

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2024.12.006
文章编号: 1005-8982 (2024) 12-0033-07

综述

内皮细胞活化在血栓闭塞性脉管炎 中的机制研究进展*

冯夏, 曹焯民

(上海中医药大学附属上海市中西医结合医院 脉管科, 上海 200082)

摘要: 血栓闭塞性脉管炎(TAO)是一种主要影响四肢中小血管的炎症性血管疾病,内皮细胞活化在该病的发生、发展中起关键作用。免疫复合物的沉积、高滴度的炎症免疫细胞和炎症细胞因子、诱导型一氧化氮合酶过表达、氧化应激反应、内质网应激、线粒体功能障碍、铜稳态、铁代谢、糖酵解等生理、病理过程都会促使内皮细胞活化而参与到TAO的病理进程中,因此掌握其分子机制,减轻内皮细胞活化或损伤是治疗TAO疾病的关键。

关键词: 血栓闭塞性脉管炎; 病理机制; 内皮细胞活化; 免疫反应; 信号通路

中图分类号: R543

文献标识码: A

Advances in the mechanism of endothelial cell activation in thromboangiitis obliterans*

Feng Xia, Cao Ye-min

(Department of Vascular Diseases, Shanghai Traditional Chinese Medicine-Integrated Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200082, China)

Abstract: Thromboangiitis obliterans (TAO) is an inflammatory vascular disease that primarily affects small and medium-sized blood vessels in the extremities, and endothelial cell activation plays a key role in the development of the disease. Various pathophysiological processes such as immune complex deposition, high levels of inflammatory immune cells and inflammatory cytokines, overexpression of inducible nitric oxide synthase (iNOS), oxidative stress, endoplasmic reticulum stress, mitochondrial dysfunction, copper homeostasis, iron metabolism, and glycolysis all promote endothelial cell activation and are involved in the pathogenesis of TAO. Thus, understanding these molecular mechanisms to develop strategies for mitigating endothelial cell activation or injury is crucial for the treatment of TAO.

Keywords: thromboangiitis obliterans; pathogenesis; endothelial cell activation; immune response; signaling pathways

血栓闭塞性脉管炎(thromboangiitis obliterans, TAO)是一种慢性非动脉粥样硬化性、节段性、闭塞性血管炎,炎症血栓同时影响动脉和静脉,最常累及四肢中小动脉和静脉,随着疾病的发展而发生四

肢溃疡和坏疽^[1]。动脉功能不全常引起跛行、雷诺现象、营养病变甚至截肢。由于病变部位主要位于中小动静脉的远端,此部位的闭塞往往没有流出道,也无可靠的侧支循环,为手术和介入治疗带来

收稿日期: 2023-04-19

* 基金项目: 国家自然科学基金项目(No:82174382); 国家科技重大专项项目(No:2019ZX09201004-002-091); 上海市2020年度科技创新行动计划项目(No:20221900200); 上海市临床重点专科建设项目(沪卫计医〔2017〕046号)

[通信作者] 曹焯民, E-mail: dr-cao@163.com; Tel: 13361831119

困难。到目前为止,TAO 中血管病变具体的病理机制尚不清楚,近年来的研究更倾向于 TAO 可能的自身免疫机制,各种自身抗体和细胞对血管成分的敏感性已被证实^[2-4]。

TAO 是一种血管炎,特征是血管壁相对保留的主要由多形核、单形核细胞和多核巨细胞组成的高度细胞炎症血栓^[5],虽然急性期反应物(如红细胞沉降率、C 反应蛋白)和常检测的自身抗体通常正常,但免疫反应性异常被认为是驱动 TAO 炎症过程的因素^[6]。此外,TAO 患者大都有自身免疫现象,已在患者中检测到高滴度的抗内皮细胞抗体,疾病活动期患者血清中的抗体不仅与表面抗原表位反应,而且与内皮细胞胞浆内的位点反应^[7]。因此内皮细胞功能障碍可能是 TAO 发生的潜在机制,而内皮细胞功能障碍的前提是内皮细胞激活,活化的内皮细胞表达黏附分子,如细胞间黏附分子(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1),血管细胞黏附因子-1(Vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1),并具有促凝血和促进黏附的作用。此外,血浆 ICAM-1 水平升高提示内皮细胞持续活化^[8]。内皮细胞活化通常由促炎因子诱导,如肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、白细胞介素-6(Interleukin-6, IL-6)等,从而促进循环白细胞募集和黏附到血管壁^[9]。所以内皮细胞活化在 TAO 疾病进展过程中发挥着至关重要的作用,本文就内皮细胞活化参与 TAO 病理机制的研究进展进行综述。

1 免疫复合物引起内皮细胞活化

内皮细胞活化可分为与新基因表达无关的快速反应(I 型激活,也称为刺激)和依赖新基因表达的稍慢但持久反应(II 型激活)。急性炎症过程涉及(在数小时内)中性粒细胞的快速募集,是内皮细胞活化的结果,定义为内皮细胞在静息状态下获得新能力^[10]。适应性免疫应答中的内皮细胞如果在急性炎症反应过程中不能根除触发刺激,特别是如果适应性免疫反应被持续激活,炎症过程将演变为更慢的形式。I 型激活主要是由异源三聚体 GPCRs 配体引起;II 型激活是由促炎因子如 TNF、IL-1 等引起,单核细胞、循环效应 T 细胞和记忆 T 细胞参与这一过程,且激活更持久有效。适应性免疫通过 γ -干扰素(Interferon- γ , IFN- γ)或 IL-4 等细胞因子在 II

型激活的内皮细胞上叠加变化,从而增强 T 辅助细胞极化炎症反应^[11]。在 TAO 患者体内有大量具有生物活性的混合型循环免疫复合物,其中中性粒细胞介导的内皮细胞 II 型激活在 TAO 发病中的作用被认为具有重要意义^[12]。

2 免疫细胞和炎症细胞因子参与内皮细胞活化

内皮细胞由于其位置的特殊性,不断暴露于各种循环信号分子中,是各种促炎或抗炎细胞因子的主要靶点之一。在 TAO 炎症状态下,大量炎症免疫细胞和炎症细胞因子被激活,而内皮细胞活化通常由促炎细胞因子诱导,如 TNF- α 、IL-6 和 IL-17,从而促进循环白细胞募集和黏附到血管壁^[9,13]。有研究证实,TAO 患者的血管内膜和血栓附近可见大量的 CD4⁺T 细胞^[2],TAO 早期阶段,在血栓和内膜中可以观察到巨噬细胞浸润。有研究提示,通过免疫吸附去除循环抗体可能降低疾病严重程度,TAO 与多种 MHC I 类和 II 类基因存在相关性,然而基因检测目前并未用于临床诊断或治疗^[5]。CD4⁺T 细胞是一群辅助性 T 细胞(T helper cells, TH),在人类许多自身免疫性疾病的发病机制中起着至关重要的作用。在一定程度上是由于 CD4⁺T 细胞能够进一步分化为不同的亚群(TH1、TH2、TH17、Treg 等),TH1、TH17 细胞主要分泌 IFN- γ 、IL-17,具有促炎作用;TH2、Treg 细胞主要分泌 IL-4、IL-10,具有保护作用;在 TAO 患者外周血中发现高滴度的 IFN- γ 、IL-17 以及 TNF- α ,均可以导致内皮细胞活化^[14]。在 TAO 患者外周血的高迁移率族蛋白 B1(high mobility group protein B1, HMGB1)水平也明显升高,HMGB1 参与增加介导淋巴细胞浸润和炎症反应的促炎细胞因子水平,同时,HMGB1 可诱导内皮细胞的促炎反应,最终诱导 ICAM-1 高表达,并可能在炎症中促进内皮细胞功能改变^[15]。

IL-33 在炎症早期发挥重要作用,内皮细胞最近被证明是 IL-33 的重要功能靶点,IL-33 作为过敏性炎症的重要调节因子,包括皮质类固醇难治性内皮细胞反应和功能^[16]。而在 TAO 患者血浆中也发现 IL-33 水平明显升高^[17]。IL-33 与其受体 ST2 结合,通过 Myd88 激活白细胞介素-1 受体相关激酶、肿瘤坏死因子受体相关因子 6、丝裂原活化蛋白激酶

(mitogen-activated protein kinase, MAPK)和核因子 κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B)调控基因转录,从而发挥后续生物学功能。

3 氧化应激参与内皮细胞活化

过度的氧化应激增加内皮细胞活性氧(reactive oxygen species, ROS)水平,诱导多种黏附分子的表达,如单核细胞趋化蛋白-1、ICAM-1、VCAM-1和E-选择素,促进单核细胞与血管内皮细胞黏附,导致内皮细胞活化与组织浸润^[18]。核因子E2相关因子2(nuclear/cytoplasmic nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)是Cap'n'collar(CNC)-BZIP转录因子家族的成员,是调节细胞氧化应激反应的关键因子,氧化应激或其他病理刺激下,Nrf2发生磷酸化,Nrf2释放并转位到细胞核,调控下游基因的表达,激活一系列抗氧化酶和II型抗氧化酶,如血红素加氧酶-1、超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶,清除ROS等有害物质,并促进抗氧化应激、抗炎、抗凋亡等细胞保护作用^[19]。在TAO疾病进程中,由于动脉闭塞,导致局部长期处于缺血、缺氧状态,细胞需要适当的氧气浓度来进行有氧呼吸,但是由于血管炎症产生的一系列氧化应激反应大大增加了其耗氧量,从而导致氧消耗增加和氧供应不足之间的不平衡,进而导致细胞功能障碍或死亡。因此抑制氧化应激反应,调控Nrf2上下游信号通路是改善TAO血管炎症的潜在靶点。

4 诱导型一氧化氮合酶参与内皮细胞活化

血管内皮细胞是在血浆和血管组织之间形成血管衬里的特化上皮细胞,不仅完成血浆和组织液的代谢交换,还能合成和分泌多种生物活性物质,保证血管的正常收缩和舒张,维持血管张力,调节血压,平衡凝血和抗凝血等,以维持血液的正常流动和血管的长期通畅,控制血管的通透性^[10]。血管的血流可引起机械传导,主要包括剪切应力、拉伸应力和壁静水压力,在维持内皮功能和稳态中起着重要作用。

其中,剪切应力与TAO的发生、发展关系密切,剪切应激导致血管内皮细胞中一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)的激活,进而通过内皮细胞表面的机械感受器和一系列复杂的

分子信号通路诱导NO的产生,导致血管扩张,TAO患者的内皮依赖性血管舒张能力降低^[20]。一氧化氮(NO)是一种重要的血管扩张剂,对维持血管舒张和收缩具有重要作用。病理刺激一方面降低血管内皮细胞eNOS水平,减少NO的合成和分泌,刺激缺氧诱导因子-1和内皮素-1的产生;另一方面,内皮细胞中NO生物利用度降低,纤溶酶原激活物抑制剂-1(plasminogen-activator inhibitor-1, PAI-1)分泌增加。这些作用可引起血管舒张反应减弱甚至消失,增加血小板聚集,诱导内皮促凝作用增强,促进平滑肌细胞增殖和迁移,从而促进血栓形成^[21]。此外,NF- κ B信号通路被激活,产生广泛的促炎因子,如TNF- α 、IL-1 β 、IL-8、IL-6和基质金属蛋白酶,这些因子导致内皮功能障碍和内膜脂质斑块形成^[22]。此外,这些炎症因子还促进内皮细胞中ROS和黏附分子的产生,进一步加重内皮细胞活化损伤。而内皮细胞活化损伤通常以ROS产生增加、凋亡、持续的局部炎症和单核细胞黏附增加为特征。

eNOS是内源性表达,对维持正常生理功能至关重要,正常情况下微循环中NO的主要来源eNOS。而许多炎症性疾病与上调的诱导型一氧化氮合酶(Inducible nitric oxide synthase, iNOS)有关,iNOS是炎症过程中NO的主要来源,其活性的调节主要在转录和表达水平,以响应细胞因子和炎性介质。在炎症条件下,iNOS过表达并持续产生大量的NO,而过量的NO与氧化剂结合产生超氧化物和过氧亚硝酸盐,引起内皮细胞损伤和血栓形成。位于血管壁与血液交界面的内皮细胞可能是TAO炎症反应初始损伤和早期扩张的部位,有研究发现在TAO中eNOS基因894T/T基因型显著下降,故作者得出结论:eNOS基因894G \rightarrow T多态性的T等位基因是防止TAO发生的保护性因素^[5,23]。而在TAO患者的组织标本中,iNOS在内膜或血管鞘(闭塞段)周围的内皮细胞中出现过度表达^[2],同时在TAO大鼠模型中iNOS也出现过表达^[24]。

5 内皮细胞活化受内质网应激、线粒体功能障碍介导

近年来的研究表明,内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)在炎症反应中起着至关重要的作用,参与了炎症疾病的病理过程^[25-26]。内质网应激

的下游通路肌醇需求激酶 1 通过 ASK1-c-末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 通路调节细胞凋亡, 因此, ASK1 与 ERS 具有相关性, 而 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3) 炎症小体激活需要凋亡信号调节激酶 1 (Apoptosis signal-regulating kinase 1, ASK1)^[27]。近来有研究证明了氧化型低密度脂蛋白通过上调内皮细胞中 ASK1 的表达和诱导 ERS 来损伤内皮细胞和激活 NLRP3 炎症小体, 同时氧化型低密度脂蛋白通过 ERS/ASK1 轴抑制内皮细胞的增殖, 并诱导细胞凋亡、ROS 产生和炎症反应^[28]。

血管重塑是各种心血管疾病的重要过程, 代表血管结构和排列的改变, 通常伴随内皮细胞的激活、平滑肌细胞的迁移和凋亡、血管外基质的降解以及血管结构完整性的破坏。内皮细胞在血液和组织之间提供了一个不可渗透的屏障, 随时准备感知环境和信号调节血管功能, 因此, 内皮功能的改变常被认为是血管重塑的开始^[29]。而线粒体功能障碍是介导血管重塑的重要机制之一, 并主要通过影响细胞能量、ROS 的产生、细胞内钙水平和凋亡蛋白的产生来影响细胞内稳态。与能量产生相比, 内皮细胞线粒体似乎在细胞稳态和信号级联激活中发挥更主要的作用^[30]。一系列研究证实, 线粒体融合分裂失衡参与内皮细胞功能的调节^[31]。也有研究表明在模拟微重力条件下, 内皮细胞内质网稳态障碍导致的内质网应激促进 Ca^{2+} 从内质网向线粒体转移, 导致线粒体 Ca^{2+} 超载, 线粒体膜电位下降, 线粒体分裂, 线粒体内帕金蛋白和 Sequestosome 1 (p62/SQSTM1) 积累, 从而发生线粒体自噬。而线粒体自噬可以抑制内皮细胞高通透性, 并负性调节细胞迁移, 增强线粒体自噬可以通过抑制线粒体 ROS 诱导的 NLRP3 炎症小体激活来减轻内皮细胞的高通透性和细胞迁移能力^[32]。

有研究发现在 TAO 大鼠模型股动脉组织中可见大量内质网断裂, 线粒体空泡化, 线粒体脊严重断裂, 因此调控 TAO 疾病发展过程中内皮细胞的内质网反应以及线粒体功能或许是缓解其疾病进程的重要环节之一^[33]。

6 内皮细胞活化受铜稳态调控

铜是维持体内稳态的重要金属元素之一, 铜

缺乏可导致多种临床表现, 包括生长受损、神经功能障碍、降低黏附分子 (如介导白细胞与活化内皮细胞黏附的 ICAM-1 和 VCAM-1) 的表达, 铜超载也可导致许多疾病, 例如诱导 ICAM-1 上调, 引起内皮细胞活化, 而铜离子螯合可以抑制 ICAM-1 的上调^[34], 逆转这一现象。由于细胞内铜蓄积也能诱导氧化应激和扰乱细胞功能, 因此铜稳态受到严格调控。有研究表明, 铜离子诱导氧化应激和激活 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (p38 of mitogen-activated protein kinase, p38/MAPK) 信号, 导致人脐静脉内皮细胞活化、DNA 损伤和细胞死亡, 提示铜离子螯合可能是缓解这一损伤的有效手段^[35]。而 TAO 患者血清铜含量明显高于健康人群, 因此维持铜稳态抑制内皮细胞活化对缓解 TAO 疾病进展至关重要。

7 内皮细胞活化受铁代谢调控

铁蛋白是细胞内主要的铁储存蛋白复合物, 由铁蛋白轻链和铁蛋白重链 1 组成, 自噬激活可降解铁蛋白, 使细胞内铁水平升高, 继而通过芬顿反应导致细胞氧化损伤。越来越多的证据表明, 游离铁和血红素通过激活内皮细胞和免疫细胞, 促进白细胞和红细胞黏附到血管壁引起血管炎症和血栓形成, 进而发挥血管毒性和促炎作用^[36]。有研究表明纳米氧化锌可以诱导内皮细胞的铁自噬, 表现为以剂量和时间依赖的方式出现细胞内铁含量升高, 脂质过氧化、内皮细胞活化损伤甚至细胞死亡, 而铁螯合剂可以逆转这一现象^[37]。因此, 调控铁代谢缓解内皮细胞活化程度可能是控制 TAO 疾病血管炎症和血栓形成的潜在靶点。

8 内皮细胞活化受糖酵解调控

内皮细胞活化或损伤可导致内膜通透性和白细胞黏附增强, 促进血栓形成, 加速疾病进展。内皮细胞的功能受到糖酵解调节的影响, 因为内皮细胞中 85% 三磷酸腺苷由糖酵解产生, 其中约 60% 用于维持稳态, 40% 用于增殖, 内皮细胞的高糖酵解特性是由于其线粒体含量低, 线粒体仅占细胞的 5%^[38]。与其他细胞相比, 静息状态的内皮细胞具有高效的糖酵解速率, 当细胞进行迁移或增殖时, 其糖酵解速率加倍, 糖酵解产生更多代谢中间产物,

影响细胞存活。既往研究表明,糖酵解的过度激活是导致内皮细胞功能障碍和增殖的关键因素^[39]。TAO疾病发展过程中,由于动脉闭塞肢端长期处于缺血、缺氧状态,而血管炎症反应导致局部耗氧量增大与供氧不足之间的不平衡,通过调控糖酵解来调整细胞代谢模式,促进代谢重编程,维持内皮细胞的代谢平衡以减轻细胞功能障碍成为可能缓解TAO血管内皮损伤的一种新的治疗策略。

9 内皮细胞活化受炎症相关信号通路调控

在血栓出血性血管炎模型中,小鼠血管壁脾酪氨酸激酶(spleen tyrosine kinase, Syk)信号通路被触发,这导致中性粒细胞弹性蛋白酶释放,从而导致出血、纤维蛋白沉积和血栓^[40],Syk在适应性免疫受体信号传导和许多生物学过程中起着至关重要的作用,包括细胞黏附、固有免疫识别、破骨细胞成熟、血小板活化和血管发育^[41]。有研究表明,Syk介导的丝裂原活化蛋白激酶在炎症基因的表达中起着至关重要的作用,同时Syk介导NLRP3炎症小体活化^[42]。近来有研究表明了左旋利特A通过抑制Syk的磷酸化,抑制了p38/JNK的活性,减少NLRP3的表达和相关蛋白IL-1 β 、IL-18的分泌,进一步抑制内皮细胞活化^[43]。

血管内皮细胞具有抗凝和促凝双重作用。在正常状态下,完整的内皮细胞主要通过以下途径发挥抗凝作用:合成前列腺素I₂、组织型纤溶酶原激活物(tissue plasminogen activator, t-PA)、组织因子途径抑制物等抗凝剂。然而,一旦内皮细胞功能失调或受损,就会合成并释放多种因子,促进血小板聚集和血栓形成,其中,t-PA可以激活纤溶酶原并将其转化纤溶酶,其抑制剂PAI在血小板黏附和聚集、血栓形成和抑制纤溶过程中有效^[44]。t-PA与PAI-1的动态平衡起着决定性的调节作用:t-PA/PAI-1比值降低可促进血栓形成,任何影响t-PA和PAI-1动态平衡的因素均可影响纤溶过程,促进血栓形成^[45]。NF- κ B介导内皮细胞、血小板和炎症因子之间的相互作用,导致凝血和纤溶失衡,最终导致血栓形成。NF- κ B和核转录因子激活蛋白-1(Nuclear factor activator protein-1, AP-1)表达上调是对多个上游通路激活的反应,包括JNK和p38/MAPK通路的广泛参与,TNF- α 还可通过p38/MAPK和NF- κ B途径抑制

血管内皮细胞中t-PA表达^[46]。近期一项研究表明,紫草酸和丹酚酸B通过调节NF- κ B/JNK/p38/MAPK信号通路,改善内皮细胞损伤从而发挥抗血栓作用^[47]。

Janus激酶2/信号转导和转录激活因子3(Janus kinase 2/Signal transducer and activator of transcription 3, JAK2/STAT3)通路调控下游Ras同源家族成员A(ras homolog family member A, RhoA)的活化。RhoA是一种小分子鸟苷三磷酸酶,参与血管内皮细胞的多种生物学事件,如细胞黏附、运动和细胞骨架,RhoA作为IL-6调节信号传导的下游效应物,通过激活RhoA激酶激活肌动蛋白骨架调节细胞运动^[48],RhoA和黏着斑激酶不可避免地参与复杂的细胞骨架调节,以应对各种刺激。有研究证明IL-6/STAT3通路的激活通过调节血管内皮细胞的细胞黏附分子和细胞骨架导致TAO的发病^[49]。

综上所述,TAO最可能由血管内皮细胞功能障碍引起,导致炎症、血栓形成、增生等,而血管内皮功能障碍又是内皮细胞活化损伤的结局。病变发展程度与动脉内皮损伤程度呈正相关,内皮细胞活化可能是TAO发病的始动环节。因此在TAO的发生、发展中,调控内皮细胞活化损伤,改善血管内皮细胞功能障碍是缓解TAO进程的关键因素。而这些分子机制可能为TAO的治疗提供一种潜在方法。

参 考 文 献 :

- [1] DEL CONDE I, PEÑA C. Buerger disease (thromboang II tis obliterans)[J]. Tech Vasc Interv Radiol, 2014, 17(4): 234-240.
- [2] LEE T, SEO J W, SUMPIO B E, et al. Immunobiologic analysis of arterial tissue in Buerger's disease[J]. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2003, 25(5): 451-457.
- [3] GULATI S M, MADHRA K, THUSOO T K, et al. Autoantibodies in thromboang II tis obliterans (Buerger's disease)[J]. Angiology, 1982, 33(10): 642-651.
- [4] FAZELI B, KERAMAT S, ASSADI L, et al. Angiogenesis induction in Buerger's disease: a disease management double-edged sword?[J]. Orphanet J Rare Dis, 2019, 14(1): 189.
- [5] KETHA S S, COOPER L T. The role of autoimmunity in thromboang II tis obliterans (Buerger's disease)[J]. Ann N Y Acad Sci, 2013, 1285: 15-25.
- [6] PIAZZA G, CREAGER M A. Thromboang II tis obliterans[J]. Circulation, 2010, 121(16): 1858-1861.
- [7] EICHHORN J, SIMA D, LINDSCHAU C, et al. Antiendothelial cell antibodies in thromboang II tis obliterans[J]. Am J Med Sci, 1998, 315(1): 17-23.

- [8] OSTROWSKI S R, HAASE N, MÜLLER R B, et al. Association between biomarkers of endothelial injury and hypocoagulability in patients with severe sepsis: a prospective study[J]. *Crit Care*, 2015, 19(1): 191.
- [9] LIAO J K. Linking endothelial dysfunction with endothelial cell activation[J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(2): 540-541.
- [10] POBER J S, COTRAN R S. The role of endothelial cells in inflammation[J]. *Transplantation*, 1990, 50(4): 537-544.
- [11] POBER J S, SESSA W C. Evolving functions of endothelial cells in inflammation[J]. *Nat Rev Immunol*, 2007, 7(10): 803-815.
- [12] SOMER T. Thrombo-embolic and vascular complications in vasculitis syndromes[J]. *Eur Heart J*, 1993, 14 Suppl K: 24-29.
- [13] 林丽斌, 魏伟, 陆璐, 等. 基于 microRNA-92a-3p 靶向 SIRT1 调控氧糖剥夺再灌注诱导脑微血管内皮细胞炎症反应的作用机制研究[J]. *中国现代医学杂志*, 2022, 32(24): 26-33.
- [14] HOT A, LENIEF V, MIOSEC P. Combination of IL-17 and TNF α induces a pro-inflammatory, pro-coagulant and pro-thrombotic phenotype in human endothelial cells[J]. *Ann Rheum Dis*, 2012, 71(5): 768-776.
- [15] FIUZA C, BUSTIN M, TALWAR S, et al. Inflammation-promoting activity of HMGB1 on human microvascular endothelial cells[J]. *Blood*, 2003, 101(7): 2652-2660.
- [16] SHODA T, FUTAMURA K, ORIHARA K, et al. Recent advances in understanding the roles of vascular endothelial cells in allergic inflammation[J]. *Allergol Int*, 2016, 65(1): 21-29.
- [17] SUN X L, LAW B Y K, de SEABRA RODRIGUES DIAS I R, et al. Pathogenesis of thromboang II tis obliterans: gene polymorphism and immunoregulation of human vascular endothelial cells[J]. *Atherosclerosis*, 2017, 265: 258-265.
- [18] CLAPP B R, HINGORANI A D, KHARBANDA R K, et al. Inflammation-induced endothelial dysfunction involves reduced nitric oxide bioavailability and increased oxidant stress[J]. *Cardiovasc Res*, 2004, 64(1): 172-178.
- [19] ZHANG Q, LIU J, DUAN H Y, et al. Activation of Nrf2/HO-1 signaling: an important molecular mechanism of herbal medicine in the treatment of atherosclerosis via the protection of vascular endothelial cells from oxidative stress[J]. *J Adv Res*, 2021, 34: 43-63.
- [20] JORAS M, POREDOS P, FRAS Z. Endothelial dysfunction in Buerger's disease and its relation to markers of inflammation[J]. *Eur J Clin Invest*, 2006, 36(6): 376-382.
- [21] GUBER S, EBRAHIMIAN T, HEIDARI M, et al. Endothelial nitric oxide synthase overexpressing human early outgrowth cells inhibit coronary artery smooth muscle cell migration through paracrine functions[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 877.
- [22] LIANG X, HOU X H, YANG Y, et al. The feedback loop of "EMMPRIN/NF- κ B" worsens atherosclerotic plaque via suppressing autophagy in macrophage[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2018, 114: 129-140.
- [23] ADIGÜZEL Y, YILMAZ E, AKAR N. Effect of eNOS and ET-1 polymorphisms in thromboang II tis obliterans[J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2010, 16(1): 103-106.
- [24] ZHANG Z R, JI J B, ZHANG D W, et al. Protective effects and potential mechanism of salvianolic acid B on sodium laurate-induced thromboang II tis obliterans in rats[J]. *Phytomedicine*, 2020, 66: 153110.
- [25] SPRENGLE N T, SIMS S G, SÁNCHEZ C L, et al. Endoplasmic reticulum stress and inflammation in the central nervous system[J]. *Mol Neurodegener*, 2017, 12(1): 42.
- [26] 蔡群, 张晓群, 张志军, 等. α 7nAChR 激动剂经内质网应激调控 NLRP3 炎症小体改善缺氧缺血性脑损伤的分子机制研究[J]. *中国现代医学杂志*, 2023, 33(5): 37-42.
- [27] PLACE D E, SAMIR P, KARKI R, et al. ASK family kinases are required for optimal NLRP3 inflammasome priming[J]. *Am J Pathol*, 2018, 188(4): 1021-1030.
- [28] HANG L W, PENG Y, XIANG R, et al. Ox-LDL causes endothelial cell injury through ASK1/NLRP3-mediated inflammasome activation via endoplasmic reticulum stress[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2020, 14: 731-744.
- [29] DAVIDSON S M, DUCHEN M R. Endothelial mitochondria: contributing to vascular function and disease[J]. *Circ Res*, 2007, 100(8): 1128-1141.
- [30] QUINTERO M, COLOMBO S L, GODFREY A, et al. Mitochondria as signaling organelles in the vascular endothelium[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103(14): 5379-5384.
- [31] RAO G, MURPHY B, DEY A, et al. Cystathionine beta synthase regulates mitochondrial dynamics and function in endothelial cells[J]. *FASEB J*, 2020, 34(7): 9372-9392.
- [32] LI C F, PAN Y K, TAN Y J, et al. PINK1-dependent mitophagy reduced endothelial hyperpermeability and cell migration capacity under simulated microgravity[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10: 896014.
- [33] LIU C, KONG X Q, WU X J, et al. Alleviation of a disintegrin and metalloprotease 10 (Adam10) on thromboangIItis obliterans involves the HMGB1/RAGE/ NF- κ B pathway[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 505(1): 282-289.
- [34] SCHUSCHKE D A, SAARI J T, MILLER F N. Leukocyte-endothelial adhesion is impaired in the cremaster muscle microcirculation of the copper-deficient rat[J]. *Immunol Lett*, 2001, 76(2): 139-144.
- [35] HE H, ZOU Z, WANG B, et al. Copper oxide nanoparticles induce oxidative DNA damage and cell death via copper Ion-Mediated P38 MAPK activation in vascular endothelial cells[J]. *Int J Nanomedicine*, 2020, 15: 3291-3302.
- [36] VINCHI F, SPARLA R, PASSOS S T, et al. Vasculo-toxic and pro-inflammatory action of unbound haemoglobin, haem and iron in transfusion-dependent patients with haemolytic anaemias[J]. *Br J Haematol*, 2021, 193(3): 637-658.
- [37] QIN X, ZHANG J, WANG B, et al. Ferritinophagy is involved in the zinc oxide nanoparticles-induced ferroptosis of vascular endothelial cells[J]. *Autophagy*, 2021, 17(12): 4266-4285.

- [38] WANG R Y, WANG M, YE J X, et al. Mechanism overview and target mining of atherosclerosis: endothelial cell injury in atherosclerosis is regulated by glycolysis (Review)[J]. *Int J Mol Med*, 2021, 47(1): 65-76.
- [39] ZHAO X Z, TAN F C, CAO X R, et al. PKM2-dependent glycolysis promotes the proliferation and migration of vascular smooth muscle cells during atherosclerosis[J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2020, 52(1): 9-17.
- [40] HIRAHASHI J, MEKALA D, VAN ZIFFLE J, et al. Mac-1 signaling via Src-family and Syk kinases results in elastase-dependent thrombohemorrhagic vasculopathy[J]. *Immunity*, 2006, 25(2): 271-283.
- [41] MÓCSAI A, RULAND J, TYBULEWICZ V L J. The SYK tyrosine kinase: a crucial player in diverse biological functions[J]. *Nat Rev Immunol*, 2010, 10(6): 387-402.
- [42] ARNDT P G, SUZUKI N, AVDI N J, et al. Lipopolysaccharide-induced c-Jun NH2-terminal kinase activation in human neutrophils: role of phosphatidylinositol 3-kinase and Syk-mediated pathways[J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(12): 10883-10891.
- [43] GUO H N, SUN L, LING S, et al. Levistilide ameliorates NLRP3 expression involving the syk-p38/JNK pathway and peripheral obliterans in rats[J]. *Mediators Inflamm*, 2018, 2018: 7304096.
- [44] TSANTARLIOTOU M P, LAVRENTIADOU S N, PSALLA D A, et al. Suppression of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) activity by crocin ameliorates lipopolysaccharide-induced thrombosis in rats[J]. *Food Chem Toxicol*, 2019, 125: 190-197.
- [45] HUEBNER B R, MOORE E E, MOORE H B, et al. Thrombin provokes degranulation of platelet α -granules leading to the release of active plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) [J]. *Shock*, 2018, 50(6): 671-676.
- [46] ULFHAMMER E, LARSSON P, KARLSSON L, et al. TNF- α mediated suppression of tissue type plasminogen activator expression in vascular endothelial cells is NF- κ B- and p38 MAPK-dependent[J]. *J Thromb Haemost*, 2006, 4(8): 1781-1789.
- [47] ZHENG X J, LIU H M, MA M Q, et al. Anti-thrombotic activity of phenolic acids obtained from *Salvia miltiorrhiza* f. *alba* in TNF- α -stimulated endothelial cells via the NF- κ B/JNK/p38 MAPK signaling pathway[J]. *Arch Pharm Res*, 2021, 44(4): 427-438.
- [48] WEI Z, JIANG X, QIAO H Q, et al. STAT3 interacts with Skp2/p27/p21 pathway to regulate the motility and invasion of gastric cancer cells[J]. *Cell Signal*, 2013, 25(4): 931-938.
- [49] WEI Z, JIANG W J, WANG H Z, et al. The IL-6/STAT3 pathway regulates adhesion molecules and cytoskeleton of endothelial cells in thromboangiitis obliterans[J]. *Cell Signal*, 2018, 44: 118-126.

(李科 编辑)

本文引用格式: 冯夏, 曹焯民. 内皮细胞活化在血栓闭塞性脉管炎中的机制研究进展[J]. *中国现代医学杂志*, 2024, 34(12): 33-39.

Cite this article as: FENG X, CAO Y M. Advances in the mechanism of endothelial cell activation in thromboangiitis obliterans[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2024, 34(12): 33-39.