·综 述·

血管内皮细胞与健康和疾病关系：血管壁的响应和传导功能

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：血管内皮细胞在机体中扮演着至关重要的角色。由于其巨大的表面积以及机体细胞普遍位于毛细血管氧气扩散极限（100 ～ 150 μm）范围内，微血管网络构成循环系统与器官实质之间的关键界面。传统上，内皮细胞主要被视为对外部刺激（如炎症因子）作出反应的功能执行者。近年研究已修正了这一被动视角。目前，内皮细胞因其在循环与组织间的战略定位，已被重新定义为主动的“守门人”。其通过分泌各类旁分泌信号分子对局部环境进行精密调控。该文简要综述血管内皮细胞在血管壁的响应和传导功能，并探讨其在生理及病理过程中的关键作用。

关键词：血管；内皮细胞；血管壁；响应和传导功能
中图分类号：R54 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188(2025)10-1004-004
引用：郑刚, 王雄关, 李欣. 血管内皮细胞与健康和疾病关系：血管壁的响应和传导功能[J]. 世界临床药物, 2025, 46(10): 1004-1007. DOI：10.13683/j.wph.2025.10.002

The vascular endothelial cells in health and disease: the response and conduction functions of the vessel wall

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

Abstract: Vascular endothelial cells play a crucial role in the body. Due to their large surface area and the fact that body cells are generally located within the oxygen diffusion limit of capillaries(100-150 μm), the microvascular network constitutes a key interface between the circulatory system and the parenchyma of organs. Traditionally, endothelial cells have mainly been regarded as functional actors that respond to external stimuli(such as inflammatory factors). Recent research has revised this passive perspective. Currently, endothelial cells have been redefined as active "gatekeepers" due to their strategic position between circulation and tissue. They precisely regulate the local environment by secreting various paracrine signaling molecules. This article briefly summarized the response and conduction functions of vascular endothelial cells in the vascular wall, and discussed their key roles in physiological and pathological processes.

Key words: blood vessel; endothelial cell; vessel wall; responsive and relaying functions

由于机体几乎每个细胞都在最近的毛细血管氧气的扩散极限（100 ～ 150 μm）范围内，微血管网络构成循环系统与器官实质之间的关键界面。既往内皮细胞被认为是对外部刺激（如炎症因子）作出反应的功能执行者。尽管这一观点并无错误，但近年研究[1]对其定位作了进一步修正，内皮细胞在大多数器官中，通过分泌各类旁分泌信号分子对局部环境进行精密调控。本文简要介绍血管内皮细胞在血管壁的响应和传导功能，并探讨其在生理及病理过程中的关键作用。

收稿日期：2024-10-25
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。

1 屏障功能

血管内皮在大多数器官中构成连续的毛细血管

衬里，不仅能维持血液层流、提供抗血栓表面，还能在血流与周围组织之间形成一道选择性屏障。以肺为例，其血气屏障由一层内皮细胞和一层上皮细胞及其间共享的基底膜共同构成，总厚度可＜ 1 μm。这一超薄结构将充盈血液的毛细血管与气态肺泡腔紧密分隔，该屏障一旦受损，可能迅速导致危及生命的肺水肿（pulmonary edema）。在急性肺损伤（acute lung injury）过程中，内皮细胞与周细胞之间的信号交互紊乱是屏障功能障碍的重要机制之一。具体而言，内皮源性一氧化氮（nitric oxide，NO）除了可舒张血管平滑肌外，还能激活周细胞中的可溶性鸟苷酸环化酶（soluble guanylate cyclase，sGC），进而抑制细胞骨架重排，参与维持微血管屏障的完整性。该通路在肺损伤状态下受到破坏 [2]，从而加剧血管渗漏和组织水肿。

NO 通过抑制血管扩张刺激磷酸蛋白介导的 F-肌动蛋白形成，并下调由心肌相关转录因子 A 与血清反应因子调控的、细胞骨架重排相关基因的从头合成，从而稳定内皮细胞与周细胞之间的相互作用。药理学激活该内皮 - 周细胞信号串扰，有助于维持血管完整性，减轻肺水肿，并改善炎症介导的肺损伤 [2]。

紧密的血管屏障对于维持中枢神经系统稳态、防御有害物质侵入及阻止感染扩散至关重要。血脑屏障和血视网膜屏障均由特化内皮细胞构成。这些细胞紧密连接，呈现紧密封闭的静息表型；该表型受周细胞及星形胶质细胞的调控 [3]。在炎症状态下，血脑屏障的破坏涉及脂多糖触发的成孔蛋白消皮素 D（gasdermin D，GSDMD）活化。临床前研究 [4] 表明，GSDMD 中和纳米抗体或可成为中枢神经系统疾病的治疗靶点。

2 细胞运输

作为循环系统与不同器官实质之间的关键界面，内皮细胞在协调细胞进出循环的运输过程中起关键作用 [5]。在生理状态下，内皮细胞通过黏附分子、趋化因子及信号通路的复杂网络，调控免疫细胞的运转；在炎症等状态下，则介导免疫细胞的刺激性募集。白细胞迁移包括滚动、捕获、牢固粘附及跨内皮迁移 4 个步骤。初始阶段，白细胞通过选择素介导的低亲和力相互作用附着于内皮表面，并沿血管壁缓慢滚动，执行稳态免疫监视。在炎症等信号的刺激下，滚动的白细胞被稳定束缚于内皮层。整合素及免疫球蛋白超家族黏附分子介导二者形成牢固粘附。最终，被招募的细胞在维持内皮屏障完整性的前提下，启动并完成定向迁移。

白细胞迁移以跨细胞途径为主，即通过内皮细胞间连接的瞬时、可逆性开放完成；在某些特定病理情况下，也可观察到直接穿越内皮细胞体的跨细胞迁移 [6]。除介导白细胞运输外，内皮细胞的粘附及迁移机制还可被肿瘤转移细胞利用。循环肿瘤细胞在到达远端器官时，首先与局部血管内皮相互作用，而受 Wnt 等信号通路调控的内皮细胞，在转移生态位中对肿瘤细胞的结局具有关键影响 [7]。

在生理条件下，内皮细胞支持稳态免疫细胞追踪，以维持机体平衡；而在炎症状态下，则活化并主动募集白细胞。抗炎药物虽能影响内皮细胞的促炎反应，但未能充分利用选择性靶向炎症通路这一潜力。这一点在动脉粥样硬化（atherosclerosis）中尤为重要。因为多种致病因素聚集于动脉内皮层 [8]，进一步开发靶向内皮细胞的治疗策略，对疾病干预具有重要意义。

3 血管通透性

内皮细胞通过其分子机制调节水、营养物质及气体等在循环系统与周围组织间的交换，这一“血管通透性”是维持生理组织稳态的基础 [9]。基底膜通透性特指小分子（如水、气体及离子）穿越内皮细胞层的稳态过程，其是通过被动扩散经细胞间连接，或通过水通道蛋白进行跨细胞转运来实现的。多种生理及病理刺激能通过调节细胞间粘附改变通透性，这些刺激包括组胺、缓激肽和前列腺素等

血管活性因子，以及细胞因子、趋化因子等炎症介质[10]。其中，血管生成因子尤为关键。同时，血管生成因子也是一种强效血管通透因子，其血管通透性甚至早于血管生成功能被发现[11]。

相邻内皮细胞通过黏附分子形成连接复合体。紧密连接为大脑、动脉及连续毛细血管的内皮层提供密封，其屏障强度取决于连接蛋白 -5 在器官和血管中的特异性表达[12]。相比之下，粘附连接更具可塑性，负责调控静脉和毛细血管的通透性。该连接由 VE- 钙黏蛋白与连环蛋白构成；当被细胞因子激活时，VE- 钙黏蛋白会迅速内化，暂时打开细胞间隙。VE- 钙黏蛋白的转换、连接稳定性及血管通透性均与其磷酸化水平有关。这一过程由细胞质酪氨酸激酶 Yes 和 Src 的不同功能介导[13]。维持血管稳态及完整性十分重要，高渗透性会引发水肿、灌注不足及药物输送受损，从而加剧多种疾病的严重程度[9]。

4 组织灌注和血压

血管通透性影响着组织灌注，而组织灌注又与血压密切相关。血压调节机制包括短期依赖神经内分泌以及长期依赖身体总液量。故血压失调导致的高血压已成为心血管疾病关键危险因素之一[14]。内皮细胞通过释放血管活性介质调控平滑肌收缩，在控制外周血管张力方面起关键作用[15]。其中，内皮型 NO 合酶驱动生成的 NO 是核心舒张因子，可通过激活平滑肌鸟苷酸环化酶、降低细胞内钙水平使血管松弛。此外，内皮细胞还会释放前列腺素、前列环素及血管内皮细胞超极化因子等舒张分子；与之平衡，内皮细胞也产生如内皮素等收缩分子。而内皮素是肺动脉高压的关键致病因子，其受体拮抗剂已被广泛用于此类疾病的治疗[16—17]。

5 凝血和纤溶

血液高凝可能会导致危及生命的血栓，反之，血管完整性受损也可能会诱发危及生命的出血事件。这一矛盾使得凝血系统受到极其复杂的调控，一旦失调便会引发多种疾病。内皮细胞在凝血系统中具有重要作用。平时其维持抗血栓表面，必要时则立即启动凝血。内皮细胞促凝血机制包括表达组织因子以触发凝血级联反应，释放血管性血友病因子以促进血小板粘附，分泌血小板活化介质（如二磷酸腺苷和血栓素 A2），以及由肝窦内皮细胞产生凝血因子Ⅷ[18—19]。该促凝活性受跨膜蛋白 16F 调控，故此蛋白或有潜力成为心血管疾病的治疗靶点[20]。

内皮细胞促凝血活性受磷脂促翻转酶 TMEM16 引发的磷脂酰丝氨酸细胞表面外化的调节，这可能使 TMEM16 成为血栓性血管疾病的治疗靶点[20]。

此外，内皮细胞还具有相应的抗凝机制以制约过度凝血，具体包括：①释放前列环素及 NO，利用其血管舒张作用抑制血小板活化、聚集。②激活蛋白 C 系统，进而灭活凝血因子Ⅴa 及Ⅷa。③释放组织因子途径抑制剂，通过抑制凝血因子Ⅹa 及Ⅶa 来调控凝血级联反应。同时，内皮细胞可调节纤维蛋白溶解，例如通过表达纤溶酶原激活物抑制物 -1 来抑制血栓分解[18,21]。

综上，内皮细胞通过平衡自身的凝血与抗凝功能，既能防止异常血栓生成，又能确保损伤后的正常愈合及应答[18]。

6 结语

血管内皮细胞在血管壁中的响应和传导中具有屏障功能、细胞运输、血管通透性调节、组织灌注和血压以及凝血和纤溶等作用。随着单细胞多组学等新技术的发展，学界得以在分子水平上深入了解内皮细胞的异质性及复杂功能。这为揭示肿瘤及心血管等疾病的机制、发现新的药物靶点（如跨膜蛋白 16F、GSDMD）以及开发靶向内皮细胞的新疗法（如在动脉粥样硬化、急性肺损伤中的应用）提供了重要依据及参考。未来的研究重点应在于整合相关系统性知识，以推动其临床转化。

参考文献：

[1] RAFII S, BUTLER JM, DING BS. Angiocrine functions of organ-specific endothelial cells[J]. Nature, 2016, 529(7586): 316-325.

[2] HE H, YANG W, SU N, *et al*. Activating NO-sGC crosstalk in the mouse vascular niche promotes vascular integrity and mitigates acute lung injury[J]. J Exp Med, 2023, 220(2): e20211422.

[3] SWEENEY MD, ZHAO Z, MONTAGNE A, *et al*. Blood-brain barrier: from physiology to disease and back[J]. Physiol Rev, 2019, 99(1): 21-78.

[4] WEI C, JIANG W, WANG R, *et al*. Brain endothelial GSDMD activation mediates inflammatory BBB breakdown[J]. Nature, 2024, 629: 893-900.

[5] LEY K, LAUDANNA C, CYBULSKY MI, *et al*. Getting to the site of inflammation: the leukocyte adhesion cascade updated[J]. Nat Rev Immunol, 2024, 7(9): 678-689.

[6] VESTWEBER D. How leukocytes cross the vascular endothelium[J]. Nat Rev Immunol, 2015, 15(11): 692-704.

[7] JAKAB M, LEE KH, UVAROVSKII A, *et al*. Lung endotheliumexploits susceptible tumour cell states to instruct metastatic latency[J]. Nat Cancer, 2024, 5(5): 716-730.

[8] LIBBY P. The changing landscape of atherosclerosis[J]. Nature, 2021, 592(7855): 524-533.

[9] CLAESSON-WELSH L, DEJANA E, McDONALD DM. Permeability of the endothelial barrier: identifying and reconciling controversies[J]. Trends Mol Med, 2021, 27(4): 314-331.

[10] MEHTA D, MALI AB. Signaling mechanisms regulating endothelial permeability[J]. Physiol Rev, 2006, 86(1): 279-367.

[11] SENGE DR, GALL SJ, DVORAK AM, *et al*. Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid[J]. Science, 1983, 219(4587): 983-985.

[12] RICHARDS M, NWADOZ E, PAL S, *et al*. Claudin5 protects the peripheral endothelial barrier in an organ and vessel-type-specific manner[J]. Elife, 2022, 11: e78517.

[13] JIN Y, DING Y, RICHARDS M, *et al*. Tyrosine-protein kinase Yes controls endothelial junctional plasticity and barrier integrity by regulating VE-cadherin phosphorylation and endocytosis[J]. Nat Cardiovasc Res, 2022, 1(12): 1156-1173.

[14] FUCHS FD, WHELTON PK. High blood pressure and cardiovascular disease[J]. Hypertension, 2020, 75(2): 285-292.

[15] GALLO G, VOLPE M, SAVOIA C. Endothelial dysfunction in hypertension: current concepts and clinical implications[J]. Front Med(Lausanne), 2022, 8: 798958.

[16] BARTON M, YANAGISAWA M. Endothelin: 30 years from discovery to therapy[J]. Hypertension, 2019, 74(6): 1232-1265.

[17] NAHAR S, KANDA S, CHATHA U, *et al*. Current status of endothelin receptor antagonists in pulmonary arterial hypertension: A combined study results and pharmacology-based review[J]. Cureus, 2023, 15(7): e42748.

[18] NEUBAUER K, ZIEGER B. Endothelial cells and coagulation[J]. Cell Tissue Res, 2022, 387: 391-398.

[19] ARRUDA VR. The search for the origin of factor Ⅷ synthesis and its impact on therapeutic strategies for hemophilia A[J]. Haematologica, 2015 ,100(7): 849-850.

[20] SCHMAIER AA, ANDERSON PF, CHE SM, *et al*. TMEM16E regulates endothelial cell procoagulant activity and thrombosis[J]. J Clin Invest, 2023, 133(11): e163808.

[21] YAU JW, TEOH H, VERMA S. Endothelial cell control of thrombosis[J]. Bio Med Central Cardiovasc Disord, 2015, 15: 130.

（编辑：王　佳）