

## 蛋白质 O-GlcNAc 修饰在心血管系统中的损伤作用

周媛媛<sup>1</sup> 梁羽<sup>2</sup>

(1. 广汉市人民医院麻醉科, 四川 德阳 618300; 2. 四川省医学科学院·四川省人民医院(电子科技大学附属医院)麻醉手术中心, 四川 成都 610072)

**【摘要】** 心脏蛋白质 O-连接  $\beta$ -N-乙酰葡萄糖胺(O-GlcNAc)修饰的激活通常与细胞代谢的改变有关,其急性升高可保护心脏免受心脏缺血再灌注损伤,但 O-GlcNAc 修饰持续激活会对心血管造成不利影响,引起心律失常、心力衰竭、糖尿病心肌病和血管疾病等多种心血管疾病,其主要与心肌钙信号、心肌蛋白、转录因子、内皮型一氧化氮合酶、微 RNA 的改变等有关。现主要讨论蛋白质 O-GlcNAc 修饰对心血管的损伤效应及机制研究进展,以期对心血管疾病的治疗提供新思路及药物治疗靶点。

**【关键词】** O-连接  $\beta$ -N-乙酰葡萄糖胺修饰;心血管系统;心力衰竭;糖尿病心肌病

**【DOI】** 10. 16806/j. cnki. issn. 1004-3934. 2025. 03. 010

## Harmful Effect of Protein O-GlcNAc Modification in Cardiovascular System

ZHOU Yuanyuan<sup>1</sup>, LIANG Yu<sup>2</sup>

(1. Department of Anesthesiology, Guanghan People's Hospital, Guanghan 618300, Sichuan, China; 2. Department of Anesthesiology, Sichuan Provincial People's Hospital, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 610072, Sichuan, China)

**【Abstract】** Activation of protein O-linked  $\beta$ -N-acetylglucosamine (O-GlcNAc) modification in heart is often associated with the changes in cell metabolism, the acute increase of protein O-GlcNAc modification protects the heart from ischaemia reperfusion injury, but the continuous activation of O-GlcNAc modification is harmful to cardiovascular function, resulting in multiple cardiovascular diseases, like arrhythmia, heart failure, diabetic cardiomyopathy, and vascular disease, which is related to the changes in myocardial calcium signal, muscle proteins, transcription factors, endothelial nitric oxide synthase, microRNA, and other mechanisms. This article mainly summarizes the research progress on the cardiovascular injury effect and mechanism of O-GlcNAc modification, aiming to provide new insights and drug therapeutic targets for the treatment of cardiovascular diseases.

**【Keywords】** O-linked  $\beta$ -N-acetylglucosamine modification; Cardiovascular system; Heart failure; Diabetic cardiomyopathy

O-连接  $\beta$ -N-乙酰葡萄糖胺(O-linked  $\beta$ -N-acetylglucosamine, O-GlcNAc)修饰是一种可逆的蛋白质动态修饰,调节多种生物过程,如转录、翻译、酶活性、细胞分裂、蛋白质分布和蛋白质降解<sup>[1]</sup>。O-GlcNAc 转移酶(O-GlcNAc transferase, OGT)和 O-GlcNAc 水解酶(O-GlcNAcase, OGA)控制着这种翻译后修饰的动态循环。这些生物过程被调节的方式,部分取决于哪些底物被 O-GlcNAc 修饰,以及在多大程度上被 O-GlcNAc 修饰<sup>[2]</sup>。

己糖胺生物合成途径(hexosamine biosynthesis pathway, HBP)为蛋白质 O-GlcNAc 修饰提供前体;尿苷二磷酸 N-乙酰氨基葡萄糖(uridine diphosphate N-acetylglucosamine, UDP-GlcNAc),在高血糖和糖尿病

状态下,多余的葡萄糖通过 HBP 分流,引起 UDP-GlcNAc 水平升高,OGT 以剂量依赖性方式催化 UDP-GlcNAc 添加到 Ser/Thr 残基上,而 OGA 则去除 O-GlcNAc 修饰<sup>[2]</sup>。目前已报道多种针对 OGT 和 OGA 调控 O-GlcNAc 修饰的方式,如用氨基葡萄糖或谷氨酰胺增加 HBP 的通量,用乙酰葡萄糖胺糖苷酶抑制剂(PUGNAc)、选择性氨基葡萄糖酶抑制剂(NAG-thiazoline、NbutGT、GlcNAcstatin)对 OGA 进行药理学抑制,也可通过转染 OGA 的干扰小 RNA 或用腺病毒过表达 OGT 来增加 O-GlcNAc 修饰。在抑制 O-GlcNAc 修饰方面,谷氨酰胺-果糖-6-磷酸果糖转氨酶(glutamine-fructose-6-phosphate transaminase, GFAT)抑制剂 6-重氮-5-氧代-L-正亮氨酸或四氧嘧啶发挥阻断作用。也可通过腺病毒过表达 OGA、转染

OGT 的干扰小 RNA 或使用遗传学方法敲除 OGT, 降低 O-GlcNAc 修饰<sup>[3-4]</sup>。

已知心脏蛋白质 O-GlcNAc 修饰的急性升高可发挥心脏保护作用, 然而当葡萄糖过剩时, O-GlcNAc 修饰水平的持续升高可引起心律失常、心力衰竭、糖尿病心肌病及血管病等疾病<sup>[5]</sup>。现主要概述蛋白质 O-GlcNAc 修饰对心血管的损伤作用及目前机制的研究进展, 旨在为临床心血管疾病的治疗提供新的可行思路及潜在药物治疗靶点。

## 1 O-GlcNAc 修饰对心血管的慢性损伤作用

### 1.1 O-GlcNAc 修饰在心律失常中的损伤作用

心脏蛋白质 O-GlcNAc 修饰水平的升高会增加室性心律失常的风险。Umapathi 等<sup>[6]</sup>发现 OGT 过表达的小鼠更易出现心动过缓、自发性室性心动过速、心室颤动等心律失常, 上述改变与小鼠过早死亡密切相关, 而 OGA 过表达可减轻高 O-GlcNAc 修饰水平引起的心律失常。与上述结果一致, 另一项研究<sup>[7]</sup>报道, 心脏中 O-GlcNAc 修饰的增强导致心肌钙动力学受损, 心脏收缩功能不全, 并引起电压门控钠通道相关的心律失常。此外, 在细胞实验中发现, 糖尿病患者心肌细胞中肌质网  $\text{Ca}^{2+}$  含量降低,  $\text{Ca}^{2+}$  瞬变受损, 触发心律失常, 上述异常在恩格列净治疗后改善。值得注意的是, 恩格列净引起的心肌保护作用被 OGA 抑制剂消除, 提示恩格列净可能通过改善心肌细胞  $\text{Ca}^{2+}$  转运, 减少室性心律失常的发生, 而这种作用至少部分是由于恩格列净抑制心肌细胞的 O-GlcNAc 修饰水平引起<sup>[8]</sup>。糖尿病状态、高血糖诱导的 O-GlcNAc 修饰水平升高, 导致心肌细胞  $\text{Ca}^{2+}$  处理能力下降, 而 O-GlcNAc 修饰水平的下降可降低糖尿病状态下心律失常的发生率<sup>[9]</sup>。上述研究结果提示, 心肌蛋白质高 O-GlcNAc 修饰水平增加心律失常风险, 抑制 O-GlcNAc 修饰水平过度升高, 可改善心律失常。

### 1.2 O-GlcNAc 修饰在心力衰竭中的损伤作用

O-GlcNAc 稳态对于心肌结构和功能的维持非常重要。在心力衰竭状态, O-GlcNAc 修饰水平明显升高, 过表达心肌 OGT 或 GFAT, 或敲低 OGA 均可导致心脏功能障碍; 敲低 OGA 的小鼠, 可出现心脏舒张功能不全、纤维化水平增加等心脏重构表现, 而降低其 O-GlcNAc 修饰水平, 可逆转上述效应<sup>[10]</sup>。也有学者<sup>[11]</sup>证实, OGT 过表达加剧压力过载引起心力衰竭, 小鼠出现左室射血分数明显降低, 心房利尿钠肽水平升高。与上述结果一致, 心肌条件性过表达 OGT 的小鼠, 心肌 O-GlcNAc 修饰水平增高, 线粒体能量代谢受损, 出现严重的扩张型心肌病和心力衰竭。相反, 心肌条件性过表达 OGA 后, 心肌 O-GlcNAc 修饰水平降

低, 其心脏功能与野生型对照组小鼠无明显差异, 并表现出对压力过载引起的病理损伤的抗性, 病理性肥厚水平降低<sup>[6]</sup>。此外, Prakoso 等<sup>[12]</sup>发现 OGT 的过表达损害非糖尿病小鼠左心室舒张功能, 并增加心脏间质和血管周围胶原沉积, 引起心肌纤维化等心力衰竭特征性表现。上述研究结果提示, 心力衰竭状态下心肌 O-GlcNAc 修饰水平明显升高, 调控 O-GlcNAc 修饰水平可减轻心力衰竭。

### 1.3 O-GlcNAc 修饰在糖尿病心肌病中的损伤作用

O-GlcNAc 修饰水平的持续升高已被广泛认为是引起糖尿病心肌病的原因<sup>[13]</sup>, 行冠状动脉搭桥术的糖尿病患者左心室 O-GlcNAc 修饰水平、OGT 和 OGA 的蛋白表达水平均显著增加, 且 O-GlcNAc 修饰水平与血糖水平、糖化血红蛋白水平呈正相关, 与左室射血分数呈负相关<sup>[12]</sup>。在基础研究<sup>[14]</sup>中同样发现, 糖尿病小鼠心脏出现心肌纤维化、心肌肥厚及心脏射血分数降低, 蛋白质印迹检测证实心肌细胞 O-GlcNAc 修饰水平明显升高。与之相反, 使用腺病毒过表达 OGA, 可改善糖尿病小鼠左心室舒张功能<sup>[15]</sup>。上述研究表明, 糖尿病患者和小鼠心肌中 O-GlcNAc 修饰水平增高, 降低其 O-GlcNAc 修饰水平可发挥糖尿病心肌保护作用。

### 1.4 O-GlcNAc 修饰在血管病变中的作用

蛋白质 O-GlcNAc 修饰水平的升高与动脉粥样硬化性疾病密切相关。高脂饮食小鼠的动脉血管平滑肌细胞脂质沉积增多, 粥样斑块增加, 平滑肌增生, 而特异性敲低血管平滑肌细胞 OGT 后, 高脂饮食小鼠动脉粥样硬化明显减少, 血管炎性水平下调<sup>[16]</sup>; 另一项基础研究<sup>[17]</sup>同样发现, 糖尿病小鼠中血管僵硬、钙化, O-GlcNAc 修饰水平上调, 而抑制 O-GlcNAc 修饰后, 可明显减少糖尿病小鼠的血管平滑肌钙化, 提示 O-GlcNAc 修饰水平的升高是血管病变的重要危险因素。此外, 在糖尿病患者前臂静脉内皮细胞中发现 O-GlcNAc 修饰水平的增高, 且内皮细胞 O-GlcNAc 修饰水平与空腹血糖和糖化血红蛋白水平成正相关, 用 OGA 抑制剂处理内皮细胞, 可增加其 O-GlcNAc 修饰, 减弱胰岛素介导的内皮型一氧化氮合酶 (endothelial nitric oxide synthase, eNOS) 的磷酸化反应, 并抑制 eNOS 功能<sup>[18]</sup>。上述研究结果提示, 蛋白质 O-GlcNAc 修饰促进血管病变的发生, 降低蛋白质 O-GlcNAc 修饰水平, 可作为血管病变的潜在治疗方式。

## 2 O-GlcNAc 修饰对心血管系统损伤的可能机制

### 2.1 钙信号

在每个心肌兴奋-收缩耦联中, 需触发大量钙从肌质网释放, 而心肌的舒张则需降低细胞质中的钙浓

度。临床研究<sup>[19]</sup>证实,心力衰竭患者乳头肌细胞收缩及舒张时间延长,其主要与钙瞬变和动作电位持续时间的增加有关,提示心力衰竭患者心肌出现明显的  $\text{Ca}^{2+}$  调节紊乱。在心脏中过表达 OGA 可改善肌丝  $\text{Ca}^{2+}$  敏感性,恢复肌质网/内质网钙 ATP 酶 (sarcoplasmic/endoplasmic reticulum  $\text{Ca}^{2+}$  ATPase, SERCA) 表达活性。SERCA 将  $\text{Ca}^{2+}$  从细胞质基质转移到肌质网,以促进心肌舒张。SERCA 的 O-GlcNAc 修饰水平在糖尿病状态下升高<sup>[20]</sup>,糖尿病中氨基葡萄糖或 OGT 过表达引起高 O-GlcNAc 修饰水平,抑制新生乳鼠心肌细胞中的 SERCA 蛋白表达和活性,并延长心肌细胞中的钙瞬变和  $\text{Ca}^{2+}$  回收时间,用 OGA 处理可逆转上述现象<sup>[21]</sup>。此外,受磷蛋白 (phospholamban, PLB) 的 O-GlcNAc 修饰抑制其磷酸化修饰水平,从而降低 SERCA 活性<sup>[22]</sup>。有学者<sup>[23]</sup>证实,糖尿病小鼠心肌  $\text{Ca}^{2+}$  内流时间延长,肌质网对  $\text{Ca}^{2+}$  再摄取减慢,这可能与 PLB 表达量及其 O-GlcNAc 修饰水平的增高, S16 位点磷酸化修饰水平的降低,增强 PLB 对 SERCA 的抑制效应相关。这些发现表明, O-GlcNAc 修饰下调 PLB 的磷酸化水平,抑制 SERCA 活性,延长舒张期细胞质去除  $\text{Ca}^{2+}$  时间,增加心律失常、心肌功能障碍的风险。

钙调蛋白通过直接与钙结合或激活  $\text{Ca}^{2+}$ -钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II (  $\text{Ca}^{2+}$ /calmodulin-dependent protein kinase II, CaMK II ), 调节钙依赖性离子通道, CaMK II 的高 O-GlcNAc 修饰水平对心脏有害<sup>[23]</sup>, 在心肌细胞中,随着葡萄糖水平的升高, CaMK II 依赖的肌质网自发钙泄漏也随之加重。CaMK II 敲除后,自发肌质网钙泄漏会减轻,表明 CaMK II 的 O-GlcNAc 修饰是一个重要的促心律失常靶点。另一项研究<sup>[24]</sup>结果也显示,用浓度较高的葡萄糖 (30 mmol/L) 处理成年小鼠心室心肌细胞,显著促进活性氧产生,而通过用 CaMK II 抑制剂 KN93 预处理心肌细胞,这种效应会消失。上述研究表明, CaMK II 的 O-GlcNAc 修饰水平增高,造成心肌肌质网钙泄漏、活性氧过量生成,从而增加心律失常发生的概率。

## 2.2 心脏肌钙蛋白

心脏肌钙蛋白可被 O-GlcNAc 修饰,心脏肌钙蛋白 T (cardiac troponin T, cTnT) 的 O-GlcNAc 修饰与心脏舒张功能不全有关。心肌梗死后,心肌和血浆样本中 cTnT Ser207 和 Ser208 位点的磷酸化水平均有所下降,但 cTnT 的 O-GlcNAc 修饰水平增高<sup>[25]</sup>,提示 cTnT 磷酸化和 O-GlcNAc 修饰之间存在相互作用。质谱分析结果<sup>[25]</sup>进一步显示, cTnT 的 Ser208 和 Ser190 位点可发生 O-GlcNAc 修饰, cTnT 的 Ser190 位点的

O-GlcNAc 修饰抑制了 Ser208 处 cTnT 的磷酸化。已有研究<sup>[26]</sup>报道,糖尿病大鼠肌小梁中 O-GlcNAc 修饰水平的升高,会降低  $\text{Ca}^{2+}$  敏感性,但不会增加心肌 cTnI Ser23/24 的磷酸化,而 cTnI Ser23/24 的磷酸化将降低肌丝的钙敏感性。这些研究表明在细胞内这些翻译后修饰中存在功能重叠,肌钙蛋白的 O-GlcNAc 修饰和磷酸化修饰之间动态平衡的变化可能会影响  $\text{Ca}^{2+}$  稳态,从而引起心脏舒张功能不全,加速心力衰竭、糖尿病心脏病的发生发展。

## 2.3 心脏转录因子

除了直接调控负责心肌细胞功能的蛋白质外, O-GlcNAc 还通过影响转录因子活性间接起作用。转录因子特异性蛋白 1 (specificity protein 1, Sp1) 是一种普遍表达的转录因子,有多个 O-GlcNAc 修饰位点,可调节参与心肌肥大、心肌纤维化等病理过程的多个基因<sup>[10]</sup>,在高浓度葡萄糖中培养的心脏成纤维细胞中发现 Sp1 O-GlcNAc 修饰水平的升高,造成胶原蛋白合成增多,促进心肌纤维化和僵直<sup>[27]</sup>。c-Myc 与心肌肥厚关系密切,其过表达可诱发心肌肥大,并伴随 c-Myc 的 O-GlcNAc 修饰水平升高<sup>[28]</sup>,而 c-Myc 敲除可减轻压力过载引起的小鼠心肌肥大,并降低心肌 O-GlcNAc 修饰水平<sup>[11]</sup>。上述研究提示,多种心脏转录因子可被 O-GlcNAc 修饰,其修饰水平增高促进心肌肥大、心肌纤维化等心力衰竭特征表现的发生。

## 2.4 eNOS

eNOS 催化 L-精氨酸合成 NO,后者通过激活血管平滑肌中的鸟苷酸环化酶,调节血管张力和血流。此外,NO 可抑制平滑肌增殖,降低动脉粥样硬化的风险<sup>[29]</sup>。糖尿病小鼠心脏内皮细胞蛋白质 O-GlcNAc 修饰增强,其主要与高血糖诱导 eNOS Ser1177 位点的 O-GlcNAc 修饰水平增高、NO 生成减少有关,而 OGA 过表达可显著降低心脏内皮细胞中的 O-GlcNAc 修饰水平,增加冠状动脉微血管功能和毛细血管密度<sup>[30-31]</sup>。在对肺动脉高压患者的研究<sup>[32]</sup>中,同样发现肺动脉高压肺血管内皮细胞 eNOS 的 O-GlcNAc 修饰增多, Ser615 可能是其修饰新位点,可导致 eNOS 二聚化减少,进一步研究发现, Ser615 残基可通过影响 Ser1177 磷酸化来调控 eNOS 活性。上述研究表明,动脉血管内皮细胞的高 O-GlcNAc 修饰可能通过抑制 eNOS 合成 NO,损害血管功能,加速血管疾病的发展。

## 2.5 微 RNA

O-GlcNAc 修饰与表观遗传机制中的微 RNA (microRNA, miRNA) 改变有关。miR-200a/200b 是一类与衰老、糖尿病和心律失常相关的 miRNA,有学者<sup>[33]</sup>报道,高血糖引起 OGT 表达和 O-GlcNAc 修饰水



平增高,伴随 miR-200a/200b 水平下调。进一步研究<sup>[34]</sup>发现,miR-200a/200b 模拟物可与 OGT mRNA 的 3'-非翻译区结合,显著抑制高糖诱导的 OGT mRNA 和蛋白质表达以及 O-GlcNAc 修饰水平。心力衰竭小鼠 miR-539 的表达水平升高,研究人员通过 miRNA 微阵列分析,确定 miR-539 靶向 OGA mRNA,与 OGA 非翻译区域结合。过表达新生大鼠心肌细胞中 miR-539,可显著抑制 OGA 活性,而 miR-539 抑制剂可逆转这种效应,并促进 O-GlcNAc 修饰水平升高<sup>[35]</sup>。此外,miR-24-3p 负向调节 OGT,其模拟物抑制 OGT mRNA 和蛋白质表达,双荧光素酶报告基因试验<sup>[36]</sup>证实了 miR-24-3p 与 OGT 3'-非翻译区的直接结合,低 miR-24-3p 水平是维持 OGT 丰度的关键调节剂。其他的 miRNA,如 miR-21、miR-22、miR-27、miR-28、miR-34a 等也被证明参与心力衰竭的发展过程<sup>[37]</sup>,但上述 miRNA 与 O-GlcNAc 修饰之间的作用关系目前尚不清楚,仍有待学者阐明。

### 3 结论

O-GlcNAc 修饰对心血管疾病的调节作用错综复杂,心脏蛋白质 O-GlcNAc 修饰水平的急性升高可改善心脏缺血再灌注损伤,降低心力衰竭风险。相反,O-GlcNAc 修饰水平的持续上调会引起心脏结构和功能异常,导致心律失常、心力衰竭、糖尿病心肌病和血管疾病等多种心血管疾病的发生。O-GlcNAc 修饰可直接修饰 SERCA、PLB、CaMK II 等钙相关蛋白,改变心肌内钙信号,引起肌质网钙泄漏,触发心律失常;也可通过修饰心肌蛋白,调节 Sp1、c-Myc 等转录因子的 O-GlcNAc 修饰水平,改变细胞信号传导,引起心力衰竭、糖尿病心肌病。同时,O-GlcNAc 修饰也可调节 eNOS 和 miRNA 功能,加重血管功能障碍及心功能不全。O-GlcNAc 修饰对心血管系统调节的复杂性使其很难成为一个针对性治疗的靶点,但随着对心血管疾病中 O-GlcNAc 修饰的调控作用更深入的理解,将有望开发出靶向 O-GlcNAc 修饰、治疗心血管疾病的新疗法。

### 参考文献

- [1] Wells L, Hart GW. O-GlcNAcylation: a major nutrient/stress sensor that regulates cellular physiology[J]. *J Biol Chem*, 2024, 300(9): 107635.
- [2] Nelson ZM, Leonard CD, Fehl C. Tools for investigating O-GlcNAc in signaling and other fundamental biological pathways[J]. *J Biol Chem*, 2024, 300(2): 105615.
- [3] Ma J, Wu C, Hart GW. Analytical and biochemical perspectives of protein O-GlcNAcylation[J]. *Chem Rev*, 2021, 121(3): 1513-1581.
- [4] Ou W, Liang Y, Qin Y, et al. Hypoxic acclimation improves cardiac redox homeostasis and protects heart against ischemia-reperfusion injury through upregulation of O-GlcNAcylation[J]. *Redox Biol*, 2021, 43: 101994.
- [5] Chatham JC, Patel RP. Protein glycosylation in cardiovascular health and disease[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2024, 21(8): 525-544.
- [6] Umapathi P, Mesubi OO, Banerjee PS, et al. Excessive O-GlcNAcylation causes heart failure and sudden death[J]. *Circulation*, 2021, 143(17): 1687-1703.
- [7] Qiu Z, Cui J, Huang Q, et al. Roles of O-GlcNAcylation in mitochondrial homeostasis and cardiovascular diseases[J]. *Antioxidants*, 2024, 13(5): 571.
- [8] Kadosaka T, Watanabe M, Natsui H, et al. Empagliflozin attenuates arrhythmogenesis in diabetic cardiomyopathy by normalizing intracellular Ca<sup>2+</sup> handling in ventricular cardiomyocytes[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2023, 324(3): H341-H354.
- [9] Okolo CA, Khaing EP, Mereacre V, et al. Direct regulation of the cardiac ryanodine receptor (RyR2) by O-GlcNAcylation[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2023, 22(1): 276.
- [10] Umapathi P, Aggarwal A, Zahra F, et al. The multifaceted role of intracellular glycosylation in cytoprotection and heart disease[J]. *J Biol Chem*, 2024, 300(6): 107296.
- [11] Matsuno M, Yokoe S, Nagatsuka T, et al. O-GlcNAcylation-induced GSK-3 $\beta$  activation deteriorates pressure overload-induced heart failure via lack of compensatory cardiac hypertrophy in mice[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14: 1122125.
- [12] Prakoso D, Lim SY, Erickson JR, et al. Fine-tuning the cardiac O-GlcNAcylation regulatory enzymes governs the functional and structural phenotype of the diabetic heart[J]. *Cardiovasc Res*, 2022, 118(1): 212-225.
- [13] Chen Y, Zhao X, Wu H. Metabolic stress and cardiovascular disease in diabetes mellitus; the role of protein O-GlcNAc modification[J]. *Arterioscler Thromb Vase Biol*, 2019, 39(10): 1911-1924.
- [14] Lou S, Zhu W, Yu T, et al. Compound SJ-12 attenuates streptozocin-induced diabetic cardiomyopathy by stabilizing SERCA2a[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2024, 1870(5): 167140.
- [15] Cai L. Prevention or therapy of the diabetic cardiomyopathy by fine O-GlcNAcylation balance: hopes and concerns[J]. *Cardiovasc Res*, 2022, 118(1): 7-9.
- [16] Khanal S, Bhavnani N, Mathias A, et al. Deletion of smooth muscle O-GlcNAc transferase prevents development of atherosclerosis in western diet-fed hyperglycemic ApoE<sup>-/-</sup> mice in vivo[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(9): 7899.
- [17] Zhang W, Sun Y, Yang Y, et al. Impaired intracellular calcium homeostasis enhances protein O-GlcNAcylation and promotes vascular calcification and stiffness in diabetes[J]. *Redox Biol*, 2023, 63: 102720.
- [18] Masaki N, Feng B, Bretón-Romero R, et al. O-GlcNAcylation mediates glucose-induced alterations in endothelial cell phenotype in human diabetes mellitus[J]. *J Am Heart Assoc*, 2020, 9(12): e014046.
- [19] Dattani A, Singh A, Mccann GP, et al. Myocardial calcium handling in type 2 diabetes: a novel therapeutic target[J]. *J Cardiovasc Dev Dis*, 2024, 11(1): 12.
- [20] Chatham JC, Young ME, Zhang J. Role of O-linked N-acetylglucosamine (O-GlcNAc) modification of proteins in diabetic cardiovascular complications[J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2021, 57: 1-12.
- [21] Jankauskas SS, Kansakar U, Varzideh F, et al. Heart failure in diabetes[J]. *Metabolism*, 2021, 125: 154910.
- [22] Hegyi B, Bers DM. New cardiac targets for empagliflozin: O-GlcNAcylation, CaMK II, and calcium handling[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2023, 324(3): H338-H340.
- [23] Hegyi B, Fasoli A, Ko CY, et al. CaMK II serine 280 O-GlcNAcylation links diabetic hyperglycemia to proarrhythmia[J]. *Circ Res*, 2021, 129(1): 98-113.
- [24] Lu S, Liao Z, Lu X, et al. Hyperglycemia acutely increases cytosolic reactive oxygen species via O-linked GlcNAcylation and CaMK II activation in mouse ventricular myocytes[J]. *Circ Res*, 2020, 126(10): e80-e96.
- [25] Ng YH, Okolo CA, Erickson JR, et al. Protein O-GlcNAcylation in the heart[J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2021, 233(1): e13696.

- [26] Dozio E, Massaccesi L, Corsi Romanelli MM. Glycation and glycosylation in cardiovascular remodeling: focus on advanced glycation end products and O-linked glycosylations as glucose-related pathogenetic factors and disease markers[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(20):4792.
- [27] Levick SP, Widiapradja A. The diabetic cardiac fibroblast: mechanisms underlying phenotype and function[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(3):970.
- [28] Chen X, Zhang L, He H, et al. Increased O-GlcNAcylation induces myocardial hypertrophy[J]. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*, 2020, 56(9):735-743.
- [29] Yeh CF, Cheng SH, Lin YS, et al. Targeting mechanosensitive endothelial TXNDC5 to stabilize eNOS and reduce atherosclerosis in vivo[J]. *Sci Adv*, 2022, 8(3):eabl8096.
- [30] Cabrera JT, Si R, Tsuji-Hosokawa A, et al. Restoration of coronary microvascular function by OGA overexpression in a high-fat diet with low-dose streptozotocin-induced type 2 diabetic mice [J]. *Diab Vasc Dis Res*, 2023, 20(3):14791641231173630.
- [31] Negre-Salvayre A, Swiader A, Guerby P, et al. Post-translational modifications of endothelial nitric oxide synthase induced by oxidative stress in vascular diseases [J]. *Redox Exp Med*, 2022, 2022(1):R139-R148.
- [32] Aulak KS, Barnes JW, Tian L, et al. Specific O-GlcNAc modification at Ser-615 modulates eNOS function[J]. *Redox Biol*, 2020, 36:101625.
- [33] Costa TJ, Wilson EW, Fontes MT, et al. The O-GlcNAc dichotomy: when does adaptation become pathological? [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2023, 137(22):1683-1697.
- [34] Lo WY, Yang WK, Peng CT, et al. MicroRNA-200a/200b modulate high glucose-induced endothelial inflammation by targeting O-linked N-acetylglucosamine transferase expression[J]. *Front Physiol*, 2018, 9:355.
- [35] Muthusamy S, Demartino AM, Watson LJ, et al. MicroRNA-539 is up-regulated in failing heart, and suppresses O-GlcNAcase expression [J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(43):29665-29676.
- [36] Tian T, Leng Y, Tang B, et al. The oncogenic role and regulatory mechanism of PGK1 in human non-small cell lung cancer[J]. *Biol Direct*, 2024, 19(1):1.
- [37] Lee S. Cardiovascular disease and miRNAs: possible oxidative stress-regulating roles of miRNAs[J]. *Antioxidants*, 2024, 13(6):656.

收稿日期:2024-06-30

## 投稿须知

1. 投稿请作者根据系统提示填写完整个人信息(基金项目及编号、单位、地址、邮编、手机号码、E-mail、研究方向等)。
2. 稿件请用 word 格式文件上传,格式参照系统首页 2024 投稿格式示例。
3. 文责自负,编辑部可对文稿做文字修改、删减或退请作者修改。投稿刊登后其版权归《心血管病学进展》编辑部。
4. 收到本刊回执 2 个月后未接到本刊录用通知,则稿件仍在审阅研究中,作者如需另投他刊,请先与本刊联系。请勿一稿多投。
5. 本刊已加入中国学术期刊光盘版及网络版等。凡在本刊发表的论文将自然转载其中,如作者有异议,请投稿时声明,否则本刊将视为作者同意。

本刊编辑部