

内皮细胞损伤与修复的研究进展

饶璇, 李元建

(中南大学药学院药理学系, 湖南省长沙市 410078)

[关键词] 内皮细胞; 内皮损伤; 内皮修复; 炎症反应; 氧化应激; 内皮祖细胞

[摘要] 内皮细胞是重要代谢和内分泌器官, 在调节血管功能中起重要作用。多种心脑血管疾病(如动脉粥样硬化、高血压、糖尿病血管并发症等)的发生发展与内皮损伤密切相关。然而血管内皮细胞损伤的机制尚未完全明了。大量研究表明, 内皮细胞损伤机制主要涉及炎症反应和氧化应激。内皮祖细胞在修复损伤内皮过程中发挥重要作用。多种化学药物和中药, 通过减少诱发因素、抑制炎症反应与氧化应激反应、延缓内皮细胞衰老等途径发挥内皮保护作用。

[中图分类号] R543.5

[文献标识码] A

Research progress on endothelial cell injury and repairment

RAO Xuan, LI Yuan-Jian

(Department of Pharmacology, School of Pharmaceutical Sciences, Central South University, Changsha, Hunan 410078, China)

[KEY WORDS] Endothelial cell; Endothelial injury; Endothelial repairment; Inflammatory reaction; Oxidative stress; Endothelial progenitor cell

[ABSTRACT] Endothelial cells are considered as important organs for metabolism and secretion, and play an important role in regulating the function of blood vessel. The development of multiple cardio-cerebrovascular diseases, such as atherosclerosis, hypertension and diabetic vascular complications, is closely related to endothelial injury. The mechanisms of vascular endothelial cell injury have not yet fully clarified. A large number of studies have shown that mechanisms of endothelial cell injury are mainly related to inflammatory reaction and oxidative stress. Endothelial progenitor cells play an important role in repairing endothelial injury. A variety of chemical drugs and traditional Chinese medicine play the role of endothelial protection by means of reducing induced factors, inhibiting inflammation reaction and oxidative stress, delaying endothelial cell aging and other ways.

血管内皮细胞是一层单层扁平上皮细胞, 位于血管腔的内表面, 遍布于全身大血管至各脏器微血管, 是机体重要的代谢和内分泌器官之一, 在维持循环稳定、调节血管张力、抗凝与防止血栓形成等方面起重要作用^[1]。血管内皮损伤见于动脉粥样硬化、高血压、糖尿病血管病变等多种心脑血管疾病, 被认为是这些疾病的始动环节, 因此人们努力探索损伤内皮的因素及机制, 以及研究受损内皮分泌的活性物质(有害的或/和有益的)变化在疾病中的作用及机制^[2]; 另一方面, 内皮细胞具有增殖能力, 也是对细胞损伤能进行自我修复的器官, 故内

皮细胞始终处在被损伤与抗损伤(修复)的过程。依据血管内皮在心脑血管疾病发生发展中的重要作用, 寻找防治疾病药物的思路为保护内皮和促进修复。

1 内皮损伤与心脑血管疾病

临床研究与动物实验证明, 多种心脑血管疾病(如动脉粥样硬化、缺血性心脏病、高血压、慢性心功能不全、糖尿病血管并发症、脑卒中等)伴随内皮细胞损伤^[3]。临床研究中, 运用体表高频超声检测

[收稿日期] 2016-08-05

[修回日期] 2016-12-07

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(81273513)

[作者简介] 饶璇, 硕士研究生, 主要从事心血管药理研究, E-mail 为 15173123877@163.com。通讯作者李元建, 教授, 博士研究生导师, 主要从事心血管药理研究, E-mail 为 yuan_jianli@yahoo.com。

肱动脉血流介导内皮依赖舒张功能(flow-mediated dilation, FMD)和非内皮依赖舒张功能(nitroglycerin-mediated dilation, NMD),检测血液中一氧化氮(nitric oxide, NO)、血管性血友病因子(von willebrand factor, vWF)、非对称二甲基精氨酸(asymmetric dimethylarginine, ADMA)等间接评价内皮功能^[4];在动物实验中,在不同实验动物模型(如高血压、动脉粥样硬化、糖尿病等)观察内皮损伤形态学变化,检测血管内皮 NO 水平及内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)活性等。现已揭示多种因素如氧化型低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL)、高血糖、同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)、低氧、过氧化氢(hydrogen peroxide, H₂O₂)、活性醛等均为诱导内皮损伤的重要因素,这已被在体动物与培养内皮细胞外源应用这些因素能直接损伤内皮(内皮细胞)所证实^[2]。

2 血管内皮细胞损伤的机制

血管内皮细胞损伤的机制尚未完全明了。血管内皮损伤的过程中表现血管舒张功能变化、活性物质的生成与分泌异常、能量代谢障碍以及形态学损伤,其病理生理机制主要涉及炎症反应和氧化应激^[5]。

2.1 炎症反应与内皮细胞损伤

大量研究证明,动脉粥样硬化等多种心脑血管疾病的病理生理过程涉及炎症反应。Ross^[6-7]很早描述动脉粥样硬化是一种慢性炎症性疾病,动脉粥样硬化的病理过程表现出炎症细胞浸润,诱导多种炎症因子,如肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、白细胞介素 6(interleukin-6, IL-6)、IL-1 β 等生成与分泌。非可控性炎症反应也见于其他代谢性疾病,包括糖尿病诱导的血管炎症反应^[8]。氧化应激除了直接损伤血管内皮外,也是诱发炎症反应的重要因素,这已在多种心脑血管疾病所证实,例如动脉粥样硬化(ox-LDL 等)、糖尿病(高糖、糖基化终末产物等)、高血压[血管紧张素 II(angiotensin II, Ang II)、Hcy 等]诱导氧化应激反应进而诱发炎症反应。研究发现,炎症反应的机制涉及多种调控炎症反应相关的 microRNA(如 miR-126、miR-155、miR-221/222、miR-31、miR-17-3p、miR-10a、miR-663、miR-125a-5p 和 miR-125b-5p 等),通过调控下游靶蛋白(如 VCAM-1、RGS16、Ets-1、AT1R、E-selectin、ICAM-1、MAP3K7 和 β TRC 等)

而发挥作用^[9]。

动脉粥样硬化等多种心脑血管疾病表现内皮细胞衰老,而内皮细胞衰老的过程中可以分泌多种炎症因子(如 TNF- α 、IL-1 β 、IL-2、IL-6、IL-8、RANTES、ICAM、VCAM 等),称为“衰老炎症”,进一步加剧内皮损伤^[5]。

在探讨炎症反应的机制中,不断加深了对下列几种功能蛋白的认识:①核因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B):它是内皮损伤过程中炎症反应的环节和共同通路,诸多刺激因素均可激活 NF- κ B 信号转导通路,诱导炎症相关细胞因子的基因表达上调;最近研究发现, NF- κ B 活性受表观遗传学调控,如多氯联苯通过表观遗传上调 NF- κ B 亚基 p65 表达,诱发内皮炎症反应^[10]。②高迁移率族蛋白 1(high mobility group protein box 1, HMGB1):它是一种新型炎症介质,与多种心脑血管疾病(如动脉粥样硬化、急性冠状动脉综合征、肺动脉高压等)的发病机制密切相关^[11];在动脉粥样硬化发生发展中, HMGB1 在斑块形成初始阶段刺激巨噬细胞迁移和介导内皮细胞促炎介质的表达,如促炎细胞因子(TNF- α)、趋化因子(IL-8、MCP-1)、黏附分子(ICAM-1、VCAM-1)和巨噬细胞炎症蛋白(MIP-1 α 、MIP-1 β)等;细胞实验证明, HMGB1 通过 Toll 样受体 4(Toll like receptor 4, TLR4)和干扰素调节因子 3(interferon regulatory factor 3, IRF3)途径诱导炎症反应^[12]。③炎性小体(inflammasome):它是近年来新发现的大分子多蛋白复合体,分子量为 100 kDa;炎性小体在动脉粥样硬化、缺血再灌注损伤、2 型糖尿病等疾病的发生发展中发挥重要作用;已知 IL-1 β 是一种重要的炎症因子,其活化与分泌受炎性小体调控,在炎症反应过程中,诱导细胞内 Pro-IL-1 β 及炎性小体相关蛋白核苷酸结合寡聚化结构域样受体 3(nucleotide-binding oligomerization domain-leucine-rich repeats containing pyrin domain 3, NLRP3)合成增加,诱导炎性小体组装并活化 Caspase-1,后者剪切 Pro-IL-1 β 生成活化的 IL-1 β ^[13]。

2.2 氧化应激与内皮细胞损伤

研究表明,氧化应激是多种心脑血管疾病(动脉粥样硬化、糖尿病、高血压、心肌梗死等)内皮细胞损伤的重要机制。现已揭示多种因素如 ox-LDL、Ang II、ADMA、低氧、高糖、活性醛等能诱导活性氧(reactive oxygen species, ROS)生成,如超氧阴离子(O₂⁻)、H₂O₂、羟自由基(OH·)、次氯酸(HOCl)和过

氧化亚硝酸盐 (ONOO^-), 通过直接或间接作用损伤内皮细胞^[14]。在这些诱导氧化应激反应的因素中, 值得一提的是 eNOS 抑制剂 ADMA, 竞争性抑制 NOS, 使之脱偶联, 即不再催化 L-精氨酸生成 NO, 而是诱导 O_2^- 生成, 促进氧化应激反应^[15-17]。

在氧化应激反应过程中, ROS 累积的原因: ①清除 ROS 的酶类如超氧化物歧化酶、过氧化氢酶、谷胱甘肽过氧化物酶活性降低; ②催化 ROS 生成的酶类如 NADPH 氧化酶、黄嘌呤氧化酶、单胺氧化酶和过氧化物酶活性增高。其中, 过氧化物酶是一类含有血红素的酶, 可催化 H_2O_2 (弱氧化剂) 成为 HOCl (强氧化剂)。以前关于过氧化物酶的报道主要集中于髓过氧化物酶 (myeloperoxidase, MPO), 存在于中性粒细胞和单核巨噬细胞中。近年发现了一种 MPO 的同工酶, 该蛋白与 MPO 有 44.5% 的同源性, 除了存在于心脏、肝脏和胰腺外, 血管内皮细胞和血管平滑肌细胞中也高表达, 称为血管过氧化物酶 (vascular peroxidase, VPO), 该酶活性变化与多种心脑血管疾病 (如动脉粥样硬化、糖尿病、心肌缺血再灌注损伤等) 内皮损伤密切相关^[18-19]。

血管衰老见于动脉粥样硬化、糖尿病、冠心病等多种心脑血管疾病, 低氧、ox-LDL、高糖等多种因素可通过上调衰老相关蛋白如 p53 等表达, 导致内皮细胞衰老^[20]。最近, 在糖尿病大鼠与高糖诱导损伤的内皮细胞 VPO1 表达上调, 同时表现内皮细胞衰老, 沉默 VPO1 基因能显著减弱高糖促内皮细胞衰老的作用, 外源应用 HOCl 能直接诱导内皮细胞衰老, 这提示 VPO1/HOCl 途径在氧化应激诱导内皮细胞衰老中起重要作用^[21]。研究发现, 氧化应激、DNA 损伤、基因毒性药物等多种因素能诱导细胞衰老, 其机制涉及调控内皮衰老相关 microRNA, 进而调控下游靶蛋白的表达, 促进 ROS 生成, 导致血管老化。例如, 内皮细胞中过表达 miR-146a 能显著抑制 NADPH 氧化酶 4 的表达, 减少 ROS 的生成, 减少内皮衰老; 而 miR217 和 miR-34a 能通过减少沉默信息调节因子 1 (silent information regulator 1, SIRT1) mRNA 和蛋白的表达, 抗氧化应激作用减弱, 促进血管内皮衰老^[22]。

ROS 能促进内皮细胞形态学损伤, 还被认为诱导细胞凋亡^[23]。坏死样凋亡 (又称程序性坏死) 是近年来发现的一种新的死亡方式, 见于心、肾、脑组织及视网膜等缺血再灌注损伤病理过程。其主要机制为 TNF- α 与细胞表面的肿瘤坏死因子受体 1 相互作用, 通过 RIP1/RIP3/MLKL 坏死复合体介导。最新研究发现, 多种肿瘤细胞 (如人肺腺癌细

胞株 A549、人神经母细胞瘤细胞 SH-SY5Y 等) 与内皮细胞共培养, 能诱导内皮细胞坏死样凋亡^[24-25]。

3 受损血管内皮的修复及机制

内皮细胞具有增殖修复能力, 血管内皮损伤不仅影响血管屏障功能、血管舒张反应的调节功能、分泌功能等, 同时也减弱了修复能力, 减轻或阻止内皮细胞的损伤过程可延缓内皮细胞的衰老, 也有助于受损内皮细胞的修复。

3.1 内皮祖细胞与内皮修复

内皮祖细胞 (endothelial progenitor cell, EPC) 是归巢于血管新生组织并能分化增殖为成熟内皮细胞的干细胞, 在内皮修复以及血管新生中具有重要作用。研究发现, 多种心血管疾病 (如糖尿病、高血压、动脉粥样硬化、肺动脉高压) 的发病机制与 EPC 衰老有关^[26-27]。EPC 衰老后, 其迁移、黏附功能和血管形成能力均降低, 导致血管内皮修复能力减弱。

目前 EPC 治疗内皮损伤方法主要有 3 种: ①移植 EPC 到内皮损伤部位, 促进内皮组织再生和修复, 如将 EPC 注入小鼠能明显改善肝窦状内皮细胞和肝细胞受损, 同时减少 IL-6、TNF- α 的分泌, 抑制血小板激活, 改善肝功能^[28]。②导入某些基因如降钙素基因相关肽 (calcitonin gene-related peptide, CGRP) 于 EPC, 加强 EPC 对内皮细胞的保护作用, 如在动物实验中, 肺动脉高压大鼠移植转染 CGRP 的 EPC, 能明显改善肺动脉高压和逆转肺血管重构^[29]; 在细胞实验中, 将受损的 EPC 转染 $\beta 2$ 肾上腺素能受体, 能明显改善 EPC 对血管内皮的修复能力^[30]。③某些药物如小剂量阿司匹林、白藜芦醇、罗格列酮、吡咯列酮、吴茱萸次碱可延缓 EPC 衰老, 如白藜芦醇基化衍生物 BTM-0512 抑制糖尿病大鼠 EPC 衰老, 其机制涉及 SIRT1-DDAH2/ADMA 途径^[17]; CGRP 介导吴茱萸次碱抑制 Ang II 诱导的 EPC 衰老, 其机制与上调 Klotho 基因有关^[31]; 内脏脂肪素延缓 ox-LDL 诱导的 EPC 衰老与上调 SIRT1 有关, 其机制涉及 PI3K/Akt/ERK 途径^[32]。

3.2 药物与内皮保护

临床研究与动物实验证明许多药物包括化学药物和中药对内皮细胞具有保护作用, 但其机制尚未完全明了。其原因, 一方面血管内皮损伤的病理机制复杂; 另一个方面, 不同的研究者探讨药物保护血管内皮机制切入点不同。保护血管内皮的药物包括: ①减轻诱发内皮细胞损伤因素的生成: 如调脂药、降糖药、抗心肌缺血药等能降低血糖、ox-

LDL、ROS、炎症因子的生成;叶酸能抑制 Hcy 生成,作为高同型半胱氨酸型高血压的辅助治疗药,有助于保护血管内皮,减少脑卒中的发生^[33];L-精氨酸能竞争性阻止 ADMA 对 eNOS 抑制;血管紧张素转化酶抑制剂能减少 Ang II 的生成。②抑制氧化应激:如普罗布考、维生素 E、丹参酮 IIA 等能减少 ROS 的产生^[34-36]。③抑制炎症反应:如阿司匹林、贝特类调脂药、白藜芦醇甲基衍生物等抑制炎症因子的生成^[37-41]。④延缓内皮细胞和 EPC 衰老:如罗格列酮、吴茱萸次碱、辛伐他汀等能抑制内皮衰老^[25-26, 42-43];基于 EPC 的转录受表观遗传调控,如非编码 RNA (microRNA 和 lncRNA)、DNA 甲基化、组蛋白修饰(组蛋白甲基化、乙酰化和去乙酰化)、某些化合物(如多肽类化合物抑制剂 5-氮杂胞苷等)还可通过影响表观遗传学增加 EPC 的增殖、迁移,增强血管修复能力^[44]。

4 结 语

血管内皮细胞损伤是多种心脑血管疾病的始动环节,内皮细胞损伤除表现为自身形态和功能变化,还引起内皮细胞分泌内源性活性物质异常,并作用于血管平滑肌,而影响血管舒张功能以及促进血管重构;另一方面,研究证明,多种因素(如低氧等)能导致内皮间质转化,促进血管重构^[45]。内皮细胞损伤的确切机制尚未完全明了,大量文献报道指出,炎症反应与氧化应激是内皮损伤的重要病理生理机制,已知炎症反应与氧化应激存在相互作用,但其相互作用的网络关系以及其关键分子尚待研究。内皮细胞与 EPC 的衰老及调控机制也需进一步探讨。随着内皮损伤与修复研究的深化,将会发现保护血管内皮的新靶点,为药学工作者寻找保护受损内皮的药物提供新思路。现已证明多种中药对血管内皮具有保护作用,分离纯化中药中的有效成分及单体,将是研发保护血管内皮药物的重要途径。

[参考文献]

- [1] Bach LA. Endothelial cells and the IGF system[J]. J Mol Endocrinol, 2015, 54(1): R1-R13.
- [2] Gimbrone MJ, Garcia-Cardena G. Endothelial cell dysfunction and the pathobiology of atherosclerosis[J]. Circ Res, 2016, 118(4): 620-636.
- [3] Goligorsky MS. Pathogenesis of endothelial cell dysfunction in chronic kidney disease: a retrospective and what the future may hold[J]. Kidney Res Clin Pract, 2015, 34(2): 76-82.
- [4] Ghiadoni L, Salvetti M, Muiresan ML, et al. Evaluation of endothelial function by flow mediated dilation: methodological issues and clinical importance[J]. High Blood Press Cardiovasc Prev, 2015, 22(1): 17-22.
- [5] Wadley AJ, Veldhuijzen VZJ, Aldred S. The interactions of oxidative stress and inflammation with vascular dysfunction in ageing: the vascular health triad[J]. Age (Dordr), 2013, 35(3): 705-718.
- [6] Ross R. Polypeptide growth factors and atherosclerosis[J]. Trends Cardiovasc Med, 1991, 1(7): 277-282.
- [7] Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease[J]. N Engl J Med, 1999, 340(2): 115-126.
- [8] Pantham P, Aye IL, Powell TL. Inflammation in maternal obesity and gestational diabetes mellitus[J]. Placenta, 2015, 36(7): 709-715.
- [9] Charreau B. Molecular regulation of endothelial cell activation: novel mechanisms and emerging targets[J]. Curr Opin Organ Transplant, 2011, 16(2): 207-213.
- [10] Liu D, Perkins JT, Petriello MC, et al. Exposure to coplanar PCBs induces endothelial cell inflammation through epigenetic regulation of NF-kappa B subunit p65[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2015, 289(3): 457-465.
- [11] Cai J, Wen J, Bauer E, et al. The role of HMGB1 in cardiovascular biology: Danger signals[J]. Antioxid Redox Signal, 2015, 23(17): 1351-369.
- [12] Bauer EM, Shapiro R, Billiar TR, et al. High mobility group box 1 inhibits human pulmonary artery endothelial cell migration via a Toll-like receptor 4- and interferon response factor 3-dependent mechanism(s)[J]. J Biol Chem, 2013, 288(2): 1365-373.
- [13] Schroder K, Tschopp J. The inflammasomes[J]. Cell, 2010, 140(6): 821-832.
- [14] Shaw A, Doherty MK, Mutch NJ, et al. Endothelial cell oxidative stress in diabetes: a key driver of cardiovascular complications?[J]. Biochem Soc Trans, 2014, 42(4): 928-933.
- [15] Tan B, Jiang DJ, Huang H, et al. Taurine protects against low-density lipoprotein-induced endothelial dysfunction by the DDAH/ADMA pathway[J]. Vascu Pharmacol, 2007, 46(5): 338-345.
- [16] Jiang DJ, Jia SJ, Yan J, et al. Involvement of DDAH/ADMA/NOS pathway in nicotine-induced endothelial dysfunction[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2006, 349(2): 683-693.
- [17] Yuan Q, Hu CP, Gong ZC, et al. Accelerated onset of senescence of endothelial progenitor cells in patients with type 2 diabetes mellitus: role of dimethylarginine dimethylaminohydrolase 2 and asymmetric dimethylarginine[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2015, 458(4): 869-876.
- [18] Bai YP, Hu CP, Yuan Q, et al. Role of VPO1, a newly identified heme-containing peroxidase, in ox-LDL induced endothelial cell apoptosis[J]. Free Radic Biol Med, 2011, 51(8): 1492-500.
- [19] Ma QL, Zhang GG, Peng J. Vascular peroxidase 1: a novel enzyme in promoting oxidative stress in cardiovascular system[J]. Trends Cardiovasc Med, 2013, 23(5): 179-183.
- [20] Tian XL, Li Y. Endothelial cell senescence and age-related vascular diseases[J]. J Genet Genomics, 2014, 41(9): 485-495.
- [21] Liu SY, Yuan Q, Li XH, et al. Role of vascular peroxidase 1 in

- senescence of endothelial cells in diabetes rats[J]. *Int J Cardiol*, 2015, 197: 182-191.
- [22] Menghini R, Casagrande V, Federici M. MicroRNAs in endothelial senescence and atherosclerosis [J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2013, 6(6): 924-930.
- [23] Strlic B, Yang L, Albarran-Juarez J, et al. Tumour-cell-induced endothelial cell necroptosis via death receptor 6 promotes metastasis [J]. *Nature*, 2016, 536(7615): 215-218.
- [24] Lubrano V, Balzan S. LOX-1 and ROS, inseparable factors in the process of endothelial damage[J]. *Free Radic Res*, 2014, 48(8): 841-848.
- [25] Chen D, Yu J, Zhang L. Necroptosis: an alternative cell death program defending against cancer[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1865(2): 228-236.
- [26] Zhou Z, Hu CP, Wang CJ, et al. Calcitonin gene-related peptide inhibits angiotensin II-induced endothelial progenitor cells senescence through up-regulation of klotho expression[J]. *Atherosclerosis*, 2010, 213(1): 92-101.
- [27] Zhou Z, Peng J, Wang CJ, et al. Accelerated senescence of endothelial progenitor cells in hypertension is related to the reduction of calcitonin gene-related peptide[J]. *J Hypertens*, 2010, 28(5): 931-939.
- [28] Qiao J, Qi K, Chu P, et al. Infusion of endothelial progenitor cells ameliorates liver injury in mice after haematopoietic stem cell transplantation[J]. *Liver Int*, 2015, 35(12): 2 611-620.
- [29] Zhao Q, Liu Z, Wang Z, et al. Effect of prepro-calcitonin gene-related peptide-expressing endothelial progenitor cells on pulmonary hypertension[J]. *Ann Thorac Surg*, 2007, 84(2): 544-552.
- [30] Ke X, Shu XR, Wu F, et al. Overexpression of the beta 2AR gene improves function and re-endothelialization capacity of EPCs after arterial injury in nude mice [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2016, 7(1): 73.
- [31] Zhou Z, Hu CP, Wang CJ, et al. Calcitonin gene-related peptide inhibits angiotensin II-induced endothelial progenitor cells senescence through up-regulation of klotho expression[J]. *Atherosclerosis*, 2010, 213(1): 92-101.
- [32] Ming GF, Tang YJ, Hu K, et al. Visfatin attenuates the ox-LDL-induced senescence of endothelial progenitor cells by upregulating SIRT1 expression through the PI3K/Akt/ERK pathway[J]. *Int J Mol Med*, 2016, 38(2): 643-649.
- [33] Yang F, Tan HM, Wang H. Hyperhomocysteinemia and atherosclerosis[J]. *Sheng Li Xue Bao*, 2005, 57(2): 103-114.
- [34] Haklar G, Sirikci O, Ozer NK, et al. Measurement of reactive oxygen species by chemiluminescence in diet-induced atherosclerosis: protective roles of vitamin E and probucol on different radical species[J]. *Int J Clin Lab Res*, 1998, 28(2): 122-126.
- [35] Tang C, Xue HL, Bai CL, et al. Regulation of adhesion molecules expression in TNF- α -stimulated brain microvascular endothelial cells by tanshinone IIA: involvement of NF-kappa B and ROS generation[J]. *Phytother Res*, 2011, 25(3): 376-380.
- [36] Jia LQ, Yang GL, Ren L, et al. Tanshinone IIA reduces apoptosis induced by hydrogen peroxide in the human endothelium-derived EA.hy926 cells[J]. *J Ethnopharmacol*, 2012, 143(1): 100-108.
- [37] Tsai KL, Huang PH, Kao CL, et al. Aspirin attenuates vinorelbine-induced endothelial inflammation via modulating SIRT1/AMPK axis[J]. *Biochem Pharmacol*, 2014, 88(2): 189-200.
- [38] Price ET, Welder GJ, Zineh I. Modulatory effect of fenofibrate on endothelial production of neutrophil chemokines IL-8 and ENA-78 [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2012, 26(2): 95-99.
- [39] Wang W, Bai L, Qiao H, et al. The protective effect of fenofibrate against TNF- α -induced CD40 expression through SIRT1-mediated deacetylation of NF-kappa B in endothelial cells[J]. *Inflammation*, 2014, 37(1): 177-185.
- [40] Jeong SO, Son Y, Lee JH, et al. Resveratrol analog piceatannol restores the palmitic acid-induced impairment of insulin signaling and production of endothelial nitric oxide via activation of anti-inflammatory and antioxidative heme oxygenase-1 in human endothelial cells[J]. *Mol Med Rep*, 2015, 12(1): 937-944.
- [41] Pan W, Yu H, Huang S, et al. Resveratrol protects against TNF- α -induced injury in human umbilical endothelial cells through promoting sirtuin-1-induced repression of NF-KB and p38 MAPK[J]. *PLoS One*, 2016, 11(1): e147 034.
- [42] Cowley TR, O'Sullivan J, Blau C, et al. Rosiglitazone attenuates the age-related changes in astrocytosis and the deficit in LTP[J]. *Neurobiol Aging*, 2012, 33(1): 162-175.
- [43] Petrofsky J, Lee S, Cuneo M. Effects of aging and type 2 diabetes on resting and post occlusive hyperemia of the forearm: the impact of rosiglitazone[J]. *BMC Endocr Disord*, 2005, 5(1): 1-7.
- [44] Fraigneau S, Paliu CG, Allan DS, et al. Epigenetic regulation of endothelial-cell-mediated vascular repair [J]. *FEBS J*, 2015, 282(9): 1 605-629.
- [45] Pinto MT, Covas DT, Kashima S, et al. Endothelial mesenchymal transition: comparative analysis of different induction methods[J]. *Biol Proced Online*, 2016, 18(1): 1-8.

(此文编辑 曾学清)