLE RoB Tool）評讀工具評讀後共整理近 10 年內 15 篇高品質文獻，分析高血壓患者內皮功能障礙的病理機轉。重點探討內皮源性舒張因子（如一氧化氮、前列腺素）和收縮因子（如內皮素-1、血管收縮素 II）之間的平衡如何影響血壓調控。分析影響內皮功能的因素，包括高血糖、胰島素抵抗、脂肪代謝異常與肥胖，並探討運動、飲食與藥物治療對內皮功能的影響。本研究依據不同研究設計類型，採用具代表性的量化評讀工具進行文獻品質評估。敘述性綜述文章採用 SANRA（Scale for the Assessment of Narrative Review Articles）進行評分，該工具共六項，每項 0-2 分，總分為 12 分，其中得分介於 10-12 分者被認定為高品質文獻，顯示其在背景說明、目的陳述、資料解釋與文獻引用方面具良好品質。隨機對照試驗則以 Jadad Scale 評估，總分為 5 分，其中分數達 3 分以上者即為中等至高品質，若達 5 分則視為最高品質，代表研究具備適當的隨機化、盲法設計與退出報告。觀察性研究如病例對照或隊列研究，則採用 Newcastle-Ottawa Scale（NOS）進行評估，該工具從選擇、比較與結果三大面向進行打星，總分為 9 星，得分達 7-9 星者為偏倚風險低、具代表性與比較性之高品質研究。系統性綜述與實證建議部分採用 GRADE（Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation）架構進行證據等級評定，其將證據分為高、中、低與非常低等四級，其中高品質證據（High）表示偏倚風險低、推論結果穩定且具高度可信度。對於原始實驗研究則依據 NIH Quality Assessment Tools 進行評讀，當  $\geq 75\%$  題項為 Yes，且無關鍵項目為 No 時，則可評為 Good，代表研究設計嚴謹且偏倚風險可接受。動物實驗部分採用 SYRCLE Risk of Bias Tool 評估，其不設總分，

而針對十項偏倚來源進行質性分析，若當  $\geq 75\%$  題項評為低風險 (Low risk) 則代表研究具備良好設計與低偏倚風險。對於隨機對照試驗亦輔以 Cochrane 所制定之新版 RoB 2.0 工具進行五大偏倚領域之質性判斷，若研究於所有領域皆評為低風險，則可歸為高品質試驗。綜合而言，以上各項工具雖評分機制略有差異，然其高品質定義皆強調研究方法嚴謹、偏倚風險低、報告透明與結果具可解釋性，提供本研究進行文獻品質控制與篩選之明確依據。

## 結果與討論

### 一、內皮細胞的功能

內皮細胞能維持血管的完整性，除了在物理結構上提供血液流動的空間之外，當血管內皮細胞暴露於血液流動產生的剪力 (Shear Stress) 時，會啟動抑制血液凝結等反應來預防血栓形成。另外內皮也被視為一種內分泌器官，除了調節血管功能外，還具備多種**旁分泌**作用。它能夠產生並分泌多種具有生理活性的分子，包括血管調節因子、炎症介質、血管生成因子，以及血栓形成和抗血栓相關的分子 [5] (表一)。

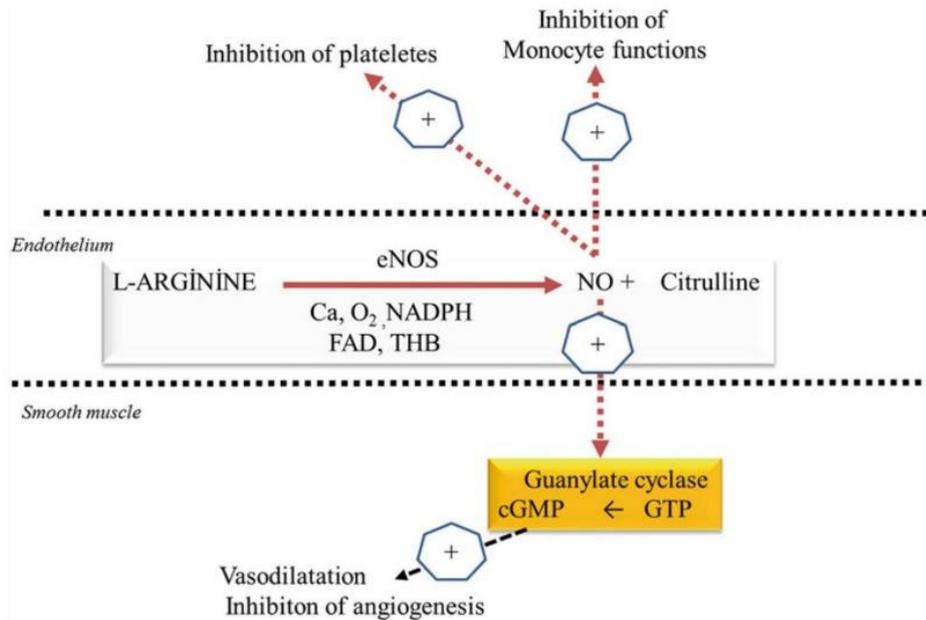
內皮細胞透過釋放內皮源性舒張因子 (EDRFs) 和內皮源性收縮因子 (EDCFs) 來調節血管張力與血壓。在健康狀態下，這兩類因子維持平衡，確保血流穩定。然而，在內皮功能障礙或高血壓病理條件下，舒張因子的產生減少，而收縮因子的生成過度，導致血管阻力增加，促進高血壓與動脈硬化的進展。

### 二、內皮源性舒張因子 (Endothelium-Derived Relaxing Factors, EDRFs)

主要的血管舒張因子 (EDRFs) 包括一氧化氮 (NO)、前列腺素 (PGI<sub>2</sub>)、內皮源性超極化因子 (EDHF) 和腺苷 (Adenosine, ADO)。其中，NO 由內皮型一氧化氮合酶 (eNOS) 催化 L-精氨酸 (L-arginine) 生成，透過激活鳥苷酸環化酶 (Guanylate Cyclase) 促進環磷酸鳥苷 (cGMP) 生成，促進血管平滑肌細胞 (VSMCs) 鬆弛，最終導致血管舒張，降低血壓。NO 可抑制血小板聚集，減少血栓形成，並**抑制單核球功能**，減少發炎與動脈粥樣硬化的風險，如圖一所示 [5]。

表一 內皮細胞產生和分泌的分子

類別	分子
內皮源性舒張因子 (Endothelium-Derived Relaxing Factors, EDRFs) - 血管擴張	一氧化氮 (NO)
	前列腺素 (Prostacyclin)
內皮源性收縮因子 (Endothelium-Derived Contracting Factors, EDCFs) - 血管收縮	內皮素-1 (Endothelin-1)
	血管收縮素II (Angiotensin II)
血液流動性與血栓平衡-凝血	血栓素A <sub>2</sub> (Thromboxane A <sub>2</sub> )
	活性氧類 (ROS)
血液流動性與血栓平衡-纖維蛋白溶解	肝素輔因子2 (Heparin Cofactor 2)
	凝血因子V (Factor V)
	蛋白S (Protein S)
	蛋白C (Protein C)
血管炎症與免疫調控-細胞因子	血栓調節素 (Thrombomodulin)
	組織因子 (Tissue Factor)
	von Willebrand factor
	組織型纖維蛋白溶解酶活化劑 (Tissue Plasminogen Activator)
血管炎症與免疫調控-黏附分子	前列腺素 (Prostaglandins)
	纖維蛋白溶解酶活化劑抑制因子1 (Plasminogen Activator Inhibitor Type 1)
	尿激酶 (Urokinase)
	轉化生長因子 (Transforming Growth Factor)
生長因子	白介素-1 (Interleukin-1)
	白介素-6 (Interleukin-6)
	白介素-8 (Interleukin-8)
	單核細胞趨化蛋白-1 (Monocyte Chemoattractant Protein-1)
生長因子	腫瘤壞死因子 (Tumor Necrosis Factor)
	血管細胞黏附蛋白1 (Vascular Cell Adhesion Protein 1)
	細胞間黏附分子1 (Intercellular Adhesion Molecule 1)
	選擇素 (Selectins)
生長因子	鹼性成纖維細胞生長因子 (Basic Fibroblast Growth Factor)
	類胰島素生長因子 (Insulin-Like Growth Factor)
	血小板衍生生長因子 (Platelet-Derived Growth Factor)
	轉化生長因子 (Transforming Growth Factor)



圖一 L-精氨酸在eNOS催化下生成NO的過程  
NO在平滑肌中通過激活cGMP促進血管舒張，並在血液中抑制血小板和單核球功能。  
這些機制對於維持正常血管功能、降低血壓及預防動脈硬化具有重要作用

前列腺素 PGI<sub>2</sub> 是由花生四烯酸 (Arachidonic Acid) 經內皮細胞內的環氧合酶 (Cyclooxygenase, COX) 和前列環素合酶 (Prostacyclin Synthase) 催化生成，可透過環磷酸腺苷 (cAMP) 介導血管舒張並具抗血小板聚集作用。內皮衍生過極化因子 (Endothelium-Derived Hyperpolarizing Factor, EDHF) 是一類由內皮細胞釋放的血管舒張物質，主要透過開啟鉀離子通道 (K Channels) 和縫隙連接 (Gap Junctions) 來促進血管平滑肌細胞過極化 (Hyperpolarization)，降低細胞內鈣離子 (Ca<sup>2+</sup>) 濃度，使血管舒張。EDHF 在小動脈和微血管中的調節作用尤為重要，特別是在一氧化氮 (NO) 或前列腺素 (PGI) 作用受限的情況下，它成為主要的血管舒張機制。腺苷 (Adenosine) 則來自 ATP 代謝，透過腺苷 A<sub>2A</sub> 受體 (Adenosine A<sub>2A</sub> Receptor) 和腺苷 A<sub>2B</sub> 受體 (Adenosine A<sub>2B</sub> Receptor) 活化腺苷酸環化酶 (AC)，促進環磷酸腺苷 (cAMP) 生成，進一步引發血管舒張。

### 三、內皮源性收縮因子 (Endothelium-Derived Contracting Factors)

內皮源性收縮因子 (EDCFs) 包括內皮素 -1 (ET-1)、血管收縮素 II (Angiotensin II, Ang II)、血栓素 A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) 和活性氧化物 (ROS)。

內皮素 -1 (ET-1) 由內皮素轉換酶 (Endothelin Converting Enzyme, ECE) 活化，透過內皮素 A 型受體 (Endothelin Type A Receptor, ETA Receptor) 促進血管平滑肌細胞內鈣離子流入，使血管強烈收縮；血管收縮素 II (Angiotensin II) 透過腎素 - 血管緊張素 - 醛固酮系統 (RAAS) 生成，透過 I 型血管收縮素 II 受體 (Angiotensin II Type 1 Receptor, AT<sub>1</sub>R) 促進鈣離子內流，加強血管收縮，並刺激 ET-1 和 ROS 生成，加劇發炎與高血壓進展；血栓素 A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) 由花生四烯酸 (Arachidonic Acid) 代謝產生，透過血栓素前列腺素受體 (Thromboxane Prostanoid Receptor) 活化 G<sub>q</sub> 蛋白，增加鈣離子內流，並促進血小板聚集；ROS 則透過 NADPH 氧化酶 (NOX) 和粒線體生成，直接與 NO 反應生成過氧亞硝酸 (ONOO)，減少 NO 的生物利用率，進一步促進血管收縮與內皮功能異常。

### 血管內皮功能障礙與高血壓的關聯

內皮功能障礙 (Endothelial Dysfunction, ED) 指的是內皮細胞喪失正常的血管調控功能，導致血管舒張能力下降、血管收縮因子增加、發炎與氧化壓力升高、血栓形成風險增加。內皮功能障礙的核心問題在於一氧化氮 (NO) 可用性的改變，以及內皮源性舒張與收縮因子之間的不平衡。內皮細胞不僅

是血管內的屏障，還負責調節血管舒張與收縮、血小板與白血球的互動，並合成生長因子與抗血栓因子。正常情況下，內皮細胞可釋放內皮源性舒張因子(EDRFs)，如一氧化氮(NO)、前列腺素(PGI)與內皮源性超極化因子(EDHF)，以維持血管舒張和平衡血流動力學；同時，內皮細胞也會產生內皮源性收縮因子(EDCFs)，如內皮素-1(ET-1)、血管收縮素II(AT-II)與血栓素A2(TXA)，來適當調節血管張力。然而，當內皮細胞功能受損時，NO生成減少，導致血管舒張能力下降，而內皮素-1(ET-1)、血管收縮素II(AT-II)與血栓素A2(TXA)釋放增加，促使血管持續收縮，進而提高血壓。此外，內皮功能障礙也會伴隨活性氧物(ROS)生成增加，這些氧化分子會破壞NO，使其失去生物活性，進一步削弱血管舒張作用。這種病理變化使高血壓形成惡性循環，血管彈性下降、周邊血管阻力增加，進一步促進動脈硬化、腎功能損害及心血管疾病的發展。內皮功能障礙的主要誘因包括慢性高血壓、動脈粥樣硬化、糖尿病、吸菸、肥胖、腎臟病與氧化壓力增加等，這些因素會促使內皮細胞產生過多發炎細胞因子(如TNF- $\alpha$ 、IL-6)，加劇血管損傷，導致內皮細胞無法正常分泌NO，使血管失去舒張能力。長期的高血壓會使內皮細胞長期暴露於高剪應力(Shear Stress)和機械壓力(Mechanical Stress)，導致內皮細胞損傷，NO生成減少，促使血管收縮優勢上升，並且同時增加

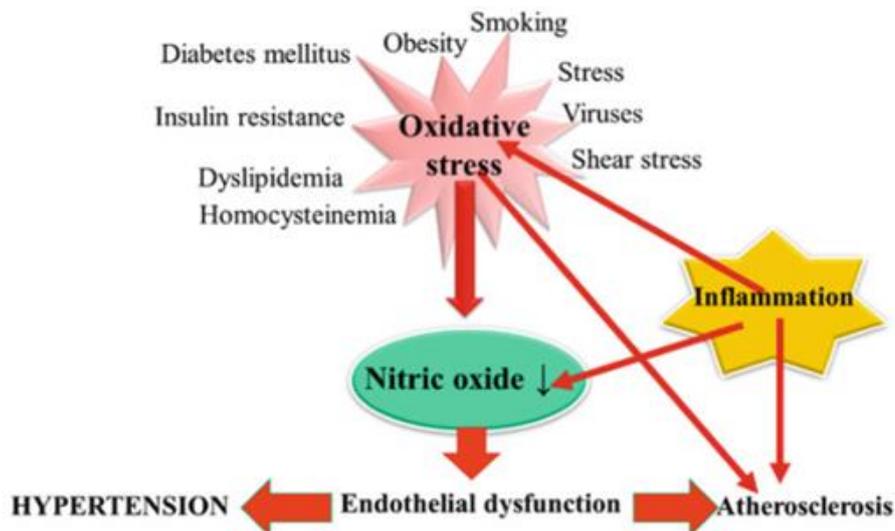
內皮素-1(ET-1)、血管收縮素II(AT-II)，導致血管收縮優勢上升，進一步惡化血壓控制。因此，內皮功能障礙不僅是高血壓的結果，也可能是其主要成因，兩者形成互相影響的惡性循環，使高血壓變得更加難以控制，並加速心血管疾病的進程。

## 影響血管內皮功能的因素

代謝因素對血管內皮功能具有深遠的影響，這些因素可透過影響內皮源性舒張與收縮因子的平衡、內皮細胞的氧化壓力與發炎反應、血管平滑肌細胞的功能調控等機制，導致內皮功能障礙(Endothelial Dysfunction)如圖二[5]。

### 一、高血糖

當血糖濃度升高時，葡萄糖與蛋白質、脂質、核酸等生物分子經非酵素性糖化反應(Non-enzymatic Glycation Reaction)所形成的糖化終產物(Advanced Glycation End Products, AGEs)會異常累積於血管內皮與組織，影響內皮細胞功能。這些糖化終產物(AGEs)與其主要表現在內皮細胞的受體：糖化終產物受體(Receptor for Advanced Glycation End Products, RAGE)結合後會活化核因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)訊號傳導，促進發炎細胞因子(TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$ 、CRP)的釋放，進一步加劇內皮發炎。同時，RAGE也能刺激NADPH氧化酶(NOX)活性，增加活性氧(ROS)生成，破壞一氧化氮(NO)，促使NO轉化為過氧亞硝酸(ONOO<sup>-</sup>)，進一步降低NO的生物利用率，削弱血管舒張功能，使內皮功能受損。AGEs-RAGE



圖二 氧化壓力使內皮功能障礙因而造成高血壓與動脈粥狀硬化之示意圖

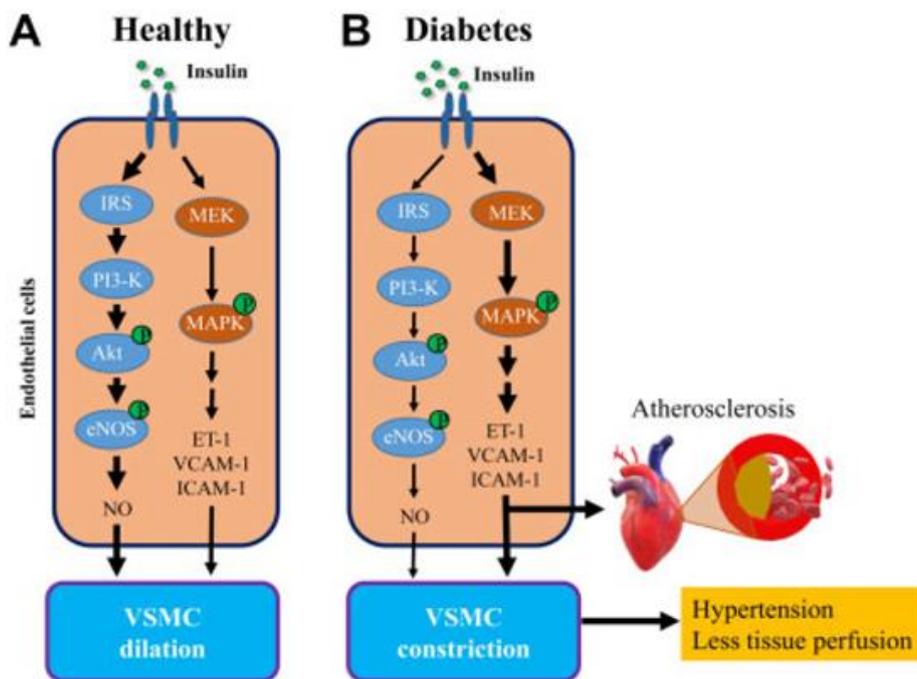
的結合還會促進內皮素-1 (ET-1) 表達，加強血管收縮，導致高血壓進一步惡化。RAGE 在內皮功能障礙與心血管疾病的發展中具有關鍵作用。RAGE 可誘導血管細胞黏附分子 (VCAM-1)、細胞間黏附分子 (ICAM-1) 與選擇素 (E-selectin) 的表達，使白血球更容易附著於內皮細胞，加劇內皮細胞損傷，進一步促進動脈粥樣硬化的進展。RAGE 的持續活化還能刺激血管平滑肌細胞 (VSMCs) 增生與遷移，導致動脈硬化與血管狹窄，並促進泡沫細胞 (Foam Cells) 形成，加劇動脈粥樣硬化。

## 二、胰島素阻抗

胰島素會影響兩條途徑，一是 PI3-K 途徑，產出一氧化氮，二是 MAPK 途徑，產出內皮素-1 (ET-1)、I 型血管細胞黏附蛋白 (Vascular Cell Adhesion Protein 1, VCAM-1) 和細胞間附著分子 (Intercellular Adhesion Molecule 1, ICAM-1)，當 PI3-K (Phosphatidylinositol 3-kinase) 途徑主導時，血管擴張，但當 MAPK (Mitogen-activated Protein Kinase) 途徑主導時，血管收縮；而高胰島素阻抗造成胰島素增加，促使 MAPK 途徑的產物增加，造成血管收縮 [6]，如圖三所示。

## 三、脂肪代謝異常

特別是低密度脂蛋白 (LDL) 升高與高密度脂蛋白 (HDL) 降低，會嚴重影響血管內皮功能，促進動脈粥樣硬化與心血管疾病的發展。氧化型 LDL (Ox-LDL) 是動脈粥樣硬化的重要誘因，Ox-LDL 具有高度促炎性。當 LDL 在高血糖、氧化壓力或慢性發炎環境下發生氧化後，會透過與 LOX-1 受體結合，活化 NF- $\kappa$ B 訊號傳導，誘導內皮細胞發炎，並抑制內皮型一氧化氮合酶 (eNOS) 活性，導致 NO 生成減少，使血管無法正常舒張。此外，如圖四，當 Ox-LDL 在血管內膜累積時，會刺激內皮細胞釋放單核細胞趨化蛋白-1 (Monocyte Chemoattractant Protein-1, MCP-1)，招募單核球 (Monocyte) 進入血管壁，並且在轉化為巨噬細胞 (Macrophages) 後吞噬 Ox-LDL，最終形成泡沫細胞 (Foam Cells)。泡沫細胞是巨噬細胞大量吞噬 Ox-LDL 後，細胞內充滿膽固醇酯 (Cholesterol Ester) 的小泡 (Lipid Droplets)，這些細胞會累積於血管內膜，形成脂質斑塊 (Fatty Streaks) [5]。進一步加速動脈粥樣硬化進程 [8]。相較之下，HDL 具有抗氧化、抗發炎與促進 NO 生成的保護作用，



圖三 健康與糖尿病狀態下胰島素對內皮細胞與血管平滑肌的影響

(A) 在健康狀態下，PI3-K/Akt/eNOS/NO通路的血管舒張作用遠大於MAPK/ET-1的血管收縮作用，因此整體上以血管舒張為主。

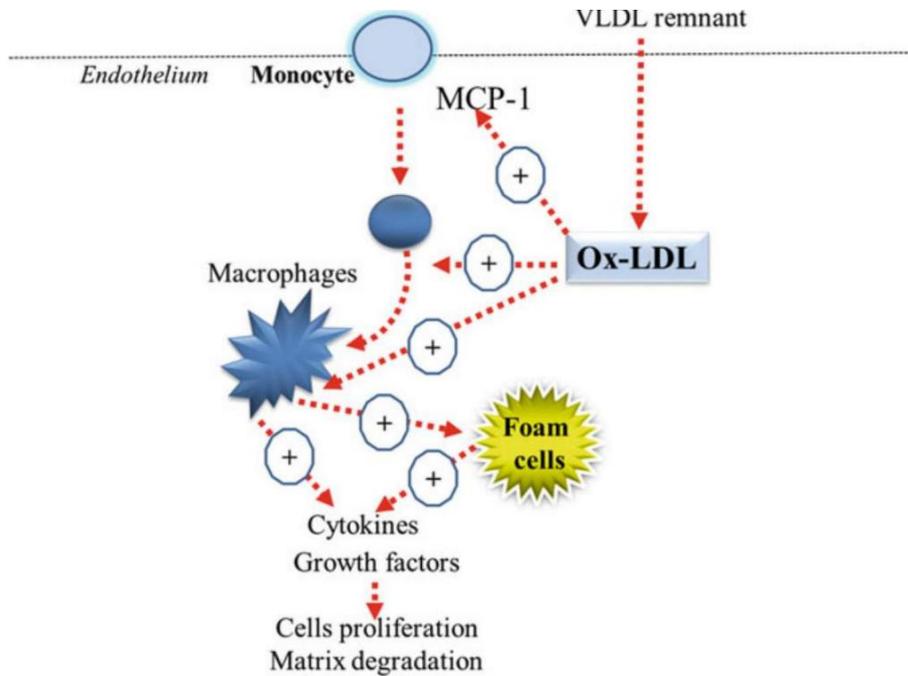
(B) 在糖尿病患者中MAPK-ET-1訊號增強，因此整體上以血管收縮為主，長期影響：動脈粥樣硬 (Atherosclerosis)、高血壓、微血管灌流下降，導致器官缺血與併發症 (如糖尿病腎病變、視網膜病變)。

可減少 Ox-LDL 的產生、抑制發炎反應，並降低內皮素 -1 (ET-1) 表達，維持血管舒張。然而，在糖尿病、肥胖與代謝症候群患者中，HDL 的抗氧化與抗發炎能力下降，影響膽固醇回收，導致 Ox-LDL

累積增加，進一步加劇內皮功能障礙與血管狹窄，促成高血壓與動脈粥樣硬化的惡性循環。

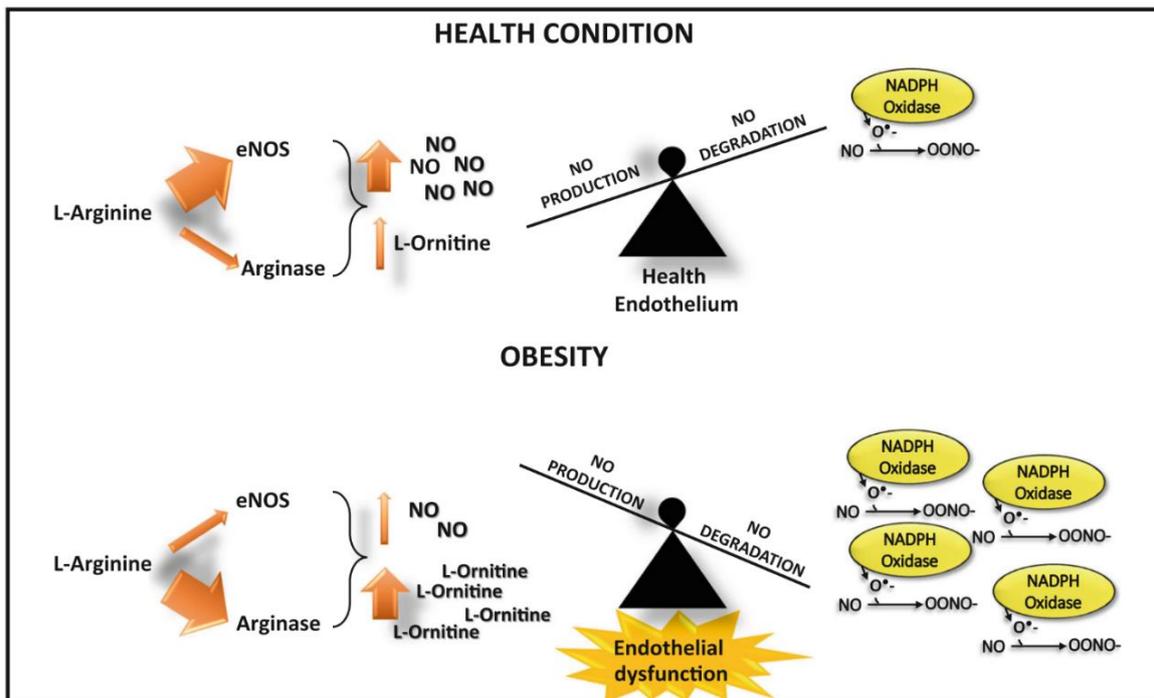
#### 四、肥胖

肥胖對血管內皮功能的損害是導致心血管疾病



圖四 氧化型低密度脂蛋白 (Oxidized Low-Density Lipoprotein, Ox-LDL)

氧化型低密度脂蛋白 (Oxidized Low-Density Lipoprotein, Ox-LDL) 透過單核球 (Monocyte) 招募、巨噬細胞 (Macrophages) 吞嚥 Ox-LDL 形成泡沫細胞 (Foam Cells)、發炎反應的擴大，以及細胞增殖與細胞外基質降解，最終導致動脈斑塊的形成與血管狹窄



圖五 肥胖透過精氨酸酶 (Arginase) 活化降低L-精氨酸供應

此圖顯示肥胖透過精氨酸酶 (Arginase) 活化降低L-精氨酸供應，抑制NO生成，並增加NADPH氧化酶活性，加速NO降解，最終導致內皮功能障礙 (Endothelial Dysfunction) 和血管相關疾病

的重要機制之一，其主要特徵為一氧化氮（NO）可用性降低、氧化壓力增加、慢性低度發炎、精氨酸酶（Arginase）活化、內皮素-1（ET-1）增多及周圍血管脂肪組織（PVAT）功能異常，如圖五。在肥胖狀態下，內皮型一氧化氮合成酶（eNOS）的活性受到抑制，並且NO生成受到NAD（P）H氧化酶所產生的超氧陰離子（ $O_2^-$ ）的清除，進一步導致血管收縮能力增強。此外，肥胖患者體內氧化壓力顯著升高，粒線體功能異常與抗氧化系統失衡促進活性氧（ROS）的累積，使內皮細胞遭受氧化損傷，降低NO的生物可用性。慢性低度發炎亦在肥胖相關內皮障礙中扮演重要角色，脂肪組織釋放大量促炎細胞因子（如TNF- $\alpha$ 、IL-6），這些細胞因子不僅抑制eNOS表達，還能促進ROS生成與內皮細胞活化，導致發炎反應加劇及動脈硬化進展。並且，精氨酸酶（Arginase）過度活化，競爭性消耗L-精氨酸，減少NO生成，也進一步加劇內皮功能障礙。周圍血管脂肪組織（PVAT）原本具有促進血管舒張的作用，但在肥胖狀態下，其分泌的大量促炎因子及ROS反而破壞內皮功能，進一步促進血管收縮與發炎反應。這些病理機制相互影響，共同導致內皮功能障礙，並與高血壓、動脈粥狀硬化及心血管併發症密切相關[8]。

## 預防高血壓：維護內皮細胞健康

由於內皮細胞功能障礙是高血壓發展的關鍵因素，因此，預防高血壓應著重於保護內皮細胞的健康。目前評估血管內皮健康的方法主要包括非侵入性測試與生物標誌物分析。流量介導擴張（Flow-Mediated Dilation, FMD）是最常用的非侵入性方法，透過超音波測量肱動脈在血流增加後的擴張反應，直接反映內皮細胞釋放一氧化氮（NO）的能力，適用於早期心血管疾病風險評估。另一種方法為反應性充血測試（Reactive Hyperemia, RH），主要評估微血管功能，測量血流阻斷後的血流變化，適合糖尿病或高血壓患者，但易受交感神經影響。指尖脈波加速度（Peripheral Arterial Tonometry, PAT）則利用指尖感測器監測血流變化，適合於夜間或長期監測內皮功能，無創且可在家使用，但數據變異性較高。頸動脈一股動脈脈波速度（Carotid-Femoral

Pulse Wave Velocity, CFPWV）則是評估中央動脈僵硬度的金標準，可間接反映內皮健康，適用於長期監測動脈硬化。

## 一、阻力運動

2023年發表的隨機對照試驗（Randomized Controlled Trial, RCT），探討了阻力運動（Resistance Exercise Training, RET）對血管內皮功能與血壓調節的影響，特別針對中老年未接受治療的高血壓前期與一期高血壓（E/S1H）患者。研究結果顯示，經過9週，每週3次的阻力運動，參與者的血壓顯著下降（收縮壓-7.9mmHg，舒張壓-4.8mmHg），並且血管內皮功能改善，主要反映在流量介導擴張（Flow-Mediated Dilation, FMD）增加2.37%，同時總周邊阻力（TPR）減少。研究認為這種改善機制可能與內皮細胞產生一氧化氮（NO）增加、微血管舒張能力增強，以及局部血流動態的適應性變化有關，這項研究支持阻力運動作為非藥物控制高血壓的有效策略，並強調其對血管健康的正向影響[9]。

## 二、有氧運動

2023年的一篇系統性回顧與統合分析（Meta-analysis）探討持續性有氧運動（Continuous Aerobic Exercise）對內皮功能的影響，特別關注不同運動強度與持續時間對血管內皮功能的作用，研究利用測量流動介導擴張（Flow-mediated Dilation, FMD）來評估血管內皮功能。結果顯示，有氧運動顯著改善FMD（WMD=2.55%，95% CI：1.93-3.16， $p<0.001$ ），中等強度運動（WMD=2.92%， $p<0.001$ ）及高強度運動（WMD=2.58%， $p<0.001$ ）均可提升FMD，而低強度運動則無顯著改善。此外，運動持續時間亦影響內皮功能，介入時間 $\geq 12$ 週（WMD=2.74%）比 $<12$ 週（WMD=2.25%）的效果更顯著，可能與長期運動引起的動脈結構性重塑（Arterial Remodeling）有關。亞組分析進一步發現，年齡較大（ $\geq 60$ 歲，WMD=2.62%）、BMI較高（ $\geq 30$ ，WMD=3.05%）及基礎FMD較低（ $<4$ ，WMD=2.71%）的受試者獲益最大。總結而言，此研究證實持續性有氧運動可有效提升血管內皮功能，且運動強度、持續時間及個人體質特徵均會影響改善幅度，其中中等至高強度運動、 $\geq 12$ 週的

介入，以及針對高風險族群（如高齡、肥胖或內皮功能較差者）可能獲得最佳效益 [10]。

### 三、飲食

攝取富含 L-精氨酸的食物，如堅果與魚類 [11]，也有助於提高 NO 生成。並且減少高鹽攝取能夠防止 NO 合成酶的抑制 [12]，維持內皮功能，降低氧化壓力亦是預防高血壓的重要措施。攝取抗氧化物，如維生素 C（水果、蔬菜）[13,14]、多酚類（綠茶、葡萄籽、藍莓）[15,16] 與 Omega-3（深海魚油），能夠減少體內自由基的累積，能夠減少體內自由基的累積，保護內皮細胞免受氧化壓力的損害。此外，控制碳水化合物的攝取，避免高血糖與 AGEs 的累積，也能減少內皮功能的損害 [6]。慢性發炎的控制則可透過改善飲食與生活方式來實現。如服用含有薑黃素（Curcumin）的食品 [17] 或是地中海飲食富含 Omega-3 脂肪酸、橄欖油與堅果，能有效降低體內發炎因子的水平 [18]。

### 四、藥物治療

治療高血壓的第一線藥物包括 A（ACEI/ARB）、B（ $\beta$ -blocker）、C（CCBs）、D（Diuretic-Thiazide 類）。目前證據表明 ABC 三類藥物皆有助於改善血管內皮功能，惟利尿劑（D）其相關機制仍在研究中。另外除了 ABC 三類藥物外，還有針對內皮細胞功能修復的兩類藥物內皮素受體拮抗劑（ERA）與過氧化物酶體增殖物活化受體- $\gamma$ （PPAR- $\gamma$ ）增敏劑。下文將針對與內皮細胞功能修復相關的藥物分項做介紹。高血壓的治療可以透過藥物來修復血管內皮功能，主要方法包括增加一氧化氮（NO）生成、減少氧化壓力、抑制發炎反應，以及恢復血管的舒張能力。

（一）血管張力素轉化酶抑制劑（Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor, ACEIs）：如 Enalapril、Lisinopril 能夠減少血管收縮素 II（Angiotensin II）的生成，同時降低內皮素-1（ET-1）的活性，使血管不易收縮。這類藥物還能抑制非對稱性二甲基精氨酸（Asymmetric Dimethylarginine, ADMA），ADMA 是一種內源性一氧化氮合成酶（NOS）抑制劑，它與 L-精氨酸（L-arginine）結構相似，能與內皮型一氧化氮合成酶（eNOS）競爭性結合，從而抑制 NO

的生成，導致血管收縮。透過降低 ADMA，ACEIs 能夠幫助血管產生更多 NO，讓血管保持擴張狀態。

（二）血管收縮素 II 受體阻斷劑（ARBs）：如 Losartan、Valsartan 則透過阻斷 AT-II 與 AT1 受體的結合，進一步降低血管收縮、發炎和氧化壓力的影響。它們還能刺激 AT2 受體的活性，間接促進 NO 生成，讓血管放鬆。特別適合有糖尿病、慢性腎病或心臟衰竭的患者。

（三） $\beta$ -受體阻滯劑（ $\beta$ -blockers）：如 Nebivolol、Carvedilol 除了降低交感神經活性，減少心跳速率與血壓，還能直接提高 NO 的生成，幫助血管擴張。尤其是 Nebivolol，它比傳統  $\beta$ -阻滯劑（如 Metoprolol）更能改善內皮功能，特別適合微血管功能異常的患者。

（四）鈣通道阻滯劑（CCBs）：如 Amlodipine 則透過阻斷鈣離子進入血管平滑肌細胞，降低肌肉收縮，使血管保持放鬆。這類藥物還能減少氧化壓力（ROS）對內皮細胞的損害，特別適合患有冠心病或動脈硬化的高血壓患者。

（五）內皮素受體拮抗劑（ERA）：如 Bosentan 則是抑制內皮素（ET-1）對血管的收縮作用，減少發炎及血管重塑。但由於這類藥物可能會引起肝毒性和其他副作用，目前較少用於一般高血壓患者，而主要用於肺動脈高壓。

（六）過氧化物酶體增殖物活化受體- $\gamma$ （PPAR- $\gamma$ ）增敏劑：如 Pioglitazone 則主要用於改善胰島素敏感性，降低血糖，同時促進 NO 生成，並減少 AT-II 造成的氧化壓力，能夠延緩動脈硬化進展，特別適用於合併代謝症候群的高血壓患者。

這些藥物可以單獨使用，也可以搭配治療，例如 ACEI 和 CCB 的聯合使用，能夠同時降低血管收縮壓力和減少氧化傷害，達到更好的內皮保護效果，尤其適合合併代謝異常或心血管風險較高的患者。透過這些針對不同病理機制的藥物，內皮功能障礙可以獲得有效改善，降低高血壓引發的心血管疾病風險 [6]。

內皮前驅幹細胞（Endothelial Progenitor Cell）也是近年來研究的重點，不僅能修復受損的內皮細胞，也能分泌細胞激素促進內皮細胞分化生成以及血管新生，但在體內存量稀少，近年來內皮前驅幹

細胞移植陸續有研究發表，有望在未來成為新型的治療方式 [19]。

## 結論

本研究從血管內皮細胞的生理功能出發，探討其高血壓發病機轉中的核心角色，並進一步分析生活型態與藥物治療對內皮功能之影響。結果顯示，內皮功能障礙（Endothelial Dysfunction）是高血壓形成與惡化的重要病理基礎，其特徵包括一氧化氮（NO）生成下降、內皮素-1（ET-1）過度表達、氧化壓力（Oxidative Stress）與慢性發炎（Chronic Inflammation）增加，導致血管持續性收縮與血流動力學失調。代謝異常如高血糖、胰島素抵抗、脂質異常與肥胖透過促炎與氧化壓力機轉惡化內皮功能，建立高血壓與動脈硬化的惡性循環。

有氧與阻力運動能有效改善流量介導擴張（Flow-Mediated Dilation, FMD），提高NO的生物利用度並減少周邊血管阻力。飲食方面，L-精氨酸、抗氧化劑（如維生素C、多酚類）及Omega-3脂肪酸之攝取，具有保護內皮細胞、降低ROS生成之潛力。藥物治療方面，ACEIs與ARBs除調控RAAS系統外，亦具修復內皮功能之效果；新一代β-阻斷劑（如Nebivolol）與CCBs亦證實可增強NO釋放與抗氧化壓力。而內皮前驅幹細胞（Endothelial Progenitor Cells, EPCs）移植技術則為未來再生醫學在高血壓治療領域中極具潛力的突破口。

綜上所述，針對內皮功能障礙的早期介入將有助於中斷高血壓之病理進展。未來研究應更深入探討再生治療技術及生物標誌物的預測價值，建立個別化治療策略，以提升高血壓管理成效及預防其併發症。

## 參考文獻

- Schmieder RE: End organ damage in hypertension. *Deutsches Arzteblatt International* 2010; 107(49): 866-873.
- GBD 2017 Risk Factor Collaborators: Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2018; 392: 1923-1994.
- World Health Organization: Global status report on noncommunicable diseases 2010. World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2011.
- Da Silva GM, da Silva MC, Nascimento DVG, et al.: Nitric oxide as a central molecule in hypertension: Focus on the vasorelaxant activity of new nitric oxide donors. *Biology* 2021; 10(10): 1041.
- Konukoglu D, Uzun H: Endothelial dysfunction and hypertension. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 2017; 956: 511-540.
- Love KM, Barrett EJ, Malin SK, et al.: Diabetes pathogenesis and management: the endothelium comes of age. *Journal of Molecular Cell Biology* 2021; 13(7): 500-512.
- Stancel N, Chen CC, Ke LY, et al.: Interplay between CRP, atherogenic LDL, and LOX-1 and its potential role in the pathogenesis of atherosclerosis. *Clinical Chemistry* 2016; 62(2): 320-327.
- Virdis A, Masi S, Colucci R, et al.: Microvascular endothelial dysfunction in patients with obesity. *Current Hypertension Reports* 2019; 21(4): 32.
- Banks NF, Rogers EM, Stanhewicz AE, et al.: Resistance exercise lowers blood pressure and improves vascular endothelial function in individuals with elevated blood pressure or stage-1 hypertension. *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology* 2024; 326(1): H256-H269.
- Tao X, Chen Y, Zhen K, et al.: Effect of continuous aerobic exercise on endothelial function: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Frontiers in Physiology* 2023; 14: 1043108.
- Xiao Y, Huang W, Peng C, et al.: Effect of nut consumption on vascular endothelial function: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clinical Nutrition* 2018; 37(3): 831-839.
- Grillo A, Salvi L, Coruzzi P, et al.: Sodium intake and hypertension. *Nutrients* 2019; 11(9): 1970.
- Thosar SS, Bielko SL, Wiggins CC, et al.: Antioxidant vitamin C prevents decline in endothelial function during sitting. *Medical Science Monitor* 2015; 21: 1015-1021.
- Ashor AW, Siervo M, Lara J, et al.: Effect of vitamin C and vitamin E supplementation on endothelial function: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *British Journal of Nutrition* 2015; 113(8): 1182-1194.

15. Auger C, Said A, Nguyen PN, et al.: Potential of food and natural products to promote endothelial and vascular health. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 2016; 68(1): 11-18.
16. Woolf EK, Terwoord JD, Litwin NS, et al.: Daily blueberry consumption for 12 weeks improves endothelial function in postmenopausal women with above-normal blood pressure through reductions in oxidative stress: a randomized controlled trial. *Food & Function* 2023; 14(6): 2621-2641.
17. Dehzad MJ, Ghalandari H, Askarpour M: Curcumin/turmeric supplementation could improve blood pressure and endothelial function: a grade-assessed systematic review and dose-response meta-analysis of randomized controlled trials. *Clinical Nutrition ESPEN* 2024; 59: 194-207.
18. Davis CR, Hodgson JM, Woodman R, et al.: A Mediterranean diet lowers blood pressure and improves endothelial function: results from the MedLey randomized intervention trial. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2017; 105(6): 1305-1313.
19. Wang W, Zhang Y, Hui H, et al.: The effect of endothelial progenitor cell transplantation on neointimal hyperplasia and reendothelialisation after balloon catheter injury in rat carotid arteries. *Springer Nature* 2021; 12(1): 1-12.

# Causes, Prevention, and Treatment of Hypertension from the Vascular Endothelial cell Perspective

Yu-Hsuan Yeh<sup>1</sup>, Yueh-Sheng Chen<sup>2</sup>, Zi-Jun Peng<sup>2</sup>,  
Guan-Chi Lu<sup>3</sup>, Wei-Kai Lin<sup>3</sup>, Ming-Hung Chen<sup>4</sup>

Department of General Medicine, Chung Kang Branch, Cheng Ching Hospital;  
Department of General Medicine, China Medical University Hospital<sup>2</sup>; Department of General Medicine,  
Taichung Veterans General Hospital<sup>3</sup>; Department of General Medicine,  
Chung Shan Medical University Hospital<sup>4</sup>; Department of Family Medicine<sup>5</sup>, Cheng Ching General Hospital

## Abstract

Hypertension is a common cardiovascular disease that leads to serious complications such as heart disease, stroke, and kidney failure if left uncontrolled. Vascular endothelial cells play a key role in regulating blood pressure and vascular tone; their dysfunction is a central pathological mechanism in the development of hypertension. Endothelial dysfunction is characterized by the reduced production of nitric oxide (NO), increased oxidative stress, chronic inflammation, and the overexpression of endothelin-1 (ET-1), which contribute to abnormal vasoconstriction and elevated vascular resistance, promoting the onset and progression of hypertension. Various metabolic abnormalities impair endothelial function, such as hyperglycemia, insulin resistance, high cholesterol, and obesity. Hyperglycemia and advanced glycation end products trigger oxidative stress and inflammation through the RAGE receptor, reducing NO production. Insulin resistance disrupts the balance between vasodilatory and vasoconstrictive factors, leading to sustained vasoconstriction. Oxidized low-density lipoprotein promotes endothelial inflammation and atherosclerosis. Additionally, obesity exacerbates endothelial dysfunction through activating arginase and stimulating the release of proinflammatory cytokines from adipose tissue. Prevention and treatment strategies for hypertension involve lifestyle interventions and pharmacological approaches. Aerobic exercise and resistance training increase flow-mediated dilation and reduce peripheral vascular resistance. Dietary interventions, such as increasing the intake of L-arginine, antioxidants (such as vitamin C and polyphenols), and omega-3 fatty acids, also protect endothelial function. Pharmacologically, agents such as angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor blockers, beta-blockers, and calcium channel blockers can increase NO production, reduce ET-1 levels, and decrease oxidative stress, helping to restore damaged endothelial cells. In addition, endothelial progenitor stem cell transplantation is a promising future therapeutic approach. In conclusion, endothelial dysfunction is closely related to the onset of hypertension. Early intervention can effectively increase endothelial function, lower blood pressure, as well as enhance treatment outcomes and prognosis. (Cheng Ching Medical Journal 2025; 21(3): 42-53)

**Keywords :** Hypertension, Endothelial cells, Endothelial dysfunction, Nitric oxide