

糖尿病血管重构作用机制的研究进展

薛佳欣¹ 宫天宇² 梁馨芳¹ 王帆¹ 张晓卉¹

(1. 哈尔滨医科大学附属第一医院心血管内科, 黑龙江 哈尔滨 150001; 2. 佳木斯大学附属第一医院, 黑龙江 佳木斯 154002)

【摘要】 糖尿病(DM)是以血葡萄糖水平慢性升高为特征的代谢性疾病,血糖长期控制不佳引发的血管并发症会严重影响预后和患者的生活质量。血管重构是一个动态变化的过程,从一开始的适应性变化进一步发展成为 DM 血管并发症的病理基础。及时有效地药物干预逆转血管重构将在很大程度上避免 DM 血管并发症的发生。阐明 DM 血管重构的作用机制具有重大临床意义,现就 DM 血管重构涉及的相关机制做一综述,为今后靶向药物筛选和 DM 血管并发症防治提供新思路。

【关键词】 糖尿病;血管重构;平滑肌细胞表型转化

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2023.08.015

Mechanism of Vascular Remodeling Action in Diabetes Mellitus

XUE Jiaxin¹, GONG Tianyu², LIANG Xinfang¹, WANG Fan¹, ZHANG Xiaohui¹

(1. Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang, China; 2. The First Affiliated Hospital of Jiamusi University, Jiamusi 154002, Heilongjiang, China)

【Abstract】 Diabetes mellitus (DM) is a metabolic disease characterized by a chronic increase in blood glucose levels, and vascular complications arising from poor long-term glucose control can seriously affect the prognosis and the quality of life of patients. Vascular remodeling is a dynamic change process that can further develop from the initial adaptive changes into the pathological basis of vascular complications in DM. Timely and effective pharmacological intervention to reverse vascular remodeling will largely avoid the occurrence of vascular complications in DM. It is of great clinical significance to elucidate the mechanisms involved in DM vascular remodeling, and this article reviews the relevant mechanisms involved in DM vascular remodeling to provide new ideas for future targeted drug screening and prevention of DM vascular complications.

【Key words】 Diabetes mellitus; Vascular remodeling; Smooth muscle cell phenotype transformation

随着人口老龄化和生活水平的提高,中国现糖尿病(diabetes mellitus, DM)患病人数位居全球首位,预计 2045 年将超过 1.74 亿^[1]。DM 血管并发症分为大血管并发症和微血管并发症。1 型糖尿病(type 1 diabetes mellitus, T1DM)患者易发生急性并发症,其慢性并发症主要发生于微血管中。DM 微血管病变特点是毛细血管基底膜增厚和微血栓形成,临床上主要包括糖尿病肾病、糖尿病视网膜病变和糖尿病神经病变。与 T1DM 患者的发病机制不同,2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者发生大血管病变的风险较高。DM 大血管病变涉及主动脉、冠状动脉和肢体外周动脉,70%~80%的 T2DM 患者直接死因是大血管并发症^[2],DM 大血管并发症已成为威胁人类健康

的主要“杀手”。DM 血管重构既是 DM 状态下血管的一种病理性改变,又是晚期并发症如动脉粥样硬化和微血管病变的结构基础,如果不及时干预逆转重构可显著增加致残率和死亡率。现详细阐述 DM 大血管重构的相关机制,为早期及时、有效地防治 DM 血管并发症提供理论参考。

1 DM 血管重构的定义

血管结构在一定范围内是相对稳定的,在外界急性慢性刺激来临时,血管既能急性地改变其张力,又能慢性做出结构和功能的改变。血管重构是在局部生长因子、血流动力学异常等长期刺激下引起的一种适应性改变。DM 状态下的血糖血脂异常、胰岛素功能障碍、氧化应激通过促进炎症细胞因子的分泌和相

基金项目: 黑龙江省博士后科研启动金(LBHQ18080);黑龙江省自然科学基金(LH2020H034);哈尔滨医科大学附属第一医院院基金(2019M08);哈尔滨医科大学附属第一医院院杰出青年基金(HYD2020JQ0005)

通信作者: 张晓卉, E-mail: maxiao19830522@163.com

关基因的表达会导致病理性血管重构的发生^[3,4]。动脉血管壁由内膜、中膜和外膜构成,主要包括内皮细胞、血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)、外膜成纤维细胞及它们分泌的细胞外基质。Faraci 等^[5]最早提出了“血管重构”的概念。狭义的血管重构是指血管中层平滑肌细胞重新排列,血管壁细胞层数增加,血管壁增厚但无细胞增殖,此种过程也被认为是严格意义上的血管重构。广义的血管重构是血管内膜下间隙和血管中膜细胞增生肥大,以及细胞外基质的异常增生。与大血管的结构和位置分布不同,微血管壁很薄,由单层内皮细胞和外面的基底膜构成。DM 微血管重构主要表现为微血管内皮细胞数量减少、内皮细胞肿胀、基膜断裂或增厚、细胞分布紊乱。

2 DM 大血管重构的病理学特征

从细胞学角度来看,DM 大血管重构主要涉及内皮细胞功能紊乱,VSMC 增殖、迁移、表型转化和凋亡,以及细胞外基质的降解。VSMC 表型转化是 DM 血管重构的中心环节,VSMC 不是终末分化的,因此能响应各种刺激而发生表型转化。“平滑肌细胞表型转化”是指平滑肌细胞表型从完全分化的“收缩”状态转变为去分化的“合成”状态^[6]。收缩型 VSMC 一般呈长梭形或纺锤形,收缩力强,具有低增殖、低迁移的特征。合成型 VSMC 一般呈扁平形,收缩力弱,具有高增殖、高迁移的特征。VSMC 和细胞外基质之间的相互作用对维持血管壁结构和功能的完整性至关重要。合成型 VSMC 对血清衍生的有丝分裂因子的敏感性增高,增殖和迁移能力增强,增殖并分泌大量细胞外基质成分和蛋白水解酶,从中膜迁移到内膜,导致细胞外基质合成和降解失衡。基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)是细胞外基质的重要降解酶,VSMC 增殖和迁移分泌大量的细胞外基质成分,而 MMP 又会不断地降解胶原、弹性蛋白和基底膜,从而引起 VSMC 的增殖和重排,导致血管重构^[7]。

3 DM 大血管重构的作用机制

3.1 内皮细胞功能紊乱

内皮细胞是血管内抵御各种损伤性刺激的第一屏障,内皮细胞有强大的分泌功能,通过合成和分泌多种血管活性物质调节血管张力、血小板功能、炎症反应以及平滑肌细胞的增殖和迁移,DM 诱发的内皮细胞功能紊乱是 DM 血管重构的起始因素。一氧化氮(nitric oxide, NO)是公认的内皮细胞产生的一种保护因子,在动脉粥样硬化中起保护作用。NO 降低内皮细胞中黏附分子的表达,促进血管舒张,并抑制 VSMC 的增殖以及血小板的黏附、激活、分泌和聚集。已有研究^[8]表明,NO 通过激活转化生长因子- β

(transforming growth factor- β , TGF- β)下游信号转导分子抑制 VSMC 增殖和细胞周期进展。长期的高血糖对内皮细胞的刺激以及内皮细胞的损伤使其释放 NO 的能力降低。Wu 等^[9]的研究证实,DM 大鼠血管内皮细胞合成的 NO 为正常的 15%。环腺苷酸和环鸟苷酸(cyclic guanosine monophosphate, cGMP)在控制血管结构完整性中起到重要作用,NO 和 cGMP 信号通路的重要介质 cGMP 依赖性蛋白激酶下调后导致 MMP-2 的合成增加,刺激 VSMC 由中膜向内膜迁移并增殖^[10]。DM 诱发的内皮细胞损伤使血小板黏附在胶原蛋白上,激活 PI3K/Akt/MMP-9 信号通路,促进 VSMC 增殖和迁移,产生分泌性改变,导致 DM 血管重构^[11]。

3.2 晚期糖基化终末产物

晚期糖基化终末产物(advanced glycation end product, AGE)是指蛋白质、脂质或核酸等大分子物质的游离氨基与还原糖的醛基发生一系列反应所生成的一种稳定性化合物。AGE 广泛存在于人体血液循环和组织细胞中,正常生理条件下 AGE 水平较低,而慢性持续高血糖会加速非酶糖基化反应导致 AGE 的积累。AGE 在血管壁上的过度沉积会诱发细胞外基质中胶原纤维的过度交联使血管壁增厚、顺应性降低。与此同时,AGE 通过加剧血管内皮细胞的炎症反应参与血管重构,AGE 使内皮细胞表达细胞间黏附分子(intercellular adhesion molecule, ICAM)-1 和血管细胞黏附分子-1(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1),ICAM-1 和 VCAM-1 与特异性蛋白结合后使内皮细胞通透性增强,单核细胞黏附并渗入血管壁,破坏内皮细胞正常功能。AGE 与内皮细胞表面的受体结合后刺激血管内皮细胞分泌单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1),使 p38 MAPK 通路磷酸化活性增强,促进 VSMC 增殖和迁移,进一步导致血管重构^[12]。AGE 还能抑制一氧化氮合酶的活性,使内皮细胞释放的 NO 减少,继而增强血管中层平滑肌细胞的增殖能力^[13]。糖脂代谢紊乱可调控 VSMC 自噬促进血管重构的发生,近些年来自噬参与 AGE 诱导 VSMC 表型转化的作用机制逐渐被关注。研究^[14]首次证明 AGE 通过降低组织蛋白酶 D 的表达抑制自噬体降解,增强原代大鼠 VSMC 的增殖,揭示了组织蛋白酶 D 是 AGE 和 VSMC 表型转化的重要调节器。AGE 还可以促进 $K_{Ca}3.1$ 通道的表达诱发自噬,使 VSMC 由收缩表型转化为合成表型^[15]。目前 VSMC 自噬在 DM 血管重构中的具体调控机制的研究有一定局限性,研究范围仍需要进一步拓展。

3.3 氧化型低密度脂蛋白

半数以上的 DM 患者合并血脂紊乱,糖尿病性血

脂异常的特征是甘油三酯水平升高,高密度脂蛋白水平低,低密度脂蛋白水平正常或轻度升高。活性氧(reactive oxygen species, ROS)水平的升高会使低密度脂蛋白变成氧化型低密度脂蛋白(oxidized low-density lipoprotein, ox-LDL)。ox-LDL 具有较强的细胞毒性,可损伤血管内皮细胞并增加黏附分子的表达,促进单核细胞、巨噬细胞、淋巴细胞等炎症细胞的浸润、黏附和迁移。单核细胞进入到含有载脂蛋白 B 的脂蛋白中,迁移至血管内膜下分化成巨噬细胞,T2DM 患者体内 M1 和 M2 型巨噬细胞的比例存在不平衡,促炎的 M1 型巨噬细胞数量 > 抗炎的 M2 型巨噬细胞数量, M1 型巨噬细胞分泌多种炎症因子促使 VSMC 增殖、迁移和细胞外基质的合成^[16]。经 ox-LDL 处理的冠状动脉平滑肌细胞以剂量依赖的方式上调骨桥蛋白和 MMP-9 的表达, VSMC 表现出高增殖和迁移的能力^[17]。miRNA 与人类疾病密切相关,具有调节细胞增殖、细胞凋亡和细胞分化等功能。最近有研究^[18]发现, ox-LDL 能够通过 miRNA 调节 VSMC 增殖, ox-LDL 下调 miRNA-4463 并激活 JNK 和 ERK 信号通路从而增强 VSMC 的表型转化。ox-LDL 还能上调人动脉 VSMC 中 miRNA-29b 的表达,导致 MMP-2 和 MMP-9 的表达增加^[19]。此外, ox-LDL 还具有干扰细胞周期的作用。ox-LDL 促进 VSMC 的增殖和迁移与内源母系表达基因 3 有关,敲低内源母系表达基因 3 后细胞周期蛋白 A 和 E 的表达水平增加^[20]。

3.4 高胰岛素血症

接受外源性胰岛素治疗的 T1DM 患者和 T2DM 伴肥胖、外源性胰岛素用量大者普遍存在高胰岛素血症。作为一种强效促生长因子,高水平胰岛素使内皮细胞功能紊乱并刺激内皮细胞释放内皮素(endothelin, ET), ET-1 是目前已知最强的、分布最广泛的内源性缩血管物质, DM 患者血液中的 ET-1 呈现高表达, ET-1 促进了黏附分子的表达,使血小板向血管壁聚集并促进 VSMC 收缩、增殖和迁移^[21]。ET-1 还能上调结缔组织生长因子的表达,并通过 RhoA/Rho 激酶和 MAPK/ERK 信号通路导致 VSMC 增殖并参与细胞外基质中胶原纤维的合成降解过程,从而引发 DM 血管重构^[22]。高水平胰岛素能上调 miRNA-208,继而降低 p21 蛋白的表达,使细胞周期从 G0/G1 期向 S 期转化,导致 VSMC 增殖^[23]。此外,高胰岛素血症和胰岛素抵抗状态下可以显著增强肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 刺激的 VCAM-1 表达,增强胰岛素样生长因子-1、血小板衍生生长因子(platelet derived growth factor, PDGF)等促细胞分裂因子的活性,促进 VSMC 的增殖、迁移和细胞外基质

增生^[24]。

3.5 氧化应激

氧化应激是指自由基和抗氧化系统之间的失衡,越来越多的证据表明氧化应激与 DM 血管重构的产生密切相关。Brownlee^[25]提出“DM 血管并发症的共同机制”学说,指出氧化应激是高血糖引发血管损伤的共同基础环节。ROS 是有氧应激的活性产物,高血糖除了直接增加 ROS 的生成外,还可以通过 AGE、多元醇、蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC) 和己糖胺这 4 种代谢途径促进 ROS 的积累^[26-27]。NADPH 氧化酶(NADPH oxidase, Nox)是 ROS 的重要来源。Nox 家族成员 Nox1、Nox2、Nox4、Nox5 存在于心血管组织中,其中 Nox1 促进 VSMC 由收缩型转化为合成型^[28]。研究^[29]发现 AGE 会上调细胞表面 Nox1、Nox4、AGE 受体的表达。AGE 引发的氧化应激是 DM 血管重构的关键性步骤,主要通过 AGE/AGE 受体轴来发挥作用^[30]。AGE 与 AGE 受体结合后导致细胞产生 ROS, ROS 随后激活血管壁细胞中氧化还原敏感的核因子- κ B,上调 ICAM 和多种炎症因子的表达^[31],这些下游分子还可以刺激核因子- κ B 正反馈放大 AGE 与 AGE 受体结合后的分子效应,进一步引起内皮细胞功能紊乱、VSMC 增殖和血管通透性改变,导致血管重构的发生^[32]。另一项研究^[33]表明 Ca^{2+} 通过 Nox5 诱导 VSMC 产生更多的 ROS,促使 VSMC 由收缩型向合成型转化,从而导致血管重构,去除细胞外 Ca^{2+} 或添加钙通道阻滞剂可抑制 VSMC 增殖。与钙通道一样,随着 VSMC 由收缩型转化为合成型,钾通道也发生了变化。 $\text{K}_v1.3$ 通道阻滞剂能抑制 VSMC 增殖、迁移和新生内膜的增生,可作为 VSMC 参与血管重构过程的抑制因子^[34]。DM 状态下的氧化应激引起的血管重构还与 PKC 的激活有关,高血糖使组织细胞内二酰甘油增多,激活 PKC,造成 ROS 的积累,ROS 又可以反过来活化 PKC, PKC 是一种重要的细胞间信息物质,其激活可引起 VSMC 增殖、内皮细胞功能紊乱和细胞外基质的合成,导致血管重构^[35]。血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II) 是肾素-血管紧张素-醛固酮系统的主要效应因子, Ang II 可以诱导 VSMC 增殖、迁移和细胞外基质的合成,此过程与氧化应激关系较为密切。Ang II 与受体结合后,促进 Nox1 的表达、ROS 的生成,激活 PI3K/Akt 和 MAPK/ERK 通路导致 VSMC 增殖、迁移、表型转化^[36]。Ang II 受体阻滞剂的应用有助于减轻炎症过程和疾病进展,为 DM 血管重构的治疗提供方向。NOD 样受体蛋白 3 (NOD-like receptor protein 3, NLRP3) 炎症小体在 DM 患者主动脉中高度表达,且与动脉粥样硬化的严重程度呈正相关。已有

研究^[37]证实, NLRP3 炎症小体的激活有助于 Ang II 诱导的 VSMC 表型转化和血管重构。ROS 是 NLRP3 的重要激活剂, Wang 等^[38]在 T1DM 小鼠肠系膜动脉中应用了 Nox4 抑制剂后显著降低了 ROS 介导的 NLRP3 炎症反应。

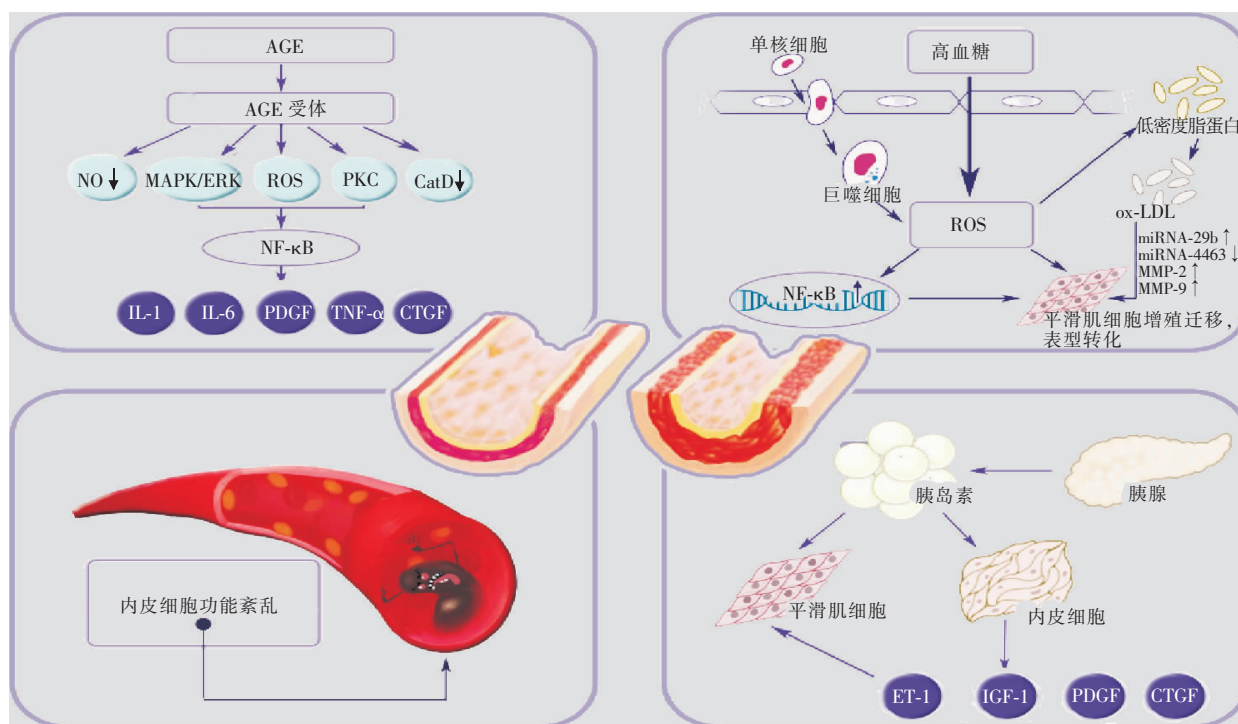
3.6 炎症及细胞因子

DM 是一种低度炎症性疾病, 多种炎症因子相互影响、协同作用形成的复杂调节网络在 DM 大血管病变的发生、发展中起到重要作用。除上文提到的 ET-1、Ang II、黏附分子外, 其他细胞因子如 TNF- α 、PDGF、TGF- β 、白细胞介素 (interleukin, IL)、血管内皮细胞生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 等与 DM 血管重构密切相关。DM 血管重构可由一些细胞因子的生成或活性降低所引起。T2DM 患者的血清 TNF- α 较健康人显著升高, 受损内皮细胞分泌的 TNF- α 可抑制 NOS 的活性, 使内皮细胞通透性增加, 还可诱导 ICAM、IL-1、IL-6 等炎症因子产生, 加重血管局部炎症反应^[39]。PDGF 是一种重要的促有丝分裂剂, 可加速 T2DM 患者主动脉中 VSMC 的增殖, TNF- α 与 VSMC 上的受体结合后刺激 PDGF 分泌, 促使 VSMC 增殖、迁移、细胞外基质增生, 导致血管内膜增厚^[40]。

VEGF 及其受体介导的信号转导在减轻 ROS 对血管损伤和维持内皮功能方面至关重要, 研究^[41]表明, 高血糖状态引起的 ROS 升高以配体非依赖性的方式促进血管内皮细胞生长因子受体 2 (vascular endothelial growth factor receptor 2, VEGFR2) 活化和随后的降解, ROS 会消耗细胞表面 VEGFR2, VEGF-VEGFR2 信号转导受到抑制, 最终引发内皮细胞功能紊乱。此外, TGF- β 是细胞外基质的主要调节物, TGF- β 可使血管外膜成纤维细胞增殖并转化为肌成纤维细胞, 肌成纤维细胞可分泌大量细胞蛋白水解酶, 导致细胞外基质合成和降解失衡, 研究^[42]证实此过程是通过激活 TGF- β 依赖性 Smad 信号通路, 从而在 DM 血管重构中发挥作用。

4 总结

综上所述, 血管重构是 DM 大血管和微血管并发病的病理基础, 其相关作用机制十分复杂, 仍需大量研究工作进一步阐明 (图 1)。严格控制血糖血脂、积极纠正高胰岛素血症、改善内皮细胞功能、降低血管炎症反应, 全方位、多靶点的治疗模式可为 DM 血管并发病的防治提供新思路, 为开发高效、安全的靶向药物提供理论依据。



注: CatD, 组织蛋白酶 D; CTGF, 结缔组织生长因子; NF- κ B, 核因子- κ B; IGF-1, 胰岛素样生长因子-1。

图 1 DM 血管重构的作用机制

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: 109-119.
- [2] Morgan CL, Peters JR, Currie CJ. The changing prevalence of diagnosed diabetes and its associated vascular complications in a large region of the UK [J]. Diabet Med, 2010, 27 (6): 673-678.
- [3] Haller H, Drab M, Luft FC. The role of hyperglycemia and hyperinsulinemia in the pathogenesis of diabetic angiopathy [J]. Clin Nephrol, 1996, 46 (4): 246-255.
- [4] Fiorentino TV, Prioleto A, Zuo P, et al. Hyperglycemia-induced oxidative stress

- and its role in diabetes mellitus related cardiovascular diseases[J]. *Curr Pharm Des*, 2013, 19(32):5695-5703.
- [5] Faraci FM, Baumbach GL, Heistad DD. Myogenic mechanisms in the cerebral circulation[J]. *J Hypertens Suppl*, 1989, 7(4):S61-S64.
 - [6] Lavigne MC, Ramwell PW, Clarke R. Growth and phenotypic characterization of porcine coronary artery smooth muscle cells[J]. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*, 1999, 35(3):136-143.
 - [7] Johnson C, Galis ZS. Matrix metalloproteinase-2 and -9 differentially regulate smooth muscle cell migration and cell-mediated collagen organization [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004, 24(1):54-60.
 - [8] Vázquez R, Farfás M, Vega JL, et al. D-glucose stimulation of L-arginine transport and nitric oxide synthesis results from activation of mitogen-activated protein kinases p42/44 and Smad2 requiring functional type II TGF- β receptors in human umbilical vein endothelium [J]. *J Cell Physiol*, 2007, 212(3):626-632.
 - [9] Wu G, Meininger CJ. Impaired arginine metabolism and NO synthesis in coronary endothelial cells of the spontaneously diabetic BB rat [J]. *Am J Physiol*, 1995, 269(4 Pt 2):H1312-H1318.
 - [10] Dey NB, Lincoln TM. Possible involvement of Cyclic-GMP-dependent protein kinase on matrix metalloproteinase-2 expression in rat aortic smooth muscle cells [J]. *Mol Cell Biochem*, 2012, 368(1-2):27-35.
 - [11] Zeng M, Luo Y, Xu C, et al. Platelet-endothelial cell interactions modulate smooth muscle cell phenotype in an in vitro model of type 2 diabetes mellitus [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2019, 316(2):C186-C197.
 - [12] 郭志坚, 侯凡凡, 梁敏, 等. 晚期糖基化终产物刺激内皮细胞分泌单核细胞趋化蛋白-1 信号传导途径[J]. *中华医学杂志*, 2003, 83(12):71-75.
 - [13] Rojas A, Romay S, González D, et al. Regulation of endothelial nitric oxide synthase expression by albumin-derived advanced glycosylation end products [J]. *Circ Res*, 2000, 86(3):E50-E54.
 - [14] Ma M, Guo X, Chang Y, et al. Advanced glycation end products promote proliferation and suppress autophagy via reduction of Cathepsin D in rat vascular smooth muscle cells[J]. *Mol Cell Biochem*, 2015, 403(1-2):73-83.
 - [15] 于玮, 余蕾, 魏兰兰, 等. 糖基化终产物对血管平滑肌细胞表型转换作用与机制研究[J]. *临床军医杂志*, 2020, 48(2):201-203.
 - [16] Butoi E, Gan AM, Tucureanu MM, et al. Cross-talk between macrophages and smooth muscle cells impairs collagen and metalloprotease synthesis and promotes angiogenesis[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1863(7 Pt A):1568-1578.
 - [17] Liu J, Ren Y, Kang L, et al. Oxidized low-density lipoprotein increases the proliferation and migration of human coronary artery smooth muscle cells through the upregulation of osteopontin[J]. *Int J Mol Med*, 2014, 33(5):1341-1347.
 - [18] Wang X, Li H, Zhang Y, et al. Suppression of miR-4463 promotes phenotypic switching in VSMCs treated with ox-LDL[J]. *Cell Tissue Res*, 2021, 383(3):1155-1165.
 - [19] Chen KC, Wang YS, Hu CY, et al. OxLDL up-regulates microRNA-29b, leading to epigenetic modifications of MMP-2/MMP-9 genes: a novel mechanism for cardiovascular diseases[J]. *FASEB J*, 2011, 25(5):1718-1728.
 - [20] Liu Y, Jia L, Min D, et al. Baicalin inhibits proliferation and promotes apoptosis of vascular smooth muscle cells by regulating the MEG3/p53 pathway following treatment with ox-LDL[J]. *Int J Mol Med*, 2019, 43(2):901-913.
 - [21] Yang Z, Li JC. Stimulation of endothelin-1 gene expression by insulin via phosphoinositide-3 kinase-glycogen synthase kinase-3 β signaling in endothelial cells[J]. *Life Sci*, 2008, 82(9-10):512-518.
 - [22] Rodriguez-Vita J, Ruiz-Ortega M, Rupérez M, et al. Endothelin-1, via ETA receptor and independently of transforming growth factor- β , increases the connective tissue growth factor in vascular smooth muscle cells[J]. *Circ Res*, 2005, 97(2):125-134.
 - [23] Zhang Y, Wang Y, Wang X, et al. Insulin promotes vascular smooth muscle cell proliferation via microRNA-208-mediated downregulation of p21 [J]. *J Hypertens*, 2011, 29(8):1560-1568.
 - [24] Mackesy DZ, Goalstone ML. Insulin augments tumor necrosis factor- α stimulated expression of vascular cell adhesion molecule-1 in vascular endothelial cells[J]. *J Inflamm (Lond)*, 2011, 8:34.
 - [25] Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism [J]. *Diabetes*, 2005, 54(6):1615-1625.
 - [26] Koya D, King GL. Protein kinase C activation and the development of diabetic complications[J]. *Diabetes*, 1998, 47(6):859-866.
 - [27] Brownlee M. Advanced protein glycosylation in diabetes and aging[J]. *Annu Rev Med*, 1995, 46(1):223-234.
 - [28] Vendrov AE, Sumida A, Canugovi C, et al. NOXA1-dependent NADPH oxidase regulates redox signaling and phenotype of vascular smooth muscle cell during atherogenesis[J]. *Redox Biol*, 2019, 21:101063.
 - [29] Koulis C, Watson AMD, Gray SP, et al. Linking RAGE and Nox in diabetic micro- and macrovascular complications [J]. *Diabetes Meta*, 2015, 41(4):272-281.
 - [30] Jandeleit-Dahm K, Watson A, Soro-Paavonen A. The AGE/RAGE axis in diabetes-accelerated atherosclerosis[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2010, 35(3):329-334.
 - [31] Vlassara H, Fuh H, Donnelly T, et al. Advanced glycation endproducts promote adhesion molecule (VCAM-1, ICAM-1) expression and atheroma formation in normal rabbits[J]. *Mol Med*, 1995, 1(4):447-456.
 - [32] Bierhaus A, Schiekhofer S, Schwaninger M, et al. Diabetes-associated sustained activation of the transcription factor nuclear factor- κ B [J]. *Diabetes*, 2001, 50(12):2792-2808.
 - [33] Furmanik M, Chatrou M, van Gorp R, et al. Reactive oxygen-forming Nox5 links vascular smooth muscle cell phenotypic switching and extracellular vesicle-mediated vascular calcification[J]. *Circ Res*, 2020, 127(7):911-927.
 - [34] Bobi J, Garabito M, Solanes NU, et al. Kv1.3 blockade inhibits proliferation of vascular smooth muscle cells in vitro and intimal hyperplasia in vivo[J]. *Transl Res*, 2020, 224:40-54.
 - [35] Gao L, Mann GE. Vascular NAD(P)H oxidase activation in diabetes: a double-edged sword in redox signalling[J]. *Cardiovasc Res*, 2009, 82(1):9-20.
 - [36] Zhang F, Ren X, Zhao M, et al. Angiotensin-(1-7) abrogates angiotensin II-induced proliferation, migration and inflammation in VSMCs through inactivation of ROS-mediated PI3K/Akt and MAPK/ERK signaling pathways[J]. *Sci Rep*, 2016, 6(1):1-11.
 - [37] Ren XS, Tong Y, Ling L, et al. NLRP3 gene deletion attenuates angiotensin II-induced phenotypic transformation of vascular smooth muscle cells and vascular remodeling[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 44(6):2269-2280.
 - [38] Wang W, Wu Q, Sui Y, et al. Rutin protects endothelial dysfunction by disturbing Nox4 and ROS-sensitive NLRP3 inflammasome [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 86:32-40.
 - [39] Kleemann R, Zadelaar S, Kooistra T. Cytokines and atherosclerosis: a comprehensive review of studies in mice[J]. *Cardiovasc Res*, 2008, 79(3):360-376.
 - [40] Hu W, Huang Y. Targeting the platelet-derived growth factor signalling in cardiovascular disease [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2015, 42(12):1221-1224.
 - [41] Lampugnani MG, Orsenigo F, Gagliani MC, et al. Vascular endothelial cadherin controls VEGFR-2 internalization and signaling from intracellular compartments [J]. *J Cell Biol*, 2006, 174(4):593-604.
 - [42] Li JH, Huang XR, Zhu HJ, et al. Role of TGF- β signaling in extracellular matrix production under high glucose conditions [J]. *Kidney Int*, 2003, 63(6):2010-2019.

收稿日期:2022-09-02