

# 血管内皮细胞来源的主要酶类及其功能

全海燕, 秦旭平\*

(南华大学药物药理研究所, 湖南 衡阳 421001)

**摘要:** 血管内皮细胞不仅仅在血管与血液中间起屏障作用, 而且还有分泌功能, 其功能紊乱是导致血管功能和结构改变的重要因素。目前, 人们对血管内皮细胞所分泌的酶研究比较清楚的主要包括一氧化氮合酶(NOS), 血管紧张素转换酶(ACE), 还原型辅酶Ⅱ氧化酶(NADPH)和环氧合酶(COX)等。这些酶分泌失调不同程度地影响血管功能, 进而导致心血管疾病的发生和发展。

**关键词:** 血管; 内皮细胞; 酶; 内分泌

**中图分类号:** R96      **文献标识码:** A

血管内皮细胞是覆盖在血管内腔表面的单层扁平鳞状细胞。它通过向管腔内伸出质突, 增加内膜的表面积, 一方面在血管与血液中间起屏障作用; 另一方面它通过分泌多种酶在维持血管稳态及重构、血栓形成及纤维蛋白溶解、血管舒缩调节等过程中发挥着重要作用。所以, 内皮也是功能异常活跃的内分泌及旁分泌器官。深入研究内皮的分泌功能对了解内皮对血管功能的调节以及发现治疗心血管疾病的新药靶点有重要意义。本文就血管内皮细胞分泌的主要酶作一概述, 以飨读者。

## 1 一氧化氮合酶

一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)是一种催化NO生物合成的同工酶, 它主要存在于内皮细胞、神经细胞和吞噬细胞。但是血管内皮细胞NOS在正常培养条件下呈低表达。NOS的调节主要是在转录和转录后的水平, 核转录因子(nuclear factor kB, NF-KB)、白细胞介素6(interleukin-6, IL-6)和干扰素调节蛋白等都可以调节NOS的表达。NOS主管NO的生物合成, 合成NO的前体是L-精氨酸, NOS作用于底物L-精氨酸和O<sub>2</sub>, 生成NO和L-瓜氨酸。内皮合成和分泌NO等血管活性物质的能力常被认为是血管内皮功能是否正常的标志。切

应力和受体激动剂均可使血管内皮细胞Ca<sup>2+</sup>内流, Ca<sup>2+</sup>与钙调蛋白(Calmodulin, CaM)结合激活NOS。

NOS分为两型: CaM依赖性的原生型NOS(constitutive NOS, cNOS)与非CaM依赖性的诱生型NOS(inducible NOS, iNOS)。其中, cNOS分为神经元型NOS(neuronal NOS, nNOS)和内皮细胞型NOS(endothelial NOS, eNOS), eNOS不仅存在于血管内皮细胞, 还存在于心脏和血小板。参与调节血管张力、心脏和脑组织的血流量和维持血流稳态。iNOS存在于平滑肌细胞、肝细胞、骨髓细胞的胞浆内, 细胞因子或者细菌内毒素激活iNOS表达从而促进NO的生成。而cNOS与膜结合的形式存在, 缓激肽等激动剂能使cNOS的丝氨酸残基磷酸化并转移入胞浆内<sup>[1]</sup>。

cNOS称结构型NOS, 生理状态下, cNOS维持NO的基础释放, NO主要的生物效应调节血管的流量, 流速和血管的阻力。其还可以传递细胞间的信息, 故又称为生理型NOS。近期的研究发现, T-钙粘素能减弱eNOS的激活<sup>[2]</sup>, 血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)能通过PI3K/Akt通路激活eNOS<sup>[3]</sup>, 心肌梗死患者过高的胰岛素水平可直接损害内皮细胞功能, 这些都可以直接或间接地影响NO的生物利用度, 从而影响其生物学效应。eNOS蛋白在正常条件下无活性表达, 当有内毒素或其他细胞因子刺激时可诱导其基因表达。短时间内产生大量的NOS进而产生过量的NO, 过量的NO又可以杀死微生物甚至肿瘤细胞, 在免疫学方面有重要地位, 故又称病理型NOS。通经络可通过PI-3K/Akt/HIF信号转导上调eNOS的表达, 从

收稿日期: 2014-08-27; 修回日期: 2014-10-14

基金项目: 国家自然科学基金(81173060), 南华大学留学归国科研启动基金(2010XQD44)。

\* 通讯作者, E-mail: qinxuping@sohu.com.

而改善血管内皮依赖性舒张功能<sup>[4]</sup>。近期的研究发现,神经酰胺能调节血管内皮细胞中高糖和棕榈酸酯对 Akt/eNOS 通路的抑制作用<sup>[5-6]</sup>。此外,新近发现过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  (peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$ , PPAR $\gamma$ ) 的激活一方面介导了血管的抗炎作用;另一方面促进 eNOS 的活性提高血管内皮细胞的完整性从而减轻烟碱对血管内皮细胞功能和结构上的损伤<sup>[7-8]</sup>。

## 2 紧张素转化酶

血管紧张素转化酶 (angiotensin converting enzyme, ACE) 是一种外肽酶,又称为激肽酶 II (kininase II)。它主要功能是催化血管紧张素 I 转化为血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II) 和水解缓激肽 (bradykinin, BK)。以往认为 ACE 只在肺组织表达,近来认为 ACE 也能在血管内皮细胞中表达。血管内皮细胞 ACE 可合成 Ang II,其高表达对内皮细胞具有间接损害作用。高水平的 ACE 活性,能够抑制缓激肽诱导的组织纤维蛋白溶酶原激活剂的释放,容易诱发血栓和心肌梗塞<sup>[9]</sup>。血管紧张素转换酶-2 (Angiotensin-converting enzyme-2, ACE2), 是 ACE 同族物,与之对应最后命名为 ACE2<sup>[10]</sup>。ACE2 主要在各种血管内皮细胞、平滑肌细胞和心肌细胞中表达,但表达量没有 ACE 表达显著<sup>[11]</sup>。ACE2 是单羧基肽酶与 ACE 二肽酶不同,水解底物时将肽链 C 端的一个氨基酸残基剪切下,Ang I 和 Ang II 是其作用底物。ACE2 裂解 Ang I 羧基端的亮氨酸残基,生成血管紧张素 1-9 (Ang1-9),再由 ACE 裂解生成血管紧张素 1-7 (Ang1-7),也可通过分解 Ang II,生成具有拮抗 Ang II 效应的 Ang(1-7)<sup>[12]</sup>。有研究表明 Ang(1-7) 可以通过一系列复杂的分子机制可以改善糖尿病性大鼠的左室重构和心脏功能障碍,Ang(1-7) 和培哚普利联合干预保护心肌效果明显优于单独使用<sup>[13]</sup>。

现已证明,抑制 ACE 不仅抗高血压,有益于血管,而且还可以控制血管炎症<sup>[14]</sup>。特别是当他汀类药物和 ACEI 合用可治疗急性心肌梗死<sup>[15]</sup>。另外,临床研究发现使用 ACE 抑制剂皮肤癌发病率也较低<sup>[16]</sup>。合用卡托普利和青蒿琥酯不仅可以抑制内皮细胞迁移和血管生成还可以治疗癌症<sup>[17]</sup>。数据表明,摄入的黑巧克力中含有大量的可可会抑制体外和体内的 ACE 活性<sup>[18]</sup>。这也为预防心血管疾病提供

新的饮食依据。文献报道,福辛普利治疗可改善老年冠心病患者内皮功能<sup>[19]</sup>,卡托普利则通过保护血管壁二甲基精氨酸二甲胺水解酶活性,减少内源性血清非对称性二甲基精氨酸蓄积来对抗高脂饲养致动脉粥样硬化家兔血管形态异常及功能损害<sup>[20]</sup>。

## 3 还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸

NADPH (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH) 氧化酶 (non-phagocytic cell oxidase, NOX) 主要是由催化亚基 gp91<sup>phox</sup>、跨膜亚基 p22<sup>phox</sup>、胞浆亚基 p47<sup>phox</sup> 和 p67<sup>phox</sup> 等组成的酶复合体,早期发现该酶特异存在吞噬细胞然后通过活性氧清除入侵的病原微生物而参与宿主防御。然而 G 蛋白偶联受体激动剂、血小板源性生长因子、VEGF、TNF- $\alpha$  和细胞因子等都能激活和调控 NADPH 氧化酶活性。后期发现 NOX 蛋白家族主要分布在内皮、血管平滑肌细胞等非吞噬细胞中<sup>[21]</sup> 并且在内皮细胞表达量呈正常水平。在外界的刺激下,血管内皮细胞的 NOX 通过失活或激活来降低或升高细胞内的活性氧 (reactive oxygen species, ROS), ROS 又作为第二信使参与炎症反应、甲状腺功能减退和动脉粥样硬化等心血管疾病的信号转导。在内皮细胞中 NOX4 是 NADPH 氧化酶的主要表现形式。激活 NOX4 因素有很多,比如 Ang II、低密度脂蛋白、内皮素-1 等<sup>[22-23]</sup>。

ROS 引起的内皮细胞氧化损伤是导致内皮功能障碍的主要原因,而 Ang II、高糖、低剪切力都可以明显增加细胞内活性氧的水平,导致线粒体功能障碍,最后促进内皮细胞凋亡。相关文献报道红花黄色素通过抑制 ROS 的产生和上调 Bcl-2 的表达保护 Ang II 诱导的内皮细胞损伤<sup>[24]</sup>。白藜三醇可能通过部分抑制 NOX4 活性改善氧化应激损伤。辅酶 Q10 是一种有效的抗氧化试剂,并能通过改善 Ang II 诱导氧化应激和内皮功能障碍,治疗相关的心血管疾病<sup>[25]</sup>。内脏脂肪组织源的丝氨酸蛋白酶通过抑制 caspase-3 的激活和 ROS 的产生来保护丙酮醛诱导的内皮细胞损伤<sup>[26]</sup>。还有研究表明芝麻素一方面上调自发性高血压大鼠主动脉 eNOS mRNA 的表达,使内皮细胞合成和释放大量的 NO;另一方面下调主动脉 NADPH 氧化酶 p22<sup>phox</sup> 和 p47<sup>phox</sup> mRNA 的表达;恢复 NO 活性,达到降血压的作用<sup>[27]</sup>。特别是心血管疾病跟糖尿病肾病与 RBP4 (retinol-

binding protein 4)增加有很大的关系可能是通过激活 NOX 和 NF-KB 抑制人视网膜内皮细胞和人脐静脉内皮细胞上的炎症因子<sup>[28]</sup>。这一系列研究说明 NOX 参与许多重要的病理和生理过程并跟血管内皮细胞紧密联系。药物一方面可以选择性减弱血管内皮细胞 NOX 复合体亚基 Rac-1 的活性进而减轻血管内皮功能失调;另一方面可以通过调控 NOX 表达改善体内氧化应激状态治疗心血管疾病。

## 4 环氧化酶

环氧化酶(cyclooxygenase, COX)是花生四烯酸转化为前列腺素(prostaglandins, PGs)途径中的一种关键酶。环氧化酶在内皮细胞中有大量的表达,环氧化酶是一种双功能酶,具有环氧化酶和过氧化氢酶活性并都能保护细胞。目前认为环氧化酶具有三个亚型,即 Cox-1、Cox-2 和 Cox-3。在心血管疾病,Cox-2 作为诱导酶发挥保护作用,而 Cox-1 作为结构酶参与合成前列腺素并实施生理性保护功能。血管内皮细胞通过产生内皮源性收缩因子引起内皮依赖性收缩,这一过程是通过 Cox-1 催化生成前列腺素类物质激活血管平滑肌细胞上的血栓素-前列腺素受体来启动血管收缩。另外,Cox-1 还作为生理性酶还具有保护胃黏膜、激活血小板及维持肾功能的作用,并参与巨噬细胞分化<sup>[29]</sup>。已发现小剂量阿司匹林主要抑制血小板 Cox-1,可预防心脑血管事件的发生。前列腺环素和前列腺素 E2 作为内皮细胞代谢灭活脂类产物,对血管腔、区域血流量和血管生成有较强的调节作用。许多心血管危险因素像细胞因子、胆固醇和脂蛋白都可诱导 Cox-2 高表达,在病理状态下诱导 Cox-2 的活性不仅可以调节炎症、疼痛、发热和其它异常,还参与组织修复。但是,Cox-2 在动脉粥样硬化时其表达量下降<sup>[30]</sup>暗示着 Cox-2 可以在一定程度上保护动脉粥样硬化损伤的血管。又有文献报道,组织局部缺血缺氧时 Cox-2 表达上调,并且其上调又能通过自身途径影响新生血管的生成<sup>[31]</sup>。

环氧化酶催化合成的前列腺素有两方面的功能:扩张血管和收缩血管。一方面前列腺素抑制对血小板积聚,促进血管扩张;另一方面血栓素 A2 促进血小板积聚效果,促进血管收缩。一旦血管发生病变,环氧化酶依赖的血管调节张力失去平衡,则血管以收缩为主。目前有发现 Cox-2 与抑制肿瘤的生长有着密切的关系<sup>[32]</sup>。短期的缺氧会增强内皮细

胞血管生成能力,其中就涉及到 Cox-2/PGE2 信号传导<sup>[33]</sup>。有实验证明晚期糖基化终末产物通过激活 NF-KB 诱导内皮细胞中 Cox-2 的表达<sup>[34]</sup>。随后发现 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 能诱导 Cox-2 的活性参与内皮修复过程,这就暗示着 Cox-2 能通过保护受损的内皮细胞对心血管发挥有益作用<sup>[35]</sup>。

最近有研究 *Ocimum basilicum* L(OBL)作为一种新型的中草药其提取物在时效和量效上增加 6-酮-前列腺素 F1 $\alpha$  的含量和减少血浆中前列腺素 E2 和血清血栓素 B2 的含量,提示 OBL 可以抑制 Cox-2 和刺激内皮 Cox-1 表达来治疗心血管疾病<sup>[36]</sup>。还有文献表明 Cox-2 激活生成的 PGs 会增加细胞内 cAMP 的浓度,可上调凋亡抑制基因 bcl-2 表达及激活抗凋亡关键激酶 Akt,抑制内皮细胞凋亡<sup>[37]</sup>。塞来昔布作为 Cox-2 的抑制剂上调血管平滑肌中的血红素氧合酶(Heme Oxygenase-1, HO-1)和锰超氧化物歧化酶(Manganese superoxide dismutase, MnSOD)抗氧化基因的表达发挥抗炎作用<sup>[38]</sup>。Cox-3 是 Cox-1 的一个剪接变体,在心脏和脑中含量最丰富,具体功能机制不清楚。

## 5 其它酶类

除以上酶类外,内皮细胞还可以合成和分泌其它重要酶类,如内皮脂肪酶(Endothelial Lipase, EL)、基质金属蛋白酶(Matrix Metalloproteinase, MMPs)等。EL 在内皮细胞主要调控脂蛋白的新陈代谢。各种炎症刺激、免疫反应和高糖高脂等多种因素都可调控其活性及表达。已发现 EL 与高密度脂蛋白胆固醇呈负相关,EL 表达增加会降低高密度脂蛋白水平,在 2 型糖尿病患者的 EL 水平明显增加,但是它与高糖或者糖化血红蛋白并无直接联系<sup>[39]</sup>。目前已知 MMPs 有 26 个家族成员,其中人们认识较清楚的是 MMP-2 和 MMP-9,其主要功能是降解细胞外基质。MMP-2 的产生和活化不仅与新生血管的生成有关,而且还与血管的通透性作用有关。有文献就报道了 MMP-2 介导了 VEGF 增加血管内皮细胞对低密度脂蛋白的通透性<sup>[40]</sup>。洛伐他汀可以抑制人脐静脉内皮细胞中 TNF- $\alpha$  诱导 MMP-9 的表达,一方面可能因为抑制细胞因子的产生或者抑制核转录因子的激活,另一方面可能是抑制 HMG-COA 还原酶的合成。其间具体机制还不是很清楚<sup>[41]</sup>。洛伐他汀还可以改善内皮细胞的功能,减

少血栓的形成和炎症反应等作用。在炎症应答时,多种炎症因子(如 TNF- $\alpha$ , IL-10 和 bFGF)都可以上调 MMPs 的水平, MMPs 对动脉粥样硬化斑块处的血管重构,斑块的不稳定性完整性及其破裂诱发的血管疾病都有着重要的作用。最近还有研究发现细胞内 MMP-2 基因的过表达可引起胰岛细胞凋亡增加胰岛素分泌功能下降<sup>[42]</sup>,这也就说明了 MMP-2 可以介导氧化应激损伤。

## 6 小结与展望

综上所述,血管内皮不仅是血管和血液之间的屏障,而且是人体重要的内分泌和旁分泌器官。内皮细胞功能是否受损最终影响心、脑、肾等重要脏器血管性疾病的发生、发展。内皮功能的检测或者是内皮上各种酶的表达变化已经作为一个综合指标来证明动脉是否正常或者预防心血管疾病的关键因素。今后的主要任务,应该是进一步研究内皮细胞分泌酶及其与疾病的相关性,发现调节这些酶的机制与靶点。或者以这些酶为靶点,深入研究中医中药对相关疾病治疗机制。这些研究将为进一步揭示血管内皮细胞功能和防治心血管疾病具有重要意义。

### 参考文献:

[1] 陈临溪,秦旭平,黄秋林. 血管内皮细胞与药理临床 [M]. 北京:人民军医出版社,2012:96-100.

[2] Philippova Maria, Joshi Manjunath B, Pfaff Dennis, et al. T-cadherin attenuates insulin-dependent signalling, eNOS activation, and angiogenesis in vascular endothelial cells [J]. *Cardiovasc Res*, 2012, 93(3):498-507.

[3] Eechoute K, van der Veldt AA, Oosting S, et al. Polymorphisms in endothelial nitric oxide synthase (eNOS) and vascular endothelial growth factor (VEGF) predict sunitinib-induced hypertension [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2012, 92(4):503-510.

[4] Liang JQ, Wu K, Jia ZH, et al. Chinese medicine Tongxinluo modulates vascular endothelial function by inducing eNOS expression via the PI-3K/Akt/HIF-dependent signaling pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2011, 133(2):517-523.

[5] Wang A, Li C, Liao J, et al. Ceramide mediates inhibition of the Akt/eNOS pathway by high levels of glucose in human vascular endothelial cells [J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2013, 26(1-2):31-38.

[6] Xiao-Yun X, Zhuo-Xiong C, Min-Xiang L, et al. Ceramide mediates inhibition of the AKT/eNOS signaling pathway

by palmitate in human vascular endothelial cells [J]. *Med Sci Monit*, 2009, 15(9):254-261.

[7] Kathuria S, Mahadevan N, Balakumar P. Possible involvement of PPAR $\gamma$ -associated eNOS signaling activation in rosuvastatin-mediated prevention of nicotine-induced experimental vascular endothelia abnormalities [J]. *Mol Cell Biochem*, 2013, 374(1-2):61-72.

[8] Taneja G, Mahadevan N, Balakumar P. Fish oil blunted nicotine-induced vascular endothelial abnormalities possibly via activation of PPAR $\gamma$ -eNOS-NO signals [J]. *Cardiovasc Toxicol*, 2013, 13(2):110-122.

[9] El Menyhar AA, Altamimi OM, Gomaa MM, et al. The effect of high plasma levels of angiotensin-converting enzyme (ACE) and plasminogen activator inhibitor (PAI-1) on the reperfusion after thrombolytic therapy in patients presented with acute myocardial infarction [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2006, 21(3):235-240.

[10] 王前胜,晋学庆. ACE2-Ang(1-7)-Mas 轴及其基因学研究进展 [J]. *中国心血管疾病研究*, 2009, 7(10):784-787.

[11] Crackower MA, Sarao R, Oudit GY, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is an essential regulator of heart function [J]. *Nature*, 2002, 417(6891):822-888.

[12] 田海红,秦旭平. 血管紧张素(1~7)在心血管中的作用 [J]. *医学综述*, 2009, 15(4):493-495.

[13] 郭颂然,马虹,何建桂. 血管紧张素(1-7)对异丙肾上腺素所致大鼠急性心肌缺血的保护作用 [J]. *中山大学学报*, 2004, 25(4):326-329.

[14] Siltari A, Viitanen R, Kukkurainen S, et al. Does the cis/trans configuration of peptide bonds in bioactive tripeptides play a role in ACE-I enzyme inhibition [J]. *Biologics*, 2014, 8:59-65.

[15] Amann U, Kirchberger I, Heier M, et al. Effect of renin-angiotensin system inhibitors on long-term survival in patients treated with beta blockers and anti platelet agents after acute myocardial infarction (from the MONICA/KORA Myocardial Infarction Registry) [J]. *Am J Cardiol*, 2014, 114(3):329-335.

[16] Moscarelli L, Zanazzi M, Mancini G, et al. Keratinocyte cancer prevention with ACE inhibitors, angiotensin receptor blockers or their combination in renal transplant recipients [J]. *Clin Nephrol*, 2010, 73(6):439-445.

[17] Krusche B, Arend J, Efferth T. Synergistic inhibition of angiogenesis by artesunate and captopril in vitro and in vivo [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013, 1-10.

[18] Persson IA, Persson K, Hgg S, et al. Effects of cocoa extract and darkchocolate on angiotensin-converting enzyme and nitric oxide in human endothelial cells and

- healthy volunteers--a nutrigenomics perspective [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2011, 57(1):44-50.
- [19] 易春涛,陈旭,马宏伟. 福辛普利对老年高血压患者血管内皮功能的影响[J]. *中华全科医学*, 2011, 9(3):348-349.
- [20] 徐文娟,冯梅,刘丽华,等. 卡托普利对动脉粥样硬化家兔血管内皮功能的保护作用及其机制[J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2012, 26(6):816-822.
- [21] 韩晓燕,高丽萍,刘菁. NADPH 氧化酶 NOX 家族与疾病的关系[J]. *国际病理科学与与临床杂志*, 2010, 30(6):513-517.
- [22] Meng Y, Li T, Zhou G, et al. The Angiotensin-converting enzyme 2/Angiotensin (1-7)/Mas axis Protects against Lung Fibroblast Migration and Lung Fibrosis by Inhibiting the NOX4-derived ROS-mediated RhoA/Rho kinase Pathway[J]. *Antioxid Redox signal*, 2014 Oct 2. [Epub ahead of print]
- [23] Xie X, Zhao R, Shen GX. Impact of cyanidin-3-Glucoside on Glycated LDL-Induced NADPH Oxidase Activation, mitochondrial dysfunction and cell viability in cultured vascular endothelial cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2012, 13(12):15867-15880.
- [24] Wang C, He Y, Yang M, et al. Safflor yellow B suppresses angiotensin II-mediated human umbilical vein cell injury via regulation of Bcl-2/p22 (phox) expression [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2013, 273(1):59-67.
- [25] Tsuneki H, Tokai E, Suzuki T, et al. Protective effects of coenzyme Q10 against angiotensin II-induced oxidative stress in human umbilical vein endothelial cells[J]. *Eur J Pharmacol*, 2013, 701(1-3):218-227.
- [26] Phalatakul S, Okada M, Hara Y, et al. Vaspin prevents methylglyoxal-induced apoptosis in human vascular endothelial cells by inhibiting reactive oxygen species generation [J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2013, 209(3):212-219.
- [27] 张俊秀,杨解人,李文星,等. 芝麻素对自发性高血压大鼠的降压作用及机制[J]. *皖南医学院学报*, 2014, 33(2):102-107.
- [28] Farjo KM, Farjo RA, Halsey S, et al. Retinol-binding protein 4 induces inflammation in human endothelial cells by an NADPH oxidase and nuclear factor kappa B-dependent and retinol-independent mechanism [J]. *Mol Cell Biol*, 2012, 32(24):5103-5115.
- [29] Simmons DL, Botting RM, Hla T. Cyclooxygenase isozymes: the biology of prostaglandin synthesis and inhibition [J]. *Pharmacol Rev*, 2004, 56(3):387-437.
- [30] Kirkby NS, Lundberg MH, Wright WR. COX-2 protects against atherosclerosis independently of local vascular prostacyclin; identification of COX-2 associated pathways implicate Rgl1 and lymphocyte networks [J]. *PLoS One*, 2014, 9(6):1-12.
- [31] Palmieri D1, Aliakbarian B, Casazza AA, et al. Effects of polyphenol extract from olive pomace on anoxia-induced endothelial dysfunction [J]. *Microvasc Res*, 2012, 83(3):281-289.
- [32] Wang FL, Sun JY, Wang Y, et al. Oldhamianoside II, a new triterpenoid saponin, prevents tumor growth via inducing cell apoptosis and inhibiting angiogenesis [J]. *Oncol Res*, 2013, 20(8):369-376.
- [33] Zhao L, Wu Y, Xu Z, et al. Involvement of COX-2/PGE2 signalling in hypoxia-induced angiogenic response in endothelial cells [J]. *J Cell Mol Med*, 2012, 16(8):1840-1855.
- [34] 张桂林,张训,侯凡凡. AGE 激活内皮细胞 NF- $\kappa$ B 及诱导 COX-2 表达的机制研究 [D]. 广州:第一军医大学, 2003, 64-67.
- [35] Eligini S, Arenaz I, Barbieri SS, et al. Cyclooxygenase-2 mediates hydrogen peroxide-induced wound repair in human endothelial cells [J]. *Free Radic Biol Med*, 2009, 46(10):1428-1436.
- [36] Umar A, Zhou W, Abdusalam E, et al. Effect of Ocimum basilicum L on cyclo-oxygenase isoforms and prostaglandins involved in thrombosis [J]. *J Ethnopharmacol*, 2014, 152(1):151-155.
- [37] Hsu AL, Ching TT, Wang DS, et al. The cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib induces apoptosis by blocking Akt activation in human prostate cancer cells independently of Bcl-2 [J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(15):11397-11403.
- [38] Wang JS, Ho FM, Kang HC, et al. Celecoxib induces heme oxygenase-1 expression in macrophages and vascular smooth muscle cells via ROS-dependent signaling pathway [J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2011, 383(2):159-168.
- [39] Pierart C, Serrano V, Rubio L, et al. Glucose effect in the expression of endothelial lipase in human endothelial cells and in patients with diabetes mellitus type 2 [J]. *Nutr Hosp*, 2011, 26(4):916-921.
- [40] 王杰松,芮耀斌,吴久鸿,等. 血管内皮生长因子增加内皮细胞通透性的基质金属蛋白酶-2 基质 [J]. *中华心血管杂志*, 2004, 32(2):155-157.
- [41] 曾钧发,王佐,罗勇,等. 洛伐他汀抑制人脐静脉内皮细胞基质金属蛋白酶 9 表达和活性 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2012, 22(3):217-220.
- [42] 刘冲霄,万晓玉,陈源文,等. 细胞内基质金属蛋白酶 2 基因过表达对 INS-1 细胞功能的影响 [J]. *中国糖尿病杂志*, 2014, 22(4):358-363.