

DOI:10.19296/j.cnki.1008-2409.2023-01-002

· 专家论坛 ·
· EXPERT FORUM ·

糖毒性在糖尿病心血管并发症形成中的作用^①

王中群^②, 陆定坤

(江苏大学附属医院心内科, 江苏 镇江 212001)

专家简介 王中群, 博士, 副研究员, 副主任医师, 博士研究生导师, 江苏大学附属医院心血管实验室主任, 江苏大学心血管病研究院常务副院长。主要从事糖尿病大血管并发症尤其是动脉粥样硬化、血管钙化的基础与临床研究。担任江苏省和江西省科技咨询专家, 教育部研究生教育评估监测专家库专家, 国家自然科学基金项目评审专家, 国际动脉硬化学会中国分会理事, 中国动脉粥样硬化专业委员会委员, 中国脂质与脂蛋白专业委员会委员, 《中国动脉硬化杂志》常务编委, 《江苏大学学报(医学版)》编委等。曾获得江苏省医学创新团队领军人才、江苏省“六大人才高峰”高层次人才、江苏省“333人才工程”青年科学技术带头人、镇江市“169工程”学术技术带头人等称号。先后主持国家自然科学基金面上项目3项、江苏省科技厅重点研发计划1项、江苏省自然科学基金面上项目2项及其他各级课题多项, 牵头糖尿病血管钙化多中心临床研究1项。以第一、通信作者发表SCI一区论文15篇, 单篇最高引用151次。参与编写专著6部、教材3本, 以第一发明人授权中国发明专利4项, PCT美国发明专利1项, 卢森堡发明专利4项。



摘要 糖尿病患者常伴随多种并发症, 而由高血糖、频繁血糖波动及代谢记忆产物等造成的糖毒性成为心肌病、心衰、动脉粥样硬化、血管钙化等心血管并发症形成的主要因素。基于此, 本文结合本课题组近十年来的工作, 从糖毒性与心肌代谢及结构重塑、糖毒性与动脉粥样硬化、糖毒性与血管钙化等三个方面进行系统综述, 希冀推动糖毒性在该领域中的深入研究, 并为糖尿病心血管并发症的诊疗、防治带来新的思考。

关键词: 糖毒性; 心肌重塑; 动脉粥样硬化; 血管钙化; 糖尿病

中图分类号: R587.1

文献标志码: A

文章编号: 1008-2409(2023)01-0011-07

① 基金项目: 国家自然科学基金面上项目(82070455); 江苏省科技厅重点研发项目(BE2022780)。

② 第一作者简介: 王中群, 博士, 副研究员, 副主任医师, 研究方向为糖尿病大血管并发症的基础与临床。E-mail: wangtsmc@126.com。

The role of glucotoxicity in the formation of diabetic cardiovascular complications^①

WANG Zhongqun^②, LU Dingkun

(Dept. of Cardiology, Affiliated Hospital of Jiangsu University, Zhenjiang 212001, China)

Abstract Diabetic patients are often associated with a variety of complications, and glucotoxicity caused by hyperglycemia, frequent glucose fluctuations and metabolic memory has increasingly become major factors in the formation of cardiovascular complications, such as cardiomyopathy, heart failure, atherosclerosis, vascular calcification. Based on this, this paper systematically reviews the aspects of glucotoxicity, myocardial metabolism and structural remodeling, glucotoxicity and atherosclerosis, glucotoxicity and vascular calcification and so on combined with the work of our research group in the past decade. It is expected to promote the in-depth study of glucotoxicity, and bring new ideas for the diagnosis, prevention and treatment of diabetic cardiovascular complications.

Keywords: glucotoxicity; myocardial remodeling; atherosclerosis; vascular calcification; diabetes mellitus

国际糖尿病流行病学的最新数据显示,2021 年全球 20~79 岁确诊糖尿病患者高达 5.37 亿(占该年龄段全球人口的 10.5%);按国家划分,前 5 位的国家分别是中国 1.409 亿、印度 7 420 万、巴基斯坦 3 300 万、美国 3 200 万、印度尼西亚 1 950 万^[1]。2021 年全球死于糖尿病患者人数高达 670 万,由糖尿病造成的年度医疗支出高达 9 660 亿美元^[1]。中国作为糖尿病的高发国之一,面临糖尿病所带来的社会压力尤为值得关注。

糖尿病是心血管疾病形成的影响因素之一,其可以引起微血管损害,如视网膜病变、肾脏病变、神经病变等,更可造成大血管病变,如冠心病、脑卒中、外周血管病等^[2]。长达 30 年的大庆研究纵向观察也证实 49% 的糖尿病患者死因是心血管疾病。基于糖尿病现有发病率的迅猛增加以及心血管并发症给家庭和社会所带来的沉重负担,结合国际最新进展和本课题组近十余年来研究成果,本文针对糖尿病重要的致病因素糖毒性在心血管并发症形成演进中的作用进行简要综述,旨在为奋战在该领域的广大学者和临床工作者提供参考。

1 糖毒性

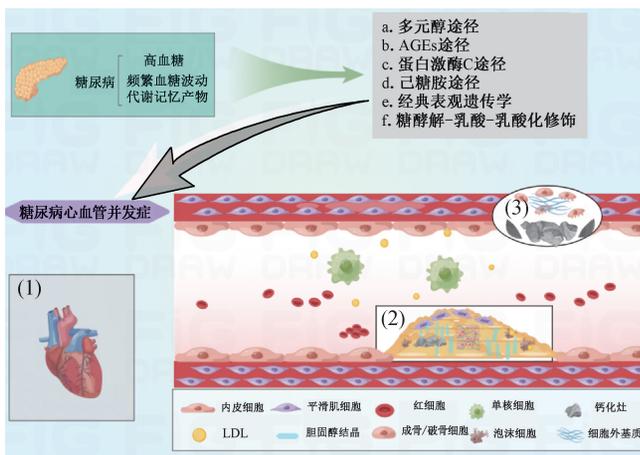
生理情况下血液中的葡萄糖是合成糖原、供能、维持渗透压及多器官功能、参与细胞/组织构成、参与机体代谢的重要物质,但在糖尿病糖脂代谢紊乱

环境下,长期的高血糖、频繁血糖波动就形成了对胰岛 β 细胞及全身多处组织、细胞有损伤作用的糖毒性^[3]。已有的糖毒性与糖尿病并发症相关的结论最初源自临床 UKPDS 和 DCCT 研究,即糖化血红蛋白每下降 1%,微血管并发症风险下降 37%,心肌梗死下降 14%,卒中降低 12%,外周血管疾病导致的截肢或死亡下降 43%^[4]。进一步的大规模临床 VADT、ACCORD 和 ADVANCE 三大研究发现,如果入组时患者糖尿病病程较长,早期没有进行积极的降糖治疗,即使后期血糖控制良好,糖尿病相关并发症的发生仍是甩不掉的“魔咒”,这就是糖毒性的“代谢记忆”^[5]。正是基于上述多个临床研究的推动和完善,糖毒性及其代谢记忆所产生的后续并发症致病效应越来越受到公众的认可与重视。

有研究显示,糖毒性可通过多元醇途径、晚期糖基化终末产物(advanced glycation end products, AGEs)(糖毒性代谢记忆的代表机制)途径、蛋白激酶 C 途径及己糖胺途径诱发细胞内氧化应激、凋亡、自噬、内皮功能障碍等,最终导致心血管的恶性重塑与损伤以及相应急性心脑血管事件的发生^[6-7]。在具体分子机制上,糖毒性可通过醛糖还原酶以其他代谢途径所需的 NADPH 辅助因子为代价,将更多的(30%)葡萄糖转化为山梨醇,降低谷胱甘肽还原酶活性,导致对氧化应激的敏感性增加^[6-7]。同时,糖毒性促进线粒体 O-GlcNAc 增加并通过调节己糖胺

生物合成途径导致线粒体功能障碍,影响左心室功能、 Ca^{2+} 处理及心肌收缩力。此外,作为糖毒性强大代谢记忆效应的 AGEs 在细胞内外产生作用,一方面通过产生蛋白交联降低顺应性、增加自由基和活性氧活性,导致糖尿病心肌病及血管病变的进一步加重;另一方面 AGEs 还可通过受体途径的激活加重氧化应激、凋亡及心血管损伤程度。

糖毒性除了上述途径影响糖尿病心血管并发症形成外,还可在表观遗传学的层面发挥致病作用^[8]。例如,DNA 甲基化、翻译后蛋白修饰、非编码 RNA 失调等可改变 DNA-组蛋白或 DNA-转录因子的相互作用,进而导致与糖尿病心血管并发症相关基因的激活或抑制,增强心肌或血管壁代谢重塑,见图 1。而且,糖酵解-乳酸-乳酸化修饰已经成为新近糖尿病心血管并发症领域一个备受关注的热点,在线粒体代谢障碍、葡萄糖氧化功能降低方面有可能发挥了关键作用,其可作为一个新的精准治疗靶标。



(1) 心肌代谢与结构重塑; (2) 动脉粥样硬化; (3) 血管钙化

图 1 糖毒性对心血管系统的影响(采用 Figdraw 绘制)

2 糖毒性与心血管并发症

糖尿病血管并发症包括微血管并发症与大血管并发症,糖毒性对两类血管并发症的影响都极为严重。鉴于动脉粥样硬化及血管钙化在脑梗死、心肌梗死、外周动脉疾病发病中的影响,本部分将从心肌代谢、结构重塑及糖毒性对动脉粥样硬化和血管钙化的影响展开阐述。

2.1 糖毒性与心肌代谢及结构重塑

基础与临床研究证实,糖尿病微环境下长期糖毒性诱发的代谢重塑与心室重塑是导致糖尿病心肌病、心衰乃至死亡的重要原因。代谢重塑最显著的变化是代谢底物的可用性与代谢能力的下降,代谢底物包括脂肪酸、葡萄糖、丙酮酸、乳酸和酮体等,其通过氧化磷酸化产生能量。各种底物的可用性受底物浓度、氧供应、心脏负荷与全身激素水平的影响。在心衰的早期阶段,脂肪酸氧化转向葡萄糖高能磷酸盐的代谢,随着疾病演进,高肾上腺素能状态和胰岛素抵抗水平的增加会导致相反的变化即转移回更多的脂肪酸氧化及较低的葡萄糖代谢;在严重的晚期心衰阶段,脂肪酸与葡萄糖代谢能力均显著降低^[7]。

糖毒性作用下的心肌代谢重塑会进一步加重心肌的器质性病理性重塑,包括:①左心室体积、形状及心肌成分的变化。②心肌细胞的肥大、凋亡、自噬、坏死及细胞收缩特性的变化。③亚细胞层面例如细胞外基质、肌膜、肌浆网、胶原纤维、线粒体、细胞核等生物化学组成和分子结构发生不同程度的变化。具体而言,一方面,糖尿病糖毒性环境尤其是糖脂代谢紊乱导致心肌对脂肪酸能量依赖的增加和葡萄糖氧化效率降低,线粒体功能障碍和心脏效率降低,心脏承受缺血损伤的能力降低以及心衰发生风险增加;另一方面,糖尿病心肌的结构重塑常常伴随着心肌纤维化和胶原堆积的增加,直接导致心肌僵硬增加、顺应性下降,进而促进心衰的发生^[7,9-10]。

糖尿病心肌代谢与结构重塑的主要驱动力是高血糖、血糖波动及糖毒性中间代谢产物尤其是 AGEs,这是一个位于多交叉途径中心的因素,涉及复杂的细胞和分子扰动,影响心肌结构和功能。糖链结合型凝集素 Galectin-3 (gal-3) 是糖尿病相关并发症的重要生物学标记物,参与心肌凋亡、纤维化等多个心肌重塑病理改变的调控过程,是心肌重塑调控网络的关键中心节点。基于国内外最新进展,本课题组采用经典动物模型 ApoE^{-/-}小鼠、冠脉病变类人的 LDLR^{+/-}仓鼠、H9C2 心肌细胞 3 种糖脂毒性动物/细胞模型。研究发现,gal-3 作为关键靶点,其被

糖脂代谢紊乱刺激后,可通过抑制 PI3K-Akt Thr308 和 AMPK-mTORC2-Akt Ser473 信号介导心肌纤维化、凋亡和肥大等心肌病理重塑,揭示了 Akt 两种磷酸化形式在糖脂代谢紊乱致心肌重塑中的各自作用,为糖尿病糖毒性所致心肌损伤的发病机理提供了新的视角和思考^[11]。

2.2 糖毒性与动脉粥样硬化

糖尿病患者易出现大中动脉的粥样硬化和闭塞,且预后差,糖尿病死亡病例中动脉粥样硬化的病变情况也较为常见。很多血糖控制不佳或晚期血糖控制良好但已经出现代谢记忆的患者相继出现小截肢、大截肢、心肌梗死、脑梗死等致残致死性心脑血管事件,而且以上事件先后发生在同一个糖尿病患者的概率在综合性医院住院病例中也并不少见。目前,在糖尿病合并动脉粥样硬化的发病机制中,更多的倾向认为胰岛素抵抗与糖毒性发挥了重要的作用。胰岛素抵抗是糖尿病合并动脉粥样硬化疾病出现糖毒性的原因,糖毒性的危害取决于糖代谢从糖酵解途径转变为山梨醇、己糖胺和 AGEs 的程度。这些途径增加氧化应激和/或阻断胰岛素信号转导,从而导致胰岛素作用的进一步下降。胰岛素作用的遗传缺陷会维持内皮功能障碍,加重动脉壁血管稳态的恶性重构。另外,即使没有胰岛素抵抗,高血糖及血糖频繁波动等糖毒性也可激活内皮细胞的己糖胺途径影响一氧化氮的产生,增加基质金属蛋白酶的产生及活性,最终导致内皮功能障碍和动脉粥样硬化的形成、演变。

动脉粥样硬化是由多种细胞参与、多种损伤叠加参与的一类复杂病理学改变。基于糖毒性在动脉粥样硬化内皮细胞、巨噬细胞、平滑肌细胞中的致病作用以及对动脉壁斑块重塑的推动作用,本课题组既往十余年围绕糖毒性代谢产物(主要是 AGEs,尤其是其关键活性成分 CML)与动脉粥样硬化形成演进关系上进行了系列研究,见图 2。其具体为:① CML 对巨噬细胞的影响。在巨噬细胞源性泡沫细胞 CML 通过 CML → RAGE → Lipid accumulation → PERK-eIF2 α -ATF-4 → CHOP → Caspase-3 通路诱发凋

亡,Caspase-12 也介导了部分 CML 所诱导的内质网应激性凋亡,但这部分凋亡很可能没有经过 RAGE 传递^[12]。② CML 对平滑肌细胞的影响。在糖尿病患者动脉斑块内存在血管壁平滑肌细胞向巨噬细胞表型的转分化,血清 CML 水平及斑块内 RAGE 表达显著高于正常血管,且 CML 与 RAGE 的变化和巨噬细胞样平滑肌细胞的数量显著相关。CML 促进平滑肌细胞泡沫化进程,降低平滑肌细胞标记物的表达,增加巨噬细胞表型标记物表达,而且 CML 促进平滑肌细胞的迁徙及促炎因子的分泌^[13]。③ CML 对动脉粥样硬化的影响。糖尿病足截肢患者胫前动脉斑块具有薄纤维帽、厚脂质核心及凋亡细胞增多的特点,CML 可通过抑制 PI3K/Akt 途径诱导糖尿病动脉粥样硬化斑块内泡沫细胞的凋亡^[14]。④ CML 与清道夫受体 CD36 的分子对接。使用免疫共沉淀技术研究 CML 和 CD36 相互作用,采用分子对接软件计算 CD36 与 CML 的结合模式和亲和力,发现 CML 与 CD36 胞外段 4Q4B 蛋白结构具有较好的对接,可形成稳定的相互作用,氢键是主要的相互作用方式^[15]。⑤ CML 对糖尿病斑块内泡沫细胞外迁的影响。动脉粥样硬化的斑块形成与演进取决于单核巨噬细胞内迁与内迁吞噬脂蛋白形成的泡沫细胞外迁两者间的比例。如果内皮下间隙聚集的单核巨噬细胞越来越多,而外迁的泡沫细胞却越来越少,就会导致其大量蓄积与崩解,促进斑块的形成与血管壁的恶性重构。本课题组利用临床组织学标本及动物、细胞、分子多个载体系统研究糖尿病糖毒性代谢记忆产物 CML 对泡沫外迁的影响,发现 CML 可与受体 CD36 耦连,通过 P-FAK/Arp2/3 以及 Vav1/Rac1 两条通路抑制板状伪足形成,抑制泡沫细胞外迁至血管旁淋巴结,加速 ApoE^{-/-} 小鼠动脉粥样硬化的演进^[16-17]。⑥ 其他。糖毒性在肝-血管、脂肪组织-血管、肠道-血管间的 crosstalk 中充当了重要的纽带^[18-20]。基于国内外最新研究进展,糖毒性在动脉粥样硬化斑块形成与演进中的作用愈来愈受到相关领域专家的认可,糖毒性的精准治疗,有望为糖尿病动脉粥样硬化心脑血管疾病的防治带来新的思路。

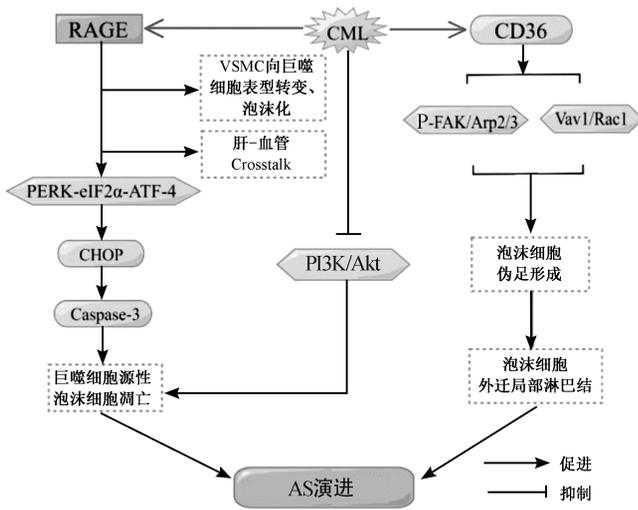


图 2 糖毒性代谢产物 CML 在动脉粥样硬化形成与演进中的作用(采用 Figdraw 绘制)

2.3 糖毒性与血管钙化

血管钙化是糖尿病患者动脉壁及瓣膜最常见的病理学表现之一,由间叶细胞(例如平滑肌细胞)发生成骨、成软骨表型转分化进而介导钙盐沉积(包括钙盐的被动沉积与主动重塑)。根据钙化大小可分为大钙化和小微钙化,其中大钙化利于斑块稳定但会降低血管壁顺应性,小微钙化促进易损斑块破裂易导致急性心脑血管事件的发生;根据钙化在血管壁的位置,又可细分为斑块内膜钙化和中膜钙化,两者发生的环境和病程有所不同^[21-22]。在既往的研究中,高血糖、血糖波动性以及糖毒性代谢记忆对血管钙化的影响已经受到了越来越多的关注。基于国内外研究的进展,本部分仅针对本课题组糖毒性关键代谢产物 CML 在血管钙化形成及转归中的作用作一简述,见图 3。其具体为:①糖尿病动脉钙化情况。糖尿病足截肢患者胫前动脉斑块内点灶状微钙化灶分布广泛,且随着血管腔狭窄程度加重而不断加重,甚至破坏动脉壁内弹力板^[23]。多因素 Logistic 回归分析及列线图模型等多种统计学分析证实血清 CML 水平是 1 型糖尿病和 2 型糖尿病患者动脉钙化的独立预测因子,并可在一定程度上预测急性心脑血管不良事件的发生^[24-25]。同时,本课题组合成的¹⁸F 标记 CML 核素显像探针,其显像速度快、排泄慢、富集

特异度高,有利于快速成像分析,并且能够借助 PET/CT 准确反映出血管壁钙化灶的分布和大小,已获得国家知识产权局的发明专利授权。② CML 与钙化的关系。本课题组首次在高脂与凋亡共存环境下利用糖毒性代谢产物 CML 成功构建了一个全新的钙化模型,主动脉壁中膜及内膜均出现广泛的点灶状微钙化;CML/RAGE 可诱导钙化级联反应的跨细胞信号传递,由 CML 诱导的主动脉平滑肌细胞成骨分化早于血管壁钙沉积的发生^[26]。③糖毒性受体介导钙化转归。糖毒性代谢记忆产物 CML 特异性受体包括 RAGE、Galectin-3 及其他多种受体。同时,糖毒性产物及其受体参与炎症、氧化应激、弹性蛋白/胶原蛋白、基质小泡等对血管钙化的影响,参与成骨破骨平衡对血管钙化的重塑,参与皮肤自体荧光对血管钙化的预测。本课题组的系列研究证实,糖尿病足截肢患者胫前动脉组织内的大钙化与小微钙化两者间的转归与 RAGE、Galectin-3 间存在密切关系。动物与细胞两个层面的研究证实,沉默 RAGE 后 ApoE^{-/-}小鼠血管壁 Galectin-3 含量升高,斑块内钙化灶增大融合形成大钙化;沉默 Galectin-3 后小鼠主动脉壁 RAGE 代偿性增加,斑块内钙化灶数量增多,直径变小,成为危害更大的小微钙化。经过对动物、细胞多信号节点的敲减和过表达,本课题组的研究最终证实:钙化转归分子开关 Sortilin 在 RAGE/Galectin-3 的下游介导、小微钙化/大钙化的形成过程中,RAGE 下调 Sortilin 表达促使小微钙化形成,Galectin-3 则上调 Sortilin 表达调控大钙化融合过程^[27]。④糖毒性受体介导钙化转位。内膜钙化与中膜钙化尽管分布位置不同,但与之相关的临床表现和预后相同。内膜钙化会加速动脉粥样硬化斑块进程,加重血管腔狭窄,甚至会出现斑块的破裂,进而造成急性心脑血管事件的发生。中膜钙化则会使血管顺应性下降、血管壁弹性蛋白降解,从而增加了患心衰和主动脉瘤的风险。糖尿病患者血管中普遍存在内膜钙化和中膜钙化,但是在钙化过程中是怎样的机制介导内膜/中膜钙化易位,尚不清楚。为此,本课题组借助血管平滑肌细胞/巨噬细胞共培养

体系和 ApoE^{-/-}小鼠骨髓来源巨噬细胞移植的方式来检测糖毒性受体巨噬细胞 Galectin-3 水平变化对血管钙化分布的影响。通过参考临床标本、动物实验及细胞共培养等系列研究,笔者发现:内膜钙化与中膜钙化糖尿病患者主要心血管危险因素没有明显差异;内膜钙化血管中 Galectin-3 水平较中膜钙化血管高;内膜钙化血管斑块中 Galectin-3 富集程度更高;巨噬细胞 Galectin-3 上调介导血管平滑肌细胞钙化易位;巨噬细胞 Galectin-3 的富集促进血管平滑肌细胞源性胞外囊泡迁移; Galectin-3 促进糖尿病小鼠血管斑块及内膜钙化形成; Galectin-3 影响小鼠血管中膜胞外囊泡再分布。综合本课题组相关研究,得出结论:巨噬细胞 Galectin-3 调控血管平滑肌细胞衍生的基质囊泡迁移进而介导糖尿病血管内膜/中膜钙化易位。这一研究可能为糖尿病血管钙化的早期干预提供思路,并且可能为评估糖尿病并发症预后提供理论依据^[28]。

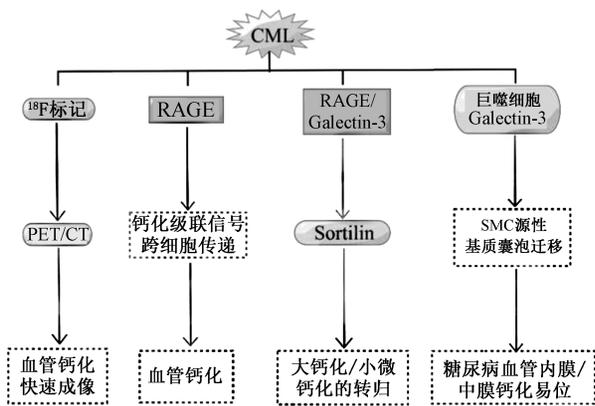


图 3 CML 在血管钙化中的作用(采用 Figdraw 绘制)

3 结语

综上所述,由高血糖、频繁血糖波动及代谢记忆产物等共同组成的糖毒性对糖尿病心血管并发症的形成过程发挥了重要的促进作用,越来越多的专家学者已经开始投入更多的时间和精力关注糖毒性在相关领域中的作用机制。目前,针对这一领域的研究,其相关技术有限,且基于糖毒性的心血管并发症精准诊疗方面尚需要进一步完善,希望本文能为糖

毒性在糖尿病心血管并发症形成中的深入研究提供参考。

参考文献:

- [1] SUN H, SAEEDI P, KARURANGA S, et al. IDF diabetes atlas: global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2022, 183: 109119.
- [2] 王中群.重视糖尿病大血管并发症的发病、机制、评估与防治研究[J].中南医学科学杂志, 2022, 50(1): 1-6.
- [3] 陈名道.胰岛β细胞的“糖毒性”、“脂毒性”与“糖脂毒性”[J].中华内分泌代谢杂志, 2009, 25(1): 5-8.
- [4] HOLMAN R R, F.R.C.P, PAUL S K, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes[J]. N Engl J Med, 2008, 359(15): 1577-1589.
- [5] KOSKA J, GERSTEIN H C, BEISSWENGER P J, et al. Advanced glycation end products predict loss of renal function and high-risk chronic kidney disease in type 2 diabetes[J]. Diabetes Care, 2022, 45(3): 684-691.
- [6] 李媛媛,陈晓飞,庞宗然.“糖毒性”与2型糖尿病大血管病变的关系研究近况[J].吉林医学, 2009, 30(23): 3087-3089.
- [7] HO K L, KARWI Q G, CONNOLLY D, et al. Metabolic, structural and biochemical changes in diabetes and the development of heart failure[J]. Diabetologia, 2022, 65(3): 411-423.
- [8] PANG M C, LI Y L, GU W, et al. Recent advances in epigenetics of macrovascular complications in diabetes mellitus[J]. Heart Lung Circ, 2021, 30(2): 186-196.
- [9] WANG J, GUO T. Metabolic remodeling in chronic heart failure[J]. J Zhejiang Univ Sci B, 2013, 14(8): 688-695.
- [10] HEATHER L C, CLARKE K. Metabolism, hypoxia and the diabetic heart[J]. J Mol Cell Cardiol, 2011, 50(4): 598-605.
- [11] SUN Z, ZHANG L L, LI L H, et al. Galectin-3 mediates cardiac remodeling caused by impaired glucose and lipid metabolism through inhibiting two pathways of activating Akt[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2021, 320(1): H364-H380.

- [12] WANG Z Q, YAN J C, LI L H, et al. Effects of N^ε-carboxymethyl-Lysine on ERS-mediated apoptosis in diabetic atherosclerosis[J]. *Int J Cardiol*, 2014, 172(3): e478–e483.
- [13] BAO Z Y, LI L H, GENG Y, et al. Advanced glycation end products induce vascular smooth muscle cell-derived foam cell formation and transdifferentiate to a macrophage-like state[J]. *Mediators Inflamm*, 2020, 2020: 6850187–6850198.
- [14] WANG Z Q, BAO Z Y, DING Y P, et al. N^ε-carboxymethyl-lysine-induced PI3K/Akt signaling inhibition promotes foam cell apoptosis and atherosclerosis progression[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 115: 108880.
- [15] 王中群,包正阳,孙振,等.N^ε羧甲基赖氨酸靶向清道夫受体 CD36 的分子对接研究[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2019, 21(5): 519–521.
- [16] XU S N, LI L H, YAN J C, et al. CML/CD36 accelerates atherosclerotic progression via inhibiting foam cell migration[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 97: 1020–1031.
- [17] BAO Z Y, ZHANG L L, LI L H, et al. N^ε-Carboxymethyl-Lysine negatively regulates foam cell migration via the Vav1/Rac1 pathway [J]. *J Immunol Res*, 2020, 2020: 1906204.
- [18] PANG Q W, SUN Z, SHAO C, et al. CML/RAGE signal bridges a common pathogenesis between atherosclerosis and non-alcoholic fatty liver [J]. *Front Med*, 2020, 7: 583943.
- [19] SHEN X Y, LI L H, SUN Z, et al. Gut microbiota and atherosclerosis-focusing on the plaque stability[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8: 668532.
- [20] 侯丽娜,刘嘉,李亚兰,等.CXC 趋化因子配体 14 对高糖环境中脂肪细胞焦亡的影响[J]. *中南医学科学杂志*, 2022, 50(1): 7–12.
- [21] 王中群,李丽华.关注血管钙化的起源、演进与转归研究[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2018, 26(11): 1086–1090.
- [22] 王中群,孙振.防治血管钙化,依然任重道远[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2018, 26(12): 1189–1193.
- [23] WANG Z Q, LI L H, DU R, et al. CML/RAGE signal induces calcification cascade in diabetes[J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2016, 8: 83.
- [24] 耿跃,杜睿,赵江波,等.糖尿病患者血清 N^ε-羧甲基赖氨酸水平与颈动脉钙化关系的临床研究[J]. *中国动脉硬化杂志*. 2020, 28(4): 316–321.
- [25] 李丽华,叶斐,付先利,等.糖尿病足截肢患者血清 N^ε-羧甲基赖氨酸与胫前动脉斑块内钙化的关系[J]. *中华心血管病杂志*. 2017, 45(11): 958–962.
- [26] WANG Z Q, JIANG Y C, LIU N F, et al. Advanced glycation end-product N^ε-carboxymethyl-Lysine accelerates progression of atherosclerotic calcification in diabetes[J]. *Atherosclerosis*, 2012, 221(2): 387–396.
- [27] SUN Z, WANG Z Q, LI L H, et al. RAGE/galectin-3 yields intraplaque calcification transformation via sortilin [J]. *Acta Diabetol*, 2019, 56(4): 457–472.
- [28] SUN Z, LI L H, ZHANG L L, et al. Macrophage galectin-3 enhances intimal translocation of vascular calcification in diabetes mellitus [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2020, 318(5): H1068–H1079.

[收稿日期:2022-10-12]

[责任编辑:郭海婷 英文编辑:阳雨君]