

· 综述 ·

内皮细胞在缺血性心脏病及心力衰竭中的作用

牛宇, 张丽晖*, 王静, 秦俊楠

(山西医科大学附属白求恩医院综合医疗科, 太原 030000)

【摘要】 内皮细胞是上皮细胞的一种, 广泛分布于心、血管和淋巴管腔面, 在人体生理稳态中参与止血、血管调节、血管生成等重要过程。近年来有研究发现, 内皮细胞除上述作用外, 还促进了缺血性心脏病等多种疾病的病理进展, 并且表现出独特的多向分化能力, 其中内皮间质转分化能力与心肌纤维化及心力衰竭关系密切。本文主要探讨血管内皮细胞生理特点及在缺血性心脏病、心力衰竭治疗中的研究进展, 为相关疾病治疗提供新思路。

【关键词】 内皮细胞; 内皮间质转分化; 缺血性心脏病; 心力衰竭

【中图分类号】 R541 **【文献标志码】** A **【DOI】** 10.11915/j.issn.1671-5403.2021.03.051

Role of endothelial cells in ischemic heart disease and heart failure

NIU Yu, ZHANG Li-Hui*, WANG Jing, QIN Jun-Nan

(Department of General Medicine, Bethune Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030000, China)

【Abstract】 Endothelial cells are one kind of the epithelial cells that widely adhere to the lumen of the heart, blood vessels, and lymphatic vessels. They are involved in important processes such as hemostasis, regulation of blood vessels, and angiogenesis in human physiological homeostasis. In addition, recent studies have found that endothelial cells contribute to the pathological progress of various cardiovascular diseases and also have unique capability of multi-directional differentiation. Endothelial-mesenchymal transition is closely related to myocardial fibrosis. This article focuses on vascular endothelial cells, mainly exploring their physiological characteristics and their role in ischemic heart disease and heart failure with a view to providing new ideas for the treatment of cardiovascular disease.

【Key words】 endothelial cells; endothelial mesenchymal transition; ischemic heart disease; heart failure

This work was supported by the General Project of Natural Science Foundation of Shanxi Province (201801D121202).

Corresponding author: ZHANG Li-Hui, E-mail: 13485385229@163.com

心血管疾病的发病率和死亡率逐年攀升, 我国每年约有 300 万人死于此类疾病。缺血性心脏病和心力衰竭是其中重要的组成部分, 了解疾病的病理机制有助于早期实施医疗干预, 改善预后。内皮细胞在人体心血管系统中广泛分布, 在维持生理稳态中起重要作用。近年来研究发现, 病理状态下内皮细胞可以促进缺血性心脏病和心力衰竭的病情进展。关注并探究内皮细胞在心血管疾病中的作用机制及靶点, 有望为此类疾病提供新的诊疗思路。本文就内皮细胞在缺血性心脏病和心力衰竭中的作用进行阐述。

1 内皮细胞

1.1 内皮细胞生理特点

内皮细胞为鹅卵石状单层扁平上皮细胞, 衬贴在心、血管和淋巴管腔面, 在不同组织中表现出相应的器官适应性, 即具备特异的形态及功能。例如, 内皮细胞在中枢神经系统中形成血脑屏障, 在子宫中表达雌激素受体, 在血管系统则具备不同程度的出芽能力^[1]。

心脏中主要为心内膜内皮细胞和血管内皮细胞。前者位于心腔内侧, 而后者位于心肌致密层。

收稿日期: 2020-02-20; 接受日期: 2020-04-03

基金项目: 山西省自然科学基金面上项目(201801D121202)

通信作者: 张丽晖, E-mail: 13485385229@163.com

二者分别表达不同的特异性标志物,其中,apelin、细胞质1等为心内膜内皮细胞标志物,酸性结合蛋白4为血管内皮细胞标志物^[2-5]。内皮细胞是人体血管系统的核心部分,在人体生理稳态中起到保障运输、控制血管通透性和调节血管张力的重要作用^[1],其损伤、过度活化和功能障碍是许多心血管疾病的病因之一。

1.2 内皮细胞对心血管系统的作用

内皮细胞对血流量非常敏感,生理状态下可以适应不同的血流量条件并对其进行反应性调节,这一功能逐步丧失往往意味着内皮细胞功能障碍,并且与心血管疾病的不良预后相关^[6]。内皮细胞可以分泌内皮素,在心肌梗死区域观察到的大量中性粒细胞浸润现象可能与内皮素的促炎症作用相关。同时,内皮素也能以旁分泌的方式作用于血管平滑肌细胞,促使后者收缩,而这一作用在一定程度上可以限制局部炎症反应。内皮细胞还可以分泌内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS),从而升高NO水平,抑制内皮素1,并且起到抑制动脉粥样硬化的作用^[7]。此外,内皮细胞还可以分泌前列环素、血栓素A2等多种活性物质参与血管生理的调节。

2 内皮细胞与缺血性心脏病

2.1 内皮细胞的影响因素

内皮细胞对缺氧的耐受性较好,但是对缺血再灌注损伤敏感,坏死的心肌细胞和缺氧都可以激活内皮细胞,使其被白细胞识别并攻击^[8]。内皮细胞还容易受到氧自由基(reactive oxygen species, ROS)的损害,研究表明,适度的ROS刺激对细胞生命活动有利,但长期线粒体ROS负荷可以促使冠状动脉内皮细胞凋亡^[9]。脉动层流利于内皮细胞分泌eNOS,维持血清中NO水平,从而抑制内皮素1,而湍流及高剪切应力可以促进内皮细胞重塑,打破NO和内皮素1的平衡,进而促进不稳定动脉粥样硬化斑块形成。高血糖也是激活内皮细胞的重要因素,通过TLR2和TLR4/MyD88/NF- κ B/AP1等信号通路导致内皮细胞糖萼脱落,促进白细胞黏附和增加ROS负荷,使糖尿病患者更易发生心血管损害。

2.2 内皮细胞对缺血性心脏病的影响

内皮细胞参与了缺血性心脏病病理机制的多个环节,并对病情进展起到重要作用。心肌梗死区域微血管灌注不足是决定不良心血管事件的关键因素,而这一过程与内皮细胞功能障碍密切相关。由于梗死区域的局部炎症作用,内皮细胞屏障功能丧

失、糖萼损耗,加之离子泵丧失引起的电解质浓度变化,导致血管通透性增加、水肿形成,而局部压迫作用又进一步减少了微血管灌注^[10]。此外,在梗死区域,内皮素作用更占优势,血管活动往往表现为过度收缩,进一步导致血管重塑、微循环障碍。当冠状动脉粥样硬化病灶出现斑块脱落、或接受介入治疗后产生微量血栓栓塞时,这些栓子均可能因黏附分子表达增加而形成细胞聚集体,从而进一步减少微血管灌注^[11]。

在缺血性心脏病中,内皮细胞既是受损靶点,也是促进疾病进展的始动因素。病理状态下,内皮细胞促血管生成作用激活导致屏障功能丧失,水肿形成,促炎症作用激活增加了黏附分子表达,并引起白细胞大量浸润。过多的免疫细胞浸润进一步对已受损组织造成二次打击。内皮细胞合成NO的能力下降进一步加重了心脏的血管闭塞。此外,内皮细胞活化有利于血栓形成。

综上所述,大多数血管病变始于经典内皮功能破坏,加之内皮细胞在免疫应答中的核心作用,加剧了损伤。因此,有必要在心血管疾病的传统治疗方案中加入靶向性内皮细胞治疗。有学者建议,在足够的侧支循环存活的情况下,可以采取心脏保护性干预措施来增加危险区域的微血管灌注^[12]。目前,已有临床试验显示内皮祖细胞移植疗法在急性脑梗死患者中取得显著成效^[13]。远端缺血预处理也在动物模型中体现出了心脏保护作用,并且涉及内皮细胞的相关分子机制研究已取得初步进展,这使得内皮细胞成为治疗缺血性疾病新的潜在靶标。

3 内皮细胞与心力衰竭

3.1 内皮间质转分化作用

内皮间质转分化是指内皮细胞失去原有的细胞形态及紧密连接和特异性标志物,迁移到周围组织并获得间质细胞特征形态,表达间质细胞产物的分化过程。间质细胞呈星形或纺锤形,因缺乏细胞间黏附与紧密连接,可以自由迁移并通过细胞外基质,形成结缔组织并起到器官支持的作用^[14],具有多向分化能力,也称为间充质干细胞。近年来在多种纤维化疾病中均发现间质细胞具有促进成纤维细胞生成的作用^[15]。内皮细胞发生间质转分化后特异性标志物表达发生改变:内皮细胞标志物(如VE-钙粘蛋白、CD31)丢失,间质细胞标志物(如波形蛋白、前胶原I、成纤维细胞特异性蛋白1)表达上调^[16]。

在心脏发育过程中,心内膜的内皮细胞也发生了内皮间质转分化,并进一步形成房室垫、瓣膜原发

层及隔膜的基质。研究表明,这一过程也为成熟心脏瓣膜提供了多向分化的祖细胞储备,特定条件下可以转化为多种细胞群。内皮间质转分化可能会在整个生命活动过程中参与内皮细胞的修复和补充^[17]。

3.2 内皮间质转分化与心力衰竭

近年来,由于人口年龄结构和生活模式的改变,以及急性心肌梗死存活率显著升高等因素,全球心力衰竭的发病率逐年攀升。心力衰竭始于心肌损伤,导致病理性重塑,最终多种神经-体液机制激活诱发直接细胞毒性,引起心肌纤维化,导致心力衰竭。成纤维细胞通过促进心室重构,加速心肌梗死后心肌细胞功能丧失,在心肌纤维化及心力衰竭中起到重要作用。而内皮细胞可以通过内皮间质转分化参与成纤维细胞的形成,从而促进心室重构和心肌纤维化^[18]。这一作用可能与内皮细胞多向分化能力、间质的相互作用以及复杂的内分泌因子调节作用相关^[19]。心肌纤维化的主要介导细胞为成纤维细胞。除了常驻间质成纤维细胞外,还可以由骨髓细胞或上皮细胞分化而来。Zeisberg等^[20]利用谱系分析和免疫荧光双染技术确定了内皮细胞通过内皮间质转分化作用成为心脏成纤维细胞的来源之一,约占总数的1/3。并且这一过程在体内外均可发生。随着相关研究进一步深入,目前可以确定成纤维细胞是异质群体,在纤维化疾病中具有多种来源。此外,内皮间质转分化不仅参与心肌纤维化,也可能参与狭窄血管中新内膜的形成。

心肌纤维化过程会显著损害心脏功能,不仅可以直接导致心室壁弹性及收缩力下降,还会导致心脏电传导异常。不论何种原因导致的心肌纤维化,均与间质中成纤维细胞过度聚集以及细胞外基质蛋白过量分泌有关。这些间质中的成纤维细胞,有很大一部分是通过转化生长因子 β (transforming growth factor β , TGF- β)依赖性过程由内皮细胞经过内皮间质转分化转化而来^[21]。除涉及多种相关信号通路外,研究者还观察到,内皮间质转分化与表观遗传学关系密切,DNA甲基化、组蛋白修饰及一些调控因子有望成为阻断内皮间质转分化过程的潜在靶标^[22]。也有研究表明,慢性肾脏病患者心脏内源性Klotho丢失促进了TGF- β 1信号转导增强,从而上调Wnt信号转导,促进心肌纤维化^[23],也为阻断内皮间质转分化提供了有效途径。此外,目前已经观察到参与胚胎时期内膜内皮间质转分化过程的多种信号通路与心血管疾病中涉及的信号通路一致,且在多种心血管疾病(包括心脏瓣膜疾病、心肌

梗死、心力衰竭、心内膜弹力纤维增生症、动脉粥样硬化和肺动脉高压)中发现有内皮间质转分化参与,例如在动脉粥样硬化中,巨噬细胞可以促进内皮间质转分化,而这种改变可以影响动脉粥样硬化斑块的形成^[24]。

3.3 内皮间质转分化抑制因子

内皮细胞可以经过内皮间质转分化成为成纤维细胞,但生理状态下这一过程在体内受到不同程度的抑制。研究人员观察到,在缺血性二尖瓣反流中二尖瓣小叶增厚,内皮细胞发生内皮间质转分化,同时二尖瓣内皮细胞和间质细胞分泌可溶性因子,分别抑制间质细胞激活以及TGF- β 诱导的内皮间质转分化。骨髓来源的间充质干细胞也能够抑制TGF- β 诱导的瓣膜内皮细胞间质转分化,研究者观察到这种细胞与间质细胞具有相同的特异性标志物。TGF- β 以外的许多因素,例如不稳定剪切应力和振荡剪切应力、TNF- α 和白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、高糖等均可诱导内皮间质转分化,但尚未明确间质细胞分泌的这种可溶性因子是否能够有效预防由上述刺激因素所诱导的内皮间质转分化^[25]。有人推测间质细胞产生的可溶性因子可能作用于生长因子的下游,通过刺激成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)受体或下游信号分子来降低内皮细胞对TGF- β 的反应能力。目前,该分泌因子的性质和特性以及它们阻止内皮间质转分化的机制尚未明确。

内皮间质转分化在其他纤维化疾病(如肺纤维化和肾脏纤维化)以及癌症进展期,均表现出诱导成纤维细胞形成的作用^[26]。明确内皮间质转分化抑制因子的生化性质及作用机制可能为多种纤维化疾病的治疗提供新思路。

4 结论与展望

综上所述,内皮细胞在生理及病理状态下,都不仅仅表现为静态的机械保护,而是动态的参与其中并发挥重要作用。在缺血性心脏病中,内皮细胞不仅是受害者,也是疾病的促发因素,其免疫作用和促血管生成作用的激活成为疾病进展的核心环节,并导致恶性循环。内皮细胞独特的内皮间质转分化作用不仅在心脏发育和瓣膜修复中扮演重要角色,更参与了心力衰竭及其他多种纤维化性疾病的形成和进展,并且已发现体内存在内皮间质转分化抑制因子。在未来的研究当中应进一步探讨干预内皮细胞功能的有效靶点,这有望为缺血性心脏病及心力衰竭等纤维化性疾病预防提供新的治疗思路。

【参考文献】

- [1] Sattler S, Kennedy-Lydon T. The Immunology of Cardiovascular Homeostasis and Pathology[M]. Lydon: Springer International Publishing, 2017: 17-118.
- [2] Zhang H, Pu W, Liu Q, *et al.* Endocardium contributes to cardiac fat[J]. *Circ Res*, 2016, 118(2): 254-265. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.115.307202.
- [3] Zhang H, Pu W, Li G, *et al.* Endocardium minimally contributes to coronary endothelium in the embryonic ventricular free walls[J]. *Circ Res*, 2016, 118(12): 1880-1893. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.116.308749.
- [4] He LJ, Tian XY, Zhang H, *et al.* BAF200 is required for heart morphogenesis and coronary artery development[J]. *PLoS One*, 2014, 9(10): e109493. DOI:10.1371/journal.pone.0109493.
- [5] Sheikh AY, Chun HJ, Glassford AJ, *et al.* *In vivo* genetic profiling and cellular localization of apelin reveals a hypoxia-sensitive, endothelial-centered pathway activated in ischemic heart failure[J]. *Am J Physiol-Heart C*, 2008, 294(1): H88-98. DOI:10.1152/ajpheart.00935.2007.
- [6] Farzad M, Nizal S. The interplay of endothelial dysfunction, cardiovascular disease, and cancer: what we should know beyond inflammation and oxidative stress[J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2019, 1(18): 2047-4873. DOI:10.1177/2047487319895415.
- [7] Ellis KL, Pilbrow AP, Potter HC, *et al.* Association between endothelin type A receptor haplotypes and mortality in coronary heart disease[J]. *Pers Med*, 2012, 9(3): 341-349. DOI:10.2217/pme.12.10.
- [8] Wang Y, Hu Z, Sun B, *et al.* Ginsenoside Rg3 attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury *via* Akt/endothelial nitric oxide synthase signaling and the B cell lymphoma/B cell lymphoma associated X protein pathway[J]. *Mol Med Rep*, 2015, 11(6): 4518-4524. DOI:10.3892/mmr.2015.3336.
- [9] 庄海舟, 沈潞华, 刘冲. 曲美他嗪对心力衰竭大鼠心功能自由基代谢心肌纤维化及心肌超微结构的影响[J]. *临床心血管病杂志*, 2006, 21(9): 541-544. DOI:10.3760/j; issn:0253-3758.2003.z1.219.
- Zhuang HZ, Shen LH, Liu C. Effect of trimetazidine on cardiac function free radical metabolism myocardial fibrosis and myocardial ultrastructure in heart failure rats[J]. *J Clin Cardiol*, 2006, 21(9): 541-544. DOI:10.3760/j; issn:0253-3758.2003.z1.219.
- [10] Wang W, Mckinnie SMK, Patel VB, *et al.* Loss of apelin exacerbates myocardial infarction adverse remodeling and ischemia-reperfusion injury: therapeutic potential of synthetic apelin analogues[J]. *J Am Heart Assoc*, 2013, 2(4): 2047-9980. DOI:10.1161/JAHA.113.000249.
- [11] 吴小琳. 急性心肌梗死再灌注治疗研究进展[J]. *现代诊断与治疗*, 2019, 30(12): 2007-2010.
- Wu XL. Research progress of reperfusion therapy for acute myocardial infarction[J]. *Mod Pract Med*, 2019, 30(12): 2007-2010.
- [12] Hong L, Qiang L, Ningfu W, *et al.* Transplantation of endothelial progenitor cells overexpressing miR-126-3p improves heart function in ischemic cardiomyopathy[J]. *Circ J*, 2018, 82(9): 2332-2341. DOI:10.1253/circj.CJ-17-1251.
- [13] Jie F, Yang G, Sheng T, *et al.* Autologous endothelial progenitor cells transplantation for acute ischemic stroke: a 4-year follow-up study[J]. *Stem Cell Trans Med*, 2019, 8(1): 14-21. DOI:10.1002/sctm.18-0012.
- [14] Von Gise A, Pu WT. Endocardial and epicardial epithelial to mesenchymal transitions in heart development and disease[J]. *Circ Res*, 2012, 110(12): 1628-1645. DOI:10.1161/circresaha.111.259960.
- [15] Moore-Morris T, Guimarães-Cambo N, Banerjee I, *et al.* Resident fibroblast lineages mediate pressure overload-induced cardiac fibrosis[J]. *J Clin Invest*, 2014, 124(7): 2921-2934. DOI:10.1172/JCI74783.
- [16] 尹玉洁, 张倩, 旷湘楠, 等. 内皮间质转分化在心肌纤维化中的研究进展[J]. *中国药理学通报*, 2019, 35(1): 12-16. DOI:10.3969/j.issn.1001-1978.2019.01.004.
- Yin YJ, Zhang Q, Kuang XN, *et al.* Research progress of endothelial interstitial transdifferentiation in myocardial fibrosis[J]. *Chin Pharmacol Bull*, 2019, 35(1): 12-16. DOI:10.3969/j.issn.1001-1978.2019.01.004.
- [17] Douglas J, Poole TJ. Endothelial cell origin and migration in embryonic heart and cranial blood vessel development[J]. *Anat Rec*, 1991, 231(3): 383-395. DOI:10.1002/ar.1092310312.
- [18] Piera-Velazquez S, Li Z, Jimenez SA. Role of endothelial-mesenchymal transition (EndoMT) in the pathogenesis of fibrotic disorders[J]. *Am J Pathol*, 2011, 179(3): 1074-1080. DOI:10.1016/j.ajpath.2011.06.001.
- [19] Charytan DM, Padera R, Helfand AM, *et al.* Increased concentration of circulating angiogenesis and nitric oxide inhibitors induces endothelial to mesenchymal transition and myocardial fibrosis in patients with chronic kidney disease[J]. *Int J Cardiol*, 2014, 176(1): 99-109. DOI:10.1016/j.ijcard.2014.06.062.
- [20] Zeisberg EM, Tarnavski O, Zeisberg M, *et al.* Endothelial-to-mesenchymal transition contributes to cardiac fibrosis[J]. *Nat Med*, 2007, 13(8): 952-961. DOI:10.1038/nm1613.
- [21] Evangelia P, Gonzalo SD, Maria GP, *et al.* TGF- β -induced endothelial-mesenchymal transition in fibrotic diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(10): 1810-2157. DOI:10.3390/ijms18102157.
- [22] Melanie SH, Xingbo X, Guido K, *et al.* Epigenetic regulation of endothelial-to-mesenchymal transition in chronic heart disease[J]. *Arterioscl Throm Vas*, 2018, 38(9): 1986-1996. DOI:10.1161/ATVBAHA.118.311276.
- [23] Qinghua L, Langjing Z, Ana Maria WG, *et al.* The axis of local cardiac endogenous Klotho-TGF- β 1-Wnt signaling mediates cardiac fibrosis in human[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2019, 136(1): 113-124. DOI:10.1016/j.yjmcc.2019.09.004.
- [24] Helmke A, Casper J, Nordlohne J, *et al.* Endothelial-to-mesenchymal transition shapes the atherosclerotic plaque and modulates macrophage function[J]. *FASEB J*, 2019, 33(2): 2278-2289. DOI:10.1096/fj.201801238R.
- [25] Chang W, Lajko M, Fawzi AA. Endothelin-1 is associated with fibrosis in proliferative diabetic retinopathy membranes[J]. *PLoS One*, 2018, 13(1): 1932-6203. DOI:10.1371/journal.pone.0191285.
- [26] Yi MX, Liu B, Tang Y, *et al.* Irradiated human umbilical vein endothelial cells undergo endothelial-mesenchymal transition *via* the snail/miR-199a-5p axis to promote the differentiation of fibroblasts into myofibroblasts[J]. *Biomed Res Int*, 2018, 2018: 4135806. DOI:10.1155/2018/4135806.