·综 述·

血管内皮细胞的指导功能

郑 刚，王雄关，李 欣
（泰达国际心血管病医院互联网医院，天津 300457）

摘要：既往血管内皮细胞被认为仅是构筑心血管壁的一个结构，但是近年发现血管内皮细胞有多种指导功能。如内皮细胞通过受体酪氨酸激酶、离子通道、整合素及连接蛋白将机械刺激转化为生化信号。血管内皮还可通过控制胰岛素、脂质及葡萄糖等来参与器官代谢的控制。毛细血管内皮细胞不仅能输送氧气或营养物质，还可通过旁分泌作用为器官发育及成体器官再生提供支持。此外，血管内皮细胞还能以内分泌的方式维持代谢稳态。现就血管内皮细胞指导功能的作用机制作简要综述，以期为相关疾病的治疗提供新策略。

关键词：血管；内皮细胞；指导功能
中图分类号：R54 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188(2025)07-0641-005
引用：郑刚, 王雄关, 李欣. 血管内皮细胞的指导功能[J]. 世界临床药物, 2025, 46(7): 641-645. DOI：10.13683/j.wph.2025.07.002

The instructive functions of the vascular endothelial cells

ZHENG Gang, WANG Xiongguan, LI Xin
(*Internet Hospital, TEDA International Cardiovascular Hospital, Tianjin 300457, China*)

Abstract: Previously, it was believed that vascular endothelial cells were regarded merely as a structural component of the cardiovascular wall. However, in recent years, it has been discovered that endothelial cells have multiple guiding functions. Endothelial cells convert mechanical stimuli into biochemical signals through receptor tyrosine kinases, ion channels, integrins, and junction proteins. The vascular endothelium also participates in the control of organ metabolism by regulating insulin, lipids, glucose and other substances. Capillary endothelial cells not only transport oxygen or nutrients, but also provide support for organ development and adult organ regeneration through paracrine action. In addition, vascular endothelial cells can also maintain metabolic homeostasis in an endocrine manner. This article reviewed the mechanism of endothelial guidance function in vascular endothelial cells, in order to provide new strategies for the treatment of related diseases.

Key words: blood vessel; endothelial cell; instructive functions

内皮细胞层是一个高度动态的界面，不仅作为血管屏障，还通过感知、整合多种信号，对其周围微环境发挥指导作用。其调控功能主要包括机械信号转导、代谢反应界面、局部指导信号及系统性调节这几个方面，本文就相关内容作简要综述，为相关疾病的深入研究及治疗提供新策略。

1 机械信号转导

层流与湍流均会对血管内皮细胞产生机械力学刺激[1]。这类力学刺激是维持内皮细胞静态生理稳态的关键因素。当剪切力超出生理范围（10～20 dyn/cm^2），将破坏内皮细胞稳态，从而导致血管功能障碍。此外，在机体衰老过程中血压及细胞外

收稿日期：2024-11-25
作者简介：郑刚，教授，研究方向：心力衰竭及高血压的诊断和治疗。

基质硬度均会发生变化。血压介导的周期性牵张可调节内皮增殖、血管张力及屏障功能，血压升高会导致过度拉伸，进而引发内皮损伤；随年龄增长细胞外基质硬度增加，通过 YAP/TAZ 通路促进内皮间质转化，加速血管纤维化。

内皮细胞通过多种机械敏感元件将力学刺激转化为生化信号，包括受体酪氨酸激酶、机械传感器系统以及下游信号通路。其中受体酪氨酸激酶，如血管内皮细胞生长因子受体 2/3 在机械感觉复合体中特异性调控不同类型血管对流体剪切应力的“设定点”阈值。在下游信号通路中，磷脂酰肌醇 -3 激酶 / 蛋白激酶 B 通路及丝裂原活化蛋白激酶 / 细胞外调节蛋白激酶通路激活 Kruppel 样转录因子 2/ 红系衍生核因子相关因子 2，维持内皮稳态 [2]；SMAD4 则通过维持剪切应力设定点，防治动静脉畸形 [3]。此外，神经丛蛋白 D1 作为内皮细胞中的机械传感器，通过响应血流剪切力调节细胞骨架重构和炎症反应 [4]。研究 [2—4] 表明，这些机械转导机制与动脉粥样硬化及糖尿病（diabetes mellitus）微血管病变有关，或有望成为潜在治疗靶点。

目前，关于内皮细胞力学信号转导异常的研究主要集中在大血管领域，特别是其与动脉粥样硬化发病机制的关联 [5—6]。值得注意的是，机械感应与信号转导机制在微血管内皮细胞功能调控中同样具有重要作用，但相关研究较为匮乏。

2 代谢反应界面

内皮细胞直接暴露于循环血液中，作为代谢界面，其功能在不同器官乃至同一器官的不同区域存在明显差异 [7—8]。内皮细胞能量产生主要依赖无氧糖酵解而非线粒体氧化磷酸化 [9]。这一代谢特性具有避免形成富氧自由基环境以及有利于内皮细胞层高效氧运输双重优势。值得注意的是，在血管生成等激活状态下，无氧糖酵解的优势更为突出，其使内皮细胞能够向缺氧区域迁移并促进血管化。除糖酵解外，内皮细胞还通过多种代谢途径调控能量供应、生物合成及氧化还原平衡，包括脂肪酸氧化（如支持核苷酸合成）、谷氨酰胺代谢、天冬酰胺代谢及丝氨酸代谢等 [10]。

代谢调控在血管成熟过程中同样发挥关键作用。层流剪切应力和生理血流通过维持内皮细胞的氧化戊糖磷酸途径活性，促进细胞外基质生成，并介导血管壁细胞募集 [11]。此外，血管内皮还通过调控胰岛素、脂质和葡萄糖等代谢物质的跨膜转运，直接参与器官代谢调控 [12]。研究 [13] 表明，内皮细胞 Notch 信号通路被抑制时，心脏脂肪酸转运减少会诱发充血性心力衰竭（heart failure）；骨骼肌中由支链氨基酸缬氨酸代谢产物 3- 羟基异丁酸酯介导的反式内皮脂肪酸运输异常则会导致肥胖相关的胰岛素抵抗；值得注意的是，脑内皮细胞的代谢特征与血脑屏障功能密切相关，特异性敲除其主要葡萄糖转运蛋白 GLUT1 会显著损伤脑功能。提示内皮细胞通过精准调控营养物质的跨膜运输网络，实现对远端器官代谢及功能的系统调控。

3 局部指导信号

毛细血管内皮细胞不仅是输送氧气及营养物质的被动通道，其还可通过旁分泌“血管因子”发挥组织特异性调控作用，精确支持器官发育及成体器官再生。血管内分泌信号转导机制最早在肝脏和胰腺相关研究中得到证实。以肝脏为例，部分肝切除后的修复过程中呈现典型的两阶段特征，初期以肝实质细胞增殖为主，后期伴随非实质细胞（包括基质细胞）增殖，此时内皮细胞通过激活血管生成程序主动支持再生进程。尽管相应时序存在差异，内皮细胞在部分肝切除后数小时内即发生转录组重编程，进而表达调控肝细胞增殖的关键分子。研究 [14] 表明，肝窦内皮细胞通过血管内分泌机制对几乎所有肝脏实质功能发挥指导性调控作用。这种调控不仅涵盖器官发育及再生过程，还包括成体肝脏的稳态分区（代谢分带）以及对病理损伤（如肝纤维化、肿瘤发生及转移性定值）的响应。其中肝脏代谢分

带同样依赖于血管内分泌信号，当内皮细胞特异性分泌 Wnt 信号增强剂 Rspondin3 缺失时，小鼠中心静脉周围肝细胞的带状表型完全消失，提示 Wnt 信号在维持肝脏稳态中具有核心地位。

一项空间内皮多组学研究[15]显示，肝脏血管内皮细胞通过分泌 Wnt 信号发挥作用，该信号位于促血管生成素 /Tie 信号通路下游。这一血管内分泌 Wnt信号机制在后续动物试验中得到进一步验证[16]。血管内分泌 Wnt 信号转导不仅限于肝脏，肺损伤后，肺内皮细胞诱导表达的 Rspondin3 可引导间质巨噬细胞向抗炎及促修复表型转化[17]。

目前，肝脏已成为研究血管内分泌信号机制的原型器官，同时该调控范式在其他器官及病理状态同样被证实。在神经系统中，内皮细胞调控成体大脑发育及稳态功能[18]，包括血脑屏障维持、神经元 - 胶质细胞相互作用及认知功能[19]；在心血管系统中，心肌生长及修复受血管 / 淋巴管内分泌信号共同调控[20—21]；此外，肾功能[8,22—23]、骨代谢、皮肤稳态、造血功能、肿瘤及纤维化等多种病理过程均有血管内分泌信号机制参与[24—28]。

4 系统性调节

除对器官功能的局部调控外，内皮细胞还被发现可通过内分泌机制系统性调控代谢稳态。内皮源性干细胞因子（stem cell factor，SCF）可上调脂肪生成关键酶的基因表达，并通过激活脂肪细胞 c-Kit 受体促进脂肪蓄积。研究[29]显示，在产热抑制状态下，SCF/c-Kit 信号轴通过诱导棕色脂肪组织脂质合成酶的表达来调控脂质代谢平衡。而内皮细胞分泌的多胺类物质能刺激脂肪细胞脂解，维持白色脂肪组织稳态，其机制涉及内皮细胞脂肪酸 β 氧化增强与旁分泌脂肪分解效应的协同作用[30]。内皮细胞与脂肪细胞的相互作用涉及细胞外囊泡的转移机制。研究[31]表明，表达小窝蛋白的内皮细胞源性囊泡可被脂肪细胞内化，脂肪细胞来源的囊泡则能调控内皮细胞代谢活性；在冷刺激模型中，脂肪组织内皮细胞通过内吞作用摄取富含甘油三酯的脂蛋白颗粒，进而触发依赖 β 氧化的活性氧生成、促进内皮细胞和脂肪前体细胞增殖及激活低氧诱导因子 -1α 依赖性增殖通路这一级联反应。

肥胖（obesity）诱导的病理生理代谢异常会导致内皮细胞基因表达紊乱。有学者通过整合人类全基因组关联研究数据，并对肥胖模型小鼠进行多器官单细胞 RNA 测序分析，发现肥胖会导致脂质代谢、AP1 转录因子及炎症信号通路的异常调控，而饮食干预可逆转内皮细胞的功能失调[32]，提示血管内皮细胞或能成为肥胖相关疾病的治疗靶点。

5 结语

既往认为血管内皮细胞仅是构成心血管壁的结构成分，但近年发现其具有多种调控功能。血管内皮细胞可通过受体酪氨酸激酶、离子通道、整合素及连接蛋白将机械刺激转化为生化信号。此外，其还可通过调节胰岛素、脂质及葡萄糖等参与器官代谢调控。毛细血管内皮细胞则能通过旁分泌作用释放“血管因子”，利用组织特异性信号机制精细调控器官发育及成体器官再生。此外，内皮细胞还可通过内分泌机制系统性调控代谢稳态。这些机制均提示血管内皮细胞有可能为肿瘤、脏器纤维化及肥胖相关代谢疾病等提供新的治疗靶点。

参考文献：

[1] DOMINGUEZ A, IRUELA-ARISPE ML. Integration of chemo-mechanical signaling in response to fluid shear stress by the endothelium[J]. Curr Opin Cell Biol, 2023, 85: 102232.

[2] MOONEN JR, CHAPPELL J, SHI M, *et al*. KLF4 recruits SWI/SNF to increase chromatin accessibility and reprogram the endothelial enhancer landscape under laminar shear stress[J]. Nat Commun, 2022, 13(1): 4941.

[3] BANERJEE K, LIN YZ, GAHN J, *et al*. SMAD4 maintains the fluid shear stress set point to protect against arterial-venous malformations[J]. J Clin Invest, 2023, 133(18): e168352.

[4] MEHTA V, PANG KL, ROZBESKY D, *et al*. The guidance receptor plexin D1 is a mechanosensor in endothelial cells[J]. Nature, 2020, 578(7794): 290-295.

[5] TAMARGO IA, BAEK KI, KIM Y, *et al*. Flow-induced reprogramming of endothelial cells in atherosclerosis[J]. Nat Rev Cardiol, 2023, 20(11): 738-753.

[6] HAMRANGSEKACHAEE M, WEN K, BENCHERIF SA, *et al*. Atherosclerosis and endothelial mechanotransduction: current knowledge and models for future research[J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2023, 324(2): C488-C504.

[7] KALUCKA J, DE ROOIJ LPMH, GOVEIA J, *et al*. Single-cell transcriptome atlas of murine endothelial cells[J]. Cell, 2020, 180(4): 764-779.

[8] DUMAS SJ, META E, BORRI M, *et al*. Phenotypic diversity and metabolic specialization renal endothelial cells[J]. Nat Rev Nephrol, 2021, 17(7): 441-464.

[9] FALKENBERG KD, ROHLENOVA K, LUO YL, *et al*. The metabolic engine of endothelial cells[J]. Nat Metab, 2019, 1(10): 937-946.

[10] FACCHINELLO N, ASTONE M, AUDANO M, *et al*. Oxidative pentose phosphate pathway controls vascular mural cell coverage by regulating extracellular matrix composition[J]. Nat Metab, 2022, 4(1): 123-140.

[11] HASAN SS, FISCHER A. The endothelium: an active regulator of lipid and glucose homeostasis[J]. Trends Cell Biol, 2021, 31(1): 37-49.

[12] VEYS K, FAN Z, GHOBRIAL M, *et al*. Role of the GLUT1 glucose transporter in postnatal CNS angiogenesis and blood-brain barrier integrity[J]. Circ Res, 2020, 127(4): 466-482.

[13] KOCH PS, LEE KH, GOERDT S, *et al*. Angiodiversity and organotypic functions of sinusoidal endothelial cells[J]. Angiogenesis, 2021, 24(2): 289-310.

[14] INVERSO D, SH JJ, LEE KH, *et al*. A spatial vascular transcriptomic, proteomic, and phosphoproteomic atlas unveils an angiocrine Tie-Wnt signaling axis in the liver[J]. Dev Cell, 2021, 56(11): 1677-1693.

[15] KAFFE E, ROULIS M, ZHAO J, *et al*. Humanized mouse liver reveals endothelial control of essential hepatic metabolic functions[J]. Cell, 2023, 186(18): 3793-3809.

[16] ZHOU BS, MAGANA L, HONG ZG, *et al*. The angiocrine Rspondin3 instructs interstitial macrophage transition via metabolic-epigenetic reprogramming and resolves inflammatory injury[J]. Nat Immunol, 2020, 21(11): 1430-1443.

[17] DI MARCO B, CROUCH EE, SHAH B, *et al*. Reciprocal interaction between vascular filopodia and neural stem cells shapes neurogenesis in the ventral telencephalon[J]. Cell Rep, 2020, 33(2): 108256.

[18] LEE HW, XU YY, ZHU XL, *et al*. Endothelium-derived lactate is required for pericyte function and blood-brain barrier maintenance[J]. EMBO J, 2022, 41(9): e109890.

[19] WENZEL J, HANSEN CE, BETTON C, *et al*. Impaired endothelium-mediated cerebrovascular reactivity promotes anxiety and respiration disorders in mice[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2020, 117(3): 1753-1761.

[20] LIU XL, DE LA CRUZ E, GU XW, *et al*. Lymphoangiocrine signals promote cardiac growth and repair[J]. Nature, 2020, 588(7839): 705-711.

[21] KIM H, WANG MQ, PAIK DT. Endothelial-myocardial angiocrine signaling in heart development[J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9: 697130.

[22] LI LQ, LIU Q, SHANG TY, *et al*. Aberrant activation of Notch1 signaling in glomerular endothelium induces albuminuria[J]. Circ Res, 2021, 128(5): 602-618.

[23] LOVISA S, FLETCHER-SANANIKONE E, SUGIMOTO H, *et al*. Endothelial-to-mesenchymal transition compromises vascular integrity to induce Myc-mediated metabolic reprogramming in kidney fibrosis[J]. Sci Signal, 2020, 13(635): eaaz2597.

[24] CAPORARELLO N, LIGRESTI G. Vascular contribution to lung repair and fibrosis[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2023, 69(2): 135-146.

[25] ALSINA-SANCHIS E, MULFARTH R, FISCHER A. Control of tumor progression by angiocrine factors[J]. Cancers (Basel), 2021, 13(11): 2610.

[26] TAVORA B, MEDERER T, WESSEL KJ, *et al*. Tumoural activation of TLR3-SLIT2 axis in endothelium drives metastasis[J]. Nature, 2021, 586(7828): 299-304.

[27] ESPOSITO M, MONDAL N, GRECO TM, *et al*. Bone vascular niche E-selectin induces mesenchymal-epithelial transition and Wnt activation in cancer cells to promote bone metastasis[J]. Nat Cell Biol, 2019, 21(5): 627-639.

[28] CARLSON P, DASGUPTA A, GRZELAK CA, *et al*. Targeting the perivascular niche sensitizes disseminated

tumour cells to chemotherapy[J]. Nat Cell Biol, 2019, 21(2): 238-250.

[29] LEE HJ, LEE J, YANG MJ, *et al*. Endothelial cell-derived stem cell factor promotes lipid accumulation through c-Kit-mediated increase of lipogenic enzymes in brown adipocytes[J]. Nat Commun, 2023, 14(1): 2754.

[30] MONELLI E, VILLACAMPA P, ZABALA-LETONA A, *et al*. Angiocrine polyamine production regulates adiposity[J]. Nat Metab, 2022, 4(3): 327-343.

[31] FISCHER AW, JAECKSTEIN MY, GOTTSCHLING K, *et al*. Lysosomal lipoprotein processing in endothelial cells stimulates adipose tissue thermogenic adaptation[J]. Cell Metab, 2021, 33(3): 547-564.

[32] BONDAREVA O, RODRIGUEZ-AGUILERA JR, OLIVEIRA F, *et al*. Single-cell profiling of vascular endothelial cells reveals progressive organ-specific vulnerabilities during obesity[J]. Nat Metab, 2022, 4(11): 1591-1610.

（编辑：王　佳）

