

1-磷酸鞘氨醇受体 1 参与晚期糖基化终产物引起的血管平滑肌细胞增殖和迁移

袁咏军^{1,2}, 黄巧冰^{2,3}

(1. 南方医科大学珠江医院教务处, 广东省广州市 510280; 2. 南方医科大学基础医学院病理生理学教研室 广东省医学休克微循环重点实验室, 广东省广州市 510515; 3. 南方医科大学附属第三医院 创伤外科中心, 广东省广州市 510500)

[关键词] 晚期糖基化终产物; 1-磷酸鞘氨醇受体 1; 血管平滑肌细胞; 细胞增殖; 细胞迁移

[摘要] **目的** 观察 1-磷酸鞘氨醇受体 1(S1PR1)在晚期糖基化终产物(AGE)引起的血管平滑肌细胞增殖和迁移中的作用。**方法** 培养人脐动脉平滑肌细胞(HUASMC),葡萄糖与牛血清白蛋白(BSA)孵育法获得 AGE-BSA,分为对照组、BSA 组和 AGE-BSA 组,采用 CCK-8 实验检测平滑肌细胞增殖能力,采用细胞划痕和 Transwell 实验检测平滑肌细胞迁移能力,并进一步观察 BSA 和 AGE-BSA 在有或无 S1PR1 拮抗剂 VPC23019/激动剂 SEW2871 预处理后的细胞增殖和迁移。**结果** 与对照组比较,BSA 和 AGE-BSA 均能诱导 HUASMC 增殖和迁移,AGE-BSA 的作用比 BSA 更加显著($P < 0.05$);S1PR1 拮抗剂 VPC23019 可以明显抑制 BSA 和 AGE-BSA 诱导的 HUASMC 增殖和迁移;S1PR1 激动剂 SEW2871 本身就可以促进 HUASMC 增殖和迁移,并且进一步促进 BSA 诱导的 HUASMC 增殖和迁移,而对 AGE-BSA 诱导的 HUASMC 增殖和迁移没有进一步的促进作用。**结论** 血清白蛋白本身对平滑肌细胞的增殖具有促进作用,糖基化修饰的白蛋白这一作用更加明显;S1PR1 的激活参与了 BSA 和 AGE-BSA 促进平滑肌细胞增殖和迁移,AGE-BSA 对 S1PR1 的激活作用更加显著。

[中图分类号] R363;R5

[文献标识码] A

Sphingosine 1-phosphate receptor 1 participates in the proliferation and migration of vascular smooth muscle cells induced by advanced glycation end products

YUAN Yongjun^{1,2}, HUANG Qiaobing^{2,3}

(1. Teaching Office, Zhujiang Hospital of Southern Medical University, Guangzhou, Guangdong 510280, China; 2. Department of Pathophysiology, School of Basic Medicine, Southern Medical University & Guangdong Provincial Key Laboratory of Shock and Microcirculation, Guangzhou, Guangdong 510515, China; 3. Trauma Surgery Center, the Third Affiliated Hospital of Southern Medical University, Guangzhou, Guangdong 510500, China)

[KEY WORDS] advanced glycation end products; sphingosine 1-phosphate receptor 1; vascular smooth muscle cells; cellular proliferation; cell migration

[ABSTRACT] **Aim** To observe the effect of sphingosine 1-phosphate receptor 1 (S1PR1) on vascular smooth muscle cell proliferation and migration induced by advanced glycation end products (AGE). **Methods** Human umbilical artery smooth muscle cells (HUASMC) were cultured, and AGE-BSA was obtained by incubating with glucose and albumin. Cells were divided to control, BSA and AGE-BSA treated group. CCK-8 kit was used to detect the proliferation of smooth muscle cells, cell scratching and Transwell assays were applied to study the migration of smooth muscle cells. S1PR1 antagonist VPC23019 or agonist SEW2871 were used to investigate the role of S1PR1 in the proliferation and migration of human umbilical artery smooth muscle cells with BSA or AGE-BSA treatment. **Results** Compared with control group, BSA and AGE-BSA induced proliferation and migration of human umbilical artery smooth muscle cells, and the effect of AGE-BSA was more significant than that of BSA ($P < 0.05$). VPC23019, an antagonist of S1PR1, sig-

[收稿日期] 2020-07-24

[修回日期] 2020-09-15

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81870210);广东省自然科学基金团队项目(S2013030013217)

[作者简介] 袁咏军,硕士,研究方向为晚期糖基化终产物介导血管病变的机制,E-mail 为 444959672@qq.com。通信作者黄巧冰,博士,教授,博士研究生导师,研究方向为糖尿病微血管并发症的发生机制,E-mail 为 bing@smu.edu.cn。

nificantly attenuated the proliferation and migration of human umbilical artery smooth muscle cells induced by BSA and AGE-BSA. The S1PR1 agonist SEW2871 itself promoted the proliferation and migration of human umbilical artery smooth muscle cells, and further enhanced the proliferation and migration of human umbilical artery smooth muscle cells induced by BSA, but had no further promotion effect on the proliferation and migration of human umbilical artery smooth muscle cells induced by AGE-BSA. **Conclusions** Plasma albumin itself can promote the proliferation and migration of smooth muscle cells, and the effect of glycosylated albumin is more remarkable. The activation of S1PR1 is involved in BSA and AGE-BSA-induced proliferation and migration of human umbilical artery smooth muscle cells, and the activation of S1PR1 by AGE-BSA was more significant.

血管重构的特征之一是血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cells, VSMC)的过度增殖和迁移,使动脉壁中层组织明显增厚,管腔狭窄,甚至导致动脉硬化^[1]。糖尿病导致的血管重构是糖尿病血管并发症发生发展的重要病理改变。

近年来,1-磷酸鞘氨醇(sphingosine 1-phosphate, S1P)在血管重构发生中的作用正逐渐被人们认识^[2]。S1P是一种存在于血浆中的多效信号脂质分子,主要来源于细胞膜鞘磷脂的分解和代谢。S1P是一种重要的平衡性物质,大多数情况下S1P既可在细胞内作为第二信使传递信号,也可作为第一信使与细胞膜上S1P受体(S1P receptor, S1PR)结合,参与包括细胞分化、迁移、存活、增殖、血管生成、免疫以及过敏反应等生物学作用。研究证实,S1P在组织损伤后的伤口愈合和纤维化反应中起重要作用。S1P通过其受体信号,调节血管通透性,调节上皮细胞凋亡、成纤维细胞迁移和肌成纤维细胞的分化。有研究证明糖尿病的动物模型和患者血清均有S1P含量增加,提示S1P可能参与糖尿病及其并发症的发生发展^[3]。2008年David等^[4]报道了糖尿病代谢障碍所导致的晚期糖基化终产物(advanced glycation end products, AGE)的堆积可介导VSMC增殖,且与S1P作为激动剂引起的钙稳态变化有相同的信号过程。本实验室在血管内皮细胞中的研究发现,S1PR1的激活是通过引起内钙释放使细胞内钙离子浓度升高,S1PR2则引起外钙内流而导致细胞内钙离子浓度升高,对血管内皮细胞屏障功能有不同的影响^[5]。AGE是否通过S1P的不同受体影响VSMC增殖和迁移,从而介导血管重构等目前还未见报道。本研究将在验证AGE可导致VSMC增殖迁移的前提下探讨S1PR1在其中的作用。

1 材料和方法

1.1 实验用细胞和制剂

人脐动脉平滑肌细胞(human umbilical artery

smooth muscle cells, HUASMC)购自美国ScienCell公司;DMEM/F12培养基购自美国Hyclone公司;0.25%胰酶、胎牛血清和青-链霉素购自美国Gibco公司;S1PR1拮抗剂VPC23019和S1PR1激动剂SEW2871购自英国Tocris公司;CCK-8试剂盒来自日本Dojindo化学研究所;结晶紫染色剂来自广州GBCBIO公司;Transwell小皿购自美国BD Falcon。

AGE修饰的白蛋白(AGE-modified bovine serum albumin, AGE-BSA)由牛血清白蛋白与D-葡萄糖共同孵育8周并过滤而获得。经荧光分光光度法鉴定,AGE-BSA中AGE含量为76.42 U/mg蛋白质。对照样本AGE-BSA含量不超过0.9 U/mg蛋白质。

1.2 细胞培养

HUASMC经常规解冻、复苏和传代。使用时用含10%胎牛血清的DMEM/F12培养基重悬细胞,将其分别接种于25 cm²培养瓶、培养皿、96孔板中,置于37℃,5%CO₂中孵育,待细胞生长融合时用于实验。

1.3 实验分组

实验分为三个组:对照组、BSA组和AGE-BSA组。细胞长至90%融合后,无血清DMEM/F12培养细胞12 h。分别给予100 mg/L BSA或AGE-BSA作用于HUASMC 24 h,以不含血清的DMEM/F12作为对照,用CCK-8、划痕和Transwell实验观察HUASMC增殖与迁移的变化。S1PR1干预实验则分别以1 μmol/L VPC23019或SEW2871预处理HUASMC 24 h,再分别给予对照培养基、100 mg/L BSA或AGE-BSA 24 h,用CCK-8、划痕和Transwell实验观察HUASMC增殖与迁移的变化。

1.4 CCK-8检测细胞增殖能力

将重悬的HUASMC按照2×10⁵个/mL培养于96孔板,分组(每组设3个复孔)处理细胞后,移除含有处理制剂的培养基,PBS漂洗,每孔加入含有CCK-8溶液的无血清培养基(浓度比为1:10)100 μL,置于孵箱中继续培养4 h,用酶标仪测定450 nm处的吸光值来反映细胞的增殖能力。

1.5 细胞划痕实验检测细胞迁移能力

将重悬的HUASMC按2×10⁵个/mL接种到直

径为 3.5 cm 培养皿中培养,待细胞长至 80% 融合时,用无血清 DMEM/F12 培养基培养 24 h,使细胞同步生长并处于静止期。用 10 μ L 的移液器头垂直于皿底划线,PBS 漂洗 3 遍以除去划落的细胞碎片,将细胞分别置于倒置显微镜下拍照,此时间记录为 0 h;然后按实验分组分别进行后续处理,于 24 h 后再取出细胞,分别置于倒置显微镜下拍照,记录 24 h 后细胞的迁移情况(每个培养皿取 3 个不同视野)。使用 Image J 测量细胞移行距离,划痕恢复百分比 = [(0 h 距离-24 h 距离)/0 h 距离]。

1.6 Transwell 实验检测细胞迁移能力

将重悬的 HUASMC 按照每孔 2×10^4 个/mL 均匀接种于 24 孔板的 Transwell 上室中。按照实验分组进行不同处理,下室每孔加入 500 μ L 不含血清的培养基,将 24 孔板继续置于孵箱中培养,24 h 后将其取出。PBS 漂洗细胞除去培养基的影响,4% 多聚甲醛固定 Transwell 小皿,室温 10 min;PBS 漂洗细胞除去多聚甲醛;加入结晶紫染色,室温 30 min;PBS 漂洗细胞除去结晶紫,用棉签去除上室未穿过的细胞,室温静置晾干后拍照记录细胞迁移情况。每孔计数 3 个不同视野的细胞。

1.7 统计学方法

数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用单因素方差分析后进行 Post Hoc 检验(方差齐性采用 LSD 法,方差不齐时采用 Dunnet's T3 法),以 $P < 0.05$ 为差异有统计学

意义。

2 结果

2.1 BSA 和 AGE-BSA 促进 VSMC 增殖

CCK-8 细胞增殖实验结果显示,三组的 OD 值差异有统计学意义($P < 0.05$)。与对照组相比,BSA 组和 AGE-BSA 组的 OD 值明显上升($P < 0.05$);与 BSA 组相比,AGE-BSA 组其促增殖作用更加明显($P < 0.05$;图 1A)。这一结果说明,血浆白蛋白对 VSMC 的增殖具有促进作用,这一结果符合内皮细胞损伤后血清暴露导致平滑肌细胞过度增殖和动脉硬化的临床和实验观察。

2.2 BSA 和 AGE-BSA 促进 VSMC 迁移

细胞划痕实验和 Transwell 实验结果显示,不同组之间差异有统计学意义($P < 0.01$)。与对照组相比,BSA 组和 AGE-BSA 组的划痕恢复百分比均明显上升($P < 0.05$);与 BSA 组相比,AGE-BSA 组其加快迁移的作用更加明显($P < 0.05$;图 1B)。Transwell 实验结果也显示了类似的结果,BSA 组和 AGE-BSA 组均能明显增加迁移细胞数量,而 AGE-BSA 组的作用更加明显(图 1C)。这些结果说明,血浆白蛋白本身就具有促进 VSMC 迁移的作用,符合内皮细胞损伤后血清暴露导致 VSMC 过度增殖迁移的临床和实验观察。

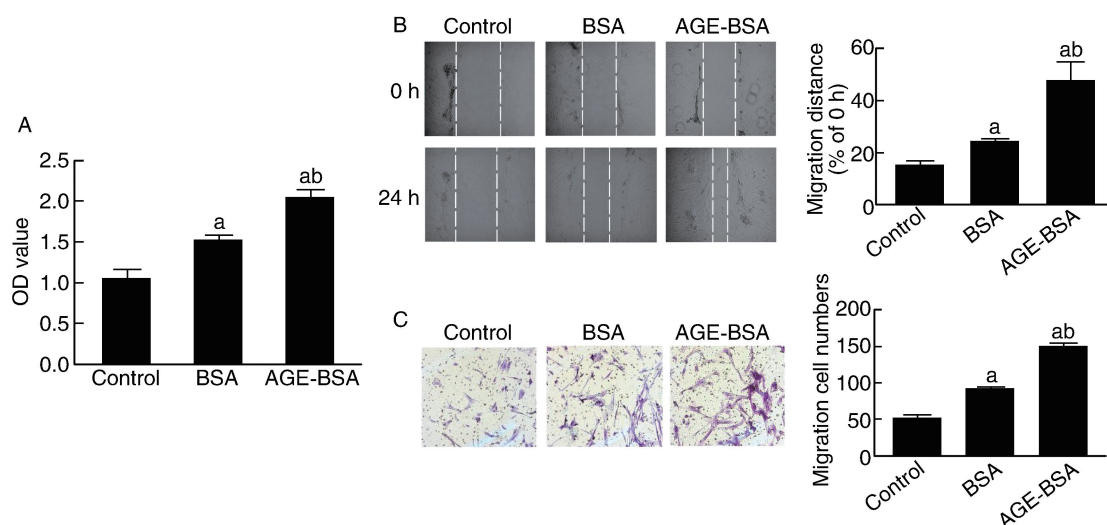


图 1. BSA 和 AGE-BSA 促进 HUASMC 增殖与迁移 ($n=3$)

B 为 100 \times , C 为 200 \times 。a 为 $P < 0.05$, 与对照组比较; b 为 $P < 0.05$, 与 BSA 组比较。

Figure 1. BSA and AGE-BSA promote proliferation and migration of HUASMC ($n=3$)

2.3 VPC23019 抑制细胞增殖与迁移

用 S1PR1 拮抗剂 VPC23019 预处理细胞后再给

予 BSA 或 AGE-BSA 干预, CCK-8 实验结果显示, 不同组之间差异具有统计学意义($P < 0.01$)。与 BSA

组相比, VPC23019+BSA 组的 OD 值明显下降 ($P < 0.05$); 与 AGE+BSA 组相比, VPC23019+AGE-BSA 组的 OD 值也明显下降 ($P < 0.05$)。而与对照组相比, VPC23019 本身也可以明显抑制细胞增殖 (图 2)。

划痕实验结果显示, 不同组之间差异具有统计学意义 ($P < 0.01$)。与 BSA 组相比, VPC23019+BSA 组的划痕恢复百分比明显下降 ($P < 0.05$); 与 AGE+BSA 组相比, VPC23019+AGE-BSA 组的划痕恢复百分比也明显下降 ($P < 0.05$); 而与对照组相比, VPC23019 本身也可以明显抑制细胞迁移 (图 3)。Transwell 迁移实验结果与划痕实验结果类似 (图 4)。这一结果说明, 拮抗 S1PR1 可以抑制细胞迁移, 拮抗 S1PR1 也减弱了 BSA 和 AGE-BSA 引起的细胞迁移能力。

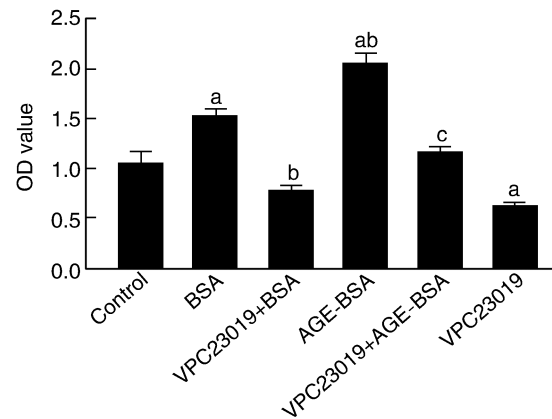


图 2. S1PR1 拮抗剂 VPC23019 对 HUASMC 的增殖抑制作用 ($n=4$)

a 为 $P < 0.05$, 与对照组比较; b 为 $P < 0.05$, 与 BSA 组比较; c 为 $P < 0.05$, 与 AGE-BSA 组比较。

Figure 2. Inhibitory effect of S1PR1 antagonist VPC23019 on proliferation of HUASMC ($n=4$)

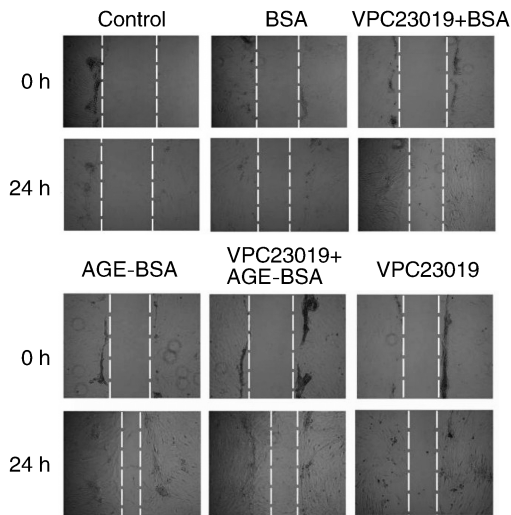


图 3. S1PR1 拮抗剂 VPC23019 可减弱 HUASMC 迁移速度 ($100\times, n=3$)

a 为 $P < 0.05$, 与对照组比较; b 为 $P < 0.05$, 与 BSA 组比较; c 为 $P < 0.05$, 与 AGE-BSA 组比较。

Figure 3. S1PR1 antagonist VPC23019 attenuated the migration of HUASMC ($100\times, n=3$)

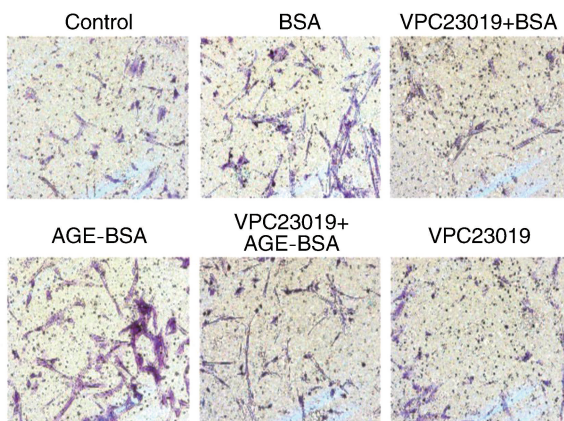
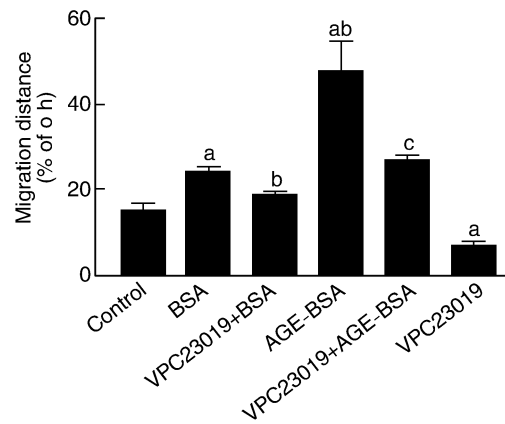
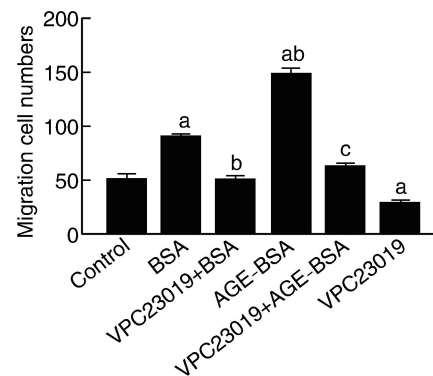


图 4. S1PR1 抑制剂 VPC23019 可减少 HUASMC 迁移数量 ($200\times, n=3$)

a 为 $P < 0.05$, 与对照组比较; b 为 $P < 0.05$, 与 BSA 组比较; c 为 $P < 0.05$, 与 AGE-BSA 组比较。

Figure 4. S1PR1 antagonist VPC23019 decreased the migration of HUASMC ($200\times, n=3$)



2.4 SEW2871 促进细胞增殖与迁移

使用 S1PR1 激动剂 SEW2871 预处理细胞后再给予 BSA 或 AGE-BSA 干预。CCK-8 实验结果显示, SEW2871 本身即可促进细胞增殖与迁移;而与 BSA 组相比, SEW2871+BSA 组的 OD 值明显上升 ($P < 0.05$);与 AGE+BSA 组相比, SEW2871+AGE-BSA 组的 OD 值上升幅度不明显 ($P > 0.05$; 图 5)。这一结果说明, S1PR1 激动剂对 BSA 引起的细胞迁移有进一步的促进作用,而对 AGE-BSA 引起的细胞增殖影响不大,提示 AGE-BSA 可能激活了 S1PR1 的促增殖作用,再加入 S1PR1 激动剂,其促进增殖的效果不再明显。

细胞划痕实验(图 6)和 Transwell 实验(图 7)结果显示, S1PR1 激动剂本身即可促进细胞迁移, SEW2871 对 BSA 引起的细胞迁移有进一步的促进作用,而对 AGE-BSA 引起的细胞迁移也有一定的促进作用,特别是对 Transwell 迁移细胞数量有明显的

促进作用。提示 AGE-BSA 激活 S1PR1 的促迁移作用可被进一步加强。

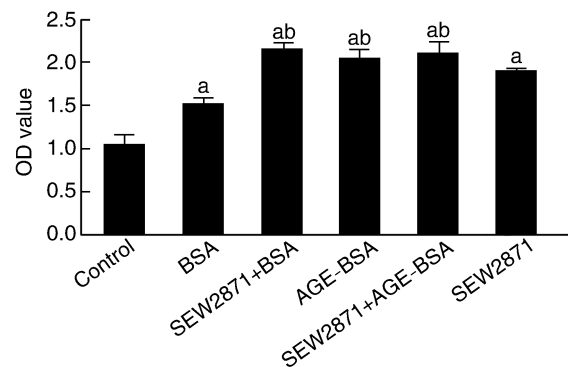


图 5. S1PR1 激动剂 SEW2871 对 HUASMC 增殖的影响 ($n=3$)

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

Figure 5. The effect of S1PR1 agonist SEW2871 on the proliferation of HUASMC ($n=3$)

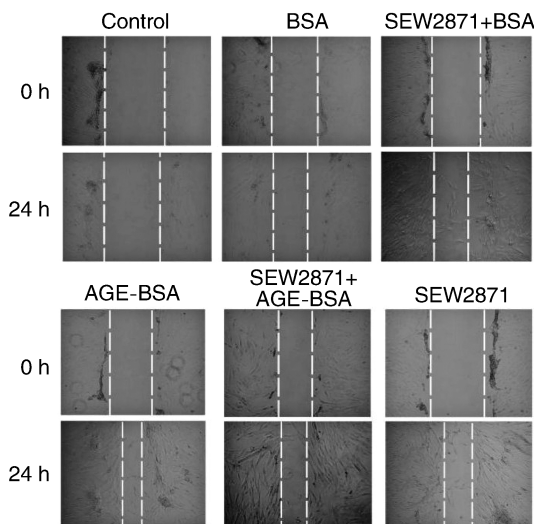


图 6. S1PR1 激动剂 SEW2871 对 HUASMC 迁移速度的影响 ($100\times, n=3$)

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

Figure 6. The effect of S1PR1 agonist SEW2871 on HUASMC migration speed ($100\times, n=3$)

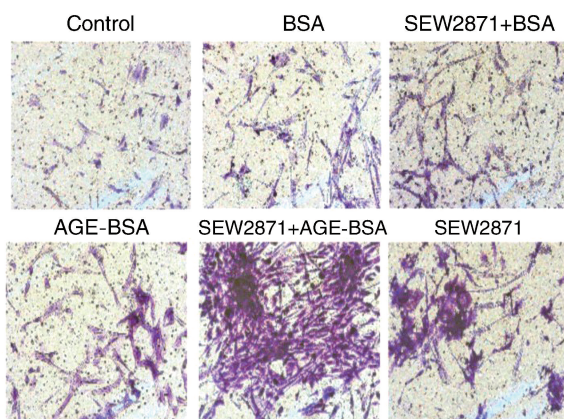
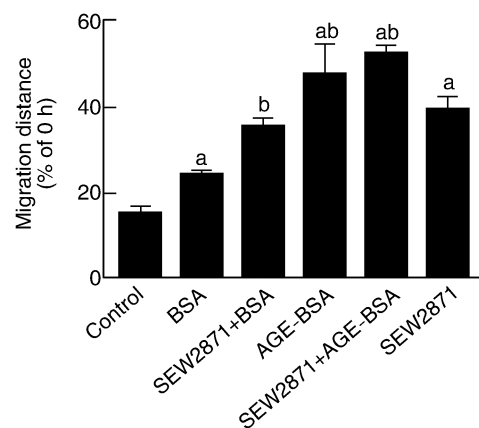
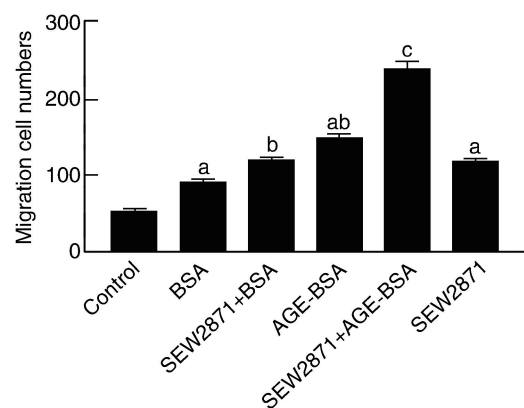


图 7. S1PR1 激动剂 SEW2871 对 HUASMC 迁移数量的影响 ($200\times, n=3$)

a 为 $P < 0.05$, 与对照组比较; b 为 $P < 0.05$, 与 BSA 组比较; c 为 $P < 0.05$, 与 AGE-BSA 组比较。

Figure 7. The effect of S1PR1 agonist SEW2871 on HUASMC migration ($200\times, n=3$)



3 讨论

本研究结果证实 BSA 本身即可引起 VSMC 增殖与迁移, AGE-BSA 的作用更加明显; S1PR1 拮抗剂 VPC23019 能显著抑制 VSMC 增殖与迁移, 也能够抑制 BSA 和 AGE-BSA 诱导的 VSMC 增殖与迁移的增加; S1PR1 激动剂 SEW2871 本身即可导致 VSMC 增殖与迁移的增加, 并且显著促进 BSA 引起的 VSMC 增殖与迁移, 而对 AGE-BSA 引起的 VSMC 增殖影响不明显, 对迁移有一定的促进作用。

血管内膜屏障功能完好时, 血清中含有的大量活性物质并不直接接触 VSMC。而一旦 VSMC 暴露于血清中, 就可能被活性物质激活, 导致增殖和迁移^[6]。本研究用 BSA 处理平滑肌细胞即可导致其增殖与迁移明显增加, 证明如果血管内膜损伤, 血管内皮细胞屏障破坏, 平滑肌细胞暴露于血清中, 即可引起平滑肌增殖与迁移。这一结果, 与临床观察到的内膜损伤介导血管重构现象吻合。而 AGE-BSA 的刺激使平滑肌细胞增殖与迁移更加明显, 提示 AGE 确实可以加速血管重构的过程^[7], 可能是糖尿病血管并发症时动脉硬化发生的机制之一^[8]。

S1PR 受体的激活可以促进平滑肌细胞增殖与迁移。Son 等^[9]研究发现 S1P 通过 S1PR1 依赖途径促进 VSMC 增殖。Mousseau 等^[10]报道血小板源性生长因子通过激活 S1PR1 和 S1PR3 分别导致 VSMC 增殖与迁移; 用 S1P 类似物芬戈莫德 (fingolimod) 选择性激活 S1PR1 和 S1PR3, 并分别通过 MAPK 通路和 PI3K-Akt 导致 VSMC 增殖与迁移。本研究结果证明, S1PR1 激动剂 SEW2871 可以增加 VSMC 增殖与迁移, 而 S1PR1 拮抗剂 VPC23019 预处理细胞后可明显抑制 VSMC 的增殖与迁移, 与上述 S1PR1 激活可促进 VSMC 增殖与迁移的结果一致。当用 S1PR1 拮抗剂 VPC23019 预处理细胞后, BSA 介导 VSMC 增殖与迁移的作用被明显抑制, 提示血清本身含有 S1P 和/或生长因子等激活 S1PR1 的成分; 而用 S1PR1 激动剂可以进一步加强 BSA 诱导的 VSMC 增殖与迁移, 提示 BSA 通过 S1PR1 介导增殖和迁移的作用程度中等。

本研究结果显示 S1PR1 拮抗剂对 AGE-BSA 介导的 VSMC 增殖和迁移也有明显的抑制作用, 提示糖基化后的 BSA 亦可激活 S1PR1 而导致 VSMC 增殖和迁移。当用 SEW2871 激动剂预处理细胞后再分别给予 BSA 或 AGE-BSA 刺激时, BSA 组的细胞增殖和迁移进一步加速, 而 AGE-BSA 组促增殖和迁移的作用不再加速, 说明 AGE-BSA 促进 S1PR1 所诱导的增殖作用可能已经饱和, 再用激动剂效果反而不明显; 也间接说明了 AGE-BS 激活 S1PR1 的效

应。如果对 S1PR1 没有激活作用, 那么, SEW2871 作为激动剂应该还可以进一步增加在 AGE-BSA 环境下的促进增殖和迁移的效应。

虽然本研究证明 AGE 通过激活 S1PR1 促进 VSMC 增殖和迁移, 实验结果初步显示 AGE 刺激并不影响 S1PR1 的蛋白表达 (未在本文展示), 有研究进一步证明 AGE 刺激可以激活 SphK, 是糖尿病 S1P 含量增多的原因之一^[11]。本研究中 AGE-BSA 刺激是否导致平滑肌细胞生成和释放 S1P 增加从而激活 S1PR1, 需要进一步的证据, 其机制还有待于进一步探讨。

[参考文献]

- [1] LEOPOLD J A, MARON B A. Molecular mechanisms of pulmonary vascular remodeling in pulmonary arterial hypertension [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(5): 761.
- [2] KITANO T, USUI S, TAKASHIMA S I, et al. Sphingosine-1-phosphate receptor 1 promotes neointimal hyperplasia in a mouse model of carotid artery injury [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 511(1): 179-184.
- [3] GUITTON J, BANDET C L, MARIKO M L, et al. Sphingosine-1-phosphate metabolism in the regulation of obesity/type 2 diabetes [J]. *Cells*, 2020, 9(7): 1682.
- [4] DAVID K C, SCOTT R H, NIXON G F. Advanced glycation end-products induce a proliferative response in vascular smooth muscle cells via altered calcium signaling [J]. *Biochem Pharmacol*, 2008, 76(9): 1110-1120.
- [5] LI Q, CHEN B, ZENG C, et al. Differential activation of receptors and signal pathways upon stimulation by different doses of sphingosine-1-phosphate in endothelial cells [J]. *Exp Physiol*, 2015, 100(1): 95-107.
- [6] WANG F, LI C, DING F H, et al. Increased serum TREM-1 level is associated with in-stent restenosis, and activation of TREM-1 promotes inflammation, proliferation and migration in vascular smooth muscle cells [J]. *Atherosclerosis*, 2017, 267: 10-18.
- [7] HWANG A R, HAN J H, LIM J H, et al. Fluvastatin inhibits AGE-induced cell proliferation and migration via an ERK5-dependent Nrf2 pathway in vascular smooth muscle cells [J]. *PLoS One*, 2017, 12(5): e0178278.
- [8] OHISHI M. Hypertension with diabetes mellitus: physiology and pathology [J]. *Hypertens Res*, 2018, 41(6): 389-393.
- [9] SON D J, LEE H W, SHIN H W, et al. Enhanced release of sphingosine-1-phosphate from hypercholesterolemic platelets: role in development of hypercholesterolemic atherosclerosis [J]. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 2008, 78(6): 383-390.
- [10] MOUSSEAU Y, MOLLARD S, RICHARD L, et al. Fingolimod inhibits PDGF-B-induced migration of vascular smooth muscle cell by down-regulating the S1PR1/S1PR3 pathway [J]. *Biochimie*, 2012, 94(12): 2523-2531.
- [11] GEOFFROY K, WIERNSPERGER N, LAGARDE M, et al. Bimodal effect of advanced glycation end products on mesangial cell proliferation is mediated by neutral ceramidase regulation and endogenous sphingolipids [J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(33): 34343-34352.

(此文编辑 文玉珊)