

## 雷帕霉素抑制冠状动脉支架置入术后血管再内皮化相关机制进展

王威<sup>1</sup>, 张颖倩<sup>1</sup>, 李中轩<sup>2</sup>, 陈韵岱<sup>1</sup>

(中国人民解放军总医院 1. 第一医学中心心内科, 北京市 100853; 2. 第七医学中心心内科, 北京市 100700)

[关键词] 雷帕霉素; 再内皮化; 内皮细胞

[摘要] 雷帕霉素是药物涂层支架最常用的载入药物, 在抑制内膜增生的同时, 也抑制了内皮细胞的功能, 延迟损伤血管再内皮化, 易引发支架内血栓形成。雷帕霉素抑制再内皮化的作用机制较为复杂, 对其机制的研究是解决雷帕霉素不良作用的关键, 也是近年来的研究热点。文章从内皮细胞功能、内皮细胞前体细胞、内皮细胞凋亡三个方面, 就近年来对雷帕霉素延迟血管再内皮化作用机制的研究进展作一综述。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

### Role of rapamycin in delaying re-endothelialization after angioplasty

WANG Wei<sup>1</sup>, ZHANG Yingqian<sup>1</sup>, LI Zhongxuan<sup>2</sup>, CHEN Yundai<sup>1</sup>

(1. Department of Cardiology, the First Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China; 2. Department of Cardiology, the Seventh Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100700, China)

[KEY WORDS] rapamycin; re-endothelialization; endothelial cells

[ABSTRACT] Rapamycin is the most widely employed drug in drug-eluting stents. It has markedly reduced the risk of restenosis after coronary angioplasty. However, it caused late stent thrombosis through impairing the function of endothelial cells and delaying the re-endothelialization. Role of rapamycin in delaying re-endothelialization is complicated. This paper reviews the progress in research of the mechanism of suppressing the proliferation and migration of endothelial cells, attenuating the function of endothelial progenitor cells and inducing apoptosis of endothelial cells.

冠状动脉支架置入术是经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)中改善冠状动脉缺血的主要方法之一,为了降低术后常见的支架内再狭窄(in-stent restenosis, ISR)的发生<sup>[1]</sup>,雷帕霉素涂层支架作为第一代药物涂层支架(drug eluting stent, DES)曾经得到广泛的应用。雷帕霉素通过抑制平滑肌细胞的生长来抑制内膜增生,然而其同时抑制内皮细胞(endothelial cells, EC)增殖和迁移,延迟血管再内皮化,可引起迟发性支架内血栓形成(late stent thrombosis, LST)。DES 载入药物是降低 ISR 的关键<sup>[2]</sup>,一方面,雷帕霉素的应用逐渐减少,新的二代载入药物如依维莫司等被不断开发出来降低 LST 的发生率,近年来还有研究指出维生素 C 既可以抑制平滑肌细胞生长又能促进内皮

细胞生长,也可以成为潜在的新型载入药物<sup>[3]</sup>。而另一方面,针对雷帕霉素抑制血管再内皮化机制的研究也在广泛开展,为减少 LST 打开新的思路。现就雷帕霉素抑制血管再内皮化相关机制的研究进展作一综述。

### 1 雷帕霉素对内皮祖细胞的作用

内皮祖细胞(endothelial progenitor cells, EPC)存在于人的骨髓和外周血中,是一种血管内皮细胞的前体细胞,分为早期内皮祖细胞和晚期内皮祖细胞,具有增殖和分化成为成熟内皮细胞的能力,可以在血管损伤部位促进血管再内皮化。

雷帕霉素可以通过下调端粒酶反转录酶基因

[收稿日期] 2018-11-28

[修回日期] 2019-03-06

[基金项目] 国家自然科学基金青年基金项目(81800221)

[作者简介] 王威,主治医师,研究方向为冠心病介入治疗的基础与临床研究,E-mail 为 avigor@163.com。通信作者陈韵岱,博士,主任医师,教授,博士研究生导师,研究方向为冠心病介入治疗的基础与临床研究,E-mail 为 cyundai@vip.163.com。

的表达,降低端粒酶的活性从而加速 EPC 的衰老,抑制 EPC 的增殖、迁移和黏附能力,这一效应具有浓度和时间依赖性<sup>[4]</sup>。有研究利用基因芯片技术,发现雷帕霉素可以下调一氧化氮合酶 3 (nitric oxide synthase 3, NOS3) 基因等 EPC 的抗血栓基因的表达并上调血管性假血友病因子(von Willebrand factor, vWF)等 EPC 的促血栓形成基因的表达。同时,雷帕霉素可以削弱 EPC 的功能,显著减少 EPC 释放一氧化氮(nitric oxide, NO)、前列腺素 I<sub>2</sub>(prostaglandin I<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub>)等具有舒张、抗血栓等内皮保护作用的血管活性因子<sup>[5]</sup>。而将捕获循环血液中 EPC 这一策略引入雷帕霉素 DES 治疗中,调控 EPC 归巢、迁移、定居于血管内皮表面并分化成熟,来加速损伤血管的再内皮化,可以显著减弱雷帕霉素的抑制作用,大大减少 ISR 和 LST 的风险<sup>[6-7]</sup>。日本和美国合作的一项多中心随机对照试验显示,在雷帕霉素 DES 基础上添加一层鼠单克隆抗白细胞分化抗原(cluster of Differentiation, CD)34<sup>+</sup>抗体的固定涂层,来吸引 EPC 参与内皮修复过程,能够更完整的覆盖支架小梁,其临床结局不逊于单纯药物涂层支架<sup>[8]</sup>。在动脉粥样硬化动物模型的体内实验中,联合应用 EPC 捕获支架和 EPC 区域移植,与单纯 DES 治疗相比可以显著降低 ISR 的发生率<sup>[9]</sup>。

生长晕细胞(endothelial outgrowth cells, EOC)又叫晚期内皮祖细胞,其出现的时间比 EPC 晚 2 周左右,具有更高的增殖潜能和成血管能力,参与血管内皮损伤修复,是再内皮化过程中的重要角色。基质细胞衍生因子 1 $\alpha$ (stromal cell derived factor-1 $\alpha$ , SDF-1 $\alpha$ )通过磷脂酰肌醇-3 磷酸激酶(phosphatidylinositol-3 kinase, PI3K)/蛋白激酶 B(RAC- $\alpha$  serine/threonine-protein kinase, Akt)信号通路发挥作用,可增强 EOC 的增殖和迁移能力。雷帕霉素能够抵消 SDF-1 $\alpha$  对 EOC 的活化作用,对 EOC 的增殖、迁移和黏附均有抑制作用<sup>[10]</sup>。有研究发现,应用蛋白激酶 C(protein kinase C, PKC)抑制剂干预 EOC 后,可显著改善雷帕霉素对 EOC 功能的抑制,这提示 PKC 的激活可能是雷帕霉素抑制 EOC 功能的重要机制之一<sup>[11]</sup>。

## 2 雷帕霉素抑制内皮细胞的增殖和迁移

雷帕霉素延迟血管再内皮化的主要途径之一就是抑制内皮细胞的增殖和迁移,其机制在于雷帕霉素对 PI3K/Akt/哺乳动物雷帕霉素靶分子(mam-

malian target of rapamycin, mTOR)这一信号通路的抑制。PI3K 由原癌基因编码而来,是胞内信号转导相关酶,Akt 是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,磷酸化以后可以进一步激活下游信号分子<sup>[12-13]</sup>。PI3K/Akt 信号通路的下游分子 mTOR 是一种丝氨酸/苏氨酸激酶,在哺乳动物细胞中广泛表达,作用涉及细胞生长、增殖、迁移、凋亡、自噬,调控转录、翻译,抑制免疫反应以及新陈代谢等<sup>[14-16]</sup>。在以人乳内动脉为研究对象的体外试验中,雷帕霉素可以显著下调 Akt 磷酸化,并进一步下调 mTOR 磷酸化,抑制内皮细胞的正常功能<sup>[17]</sup>。雷帕霉素与 FK506 结合蛋白(FK506 binding proteins, FKBP)中最主要的一类亲免蛋白 FKBP12 结合,形成的复合物抑制 mTOR 复合物 1 的形成,从而降低 p70 核糖体 S6 激酶(p70 ribosomal S6 kinase, p70S6K)和真核生物起始因子 4E(eukaryotic Initiation factor 4E, eIF4E)结合蛋白 1 的活性,诱导细胞周期停滞<sup>[18]</sup>。而雷帕霉素与 FKBP12.6 结合形成的复合物还可以通过活化 PKC $\alpha$ ,从而破坏 p120 连环素(p120 catenin)与血管内皮钙黏蛋白(vascular endothelial cadherin, VE-cadherin)的相互作用,损伤内皮屏障功能<sup>[19]</sup>。同时, mTOR 还可以活化脂肪酸结合蛋白 4(fatty acid-binding protein 4, FABP4),后者可促进内皮细胞的增殖、存活、迁移以及新生血管的出现,而雷帕霉素也可以通过干扰 mTOR 对 FABP4 的活化来抑制内皮细胞的增殖和迁移<sup>[20]</sup>。

细胞外内环境的改变,如缺氧、炎症等情况会导致血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的表达增加,VEGF 可以活化内皮细胞,内皮细胞活化后会大量增加基质金属蛋白酶尤其是基质金属蛋白酶 2(matrix metalloproteinase-2, MMP-2)和基质金属蛋白酶 9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)的分泌。而雷帕霉素可以通过减少 MMP-2 和 MMP-9 的分泌来抑制细胞迁移<sup>[21]</sup>。长链非编码 RNA 牛磺酸上调基因 1(long non-coding RNA taurine upregulated 1, lncRNATUG1)在经雷帕霉素处理后的内皮细胞中表达上升,通过转染 lncRNATUG1 特异的小干扰 RNA(the small interfering RNA, siRNA)介导该基因沉默后,发现雷帕霉素对内皮细胞增殖和迁移的抑制作用被显著减弱,并且在雷帕霉素作用下被下调了的 VEGF、MMP-2、MMP-9 的表达均得到恢复。这些试验结果说明雷帕霉素对内皮细胞增殖和迁移的抑制作用也受到 lncRNATUG1 的调控<sup>[22]</sup>(图 1)。有类似作用的还有微小 RNA21(microRNA-21),其在内皮细胞中的表达在经雷帕霉素处理后显

著上调,而其表达下调后,雷帕霉素对内皮细胞增殖和迁移的抑制作用也获明显减少<sup>[23]</sup>。此外,近年来有研究人员采用蛋白组学的策略,发现雷帕霉素可以诱导具有保护效应的人低氧上调因子 1(hy-

poxia up-regulated 1, HYOU1)、内质网应激蛋白 44 (endoplasmic reticulum protein 44, ERP44) 等内质网蛋白下调,从而通过内质网应激,损伤内皮细胞功能<sup>[24]</sup>。

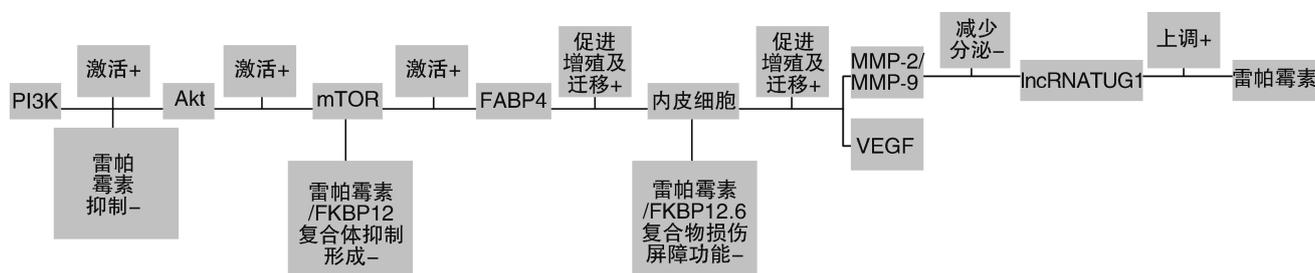


图 1. 雷帕霉素抑制内皮细胞增殖及迁移的分子机制

Figure 1. The molecular mechanism by which Rapamycin can suppress the proliferation and migration of endothelial cells

### 3 雷帕霉素对内皮细胞凋亡和自噬的作用

雷帕霉素对内皮细胞凋亡有两方面的作用。其一,雷帕霉素通过介导氧化应激损伤等机制促进内皮细胞凋亡。其二,雷帕霉素作为一种细胞自噬诱导剂,通过上调细胞自噬,减少氧化应激损伤,从而抑制内皮细胞凋亡。

内皮细胞凋亡作为血管再内皮化延迟的重要原因之一,其主要机制是氧化应激损伤,胞质  $Ca^{2+}$  浓度升高是氧化应激损伤的始动因素。有研究发现,在含  $1 \mu\text{g/L}$  雷帕霉素的培养基培养 48 h 的人脐静脉内皮细胞中,胞质  $Ca^{2+}$  含量显著高于对照组,提示雷帕霉素可以导致胞质  $Ca^{2+}$  浓度升高<sup>[25]</sup>。关于雷帕霉素升高胞质  $Ca^{2+}$  浓度的分子机制,曾有学者指出雷帕霉素是通过与 FKBP 结合,使 FKBP 与肌浆网膜上的钙释放通道利阿诺定受体 (ryanodine receptors, RyR) 解离<sup>[26]</sup>。FKBP12 与其异构体 FKBP12.6 能够起到维持 RyR 通道关闭的作用,它们的解离使得 RyR 通道开放,导致  $Ca^{2+}$  释放<sup>[27]</sup>。应用钙通道阻滞剂阿折地平可以削弱雷帕霉素对胞质  $Ca^{2+}$  浓度的影响,对雷帕霉素诱导的内皮细胞损伤起到保护作用<sup>[28]</sup>。经利阿诺定稳定 RyR 后,雷帕霉素诱导  $Ca^{2+}$  释放的效果亦减弱,这些试验均可佐证 FKBP/RyR 这一路径是雷帕霉素升高胞质  $Ca^{2+}$  浓度的重要作用机制<sup>[29]</sup>。胞质  $Ca^{2+}$  浓度升高可以促进黄嘌呤氧化酶(xanthine oxidase, XO)的转换和激活,通过转染 siRNA 介导 Janus 激酶 2 (Janus kinase 2, JAK2) 基因沉默,可以抑制胞质  $Ca^{2+}$  浓度升高并抑制 XO 表达上调,这意味着 JAK2 信号通路

可能也是内皮细胞氧化应激损伤中关键一环<sup>[30]</sup>。应用黄嘌呤氧化酶抑制剂别嘌醇对缺氧细胞进行预处理后,发现活性氧簇 (reactive oxygen species, ROS) 显著减少<sup>[31]</sup>。转染 siRNA 介导 XO 基因沉默,可以抑制 ROS 的产生,并显著加快被雷帕霉素延迟的再内皮化进程<sup>[30,32]</sup>。N-乙酰半胱氨酸胺 (N-acetylcysteine amide, NACA) 是一种 ROS 中和剂,在一项试验中,NACA 可以通过降低 ROS 的含量,减少凋亡蛋白的表达,表明 ROS 的增加对于诱导心脏微血管内皮细胞 (cardiac microvascular endothelial cells, CMEC) 凋亡有关键作用<sup>[33]</sup>。可以看出,雷帕霉素导致细胞内游离钙升高,升高的胞质  $Ca^{2+}$  浓度激活 XO, XO 促进 ROS 产生,ROS 蓄积成为诱导 CMEC 凋亡的关键因素,  $Ca^{2+}/XO/ROS$  这一路径是雷帕霉素介导细胞氧化应激损伤的重要作用机制。此外,研究人员通过对  $10 \mu\text{g/L}$  和  $100 \mu\text{g/L}$  雷帕霉素作用 24 h 后的人脐静脉内皮细胞进行观察,发现经雷帕霉素处理后,内皮细胞中肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体 (tumor necrosis factor related apoptosis inducing ligand, TRAIL) 的表达显著增加<sup>[34]</sup>。作为一种可以诱导内皮细胞凋亡的肿瘤坏死因子<sup>[35]</sup>, TRAIL 在雷帕霉素处理后的内皮细胞中大量表达提示其是雷帕霉素诱导内皮细胞凋亡的另一重要机制。最近长链非编码 RNA (long noncoding RNA, lncRNA) 与内皮细胞凋亡之间关系的研究在不断开展,有学者注意到, lncRNATUG1 在经雷帕霉素处理后的内皮细胞中表达增加<sup>[22]</sup>, 而应用 lncRNATUG1 特异的 siRNA 转染处理后,内皮细胞凋亡的比例显著降低<sup>[36]</sup>。这提示 lncRNATUG1 可能是雷帕霉素

诱导内皮细胞凋亡的又一重要途径(图2)。

有实验发现高糖缺氧状态下的内皮细胞由于氧化应激损伤和代谢产物堆积导致自噬水平下降、凋亡率上升,而加入自噬诱导剂雷帕霉素后,通过上调自噬、清除 ROC 来源,使内皮细胞凋亡率显著下降<sup>[37]</sup>。雷帕霉素对细胞自噬的上调作用可能是通过上调微管相关蛋白 1 轻链 3 II (microtubule-associated protein 1 light chain 3 II, LC3 II) 和 Beclin-1 基因的表达来实现,这一作用可以被内皮细胞中

特异性表达的 microRNA-24 抑制<sup>[38-39]</sup>。mTOR 对细胞自噬有抑制作用,雷帕霉素可以抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路、降低 mTOR 的磷酸化,这也是雷帕霉素实现上调自噬的作用机制之一<sup>[40-41]</sup>。雷帕霉素对内皮细胞凋亡、自噬的综合效应是促进还是抑制,可能与雷帕霉素的浓度有关,例如浓度为 100 nmol/L 时,雷帕霉素以诱导自噬、抑制凋亡的作用为主<sup>[37]</sup>。但目前尚缺乏更多的数据支持这一观点。

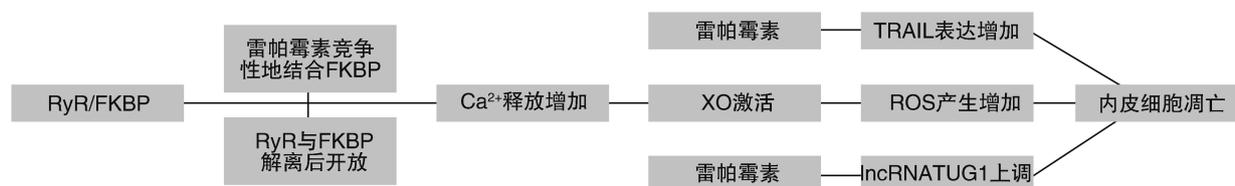


图2. 雷帕霉素对内皮细胞凋亡的作用机制

Figure 2. The mechanism by which Rapamycin can promote the apoptosis of endothelial cells

## 4 结 语

应用雷帕霉素药物涂层支架容易升高术后支架内血栓形成的风险,而延长或进阶抗凝药物的使用又会增加出血的风险,如何干预雷帕霉素对内皮细胞的抑制,从而发挥内皮细胞天然的抗血栓形成作用,需要我们深入研究雷帕霉素导致再内皮化延迟的作用机制,逐步探索出改善内皮功能的解决方法,更好地应对术后支架内血栓形成的问题,为进一步提高冠状动脉支架置入术的成功率找到新的出路。

### [参考文献]

- [1] Cassese S, Byrne RA, Tada T, et al. Incidence and predictors of restenosis after coronary stenting in 10,004 patients with surveillance angiography[J]. *Heart*, 2014, 100: 153-159.
- [2] 郭瑾. 心血管病患者药物涂层支架载入药物的筛选与应用[J]. *中国组织工程研究*, 2016, 20(38): 5770-5776.
- [3] 郝亚,白雪,阮世超,等. 维生素C对内皮细胞和平滑肌细胞增殖的影响[J]. *浙江理工大学学报(自然科学版)*, 2018, 39(3): 352-356.
- [4] 张鹏,乔昆,任雨笙,等. 水飞蓟素对雷帕霉素诱导的内皮祖细胞凋亡和生长抑制的拮抗作用[J]. *心脏杂志*, 2013, 25(4): 393-399.
- [5] Subhash B, Xu H, Eric F, et al. Endothelial progenitor cell response to antiproliferative drug exposure[J]. *Atherosclerosis*, 2012, 225: 91-98.
- [6] 田晶,安毅,于菲,等. 血管内皮祖细胞生物学活性与血管内皮祖细胞捕获支架的研究进展[J]. *中华临床医师杂志(电子*

版), 2018, 12(2): 119-122.

- [7] Lee SW, Lam SC, Tam FC, et al. Evaluation of early healing profile and neointimal transformation over 24 months using longitudinal sequential optical coherence tomography assessments and 3-year clinical results of the new dual-therapy endothelial progenitor cell capturing sirolimus-eluting combo stent: the EGO-combo study[J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2016, 9(7): e003469.
- [8] Shigeru S, Mitchell WK, Shigeru N, et al. Japan-United States of America Harmonized assessment by randomized multicenter study of OrbusNEich's Combo StEnt (Japan-USA HARMONEE) study: primary results of the pivotal registration study of combined endothelial progenitor cell capture and drug-eluting stent in patients with ischaemic coronary disease and non-ST-elevation acute coronary syndrome [J]. *Eur Heart J*, 2018, 39: 2460-2468.
- [9] Huang YH, Xu Q, Shen T, et al. Prevention of in-stent restenosis with endothelial progenitor cell(EPC) capture stent placement combined with regional EPC transplantation: an atherosclerotic rabbit model[J]. *Cardiol J*, 2019, 26(3): 283-291.
- [10] 林以诺,虞慧君,叶盛,等. 雷帕霉素及基质细胞衍生因子1 $\alpha$ 对内皮生长晕细胞生物学功能的影响[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2011, 19(9): 731-734.
- [11] 邵小琳. PKC对雷帕霉素抑制内皮生长晕细胞作用的影响及机制[J]. *山东医药*, 2013, 53(10): 20-23.
- [12] 匡巍,余昌胤. 磷脂酰肌醇-3磷酸激酶/AKT/雷帕霉素靶蛋白信号通路参与中枢神经损伤保护与修复的研究进展[J]. *安徽医药*, 2018, 22(2): 215-219.
- [13] Yuan Y, Shan N, Tan B, et al. SRC-3 plays a critical role in human umbilical vein endothelial cells by regulating the PI3K/Akt/mTOR pathway in preeclampsia[J]. *Reprod Sci*, 2018, 25(5): 748-758.
- [14] Korybalska K, Kawka E, Breborowicz A, et al. The role of mTOR inhibitors and HMG-CoA reductase inhibitors on young and old en-

- dothelial cell functions, critical for re-endothelialisation after percutaneous coronary intervention; an in vitro study[J]. *J Physiol Pharmacol*, 2017, 68(3): 397-405.
- [15] Yin S, Yang S, Pan X, et al. MicroRNA-155 promotes ox-LDL-induced autophagy in human umbilical vein endothelial cells by targeting the PI3K/Akt/mTOR pathway[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 18: 2798-2806.
- [16] 胡木, 张永生, 孔柄坛, 等. mTOR 信号通路与动脉粥样硬化[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2016, 24(12): 1269-1278.
- [17] David CR, Müller S, Bernhard W, et al. Rapamycin impairs endothelial cell function in human internal thoracic arteries[J]. *Eur J Med Res*, 2015, 20: 59.
- [18] JIN Y, Nicole MV, Mary EZ, et al. Everolimus inhibits anti-HLA I antibody-mediated endothelial cell signaling, migration and proliferation more potently than sirolimus[J]. *Am J Transplant*, 2014, 14(4): 806-819.
- [19] Anwer H, Vinit K, Rohini P, et al. Sirolimus-FKBP12.6 impairs endothelial barrier function through PKC $\alpha$  activation and disruption of the p120-VE cadherin interaction[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2013, 33(10): 1-16.
- [20] Wang Y, Chen J, Tang W, et al. Rapamycin inhibits the proliferation of endothelial cells in hemangioma by blocking the mTOR-FABP4 pathway[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 85: 272-279.
- [21] Gao H, Zhang J, Liu T, et al. Rapamycin prevents endothelial cell migration by inhibiting the endothelial-to-mesenchymal transition and matrix metalloproteinase-2 and -9: an in vitro study[J]. *Mol Vis*, 2011, 17: 3406-3414.
- [22] Gao X, Zhang T, Zeng X, et al. Effect of silencing lncRNATUG1 on rapamycin-induced inhibition of endothelial cell proliferation and migration[J]. *Exp Ther Med*, 2018, 16: 1891-1899.
- [23] Jin C, Zhao Y, Yu L, et al. MicroRNA-21 mediates the rapamycin-induced suppression of endothelial proliferation and migration[J]. *FEBS Lett*, 2013, 587: 378-385.
- [24] 刘少军, 胡坤华, 钟赞. 基于荧光差异双向电泳的雷帕霉素损伤人冠状动脉内皮细胞的蛋白质组学研究[J]. *重庆医学*, 2018, 47(8): 1009-1011.
- [25] 袁玲, 聂卫, 高萍, 等. 雷帕霉素洗脱支架损伤血管内皮的作用机制探讨[J]. *天津医药*, 2015, 43(12): 1401-1404.
- [26] Debbi M. FK506 binding proteins: cellular regulators of intracellular Ca<sup>2+</sup> signaling[J]. *Eur J Pharmacol*, 2013, 700: 181-193.
- [27] Cheng L, Leslie GC, Wu G, et al. Removal of Fkbp12/12.6 from endothelial Ryanodine Receptors leads to an intracellular calcium leak and endothelial dysfunction[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007, 27: 1580-1586.
- [28] 袁玲, 聂卫, 高萍, 等. 阿折地平对西罗莫司洗脱支架致血管内皮损伤的干预作用及机制探讨[J]. *山东医药*, 2015, 55(39): 7-9.
- [29] 袁玲, 聂卫, 高萍, 等. 西罗莫司经利阿诺定受体 2 途径诱导血管内皮细胞钙超载[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2016, 24(2): 129-134.
- [30] Zhang Y, Hu S, Chen Y, et al. Hepatocyte growth factor inhibits hypoxia/reoxygenation-induced activation of xanthine oxidase in endothelial cells through the JAK2 signaling pathway[J]. *Int J Mol Med*, 2016, 38: 1055-1062.
- [31] Zhang Y, Hu S, Chen Y. Hepatocyte growth factor suppresses hypoxia/reoxygenation-induced XO activation in cardiac microvascular endothelial cells[J]. *Heart Vessels*, 2015, 30: 534-544.
- [32] Zhang Y, Tian F, Chen J, et al. Delayed reendothelialization with rapamycin is rescued by the addition of nicorandil in balloon-injured rat carotid arteries[J]. *Oncotarget*, 2016, 46(7): 75926-75939.
- [33] Zhang Y, Zhou H, Wu W, et al. Liraglutide protects cardiac microvascular endothelial cells against hypoxia/reoxygenation injury through the suppression of the SR-Ca<sup>2+</sup>-XO-ROS axis via activation of the GLP-1R/PI3K/Akt/survivin pathways[J]. *Free Radic Biol Med*, 2016, 95: 278-292.
- [34] 叶盛, 张怀勤, 林以诺, 等. 肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体参与雷帕霉素诱导血管内皮细胞功能损伤的体外研究[J]. *中国病理生理杂志*, 2011, 27(2): 254-259.
- [35] Li J, Nancy C, Kirkiles S, et al. TRAIL induces apoptosis and inflammatory gene expression in human endothelial cells[J]. *J Immunol*, 2003, 171: 1526-1533.
- [36] 李孟婷, 李宏帆, 杨彬, 等. lncRNATUG1 在血管内皮细胞功能紊乱中的作用研究[J]. *中国分子心脏病学杂志*, 2016, 2: 1649-1653.
- [37] 范文斯, 王亚斌, 韩东, 等. 自噬参与高糖缺氧诱导的人脐静脉内皮损伤机制的实验研究[J]. *心脏杂志*, 2017, 29(4): 377-404.
- [38] 杨鹏, 欧和生, 莫国君, 等. microRNA-24 对自噬的调节及血管内皮细胞管腔形成的影响[J]. *广东医学*, 2018, 39(15): 2268-2273.
- [39] 杨鹏, 罗雪兰, 莫国君, 等. miR-24 对人脐静脉内皮细胞增殖、转移及自噬的影响[J]. *山东医药*, 2017, 57(13): 24-27.
- [40] Chen W, Liu H, Chen Y, et al. Melatonin attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury by inhibiting autophagy via an AMPK/mTOR signaling pathway[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 47: 2067-2076.
- [41] Che J, Liang B, Zhang Y, et al. Kaempferol alleviates ox-LDL-induced apoptosis by up-regulation of autophagy via inhibiting PI3K/Akt/mTOR pathway in human endothelial cells[J]. *Cardiovasc Pathol*, 2017, 31: 57-62.

(此文编辑 许雪梅)