

血小板活化及内皮细胞在原位肺动脉血栓形成中作用机制的研究进展

许小艳¹, 李桂琼^{2*}

¹重庆医科大学, 重庆

²重庆医科大学附属第二医院, 重庆

收稿日期: 2021年11月13日; 录用日期: 2021年12月3日; 发布日期: 2021年12月16日

摘要

普遍认为, 肺栓塞是由静脉血栓脱落, 随血流进入肺动脉造成梗死。这一概念在临床实践中持续了一个多世纪。但随着越来越多的检查技术的出现, 发现了在许多情况下, 越来越多的肺栓塞找不到明显的栓子来源。包括慢性阻塞性肺疾病、哮喘、急诊/择期手术、病毒性肺炎等, 上述疾病都有发现肺栓塞的形成, 却未发现深静脉血栓。对于原位肺动脉血栓形成的过程, 经过实验及临床观察证明, 内皮细胞及血小板活化起了关键性作用。内皮功能障碍、缺氧、炎症细胞因子、基因突变等均是原位肺动脉血栓形成的基础。这篇综述将会讨论原位肺动脉血栓形成的潜在机制。

关键词

肺栓塞, 原位肺动脉血栓形成, 内皮细胞, 血小板活化

Research Progress in the Mechanism of Platelet Activation and Endothelial Cells in *In Situ* Pulmonary Artery Thrombosis

Xiaoyan Xu¹, Guiqiong Li^{2*}

¹Chongqing Medical University, Chongqing

²The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Nov. 13th, 2021; accepted: Dec. 3rd, 2021; published: Dec. 16th, 2021

*通讯作者。

文章引用: 许小艳, 李桂琼. 血小板活化及内皮细胞在原位肺动脉血栓形成中作用机制的研究进展[J]. 临床医学进展, 2021, 11(12): 5747-5753. DOI: [10.12677/acm.2021.1112850](https://doi.org/10.12677/acm.2021.1112850)

Abstract

It is generally believed that the pulmonary embolism is from venous thrombosis, and the blood flow is formed into pulmonary artery. This concept lasted for more than a century in clinical practice. However, with more and more inspection techniques, the embolus is not found in many pulmonary embolism cases, including chronic obstructive pulmonary disease, asthma, emergency/alternative surgery, viral pneumonia, etc. The above diseases have foundation of pulmonary embolism without deep vein thrombosis. After experimentation and clinical observation, endothelial cells and platelet activation plays a key role in the formation of *in situ* pulmonary artery thrombosis. Endothelial dysfunction, hypoxia, inflammatory cytokine, gene mutation, etc. are the foundations of *in situ* pulmonary artery thrombosis. This review will discuss the potential mechanism of the *in situ* pulmonary artery thrombosis.

Keywords

Pulmonary Embolism, *In Situ* Pulmonary Artery Thrombosis, Endothelial Cell, Platelet Activation

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

在 19 世纪, Rudolf Virchow 提出了一个持续一个半世纪的理论, 他认为肺动脉栓塞是由外周静脉系统血栓迁移导致。这种看法在现在的临床实践中仍然占据主导地位。然而, 随着临床数据的积累, 发现越来越多肺栓塞病例并没有合并静脉血栓形成, 原发肺动脉血栓形成进入人们视线。

2. 肺栓塞

在一个全球多中心的静脉血栓栓塞症(VTE)患者的研究(Registro Informatizado de la Enfermedad Trombo Embolica, RIETE)中, 涉及 2984 例慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者的肺栓塞发生率为 59% [1]。其中就包括无深静脉血栓(DVT)的肺栓塞患者。然而, 对这些患者的随访显示, 在复发血栓栓塞事件及死亡病例中, 肺动脉再发血栓形成(无 DVT)占主要地位[1]。氧饱和度低、呼吸困难等会增加肺动脉血栓形成的风险, 有研究报告显示 5%~39% 的 COPD 患者发生肺动脉血栓[2]。不光是 COPD 患者, 哮喘、镰状细胞贫血、急性胸痛综合征、急性创伤、缺氧、急诊手术、病毒感染等也都具有肺栓塞发生的高风险[2]。

3. 血小板在肺动脉血栓形成中的作用

3.1. 血小板活化

当血管壁受到损伤时, 会使胶原蛋白裸露, 而血小板对胶原纤维有强亲和力, 会使血小板迅速粘附于损伤位置, 血小板发生聚集, 并释放许多生物活性物质, 这些物质又可加重血小板的聚集, 有利于形成血栓。且一般创伤、手术后、妊娠及产后等, 会引起血小板增高, 粘附性增强, 同时释放出凝血因子, 这些凝血因子参与血液循环, 使血液呈高凝状态, 而为血栓形成创造了条件。同时, 血流变慢后易形成涡流现象, 进一步导致血小板滞留, 使血液凝固、血栓形成。

血小板活化过程: 当内皮受损时, GPIIb α 与 vWF 结合, 引起 GPIIb 细胞内结构发生变化, 信号传递

后,引起酪氨酸激酶被激活,酪氨酸激酶激活 PI3K,当 PI3K 激活后,会和细胞膜上的 PIP2 结合,使其磷酸化为 PIP3,进而激活下游通路,这是血小板先期应答的过程[3] [4]。蛋白激酶 B (AKT)的 PH 区与 PIP3 结合,同时 PDK1 募集到细胞膜,AKT 与 PDK1 结合后部分激活,再与 PDK2 结合进行磷酸化,使其完全激活,AKT 通过磷酸化的方式将能量传递给血小板内的 NOS,NOS 作用于左旋精氨酸生成瓜氨酸和 NO,作用于下游 SGC,使第二信使 cGMP 升高,随着细胞内 cGMP 升高,依赖 cGMP 的蛋白激酶 PKG 被激活,激活了 MAPK 通路(在血小板中,被激活的是 P38 和 ERK 这两个酶),而位于细胞膜上的受体 PLA2 与 ERK 结合,释放出花生四烯酸,花生四烯酸作为前列腺素、血栓烷素 A₂、白三烯等的前体物质,花生四烯酸在 COX 和血栓素合成酶的作用下形成 TXA₂ 后释放,而 TXA₂ 的作用是使血小板粘附和变形。TXA₂ 与血小板细胞膜上 G 蛋白偶联受体结合后使 PIP2 产生 DAG 和 IP₃ 引起细胞应答,DAG 主要激活下游通路,IP₃ 主要负责释放钙离子,使血小板完成黏附过程[3] [4] [5] [6] [7]。

活化的血小板可能在肺动脉血栓形成中发挥作用。在华法林和阿司匹林(WARFASA)和阿司匹林预防复发性静脉血栓栓塞(ASPIRE)试验中表明,抗血小板药物抑制血小板活性可降低抗凝治疗停止后肺动脉血栓事件复发的风险[8]。在实验中,通过香豆素衍生物或酪氨酸激酶 MER (MERTK)抑制剂 UNC2025 抑制血小板活化,可降低死亡率[9]。下文将讨论 PA 血栓形成可能几种血小板激活机制。

3.2. PAR 依赖的血小板激活

只有两种类型的 PAR 受体在人类血小板上表达: PAR-1 和 PAR-4, PAR-1 对凝血酶具有更强的亲和力,因此较低的凝血酶浓度就能激活, PAR-1 参与以 Ca²⁺依赖的血小板激活[10]。活化的血小板诱导内皮表面粘附分子如 ICAM-1、VCAM-1、vWf 和 TF 的表达,从而促进白细胞迁移、血小板粘附到内皮,活化血小板上的 p-选择素与白细胞上的 p-选择素糖蛋白配体(PSGL-1)结合,使得白细胞-血小板复合物的形成,并激活白细胞[11],促进凝血,在肺动脉血栓形成中发挥重要作用。

3.3. RAGE 依赖的血小板激活

肺动脉内皮细胞和血小板的激活可由晚期糖基化终产物受体(RAGE 受体)介导,肺动脉内皮细胞至少含有两种 RAGE 亚型,当血液循环过程中被促炎细胞因子和红细胞刺激时,导致表面粘附分子的表达[12]。HMGB1 通过与 RAGE 的相互作用激活血小板,刺激中性粒细胞释放 NETs, NETs 通过促进血小板的凝血、粘附和聚集(主要是由于组蛋白 H3 和 H4)和招募红细胞来发挥血栓前作用[13]。

3.4. 缺氧在血小板活化中的作用

COPD 患者的血小板表达的 HIF2 α 水平高于健康人, PaO₂ 低于 60 mmHg 的患者中,血小板中 HIF2 α 和 PAI-1 的水平均增强[14]。在大鼠实验中,高海拔缺氧促进了血小板与胶原蛋白和纤维蛋白原的粘附,海拔 3000 米以上 VTE 患者血浆中可溶性 p-选择素值较高,这表明血小板处于持续激活状态[15]。

3.5. 免疫反应与血小板激活

有临床研究发现,病毒感染时,巨核细胞和血小板与炎症因子的相遇激活和启动了免疫反应。免疫反应中涉及巨核细胞和血小板的信号通路可能因不同病原体而异,因此,血小板活化诱导的血栓形成通过多种机制上调,如刺激 TLR-3 受体、TLR-9-MyD88 信号通路或 Fc γ R_{II} [16]。血小板和白细胞粘附到内皮,以及 NETs 的释放,这些结合导致肺泡-毛细血管屏障破坏,引起肺动脉血栓形成[17]。

3.6. 抗血小板治疗与肺栓塞

有研究表明,在 VTE (静脉血栓栓塞症)高危患者中使用抗血小板药物,可明显降低 DVT (深静脉血

栓)和 PTE (肺血栓栓塞)发病率[18]。但是还有其他研究表明单独使用抗血小板药物较普通肝素、低分子肝素等预防 VTE 效果较差。一项 VTE 一级预防的随机临床试验(778 例)示, 在髌关节成形术后的患者, 使用达肝素钠 10 天后继续应用阿司匹林预防 28 天的效果与达肝素钠相似, 且安全性与达肝素钠相似[19]。2016 年 VTE 抗栓治疗指南建议, 高危 VTE 患者如果有抗凝药物使用禁忌时, 可选择阿司匹林; 近端 DVT 患者及肺栓塞患者在给与初始抗凝后, 可选用阿司匹林作为 VTE 二级预防药物[20]。提示阿司匹林能够作为 VTE 高危患者预防性抗栓治疗的药物[21]。

4. 肺动脉内皮细胞在原位肺动脉血栓形成的机制

4.1. 肺动脉内皮细胞的结构特征

肺动脉内皮细胞具有复杂的功能, 包括屏障功能, 气体交换、血管张力调节、凝血功能、白细胞滤过和血管通透性。肺动脉内皮由细胞间相互作用蛋白、结构蛋白和细胞骨架蛋白形成单层。肺动脉内皮的促凝血作用可由多种因素介导, 如 vWf、P-选择素、TNF、ROS, 以及 eNOS 和 APCPKC 活性的调节以及糖萼的功能[22] [23]。例如:

1) 在肺动脉血栓形成过程中, 内皮细胞的结构蛋白 caveolin-1 参与一氧化氮(NO)的产生, 并调节蛋白 C 对蛋白酶介导的受体-1 (PAR-1)的作用, eNOS 直接与 caveolin-1 结合, 调控 eNOS 的功能和 NO 的产生[22] [23] [24]。NO 在抗血栓机制中的作用是防止血小板粘附到血管壁上, 研究表明, NO 抑制剂会增加血管中的血小板沉积[25]。Caveolin-1 蛋白的特性可以因外部因素而改变, 包括氧化应激, 抑制 caveolin-1 会导致内皮功能障碍, 引起肺动脉高压, 增加肺动脉血栓形成的风险[22] [23] [24]。

2) PAR 受体家族有四个成员。PAR-1、3、4, 都可以被凝血酶激活, 凝血酶与肺动脉内皮上的 PAR 受体结合可产生多种作用: 血栓形成、血管通透性增加、炎症细胞因子分泌、趋化剂和粘附分子, 增加血小板聚集和前胶原蛋白产生[10] [26]。

3) 介导肺动脉稳态的另一个重要因素是内皮细胞上的糖萼层。糖萼的成分之一是蛋白多糖内糖, 特异性表达于肺和肾动脉的内皮[27]。糖萼的破坏导致内皮细胞表面的粘附分子(ICAM-1)和血管细胞粘附分子(VCAM-1)暴露, 使得参与血栓形成的白细胞进入。有 CT 血管造影显示, 肺栓塞患者蛋白多糖内糖水平升高与病情严重程度相关[27]。

4.2. TNF α 在肺动脉内皮激活中的作用

在体外实验中, TNF α 在 24 小时内人工诱导培养的肺动脉内皮细胞产生促凝表型。其原理是通过增加 ICAM-1 的表达, 减少内皮细胞蛋白 c 受体(EPCR)的表达和抑制血栓调节蛋白的分泌。此外, 伴随着纤溶酶原激活物抑制物-1 (PAI-1)的上调, 还观察到组织纤溶酶原激活剂(tPA)和尿激酶型(uPA)的表达。在临床实践中, 有许多情况伴随着促炎细胞因子(如 TNF α)的产生, 包括术后、溃疡性结肠炎、损伤、脓毒症等[10] [28]。

4.3. 缺氧在肺动脉内皮激活中的作用

缺氧可诱导内皮细胞的激活, 从而刺激内皮细胞中 ROS 的分泌和缺氧诱导因子(HIFs) 1、2 的产生, 随着氧浓度的降低, HIFs 在细胞核中积累, 并与靶基因启动子或增强子上的缺氧反应元件(HRE)结合, 从而激活它们的转录[14] [15]。HIFs 诱导促炎因子和粘附受体的合成, 包括 ICAM-1、NF-kB、TNF α 、白细胞介素-6 (IL-6)、组织因子(TF)和 PAI-1, 从而促进凝血, HIFs 可抑制蛋白 S 和组织因子通路抑制剂(TFPI)的表达[29]。在一项实验中表明, HIF1 α 和 HIF2 α 的分泌不仅存在于血管管腔闭塞的区域, 在没有阻塞的相邻节段, 也有相同的反应[29]。有慢性支气管炎合并长期吸烟史的患者, 与无慢性支气管炎的吸

烟者相比, 血管内皮和平滑肌细胞(SMCs)中的 HIF1 α 和血管内皮生长因子(VEGF)显著增加($R = 0.64, P < 0.05$) [29] [30] [31]。ROS 增加了内皮细胞和单核细胞上 TF 的表达, 灭活蛋白 C 及其激动剂 - 血栓凝血蛋白, 并促进纤维蛋白原转变为纤维蛋白, 增加血栓风险[14] [15]。在缺氧条件下, 线粒体中的氧自由基激活 PAR-1 和 PAR-2 受体, 引起 TF 分泌, 且肺毛细血管中压力的增加有助于增加线粒体 ROS 的产生, 增加血栓风险[14] [29]。

4.4. 病毒在 PA 血栓形成易感性中的潜在作用

病毒可直接破坏细胞、损伤内皮。在存在病毒感染的肺、肾脏的内皮细胞中观察到内皮炎症和水肿的迹象, 发现凋亡小体、淋巴细胞、白细胞浸润、血小板等[32]。在对于新型冠状病毒感染人群的研究者发现, 细胞凋亡和焦亡可能在内皮细胞的死亡和炎症的发展中发挥重要作用[32]。冠状病毒穿透细胞的机制是基于其与血管紧张素转换酶 II (ACEII)受体的相互作用, ACE-II 在 PA 内皮细胞上表达, 使其成为 SARS-CoV-2 的靶点[33]。这可能解释了 COVID-19 感染中 PA 血栓的高发, 而靶向 ACE-II 可能有助于减少这一危险的并发症。

5. 结论

临床数据表明, 原位肺动脉血栓形成越来越多的进入视野, 不同的机制可导致肺动脉中的血栓形成。最常见的起始因素是感染或全身炎症过程。在激活过程中, 内皮失去了其抗凝特性, 并获得了在血栓形成之前的促凝表型。血流动力学因素影响血管壁的通透性, 加速血栓形成。缺氧、血小板、内皮和白细胞的募集、促炎细胞因子水平的上调和粘附分子的分泌, 共同触发凝血级联并诱导血栓形成。需要进一步的研究来确定肺动脉血栓形成和肺动脉血栓栓塞这两种疾病的鉴别诊断标准和发病机制的特点, 这可能成为开发治疗这些疾病的治疗方法的基础。随着对血栓形成过程的研究, 有更多新型的治疗血栓性疾病的药物有待被开发出来。

基金项目

课题: 重庆市卫生局科研项目“颈动脉粥样硬化的超声与血管造影的临床应用研究”(2007-B-103)、重庆市卫计委中医药科研项目“参附注射液通过 SIRT1 通路促进梗死心肌移植细胞存活的机制”(ZY20150244)。

参考文献

- [1] Bertolotti, L., Quenet, S., Laporte, S., Sahuquillo, J.C., Conget, F., Pedrajas, J.M., Martin, M., Casado, I., Riera-Mestre, A., Monreal, M. and RIETE Investigators. (2013) Pulmonary Embolism and 3-Month Outcomes in 4036 Patients with venous Thromboembolism and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Data from the RIETE Registry. *Respiratory Research*, **14**, 75.
- [2] Ribeiro, D.D., Lijfering, W. M., Van Hylckama Vlieg, A., *et al.* (2012) Pneumonia and Risk of Venous Thrombosis: Results from the MEGA Study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, **10**, 1179-1182. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2012.04732.x>
- [3] Børvik, T., Evensen, L.H., Morelli, V.M., Melbye, H., Brækkan, S.K. and Hansen, J.B. (2020) Impact of Respiratory Symptoms and Oxygen Saturation on the Risk of Incident venous Thromboembolism—The Tromsø Study. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*, **4**, 255-262. <https://doi.org/10.1002/rth2.12299>
- [4] Ackermann, M., Verleden, S.E., Kuehnel, M., Haverich, A., Welte, T., Laenger, F., *et al.* (2020) Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *New England Journal of Medicine*, **383**, 120-128. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2015432>
- [5] Akpınar, E.E., Hoşgün, D., Akpınar, S., Ataç, G.K., Doğanay, B. and Gülhan, M. (2014) Incidence of Pulmonary Embolism during COPD Exacerbation. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, **40**, 38-45. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132014000100006>

- [6] Dessap, A.M., Deux, J.F., Abidi, N., Lavenu-Bombled, C., Melica, G., Renaud, B., *et al.* (2011) Pulmonary Artery Thrombosis during Acute Chest Syndrome in Sickle Cell Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **184**, 1022-1029. <https://doi.org/10.1164/rccm.201105-0783OC>
- [7] 王汉, 李儒琳. 血清血小板活化因子、脂蛋白(a)、纤维蛋白单体对骨折患者发生近端深静脉血栓评估价值[J]. 创伤与急危重病医学, 2021, 9(2): 120-123.
- [8] Simes, J., Becattini, C., Agnelli, G., Eikelboom, J.W., Kirby, A.C., Mister, R., Prandoni, P., Brighton, T.A. and for the INSPIRE Study Investigators (International Collaboration of Aspirin Trials for Recurrent Venous Thromboembolism). (2014) Aspirin for the Prevention of Recurrent venous Thromboembolism: The INSPIRE Collaboration. *Circulation*, **130**, 1062-1071. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.008828>
- [9] Hsia, C.W., Tsai, C.L., Sheu, J.R., Lu, W.J., Hsia, C.H., Velusamy, M., Jayakumar, T. and Li, J.Y. (2019) Suppression of Human Platelet Activation via Integrin α IIb β 3 Outside-In Independent Signal and Reduction of the Mortality in Pulmonary Thrombosis by Auraptene. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, Article No. 5585. <https://doi.org/10.3390/ijms20225585>
- [10] Lova, P., Canobbio, I., Guidetti, G.F., Balduini, C. and Torti, M. (2010) Thrombin Induces Platelet Activation in the Absence of Functional Protease Activated Receptors 1 and 4 and Glycoprotein Ib-IX-V. *Cellular Signalling*, **22**, 1681-1687. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2010.06.008>
- [11] Frantzeskaki, F., Armaganidis, A. and Orfanos, S.E. (2017) Immunothrombosis in Acute Respiratory Distress Syndrome: Cross Talks between Inflammation and Coagulation. *Respiration*, **93**, 212-225. <https://doi.org/10.1159/000453002>
- [12] Mangalmurti, N.S., Friedman, J.L., Wang, L.C., Stolz, D., Muthukumar, G., Siegel, D.L., Schmidt, A.M., Lee, J.S. and Albelda, S.M. (2013) The Receptor for Advanced Glycation End Products Mediates Lung Endothelial Activation by RBCs. *American Journal of Physiology—Lung Cellular and Molecular Physiology*, **304**, L250-L263. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00278.2012>
- [13] Maugeri, N., Campana, L., Gavina, M., Covino, C., De Metrio, M., Panciroli, C., Maiuri, L., Maseri, A., D'Angelo, A., Bianchi, M.E., Rovere-Querini, P. and Manfredi, A.A. (2014) Activated Platelets Present High Mobility Group Box 1 to Neutrophils, Inducing Autophagy and Promoting the Extrusion of Neutrophil Extracellular Traps. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, **12**, 2074-2088. <https://doi.org/10.1111/jth.12710>
- [14] 冀磊, 李占强, 芦殿香. HIF-2 α 在肺动脉高压中的研究进展[J/OL]. 药学学报, 2021: 1-22. <https://doi.org/10.16438/j.0513-4870.2021-0632>, 2021-11-13.
- [15] Tyagi, T., Ahmad, S., Gupta, N., Sahu, A., Ahmad, Y., Nair, V., Chatterjee, T., Bajaj, N., Sengupta, S., Ganju, L., Singh, S.B. and Ashraf, M.Z. (2014) Altered Expression of Platelet Proteins and Calpain Activity Mediate Hypoxia-Induced Prothrombotic Phenotype. *Blood*, **123**, 1250-1260. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-05-501924>
- [16] Boilard, E., Paré, G., Rousseau, M., Cloutier, N., Dubuc, I., Lévesque, T., Borgeat, P. and Flamand, L. (2014) Influenza virus H1N1 Activates Platelets through Fc γ RIIA Signaling and Thrombin Generation. *Blood*, **123**, 2854-2863. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-07-515536>
- [17] Ashar, H.K., Mueller, N.C., Rudd, J.M., Snider, T.A., Achanta, M., Prasanthi, M., Pulavendran, S., Thomas, P.G., Ramachandran, A., Malayer, J.R., Ritchey, J.W., Rajasekhar, R., Chow, V.T.K., Esmon, C.T. and Teluguakula, N. (2018) The Role of Extracellular Histones in Influenza Virus Pathogenesis. *American Journal of Pathology*, **188**, 135-148. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2017.09.014>
- [18] 李世军, 张丽, 李小鹰. 阿司匹林与静脉血栓栓塞症的预防[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2017, 19(8): 878-880.
- [19] Anderson, D.R., Dunbar, M.J., Bohm, E.R., Belzile, E., Kahn, S.R., Zukor, D., *et al.* (2013) Aspirin versus Low-Molecular-Weight Heparin for Extended venous Thromboembolism Prophylaxis after Total Hip Arthroplasty: A Randomized Trial. *Annals of Internal Medicine*, **158**, 800-806. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00004>
- [20] Kearon, C., Akl, E.A., Ornelas, J., Blaivas, A., Jimenez, D., Bounameaux, H., *et al.* (2016) Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*, **149**, 315-352. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2015.11.026>
- [21] Mekaj, Y.H., Daci, F.T. and Mekaj, A.Y. (2015) New Insights into the Mechanisms of Action of Aspirin and Its Use in the Prevention and Treatment of Arterial and Venous Thromboembolism. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, **11**, 1449-1456. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S92222>
- [22] 马菁苑, 蔡雨春, 姚冬. 肺动脉高压中的肺血管重塑[J]. 医学研究生学报, 2021, 34(9): 985-990.
- [23] Millar, F.R., Summers, C., Griffiths, M.J., Toshner, M.R. and Proudfoot, A.G. (2016) The Pulmonary Endothelium in Acute Respiratory Distress Syndrome: Insights and Therapeutic Opportunities. *Thorax*, **71**, 462-473. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2015-207461>

- [24] Marudamuthu, A.S., Bhandary, Y.P., Fan, L., Radhakrishnan, V., MacKenzie, B., Maier, E., Shetty, S.K., Nagaraja, M.R., Gopu, V., Tiwari, N., Zhang, Y., Watts, A.B., Williams 3rd., R.O., Criner, G.J., Bolla, S., Marchetti, N., Idell, S. and Shetty, S. (2019) Caveolin-1-Derived Peptide Limits Development of Pulmonary Fibrosis. *Science Translational Medicine*, **11**, Article No. eaat2848. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aat2848>
- [25] Oliveira, S.D.S. and Minshall, R.D. (2018) Caveolin and Endothelial NO Signaling. *Current Topics in Membranes*, **82**, 257-279. <https://doi.org/10.1016/bs.ctm.2018.09.004>
- [26] Alberelli, M.A. and De Candia, E. (2014) Functional role of Protease Activated Receptors in Vascular Biology. *Vascular Pharmacology*, **62**, 72-81. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2014.06.001>
- [27] 叶明棠, 丁培成, 莫绪明. 血管内皮糖萜降解与体外循环关系的研究进展[J]. 中国体外循环杂志, 2021, 19(4): 239-242+216.
- [28] Chaurasia, S.N., Kushwaha, G., Kulkarni, P.P., Mallick, R.L., Latheef, N.A., Mishra, J.K. and Dash, D. (2019) Platelet HIF-2 α Promotes Thrombogenicity through PAI-1 Synthesis and Extracellular Vesicle Release. *Haematologica*, **104**, 2482-2492. <https://doi.org/10.3324/haematol.2019.217463>
- [29] Gupta, N., Zhao, Y.Y. and Evans, C.E. (2019) The Stimulation of Thrombosis by Hypoxia. *Thrombosis Research*, **181**, 77-83. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2019.07.013>
- [30] Green, C.E. and Turner, A.M. (2017) The Role of the Endothelium in Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary disease (COPD). *Respiratory Research*, **18**, Article No. 20. <https://doi.org/10.1186/s12931-017-0505-1>
- [31] Lee, S.H., Lee, S.H., Kim, C.H., Yang, K.S., Lee, E.J., Min, K.H., Hur, G.Y., Lee, S.H., Lee, S.Y., Kim, J.H., Shin, C., Shim, J.J., In, K.H., Kang, K.H. and Lee, S.Y. (2014) Increased Expression of Vascular Endothelial growth Factor and Hypoxia Inducible Factor-1 α in Lung Tissue of Patients with Chronic Bronchitis. *Clinical Biochemistry*, **47**, 552-559. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2014.01.012>
- [32] 吕炜, 王乐民, 龚朱, 王婧, 郜恒骏, 沈晓莹. 肺栓塞患者外周血单个核细胞干扰素相关基因 mRNA 表达[J]. 中华内科杂志, 2012, 51(4): 270-273.
- [33] Li, M.Y., Li, L., Zhang, Y. and Wang, X.S. (2020) Expression of the SARS-CoV-2 Cell Receptor Gene ACE2 in a Wide Variety of Human Tissues. *Infectious Diseases of Poverty*, **9**, Article No. 45. <https://doi.org/10.1186/s40249-020-00662-x>