

## 清道夫受体 CD36 在 CML 抑制泡沫细胞迁徙中的作用

徐永中<sup>1</sup>, 徐绥宁<sup>2</sup>, 李丽华<sup>3</sup>, 严金川<sup>4</sup>, 孙振<sup>4</sup>, 包正阳<sup>4</sup>, 景乐乐<sup>4</sup>, 王中群<sup>4</sup>

(江苏大学附属医院 1.检验科,3.病理科,4.心内科,江苏省镇江市 212001;

2.西安医学院一附院心内科,陕西省西安市 710021)

[关键词] 羧甲基赖氨酸; 清道夫受体; 泡沫细胞; 细胞迁徙

[摘要] **目的** 探讨清道夫受体 CD36 在羧甲基赖氨酸(CML)抑制泡沫细胞迁徙中的作用。**方法** (1)首先观察 CML 对 RAW264.7 巨噬细胞脂质蓄积和细胞迁移的影响,继之观察泡沫细胞中 CML 与 CD36 的相互作用,实验分为:对照组、氧化型低密度脂蛋白(ox-LDL)组(40 mg/L ox-LDL)、CML 组(40 mg/L ox-LDL + 10 μmol/L CML); (2)观察 CD36 在 CML 抑制泡沫细胞迁移中的作用。实验分两部分:首先观察 CD36 抑制剂 SSO 对 RAW264.7 泡沫细胞迁移的影响,分对照组(40 mg/L ox-LDL+10 μmol/L CML)和 SSO 组(40 mg/L ox-LDL+10 μmol/L CML +25 μmol/L SSO);其次观察不同受体阻断对 CML 抑制泡沫细胞迁移的影响,分对照组(40 mg/L ox-LDL +10 μmol/L CML),anti-CD36 组(40 mg/L ox-LDL+10 μmol/L CML+ 2 μmol/L anti-CD36),anti-RAGE 组(40 mg/L ox-LDL+10 μmol/L CML + 2 μmol/L anti-RAGE),malBSA 组(40 mg/L ox-LDL + 10 μmol/L CML + 400 nmol/L malBSA)。连续 24 h 1%BSA 的培养基培养干预后进行相关检测(油红 O 染色、Transwell 细胞迁移实验、免疫共沉淀实验、CD36 免疫荧光染色等)。**结果** 胆固醇氧化酶法定量及油红 O 染色定性显示 CML 可以有效促进 RAW264.7 巨噬细胞脂滴的蓄积并形成动脉粥样硬化斑块的关键组分泡沫细胞。Transwell 细胞迁移实验和定量分析结果显示:与对照组相比,ox-LDL 组中迁移泡沫细胞数减少 43.5%( $P<0.05$ );与 ox-LDL 组相比,CML 使泡沫细胞迁移数目减少 49.2%( $0.287\pm 0.031$  比  $0.565\pm 0.061$ , $P<0.05$ ),表明 CML 抑制 RAW264.7 源性泡沫细胞迁移。免疫共沉淀实验及免疫荧光染色结果显示泡沫细胞中 CML-CD36 存在显著的相互作用。进一步的,用 SSO 或中和性抗体 anti-CD36 阻断 CD36 和清道夫受体抑制剂 malBSA 阻断所有清道夫受体情况下,迁移的细胞数均较对照组显著增加( $P<0.05$ )。统计学分析显示,anti-CD36 组细胞迁移指数为 malBSA 组的 81.3%( $2.35\pm 0.39$  比  $2.89\pm 0.41$ , $P<0.05$ )。**结论** 清道夫受体 CD36 是 CML 抑制 RAW264.7 泡沫细胞迁移的关键受体。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

### The role of scavenger receptor CD36 in CML inhibition of foam cell migration

XU Yong-Zhong<sup>1</sup>, XU Sui-Ning<sup>2</sup>, LI Li-Hua<sup>3</sup>, YAN Jin-Chuan<sup>4</sup>, SUN Zhen<sup>4</sup>, BAO Zheng-Yang<sup>4</sup>, JING Le-Le<sup>4</sup>, WANG Zhong-Qun<sup>4</sup>

(1.Laboratory Medicine, 3.Department of Pathology, 4.Department of Cardiology, Affiliated Hospital of Jiangsu University, Zhenjiang, Jiangsu 212001, China; 2.Department of Cardiology, First Affiliated Hospital of Xi'an Medical College, Xi'an, Shaanxi 710021, China)

[KEY WORDS] Carboxy methyl lysine; Scavenger receptor; Foam cell; Cell migration

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the role of scavenger receptor CD36 in carboxy methyl lysine (CML) inhibition of foam cell migration. **Methods** (1)The effect of CML on lipid accumulation and cell migration of RAW264.7 macrophages was observed, followed by observing the interaction of CML with CD36. The experiment was divided into: control group, oxidized low density lipoprotein (ox-LDL) group (40 mg/L ox-LDL), CML group (40 mg/L ox-LDL +10 μmol/L CML); (2)To observe the role of CD36 in CML inhibition of foam cell migration, the experiment was divided into two parts. Firstly, the effects of CD36 inhibitor SSO on the migration of RAW264.7 foam cells was investigated; con-

[收稿日期] 2017-08-20

[修回日期] 2017-11-09

[基金项目] 国家自然科学基金(81370408,81770450);江苏省自然科学基金(BK20131246);江苏省卫计委项目(Q201308, QNRC2016836);镇江市社会发展项目(SH2015038,SH2015023);江苏省研究生科研创新计划(KYCX17\_1801)

[作者简介] 徐永中,硕士,副主任技师,主要研究方向为糖基化终末产物的检测与分析。通讯作者王中群,博士,副研究员,主要研究方向为动脉粥样硬化基础与临床研究,E-mail wangtsmc@aliyun.com。

rol group (40 mg/L ox-LDL+10  $\mu$ mol/L CML) and SSO group (40 mg/L ox-LDL+10  $\mu$ mol/L CML+25  $\mu$ mol/L SSO); And then the effect of different receptor blockade on CML inhibition of foam cell migration was observed; control group (40 mg/L ox-LDL+10  $\mu$ mol/L CML), anti-CD36 group (40 mg/L ox-LDL+10  $\mu$ mol/L CML+2  $\mu$ mol/L anti-CD36), anti-RAGE group (40 mg/L ox-LDL+10  $\mu$ mol/L CML+2  $\mu$ mol/L anti-RAGE), malBSA group (40 mg/L ox-LDL+10  $\mu$ mol/L CML+400 nmol/L malBSA). Some related detections were performed after 24 h of 1% BSA medium intervention (oil red O staining, Transwell cell migration experiments, immunoprecipitation experiments, CD36 immunofluorescence staining, etc). **Results** Cholesterol oxidase method quantification and oil red O staining qualitative showed that CML can effectively promote the accumulation of lipid droplets in RAW264.7 macrophages and form key components of atherosclerotic plaques--foam cells. Transwell cell migration experiments and quantitative analysis showed that: compared with the control group, the number of migrating foam cells in the ox-LDL group decreased by 43.5% ( $P<0.05$ ); Compared with ox-LDL group, CML reduced the number of foam cell migration by 49.2% ( $0.287\pm 0.031$  vs  $0.565\pm 0.061$ ,  $P<0.05$ ), the result indicated that CML inhibited RAW264.7-derived foam cell migration. Immunoprecipitation experiments and immunofluorescence staining showed that there was a significant interaction between CML and CD36 in foam cells. Further more, after using SSO or neutralizing antibody anti-CD36 to block CD36 and scavenger receptor inhibitor malBSA block all scavenger receptors, the number of migrated cells was significantly higher than that of the control group ( $P<0.05$ ). Statistical analysis showed that, the cell migration index of anti-CD36 group was 81.3% in malBSA group ( $2.35\pm 0.39$  vs  $2.89\pm 0.41$ ,  $P<0.05$ ). **Conclusion** Scavenger receptor CD36 may be a key node for CML inhibition of RAW264.7 foam cell migration.

单核细胞募集入动脉壁内皮下间隙吞噬脂质形成泡沫细胞与泡沫细胞外迁至局部淋巴结是动脉壁能够维持良性重构的关键平衡。一旦泡沫细胞外迁受抑,势必会诱发大量泡沫细胞蓄积,引起斑块不断增大乃至血管壁的恶性重构,最终导致动脉腔闭塞、急性心肌梗死等不良心血管事件的发生发展<sup>[1-3]</sup>。已有研究显示清道夫受体 CD36 不仅可促进巨噬细胞摄取脂质形成泡沫细胞,在泡沫细胞外迁过程中也发挥了一定作用<sup>[4]</sup>。本课题组前期研究显示糖基化终末产物(advanced glycation end products, AGE)在糖尿病加速性动脉粥样硬化演进中具有关键的促进作用<sup>[5-7]</sup>。那么,AGE 关键活性成分羧甲基赖氨酸(carboxy methyl lysine, CML)与清道夫受体 CD36 在泡沫细胞迁移中的作用及相互关系如何?已有的研究尚不能准确回答。为此,本研究借助 RAW264.7 源性泡沫细胞这一载体,通过 Transwell 细胞迁移实验、免疫荧光实验、油红 O 染色、分级阻断实验等探讨两者在泡沫细胞迁移中的关系及作用机制,以期对斑块消退的治疗策略提供新的切入点。

## 1 材料和方法

### 1.1 主要材料

RAW264.7 单核巨噬细胞株购自中国科学院上海细胞库。CML 购自美国 Polypeptide 实验室。氧化型低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein,

ox-LDL)购自广州奕源生物科技有限公司。胎牛血清购自 Gibco 公司。anti-CML 抗体、anti-RAGE 抗体、anti-CD36 抗体和 anti- $\beta$ -actin 抗体购自 Abcam (Cambridge, UK)。所有二抗购自 Santa Cruz Biotechnology (Santa Cruz, CA, USA)。其他试剂均为进口或国产分析纯。

### 1.2 细胞培养与分组

RAW264.7 细胞用含 10% FBS 低糖 DMEM 培养基 37 $^{\circ}$ C、5% CO<sub>2</sub> 环境下培养,间隔 1~2 天换液一次,待细胞融合至 80% 时进行如下干预:(1)首先观察 CML 对 RAW264.7 细胞脂质蓄积和细胞迁移的影响,继之观察泡沫细胞中 CML 与 CD36 相互作用,实验分为:对照组、ox-LDL 组(40 mg/L ox-LDL)和 CML 组(40 mg/L ox-LDL+10  $\mu$ mol/L CML);(2)观察 CD36 在 CML 抑制 RAW264.7 泡沫细胞迁移中的作用。实验分两部分:首先观察 CD36 抑制剂磺基-N-琥珀酰亚胺基油酸酯(sulfo-N-succinimidyl oleate, SSO)对泡沫细胞迁移的影响,分对照组(40 mg/L ox-LDL+10  $\mu$ mol/L CML)和 SSO 组(40 mg/L ox-LDL+10  $\mu$ mol/L CML+25  $\mu$ mol/L SSO);其次观察不同受体阻断对 CML 抑制 RAW264.7 泡沫细胞迁移的影响,分对照组(40 mg/L ox-LDL+10  $\mu$ mol/L CML)、anti-CD36 组(40 mg/L ox-LDL+10  $\mu$ mol/L CML+2  $\mu$ mol/L anti-CD36)、anti-RAGE 组(40 mg/L ox-LDL+10  $\mu$ mol/L CML+2  $\mu$ mol/L anti-RAGE)和 malBSA 组(40 mg/L ox-LDL+10  $\mu$ mol/L CML+400 nmol/L malBSA)

(malBSA 为非选择性所有清道夫受体的抑制剂)。连续 24 h 1% BSA 的培养基培养及干预后进行相关检测。

### 1.3 泡沫细胞鉴定

**1.3.1 定量** 将上述干预结束的细胞,弃培养基 PBS 洗涤后超声裂解细胞,按照胆固醇氧化酶法检测试剂盒说明书,分析细胞内总胆固醇(TC)和游离胆固醇(FC)含量,胆固醇酯(CE)=TC-FC,计算胆固醇酯与总胆固醇比重,CE/TC 含量>0.5 界定为泡沫细胞<sup>[8]</sup>。

**1.3.2 定性** 将干预结束的细胞吸掉培养基,PBS 洗涤后 4%多聚甲醛固定,油红 O 避光染色 10~15 min;60%异丙醇分化至背景至无色,PBS 洗涤 3 次;盐酸酒精分化后在显微镜下拍照。红色为油红 O 染色阳性区域,即细胞内蓄积的脂滴。

### 1.4 Transwell 细胞迁移实验

将传代后的 RAW264.7 细胞种入 24 孔 Transwell 上层小室,将含有 10% FBS 的 DMEM 培养基加入到下层小室中,放入 37℃、5% CO<sub>2</sub> 的细胞培养箱中孵育,待细胞贴壁后予 24 h 干预,然后小心吸取上层培养基,将小室取出,小心擦去未迁移过膜的细胞,将膜用 4%多聚甲醛固定 30 min,使用 0.1%结晶紫在室温染色 30 min,然后将小室用 PBS 洗涤 3 次,置于光学显微镜下观察细胞穿膜细胞,随机选择视野进行计数来评估细胞迁移能力。

### 1.5 CD36 免疫荧光染色

将干预结束的 RAW264.7 细胞吸弃培养基,PBS 洗涤,4%多聚甲醛固定,PBS 洗涤 3 次,室温下 5% BSA 封闭 1 h,anti-CD36 一抗(1:500)4℃孵育过夜,PBS 洗涤 3 次,室温下滴加 FITC 标记的荧光二抗后避光孵育 1 h,PBS 洗涤 3 次后,置于荧光显微镜下观察并拍照。绿色荧光为 CD36 染色阳性区。

### 1.6 免疫共沉淀反应

收集细胞,加入温和型裂解液及蛋白酶抑制剂

后在 4℃裂解 30 min 然后 12000 g 4℃离心 15 min 后取上清。将蛋白 A/G 琼脂糖珠与相应抗体预孵育,并加入细胞裂解液,温和旋转过夜后,以 3000 g 速度 4℃离心 5 min,用温和裂解缓冲液洗涤抗体包被的琼脂糖珠 3 次,然后加入 5×SDS 缓冲液,用沸水煮 10 min,洗脱的样品通过 SDS-PAGE 分离转到 PVDF 膜用于 Western blot 检测。

### 1.7 统计学分析

采用 SPSS 19.0 统计学软件进行分析,正态分布计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示;各项指标的比较均采用单因素方差分析(one-way ANOVA)。组间差异则采用 Dunnett 检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 CML 对泡沫细胞迁移的影响

胆固醇氧化酶法定量分析显示,与对照组相比,ox-LDL 组与 CML 组 CE、FC、TC 均显著增加( $P < 0.05$ ),且 CML 组相较 ox-LDL 组细胞内胆固醇含量增加更显著;ox-LDL 组和 CML 组细胞 CE/TC 比值超过 50%达到泡沫细胞标准(表 1)。油红 O 染色(图 1A、B、C)定性分析显示 RAW264.7 巨噬细胞与 40 mg/L ox-LDL 共孵育 24 h 后细胞内出现大量红色脂滴的蓄积,在此基础上加入 10  $\mu$ mol/L CML 后,细胞内脂质蓄积更加显著。结合定量分析可知,CML 可以有效促进 RAW264.7 巨噬细胞脂滴的蓄积并形成泡沫细胞。

Transwell 细胞迁移实验和定量分析结果显示(图 1D、E、F、G),与对照组相比,ox-LDL 组中迁移细胞数减少 43.5% ( $P < 0.05$ );与 ox-LDL 组相比,CML 使细胞迁移数目减少 49.2% ( $0.287 \pm 0.031$  比  $0.565 \pm 0.061$ ,  $P < 0.05$ ),表明 CML 抑制 RAW264.7 源性泡沫细胞迁移。

表 1. 各组细胞内胆固醇含量比较( $n=5$ )

Table 1. Comparison of intracellular cholesterol content in each group( $n=5$ )

分 组	FC (mg/g)	CE (mg/g)	TC (mg/g)	CE/TC
对照组	31.213±3.222	10.501±1.341	42.315±3.743	0.248±0.062
ox-LDL 组	58.912±6.132 <sup>a</sup>	63.321±7.351 <sup>a</sup>	121.910±11.512 <sup>a</sup>	0.519±0.152 <sup>a</sup>
CML 组	80.224±7.512 <sup>ab</sup>	111.931±12.832 <sup>ab</sup>	203.212±19.714 <sup>ab</sup>	0.551±0.138 <sup>a</sup>

a 为  $P < 0.05$ ,与对照组比较;b 为  $P < 0.05$ ,与 ox-LDL 组比较。

### 2.2 泡沫细胞中 CML 与 CD36 的关系

首先,明确 RAW264.7 泡沫细胞中 CML 与

CD36 的互相作用。图 2A Input 显示裂解后总蛋白样品中 CML 和 CD36 在泡沫细胞均有上调,继之以

总蛋白进行 CD36 互作蛋白的免疫共沉淀研究,结果显示在 RAW264.7 泡沫细胞 CD36 与 CML 存在相互作用,且这种相互作用与对照组相比在泡沫细胞显著增强了 2.133 倍 ( $P < 0.05$ )。其次,为了明确 CML 对 RAW264.7 泡沫细胞 CD36 的影响,进一步用 10  $\mu\text{mol/L}$  CML 干预泡沫细胞,观察 CD36 荧光

强度(图 2C),结果提示对照组、ox-LDL 组和 CML 组的 CD36 平均荧光强度分别为:  $12.451 \pm 1.763$ 、 $39.872 \pm 4.321$  和  $71.451 \pm 8.912$ ,定量分析显示 10  $\mu\text{mol/L}$  CML 处理后 CD36 绿色荧光明显增强 ( $P < 0.05$ )。综上所述,RAW264.7 源性泡沫细胞中 CML 与 CD36 确实存在显著的相互作用。

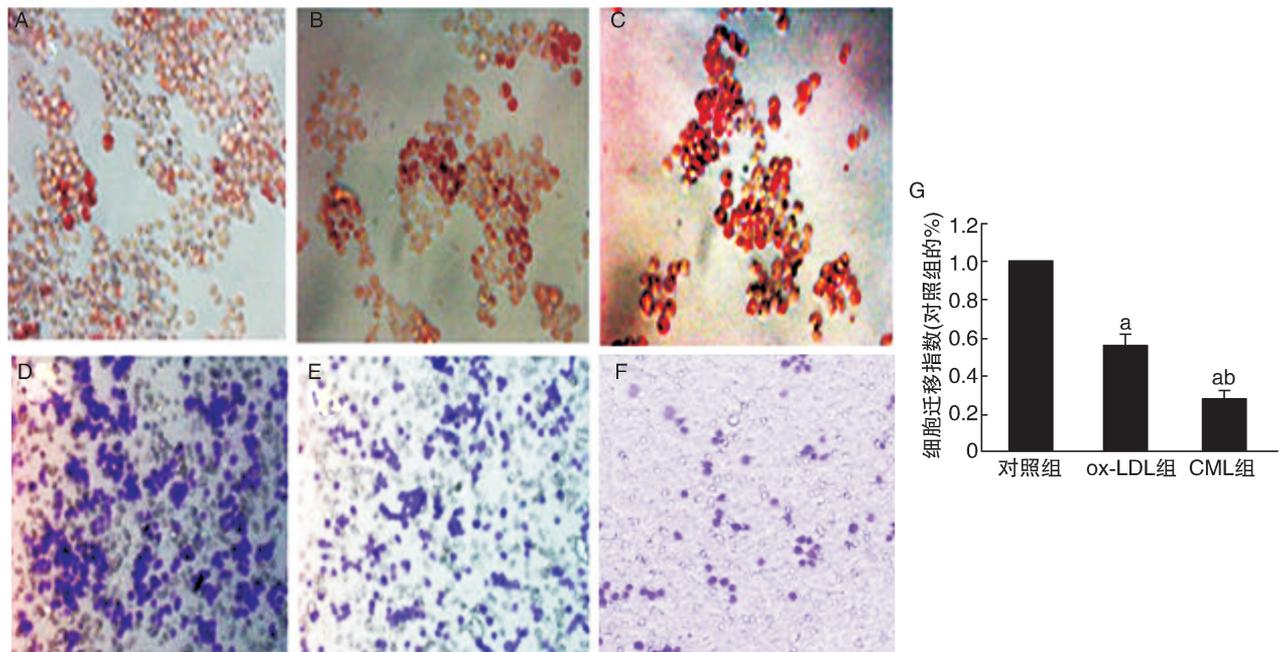


图 1. CML 对 RAW264.7 泡沫细胞迁移的影响 ( $n=5$ ) A、B、C 为油红 O 染色, D、E、F 为 Transwell 结晶紫染色, G 为细胞迁移指数定量图。A、D 为对照组, B、E 为 ox-LDL 组, C、F 为 CML 组。a 为  $P < 0.05$ , 与对照组比较; b 为  $P < 0.05$ , 与 ox-LDL 组比较。

Figure 1. Effect of CML on the migration of RAW264.7 foam cells ( $n=5$ )

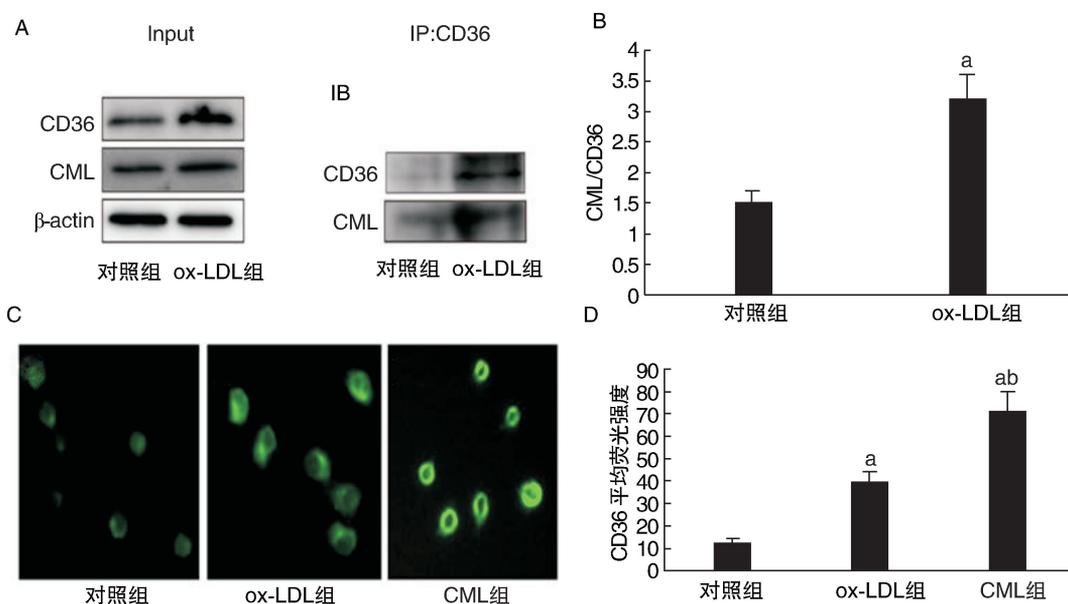


图 2. RAW264.7 泡沫细胞中 CML 与 CD36 关系 ( $n=5$ ) A、B 分别为免疫共沉淀观察 RAW264.7 泡沫细胞 CML 与 CD36 的相互作用及其定量分析。C、D 分别为 FITC-CD36 免疫荧光及其定量分析。a 为  $P < 0.05$ , 与对照组比较; b 为  $P < 0.05$ , 与 ox-LDL 组比较。

Figure 2. Relationship between CML and CD36 in RAW264.7 foam cells ( $n=5$ )

### 2.3 CD36 在 CML 致泡沫细胞迁移受抑中的作用

既然泡沫细胞中 CML 与 CD36 可以发生相互作用,那么 CML 抑制细胞迁移是否与 CD36 有关呢?为此,我们首先用 CD36 的抑制剂 SSO 处理并观察 CML 引起的泡沫细胞迁移情况,Transwell 迁移实验结果提示 SSO 组的迁移细胞相对于对照组明显增加( $P < 0.05$ ; 图 3),表明 CD36 可能参与介导 CML 对泡沫细胞迁移的抑制。

已知 AGE 受体包括 RAGE、CD36 以及相关清道夫受体,那么在 CML 诱导的 RAW264.7 泡沫细胞迁移受抑过程中 CD36、RAGE 或其它清道夫受体是否参与并

发挥了作用呢?为进一步验证这一假说,我们通过分别阻断 CD36、RAGE 及所有清道夫受体的方式来观察细胞迁移情况。Transwell 细胞迁移实验(图 3)发现在用中性和抗体 anti-CD36 阻断 CD36 和清道夫受体抑制剂 malBSA 阻断所有清道夫受体情况下,迁移的细胞数均较对照组显著增加,并且差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),而相对于对照组,anti-RAGE 组没有显著变化( $P > 0.05$ )。进一步的统计学分析显示,anti-CD36 组细胞迁移指数为 malBSA 组的 81.3%( $2.35 \pm 0.39$  比  $2.89 \pm 0.41$ ,  $P < 0.05$ )。上述结果提示 CD36 是 CML 抑制 RAW264.7 泡沫细胞迁移的最主要受体。

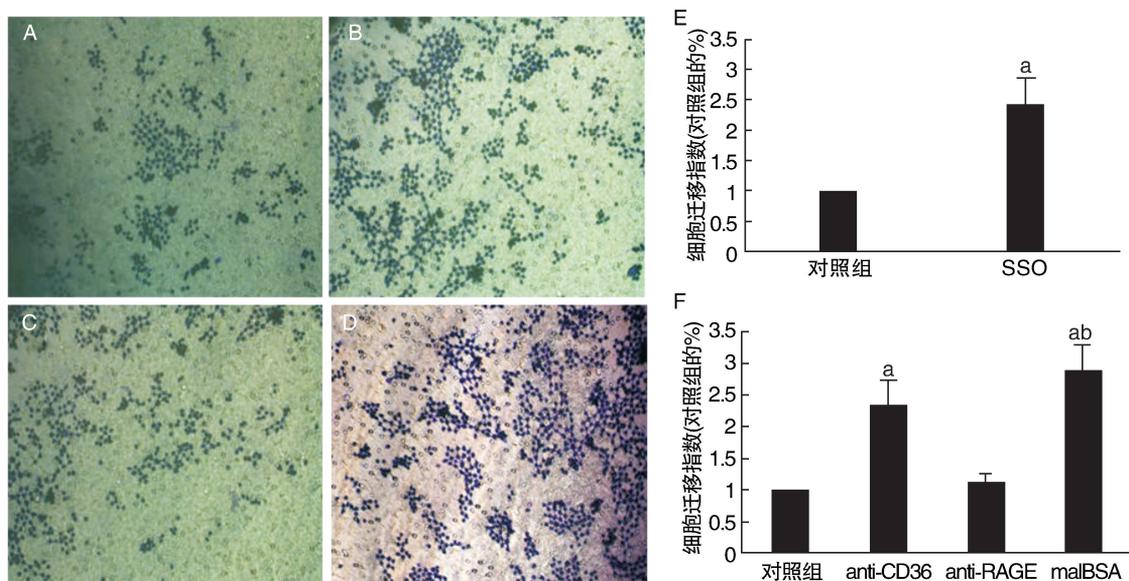


图 3. CD36 在 CML 致 RAW264.7 泡沫细胞迁移受抑中的作用( $n=5$ ) A(对照组)、B(anti-CD36 组)、C(anti-RAGE 组)、D(malBSA 组)为 Transwell 细胞结晶紫染色迁移试验检测细胞迁移情况,E 为 Transwell 迁移实验观察 SSO 在 CML 引起的 RAW264.7 源性泡沫细胞迁移中的作用,F 为上述各组细胞的迁移指数(相对于对照组的百分数)定量柱状图。a 为  $P < 0.05$ ,与对照组比较;b 为  $P < 0.05$ ,与 anti-CD36 组比较。

Figure 3. Role of CD36 in CML inhibition of RAW264.7 foam cell migration( $n=5$ )

## 3 讨论

已有研究表明,AGE 通过受体和非受体依赖途径引起蛋白质分子结构和功能改变,进而导致组织病理改变<sup>[9-10]</sup>。AGE 受体除了 RAGE 外,还有 A 类和 B 类巨噬细胞清道夫受体(macrophage scavenger receptors, MSR)等<sup>[9]</sup>。CD36 是 MSR-B 家族的一员,是巨噬细胞上表达的高度糖基化的 88 kDa 蛋白,尽管不限制 AGE 的内吞,但可能与泡沫细胞形成有关<sup>[4]</sup>。

在糖尿病糖脂代谢紊乱状态下,巨噬细胞清道夫受体 CD36 对 ox-LDL 的吞噬存在着正反馈机制以及胆固醇逆向转运机制受损,导致脂质大量蓄积最终形成泡沫细胞<sup>[4]</sup>。那么斑块中泡沫细胞形成

后又会发生怎样的改变?以往研究认为斑块内泡沫细胞最终发生原位凋亡、坏死,在纤维帽下形成坏死核心等<sup>[11]</sup>。但随着研究的深入,目前已经认识到动脉壁病灶内泡沫细胞的外迁和单核巨噬细胞的内迁是一个动态过程<sup>[1-3]</sup>。CD36 可能是这一平衡的关键受体<sup>[4]</sup>。但已有研究并不能回答糖尿病斑块演变过程中究竟是什么因素导致了两者的失衡进而导致血管壁的恶性重构。

在本研究中,我们发现 AGE 的关键活性成分 CML( $10 \mu\text{mol/L}$ )可显著抑制泡沫细胞迁移,且泡沫细胞中存在显著的 CML 与 CD36 相互作用。那么 CD36 及其他糖基化终末产物的受体在 CML 所致泡沫细胞迁移受抑过程中的作用如何呢?为此,我们使

用 CD36 的抑制剂 SSO 处理并观察 CML 引起的泡沫细胞迁移情况,结果提示 SSO 组的迁移细胞数明显增加,表明 CD36 可能参与介导 CML 抑制泡沫细胞迁移过程。另外,AGE 形成后通过 AGE 受体发挥效应,在糖尿病并发症和动脉粥样硬化的病理过程中起着关键作用,AGE 受体包括 RAGE、AGE-R1 (OST48)、AGE-R2(80K-H)、AGE-R3(半乳凝素 3)、I 和 II 型 SR-A、B 类清道夫受体(CD36 和 SR-BI)和 LOX-1。其中 RAGE、CD36 和 SR-BI 可能通过结合 AGE 触发细胞内信号<sup>[12]</sup>。为了验证假设,我们使用 anti-CD36、anti-RAGE 以及 malBSA(阻断 SRA、SRB、CD36、LOX-1 以及所有清道夫受体)分级阻断的方法来观察,结果显示,相对于对照组,anti-CD36 和 malBSA 使泡沫细胞的迁移数目显著增加,结合 SSO 结果可以推断可能是 CML 通过 CD36 而非 RAGE 或其它清道夫受体调节泡沫细胞迁移受抑。

本研究强调了 CD36 作为 CML 受体调节泡沫细胞迁移的作用,从而为糖尿病动脉粥样硬化斑块消退治疗方向提供新理念,例如,靶向阻断 CML/CD36 信号。另外,我们也知道动脉粥样硬化的发生机制十分复杂,其中涉及很多因素,关于 CML 对动脉粥样硬化的影响我们课题组前期已经有一定研究成果<sup>[5-7]</sup>,例如我们研究最多的凋亡和钙化,是导致心血管疾病例如急性心肌梗死、急性冠状动脉综合征、动脉夹层等发生的主要原因,当然,我们的研究并不是十分全面,存在一些不足,这需要我们接下来进一步探讨。总而言之,为阐明糖尿病动脉粥样硬化机制中泡沫细胞迁移受抑还需要医学界更多的研究,才能为临床应用和疾病控制提供新的视角。

#### [参考文献]

[1] Bories GFP, Leitinger N. Macrophage metabolism in atherosclerosis [J]. FEBS Lett, 2017, doi: 10.1002/1873-3468.12786.

- [2] Curtiss LK. Reversing atherosclerosis? [J]. N Engl J Med, 2009, 360(11): 1 144-146.
- [3] Llodr J, Angeli V, Liu J, et al. Emigration of monocyte-derived cells from atherosclerotic lesions characterizes regressive, but not progressive, plaques [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2004, 101(32): 11 779-784.
- [4] Choromańska B, Myśliwiec P, Choromańska K, et al. The role of CD36 receptor in the pathogenesis of atherosclerosis [J]. Adv Clin Exp Med, 2017, doi: 10.17219/acem/62325.
- [5] Wang Z, Li L, Du R, et al. CML/RAGE signal induces calcification cascade in diabetes [J]. Diabetol Metab Syndr, 2016, 8: 83.
- [6] Wang Z, Yan J, Li L, et al. Effects of Nε-carboxymethyl-Lysine on ERS-mediated apoptosis in diabetic atherosclerosis [J]. Int J Cardiol, 2014, 172(3): e478-483.
- [7] Wang Z, Jiang Y, Liu N, et al. Advanced glycation end-product Nε-carboxymethyl-Lysine accelerates progression of atherosclerotic calcification in diabetes [J]. Atherosclerosis, 2012, 221(2): 387-396.
- [8] 王东, 丁华, 徐红, 等. 洛伐他汀、普罗布考对小鼠巨噬细胞源性泡沫细胞内胆固醇含量的影响[J]. 中国药理学通报, 2004, 20(6): 680-684.
- [9] Deluyker D, Evens L, Bito V. Advanced glycation end products (AGEs) and cardiovascular dysfunction: focus on high molecular weight AGEs [J]. Amino Acids, 2017, doi: 10.1007/s00726-017-2464-8.
- [10] 王中群, 李丽华, 严金川, 等. 糖基化终末产物与动脉粥样硬化的关系[J]. 中国动脉硬化杂志, 2015, 23(1): 94-100.
- [11] Chistiakov DA, Melnichenko AA, Myasoedova VA, et al. Mechanisms of foam cell formation in atherosclerosis [J]. J Mol Med (Berl), 2017, doi: 10.1007/s00109-017-1575-8.
- [12] Goldin A, Beckman JA, Schmidt AM, et al. Advanced glycation end products: sparking the development of diabetic vascular injury [J]. Circulation, 2006, 114(6): 597-605.

(此文编辑 许雪梅)