

本文引用: 张馨予, 谢子月, 王梓安, 等. 动脉粥样硬化中抗内皮功能障碍的治疗进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2025, 33(8): 721-728. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2025.08.011.

[文章编号] 1007-3949(2025)33-08-0721-08

· 文献综述 ·

动脉粥样硬化中抗内皮功能障碍的治疗进展

张馨予¹, 谢子月¹, 王梓安¹, 李育¹, 朱瑞功²

南京中医药大学 1. 医学院, 2. 药学院(江苏省中药药效与安全性评价重点实验室), 江苏省南京市 210023

[摘要] 动脉粥样硬化是一种慢性血管壁病变, 临床表现为受累动脉病变处的内膜下出现异常的脂质沉积、纤维组织增生及钙质沉着等, 其起始环节与内皮功能障碍有关, 可由不同的动脉粥样硬化危险因素触发和加重, 包括氧化应激、血流动力学异常、内皮细胞衰老和炎症等。探索内皮功能障碍的机制有利于发现动脉粥样硬化的潜在治疗手段。本文总结了针对动脉粥样硬化中内皮功能障碍的药物治疗机制与研究进展。

[关键词] 动脉粥样硬化; 内皮功能障碍; 药物治疗

[中图分类号] R96; R5

[文献标识码] A

Progress in the treatment of endothelial dysfunction in atherosclerosis

ZHANG Xinyu¹, XIE Ziyue¹, WANG Zihan¹, LI Yu¹, ZHU Ruigong²

1. School of Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, Jiangsu 210023, China; 2. School of Pharmaceutical Sciences, Nanjing University of Chinese Medicine (Jiangsu Provincial Key Laboratory of Efficacy and Safety Evaluation of Traditional Chinese Medicine), Nanjing, Jiangsu 210023, China

[ABSTRACT] Atherosclerosis is a chronic vascular wall disease. The clinical manifestations are abnormal lipid deposition, fibrous hyperplasia, calcium deposition, etc. under the intima of the affected artery lesions. Its initial link is related to endothelial cell dysfunction, which can be triggered and aggravated by different risk factors of atherosclerosis, including oxidative stress, hemodynamic abnormalities, endothelial cell senescence and inflammation, etc. Exploring the mechanism of endothelial cell dysfunction is conducive to the discovery of potential treatments for atherosclerosis. This article summarizes the mechanism and research progress of drug therapy for endothelial cell dysfunction in atherosclerosis.

[KEY WORDS] atherosclerosis; endothelial dysfunction; pharmacotherapy

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)是多种心脑血管疾病的主要危险因素, 主要表现为脂质沉积、单核细胞浸润与炎症反应^[1]。血管内皮细胞(endothelial cell, EC)合成释放多种活性因子, 具有调节血管通透性和免疫细胞迁移、调节血管收缩和舒张及抑制血小板聚集和抗黏附等多种功能, 因此内皮功能障碍(endothelial dysfunction, ED)被认为是As的起始因素^[2]。探索ED的机制有利于发现As的潜在检测手段及治疗靶点, 本文就该领域适用药物治疗研究作如下综述。

1 调血脂

降脂治疗的主要目的是降低动脉粥样硬化性心血管疾病(atherosclerotic cardiovascular diseases, ASCVD)风险^[3]。除生活方式干预外, 药物是降脂治疗的主要手段。传统的降脂药物主要有他汀类和贝特类, 通过直接降低胆固醇或甘油三酯(triglyceride, TG)水平改善高脂血症^[4]。

他汀类药物是羟甲基戊二酸单酰辅酶A(3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A, HMG-CoA)还原酶的竞争性抑制剂, 是目前临床上应用最广泛的降血脂类药物。临床上常用他汀类药物主要包括洛

[收稿日期] 2024-09-07

[修回日期] 2024-12-04

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(82300523)

[作者简介] 张馨予, 研究方向为内皮功能障碍与动脉粥样硬化, E-mail:131022120@njucm.edu.cn。通信作者朱瑞功, 博士, 讲师, 硕士研究生导师, 研究方向为心血管及衰老表观遗传学机制及药物治疗研究, E-mail:ruigongzhu@njucm.edu.cn。

伐他汀、辛伐他汀、氟伐他汀、阿托伐他汀和瑞舒伐他汀等。其作用机制包括降血脂和改善 ED 两条独立的途径,后者主要通过抑制氧化型低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL)作用,增加内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)活性、减少自由基生成得以实现。据报道,他汀类药物可减轻血管紧张素 II(angiotensin II, Ang II)诱导的 ED,包括抗氧化应激、增加一氧化氮(nitric oxide, NO)生成、抗炎及抗细胞凋亡^[5]。研究显示,瑞舒伐他汀可上调 eNOS 表达并对 ox-LDL 诱导的人脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cell, HUVEC)具有抗氧化作用^[6]。阿托伐他汀、普伐他汀和匹伐他汀通过磷酸化作用显著抑制氧化应激诱导的 EC 衰老,其机制涉及上调 eNOS、沉默信息调节因子 1(silent information regulator 1, SIRT1)及过氧化氢酶的表达。此外,他汀类药物具有抗炎作用。研究表明,辛伐他汀通过下调 CD36 和钙蛋白酶 1 来抑制载脂蛋白 E 基因敲除(apolipoprotein E knockout, ApoE^{-/-})小鼠 As 病变的形成,从而减轻炎症^[7]。在 As 及其他心血管疾病的治疗过程中,他汀类药物除直接降低胆固醇外,可通过促进新生血管生成达到预防和治疗的目的^[8]。在此过程中, eNOS 和内皮祖细胞的活性均得以提高。当 eNOS 生物活性被激活后,磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B(phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B, PI3K/Akt)信号通路通过抑制 Rho 相关卷曲螺旋形成蛋白激酶(Rho-associated coiled-coil containing protein kinase, ROCK)通路被激活,继而发挥保护心脏的作用^[5]。此外,这类药物能够有效抑制血小板聚集,增强纤溶活性,从而改善 ED,舒张血管并提升其屏障功能,从而预防 As 的形成^[9]。

其他调节血脂药物如贝特类药物作为过氧化物酶体增殖物激活受体 α (peroxisome proliferator-activated receptor α , PPAR α)的激动剂,通过调节脂质代谢各个步骤中的转录因子降低 TG 水平^[4]。已知 As 晚期阶段, EC 迁移参与斑块中新生血管的形成,增加斑块破裂的危险,而非诺贝特可显著抑制 HUVEC 中血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)诱导的 EC 迁移,并且上调 VEGF 表达,促进血管舒张^[10]。由此可见,调节血脂类药物可通过改善血管内皮屏障、抑制 As 中斑块形成及影响血管微环境等调节 EC 功能,进而发挥抗 As 的作用。

2 抗血流动力学异常

EC 暴露于低剪切、干扰或振荡的血流中使得 As 优先发展在动脉分叉处或弯曲处。在振荡剪切应力(oscillatory shear stress, OSS)的作用下, EC 的表型会发生改变,进而启动炎症反应,促使免疫细胞与 EC 黏附^[11]。同时 EC 发出信号,增加活性氧(reactive oxygen species, ROS)的释放并降低 eNOS 和 NO 的水平^[12]。此外, OSS 诱导促炎细胞因子和趋化因子的表达,包括白细胞介素 1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、单核细胞趋化蛋白 1 和高迁移率族蛋白 B1, 加剧 ED。

Krüppel 样因子 2(Krüppel-like factor 2, KLF2)通过调控下游信号通路,显著抑制氧化应激、血栓形成及炎症反应级联过程,从而发挥多维度心血管保护作用^[13]。研究发现 OSS 显著下调 KLF2 的表达,而上调 KLF2 的表达被认为是预防 As 进展的重要途径^[14]。因此,调节内皮 KLF2 表达的药物可能是干预 As 的选择。胡桃苷能上调 OSS 诱导的 KLF2 表达,增加 eNOS 活性和 NO 的生成并抑制炎症和单核细胞募集^[15]。G1 激动剂激活 G 蛋白偶联雌激素受体 30(G protein-coupled estrogen receptor 30, GPER/GPR30)以及乳酸激活羟基羧酸受体 2(hydroxy carboxylic acid receptor 2, HCAR2/GPR81)的信号传导,均可经细胞外信号调节激酶 5(extracellular signal-regulated kinase 5, ERK5)信号通路,显著抑制 OSS 诱导的 KLF2 表达下调^[16]。研究表明敲除核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor erythroid-2-related factor 2, Nrf2)通过 NADPH 氧化酶、eNOS 解偶联和线粒体衍生的 ROS 促进氧化应激^[17]。在抑制 Nrf2 的同时, KLF2 的调控作用也大大降低,使得 EC 中核因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)和转录激活因子 1 活化从而介导炎症发生。因此 KLF2 和 Nrf2 共同缓解 ED^[18]。例如萝卜硫素是西兰花中的天然产物,它以 KLF2 依赖性方式激活 Nrf2 并减少 EC 的促炎表型^[19]。此外, OSS 对 EC 自噬具有双重作用,通过 eNOS 解偶联促使 EC 自噬,而自噬在一定程度上保护细胞免受凋亡,这为开发 As 治疗药物提供了研究前景,但具体细节还需进一步探究。

综上所述, OSS 可以促进 EC 的促炎表型,增加 EC 增殖、单核细胞黏附、脂质积累、VSMC 增殖和去分化,从而加剧 As。在 As 治疗的临床前研究中,通过药物或基因治疗改善 OSS 诱导的 ED 是有希望的。例如,他汀类药物、白藜芦醇(resveratrol, Res)

和单宁酸靶向剪切应力相关因子 KLF2/Nrf2 可恢复 EC 的功能,其具体时间、药物浓度需要进一步探究。

3 抗氧化

抗氧化剂可分为酶促和非酶促两类,根据其来源可分为内源性和外源性^[20]。内源性酶促抗氧化剂包括超氧化物歧化酶、过氧化氢酶、谷胱甘肽过氧化物酶和硫氧还蛋白还原酶。内源性非酶促抗氧化剂是在脂质或体液环境中发现的小分子物质,包括谷胱甘肽 (glutathione, GSH)、尿酸、胆红素、辅酶和硫辛酸。

外源性非酶促抗氧化剂的例子以维生素 E、维生素 C、B 族维生素、类胡萝卜素、多酚和黄酮类化合物为代表,其作用如表 1 所示。

表 1. 外源性非酶促抗氧化剂抗氧化机制
Table 1. The antioxidant mechanism of exogenous non-enzymatic oxidants

种类	代表物质	抗氧化机制
生育酚	维生素 E	清除自由基,减少 LDL 氧化,防止单核细胞浸润,减少炎症发生 ^[21]
抗坏血酸	维生素 C	清除 ROS,上调 eNOS,抑制 LDL 过氧化,回收其他内源性抗氧化剂 ^[22]
类胡萝卜素	番茄红素	可改善细胞中酶促(超氧化物歧化酶、过氧化氢酶和过氧化物酶)和非酶促抗氧化剂(维生素 E 和 C)的状态,并作为重要的抗氧化剂 ^[23]
叶酸	B 族维生素	降低同型半胱氨酸含量,增加 GSH 含量 ^[24]
多酚	Res	抑制脂质氧化,调节血管扩张剂和血管收缩剂的生成,抑制血小板聚集,阻断 NF-κB 核转位 ^[25]

注:LDL:低密度脂蛋白(low density lipoprotein)。

在人工合成抗氧化剂中,N-乙酰半胱氨酸(N-acetylcysteine, NAC)作为抗氧化剂已投入临床治疗心血管疾病当中。NAC 作为半胱氨酸前体药物,其核心设计原理是通过乙酰化保护巯基,提高跨膜转运效率,从而增加细胞内游离半胱氨酸库,为谷氨酰-半胱氨酸连接酶(glutamate-cysteine ligase, GCL)催化 GSH 合成提供关键底物,但具体机制目前尚未完全了解^[26]。此外,近些年开发出一种线粒体靶向超氧化物歧化酶模拟物,该物质能减少线粒体超氧阴离子和 Ang II 诱导的 ROS 生成,为相关疾病的治

疗提供了新的策略。

总之,天然和合成抗氧化剂通过不同的机制在预防和治疗 As 中起着至关重要的作用。这些包括:抑制 LDL 氧化、减少 ROS 生成、预防 As 斑块形成及血小板聚集、排除单核细胞浸润、改善 ED 和血管舒张等。

4 抗炎

随着对心血管疾病发病机制的深入研究,ED 与炎症之间的复杂关系受到重视。关于炎症在 As 发生发展中的作用机制,目前已经展开了很多研究,其中传统的炎症因子包括 IL-1、IL-6,目前研究较多的新型炎症相关因子包括 NOD 样受体蛋白 3 (NOD-like receptor protein 3, NLRP3) 炎症小体、CD40/CD40L 和非编码 RNA 等,均在 As 的发生发展中起关键作用^[27]。传统药物除他汀类药物外,烟酸类药物被证实可通过促进胆固醇逆转运,降低 TG 和血清总胆固醇水平,升高高密度脂蛋白胆固醇水平,改善 EC 功能,抑制炎症反应,发挥抗 As 作用^[28]。

天然化合物的抗炎潜力不断被挖掘与证实。多种天然化合物如姜黄素(curcumin, Cur)、Res、天竺葵醇(geraniol, GNL)等,通过精准调控包括 NF-κB 和环氧合酶(cyclooxygenase, COX)在内的关键炎症信号通路,抑制炎症因子的表达和释放,减轻 EC 的损伤。研究发现,Cur 与 Res 的联合应用在体内、体外均能有效减少炎症细胞的浸润和激活及炎症介质的释放,阻止 NF-κB 活化从而缓解炎症反应^[29]。GNL 是存在于天竺葵、柠檬草和玫瑰等植物中的一种化合物,可通过下调促炎细胞因子表达、减少细胞间黏附分子 1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1) 和血管细胞黏附分子 1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1) 的水平,有效抑制 ox-LDL 刺激的炎症反应。同时,GNL 激活 Nrf2 信号通路,进而抑制 ROS 介导的炎症激活,具有保护 EC 的作用^[30]。黄酮类化合物能够通过抑制炎症因子释放、抗氧化应激及改善脂质代谢等多途径干预血管内皮损伤,显著降低冠心病及 As 的发病风险。研究发现黄酮类成分灯盏花素能抑制炎症因子生成、促进 PI3K/Akt/eNOS 通路活化^[31]。此外,非甾体抗炎药作为常用抗炎药能抑制 COX 的活性,阻断花生四烯酸转化为前列腺素等炎症介质释放,从而抑制炎症细胞的浸润和激活,缓解 ED^[32]。

未来研究将聚焦于进一步深入探索 ED 与炎症

之间的复杂关系,特别是新型炎症相关因子的具体作用机制。同时,天然化合物的抗炎潜力亟待进一步挖掘,以开发更多针对心血管疾病的抗炎药物。此外,联合用药策略将成为研究热点,旨在通过多靶点、多途径的协同作用,提高抗炎效果,降低心血管疾病风险。

5 抗衰老

细胞衰老这一受多重因素调控的生物学现象,严重影响着 EC 的功能。目前与 EC 衰老密切相关的信号通路,包括 PI3K/Akt、AMP 活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK)、SIRT1 以及哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 等。通过调控这些信号通路,可有效延缓甚至逆转 EC 的衰老,减少与衰老相关的心血管疾病风险。

二甲双胍被证明通过其抗炎、抗氧化及潜在的抗衰老特性来维护心血管系统的稳态,通过激活 Sirtuin 家族成员之一的 SIRT3,减轻氧化应激对 EC 的损伤。这一过程延缓了 EC 的衰老进程,有助于预防 As 等心血管疾病的发生^[33]。

近年来,钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 (sodium-glucose transporter-2, SGLT-2) 抑制剂如达格列净、卡格列净等在抗 EC 衰老方面的潜力引起了广泛关注。卡格列净作为 SGLT-2 抑制剂之一,被证实能够通过激活 AMPK/Akt/eNOS 这一信号级联反应,发挥显著的抗衰老作用。这一过程中,AMPK 作为能量感受器首先被激活,进而触发 Akt 的磷酸化,最终增强 eNOS 的活性。eNOS 的活化促进了 EC 内 NO 的生成与释放,有效抵御氧化应激对 EC 的损伤,从而维持血管的正常功能和结构。同时,SGLT-2 抑制剂还通过激活 AMPK 及 SIRT1 信号通路,对线粒体功能进行调控,进一步增强细胞对应激的抵抗力。依帕列净作为另一种 SGLT-2 抑制剂,其独特的抗衰老机制在于能够直接激活 Nrf2,保护细胞的正常功能^[34]。SGLT-2 抑制剂通过抑制这些通路的活性,促进细胞修复过程的正常进行,从而延缓 EC 的衰老进程。Res 作为一种天然植物多酚以其广泛的生物活性著称,特别是在抗衰老领域,其通过改善氧化应激状态、抑制炎症反应、优化线粒体功能及阻遏铁死亡等途径,有效延缓细胞衰老并抵抗 As。研究表明,Res 能通过减少 NADPH 氧化酶表达进一步延缓细胞衰老^[35]。槲皮素,一种富含于中药材的黄酮类化合物,它能够减轻过氧化氢诱导的 HUVEC

损伤,并通过介导自噬途径提升细胞抗氧化能力,增强细胞活力^[36]。宋涛等^[37]研究揭示槲皮素通过抑制 Akt/mTOR 信号通路诱导细胞自噬,促进 HUVEC 增殖,从而有效防止 EC 衰老。

随着研究的不断深入,又出现了一些新的治疗手段。免疫细胞疗法通过调节免疫系统的功能,有效对抗衰老及其相关疾病。例如,巨噬细胞等免疫细胞通过促进血管修复和再生,发挥关键作用。衰老细胞清除疗法利用特定药物或抗体靶向并清除体内的衰老细胞,从而减轻衰老对血管系统的影响^[38]。在抗衰老领域,衰老细胞清除疗法也正在被探索用于增强免疫系统对衰老细胞的识别和清除能力^[39]。

由此可见,通过精准调控关键信号通路,SGLT-2 抑制剂、Res、槲皮素及二甲双胍等药物在延缓血管 EC 衰老方面展现出巨大潜力。随着对细胞衰老机制研究的深入,越来越多的新型抑制剂也被开发出来。这些抑制剂可能针对特定的分子靶点或信号通路,如端粒酶、DNA 损伤修复酶等,直接干预细胞衰老过程。未来,深入探究这些药物的分子机制及其在临床应用中的潜力,将为心血管疾病的治疗提供新的策略和手段。

6 其他途径

近年来,在探索影响心血管健康的分子机制过程中,microRNA、肠道菌群及人前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9) 也被发现能够通过各自独特的途径调节 EC 功能,在预防心血管疾病方面发挥重要作用。

6.1 PCSK9

PCSK9 是循环中的关键蛋白酶,可诱导肝脏中低密度脂蛋白受体 (low density lipoprotein receptor, LDLR) 的溶酶体降解^[40],它通过提高 EC 黏附分子与单核细胞 C-C 趋化因子受体 2 的表达,促进单核细胞黏附迁移,推动炎症反应的发生从而参与 As 进程。基于 PCSK9 在胆固醇代谢及 EC 功能中的重要作用,PCSK9 抑制剂如依洛尤单抗和阿利西尤单抗等已成为心血管疾病治疗领域的热点药物^[41]。依洛尤单抗能够特异性结合 PCSK9,阻止其与 LDLR 的结合,从而抑制 LDLR 的降解,提高 LDLC 的清除率。临床试验数据表明,短期使用依洛尤单抗不仅能够显著降低血清 LDLC 水平,还能改善血管内皮功能^[42]。除了调节 LDLR 外,PCSK9 抑制剂还可以结合 Toll 样受体、B 类清道夫受体、低密度脂蛋白受

体相关蛋白 1、载脂蛋白 E 受体 2 和极低密度脂蛋白受体,促进 EC 增殖并减少血栓形成^[43]。最新研究表明,一种称为 Inclisiran(英克司兰)的双链小干扰 RNA 能够通过链端 N-乙酰半乳糖胺优先靶向递送到肝细胞,抑制 PCSK9 蛋白在肝脏的合成,促进肝细胞表面 LDLC 的再循环和表达,从而加速 LDLC 的摄取并降低血液中 LDLC 水平,有效改善 ED^[44]。此外,在一项最新的随机双盲对照实验中发现,口服 PCSK9 抑制剂具有良好的 LDLC 清除效果,提示 PCSK9 抑制剂在改善 ED 及心血管疾病中具有重要作用^[45]。

创新的 PCSK9 抑制疗法(PCSK9-iTs)包括单克隆抗体代表药物如依洛尤单抗、阿利西尤单抗和托莱西单抗,小干扰 RNA 药物如英克司兰(Inclisiran)以及口服小分子抑制剂的问世与临床研发,标志着心血管医学的重大突破^[46]。这些疗法在缓解高胆固醇血症、降低心血管风险方面显示出极佳疗效,并在临床应用中显示出深远的价值,为心血管疾病的个性化医疗提供了新的治疗途径。PCSK9 在 EC 凋亡过程中的直接作用提示未来的研究可以聚焦于 PCSK9 如何影响 EC 的增殖、迁移、血管新生等生理过程,以及这些过程在心血管疾病发生发展中的作用。随着各种单克隆抗体及 PCSK9 抑制剂在临床上的广泛应用,其在改善血管内皮功能方面的长期效应,以及它们是否能有效减缓或逆转 As 进程成为重要的研究方向。

6.2 MicroRNAs

MicroRNAs 是一类高度保守、长度由 19~25 个核苷酸组成的微小内源性非编码 RNA。它可通过靶向 mRNA 的 3' 非翻译区来介导靶基因转录后的基因沉默,从而起到调节基因表达的作用。近年来的研究表明,microRNAs 参与了 As 中 EC 功能的调节,具有抗炎、抗氧化、抗凋亡和抗衰老等多种功能^[47],有效对抗 ED。

研究发现,矢车菊素-3-O-葡萄糖苷处理可下调 miR-204-5p 水平,诱导 HUVEC 中 SIRT1 表达增加。槲子苷能下调 miR-101,从而上调丝裂原活化蛋白激酶磷酸酶 1 并抑制巨噬细胞中炎症因子的产生,同时能通过抑制氧化应激来保护 EC 免受 ox-LDL 诱导的损伤^[48]。丹皮酚治疗可以下调 miR-338-3p 的表达,上调甲基胞嘧啶双加氧酶 2 的表达,从而缓解 ox-LDL 诱导的 EC 损伤^[49],它还可以通过调节 miR-30a/Beclin-1 信号传导来削弱 ox-LDL 诱导的内皮自噬,从而缓解 ED。三七皂苷 R1 可以降低 miR-34a 和 p53 的表达,增加 SIRT1 的表达,从而增强过氧化氢诱导的 EC 衰老模型中细胞内超氧化物歧化酶活性和细胞增殖^[50]。人参皂苷 Rb2 对 miR-216a 具有特异性结合亲和力,并通过果蝇母体抗十二肢瘫痪同源蛋白 3/核因子 κ B 抑制蛋白 α (drosophila mothers against decapentaplegic homolog 3/nuclear factor kappa B inhibitor alpha, Smad3/I κ B α) 信号通路进一步减弱 miR-216a 诱导的炎症反应和衰老状态^[51]。

MicroRNAs 是内皮稳态的关键调节剂,与内皮功能障碍以及心血管疾病的发生和进展有关。近年来,中医药可通过靶向 microRNAs 来治疗 As,改善 ED,从而成为替代药物,为临床治疗开辟了新的方案,关于更多中药的机制还需进一步研究证实。

6.3 肠道菌群

肠道微生物群落近年来被揭示为人体健康与疾病状态之间的重要调节者。研究表明^[52],肠道菌群失调严重影响着心血管疾病的发生与发展。肠道菌群失调可引发全身性炎症反应,促使低度慢性炎症状态的形成,促进 As 的发展。因此,通过恢复肠道菌群平衡,减少炎症反应,成为一种潜在的防治策略。而在防止肠道菌群失调的过程中,其代谢产物又发挥着极为重要的作用(表 2)。

表 2. 肠道菌群代谢产物参与机制及相关药物

Table 2. The mechanism of involvement of gut microbiota metabolites and related drugs

代谢产物	参与机制	改善药物或方法
LPS ^[53]	LPS 通过激活 Toll 样受体引发炎症反应和氧化应激,影响血管内皮功能	益生菌能通过减少肠道中革兰氏阴性菌的数量来减少 LPS 的产生
TMAO ^[54]	TMAO 通过促进氧化应激和炎症反应,导致血管内皮功能障碍。TMAO 还可妨碍受损 EC 的自愈能力,导致不可逆的 ED	使用胆碱类似物抑制剂或调整饮食结构减少胆碱摄入
PAGln ^[55]	PAGln 可通过加速血小板聚集和血栓形成,损伤血管内皮功能	补充益生菌或益生元,调整肠道菌群结构,减少 PAGln 的生成

续表

代谢产物	参与机制	改善药物或方法
SCFA ^[56]	SCFA 具有抗炎和抗氧化作用,可改善血管内皮功能	通过饮食增加全谷物、蔬菜和水果等膳食纤维的摄入,促进 SCFA 的生成
SBA ^[57]	SBA 通过调节胆固醇代谢和免疫反应,影响血管内皮功能	使用胆汁酸螯合剂如考来烯胺,减少胆汁酸的重吸收,调节肠道菌群结构
肠源性毒素 ^[58]	肠源性毒素可激活 NADPH 氧化酶,增加 EC 活性氧的产生,激活 NF- κ B,从而引发炎症等病理状态,导致 EC 损伤	增加膳食纤维摄入,适量补充益生菌并合理使用抗生素以减少肠源性毒素的生成与滞留
ICA ^[59]	ICA 具有增强肠道上皮屏障和抗炎活性的作用;也可通过增加 eNOS 转录,降低炎症因子和活性氧水平,保护血管 EC,缓解 As 的发展	摄入富含色氨酸、膳食纤维的食物;定期补充益生菌以促进 ICA 的生成

注:LPS:脂多糖(lipopolysaccharide);TMAO:氧化三甲胺(trimethylamine N-oxide);PAGln:苯乙酰谷氨酰胺(phenylacetyl glutamine);SCFA:短链脂肪酸(short-chain fatty acid);SBA:次级胆汁酸(secondary bile acid);ICA:吲哚-3-甲醛(indole-3-carboxaldehyde)。

通过以上研究,发现靶向改善肠道菌群益生菌数量,以及外源性补充 SCFA 等有益代谢产物,有望成为改善血管内皮功能和预防心血管疾病的新途径。除了针对代谢产物,还可深入了解肠道菌群的结构和功能,找到与 ED 密切相关的关键菌群。鉴于肠道菌群失调对免疫功能的影响,还可开发针对免疫细胞的调节疗法,这可能成为治疗 ED 的新途径。

7 总结与展望

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 As 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,寻找改善内皮功能的治疗策略,对预防和治疗 As 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、贝特类等调节血脂类药物、抗氧化剂、抗炎治疗等在临床治疗上得到普遍应用。抗衰老和抗血流动力学异常疗法通过特定分子靶点和信号通路,直接干预 EC,维持血管稳态。此外,PCSK9 抑制剂、microRNAs 及肠道菌群调节等新兴途径为改善 ED 和预防心血管疾病开辟了新方向。未来,还需要更深入地研究,以期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。

[参考文献]

- [1] LIBBY P. The changing landscape of atherosclerosis[J]. *Nature*, 2021, 592(7855): 524-533.
- [2] XU S, ILYAS I, LITTLE P J, et al. Endothelial dysfunction in ath-

erosclerotic cardiovascular diseases and beyond: from mechanism to pharmacotherapies[J]. *Pharmacol Rev*, 2021, 73(3): 924-967.

- [3] 董慧胜, 孙洁芳, 王柏霖, 等. 动脉粥样硬化性心血管疾病靶向治疗的临床研究进展[J]. *中国医药*, 2024, 19(8): 1246-1249.
- DONG H S, SUN J F, WANG B L, et al. Clinical research progress of targeted therapy for atherosclerotic cardiovascular disease[J]. *Chin Med*, 2024, 19(8): 1246-1249.
- [4] 高甘油三酯血症临床管理多学科专家共识工作组. 高甘油三酯血症临床管理多学科专家共识[J]. *中国循环杂志*, 2023, 38(6): 621-633.
- The Task Force for Multidisciplinary Expert Consensus on the Clinical Management of Hypertriglyceridemia. Multidisciplinary expert consensus on the clinical management of hypertriglyceridemia[J]. *Chin Circul J*, 2023, 38(6): 621-633.
- [5] 赵婉君. 他汀类药物在心血管疾病治疗中的多重药理作用分析[J]. *中西医结合心血管病电子杂志*, 2021, 9(23): 38-40.
- ZHAO W J. Analysis of the multiple pharmacological action of Statins in the treatment of cardiovascular disease[J]. *Cardiovasc Dis J Integr Tradit Chin West Med*, 2021, 9(23): 38-40.
- [6] GENG J, XU H, YU X, et al. Rosuvastatin protects against oxidized low-density lipoprotein-induced endothelial cell injury of atherosclerosis *in vitro*[J]. *Mol Med Rep*, 2019, 19(1): 432-440.
- [7] HE Z, HE X, LIU M, et al. Simvastatin attenuates H₂O₂-induced endothelial cell dysfunction by reducing endoplasmic reticulum stress[J]. *Molecules*, 2019, 24(9): 1782.
- [8] 中国血脂管理指南修订联合专家委员会. 中国血脂管理指南(基层版 2024 年)[J]. *中国循环杂志*, 2024, 39(4): 313-321.
- Joint Committee on the Chinese Guidelines for Lipid Management. Chinese guideline for lipid management(primary care version 2024)[J]. *Chin Circul J*, 2024, 39(4): 313-321.
- [9] 陈渝春, 俸家富, 杨渝伟. 两种他汀类药物治疗心血管病风险患者对血小板体积的影响[J]. *四川医学*, 2020, 41(1): 66-71.
- CHEN Y C, FENG J F, YANG Y W. Effects of two statins for patients at risk of cardiovascular diseases on platelet volume[J]. *Sichuan Med J*, 2020, 41(1): 66-71.

- [10] 代曼云, 罗敏, 林韩特, 等. 贝特类抗高血脂药物药理活性研究新进展[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2016, 21(11): 1306-1312.
DAI M Y, LUO M, LIN H T, et al. Research progress of new pharmacological activities antihyperlipidemic fibrates[J]. Chin J Clin Pharmacol Ther, 2016, 21(11): 1306-1312.
- [11] 瞿凯, 邱菊辉, 王贵学. 血管内皮细胞屏障功能的血流动力学调控及其与动脉粥样硬化的关系[J]. 中国动脉硬化杂志, 2020, 28(1): 1-6.
QU K, QIU J H, WANG G X. Hemodynamic regulation of vascular endothelial barrier function and its relationship with atherosclerosis[J]. Chin J Arterioscler, 2020, 28(1): 1-6.
- [12] MA J, LI Y, YANG X, et al. Signaling pathways in vascular function and hypertension: molecular mechanisms and therapeutic interventions[J]. Signal Transduct Target Ther, 2023, 8(1): 168.
- [13] WANG L, WANG B, JIA L, et al. Shear stress leads to the dysfunction of endothelial cells through the Cav-1-mediated KLF2/eNOS/ERK signaling pathway under physiological conditions[J]. Open Life Sci, 2023, 18(1): 20220587.
- [14] 苏美名, 赵玖淇, 赵亚萍, 等. 转录因子 KLF2 和 KLF4 调控人血管内皮细胞血管稳态相关基因表达的特征[J]. 中国动脉硬化杂志, 2024, 32(5): 375-385.
SU M M, ZHAO M Q, ZHAO Y P, et al. Characteristics of transcription factors KLF2 and KLF4 regulating gene expression related to vascular homeostasis in human endothelial cells[J]. Chin J Arterioscler, 2024, 32(5): 375-385.
- [15] ZHAO J, QUAN X, XIE Z, et al. Juglanin suppresses oscillatory shear stress-induced endothelial dysfunction: an implication in atherosclerosis[J]. Int Immunopharmacol, 2020, 89(Pt B): 107048.
- [16] CHEN C, CHEN J, TAO X, et al. Activation of GPR30 with G1 inhibits oscillatory shear stress-induced adhesion of THP-1 monocytes to HAECs by increasing KLF2[J]. Aging (Albany NY), 2021, 13(8): 11942-11953.
- [17] SIMMONS R D, KUMAR S, JO H. The role of endothelial mechanosensitive genes in atherosclerosis and omics approaches[J]. Arch Biochem Biophys, 2016, 591: 111-131.
- [18] WU W, GENG P, ZHU J, et al. KLF2 regulates eNOS uncoupling via Nrf2/HO-1 in endothelial cells under hypoxia and reoxygenation[J]. Chem Biol Interact, 2019, 305: 105-111.
- [19] ZAKKAR M, VAN DER HEIDEN K, LUONG LE A, et al. Activation of Nrf2 in endothelial cells protects arteries from exhibiting a proinflammatory state[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2009, 29(11): 1851-1857.
- [20] LI S, LI H, XU X, et al. Nanocarrier-mediated antioxidant delivery for liver diseases[J]. Theranostics, 2020, 10(3): 1262-1280.
- [21] 荣爽, 陈萌, 许继取, 等. 植物甾醇、维生素 E 和多酚添加菜籽油对高脂饮食大鼠动脉粥样硬化致病因子的影响[J]. 营养学报, 2016, 38(3): 252-255.
RONG S, CHEN M, XU J Q, et al. The protective effect of rapeseed oil enriched with polyphenols, tocopherols and phytosterols against pathogenic factor of atherosclerosis in rats fed a high-fat diet[J]. Acta Ecol Sin, 2016, 38(3): 252-255.
- [22] HIGGINS M R, IZADI A, KAVIANI M. Antioxidants and exercise performance: with a focus on vitamin E and C supplementation[J]. Int J Environ Res Public Health, 2020, 17(22): 8452.
- [23] ZHAO Y, LI X N, ZHANG H, et al. Phthalate-induced testosterone/androgen receptor pathway disorder on spermatogenesis and antagonism of lycopene[J]. J Hazard Mater, 2022, 439: 129689.
- [24] 崔杉杉. 基于 DNA 甲基化和氧化应激途径叶酸对动脉粥样硬化模型作用机制的研究[D]. 天津: 天津医科大学, 2018.
CUI S S. Effects of folic acid on atherosclerotic models by DNA methylation and oxidative stress[D]. Tianjin: Tianjin Medical University, 2018.
- [25] BONNEFONT-ROUSSELOT D. Resveratrol and cardiovascular diseases[J]. Nutrients, 2016, 8(5): 250.
- [26] RAGHU G, BERK M, CAMPOCHIARO P A, et al. The multifaceted therapeutic role of N-acetylcysteine (NAC) in disorders characterized by oxidative stress[J]. Curr Neuropharmacol, 2021, 19(8): 1202-1224.
- [27] MONTARELLO N J, NGUYEN M T, WONG D T L, et al. Inflammation in coronary atherosclerosis and its therapeutic implications[J]. Cardiovasc Drugs Ther, 2022, 36(2): 347-362.
- [28] FANG H, LI Z, GRAFF E C, et al. Niacin increases diet-induced hepatic steatosis in B6129 mice[J]. Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids, 2020, 1865(9): 158731.
- [29] ZHANG L, WANG X, SI H. Synergistic anti-inflammatory effects and mechanisms of the combination of resveratrol and curcumin in human vascular endothelial cells and rodent aorta[J]. J Nutr Biochem, 2022, 108: 109083.
- [30] BEN AMMAR R, MOHAMED M E, ALFWUAIRES M, et al. Anti-inflammatory activity of geraniol isolated from lemon grass on ox-LDL-stimulated endothelial cells by upregulation of Heme oxygenase-1 via PI3K/Akt and Nrf-2 signaling pathways[J]. Nutrients, 2022, 14(22): 4817.
- [31] 付蕾, 孙国建, 何浪, 等. 基于磷酸肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B/一氧化氮合酶通路探讨灯盏花素对阵发性心房颤动大鼠的作用[J]. 中国临床药理学杂志, 2022, 38(18): 2167-2171.
FU L, SUN G J, HE L, et al. Effect of breviscapine on myocardial pathological injury in rats with paroxysmal atrial fibrillation based on phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B/nitric oxide synthase pathway[J]. Chin J Clin Pharmacol, 2022, 38(18): 2167-2171.
- [32] BINDU S, MAZUMDER S, BANDYOPADHYAY U. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: a current perspective[J]. Biochem Pharmacol, 2020, 180: 114147.
- [33] 方官琴, 张健, 王声全, 等. 二甲双胍激活 Sirt3 信号抑制高糖诱导内皮细胞衰老的实验研究[J]. 中国医院药学杂志, 2022, 42(17): 1745-1749.
FANG G Q, ZHANG J, WANG S Q, et al. Inhibitory effects of metformin on endothelial cell senescence induced by high glucose via activating sirt3 signal[J]. Chin J Hosp Pharm, 2022, 42(17): 1745-1749.
- [34] LI C, ZHANG J, XUE M, et al. SGLT2 inhibition with empagliflozin attenuates myocardial oxidative stress and fibrosis in diabetic mice heart[J]. Cardiovasc Diabetol, 2019, 18(1): 15.
- [35] SHEN X, WANG M, BI X, et al. Resveratrol prevents endothelial

- progenitor cells from senescence and reduces the oxidative reaction via PPAR- γ /HO-1 pathways[J]. *Mol Med Rep*, 2016, 14(6): 5528-5534.
- [36] REZABAKHSH A, RAHBARGHAZI R, MALEKINEJAD H, et al. Quercetin alleviates high glucose-induced damage on human umbilical vein endothelial cells by promoting autophagy[J]. *Phytotherapy*, 2019, 56: 183-193.
- [37] 宋涛, 官泽宇, 徐超, 等. 槲皮素对过氧化氢诱导的人脐静脉内皮细胞 AKT/mTOR 信号通路及自噬的影响[J]. *蚌埠医学院学报*, 2023, 48(2): 141-144.
- SONG T, GUAN Z Y, XU C, et al. Effect of quercetin on hydrogen peroxide-induced AKT/mTOR signaling pathway and autophagy in human umbilical vein endothelial cells[J]. *J Bengbu Med Coll*, 2023, 48(2): 141-144.
- [38] YA J, BAYRAKTUTAN U. Vascular ageing: mechanisms, risk factors, and treatment strategies[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(14): 11538.
- [39] HAN Y, KIM S Y. Endothelial senescence in vascular diseases: current understanding and future opportunities in senotherapeutics[J]. *Exp Mol Med*, 2023, 55(1): 1-12.
- [40] HUMMELGAARD S, VILSTRUP J P, GUSTAFSEN C, et al. Targeting PCSK9 to tackle cardiovascular disease[J]. *Pharmacol Ther*, 2023, 249: 108480.
- [41] SEIDAH N G, PRAT A. The multifaceted biology of PCSK9[J]. *Endocr Rev*, 2022, 43(3): 558-582.
- [42] MAULUCCI G, CIPRIANI F, RUSSO D, et al. Improved endothelial function after short-term therapy with evolocumab[J]. *J Clin Lipidol*, 2018, 12(3): 669-673.
- [43] LIU C, CHEN J, CHEN H, et al. PCSK9 inhibition: from current advances to evolving future[J]. *Cells*, 2022, 11(19): 2972.
- [44] CSISZAR A, TARANTINI S, YABLUCHANSKIY A, et al. PCSK9: an emerging player in cardiometabolic aging and its potential as a therapeutic target and biomarker[J]. *Geroscience*, 2024, 46(1): 257-263.
- [45] KOREN M J, DESCAMPS O, HATA Y, et al. PCSK9 inhibition with orally administered NNC0385-0434 in hypercholesterolaemia: a randomised, double-blind, placebo-controlled and active-controlled phase 2 trial[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2024, 12(3): 174-183.
- [46] BAO X, LIANG Y, CHANG H, et al. Targeting proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9): from bench to bedside[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1): 13.
- [47] VARTAK T, KUMARESAN S, BRENNAN E. Decoding microRNA drivers in atherosclerosis[J]. *Biosci Rep*, 2022, 42(7): BSR20212355.
- [48] FU Y, LIU B, LIU J, et al. Geniposide, from *Gardenia jasminoides* Ellis, inhibits the inflammatory response in the primary mouse macrophages and mouse models[J]. *Int Immunopharmacol*, 2012, 14(4): 792-798.
- [49] YU Y, YAN R, CHEN X, et al. Paeonol suppresses the effect of ox-LDL on mice vascular endothelial cells by regulating miR-338-3p/TET2 axis in atherosclerosis[J]. *Mol Cell Biochem*, 2020, 475(1/2): 127-135.
- [50] 赖小华, 雷燕, 杨静, 等. 基于 microRNA-34a/SIRT1/p53 通路探讨三七皂苷 R1 对血管内皮细胞衰老的影响[J]. *中国中药杂志*, 2018, 43(3): 577-584.
- LAI X H, LEI Y, YANG J, et al. Effect of microRNA-34a/SIRT1/p53 signal pathway on notoginsenoside R1 delaying vascular endothelial cell senescence[J]. *China J Chin Mater Med*, 2018, 43(3): 577-584.
- [51] CHEN Y, WANG S, YANG S, et al. Inhibitory role of ginsenoside Rb2 in endothelial senescence and inflammation mediated by microRNA-216a[J]. *Mol Med Rep*, 2021, 23(6): 415.
- [52] AMEDEI A, MORBIDELLI L. Circulating metabolites originating from gut microbiota control endothelial cell function[J]. *Molecules*, 2019, 24(21): 3992.
- [53] WITKOWSKI M, WEEKS T L, HAZEN S L. Gut microbiota and cardiovascular disease[J]. *Circ Res*, 2020, 127(4): 553-570.
- [54] 袁婷婷, 谢圣芳. 肠源性代谢产物氧化三甲胺与心肾疾病的相关研究进展[J]. *解放军医学院学报*, 2021, 42(9): 978-982.
- YUAN T T, XIE S F. Research advances in correlation between intestinal metabolite trimethylamine-N-oxide and heart and kidney disease[J]. *Acad J Chin PLA Med Sch*, 2021, 42(9): 978-982.
- [55] NEMET I, SAHA P P, GUPTA N, et al. A cardiovascular disease-linked gut microbial metabolite Acts via adrenergic receptors[J]. *Cell*, 2020, 180(5): 862-877.
- [56] HU T, WU Q, YAO Q, et al. Short-chain fatty acid metabolism and multiple effects on cardiovascular diseases[J]. *Ageing Res Rev*, 2022, 81: 101706.
- [57] GUIZONI D M, VETTORAZZI J F, CARNEIRO E M, et al. Modulation of endothelium-derived nitric oxide production and activity by taurine and taurine-conjugated bile acids[J]. *Nitric Oxide*, 2020, 94: 48-53.
- [58] 袁博. 基于肠源性尿毒症毒素与血管内皮损伤探讨 CKD“浊毒伤脉”[D]. 北京: 中国中医科学院, 2019.
- YUAN B. Discussion on “turbid poisonous veins” in CKD based onvascular endothelial injury induced by intestinal uremic toxin [D]. Beijing: China Academy of Chinese Medical Sciences, 2019.
- [59] LU Y, YANG W, QI Z, et al. Gut microbe-derived metabolite indole-3-carboxaldehyde alleviates atherosclerosis[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 378.

(此文编辑 许雪梅)