

中图分类号: R965; R972⁺.6 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)07-0031-06
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.07.008



利伐沙班对氧化型低密度脂蛋白诱导的人脐静脉内皮细胞功能的影响*

袁媛¹, 刘迟¹, 李光慧¹, 张晓丹¹, 王利苹¹, 黄仲义¹, 王斌^{1,2Δ}

(1. 上海市静安区中心医院, 上海 200040; 2. 复旦大学附属华山医院, 上海 200040)

摘要:目的 探讨利伐沙班(RIV)对氧化型低密度脂蛋白(Ox-LDL)诱导的人脐静脉内皮细胞(HUVEC)功能损伤的影响。方法 根据干预措施,将实验分为空白对照组(A组,常规培养液),Ox-LDL组(B组,100 μg/mL Ox-LDL的培养液),Ox-LDL + RIV125组(C₁组,100 μg/mL Ox-LDL和125 ng/mL RIV的培养液),Ox-LDL + RIV250组(C₂组,100 μg/mL Ox-LDL和250 ng/mL RIV的培养液)和Ox-LDL + RIV500组(C₃组,100 μg/mL Ox-LDL和500 ng/mL RIV的培养液),各组细胞均处理48 h。采用CCK-8法检测各组细胞存活率的变化,采用流式细胞术检测细胞凋亡情况,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测白细胞介素1β(IL-1β)、白细胞介素6(IL-6)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)水平,采用免疫印迹(Western blot)法检测细胞核因子-κB(NF-κB)和尿激酶型纤溶酶原激活因子受体(uPAR)蛋白表达水平。结果 与B组比较,C₁组、C₂组、C₃组细胞存活率显著升高(P < 0.05),细胞凋亡率和uPAR表达水平均显著降低(P < 0.05);C₃组IL-1β, TNF-α, IL-6水平和p-NF-κB p65表达水平显著降低(P < 0.05)。结论 RIV能显著恢复细胞活力、减少细胞凋亡和由Ox-LDL引起的炎症反应,可能通过NF-κB和uPAR的调节而发挥作用。

关键词:利伐沙班;人脐静脉内皮细胞;氧化型低密度脂蛋白;尿激酶型纤溶酶原激活因子受体;核因子-κB

Effect of Rivaroxaban on the Function of Human Umbilical Vein Endothelial Cells Induced by Oxidized Low-Density Lipoprotein

YUAN Yuan¹, LIU Chi¹, LI Guanghui¹, ZHANG Xiaodan¹, WANG Liping¹, HUANG Zhongyi¹, WANG Bin^{1,2}

(1. Jing'an District Center Hospital, Shanghai, China 200040; 2. Huashan Hospital of Fudan University, Shanghai, China 200040)

Abstract: Objective To investigate the effect of rivaroxaban (RIV) on oxidative low-density lipoprotein (Ox-LDL)-induced functional impairment of human umbilical vein endothelial cells (HUVEC). **Methods** According to different treatments, cells were divided into the blank control group (group A, conventional culture medium), Ox-LDL group (group B, culture medium containing 100 μg/mL Ox-LDL), Ox-LDL + RIV125 group (group C₁, culture medium containing 100 μg/mL Ox-LDL and 125 ng/mL RIV), Ox-LDL + RIV250 group (group C₂, culture medium containing 100 μg/mL Ox-LDL and 250 ng/mL RIV) and Ox-LDL + RIV500 group (group C₃, culture medium containing 100 μg/mL Ox-LDL and 500 ng/mL RIV). Cells in all groups were treated for 48 h. CCK-8 method was used to detect the changes in cell survival in different groups, flow cytometry was used to detect apoptosis, enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect the levels of interleukin (IL)-1β,

*基金项目:上海市静安区医学科研课题[2018QN02];上海市静安区卫生系统后备人才计划项目[静卫健发[2020]30号]。

第一作者:袁媛,女,硕士研究生,主管药师,研究方向为临床药学与心血管药物合理应用,(电子信箱)runyuan610@163.com。

Δ通信作者:王斌,女,硕士研究生,主任药师,研究方向为临床药学与药品不良反应机制,(电子信箱)wangbin@huashan.org.cn。

04-30]. https://www.gov.cn/zhengce/content/2019-07/18/content_5411172.htm.

[15] 朱渊,钱生稳. 疫苗生产企业派驻检查工作机制的思考[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(13): 1750-1754.

[16] 李磊,党明安,郭海波. 河南省药品生产企业《药品生产质量管理规范》符合性检查情况分析[J]. 中国药业, 2023, 32(11): 21-26.

[17] 曹嘉成,张书卉,焦灵利. 基于风险管理的药品GMP检查发起机制研究[J]. 药学与临床研究, 2020, 28(3): 229-232.

[18] 江虹,吴春敏. 国外药品GMP检查风险管理模式及对我国的启示[J]. 中国医药导刊, 2021, 23(8): 630-634.

[19] 杨洪志. 食品药品“智慧监管”背景下大数据治理策略研究[J]. 中国食品药品监管, 2020(5): 86-91.

[20] 张彤彤. 《疫苗管理法》出台背景下——疫苗生产监管的实施困境与应对策略研究[D]. 兰州:西北民族大学, 2020.

[21] 郑永侠,杜婧,杨悦,等. 国际药品检查组织(PIC/S)申请加入程序及对我国的启示[J]. 中国医药工业杂志, 2019, 50(9): 1059-1064.

[22] 叶笑,曹轶,李妮,等. 中美生物制品注册生产现场检查模式对比研究[J]. 中国药业, 2018, 27(12): 92-94.

[23] 李年苏,谭顺洪. 美国、欧盟、加拿大和中国发布的药品GMP合规检查信息简介及启示[J]. 中南药学, 2019, 17(9): 1583-1587.

(收稿日期:2023-05-25;修回日期:2023-12-16)

IL - 6 and tumor necrosis factor - α (TNF - α), and Western blot was used to determine the expression levels of nuclear factor - κ B (NF - κ B) and urokinase - type plasminogen activator receptor (uPAR) proteins. **Results** Compared with those in group B, the cell survival rates in groups C₁, C₂, and C₃ significantly increased ($P < 0.05$), while the cell apoptosis rates and the expression level of uPAR in groups C₁, C₂, and C₃ significantly reduced ($P < 0.05$); the levels of IL - 1 β , TNF - α , IL - 6, and the expression level of p - NF - κ B p65 in the group C₃ significantly reduced ($P < 0.05$). **Conclusion** RIV can significantly restore cell viability, reduce cell apoptosis, and induce inflammatory reactions induced by Ox - LDL, which may play a role through the regulation of NF - κ B and uPAR.

Key words: rivaroxaban; human umbilical vein endothelial cells; oxidized low - density lipoprotein; urokinase - type plasminogen activator receptor; nuclear factor - κ B

动脉粥样硬化是心脑血管事件的重要发病机制,其发生、发展与内皮细胞功能紊乱、脂质聚积和炎症进展密不可分^[1]。有研究显示,由脂质诱发的人内皮细胞损伤是动脉粥样硬化的始动环节^[2]。氧化型低密度脂蛋白(Ox - LDL)可通过减少增殖、促进凋亡和引发炎症而引起内皮细胞功能障碍^[3]。利伐沙班(RIV)是非维生素K拮抗剂口服抗凝剂(NOAC)的代表药物^[4],不仅可预防栓塞性中风,还可减少心血管事件,如冠状动脉及外周血管疾病、血栓栓塞症和动脉粥样硬化^[5-6]。部分研究对RIV可能具有减少内皮功能损伤的潜力这一假设进行了验证,发现RIV可减少脂多糖(LPS)、[4 - ((氨基甲酰基硫基)甲基)苯基]硼酸氢溴酸盐、内毒素或氧甾醇引起的炎性因子或凋亡细胞的数量^[7-10]。为此,本研究中探讨了RIV对Ox - LDL刺激下内皮细胞功能障碍的影响及可能的机制。现报道如下。

1 材料与方 法

1.1 仪器、试剂与细胞

仪器: Forma3111型细胞培养箱(美国 Thermo 公司); EPOCH型酶标仪(美国 BioTek 公司); BSC - 1600 IIA2型生物安全柜(苏州安泰空气技术有限公司); FACSClibur型流式细胞仪(美国 BD 公司); 2500型凝胶成像仪(上海天能公司); Mimi - PROTEAN型垂直电泳仪(美国 BioRad 公司)。

试剂: RIV(上海阿达玛斯试剂有限公司,批号为 P1263035,纯度为 99.9%); Ox - LDL(广州奕源生物工程公司,货号为 YB - 002); DMEM 培养液(美国 Hyclone 公司,批号为 AF29585038); 胎牛血清(批号为 42F6590K),胰酶(批号为批号 04054),均购自美国 Gibco Thermo 公司; 青霉素(100 U/mL) - 链霉素(100 μ g/mL)溶液(上海碧云天生物技术有限公司,批号为 080420200826); 细胞计数试剂盒(CCK - 8,北京兰杰柯科技有限公司,批号为 71011500); 膜联蛋白 - 荧光素异硫氰酸酯 / 碘化丙啶 Annexin V - FITC / PI 凋亡试剂盒(批号为 A20843),肿瘤坏死因子 - α (TNF - α),酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒(批号为 A18211134),白细胞介素 6 (IL - 6) ELISA 试剂盒(批号为

A10610732),均购自广州联科生物科技有限公司; 白细胞介素 1 β (IL - 1 β) ELISA 试剂盒(武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司,批号为 VC8IKL2PYR); 十二烷基硫酸钠 - 聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS - PAGE)预制胶(上海天能科技有限公司,批号为 072220100803); 无蛋白快速封闭液(上海雅酶生物科技有限公司,批号 03551200); 尿激酶型纤溶酶原激活因子受体(uPAR)抗体(武汉三鹰生物技术有限公司,批号为 00082384); 核因子 - κ B (NF - κ B) p65 抗体(批号为 16), p - NF - κ B p65 抗体(批号为 17),均购自美国 Cell Signaling Technology 公司; β - 肌动蛋白(β - actin)抗体(批号为 T0002),山羊抗兔免疫球蛋白 G (IgG,批号为 56j9958),均购自常州祥泰生物技术有限公司; 山羊抗鼠 IgG 抗体(美国 Jackson 公司,批号为 140586)。

细胞株: 人脐静脉内皮细胞株(HUVEC)由复旦大学药学院微生物与生化药学教研室馈赠。

1.2 方法

细胞培养: 从液氮中取出 HUVEC 细胞株 1 支进行细胞复苏,使用含有 10% 胎牛血清和 1% 青链霉素的 DMEM 培养液,将复苏后的 HUVEC 分装于 T25 细胞培养瓶中,将细胞置 5% CO₂、37 $^{\circ}$ C 的培养箱中,培养 24 h 后更换新鲜培养液。当细胞培养至对数生长期(融合度约为 80%)时进行传代培养或细胞计数。

细胞分组与处理: 条件培养 24 h 后,根据不同干预措施将 HUVEC 分为空白对照组(A组,常规培养液),Ox - LDL 组(B组,含 100 μ g/mL Ox - LDL 的培养液),Ox - LDL + RIV125 组(C₁组,含 100 μ g/mL Ox - LDL 和 125 ng/mL RIV 的培养液),Ox - LDL + RIV250 组(C₂组,含 100 μ g/mL Ox - LDL 和 250 ng/mL RIV 的培养液)和 Ox - LDL + RIV500 组(C₃组,含 100 μ g/mL Ox - LDL 和 500 ng/mL RIV 的培养液)。用 RIV 20 mg/d 剂量预防中风时,患者血浆浓度峰值为 249(184 ~ 343)ng/mL,谷浓度为 44(12 ~ 137)ng/mL^[11]。10 mg/d 或 20 mg/d 剂量治疗静脉血栓时,患者最大血浆浓度为 101(7 ~ 273)ng/mL 或 215(22 ~ 535)ng/mL,最低血浆浓度为 14(4 ~ 51)ng/mL 或 32(6 ~ 239)ng/mL^[12]。

经换算, C₁组、C₂组、C₃组分别给予125, 250, 500 ng/mL质量浓度RIV。

CCK-8法检测细胞存活率:取对数生长期细胞,以1 000个/孔的浓度接种到96孔板,每孔200 μL培养液,置培养箱中培养24 h,弃去上清液,进行分组处理,每组设6个复孔,继续培养48 h,弃去培养液,每孔加入100 μL培养液和10 μL CCK-8溶液,避光持续培养1.5 h。利用酶标仪于450 nm波长处读取吸光度,重复3次。以A组的细胞存活率为100%,计算各组细胞存活率。

流式细胞仪检测细胞凋亡率:取对数生长期细胞,以 2.5×10^4 个/孔的浓度接种至12孔板,每孔1 mL培养液,置培养箱中培养24 h,弃去上清液,进行分组处理,每组设3个复孔,继续培养48 h,收集各组细胞,置1.5 mL离心管中,使用预冷的无菌磷酸盐缓冲液(PBS)离心洗涤,使用Annexin V-FITC/PI凋亡试剂盒,将细胞重悬于500 μL 1×结合缓冲液中,并于每管中加入5 μL Annexin V-FITC和10 μL PI,室温避光孵育5 min。利用流式细胞仪检测细胞的荧光情况,采用FlowJo V10软件分析。以Annexin V-FITC染色阳性和PI染色阴性或阳性的细胞百分比计算细胞早期和晚期的凋亡率。

ELISA测定细胞炎症因子水平:取对数生长期细胞,以 1.0×10^5 个/孔接种至6孔板,每孔2 mL培养液,置培养箱中培养24 h弃去上清液,进行分组处理,每组设3个复孔,继续培养48 h,收集各组细胞培养上清液,离心(离心力为1 000 g)20 min,进一步除去杂质和细胞碎片,取上清液。按ELISA试剂盒说明测定IL-1β, IL-6, TNF-α水平。

免疫印迹(Western blot)法测定NF-κB信号通路与uPAR蛋白的表达:取对数生长期细胞,以 1.0×10^5 个/孔接种至6孔板,每孔2 mL培养液,置培养箱培养24 h,置无菌操作台,弃去上清液,用预冷的无菌PBS洗涤2遍,每孔分别加入100 μL裂解液(含1%蛋白酶抑制剂和1%磷酸酶抑制剂)于冰上裂解,收集裂解液,于4℃离心(离心力为14 000 g)5 min后留取上清液,采用BCA法测定蛋白浓度^[13],根据样品浓度与一定浓度的上样缓冲液混合,4℃低速离心后,高温变性,混匀,分装,置-20℃冰箱。每孔上样20 μg蛋白,使其在4%~20%的SDS-PAGE中进行电泳,分离后的蛋白通过湿法电转法转移到聚偏氟乙烯(PVDF)膜上^[14],用无蛋白快速封闭液封闭30 min后,4℃温下与一抗孵育过夜,包括μPAR(稀释浓度为1:800),NF-κB p65和p-NF-κB p65(稀释浓度均为1:1 000),内参蛋白β-actin(稀释浓度为1:5 000)。孵育后PVDF膜用含0.1%吐温20(Tween-20)的缓冲液洗涤3次,每次5 min,与二抗室温孵育1.5 h。使用增强型化学发光试剂盒,通过凝胶成像

系统显影、拍照。采用Image J软件检测蛋白灰度值。

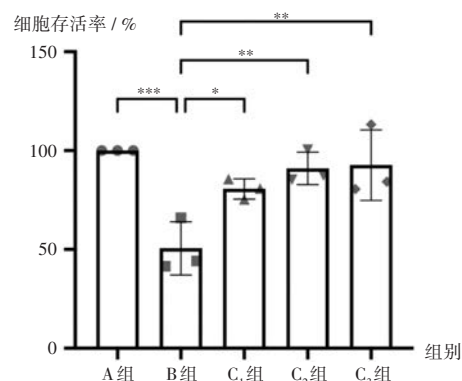
1.3 统计学处理

采用GraphPad Prism 9软件对数据进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用Shapiro-Wilk检验获取正常分布,组间分析采用单因素方差分析(ANOVA)和Dunnett多重比较检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 对细胞存活率的影响

与A组比较,B组细胞存活率显著降低($P < 0.001$);与B组比较,C₁组、C₂组、C₃组细胞存活率显著升高($P < 0.05$),且呈剂量依赖关系。详见图1。



注: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$, $F = 9.484$, $P = 0.0020$ 。图3同。

图1 RIV对Ox-LDL诱导的HUVEC细胞存活率的影响
($n = 3$)

Note: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$, $F = 9.484$, $P = 0.0020$ (for Fig. 1 and Fig. 3).

Fig. 1 Effect of rivaroxaban on the survival rate of HUVEC cells induced by Ox-LDL ($n = 3$)

2.2 对细胞凋亡率的影响

与A组比较,B组细胞凋亡率显著升高($P < 0.01$);与B组比较,C₁组、C₂组、C₃组细胞凋亡率均显著降低($P < 0.05$)。详见表1和图2。

表1 RIV对Ox-LDL诱导的HUVEC细胞凋亡率的影响
($\bar{x} \pm s, \%, n = 3$)

Tab. 1 Effect of rivaroxaban on apoptosis rate of HUVEC cells induced by Ox-LDL ($\bar{x} \pm s, \%, n = 3$)

组别	凋亡率	组别	凋亡率
A组	4.46 ± 2.95	C ₃ 组	$9.71 \pm 1.52^*$
B组	$17.45 \pm 3.39^{##}$	F值	8.055
C ₁ 组	$11.84 \pm 2.53^*$	P值	0.0036
C ₂ 组	$10.65 \pm 3.38^*$		

注:与A组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与B组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$ 。表2同。

Note: Compared with those in group A, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; Compared with those in group B, * $P < 0.05$ and ** $P < 0.01$ (for Tab. 1 - 2).

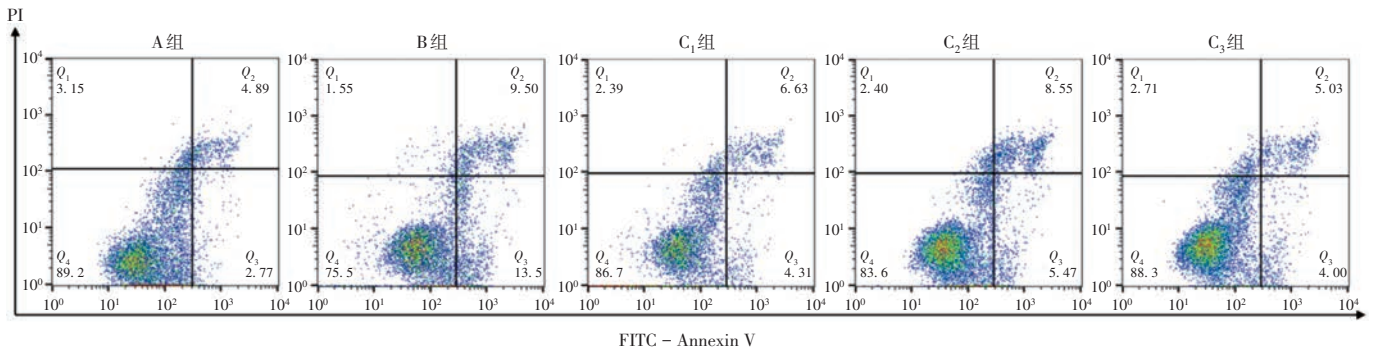
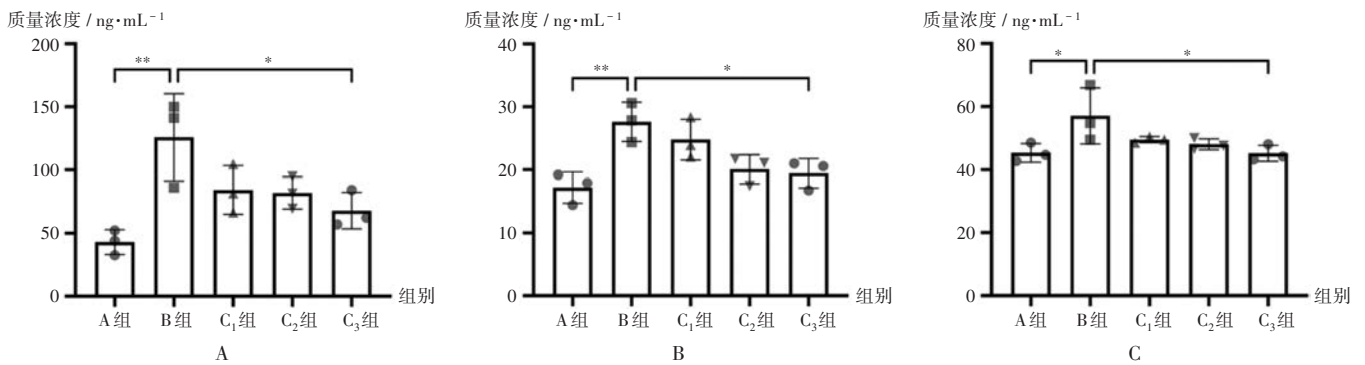


图2 RIV对Ox-LDL诱导的HUVEC细胞凋亡率的影响

Fig. 2 Effect of rivaroxaban on apoptosis rate of HUVEC cells induced by Ox-LDL



A. IL-1β ($F = 6.742, P = 0.0067$) B. IL-6 ($F = 12.68, P = 0.007$) C. TNF-α ($F = 3.59, P = 0.0457$)

图3 RIV对Ox-LDL诱导的HUVEC IL-1β, IL-6, TNF-α水平的影响

A. IL-1β ($F = 6.742, P = 0.0067$) B. IL-6 ($F = 12.68, P = 0.007$) C. TNF-α ($F = 3.59, P = 0.0457$)

Fig. 3 Effect of rivaroxaban on IL-1β, IL-6 and TNF-α levels of HUVEC cells induced by Ox-LDL

2.3 对细胞炎症反应的影响

与A组比较, B组细胞IL-1β, IL-6, TNF-α水平均显著升高 ($P < 0.05$); 与B组比较, C₃组细胞IL-1β, IL-6, TNF-α水平均显著降低 ($P < 0.05$)。详见图3。

2.4 对细胞NF-κB p65表达的影响

与A组比较, B组细胞p-NF-κB p65表达显著升高 ($P < 0.05$); 与B组比较, C₃组p-NF-κB p65表达显著降低 ($P < 0.05$)。详见表2和图4 A。

2.5 对细胞uPAR表达的影响

与A组比较, B组细胞uPAR蛋白表达水平显著升高

($P < 0.001$); 与B组比较, C₁组、C₂组、C₃组细胞uPAR蛋白表达水平均显著降低 ($P < 0.05$)。详见表2和图4 B。

表2 RVI对Ox-LDL诱导的HUVEC NF-κB p65和uPAR蛋白表达水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Tab. 2 Comparison of NF-κB p65 and uPAR protein expression levels in HUVEC cells induced by Ox-LDL ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

组别	p-NF-κB p65 / NF-κB p65	uPAR / β-actin
A组	0.78 ± 0.12	0.75 ± 0.05
B组	1.38 ± 0.51 [#]	0.98 ± 0.02 ^{##}
C ₁ 组	0.96 ± 0.15	0.74 ± 0.15 ^{**}
C ₂ 组	0.82 ± 0.09	0.84 ± 0.07 [*]
C ₃ 组	0.59 ± 0.07 [*]	0.43 ± 0.07 ^{**}
F值	4.172	49.03
P值	< 0.05	< 0.001

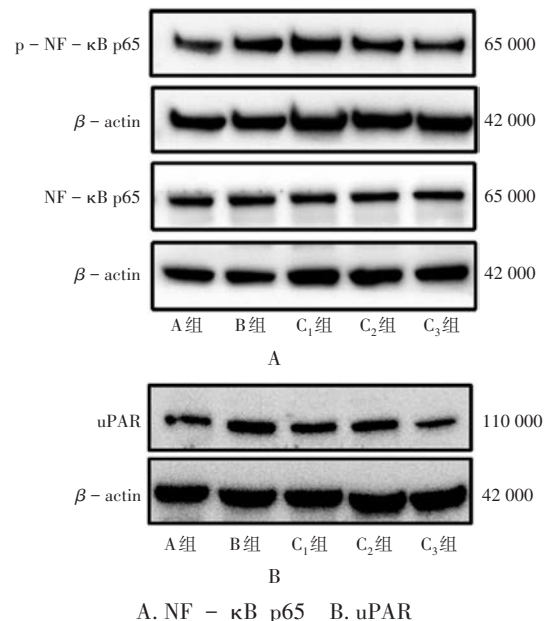


图4 RIV对Ox-LDL诱导的HUVEC NF-κB p65通路 and uPAR的免疫印迹电泳图

A. NF-κB p65 B. uPAR

Fig. 4 Immunoblot electropherograms of NF-κB p65 pathway and uPAR of HUVEC cells induced by Ox-LDL

3 讨论

RIV是一种具有研究价值和临床应用前景的新型血管保护剂。COMPASS研究^[15]结果表明,RIV 2.5 mg每日2次可降低慢性血管性疾病患者的心血管事件发生风险,且严重不良反应较少^[16]。另一项随机试验研究结果表明,与单用阿司匹林相比,RIV 5 mg每天2次可增加缺血后前臂血流量,减少亚临床炎性表现,改善2型糖尿病患者的内皮功能退化^[17]。

作为动脉粥样硬化的独立风险因素,Ox-LDL能降低血管内皮活性,进而诱发凋亡和产生炎症,继而导致病变部位形成不稳定斑块,以及斑块破裂后引发急性冠状动脉综合征^[18-19]。因此,Ox-LDL作为建立细胞损伤模型的关键诱导因子在心血管药理研究中得到了广泛应用^[20]。本研究中利用Ox-LDL诱导内皮细胞产生细胞损伤,继而研究了RIV在增加细胞活力、抑制凋亡和炎性因子分泌方面的表现。结果发现,RIV可通过提高细胞存活率,减少细胞凋亡数目,减少HUVECs细胞中炎性因子IL-1 β ,IL-6,TNF- α 的分泌,调节HUVEC细胞中p-NF- κ B p65和uPAR的表达,从而发挥细胞内皮保护功能。

本研究中选择的浓度(125,250,500 ng/mL)均在RIV的治疗浓度范围内^[11-12],均缓解了Ox-LDL诱导的细胞活力下降,其中250 ng/mL和500 ng/mL减少了细胞凋亡,且500 ng/mL RIV还可进一步减少IL-1 β ,IL-6,TNF- α 的分泌,提示RIV的内皮功能保护作用可能是剂量依赖性的。一项大鼠抑郁症模型实验中,RIV既减少了炎症反应,又以剂量依赖的方式减少了氧化应激^[21]。另一项小鼠体内实验结果表明,RIV和阿司匹林可减少Ldlr敲除小鼠病灶中的细胞凋亡^[22]。研究表明,无论是100 ng/mL或500 ng/mL RIV,还是25-羟基胆固醇,对内皮细胞凋亡都未产生任何影响^[23],这提示RIV对凋亡的影响可能与诱发细胞损伤的因素有关。

NF- κ B途径的激活有助于促炎因子的分泌和细胞凋亡,从而进一步促进内皮细胞的损伤和动脉粥样硬化^[24]。本研究中RIV明显抑制了Ox-LDL诱导的NF- κ B p65磷酸化水平,这与使用LPS和舒尼替尼的研究结果^[25]一致。因此,提示RIV可能通过抑制NF- κ B p65的激活以保护内皮功能。

μ PAR是一种多功能调节受体,通常存在于内皮细胞、成纤维细胞和多种肿瘤细胞表面^[26],与细胞增殖、分化、迁移、炎性反应等密切相关^[27-30]。已有研究表明,功能受损的内皮细胞中 μ PAR的表达上调,同时缺血性脑卒中患者的血浆中也检测到可溶性 μ PAR水平升高^[31]。一些心血管药物如决奈达隆和依折麦布,可能

通过减少内皮细胞上的 μ PAR表达而表现出心血管保护作用^[30-31]。本研究中发现,RIV对HUVEC细胞中的 μ PAR显示出抑制作用,表明 μ PAR可能是RIV减轻内皮细胞损伤的另一个靶点。基于 μ PAR的多重生理功能,推测下调 μ PAR的RIV可能具有抗凝外的其他药理功能,如抗肿瘤作用。最新研究发现,RIV在口腔鳞状细胞癌(OSCC)细胞系(h357/H400)中均表现出抗肿瘤作用^[32-33]。尽管还需研究,但RIV甚至其他NOACs的抗凝药理作用无疑是一个极具研究潜力和价值的领域。

综上所述,RIV可减轻Ox-LDL诱导的HUVEC细胞存活率下降、凋亡增加、炎性因子分泌等损伤,且这种作用可能依赖于NF- κ B和 μ PAR的调节。尽管需要进一步研究如在动物模型上证实等,进而深入阐明保护作用 and 机制,但本研究仍为探索RIV或其他NOAC在Ox-LDL诱导的内皮细胞功能减退中的作用及其他额外临床获益提供了启示。

参考文献

- [1] BAUERSACHS R, ZANNAD F. Rivaroxaban: A New Treatment Paradigm in the Setting of Vascular Protection? [J]. Thrombosis and Haemostasis: Journal of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, 2018, 118(S1): S12 - S22.
- [2] POTHINENI N, KARATHANANIS S K, DING Z, et al. LOX-1 in Atherosclerosis and Myocardial Ischemia: Biology, Genetics, and Modulation [J]. J Am Coll Cardiol, 2017, 69(22): 2759 - 2768.
- [3] KATTOOR AJ, KANURI SH, MEHTA JL. Role of ox-LDL and LOX-1 in atherogenesis [J]. Current Medicinal Chemistry, 2019, 26(9): 1693 - 1700.
- [4] SANMARTIN M, BELLMUNT S, COSÍN-SALES J, et al. Role of rivaroxaban in the prevention of atherosclerotic events [J]. Expert Review of Clinical Pharmacology, 2019, 12(8): 771 - 780.
- [5] CHEN C, KAN YQ, SHI ZY, et al. Low Dose Rivaroxaban for Atherosclerotic Cardiovascular Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis [J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 608247.
- [6] DACI A, DA DL, ALAJ R, et al. Rivaroxaban improves vascular response in LPS-induced acute inflammation in experimental models [J]. PLoS One, 2020, 15(12): e240669.
- [7] 施梦, 黄杰春, 孙笑天, 等. 利伐沙班对内毒素干扰人脐静脉内皮细胞损伤的影响 [J]. 中华危重病急救医学, 2019, 31(4): 468 - 473.
- [8] GORZELAK-PABIS P, BRONCEL M, WOJDAN K, et al. Rivaroxaban protects from the oxysterol-induced damage and inflammatory activation of the vascular endothelium [J]. Tissue Barriers, 2021, 9(4): 1956284.
- [9] ÁLVAREZ E, PARADELA-DOBARRO B, RAPOSEIRAS-ROUBÍN S, et al. Protective, repairing and fibrinolytic effects of rivaroxaban on vascular endothelium [J]. Br J Clin Pharmacol, 2018, 84(2): 280 - 291.
- [10] STARK K, MASSBERG S. Interplay between inflammation

- and thrombosis in cardiovascular pathology[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2021, 18(9):666 – 682.
- [11] DUNOIS C. Laboratory Monitoring of Direct Oral Anticoagulants (DOACs)[J]. *Biomedicines*, 2021, 9(5):445.
- [12] TEN CH. New oral anticoagulants: discussion on monitoring and adherence should start now! [J]. *Thromb J*, 2013, 11(1):8.
- [13] YANG L, LIU J, LI Y, et al. Bornyl acetate suppresses ox – LDL – induced attachment of THP – 1 monocytes to endothelial cells[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 103:234 – 239.
- [14] LI JR, ZHANG W, ZHU SL, et al. Nitric Oxide Synthase is Involved in Follicular Development via the PI3K / AKT / FoxO3a Pathway in Neonatal and Immature Rats[J]. *Animals (Basel)*, 2020, 10(2):248.
- [15] STEFFEL J, EIKELBOOM JW, ANAND SS, et al. The COMPASS Trial: Net Clinical Benefit of Low – Dose Rivaroxaban Plus Aspirin as Compared with Aspirin in Patients with Chronic Vascular Disease [J]. *Circulation*, 2020, 142(1):40 – 48.
- [16] EIKELBOOM JW, CONNOLLY SJ, BOSCH J, et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(14):1319 – 1330.
- [17] PISTROSCH F, MATSCHKE JB, SCHIPP D, et al. Rivaroxaban compared with low – dose aspirin in individuals with type 2 diabetes and high cardiovascular risk: a randomised trial to assess effects on endothelial function, platelet activation and vascular biomarkers [J]. *Diabetologia*, 2021, 64(12):2701 – 2712.
- [18] BÄCK M, YURDAGUL AJ, TABAS I, et al. Inflammation and its resolution in atherosclerosis: mediators and therapeutic opportunities[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2019, 16(7):389 – 406.
- [19] 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.
- [20] ZHAO M, YANG Y, LI J, et al. Silencing of OIP5 – AS1 Protects Endothelial Cells from ox – LDL – Triggered Injury by Regulating KLF5 Expression via Sponging miR – 135a – 5p[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8:596506.
- [21] ABDELZAHER WY, MOHAMMED HH, WELSON NN, et al. Rivaroxaban Modulates TLR4 / Myd88 / NF – κ B Signaling Pathway in a Dose – Dependent Manner with Suppression of Oxidative Stress and Inflammation in an Experimental Model of Depression[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12:715354.
- [22] GROVER SP, COUGHLIN T, FLEIFIL SM, et al. Effect of combining aspirin and rivaroxaban on atherosclerosis in mice[J]. *Atherosclerosis*, 2022, 345:7 – 14.
- [23] WOŹNIAK E, BRONCEL M, BUKOWSKA B, et al. The Protective Effect of Dabigatran and Rivaroxaban on DNA Oxidative Changes in a Model of Vascular Endothelial Damage with Oxidized Cholesterol[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(6):1953.
- [24] KONG X, CHEN H, LI D, et al. Effects of imbalance of lipid metabolism through NF – κ B pathway on atherosclerosis and vascular aging in rats[J]. *Cell Mol Biol (Noisy – le – Grand)*, 2022, 67(5):144 – 150.
- [25] AL – HARBI NO, IMAM F, ALHARBI MM, et al. Role of rivaroxaban in sunitinib – induced renal injuries via inhibition of oxidative stress – induced apoptosis and inflammation through the tissue necrosis factor – α induced nuclear factor – κ B signaling pathway in rats [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2020, 50(2):361 – 370.
- [26] LIU Y, PAN YF, XUE YQ, et al. uPAR promotes tumor – like biologic behaviors of fibroblast – like synoviocytes through PI3K / Akt signaling pathway in patients with rheumatoid arthritis[J]. *Cell Mol Immunol*, 2018, 15(2):171 – 181.
- [27] HUANG JM, REN RY, BAO Y, et al. Ulinastatin Inhibits Osteoclastogenesis and Suppresses Ovariectomy – Induced Bone Loss by Downregulating uPAR [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9:1016.
- [28] KIYAN Y, TKACHUK S, RONG S, et al. TLR4 Response to LPS is Reinforced by Urokinase Receptor [J]. *Frontiers in Immunology*, 2020(11):573550.
- [29] RÓŹAŃSKI D, SZLUFIK S, TOMASIUK R, et al. Soluble Urokinase Plasminogen Activator Receptor Levels Correlation with Other Inflammatory Factors in Prognosis of Disability and Death in Patients with Ischemic Stroke [J]. *Brain Sci*, 2021, 12(1):39.
- [30] BECHER T, SCHULZE TJ, SCHMITT M, et al. Ezetimibe inhibits platelet activation and uPAR expression on endothelial cells[J]. *Int J Cardiol*, 2017, 227:858 – 862.
- [31] BECHER T, SEILER L, RUDIC B, et al. Cardioprotective Effects of Dronedarone Mediated by the Influence on the Expression of Urokinase – Type Plasminogen Activator Receptor[J]. *J Vasc Res*, 2019, 56(2):92 – 96.
- [32] LING LR, LIN Z, PAOLINI R, et al. Commonly Prescribed Anticoagulants Exert Anticancer Effects in Oral Squamous Cell Carcinoma Cells *In Vitro*[J]. *Biology (Basel)*, 2022, 11(4):596.
- [33] LV T, ZHAO Y, JIANG XN, et al. uPAR: An Essential Factor for Tumor Development[J]. *J Cancer*, 2021, 12(23):7026 – 7040.

(收稿日期:2023 – 07 – 12;修回日期:2023 – 11 – 01)

中国科技核心期刊 中国科技论文统计源期刊

《中国药业》杂志 欢迎投稿！ 欢迎订阅！

邮发代号：78 – 130，各地邮局均可订阅；补订、破月订可向本刊办理。电话兼传真：(023) 86592565
网上投稿：http://www.zhongguoyaoye023.com 或 中国药业在线投稿系统