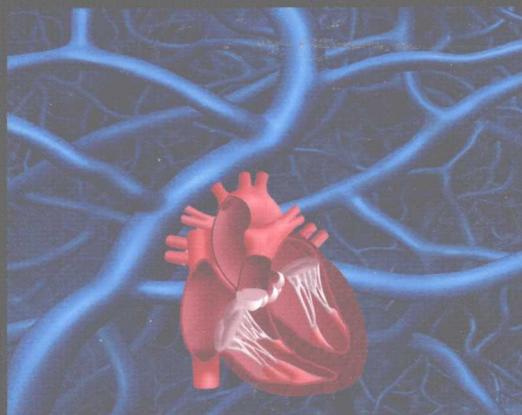




医药学院 610 2 13002931

Vascular Endothelial Cells in
Pharmacology and Clinical

血管内皮细胞 药理与临床



主 编 陈临溪 秦旭平 黄秋林



人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS



医药学院 610 2 13002931

血管内皮细胞药理与临床

Vascular Endothelial Cells in Pharmacology and Clinical

主 编 陈临溪 秦旭平 黄秋林

副主编 莫中成 唐小卿 袁中华 蒋路平

编著者 (以姓氏笔画为序)

王 波	王 毅	王中群	王彦妹
邓水秀	吕德官	危当恒	刘 毅
刘清南	许金华	苏 华	苏泽红
李兰芳	李亚梅	李海菊	杨 军
杨 莉	杨春涛	何怡然	张 鹰
陈 根	陈忠平	陈临溪	罗迪贤
周寿红	贺冬秀	秦旭平	袁中华
莫 靓	莫中成	顾洪丰	郭 玉
郭 锋	唐小卿	唐国涛	涂 剑
黄秋林	蒋路平	覃 丽	喻翠云
曾 斌	曾高峰	曾海涛	游 咏
谢远杰	潘伟男		



人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

北 京

图书在版编目(CIP)数据

血管内皮细胞药理与临床/陈临溪,秦旭平,黄秋林主编. —北京:人民军医出版社,2012. 12
ISBN 978-7-5091-6284-2

I. ①血… II. ①陈… ②秦… ③黄… III. ①血管—内皮细胞—临床药理学 IV. ①R322.1
②R972

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2012)第 270673 号

策划编辑:高玉婷 文字编辑:李 娜 责任审读:王三荣
出版发行:人民军医出版社 经销:新华书店
通信地址:北京市 100036 信箱 188 分箱 邮编:100036
质量反馈电话:(010)51927290;(010)51927283
邮购电话:(010)51927252
策划编辑电话:(010)51927300—8020
网址:www.pmmp.com.cn

印、装:北京国马印刷厂
开本:787mm×1092mm 1/16
印张:19.75 字数:474 千字
版、印次:2012 年 12 月第 1 版第 1 次印刷
印数:0001—3000
定价:45.00 元

版权所有 侵权必究
购买本社图书,凡有缺、倒、脱页者,本社负责调换

内 容 提 要 ■ ■ ■

本书系统全面阐述了血管内皮细胞生长、增殖、凋亡、衰老、活性物质分泌等生物学功能,重点介绍了血管内皮细胞生理、生化、生物学特征及相关的受体、离子通道、microRNA 等功能调控机制与高血压、动脉硬化、肺动脉高压、糖尿病、脑血管病、肾病、骨关节疾病、感染等的关系,作用于血管内皮细胞的抗损伤保护药物、促修复药物、血管新生调节药物等。本书注重基本理论、药理学与临床的结合,既总结了国内外近年来的相关研究成果,提出了血管内皮细胞研究的未来发展方向,同时也介绍了相关的血管内皮细胞培养等科研方法及生物学研究技术,适合于心脑血管相关领域科研人员和广大临床工作者使用,也可作为研究生、本科生和临床医师研究、学习、培训的教材和参考用书。

序 ■ ■ ■

内皮细胞是一单层扁平上皮细胞, 裱衬于血管腔的内表面, 遍布于全身大血管至各脏器微血管的整个循环系统。血管内皮在维持循环稳定及调节局部血流中起重要作用, 内皮细胞功能障碍是心脑血管疾病发生发展的重要病理基础。长期以来, 人们一直认为内皮是血液与组织之间的物理屏障, 直到 20 世纪 80 年代, Furchgott 等揭示血管内皮能分泌舒血管物质内皮依赖性舒张因子(endothelium-derived relaxing factor, EDRF), 即一氧化氮(NO), 随后日本学者 Yanagisawa 发现血管内皮合成与分泌强效缩血管物质内皮素(ET), 从此对内皮功能的研究与认识发生了巨大飞跃。现已证明血管内皮是一个十分活跃的多功能内分泌器官, 能合成并分泌多种舒缩血管因子、生长因子、炎性介质与细胞因子, 从而使人们认识到血管内皮除调节血管张力外, 还参与血管生长、凝血与纤溶、炎症与免疫反应、造血功能等的调节。这些新成果对揭示心脑血管疾病的发病机制具有重要意义。

血管内皮细胞的研究成果为基于血管内皮细胞靶点的药物研究提供了强有力的理论和实验支持。目前, 保护内皮细胞防治心脑血管各类疾病的药物如抗氧化剂、他汀类药物、受体类药物、离子通道类药物、生物类药物、天然药物等在临床上应用已经取得了相当的疗效。

在“信息爆炸”的时代, 血管内皮细胞生物学及内皮细胞功能障碍与疾病的研究新成果不断涌现, 对这些文献加以总结和整理对深入认识和研究内皮细胞功能是十分必要的。可喜的是一批奋斗在基础和临床医学一线的年轻学者结合自己的工作, 总结国内外研究进展, 写成了《血管内皮细胞药理与临床》一书。全书从基础到临床对主要系统疾病与内皮细胞的关系做了较详细的阐述和总结。本书内容丰富、新颖, 可供研究生、科研、临床医疗人员参考。本人有幸阅读这本新书, 在分享之余期望我国更多学者能在内皮细胞研究中获得更多成果。

李元建

2012 年 8 月于中南大学

前言

人体循环系统是由心脏和血管构成的,血管壁有内膜、中膜、外膜三层,1886年首次提出血管内皮概念,血管内皮由内皮细胞覆盖,长期以来仅认识到它存在于血管壁腔面,为血液流动提供光滑表面,还可作为半透膜,调节血管内外物质的交换。经过一个多世纪的研究,发现血管内皮细胞还具有更多生理功能,它能够维持血管壁完整性与通透性、调节血管张力、协调凝血与纤溶作用,还具有黏附与增殖修复作用、代谢功能及自噬作用等。当正常的血管内皮受到致病因素的作用时,导致细胞因子失衡、血管活性物质生成变化、血管张力变化、抗凝促凝失衡、黏附分子表达增强、纤溶过程受阻,释放大炎症性介质等,不仅直接损伤血管内皮细胞,并通过免疫机制使大量单核细胞及中性粒细胞与血管内皮细胞黏附结合,进一步损伤血管内皮细胞,同时,受损的血管内皮细胞可引起抗动脉抗体的产生而激活补体系统,加重了血管内皮细胞的损伤,最终导致内皮对调节血管张力、抗血小板聚集、细胞黏附、抗凝血及血栓形成等功能障碍,这些变化最终表现为血管收缩异常、舒张障碍、紧张度增加、血小板聚集、白细胞黏附、血栓形成等,因而导致动脉粥样硬化、高血压、心肌缺血、脑血管疾病、肾损害、阳痿等疾病的发生。现在基于血管内皮细胞为靶点的治疗药物如抗氧化剂、他汀类药物、受体药物、离子通道药物、生物药物、天然药物在临床上已经取得了相当的疗效。

近年来,基础与临床的研究成果互为促进,推动了内皮细胞的相关基础研究、药物研发、临床治疗不断深入,为系统介绍血管内皮细胞生物学特征、药理及临床的相关领域的基础理论知识和临床实践的基本观点及最新进展,特邀请了长期从事血管内皮细胞相关研究的专家编著了《血管内皮细胞药理与临床》一书。全书详细介绍血管内皮细胞的生物学特征,特别是内皮细胞的生理功能及调控机制的相关理论知识和研究进展;重点阐述内皮细胞与疾病的相关性,主要介绍疾病状态时血管内皮细胞病理改变、病理生理变化及参与疾病发生发展的相关机制;从药理学的角度,阐述作用于血管内皮细胞的不同药物的药理学作用、作用机制及临床应用;全面介绍作用于血管内皮细胞相关药物的临床应用,包括临床用药指南、循证医学分析及应用展望。全书引用了近年来国内外最新的研究成果和专家自己的研究成果,内容全面、丰富、新颖、实

用,从不同层次满足基础医学研究及临床工作的需要。

本书能如期出版,要衷心感谢各位编著者付出的辛勤劳动及出版社的大力支持,同时衷心感谢中南大学李元建教授在百忙之中为本书作序。此外,南华大学、国家自然科学基金项目(81270420,30901577,81100211)、湖南省自然科学基金省市联合(衡阳)基金重点项目(12JJ8013)、湖南省“十二五”重点学科建设项目(药理学)对本书的出版给予了大力资助,在此表示最诚挚的感谢。

由于编著者水平有限,书中错误及不妥之处,恳请学术界前辈和同行给予批评指正。

编 者

2012年8月于衡阳

目 录

第 1 章 血管内皮细胞概论	(1)
一、血管内皮细胞的研究历程与结构	(1)
二、血管内皮细胞的生理作用	(1)
三、血管内皮细胞与疾病	(5)
四、血管内皮细胞与药物防治	(7)
五、问题与展望	(7)
第 2 章 血管内皮细胞生理学特征	(9)
第一节 血管内皮细胞生长增殖	(9)
一、VEC 的生物学特征和功能	(9)
二、VEC 增殖的调控及机制	(11)
三、VEC 与疾病	(13)
四、展望	(14)
第二节 血管内皮细胞与细胞外基质	(14)
一、细胞外基质主要成分	(14)
二、血管内皮细胞与 ECM 相互作用及其机制	(15)
三、血管内皮细胞与 ECM 相互作用的生物学意义	(16)
第三节 血管内皮细胞受体	(19)
一、血管内皮生长因子(VEGF)受体	(19)
二、Tie 受体	(21)
三、APJ 受体	(22)
四、内皮素受体	(23)
五、嘌呤受体	(25)
六、雌激素受体	(26)
七、非神经性 M 受体	(27)
八、低密度脂蛋白受体	(28)
九、降钙素基因相关肽受体	(29)
十、钙敏感受体	(30)
十一、肿瘤坏死因子受体 II 型	(30)
十二、神经肽 Y 受体	(30)
第四节 血管内皮细胞的离子通道	(31)
一、非兴奋状态激活的离子通道	(32)
二、神经递质、激素激活的离子通道	(34)

三、机械变形激活的离子通道·····	(36)
第五节 血管内皮物质交换体·····	(37)
一、气体转运·····	(37)
二、糖类转运·····	(37)
三、蛋白质转运·····	(39)
四、脂质转运·····	(40)
五、其他物质转运·····	(43)
第六节 血管内皮细胞间信息交换·····	(43)
一、血管内皮细胞通讯·····	(44)
二、生物学意义·····	(47)
三、研究展望·····	(47)
第七节 血管内皮细胞的物质能量代谢·····	(47)
一、内皮细胞物质能量代谢的生理、生化、生物学特征·····	(47)
二、内皮细胞的物质能量代谢的调控及机制·····	(49)
三、内皮细胞的物质能量代谢的生物学意义·····	(50)
四、研究展望·····	(52)
第八节 血管内皮细胞凋亡·····	(52)
一、内皮细胞凋亡的生理、生化及生物学特征·····	(52)
二、内皮细胞凋亡的调控及机制·····	(53)
三、内皮细胞凋亡的生物学意义·····	(56)
四、研究展望·····	(57)
第九节 血管内皮祖细胞·····	(58)
一、血管内皮祖细胞的起源及特征·····	(58)
二、内皮祖细胞的分化·····	(59)
三、血管内皮祖细胞分化的调节·····	(60)
四、血管内皮祖细胞的功能·····	(61)
五、血管内皮祖细胞的生物学应用·····	(62)
六、研究展望·····	(63)
第3章 血管内皮细胞功能与调控·····	(64)
第一节 血管内皮细胞分泌功能·····	(64)
一、VEC合成与释放的血管活性物质·····	(64)
二、VEC合成与分泌的促凝与抗凝因子·····	(67)
三、VEC合成与分泌的细胞生长因子·····	(68)
四、VEC合成与分泌的黏附分子·····	(69)
第二节 血管内皮细胞与血管平滑肌细胞功能调控·····	(70)
一、生理、生化、生物学特征·····	(70)
二、调控及机制·····	(71)
三、展望·····	(74)
第三节 血管内皮细胞与血管新生·····	(74)

一、血管内皮细胞因子与血管新生	(75)
二、血管内皮祖细胞与血管新生	(77)
三、研究与展望	(79)
第四节 血管内皮细胞与细胞黏附、血栓形成	(80)
一、血管内皮细胞与血管保护因子	(80)
二、内皮损伤与血栓形成的过程和机制	(83)
三、内皮细胞在血栓形成中的作用	(83)
四、结语	(84)
第五节 血管活性肽与血管内皮细胞	(84)
一、内皮素	(85)
二、血管紧张素与醛固酮	(86)
三、肾上腺髓质素	(87)
四、心房钠肽和血管升压素	(88)
五、尾加压素 II	(90)
六、Apelin 肽	(91)
七、其他血管活性肽	(92)
第六节 一氧化氮与血管内皮细胞	(96)
一、一氧化氮的生物学特征	(96)
二、血管内皮一氧化氮合成的调控及机制	(97)
三、一氧化氮在心血管系统中的生物学意义	(98)
四、研究展望	(100)
第 4 章 血管内皮细胞研究技术及新领域	(102)
第一节 血管内皮细胞培养与研究技术	(102)
一、细胞培养的常用设备和器材及处理	(102)
二、细胞培养常用溶液、培养液	(105)
三、血管内皮细胞培养技术	(105)
四、血管内皮细胞的鉴定	(109)
第二节 血管内皮细胞微小 RNA	(110)
一、miRNA 的生理、生化及生物学特征	(110)
二、miRNA 与血管发生	(112)
三、研究展望	(113)
第三节 血管内皮细胞基因组、蛋白质组	(113)
第 5 章 血管内皮细胞与心脑血管疾病	(119)
第一节 血管内皮细胞和高血压病	(119)
一、高血压时血管内皮分泌功能的变化	(119)
二、高血压病和血管张力调节的变化	(120)
三、高血压时血管内皮的自我修复功能的变化	(121)
四、高血压对血管内皮抗栓功能的影响	(121)
五、降压药物对血管内皮功能的影响	(122)

第二节 血管内皮细胞与动脉硬化·····	(122)
一、动脉粥样硬化状态下血管内皮细胞的病理学变化·····	(123)
二、血管内皮细胞参与动脉粥样硬化的机制与意义·····	(125)
三、展望·····	(128)
第三节 血管内皮细胞与脑血管病·····	(128)
一、正常脑血管内皮细胞的功能·····	(128)
二、血管内皮细胞与脑血管病·····	(129)
三、血管内皮细胞与老年性痴呆·····	(131)
第四节 血管内皮细胞与冠状动脉硬化性心脏病·····	(134)
一、血管内皮功能障碍及机制·····	(134)
二、血管内皮损伤参与冠状动脉硬化性心脏病形成的机制·····	(135)
三、血管内皮功能障碍与冠状动脉粥样硬化·····	(137)
四、血管内皮功能障碍与急性冠状动脉综合征·····	(137)
五、血管内皮功能障碍与微血管性心绞痛·····	(138)
六、冠脉内皮功能障碍的临床意义·····	(138)
七、冠脉血管内皮功能障碍研究的前景展望·····	(139)
第五节 血管内皮细胞与肺动脉高压症·····	(140)
第六节 血管内皮细胞与门脉高压症·····	(145)
一、肝硬化中活动减退的内皮细胞:肝微循环中 SECs 的损伤·····	(146)
二、肝硬化中活动亢进的内皮细胞:在全身和内脏循环中动脉内皮的损伤·····	(147)
三、肝硬化中活动亢进的内皮细胞:在门静脉系统中血管内皮的损伤·····	(149)
四、展望·····	(149)
第6章 血管内皮细胞与其他疾病·····	(151)
第一节 血管内皮细胞与生殖疾病·····	(151)
一、血管内皮细胞在男性勃起功能障碍中的作用·····	(151)
二、血管内皮细胞在女性妊娠中的作用·····	(153)
第二节 血管内皮细胞与运动性疾病·····	(155)
一、运动对 NO 的影响·····	(156)
二、运动对内皮素的影响·····	(157)
三、运动对热休克蛋白 90 的影响·····	(159)
四、运动对血管紧张素 II 的影响·····	(159)
五、兴奋剂与血管内皮·····	(160)
六、研究展望·····	(160)
第三节 血管内皮细胞与骨关节疾病·····	(160)
一、关节炎类疾病·····	(161)
二、股骨头坏死·····	(162)
三、颈、腰椎病·····	(163)
四、结语·····	(163)
第四节 血管内皮细胞与糖尿病·····	(163)

一、糖尿病状态下血管内皮细胞的病理学及病理生理学变化	(164)
二、内皮细胞参与糖尿病血管并发症的机制与意义	(166)
三、结语	(168)
第五节 血管内皮细胞与肾脏疾病	(169)
一、急性肾炎与血管内皮细胞	(169)
二、狼疮肾炎与血管内皮细胞	(170)
三、肾间质纤维化与血管内皮细胞	(172)
四、肾功能不全与血管内皮细胞	(174)
五、超急性排斥反应与血管内皮细胞	(175)
第六节 血管内皮细胞与眼科疾病	(177)
一、导致血管内皮细胞增殖与缺血性眼病的主要细胞因子	(178)
二、影响血管内皮细胞增殖与缺血性眼病的其他因子	(179)
三、血管内皮细胞增殖与糖尿病视网膜病变	(179)
四、VEGF 与血管内皮细胞增殖及糖尿病视网膜病变	(180)
五、血管内皮细胞与角膜病变	(181)
六、展望	(182)
第七节 血管内皮细胞与感染	(183)
一、疾病状态血管内皮细胞病理、病理生理变化	(183)
二、参与发病机制及临床意义	(187)
三、研究展望	(188)
第八节 血管内皮细胞与肿瘤	(189)
一、肿瘤中血管内皮细胞病理、病理生理变化	(189)
二、内皮细胞参与肿瘤发生的机制、意义	(192)
三、研究展望	(193)
第九节 血管内皮细胞与航空航天、潜水性疾病	(194)
一、血管内皮细胞与潜水性疾病	(194)
二、血管内皮细胞与航空航天减压病	(195)
第十节 血管内皮细胞与核辐射性疾病	(198)
一、核辐射性疾病	(198)
二、血管内皮细胞与核辐射性疾病	(199)
第十一节 血管内皮细胞与脊髓损伤	(204)
一、VEGF 及其受体的生物学特征	(205)
二、VEGF 及其受体在脊髓损伤中的作用	(206)
三、以 VEGF 为靶点的脊髓损伤的治疗	(207)
四、研究展望	(207)
第十二节 内皮细胞与衰老	(208)
一、衰老机制概述	(208)
二、内皮细胞衰老的体内证据	(209)
三、影响内皮细胞衰老的因素	(209)

四、内皮细胞的衰老表型和其病理生理学改变	(211)
五、展望	(213)
第7章 血管内皮细胞药理学	(214)
第一节 血管内皮细胞抗损伤保护药物	(214)
一、3-甲基-3 羟基戊二酰辅酶(HMG-CoA)还原酶抑制剂	(214)
二、血管紧张素转化酶抑制药	(217)
三、血管紧张素Ⅱ受体拮抗药	(219)
四、胰岛素增敏剂	(220)
五、抗氧化剂	(221)
第二节 血管内皮细胞促修复药物	(224)
一、噻唑烷二酮类	(224)
二、他汀类药物	(225)
三、雌二醇	(225)
四、咖啡因	(225)
第三节 血管内皮细胞受体调节药物	(226)
内皮素受体拮抗剂	(226)
第四节 血管内皮细胞离子通道药物钙通道阻滞药	(227)
第五节 物质交换体调节药与血管内皮细胞	(229)
第六节 血管新生调节药物	(232)
第七节 天然药物与血管内皮细胞	(237)
第八节 血管内皮细胞毒物毒理学	(245)
一、体内代谢物质的损伤因素	(245)
二、外源性环境物质对内皮的损伤	(246)
第8章 血管内皮细胞与药物临床应用	(249)
第一节 作用于内皮细胞的抗高血压药物的临床应用	(249)
一、内皮素拮抗剂	(249)
二、血管紧张素转化酶抑制药	(250)
三、血管紧张素Ⅱ受体拮抗药	(251)
四、钙拮抗药	(252)
五、他汀类调脂药物	(253)
第二节 作用于内皮细胞的抗动脉粥样硬化药物临床应用	(254)
一、调脂药物的内皮保护作用	(255)
二、抗氧化剂的内皮保护作用	(258)
三、 ω -3 不饱和脂肪酸的内皮保护作用	(261)
四、肝素类药物的内皮保护作用	(262)
五、藻酸双酯钠的内皮保护作用	(262)
六、结语	(263)
第三节 作用于内皮细胞受体药物临床应用	(263)
一、关于受体的基本概念	(263)

二、心血管系统受体	(264)
三、非心血管系统受体	(267)
四、药物应用	(269)
第四节 作用于内皮细胞离子通道药物临床应用	(273)
一、作用于钠通道的药物	(273)
二、作用于钙通道的药物	(275)
三、作用于钾通道的药物	(275)
第五节 作用于内皮细胞的天然药物临床应用	(277)
一、抗动脉粥样硬化天然药物	(277)
二、抗血栓形成的天然药物	(278)
三、抗肿瘤新生血管生成的天然药物	(279)
四、防治糖尿病视网膜新生血管的天然药物	(281)
五、结语	(281)
第六节 血管新生调节药物临床应用	(281)
一、促进血管生成药	(281)
二、抑制血管生成药	(285)
第七节 脑血管内皮细胞调节药物临床应用	(293)
第八节 作用于内皮细胞的生物药物临床应用	(295)
一、作用于内皮细胞的生物药物的临床用药指导	(295)
二、作用于内皮细胞的生物药物的循证医学证据和分析	(296)
三、作用于内皮细胞的生物药物的临床应用展望	(299)

第 1 章

血管内皮细胞概论

血管内皮细胞位于循环血液与血管壁内皮下组织之间,是机体重要的代谢和内分泌器官之一,具有多种重要生理作用,受到越来越多的重视。当血管内皮细胞受损或出现功能障碍时,将影响甚至破坏内皮细胞正常的生物学功能,导致一系列疾病的发生。血管内皮细胞已成为医学生物学领域中重要的研究对象,本文主要就血管内皮细胞的结构、生理功能、相关疾病以及以血管内皮细胞为防治靶点的疾病药物防治进行概述。

一、血管内皮细胞的研究历程与结构

His 于 1886 年首先提出了内皮(endothelium)这一概念。当时人们仅认识到它存在于血管内壁,为血流提供光滑表面,同时作为半透膜,调节血管内外物质的交换。长时间以来人们对血管内皮的认知停留在结构层面,直到 1980 年 Furchgott 等发现,乙酰胆碱(acetylcholine, Ach)舒张动脉的作用依赖于血管内皮细胞(vascular endothelial cells, VEC),VEC 完整时呈现舒张,不完整时 Ach 的舒张作用消失或减弱,提出血管内皮细胞具有分泌一氧化氮等活性物质的功能,人们开始认识到血管内皮细胞可能具有更丰富的作用,从而对血管内皮细胞的研究蓬勃开展起来,并取得了长足的进步。

1982 年 DeMey 与 Vanhoutte 发现,VEC 还可产生使血管平滑肌细胞收缩的物质,即血管内皮衍生的收缩因子(endothelium derived contracting factor, EDCF)。随后,1986 年, Furchgott 与 Igarro 分别预言内皮舒张因子可能是一氧化氮(nitric oxide, NO)。1988 年 Yanagisawa 等从内皮细胞分离出一种有极强收缩血管作用和促进血管增生的内皮素(endothelin, ET)后,人们对 VEC 的研究已成为心血管领域的研究热点。

VEC 覆盖在整个血管腔的表面,形态扁平、略长、呈多角形,细胞相互排列紧密。扫描电镜观察显示,在内皮细胞中央,即细胞核的所在部位略为隆起,呈“鹅卵石”样外观。VEC 内存在许多吞饮小泡,可与细胞膜相通或融合形成内皮小管而发挥重要作用。VEC 还存在一种特异性细胞器,即 Weibel-Palade 小体。此小体因存在于 VEC 而被视为内皮细胞最好的形态学标志。

血管内皮细胞由沿血流方向纵向排列的单层扁平鳞状细胞组成,具有多种生理功能,包括维持血管壁完整性与通透性、调节血管张力、协调凝血与纤溶作用,还具细胞黏附与增殖作用、代谢功能及自噬、凋亡作用等。

二、血管内皮细胞的生理作用

血管内皮细胞的主要生理作用包括:①维持血管壁的完整性及内表面光滑性;②是血-组

织屏障的组成部分,调节血管通透性;③调节血管紧张度;④维持凝血、抗凝及纤溶平衡,调节血液免疫功能;⑤细胞黏附与增殖作用;⑥代谢功能及引发自噬、凋亡等。

(一)维持血管壁的完整性

血管内皮细胞与血管平滑肌细胞、成纤维细胞等构成血管壁中主要的细胞成分。内皮细胞的完整与否直接影响到血管壁的完整性。内皮细胞通过各种结缔组织纤维包括胶原弹性蛋白、微纤维、纤维结合蛋白等,附着在内皮下组织。这些纤维主要由内皮细胞合成并起着支持内皮细胞的作用。内皮细胞能合成和分泌各种基底膜成分,内皮细胞之间有紧密连接和缝隙连接两种形式,前者通透性较低,起着选择性通透屏障的作用,主要存在于各种动脉。当血管壁发生损伤时,内皮下基膜成分主要是胶原和微纤维能使血小板发生黏附、聚集,形成止血栓。这样,内皮细胞通过它的合成物质与内皮下组织一起参与了维持血管壁的完整性。

(二)调节血管通透性

组织的新陈代谢有赖于血管的血液供应,这一过程受血管内皮细胞的调节。内皮细胞通过控制血液中的可溶性物质、各种血浆大分子和血细胞成分进入周围组织,起着选择性通透屏障的作用。内皮细胞间的紧密连接能有效地防止血管中各种血液成分的漏出。正常情况下,只有1%~10%的血浆蛋白能通过血管壁进入周围组织。

内皮细胞的物质转运有以下几种方式:①主要为气体和脂溶性物质的对流和弥散;②通过内皮细胞间隙的扩散;③吞饮小泡的转运;④穿内皮小管的运输;⑤受体调节的转运。且转运过程受许多因素的影响,其中包括血管的部位、内皮细胞的完整性、血压及血流动力学因素、转运物质的血浆浓度和分子量大小、物质与组织的亲和程度以及血管活性物质、炎症、损伤等因素。

(三)调控血管紧张度

血管内皮细胞具备复杂的酶系统,有活跃的蛋白合成功能,能合成和分泌许多生物活性物质,从而对血管紧张度进行调节。一方面,VEC可合成与释放一些舒血管物质,主要有前列环素(prostacyclin, PGI_2)、内皮源性舒张因子(endothelial-derived relaxing factor, EDRF)、内皮超极化因子(endothelium-dependent hyperpolarizing factor, EDHF)、钠利尿肽(natriuretic peptide, NP)、肾上腺髓质素(adrenomedullin, ADM)等。

1976年Moncada等发现血管内皮细胞能产生 PGI_2 。 PGI_2 是前列腺素代谢途径的一个重要产物,VEC是 PGI_2 的主要合成场所,其具有强大的扩血管作用和抑制血小板聚集作用。血栓素 TXA_2 是强烈的血管收缩剂和血小板聚集剂,其作用正好与 PGI_2 相拮抗,两者之间的动态平衡是调控血管壁紧张度、血小板功能及细胞迁移生长的重要因素。

研究发现,Ach可通过刺激VEC产生EDRF而引起血管舒张,1987年发现EDRF可能通过NO发挥作用。现已证实内皮细胞产生的EDRF即NO能弥散到血管平滑肌细胞,通过刺激鸟苷酸环化酶增加cGMP含量而发挥松弛动脉平滑肌的作用。

EDHF由内皮释放,通过使平滑肌细胞膜超极化而舒张血管,此为内皮依赖性血管松弛的重要机制。EDHF主要舒张小的阻力血管,在大血管中NO-cGMP松弛机制可能占主导地位,并且抑制EDHF生成;而在阻力小血管,EDHF则可能是引起血管松弛的主要因素。

钠利尿肽(NP)类包括三种不同的基因产物:A型(ANP)、B型(BNP)、C型(CNP),人的血浆中含有CNP。CNP是由22个氨基酸残基组成的多肽,在血管壁有表达,具有扩血管、降血压、利钠利尿和抑制血管平滑肌增生的作用。

内皮细胞产生和释放大量的 ADM, ADM 刺激血管内皮细胞钙离子浓度增加, 促进内皮细胞释放 NO, 引起血管舒张。另外, ADM 的舒血管作用也可能与三磷酸腺苷(ATP)敏感的 K^+ 通道、内皮细胞产生的前列腺素等因素有关。此外, ADM 对血管平滑肌细胞增殖与迁移也有一定的抑制作用。

另一方面, 血管内皮细胞也合成及释放一些缩血管物质, 包括 EDCF(endothelium-derived constricting factor)、ET、血管紧张素 II (Ang II) 等。

VEC 可产生使血管平滑肌细胞收缩的物质, 即 EDCF, 其比舒张物质更加复杂多样, 且 EDCF 不是内皮素, 也不是花生四烯酸的代谢产物。ET 是一个由 21 个氨基酸残基组成的多肽, 有四种异构体, 人的血管内皮细胞中只生成 ET-1。ET 能广泛作用于各种哺乳动物的各类血管平滑肌, 使其张力增加, 血管收缩, 导致高血压、动脉粥样硬化等疾病的发生。另外, ET 对神经、内分泌、心脏、肾脏、呼吸道和细胞分裂增殖等都有广泛影响。血管壁细胞可产生高度血管活性的 Ang II。Ang II 通过旁分泌方式, 作用于血管平滑肌细胞引起血管收缩; 作用于交感神经突触前膜 Ang II 受体, 促进去甲肾上腺素(NA)的释放, 增强血管收缩作用。Ang II 也能以自分泌的方式作用于内皮细胞的受体, 产生舒张血管的作用, 反馈性调节血管紧张性。Ang II 还可增加蛋白质的合成, 使血管壁增厚, 增加血管阻力。

(四)在凝血、抗凝及纤溶过程中的作用

正常情况下, 机体内凝血、抗凝血及纤溶系统处于动态平衡, 既能有效地防止出血或渗血现象, 又能保持血管内血流通畅。血管内皮细胞具有抗血栓形成特性, 从而能保持血液流动; 同时它还有许多促凝因素, 使血管在损伤时, 通过凝血和血栓形成以维护血管壁的完整性和止血。

血管内皮细胞是凝血因子的主要合成场所。正常内皮细胞主要表现为抗凝作用, 防止血栓形成。但当内皮细胞受到刺激或损伤时, 内皮下层暴露的内皮细胞可释放组织因子(tissue factor, TF), 促进由凝血因子 VII (FVII) 参与的外源性凝血过程, 加速血栓形成。内皮细胞能自身合成因子 V, 也能结合外源性的因子 V, 在钙离子参与下, 因子 XIII 被凝血酶激活, XIIIa 能促进纤维蛋白单体间的互相连接, 形成纤维蛋白多聚体。内皮细胞可结合因子 X 和 Xa , 因子 Xa 和 IXa 与内皮细胞的结合可将凝血过程局限和定位于内皮细胞表面, 产生促凝作用。

另一方面, 内皮细胞的抗凝血作用主要与蛋白 C 系统(PC)和抗凝血酶 III-硫酸乙酰肝素系统有关。抗凝血酶 III (antithrombin III, AT-III) 及其辅助因子肝素是血浆中最重要的抗凝物质。AT-III 抑制丝氨酸蛋白酶类, 包括凝血酶、因子 Xa 等, 也能抑制纤溶酶原、尿激酶、激肽释放酶等。肝素是 AT-III 的辅助因子, 可增强 AT-III 与凝血酶的亲和力。内皮细胞表面有大量硫酸类肝素结合部位, 同时也产生一些蛋白多糖, 其中有些成分能与胶原结合, 阻止胶原启动血液凝固。蛋白 C (protein C, PC) 是由肝脏分泌的一种生理性抗凝物质, 其与凝血酶调制蛋白(thrombomodulin, TM)与凝血酶或胰蛋白酶等结合形成复合物后, 可成为活化的蛋白 C (APC)。APC 灭活 FVa 和 FVIIIa, 降低凝血活酶形成的速度, 产生抗凝血作用; 增强纤维蛋白溶酶原激活物的活性, 促进纤维蛋白溶解作用。

此外, 当机体血管内有血栓(包括微血栓)形成时, 其溶解纤维蛋白系统(纤溶系统)则被激活, 溶解和去除血栓中的纤维蛋白, 防止其交连聚集而致血管阻塞。纤溶系统主要有三种成分组成: ①纤溶酶原(plasminogen, plg); ②纤溶酶原激活物(plasminogen activator, PA); ③纤溶酶原激活物的抑制剂(plasminogen activator inhibitor, PAI)。PA 能分解 plg, 形成纤溶酶