脂肪酸代谢紊乱与糖尿病血管微循环障碍

宇文雅[1,2]　王西强[2,3]　刘静[2,3]　刘仲伟[2,3]
(1. 西藏民族大学医学院,陕西 咸阳 712082; 2. 陕西省人民医院心血管内科,陕西 西安 710068; 3. 陕西省中医药管理局中西医结合重点研究室,陕西 西安 710068)

【摘要】脂肪酸过氧化物、脂质过氧化产物以及饱和脂肪酸是糖尿病脂肪酸代谢紊乱的特征性病理代谢产物,可通过诱导血小板聚集、引发血管收缩、增加血管通透性、诱发炎症反应等一系列机制,导致构成微循环结构的重要细胞发生功能障碍和损伤,诱发微循环障碍。现对上述机制及相关新型治疗策略做一综述,为其临床防治提供新的线索与思路。

【关键词】糖尿病;脂肪酸代谢;微循环障碍
【DOI】10. 16806/j. cnki. issn. 1004-3934. 2024. 02. 015

Fatty Acid Metabolism Disorders and Diabetic Vascular Microcirculation Dysfunction

YUWEN Ya[1,2], WANG Xiqiang[2,3], LIU Jing[2,3], LIU Zhongwei[2,3]
(1. *School of Medicine*, *Xizang Minzu University*, *Xianyang* 712082, *Shaanxi*, *China*; 2. *Department of Cardiology*, *Shaanxi Provincial People's Hospital*, *Xi'an* 710068, *Shaanxi*, *China*; 3. *Integretive Traditional Chinese Medicine and Western Medicien Key Lab*, *Research Office of Shaanxi Administration of Traditional Chinses Medicine*, *Xi'an* 710068, *Shaanxi*, *China*)

【**Abstract**】Fatty acid peroxidation products, lipid peroxidation products, and saturated fatty acids are characteristic pathological metabolic products of fatty acid metabolic disorder in diabetes. They can induce platelet aggregation, trigger vasoconstriction, increased vascular permeability, and provoke inflammatory responses. These mechanisms lead to dysfunction and damage of vital cells that constitute the microcirculation, thus inducing microcirculatory disorders. This review discusses the above mechanisms and related novel therapeutic strategies, providing new clues and ideas for their clinical prevention and treatment.

【**Keywords**】Diabetes mellitus; Fatty acid metabolism; Microcirculation dysfunction

糖尿病是一种常见的代谢性疾病,其发病率随着西式饮食的流行和人口老龄化的加剧而不断上升。除了血糖水平的异常外,糖尿病患者还经常伴随脂代谢紊乱,特别是脂肪酸代谢的异常[1]。随着对糖尿病微循环障碍研究的深入,越来越多的证据表明,脂肪酸代谢异常与糖尿病微循环障碍密切相关[2]。微循环障碍会导致组织缺血、缺氧和代谢紊乱等,严重时甚至会引起组织坏死和器官功能障碍[3]。现探讨糖尿病脂肪酸代谢异常与微循环障碍的关系,为进一步研究提供新的线索。

1　糖尿病脂肪酸代谢紊乱与微循环障碍

在糖尿病中,脂肪酸代谢紊乱包括脂肪酸的合成、储存和利用过程的异常。这些异常过程导致血液中脂质过氧化产物(lipid peroxidation product, LPP)、脂肪酸过氧化物(fatty acid peroxidation product, FAPP)和饱和脂肪酸(saturated fatty acid, SFA)含量增加[4]。这一紊乱的机制复杂,涉及脂肪组织分布和结构的改变、胰岛素抵抗以及脂肪酸氧化代谢的异常[5]。脂肪酸代谢的异常与糖尿病微循环障碍的发生和发展密切相关,产生的毒性代谢产物对微循环的主要构成细胞造成直接影响,诱发细胞功能障碍、结构损伤以及细胞凋亡,进一步加重微循环障碍。

糖尿病患者的脂肪酸代谢紊乱会产生一系列的过氧化脂质,主要包括 LPP 和 FAPP。前者包括丙二醛(malondialdehyde, MDA)、甲醛以及丙酮酸等,后者则包括如 4-羟基-2-壬烯醛(4-Hydroxy-2-nonenal, 4-HNE)、花

基金项目:国家自然科学基金面上项目(82070858)
通信作者:刘仲伟,E-mail:liuzhongwei@ nwpu. edu. cn

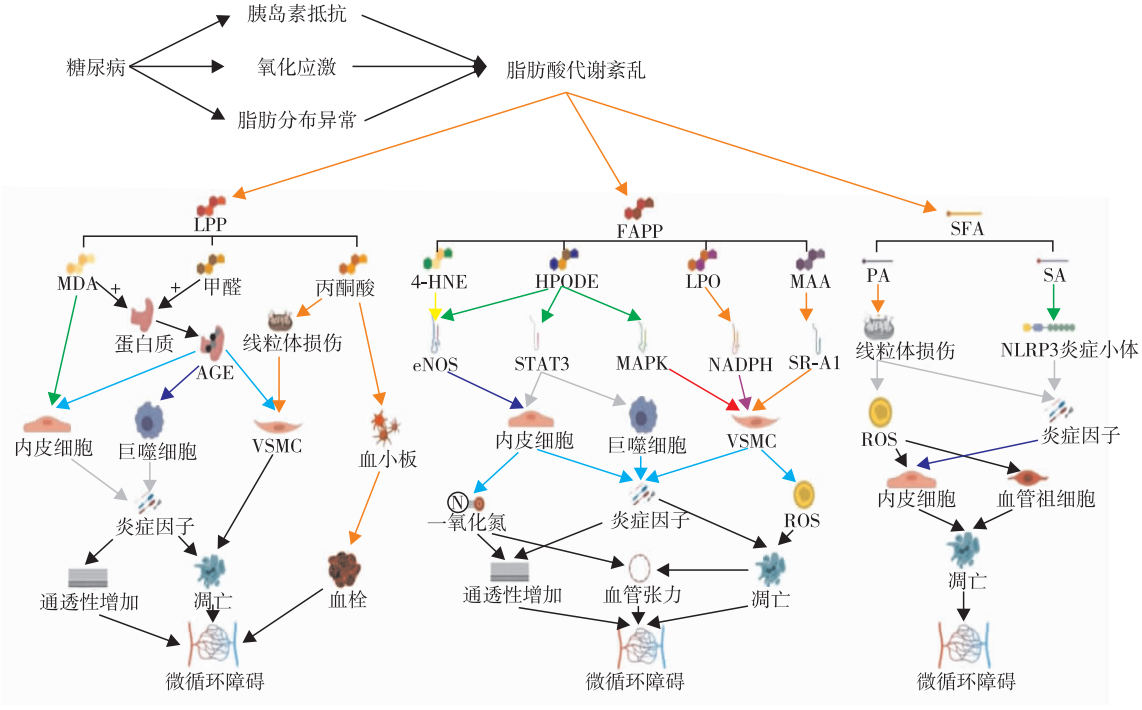
生四烯酸过氧化物(hydroperoxyoctadecadienoic acid, HPODE)、丙二醛-乙醛加合物(malondialdehyde-acetaldehyde, MAA)以及脂质过氧化物(lipid peroxide, LPO)等[6]。这些毒性代谢产物可导致细胞内环境紊乱,损伤细胞结构和功能,诱发炎症反应,参与微循环障碍的发生和发展。另外,高血糖和高胰岛素水平会导致 SFA 的过度产生和堆积,包括棕榈酸(palmitic acid, PA)、硬脂酸(stearic acid, SA)和肉豆蔻酸。这些 SFA 可刺激内皮细胞及血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)产生氧化应激和自由基,增加血管内皮细胞的炎症反应,导致细胞功能障碍和损伤[7]。这些效应可能会导致微循环血管舒张功能异常和通透性增高,进一步影响微循环的正常功能。

糖尿病状态下机体微循环遭受明显损伤,可出现微循环障碍,严重时可导致糖尿病患者的病残及死亡。中国 2 型糖尿病微血管并发症总体患病率为 35.5%,其中糖尿病视网膜病变患病率为 27.8%,糖尿病肾病为 22.7%,糖尿病神经病变为 16.7%[4]。糖尿病视网膜病变早期可能无明显的症状,但随着病情的发展,可能出现视力模糊、视野缺失甚至失明。眼底检查可发现视网膜出血、渗出、新生血管等病变。糖尿病肾病是糖尿病微血管并发症中最主要的死亡原因。早期可能出现微量白蛋白尿,随着病情的发展,可能出现大量蛋白尿、肾功能下降,最终导致尿毒症。糖尿病神经病变主要表现为感觉异常、运动障碍以及自主神经功能障碍等。

糖尿病微循环障碍的发病机制复杂,涉及多个系统、多种细胞类型及复杂的细胞信号网络。糖尿病患者的高血糖状态会导致包括血管张力的平衡、维持血液的流动性和通透性等内皮细胞的正常功能受损,造成微循环障碍。此外,高血糖状态会引发氧化应激和炎症反应,损伤线粒体、内质网等重要细胞结构,导致构成微循环的组织损伤,进而引发微循环障碍。糖尿病患者存在显著的脂肪酸代谢紊乱,可通过多种机制导致内皮功能障碍,包括影响一氧化氮的产生、诱导微循环内皮细胞凋亡、加重加速氧化应激以及诱导血小板聚集等[8]。这些机制相互作用,共同导致糖尿病微循环障碍的发生和发展。

2　LPP

LPP 是糖尿病脂肪酸代谢紊乱的标志性毒性代谢产物。LPP 是指在脂质过度氧化过程中生成的多种羟基化合物,其特点包括高度反应性、易与细胞膜和蛋白质结合、可导致细胞内部环境发生变化并影响细胞功能。在糖尿病患者中 LPP 主要包括 MDA、丙酮酸以及甲醛等,这些产物可导致氧化应激以及局部炎症反应,加速血管内皮细胞、平滑肌细胞和血小板等细胞的损伤,进而导致微循环障碍[9]。概括的作用机制见图 1。



注:AGE,晚期糖基化终末产物;eNOS,内皮型一氧化氮合酶;STAT3,信号转导和转录激活因子 3;MAPK,丝裂原活化蛋白激酶;NADPH,还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸;SR-A1,清道夫受体 A1;ROS,活性氧;NLRP3,NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3。

图 1　脂肪酸代谢紊乱在微循环障碍中的作用机制

2.1　MDA

研究[10]表明,MDA 与微循环障碍密切相关,MDA 的水平可用来评估微循环功能的改变和疾病的进展。在一项关于尿毒症引起的血管功能障碍的研究[11]中,研究者发现抑制 MDA 的生成和代谢可改善糖尿病患者的微循环功能,减少并发症的发生。MDA 对血管内皮细胞有直接的损伤作用,可诱导细胞凋亡和内皮细胞功能的异常及凋亡。其次,MDA 还可诱导巨噬细胞对微循环的浸润,产生白细胞介素-1β、肿瘤坏死因子-α 等炎症因子,诱导内皮细胞及 VSMC 损伤,最终导致微循环血管舒张功能障碍,血流灌注下降。MDA 可与氨基酸和蛋白质反应,形成高度不稳定的羧基化产物,称为晚期糖基化终末产物。在一项关于多囊卵巢综合征病理机制的研究[12]中,研究者发现晚期糖基化终末产物可直接或间接地导致细胞膜脂质的氧化和结构损伤,导致细胞膜的通透性增加,进而影响微循环的正常功能。此外,MDA 也可诱导血小板激活和血栓形成。在一项关于糖尿病患者血小板功能的研究[13]中,研究者发现 MDA 可促进血小板聚集和血栓素 A2 的合成与释放,从而促进血小板的激活和血栓形成。

2.2　丙酮酸

丙酮酸是一种由脂肪酸和糖分解产生的 LPP。丙酮酸水平在糖尿病时异常升高,对血管微循环功能产生不良影响。丙酮酸可促进内皮细胞的氧化应激和炎症反应,导致内皮细胞损伤和血管扩张功能降低,进而引起微循环障碍。这一观察得到了 Sun 等[14]的研究支持,他们发现环境空气污染物暴露的小鼠表现出胰岛素抵抗、全身炎症和内脏脂肪增加,这些都可能与丙酮酸的作用有关。其次,丙酮酸可抑制电子传递链,影响能量代谢,导致内皮细胞的功能障碍和缺血,最终影响血管内皮功能。Salmon 等[15]的研究讨论了内皮细胞蛋白-多糖复合物在疾病中的功能障碍,包括丙酮酸可能引起的内皮细胞功能障碍和微循环障碍。此外,丙酮酸还可影响血小板功能和血液流变学,增加血栓形成风险,也可能是导致微循环障碍的原因之一。Cooper 等[16]的研究讨论了高胰岛素血症、镁、维生素 D、血栓和新型冠状病毒感染之间的关系,可能与丙酮酸引起的血小板功能障碍和血液流变学改变有关。

2.3　甲醛

脂质过氧化可导致脂肪酸、磷脂和胆固醇的氧化分解,进而形成一系列的活性氧自由基和反应性代谢产物,其中包括甲醛。甲醛可与氨基酸、核酸等生物分子发生缩合反应,形成稳定的加合物,从而导致蛋白质和核酸的功能失调。这些加合物可能会激活炎症反应、促进氧化应激和细胞凋亡等过程,进而导致血管内皮细胞损伤和血管收缩,最终导致血管微循环障碍。Lozano 等[17]发现,高脂饮食和高脂高果糖饮食 8 个月后大鼠的脂质过氧化水平及甲醛水平显著升高,导致了血管微循环损伤,表现为肠系膜动脉的内皮源性超极化因子介导的松弛反应减弱等。

3　FAPP

高血糖状态下,过多的葡萄糖在线粒体中被氧化,释放大量的氧自由基,作用于脂肪酸分子最终产生 FAPP。FAPP 是一类非常活跃的氧化物质,可通过损伤膜脂、影响细胞信号传导和抑制酶活性等多种机制导致微循环障碍。典型的 FAPP 包括 4-HNE、HPODE、MAA 以及 LPO 等。在诱发微循环障碍中的作用机制见图 1。

3.1　4-HNE

4-HNE 是由于脂肪酸受到氧化应激作用后产生的一种反应性代谢产物。研究[18]表明,糖尿病状态是 4-HNE 产生的重要原因之一。研究[19]发现,4-HNE 能通过抑制内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)的辅助因子 BH4,降低 eNOS 活性,使 NO 生成减少,进而产生抑制血管内皮细胞的正常功能,影响微循环血管张力调控。Guo 等[20]的研究表明,对 4-HNE 的清除可有效降低脑卒中的发生概率,提示 4-HNE 在诱发血管损伤中扮演重要的角色。此外,既往研究[21]表明,4-HNE 激活 STAT3 信号通路,促进 IL-6 以及 TNF-α 等炎性细胞因子的合成和释放,增加血管壁的通透性,导致微血管漏出和组织水肿,参与微循环障碍的发生发展的病理生理过程。

3.2　HPODE

花生四烯酸是一种多不饱和脂肪酸,是细胞膜磷脂中的一种重要成分,可被多种酶类催化,氧化成为一系列生物活性物质,包括 HPODE。在糖尿病患者中,HPODE 是一种常见的 FAPP,也是导致微循环障碍的重要因素之一。Ramasamy 等[22]的研究表明,HPODE 可影响细胞中 eNOS 的表达水平,进而引起 NO 合成量降低,使血管舒张能力下降。Natarajan 等[23]的研究表明,HPODE 可通过 Ras 及 MAPK 信号通路诱发 VSMC 内多种炎症基因表达,导致血管局部炎症反应。此外,HPODE 也可通过影响主动脉内皮细胞 HO-1 信号通路,引起血管内皮细胞的凋亡和炎症反应的增加,从而损伤血管内皮层,加速微循环障碍的进程。研究[24]表明,HPODE 还能通过激活 NADPH 氧化酶(NADPH oxidase, NOX)和诱导内皮细胞线粒体氧化损伤的方式,增加内皮细胞和巨噬细胞中的活性氧簇生成,导致氧化应激反应的增强,损伤血管壁,

从而导致微循环障碍的发生和发展。因此,HOPDE 在糖尿病患者中的异常产生和积累,对于微循环障碍的发生和进展起到了重要作用。

3.3 MAA

MAA 是由脂肪酸过氧化产物与醛类物质如 MDA 或丙酮反应形成的复合物,其在糖尿病相关并发症中发挥了重要作用。研究[25]发现,在高脂饮食喂养的动脉粥样硬化小鼠模型中,MAA 能诱导内皮细胞、平滑肌细胞以及巨噬细胞产生一系列炎症反应,进而引起微循环的结构性损伤。此外,MAA 还能通过激活清道夫受体 A1,影响 NF-κB 信号通路,促进氧化应激和炎症反应的产生,从而导致血管内皮细胞功能异常和微循环障碍[26]。

3.4 LPO

LPO 是一类在脂肪酸过氧化反应中生成的氧化产物。在糖尿病的胰岛素抵抗状态下,过量的游离脂肪酸被摄入细胞,导致脂肪酸代谢紊乱和过氧化反应的增加。这些反应导致 LPP 的生成,包括 LPO[27]。LPO 在糖尿病中被认为是导致微循环障碍的关键因素之一。Pavelkina 等[28]在对肾综合征出血热肾脏微循环障碍的研究中发现,LPO 可影响微循环内皮的细胞膜通透性,最终导致显著的肾脏微循环障碍。此外,LPO 被发现与高静水压诱导的 VSMC 功能障碍密切相关[29]。LPO 的水平与糖尿病肾病的发生密切相关,通过补充银杏叶提取物等降低 LPO 水平有助于改善糖尿病肾病动物的肾脏微循环[30]。

4 SFA

糖尿病患者体内 SFA 的水平显著升高,与胰岛素抵抗、营养不良以及慢性炎症反应有关。胰岛素抵抗会导致脂肪酸在脂肪细胞中的储存发生障碍,释放进入血液循环[31]。营养不良是糖尿病的常见伴随症状之一,导致体内蛋白质分解代谢加快,同时也会引起脂肪酸代谢异常,导致 SFA 水平升高[32]。糖尿病患者常伴随慢性低度炎症,炎症状态也会刺激脂肪细胞释放 SFA[33]。参与微循环障碍的机制如图 1 所示。

4.1 PA

近年来的研究表明,PA 可能与微循环障碍存在关联。一些研究[34]发现,在糖尿病患者中,血液中 PA 的水平明显升高,且这种升高与微血管并发症的发生密切相关。研究[35]还发现,PA 可引起内皮细胞功能异常,增加内皮细胞向白细胞的黏附,促进炎症反应,从而导致微循环障碍的发生和发展。PA 也可能通过诱导氧化应激反应来促进微循环障碍的发生。糖尿病患者常处于氧化应激状态,而 PA 的过多摄入可能加剧氧化应激反应,导致微循环障碍的发生[36]。

4.2 SA

在高脂饮食或糖尿病的情况下,SA 可通过增加内皮细胞的氧化应激和炎症反应来影响微循环功能。研究[37]发现,SA 诱发循环血管祖细胞凋亡,而后者是微循环形成中的重要细胞成分。此外,SA 还可通过激活 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3(NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3)炎症小体来诱导炎症反应,从而损伤内皮细胞并导致微循环障碍[38]。

5 治疗进展

针对糖尿病微循环障碍的发病机制,近年来,研究者们也出现了一些新的治疗方案。一些抗氧化剂被认为在治疗糖尿病微循环障碍中有效。研究[39]表明,抗氧化剂如维生素 E、维生素 C、多酚等可减少 LPP 的生成,从而减轻糖尿病引起的微循环障碍。除此之外,一些抗氧化剂如乙酰半胱氨酸等还可降低糖尿病患者血清中的 LPP 水平,减少脂质过氧化的损害[40]。研究[41]发现,一些针对细胞焦亡的药物可能对糖尿病微循环障碍有效。如 caspase-1 抑制剂 VX-765、Gasdermin D(GSDMD)抑制剂 disulfiram 以及 NLRP3 炎症小体抑制剂 MCC950 可显著改善糖尿病肾病及糖尿病视网膜病变动物模型的微循环障碍。抗血管内皮生长因子药物已被研究作为治疗糖尿病视网膜病变和糖尿病黄斑水肿的潜在治疗方法,代表性的药物如 aflibercept 及 faricimab 等被证实可降低糖尿病视网膜病变恶化的风险,并减少新的黄斑水肿的发生[42]。武田 G 蛋白偶联受体 5 在糖尿病微循环障碍中扮演重要角色,参与调控内皮细胞功能,其激动剂 compound12 被认为可改善糖尿病肾病[43]。还有一些药物也被证明可减轻糖尿病相关的微循环障碍。例如,α-硫辛酸可减轻糖尿病引起的神经病变和微循环障碍[44]。醛糖还原酶抑制剂也可减少脂质过氧化的生成,从而降低糖尿病相关的微循环障碍[45]。还有一些中成药及中药单体,如益气解毒化瘀汤和 α-藤黄酮等,也可通过作用于 JNK、ERK1/2 等关键信号通路改善糖尿病视网膜病变的病理变化[46]。此外,一些物理疗法也被证实有效。研究[47]表明静态磁场可增加血管扩张剂维拉帕米的疗效,对糖尿病足及糖尿病肾病有效。然而,目前这些治疗方法虽然大部分都还处于临床前的研究阶段,需进一步的临床试验证实其疗效,但它们为防治糖尿病引起的微循环障碍提供了新的思路和希望。

6 展望

尽管对糖尿病相关的脂肪酸代谢紊乱和微循环障碍已有一定的理解,但仍存在许多未解决的问题和

挑战。首先,目前的研究大多基于动物模型和体外细胞实验,其结果可能并不能完全反映人体内的实际情况。因此,需更多的临床研究来验证这些发现,并探索脂肪酸代谢紊乱如何影响糖尿病患者的生活质量和并发症的风险。其次,需更全面地理解脂肪酸代谢紊乱如何影响微循环。这不仅包括生物化学的机制,还包括临床的影响,如如何影响疾病的治疗和管理。此外,也需更深入地研究脂肪酸代谢紊乱与微循环障碍之间的因果关系,以及如何通过调节脂肪酸代谢来改善微循环障碍。最后,需利用新的技术和指标来研究脂肪酸代谢紊乱和微循环障碍,如对超声造影以及血流储备分数等先进检查手段的探索,结合新型生物标志物的检测,以更准确地反映微循环的状态。

7　小结

本综述探讨了糖尿病相关的脂肪酸代谢紊乱与微循环障碍的关系。笔者阐述了脂肪酸代谢紊乱通过生成一系列的毒性代谢产物,通过多种机制导致构成微循环的细胞结构及功能受损,最终引发微循环障碍。目前虽有一些针对上述病理生理过程的治疗策略出现,但仍未能解决这一重大的临床问题。总之,需进一步深入研究糖尿病脂肪酸代谢紊乱对血管微循环的影响,以便开发更有效的治疗策略,改善糖尿病患者的生活质量和预后。

参 考 文 献

[1] Wali JA, Jarzebska N, Raubenheimer D, et al. Cardio-metabolic effects of high-fat diets and their underlying mechanisms—A narrative review[J]. Nutrients, 2020, 12(5): 1505.

[2] Lytrivi M, Castell AL, Poitout V, et al. Recent insights into mechanisms of β-cell lipo- and glucolipotoxicity in type 2 diabetes[J]. J Mol Biol, 2020, 432(5): 1514-1534.

[3] 中国微循环学会糖尿病与微循环专业委员会. 糖尿病微循环障碍临床用药专家共识(2021 年版)[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2021, 13(4): 49-57.

[4] Jaganjac M, Zarkovic N. Lipid peroxidation linking diabetes and cancer: the importance of 4-hydroxynonenal[J]. Antioxid Redox Signal, 2022, 37(16-18): 1222-1233.

[5] Demir S, Nawroth PP, Hering S, et al. Emerging targets in type 2 diabetes and diabetic complications[J]. Adv Sci (Weinh), 2021, 8(18): e2100275.

[6] Ali J, Aziz MA, Rashid MMO, et al. Propagation of age-related diseases due to the changes of lipid peroxide and antioxidant levels in elderly people: a narrative review[J]. Health Sci Rep, 2022, 5(3): e650.

[7] Lovegrove JA. Dietary dilemmas over fats and cardiometabolic risk[J]. Proc Nutr Soc, 2020, 79(1): 11-21.

[8] Cheng YY, Qu SL, Liu YJ, et al. Meta-analysis of the epidemiology of microvascular complications in people with type 2 diabetes in mainland China [J]. Glob J Obes Diabetes Metab Syndr, 2020, 7(2): 18-23.

[9] Dasu MR, Jialal I. Free fatty acids in the presence of high glucose amplify monocyte inflammation via Toll-like receptors[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2011, 300(1): E145-E154.

[10] Mas-Bargues C, Escrivá C, Dromant M, et al. Lipid peroxidation as measured by chromatographic determination of malondialdehyde. Human plasma reference values in health and disease[J]. Arch Biochem Biophys, 2021, 709: 108941.

[11] Brunet P, Gondouin B, Duval-Sabatier A, et al. Does uremia cause vascular dysfunction? [J]. Kidney Blood Press Res, 2011, 34(4): 248-290.

[12] Rudnicka E, Suchta K, Grymowicz M, et al. Chronic low grade inflammation in pathogenesis of PCOS[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(7): 3789.

[13] Ni H. The platelet "sugar high" in diabetes[J]. Blood, 2012, 119(25): 5949-5951.

[14] Sun Q, Yue P, Deiuliis JA, et al. Ambient air pollution exaggerates adipose inflammation and insulin resistance in a mouse model of diet-induced obesity [J]. Circulation, 2009, 119(4): 538-546.

[15] Salmon AHJ, Satchell SC. Endothelial glycocalyx dysfunction in disease: albuminuria and increased microvascular permeability[J]. J Pathol, 2012, 226 (4): 562-574.

[16] Cooper ID, Crofts CAP, DiNicolantonio JJ, et al. Relationships between hyperinsulinaemia, magnesium, vitamin D, thrombosis and COVID-19: rationale for clinical management[J]. Open Heart, 2020, 7(2): e001356.

[17] Lozano I, van der Werf R, Bietiger W, et al. High-fructose and high-fat diet-induced disorders in rats: impact on diabetes risk, hepatic and vascular complications[J]. Nutr Metab(Lond), 2016, 13: 15.

[18] Dham D, Roy B, Gowda A, et al. 4-Hydroxy-2-nonenal, a lipid peroxidation product, as a biomarker in diabetes and its complications: challenges and opportunities[J]. Free Radic Res, 2021, 55(5): 547-561.

[19] Whitsett J, Picklo MJ Sr, Vasquez-Vivar J. 4-Hydroxy-2-nonenal increases superoxide anion radical in endothelial cells via stimulated GTP cyclohydrolase proteasomal degradation[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2007, 27(11): 2340-2347.

[20] Guo JM, Liu AJ, Zang P, et al. ALDH2 protects against stroke by clearing 4-HNE [J]. Cell Res, 2013, 23(7): 915-930.

[21] Hosoi T, Kuwamura A, Thon M, et al. Possible involvement of 4-hydroxy-2-nonenal in the pathogenesis of leptin resistance in obesity[J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2019, 316(5): C641-C648.

[22] Ramasamy S, Parthasarathy S, Harrison DG. Regulation of endothelial nitric oxide synthase gene expression by oxidized linoleic acid[J]. J Lipid Res, 1998, 39(2): 268-276.

[23] Natarajan R, Reddy MA, Malik KU, et al. Signaling mechanisms of nuclear factor-kappab-mediated activation of inflammatory genes by 13-hydroperoxyoctadecadienoic acid in cultured vascular smooth muscle cells[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2001, 21(9): 1408-1413.

[24] Biswas P, Swaroop S, Dutta N, et al. IL-13 and the hydroperoxy fatty acid 13(S) HpODE play crucial role in inducing an apoptotic pathway in cancer cells involving MAO-A/ROS/p53/p21 signaling axis[J]. Free Radic Biol Med, 2023, 195: 309-328.

[25] Duryee MJ, Clemens DL, Opperman PJ, et al. Malondialdehyde-acetaldehyde modified (MAA) proteins differentially effect the inflammatory response in macrophage, endothelial cells and animal models of cardiovascular disease[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(23): 12948.

[26] Sapkota M, DeVasure JM, Kharbanda KK, et al. Malondialdehyde-acetaldehyde (MAA) adducted surfactant protein induced lung inflammation is mediated through scavenger receptor a (SR-A1)[J]. Respir Res, 2017, 18(1): 36.

[27] Lawrence JR, Campbell GR, Barrington H, et al. Clinical and biochemical determinants of plasma lipid peroxide levels in type 2 diabetes[J]. Ann Clin Biochem, 1998, 35(Pt3): 387-392.

[28] Pavelkina VF, Abrashina IV, Kovalenko EN, et al. Oxidative stress and the state of antioxidant defenses in hemorrhagic fever with renal syndrome[J]. Pulse, 2021, 23(11): 48-50.

[29] Jin R, Yang R, Cui C, et al. Ferroptosis due to cystathionine γ lyase/hydrogen sulfide downregulation under high hydrostatic pressure exacerbates VSMC dysfunction[J]. Front Cell Dev Biol, 2022, 10: 829316.

[30] Hidayat R, Wulandari P. Effects of andrographis paniculata (Burm. F.) extract on diabetic nephropathy in rats[J]. Rep Biochem Mol Biol, 2021, 10(3):

445-454.

[31] Palomer X, Pizarro-Delgado JP, Barroso E, et al. Palmitic and oleic acid: the Yin and Yang of fatty acids in type 2 diabetes mellitus[J]. Trends Endocrinol Metab, 2018, 29(3): 178-190.

[32] Knebel B, Müller-Wieland D, Kotzka J. Lipodystrophies—Disorders of the fatty tissue[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(22): 8778.

[33] Tang C, Deng X, Qu J, et al. Fenofibrate attenuates renal tubular cell apoptosis by up-regulating MCAD in diabetic kidney disease[J]. Drug Des Devel Ther, 2023, 17: 1503-1514.

[34] Pillon NJ, Azizi PM, Li YE, et al. Palmitate-induced inflammatory pathways in human adipose microvascular endothelial cells promote monocyte adhesion and impair insulin transcytosis[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2015, 309(1): E35-E44.

[35] Sindhu S, Akhter N, Wilson A, et al. MIP-1α expression induced by co-stimulation of human monocytic cells with palmitate and TNF-α involves the TLR4-IRF3 pathway and is amplified by oxidative stress[J]. Cells, 2020, 9(8): 1799.

[36] Spigoni V, Fantuzzi F, Fontana A, et al. Stearic acid at physiologic concentrations induces in vitro lipotoxicity in circulating angiogenic cells[J]. Atherosclerosis, 2017, 265: 162-171.

[37] Karasawa T, Kawashima A, Usui-Kawanishi F, et al. Saturated fatty acids undergo intracellular crystallization and activate the NLRP3 inflammasome in macrophages[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2018, 38(4): 744-756.

[38] Rahimi-Madiseh M, Malekpour-Tehrani A, Bahmani M, et al. The research and development on the antioxidants in prevention of diabetic complications[J]. Asian Pac J Trop Med, 2016, 9(9): 825-831.

[39] Augustine J, Troendle EP, Barabas P, et al. The role of lipoxidation in the pathogenesis of diabetic retinopathy[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2021, 11: 621938.

[40] Kurutas EB. The importance of antioxidants which play the role in cellular response against oxidative/nitrosative stress: current state[J]. Nutr J, 2016, 15(1): 71.

[41] Gu J, Geng K, Guo M, et al. Targeting pyroptosis: new insights into the treatment of diabetic microvascular complications[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2022, 2022: 5277673.

[42] Bahr TA, Bakri SJ. Update on the management of diabetic retinopathy: anti-VEGF agents for the prevention of complications and progression of nonproliferative and proliferative retinopathy[J]. Life (Basel), 2023, 13(5): 1098

[43] Zhang M, Dong Z, Dong W, et al. Role of Takeda G protein-coupled receptor 5 in microvascular endothelial cell dysfunction in diabetic retinopathy (Review)[J]. Exp Ther Med, 2022, 24(5): 674.

[44] Jiao S, Dong Y, Chang X, et al. Effects of α lipoic acid combined with olmesartan medoxomil on blood glucose and oxidation indicators in patients with diabetic nephropathy: a protocol for a parallel, randomized, double-blind, controlled clinical trial[J]. Medicine(Baltimore), 2022, 101(17): e29080.

[45] Thakur S, Gupta SK, Ali V, et al. Aldose reductase: a cause and a potential target for the treatment of diabetic complications[J]. Arch Pharm Res, 2021, 44(7): 655-667.

[46] Xuan C, Ding W, Zhan L, et al. Potential mechanisms of Yiqi Jiedu Huayu decoction in the treatment of diabetic microvascular complications based on network analysis, molecular docking, and experimental validation[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2023, 2023: 5034687.

[47] Gmitrov J. Static magnetic field versus systemic calcium channel blockade effect on microcirculation: possible mechanisms and clinical implementation[J]. Bioelectromagnetics, 2020, 41(6): 447-457.

稿日期:2023-06-04

(上接第 167 页)

[35] Gul SS, Gozke E. Mean platelet volume in patients with acute ischemic stroke with nonvalvular atrial fibrillation[J]. Clin Lab, 2018, 64(11). DOI: 10.7754/Clin. Lab. 2018. 180543.

[36] Conic RR, Damiani G, Schrom KP, et al. Psoriasis and psoriatic arthritis cardiovascular disease endotypes identified by red blood cell distribution width and mean platelet volume[J]. J Clin Med, 2020, 9(1): 186.

[37] Cataldi C, Mari NL, Lozovoy MAB, et al. Proinflammatory and anti-inflammatory cytokine profiles in psoriasis: use as laboratory biomarkers and disease predictors[J]. Inflamm Res, 2019, 68(7): 557-567.

[38] Yamaguchi N, Okumura Y, Watanabe I, et al. Clinical implications of serum adiponectin on progression of atrial fibrillation[J]. J Arrhythm, 2017, 33(6): 608-612.

[39] Hao Y, Zhu YJ, Zou S, et al. Metabolic syndrome and psoriasis: mechanisms and future directions[J]. Front Immunol, 2021, 12: 711060.

[40] Rosenø NAL, Lørup EH, Richardson C, et al. Exploring disease comorbidities and temporal disease progression of psoriasis: an observational, retrospective, multi-database, cohort study[J]. Br J Dermatol, 2023, 188(3): 372-379.

[41] Jafferany M, Patel A. Understanding psychocutaneous disease: psychosocial & psychoneuroimmunologic perspectives[J]. Int J Dermatol, 2020, 59(1): 8-15.

[42] Luiza MJ, Rafał C, Alina B, et al. The brain-skin axis in psoriasis—Psychological, psychiatric, hormonal, and dermatological aspects[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(2): 669.

[43] Yang H, Zheng J. Influence of stress on the development of psoriasis[J]. Clin Exp Dermatol, 2020, 45(3): 284-288.

[44] Pondeljak N, Lugović-Mihić L. Stress-induced interaction of skin immune cells, hormones, and neurotransmitters[J]. Clin Ther, 2020, 42(5): 757-770.

[45] Wu H, Li C, Li B, et al. Psychological factors and risk of atrial fibrillation: a meta-analysis and systematic review[J]. Int J Cardiol, 2022, 362: 85-92.

[46] Egeberg A, Khalid U, Gislason GH, et al. Association between depression and risk of atrial fibrillation and stroke in patients with psoriasis: a Danish nationwide cohort study[J]. Br J Dermatol, 2015, 173(2): 471-479.

[47] Armstrong AW, Read C. Pathophysiology, clinical presentation, and treatment of psoriasis: a review[J]. JAMA, 2020, 323(19): 1945-1960.

[48] Coates LC, Merola JF, Grieb SM, et al. Methotrexate in psoriasis and psoriatic arthritis[J]. J Rheumatol Suppl, 2020, 96: 31-35.

[49] Gawałko M, Balsam P, Lodziński P, et al. Cardiac arrhythmias in autoimmune diseases[J]. Circ J, 2020, 84(5): 685-694.

[50] Marty FM, Ljungman P, Chemaly RF, et al. Letermovir prophylaxis for cytomegalovirus in hematopoietic-cell transplantation[J]. N Engl J Med, 2017, 377(25): 2433-2444.

[51] Ghoreschi K, Balato A, Enerbäck C, et al. Therapeutics targeting the IL-23 and IL-17 pathway in psoriasis[J]. Lancet, 2021, 397(10275): 754-766.

[52] Singh R, Koppu S, Perche PO, et al. The cytokine mediated molecular pathophysiology of psoriasis and its clinical implications[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(23): 12793.

[53] Nogueira M, Puig L, Torres T. JAK inhibitors for treatment of psoriasis: focus on selective TYK2 inhibitors[J]. Drugs, 2020, 80(4): 341-352.

收稿日期:2023-06-20