

[文章编号] 1007-3949(2013)21-08-0763-06

· 文献综述 ·

波动性高血糖致血管重构作用

龙颖琳^{1,2}, 刘仲奇^{1,2}, 刘 灿^{1,2}, 张宗进^{1,3} 综述, 李朝红¹ 审校

(1. 中山大学中山医学院组织学与胚胎学教研室; 2. 中山大学中山医学院 09 级 8 年制临床医学系;

3. 中山大学中山医学院 10 级 8 年制临床医学系, 广东省广州市 510080)

[关键词] 波动性高血糖; 血管平滑肌细胞; ATP 结合盒转运体 G1; 动脉粥样硬化

[摘要] 糖尿病致血管病变的机制尚不清楚。研究表明高血糖可直接影响内皮细胞、血管平滑肌细胞等凋亡、增殖及表型转化,加速血管重构,波动性高血糖作用更明显。近期发现 ATP 结合盒转运体 G1 在胆固醇逆转运及动脉硬化进程中有重要作用。文章就波动性高血糖致血管病变的研究成果及 ATP 结合盒转运体 G1 的可能作用做一综述。

[中图分类号] R36

[文献标识码] A

Effect of Fluctuating High Glucose on Vascular Remodeling

LONG Ying-Lin^{1,2}, LIU Zhong-Qi^{1,2}, LIU Can^{1,2}, ZHANG Zong-Jin^{1,3}, and LI Chao-Hong¹

(1. Department of Histology and Embryology; 2. 8-Year System Clinical Medicine, Grade 2009; 3. 8-Year System Clinical Medicine, Grade 2010, Zhongshan School of Medicine, Sun Yat-sen University, Guangzhou, Guangdong 510089, China)

[KEY WORDS] Fluctuating High Glucose; Vascular Smooth Muscle Cell; ATP Binding Cassette Transporter G1; Atherosclerosis

[ABSTRACT] The mechanism of how diabetes causes vascular injury is still unclear. The recent researches indicate that high glucose can directly influence the proliferation, apoptosis and phenotype transformation of vascular endothelial cells and smooth muscle cell, promote vascular remodeling. Fluctuating high glucose is proved to have more obvious effect on vascular remodeling than persistent high glucose. Recent data indicate that the ATP binding cassette transporter G1 would play a key role in cholesterol reverse transportation and in atherosclerosis formation. This brief overview will focus on the recent research progress concerning effect of fluctuating high glucose on vascular remodeling and the possible role of the ATP binding cassette transporter G1.

糖尿病并发心血管疾病的发病率逐年上升,对广大人群健康已经构成严重威胁,但糖尿病对血管损伤的机制远未明了。研究发现波动性高血糖较持续性高血糖对心血管系统有更严重的损害^[1,2],其分子机制未明。因此,目前越来越多的研究者把目光投向了波动性高血糖所引起的血管损伤上^[3,4]。本文将综述国内外对波动性高血糖致血管重构的最新研究成果及 ATP 结合盒转运体 G1 (ATP binding cassette transporter G1, ABCG1) 在其中

发挥的重要作用,并寻找防治糖尿病致血管病变的潜在靶点。

1 波动性高血糖对血管重构的影响

血管重构 (vascular remodeling) 是指血管的结构与功能发生改变^[5,6]。血管重构既可以是生理性的,如生长发育过程中血管的弹性变化;也可以是病理性的,如长期高血压下血管的中膜增厚、内径减

[收稿日期] 2012-02-04

[基金项目] 国家自然科学基金(81070124)、广东省自然科学基金(S2012010009199)、中华医学会医学教育分会 2010 年度医学教育研究项目(20100203)、2010 国家大学生创新计划项目(101055832)、2011 广东省大学生创新实验项目(1055811169)、2012 年中山大学实验室开放基金(KF201246)和 2012 年中山大学业余科研基金(6)资助

[作者简介] 龙颖琳,2009 级 8 年制临床医学专业学生,研究方向为血管重构分子机制与防治,E-mail 为 lyinglin@qq.com。刘仲奇,2009 级 8 年制临床医学专业学生,研究方向为血管重构分子机制与防治,E-mail 为 715854003@qq.com。通讯作者李朝红,教授,博士研究生导师,研究方向为心血管重构分子机制与防治,E-mail 为 lichao@ mail. sysu. edu. cn。

小以及基质增多^[7]。血糖代谢异常与血管重构的关系十分密切。高血糖对血管的影响反映在直接作用和间接作用两方面,前者是指血糖对血管细胞的结构和功能的直接影响^[8],后者通过无酶解晚期糖基化终末产物(advanced glycation end product, AGE)介导并影响血管细胞的结构和功能^[9]。纵观文献可知,较多研究集中在后者,对前者研究显得不足。近年来越来越多的文献显示,高血糖可直接对血管细胞的结构与功能产生明显影响,加速动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)的进程。

然而有研究表明,与持续性高血糖相比,波动性高血糖对血管重构的影响更加突出。血糖波动(glucose fluctuation),指血糖水平在其波动的高值和低值之间变化动荡的非稳定状态^[10]。临床上引起糖尿病患者血糖波动过度的原因有两个:未经合理控制的餐后高血糖和治疗不当导致的低血糖。临床^[2]发现,慢性血糖波动与血管病变有密切关系,但迄今为止间歇性波动性高血糖致细胞功能损伤的具体分子机制尚不完全清楚。

1.1 波动性高血糖对内皮细胞的作用

内皮细胞(endothelial cell)是贴于内膜表面的单层扁平上皮,它的完整性与血管的正常功能密切相关。目前关于波动性高血糖致细胞损伤作用,研究相对较多集中在血管内皮细胞。

高血糖可引起血管内皮细胞的氧化应激,进而影响其增殖或凋亡。近期研究发现,高血糖可通过增加血管内皮细胞分泌高迁移率族蛋白 B1 (high mobility group box 1 protein, HMGB1)^[11]以及下调过氧化物增殖物激活型受体辅激活因子 1 α (peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator-1 α , PGC-1 α)^[12]增强内皮细胞活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)的表达。Ge^[13]和 Rakipovski^[14]等人发现波动性高血糖和持续性高血糖均诱导内皮细胞产生 ROS,波动性高血糖的作用更为明显。因此,波动性高血糖较持续性高血糖诱导细胞更强烈的氧化应激反应,启动和调节下游一系列炎症因子的基因表达,加速 As 的发展。

氧化应激可增强内皮细胞的增殖^[12],介导 As 的发生。与此同时,也有研究^[15]表明高血糖可致内皮细胞凋亡。范莲芝等人^[16]发现长期高血糖干预可下调内皮细胞、肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)mRNA 及其蛋白表达,诱导内皮细胞凋亡,其作用机制可能与 JNK 信号传导通路的激活有关^[17]。Chen 等人^[18]发现在波动性高血糖作用下人脐静脉内皮细胞的凋亡较持续性高血糖更

严重;敲除核因子 κ B (nuclear transcription factor κ B, NF- κ B) 及转录因子 p65 (transcription factor p65, p65) 基因或使用抗氧化剂^[19]可减轻内皮细胞凋亡程度,表明内皮细胞凋亡与 NF- κ B/p65 基因和氧化应激作用有密切关系。这种矛盾的结果需要更多的实验进一步去完善和解释。

另外,高血糖可诱导内皮细胞炎症反应的加重,促进黏附因子^[20]、趋化因子^[21]等炎症因子的表达。Jansen 等人^[22]发现高血糖可增加内皮细胞内循环内皮微粒(endothelial microparticles, EMP)的含量,其 NADPH 氧化酶以及细胞因子介导了内皮细胞的炎症反应。NF- κ B 以及活化蛋白 1 (activated protein-1, AP-1) 在其中起重要作用^[23]。波动性高血糖能诱导内皮细胞黏附因子的表达上调。Quagliaro 等人^[24]的实验证实,波动性高血糖诱导内皮细胞的细胞间黏附因子 1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)、血管细胞黏附因子(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)以及 E 选择素的表达较持续性高血糖上升,这一作用与蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC) 的作用有关,而与氧自由基的作用无关。黏附因子的高表达可介导白细胞向内皮细胞的迁移和黏附,是糖尿病致 As 的早期关键性因素。另外,波动性高血糖可上调内皮素 1 (endothelin-1, ET-1) 的表达^[25],同时通过影响信号通路磷脂酰肌醇激酶/蛋白激酶 B/内皮型一氧化氮合酶(phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B/endothelial nitric oxide synthase, PI3K/PKB/eNOS)导致一氧化氮(nitric oxide, NO)合成减少^[26],两者共同作用,具有强大的长效缩血管、促有丝分裂及血小板、单核巨噬细胞的聚集、黏附的作用,其异常表达将共同导致血管炎症反应的加重。此外,波动性高血糖诱导合成的前列腺素等血管舒张因子表达较持续性高血糖少,提示波动性高血糖对内皮细胞的损伤更加严重^[27]。

总之,高血糖导致内皮细胞的氧化应激以及炎症反应,并由此诱导内皮细胞增殖或凋亡增加,是血管重构发生的重要起始步骤之一。越来越多的研究表明,波动性高血糖对内皮细胞的这一作用较持续性高血糖更显著,损害更严重。

1.2 波动性高血糖对血管平滑肌细胞的作用

血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)在正常的血管中主要存在于血管壁中膜,参与血管的收缩/舒张反应,影响血压。然而,在众多血管重构因子如高血脂、高血糖以及高血压等影响下,中膜 VSMC 肥大、迁移到内皮下层并异常增殖

等,在 As、静脉移植性粥样硬化等的发生发展过程中起着十分关键的作用。有研究发现,高血糖可以通过提高 VSMC 增殖细胞核抗原 (proliferating cell nuclear antigen, PCNA)^[28] 及其血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 的表达^[29],促进 VSMC 的增殖。此外,VSMC 基质金属蛋白酶 2 (matrix metalloproteinase-2, MMP-2) 与组织型基质金属蛋白酶抑制剂 2 (tissue inhibitors of metalloproteinase-2, TIMP-2) 表达失衡也可介导其增殖^[30]。此外,Qi 等人^[31]发现,高血糖可上调 PGC-1 α 表达,其过表达会抑制 VSMC 的增殖、迁移以及炎症反应。因而,高血糖对 VSMC 增殖促进和抑制的这种双面性作用非常值得我们进一步关注。而波动性高血糖对于 VSMC 有更强的促增殖作用已有报道^[32],但其增殖抑制作用尚不清楚。

同时,高血糖可介导下调 VSMC 的 ABCG1 表达,阻滞胆固醇逆转运,介导了 As 的发生^[33]。高血糖对 VSMC 结构及功能的影响,可能与 NF- κ B 通路以及细胞外调节蛋白激酶 1/2 (extracellular regulated protein kinases1/2, ERK1/2) 信号通路有关^[34,35]。此外,VSMC 源性的泡沫细胞在 As 的发生中同样有非常重要的作用,这一作用可通过影响脂质代谢来实现。但目前国内外关于波动性高血糖对 VSMC 源性泡沫细胞形成影响的研究未见报道。

1.3 波动性高血糖对单核/巨噬细胞的作用

巨噬细胞 (macrophage) 来源于血液的单核细胞。当血管内皮受损伤时单核细胞可与内皮黏附并迁移入内皮下层,增生分化为巨噬细胞。巨噬细胞吞噬脂质,成为 As 斑块中重要的泡沫细胞来源之一。然而,持续性高血糖和波动性高血糖如何影响单核细胞迁移、分化和增殖的相关研究报道不多,机制也不清。有资料显示,高血糖可影响巨噬细胞的增殖及功能。Chang 等人^[36]发现高血糖可通过激活 ERK 依赖型信号转导通路,下调 ATP 结合盒转运体 A1 (ATP binding cassette transporter A1, ABCA1) 的表达,从而影响巨噬细胞胆固醇逆转运过程,促进巨噬细胞向泡沫细胞转化及 As 的发生。另外,高血糖还可通过氧化应激作用促进巨噬细胞的增殖以及炎性介质的表达^[37],促进 As 的发生发展。

波动性高血糖可诱导单核细胞的促炎因子表达上升,并诱导单核细胞和内皮细胞的黏附。Yang 等人^[38]测定发现,波动性高血糖较持续性高血糖促使单核细胞 (Th-1) 产生更多的白细胞介素 6 (interleukin-6, IL-6) 以及肿瘤坏死因子 (tumor necrosis

factor, TNF), 加速 As 进程的发展。Watada 等人^[39]证实,波动性高血糖能诱导单核细胞对内皮细胞的黏附。但波动性高血糖如何调节单核细胞促炎因子的表达的机制研究尚未见报道。

1.4 波动性高血糖对树突状细胞的作用

树突状细胞 (dendritic cell, DC) 主要存在于外周血及淋巴组织中^[40]。As 是糖尿病常见并发症,同时是一种炎症和自身免疫性疾病。有研究发现,在血管早期病变及晚期复合斑块中均有树突状细胞的聚集^[41],提示树突状细胞可能参与了 As 的发生和发展。梁明等^[42]人发现波动性高血糖和稳定性高血糖均可促进和增强树突状细胞的成熟分化和免疫功能,而波动性高血糖的效果更加明显。

综上所述,糖尿病致血管重构的机制非常复杂,尽管目前对高血糖损伤各种细胞的研究的报道已经越来越多,但其机制还远未明了,而防治糖尿病致心血管并发症的有效靶点也尚未找到。目前国内外对于波动性高血糖致细胞损伤的研究主要集中在其对内皮细胞的作用,对单核细胞及树突状细胞也有一定了解,但对 VSMC 的影响的报道极少。因此,深入开展关于波动性高血糖对 VSMC 结构与功能影响的基础和临床研究,将为进一步阐明波动性高血糖致血管病变的机制和防治新策略提供重要资料。

2 ATP 结合盒转运体 G1 在波动性高血糖致血管重构中起重要介导作用

ATP 结合盒转运体 (binding cassette, ABC) 是一组跨膜蛋白,与 ATP 结合在胞膜和细胞器膜上,介导氨基酸、脂质、脂多糖、无机离子、多肽、糖类、各种药物等多种分子的耗能运。目前已知的人类 ABC 基因包括 A、B、C、D、E、F、G 七个家族,共 49 个成员^[43,44]。其中,与胆固醇代谢有关的包括有 ABCA1、ABCA7^[45] 和 ABCG1^[46]。近年来的临床及动物实验^[47]表明 ABCG1 的功能水平与 As 的发生密切相关。已报道 ABCG1 在体内广泛分布^[46],与 ABCA1 在介导胆固醇和磷脂流出至高密度脂蛋白 (high-density lipoprotein, HDL) 中起协同作用,即 ABCA1 能介导细胞内游离胆固醇和磷脂通过细胞膜转运给载脂蛋白 A1 (apolipoprotein A1, ApoA1), 形成 HDL,而 ABCG1 主要介导细胞内游离胆固醇转运给成熟 HDL,两者共同作用,协助将细胞内多余的胆固醇排出,维持胆固醇胞内稳态,抑制 As 标志性的泡沫细胞形成。ABCG1 对血管重构的影响

主要体现在两方面:一是通过其对胆固醇的直接转运作用维持胆固醇胞内稳态,抑制泡沫细胞形成。ABCG1 和 ABCA1 通过协同作用能将细胞内多余的胆固醇转运到 HDL 上,维持胆固醇胞内稳态抑制泡沫细胞的形成。二是通过 HDL 的合成与成熟保护血管壁细胞:①氧化型低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL)易通过 ox-LDL-脂肪氧合酶同工酶-1 (lipoxygenase-1, LOX-1)- ROS 通路^[48]导致 As 标志性的泡沫细胞形成,加速导致血管重构,而 HDLC 能够保护 LDLC,使之不被氧化^[49],从而减少泡沫细胞的形成。②HDL 一方面通过刺激内皮细胞产生一氧化氮,从而对内皮细胞产生保护作用,另一方面通过其抗炎抗凋亡作用维持血管结构的完整性^[50]。综上,ABCA1 和/或 ABCG1 表达下调将导致细胞内胆固醇酯蓄积和 HDL 减少,将导致内皮细胞的破坏及位于中膜的 VSMC 的迁入,同时使 ox-LDL 增多加速泡沫细胞形成,致使血管重构从而促进 As 的形成。

普遍认为 ABCG1 的表达主要受肝 X 受体/维甲酸 X 受体(liver X receptor/retinoid X receptor, LXR/RXR)系统调节,而薛嘉虹等人^[51]提出高血糖对 VSMC 的 ABCG1 表达的调节独立于 LXR 转录因子。ABCG1 启动子中含有 NF-κB 结合位点^[52], NF-κB 可通过与 ABCG1 的启动子结合调节 ABCG1 的转录水平。已证实高血糖可以通过抑制蛋白磷酸酶 2A(protein phosphatase 2A, PP2A) 的活性^[53]、核因子 κB 抑制蛋白(inhibitor-α of nuclear factor-κB, IκB-α)磷酸化^[54]、氧化应激^[55-57]等不同方式激活 NF-κB 通路,进而下调细胞中 ABCG1 mRNA 及蛋白表达。多项研究^[13,14,18]均表明波动性高血糖较持续性高血糖可引起细胞更明显的氧化应激反应,NF-κB 的表达上调更显著。同时,临床研究^[2]显示,波动性高血糖引起的 As 会更严重。而 ABCG1 下调所导致的内皮细胞破坏及泡沫细胞形成在 As 过程中起着关键性的作用。但波动性高血糖和持续性高血糖是否通过强化同一通路而影响 ABCG1 的表达、加速血管病变进程尚不清楚。

3 总结与展望

目前对于波动性高血糖导致血管重构的研究不多,并且集中在内皮细胞损伤的探讨,而 VSMC 在血管重构的发生中具有重要作用。因此,阐明波动性高血糖对 VSMC 结构与功能影响的分子机制及规律,可为应用新策略防治糖尿病血管病变提供新的

分子靶点,同时为改进传统糖尿病治疗方案(即只针对血糖水平而忽略血糖波动水平)的现状提供新的理论指导和实验依据。ABCG1 将是研究波动性高血糖对 VSMC 影响的一个新的切入点,可进一步认识波动性高血糖的致细胞损伤作用,同时将进一步阐明波动性高血糖导致血管病变的机制。ABCG1 是否为一个潜在的有效靶点,而氧化应激 ROS/NF-κB 通路在其中究竟起何重要作用有待进一步探讨。

[参考文献]

[1] Mita T, Otsuka A, Azuma K, et al. Swings in blood glucose levels accelerate atherogenesis in apolipoprotein E-deficient mice [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, 358(3): 679-685.

[2] 周淑晶, 吕肖锋, 张健, 等. 2 型糖尿病慢性血糖波动对动脉硬化的影响研究[J]. *中国全科医学*, 2012, 15(1): 51-54.

[3] 刘洁, 王尧. 血糖波动与糖尿病并发症的关系[J]. *现代医学*, 2010, 38(2): 201-203.

[4] 杨静, 王敏哲. 血糖波动对心血管内皮影响的新进展[J]. *医学综述*, 2011, 17(22): 3 446-448.

[5] 李朝红. 生物机械力对血管重构的影响及机制[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2012, 20(1): 1-5.

[6] 李子卿, 李朝红. 代谢综合症与血管重塑研究现状[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2009, 17(12): 1 035-037.

[7] 李悦梅. 高血压血管重构的研究进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2003, 11(2): 171-174.

[8] Bornfeldt KE, Tabas I. Insulin resistance, hyperglycemia, and atherosclerosis [J]. *Cell Metab*, 2011, 14(5): 575-585.

[9] Li Y, Liu S, Zhang Z, et al. RAGE mediates accelerated diabeticve in graft atherosclerosis induced by combined mechanical stress and AGEs via synergistic ERK activation [J]. *PLoS One*, 2012, 7(4): e35016.

[10] 汪凌, 吴汉妮. 血糖波动的研究进展[J]. *内科急危重症杂志*, 2011, 11(7): 379-382.

[11] 赵杨, 刘昌勤. 高糖及高糖条件培养液对血管内皮细胞的影响[J]. *脑与神经疾病杂志*, 2011, 19(4): 261-264.

[12] 陈淑娟, 汪新宇, 罗国春, 等. PGC-1α 对高糖诱导的血管内皮细胞内 ROS 生成的影响[J]. *山东医药*, 2010, 50(21): 23-24.

[13] Ge QM, Dong Y, Zhang HM, et al. Effects of intermittent high glucose on oxidative stress in endothelial cells [J]. *Acta Diabetol*, 2010, 47(1): 97-103.

[14] Rakipovski G, Raun K, Lykkesfeldt K. Fluctuating hyperglycaemia increases oxidative stress response in lean

- rats compared to sustained hyperglycaemia despite lower glycaemic exposure[J]. *Diab Vasc Dis Res*, 2011, 8(4): 295-298.
- [15] 玛尔孜亚·达尼牙尔, 许晨波, 杨梅, 等. 高糖环境对血管内皮细胞增殖和氧化应激的影响[J]. *新疆医科大学学报*, 2011, 34(11): 1 237-240.
- [16] 范莲芝, 孙喜明, 王桂英. 高糖对血管内皮细胞增殖及 HGF mRNA 表达作用的影响[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2010, 8(9): 1 109-111.
- [17] 汤智敏, 雷闽湘. 波动性高糖诱导的内皮细胞凋亡与 JNK 信号转导途径[J]. *中南大学学报(医学版)*, 2010, 35(6): 616-621.
- [18] Chen G, Chen Y, Chen H, et al. The effect of NF- κ B pathway on proliferation and apoptosis of human umbilical vein endothelial cells induced by intermittent high glucose[J]. *Mol Cell Biochem*, 2011, 347(1-2): 127-133.
- [19] Piconi L, Quagliaro L, Assaloni R, et al. Constant and intermittent high glucose enhances endothelial cell apoptosis through mitochondrial superoxide overproduction[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2006, 22(3): 198-203.
- [20] Merzenich GU, Zeitler H, Hans V, et al. Protective effects of taurine on endothelial cells impaired by high glucose and oxidized low density lipoproteins[J]. *Eur J Nutr*, 2007, 46(8): 431-438.
- [21] 王磊, 刘静, 夏广吴, 等. 17-B 雌二醇对高糖环境中内皮细胞 MT1-MMP mRNA 表达变化及其凋亡的影响[J]. *第四军医大学学报*, 2006, 27(18): 1 700-703.
- [22] Jansen F, Yang X, Franklin BS, et al. High glucose condition increases NADPH oxidase activity in endothelial microparticles that promote vascular inflammation[J]. *Cardiovasc Res*, 2013, 22: 1-8.
- [23] Venkatesan B, Valente AJ, Das NA, et al. CIKS (Act1 or TRAF3IP2) mediates high glucose-induced endothelial dysfunction[J]. *Cell Signal*, 2013, 25(1): 359-371.
- [24] Quagliaro L, Piconi L, Assaloni R, et al. Intermittent high glucose enhances ICAM-1, VCAM-1 and E-selectin expression in human umbilical vein endothelial cells in culture[J]. *Atherosclerosis*, 2005, 183(2): 259-267.
- [25] 廖洁, 雷闽湘, 陈雄, 等. 波动性高糖对人脐静脉内皮细胞中 NO 合成的影响及作用机制[J]. *中南大学学报(医学版)*, 2010, 35(4): 295-300.
- [26] Ye XY, Tu Q, Tong Z, et al. Effects of glucose concentration fluctuation on function of cultured bovine arterial endothelial cells[J]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*, 2010, 38(3): 264-267.
- [27] 刘江华. 波动性高糖对血管舒张因子合成的影响[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2006, 14(1): 55-56.
- [28] 周平, 徐启革, 冯海燕. 高糖和不同浓度胰岛素对血管平滑肌细胞增殖的影响[J]. *国际病理科学与临床杂志*, 2010, 30(3): 191-195.
- [29] Doronzo G, Viretto M, Russo I, et al. Effects of high glucose on vascular endothelial growth factor synthesis and secretion in aortic vascular smooth muscle cells from obese and lean Zucker rats[J]. *Int J Mol Sci*, 2012, 13(8): 9 478-488.
- [30] 路艳, 张春艳, 王聪霞, 等. 高糖对 MMP-2 与 TIMP-2 的表达及血管平滑肌细胞增殖的影响[J]. *西安交通大学学报医学版*, 2012, 33(3): 312-315.
- [31] Qi X, Zhang Y, Li J, et al. Effect of PGC-1 α on proliferation, migration, and transdifferentiation of rat vascular smooth muscle cells induced by high glucose[J]. *J Biomed Biotechnol*, 2012, (756426): 1-8.
- [32] 冯朝彩. 波动性高糖对大鼠胸主动脉平滑肌增殖和凋亡相关蛋白表达的影响[D]. 河北: 河北医科大学, 2010; 10-32.
- [33] Xue JH, Yuan Z, Wu Y, et al. High glucose promotes intracellular lipid accumulation in vascular smooth muscle cells by impairing cholesterol influx and efflux balance[J]. *Cardiovasc Res*, 2010, 86(1): 141-150.
- [34] Jeong IK, Ohda H, Park SJ, et al. Inhibition of NF- κ B prevents high glucose-induced proliferation and plasminogen activator inhibitor-1 expression in vascular smooth muscle cells[J]. *Exp Mol Med*, 2011, 43(12): 684-692.
- [35] Yang J, Han Y, Sun H, et al. (-)-Epigallocatechingallate suppresses proliferation of vascular smooth muscle cells induced by high glucose by inhibition of PKC and ERK1/2 signalings[J]. *J Agric Food Chem*, 2011, 59(21): 11 483-490.
- [36] Chang YC, Sheu WH, Chien YS, et al. Hyperglycemia accelerates ATP-binding cassette transporter A1 degradation via an ERK-dependent pathway in macrophages[J]. *J Cell Biochem*, 2012, 13: 1-32.
- [37] Ming XF, Rajapakse AG, Yepuri G, et al. Arginase II promotes macrophage inflammatory responses through mitochondrial reactive oxygen species, contributing to insulin resistance and atherogenesis[J]. *J Am Heart Assoc*, 2012, 1(4): e000992.
- [38] Li-Bo Y, Wen-Bo Q, Xiao-Hong L, et al. Intermittent high glucose promotes expression of proinflammatory cytokines in monocytes[J]. *Inflamm Res*, 2011, 60(4): 367-370.
- [39] Watada H, Azuma K, Kawamori R. Glucose fluctuation on the progression of diabetic macroangiopathy—new findings from monocyte adhesion to endothelial cells[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2007, 77(1): 58-61.
- [40] Takeda M, Yamashita T, Sasaki N. Dendritic cells in atherogenesis: possible novel targets for prevention of ath-

- erosclerosis[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2012, 19(11): 953-961.
- [41] Bobryshev Y, Lord RS. Mapping of vascular dendritic cells in atherosclerotic arteries suggests their involvement in local immune inflammatory reactions[J]. *Cardiovasc Res*, 1998, 37(3): 799-810.
- [42] 梁明, 栾晓军, 陈小雨, 等. 波动性高血糖对树突状细胞分化成熟及免疫功能的影响[J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2008, 12(16): 3 097-100.
- [43] 王勇, 韩天权, 张圣道. ABC转运体与脂质代谢关系的研究进展[J]. *中国现代普通外科进展*, 2006, 9(2): 65-68.
- [44] Huls M, Russel FG, Masereeuw R. The role of ATP binding cassette transporters in tissue defense and organ regeneration[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2009, 328(1): 3-9.
- [45] Saito H, Osumi M, Hirano H, et al. Technical pitfalls and improvements for high-speed screening and QSAR analysis to predict inhibitors of the human bile salt export pump (ABCB11/BSEP) [J]. *AAPS J*, 2009, 11(3): 581-589.
- [46] 刘协红, 唐朝克. 三磷酸腺苷结合盒转运体 G1 的研究进展[J]. *生理科学进展*, 2009, 40(3): 229-233.
- [47] Gelissen IC, Harris M, Rye KA, et al. ABCA1 and ABCG1 synergize to mediate cholesterol export to APOA-I [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006, 26(3): 534-540.
- [48] 陈修平, 赵海誉, 钟章锋, 等. “Ox-LDL-LOX-1-ROS” signaling pathway involvement in foam cell formation[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2010, 18(7): 577-581.
- [49] 彭道泉, 赵水平. 关注高密度脂蛋白: 从量到质的转变[J]. *中华医学杂志*, 2007(6): 363-365.
- [50] 朱平, 伍悦蕾, 宋灵敏, 等. 氧化高密度脂蛋白与动脉粥样硬化[J]. *中国实用内科杂志*, 2006, 26(23): 1 896-898.
- [51] 薛嘉虹, 袁祖贻, 吴岳, 等. 高糖通过氧化应激及 NF- κ B 通路抑制血管平滑肌细胞 ATP 结合盒转运体 G1 的表达[J]. *南方医科大学学报*, 2008, 28(6): 933-937.
- [52] Lorkowsld S, Rust S, Engel T, et al. Genomic sequence and structure of the human ABCG1 (ABC8) gene [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2001, 280(1): 121-131.
- [53] Nizamutdinova IT, Guleria RS, Singh AB, et al. Retinoic acid protects cardiomyocytes from high glucose-induced apoptosis via inhibition of sustained activation of NF- κ B signaling[J]. *J Cell Physiol*, 2013, 228(2): 380-392.
- [54] 戚忠林, 廖广菊, 张剑波, 等. 高糖通过激活人脐静脉内皮细胞 IkB- α /NF- κ B 途径诱导 MCP-1 的表达[J]. *中国糖尿病杂志*, 2008, 16(11): 685-687.
- [55] 张翠萍, 谢印芝, 陈鹏, 等. 低氧激活巨噬细胞内 NF- κ B 信号转导通路的机制[J]. *生理学报*, 2004, 56(4): 515-520.
- [56] 左友梅, 高杉, 张野. 氧化应激与心室重构: 氧自由基-MAPK-NF- κ B 信号转导通路[J]. *国际麻醉学与复苏杂志*, 2010, 31(5): 459-461.
- [57] Gloire G, Legrand-Poels S, Piette J. NF- κ B activation by reactive oxygen species[J]. *Biochem Pharmacol*, 2006, 72(2): 1 493-505.
- (此文编辑 许雪梅)