

关注糖尿病与血管钙化的共同发病机制和临床意义

孙学娇, 刘乃丰

(东南大学附属中大医院心内科, 江苏省南京市 210009)

[关键词] 糖尿病; 血管钙化; 共同发病机制

[摘要] 血管钙化(VC)广泛存在于糖尿病(DM)患者中,是DM血管病变过程中的特征性改变,也是临床不良心血管事件发生风险增加的独立危险因素。目前,VC在DM患者中的形成机制仍未完全阐明。深入探索两者间共同发病机制及内在关联,有望为预防DM心血管并发症提供新的思路。本文将对DM与VC的共同发病机制作一综述,为DM与VC的进一步研究以及临床防治提供思路。

[中图分类号] R54

[文献标识码] A

Focus on the common pathogenesis and clinical significance of diabetes mellitus and vascular calcification

SUN Xuejiao, LIU Naifeng

(Department of Cardiology, Zhongda Hospital, School of Medicine, Southeast University, Nanjing, Jiangsu 210009, China)

[KEY WORDS] diabetes mellitus; vascular calcification; common pathogenesis

[ABSTRACT] Vascular calcification (VC) is widespread in patients with diabetes mellitus (DM), and it is a characteristic change in the process of diabetic vascular lesions. VC is also an independent risk factor for increased risk of clinical adverse cardiovascular events. At present, the mechanism of VC formation in patients with DM has not been fully elucidated. Further exploration of the common pathogenesis and internal relationship between them is expected to provide new ideas for the prevention of cardiovascular complications in patients with DM. This article will review the common pathogenesis of DM and VC, and provide ideas for further research and clinical prevention and treatment of DM and VC.

糖尿病(diabetes mellitus, DM)是一组以高血糖为特征的代谢性疾病。高血糖则是由于胰岛素分泌缺陷或其生物作用受损,或两者兼有引起。当今社会DM的发病率逐年升高,且在DM患者中广泛存在血管钙化(vascular calcification, VC)现象,常累及心、脑、肾等重要组织器官^[1],给人类的健康带来严重的危害。VC作为动脉粥样硬化、高血压、DM、慢性肾病等多种疾病的共同病理表现^[2],既往一直被认为是钙磷代谢紊乱而导致的钙盐被动沉积于血管壁的过程,近年来研究证据显示VC是一种类似于骨形成的过程,具有高度可调节性和主动性^[3],其发生与炎症反应、氧化应激、细胞凋亡、脂质代谢紊乱、高血糖等各种刺激因素下导致的血管

平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)向成骨样细胞表型转换的过程有关^[4]。而DM的发病机制也与氧化应激、炎症细胞因子等上述几种因素密切相关^[5],这提示DM与VC两者之间存在着一些共同的致病机制,所以探索DM与VC的共同发病机制对防治DM及VC具有很大的临床意义。本文对DM和VC两者间共同发病机制及临床防治作一综述。

1 氧化应激对糖尿病和血管钙化的作用机制

氧化应激是指当机体遭受到有害刺激时,会产

[收稿日期] 2019-03-26

[修回日期] 2019-05-04

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81770451)

[作者简介] 孙学娇,博士研究生,研究方向为血管钙化及动脉粥样硬化发病机制的分子细胞学,E-mail为2219828872@qq.com。通信作者刘乃丰,博士,主任医师,教授,博士研究生导师,研究方向为血管钙化及动脉粥样硬化发病机制的分子细胞学和临床影像诊断,E-mail为liunf@seu.edu.cn。

生过多的高活性分子如活性氧(reactive oxygen species, ROS)和活性氮(reactive nitrogen species, RNS),超出机体对氧化物的清除能力,从而引起体内氧化系统与抗氧化防御系统紊乱,最终导致细胞和组织损伤以及相关信号通路发生改变的过程。大量研究表明,氧化应激会导致胰岛 β 细胞的损伤,增强胰岛素抵抗(insulin resistance, IR),诱发DM及DM性心血管病等^[5]。氧化应激对胰岛 β 细胞的损害主要是通过ROS作用,ROS尤其破坏细胞的线粒体结构,促进胰岛 β 细胞的凋亡。大量研究表明,ROS可以激活核转录因子 κ B(nuclear transcription factor κ B, NF- κ B)和蛋白激酶C(protein kinase C, PKC)信号通路,进而干扰胰岛素信号传导途径,导致IR的发展^[6]并引起 β 细胞炎症反应。NF- κ B能调节 β 细胞中的许多炎症反应,包括多种趋化因子和细胞因子的表达,并能促进 β 细胞凋亡,其活化有助于小鼠DM的发展^[7];同时也可抑制十二指肠同源盒因子1(pancreatic and duodenal homeobox 1, PDX-1)的核质易位,减少其与胰岛素基因启动子的结合,并且抑制线粒体能量代谢,共同参与减少胰岛素的合成与分泌^[8]。有研究表明,ROS可以激活激酶如c-Jun氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)和I κ B激酶 β (I κ B kinase β , IKK β),进而增加促炎细胞因子如肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)和白细胞介素6(interleukin-6, IL-6)的表达^[9],而TNF- α 和IL-6又会加剧胰岛 β 细胞的损伤并诱导IR^[10];另一方面, TNF- α 和IL-6也被证明会反过来加剧ROS的产生,从而形成恶性循环,促进DM的发生。现在有越来越多的研究表明内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)在DM的发生机制中扮演重要角色,能够通过多种机制导致胰岛 β 细胞的丢失及IR^[11]。总之氧化应激可以从多方面多途径诱导DM的发生,并且在DM的后续发展中,能与DM相互影响,相互促进,同时加重其并发症如VC的发生。

在氧化应激过程中,体内大量NADPH氧化酶被激活。NADPH氧化酶是体内生成ROS的主要酶体,其催化产生的ROS又可以进一步促进其他来源ROS的产生,从而导致体内存积大量的ROS如H₂O₂, H₂O₂作为细胞渗透性的ROS,可以通过上调Runt相关转录因子2(Runt-related transcription factor 2, RUNX2)的表达^[12]促进VSMC的衰老、凋亡以及向成骨型细胞的转换,这是氧化应激介导VC的主要机制。近期研究发现在晚期糖基化终产物(advanced glycation end product, AGE)诱导的糖尿

病血管钙化模型中,过度的氧化应激可以提高丙酮酸脱氢酶激酶4(pyruvate dehydrogenase kinase 4, PDK4)的表达。而激活的PDK4通过上调RUNX2的表达以及碱性磷酸酶的活性,加速VSMC的成骨样分化及钙化的形成。由此可见氧化应激是DM与VC形成过程中的一个重要的共同的发病因素。

2 炎症反应对糖尿病和血管钙化的作用机制

炎症在骨质疏松症、衰老、阿尔茨海默病、动脉粥样硬化、VC以及DM等年龄相关性疾病中的作用逐渐被人们所认识^[13]。许多细胞因子可能参与动脉粥样硬化,包括TNF- α 、IL-1 α 、IL-1 β 、IL-4、干扰素 γ (interferon- γ , IFN- γ)等,在这些细胞因子中, TNF- α 的影响特别重要。TNF- α 可能通过刺激重组人骨形态发生蛋白2(recombinant human bone morphogenetic protein-2, BMP-2)的释放而发挥作用,还可通过降低VSMC中的基质Gla蛋白(matrix Gla protein, MGP)的水平来增强BMP-2活性^[14]。有研究发现来源于TNF- α 刺激的人脐静脉内皮细胞的内皮微粒中含有较高表达量的BMP-2,能够明显增强VSMC成骨和钙化^[15]。总的来说, TNF- α 的这些作用可能有助于激活VSMC向成骨样细胞分化并触发细胞外基质的矿化^[13]。其次, C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、IL-1等炎性因子与动脉粥样硬化等血管病变也有密切联系, CRP被认为是动脉粥样硬化血栓性疾病的介质^[16]。Liu等^[17]在终末期肾病患者中的研究表明,炎症可以通过破坏低密度脂蛋白受体的反馈调节来加速VC形成,并且他们在最近的研究^[18]中也发现,炎症可能通过哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物1(mammalian target of rapamycin complex-1, mTORC1)途径的激活来诱导血管壁中的成骨分化,促成终末期肾病患者桡动脉中的VC。

尽管炎症是身体抵抗感染或损伤的适应性反应,但长期低度炎症会给机体带来不利的后果,比如IR和胰岛 β 细胞功能障碍^[19]。所以说炎症是DM发生发展的一个重要危险因素,特别是与肥胖相关的2型DM的发病机制与炎症关系相当密切。

炎症主要通过由几种激酶和信号通路组成的非常复杂的机制触发IR和DM的发生^[6]。众所周知,与胰岛素敏感状态下胰岛素受体底物1(insulin receptor substrate 1, IRS-1)的酪氨酸磷酸化相反,丝

氨酸磷酸化损害了正常的胰岛素信号传导^[20]。而当机体处于炎症状态下,体内的炎症细胞尤其是 M1 经典巨噬细胞会分泌大量促炎细胞因子如 TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 等^[21],这些促炎细胞因子会激活几种丝氨酸激酶,包括 JNK 和 I κ B 激酶(I κ B kinase, IKK)等,已经显示这些激酶能够通过促进胰岛素信号传导途径的丝氨酸残基的磷酸化来抑制胰岛素作用,从而导致 IR^[10];特别是 I κ B 激酶中的 IKK β ,在 NF- κ B 的激活中也起到重要作用^[21]。TNF α 、IL-6 等促炎细胞因子还会引发 β 细胞释放趋化因子和刺激性细胞因子^[22],吸引更多的巨噬细胞加重上述一系列反应,在遗传易感个体中,这可能导致更多的免疫细胞浸润和激活,并最终转变为适应性免疫应答,诱导 DM 发生。众所周知,1 型 DM 是一种自身免疫疾病,胰腺 β 细胞的破坏主要是由炎症和自身反应性 T 细胞介导的。一般认为细胞因子和趋化因子的局部释放以及胰岛 β 细胞死亡过程中免疫原性信号的传递能够促进 β 细胞与细胞免疫之间的对话,这与免疫细胞入侵所产生的信号一起,有助于引发和扩大(或抑制)胰岛炎^[7]。炎症可能有助于早期诱导对胰腺 β 细胞的免疫攻击以及后期促进胰岛炎的稳定发展,还可能抑制或刺激胰岛 β 细胞再生,引起外周 IR。为了应对炎症反应,胰岛细胞参与适应性机制以恢复和维持自身细胞的稳态^[23]。比如在炎症状态下,胰腺组织内的免疫细胞通过释放促炎细胞因子干扰内质网稳态,导致 ERS,为了应对发生的变化, β 细胞通过激活 ERS 传感器和诱导应激因子引发未折叠蛋白反应(unfolded protein response, UPR)^[24,11]。UPR 主要功能是加强 ERS 的功能和缓解 ERS,维持细胞内的稳定,但 UPR 也能够通过多种途径激活 NF- κ B,有研究表明长期或过度的 UPR 激活会导致 β 细胞功能障碍和死亡,且 UPR 另一方面可能与自身免疫有关,即可能与 1 型 DM 存在某种关联^[24]。炎性细胞因子的存在还会影响基因的转录、翻译以及翻译后的修饰过程,从而产生新的胰岛 β 细胞的自身抗原^[22],同时还会提高部分表达产物结合人类白细胞抗原分子的效力及其免疫原性^[23],这些都将会对胰岛 β 细胞产生更严重的损伤,诱导 DM 的发生。

3 高血糖对糖尿病和血管钙化的作用机制

在 DM 及其并发症的发生发展中,高血糖是非常重要的核心因素,极大地影响着疾病的预后和发展,血糖的控制已经成为 DM 及其并发症转归的根

本手段。

高血糖对血管的损伤可以通过超氧阴离子自由基的积累,进而激活一系列细胞途径包括多元醇通路和氨基己糖通路、AGE、PKC 和 NF- κ B 等。AGE 是指蛋白质、核酸、脂质等大分子物质与还原糖之间在非酶促反应条件下所生成的一组稳定的终末产物,当机体处于高血糖状态时会导致 AGE 大量蓄积,AGE 的蓄积与 DM 相关的大、小血管损害密切相关,研究表明 AGE 主要通过晚期糖基化终产物受体(receptor of advanced glycation end product, RAGE)作用来发挥对血管的一系列损伤效应;RAGE 是免疫球蛋白多配体受体家族的成员,其活化能促进炎症、细胞凋亡、血栓形成以及黏附分子的表达和氧化应激等反应。一方面,AGE 与表达 RAGE 的内皮细胞相互作用会导致内皮屏障功能降低、渗透性增加及内皮下脂质进入,触发黏附分子如血管细胞黏附分子 1 的表达,从而促进单核细胞的跨内皮迁移,进而形成泡沫细胞^[25];另一方面,AGE 与 RAGE 结合能诱导细胞内氧化应激和 ROS 产生增强,激活下游级联信号通路,诱导 DM 血管病变发生^[26]。最近也有研究发现 AGE 能通过低氧诱导因子/丙酮酸脱氢酶激酶(HIF-1 α /PDK4)信号通路加速 VSMC 钙化并阻碍葡萄糖代谢^[27]。Li 等^[28]研究揭示,在长期的高血糖状态下,体内骨桥蛋白(osteopontin, OPN)会随着葡萄糖水平的增加而增加,且在暴露于高浓度葡萄糖的血管中,OPN 对钙化相关分子具有协同作用,其实验结果表明高葡萄糖可以通过上调 OPN 参与 VC。另外有研究显示在高水平葡萄糖环境中培养的牛 VSMC 表达更多的 RUNX2 和骨钙蛋白,与在正常葡萄糖水平环境中培养的细胞相比,显示出更高的碱性磷酸酶活性和矿化能力^[29]。葡萄糖还能通过诱导 VSMC 炎症,激活促炎因子 IL-1 β 释放来刺激 VSMC 钙化^[13]。由此可见,高血糖是促进 VC 发生发展的重要因素之一。

高血糖代表体内血糖升高的一种状态,如果长时间大量摄入糖类,使其超过机体代谢的阈值,那么就会使机体长时间处于血糖升高的状态,从而产生高血糖毒性。长期处于高血糖状态可以导致机体对胰岛素的需求不断增加, β 细胞处于持续激活状态,久而久之 β 细胞内胰岛素储存消耗,将会进一步加重血糖升高,产生恶性循环。已知高血糖能够刺激细胞凋亡,导致 β 细胞量减少,使胰岛长期暴露于高血糖环境中会诱发 ERS 和 ROS 的产生,损害胰岛功能^[30],从而诱导 DM 的发生。研究发现体外暴露非 DM 供体的胰岛于高葡萄糖环境中,能够

导致 IL-1 β 的产生和释放增加,随后 NF- κ B 活化, Fas 上调, β 细胞功能受损并发生凋亡,而经 IL-1 受体拮抗剂保护培养的人胰岛免受这些有害作用^[31], 这表明了高血糖能够通过激活胰岛的炎症信号诱导对胰岛的损伤。同时,这也从侧面提示了 1 型与 2 型 DM 之间潜在的关联性,2 型 DM 的持续高血糖状态可能会通过激活相关炎症因子如 IL-1 来诱导 1 型 DM 的发生。最近也有研究表明高血糖能够通过调节促凋亡 Caspase 家族和抗细胞凋亡 Bcl 蛋白之间的平衡,从而导致 β 细胞的凋亡^[32]。由此可见,高血糖亦是导致胰岛细胞损伤的一个重要因素,控制好血糖对预防 DM 及其并发症是非常必要的。

4 高血脂对糖尿病和血管钙化的作用机制

高血脂与 DM 及 VC 等疾病常相伴而行,有着紧密的内在联系。特别是在 2 型 DM 的发生发展中,脂毒性对于 IR 和胰岛细胞功能损伤发挥了重要作用。血浆游离脂肪酸(free fatty acid, FFA)水平升高是肥胖相关的 IR 和心血管疾病的重要原因^[33]。有研究将脂质乳剂输注到绵羊体内证实高血脂可以影响胰岛素敏感性和胰岛素分泌而引起 IR^[34]。

高血脂症诱导 IR 的发生可能与以下 3 种假说相关:(1)脂质代谢物假说:在人类骨骼肌中,已显示血浆 FFA 水平升高可增加体内二酰甘油含量并激活 PKC 信号通路,其主要类型是 PKC β 2 和 PKC δ 。PKC 是一种丝氨酸/苏氨酸激酶,已在啮齿动物中显示通过降低 IRS 的酪氨酸磷酸化而引起 IR^[35]。(2)炎症假说:现在普遍认为肥胖是一种炎症状态,与循环和组织中的促炎细胞因子和趋化因子水平升高有关,在体内,急剧增加的血浆 FFA 能激活人骨骼肌中的 NF- κ B 并导致多种促炎细胞因子如 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 以及循环单核细胞趋化蛋白 1(monocyte chemotactic protein 1, MCP-1)表达水平的增加^[36]。在体外,亚油酸激活 NF- κ B 并增加人脂肪细胞中 IL-6 和 TNF- α 的表达^[37]。从这些研究结果中可以看出,血浆 FFA 水平的升高可以导致机体产生低度炎症以致进一步 IR 发生。(3)氧化应激和 ERS 假说:已有多个实验证明 FFA 可以激活 NADPH 氧化酶诱导 ROS 产生,并且能在脂肪细胞、肝细胞和胰腺 β 细胞中诱导产生 ERS,ERS 可以通过激活 JNK 信号等通路导致 IR^[33]。此外,有研究^[10]显示 FFA 还可通过 Toll 样受体(Toll-like receptor, TLR)如 TLR2 和 TLR4 激活体外巨噬细胞,诱导 MCP-1、IL-6 和 IL-1 β 等炎症因子的表达,进而

导致 IR 和胰岛 β 细胞损伤,同时循环 FFA 的增加和肌细胞内脂肪酸代谢的失调还可导致肌肉中糖原合成减少约 50%,由此可知高脂血症在 DM 的发生发展有着重要的推动作用。

目前多个研究已经明确,血脂异常是动脉粥样硬化性心血管疾病发展的主要因素之一,其中低密度脂蛋白胆固醇为血管粥样硬化的主要致病分子^[38]。VC 是血管粥样硬化发展的一部分,据估计在老龄人口中观察到超过 70% 的动脉粥样硬化斑块都发生钙化^[13]。血管壁的钙化被认为是对损伤的反应,因此,凡是促进动脉粥样硬化发展的机制,均会增加 VC 的风险^[39]。

现在广泛认可高脂血症能够诱导血管中的早期炎症反应,促炎脂质氧化产物又可以引发动脉粥样硬化形成,进而导致 VC 形成^[40]。脂肪酸也可能通过诱发血管炎症来促进 VC 的发生,其中,油酸诱导 IL-1 α 的产生^[41],棕榈酸通过激活 NF- κ B 诱导 VSMC 成骨分化^[42]。体外实验证实,反油酸在培养的 VSMC 中上调 NADPH 氧化酶和炎症细胞因子的表达,过量摄入反式脂肪酸可通过引起小鼠的炎症和氧化应激来促进动脉粥样硬化的进展^[43]。Trpkovic 等^[44]提出氧化低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL)是动脉粥样硬化的分子基础,并在动脉粥样硬化的不同阶段发挥重要作用。ox-LDL 可以通过内皮细胞诱导炎症,促进多种促炎因子的合成和释放,并促进巨噬细胞的吞噬作用而形成泡沫细胞,导致 ox-LDL 在内皮下沉积,进而导致动脉粥样硬化斑块及钙化的形成^[45]。ox-LDL 不仅参与血管的炎症反应,还在免疫反应中起重要作用,ox-LDL 及其残基具有很高的免疫原性,可以刺激 B 细胞产生不同表位的抗体;Svensjö 等^[46]在动脉粥样硬化动物和患者的血清中检测到一些针对 ox-LDL 的抗体,这些抗体也可能参与 VSMC 的对抗作用,从而促进动脉粥样硬化和 VC 的发生发展。

5 探究糖尿病与血管钙化两者间共同机制的临床意义

糖尿病和血管钙化是危害人类心血管健康的最主要两大因素,其发病率高,病程慢,给患者的家庭和社会都造成了巨大的负担,因此,如何更加有效的防治这 2 种疾病显得尤为重要。本文通过对 DM 与 VC 两者间共同发病机制的综述,总结如下:氧化应激、炎症反应、高血糖及高血脂这 4 个方面是

目前研究的 DM 和 VC 共存的也是最主要的发病因素,临床上可以通过减少或阻断相关的氧化应激和炎症反应的信号分子及通路,严格控制好机体的血糖和血脂等手段,来达到对 DM 以及 VC 的防治。在降脂方面,既往认为他汀类药物可能抑制冠状动脉钙化,然而新近研究显示他汀类药物可能促进了冠状动脉粥样斑块向钙化斑块的转化,在冠状动脉钙化形成早期,他汀类药物对斑块稳定性可能有不利影响,在后期,他汀类药物有稳定斑块、抑制血管内皮再生、降低支架内再狭窄率等作用^[47],所以在冠状动脉钙化中是否使用他汀类降脂药、如何有效用药仍是一个值得深入研究的问题。当然,目前所提出的很多发病机制还不完善,相信随着未来相关研究的深入,未来人类对防治 DM 及 VC 将会做的越来越好。

[参考文献]

- [1] Otsuka F, Yasuda S, Noguchi T, et al. Pathology of coronary atherosclerosis and thrombosis[J]. *Cardiovasc Diagn Ther*, 2016, 6(4): 396.
- [2] Yahagi K, Kolodgie FD, Lutter C, et al. Pathology of human coronary and carotid artery atherosclerosis and vascular calcification in diabetes mellitus[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2016, 37(2): 191-204.
- [3] Leem J, Lee IK. Mechanisms of vascular calcification: The pivotal role of pyruvate dehydrogenase kinase 4[J]. *Endocrinol Metab (Seoul)*, 2016, 31(1): 52-61.
- [4] Baktiroglu S, Yanar F, Ozata IH, et al. Arterial disease and vascular access in diabetic patients [J]. *J Vasc Access*, 2016, 17(Suppl 1): S69-S71.
- [5] Selvaraju V, Joshi M, Suresh S, et al. Diabetes, oxidative stress, molecular mechanism, and cardiovascular disease--an overview [J]. *Toxicol Mech Methods*, 2012, 22(5): 330-335.
- [6] Ma X, Chen Z, Wang L, et al. The pathogenesis of diabetes mellitus by oxidative stress and inflammation: Its inhibition by berberine[J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 782.
- [7] Cheng Y, Xiong J, Chen Q, et al. Hypoxia/reoxygenation-induced HMGB1 translocation and release promotes islet proinflammatory cytokine production and early islet graft failure through TLRs signaling[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2017, 1863(2): 354-364.
- [8] 任春久, 张瑶, 崔为正, 等. 氧化应激在 2 型糖尿病发病机制中的作用研究进展[J]. *生理学报*, 2013, 65(6): 664-673.
- [9] Gratasdelamarche A, Vincent S, Cillard J. Physical inactivity, insulin resistance, and the oxidative-inflammatory loop[J]. *Free Radic Res*, 2014, 48(1): 93-108.
- [10] Mcardle MA, Finucane OM, Connaughton RM, et al. Mechanisms of obesity-induced inflammation and insulin resistance: insights into the emerging role of nutritional strategies[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2013, 4(4): 52.
- [11] Maamoun H, Abdelsalam SS, Zeidan A, et al. Endoplasmic reticulum stress: a critical molecular driver of endothelial dysfunction and cardiovascular disturbances associated with diabetes[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(7): pii: E1658.
- [12] Byon CH, Heath JM, Chen Y. Redox signaling in cardiovascular pathophysiology: A focus on hydrogen peroxide and vascular smooth muscle cells[J]. *Redox Biol*, 2016, 9: 244-253.
- [13] Bessueille L, Magne D. Inflammation: a culprit for vascular calcification in atherosclerosis and diabetes[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2015, 72(13): 2475-2489.
- [14] Ikeda K, Souma Y, Akakabe Y, et al. Macrophages play a unique role in the plaque calcification by enhancing the osteogenic signals exerted by vascular smooth muscle cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 425(1): 39-44.
- [15] Buendía P, Montes de Oca A, Madueño JA, et al. Endothelial microparticles mediate inflammation-induced vascular calcification[J]. *FASEB J*, 2015, 29(1): 173-181.
- [16] Mozos I, Malainer C, Horbańczuk J, et al. Inflammatory markers for arterial stiffness in cardiovascular diseases [J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 1058.
- [17] Liu J, Ma KL, Gao M, et al. Correction: Inflammation disrupts the LDL receptor pathway and accelerates the progression of vascular calcification in ESRD patients [J]. *PLoS One*, 2013, 7(10): e47217.
- [18] Liu J, Zhu W, Jiang CM, et al. Activation of the mTORC1 pathway by inflammation contributes to vascular calcification in patients with end-stage renal disease[J]. *J Nephrol*, 2019, 32(1): 101-110.
- [19] Donath MY. Targeting inflammation in the treatment of type 2 diabetes [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2013, 15(Suppl 3): 193-196.
- [20] Chen G, Yang X, Yang X, et al. Jia-Wei-Jiao-Tai-Wan ameliorates type 2 diabetes by improving β cell function and reducing insulin resistance in diabetic rats[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2017, 17(1): 507.
- [21] Patel PS, Buras ED, Balasubramanyam A. The role of the immune system in obesity and insulin resistance[J]. *J Obes*, 2013, 2013: 616193.
- [22] Eizirik DL, Sammeth M, Bouckennooghe T, et al. The human pancreatic islet transcriptome: expression of candidate

- genes for type 1 diabetes and the impact of pro-inflammatory cytokines[J]. *PLoS Genet*, 2012, 8(3): e1002552.
- [23] Thomaidou S, Zaldumbide A, Roep BO. Islet stress, degradation and autoimmunity [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2018, 20(Suppl 2): 88-94.
- [24] Eizirik DL, Miani M, Cardozo AK. Signalling danger; endoplasmic reticulum stress and the unfolded protein response in pancreatic islet inflammation[J]. *Diabetologia*, 2013, 56(2): 234-241.
- [25] Stirban A, Gawlowski T, Roden M. Vascular effects of advanced glycation endproducts; Clinical effects and molecular mechanisms [J]. *Mol Metab*, 2013, 3(2): 94-108.
- [26] Domingueti CP, Dusse LM, Carvalho MD, et al. Diabetes mellitus; The linkage between oxidative stress, inflammation, hypercoagulability and vascular complications [J]. *J Diabetes Complications*, 2016, 30(4): 738-745.
- [27] Zhu Y, Ma WQ, Han XQ, et al. Advanced glycation end products accelerate calcification in VSMCs through HIF-1 α /PDK4 activation and suppress glucose metabolism [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 13730.
- [28] Li T, Ni L, Liu X, et al. High glucose induces the expression of osteopontin in blood vessels in vitro and in vivo [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 480(2): 201-207.
- [29] Chen NX, Duan D, O'Neill KD, et al. High glucose increases the expression of Cbfa1 and BMP-2 and enhances the calcification of vascular smooth muscle cells [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2006, 21(12): 3435-3442.
- [30] Ottosson-Laakso E, Krus U, Storm P, et al. Glucose-induced changes in gene expression in human pancreatic islets; causes or consequences of chronic hyperglycemia [J]. *Diabetes*, 2017, 66(12): 3013-3028.
- [31] Maedler K, Sergeev P, Ris F, et al. Glucose-induced β cell production of IL-1 β contributes to glucotoxicity in human pancreatic islets [J]. *J Clin Invest*, 2002, 110(6): 851-860.
- [32] Tomita T. Apoptosis in pancreatic β -islet cells in type 2 diabetes [J]. *Bosn J Basic Med Sci*, 2016, 16(3): 162-179.
- [33] Boden G. Obesity, insulin resistance and free fatty acids [J]. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2011, 18(2): 139-143.
- [34] Akbari H, Dalir-Naghadeh B, Asri-Rezaei S, et al. Experimental hyperlipidemia induces insulin resistance in sheep [J]. *Domest Anim Endocrinol*, 2015, 53(9): 95-102.
- [35] Banday AA. Chronic insulin treatment phosphorylates the renal Na-K-ATPase α 1-subunit at serine 16/23 and reduces its activity involving PI3-kinase-dependent PKC activation [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2016, 311(5): F958-F966.
- [36] Wang C, Zhang M, Wu J, et al. The effect and mechanism of TLR9/KLF4 in FFA-induced adipocyte inflammation [J]. *Mediators Inflamm*, 2018, 2018: 6313484.
- [37] Marchix J, Choque B, Kouba M, et al. Excessive dietary linoleic acid induces proinflammatory markers in rat [J]. *J Nutr Biochem*, 2015, 26(12): 1434-1441.
- [38] 李秀锋, 徐旭, 梁国威, 等. 血清小而密低密度脂蛋白胆固醇与颈动脉粥样硬化的相关性 [J]. *中华医学杂志*, 2017, 97(48): 3802.
- [39] Aherrahrou Z, Schunkert H. Genetics of atherosclerosis and vascular calcification go hand-in-hand [J]. *Atherosclerosis*, 2013, 228(2): 325-326.
- [40] Rajamannan NM, Nattel S. Aortic vascular calcification; Cholesterol lowering does not reduce progression in patients with familial hypercholesterolemia--or does it? [J]. *Can J Cardiol*, 2017, 33(5): 594-596.
- [41] Freigang S, Ampenberger F, Weiss A, et al. Fatty acid-induced mitochondrial uncoupling elicits inflammasome-independent IL-1 α and sterile vascular inflammation in atherosclerosis [J]. *Nat Immunol*, 2013, 14(10): 1045-1053.
- [42] Aiko K, Hiroki M, Masahiko O, et al. Palmitic acid induces osteoblastic differentiation in vascular smooth muscle cells through ACSL3 and NF- κ B, novel targets of eicosapentaenoic acid [J]. *PLoS One*, 2013, 8(6): e68197.
- [43] Monguchi T, Hara T, Hasokawa M, et al. Excessive intake of trans fatty acid accelerates atherosclerosis through promoting inflammation and oxidative stress in a mouse model of hyperlipidemia [J]. *J Cardiol*, 2017, 70(2): 121-127.
- [44] Trpkovic A, Resanovic I, Stanimirovic J, et al. Oxidized low-density lipoprotein as a biomarker of cardiovascular diseases [J]. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 2015, 52(2): 70-85.
- [45] Zhang J, Wang D, He S. Roles of antibody against oxygenized low density lipoprotein in atherosclerosis; recent advances [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(8): 11922-11929.
- [46] Svensjö E, Boschcov P, Ketelhuth DF, et al. Increased microvascular permeability in the hamster cheek pouch induced by oxidized low density lipoprotein (ox-LDL) and some fragmented apolipoprotein B proteins. [J]. *Inflamm Res*, 2003, 52(5): 215-220.
- [47] 史雨晨, 柳景华. 他汀类药物与冠状动脉钙化关系的研究进展 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2018, 26(12): 1212-1215.

(此文编辑 曾学清)