

## 内皮功能失调与泛血管疾病

徐索文<sup>1</sup>, 葛均波<sup>2,3</sup>, 翁建平<sup>1\*</sup>

1. 中国科学技术大学生命科学与医学部, 中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院)内分泌科, 安徽合肥 230001;

2. 中国科学技术大学生命科学与医学部, 中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院)心内科, 安徽合肥 230001;

3. 复旦大学附属中山医院心内科, 复旦大学泛血管医学研究院, 上海心血管病研究所, 上海 200032

\* 通讯作者. E-mail: wengjp@ustc.edu.cn

**摘要:** 血管内皮细胞是机体维持血管健康和稳态的关键细胞类型. 内皮细胞功能失调 (endothelial dysfunction, ED) 作为泛血管疾病 (panvascular diseases) 的核心环节, 是一个多步骤、多危险因素参与的复杂病理过程, 涉及内皮细胞损伤死亡、通透性的增加、血管收缩、炎症、氧化应激、白细胞向内皮细胞的黏附、代谢异常、内皮-间充质转变、血小板聚集与血栓形成等. ED 在心血管疾病 (动脉粥样硬化、高血压、心衰、外周血管病变)、肿瘤、代谢性疾病 (糖尿病、肥胖、胰岛素抵抗、脂肪肝)、呼吸系统疾病 (急性肺损伤、肺动脉高压等)、病毒感染 (COVID-19) 等的发生发展过程中都扮演着重要角色. 因此, 血管内皮功能评价对于临床诊疗有重要的意义. 本文以 ED 与泛血管疾病的关系为切入点, 综述近 5 年来内皮细胞功能在泛血管疾病中的研究进展, 旨在阐明泛血管疾病的最新分子机制, 加速靶向 ED 的泛血管药学的进展.

**关键词:** 泛血管疾病; 泛血管医学; 内皮功能失调; 血管稳态; 综述

**中图分类号:** R54      **文献标识码:** A

### 1 内皮功能与内皮功能紊乱

血管不仅是运输血液的管道, 更是一种多功能的器官. 血管内稳态的相对平衡是机体维持正常生理功能的重要基础, 而血管内稳态失衡, 不仅仅会累及某一个器官, 还会引起系统性的泛血管病变<sup>[1]</sup>. 内皮细胞作为血液和血管壁之间的“桥梁”, 在维持血管稳态过程中发挥重要作用. 血管内皮曾经被认为是血管床内部的一层“玻璃包装纸”, 对水和电解质提供选择性的通透性, 随后大量的研究证实血管内皮是一个具有多重功能的内分泌代谢器官<sup>[2]</sup>, 相关调节机制更是一个非常精细和复杂的过程<sup>[3]</sup>. 血管内皮细胞具有多种生理功能, 主要包括: ①屏障功能; ②运输功能; ③合成与分泌多种血管活性物质, 调节血管张力; ④抗凝作用; ⑤抗炎抗氧化抗血栓形成作用; ⑥调节血管损伤修复, 增生和重构; ⑦血管新生; ⑧正常的内皮细胞代谢 (葡萄糖、脂肪酸、氨基酸、乙酰辅酶 A) 等. 内皮细胞通过这些基本功能, 维持血管张力 (通过影响内皮舒张因子和收缩因子的平衡)、氧化还原平衡、调节血流动力学、白细胞向血管壁的黏附、代谢物/激素的运输、细胞-细胞及细胞-基质的相互作用

(图 1)<sup>[4]</sup>.

一氧化氮 (nitric oxide, NO), 即内皮源性舒张因子 (EDRF), 是认识最深入的血管稳态调节的明星分子, 具有多种病理生理作用, 如血管舒张、抗炎、抗氧化、抑制平滑肌细胞增殖迁移、抗白细胞向内皮细胞的黏附、抗血栓形成等作用<sup>[3]</sup>. 除了 NO, 新近研究发现, 其他舒张因子, 如硫化氢 (H<sub>2</sub>S)、前列环素 I<sub>2</sub> (PGI<sub>2</sub>) 和内皮源性的超极化因子 (EDHF) 都具有血管舒张功能<sup>[4]</sup>. 血管舒张因子表达和活性降低和/或血管收缩因子的表达和活性增加会引发血管稳态失衡, 引发内皮功能失调. 由于血管分布在全身各个组织和器官, 其内皮细胞功能的维持对机体的健康状态显然起着关键的作用<sup>[4]</sup>.

内皮细胞功能失调 (endothelial dysfunction, ED) 引起的内皮细胞病变 (endotheliopathy) 以及内皮炎 (endothelialitis) 是心脑血管疾病与其他脉管系统疾病发生发展的关键因素. 其主要体现在以下方面: 血管收缩、血管通透性的增加、内皮损伤与死亡、炎症、氧化应激、内皮一氧化氮合酶 (eNOS) 解偶联、代谢异常 (如糖酵解增加)、内皮间充质化、促血栓形成、内皮应激性衰老等 (图 1)<sup>[4]</sup>. 其中, 内皮早熟性应

**Citation:** 徐索文, 葛均波, 翁建平. 内皮功能失调与泛血管疾病. 中国科学技术大学学报, 2021, 51(8): 577-585.

Xu Suowen, Ge Junbo, Weng Jianping. Endothelial dysfunction and panvascular diseases. J. Univ. Sci. Tech. China, 2021, 51(8): 577-585.

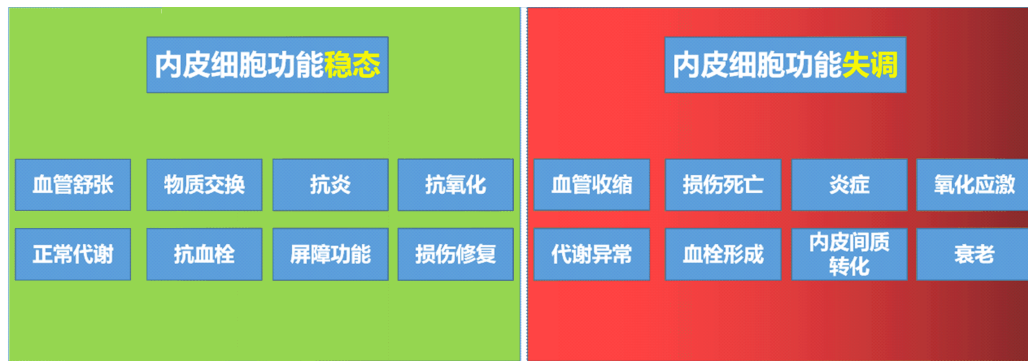


图 1 内皮功能稳态与内皮功能失调。

Figure 1. Endothelial homeostasis and endothelial dysfunction.

激性衰老、内皮间充质转化(EndMT)、内皮细胞凋亡是 ED 的重要表现。氧化应激、辐射、烟草提取物、衰老素等致病因素会诱导持续的内皮细胞 DNA 损伤,细胞周期阻滞和细胞衰老<sup>[5]</sup>。细胞衰老常伴随着衰老相关分泌表型(senescence-associated secretory phenotype, SASP)这一新的细胞衰老效应机制,使得促炎细胞因子(IL-6 等)、趋化因子(MCP-1 等)和基质金属蛋白酶(MMPs)等产生增加,导致慢性低度炎症,加速衰老进程<sup>[6]</sup>。相反,抗衰老基因 Sirtuin 1 通过去乙酰化 p53,抑制应激诱导的肝窦内皮细胞衰老,维持内皮细胞的开窗状态,改善肝纤维化<sup>[7]</sup>。内皮间充质转化(EndMT)是一种新型的内皮细胞转分化程序,即内皮细胞在病理刺激下(如氧化低密度脂蛋白、TGFβ1、高糖),失去内皮细胞的特性并获得间充质样特征,从而参与动脉粥样硬化、肺动脉高压和心肾纤维化的发生发展。EndMT 主要由 Twist、Snail、Smads 等转录因子介导。此外,多种病理因素,如抽烟、环境污染物 PM<sub>2.5</sub>、糖基化终产物、不饱和脂肪酸、肿瘤坏死因子等可以诱导内皮细胞损伤和凋亡,使得内皮细胞屏障功能丢失,内皮细胞通透性增加,加速了多种病变的发生发展。总之,ED 综合体现在内皮细胞功能性的异常、丧失以及细胞命运转变,是临床上众多疾病发生发展的病理基础。

## 2 泛血管医学:认识疾病的新范式

2002 年, Lanzer 和 Topol 提出“泛血管医学”(panvascular medicine)的概念<sup>[8]</sup>。这一概念涉及人体所有的血管系统,包含动、静脉和淋巴管等所构成的复杂网络,纵观现代医学疾病谱,心、脑、肾、肺、外周血管,以及代谢性疾病(如糖尿病、脂肪肝、肥胖和胰岛素抵抗)与感染性疾病(如 COVID-19)都与血管病变有着密切的联系。鉴于泛血管疾病的重要性,

2019 年我国多位学者首次联合发布了泛血管疾病综合防治科学声明<sup>[9]</sup>。较之于传统医学,泛血管医学更注重结构与功能的统一,以系统整体的角度去辩证分析血管疾病的发生发展与转归<sup>[1]</sup>。泛血管医学为我们认识疾病提供了一个全新的视角。同时,泛血管疾病作为一大类疾病的统称,深入研究其复杂的发病机制,复制泛血管疾病模型,对临床干预都具有重要意义<sup>[1]</sup>。

## 3 泛血管疾病危险因素与内皮功能失调

### 3.1 高血压

高血压是 ED 与泛血管疾病的重要危险因素之一。据推算,我国现有心血管病患者 3.3 亿,其中高血压 2.45 亿,卒中 1300 万,冠心病 1100 万,高血压已成为我国城乡居民因心血管病死亡的首要原因<sup>[10,11]</sup>。高血压状态下,肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAS 系统)过度激活以及血管紧张素 II 和内皮素 1 产生增加,会诱导氧化应激的增加,尤其是 NADPH 氧化酶来源的活性氧簇(ROS)产生增加,造成 eNOS 解偶联,内皮舒张因子(如 NO)的表达和活性降低,以及内皮收缩因子的增加加速内皮细胞炎症,血管痉挛性收缩,从而加速高血压的发展,并引起心肌梗死、脑血管意外等严重并发症<sup>[3]</sup>。

### 3.2 高血糖

高血糖是糖尿病引起血管病变的关键因素,长期慢性暴露高血糖环境可引起 ED。在高血糖状态下, NADPH 氧化酶表达和活性增加,多种来源的活性氧产生增加,同时高血糖增加炎症因子的表达以及白细胞向内皮细胞的黏附。高血糖以及其代谢产物甲基乙二醛(methylglyoxal, MGO)与糖基化终产物(advanced glycation end-products, AGE)是诱导内皮损

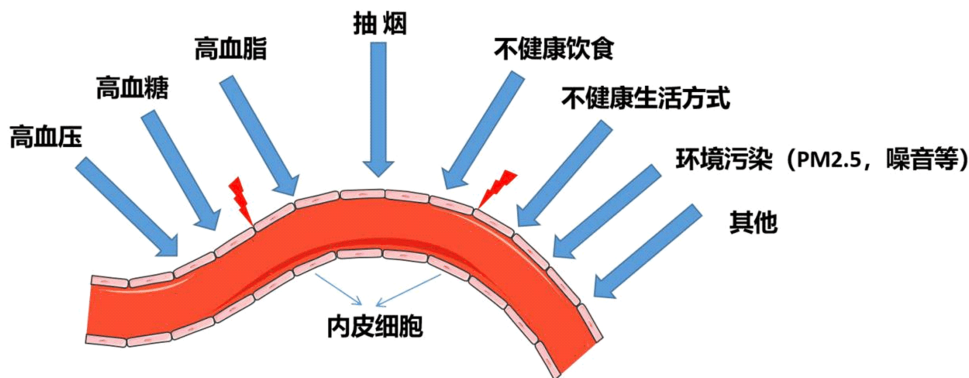


图 2 泛血管疾病危险因素与内皮细胞功能失调。

Figure 2. Panvascular disease risk factors and endothelial dysfunction.

伤和凋亡的直接诱因<sup>[4]</sup>. ED 影响了内皮细胞在循环血液和血管壁之间的天然屏障, 导致血管通透性增加, 加速血管炎症反应和血小板聚集等, 以致在受损部位凝集、形成血栓, 进一步加剧脂质沉积, 斑块面积增加, 使局部血管变窄. 在微血管层面, 微血管内皮细胞的死亡和再生会增加基底膜的厚度, 导致血管管腔变狭窄, 从而增加血流阻力<sup>[3]</sup>. 高糖刺激可能通过表观遗传机制激发代谢性记忆功能 (metabolic memory), 使得高血糖的促内皮损伤效应得到进一步的维持.

### 3.3 血脂异常

循环中高浓度的低密度脂蛋白 (LDL) 和各种修饰的 LDL (如氧化 LDL、糖化 LDL、聚集状态的 LDL、氨基乙酰化 LDL 等) 以及低浓度的高密度脂蛋白 (HDL) 是 ED 与泛血管疾病发生的重要危险因素. LDL 与修饰的 LDL 主要通过增加氧化应激、炎症、线粒体功能障碍、EndMT、减低 NO 生物利用度等机制促进 ED. 正常的 HDL 则通过抑制炎症和氧化应激、增加 NO 产生、改善内皮衰老、维持内皮细胞完整性与血管稳态等机制改善内皮细胞功能. 与正常 HDL 不同的是, 冠心病患者 (HDL<sup>CAD</sup>) 以及慢性肾病患者中 HDL (HDL<sup>CKD</sup>) 为功能异常的 HDL (dysfunctional HDL), 不但丧失了正常 HDL 的增加 NO 产生以及促胆固醇外排效应, 反而通过清道夫受体 LOX-1, 促进单核细胞向内皮细胞的黏附聚集, 从而加剧心血管病的发生发展<sup>[12]</sup>.

### 3.4 膳食因素

近期许多研究证实: 摄食红肉后, 肠道中会产生一种被称为三甲胺的化合物, 并经肝脏转化为氧化三甲胺 (TMAO), 促进动脉粥样硬化和血栓形成, 但 TMAO 致心血管疾病机制尚未明确. 研究发现

TMAO 可通过影响内皮细胞功能而促进动脉粥样硬化, 具体体现在 TMAO 在实验动物和人体中可增加衰老相关的氧化应激<sup>[13]</sup>、炎性小体的活化与细胞焦亡<sup>[14]</sup>, 以及组织因子的活性<sup>[15]</sup>, 进而影响 NO 依赖的血管舒张, 加速动脉血栓的形成. 深入研究 TMAO 导致内皮细胞功能障碍、促进动脉粥样硬化的分子机制, 有望为寻找作用靶点开发新的心血管疾病治疗方法提供思路. 与红肉饮食相反, 健康的植物性膳食模式, 如豆类, 可以显著改善 ED, 因为豆类 (豆荚、豌豆、黄豆、坚果等) 等植物蛋白中富含左旋精氨酸和植物雌激素, 二者可以通过刺激内皮细胞的内皮源性 NO 合成酶, 生产一氧化氮 (NO), 进而舒张血管.

### 3.5 其他危险因素

除了上面提到的危险因素外, 有研究表明以下因素也可影响血管内皮功能<sup>[4]</sup>: ①高同型半胱氨酸; ②血流动力学及扰流 (disturbed blood flow); ③氧化型低密度脂蛋白; ④缺氧; ⑤高浓度游离脂肪酸; ⑥非对称性二甲基精氨酸 (ADMA); ⑦不健康的生活方式 (如抽烟、不吃早餐、长期精细食物、缺乏锻炼、节律打乱、长期心理压力、夜班/熬夜等); ⑧衰老; ⑨环境污染, 如 PM<sub>2.5</sub>; ⑩噪音等. 这些综合因素, 会协同促进 ED 与疾病发生发展 (图 2).

## 4 内皮功能紊乱与泛血管疾病的分子机制

### 4.1 动脉粥样硬化

ED 是动脉粥样硬化形成过程中早期重要的病理生理改变, 是促使动脉粥样硬化和心血管病发生、发展的最重要的始动因素. 动脉粥样硬化斑块的形成是由众多危险因素损伤血管内皮而发生的一系列炎症反应, 是泛血管疾病的共同病理特征<sup>[1]</sup>. ED 贯穿动脉粥样硬化发生发展的始终, 从早期 LDL 的侵入,



到晚期斑块的破裂. 具体说来, 众多心血管危险因素(如高血脂、抽烟、衰老等)的增加, 加速了内皮炎症损伤, 促进单核细胞向损伤内皮的黏附, 进而迁移到内皮下间隙, 分化成巨噬细胞. LDL 也随即穿越内皮, 进而被修饰成氧化修饰的脂蛋白(oxLDL)以及其他形式修饰的脂蛋白, 被巨噬细胞表面的清道夫受体摄取, 形成泡沫细胞(foam cell). 泡沫细胞构成了动脉粥样硬化发展过程的脂纹(fatty streak). 中膜的平滑肌细胞迁移到内膜, 吞噬脂质, 形成平滑肌来源的泡沫细胞. 晚期斑块中巨噬细胞和平滑肌细胞来源的泡沫细胞坏死崩解, 形成斑块的坏死核心与斑块糜烂(plaque erosion), 构成斑块不稳定的主要因素之一. 最终, 斑块内坏死核心胞葬(efferocytosis)的减少, 炎症损伤解决机制(inflammation resolution)的减弱, 导致易损斑块的破裂、血小板的聚集、形成血栓, 最终引起急性心肌梗死和脑梗, 引发临床上常见的心脑血管事件<sup>[4]</sup>. 最近 Filippo Crea 教授引入动脉粥样硬化的“二次打击”学说, 第一打击是不稳定动脉粥样硬化斑块面积的急性增加, 第二打击是斑块修复能力受损, Crea 教授并将此现象形象地比喻为火山喷发<sup>[16,17]</sup>. 我们已知内皮功能在不稳定斑块形成过程中扮演重要作用, 至于内皮是否在斑块修复中有一定的作用, 仍有待进一步研究.

#### 4.2 高血压和中风

ED 与许多心脑血管疾病密切相关, 其中最重要的疾病是高血压, 改善血管内皮细胞功能已经成为高血压等心脑血管疾病预防与治疗的重点目标. 血管内皮细胞通过产生大量强效血管活性物质, 包括血管舒张因子 NO、PGI<sub>2</sub> 和 EDHF, 和收缩因子内皮素 ET-1、血管紧张素 II、神经肽 Y, 对心血管功能的调节起着关键性的作用<sup>[3,4]</sup>. 在高血压病理状态下, 多个血管床的内皮细胞都伴随内皮细胞损伤. ED 与高血压更大程度上是互为因果关系, 即内皮损伤加剧高血压, 而持续的血压升高进一步加剧内皮损伤. 持续血压升高被公认为是引起中风的最主要因素之一. 众多心血管危险因素也进一步增加脑血管的氧化应激、炎症状态和血管通透性, 尤其是 NADPH 氧化酶以及线粒体来源的活性氧产生增加, 加速缺血性中风的形成与发展. 通过 NO 供体增加 NO 的产生, 通过抑制血管紧张素 II 和 ET-1 的产生与信号级联反应, 可有效地减轻高血压引起的心脑血管重构, 也有可能进一步减少心肌损伤和脑血管意外等并发症<sup>[4]</sup>. 因此, 纠正 ED 是抗高血压药物研发的新思路和新方向.

#### 4.3 肿瘤

在全世界范围内, 肿瘤是排名第二的死亡的主要原因. 近年来, 肿瘤血管生物学是肿瘤治疗学的研究热点. 一方面, 肿瘤除了通过与宿主血管融合截取部分血管外, 还通过新生血管, 构建自己的血管系统, 输送氧气和营养物质, 并及时清除代谢产物, 保证肿瘤持续地生长和发展; 另一方面, 新生的血管不成熟, 管壁薄弱, 而且基膜不完整, 因此通透性比较高, 也有助于加速肿瘤的转移<sup>[18]</sup>. 因此, 血管生成是肿瘤生长和代谢的关键. 肿瘤内微血管密度(micro-vessel density, MVD)与肿瘤的恶性程度、肿瘤转移密切相关, 而与生存率呈负相关. 因此, 肿瘤血管阻断剂(选择地破坏已构建成熟的实体肿瘤血管)和血管新生抑制剂(抑制肿瘤新生血管的形成)有助于阻断肿瘤的生长、迁徙与转移. 血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是最关键的血管生成刺激因子, 可直接作用于血管内皮细胞, 促进其有丝分裂, 从而加速新生血管的生长. 除了内皮细胞, 许多恶性肿瘤细胞均有 VEGF 自分泌的功能, 且表达 VEGF 的受体, 可加剧肿瘤的转移和迁徙<sup>[18]</sup>. 因此, VEGF 一直以来被认为是抑制血管形成的最重要的靶点之一. 在这方面, 我们最新的研究提示, 转录因子 Yin Yang 1 (YY1) 可以通过调节 VEGF 和 Notch 信号通路, 进而促进肿瘤血管新生<sup>[19,20]</sup>, 为抑制肿瘤的迁徙与转移提供一个潜在的治疗靶点.

然而, VEGF 抑制剂在肿瘤治疗中的广泛使用会带来一定心脏毒性, 这促进了一门新兴学科——肿瘤心脏病学(oncocardiology)的出现. 目前, 除了 VEGF 抑制剂, 有多个抗肿瘤药都有严重的心脏毒性, 比如阿霉素(多柔比星)与受体酪氨酸激酶(RTK)抑制剂(如苏尼替尼和索拉非尼), 然而这些抗肿瘤药物对内皮系统的毒性尚未完全阐明. 将来势必会催生新的学科——肿瘤内皮病学(onco-endotheliopathy), 深入细致阐明抗肿瘤药物对血管内皮细胞功能的分子网络调控, 从而有望找到减轻抗肿瘤药物引起心血管毒性的治疗方法.

#### 4.4 糖尿病

糖尿病患者存在不同程度的内皮依赖性血管舒张功能障碍, 糖尿病慢性并发症的核心就是血管并发症, 包括大血管病变(如动脉粥样硬化)和微血管病变(如糖尿病视网膜病变、糖尿病肾病、糖尿病神经病变). 高脂高糖负荷大量增加 ROS, 从而损伤内皮功能, 引发胰岛素抵抗, 以及低度的系统炎症. 高血糖带来的“糖毒性”是 ED 的主要原因. 同时高血糖状态

下,AGEs生成增加,诱导血管壁的完整性被破坏,内皮细胞表型转变,内皮黏附分子表达增加,内皮细胞发生凋亡.另一方面,血糖波动也是诱导ED的常见原因.常规胰岛素治疗、二甲双胍治疗以及具有心血管保护作用的降糖药物——SGLT2抑制剂与GLP-1受体激动剂治疗可以显著改善糖尿病及其心血管并发症,部分原因归因于这些药物的改善内皮功能的药理学作用<sup>[4,21]</sup>.

#### 4.5 非酒精性脂肪肝

非酒精性脂肪肝(NAFD)和非酒精性脂肪性肝炎(NASH)是影响全球上亿人的代谢性肝病<sup>[22]</sup>.2020年,FDA拒绝批准Intercept公司开发的首个NASH新药——obeticholic acid(OCA),凸显了代谢性肝病无药可治的尴尬.NAFD和NASH发病机制复杂,涉及肝细胞、肝脏非实质细胞和其他组织细胞的交互作用以及复杂的分子信号通路.前期众多新靶点与新治疗手段研究均围绕肝细胞,以及肝脏非实质细胞中的Kupffer细胞与肝脏星型细胞(HSC)进行,而对肝窦状内皮细胞(LSEC)在其中的作用认识较少.事实上,非实质细胞中,LSEC在NAFLD和NASH发病中扮演着重要角色.LSEC是一种高度分化的内皮细胞,约占肝脏细胞总数的10%.与大血管内皮细胞不同的是,LSEC缺乏基底膜,并且有许多窗孔(fenestration),是血液与肝的双向物质交换的主要细胞类型.在生理条件下,LSEC的窗孔是一种选择性的屏障,有效地将脂蛋白、乳糜微粒残余物和其他大分子从血窦转移到Disse间隙,并被肝细胞吸收.LSEC释放NO一方面起到调节肝内血管张力的作用,另一方面调节肝脏脂质代谢并维持Kupffer细胞和HSC稳态(抑制其活化).此外,LSEC还具有很强的内吞能力(如oxLDL),调节脂质转移,同时参与酒精、乙醛和乙酰辅酶A的代谢调控.LSEC还能调节肝内血管阻力和门静脉压力<sup>[23]</sup>.在病理条件下,脂质的过度积累、胰岛素抵抗以及oxLDL会诱发脂毒性与活性氧类(ROS)产生增加,进而诱导去窗孔化现象(也称为毛细血管瘤)及功能障碍(如促炎症因子分泌增加),从而激活Kupffer细胞和HSC,对于脂肪变性、炎症和纤维化反应具有重要影响,促进NAFLD进展.因此,抑制肝脏LSEC毛细血管瘤,恢复LSEC窗孔,可能是一个抑制脂肪肝形成的重要手段;改善LSEC功能失调对于NAFLD、NASH及肝纤维化的防治都具有极为重要的临床意义<sup>[23]</sup>.

#### 4.6 肥胖与胰岛素抵抗

越来越多的证据表明:超重/肥胖是心血管病的

重要危险因素,常伴发高血压、高血脂、高血糖和胰岛素抵抗,简称为代谢综合征<sup>[3]</sup>.ED是胰岛素抵抗的重要原因和前兆,因此改善胰岛素抵抗,纠正代谢紊乱,应着眼于改善内皮细胞功能.ED往往先于胰岛素抵抗,也进一步加速胰岛素抵抗.内皮细胞表面表达胰岛素受体(IR),IR为多个生长因子的受体,比如胰岛素样生长因子-1、血管内皮生长因子、血小板源性生长因子和表皮生长因子<sup>[3]</sup>.除了具有其重要的代谢功能,胰岛素还可以通过PI3K/Akt信号通路级联反应,促进NO的释放,从而维持生理状态下的内皮细胞功能.除了血管舒张作用,胰岛素同时具有刺激血管收缩因子ET-1分泌的作用,胰岛素的双重作用使得其对正常人的血压的影响是可以忽略的.而在胰岛素抵抗状态下,高胰岛素血症会抑制内皮细胞PI3K信号通路,激活Ras/MAPK信号通路,大大降低NO的生物利用度,增加ET-1分泌,引起血流降低,内皮功能失调,进一步恶化胰岛素抵抗.因此,胰岛素抵抗患者有更高的血浆ET-1的水平.ET-1受体拮抗剂则可以改善肥胖和糖尿病患者的内皮功能,而对胰岛素敏感的健康人群没有影响<sup>[3]</sup>.深入研究胰岛素抵抗与ED的相互关系以及分子病因学机制有着极为重要的临床意义.

#### 4.7 病毒感染性疾病:COVID-19

ED在感染性疾病的发病机制中也发挥重要作用.最新研究表明新冠肺炎(COVID-19)的第一道防线是内皮细胞<sup>[24]</sup>.内皮屏障功能的丢失、糖萼结构的破坏、血管通透性增加、毛细血管渗漏、显著的血管新生、炎症因子的增加、线粒体功能障碍、eNOS活性下降、糖酵解增加、血栓/抗血栓平衡打破等机制在COVID-19中起着核心作用<sup>[4]</sup>.同时小血管(毛细血管、小动脉等)内皮细胞表达ACE2受体,而且在病人组织内皮细胞中发现病毒颗粒包涵体,也进一步证实COVID-19相关的ED有可能是直接由于病毒感染导致的血管内皮损伤,也有可能是间接的免疫失调导致的血管内皮的持续激活<sup>[25,26]</sup>.目前新冠肺炎诱导内皮功能失调的分子机理仍不明确,尚缺乏特定靶向血管内皮功能失调的有效药物.ED可导致或加剧“严重SARS-CoV-2病毒感染”,也可能是基础病重症转化的新机制.深入系统研究新冠肺炎所致的内皮功能失调的新靶点,将有助于大大改善患者预后,也有助于理解新冠治疗药物有效的药理学基础.关于ED与新冠肺炎的关系,以及最新证据,请读者参阅我们对此话题的最新综述<sup>[4]</sup>.



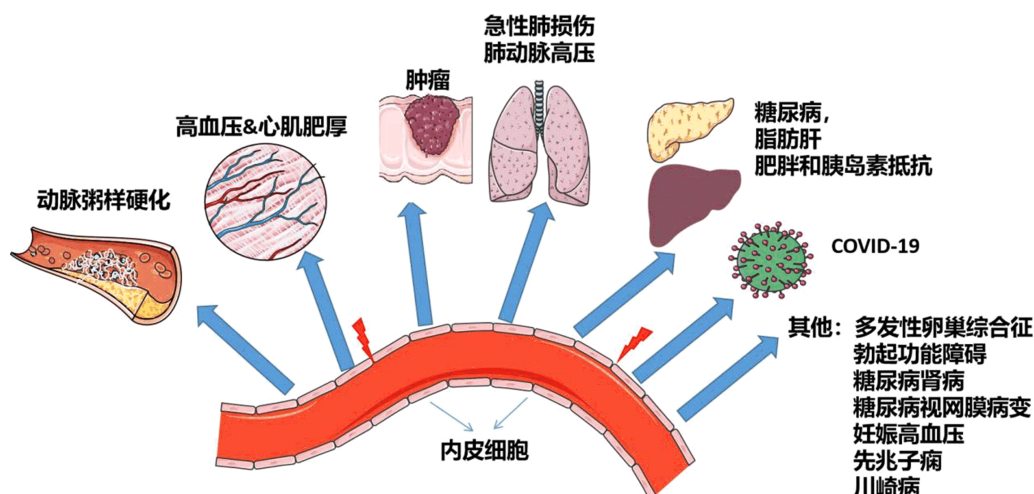


图 3 内皮细胞功能失调与泛血管疾病.

Figure 3. Endothelial dysfunction and panvascular diseases.

#### 4.8 急性肺损伤和肺动脉高压

肺血管内皮细胞是急性肺损伤 (acute lung injury, ALI)/急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) 时受损的主要靶器官. 肺血管内皮细胞在细菌内毒素、炎症因子、氧化应激等作用下,其通透性增高,线粒体发生功能障碍,同时分泌和释放各种炎性介质和细胞因子,导致凝血与抗凝系统失衡,引起肺动脉高压 (pulmonary artery hypertension, PAH)、进行性肺水肿、右心室功能障碍和肺微循环衰竭. 认识肺血管内皮细胞的结构与功能变化有助于为治疗 ALI 提供新思路. 肺动脉高压是一种严重、复杂的、多因素参与的肺部病理生理学状态. ED (比如 NO 产生减少、ET-1 产生增加、氧化应激、炎症增加、EndMT 等) 是引起血管收缩和特征性病理改变 (肺血管阻力进行性增加) 的首要因素. 预防和逆转肺血管内皮细胞功能障碍的主要药物有: ET-1 受体拮抗剂、NO 供体药物、前列环素和经典的降压药 (血管紧张素转化酶抑制剂、血管紧张素 II 受体拮抗剂和钙通道受体拮抗剂). 最新研究发现,特发性 PAH 患者血清中 miRNA-483 水平显著降低,且与患者的疾病严重程度呈负相关. 内皮细胞特异性过表达 miRNA-483,可显著改善 PAH 动物模型的肺动脉高压及右心室肥厚,机制研究提示 miRNA-483 可以通过抑制内皮细胞中多个肺动脉高压相关基因表达从而发挥保护作用<sup>[27]</sup>. 因此,深入研究内皮损伤在 PAH 疾病发展中的作用与机制,有望为临床诊断和治疗 PAH 疾病提供新的治疗思路和实验依据.

#### 4.9 其他疾病

ED 除了与上述疾病相关之外,还与其他多种疾病密切相关,主要有多发性卵巢综合征 (PCOS)、勃起功能障碍 (erectile dysfunction)、慢性肾病 (chronic kidney disease, CKD)、糖尿病肾病 (diabetic kidney disease)、糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy)、妊娠高血压 (gestational hypertension)、先兆子痫 (preeclampsia) 和川崎病 (Kawasaki disease) 等<sup>[4,28]</sup> (图 3).

## 5 结论与展望

血管内皮功能是评价血管健康程度的重要标志,也是血管重构与稳态的重要决定因素. 血管内皮细胞的结构和功能受到多种理化及生物因素的影响,其功能异常最终导致包括动脉粥样硬化在内的泛血管疾病的发生<sup>[1,9]</sup>. 纵观最近几十年的研究发现,ED 不仅作为疾病相关的重要特征,更在人类多种重大疾病发展过程中扮演重要角色,从心血管疾病到代谢性疾病,再到感染性疾病. 通过内皮功能检测,并寻找早期内皮细胞功能失调的标记物 (比如早期的 hs-CRP、IL-6 到最新发现的 IL-1 $\beta$ ),有助于发现心血管风险的高危人群. 对于这部分 ED 的高危人群,应积极进行生活方式干预和药物治疗,降低未来心血管病发生的风险. 因此,内皮功能检测与评价对疾病的早期诊治具有重要的意义.

新近研究显示:微囊泡作为 miRNA 运输的载体,在调控内皮细胞功能 (比如细胞增殖、迁移、凋亡和炎症) 方面发挥重要的作用. 根据其大小、产生和

分泌机制不同,微囊泡分为外泌体、微颗粒和凋亡小体。研究表明,间充质来源的外泌体长链非编码 RNA SNHG7 可以通过 miR-34a-5p/XBP1 信号轴显著抑制人视网膜微血管内皮细胞发生 EndoMT 与管形成能力,进而调节糖尿病视网膜病变的发生发展<sup>[29]</sup>。McCann 等采用内皮谱系追踪技术发现,荷瘤小鼠循环中内皮细胞来源的微囊泡携带特定的数个 miRNAs (miR-30c、miR-126、miR-146a 和 miR-125b) 的表达量相比于非荷瘤小鼠显著增加,提示在肿瘤环境下,内皮细胞可以通过微囊泡携带的 miRNA 系统调控循环中或者脏器微环境中的多个细胞类型<sup>[30]</sup>。

虽然众多研究表明多种治疗药物或者小分子化合物可以显著改善 ED,但是其改善功能的直接临床证据尚且欠缺。而且,临床上检测内皮细胞舒张功能的检测方法——即通过超声影像技术测量肱动脉血流介导的血管舒张功能(flow-mediated dilatation, FMD),但是尚无明确的备用方法检测其他方面的内皮细胞功能异常,比如内皮细胞代谢异常或者内皮细胞衰老,因此亟需开发新型的安全、经济、有效的且适合大规模人群的检测手段,以评价内皮细胞复合型的功能变化,为全面评估内皮功能提供重要参考。

随着医学科学的发展,国内外学者逐渐认识到单个疾病研究的局限性,开始着眼于系统全局地去研究疾病的病理生理特征,比如采用系统生物学的方法研究疾病<sup>[1]</sup>。动物模型为我们理解疾病的病理生理机制提供了有利工具,然而现有的动物模型绝大多数仅复制单一疾病。临床上大多数患者往往是多种疾病多种危险因素共同存在,其血管功能异常具有更大的复杂性。因此,从新药的研发到疾病机制的研究需求,亟需开发新的复合型动物模型,在此条件下研究血管内皮功能,对于深入理解多种病理因素诱导内皮细胞功能障碍的分子机理将大有裨益,也有利于加速血管保护药物研发从基础到临床的转化进度。

随着泛血管医学研究的不断深入,ED 逐渐成为泛血管医学的核心环节。我们期待在不远的将来,内皮细胞功能学的研究将会加速泛血管药物的发现,以及新兴学科——泛血管药理学的产生与发展。值得指出的是,ED 所致的泛血管病变属于一个综合复杂的病理过程,靶向 ED 的多个环节,比如炎症、氧化应激、应激性衰老、EndMT、血管收缩功能,有望为泛血管疾病的治疗提供新的策略。尤其是具有多重内皮保护作用药物的出现,比如他汀类药物、抗糖尿病药物(二甲双胍、SGLT2 抑制剂和 GLP-1 受体激动剂)、抗炎药物(如 IL-1 $\beta$  的单克隆抗体、低剂量的秋水仙

碱等)(图 4),为 ED 所致泛血管疾病的治疗带来新的曙光。

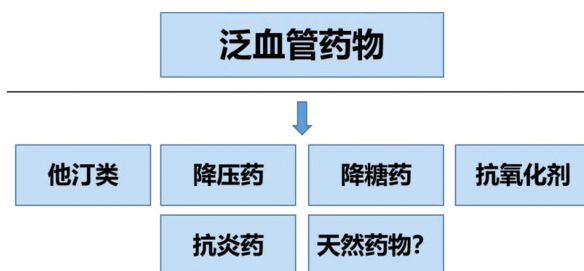


图 4 潜在的泛血管药物。

Figure 4. Potential panvascular drugs.

## 致谢

本文工作受到国家自然科学基金(81941022, 81530025, 82070464), 中国科学院战略性先导科技专项 B 类(XDB38010100), 国家重点研发计划(2017YFC1309603), 广东省“珠江人才计划”本土创新科研团队(2017BT01S131), 以及中国科学技术大学附属第一医院创新攻关团队项目(CXGG02)和安徽省重点研究与开发计划(202104j07020051)资助。

## 利益冲突

作者声明本文没有利益冲突。

## 作者信息



徐索文, 研究员, 博士生导师。长期从事动脉粥样硬化性心血管病的发病机制研究与药物治疗。在 *European Heart Journal* 等学术期刊发表论文 120 余篇, 7 篇论文被选为 ESI 高被引论文, 担任 *Cardiovascular Diabetology* 等杂志编委/编辑。主持美国心脏协会基金、国家自然科学基金面上项目等项目。



葛均波, 中国科学院院士, 教育部长江学者特聘教授, 教授, 博士生导师。现任中国医师协会心血管内科医师分会会长, 中国心血管健康联盟主席, 复旦大学附属中山医院心内科主任, 上海市心血管病临床医学中心主任, 上海市心血管病研究所所长, 中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院)院长, 复旦大学泛血管医学研究院院长, 复旦大学泛血管基金理事长。研究方向为冠心病的发病机制、早期诊断和治疗方案优化。作为第一人获得国家科学技术进步奖二等奖、国家技术发明奖二等

奖、教育部国家科技进步一等奖、中华医学科技二等奖(2项)、上海市科技进步一等奖、上海市科技功臣等科技奖项。葛均波教授率先在国内倡导泛血管医学综合管理理念,并于2018年主编《泛血管医学——概念及常见疾病诊治》。



翁建平(通讯作者),教育部长江学者特聘教授,国家杰出青年科学基金获得者,二级教授,一级主任医师。现任中国科学技术大学生命科学与医学部副部长,中国科学技术大学临床医学院执行院长,中国科学技术大学附属第一医院副院长,蚌埠医学院院长。中国医师协会内分泌代谢科医师分会副会长、中华医学会糖尿病学分会名誉主任委员、中国老年学和老年医学学会老年病学分会副会长、中国生物物理学会表型组学分会副会长。《中华糖尿病杂志》总编辑、《中华医学杂志(英文版)》(*Chinese Medical Journal*)副总编辑、BMJ 国际顾问、*Diabetes/Metabolism Research and Reviews* 共同主编,多个 SCI 杂志副主编。以第一完成人获 2011 年度国家科学技术进步奖二等奖和 2006 年度教育部科技进步奖一等奖。在国内外学术期刊发表学术论文 450 多篇,总引用频次超过 10000 次,2020 年度爱思唯尔“中国高被引学者”(临床医学领域)。

## 参考文献

- [ 1 ] 葛均波,王拥军. 泛血管医学——概念及常见疾病诊治. 北京:人民卫生出版社,2018.
- [ 2 ] Inagami T, Naruse M, Hoover R. Endothelium as an endocrine organ. *Annu. Rev. Physiol.*, 1995, 57: 171-189.
- [ 3 ] Rajendran P, Rengarajan T, Thangavel J, et al. The vascular endothelium and human diseases. *Int. J. Biol. Sci.*, 2013, 9(10): 1057-1069.
- [ 4 ] Xu S, Ilyas I, Little P J, et al. Endothelial dysfunction in atherosclerotic cardiovascular diseases and beyond: From mechanism to pharmacotherapies. *Pharmacol. Rev.*, 2021, 73(3): 924-967.
- [ 5 ] Bidault G, Garcia M, Capeau J, et al. Progerin expression induces inflammation, oxidative stress and senescence in human coronary endothelial cells. *Cells*, 2020, 9(5): 1201.
- [ 6 ] Kotla S, Le N T, Vu H T, et al. Endothelial senescence-associated secretory phenotype (SASP) is regulated by Makorin-1 ubiquitin E3 ligase. *Metabolism*, 2019, 100: 153962.
- [ 7 ] Luo X, Bai Y, He S, et al. Sirtuin 1 ameliorates defenestration in hepatic sinusoidal endothelial cells during liver fibrosis via inhibiting stress-induced premature senescence. *Cell Prolif.*, 2021, 54(3): e12991.
- [ 8 ] Lanzer P, Topol E J. Panvascular Medicine: Integrated Clinical Management. Berlin: Springer-Verlag, 2002.
- [ 9 ] 杨靖,王克强,霍勇,等.《泛血管疾病综合防治科学声明》工作组. 泛血管疾病综合防治科学声明. 中国循环杂志, 2019, 34: 1041-1046.  
Yang Jing, Wang Keqiang, Huo Yong, et al, on behalf of the working group on scientific statement for the prevention and treatment of panvascular disease. Scientific statement for the prevention and treatment of panvascular disease. *Chinese Circulation Journal*, 2019, 34: 1041-1046.
- [ 10 ] 韩雅玲. 以科技创新驱动引领我国心血管病领域高质量发展. 中华心血管病杂志, 2021, 49: 1-2.
- [ 11 ] 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告 2019 概要. 中国循环杂志, 2020, 35: 833-854.  
The Writing Committee of the Report on Cardiovascular Health and Diseases in China. Report on cardiovascular health and diseases in China 2019: an updated summary. *Chinese Circulation Journal*, 2020, 35: 833-854.
- [ 12 ] Akhmedov A, Sawamura T, Chen C H, et al. Lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 (LOX-1): a crucial driver of atherosclerotic cardiovascular disease. *Eur. Heart J.*, 2021; doi:10.1093/eurheartj/ehaa770.
- [ 13 ] Brunt V E, Gioscia-Ryan R A, Casso A G, et al. Trimethylamine-N-oxide promotes age-related vascular oxidative stress and endothelial dysfunction in mice and healthy humans. *Hypertension*, 2020, 76(1): 101-112.
- [ 14 ] Chen M L, Zhu X H, Ran L, et al. Trimethylamine-N-oxide induces vascular inflammation by activating the NLRP3 inflammasome through the SIRT3-SOD2-mtROS signaling pathway. *J. Am. Heart Assoc.*, 2017, 6(9): e006347.
- [ 15 ] Cheng X, Qiu X, Liu Y, et al. Trimethylamine N-oxide promotes tissue factor expression and activity in vascular endothelial cells: A new link between trimethylamine N-oxide and atherosclerotic thrombosis. *Thromb. Res.*, 2019, 177: 110-116.
- [ 16 ] Vergallo R, Crea F. Atherosclerotic plaque healing. *N. Engl. J. Med.*, 2020, 383: 846-857.
- [ 17 ] Vergallo R, Crea F. Atherosclerotic plaque disruption and healing. *Eur. Heart J.*, 2020, 41(42): 4079-4080.
- [ 18 ] 刘臻臻,罗琪. 肿瘤血管靶向治疗策略的新进展. 世界华人消化杂志, 2010, 18: 2889-2893.  
Liu Zhenzhen, Luo Qi. Recent advances in research of vascular targeting strategy for tumor therapy. *World Chinese Journal of Digestology*, 2010, 18: 2889-2893.
- [ 19 ] Zhang S, Kim J Y, Xu S, et al. Endothelial-specific YY1 governs sprouting angiogenesis through directly interacting with RBPJ. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 2020,



- 117(9): 4792–4801.
- [20] Liu H, Qiu Y, Pei X, et al. Endothelial specific YY1 deletion restricts tumor angiogenesis and tumor growth. *Sci. Rep.*, 2020, 10(1): 20493.
- [21] Liu Z, Ma X, Ilyas I, et al. Impact of sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors on atherosclerosis: from pharmacology to pre-clinical and clinical therapeutics. *Theranostics*, 2021, 11(9): 4502–4515.
- [22] 翁建平. 代谢性肝病的定义与分类探讨. *中华医学杂志*, 2020, 100: 401–405.  
Weng Jianping. The definition and classification of metabolic liver disease. *National Medical Journal of China*, 2020, 100: 401–405.
- [23] Hammoutene A, Rautou P E. Role of liver sinusoidal endothelial cells in non-alcoholic fatty liver disease. *J. Hepatol.*, 2019, 70(6): 1278–1291.
- [24] Libby P, Lüscher T. COVID-19 is, in the end, an endothelial disease. *Eur. Heart J.*, 2020, 41(32): 3038–3044.
- [25] Chung M K, Zidar D A, Bristow M R, et al. COVID-19 and cardiovascular disease: From bench to bedside. *Circ. Res.*, 2021, 128(8): 1214–1236.
- [26] Varga Z, Flammer A J, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*, 2020, 395(10234): 1417–1418.
- [27] Zhang J, He Y, Yan X, et al. MicroRNA-483 amelioration of experimental pulmonary hypertension. *EMBO Mol. Med.*, 2020, 12(5): e11303.
- [28] Jia C, Zhang J, Chen H, et al. Endothelial cell pyroptosis plays an important role in Kawasaki disease via HMGB1/RAGE/cathepsin B signaling pathway and NLRP3 inflammasome activation. *Cell Death Dis.*, 2019, 10(10): 778.
- [29] Cao X, Xue L D, Di Y, et al. MSC-derived exosomal lncRNA SNHG7 suppresses endothelial-mesenchymal transition and tube formation in diabetic retinopathy via miR-34a-5p/XBP1 axis. *Life Sci.*, 2021, 272: 119232.
- [30] McCann J V, Liu A, Musante L, et al. A miRNA signature in endothelial cell-derived extracellular vesicles in tumor-bearing mice. *Sci. Rep.*, 2019, 9(1): 16743.

## Endothelial dysfunction and panvascular diseases

XU Suowen<sup>1</sup>, GE Junbo<sup>2,3</sup>, WENG Jianping<sup>1\*</sup>

1. Department of Endocrinology, The First Affiliated Hospital of USTC (Anhui Provincial Hospital), Division of Life Sciences and Medicine, University of Science and Technology of China, Hefei 230001, China;

2. Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of USTC (Anhui Provincial Hospital), Division of Life Sciences and Medicine, University of Science and Technology of China, Hefei 230001, China;

3. Department of Cardiology, Institute of Panvascular Medicine, Zhong Shan Hospital, Fudan University, Shanghai Institute of Cardiovascular Diseases, Shanghai 200032, China

\* Corresponding author. E-mail: wengjp@ustc.edu.cn

**Abstract:** Vascular endothelial cells are the key cell type responsible for vascular health and homeostasis. Endothelial dysfunction (ED), as the core process of panvascular diseases, is caused by multi-step and multi-risk factors involving endothelial injury, hyperpermeability, vasoconstriction, inflammation, oxidative stress, leukocyte adhesion, metabolic disorder, endothelial-to-mesenchymal transition (EndMT), and platelet activation. ED plays an important role in cardiovascular, tumor, metabolic, pulmonary, and infectious diseases. Therefore, the assessment of endothelial function is of great importance to clinical diagnosis and therapeutics. In this review, we centered on the relationship between ED and panvascular diseases, and overviewed the research advance of ED and panvascular diseases, with an aim to understanding the novel molecular mechanism of panvascular diseases and accelerating the development of pharmaceuticals targeting ED in panvascular diseases.

**Keywords:** panvascular diseases; panvascular medicine; endothelial dysfunction; vascular homeostasis; review