

糖化白蛋白在动脉粥样硬化发生发展中的作用

康攀攀¹, 姚树桐², 周健¹, 秦树存²

(1.承德医学院附属医院,河北省承德市 067000;2.泰山医学院动脉粥样硬化研究所
山东省高校动脉粥样硬化重点实验室,山东省泰安市 271000)

[关键词] 糖化白蛋白; 动脉粥样硬化; 炎症反应; 氧化应激反应; 内质网应激反应

[摘要] 糖尿病是世界范围内的流行病,与动脉粥样硬化(As)等心血管疾病密切相关。长期高糖环境导致糖尿病患者体内蛋白质、脂肪酸等大分子物质经一系列复杂的非酶糖基化反应形成糖基化终末产物(AGE)。而糖化白蛋白(GA)是 AGE 的最主要形式,通过与糖基化终末产物受体(RAGE)结合引起氧化应激、炎症、内质网应激等反应,促进动脉粥样硬化进展。因此,深入探究 GA 致 As 机制对降低糖尿病患者心血管事件发生率、延缓疾病进程有重大意义。目前,现有相关研究已部分揭示其具体机制,本文就 GA 在 As 发生发展中的作用作一综述。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

The role of glycated albumin in the development of atherosclerosis

KANG Panpan¹, YAO Shutong², ZHOU Jian¹, QIN Shucun²

(1. *Affiliated Hospital of Chengde Medical University, Chengde, Hebei 067000, China*; 2. *Institute of Atherosclerosis, Taishan Medical University & Key Laboratory of Atherosclerosis in Universities of Shandong, Taian, Shandong 271000, China*)

[KEY WORDS] glycated albumin; atherosclerosis; inflammatory response; oxidative stress; endoplasmic reticulum stress

[ABSTRACT] Diabetes is a worldwide epidemic disease and closely related to cardiovascular diseases such as atherosclerosis (As). In a long-term hyperglycemic environment, a series of complex non-enzymatic glycosylation reactions of proteins, fatty acids and other macromolecular substances in diabetic patients result in the formation of advanced glycosylation end products (AGE). Glycosylated albumin (GA) is the most important form of AGE, which promotes the progression of atherosclerosis by binding to glycosylated product receptor (RAGE) to induce oxidative stress, inflammation and endoplasmic reticulum stress. Therefore, in-depth study of the mechanism of GA-induced atherosclerosis is of great significance to reduce the incidence of cardiovascular events in diabetic patients and delay the disease process. At present, the existed researches have partially revealed its specific mechanisms, and this article reviews the roles of GA in the occurrence and development of atherosclerosis.

糖尿病是一种发病率不断增加的以高血糖、各种代谢紊乱为特征的内分泌代谢疾病,是一个与动脉粥样硬化性疾病密切相关的世界性的人类健康难题^[1-3]。研究表明,长期高血糖是心血管疾病一个主要危险因素,而动脉粥样硬化性疾病是引起糖尿病患者死亡的主要原因,糖尿病血管动脉粥样硬化并发症的可能性增加 2~3 倍^[4-5]。蛋白质长期暴

露于高糖环境,通过非酶糖基化等一系列反应形成糖基化终末产物(advanced glycation end products, AGE)^[6]。AGE 在糖尿病患者体内普遍存在,并能预测动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)病变的进展^[5]。血清白蛋白是循环中糖基化修饰的最主要蛋白,糖化白蛋白(glycated albumin, GA)占循环中糖化蛋白总量的 80%^[7]。糖化白蛋白可激活多种信号通路,诱导氧化应激、炎症反应,释放细胞因

[收稿日期] 2017-08-20

[修回日期] 2018-05-30

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81370381,81570410)

[作者简介] 康攀攀,硕士研究生,研究方向为心血管疾病,E-mail 为 1031354206@qq.com。通信作者周健,硕士,硕士研究生导师,研究方向为心血管疾病,E-mail 为 zhoujian0716@sina.com。通信作者秦树存,博士,硕士研究生导师,研究方向为动脉粥样硬化,E-mail 为 shucunqin@hotmail.com。

子,进而导致一系列病理生理变化,与动脉粥样硬化进展密切相关^[7-8]。本文对糖化白蛋白在动脉粥样硬化中的作用作一综述。

1 糖化白蛋白

人血清白蛋白(human serum albumin, HSA)是肝脏分泌的血循环中含量最丰富的(30~50 g/L)单体结构球状蛋白,占总蛋白含量50%,是一种由585个氨基酸组成、分子量为66 kDa的三个同源结构域构成的多功能蛋白质;HSA是血浆中重要的转运蛋白、抗氧化剂,对维持血浆和组织间渗透压起重要作用,可调节氧化还原平衡、氧化及糖基化过程^[9-11]。然而,在糖尿病患者,HSA长期暴露于高糖环境,导致其抗氧化性减弱^[12]。长期高血糖导致蛋白质糖基化修饰,葡萄糖与白蛋白通过Amadori重排、环化、聚合、裂解和氧化等反应形成糖基化产物,在血管并发症中起重要作用^[11,13-14]。高比例赖氨酸、精氨酸残基结构决定了白蛋白是糖尿病糖基化修饰的潜在目标^[12,15]。大量研究表明,白蛋白是糖尿病患者糖基化修饰的主要蛋白,正常人体内糖化白蛋白的比例在8%~10%之间,而高血糖患者,其比例可增加2~3倍^[6,10-11,16-17]。

2 动脉粥样硬化及其病理变化

动脉粥样硬化是指在大、中动脉内膜出现胆固醇、类脂肪等堆积,形成黄色粥样斑块,伴内膜下巨噬细胞、平滑肌细胞增殖,造成动脉壁增厚、变硬,导致血栓形成、管腔狭窄等^[18]。动脉粥样硬化的特征性病理过程为脂质代谢紊乱、血管内皮细胞受损、炎性细胞浸润、斑块破裂和血栓形成,是心脑血管疾病重要的病理基础^[19]。其中,血管内皮细胞损伤、内皮功能损害是一个始动因素,通过增加内皮通透性、增强白细胞黏附和改变内皮细胞基因产物的表达等引起脂质物质、炎症细胞、凝血物质积聚,血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)增殖等促进动脉粥样硬化斑块形成^[20]。动脉粥样硬化分为脂质条纹期、纤维性斑块、粥样斑块、不稳定斑块、斑块破裂和血栓形成等阶段。动脉粥样硬化早期(脂质条纹期)、氧化型低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL)等损伤血管内皮细胞,刺激血管内皮细胞表达VCAM等黏附分子,促进单核细胞、T细胞等黏附于血管内皮细胞,通过血管内皮细胞连接处迁移至内膜下,活化为巨噬细胞,后者摄取脂蛋白变为泡沫细胞;在动

脉粥样硬化进展期(纤维性斑块、粥样斑块),主要表现为血管局部增生性炎症,在生长因子、细胞因子等导致VSMC表型改变,由中膜迁移至内膜并增殖,伴巨噬细胞、T细胞浸润,结缔组织增生,进而导致血管重构,VSMC、巨噬细胞、胶原纤维、糖蛋白等构成动脉粥样硬化斑块纤维帽;在动脉粥样硬化后期(不稳定斑块、斑块破裂和血栓形成),局部炎症、活化的杀伤性T细胞可使血管内皮细胞死亡或凋亡,局部炎症介质诱导MMP,引起动脉粥样硬化斑块破裂。斑块内炎性细胞可分泌血管生长因子,促使斑块内微血管形成;在炎性细胞因子刺激下,斑块内胶原酶增多,降解细胞外基质中的胶原纤维,导致动脉粥样硬化斑块破裂、出血及继发性血栓形成^[21]。

3 糖化白蛋白致动脉粥样硬化作用及其机制

HSA是糖尿病糖基化修饰最普遍的蛋白,非酶糖基化修饰导致其结构、功能改变^[17]。糖化白蛋白可增加细胞炎性因子和黏附分子表达,刺激VSMC生长^[22];通过多种途径加剧动脉粥样硬化进展,并可作为糖尿病、动脉粥样硬化有价值的检测指标^[4,23-24],其水平高低与颈动脉内膜中膜厚度大小及CRP水平高低有关^[24]。糖化白蛋白促进低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)发生氧化反应,并促进包括凝集素样氧化型低密度脂蛋白受体(lectin like oxidized low density lipoprotein receptor, LOX-1)在内等清道夫受体表达,促进巨噬细胞摄取ox-LDL^[23],有利于泡沫细胞形成。糖化白蛋白可损伤高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)的抗炎作用,诱导炎症反应,通过损伤胆固醇逆向转运系统促进糖尿病患者动脉粥样硬化进展^[24];三磷酸腺苷结合盒转运体A1(ATP-binding cassette transporter A1, ABCA1)在胆固醇逆转运途径中发挥至关重要的作用,可将细胞内多余脂蛋白转运至载脂蛋白A1(apolipoprotein A1, ApoA1),通过HDL使胆固醇运输至肝脏合成胆汁及类固醇激素,而糖化白蛋白导致ABCA1、三磷酸腺苷结合盒转运体G1(ATP-binding cassette transporter G1, ABCG1)表达受损,继而导致ApoA1及HDL介导胆固醇流出减少,巨噬细胞内脂质蓄积,而胆固醇蓄积和炎症反应等均可导致动脉粥样硬化的发生^[24-25]。本文重点从炎症、氧化应激、内质网应激三个方面阐述糖化白蛋白在动脉粥样硬化发生、发展中的作用。

3.1 糖化白蛋白引起炎症反应

炎症是动脉粥样硬化的标志,动脉壁胆固醇积聚可引起炎症反应^[24]。研究表明,AGE及其受体

相互作用诱导活性氧(reactive oxygen species, ROS)产生,激活核因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)、刺激炎性因子白细胞介素 1(interleukin-1, IL-1)、白细胞介素 6(interleukin-6, IL-6)和黏附分子细胞间黏附分子 1(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)、血管细胞黏附分子 1(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)分泌,降低内皮细胞抗血栓特性和内皮源性一氧化氮生物活性,引起内皮细胞炎症反应促进血栓形成,是糖尿病血管并发症的重要病理基础。不可逆糖化白蛋白与异常剪切应力相互作用,损伤细胞骨架,增强内皮细胞炎症反应、促进血栓形成,进而加速心血管疾病进程^[5-6,16]。糖化白蛋白是糖基化产物主要形式和炎症反应的关键诱导因素,在胰岛素抵抗、视网膜病变、动脉粥样硬化等病理过程中发挥重要作用^[26-28]。糖化白蛋白可优先被巨噬细胞摄取,引起由 NADPH 氧化酶系统和线粒体介导 ROS 产生,从而导致 NF- κ B 和炎症基因激活^[24]。糖尿病患者及尿毒症动物体内分离出的糖化白蛋白亦可引起线粒体及 NADPH 氧化酶系统 ROS 生成增加、炎症反应及内质网应激反应(endoplasmic reticulum stress, ERS)^[23]。研究表明糖化白蛋白长期注入非糖尿病高脂血症小鼠腹腔增加主动脉脂质浸润和羧甲基赖氨酸、糖基化终末产物受体(receptor for advanced glycation end products, RAGE)、4-羟基壬烯醛和炎性细胞因子水平,表明 AGE 在动脉粥样硬化、糖尿病等慢性疾病中发挥至关重要的作用^[28-29]。ABCA1 在 HDL 合成及成熟过程中发挥重要作用,可将细胞内多余胆固醇转运至 ApoA1 防止细胞内胆固醇蓄积及炎症反应。ABCA1 基因突变导致血浆 HDL 水平骤降,动脉粥样硬化患病率升高。糖化白蛋白加剧 S100B 钙粒蛋白和脂多糖引起的巨噬细胞炎症反应,导致 ABCA1 表达减少和胆固醇流出减少^[11]。此外,AGE 增加肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、血小板源性生长因子(platelet derived growth factor, PDGF)等炎性细胞因子分泌。糖化白蛋白处理组 THP-1 细胞较正常白蛋白组分泌 IL-1 β 、TNF- α 和 IL-6 明显增多,加剧糖尿病慢性炎症性并发症及牙周病的严重程度^[30]。内皮细胞特异分子 1(endothelial cell specific molecule-1, ESM-1)是一个肿瘤内皮细胞特异性标志物,与肿瘤、炎症密切相关,刺激 VSMC 增殖、迁移,促进动脉粥样硬化进程,而糖化白蛋白可刺激原代内皮细胞生成 ESM-1^[31]。链脲菌素注射组啮齿动物模型研究亦表明糖化白蛋白是一个炎症触发因素,体外糖化白蛋白处理组视网膜小胶质细胞通过 RNA 依赖机制以时间、

浓度依赖方式激活 Ras 相关的 C3 肉毒素底物 1(ras-related C3 botulinum toxin substrate 1, Rac1),诱导小胶质细胞 TNF- α 释放,介导 ROS 产生并且促进 p65、NF- κ B 磷酸化^[8]。

3.2 糖化白蛋白引起氧化应激反应

氧化应激被定义为“氧化剂和抗氧化剂之间的不平衡,有利于氧化剂,导致氧化还原信号和控制/和/或分子损伤的破坏”,抗氧化系统和修复系统受损导致大量 ROS 生成,ROS 作为信号分子诱导脂质、DNA 和蛋白质氧化损伤造成其结构、功能改变。氧化应激发生在 ROS 超过保护性抗氧化系统时,与血管内皮功能障碍直接相关,是血管疾病的第一个征兆。在糖尿病中,高血糖引起氧化应激反应,削弱细胞内防御系统、导致 ROS 生成增加,降低胰岛素敏感性,引起胰岛素抵抗,在糖尿病大血管病变进展中起着举足轻重的作用^[11,32-33]。AGE 通过与 RAGE 相互作用,促进细胞内氧化应激反应,从而诱导 NF- κ B 介导的炎症反应、促进炎性细胞迁移,加速糖尿病血管并发症进展^[5,24]。白蛋白是由肝细胞分泌、维持氧化还原平衡的主要物质,氧化应激反应和 AGE 形成可导致糖尿病患者组织或细胞的不可逆损伤及与其相关代谢紊乱。AGE 和 RAGE 相互作用引起细胞内氧化应激反应,激活丝裂原活化蛋白激酶(mitogen activated protein kinase, MAP)或蛋白激酶 C(protein kinase C, PKC)诸多信号转导途径激活。氧化应激反应亦导致白蛋白结构和功能改变。糖化白蛋白可通过引起氧化应激反应,减弱其抗氧化能力,损伤肝蛋白水解酶系统和呼吸链酶活性^[11]。研究表明,糖化白蛋白可增强氧化应激反应和内皮损伤,激活 NF- κ B、增加 NADPH 氧化酶(NADPH oxidase, NOX)亚基 NOX4、p22phox 表达、促使内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)解偶联,诱导内皮细胞持续性生成 ROS^[33-35]。糖化白蛋白处理组巨噬细胞 ROS 生成明显增加,可通过 NADPH 氧化酶系统及线粒体引起氧化应激反应,导致 ABCA1 蛋白水平降低,但其 mRNA 水平不变^[7,25]。相反,糖化白蛋白亦可通过抑制 ABCA1 表达及减少胆固醇流出诱导氧化应激反应^[5]。糖化白蛋白通过引起的炎症和氧化应激反应导致动脉壁内脂质浸润^[23]。Janus 激酶 2(Janus kinase-2, JAK-2)促进 ApoA1 和 ABCA1 相互作用以维持 ABCA1 的稳定性,是体内游离胆固醇转运至 ApoA1 进行 HDL 重组所必须的。与正常血白蛋白处理组巨噬细胞相比,2 型糖尿病患者血白蛋白处理组巨噬细胞通过激活 RAGE/AGE 导致 JAK-2 mRNA 水平降低, JAK-2 生成减少,从而导致巨噬

细胞内胆固醇外排受阻,同时 NOX4 mRNA 水平升高,表明糖化白蛋白诱导巨噬细胞发生氧化应激反应^[5]。糖化白蛋白处理 3T3L1 脂肪细胞通过抑制蛋白酶体系统和导致氧化还原平衡失衡,引起氧化应激反应,从而导致细胞内氧化蛋白蓄积,ROS 生成增加且其细胞活力降低。同时使 3T3-L1 脂肪细胞蛋白质发生羰基化反应,抑制 RAGE 作用和抗氧化剂例如 N-乙酰半胱氨酸(N-acetylcysteine, NAC)可抑制此反应,减少 ROS 生成。此外,氧化应激也可以进一步促进 AGE 产生,建立新陈代谢的恶性循环,加重脂肪细胞功能损伤^[28,32]。越来越多证据表明,糖化白蛋白可增强氧化应激反应和内皮损伤导致糖尿病患者动脉粥样硬化形成^[34]。

3.3 糖化白蛋白引起内质网应激反应

内质网是真核细胞内蛋白质合成、修饰、转运的重要细胞器,与维持钙离子稳态、氧化还原平衡和脂质合成密切相关,氧化应激、钙离子失衡、胆固醇超负荷和糖基化改变等理化性质变化均可导致其功能紊乱^[36]。在糖尿病患者,多种细胞应激源,包括 ROS、炎症因子、脂质积累、己糖胺通路衍生物等均可导致内质网功能紊乱,引起 ERS^[7]。大量研究表明,ERS 参与动脉粥样硬化的发生、发展。文献报道糖化白蛋白可引起 ERS,ERS 标志物在动脉粥样硬化病变斑块破裂处显著升高^[5]。Okuda 等^[24]研究证明糖化白蛋白引起 ERS 标志分子葡萄糖调节蛋白 78(glucose regulated protein 78, GRP78)、葡萄糖调节蛋白 94(glucose regulated protein 94, GRP94)及未折叠蛋白反应(unfolded protein response, UPR)分子伴侣活化转录因子 6(activating transcription factor 6, ATF6)、真核起始因子 2 α (eukaryotic initiation factor 2 α , eIF2 α)表达增加。糖化白蛋白增加 NF- κ B 和 ERS 分子 GRP78/94 表达^[28]。2 型糖尿病患者血白蛋白可引起 ERS、导致 ABCA1 蛋白水平降低、胆固醇流出减少^[5]。糖化白蛋白可优先摄取巨噬细胞,诱导细胞发生氧化应激反应和 ERS,导致 ABCA1 蛋白水平降低。同样,从未控制的糖尿病患者和尿毒症动物模型中提取糖化白蛋白可通过损伤 NADPH 氧化酶系统、介导炎症反应和 ERS 引起 ROS 生成增加,继而引起细胞内脂质、毒性 7-脱氢胆固醇蓄积^[23]。另有 Castillo 等发现糖化白蛋白诱导氧化应激反应,导致 ABCA1 蛋白水平降低,引起巨噬细胞脂质积累,触发 ERS,但其 mRNA 水平没有变化。具体表现为糖化白蛋白呈时间依赖性促进巨噬细胞 ERS 和 UPR 标志物升高,ABCA1 水平及细胞内胆固醇流出率分别降低 30%、47%,且 ERS 抑制剂 4-苯丁酸(4-phenylbutyric acid, PBA)可抑制此作用;

而经典的 ERS 诱导剂衣霉素(tunicamycin, TM)可导致 ABCA1 表达降低至 61%、胆固醇流出率减低至 82%,证明 ERS 在巨噬细胞胆固醇积累中有着举足轻重的作用,即糖化白蛋白处理巨噬细胞通过损伤其胆固醇逆向转运诱导巨噬细胞 ERS。糖化白蛋白可通过细胞 ABCA1 和 ABCG1 表达减少,引起 ApoA1 和 HDL 介导胆固醇流动减弱,导致细胞内胆固醇积累;糖化白蛋白导致 RAGE、清道夫受体表达增加,促进巨噬细胞摄取修饰后 LDL,修饰后 LDL 是内皮细胞发生慢性 ERS 的诱导剂;RAGE 激活诱导 NADPH 氧化酶激活和产生 ROS,最终导致 NF- κ B 活化与炎症基因的转录,炎症反应可通过 JNK 活化引起 ERS,胆固醇蓄积、炎症和氧化应激反应均可诱导糖化白蛋白处理巨噬细胞发生 ERS,从而促进动脉粥样硬化发展^[5,7,37]。

4 总结与展望

糖化白蛋白构成绝大多数循环糖化蛋白,在糖尿病中普遍存在,可通过多种途径促进动脉粥样硬化进展^[38]。因此,深度剖析糖化白蛋白在动脉粥样硬化发展中的作用,对糖尿病心血管并发症防治具有重要意义。本文从与动脉粥样硬化发生密切相关的炎症、氧化应激及内质网应激反应等角度阐述了糖化白蛋白在其进展中的作用,为动脉粥样硬化及其并发症防治提供新的思路。

[参考文献]

- [1] Whiting DR, Guariguata L, Weil C, et al. IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2011, 94(3): 311-321.
- [2] Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus[J]. *Ann Intern Med*, 2004, 141(6): 421-431.
- [3] Pac F, Ehlert LR, Camargo JL. Glycated albumin: a potential biomarker in diabetes[J]. *Arch Endocrinol Metab*, 2017, 61(3): 296-304.
- [4] Furusyo N, Hayashi J. Glycated albumin and diabetes mellitus[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1830(12): 5509-5514.
- [5] Machadolima A, Iborra RT, Pinto RS, et al. In type 2 diabetes mellitus glycated albumin alters macrophage gene expression impairing ABCA1-mediated cholesterol efflux[J]. *J Cell Physiol*, 2015, 230(6): 1250-1257.
- [6] Rubenstein DA, Maria Z, Yin W. Combined incubation of platelets and endothelial cells with glycated albumin: Altered thrombogenic and inflammatory responses[J]. *Diab Vasc Dis Res*, 2014, 11(4): 235-242.
- [7] Castillo G, Okuda LS, Pinto R, et al. ER stress is associated with reduced ABCA-1 protein levels in macrophages treated with advanced glycated albumin-reversal by a chemical chaperone[J]. *Int J Biochem*

- Cell Biol, 2012, 44(7): 1078-1086.
- [8] Dong N, Xu B, Shi H, et al. MiR-124 regulates amadori-glycated albumin-induced retinal microglial activation and inflammation by targeting Rac1 [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2016, 57(6): 2522-2532.
- [9] Raghav A, Ahmad J, Alam K. Impact of glycation on structural and antioxidant function of human serum albumin: Relevance in diabetic complications [J]. Diabetes Metab Syndr, 2015, 10(2): 96-101.
- [10] Neelofar K, Ahmad J. An overview of in vitro and in vivo glycation of albumin; a potential disease marker in diabetes mellitus [J]. Glycoconj J, 2017, 8(15): 1-10.
- [11] Patche J, Girard D, Catan A, et al. Diabetes-induced hepatic oxidative stress: a new pathogenic role for glycated albumin [J]. Free Radic Biol Med, 2017, 12(102): 133-148.
- [12] Cao H, Chen T, Shi Y. Glycation of human serum albumin in diabetes; impacts on the structure and function [J]. Curr Med Chem, 2015, 22(1): 4-13.
- [13] Miyamoto H, Kohzuma T, Ohnishi A. Changes in the albumin glycation site, plasma pentosidine and esRAGE concentrations before and after intensive diabetic treatment in patients with abnormally high glycated albumin levels [J]. Ann Clin Biochem, 2017, 12(1): 1-8.
- [14] Lu CL, Ma WY, Lin YF, et al. Glycated albumin predicts long-term survival in patients undergoing hemodialysis [J]. Int J Med Sci, 2016, 13(5): 395-402.
- [15] Barakavidot J, Planesse C, Meihac O, et al. Glycation alters ligand binding, enzymatic, and pharmacological properties of human albumin [J]. Biochemistry, 2015, 54(19): 3051-3062.
- [16] Khan MS, Tabrez S, Rabbani N, et al. Oxidative stress mediated cytotoxicity of glycated albumin; comparative analysis of glycation by glucose metabolites [J]. J Fluoresc, 2015, 25(6): 1721-1726.
- [17] Bhat S, Jagadeeshaprasad MG, Venkatasubramani V, et al. Abundance matters: role of albumin in diabetes, a proteomics perspective [J]. Expert Rev Proteomics, 2017, 14(8): 677-689.
- [18] 李梅芳, 李连喜. 动脉粥样硬化动物模型制备进展 [J]. 分子生物学, 2013, 19(15): 2689-2692.
- [19] 王 蕾, 高云光. 动脉粥样硬化治疗研究新进展 [J]. 现代医药卫生, 2013, 29(20): 3085-3088.
- [20] 林艾雯, 陈竹君. 动脉粥样硬化与内皮细胞损伤机制的研究进展 [J]. 岭南心血管病杂志, 2015, 21(4): 580-582.
- [21] 刘俊田. 动脉粥样硬化发病的炎症机制的研究进展 [J]. 西安交通大学学报, 2015, 36(2): 141-152.
- [22] Yang ZK, Shen Y, Shen WF, et al. Elevated glycated albumin and reduced endogenous secretory receptor for advanced glycation end-products levels in serum predict major adverse cardio-cerebral events in patients with type 2 diabetes and stable coronary artery disease [J]. Int J Cardiol, 2015, 10(197): 241-247.
- [23] Gomes DJ, Velosa AP, Okuda LS, et al. Glycated albumin induces lipid infiltration in mice aorta independently of DM and RAS local modulation by inducing lipid peroxidation and inflammation [J]. J Diabetes Complications, 2016, 30(8): 1614-1621.
- [24] Okuda LS, Castilho G, Rocco DD, et al. Advanced glycated albumin impairs HDL anti-inflammatory activity and primes macrophages for inflammatory response that reduces reverse cholesterol transport [J]. Biochim Biophys Acta, 2012, 1821(12): 1485-1492.
- [25] Pinto RS, Castilho G, Paim BA, et al. Inhibition of macrophage oxidative stress prevents the reduction of ABCA-1 transporter induced by advanced glycated albumin [J]. Lipids, 2012, 47(5): 443-450.
- [26] Dong N, Xu B, Shi H, et al. Baicalein inhibits amadori-glycated albumin-induced MCP-1 expression in retinal ganglion cells via a microRNA-124-dependent mechanism [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2015, 56(10): 5844-5853.
- [27] Rook HV, Zaidi AR, Patel D, et al. Glycated albumin (GA) and inflammation: role of GA as a potential marker of inflammation [J]. Inflamm Res, 2017, 10(11): 1-10.
- [28] Da KS, Pinto PR, Fabre NT, et al. N-acetylcysteine counteracts adipose tissue macrophage infiltration and insulin resistance elicited by advanced glycated albumin in healthy rats [J]. Front Physiol, 2017, 8(22): 723-737.
- [29] Selvin E, Rawlings AM, Grams M, et al. Fructosamine and glycated albumin for risk stratification and prediction of incident diabetes and microvascular complications: a prospective cohort analysis of the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study [J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2014, 2(4): 279-288.
- [30] Shim E, Babu JP. Glycated albumin produced in diabetic hyperglycemia promotes monocyte secretion of inflammatory cytokines and bacterial adherence to epithelial cells [J]. J Periodontol Res, 2015, 50(2): 197-204.
- [31] Nirala BK, Perumal V, Gohil NK. Glycated serum albumin stimulates expression of endothelial cell specific molecule-1 in human umbilical vein endothelial cells: Implication in diabetes mediated endothelial dysfunction [J]. Diab Vasc Dis Res, 2015, 12(4): 290-297.
- [32] Boyer F, Diotel N, Girard D, et al. Enhanced oxidative stress in adipose tissue from diabetic mice, possible contribution of glycated albumin [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2016, 473(1): 154-160.
- [33] Rodiño-Janeiro BK, Paradelo-Dobarro B, Raposeiras-Roubín S, et al. Glycated human serum albumin induces NF- κ B activation and endothelial nitric oxide synthase uncoupling in human umbilical vein endothelial cells [J]. J Diabetes Complications, 2015, 29(8): 984-992.
- [34] Moon JH, Chae MK, Kim KJ, et al. Decreased endothelial progenitor cells and increased serum glycated albumin are independently correlated with plaque-forming carotid artery atherosclerosis in type 2 diabetes patients without documented ischemic disease [J]. Circ J, 2012, 76(9): 2273-2279.
- [35] Garczorz W, Francuz T, Siemianowicz K, et al. Effects of incretin agonists on endothelial nitric oxide synthase expression and nitric oxide synthesis in human coronary artery endothelial cells exposed to TNF α and glycated albumin [J]. Pharmacol Rep, 2015, 67(1): 69-77.
- [36] 姚树桐, 秦树存. 内质网应激在动脉粥样硬化发生、发展和防治中的作用 [J]. 中国病理生理杂志, 2014, 30(2): 364-368, 384.
- [37] 景 怡, 蔡丹凤, 林 超, 等. 慢性内质网应激诱导的凋亡在动脉粥样硬化斑块形成中的作用 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2017, 25(9): 957-962.
- [38] 李 波, 陈韵岱. 胰高血糖素样肽 1 影响动脉粥样硬化的研究进展 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2017, 25(4): 427-432.