

精准医学背景下血管内皮损伤修复的研究进展

荣汐玥¹, 张 瑜^{2*}

¹重庆医科大学第二临床学院, 重庆

²重庆医科大学附属第二医院放射科, 重庆

收稿日期: 2026年5月29日; 录用日期: 2026年6月23日; 发布日期: 2026年6月30日

摘 要

血管内皮损伤(VEI)被认为是诸多心血管疾病(CVD)的关键始动环节, 严重危害人类健康与生命安全。因此, 如何实现VEI的早期、高效修复, 已成为当前的研究热点与难点。本文首先阐述了VEI的核心病理机制, 包括线粒体氧化应激、炎症反应的持续性激活及一氧化氮合成减少等, 明确指出VEI是多种病理刺激共同作用的结果。在此基础上, 重点综述了针对VEI的精准靶向治疗修复策略及前沿研究进展, 包括靶向清除活性氧、靶向阻断炎症信号通路及提升一氧化氮利用度/产量。此外, 本文还探讨了分子影像学在实现VEI早期可视化检测与诊疗一体化中的可行性。希望通过多个角度的解析, 促进精准医学在VEI修复中的发展, 为CVD患者带来更好的治疗前景。

关键词

血管内皮损伤, 修复, 心血管疾病, 分子影像学, 精准医学

Research Progress on Vascular Endothelial Injury Repair in the Context of Precision Medicine

Xiyue Rong¹, Yu Zhang^{2*}

¹The Second Clinical College, Chongqing Medical University, Chongqing

²Department of Radiology, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: May 29, 2026; accepted: June 23, 2026; published: June 30, 2026

*通讯作者。

文章引用: 荣汐玥, 张瑜. 精准医学背景下血管内皮损伤修复的研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(7): 89-95.
DOI: 10.12677/acm.2026.1672501

Abstract

Vascular endothelial injury (VEI) is recognized as a critical initiating event in cardiovascular disease (CVD), posing severe threats to human health and survival. Consequently, achieving early and efficient repair of VEI has emerged as both a research hotspot and a significant challenge. This article first elucidates the core pathological mechanisms of VEI—including mitochondrial oxidative stress, sustained activation of inflammatory responses, and reduced nitric oxide synthesis—emphasizing that VEI results from the synergistic effects of multiple pathological stimuli. Building upon this foundation, we comprehensively review precision-targeted therapeutic strategies and cutting-edge advances in VEI repair, specifically focusing on targeted reactive oxygen species (ROS) scavenging, blockade of inflammatory signaling pathways, and enhancement of nitric oxide bioavailability and production. Furthermore, we explore the feasibility of molecular imaging in enabling early visual detection and theranostics for VEI. Through this multidimensional analysis, we aim to advance precision medicine in VEI repair and offer improved therapeutic prospects for patients with CVD.

Keywords

Vascular Endothelial Injury, Repair, Cardiovascular Disease, Molecular Imaging, Precision Medicine

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

心血管疾病(Cardiovascular disease, CVD)在我国城乡居民疾病死亡构成比中占据首位, 高于肿瘤及其他疾病[1], 对人类健康造成严重威胁, 并已成为全球范围内主要的公共卫生问题。尽管当前的医学研究和技术都取得了不错的进展, 但 CVD 的诊疗仍然是一个复杂多面的健康挑战。研究发现不管是冠心病、还是脑卒中, 其发病机制和病理基础都是动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS), 而大量证据显示早在动脉管腔出现明显狭窄或闭塞之前, 血管内皮即已发生结构及(或)功能的改变。血管内皮细胞(endothelial cell, EC)作为血管壁的内衬, 不仅参与维持血管屏障功能的完整性, 还能通过分泌多种血管活性物质来参与调节血管张力、抗凝、抗炎以及抑制血管平滑肌细胞迁移增殖等重要生理过程[2]-[4]。然而, 在多种危险因素的作用下, 血管内皮极易发生损伤, 导致其功能障碍, 并进一步诱发 AS、血栓形成、心肌缺血再灌注损伤等多种病理过程。因此, 及时、有效地修复血管内皮损伤(vascular endothelial injury, VEI)对于预防和治疗 CVD 具有重要意义, 也成为当前临床医学亟待突破的核心难点与研究热点。

纳米医学与分子影像学(molecular imaging, MI)的迅猛发展及交叉融合, 为 CVD 的诊疗带来了革命性的突破。相较于传统的诊断方法仅在组织发生结构性损伤后才能发现异常, MI 能通过特异性分子探针与先进的成像技术(如光学、核医学、磁共振成像等), 实现对血管内皮损伤、炎症细胞浸润、血小板聚集以及血管壁重塑等早期分子事件的可视化检测。同时, MI 联合靶向药物递送系统可实现诊疗的实时反馈与协同, 进一步推动 CVD 诊疗模式向精准化和个体化迈进。因此, 本文结合最新研究进展, 从 VEI 的核心机制着手, 重点综述了相关的靶向修复策略及研究进展, 并介绍了 MI 带来的全新助力, 希望能够促进精准医学在 VEI 修复中的发展, 为 CVD 患者带来更好的治疗前景。

2. VEI 的核心机制

VEI 并非单一因素所致, 而是多种病理刺激共同作用的结果, 其核心机制主要包括以下几个方面: ① 内皮线粒体的氧化应激; ② 炎症反应的持续性激活; ③ 一氧化氮(nitric oxide, NO)的合成减少等。在 AS 相关病理因素的诱导下, 内皮线粒体会出现氧化应激, 导致过量的活性氧(reactive oxygen species, ROS)释放到胞浆中。而过量的 ROS 会通过抑制能量代谢、激活线粒体自噬、诱发细胞炎症反应(持续性的炎症反应会导致 EC 损伤)、降低 NO 生成(通过降低内皮依赖性血管舒张功能来诱导 EC 功能紊乱)、损伤 EC 间的紧密连接, 形成复杂的作用网络, 导致 VEI 的发生[5]。

3. VEI 的修复策略及研究进展

随着对 VEI 核心机制的深入解析, 其修复策略正经历从传统药物及手术干预向精准靶向治疗的模式转变。尽管传统疗法在一定程度上能缓解临床症状, 但其局限性依然显著。相比之下, 靶向治疗作为一种新兴策略, 在 VEI 修复领域展现出巨大的应用潜力。本文将对这些治疗手段进行系统综述。

3.1. 传统疗法

3.1.1. 药物治疗方面

他汀类药物作为一线常用的降脂药物, 可以帮助降低低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)水平和 CVD 的风险, 但对于近半数的患者来说疗效却不如预期, 并且部分患者会表现出他汀不耐受, 出现不适应的副作用。前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9)通过与低密度脂蛋白受体结合, 从而使血浆 LDL-C 水平升高[6]。因此 PCSK9 抑制剂作为一类新型降脂药物, 其研发也成为了目前的热门领域。目前国内已有 6 款 PCSK9 抑制剂获批上市, 但相较于他汀类药物来说, 高昂的费用限制了他们的广泛使用。此外, 部分中药制剂也被证实具有一定的内皮保护作用[7]。尽管如此, CVD 的发病率和死亡率仍在持续增加, 这一严峻趋势凸显了寻找新疗法的紧迫性。毕竟, 传统的药物治疗对于已经发生的 VEI, 无法从根本上逆转, 也无法促进内皮修复; 并且多数药物在全身循环, 难以精准作用于 VEI 部位, 这不仅降低了治疗效率, 还常伴随不容忽视的不良反应, 限制了其长期应用。

3.1.2. 手术治疗

包括血管搭桥术和血管成形术(药物洗脱支架、球囊)等介入手段, 这些方法虽然可以直接疏通血管, 缓解症状, 但同样不能促进内皮修复, 并且手术本身会对内皮造成机械性损伤; 同时支架上涂布的抗增殖剂也会延迟再内皮化、损害内皮屏障功能, 导致术后管腔再狭窄[8][9]; 另外手术对患者身体条件要求较高, 适用范围有限。

3.2. 靶向诊疗

随着纳米医学的迅猛发展, 尤其是药物靶向递送系统的革新, 为 VEI 的修复开辟了全新路径。借助主动/被动靶向策略, 治疗药物得以精准递送至病变部位, 在确保局部有效治疗浓度的同时, 规避了全身给药的毒副作用。此外, 该策略还可以通过靶向调控微环境显著提高治疗效果。

3.2.1. 针对氧化应激的策略

线粒体的氧化应激主要表现为 ROS 的过度生成, 因此在靶向治疗方面, 药物研发主要围绕两大核心策略展开: 一是直接或间接地清除过量的 ROS, 二是激活/增强自身的抗氧化防御系统, 从而减轻血管内皮的损伤, 并促进其功能恢复。例如, 梁兴杰/滕皋军团队[10]合作研发的 ROS 趋化纳米清除剂, 不仅能靶向血管损伤部位的高浓度 ROS 区域, 还能借助其类酶活性高效清除 ROS, 抑制 EC 凋亡, 维持内皮完

整性, 最终阻断血小板活化和急性血栓的形成, 且不增加出血风险。Zeng 等[11]利用一种类似风铃的环糊精纳米载体来封装超氧化物歧化酶和过氧化氢酶, 实现了对结肠炎部位巨噬细胞的靶向递送及 ROS 的降解。Qu 等[12]设计了一种透明质酸修饰的纳米反应器, 利用其负载的黑色素高效清除 ROS, 同时抑制 NF- κ B 炎症通路及 M1 型巨噬细胞极化, 从而恢复肺微环境氧化还原与免疫稳态, 为急性肺损伤提供了有前景的治疗策略。我们课题组则构建了一种普鲁士蓝纳米液滴, 利用其抗氧化酶活性清除 ROS 改善血管受损部位微环境; 同时利用光热疗法与光学液滴汽化相结合的方式实现了前所未有的无药溶栓策略[13]。这些研究不仅揭示了氧化应激在 VEI 中的关键作用, 也为开发针对氧化应激分子的靶向药物提供了理论依据。然而不同浓度的 ROS 水平对细胞产生的作用不同, 而同一浓度不同时间的 ROS 对细胞的作用也不尽相同, 慢性、低水平的 ROS 可能会诱导肿瘤发生发展。所以进一步探索调节 ROS 和减轻氧化应激的靶点对于设计新的抗氧化疗法是必要的。

在靶向诊断方面, MI 凭借无创、直观及可重复性强等优势, 能够在活体分子水平实现对氧化应激的早期精确评估。通过制备靶向 ROS 的特异性分子探针, 不仅能无创检测 VEI 的部位与范围, 还能实时反馈抗氧化治疗的疗效。例如, 利用高分辨超声、磁共振(MRI)等技术通过观测血管壁的厚度、斑块形成及内皮剥离等形态学变化, 间接评估 EC 的完整性及功能状态。而在前沿研究中, 南开大学团队[14]集成了一种近红外二区荧光、光和 MRI 功能的单一有机分子探针, 实现了对活体 AS 斑块的早期多维度精准识别与治疗监测。我们课题组[15]则利用空心二氧化锰作为载体, 构建了“仿生纳米导弹”, 在精准诱导活化巨噬细胞凋亡、缩小并稳定斑块的同时, 利用反应释放的 Mn^{2+} 显著增强斑块部位的 MRI 信号, 实现了对不稳定“易损斑块”的无创识别定位与可视化监测。在相关研究基础上, 我们进一步以中空介孔普鲁士蓝为载体, 成功构建了一种基于内源细胞响应型、集诊疗为一体的靶向 VEI 的多功能纳米粒; 同时, 构建大鼠颈动脉球囊损伤模型, 通过活体荧光成像等方法验证了该纳米粒良好的活体靶向性及抗再狭窄效果。

3.2.2. 针对炎症反应的策略

研究表明, 抑制促炎细胞因子, 阻断关键的炎症信号通路, 可以促进炎症消退。在靶向诊疗方面, NF- κ B 信号通路作为调控炎症反应的重要枢纽, 已成为靶向治疗的研究热点。例如, Sun 等[16]的研究表明, 利用微小 RNA-181b 靶向抑制 NF- κ B 核转位所必需的蛋白(importin- α 3), 能够显著减少 EC 表面黏附分子(如 VCAM-1 和 E-选择素)的表达, 降低白细胞的募集, 从而减少内毒素小鼠的肺损伤和死亡率。在盲肠结扎穿孔术构建的脓毒症肾损伤小鼠模型中, 张春敏等[17]发现乌司他丁能够抑制 NF- κ B 信号通路的活化, 从而降低促炎细胞因子(TNF- α 和 IL-6)的分泌, 减轻肾损伤。此外, CANTOS 试验证实卡那单抗可以直接抑制 IL-1 β 来降低体内炎症反应, 减少 AS 的发生和血栓的形成; 秋水仙碱(另一种抗炎药)对近期或暂时性远端急性冠脉综合征患者有效[18][19]。这些研究结果表明, 针对炎症相关分子的药物能够为 VEI 的修复提供新的策略。然而, NF- κ B 信号通路包含多种成分, 并在多种生理过程中(如炎症、免疫、细胞生长与凋亡等)发挥其影响[20], 因此避免 NF- κ B 抑制剂相关的潜在副作用具有挑战性。未来的研究重点在于开发更特异的 NF- κ B 抑制剂来治疗炎症性疾病, 最大限度地减少对其他细胞功能的干扰; 或者开发同时针对多个关键节点的 NF- κ 抑制剂; 提高小分子药物的生物利用度、安全性和稳定性等。

在靶向诊断方面, MI 技术能够直观地评估血管壁的炎症活动范围和疾病进展。例如, 利用 ^{18}F -FDG 放射性示踪剂可直接检测血管壁的代谢活性, 精准定位炎症活跃区域, 为抗炎靶向药物的递送提供导航。此外, 部分靶向纳米探针不仅能识别炎症微环境中的特异性标志物, 还可携带抗炎药物实现“诊疗一体化”, 真正推动精准医学在 VEI 修复中的落地与发展。

3.2.3. 针对 NO 合成减少的策略

增加 NO 的生物活性或者提高 NO 产量有助于改善内皮功能紊乱。在靶向治疗方面, 目前已证实补

充精氨酸、瓜氨酸可以增强一氧化氮合酶活性,但精氨酸/瓜氨酸的药理学会受到一些患者特异性因素的影响,如发育年龄和疾病状态引起的精氨酸/瓜氨酸基线变化等[21]。有研究者利用纳米颗粒装载四氢生物蝶呤并将其输送到糖尿病大鼠体内,增加了 NO 生物利用度,从而恢复其内皮功能[22]。此外,研究发现, Nur77 (孤儿核受体 4A 家族的成员,在维持血管稳态中起关键作用)的过表达可以通过促进 NO 的产生和激活抗氧化途径来减轻内皮功能障碍[23]。但是过量的 NO 会产生有害化合物,对身体造成伤害,因此还需要更多、更大规模的临床试验来进一步研究安全性。

在靶向诊断方面,精准评估内皮 NO 的生物利用度对于指导 NO 靶向治疗至关重要。MI 技术可通过特异性探针实时监测血管内皮功能状态及 NO 释放水平,从而为 NO 补充疗法或纳米递送系统提供精准的剂量反馈与疗效评估,避免过量 NO 带来的毒副作用,实现个体化的精准干预。

总之,MI 联合靶向治疗不仅能超越传统影像学对结构变化的单一检测,实现对 VEI 的早期精准识别,部分探针更兼具治疗功能,有望真正实现“诊疗一体化”。然而,目前聚焦 VEI 的研究尚处于起步阶段,多局限于实验室或小动物模型,仍面临探针稳定性、特异性、体内安全性以及临床转化等挑战。因此,开发高特异性、高灵敏度且适合临床应用的靶向成像技术,将是未来研究的重点方向。

4. 总结与展望

VEI 是多种疾病的“共同土壤”,其修复不仅是逆转疾病进程的关键,更是预防 CVD 的重要突破口。当前研究已从单一机制解析迈向多层次、多靶点的内皮保护网络构建,纳米医学与 MI 的结合正推动精准医学在 VEI 修复中的落地。然而,要实现从实验室到临床的跨越,仍需直面并解决以下关键科学问题:

1. 如何实现从“靶向病灶”到“靶向特定细胞亚群”的更高精度递送?

目前的靶向策略多依赖于 EPR 效应(高通透性和滞留效应)、单一配体识别或单一微环境特征识别上,这些只能实现药物在损伤血管壁的“富集”。在复杂的 VEI 微环境中,如何进一步区分并精准靶向血管壁上功能各异的细胞亚群(例如,特异性清除促炎的 M1 巨噬细胞而保留抗炎的 M2 巨噬细胞),避免对周围健康组织的无差别攻击,是实现精准治疗的核心瓶颈。

2. 如何克服纳米药物在人体复杂血流环境下的稳定性和靶向效率问题?

尽管小动物模型取得了显著成效,但人体血流动力学更为复杂。纳米载体在长循环过程中面临的蛋白冠形成、网状内皮系统清除以及血管内皮屏障穿透等挑战,严重限制了其在靶部位的有效蓄积。开发具有自适应响应能力、能抵抗血流剪切力并高效跨越生物屏障的新型递送系统是急需攻克的难题。

3. 除了现有的靶点,是否还有其他潜在的、更高效的 VEI 修复调控靶点?

当前的治疗策略多集中在抗氧化、抗炎和补充 NO 这三大经典通路上,但 VEI 的发生发展还涉及表观遗传修饰、细胞代谢重编程、铁死亡及内质网应激等新兴机制。挖掘并验证这些新型病理环节中的关键分子靶点,将为打破现有治疗天花板提供全新思路。

4. 如何建立标准化的 MI 评价体系以加速临床转化?

目前针对 VEI 的分子探针多处于临床前阶段,缺乏统一的评价标准与质控体系。未来需建立涵盖探针特异性、灵敏度、体内安全性及药代动力学特征的标准化评价平台,并开展大规模、多中心的临床试验,以验证诊疗一体化策略在真实世界中的有效性与安全性。

随着基础与临床研究的深度融合,逐一攻克上述关键科学问题,未来有望真正实现内皮功能的可逆性恢复,为 CVD 的防治开辟全新路径。

基金项目

重庆市自然科学基金(CSTB2022NSCQ-MSX0782), 国家自然科学基金(82302164)。

参考文献

- [1] 刘明波, 何新叶, 杨晓红, 等. 《中国心血管健康与疾病报告 2024》要点解读[J]. 实用医学杂志, 2025, 41(14): 2111-2131.
- [2] Augustin, H.G. and Koh, G.Y. (2024) A Systems View of the Vascular Endothelium in Health and Disease. *Cell*, **187**, 4833-4858. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.07.012>
- [3] Pepin, M.E. and Gupta, R.M. (2024) The Role of Endothelial Cells in Atherosclerosis: Insights from Genetic Association Studies. *The American Journal of Pathology*, **194**, 499-509. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2023.09.012>
- [4] 高海钧, 任佳禹, 王若琳, 等. 内皮细胞损伤及其功能障碍在动脉粥样硬化中作用的研究进展[J]. 中国全科医学, 2025, 28(21): 2697-2704.
- [5] Singh, J., Stanley, C.P. and Kavoura, M.M. (2026) Endothelial Mitochondrial Dysfunction in Hypertension, Diabetes, and Atherosclerosis. *Cardiovascular Research*, **122**, 19-32. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaf282>
- [6] Xia, X.D., Peng, Z.S., Gu, H.M., Wang, M., Wang, G. and Zhang, D. (2021) Regulation of PCSK9 Expression and Function: Mechanisms and Therapeutic Implications. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, **8**, Article ID: 764038. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.764038>
- [7] Li, Y., Zou, W., Zhang, Y., Qi, Z., Wang, Q., Jia, Z., et al. (2026) Gualou Huoxue Jiedu Decoction Inhibits VSMC Phenotypic Switching to Alleviate Atherosclerosis via Promoting Mfap4 DNA Methylation. *Phytomedicine*, **153**, Article 157881. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2026.157881>
- [8] Jana, S. (2019) Endothelialization of Cardiovascular Devices. *Acta Biomaterialia*, **99**, 53-71. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2019.08.042>
- [9] Inoue, T., Croce, K., Morooka, T., Sakuma, M., Node, K. and Simon, D.I. (2011) Vascular Inflammation and Repair: Implications for Reendothelialization, Restenosis, and Stent Thrombosis. *JACC: Cardiovascular Interventions*, **4**, 1057-1066. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2011.05.025>
- [10] Zhong, Y., Ni, Q., Huang, L., Qing, G., Zhang, F., Gong, N., et al. (2025) Prevention of Acute Thrombosis with Vascular Endothelium Antioxidative Nanoscavenger. *Nature Nanotechnology*, **20**, 1871-1883. <https://doi.org/10.1038/s41565-025-02046-4>
- [11] Zeng, Z., He, X., Li, C., Lin, S., Chen, H., Liu, L., et al. (2021) Oral Delivery of Antioxidant Enzymes for Effective Treatment of Inflammatory Disease. *Biomaterials*, **271**, Article 120753. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2021.120753>
- [12] Qu, Y., Zhang, J., Ou, H., Yan, Y., Zhang, R. and Sun, J. (2026) Hyaluronic Acid Engineered Melanin-MOF Nanoreactor Synergistically Remodeling Redox and Immune Homeostasis for Targeted Acute Lung Injury Therapy. *Materials Today Bio*, **37**, Article 102954. <https://doi.org/10.1016/j.mtbio.2026.102954>
- [13] Zhang, W., Wang, J., Xie, Z., Zou, H., Chen, Q., Xu, L., et al. (2022) Antithrombotic Therapy by Regulating the Ros-mediated Thrombosis Microenvironment and Specific Nonpharmaceutical Thrombolysis Using Prussian Blue Nanodroplets. *Small*, **18**, Article 2106252. <https://doi.org/10.1002/sml.202106252>
- [14] Song, J., Kang, X., Yang, S., Meng, X., Shi, Z., Li, W., et al. (2026) A Hierarchical Theranostic Nanoagent for Multimodal Imaging and Targeted Foam Cell Intervention in Atherosclerosis. *Nature Communications*, **17**, Article No. 3794. <https://doi.org/10.1038/s41467-026-70463-7>
- [15] Liu, J., Chen, S., Zhang, W., Xu, Z., Liu, Y., Rong, X., et al. (2025) A Biomimetic Nanoplatfor for Endogenous Self-Replenishing of Oxygen to Promote Sonodynamic Therapy for Targeted Ablation of Activated Macrophages in Atherosclerotic Plaques. *Materials Today Bio*, **35**, Article 102338. <https://doi.org/10.1016/j.mtbio.2025.102338>
- [16] Sun, X., Icli, B., Wara, A.K., Belkin, N., He, S., Kobzik, L., et al. (2012) MicroRNA-181b Regulates NF- κ B-Mediated Vascular Inflammation. *Journal of Clinical Investigation*, **122**, 1973-1990. <https://doi.org/10.1172/jci61495>
- [17] 张春敏, 杨文敏, 林永敏, 等. 乌司他丁调控 NF- κ B 信号通路对脓毒症急性肾损伤作用机制研究[J]. 中华急诊医学杂志, 2023, 32(12): 1680-1685.
- [18] Ridker, P.M., Everett, B.M., Thuren, T., MacFadyen, J.G., Chang, W.H., Ballantyne, C., et al. (2017) Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *New England Journal of Medicine*, **377**, 1119-1131. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1707914>
- [19] Hemenway, G. and Frishman, W.H. (2022) Therapeutic Implications of NLRP3-Mediated Inflammation in Coronary Artery Disease. *Cardiology in Review*, **30**, 90-99. <https://doi.org/10.1097/crd.0000000000000391>
- [20] Guo, Q., Jin, Y., Chen, X., Ye, X., Shen, X., Lin, M., et al. (2024) NF- κ B in Biology and Targeted Therapy: New Insights and Translational Implications. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **9**, 53-89. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01757-9>
- [21] Rashid, J., Kumar, S.S., Job, K.M., Liu, X., Fike, C.D. and Sherwin, C.M.T. (2020) Therapeutic Potential of Citrulline

as an Arginine Supplement: A Clinical Pharmacology Review. *Pediatric Drugs*, **22**, 279-293.

<https://doi.org/10.1007/s40272-020-00384-5>

- [22] Kelly, K.A., Heaps, C.L., Wu, G., Labhasetwar, V. and Meininger, C.J. (2024) Nanoparticle-Mediated Delivery of Tetrahydrobiopterin Restores Endothelial Function in Diabetic Rats. *Nitric Oxide*, **148**, 13-22.
<https://doi.org/10.1016/j.niox.2024.04.009>
- [23] Lu, L., Jang, S., Zhu, J., Qin, Q., Sun, L. and Sun, J. (2024) Nur77 Mitigates Endothelial Dysfunction through Activation of Both Nitric Oxide Production and Anti-Oxidant Pathways. *Redox Biology*, **70**, Article 103056.
<https://doi.org/10.1016/j.redox.2024.103056>