

· 前沿与进展 ·

ADVANCES IN
PHARMACEUTICAL SCIENCES



血管内皮细胞功能紊乱与动脉粥样硬化研究进展

张稣亚, 刘红霞, 何朝勇*

(中国药科大学药学院, 江苏 南京 210009)

[摘要] 血管内皮细胞的功能状态在局部血管舒张、氧自由基产生和维持血管稳态中起重要作用。内皮细胞的功能紊乱是导致动脉粥样硬化的重要因素之一。因此, 维持内皮功能的常态, 对预防和治疗动脉粥样硬化具有重要意义。简介导致血管内皮细胞功能紊乱的因素和相关临床治疗策略, 旨在为预防和治疗动脉粥样硬化提供新思路。

[关键词] 内皮细胞功能紊乱; 动脉粥样硬化; 临床治疗策略

[中图分类号] R543.5

[文献标志码] A

[文章编号] 1001-5094 (2021) 10-0775-09

Progress of Research on Vascular Endothelial Cell Dysfunction and Atherosclerosis

ZHANG Suyu, LIU Hongxia, HE Chaoyong

(School of Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China)

[Abstract] Vascular endothelial cells play a key role in local vasodilation, oxygen free radical generation, and blood vessel homeostasis. Endothelial cell dysfunction is one of the main factors causing atherosclerosis, therefore, maintaining normal endothelial function is significant to the prevention and treatment of atherosclerosis. This article introduces the factors causing endothelial dysfunction and related clinical therapeutics interventions, aiming to provide novel approaches for the prevention and treatment of atherosclerosis.

[Key words] endothelial cell dysfunction; atherosclerosis; clinical therapeutic strategy

血管内皮细胞是一种动态调节的细胞, 在各种病理和生理过程中发挥着重要作用^[1-2]。内皮细胞不仅是隔离血液和血管壁的屏障, 而且通过释放一氧化氮(NO)和前列环素等生化因子, 调节血管的结构与功能^[3]。内皮细胞功能紊乱常发生在血流方向不一致的动脉分支或弯曲处, 激活的内皮细胞能分泌大量黏附分子, 如血管细胞黏附分子-1 (VCAM-1)、细胞间黏附分子-1 (ICAM-1)、P-选择素和E-选择素等, 招募血液中的白细胞和单核细胞浸润至内皮下层。单核细胞在内皮细胞或其他细胞分泌的巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF)的作用下分化成

巨噬细胞, 通过吞噬氧化脂蛋白形成泡沫细胞(动脉粥样硬化脂纹期标志)^[4], 泡沫细胞最终死亡, 并在斑块中形成由凋亡和坏死的细胞、胆固醇晶体和其他细胞外基质组成的坏死核心。随着平滑肌细胞增殖和迁移, 纤维帽在斑块顶部形成, 纤维帽变薄或破裂后, 会发生血栓^[5]。因此, 内皮细胞功能紊乱会促进动脉粥样硬化的发生, 同时内皮细胞功能障碍也被认为是动脉粥样硬化早期的重要病理学特征, 保护血管内皮的正常功能有望成为心血管疾病治疗新策略。本文阐述导致内皮功能紊乱的因素及其机制, 以及改善内皮功能的临床治疗策略, 旨在为动脉粥样硬化的预防和治疗提供新思路。

接受日期: 2021-03-02

项目资助: 国家自然科学基金(No. 81670425)

*** 通信作者:** 何朝勇, 教授;

研究方向: 心血管药理;

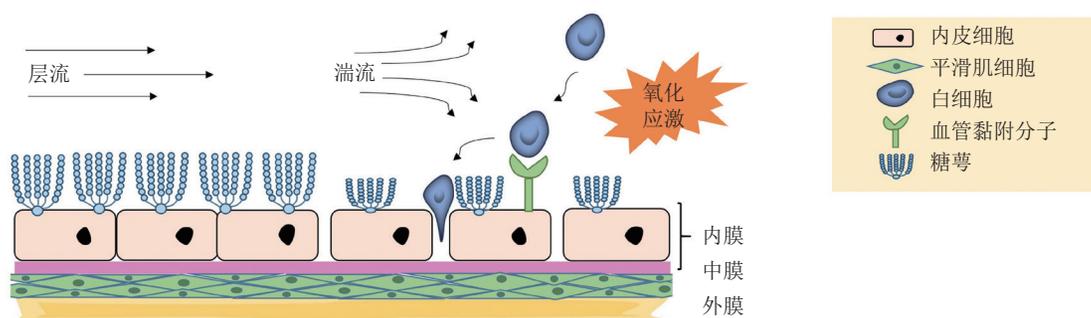
Tel: 025-83271165; **E-mail:** chaoyonghe@cpu.edu.cn

1 血管内皮主要特征及微环境

血管内皮细胞位于血管的最内层, 相邻内皮细胞间连接紧密, 形成屏障, 从而阻止血液中大分子

物质的渗漏。内皮细胞下层为基膜, 由层黏连蛋白和胶原等细胞外基质构成。在正常血管中, 基膜蛋白可有效抑制内皮细胞中低血流剪切力诱导的核因子 κB (nuclear factor- κB , NF- κB) 信号通路的激活, 从而对内皮细胞发挥保护作用^[6]。同时, 基膜中的层黏连蛋白 511 (lamina 511) 可促进内皮细胞紧密连接, 抑制白细胞浸润^[7]。此外, 内皮细胞表面形成由糖胺聚糖、糖脂和糖蛋白等组成的凝胶网络, 称为糖萼^[8]。糖萼有利于调节血管渗透性, 并且糖

萼的厚度高于内皮细胞表达的黏附分子, 可阻止炎性细胞黏附至内皮。在动脉粥样硬化斑块区域, 糖萼厚度减少, 导致内皮细胞表达的血管黏附分子暴露, 增加炎症细胞浸润, 加剧斑块形成^[9]。抑制糖萼的主要成分透明质酸的合成, 会增加白细胞浸润和局部炎症反应, 促进动脉粥样硬化进程。由此可见, 内皮细胞所处的血管微环境对内皮功能的维持有重要意义 (见图 1)。



注: 正常生理状态下, 内皮细胞排列紧密; 在层流的作用下, 内皮细胞中内皮型一氧化氮合酶 (eNOS) 表达增加, NO 释放增多, 血管保持稳态; 而在湍流和氧化应激作用下, 内皮细胞表面糖萼变短, 暴露出血管黏附分子, 使白细胞浸润增加, 增加局部炎症反应, 破坏内皮功能

图 1 血管结构及内皮功能紊乱

Figure 1 Vascular structure and endothelial dysfunction

2 内皮细胞功能紊乱和动脉粥样硬化

Ludmer 等^[10] 研究发现, 在轻度冠状动脉疾病 (coronary artery disease, CAD) 和晚期 CAD 患者中均观察到内皮依赖性血管舒张障碍, 说明内皮功能紊乱参与动脉粥样硬化的整个发展过程。内皮功能紊乱有利于氧化低密度脂蛋白 (oxidized low density lipoprotein, oxLDL) 浸润至内皮下层, 且分泌大量黏附因子招募白细胞和单核细胞至血管壁, 引发局部炎症反应, 进一步引起局部动脉粥样硬化斑块形成, 因此, 内皮细胞功能紊乱被认为是动脉粥样硬化早期病变的典型特征。此外, NO 生物利用度下降、血管氧化应激、炎症反应、血管老化及血流动力学等因素均可诱导内皮细胞功能紊乱, 下文将重点介绍这几个主要因素影响内皮细胞功能的具体机制。

2.1 NO 与内皮细胞功能紊乱

血管内皮细胞主要通过合成和释放 NO 来调节血管结构与功能^[3]。NO 作为一种关键性的内皮源舒张

因子 (endothelium derived relaxing factor, EDRF), 能够维持血管舒张和收缩平衡, 调节血管张力。除此之外, NO 在抗血小板聚集, 炎症反应, 血管平滑肌细胞增殖迁移, 白细胞黏附和抗氧化等方面也发挥重要作用^[11]。因此, 许多病理刺激因素主要通过减少 NO 释放, 降低内皮依赖性血管舒张功能来诱导内皮细胞功能紊乱。在血管内皮细胞, NO 的合成主要受 eNOS 调节, eNOS 通过催化 L-精氨酸生成 L-瓜氨酸的同时, 释放 NO。在此过程中, eNOS 必须偶联辅助因子四氢生物喋呤 (BH₄) 或 Ca²⁺ 才能发挥其生物活性。在动脉粥样硬化疾病发生过程中, 多因素刺激条件下, 体内 BH₄ 水平因过氧亚硝酸盐或超氧化物的氧化降解而降低, 进而导致 eNOS 解偶联, 致使 eNOS 合成超氧化物而非 NO, 从而增加氧化应激, 降低 NO 水平, 降低血管内皮细胞的 NO 生物利用度, 最终引起内皮细胞功能紊乱^[12]。NO 降低的另一个机制是受不对称二甲基精氨酸 (asymmetric dimethylarginine, ADMA)

水平影响。有研究表明, 在体外培养的人内皮细胞中, 低浓度的 ADMA 便能抑制激动剂诱导的 eNOS 活性, 导致 eNOS 解偶联, 降低 NO 水平^[13], 因此, ADMA 水平增加与体内 NO 水平降低密切相关。外源 NO 供体可以抑制由内皮细胞功能紊乱引起的动脉粥样硬化斑块发展, 在预防和治疗动脉粥样硬化疾病方面具有很大潜力^[14]。然而, 内皮功能紊乱不仅限于 NO 依赖的功能受损, 还涉及到其他大量血管活性介质的紊乱, 包括糖萼破坏、内皮(血管)硬化、内皮通透性增加、内皮炎症及血栓和纤溶机制的改变等^[15]。

2.2 氧化应激与内皮细胞功能紊乱

血管中超氧化物阴离子($O_2^{\cdot-}$)生成系统有多种途径, 包括 NADPH 氧化酶(NADPH oxidase, NOX)、黄嘌呤氧化酶(xanthine oxidase, XO)、线粒体呼吸链酶和未偶联导致功能失调的 eNOS。血管同时存在多种抗氧化酶, 如超氧化物歧化酶、过氧化氢酶和谷胱甘肽过氧化物酶等, 减少氧化负荷, 维持血管内氧化还原平衡^[11]。大多数心血管疾病在发展过程中均伴随着活性氧和活性氮(RONS, 如过氧化氢、羟基自由基、过氧亚硝酸盐等)的形成与抗氧化酶解毒作用之间的不平衡, 使机体偏离稳态。高血压、糖尿病、高胆固醇血症和血管老化等心血管危险因素均可诱导 NOX 激活, 增加血管氧自由基产生, 引起血管内氧化应激^[16]。研究表明, 氧化应激导致 BH₄ 被氧化, 使 eNOS 解偶联失活, 减少内皮 NO 产生, 引起内皮依赖性舒张功能受损, 诱导内皮细胞功能紊乱^[17]。ROS 通过降低 ADMA 分解代谢过程中关键的二甲基精氨酸二甲基氨基水解酶(DDAH)的酶活性和上调负责将 L-精氨酸转化为 ADMA 的蛋白甲基转移酶的基因表达, 诱导 ADMA 水平升高, 从而导致 eNOS 解偶联, 减少内皮 NO 产生, 诱导内皮细胞功能紊乱^[18]。由 NADPH 氧化酶、黄嘌呤氧化酶产生的超氧化物与 NO 反应, 导致过量的过氧化亚硝酸盐产生, 过氧化亚硝酸盐是一种活性氮, 已被证明可通过引起直接的血管结构破损和进一步的 ROS 产生, 而加速动脉粥样硬化进程^[19]。此外, 使用基因技术探讨氧化应激在心血管疾病中的作用也取得很多进展。研究表明,

敲除 *ApoE*^{-/-} 小鼠的谷胱甘肽过氧化物酶-1 可增加血管氧化应激, 增加动脉粥样硬化斑块面积^[20]。线粒体锰超氧化物歧化酶(MnSOD^{+/-})的部分缺失会增加年龄依赖的线粒体氧化应激和内皮细胞功能紊乱^[21], 使小鼠更易受到硝酸甘油诱导的硝酸盐耐受性和内皮细胞功能障碍的影响。不过, 近期有越来越多的研究发现, 氧化应激在心血管系统也具有一定保护作用, 主要通过 NOX4 实现。NOX4 被证明具有内皮保护功能, 内皮细胞 NOX4 功能紊乱, 可能通过增加内质网应激上调可溶性环氧化物溶解酶(sEH)水平, 从而诱导血管炎症, 加速动脉粥样硬化进程^[22]。

2.3 炎症与内皮细胞功能紊乱

由组胺和其他炎症因子引起的炎症急性反应被称为“内皮刺激”或“内皮细胞 I 型激活”, 这些反应较为迅速, 限制性强, 不会引起持续的形态学和功能学的改变^[23]。内皮细胞对一些细菌产物, 如革兰阴性内毒素(Gram-negative endotoxins)、病原相关的分子伴侣(pathogen associated molecular chaperones, PAMPs)、oxLDL、损伤相关分子伴侣(damage associated molecular chaperones, DAMPs)和细胞因子[如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)和干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)]等引起不可逆的功能性改变, 称为“内皮细胞 II 型激活”^[24]。内皮细胞 II 型激活可促使经典的 NF- κ B 信号通路的激活, 而 NF- κ B 能够调控大量参与动脉粥样硬化斑块起始和发展的基因表达, 包括细胞因子(TNF- α 、IL-1、IL-6), 黏附分子(VCAM-1、ICAM-1、E-选择素)和趋化因子(MCP-1)等, 增加内皮细胞和白细胞等炎症细胞相互作用, 促进动脉粥样硬化斑块内炎症反应^[25-26]。相反, 在动脉粥样硬化小鼠模型中内皮细胞特异性抑制 NF- κ B 信号可抑制动脉粥样硬化斑块的发展^[27]。

VCAM-1 的发现是将内皮细胞促炎激活和动脉粥样硬化疾病联系起来的关键。一些动脉粥样硬化脂蛋白的主要成分, 如溶血磷脂酰胆碱, 可促进人和兔动脉内皮细胞 VCMA-1 的表达^[28]。此外, 在不同的动脉粥样硬化动物模型中, VCAM-1 大多表达在有斑块形成的动脉血管区域^[29]。在动脉粥样硬化

小鼠模型中, 敲除 *VCAM-1* 可有效降低小鼠动脉粥样硬化斑块面积, 而敲除 *ICAM-1* 并没有明显改变斑块面积, 说明 *VCAM-1* 在动脉粥样硬化中起主导作用^[30]。在临床上, 血清中可溶性 *VCAM-1* 亚型的水平与动脉粥样硬化患者的严重程度呈正相关^[31]。这些发现强调了 *VCAM-1* 在动脉粥样硬化发展中的重要作用, 同时也提示内皮细胞 *VCAM-1* 表达增加是内皮功能紊乱的一个分子标志。

动脉粥样硬化作为一种慢性炎症疾病, 通过抑制炎症基因表达和减少血管壁炎症细胞募集, 可有效保护内皮细胞功能, 减缓动脉粥样硬化斑块发展, 是临床治疗动脉粥样硬化的候选策略。

2.4 血流动力学异常与内皮细胞功能紊乱

在人和各种实验动物模型中可以观察到, 动脉粥样硬化早期病变主要发生在动脉分支和其他受血流动力学影响的区域。内皮细胞具有机械传感能力, 能响应局部血流剪切力的改变, 介导细胞内的信号传导, 从而改变细胞基因表达、细胞形态以及结构重塑^[32]。在体内研究中, 内皮细胞暴露于速度较快且方向单一的血流模式(又称层流, 产生高血流剪切力)时, 细胞形态表现为纺锤型, 且长轴与血流方向平行; 相反, 速度较慢且方向紊乱的血流模式(又称湍流, 产生低血流剪切力)下的内皮细胞更圆, 且排布方向不统一^[33]。

不同血流状态可以调节内皮细胞中不同机械敏感转录因子(mechanosensitive transcription factor, MSTF)表达, 进而调节内皮细胞中的基因表达, 使内皮细胞展现出不同的表型。如在湍流状态下, 一些内皮保护性转录因子, 如锌指样转录因子2(Kruppel-like factor, KLF2)、KLF4、核因子E2相关因子2(nuclear factor erythroid-derived factor2-related factor2, Nrf2)表达下调, 而炎症相关转录因子NF- κ B、核转录因子激活蛋白-1(activator protein-1, AP-1)、缺氧诱导因子1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α)等表达上调, 最终使内皮细胞向促炎表型激活, 致使内皮细胞功能紊乱^[34]。相反, 层流则对内皮细胞功能具有保护作用, 在层流状态下, KLF2表达升高, 通过腺苷酸活化蛋白激酶(AMP-activated kinase, AMPK)和microRNA(miR)-92a

等信号级联反应, 促进eNOS表达^[35]。层流也可通过增加eNOS的辅助因子BH₄和Ca²⁺的浓度, 促进eNOS偶联, 增加NO释放和NO生物利用度, 起到内皮保护作用^[36]。此外, 血流剪切力可以通过调节*VCAM-1*的表达, 调节内皮细胞与白细胞的黏附作用。低血流剪切力促进*VCAM-1*的表达, 促进内皮细胞与白细胞的黏附, 导致内皮细胞功能紊乱^[37]。*CCN1*(又称*CYR61*)是一种基质细胞蛋白, 已被报道在动脉粥样硬化斑块区域表达升高^[38]。低血流剪切力可诱导*CCN1*表达增加, *CCN1*与其受体 α 6 β 1结合后促进内皮细胞NF- κ B转录因子激活, 从而促进动脉粥样硬化发生^[39]。更有意思的是, 低血流剪切力可通过促进内皮细胞表型转化(EndMT)诱导新内膜增生和内皮细胞功能紊乱, 从而促进动脉粥样硬化发生^[40]。血流剪切力还可通过调节其他因子, 如miR-10a、碱性螺旋-环-螺旋转录因子1(TWIST1)和VE-钙黏蛋白等调节血管内皮细胞结构与功能。

2.5 血管老化与内皮细胞功能紊乱

血管老化是心血管疾病独立的危险因素, 与动脉硬化和内皮细胞功能紊乱密切相关。血管老化表现在线粒体氧化应激反应增加, 炎症因子水平增加, 血管渗透性增大, NO生物利用度下降, 一些血管保护性细胞因子或蛋白, 如Nrf2、eNOS、BH₄、胰岛素样生长因子(IGF-1)等水平下调。老年人的血管更易发生动脉粥样硬化病变、血管损伤、新生血管畸形及钙化等^[41]。因此, 一些心血管疾病并发症, 如冠状动脉疾病和卒中等更容易发生在老年人群。

越来越多的研究表明, 血管老化伴随着ROS的产生和抗氧化酶作用之间的不平衡, 这种不平衡可能通过增加血小板凝血活性, 诱导内皮细胞功能紊乱^[42]。血管老化还可诱导血管中致癌胚胎抗原相关细胞黏附分子1(CEACAM1)表达, 增加血管氧化应激和血管纤维化, 从而诱导内皮细胞功能紊乱, 促进动脉粥样硬化发生^[43]。老年患者的动脉粥样硬化斑块往往更大, 血管狭窄增加, 在这些斑块中, 脂质和胶原不断积累, 炎症增加^[44]。除了氧化应激和炎症反应, 其他在血管老化过程中导致内皮细胞功能紊乱的因素还包括不同类型细胞的凋亡和坏死。

大量研究表明, 内源性的硫化氢 (H₂S) 具有血管保护作用, 它能通过促进血管舒张、调节血管通透性、上调抗氧化蛋白 Nrf2 表达等作用抗血管老化^[45]。Sirtuin1 (SIRT1) 是 Sirtuin 蛋白家族的一员, 是一种烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (NAD) 依赖的组蛋白去乙酰化酶, 具有强大的抗血管老化的作用^[46]。SIRT1 被认为是最有前景的药物靶点, 未来研究可评估 Sirtuin 蛋白激活的化合物对老年人心血管疾病的保护作用^[46]。此外, 血管老化相关的内皮细胞功能紊乱可通过运动来改善, 运动给予内皮保护功能的分子机制较为复杂, 可能是通过改善血管内氧化应激及炎症反应, 保护线粒体功能等。

3 血管内皮细胞功能的循环标志物

通过研究循环血液中内皮细胞来源分子的水平, 可以更广泛地了解内皮细胞的功能, 包括内皮细胞被激活时的直接产物, 如炎症细胞因子、黏附分子、血栓调节蛋白 (thrombomodulin, TM) 以及内皮损伤和修复的标志物。这些循环标志物 (见表 1) 中有许多难以测量且成本高昂, 目前仅用于临床研究。

E-选择素在调节血管壁炎症和免疫方面具有重

要作用, 其在血清中的水平与内皮细胞激活和损伤程度相关^[47]。血管性血友病因子 (vWF) 促进血小板与内皮细胞黏附, 由损坏的内皮细胞释放, 其在心血管疾病患者血清中的水平比正常人血清中的水平高, 对于预测心血管疾病具有重要价值^[48]。TM 是一种由损伤的内皮细胞释放的抗凝血分子, 其在外周循环中的水平可能是内皮损伤的标志^[49]。内皮源微粒/微囊 (EMPs) 由激活或凋亡的内皮细胞释放, 且在急性冠状动脉综合征的患者中, 外周循环中 EMPs 水平增加与内皮功能紊乱相关, 因此外周循环中 EMPs 水平的变化可用于预测内皮功能紊乱^[50]。内皮细胞功能正常反映的是内皮损伤和修复之间的平衡, 外周循环中内皮祖细胞 (EPCs) 可修复受损的内皮细胞, 预防内皮功能紊乱。因此, 血清中 EPCs 的增加被认为是预测内皮细胞损伤和修复的标志^[51]。外周循环中成熟的内皮细胞在内皮细胞激活和完整性丧失的情况下脱落, 可通过细胞大小和细胞表面标志物与 EPCs 进行区分。动脉粥样硬化和血管炎症患者外周循环中的成熟内皮细胞水平的增加, 表明外周循环中这些细胞的数量与内皮损伤的程度有直接关系。

表 1 血管内皮细胞功能的循环标志物

Table 1 Circulating markers of vascular endothelial function

标志物名称	来源/生物功能	与内皮细胞功能紊乱相关性	参考文献
E-选择素	内皮细胞激活的标志, 促进白细胞与内皮细胞黏附, 引发局部炎症反应	E-选择素 ↑	[47]
vWF	内皮细胞激活时释放至循环, 促进凝血和血小板活化	vWF ↑	[48]
TM	内皮细胞损伤时释放, 抗凝血作用	TM ↑	[49]
EMPs	内皮细胞激活或凋亡时释放	EMPs ↑	[50]
EPCs	修复受损内皮细胞, 维持内皮细胞完整性	EPCs ↑	[51]

vWF: 血管性血友病因子; TM: 血栓调节蛋白; EMPs: 内皮源微粒/微囊; EPCs: 内皮祖细胞; ↑: 上调; ↓: 下调

4 动脉粥样硬化临床治疗策略

内皮功能紊乱是动脉粥样硬化发生发展过程中的关键事件, 临床可通过评估内皮功能, 如内皮依赖性血管舒张反应是否正常, 来预测动脉粥样硬化的发生。临床上常见的评估内皮功能的方法有: 血流介导扩张技术 (flow-mediated dilation, FMD)、脉搏波分析技术 (pulse wave analysis, PWA)、激光多普勒血流仪 (laser Doppler flowmetry, LDF)、磁共振成像技术 (magnetic resonance imaging, MRI) 等无创方

法和冠状动脉定量造影等有创方法。

一些临床治疗方法通过改善内皮功能来预防和治疗动脉粥样硬化。临床常见的改善内皮功能的药物有他汀类药物、肾素/血管紧张素受体抑制剂 (ACEIs/ARBs)、抗氧化剂、β受体阻滞剂、胰岛素增敏剂和 NO 供体等。他汀类药物现被认为是治疗动脉粥样硬化心血管患者的主要策略, 可降低患者体内的低密度脂蛋白胆固醇, 减少脂质沉积。也有临床实验表明, 阿托伐他汀可以直接作用于血管壁,

通过增加 BH₄ 和 eNOS 偶联, 减少 O₂^{·-} 产生, 增加 NO 生物利用度, 从而改善内皮功能^[52]。血管紧张素受体抑制剂和血管紧张素转化酶抑制剂可减少缓激肽代谢, 导致内皮依赖性血管舒张, 还可通过减少 NADPH 氧化酶激活, 减少内皮细胞 ROS 生成, 改善高胆固醇血症和冠状动脉疾病患者的内皮功能^[53]。

此外, 持续摄入膳食中的硝酸盐 (如甜菜根汁富含硝酸盐) 可改善高胆固醇血症患者的血管功能, 从而预防动脉粥样硬化发生^[54], 但 Gilchrist 等^[55] 研究发现, 服用甜菜根汁并未降低 2 型糖尿病患者的血压和改善内皮功能, 因此, 饮食摄入硝酸盐对不同疾病的患者内皮功能的改善作用还有待进一步研究。综上, 上述临床应用药物对内皮功能均有改善作用, 主要通过以下几个方面: 1) 直接或间接上调 eNOS 的表达, 增加 NO 的生物利用度; 2) 减少内皮细胞内氧化应激; 3) 减少内皮细胞 VCAM-1 表达, 减少炎症反应。

5 结语

血管内皮细胞形成血管的内壁, 它能直接感受血流剪切力和炎症因子的刺激, 在动脉粥样硬化的起始和发展过程中扮演重要角色。了解导致内皮功能紊乱的危险因素 (见图 2), 寻找改善内皮功能的治疗策略, 对预防和治疗动脉粥样硬化具有重要意义。目前, 尽管在开发改善内皮功能的治疗策略方面做出了努力, 但只有极少数方法显示出长期的治疗效益。他汀类药物、ACEIs/ARBs 和噻唑烷二酮类药物治疗效果最符合期望, 除了能够发挥正常降血脂、降血压和改善胰岛素抵抗的治疗作用外, 它们还可以直接影响内皮并改善内皮功能。除了常规抗炎、抗氧化、增加 NO 生物利用度外, 基因治疗也在研究探讨中。目前靶向内皮生长因子 (VEGF)、eNOS、细胞外超氧化物歧化酶 (SOD) 等基因的治疗手段在动物模型中均取得较好的效果, 但是还处在基础研究阶段。未来, 还需要更深入地研究, 以期寻找出更有效的监测和靶向内皮细胞功能的手段和治疗策略。

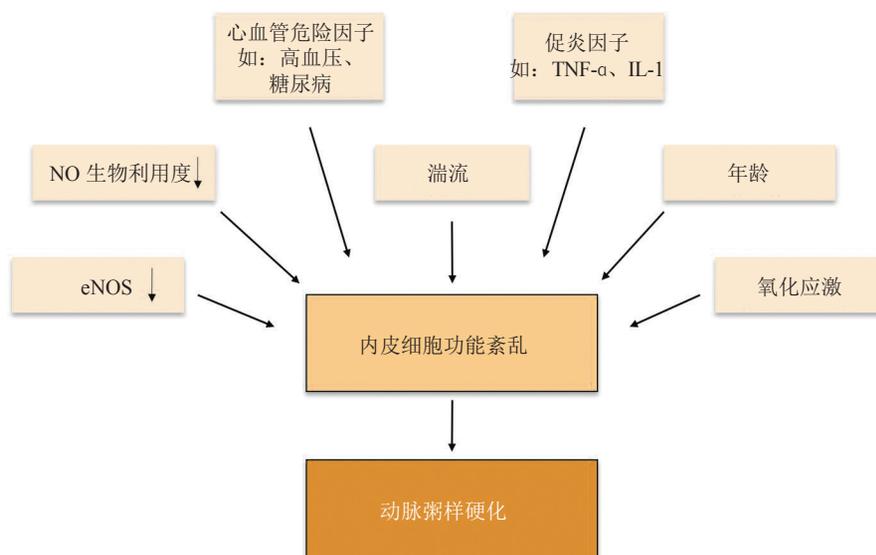


图 2 内皮功能紊乱的病理生理刺激因素

Figure 2 Pathophysiological stimulating factors of endothelial dysfunction

【参考文献】

- [1] Graupera M, Claret M. Endothelial cells: new players in obesity and related metabolic disorders[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2018, 29(11): 781-794.
- [2] Jourde-Chiche N, Fakhouri F, Dou L, et al. Endothelium structure and function in kidney health and disease[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2019, 15(2): 87-108.
- [3] Tousoulis D, Simopoulou C, Papageorgiou N, et al. Endothelial dysfunction in conduit arteries and in microcirculation. Novel

- therapeutic approaches[J]. *Pharmacol Ther*, 2014, 144(3): 253–267.
- [4] Gisterà A, Hansson G K. The immunology of atherosclerosis[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2017, 13(6): 368–380.
- [5] Souilhol C, Harmsen M C, Evans P C, *et al*. Endothelial-mesenchymal transition in atherosclerosis[J]. *Cardiovasc Res*, 2018, 114(4): 565–577.
- [6] Funk S D, Yurdagül A Jr, Green J M, *et al*. Matrix-specific protein kinase A signaling regulates p21 activated kinase activation by flow in endothelial cells[J]. *Circ Res*, 2010, 106(8): 1394–1403.
- [7] Song J, Zhang X, Buscher K, *et al*. Endothelial basement membrane laminin 511 contributes to endothelial junctional tightness and thereby inhibits leukocyte transmigration[J]. *Cell Rep*, 2017, 18(5): 1256–1269.
- [8] Li L, Bonventre J V. Endothelial glycocalyx: not just a sugar coat[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2016, 194(4): 390–403.
- [9] Rabelink T J, de Zeeuw D. The glycocalyx—linking albuminuria with renal and cardiovascular disease[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2015, 11(11): 667–676.
- [10] Ludmer P L, Selwyn A P, Shook T L, *et al*. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries[J]. *N Engl J Med*, 1986, 315(17): 1046–1051.
- [11] Forstermann U, Xia N, Li H. Roles of vascular oxidative stress and nitric oxide in the pathogenesis of atherosclerosis[J]. *Circ Res*, 2017, 120(4): 713–735.
- [12] Yan F X, Li H M, Li S X, *et al*. The oxidized phospholipid POVPC impairs endothelial function and vasodilation via uncoupling endothelial nitric oxide synthase[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2017, 112: 40–48.
- [13] Kajimoto H, Kai H, Aoki H, *et al*. Inhibition of eNOS phosphorylation mediates endothelial dysfunction in renal failure: new effect of asymmetric dimethylarginine[J]. *Kidney Int*, 2012, 81(8): 762–768.
- [14] Herman A G, Moncada S. Therapeutic potential of nitric oxide donors in the prevention and treatment of atherosclerosis[J]. *Eur Heart J*, 2005, 26(19): 1945–1955.
- [15] Daiber A, Chlopicki S. Revisiting pharmacology of oxidative stress and endothelial dysfunction in cardiovascular disease: evidence for redox-based therapies[J]. *Free Radic Biol Med*, 2020, 157: 15–37.
- [16] Niemann B, Rohrbach S, Miller M R, *et al*. Oxidative stress and cardiovascular risk: obesity, diabetes, smoking, and pollution: part 3 of a 3-part series[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70(2): 230–251.
- [17] Greaney J L, Saunders E F H, Santhanam L, *et al*. Oxidative stress contributes to microvascular endothelial dysfunction in men and women with major depressive disorder[J]. *Circ Res*, 2019, 124(4): 564–574.
- [18] Tsikas D, Bollenbach A, Hanff E, *et al*. Asymmetric dimethylarginine (ADMA), symmetric dimethylarginine (SDMA) and homoarginine (hArg): the ADMA, SDMA and hArg paradoxes[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2018, 17(1): 1. DOI: 10.1186/s12933-017-0656-x.
- [19] Münzel T, Gori T, Bruno R M, *et al*. Is oxidative stress a therapeutic target in cardiovascular disease?[J]. *Eur Heart J*, 2010, 31(22): 2741–2748.
- [20] Torzewski M, Ochsenhirt V, Kleschyov A L, *et al*. Deficiency of glutathione peroxidase-1 accelerates the progression of atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007, 27(4): 850–857.
- [21] Wenzel P, Schuhmacher S, Kienhöfer J, *et al*. Manganese superoxide dismutase and aldehyde dehydrogenase deficiency increase mitochondrial oxidative stress and aggravate age-dependent vascular dysfunction[J]. *Cardiovasc Res*, 2008, 80(2): 280–289.
- [22] Yu W, Li S, Wu H, *et al*. Endothelial Nox4 dysfunction aggravates atherosclerosis by inducing endoplasmic reticulum stress and soluble epoxide hydrolase[J]. *Free Radic Biol Med*, 2021, 164: 44–57.
- [23] Pober J S, Cotran R S. The role of endothelial cells in inflammation[J]. *Transplantation*, 1990, 50(4): 537–544.
- [24] Gimbrone M A Jr, García-Cardeña G. Endothelial cell dysfunction and the pathobiology of atherosclerosis[J]. *Circ Res*, 2016, 118(4): 620–636.
- [25] Milstone D S, Iiyama M, Chen M, *et al*. Differential role of an NF- κ B transcriptional response element in endothelial versus intimal cell VCAM-1 expression[J]. *Circ Res*, 2015, 117(2): 166–177.
- [26] Song D, Fang G, Mao S Z, *et al*. Selective inhibition of endothelial

- NF- κ B signaling attenuates chronic intermittent hypoxia-induced atherosclerosis in mice[J]. *Atherosclerosis*, 2018, 270: 68–75.
- [27] Plotkin J D, Elias M G, Dellinger A L, *et al.* NF- κ B inhibitors that prevent foam cell formation and atherosclerotic plaque accumulation[J]. *Nanomedicine*, 2017, 13(6): 2037–2048.
- [28] Kume N, Cybulsky M I, Gimbrone M A Jr. Lysophosphatidylcholine, a component of atherogenic lipoproteins, induces mononuclear leukocyte adhesion molecules in cultured human and rabbit arterial endothelial cells[J]. *J Clin Invest*, 1992, 90(3): 1138–1144.
- [29] Iiyama K, Hajra L, Iiyama M, *et al.* Patterns of vascular cell adhesion molecule-1 and intercellular adhesion molecule-1 expression in rabbit and mouse atherosclerotic lesions and at sites predisposed to lesion formation[J]. *Circ Res*, 1999, 85(2): 199–207.
- [30] Cybulsky M I, Iiyama K, Li H, *et al.* A major role for VCAM-1, but not ICAM-1, in early atherosclerosis[J]. *J Clin Invest*, 2001, 107(10): 1255–1262.
- [31] Peter K, Weirich U, Nordt T K, *et al.* Soluble vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) as potential marker of atherosclerosis[J]. *Thromb Haemost*, 1999, 82 (Suppl 1): 38–43.
- [32] Baeyens N, Bandyopadhyay C, Coon B G, *et al.* Endothelial fluid shear stress sensing in vascular health and disease[J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(3): 821–828.
- [33] Potter C M, Lundberg M H, Harrington L S, *et al.* Role of shear stress in endothelial cell morphology and expression of cyclooxygenase isoforms[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2011, 31(2): 384–391.
- [34] Davies P F, Civelek M, Fang Y, *et al.* The atherosusceptible endothelium: endothelial phenotypes in complex haemodynamic shear stress regions *in vivo*[J]. *Cardiovasc Res*, 2013, 99(2): 315–327.
- [35] Wu W, Xiao H, Laguna-Fernandez A, *et al.* Flow-dependent regulation of Kruppel-like factor 2 is mediated by microRNA-92a[J]. *Circulation*, 2011, 124(5): 633–641.
- [36] Sánchez-Gómez F J, Calvo E, Bretón-Romero R, *et al.* NOX4-dependent Hydrogen peroxide promotes shear stress-induced SHP2 sulfenylation and eNOS activation[J]. *Free Radic Biol Med*, 2015, 89: 419–430.
- [37] Yang H, Xiong X, Zhang L, *et al.* Adhesion of bio-functionalized ultrasound microbubbles to endothelial cells by targeting to vascular cell adhesion molecule-1 under shear flow[J]. *Int J Nanomedicine*, 2011, 6: 2043–2051.
- [38] Sigala F, Georgopoulos S, Papalambros E, *et al.* Heregulin, cysteine rich-61 and matrix metalloproteinase 9 expression in human carotid atherosclerotic plaques: relationship with clinical data[J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2006, 32(3): 238–245.
- [39] Hsu P L, Chen J S, Wang C Y, *et al.* Shear-induced CCN1 promotes atheroprone endothelial phenotypes and atherosclerosis[J]. *Circulation*, 2019, 139(25): 2877–2891.
- [40] Moonen J R, Lee E S, Schmidt M, *et al.* Endothelial-to-mesenchymal transition contributes to fibro-proliferative vascular disease and is modulated by fluid shear stress[J]. *Cardiovasc Res*, 2015, 108(3): 377–386.
- [41] Daiber A, Steven S, Weber A, *et al.* Targeting vascular (endothelial) dysfunction[J]. *Br J Pharmacol*, 2017, 174(12): 1591–1619.
- [42] Violi F, Loffredo L, Carnevale R, *et al.* Atherothrombosis and oxidative stress: mechanisms and management in elderly[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2017, 27(14): 1083–1124.
- [43] Kleefeldt F, Bömmel H, Broede B, *et al.* Aging-related carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 1 signaling promotes vascular dysfunction[J]. *Aging Cell*, 2019, 18(6): e13025. DOI: 10.1111/accel.13025.
- [44] Tesaro M, Mauriello A, Rovella V, *et al.* Arterial ageing: from endothelial dysfunction to vascular calcification[J]. *J Intern Med*, 2017, 281(5): 471–482.
- [45] Perridon B W, Leuvenink H G D, Hillebrands J L, *et al.* The role of hydrogen sulfide in aging and age-related pathologies[J]. *Aging (Albany NY)*, 2016, 8(10): 2264–2289.
- [46] Gano L B, Donato A J, Pasha H M, *et al.* The SIRT1 activator SRT1720 reverses vascular endothelial dysfunction, excessive superoxide production, and inflammation with aging in mice[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2014, 307(12): 1754–1763.
- [47] Kunutsor S K, Bakker S J L, Dullaart R P F. Soluble vascular cell adhesion molecules may be protective of future cardiovascular disease risk: findings from the PREVEND prospective cohort

- study[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2017, 24(8): 804–818.
- [48] Spiel A O, Gilbert J C, Jilma B. von Willebrand factor in cardiovascular disease: focus on acute coronary syndromes[J]. *Circulation*, 2008, 117(11): 1449–1459.
- [49] Martin F A, Murphy R P, Cummins P M. Thrombomodulin and the vascular endothelium: insights into functional, regulatory, and therapeutic aspects[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2013, 304(12): 1585–1597.
- [50] Paone S, Baxter A A, Hulett M D, *et al.* Endothelial cell apoptosis and the role of endothelial cell-derived extracellular vesicles in the progression of atherosclerosis[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2019, 76(6): 1093–1106.
- [51] Pompilio G, Capogrossi M C, Pesce M, *et al.* Endothelial progenitor cells and cardiovascular homeostasis: clinical implications[J]. *Int J Cardiol*, 2009, 131(2): 156–167.
- [52] Antoniadis C, Bakogiannis C, Leeson P, *et al.* Rapid, direct effects of statin treatment on arterial redox state and nitric oxide bioavailability in human atherosclerosis via tetrahydrobiopterin-mediated endothelial nitric oxide synthase coupling[J]. *Circulation*, 2011, 124(3): 335–345.
- [53] Li S, Wu Y, Yu G, *et al.* Angiotensin II receptor blockers improve peripheral endothelial function: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *PLoS One*, 2014, 9(3): e90217. DOI: 10.1371/journal.pone.0090217.
- [54] Jones T, Dunn E L, Macdonald J H, *et al.* The effects of beetroot juice on blood pressure, microvascular function and large-vessel endothelial function: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study in healthy older adults[J]. *Nutrients*, 2019, 11(8): 1972. DOI: 10.3390/nu11081792.
- [55] Gilchrist M, Winyard P G, Aizawa K, *et al.* Effect of dietary nitrate on blood pressure, endothelial function, and insulin sensitivity in type 2 diabetes[J]. *Free Radic Biol Med*, 2013, 60: 89–97.



【专家介绍】何朝勇：博士，教授，博士生导师。2016年以特聘研究员被引进中国药科大学，现就职于药学院。2005年获中国协和医科大学药理学博士学位，2005—2008年在北京大学基础医学院药理学系任讲师，2008—2011年在美国俄克拉荷马大学医学院医学系进行博士后研究，2011年起在美国俄克拉荷马医学研究所免疫学和肿瘤生物学系、心血管生物学系任研究科学家。现为美国科学促进会、美国实验病理学会、中国药理学会和中国药学会等学会会员。同时担任 *European Journal of Pharmacology*、*Diabetes & Metabolism*、*Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*、*Diabetes*、*Obesity and Metabolism* 等多个 SCI 收录杂志特约审稿人。近 5 年来在国际权威期刊如 *Nature Communications*、*Diabetes*、*Circulation Research*、*Autophagy*、*American Journal of Pathology*、*Gene & Development* 等杂志发表论文多篇。主要研究方向为心血管病理生理学和分子药理学，采用基因敲入、敲除等分子遗传学手段并结合细胞、分子生物学方法研究重大心血管和代谢性疾病，如动脉粥样硬化、血管损伤后再狭窄、糖尿病和肥胖的发病基础和分子机制，并确认其作为药物治疗的分子靶标。作为课题负责人主持中国杨森科学基金、国家自然科学基金面上项目各 1 项。