

Doi: doi.org/10.70693/cjmsr.v1i1.554

## 心血管疾病中内皮细胞调控机制的研究进展

胡毅<sup>1\*</sup>, 卢俊杰<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>黄冈师范学院生物与农业资源学院, 湖北 黄冈 438000, <sup>2</sup>湖北医药学院全科医学院, 湖北 十堰 442000)

**摘要:** 心血管疾病是全球范围内导致死亡和致残的主要原因之一, 其中血管内皮细胞功能障碍在疾病发生与进展中发挥了至关重要的作用。血管内皮细胞通过分泌一氧化氮(NO)和内皮素(ET)等活性分子调控血管张力, 参与炎症反应与血管新生等过程。近年来, 随着分子生物学与组学技术的飞速发展, 内皮细胞调控机制在氧化应激、代谢异常、炎症反应、细胞凋亡与自噬等层面的研究不断深入。本综述系统概述了内皮细胞的结构功能、功能失调的分子机制及其在动脉粥样硬化、高血压、心力衰竭等心血管疾病中的关键作用, 探讨了相关的治疗靶点和干预策略, 最后对当前研究挑战及未来展望进行了总结。深入理解内皮细胞调控机制将为心血管疾病的新型治疗策略提供重要思路。

**关键词:** 心血管疾病; 内皮细胞; 功能失调; 分子机制; 治疗靶点

### 引言

心血管疾病(cardiovascular diseases, CVDs)是威胁人类健康的重大公共卫生问题, 主要包括动脉粥样硬化(atherosclerosis)、高血压(hypertension)、冠心病(coronary artery disease)、心力衰竭(heart failure)等。根据世界卫生组织的数据显示, CVDs 每年导致数千万人的死亡和巨大的经济负担<sup>[1]</sup>。血管内皮细胞(vascular endothelial cells, VECs)在心血管系统中发挥着关键调控作用, 通过维持血管通透性、分泌活性分子、调节血管张力、抑制血栓形成和炎症反应等, 为心血管稳态提供重要保障。研究表明, 内皮细胞功能障碍是众多心血管疾病发生与发展的早期事件, 且常伴随血管结构重塑、炎症浸润等病理变化<sup>[2]</sup>。

本综述将聚焦血管内皮细胞的生物学基础和功能失调的分子机制, 阐述其在心血管疾病中的核心作用, 同时探讨相关的治疗靶点与干预策略, 最后结合多组学与新兴技术, 对内皮细胞调控机制研究的未来发展做出展望。

### 一、内皮细胞功能的生物学基础

#### 1.1 内皮细胞的结构与功能

\*Correspondence: [18164053837@163.com](mailto:18164053837@163.com) or +86-18164053837(Hu.Yi) or 0009-0007-3900-4577 (ORCID Hu Yi)

血管内皮细胞是单层鳞状细胞，紧密贴附于血管内壁，构成了血管最内层屏障（endothelial barrier）。在正常生理状态下，内皮细胞通过紧密连接蛋白（如 VE-cadherin）维持血管通透性，防止血浆成分与组织间隙的过量交换<sup>[3]</sup>。此外，内皮细胞能够分泌多种生物活性分子，如一氧化氮（nitric oxide, NO）和前列环素（prostacyclin, PGI<sub>2</sub>），从而调节血管张力及血小板聚集；分泌内皮素（endothelin, ET）和血管紧张素（angiotensin, Ang II），从而参与血管收缩与血管通透性调控。

## 1.2 内皮细胞在心血管系统中的重要性

血管内皮除了具备屏障功能外，还能够感受和传导剪切力等血流动力学信号，维持血管稳态。如 NO 在抑制平滑肌细胞过度增殖、抑制血小板聚集和白细胞黏附等方面具有至关重要的地位；VEGF（血管内皮生长因子）则在血管新生过程中起到关键调控作用<sup>[4]</sup>。内皮细胞与平滑肌细胞、免疫细胞之间通过多种旁分泌、膜表面分子互作，共同维持血管的生理功能。因此，内皮功能异常常常预示着心血管系统出现潜在的病理性改变。

## 二、内皮细胞功能失调的分子机制

### 2.1 氧化应激

在病理条件下，血管壁中活性氧（ROS）生成增多，超氧化物阴离子（O<sub>2</sub><sup>-</sup>）和过氧化氢（H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>）等会耗竭 NO 或与 NO 反应生成有害产物过氧亚硝酸阴离子（ONOO<sup>-</sup>），从而削弱内皮依赖的血管舒张作用<sup>[5]</sup>。NADPH 氧化酶、线粒体电子传递链异常等均可能诱发 ROS 积累，引发内皮细胞凋亡和炎症反应，导致血管功能障碍。

### 2.2 炎症与免疫反应

内皮功能障碍通常伴随炎症因子的高表达，如 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 等。这些因子通过激活 NF- $\kappa$ B、MAPK 等通路，诱导内皮细胞表面黏附分子（VCAM-1、ICAM-1）以及趋化因子（MCP-1）的表达，促进白细胞黏附和迁移，引发炎症级联反应<sup>[6]</sup>。此外，炎症小体（如 NLRP3）也参与调控内皮细胞损伤与凋亡，进一步恶化血管病变进程。

### 2.3 代谢异常

糖脂代谢紊乱与内皮功能障碍密切相关。高糖环境可导致蛋白质糖基化终产物（AGEs）累积，通过与内皮细胞表面受体（RAGE）结合触发一系列炎症和氧化应激反应<sup>[7]</sup>。高脂血症则促进低密度脂蛋白（LDL）氧化，氧化型 LDL（oxLDL）能激活内皮细胞，从而增加单核细胞黏附并进入内膜形成泡沫细胞，促发动脉粥样硬化斑块的形成。

### 2.4 内皮细胞凋亡与自噬失调

内皮细胞不仅会发生凋亡（apoptosis）和坏死（necrosis），也会经历细胞焦亡（pyroptosis）等新型细胞死亡方式，这些途径在血管内炎症扩散中发挥重要作用。自噬则是维持内皮细胞稳态与能量供给的重要机制，可以通过降解受损线粒体、清除 ROS 积累，抑制细胞凋亡<sup>[8]</sup>。当自噬途径失调时，内皮细胞对外界应激的耐受能力减弱，进一步加重血管损伤。

## 三、心血管疾病中的内皮细胞调控机制

### 3.1 动脉粥样硬化

动脉粥样硬化是最常见的动脉壁病变，其核心病理过程包括内皮功能障碍、脂质沉积、免疫炎症以及斑块形成与破裂。内皮激活时释放的黏附分子吸引血液中的单核细胞黏附并进入内皮下层，进一步分化为巨噬细胞并吞噬脂质形成泡沫细胞；不断增殖迁移的血管平滑肌细胞共同构建了富含脂质核心和纤维帽的动脉粥样硬化斑块<sup>[9]</sup>。因此，保护内皮功能、抑制脂质过度沉积和炎症反应是干预动脉粥样硬化进程的关键。

### 3.2 高血压

高血压的病理生理过程与血管内皮细胞功能失调关系密切。内皮分泌 NO 的能力下降，血管舒张功能减弱，从而使外周血管阻力上升；炎症因子的持续激活导致血管重构与僵硬增加<sup>[10]</sup>。多项研究表明，通过改善内皮依赖性舒张功能、减少血管氧化应激，可有效降低高血压患者的血压水平。

### 3.3 心力衰竭

心力衰竭时，心脏射血功能和灌注能力显著下降，微循环障碍加重心肌缺氧及代谢紊乱。内皮细胞与心肌细胞的相互作用主要体现在局部血流分布、信号分子交换和炎症调控层面。当内皮功能下降时，心肌氧供不足、代谢废物无法及时清除，进一步加剧心室重构与心肌纤维化<sup>[11]</sup>。因此，改善内皮功能有助于缓解心力衰竭的病理过程。

### 3.4 其他疾病

在心肌缺血/再灌注损伤、外周动脉疾病以及先天性心脏病等多种病理过程中，内皮细胞均扮演了重要角色。例如，缺血/再灌注后大量活性氧的产生会导致血管内皮损伤并引发炎症反应；而先天性心脏病患者某些特定基因突变会影响内皮细胞分化与发育，进而导致心血管畸形<sup>[12]</sup>。

## 四、内皮细胞相关的治疗靶点与干预策略

### 4.1 内皮细胞功能修复的靶向治疗

恢复和保护血管内皮功能是防治心血管疾病的重要策略。一氧化氮供体（如硝酸酯类药物）能够直接补充 NO，从而增强血管舒张；抗氧化剂（如维生素 C、维生素 E、N-乙酰半胱氨酸）可以减少 ROS 累积，缓解氧化应激<sup>[13]</sup>。VEGF、FGF 等生长因子也被认为有助于促进血管再生和内皮修复。

### 4.2 基因与细胞治疗

随着基因编辑和干细胞技术的发展，基因与细胞治疗为内皮修复提供了新的思路。CRISPR/Cas9 等基因工具能够精准修饰导致内皮功能障碍的突变基因；间充质干细胞（MSC）或诱导性多能干细胞（iPSC）分化得到的内皮样细胞，具有一定的组织修复和再生潜力<sup>[14]</sup>。然而，如何确保安全性和特异性仍是临床转化面临的重要挑战。

### 4.3 新兴疗法：外泌体与纳米技术

细胞外囊泡，尤其是外泌体，在细胞间信息传递与心血管疾病病程调控中作用显著。外泌体载有蛋白质、miRNA、lncRNA 等活性分子，可调控内皮细胞增殖、迁移、抗凋亡等过程<sup>[15]</sup>。此外，利用纳米技术进行药物与基因的精准递送，可实现对血管内皮的定向干预，提升药物在血管壁局部的有效浓度并降低全身副作用。

#### 4.4 生活方式与非药物干预

相较于药物和手术干预，健康的生活方式是预防内皮功能失调的重要基础。充足的运动、合理的膳食结构有助于降低氧化应激与炎症反应；调节肠道菌群平衡亦被视为一种潜在的内皮保护策略<sup>【16】</sup>。在肥胖患者或糖脂代谢异常个体中，改善胰岛素敏感性也能对维持内皮细胞功能产生积极影响。

### 五、研究现状、挑战与未来展望

#### 5.1 现阶段研究的成就与局限

近年来，心血管内皮细胞的分子机制研究取得了丰硕成果，尤其是各种重要通路（如 NO 通路、Ang II 通路、炎症通路）的深入探索，为临床治疗提供了多种干预靶点。然而，由于心血管系统的复杂性和个体异质性，仍然存在较多挑战：

1. **机制的多因素交互：**内皮功能障碍常由多重病理因素叠加引起，难以单一靶向干预。
2. **实验与临床的脱节：**部分在细胞或动物水平上效果显著的干预方法，尚需在大型临床试验中验证安全性与有效性。
3. **多组学及高精度检测的利用不足：**对内皮细胞异质性的认知尚不足，亚型细分与个体化治疗研究尚处于起步阶段。

#### 5.2 未来研究方向

##### 1. 多组学与单细胞技术

单细胞 RNA 测序等技术有助于解析血管内皮细胞亚群的功能特性，从而更精准地把握病理过程中的关键靶点。基于多组学数据（基因组、转录组、蛋白组、代谢组等）的整合分析，可构建系统性调控网络，提高对内皮功能变化的预测能力<sup>【17】</sup>。

##### 2. 新型药物及靶向递送系统

随着纳米材料与生物材料学的快速发展，能否实现对内皮细胞特异性递送将是药物研发的重点。例如，利用靶向分子修饰的纳米载体传递基因或药物，可显著提升治疗效率，减少副作用。

##### 3. 精准医学与临床转化

个体化诊疗是心血管疾病精准医学的重要方向。挖掘新的内皮功能生物标志物并结合大数据分析，可识别高风险人群并精细化干预，从而实现早发现、早治疗，避免传统“千人一方”的治疗瓶颈。

#### 5.3 跨学科合作的必要性

心血管内皮细胞调控机制研究需要分子生物学、组织工程学、计算生物学、材料科学以及临床医学等多学科协同，共同推进基础机制与临床应用之间的有效衔接。这种融合不仅有助于拓展研究的深度与广度，也能在临床转化中发挥更大优势。

### 六、结论

心血管疾病中血管内皮细胞的功能失调是早期且关键的病理事件，涉及氧化应激、炎症、代谢异常等多重因素的互作，严重影响血管稳态与组织器官的正常运行。近年来，研究者在揭示内皮细胞功能障碍的分子机制、发掘潜在治疗靶点及干预策略方面取得了许多新的认识和突破。然而，心血管系统的病理过程极其复杂，个体异质性和内皮细胞微环境差异仍然面临诸多挑战。

今后，随着单细胞组学、基因编辑及纳米技术等前沿研究手段的不断成熟，深入开展交叉学科合作，为探索内皮细胞精准调控策略提供了全新的契机。通过揭示更多关键靶点，开发多样化的干预手段并实现早期精准防治，必将为心血管疾病的整体防控与患者预后改善作出巨大贡献。

#### 参考文献:

- [1] World Health Organization. (2021). Cardiovascular diseases (CVDs). [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
- [2] Davignon, J., & Ganz, P. (2004). Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation*, 109\*(23\_suppl\_1), III-27-III-32. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000131515.03336.f8>
- [3] Dejana, E., Tournier-Lasserre, E., & Weinstein, B. M. (2009). The control of vascular integrity by endothelial cell junctions: molecular basis and pathological implications. *Developmental cell*, 16(2), 209–221. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2009.01.004>
- [4] Ylä-Herttua, S., & Baker, A. H. (2017). Cardiovascular Gene Therapy: Past, Present, and Future. *Molecular therapy : the journal of the American Society of Gene Therapy*, 25(5), 1095–1106. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2017.03.027>
- [5] Cai, H., & Harrison, D. G. (2000). Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress. *Circulation research*, 87(10), 840–844. <https://doi.org/10.1161/01.res.87.10.840>
- [6] Tabas, I., García-Cardena, G., & Owens, G. K. (2015). Recent insights into the cellular biology of atherosclerosis. *The Journal of cell biology*, 209(1), 13–22. <https://doi.org/10.1083/jcb.201412052>
- [7] Brownlee M. (2001). Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature*, 414(6865), 813–820. <https://doi.org/10.1038/414813a>
- [8] Sciarretta, S., Maejima, Y., Zablocki, D., & Sadoshima, J. (2018). The Role of Autophagy in the Heart. *Annual review of physiology*, 80, 1–26. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021317-121427>
- [9] Libby, P., Ridker, P. M., Hansson, G. K., & Leducq Transatlantic Network on Atherothrombosis (2009). Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. *Journal of the American College of Cardiology*, 54(23), 2129–2138. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.09.009>
- [10] Vanhoutte P. M. (2009). Endothelial dysfunction: the first step toward coronary arteriosclerosis. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*, 73(4), 595–601. <https://doi.org/10.1253/circ.j.08-1169>
- [11] Xu, S., Ilyas, I., Little, P. J., Li, H., Kamato, D., Zheng, X., Luo, S., Li, Z., Liu, P., Han, J., Harding, I. C., Ebong, E. E., Cameron, S. J., Stewart, A. G., & Weng, J. (2021). Endothelial Dysfunction in Atherosclerotic Cardiovascular Diseases and Beyond: From Mechanism to Pharmacotherapies. *Pharmacological reviews*, 73(3), 924–967. <https://doi.org/10.1124/pharmrev.120.000096>
- [12] Brutsaert D. L. (2003). Cardiac endothelial-myocardial signaling: its role in cardiac growth, contractile performance, and rhythmicity. *Physiological reviews*, 83(1), 59–115. <https://doi.org/10.1152/physrev.00017.2002>
- [13] Faghfour, A. H., Zarezadeh, M., Tavakoli-Rouzbehani, O. M., Radkhah, N., Faghfuri, E., Kord-Varkaneh, H., Tan, S. C., & Ostadrahimi, A. (2020). The effects of N-acetylcysteine on inflammatory and oxidative stress biomarkers: A systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *European journal of pharmacology*, 884, 173368. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173368>

- [14] Qadura, M., Terenzi, D. C., Verma, S., Al-Omran, M., & Hess, D. A. (2018). Concise Review: Cell Therapy for Critical Limb Ischemia: An Integrated Review of Preclinical and Clinical Studies. *Stem cells (Dayton, Ohio)*, 36(2), 161–171. <https://doi.org/10.1002/stem.2751>
- [15] Deng, W., Tang, T., Hou, Y., Zeng, Q., Wang, Y., Fan, W., & Qu, S. (2019). Extracellular vesicles in atherosclerosis. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*, 495, 109–117. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2019.04.051>
- [16] Conlon, M. A., & Bird, A. R. (2014). The impact of diet and lifestyle on gut microbiota and human health. *Nutrients*, 7(1), 17–44. <https://doi.org/10.3390/nu7010017>
- [17] Kalluri, R., & LeBleu, V. S. (2020). The biology, function, and biomedical applications of exosomes. *Science (New York, N.Y.)*, 367(6478), eaau6977. <https://doi.org/10.1126/science.aau6977>

## Advances in endothelial cell regulatory mechanisms in cardiovascular disease

Hu Yi<sup>1</sup>\*, Lu Junjie<sup>2</sup>

<sup>1</sup> *College of Biology and Agricultural Resources, Huanggang Normal University, Huanggang 438000, Hubei, China*

<sup>2</sup> *School of Family Medicine, Hubei Medical College, Shiyan 442000, Hubei, China*

**Abstract:** Cardiovascular disease is one of the leading causes of death and disability worldwide, in which vascular endothelial cell dysfunction plays a crucial role in disease onset and progression. Vascular endothelial cells regulate vascular tone by secreting reactive molecules such as nitric oxide (NO) and endothelin (ET), and participate in processes such as inflammatory response and neovascularization. In recent years, with the rapid development of molecular biology and histology technology, the endothelial cell regulatory mechanism has been increasingly studied at the levels of oxidative stress, metabolic abnormalities, inflammatory response, apoptosis and autophagy. This review provides a systematic overview of the structure and function of endothelial cells, the molecular mechanisms of endothelial cell dysfunction, and their key roles in cardiovascular diseases such as atherosclerosis, hypertension, and heart failure, and explores the related therapeutic targets and intervention strategies, and concludes with a summary of the current research challenges and the future perspectives. A deeper understanding of endothelial cell regulatory mechanisms will provide important ideas for novel therapeutic strategies for cardiovascular diseases.

**Keywords :** Cardiovascular disease; endothelial cells; dysfunction; molecular mechanisms; therapeutic targets