

· 文献综述 ·

[文章编号] 1007-3949(2017)25-03-0314-07

非血脂因素致血管内皮损伤时黏附分子变化的研究进展

陈洪娜^{1,2}, 李军^{1,2}, 王福文^{1,2}

(济南大学 山东省医学科学院 1. 医学与生命科学学院, 2. 药物研究所 山东省罕少见病重点实验室, 山东省济南市 250062)

[关键词] 动脉粥样硬化; 非血脂因素; 内皮损伤; 黏附分子

[摘要] 随着社会老龄化的加快, 动脉粥样硬化的发生率逐年升高。目前认为动脉粥样硬化的始动环节是血管内皮损伤, 而脂质代谢异常是血管损伤的主要危险因素。现研究发现一些非脂质物质在血管损伤机制中起着重要的作用, 如高同型半胱氨酸、高血糖以及高尿酸等。这些非脂质因素主要作用于血管内皮细胞, 通过干扰黏附分子的表达、改变内皮细胞的病理生理状态, 进而导致血管内皮的损伤, 促进动脉粥样硬化病灶的形成。本文主要介绍非脂质危险因素致内皮损伤时细胞黏附分子的变化的一些作用机制, 并介绍干预黏附分子表达的一些治疗靶点, 对治疗动脉粥样硬化所导致的冠心病、心肌梗塞等心血管疾病具有重要的临床意义。

[中图分类号] R966

[文献标识码] A

Progress in the changes of adhesion molecules in non-lipid factors induced atherosclerotic vascular endothelial injury

CHEN Hong-Na^{1,2}, LI Jun^{1,2}, WANG Fu-Wen^{1,2}

(1. School of Medicine and Life Sciences; 2. Institute of Materia Medica, Key Laboratory for Rare Disease of Shandong Province, Shandong Academy of Medical Sciences, University of Jinan, Jinan, Shandong 250062, China)

[KEY WORDS] Atherosclerosis; Non-lipid factors; Endothelial injury; Adhesion molecules

[ABSTRACT] With the accelerated aging of society, the incidence of atherosclerosis (As) is increasing year by year. Now that the initial event of the atherosclerosis is endothelial damage, while lipid metabolism is a major risk factor for vascular injury. But now research shows that some non-lipid material also play an important role in the development of As, such as high homocysteine (HHCy), high blood sugar and high uric acid. These non-lipid factors play a major role in vascular endothelial cells, interference by expression of sticky molecule, changing the state of the pathophysiology of endothelial cells, leading to endothelial damage, contributing to the formation of As lesions. This paper describes some of the mechanisms that the changes of adhesion molecules in non-lipid factors induced atherosclerotic vascular endothelial injury, and describes some of the therapeutic intervention targets expression of adhesion molecules, which has important clinical significance for the treatment of atherosclerosis leading to coronary heart disease, myocardial infarction and other cardiovascular diseases.

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)是以动脉壁增厚、变硬和弹性减退为特征的血管系统疾病。它主要是在血管内皮细胞损伤的基础上发生的一系列慢性炎症反应^[1], 包括内膜巨噬细胞聚集、平滑肌细胞迁移和增殖以及细胞外基质堆积等复杂的病理过程^[2]。脂质代谢异常是As发生、发展的主要因素, 此外由非脂质因素导致的As^[3-4]也逐渐引起人们的重视, 研究发现其始动步骤是血管内皮损伤, 在此过程中, 黏附分子的表达变化几乎参与了

As发展的整个过程。本文主要探讨高同型半胱氨酸(high homocysteine, HHCy)、高血糖、高尿酸3种非血脂因素致As发生产生内皮损伤时与黏附分子的表达变化的关系。

1 黏附分子在As发展中的作用

1.1 黏附分子的种类作用

黏附分子是一类介导细胞间或细胞与细胞外

[收稿日期] 2016-05-30

[修回日期] 2016-09-22

[基金项目] 山东省自主创新及成果转化专项(201402103)

[作者简介] 陈洪娜, 硕士研究生, 研究方向为心血管药理学, E-mail 为 1010927603@qq.com。通讯作者李军, 博士, 助理研究员, 硕士研究生导师, 研究方向为心血管药理学, E-mail 为 ykylijun@126.com。

基质间相互接触和结合的一类分子,大部分都为分布于细胞膜的糖蛋白,主要有 5 种类型:免疫球蛋白超家族(CD4、CD8、ICAM-1、VCAM-1 等);选择素家族(L-选择素、P-选择素和 E-选择素等);整合素家族(β_1 IF、 β_2 IF 等);黏蛋白样血管地址素以及钙黏蛋白家族。与血管内皮损伤有关的黏附分子主要有属免疫球蛋白超家族的 ICAM-1、VCAM-1,属选择素家族的 L-sel、P-sel 以及属整合素家族的 β_1 IF(CD29)、 β_2 IF(CD18)等。这些黏附分子主要表达在内皮细胞、白细胞、血小板以及脂质纤维斑块的平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)上^[5]。在细胞与细胞间、细胞与基质间、或细胞基质与细胞间发生黏附时,参与细胞识别、细胞活化和信号转导、细胞增殖和分化、细胞伸展和移动,在免疫应答、炎症发生、肿瘤转移等一系列生理和病理过程中均有重要作用。特别在 As 发生发展的整个过程中,黏附分子发挥着重要作用。

1.2 As 形成过程中黏附分子的变化

1.2.1 As 早期(脂纹期) 当血管内皮细胞在各种危险因素作用下受损时,血管内皮细胞分泌的黏附分子基因立刻转录,使得细胞表面的黏附分子(ICAM-1、VCAM-1、P-sel 等)表达上调,数量增多,且与免疫细胞表面受体结合使大量免疫细胞稳定聚集并黏附在内皮细胞表面,选择素家族黏附分子(P-sel、E-sel 等)使血液流动减慢,并使免疫单核细胞和 T 淋巴细胞在细胞表面滚动,特别是 L-sel 可单独介导白细胞的滚动,使之迁移到内皮细胞下层。随着越来越多的单核细胞浸润到血管内皮下层,单核细胞趋化蛋白使单核细胞分化成巨噬细胞,巨噬细胞吞噬脂质转化为泡沫细胞;另外,黏附分子(ICAM-1)还可通过与纤维蛋白原和透明质酸结合诱导参与 VSMC 的增殖与迁移,VSMC 亦可吞噬脂质转化为泡沫细胞,这些泡沫细胞和释放出的脂质随着病灶逐步发展成的脂质条纹进一步促进 As 的发生与发展^[6]。通过免疫组化检测发现内皮细胞表面 ICAM-1、VCAM-1 和 P-sel、E-sel 等黏附分子表达程度与内膜下单核-巨噬细胞和 T 淋巴细胞密度密切相关。

1.2.2 As 中期(病灶发展期) 巨噬细胞能氧化低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein-cholesterol, LDLC)释放生长因子和促炎因子,而这些均可刺激 E-sel、ICAM-1 等黏附分子的表达^[7],这些黏附分子增加了细胞与细胞间的相互作用,激活淋巴细胞,促进已迁移入病灶的单核细胞滚动,并刺激 VSMC 继续增殖和向内膜的迁移,使内膜增厚,促进

斑块的生长和炎症反应的进一步发生,使得斑块内脂核不断增大。

1.2.3 As 后期(复合病变期) 在慢性炎症的刺激下,斑块不断增大,单核-巨噬细胞、内皮细胞、肥大细胞及平滑肌细胞等分泌的基质金属蛋白酶及其他溶解斑块外层纤维的细胞因子可上调 VCAM-1 等黏附分子的表达,使白细胞黏附增加来促进斑块的不稳定性并加速斑块破裂以及血栓的形成。当形成不稳定斑块^[8]时,P-sel、 β_1 、 β_2 整合素等黏附分子能活化血小板和白细胞黏附并介导血小板和细胞外的脂质黏附起始血栓形成。同时受损的内皮细胞产生 NO 的能力下降不能有效抗血小板凝集。当凝血功能强于纤溶功能时可形成血栓,从而造成该血管支配部位缺血、梗死,导致 As 的发生。见图 1。

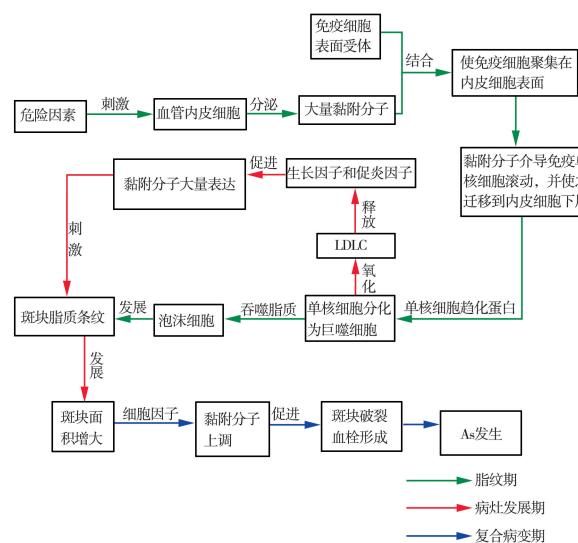


图 1. 黏附分子促进 As 的发展进程

Figure 1. Adhesion molecules promote the development process of As

2 非血脂因素对血管内皮细胞黏附分子的影响

非血脂因素如高同型半胱氨酸、高血糖和高尿酸等,可导致血管内皮细胞的损伤,此时黏附分子表达的种类和数量也发生了变化。

2.1 高同型半胱氨酸对血管内皮细胞黏附分子的影响

同型半胱氨酸(homocysteine, HCy)又称高半胱氨酸,是蛋氨酸代谢的中间产物,其本身并不参与蛋白质的合成。导致血液 HCy 浓度异常升高即 HHCy 血症的因素很多^[9],主要因素包括遗传因素

和营养因素。一般人群 HCY 正常范围为 5~15 $\mu\text{mol/L}$, HHCY 是指 HCY 高于正常均数 2 倍, 轻度 HCY 血症为 16~30 $\mu\text{mol/L}$, 中度为 31~100 $\mu\text{mol/L}$, 重度 >100 $\mu\text{mol/L}$ ^[10]。

近年来大量流行病学调查和临床病例研究已证实 HHCY 是动脉粥样硬化性心血管疾病的独立危险因素^[11], 通过实验研究可知, HCY 参与炎症、血管内皮损伤、血栓形成、血管钙化以及血管平滑肌细胞增殖等多个病理生理过程^[12]; Hohsfield 等^[13]将高 HCY 大鼠喂养 14 周后出现体内 ICAM-1 表达增加, 另外用 HCY 慢性干预内皮细胞 20 天也发现 ICAM-1 表达明显升高。以上说明 HHCY 可对血管内皮造成损伤且与黏附分子有关。

2.1.1 HHCY 增强血管内皮细胞氧化应激作用^[14]

HCY 在血浆中可以自身氧化产生一系列活性氧(ROS)使得体内氧化—抗氧化系统失衡从而引起血管内皮细胞损伤。内皮细胞通透性增强:过多的 ROS 会将 LDL 氧化成具有细胞毒性的 ox-LDL, 可导致纤维形肌动蛋白微丝明显破坏, 使其分布紊乱, 进而导致内皮细胞通透性增加^[15], 激发炎症从而刺激 E-sel、ICAM-1 等黏附分子的大量表达使单核巨噬细胞更加容易通过黏附分子进入内皮细胞, 并进一步加重细胞损伤。内皮依赖性血管收缩舒张功能障碍:当氧化应激产生的 O_2^- 增多时可与血管内皮生成的 NO 结合生成 ONOO^- 使 NO 在体内的有效浓度减低, NO 利用率下降, 使内皮依赖性血管舒张功能发生障碍, 不能再有效的抑制内皮—单核细胞黏附^[16]。另外生成的 ONOO^- 离子本身具有较强的细胞毒性作用能引起脂质过氧化从而促进炎性反应及黏附分子的表达。同时氧自由基还可以刺激内皮细胞分泌促进血管收缩物质内皮素的增多, 亦可使黏附分子大量表达, 继而导致 As 的发生^[17]。

2.1.2 HHCY 造成内皮细胞分泌功能异常

HHCY 可直接抑制内皮细胞分泌舒血管物质 NO^[18]。采用酶免疫分析技术航流式细胞计数可发现 NO 抑制细胞因子刺激的 VCAM-1、ICAM-1 和 E-sel 在人 EC 的表达。而当 HCY 浓度升高时, 可抑制 NO 合酶使内皮 NO 产生减少, 此时的细胞因子(IL-1、TNF- α 等)可刺激黏附分子表达^[19]。另外当 HCY 浓度过高时, NO 减少, 通过引起的一系列炎症反应以及 HHCY 的直接刺激, 使黏附分子大量表达, 诱导血管平滑肌中新的 mRNA 转录, 引起平滑肌细胞增殖、迁移对内皮造成损伤^[20]。HHCY 可激活核因子

$\kappa\text{B}^{[21]}$ (NF- κB)信号通路: NF- κB 是一种活跃的转录因子, 活化的 NF- κB 与其靶基因的 κB 位点结合, 诱导、调控许多参与炎症及免疫的黏附分子转录, 从而引起机体局部或全身性的炎症反应。研究可知, HHCY 可能通过激活 NF- κB 上调血管黏附细胞分子^[22], 当炎症被激活时, NF- κB 与这些黏附分子基因启动子区域的 NF- κB 位点结合巨噬细胞通过 TNF- α 刺激血管内皮细胞表面黏附分子 ICAM-1 等表达上调, 参与炎症反应的调节。

2.1.3 HHCY 可导致血小板及凝血功能的紊乱

HHCY 可增加血小板黏附, 促进血小板衍生生长因子的生成^[23]。 HCY 自发形成的巯基内酯可引起血栓素(TXB2)和血小板源生长因子等的产生, 而这些生长因子会促进 P-sel、 β_1 、 β_2 整合素等黏附分子的大量表达; 另外由 HHCY 引起的 NO 减少, 也会使黏附分子大量表达, 造成血小板黏附聚集功能的负反馈调节功能降低并使血小板黏附聚集, 形成不稳定斑块。而由炎症反应产生的炎症因子也会促使大量黏附分子的表达, 介导血小板和细胞外的脂质黏附、与纤维蛋白原的结合, 促使起始血栓形成并促进血栓的固化。

2.2 高血糖对血管内皮细胞黏附分子的影响

高血糖是指空腹血糖大于正常值 6.1 mmol/L 及餐后两小时血糖大于正常值 7.8 mmol/L , 它包括糖尿病前期和糖尿病^[24]。正常情况下, 人体能够通过激素调节和神经调节这两大调节系统确保血糖的来源与去路保持平衡, 使血糖维持在一定水平。但是在遗传因素(如糖尿病家族史)与环境因素(如不合理的膳食、肥胖等)等的共同作用下, 使两大调节功能发生紊乱时, 就会出现血糖水平的升高。

高血糖可直接和间接影响血管内皮细胞的功能, 促进细胞受损和凋亡。研究证实 2 型糖尿病的发病机理中炎症过程的出现与血管内皮功能受损有关, 且发现血管内皮上黏附分子 ICAM-1、sVCAM-1 和 E2 选择素表达增加^[25]。又有实验发现糖尿病肾病患者近端肾小管及肾小球损伤的上皮细胞表面 VCAM-1 表达高于痛风性肾病^[26]。以上说明高血糖导致血管损伤与黏附分子有关。

2.2.1 氧化应激 研究发现糖尿病患者血管内皮细胞在氧化应激的状态下会发生肥大、增殖和凋亡^[27]。高糖状态下葡萄糖经糖酵解途径生成丙酮酸, 后者经三羧酸循环提供给线粒体呼吸链的供氢体(NADH 和 FADH2)增多, 使 ROS 特别是超氧阴离子生成增加^[28]。NO 的降低: ROS 抑制 NO 合酶活性, 导致 NO 降低, 并使 NO 生物学活性下降, 激活细胞内

鸟苷酸环化酶的能力降低,胞内环磷酸鸟苷(cGMP)减少,产生血管紧张素,导致血管舒张功能障碍,使得黏附分子大量表达诱导血小板、单核细胞和白细胞黏附到血管内皮,刺激血管平滑肌细胞增殖和血栓形成等,导致或加重血管内皮功能障碍^[29]。激活核转录因子(NF-κB):活性氧簇(ROS)通过敏感信号转导通路激活核转录因子(NF-κB)进入细胞核内,上调细胞表面ICAM-1、VCAM-1、MCP-1等黏附分子的表达,介导白细胞以及其释放的炎症细胞因子和血管内皮细胞间的黏附作用。

2.2.2 蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC)

PKC是一类重要的蛋白激酶,存在于多种细胞,在调节内皮细胞通透性、血管收缩、细胞生长、血管生成和白细胞黏附中起重要作用^[30]。PKC能被二酰甘油和磷脂酰丝氨酸等辅酶因子激活,而高血糖可诱导二酰甘油升高,进而激活PKC通路。Beckman等^[31]对14个健康受试者采用前臂进行高糖钳夹试验,发现与血糖正常组相比,高血糖患者血管对氯化乙酰甲胆碱的内皮依赖性血管扩张作用减弱,这种血管扩张作用的减弱可通过口服PKC选择性抑制剂而恢复正常。PKC的激活会导致内皮素的表达增高,从而使血管收缩导致缺血、缺氧使血管内皮生长因子增多,从而促使黏附分子高水平表达引起血管病变。

2.2.3 糖基化产物(advanced glycation end products, AGEs) 在糖尿病患者中,持久的高血糖状态会导致体内蛋白质、脂质甚至核酸糖基化,经过一系列非酶促反应最后形成一系列有高度活性结构多样的AGEs。AGEs与受体(receptor for AGE, RAGE)结合形成AGEs-RAGE,激活p38/MAPK、JNK/MAPK细胞内信号通路引起血管通透性增加,进而使单核细胞趋化蛋白1(MCP-1)、血管细胞黏附分子1(VCAM-1)过度表达,导致单核细胞对内皮细胞的黏附性增强,从而损伤血管内皮结构,促进As的发展^[32]。

2.3 高尿酸对血管内皮细胞黏附分子的影响

尿酸(uric acid, UA)是人体嘌呤核苷酸代谢的产物,血清尿酸水平受多种因素影响,尿酸的生成增加或排泄减少均可引起高尿酸血症。近年来,大量的体内体外研究表明,高尿酸血症与心血管疾病关系密切^[33-34]。由于血管内皮功能损伤是心血管疾病发生的重要早期环节,因此有学者提出,高尿酸血症可能通过损伤血管内皮功能参与心血管疾病的发生、发展^[35]。另外有研究发现,尿酸造成肾小管上皮细胞损伤时,细胞液中ICAM-1的表达数

量有明显变化,并随时间的增长、尿酸浓度的升高,黏附分子表达明显增多^[36]。以上说明高尿酸对血管内皮的损伤与黏附分子有关。

2.3.1 氧化应激 ROS是体内氧化应激的主要来源之一,尿酸能刺激内皮细胞NADPH氧化酶增加ROS的生成量。降低NO的生物活性:研究发现尿酸与NO直接反应可能是尿酸促进内皮功能紊乱的机制之一。Papezikova等^[37]将尿酸与牛主动脉内皮细胞作用24 h后发现尿酸呈剂量依赖性降低NO水平同时增加了过氧化物的产生损伤了血管内皮细胞。当NO降低时,内皮依赖性血管舒张功能严重受损,从而导致内皮受损和激活,此时产生大量黏附分子使单核细胞易与血管内皮细胞黏附。尿酸可能通过诱导线粒体钙稳态失衡促进活性氧(ROS)使谷胱甘肽(GSH)这个防御屏障失活^[38],增加细胞中氧自由基的生成致使TNF诱导内皮细胞表达的E-cel和VCAM-1增加,造成对内皮的损伤。脂质代谢紊乱:当血浆中的脂质过氧化产物超过一定的范围时,尿酸能促进LDL转化为ox-LDL^[39],并刺激血管内皮细胞释放生长因子和促炎因子,而这些均可刺激E-sel、ICAM-1等黏附分子的表达。

2.3.2 尿酸介导的炎性反应 尿酸可以通过激活NF-κB上调内皮细胞表面黏附分子的表达,单核细胞在黏附分子的作用下向内皮细胞黏附尿酸盐,易以结晶的形式与脂蛋白结合沉积于血管壁激活内皮细胞表面的黏附分子,使黏附分子表达,促进白细胞对内皮细胞的黏附以及激活体内炎性细胞因子,启动血管内膜炎性损伤。尿酸结晶还可激活血小板,促使黏附分子介导血小板和细胞外的脂质黏附,从而促进血栓的形成,并促进血栓的固化。

2.3.3 胰岛素抵抗^[40](insulin resistance, IR)

经研究发现,血尿酸水平与2型糖尿病发生具有显著的相关性,在健康志愿者及新发糖尿病患者中,血糖水平、胰岛素抵抗水平与血尿酸水平呈正相关,而在严重糖尿病患者中,血尿酸水平则有所下降^[41]。胰岛素抵抗会引起血管内皮功能紊乱,主要是发生IR时NO产量和活性下降以及炎症因子升高,导致黏附分子表达增多,进而对内皮细胞造成进一步损伤。

3 干预非血脂因素致黏附分子的表达对血管内皮损伤及As的影响

通过以上讨论可知非血脂因素引起血管内皮损伤时,细胞表面的黏附分子均发生了表达的增

加,并贯穿整个病变过程发挥作用。因此干预非血脂因素致黏附分子表达及其相关的信号途径是干预 As 很重要的靶标。因而通过各种药物途径来抑制黏附分子表达以及阻断介导黏附分子表达的非血脂因素作用途径可为治疗心血管病变提供新的方向,经研究发现途径可能有以下几种。

3.1 与单克隆抗体结合途径

在非血脂危险因素刺激下,黏附分子表达上调,首先发生与免疫单核细胞表面受体结合,从而促进 As 发展接下来的一系列反应,因此,阻断配体结合位点是阻止 As 发生的有效途径之一。研究发现,黏附分子单克隆抗体上的活性结合位点可以特异性地阻断黏附分子上的配体结合位点使得白细胞向受损血管的浸润减少,从而抑制黏附分子的功能活性及其细胞内信号传递,既抑制白细胞黏附和跨内皮迁移所需的黏附受体表达。有研究表明,植入单克隆抗体的受损血管内膜局部白细胞浸润减少,既有效对抗了白细胞向受损血管内皮细胞的黏附,又使得较多的血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 蛋白进行表达^[42]。这有力说明了单克隆抗体具有促进受损血管内皮细胞修复的作用,对预防血管重塑性狭窄有着广阔的应用前景。常见的单克隆抗体有抗 E-选择素单克隆抗体、抗细胞间黏附分子 1 (ICAM-1) 单克隆抗体、抗 VCAM-1 单克隆抗体等。

3.2 抗氧化剂途径

由于内皮细胞持续暴露于血浆中,在非血脂危险因素刺激下,极易发生氧化反应,产生的氧自由基刺激黏附分子表达,从而引起内皮细胞功能损伤和自身凋亡。因此国内外专家学者对于抗氧化剂的研究亦愈加重视。目前已证实,天然维生素 C、E 和他汀类降脂药物等可以抑制氧自由基的生成,显著降低黏附分子浓度,减少内皮细胞的损伤^[43],从而阻断血管病变的发生和发展,有望为临床治疗心血管疾病提供新的方法。

3.3 抑制 NF-κB 信号通路途径

通过上述讨论可知,非血脂因素可通过刺激 NF-κB 来上调黏附分子的表达,从而促进 As 的发生发展。因此,研究发现通过抑制 NF-κB 信号通路的发生,可以降低 TNF-α 诱导的血管内皮细胞氧自由基生成、细胞凋亡以及 ICAM-1 和 VCAM-1 等黏附分子的表达^[44-45]。而目前发现阻断该信号通路最有效直接的方式为药物阻断。目前发现的 NF-κB 信号通路药物阻断剂可能有以下几种:

(1) 抗炎剂:活化的糖皮质激素(如地塞米松、

强的松)受体能直接与活化的 NF-κB 上的 p65 亚单位结合,通过抑制 NF-κB 与 DNA 结合来阻断信号通路^[46]。另外还有阿司匹林、水杨酸钠等抗炎剂,它们通过阻止 NF-κB 通路的激活抑制 TNF-α 诱导的黏附分子 VCAM-1 和 ICAM-1 mRNA 合成以及蛋白的表达发挥抗炎作用^[47]。

(2) 抗氧化剂:NAC、维生素 E 及其衍生物、抗坏血酸、PDTc 及二甲亚砜等抗氧剂可阻断氧自由基介导许多刺激因子激活 NF-κB 通路的活化过程^[48]。

(3) 蛋白酶和蛋白酶体抑制剂^[49]:硼酸肽类 (PS-341)、肽醛类 (MG101、MG115、MG132)、钙蛋白酶抑制蛋白 (calpastatin) 可阻止 NF-κB 的激活及其核转位。

(4) NO 抑制剂途径:NO 对心血管疾病的益处不仅仅是舒张血管,还能阻止炎症介质 TNF-α 通过激活 NF-κB 信号通路调控黏附分子 ICAM-1 和 VCAM-1 等黏附分子的表达,减少 As 的危险性。

4 结语与展望

目前非血脂因素导致的 As 越来越受到人们的重视,通过以上对高同型半胱氨酸、高血糖和高尿酸的介绍,可知非脂质因素调节黏附分子改变导致血管内皮损伤的机制大致可能包括:直接作用于细胞,引起细胞形态改变,增殖抑制;产生活性氧自由基,形成慢性氧化应激,一方面有直接细胞毒性或形成 ox-LDL,另一方面可消耗 NO;细胞内皮膜受体异常,可促进单核细胞黏附;细胞因子生成增加或活性增强,产生对 NO 的拮抗作用等,而 As 的发生和发展正是通过这些机制作用来刺激黏附分子表达上调来实现的。因此,在深入了解这些损伤机制的同时,进一步研究非血脂因素导致的黏附分子变化的其他致病机制具有重要的临床意义。另外,针对以上讨论的途径进行应用并对黏附分子设计的药物做进一步的探索,为 As 的临床治疗带来新的突破。

[参考文献]

- [1] Graham A, Allen AM. Mitochondrial function and regulation of macrophage sterol metabolism and inflammatory responses [J]. World J Cardiol, 2015, 7(5): 277-286.
- [2] Chen C, Khismatullin DB. Synergistic effect of histamine and TNF-alpha on monocyte adhesion to vascular endothelial cells [J]. Inflammation, 2013, 36 (2):

- 309-319.
- [3] Yamauchi H, Higashi T, Kagawa S, et al. Impaired perfusion modifies the relationship between blood pressure and stroke risk in major cerebral artery disease [J]. *J Neurol Neurosurg Psy Chiatry*, 2013, 84(11): 1 226-232.
- [4] Tsao CW, Seshadri S, Beiser AS, et al. Relations of arterial stiffness and endothelial function to brain aging in the community [J]. *Neurology*, 2013, 81(11): 984-991.
- [5] Braach N, Buschmann KP, Flaum J, et al. Anti-inflammatory functions of protein C require RAGE and ICAM-1 in a stimulusdependent manner [J]. *Mediators Inflamm*, 2014, 2014(9): 69-77.
- [6] Fenyo IM, Gafencu AV. The involvement of the monocytes /macrophages in chronic inflammation associated with atherosclerosis [J]. *Immunobiology* 2013, 218 (11): 1 376-384.
- [7] 何玉萍, 江湧, 何玉珊. 氧化低密度脂蛋白对血管内皮细胞黏附分子表达的影响 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2013, 11(5): 579-581.
- [8] Qiao Y, Zhang PJ, Lu XT, et al. Panax notoginseng saponins inhibits atherosclerotic plaque angiogenesis by down-regulating vascular endothelial growth factor and nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase subunit 4 expression [J]. *Chin J Integr Med*, 2014, 21(4): 259-265.
- [9] 朱颂, 谷津生. 高同型半胱氨酸血症致病研究 [J]. 中国城乡企业卫生, 2015, 170(6): 27-29.
- [10] Franken DG, Boers GH, Blom HJ, et al. Treatment of mild hyperhomocysteinemia in vascular disease patients [J]. *Arterioscler Thromb*, 1994, 14(3): 465-470.
- [11] Bonciani D, Antiga E, Boneciolini V, et al. Homocysteine serum levels are increased and correlate with disease severity in patients with lupus erythematosus [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2016, 34(1): 76-81.
- [12] Cabo R, Hernes S, Slettan A, et al. Effects of polymorphisms in endothelial nitric oxide synthase and folate metabolizing genes on the concentration of serum nitrate, folate, and plasma total homocysteine after folic acid supplementation: a double-blind crossover study [J]. *Nutrition*, 2014, 31(2): 337-344.
- [13] Hohsfield LA, Hurnpel C. Homocysteine enhances transmigration of rat monocytes through a brain capillary endothelial cell Monolayer via ICAM-1 [J]. *Curr Neurovasc Res*, 2010, 7(3): 192-200.
- [14] Vacek TP, Rehman S, Neamtu D, et al. Matrix metalloproteinases in atherosclerosis: role of nitric oxide, hydrogen sulfide, homocysteine, and polymorphisms [J]. *Vasc Health Risk Manag*, 2015, 2015(11): 173-183.
- [15] Peng HY, Man CF, Xu J, et al. Elevated homocysteine levels and risk of cardiovascular and allCause mortality: a meta-analysis of prospective studies [J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2015, 16(1): 78-86.
- [16] Gkaliagkousi E, Ferro A. Nitric oxide signalling in the regulation of cardiovascular and platelet function [J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2011, 16(5): 1 873-897.
- [17] Liu J, Wang T, Wang B, et al. CYP2C8-derived epoxyeicosatrienoic acids decrease oxidative stress-induced endothelial apoptosis in development of atherosclerosis: role of Nrf2 activation [J]. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*, 2015, 35(5): 640-645.
- [18] Errakonda PR, Paladugu R, Bitla AR, et al. Effect of a single hemodialysis session on endothelial dysfunction. [J]. *J Nephrol*, 1990, 24(1): 83-90.
- [19] Lagraauw HM, Westra MM, Bot M, et al. Vascular neuropeptide Y contributes to atherosclerotic plaque progression and perivascular mast cell activation [J]. *Atherosclerosis*, 2014, 235(1): 196-203.
- [20] Cosar A, Ipcioglu OM, Ozcan O, et al. Folate and homocysteine metabolisms and their roles in the biochemical basis of neuropsychiatry [J]. *Turkish J Med Sci*, 2014, 44(1): 1-9.
- [21] 朱琳, 王彦军, 俞天虹. 红景天昔通过抑制内质网应激减少高同型半胱氨酸诱导的人脐静脉内皮细胞损伤 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2015, 23(1): 5-10.
- [22] Wang Y, Wang X, Sun M, et al. NF- κ B activity-dependent P-selectin involved in ox-LDL-induced foam cell formation in U937 cell [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011, 411(3): 543-548.
- [23] Ying J, Wang H, Bao B, et al. Molecular variation and horizontal gene transfer of the homocysteine methyltransferase gene mmum and its distribution in clinical pathogens [J]. *Int J Bio Sci*, 2015, 11(1): 11-21.
- [24] Darlene V, Kavitha G, Yi JS, et al. Prolonged hypernatremia triggered by hyperglycemic hyperosmolar state with coma: a case report [J]. *World J Nephro*, 2015, 4 (2): 319-323.
- [25] Barbara RC, Alina S, Tomasz W, et al. Effect of uncontrolled hyper-glycemia on levels of adhesion molecules in patients with diabetes mellitus type 2 [J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2015, 16(5): 355-361.
- [26] Romero AP, Mendez MI, Baget BM, et al. Review of the relationship between renal and retinal microangiopathy in diabetes mellitus patients [J]. *Curr Diabetes Rev*, 2010, 6(2): 88-101.
- [27] Dey A, Lakshmanan J. The role of antioxidants and other agents in alleviating hyperglycemia mediated oxidative stress and injury in liver [J]. *Food Function*, 2013, 4 (8): 1 148-184.
- [28] 李庆蓉, 杨红英. 醛糖还原酶与氧化应激对糖尿病外

- 周神经病变影响研究进展 [J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34(1): 71-73.
- [29] Potdar S, Kavdia M. NO/peroxynitrite dynamics of high glucose-exposed HUVECs: chemiluminescent measurement and computational model [J]. *Microvasc Res*, 2009, 78(2): 191-198.
- [30] Xiang X, Hui C, Bing YL, et al. Extracellular signal-regulated protein kinase activation in spinal cord contributes to pain hypersensitivity in a mouse model of type 2 diabetes [J]. *Neurosci Bull*, 2014, 30(1): 53-66.
- [31] Beckman JA, Goldfine AB, Gordon MB, et al. Inhibition of protein kinase C beta prevents impaired endothelium-dependent vasodilation caused by hyperglycemia in humans [J]. *Circ Res*, 2002, 90(1): 107-111.
- [32] Evrard S, Delanaye P, Kamel S, et al. Vascular calcification; from pathophysiology to biomarkers [J]. *Clin Chim Acta*, 2015, 438(7): 401-414.
- [33] Grayson PC, Kim SY, La Valley M, et al. Hyper-uricemia and incident hypertension: a systematic review and meta-analysis [J]. *Thritis Care Res (Hoboken)*, 2011, 63(1): 102-110.
- [34] Sinan Deveci, Kabakci G, kutucu S, et al. The association between serum uric acid level and coronary artery disease [J]. *Int J Clin Pract*, 2010, 64(7): 900-907.
- [35] Viazzi F, Leoncini G, Pontremoli R. Cardiovascular and renal effects of hyperuricemia and goutp [J]. *Reumatismo*, 2011, 63(4): 253-262.
- [36] 郭吉雷, 李晶, 陈明. 尿酸对肾小管上皮细胞sICAM-1表达的影响及其机制探讨 [J]. 山东医药, 2013, 53(10): 26-28.
- [37] Papezikova I, Pekarova M, Lojek A, et al. The effect of uric acid on homocysteine-induced endothelial dysfunction in bovine aortic endothelial cells [J]. *Neuro Endocrinol Lett*, 2009, 30(1): 112-115.
- [38] Saraswati S, Agrawal S, Alhaider A. Ursolic acid inhibits tumor angiogenesis and induces apoptosis through mitochondrial-dependent pathway in Ehrlich ascites carcinoma tumor [J]. *Chem Biol Interact*, 2013, 206(2): 153-165.
- [39] Ding Z, Liu S, Wang X, et al. Oxidant stress in mitochondrial DNA damage, autophagy and inflammation in atherosclerosis [J]. *Sci Rep*, 2013, 3(1): 446-446.
- [40] Bhat G, Baba CS, Pandey A, et al. Life style modification improves insulin resistance and liver histology in patients with non-alcoholic fatty liver disease [J]. *World J Hepato*, 2012, 4(4): 209-217.
- [41] Gill A, Kukreja S, Malhotra N, et al. Correlation of the serum insulin and the serum uric acid levels with the glycated haemoglobin levels in the patients of type 2 diabetes mellitus [J]. *J Clin Diagn Res*, 2013, 7(7): 1 295-297.
- [42] 成业东, 方平, 蔡丽萍. 抗细胞间黏附分子-1单克隆抗体对大鼠血管重塑的影响 [J]. 河北医学, 2011, 17(12): 1 589-592.
- [43] Vogiatzi G, Tousoulis D, Stefanadis C. The role of oxidative stress in atherosclerosis [J]. *Hellenic J Cardio*, 1900, 50(5): 402-409.
- [44] Guzman JR, Koo JS, Goldsmith JR, et al. Oxymatrine prevents NF- κ B nuclear translocation and ameliorates acute intestinal inflammation [J]. *Sci Rep*, 2012, 3(3): 1 629.
- [45] Othumpangat S, Noti JD, Mcmillen CM, et al. ICAM-1 regulates the survival of influenza virus in lung epithelial cells during the early stages of infection [J]. *Virology*, 2016, 487(null): 85-94.
- [46] Kavitha K, Priyadarshini RV, Anitha P, et al. Nimbolide, a neem limonoid abrogates canonical NF- κ B and Wnt signaling to induce caspase-dependent apoptosis in human hepatocarcinoma (HepG2) cells [J]. *Eur J Pharmacol*, 2012, 681(1): 6-14.
- [47] Hong ZL, Jian HZ, Hepatitis B. virus X protein up-regulates tumor necrosis factor- α expression in cultured mesangial cells via ERKs and NF- κ B pathways [J]. *Asian Pac J Trop Biomed*, 2013, 3(3): 217-222.
- [48] Zhong P, Wu L, Qian Y, et al. Blockage of ROS and NF- κ B-mediated inflammation by a new chalcone L6H9 protects cardiomyocytes from hyperglycemia-induced injuries [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1852(7): 1 230-241.
- [49] Shirai Y, Shiba H, Iwase R, et al. Dual inhibition of nuclear factor kappa-B and Mdm2 enhance the antitumor effect of radiation therapy for pancreatic cancer [J]. *Cancer Lett*, 2016, 370(2): 177-185.

(此文编辑 朱雯霞)