

## 血管内皮细胞功能损伤机制的研究进展

李苗<sup>1</sup>, 王丽丽<sup>2</sup>, 常冰梅<sup>1</sup>

(1. 山西医科大学基础医学院生物化学与分子生物学教研室, 2. 山西医科大学第一医院麻醉科, 山西省太原市 030001)

[关键词] 血管内皮细胞; 血管活性物质; 炎症损伤; 氧化应激

[摘要] 血管内皮细胞(VEC)作为血管腔内的一层特化细胞,是血液和组织之间的关键调控界面,因此也成为了多种血管损伤因素的潜在靶点。VEC损伤是多种慢性疾病的共同生理变化,也是包括动脉硬化在内的多种心血管疾病发展的初始发病机制,其具体机制尚有待进一步阐明。探究VEC损伤的普遍病理机制有助于改善心血管疾病的发展和预后。文章主要就血管活性物质、炎症反应、氧化应激、凝血系统及其他因素等引起VEC损伤的普遍损伤机制进行综述。

[中图分类号] R34;R54

[文献标识码] A

### Advances in research on the mechanism of vascular endothelial cell function injury

LI Miao<sup>1</sup>, WANG Lili<sup>2</sup>, CHANG Bingmei<sup>1</sup>

(1. Department of Biochemistry and Molecular Biology, School of Basic Medical Sciences, Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030001, China; 2. Department of Anesthesiology, the First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030001, China)

[KEY WORDS] vascular endothelial cell; vasoactive substance; inflammatory injury; oxidative stress

[ABSTRACT] As a layer of specialized cells in the vascular lumen, vascular endothelial cells (VEC) are the key regulatory interface between blood and tissue, so they have also become potential targets for a variety of vascular injury factors. VEC injury is a common physiological change of many chronic diseases, and it is also the initial pathogenesis of many cardiovascular diseases including atherosclerosis. The specific mechanism remains to be further elucidated. Exploring the general pathological mechanism of VEC injury is helpful to improve the development and prognosis of cardiovascular diseases. The article reviews the general mechanism of VEC injury caused by vasoactive substances, inflammatory response, oxidative stress, coagulation system and other factors.

血管内皮细胞(vascular endothelial cell, VEC)功能的损伤与高血压、糖尿病、高血脂、缺氧、衰老等密切相关,从基础到临床均受到广泛关注。其中人体终末微血管损伤是动脉粥样硬化的病理基础,后者可导致包括心肌梗死、脑梗死等多种致死性心脑血管疾病。微血管系统主要由单层内皮细胞组成,不仅为血液和组织液中物质的选择性交换起到了屏障作用,也是细胞血液供应和营养物质交换的主要场所。同时,内皮作为人体最大的功能异质性“器官”<sup>[1]</sup>,其自身还具有分泌、代谢、免疫等功能,可调节免疫反应、血流动力学及周围器官反应。微血管损伤时通常表现为损伤部位内皮细胞坏死、微

血管屏障功能障碍、毛细血管通透性增高、炎症反应、微循环血管痉挛和微血管灌注缺损等现象。内皮细胞作为血管损伤时代谢物质和血流动力学信号调节微循环的重要靶点,其损伤分为外界损伤和血液中循环物质损伤两部分,影响血管内皮正常生理功能。血管损伤时,受到应激刺激的受损内皮细胞释放多种血管活性物质,扩张血管,导致微循环障碍。同时,受损组织释放凝血酶组织因子及炎症介质,作用于炎症细胞,产生炎性反应,并激活纤维蛋白原与血小板,形成血栓,活化内皮细胞,导致内皮细胞因子释放、细胞收缩、通透性增强、黏附分子表达、微循环灌注紊乱和缺氧,产生血栓炎症反应。

[收稿日期] 2019-02-28

[修回日期] 2019-05-04

[基金项目] 山西省应用基础研究项目(201601D021160、201801D121310);山西省研究生教改研究课题(2016JD22)

[作者简介] 李苗,硕士,研究方向为内皮细胞损伤和凋亡,E-mail为269530254@qq.com。通信作者常冰梅,博士,副教授,硕士研究生导师,研究方向为内皮细胞损伤和凋亡,E-mail为cbmcn@163.com。

损伤部位炎症反应中,早期主要是中性粒细胞在内皮屏障发挥作用,促进细胞因子和趋化因子的释放及组织碎片和病原体的吞噬和消化,促使内皮细胞特性逐渐由抗黏附表型转变为促黏附表型,表面相关反应也从抗凝反应转变为促凝反应。由此开展内皮细胞功能损伤及修复进程。综上,内皮的损伤机制主要分为通过血管活性物质、炎症反应、氧化应激、凝血系统及其他因素引起损伤的机制。此外,抑制内皮细胞损伤后再生也会导致内皮细胞损伤。本文将重点从血管活性物质、炎症反应、氧化应激、凝血系统及其他因素诱导损伤这 5 个方面进行综述。

## 1 血管活性物质损伤机制

血管内皮细胞可以表达多种血管活性物质,调节血管生理功能。

### 1.1 内皮素

内皮素(endothelin, ET)是一种内源性血管收缩剂,广泛存在于血管内皮,是维持血管张力和血管功能稳定的重要因子。ET-1 可以与机体局部表达的 ETA 和 ETB 受体相互作用产生缩血管效应。其中 ETA 只能引起血管收缩,而 ETB 既能调节血管收缩也可以影响血管扩张。

ET-1 引起的收缩效应主要是通过调节细胞钙激活钾通道(calcium-activated potassium channel, KCa;也称为 BK)表面 BK $\alpha$  和辅助  $\beta$ 1 亚基的组成而产生作用。ET-1 调节 Ser177 激活蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC)介导的 Ras 相关蛋白 Rab1A 磷酸化,抑制 Rab1A 和 Rab1A 依赖的  $\beta$ 1 表面亚基转移,导致 BK 通道钙敏感性降低,瞬时 BK 电流被抑制,产生血管收缩效应<sup>[2]</sup>。

ET-1 还可促进血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)向内皮迁移,加快损伤部位修复过程。ET-1 通过增加  $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白表达并激活黏着斑激酶,导致自磷酸化,使具有酪氨酸蛋白激酶活性的 Src 激酶和磷脂酰肌醇 3 激酶(phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)的 p85 亚基之间产生结合位点,其在 ET-1 暴露后与迁移血管平滑肌黏着斑处的黏着斑激酶共定位来促进 VSMC 向内皮迁移<sup>[3]</sup>。Perez 等<sup>[4]</sup>和 Sur 等<sup>[5]</sup>发现 ET-1 升高与急性心力衰竭患者短期院内临床结果改善有独立关联性,证明 ET-1 对细胞活动有正向调控作用。因此 ET-1 的表达障碍与内皮细胞功能损伤密切相关。

### 1.2 一氧化氮

一氧化氮(nitric oxide, NO)为内皮源性舒张因子,起着调节血管扩张和内皮细胞功能的作用。生理条件下,以耦连形式存在的内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)在内皮细胞的质膜内发挥作用,催化 L-精氨酸生成 NO,其过程需要辅酶因子参与<sup>[6]</sup>。若 eNOS 表达减少、解耦连或者 NO 的去路减少、利用率下降,都会影响 NO 的生理功能。NO 含量不足导致机体受到大量缩血管刺激时无法发挥舒血管效应,引起内皮细胞功能障碍,血管受损。NO 过多则会产生大量的过氧化物,抑制 NO 生成所需辅酶因子的活性,使 NO 的生成减少<sup>[7]</sup>。

eNOS 作为 NO 的上游调控因子,是血管壁中影响内皮细胞功能的重要靶点。eNOS 调节 NO 生成过程中,辅助因子四氢生物蝶呤(tetrahydrobiopterin, BH<sub>4</sub>)是 eNOS 活性和功能的关键决定因子。BH<sub>4</sub> 失活导致 eNOS 解离, eNOS 不再催化 L-精氨酸氧化和 NO 合成,使生成的 NO 减少,导致 NO 通路长期激活,引起内皮细胞功能障碍<sup>[8]</sup>。BH<sub>4</sub> 水平上调则可有效促进 eNOS 耦连改善及 VEC 的生长增殖,增强血管损伤后 VEC 和循环内皮祖细胞的增殖能力<sup>[9]</sup>。

在 NO 的细胞信号转导过程中,NO 通常由 S-硝基化蛋白介导氧化修饰形成 S-亚硝基硫醇(S-nitrosothiol, SNO)发挥化学信使作用。其氧化修饰过程由 S-硝基三段酶和脱氮三段酶在内的酶促机制调节,可分别将蛋白质中的 SNO 添加和除去。此外,经典代谢中间体辅酶 A 通过与一氧化氮结合形成 S-亚硝基辅酶 A(SNO-CoA)可作为 SNO 的内源性来源,其 S-亚硝基化则由同源脱氮酶 SNO-CoA 还原酶(SCoR)调控<sup>[10]</sup>。

体内 ET-1/NO 系统处于动态平衡状态,血管 ET-1 和 ETA 受体表达增加,NO 释放减少以及通过还原型辅酶 II(NADPH)氧化酶生成过量的活性氧物质诱导 eNOS 解耦联,都可损害 NO 产生,导致 ET-1/NO 系统失衡<sup>[11]</sup>,损伤内皮细胞功能。

### 1.3 血管紧张素 II

作为肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)重要组分,血管紧张素 II(angiotensin II, Ang II)参与动脉硬化性高血压的内皮损伤过程,其产生增多会激活 RAS 系统,并通过血管紧张素 II 受体 1 信号传导途径使 NADPH 氧化酶、活性氧(reactive oxygen species, ROS)和 ET-1 产生增多,进而损伤内皮细胞。Ang II 可直接结合髓样分化蛋白 2(myeloid differentiation protein 2, MD2),激活

MD2/Toll 样受体 4 复合物,募集髓样分化因子 88 发挥促炎及促纤维化活性<sup>[12]</sup>。同时,ROS 抑制 eNOS 的作用引起前列环素合酶损伤,导致 NO 和前列环素生成减少,造成内皮功能障碍<sup>[13]</sup>。而且 Ang II 受体 1 的表达是 Ang II 引起细胞凋亡的重要因素<sup>[14-15]</sup>,仅 Ang II 上调不会引起细胞凋亡;而 Ang1-7 对氧化应激产生的内皮细胞损伤有一定的保护作用<sup>[16]</sup>。研究表明刺蒺藜提取物通过调节 ERK2、FAK 和 NF- $\kappa$ B p65 发挥降压和内皮保护作用,抑制 Ang II 诱导的脐静脉内皮细胞增殖和凋亡,延长细胞存活,增加细胞迁移,治疗动脉粥样硬化<sup>[17]</sup>。

#### 1.4 血管内皮生长因子

对于正常细胞功能而言,细胞极性至关重要。血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 过表达使细胞去极化,促进病毒传播和迁移,损害细胞功能。VEGF 通过 VEGF 受体 2 (KDR) 依赖性途径负性调节细胞紧密连接完整性和细胞极性,诱导紧密连接蛋白重组,促进病毒进入细胞。相反,抑制 VEGF 表达或抑制相关受体,则通过分泌途径调节细胞极性<sup>[18-19]</sup>。VEGF 与 KDR 结合,还可激活 PI3K 信号通路,导致磷脂酶 C 磷酸化,二酰甘油 (diacylglycerol, DAG) 水平上调及 PKC 激活,产生一系列炎症反应,导致内皮细胞功能障碍<sup>[20]</sup>。

体内各种血管活性因子处于动态平衡状态,共同维护机体正常功能。任何因子表达失调都会最终损伤内皮细胞功能。

## 2 炎症损伤机制

炎症是宿主对外来的损伤因子作出的防御性免疫应答反应。炎症时血管系统中的大分子和炎性细胞从血液进入组织发挥功能,血管内皮在这个过程中主要起着重要的屏障功能。

在炎症发生后机体会快速启动免疫系统防御。具体为致炎因子作用于受体引起一系列信号蛋白激活,激活的 DAG 和磷脂酰丝氨酸等辅酶因子会激活 PKC 通路,传递外界炎症信号,使炎症细胞产生趋化因子、促炎因子并募集到感染部位,炎症细胞会迁移并通过感染部位的血管壁,吞噬入侵的病原体,分泌血管活性物质和促炎介质,抑制 eNOS,内皮细胞通透性改变,血管收缩,造成内皮细胞功能障碍<sup>[21-22]</sup>。

### 2.1 炎症因子介导损伤

血管内皮改变对于白细胞向炎症部位迁移必

不可少,炎症反应早期主要由多核中性粒细胞 (polymorphonuclear neutrophil, PMN) 黏附及迁移介导。PMN 异常聚集引起氧化应激反应及内皮间连接开放,促使炎症细胞穿过血管壁屏障,随后受到持续作用的 VEC 损伤脱落。故迁移后的炎症细胞虽有助于清除病原体 and 外来颗粒,但也会造成组织损伤<sup>[23]</sup>。PMN 迁移过程由选择素及其配体介导,使其与趋化因子相互作用导致整合素被激活或失活。其中,E-选择素 1 对于激活信号传导至关重要,E-选择素 1 特异性介导 PMN 极化及 PMN 前沿的  $\alpha$ M $\beta$ 2 整联蛋白簇活化,使其捕获循环的红细胞和血小板,引起组织损伤。而 E-选择素 1 或  $\alpha$ M $\beta$ 2 整联蛋白失活可防止炎症引起的组织损伤<sup>[24]</sup>。而且 PMN 在迁移过程中会破坏 VEC 迁移极性 (transendothelial migration, TEM),使 VEC 连接处的连接黏附分子 C (junctional adhesion molecule C, JAM-C) 低表达,引起 VEC 功能障碍。研究表明 JAM-C 是体内中性粒细胞极化 TEM 的关键调节因子,且中性粒细胞的反向 TEM 可以促进全身性炎症的传播<sup>[20,25]</sup>。

内皮细胞释放的多种炎症因子也反过来促进炎症细胞进一步浸润。炎症因子白细胞介素 17 (interleukin-17, IL-17) 可抑制依赖于整联蛋白淋巴细胞功能相关抗原 1 (lymphocyte function associated antigen-1, LFA-1) 的中性粒细胞黏附内源性抑制剂 Del-1 的表达,从而促进 LFA-1 依赖性中性粒细胞募集。研究<sup>[26]</sup>表明,Del-1 缺陷时表现为过度的中性粒细胞浸润和 IL-17 表达,局部施用 Del-1 能抑制 IL-17 产生,可使中性粒细胞聚集减少。

另外,巨噬细胞可以产生 ROS 和其他毒性介质进一步破坏细胞代谢,诱导细胞凋亡并加剧缺血性损伤。它们还产生多种生长因子,例如胰岛素样生长因子 1、VEGF- $\alpha$ 、转化生长因子  $\beta$  和 Wnt 蛋白,调节上皮细胞和内皮细胞增殖、肌成纤维细胞活化、干细胞和组织祖细胞分化以及血管生成。通过抗炎细胞的作用,促进巨噬细胞反过来恢复组织稳态,并且巨噬细胞衍生的基质金属蛋白酶可调节纤维蛋白和胶原蛋白的周转。然而,功能失调的巨噬细胞会损害伤口愈合并导致纤维化的发展<sup>[27]</sup>。

### 2.2 炎症时其他损伤细胞的机制

炎症发生时,机体可募集炎症白细胞并且激活补体来抵抗细菌感染。然而,补体也可以介导细胞损伤并加速多种疾病的发病。在不存在白细胞的情况下 C5b-9 膜攻击复合物可损伤细胞,激活多种下游途径,包括蛋白激酶、脂质代谢、活性氧、生长



因子/基因转录、内质网应激和泛素-蛋白酶体系统,并影响细胞骨架的完整性和裂膜蛋白。除了 C5b-9 之外,补体裂解产物如 C5a 和 C1q 也会伤害细胞。而某些 C5b-9 信号抑制补体诱导的损伤,促进细胞功能恢复。因此,补体系统可以通过炎症依赖性和非炎症依赖性方式引起细胞损伤<sup>[28]</sup>。

炎症诱导 Sentrin 特异性肽酶 1 (Sentrin specific peptidase 1, SENP1) 作为翻译后类泛素蛋白修饰分子 (small ubiquitin-like modifier, SUMO) 修饰的主要蛋白酶,其介导的 SUMO 化在移植物动脉硬化发展中发挥着重要作用。SENP1 促进内皮细胞中 GATA2 和 IκBα 基因的 deSUMO 化,导致 GATA2 稳定性、启动子结合能力和 NF-κB 活性增加,内皮激活和炎症增强。内皮特异性 SENP1 敲除移植物中由于 GATA2 SUMO 化增加导致移植物内皮中黏附分子的诱导减少,可见新内膜形成减少,白细胞募集减弱。因此,在炎症时,内皮 SENP1 通过调节 GATA2 和 NF-κB 的协同作用以及随后的内皮功能障碍来驱动动脉硬化发展<sup>[29]</sup>。

目前,全身性炎症已成为诱发多器官损伤并导致严重人类疾病的关键病理生理过程。由于内皮细胞在维持细胞和炎症稳态、控制全身性炎症和炎症疾病进展中至关重要,故认为内皮细胞可产生并释放内源性可溶性因子以调节炎症反应并防止全身性炎症,为炎症治疗提供了新的治疗前景。

### 3 氧化应激损伤机制

#### 3.1 活性氧

活性氧是内皮损伤进展中的关键信号分子,被广泛研究的相关 ROS 包括超氧阴离子 ( $O_2^{\cdot -}$ )、羟基自由基 ( $OH^{\cdot}$ )、过氧化氢 ( $H_2O_2$ ) 和次氯酸 ( $HOCl$ )<sup>[30]</sup>。

内皮细胞损伤时,ROS 作为细胞信号分子同时又是炎症介质,其生成途径有 2 条:(1)在线粒体中通过电子传递链以及细胞色素 P450 作为细胞代谢的副产物而产生;(2)由存在于多种细胞(尤其是吞噬细胞和内皮细胞)中的 NADPH 氧化酶产生<sup>[31]</sup>。

ROS 的生物功能取决于其浓度。低浓度 ROS 有信号传导作用,但是高浓度的 ROS 对细胞有害。大量 ROS 作用于 VEC 的基底膜,损伤机体抗氧化系统,降低超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD)、过氧化氢酶、谷胱甘肽硫转移酶等抗氧化酶活性;氧化其中的脂质使 VEC 通透性增加,蛋白质

通过屏障并沉积在基底膜中损伤 VEC 的结构和功能。ROS 还可氧化关键的细胞信号如酪氨酸磷酸酶提高 NF-κB 活性,减少内皮硫酸乙酰肝素蛋白聚糖的合成,破坏内皮细胞的糖蛋白,使基底膜增厚,引起内皮细胞功能障碍<sup>[32]</sup>。同时,ROS 与 NO 快速结合形成过氧亚硝酸盐等活性氮,后者比 SOD 产生超氧化物速度快 3~4 倍,可诱导产生硝化应激增加 ROS 的促炎症负荷。氧化-硝化应激是缺血再灌注损伤后周细胞收缩的主要机制,抑制氧化-硝化应激可减轻周细胞收缩,减少红细胞截留,恢复微血管通畅,提高组织存活率<sup>[33]</sup>。

此外,ROS 的关键基因——线粒体衔接子 p66 (Shc) 和 AP-1 转录因子 JunD 的调控,对细胞功能也十分重要。Shc 沉默和 JunD 过表达可通过 NADPH 氧化酶/锰超氧化物歧化酶 (MnSOD) 轴减弱与年龄相关的  $O_2^{\cdot -}$  产生,并恢复 VEC 旁分泌功能及血管生成潜力<sup>[34]</sup>。Spescha 等<sup>[35]</sup>发现在急性缺血性卒中患者的外周血单核细胞中 Shc 表达瞬间增加,而 Shc 沉默可通过降低 NADPH 氧化酶活性和活性氧的产生保护 VEC 免受缺血再灌注损伤,改善小鼠的卒中预后。以上研究通过 Shc 沉默和 JunD 过表达调控 ROS 产生为改善损伤后血管修复治疗奠定了基础。

#### 3.2 氧和氮衍生的活性物质

氧和氮衍生的活性物质,如低水平一氧化碳,可作为第二信使和神经调节因子协同作用,减少周细胞死亡,改善神经功能缺损<sup>[36]</sup>。此外,衍生物过氧亚硝酸盐可诱导 DNA 氧化损伤和 DNA 修复酶——多聚腺苷二磷酸核糖聚合酶 (poly ADP ribose polymerase, PARP) 的后续活化,损伤内皮细胞功能。但是 PARP 过度激活对细胞 ATP 储存的消耗是有害的,导致细胞功能障碍和死亡。PARP 抑制剂可通过降低 IL-6 及活性纤溶酶原激活物抑制剂 1 水平,减弱白细胞移行以及细胞水肿和凋亡,降低肿瘤坏死因子 α 和 IL-6 水平,起到细胞保护作用<sup>[37]</sup>。

### 4 凝血系统损伤机制

血管损伤后,活化的血小板受到二磷酸腺苷刺激,存在于血小板胞质内的 CD40L 迅速转移到表面,产生可溶性 CD40L<sup>[38]</sup>。缺氧状态下 CD40L 可加强内皮细胞和单核细胞的炎症反应,增强内皮细胞间黏附分子 1 (intercellular cell adhesion molecule-

1, ICAM-1) 的表达, 同时生成活性氧, 产生氧化应激损伤。其还可通过 CD40L-CD40 作用于内皮细胞, 使炎症因子 ICAM-1、E-选择素分泌增多, VEGF 表达, 线粒体膜电位下降, 扩大炎症反应, 造成内皮细胞损伤。而且 ICAM-1 与 LFA-1 组成受体-配体对, 对炎症部位中性粒细胞的定位和白细胞迁移起关键作用。

此外, 血管损伤后, 内源性纤维蛋白溶解的重要介质——内皮依赖性组织纤溶酶原激活物的释放也增加, 导致人体内 P 物质介导的内皮依赖性血管舒缩和纤维蛋白溶解功能障碍, 引起内皮依赖性血管舒缩功能障碍, 而且缺血预处理无法抵消其损伤作用<sup>[39]</sup>。

## 5 其他损伤机制

### 5.1 组蛋白

组蛋白是核小体的重要组成成分。在核小体中, 组蛋白核心与 DNA 的磷酸二酯键相互作用形成空间结构。磷脂作为质膜的主要结构成分也具有磷酸二酯键, 组蛋白也可与其产生相互作用。组蛋白与质膜相互作用导致其整合到细胞膜上, 产生大量的内向离子流和钙内流, 使内皮细胞通透性增加及血管通透性改变, 引起内皮细胞损伤<sup>[40]</sup>。

### 5.2 离子通道

阳离子通道的瞬时受体电位 (transient receptor potential, TRP) 超家族存在于所有细胞中, 其作用涉及细胞功能的各个方面。内皮 TRP 通道活性对内皮依赖性血管舒张、血管壁通透性的调节至关重要。而 TRP 通道这些功能都是由相关细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  水平或亚细胞  $\text{Ca}^{2+}$  信号传导介导的。除了直接介导  $\text{Ca}^{2+}$  进入外, TRP 通道还通过调控与阳离子流入相关的质膜去极化、 $\text{Ca}^{2+}$  相关受体和存储量影响细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  动力学。高血压、新内膜损伤、缺血再灌注损伤、肺水肿和神经源性炎症等血管相关病理变化都与 TRP 通道失调有关<sup>[41]</sup>。

此外损伤后, 多种细胞因子还通过 PI3K-AKT-GSK3 $\beta$  途径增加了电压依赖性阴离子通道蛋白 1 (voltage dependent anion channel protein 1, VDAC1) 的磷酸化<sup>[42-43]</sup>, 进而抑制 VDAC1 的泛素依赖性降解, 启动 VEC 的线粒体凋亡途径, 导致内皮细胞的细胞周期停滞和凋亡。

### 5.3 线粒体

线粒体裂变-VDAC1-HK2-mPTP-线粒体自由轴是线粒体介导 VEC 损伤的主要途径。损伤时, 激活

蛋白相关蛋白 1 (Drp1) 依赖性线粒体分裂, 随后诱导 VDAC1 寡聚化, 己糖激酶 2 (HK2) 释放, 线粒体通透性转换孔 (mPTP) 开放, PINK1/Parkin 上调, 最终由线粒体介导细胞死亡。p-Drp1 (S616) 下调及 p-Drp1 (S37) 上调, 削弱 Drp1 依赖性线粒体裂变, 恢复 VDAC1-HK2 相互作用, 阻止 mPTP 开放和 PINK1/Parkin 活化, 最终阻断线粒体自噬介导的细胞死亡<sup>[44]</sup>。

此外 Ripk3-PGAM5-CypD-mPTP 轴是线粒体介导损伤的新途径, 通过启动内皮细胞坏死作用引起再灌注介导的微血管损伤。激活的 Ripk3 介导 PGAM5 表达上调, 后者增加亲环素 (cyclophilin D, CypD) 磷酸化, 这使内皮细胞通过增加 mPTP 开口而发生坏死性凋亡。抑制 Ripk3-PGAM5-CypD-mPTP 级联从而减少细胞坏死性凋亡, 为应激情况下内皮细胞保护提供了新途径<sup>[45-47]</sup>。

### 5.4 基质衍生因子

生理情况下, 血管损伤后血管生态位的促纤维化转变是由内皮细胞基质衍生因子 1 受体 CXCR7 和 CXCR4 的差异表达引起的<sup>[46]</sup>。急性损伤后, 内皮细胞 CXCR7 上调, 与 CXCR4 共同作用, 诱导转录因子 Id1, 诱导促再生血管分泌因子产生并触发再生。CXCR4 优于 CXCR7 表达可改变 VEC 的血管分泌反应, 促进血管纤维化发展。因此, 促再生 CXCR7-Id1 与促纤维化 FGFR1-CXCR4 血管分泌量的差异有助于维持血管正常修复功能。

### 5.5 内皮再生因子

血管内皮不仅参与血液运输, 维持体内平衡和代谢。而且可以积极参与器官再生的诱导、规范、模式化。血管损伤后, 内皮细胞损伤与修复平衡失调也是加重损伤的重要原因。

血管再生是一个不同细胞群体驱动的两相过程。第一阶段为损伤初期, 损伤周围的大部分细胞重新进入细胞周期; 第二阶段为高度增殖的亚群体驱动细胞增殖。损伤时, 损伤部位应激反应基因如内源保护性转录因子被激活, 促进血管内皮再生<sup>[47]</sup>。内皮细胞还可通过 P53 途径调节内皮-间充质转换成为成纤维细胞的子集, 有助于受损组织新血管形成, 为增强组织血管修复提供了潜在治疗靶标<sup>[48]</sup>。此外, 损伤后内皮再生因子表达上调, 可刺激组织特异性的驻留干细胞和祖细胞自我更新和分化为功能器官<sup>[49]</sup>。但在内皮祖细胞分化和迁移过程中, 醛固酮和盐皮质激素受体可通过蛋白激酶 A 依赖性的增加内皮祖细胞中的活性氧形成, 损害

VEC 功能<sup>[50]</sup>。

移植物动脉硬化作为实体器官移植中慢性移植植物衰竭的主要原因。VSMC 的表型调节是新内膜形成和移植物动脉硬化起始和进展的关键事件。Yu 等<sup>[51]</sup>发现 PI3K $\gamma$  可通过 SOX9 基因依赖性机制调节 VSMC 表型, PI3K $\gamma$  下调显著消除了肿瘤坏死因子  $\alpha$  诱导的血管收缩基因下调, 可见细胞增殖和迁移的增加, 而且强烈降低了 SOX9 基因的表达及其核转位, 并修复了心肌素与血清效应因子的相关性, 这可能是移植物动脉硬化的有效治疗靶标。

## 6 结论和展望

近年来我国心血管疾病发病率逐年上升, 威胁着人们的生命健康。内皮损伤作为多种心血管疾病的重要病理生理步骤, 研究其损伤机制对于疾病预防、治疗和愈后都至关重要。然而具体机制尚不完全明了。内皮细胞所处的微环境决定了其始终处于损伤和修复的不断变换过程中, 而且损伤因素繁多。本文分析了内皮损伤后的病理生理改变, 总结出了血管活性因子、炎症反应、氧化应激、凝血反应及其他因素这 5 个方面的普遍损伤机制。利用多种组织机制和诱导机制, 最大限度地减少损伤并促进细胞修复, 有助于维持内皮损伤和修复的动态平衡过程, 为内皮损伤的临床治疗提供理论支撑。

### [参考文献]

[1] Aird WC. The role of the endothelium in severe sepsis and multiple organ dysfunction syndrome [J]. *Blood*, 2003, 101(10): 3765-3777.

[2] Zhai X, Leo MD, Jaggar JH. Endothelin-1 stimulates vasoconstriction through rab11a serine 177 phosphorylation[J]. *Circ Res*, 2017, 121(6): 650-661.

[3] Planas-Rigol E, Terrades-Garcia N, Corbera-Bellalta M, et al. Endothelin-1 promotes vascular smooth muscle cell migration across the artery wall: a mechanism contributing to vascular remodelling and intimal hyperplasia in giant-cell arteritis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76(9): 1624-1634.

[4] Perez AL, Grodin JL, Wu Y, et al. Increased mortality with elevated plasma endothelin-1 in acute heart failure: an ASCEND-HF biomarker substudy[J]. *Eur J Heart Fail*, 2016, 18(3): 290-297.

[5] Sur S, Swier VJ, Radwan MM, et al. Increased expression of phosphorylated polo-like kinase 1 and histone in bypass vein graft and coronary arteries following angioplasty [J]. *PLoS One*, 2016, 11(1): e0147937.

[6] 赵艳霞, 李玉红, 王亚平, 等. 高脂饮食对慢性低氧大鼠肺组织 eNOS/NO 的影响[J]. *中国应用生理学杂志*, 2014, 30(4): 377-380.

[7] Reidy K, Kang HM, Hostetter T, et al. Molecular mechanisms of diabetic kidney disease[J]. *J Clin Invest*, 2014, 124(6): 2333-2340.

[8] Van Zonneveld AJ, De Boer HC, Van Der Veer EP, et al. Inflammation, vascular injury and repair in rheumatoid arthritis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2010, 69(Suppl 1): 57-60.

[9] Ali ZA, Rinze R, Douglas G, et al. Tetrahydrobiopterin determines vascular remodeling through enhanced endothelial cell survival and regeneration[J]. *Circulation*, 2013, 128(11 Suppl 1): S50-S58.

[10] Zhou HL, Zhang R, Anand P, et al. Metabolic reprogramming by the S-nitroso-CoA reductase system protects against kidney injury [J]. *Nature*, 2019, 565(7737): 96-100.

[11] Viridis A, Duranti E, Rossi C, et al. Tumour necrosis factor- $\alpha$  participates on the endothelin-1/nitric oxide imbalance in small arteries from obese patients; role of perivascular adipose tissue [J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(13): 784-794.

[12] Han J, Zou C, Mei L, et al. MD2 mediates angiotensin II-induced cardiac inflammation and remodeling via directly binding to Ang II and activating TLR4/NF- $\kappa$ B signaling pathway[J]. *Basic Res Cardiol*, 2017, 112(1): 9.

[13] Demarco VG, Whaley-Connell AT, Sowers JR, et al. Contribution of oxidative stress to pulmonary arterial hypertension[J]. *World J Cardiol*, 2010, 2(10): 316-324.

[14] Kooptiwut S, Hanchang W, Semprasert N, et al. Testosterone reduces AGTR1 expression to prevent beta-cell and islet apoptosis from glucotoxicity[J]. *J Endocrinol*, 2015, 224(3): 215-224.

[15] Szekeres K, Koul R, Mauro J, et al. An Oct-1-based, feed-forward mechanism of apoptosis inhibited by co-culture with Raji B-cells: towards a model of the cancer cell/B-cell microenvironment [J]. *Exp Mol Pathol*, 2014, 97(3): 585-589.

[16] Verma S, Kumar VL. Artesunate affords protection against aspirin-induced gastric injury by targeting oxidative stress and proinflammatory signaling[J]. *Pharmacol Rep*, 2018, 70(2): 390-397.

[17] Jiang YH, Guo JH, Wu S, et al. Vascular protective effects of aqueous extracts of *Tribulus terrestris* on hypertensive endothelial injury[J]. *Chin J Nat Med*, 2017, 15(8): 606-614.

[18] Mee CJ, Farquhar MJ, Harris HJ, et al. Hepatitis C virus infection reduces hepatocellular polarity in a vascular endothelial growth factor-dependent manner[J]. *Gastroenterology*, 2010, 138(3): 1134-1142.

[19] Iwasaki A, Medzhitov R. A new shield for a cytokine storm[J]. *Cell*, 2011, 146(6): 861-862.

[20] Segel GB, Halterman MW, Lichtman MA. The paradox of the neutrophil's role in tissue injury [J]. *J Leukoc Biol*, 2011, 89(3): 359-372.

[21] Clark R, Kupper T. Old meets new: the interaction between innate and adaptive immunity [J]. *J Invest Dermatol*, 2005, 125(4): 629-637.

[22] Kolaczowska E, Kubes P. Neutrophil recruitment and function in health and inflammation [J]. *Nat Rev Immunol*, 2013, 13(3): 159-175.

[23] Wang Z, Li J, Cho J, et al. Prevention of vascular inflammation by nanoparticle targeting of adherent neutrophils [J]. *Nat Nanotechnol*, 2014, 9(3): 204-210.



- [24] Hidalgo A, Chang J, Jang JE, et al. Heterotypic interactions enabled by polarized neutrophil microdomains mediate thromboinflammatory injury[J]. *Nat Med*, 2009, 15(4): 384-391.
- [25] Woodfin A, Voisin MB, Beyrau M, et al. The junctional adhesion molecule JAM-C regulates polarized transendothelial migration of neutrophils in vivo[J]. *Nat Immunol*, 2011, 12(8): 761-769.
- [26] Eskan MA, Jotwani R, Abe T, et al. The leukocyte integrin antagonist Del-1 inhibits IL-17-mediated inflammatory bone loss[J]. *Nat Immunol*, 2012, 13(5): 465-473.
- [27] Vannella KM, Wynn TA. Mechanisms of organ injury and repair by macrophages[J]. *Annu Rev Physiol*, 2017, 79: 593-617.
- [28] Takano T, Elimam H, Cybulsky AV. Complement-mediated cellular injury[J]. *Semin Nephrol*, 2013, 33(6): 586-601.
- [29] Qiu C, Wang Y, Zhao H, et al. The critical role of SENP1-mediated GATA2 deSUMOylation in promoting endothelial activation in graft arteriosclerosis[J]. *Nat Commun*, 2017, 8: 15426.
- [30] Thannickal VJ, Fanburg BL. Reactive oxygen species in cell signaling[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2000, 279(6): L1005-L1028.
- [31] Pendyala S, Natarajan V. Redox regulation of Nox proteins[J]. *Respir Physiol Neurobiol*, 2010, 174(3): 265-271.
- [32] Wang YJ, Yu YR. Protective effects of *Astragalus membranaceus* on free fatty acid-induced vascular endothelial cell dysfunction[J]. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 2011, 42(1): 48-51.
- [33] Yemisci M, Gursoy-Ozdemir Y, Vural A, et al. Pericyte contraction induced by oxidative-nitrate stress impairs capillary reflow despite successful opening of an occluded cerebral artery[J]. *Nat Med*, 2009, 15(9): 1031-1037.
- [34] Paneni F, Costantino S, Krankel N, et al. Reprogramming ageing and longevity genes restores paracrine angiogenic properties of early outgrowth cells[J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(22): 1733-1737.
- [35] Spescha RD, Klohs J, Semerano A, et al. Post-ischaemic silencing of p66Shc reduces ischaemia/reperfusion brain injury and its expression correlates to clinical outcome in stroke[J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(25): 1590-1600.
- [36] Choi YK, Maki T, Mandeville ET, et al. Dual effects of carbon monoxide on pericytes and neurogenesis in traumatic brain injury[J]. *Nat Med*, 2016, 22(11): 1335-1341.
- [37] Vaschetto R, Kuiper JW, Chiang SR, et al. Inhibition of poly (adenosine diphosphate-ribose) polymerase attenuates ventilator-induced lung injury[J]. *Anesthesiology*, 2008, 108(2): 261-268.
- [38] 刘红利, 位庚, 李红蓉, 等. 通心络对活化血小板诱导人脐静脉内皮细胞的保护作用[J]. *中成药*, 2016, 38(9): 2035-2038.
- [39] Pedersen CM, Barnes G, Schmidt MR, et al. Ischaemia-reperfusion injury impairs tissue plasminogen activator release in man[J]. *Eur Heart J*, 2012, 33(15): 1920-1927.
- [40] Abrams ST, Zhang N, Manson J, et al. Circulating histones are mediators of trauma-associated lung injury[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 187(2): 160-169.
- [41] Earley S, Brayden JE. Transient receptor potential channels in the vasculature[J]. *Physiol Rev*, 2015, 95(2): 645-690.
- [42] Hickey AM, Bhaskar U, Linhardt RJ, et al. Effect of eliminase gene (elmA) deletion on heparosan production and shedding in *Escherichia coli* K5[J]. *J Biotechnol*, 2013, 165(3-4): 175-177.
- [43] Li L, Yao YC, Gu XQ, et al. Plasminogen kringle 5 induces endothelial cell apoptosis by triggering a voltage-dependent anion channel 1 (VDAC1) positive feedback loop[J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(47): 32628-32638.
- [44] Zhou H, Zhang Y, Hu S, et al. Melatonin protects cardiac microvasculature against ischemia/reperfusion injury via suppression of mitochondrial fission-VDAC1-HK2-mPTP-mitophagy axis[J]. *J Pineal Res*, 2017, 63(1): e12413.
- [45] Zhou H, Li D, Zhu P, et al. Inhibitory effect of melatonin on necroptosis via repressing the Ripk3-PGAM5-CypD-mPTP pathway attenuates cardiac microvascular ischemia-reperfusion injury[J]. *J Pineal Res*, 2018, 65(3): e12503.
- [46] Ding BS, Cao Z, Lis R, et al. Divergent angiocrine signals from vascular niche balance liver regeneration and fibrosis[J]. *Nature*, 2014, 505(7481): 97-102.
- [47] McDonald AI, Shirali AS, Aragon R, et al. Endothelial regeneration of large vessels is a biphasic process driven by local cells with distinct proliferative capacities[J]. *Cell Stem Cell*, 2018, 23(2): 210-225.
- [48] Ubil E, Duan J, Pillai IC, et al. Mesenchymal-endothelial transition contributes to cardiac neovascularization[J]. *Nature*, 2014, 514(7524): 585-590.
- [49] Rafii S, Butler JM, Ding BS. Angiocrine functions of organ-specific endothelial cells[J]. *Nature*, 2016, 529(7586): 316-325.
- [50] Thum T, Schmitter K, Fleissner F, et al. Impairment of endothelial progenitor cell function and vascularization capacity by aldosterone in mice and humans[J]. *Eur Heart J*, 2011, 32(10): 1275-1286.
- [51] Yu Q, Li W, Xie D, et al. PI3K $\gamma$  promotes vascular smooth muscle cell phenotypic modulation and transplant arteriosclerosis via a SOX9-dependent mechanism[J]. *EBioMedicine*, 2018, 36: 39-53.

(此文编辑 曾学清)