

· 综述 ·

血管内皮细胞线粒体氧化应激与动脉粥样硬化

王道鑫, 张添光, 缪朝玉 (海军军医大学药理学教研室, 上海 200433)

[摘要] 血管内皮细胞损伤是动脉粥样硬化病理过程的起始环节。线粒体氧化应激与血管内皮细胞功能密切相关, 线粒体氧化应激通过诱导线粒体自噬、一氧化氮生成减少、炎症反应、细胞代谢失衡和凋亡, 导致血管内皮细胞的功能障碍。同时, 血管内皮细胞也通过调控线粒体氧化应激维持自身稳态。本文旨在综述动脉粥样硬化病理过程中线粒体氧化应激诱发血管内皮细胞损伤的主要分子信号通路, 为后续研究两者间的分子机制提供参考。

[关键词] 线粒体氧化应激; 内皮细胞; 动脉粥样硬化; 作用机制

[文章编号] 2097-2024(2023)06-0329-06

[DOI] 10.12206/j.issn.2097-2024.202205116

Mitochondrial oxidative stress in vascular endothelial cell and atherosclerosis

WANG Daoxin, ZHANG Tianguang, MIAO Chaoyu (Department of Pharmacology, School of Pharmacy, Naval Medical University, Shanghai 200433, China)

[Abstract] The injury of vascular endothelial cell function is the beginning of the pathological process of atherosclerosis. Mitochondrial oxidative stress is closely related to vascular endothelial cell function, which causes the dysfunction of vascular endothelial cell by inducing mitophagy, reducing nitric oxide production, inflammation, cellular metabolic imbalance and apoptosis. Meanwhile, vascular endothelial cell could also maintain their homeostasis by regulating mitochondrial oxidative stress. The molecular signaling pathways of the vascular endothelial cell injury caused by mitochondrial oxidative stress in the pathological process of atherosclerosis were outlined in this review, which provided reference for further research on the molecular mechanism between mitochondrial oxidative stress and endothelial damage.

[Key words] mitochondrial oxidative stress; endothelial cell; atherosclerosis; mechanisms of action

血管内皮细胞是沿血管腔表面排列的单层内皮细胞, 将血管腔与血管平滑肌及组织分隔开, 在维持血管稳态中具有重要的作用。心血管系统中复杂应激环境引起的内皮细胞整合应激反应 (ISR)、炎症反应所造成的内皮细胞损伤是动脉粥样硬化的病因^[1-2]。与肌组织细胞线粒体相比, 内皮细胞线粒体的首要功能是参与信号转导维持细胞功能的完整, 其次是进行能量代谢^[3-4]。线粒体氧化应激是内皮细胞线粒体损伤的重要原因, 而内皮细胞线粒体损伤引起细胞内信号转导异常和代谢紊乱, 导致细胞的严重损伤^[5]。本文重点阐述动脉粥样硬化病理进程中线粒体氧化应激引起内皮细胞损伤的作用及其机制。

1 内皮细胞损伤与动脉粥样硬化

内皮细胞有提供血液与组织间屏障和调节血

管张力、血流动力学、炎症反应的功能, 同时具有合成并释放血管调节因子的内分泌功能, 参与维持血管结构和功能的完整及血管内环境的稳态^[6]。血压的变化、血液剪切应力的变化、炎症反应和脂质累积等理化因素持续刺激内皮细胞时, 血管内皮依赖性血管舒张反应受损、血管内皮完整性和通透性变化等损伤导致的内皮细胞功能障碍, 是动脉粥样硬化病变的重要原因^[7]。内皮细胞产生的活性氧 (ROS) 导致的内皮细胞损伤和功能障碍, 在动脉粥样硬化的整体病理进程中起重要作用。ROS 激活的 ISR 引起促炎细胞因子表达和炎症小体激活, 促进白细胞 (尤其是单核细胞) 粘附并迁移到血管壁中, 导致的炎症反应及内皮细胞的凋亡和脱落, 是动脉粥样硬化早期病程进展的关键^[2,8]; ROS 引起的内皮细胞通透性改变和屏障功能障碍, 导致血液中活性物质侵入内皮细胞和血管平滑肌细胞中, 刺激血管平滑肌细胞迁移、胶原沉积和纤维增生, 这一过程是血管厚度增加和动脉粥样硬化斑块形成的原因; 内皮细胞通透性改变导致的细胞中 Ca^{2+} 释放, 刺激血管平滑肌细胞钙化, 加速动脉粥样硬化斑块形成^[9]。此外, 内皮细胞间紧密连接的损伤引

[基金项目] 国家自然科学基金重点项目 (81730098, 82030110)

[作者简介] 王道鑫, 硕士研究生, 研究方向: 动脉粥样硬化, Email: wangdaoxin81@163.com

[通信作者] 缪朝玉, 教授, 研究方向: 心脑血管药理学, Email: cymiao@smmu.edu.cn

起的动脉粥样硬化斑块破裂,导致血栓的形成、血管堵塞,在整体血管水平上表现为管腔直径、管壁厚度的改变^[10]。

2 内皮细胞线粒体氧化应激的产生与调控

氧化应激是细胞内氧化与抗氧化作用失衡的一种状态。线粒体电子传递链的复合体 I(NADH-CoQ 还原酶)、复合体 III(细胞色素 c 还原酶)泄漏未正确传递的电子至线粒体基质,而电子与 O₂ 反应产生超氧阴离子是线粒体 ROS(mtROS)产生的主要原因^[11]。超氧化物歧化酶(SOD)1 型、2 型和过氧化氢酶(CAT)以及谷胱甘肽过氧化物酶(GPx)构成抗氧化酶系统,抗氧化酶系统清除 ROS 的过程是细胞内的主要抗氧化途径。mtROS 产生与清除的动态平衡是细胞维持线粒体稳态的重要机制,这种动态平衡被打破导致的线粒体损伤称为线粒体氧化应激^[12]。

生理状态下,内皮细胞的线粒体电子传递链将大部分电子传递至氧化磷酸化产生 ATP,这一过程中,仅产生少量的 mtROS 作为信号分子调节细胞的功能^[13]。但动脉粥样硬化相关病理因素通过诱导内皮细胞 mtROS 的大量产生,导致线粒体氧化应激(图 1)。异常的血流剪切力上调血脂代谢相关前蛋白转化酶枯草溶菌素 9(PCSK9)的表达,抑制呼吸链复合体 III 的亚基泛醇-细胞色素 c 还原酶核心蛋白 1(UQCRC1)的表达,导致线粒体呼吸产生的电子不能正常传递,大量泄漏至线粒基质,诱导大量 mtROS 的产生^[14]。胞外蛋白因子通过激活内皮细胞膜上的骨形态发生蛋白 4(BMP4)和 Toll 样受体 4(TLR4)增加 mtROS 的产生^[15]。动脉粥样

硬化的重要病因之一是脂质代谢异常,而大量脂质聚集在内皮细胞时,线粒体内膜中铁转运蛋白 2(Mfn2)的表达增加,Mfn2 将胞质中 Fe²⁺转运至线粒体参与 Fenton 反应,增加 mtROS 的产生^[16];同时,脂质中的低密度脂蛋白(LDL)被 mtROS 氧化修饰形成氧化型低密度脂蛋白(ox-LDL)并进一步累积在内皮细胞导致大量 mtROS 的产生,形成的恶性循环导致线粒体氧化应激^[17]。

内皮细胞内的一些分子信号通路,通过直接减少 mtROS 的产生或者上调抗氧化酶活性间接减少 mtROS,防止线粒体氧化应激,维持细胞稳态(如图 1)。研究发现,甲硫氨酸被氧化时,甲硫氨酸亚砷还原酶 A(MsrA)的激活,通过增加核因子 E2 相关因子 2(Nrf2)的磷酸化,抑制 Kelch 样环氧氯丙烷相关蛋白 1(Keap1)的表达,上调 CAT、SOD2 的活性^[18]。而大量脂质聚集在内皮细胞时,内皮细胞部分稳态调控机制激活,其中环状 RNA(circRNA)通过调节 microRNA(miRNA)与 mRNA 相应位点的结合,实现对氧化和抗氧化相关蛋白质的调控,达到抑制 mtROS 产生的作用,是新的研究热点。内皮细胞的 circNOL12 通过竞争性抑制 miR-6873-3p,上调成纤维生长因子受体底物 2(FRS2)的表达,抑制 mtROS 的产生^[19];内皮细胞的 circDIP2C 通过竞争性抑制 miR-556-5p,上调甲基胞嘧啶双加氧酶 2(TET2)的表达,抑制 mtROS 的产生^[20];内皮细胞的 circ0003204 通过竞争性抑制 miR-942-5p,下调诱导 mtROS 产生的组蛋白去乙酰化酶 9(HDAC9)的表达^[21];内皮细胞的 circBPTF 通过竞争性抑制 miR-384,上调保守 RNA 结合蛋白 LIN-28 同源物 B(Lin28B)的表达,抑制 mtROS 的产生^[22]。由此可

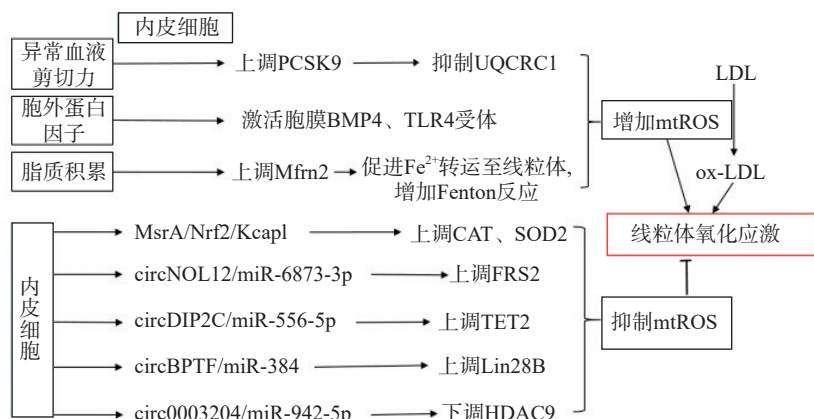


图 1 内皮细胞调控线粒体氧化应激的通路示意图

心血管系统的刺激通过多种通路诱导内皮细胞产生线粒体氧化应激,同时内皮细胞存在一定的调控机制维持自身稳态

见,内皮细胞受病理因素刺激时,通过复杂的信号调节网络维持 mtROS 产生与清除的动态平衡,防止 mtROS 的过量产生,达到调控线粒体氧化应激的目的。

3 线粒体氧化应激对内皮细胞的损伤作用及机制

研究表明,内皮细胞的线粒体氧化应激直接引起线粒体结构和功能的严重损伤,进而导致细胞的损伤甚至死亡;而线粒体氧化应激中释放到胞浆的 ROS 通过诱导能量代谢异常、线粒体自噬、炎症反应、细胞凋亡、一氧化氮减少和细胞间紧密连接的损伤,形成复杂的作用网络(图 2),导致内皮细胞功能的损伤,同时增加内皮细胞的代谢需求,导致线粒体损伤的持续积累。

3.1 损伤线粒体结构

线粒体中的生物大分子容易受到 mtROS 的氧化损伤。线粒体磷脂膜被 mtROS 氧化时,流动性降低及通透性增加,导致线粒体膜电位丧失,线粒体失去完整性,mtROS 及其他内容物释放到胞质中^[23];线粒体呼吸链中的蛋白质组分被 ROS 氧化时,导致氧化磷酸化减少,引起线粒体的功能障碍^[24];ROS 引起缺少组蛋白保护的线粒体 DNA(mtDNA)链断裂和突变的增加,减少线粒体功能性蛋白质的表达及线粒体相关的分子信号的变化,导致线粒体

功能障碍^[25]。研究还发现,mtROS 能上调调节线粒体相关内质网膜形成的锚定蛋白磷酸尿苷酸性簇分类蛋白 2(PACS2)的表达,通过增加线粒体与内质网的接触引起内质网内 Ca^{2+} 持续性向线粒体的转运,导致线粒体渗透性转换孔(mPTP)开放、线粒体膜电位的下降,线粒体失去结构完整性^[26]。有研究发现,mtROS 能上调参与线粒体分裂的动力相关蛋白-1(Drp-1)的表达,导致线粒体由细长杆形、高度互通的网状结构变成小尺寸椭圆形,嵴变得不明显,线粒体整体结构受到破坏^[27]。

3.2 抑制能量代谢

能量代谢将化合物中的能量转移至 ATP,为内皮细胞的生理活动提供能量储备。内皮细胞 ATP 的 80%~85% 来自糖酵解,15%~20% 来自线粒体氧化磷酸化。mtROS 通过直接损伤参与能量代谢的生物大分子抑制细胞能量代谢,而且还通过一系列反应间接调控代谢的进行。研究发现,内皮细胞内活化的沉默信息调节因子 2 相关酶家族(SIRT)是一种烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD⁺)非依赖性脱乙酰酶,通过上调转录因子表达和酶脱乙酰化,在细胞能量代谢中发挥关键作用^[28]。SIRT3 参与了线粒体 ATP 的生成、电子传递、调节线粒体呼吸链和去乙酰化激活 SOD2 等线粒体的大多数生物过程。同时有研究表明,SIRT3 通过调节磷

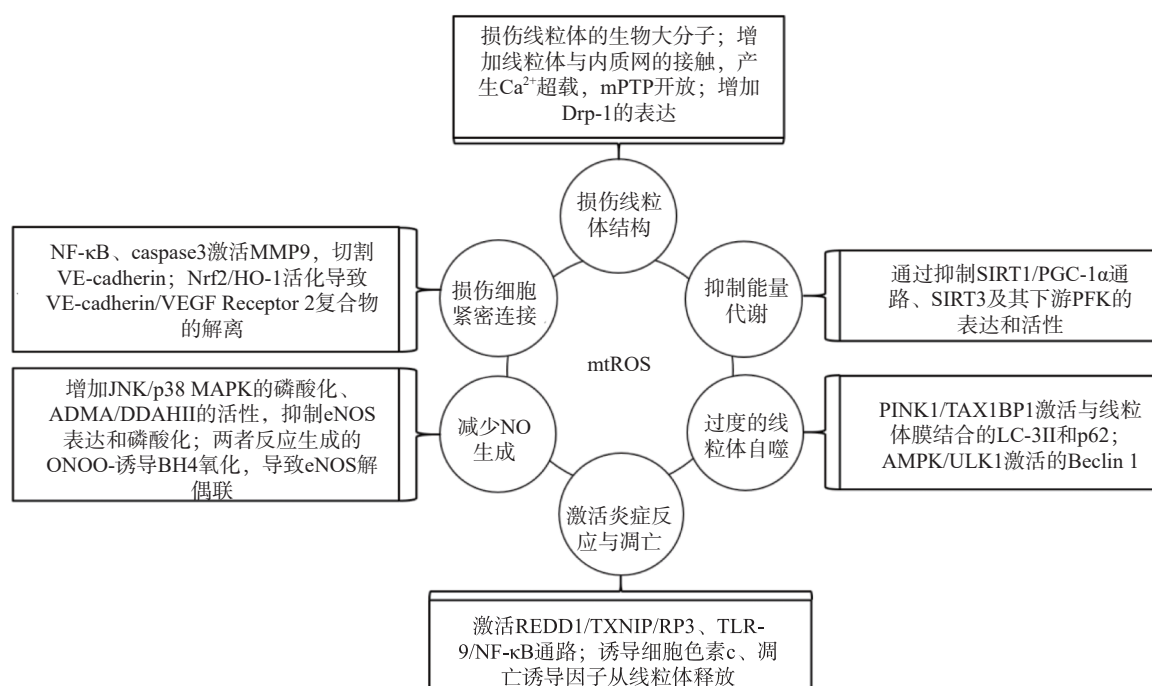


图 2 mtROS 损伤内皮细胞机制的总体图

内皮细胞的线粒体氧化应激通过复杂的机制损伤细胞的功能,导致内皮细胞出现严重功能障碍
mtROS: 线粒体活性氧

酸果糖激酶(PFK)的表达和活性,在内皮细胞糖酵解中发挥重要作用^[29],而过度产生的 mtROS 会降低 SIRT3 的表达和活性,抑制细胞的能量代谢^[30]。SIRT1 通过正向调节过氧化物酶体增殖激活受体 γ 共激活因子 1 α (PGC-1 α)的表达和活性,维持线粒体膜电位、线粒体动力学和氧化磷酸化的稳定,而过度产生的 mtROS 通过影响 SIRT1/PGC-1 α 信号通路,抑制线粒体能量代谢^[31]。内皮细胞能量代谢受抑制时,ATP 生成减少导致内皮细胞生理活动的减少,引起内皮细胞的严重损伤和功能障碍。

3.3 过度激活线粒体自噬

自噬是细胞内通过溶酶体降解受损细胞器的过程。线粒体氧化应激能够通过内皮细胞的相关信号通路,启动和调节细胞内的线粒体自噬,清除受损线粒体,维持细胞稳态。研究表明,mtROS 降低线粒体膜电位,导致 PTEN 诱导激酶 1(PINK1)无法进入线粒体内膜与目标蛋白结合,而线粒体外膜稳定存在的 PINK1 通过多种调节途径引起线粒体自噬:激活并促进 Tax1 结合蛋白 1(TAX1BP1)与细胞内自噬相关因子微管相关蛋白 1 轻链 3 II 型(LC-3 II)的结合,诱导自噬小体定向吞噬线粒体^[32];磷酸化激活 E3 泛素连接酶 parkin(也称为 p62),诱导自噬小体膜与线粒体膜的结合^[33]。PINK1 受 mtROS 影响大量存在于线粒体外膜时,生理调节途径异常活化,导致线粒体自噬的过度激活,不止受损线粒体,功能正常的线粒体同样被自噬清除,同时激活自噬相关途径的细胞死亡,引发内皮细胞的严重损伤和功能障碍^[32-34]。另有研究表明,mtROS 通过激活腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)/unc-51 样自噬激活激酶 1(ULK1)轴,激活 Beclin 1 介导的内皮细胞线粒体自噬。在这一过程中,敲除细胞内凝集素样氧化低密度脂蛋白受体-1(LOX-1),会抑制细胞内的线粒体自噬,提示 LOX-1 有促进线粒体自噬的作用^[35]。

3.4 诱发细胞炎症反应与凋亡

细胞凋亡又称程序性死亡,是基因控制的细胞自主有序的死亡方式。炎症反应是血管系统应对损伤因子刺激时引起的以防御为主的反应,是损伤修复的过程。动脉粥样硬化病理过程中,内皮细胞是炎症反应发生时最先受损的部位,而且研究发现内皮细胞线粒体氧化应激同时导致炎症反应和细胞凋亡^[25]。受 mtROS 激活的 DNA 损伤反应调节因子 1(RED1)作为炎症始动因子,激活下游硫氧还原蛋白相互作用蛋白(TXNIP),TXNIP 是一种 ROS 敏感蛋白质,可以直接与核苷酸结合寡聚化结

构域样受体蛋白 3(NLRP3)炎症小体结合并促进其活化^[36],受 mtROS 激活的 ISR 信号也参与 NLRP3 的激活^[2];NLRP3 通过募集并激活凋亡因子 caspase 和促炎细胞因子 IL-1 β 、IL-18 等,诱导细胞炎症反应和凋亡,同时抑制 SOD2 的活性,导致严重的细胞损伤^[37-38]。mtROS 引起 mtDNA 泄露到胞浆,激活细胞内识别未甲基化 CpG 二核苷酸的 toll 样受体 9(TLR-9),TLR-9 诱导核转录因子 Kappa-B(NF- κ B)的激活和核转移,导致炎症反应的发生^[39];mtROS 激活线粒体内膜的单胺氧化酶 A 型(MAO-A),MAO-A 催化 5-HT 降解的过程,也参与 TLR-9 的激活^[40]。mtROS 导致内质网内 Ca^{2+} 泄露到胞浆并激活钙蛋白酶 1(calpain-1),calpain-1 诱导细胞色素 c 从线粒体释放到胞浆,进入胞浆的细胞色素 c 激活 caspase-3,同时促进促凋亡蛋白 Bax 的激活及移位到线粒体,导致细胞凋亡的发生^[41];mtROS 激活的 p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38 MAPK)也参与 Bax、caspase-3 的激活^[40]。研究发现,mtROS 还通过直接诱导线粒体内细胞色素 c、凋亡诱导因子(AIF)向胞浆释放,引发炎症反应,同时激活线粒体途径凋亡因子 caspase-9,导致细胞凋亡^[42-43]。炎症反应引起内皮细胞的凋亡,从整个血管内皮结构上脱落,导致内皮细胞屏障功能和调节功能的失效异常。

3.5 降低一氧化氮生成

内皮细胞合成和释放的一氧化氮(NO)是血管内皮依赖性舒张功能的主要调节因子。此外,NO 还具有抑制血小板聚集和粘附、预防血栓形成、调节血管平滑肌细胞增殖的功能^[44]。内皮细胞中 NO 的合成依赖于偶联形式的内皮型一氧化氮合酶(eNOS),mtROS 能显著降低 eNOS 表达和磷酸化,减少 NO 的生成^[45]。此外,mtROS 能够与 NO 迅速反应生成过氧亚硝基阴离子(ONOO⁻)消耗已生成的 NO,而且这一反应通过竞争性抑制 SOD2 与 mtROS 的反应过程拮抗 SOD2 的活性,导致 mtROS 的清除减少,产生恶性循环持续降低内皮细胞的 NO。而 ONOO⁻诱导作为 eNOS 辅助因子的四氢生物蝶呤(BH4)氧化,导致 eNOS 解偶联并转化为促氧化剂,反过来刺激 ROS 的产生,对细胞造成损伤^[46]。mtROS 还能通过多种通路间接影响 NO 的生成,激活 C-Jun 氨基末端激酶(JNK)/p38 MAPK 通路的磷酸化,抑制 eNOS 表达与活性^[47];降低非对称性二甲基精氨酸(ADMA)的表达,增加下游二甲基精氨酸二甲胺水解酶 II(DDAH II)的表达和活性,抑制 eNOS 磷酸化^[48];抑制烟酰胺核

苷酸转氢酶(NNT)活性,抑制 eNOS 的磷酸化^[49]。NO 浓度降低,引起的血管内皮舒张功能障碍,加重血液剪切应力引起的内皮细胞结构和功能的损伤;还加速血小板的聚集和血管平滑肌细胞的增殖,促进了动脉粥样硬化斑块的形成。

3.6 损伤内皮细胞的紧密连接

mtROS 导致细胞间紧密连接异常是血管内皮屏障功能障碍的主要原因之一。研究发现,mtROS 激活的 NF- κ B 诱导炎症反应的同时,还诱导基质金属蛋白酶 9(MMP9)的表达,mtROS 经细胞色素 c 途径激活的 caspase 也能诱导 MMP9 的表达,而 MMP9 切割 VE-钙粘蛋白(VE-cadherin),破坏细胞间紧密连接^[50]。还有研究发现,mtROS 促进 Nrf2 从细胞质移位到细胞核,上调血红素加氧酶 1(HO-1)的表达,HO-1 能上调抗氧化酶活性,同时还通过诱导血管内皮生长因子 A(VEGF-A,也称为血管通透性因子)的分泌,引起细胞膜上 VE-cadherin/VEGF Receptor 2 复合物的解离,导致细胞间紧密连接的不连续^[51]。内皮细胞间紧密连接的损伤,在动脉粥样硬化早期导致血液中物质侵入血管平滑肌细胞,引发炎症和组织钙化;在斑块形成之后,内皮细胞间紧密连接的损伤导致斑块的不稳定和破裂,导致血栓的形成。

4 小结

综上所述,线粒体氧化应激作为初始损伤因素,通过多种机制的共同作用诱导炎症反应、细胞凋亡、过度自噬等损伤事件,导致血管内皮功能障碍。对这一病理过程所涉及损伤事件的深入研究,越来越多的线粒体氧化应激诱导内皮细胞损伤的相关分子信号通路和内皮细胞对线粒体氧化应激的调控机制被阐明,有助于增加对线粒体氧化应激损伤内皮细胞机制的认识和理解动脉粥样硬化发病过程,并为从初始损伤因素缓解动脉粥样硬化病理进程提供有益的参考。但是深入研究线粒体氧化应激损伤内皮细胞机制的同时,针对线粒体的抗氧化研究则略显不足,目前临床使用的通过抗氧化作用改善内皮细胞氧自由基产生的药物有普罗布考和维生素,为数不多。仍需进一步研究通过抑制 ROS 大量产生或者激活细胞内固有抗氧化系统进而缓解线粒体氧化应激、并维持内皮细胞结构和功能完整性的治疗策略,将线粒体氧化应激作为临床治疗动脉粥样硬化的重要靶点,减少内皮细胞的初始损失并降低动脉粥样硬化患者的发病率。

【参考文献】

- [1] KAI H H, WU Q Y, YIN R H, et al. LncRNA NORAD promotes vascular endothelial cell injury and atherosclerosis through suppressing VEGF gene transcription via enhancing H3K9 deacetylation by recruiting HDAC6[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 701628.
- [2] FUSTER J J. Integrated stress response inhibition in atherosclerosis[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73(10): 1170-1172.
- [3] ZENG J F, TAO J, XIA L Z, et al. Melatonin inhibits vascular endothelial cell pyroptosis by improving mitochondrial function via up-regulation and demethylation of UQCRC1[J]. *Biochem Cell Biol*, 2021, 99(3): 339-347.
- [4] KLUGE M A, FETTERMAN J L, VITA J A. Mitochondria and endothelial function[J]. *Circ Res*, 2013, 112(8): 1171-1188.
- [5] DYMKOVSKA D. The involvement of autophagy in the maintenance of endothelial homeostasis: The role of mitochondria[J]. *Mitochondrion*, 2021, 57: 131-147.
- [6] YAO G H, QI J J, ZHANG Z Y, et al. Endothelial cell injury is involved in atherosclerosis and lupus symptoms in gld. apoE^{-/-} mice[J]. *Int J Rheum Dis*, 2019, 22(3): 488-496.
- [7] ZHANG X H, LU J Y, ZHANG Q H, et al. CircRNA RSF₁ regulated ox-LDL induced vascular endothelial cells proliferation, apoptosis and inflammation through modulating miR-135b-5p/HDAC1 axis in atherosclerosis[J]. *Biol Res*, 2021, 54(1): 11.
- [8] LIU X Y, XU Y L, CHENG S B, et al. Geniposide combined with notoginsenoside r1 attenuates inflammation and apoptosis in atherosclerosis via the AMPK/mTOR/Nrf2 signaling pathway[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 687394.
- [9] BIAN W H, JING X H, YANG Z Y, et al. Downregulation of LncRNA NORAD promotes Ox-LDL-induced vascular endothelial cell injury and atherosclerosis[J]. *Aging*, 2020, 12(7): 6385-6400.
- [10] MA Y Y, LIANG X R, LI C, et al. 5-HT 2A receptor and 5-HT degradation play a crucial role in atherosclerosis by modulating macrophage foam cell formation, vascular endothelial cell inflammation, and hepatic steatosis[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2022, 29(3): 322-336.
- [11] DIKALOV S, ITANI H, RICHMOND B, et al. Tobacco smoking induces cardiovascular mitochondrial oxidative stress, promotes endothelial dysfunction, and enhances hypertension[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2019, 316(3): H639-H646.
- [12] JIANG W, GENG H Z, LV X Q, et al. Idebenone protects against atherosclerosis in apolipoprotein E-Deficient mice via activation of the SIRT3-SOD2-mtROS pathway[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2021, 35(6): 1129-1145.
- [13] KATTOOR A J, POTHINENI N V K, PALAGIRI D, et al. Oxidative stress in atherosclerosis[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2017, 19(11): 42.
- [14] ZENG J F, TAO J, XI L Z, et al. PCSK9 mediates the oxidative low-density lipoprotein-induced pyroptosis of vascular en-

- dothelial cells via the UQCRC1/ROS pathway[J]. *Int J Mol Med*, 2021, 47(4): 53.
- [15] CHOY K W, LAU Y S, MURUGAN D, et al. Paeonol attenuates LPS-Induced endothelial dysfunction and apoptosis by inhibiting BMP4 and TLR4 signaling simultaneously but independently[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2018, 364(3): 420-432.
- [16] WANG D C, YE P, KONG C H, et al. Mitoferrin 2 deficiency prevents mitochondrial iron overload-induced endothelial injury and alleviates atherosclerosis[J]. *Exp Cell Res*, 2021, 402(1): 112552.
- [17] CHEN L, HU L Q, LI Q, et al. Exosome-encapsulated miR-505 from ox-LDL-treated vascular endothelial cells aggravates atherosclerosis by inducing NET formation[J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2019, 51(12): 1233-1241.
- [18] WU Y, SONG F, LI Y D, et al. Acacetin exerts antioxidant potential against atherosclerosis through Nrf2 pathway in apoE^{-/-} Mice[J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(1): 521-534.
- [19] LIS Z, HAO M H, WU T S, et al. Kaempferol alleviates human endothelial cell injury through circNOL12/miR-6873-3p/FRS2 axis[J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 137: 111419.
- [20] HU F D, CHEN X, GAO J, et al. CircDIP2C ameliorates oxidized low-density lipoprotein-induced cell dysfunction by binding to miR-556-5p to induce TET2 in human umbilical vein endothelial cells[J]. *Vascul Pharmacol*, 2021, 139: 106887.
- [21] WAN H, YOU T, LUO W. Circ_0003204 Regulates Cell Growth, Oxidative Stress, and Inflammation in ox-LDL-Induced Vascular Endothelial Cells via Regulating miR-942-5p/HDAC9 Axis[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8: 646832.
- [22] ZHANG W, SUI Y. CircBPTF knockdown ameliorates high glucose-induced inflammatory injuries and oxidative stress by targeting the miR-384/LIN28B axis in human umbilical vein endothelial cells[J]. *Mol Cell Biochem*, 2020, 471(1-2): 101-111.
- [23] MARCHIO P, GUERRA-OJEDA S, VILA J M, et al. Targeting Early Atherosclerosis: A Focus on Oxidative Stress and Inflammation[J]. *Oxidative Med Cell Longev*, 2019, 2019: 8563845.
- [24] FILOMENI G, De ZIO D, CECCONI F. Oxidative stress and autophagy: The clash between damage and metabolic needs[J]. *Cell Death Differ*, 2015, 22(3): 377-388.
- [25] PATERGNANI S, BOUHAMIDA E, LEO S, et al. Mitochondrial oxidative stress and “mito-inflammation”: Actors in the diseases[J]. *Biomedicines*, 2021, 9(2): 216.
- [26] YU S J, ZHANG L P, LIU C, et al. PACS₂ is required for ox-LDL-induced endothelial cell apoptosis by regulating mitochondria-associated ER membrane formation and mitochondrial Ca₂⁺ elevation[J]. *Exp Cell Res*, 2019, 379(2): 191-202.
- [27] HUANG M J, WEI R B, WANG Y, et al. The uremic toxin hippurate promotes endothelial dysfunction via the activation of Drp1-mediated mitochondrial fission[J]. *Redox Biol*, 2018, 16: 303-313.
- [28] MAIESE K. Harnessing the power of SIRT1 and non-coding RNAs in vascular disease[J]. *Curr Neurovasc Res*, 2017, 14(1): 82-88.
- [29] HE X C, ZENG H, CHEN S T, et al. Endothelial specific SIRT3 deletion impairs glycolysis and angiogenesis and causes diastolic dysfunction[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2017, 112: 104-113.
- [30] WU J, DENG Z Y, SUN M M, et al. Polydatin protects against lipopolysaccharide-induced endothelial barrier disruption via SIRT3 activation[J]. *Lab Invest*, 2020, 100(4): 643-656.
- [31] TSAI K L, HUNG C H, CHAN S H, et al. Chlorogenic acid protects against oxLDL-Induced oxidative damage and mitochondrial dysfunction by modulating SIRT1 in endothelial cells[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2018, 62(11): e1700928.
- [32] FAN Y Z, CHENG Z L, MAO L J, et al. PINK₁/TAX1BP₁-directed mitophagy attenuates vascular endothelial injury induced by copper oxide nanoparticles[J]. *J Nanobiotechnol*, 2022, 20(1): 149.
- [33] NING R H, LI Y, DU Z, et al. The mitochondria-targeted antioxidant MitoQ attenuated PM 2.5-induced vascular fibrosis via regulating mitophagy[J]. *Redox Biol*, 2021, 46: 102113.
- [34] WANG W, WU Q H, SUI Y, et al. Rutin protects endothelial dysfunction by disturbing Nox4 and ROS-sensitive NLRP3 inflammasome[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 86: 32-40.
- [35] QIN X, ZHANG J, WANG B, et al. Ferritinophagy is involved in the zinc oxide nanoparticles-induced ferroptosis of vascular endothelial cells[J]. *Autophagy*, 2021, 17(12): 4266-4285.
- [36] HOU X H, YANG S B, YIN J. Blocking the REDD1/TXNIP axis ameliorates LPS-induced vascular endothelial cell injury through repressing oxidative stress and apoptosis[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2019, 316(1): C104-C110.
- [37] TANG Y S, ZHAO Y H, ZHONG Y, et al. Neferine inhibits LPS-ATP-induced endothelial cell pyroptosis via regulation of ROS/NLRP3/Caspase-1 signaling pathway[J]. *Inflamm Res*, 2019, 68(9): 727-738.
- [38] INCALZA M A, D'ORIA R, NATALICCHIO A, et al. Oxidative stress and reactive oxygen species in endothelial dysfunction associated with cardiovascular and metabolic diseases[J]. *Vascul Pharmacol*, 2018, 100: 1-19.
- [39] DING Z F, LIU S J, WANG X W, et al. Oxidant stress in mitochondrial DNA damage, autophagy and inflammation in atherosclerosis[J]. *Sci Rep*, 2013, 3: 1077.
- [40] GONG L L, LEI Y Y, LIU Y X, et al. Vaccarin prevents ox-LDL-induced HUVEC EndMT, inflammation and apoptosis by suppressing ROS/p38 MAPK signaling[J]. *Am J Transl Res*, 2019, 11(4): 2140-2154.
- [41] CHEN H I, HU W S, HUNG M Y, et al. Protective effects of luteolin against oxidative stress and mitochondrial dysfunction in endothelial cells[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2020, 30(6): 1032-1043.
- [42] BAI L N, YANG J H, ZHANG H, et al. PTB domain and leucine zipper motif 1 (APPL1) inhibits myocardial ischemia/hypoxia-reperfusion injury via inactivation of apoptotic protease activating factor-1 (APAF-1)/Caspase9 signaling pathway[J]. *Bioengineered*, 2021, 12(1): 4385-4396.

3.3 药师评价

通过对门诊药师开展系统使用情况的问题调研,反馈的情况统计如表 2。

表 2 发药辅助系统药师反馈意见汇总 (n=32)

药师反馈意见	赞同人数	赞同人数占比(%)
系统可减少差错	30	94
系统可提高效率	23	72
有助于增强事件处理能力	20	63
增加了工作量	3	9
系统有助于药师工作	32	100

药师普遍认为该辅助系统有助于减少差错、降低发药药师的工作压力。通过对反馈问题的深入了解,主要不认可的问题在于部分年龄比较大的药师,经验丰富,工作更依赖于自身经验,对于新引入的计算机软件有一定的排斥心理,需要更多的时间逐渐适应系统操作。另外有个别药品外包装既没有商品码,也没有监管码,无法识别,只能人工核对药品信息。

4 讨论

2015 年国家食药总局就要求“2016 年 1 月 1 日后生产的药品制剂应做到全部赋码”,2019 年 4 月 19 日,国家药品监督管理局正式发布了《药品信息化追溯体系建设指导》和《药品追溯码编码要求》两项药品信息化追溯体系标准,编码规则确定了 20 位溯源码前 7 位为药品标识码或者符合 ISO 相关国际标准,但至今仍有部分药品既无监管码也没有商品码。笔者对所在医院门诊药房现有 919 种药品进行了统计,有 58% 的药品包装有商品码,有 73% 的药品包装印有监管码,条码总计覆盖了 79% 的药品。按药品消耗量计算,可扫码药品占门诊总发药量的 93.8%。不能扫码的药品主要为医院制剂、针剂和部分瓶装普药。如果把这些药品全部纳入扫码,需要额外做大量的工作。对于医院制剂,可以与制剂部门沟通在药品包装上加印自制的条形码,其他药品需要在实际工作中仔细核对,进一步结合工作研究出既不影响效率又能提高准确率的方案。

应用该发药辅助系统后,总的差错数量大幅减

少,数量差错也有明显减少,但品种差错仍然存在。主要原因是虽然辅助系统提供了多一层核对,但是药师过于依赖该系统,弱化了自身的核对,造成错误。同时高强度的工作也是导致药师注意力不集中,出现发药差错的影响因素。

门诊发药辅助系统功能涵盖了药师发药工作的多个环节,功能全面。系统以发药核对为核心功能,既整合了处方权管理、效期管理和药学服务等功能模块,同时各个模块之间又相对独立,可根据需求逐步添加。处方权管理模块在麻精药品管理中引入了信息化控制,能够进一步规范麻精药品的使用,确保制度落实。咨询辅助模块在协助药师回答患者问题的同时,也强化了药师的业务能力,有助于提高药师地位。药师咨询能力的提升,也有助于减少医患纠纷的发生^[7]。

市售的大型发药系统虽然发药准确率可达到万分之二,但是设备引进及维护费用巨大,且对药房环境条件、药品剂型、包装等有诸多限制^[8]。整个扫码发药过程中只需要在每个窗口添加条码扫描设备,维护简单,无需过多的硬件或资金投入。该程序的使用,用较低的成本优化了药学服务,提高了发药准确率,对药学服务的发展具有重要意义。

【参考文献】

- [1] 郑昱, 杨阳. GS1 标准与标识: 医疗安全的中坚: 第三十届国际物品编码协会医疗大会侧记[J]. 中国自动识别技术, 2016(6): 43-54.
- [2] 刘琼, 应徐颖, 张明胜, 等. 国际化趋势下中国药品追溯性发展分析与展望[J]. 今日药学, 2019, 29(4): 278-282.
- [3] 罗俊, 韦坤璇, 黄振光, 等. 利用药品电子监管码减少医院门诊药房相似药品调剂差错并实现门诊药品的可溯源性[J]. 中国药房, 2017, 28(28): 3956-3960.
- [4] BERMAN A. Reducing medication errors through Naming, labeling, and packaging[J]. J Med Syst, 2004, 28(1): 9-29.
- [5] 李丽丽. 门诊药房处方差错的常见原因及对策[J]. 中国现代药物应用, 2012, 6(9): 135-136.
- [6] 彭诗荣. 门诊药房发药差错分析和改进措施[J]. 中国中医药现代远程教育, 2017, 15(7): 46-47.
- [7] 张烈云, 张丽香, 付彪. 门诊药局医患纠纷发生的原因与解决对策[J]. 中国伤残医学, 2013, 21(2): 192-193.
- [8] 杨琼. 智能自动化发药系统在我院门诊药房的运用与体会[J]. 临床合理用药杂志, 2019, 12(23): 172-173.

【收稿日期】 2021-06-01 【修回日期】 2021-07-16

【本文编辑】 李春德