

急性肺栓塞患者外周血循环 ACE2 和 Mas 表达及其对内皮损伤的影响*

许东明 刘昶 周杰 肖红丽

(首都医科大学附属北京友谊医院急诊科, 北京 100050)

【摘要】 目的 探究急性肺栓塞(APE)患者治疗前后外周血循环内皮细胞(CECs)凋亡数量及 ACE2、Mas 蛋白表达变化。方法 收集 2023 年 1 月—2023 年 10 月本院急诊科接收的 APE 患者 82 例,根据疾病严重程度将其分为中高危组 42 例、低危组 40 例,另选取 40 例于本院体检的健康受试者为对照组。取 APE 患者入院时、出院时及健康受试者外周血。流式细胞术分析 APE 患者及健康受试者 CECs 数量、凋亡水平。Western blotting 检测 CECs 内凋亡蛋白 Bax、Bcl2、caspase 3/9 水平变化及蛋白 ACE2、Mas 表达变化。结果 入院时中高危组、低危组患者入院时外周血 CECs 数量及凋亡率均显著高于对照组,且中高危组 CECs 数量及凋亡率均显著高于低危组水平($P<0.05$)。出院时中高危组及低危组患者 CECs 数量及凋亡率均显著低于入院时水平($P<0.05$)。入院时中高危组、低危组患者 CECs 中 Bax/Bcl2 蛋白比值、切割 caspase 3/9 蛋白水平显著高于对照组,且中高危组这些指标水平显著高于低危组,同时出院时中高危组、低危组患者 CECs 上述指标水平显著低于入院时水平($P<0.05$)。进一步发现入院时中高危组、低危组 CECs 中 ACE2、Mas 水平显著低于对照组,且中高危组上述指标水平显著低于低危组($P<0.05$)。结论 APE 患者外周血 CECs 数量及凋亡率显著增加,治疗后 CECs 数量及凋亡率减少,提示 CECs 可能与 APE 发病及预后相关,同时 ACE2-Mas 轴可能参与调控 CECs 凋亡。

【关键词】 急性肺栓塞;循环内皮细胞;凋亡;血管紧张素转化酶 2;Mas

【中图分类号】 R563.5 **【文献标志码】** A **DOI:**10.3969/j.issn.1672-3511.2025.01.009

Expression of ACE2 and Mas in peripheral blood circulation and their effects on endothelial injury in patients with acute pulmonary embolism

XU Dongming, LIU Chang, ZHOU Jie, XIAO Hongli

(Department of Emergency, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China)

【Abstract】 Objective To investigate the apoptosis of peripheral blood circulating endothelial cells (CECs) and the expression of ACE2 and Mas protein in patients with acute pulmonary embolism (APE) before and after treatment. **Methods** A total of 82 patients with APE received by the emergency department of our hospital were collected and divided into medium-high risk group ($n=42$) and low risk group ($n=40$) according to the severity of the disease. Forty healthy subjects who underwent physical examination in our hospital were selected as the control group. Peripheral blood of APE patients at admission, discharge and healthy subjects was taken. Flow cytometry was used to analyze the number of CECs, and their apoptosis level and surface angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) expression in peripheral blood of APE patients and healthy subjects. Western blotting was used to detect the levels of apoptotic proteins Bax, Bcl2, caspase 3/9 and the expression of proteins ACE2 and Mas in CECs. **Results** The number and apoptosis rate of CECs in peripheral blood of patients in the high-risk group and the low-risk group at admission were significantly higher than those in the control group, and the number and apoptosis rate of CECs in the high-risk group were significantly higher than those in the low-risk group ($P<0.05$). The number and apoptosis rate of CECs in the high-risk group and the low-risk group at discharge were significantly lower than those at admission ($P<0.05$). The levels of Bcl2 protein, Bcl2/Bax protein ratio and cleaved caspase 3/9 protein in CECs of patients in the middle-high-risk group and low-risk group at admis-

基金项目:国家自然科学基金项目(82274131)

引用本文:许东明,刘昶,周杰,等.急性肺栓塞患者外周血循环 ACE2 和 Mas 表达及其对内皮损伤的影响[J].西部医学,2025,37(1):48-53.
DOI:10.3969/j.issn.1672-3511.2025.01.009

sion were significantly higher than those in the control group, and the levels of these indexes in the middle-high-risk group were significantly higher than those in the low-risk group. At the same time, the levels of the above indexes in CECs of patients in the middle-high-risk group and low-risk group at discharge were significantly lower than those at admission ($P < 0.05$). It was further found that the levels of ACE2 and Mas in CECs of the middle-high risk group and the low-risk group were significantly lower than those of the control group at admission, and the levels of the above indexes in the middle-high risk group were significantly lower than those in the low-risk group ($P < 0.05$). **Conclusion** The number and apoptosis rate of CECs in peripheral blood of patients with APE increased significantly, and the number and apoptosis rate of CECs decreased after treatment, suggesting that CECs may be related to the pathogenesis and prognosis of APE, and the ACE2-Mas axis may be involved in the regulation of CECs apoptosis.

【Key words】 Acute pulmonary embolism; Circulating endothelial cells; Apoptosis; Angiotensin converting enzyme 2; Mas

急性肺栓塞 (Acute pulmonary embolism, APE) 是脱落的血栓或其他物质堵塞肺动脉及其分支为主要发病原因继而导致肺循环急性障碍的综合征^[1]。APE 患者肺血管栓塞达到 30%~50% 时,可引起肺动脉压力升高,形成肺动脉高压,最终可导致右心衰竭,威胁患者生命^[2-3]。研究显示,急性肺栓塞院内死亡率可达 10%,故及早确诊并采取关键治疗措施对降低急性肺栓塞患者死亡风险具有重要意义^[3]。揭示 APE 发病机制及对 APE 患者的准确早期诊断,对患者治疗及预后至关重要。APE 会导致肺动脉血管缺氧,继而引发血管内皮细胞损伤。正常的内皮细胞通过释放一氧化氮对一些刺激物(如从聚集的血小板和凝血酶释放 5-羟色胺)做出反应,即导致平滑肌松弛,从而增加血流量和阻止凝血过程的进展,而 APE 肺动脉内皮损伤后,可能会影响血管收缩舒张,继而影响 APE 病情^[4]。循环内皮细胞(Circulating endothelial cells, CECs)是成熟的内皮细胞,在内皮受损的状态下可以从内皮层机械脱落,是内皮细胞损害和功能紊乱直接细胞标志物^[5]。外周血中 CECs 数量的增加存在于各种涉及严重内皮紊乱的病理条件下,包括炎症性疾病、急性心肌梗死、慢性稳定性心力衰竭、不稳定型心绞痛和严重的肢体缺血^[6-8]。CECs 在 APE 患者体内水平变化尚不得知,本研究对 APE 患者 CECs 数量与病情相关性进行探究。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择于 2023 年 1 月—2023 年 10 月在本院急诊科接收的 82 例 APE 患者为研究对象。纳入标准:①急性肺栓塞符合诊断标准,且经 CT 肺动脉造影确诊^[9]。②首次发病。③患病后 24 h 之内入院,且住院时长不超过 1 周。④患者资料齐全,且出院时经肺动脉计算机断层扫描术扫描显示栓塞肺叶面积较前缩小 75% 及以上的患者。⑤年龄 ≥ 18 周岁。排除标准:①合并心脑血管疾病、肝肾功能严重不全、凝血功能障碍者。②有支气管扩张、肺动脉高压等其他

肺部疾病者。③有其他部位栓塞或恶性肿瘤者。④妊娠或哺乳期女性。根据疾病严重程度将其分为中高危组 42 例、低危组 40 例,另选取 40 例于本院体检的健康受试者为对照组。所有患者入院确诊 APE 后均接受低分子肝素抗凝治疗。本研究经本院伦理委员会批准(伦理批号:2022-P2-354-01),所有患者均知情并签署知情同意书。

1.2 CECs 计数 取 APE 患者入院时及出院时静脉血于抗凝管中,取体检健康受试者的静脉血于抗凝管中。抗凝血立即用于流式细胞术检测:取 50 mL 抗凝血,加入 0.5 mL APC 偶联的抗人 CD146 抗体(Biolegend 公司)及 0.5 mL FITC 偶联的抗人 CD31 抗体(Biolegend 公司),冰上避光孵育 30 min。然后加入 5 mL 红细胞裂解液,冰上裂解 5 min 后,用离心机在 4 °C 200 g 条件下离心,5 min 后弃上清,用 FACS 缓冲液重悬细胞,使用流式细胞仪检测各组受试者 CECs 比例,其中 CD146⁺CD31⁺ 细胞为 CECs。

1.3 CECs 凋亡检测 取上述抗凝血,采用 Percoll 密度梯度离心法,将外周血细胞分为多层,取内皮细胞层细胞悬液。用 PBS 洗涤细胞悬液,然后使用 Annexin V-FITC/PI 细胞凋亡检测试剂盒(Elabscience 公司)对细胞冰上染色 30 min,然后采用流式细胞仪对 CECs 凋亡水平进行分析检测。

1.4 Realtime PCR 及 western blotting 采用 Trizol 法提取上述收集的 CECs 中 RNA,然后反转录获得 cDNA,采用 real-time PCR 检测 CECs 中 ACE2 mRNA 表达水平。ACE2 引物:上游,5'-GATGTCGA-GAGTCCCAATGA-3',下游 5'-GCTGGCATTCTG-AGGCAAAA-3';GAPDH 引物:上游,5'-GATTAG-CCGAGGTATAGCCA-3',下游 5'-ACTTGGAGCT-TCGGACAAGA-3'。取上述 CECs,加入 RIPA 裂解液,于冰上裂解 10 min,之后 4 °C,12 000 g 离心 5 min,取上清液;然后往上清液中加入上样缓冲液;SDS-PAGE 跑胶、转膜,转印蛋白的膜用 5% 脱脂奶粉

37℃封闭 2 h,之后抗人 Bax 抗体(1:1 000)、Bcl2 抗体(1:1 000)、caspase 3 抗体(1:1 000)、ACE2 抗体(1:1 000)、Mas 抗体(1:1 000)、GAPDH(1:1 000)抗体 4 ℃孵育 12 h,然后使用 HRP 标记的二抗 37 ℃孵育 1 h,最后加入 ECL 发光液曝光检测。所有抗体均购于 Abcam 公司。

1.5 统计学分析 采用 GraphPad 8.0 软件进行统计学分析,计量资料先进行正态检验,服从正态分布数据以($\bar{x} \pm s$)表述,两组间比较采用 *t* 检验分析;多组采用单因素方差分析。若不服从正态分布,则选择非参数秩和检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 入院危各组受试者基线资料年龄、性别、体质量指数比较,差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。低危组患者和中高危组患者发病时间、住院

时间之间无显著差异(均 $P > 0.05$)。见表 1。

表 1 各组受试者一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of general data of subjects in each group

项目	低危组	中高危组	健康对照组	<i>P</i>
年龄(岁)	43.62±10.71	46.91.23±10.86	44.25±9.93	0.920
性别(男/女)	26/14	25/17	25/15	0.693
BMI(kg/m ²)	23.12±3.83	23.25±3.70	22.98±3.93	0.751
发病时间(h)	11.26±5.45	12.67±5.62		0.682
住院时间(d)	5.21±0.52	5.83±0.72		0.263

2.2 APE 患者外周血 CECs 数量变化 入院时 APE 患者外周血 CECs 数量显著多于对照组,且中高危组 CECs 数量显著多于低危组($P < 0.01$);出院时低危组和中高危组患者外周血 CECs 数量显著少于入院时($P < 0.01$),见图 1、表 2。

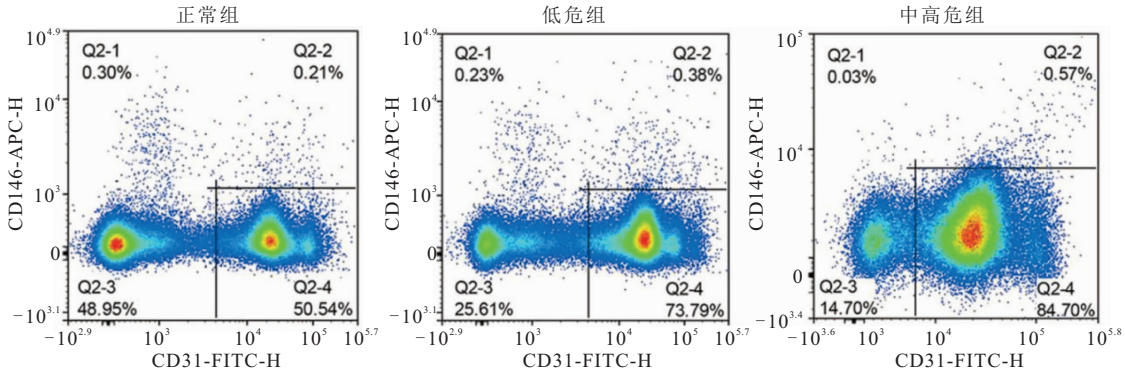


图 1 受试者外周血 CECs 流式细胞仪检测代表图

Figure 1 Flow cytometry representation of CECs in peripheral blood of subjects

表 2 受试者外周血 CECs 数量变化($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Changes in the number of CECs in peripheral blood of subjects

组别	入院时(%)	出院时(%)	<i>t</i>	<i>P</i>
对照组	0.20±0.09	0.20±0.09		
低危组	0.38±0.13 ^①	0.22±0.10	10.961	<0.001
中高危组	0.59±0.17 ^②	0.30±0.14	13.251	<0.001
<i>F</i>	8.382	1.159		
<i>P</i>	<0.001	0.132		

注:与对照组相比,① $P < 0.01$;与低危组相比,② $P < 0.01$ 。

2.3 APE 患者外周血 CECs 凋亡水平变化 入院时 APE 患者外周血 CECs 凋亡细胞百分比显著多于对照组,且中高危组 CECs 凋亡细胞百分比显著多于低危组($P < 0.01$);出院时低危组和中高危组患者外周血 CECs 凋亡细胞百分比显著少于入院时($P < 0.01$),见图 2、表 3。

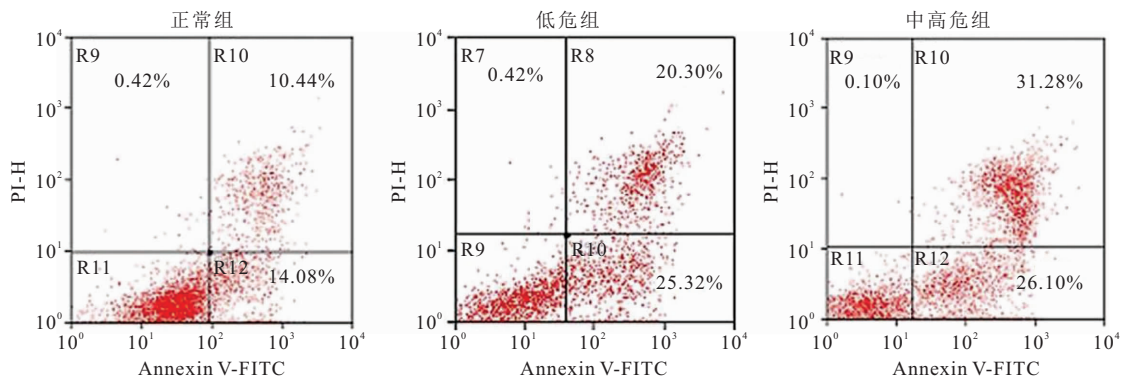


图 2 受试者外周血 CECs 凋亡流式细胞仪检测代表图

Figure 2 Flow cytometry representation of CECs apoptosis in peripheral blood of subjects

表 3 受试者外周血 CECs 凋亡细胞百分比变化($\bar{x} \pm s$)

Table 3 The percentage of apoptotic CECs in peripheral blood of the subjects changed

组别	入院时(%)	出院时(%)	<i>t</i>	<i>P</i>
对照组	10.42±2.35	10.42±2.35		
低危组	21.23±4.63 ^①	11.69±4.82	6.802	<0.001
中高危组	37.62±7.85 ^②	19.30±6.55	20.827	<0.001
<i>F</i>	15.105	0.963		
<i>P</i>	<0.001	0.201		

注:与对照组相比,① $P<0.01$;与低危组相比,② $P<0.01$ 。

2.4 APE 患者外周血 CECs 中凋亡蛋白表达水平变化 Western blotting 结果显示,入院时 APE 患者外周血 CECs 中 Bcl2 蛋白水平显著低于对照组,切割 caspase 3/9、Bax 蛋白水平及 Bax/Bcl2 百分比显著高于对照组,且中高危组 CECs 中 Bcl2 蛋白水平显著低于低危组,切割 caspase 3/9、Bax 蛋白水平及 Bax/Bcl2 百分比显著高于低危组;出院时 APE 低危组及中高危组患者外周血 CECs 中 Bcl2 蛋白水平显著高于入院时水平,切割 caspase 3/9、Bax 蛋白水平及

Bax/Bcl2 百分比显著低于入院时水平($P<0.01$),见图 3、表 4、表 5。

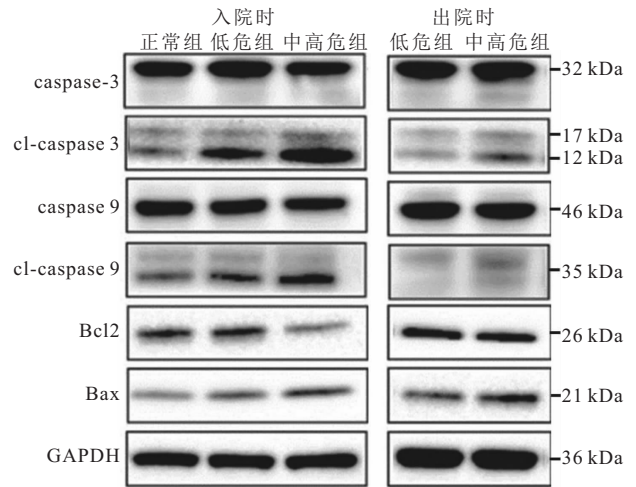


图 3 受试者外周血 CECs 中凋亡蛋白 Western blotting 检测结果
Figure 3 Results of western blotting detection of apoptotic proteins in peripheral blood CECs of subjects

表 4 受试者外周血 CECs 中 caspase 3/9 表达变化($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Changes of caspase 3/9 expression in peripheral blood CECs of subjects

组别	入院时		出院时	
	cl-caspase 3/caspase 3(%)	cl-caspase 9/caspase 9(%)	cl-caspase 3/caspase 3(%)	cl-caspase 9/caspase 9(%)
对照组	4.53±1.15	3.51±1.06	4.53±1.15	3.51±1.06
低危组	19.26±2.80 ^①	20.41±5.36 ^①	5.45±1.93 ^③	3.59±0.88 ^③
中高危组	125.73±13.72 ^②	77.01±11.29 ^②	9.62±2.95 ^③	4.51±1.73 ^③
<i>F</i>	23.051	19.273	1.660	1.135
<i>P</i>	<0.001	<0.001	0.0821	0.163

注:与对照组相比,① $P<0.01$;与低危组相比,② $P<0.01$;与入院时相比,③ $P<0.01$ 。

表 5 受试者外周血 CECs 中 Bax、Bcl2 表达变化($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Changes of Bax and Bcl2 expression in peripheral blood CECs of subjects

组别	入院时			出院时		
	Bcl2/GAPDH(%)	Bax/GAPDH(%)	Bax/Bcl2(%)	Bcl2/GAPDH(%)	Bax/GAPDH(%)	Bax/Bcl2(%)
对照组	9.15±1.82	1.13±0.37	13.60±3.28	9.15±1.82	1.13±0.37	13.60±3.28
低危组	8.83±1.91	3.69±1.06 ^①	35.79±6.79 ^①	9.08±1.73 ^③	3.32±0.75 ^③	25.80±4.22 ^③
中高危组	1.46±0.68 ^②	8.43±1.76 ^②	193.08±23.88 ^②	6.80±2.13 ^③	4.26±1.34 ^③	86.65±13.53 ^③
<i>F</i>	8.737	12.602	38.925	1.326	0.963	33.736
<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001	0.126	1.402	<0.001

注:与对照组相比,① $P<0.01$;与低危组相比,② $P<0.01$;与入院时相比,③ $P<0.01$ 。

2.5 APE 患者外周血 CECs 中 ACE2 mRNA 表达水平变化 Realtime PCR 结果显示,入院时 APE 患者外周血 CECs 中 ACE2 mRNA 水平显著低于对照组,且中高危组患者外周血 CECs 中 ACE2 mRNA 水平显著低于低危组($P<0.01$);出院时低危组及中高危组 APE 患者外周血 CECs 中 ACE2 mRNA 水平分别显著高于入院时水平($P<0.01$),见表 6。

2.6 APE 患者外周血 CECs 中 ACE2、Mas 蛋白表达水平变化 Western blotting 结果显示,入院时中高危组、低危组 CECs 中 ACE2、Mas 水平显著低于对照

表 6 受试者外周血 CECs 中 ACE2 mRNA 表达变化($\bar{x} \pm s$)

Table 6 Changes of ACE2 mRNA expression in CECs in peripheral blood of subjects

组别	入院时($2^{-\Delta\Delta Ct}$)	出院时($2^{-\Delta\Delta Ct}$)	<i>t</i>	<i>P</i>
对照组	1.08±0.07	1.08±0.07		
低危组	0.65±0.11 ^①	0.85±0.10	9.942	<0.001
中高危组	0.43±0.16 ^②	0.76±0.13	12.293	<0.001
<i>F</i>	15.392	1.659		
<i>P</i>	<0.001	0.092		

注:与对照组相比,① $P<0.01$;与低危组相比,② $P<0.01$ 。

组,且中高危组上述指标水平显著低于低危组($P < 0.05$)。见图 4、表 7。

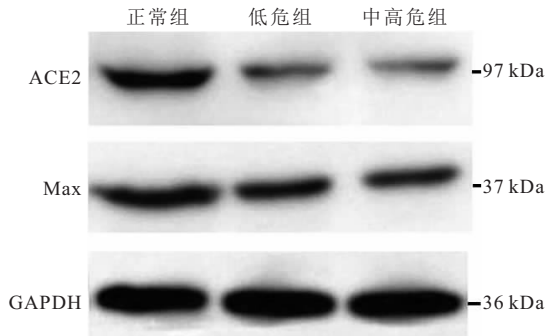


图 4 受试者外周血 CECs 中 ACE2、Mas 蛋白 western blotting 检测结果
Figure 4 Western blotting results of ACE2 and Mas protein in CECs of peripheral blood of subjects

表 7 受试者外周血 CECs 中 ACE2、Mas 蛋白表达变化($\bar{x} \pm s$)
Table 7 Changes of ACE2 and Mas protein expression in peripheral blood CECs of subjects

组别	ACE2(%)	Mas(%)
对照组	52.73±5.36	75.69±8.55
低危组	11.77±3.89 ^①	36.03±5.18 ^①
中高危组	4.23±1.59 ^{①②}	14.82±3.66 ^{①②}
F	29.835	13.073
P	<0.001	<0.001

注:与对照组相比,① $P < 0.01$;与低危组相比,② $P < 0.01$ 。

3 讨论

内皮损伤及功能紊乱与 APE 密切相关。肺动脉内皮功能失调,从而导致凝血和溶栓障碍是导致肺动脉内血栓形成的重要原因,内皮细胞发生功能紊乱后,细胞内激酶信号通路通过激活组织因子,促使凝血酶原转化为凝血酶,导致血栓形成^[10]。同时,内皮细胞损伤还可能导致纤溶酶原激活物抑制物-1 水平和活性升高,这种物质的表达增加同样会引起血栓形成。此外,肺动脉内皮细胞功能失调还可能通过细胞内激酶诱导血小板活化聚集等途径,进一步增加血栓风险^[11-12]。

CECs 走行于血管内壁,血管内皮细胞可因衰老、缺氧、炎症等引起的损伤而脱离基底膜进入血液。在病理状态下,CECs 发生数量和形态的变化,其数量可作为病变血管损伤程度的标志物。研究发现当血管发生缺血、缺氧等持续炎症反应,外周血中 CECs 在缺血和血管损伤时明显升高^[13-14]。本研究发现 APE 患者入院时外周血 CECs 数量显著多于健康受试者,且中高危患者外周血 CECs 数量显著多于低危患者外周血水平。进一步发现出院时 APE 患者外周血 CECs 数量显著少于入院时水平。上述数据提示外周血 CECs 可能参与 APE 发生发展,有可能成为预测 APE

临床病情及预后的独立风险因子。

内皮细胞凋亡是心血管疾病的关键危险因素,并通过内皮功能障碍参与血管损伤的病理发展过程,直接导致心血管功能障碍^[15]。本研究发现 APE 患者入院时外周血 CECs 凋亡比例显著多于健康受试者,且中高危患者外周血 CECs 凋亡比例显著多于低危患者外周血水平,而中高危患者、低危患者出院时外周血 CECs 凋亡比例显著低于入院时水平。caspase 3/9、Bax 是细胞内常见的促凋亡蛋白,Bcl2 是细胞内常见抗凋亡蛋白。进一步对凋亡蛋白检测发现,入院时 APE 患者外周血 CECs 中 Bcl2 蛋白水平显著低于对照组,切割 caspase 3/9、Bax 蛋白水平及 Bax/Bcl2 百分比显著高于对照组,且中高危组 CECs 中 Bcl2 蛋白水平显著低于低危组,切割 caspase 3/9、Bax 蛋白水平及 Bax/Bcl2 百分比显著高于低危组;出院时 APE 低危组及重高危组患者外周血 CECs 中 Bcl2 蛋白水平显著高于入院时水平,切割 caspase 3/9、Bax 蛋白水平及 Bax/Bcl2 百分比显著低于入院时水平。上述结果提示 APE 患者外周血 CECs 凋亡水平与 APE 病情相关。

新近发现的 ACE2-Mas 轴具有扩张血管、抗心肌肥厚和改善血管功能的作用^[16]。ACE2 高表达于血管内皮细胞,能有效地将血管紧张素 II 代谢成血管保护肽 Ang(1-7)^[17]。血管紧张素 Ang(1-7)通过与其受体 Mas 相互作用,诱导内皮细胞释放 NO,从而拮抗血管紧张素 II 的作用^[18]。有研究发现 ACE2-Mas 轴与内皮细胞凋亡密切相关,抑制 ACE2-Mas 轴能够促进内皮细胞凋亡^[19-20]。本研究发现,入院时 APE 患者外周血 CECs 中 ACE2 mRNA 水平显著低于对照组,且中高危组患者外周血 CECs 中 ACE2 mRNA 水平显著低于低危组;出院时低危组及重高危组 APE 患者外周血 CECs 中 ACE2 mRNA 水平分别显著高于入院时水平。入院时中高危组、低危组 CECs 中 ACE2、Mas 水平显著低于对照组,且中高危组上述指标水平显著低于低危组,提示 ACE2-Mas 轴可能参与调控 CECs 凋亡。

4 结论

本研究发现 APE 患者外周血 CECs 数量及凋亡率显著增加,治疗后 CECs 数量及凋亡率减少,提示 CECs 可能与 APE 发病及预后相关,同时 ACE2-Mas 轴可能参与调控 CECs 凋亡。

【参考文献】

[1] FREUND Y, COHEN-AUBART F, BLOOM B. Acute pulmonary embolism: a review [J]. JAMA, 2022, 328 (13):

- 1336-1345.
- [2] FLEITAS SOSA D, LEHR A L, ZHAO H Q, *et al.* Impact of pulmonary embolism response teams on acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis[J]. *Eur Respir Rev*, 2022, 31(165): 220023.
- [3] MARTINEZ LICHA C R, MCCURDY C M, MALDONADO S M, *et al.* Current management of acute pulmonary embolism [J]. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*, 2020, 26(2): 65-71.
- [4] LYHNE M D, KLINE J A, NIELSEN-KUDSK J E, *et al.* Pulmonary vasodilation in acute pulmonary embolism - a systematic review[J]. *Pulm Circ*, 2020, 10(1): 2045894019899775.
- [5] 潘家义, 吴立荣, 李伟, 等. 循环内皮细胞对冠心病心血管事件的预测价值[J]. *安徽医科大学学报*, 2017, 52(8): 1204-1209.
- [6] WEGERSON K, FANDL H, GARCIA V, *et al.* Circulating endothelial cell-derived extracellular vesicles biomarker of endothelial vasomotor dysfunction in adults with obesity[J]. *Physiology*, 2023, 38(S1): 5731686.
- [7] FABI M, PETROVIC B, ANDREOZZI L, *et al.* Circulating endothelial cells: a new possible marker of endothelial damage in Kawasaki disease, multisystem inflammatory syndrome in children and acute SARS-CoV-2 infection[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(17): 10106.
- [8] 孔祥慧, 田曦嘉, 马立庆. 磁共振联合血管性血友病因子与循环内皮细胞对冠心病患者左心室心功能的评估价值[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2023, 25(5): 473-476.
- [9] 中华医学会心血管病学分会肺血管病学组. 急性肺栓塞诊断与治疗中国专家共识(2015)[J]. *中华心血管病杂志*, 2016, 44(3): 197-211.
- [10] 张奕杰, 张杰, 王晓陶, 等. 年龄校正的 D-二聚体联合简化 Geneva 评分对老年急性肺栓塞的诊断价值[J]. *西部医学*, 2021, 33(12): 1791-1801.
- [11] EVANS C E, COBER N D, DAI Z Y, *et al.* Endothelial cells in the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension[J]. *Eur Respir J*, 2021, 58(3): 2003957.
- [12] CHEN H, LIU D X, GE L, *et al.* Catestatin prevents endothelial inflammation and promotes Thrombus resolution in acute pulmonary embolism in mice [J]. *Biosci Rep*, 2019, 39(11): BSR20192236.
- [13] LI F, YUAN L F, SHAO N, *et al.* Changes and significance of vascular endothelial injury markers in patients with diabetes mellitus and pulmonary thromboembolism[J]. *BMC Pulm Med*, 2023, 23(1): 183.
- [14] XIANG J, SHEN J, ZHANG L, *et al.* Identification and validation of senescence-related genes in circulating endothelial cells of patients with acute myocardial infarction[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 1057985.
- [15] 柴林, 刘春艳, 方志成, 等. 急性肺血栓栓塞合并心脏骤停模型中 ACE2/ACE 平衡与肺细胞凋亡的关系[J]. *药物生物技术*, 2020, 27(3): 227-231.
- [16] DUAN H, ZHANG Q, LIU J, *et al.* Suppression of apoptosis in vascular endothelial cell, the promising way for natural medicines to treat atherosclerosis [J]. *Pharmacol Res*, 2021, 168: 105599.
- [17] LIAO W, WU J P. The ACE2/Ang (1-7)/MasR axis as an emerging target for antihypertensive peptides[J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2021, 61(15): 2572-2586.
- [18] SONG J T, HU B, QU H Y, *et al.* Upregulation of angiotensin converting enzyme 2 by shear stress reduced inflammation and proliferation in vascular endothelial cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 525(3): 812-818.
- [19] ZHANG L Q, WANG J J, LIANG J Q, *et al.* Propofol prevents human umbilical vein endothelial cell injury from Ang II-induced apoptosis by activating the ACE2-(1-7)-Mas axis and ENOS phosphorylation[J]. *PLoS One*, 2018, 13(7): e0199373.
- [20] LI Q, GRANT M B, RICHARDS E M, *et al.* ACE2 as therapeutic agent[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2020, 134(19): 2581-2595.

(收稿日期: 2023-12-05; 修回日期: 2024-05-08; 编辑: 张翰林)