

冠心病患者外周血单核细胞表面晚期糖基化终末产物受体水平的表达

周鹤, 牛楠, 曲鹏, 解丽颖, 杨丽

(大连医科大学附属第二医院心内科, 辽宁省大连市 116027)

[关键词] 晚期糖基化终末产物; 冠心病; 外周血单核细胞

[摘要] **目的** 探讨外周血单核细胞表面晚期糖基化终末产物受体(RAGE)的表达水平与冠心病患者临床表现及冠状动脉病变严重程度的关系,并评估其对冠心病患者风险的预测价值。**方法** 选择因胸痛住院并行冠状动脉造影的患者80例,据其不同临床表现、冠状动脉病变的Gensini积分、病变血管支数进行相应分组,采用流式细胞学方法测定外周血单核细胞表面RAGE水平。**结果** 急性心肌梗死组、不稳定型心绞痛组外周血单核细胞表面RAGE表达水平平均高于稳定型心绞痛组和对照组($P < 0.01$)。RAGE水平与高敏C反应蛋白水平呈正相关($r = 0.476, P = 0.01$);多支病变组和两支病变组外周血单核细胞表面RAGE表达水平高于单支病变组($P < 0.05$);多支病变组RAGE水平高于两支病变组($P < 0.05$);根据冠状动脉造影Gensini评分分为三组,三组间外周血单核细胞表面RAGE水平逐渐升高,且各组间差异均具有统计学差异。外周血单核细胞表面RAGE水平与冠状动脉造影评分之间呈正相关($r = 0.376, P = 0.007$);采用Logistic回归法分析高水平的外周血单核细胞表面RAGE水平是冠心病患者发生急性冠状动脉综合征的独立危险因素($OR = 1.180, P = 0.02$)。**结论** 冠心病患者外周血单核细胞表面RAGE表达水平明显增加,且随着临床表现严重程度的增加呈逐渐升高趋势,对冠心病患者的临床表现有预测价值。外周血单核细胞RAGE水平与冠状动脉病变狭窄程度相关,对冠状动脉病变严重程度有一定的预测价值。高水平外周血单核细胞RAGE的表达是冠心病患者临床表现严重程度的独立危险因素。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Expression of Receptor for Advanced Glycation Endproduct on Peripheral Blood Mononuclear Cells in Patients with Coronary Heart Disease

ZHOU He, NIU Nan, QU Peng, XIE Li-Ying, and YANG Li

(Department of Cardiology, the Second Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian, Liaoning 116027, China)

[KEY WORDS] Receptor for Advanced Glycation Endproduct; Coronary Heart Disease; Peripheral Blood Mononuclear Cells

[ABSTRACT] **Aim** To analyze the relationship between the level of receptor for advanced glycation endproducts (RAGE) on peripheral blood mononuclear cells (PBMC) and the clinical manifestations of coronary heart disease and the severity of angiographic lesion. Further investigation should be made to discuss whether RAGE can play a guiding role in the prediction and assessment of the risk of coronary heart disease. **Methods** 80 study participants were scheduled to undergo elective cardiac catheterization for suspected coronary artery disease according to clinical manifestations of coronary heart disease, Gensini scores of coronary angiographic stenosis and the number of diseased coronary artery, all subjects were divided into different groups. Expression of RAGE on PBMC was detected by flow cytometric analysis. **Results** RAGE of PBMC level of patients with AMI group and UAP group were apparently higher than those in the SAP group and control group ($P < 0.01$). RAGE level was positively correlated with hs-CRP level ($r = 0.476, P = 0.01$); the RAGE level of PBMC gradually increased. RAGE in multi-vessel CAD group was higher than that in single-vessel CAD group and double-vessel CAD group ($P < 0.05$). RAGE in double-vessel CAD group was higher than that in single-vessel CAD group ($P < 0.05$). The level of RAGE of PBMC gradually increased with the Gensini score exaltation. Statistic differ-

[收稿日期] 2012-06-11

[作者简介] 周鹤, 硕士研究生, 研究方向为冠心病介入治疗。通讯作者牛楠, 主任医师, 教授, 硕士研究生导师, 研究方向为冠心病介入治疗, E-mail 为 nm_6581@yahoo.com.cn。曲鹏, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为冠心病介入治疗。

ences existed among groups. Both the level of RAGE showed positive correlation to Gensini score ($r = 0.376, P = 0.007$). Logistic regression analysis showed that high level of RAGE was the independent risk factor of the severity of clinical manifestation in patients with coronary heart disease ($OR = 1.180, P = 0.02$). **Conclusion** The RAGE level on PBMC increases significantly in patients with coronary artery disease and is in positive correlation with the severity of clinical manifestation of coronary heart disease. The RAGE level on PBMC is correlated with coronary artery lesion. It is of certain value on prediction for the severity of coronary artery lesion. The RAGE level on PBMC could be regarded as an independent risk factor for the severity of clinical manifestation in patients with coronary heart disease.

晚期糖基化终末产物受体 (receptor for advanced glycation endproduct, RAGE) 是细胞表面多配体蛋白, 1992 年由 Schmidt 和 Neeper 等^[1,2] 首先发现。其与不同的配体结合能够产生不同的生物学效应, 特别是当其与配体结合后可激活下游的核转录因子 NF- κ B 合成多种炎症因子及细胞趋化因子参与炎症反应^[3]。在动脉粥样硬化研究中引起了人们的高度重视。冠心病患者的临床表现与冠状动脉斑块的稳定性有关。与稳定性斑块相比, 不稳定性斑块内含有更多的单核巨噬细胞, 这些细胞处于激活状态, 通过分泌各种细胞因子导致斑块破裂, 进一步引起临床并发症的发生。斑块内的巨噬细胞主要来源于血液循环中的单核细胞, 目前对于循环中单核细胞表面 RAGE 的表达与冠心病患者临床表现及冠状动脉病变严重程度的关系研究较少。本试验旨在通过观察外周血单核细胞表面 RAGE 水平在冠心病患者不同临床表现及冠状动脉病变程度下的变化, 进一步探讨 RAGE 水平对冠心病风险的预测价值。

1 对象和方法

1.1 研究对象

选择 2011 年 8 月到 12 月我院心内科住院并行冠状动脉造影的患者 80 例, 对照组是因胸痛经冠状动脉造影排除冠状动脉粥样硬化, 运动平板试验、心肌标志物阴性, 并除外其他疾病的患者; 病例组: 稳定型心绞痛 (stable angina pectoris, SAP) 符合加拿大心血管病协会 (Canadian Cardiovascular Society, CCS) 心绞痛分类的 CCS II 及 CCS III 标准^[4]; 急性冠状动脉综合征的诊断标准按美国学院心脏病学会/美国心脏病协会 (ACC/AHA) 制定的诊断标准 (2007 年)。所有患者均有阵发性或持续性心前区疼痛, 并经冠状动脉造影或心电图、holter、肌酸激酶同工酶 (CK-MB)、心肌肌钙蛋白 (cardiac troponin T, CTnT) 等检查确诊。排除标准: 各种急慢性炎症、心肌桥、冠状动脉畸形、心肌病、心瓣膜病或先天性心

脏病、心力衰竭、呼吸系统疾病、结缔组织病、血液疾病、肿瘤、肝肾疾病、阿尔茨海默病等。

1.2 标本获取

急性心肌梗死患者发病 6 h 内采集肘静脉血 2 mL, 其余入选患者于住院次日清晨空腹采集肘静脉血 2 mL, 置于 EDTA 抗凝管。RAGE 表达的定量分析: 外周血取 200 μ L 加入 1 μ L 兔抗 RAGE IgG (美国 Millipore 公司) 室温避光孵育 30 min; 加用 5 μ L 二抗体及溶血素 2 mL, 二抗为 PE 标记的羊抗兔 IgG (美国圣克鲁斯生物技术公司) 室温避光孵育 10 min, 离心弃用上清液, 加入 PBS 洗涤。流式细胞仪检测 RAGE 的数值为 RAGE 在外周血单核细胞的阳性表达百分率。流式细胞仪采用 BD 公司 FACS-Calibur, 数据采用 Cellquest pro 软件获取。

1.3 冠状动脉造影评价

冠状动脉造影评分采用 Gensini 评分标准^[5]。将病变血管分为左主干、左前降支、回旋支和右冠状动脉; 对每支血管病变程度进行定量评定: 无狭窄计 0 分, 狭窄 $\leq 25\%$ 计 1 分, 26% ~ 50% 计 2 分, 51% ~ 75% 计 4 分, 76% ~ 90% 计 8 分, 91% ~ 99% 计 16 分, 100% 计 32 分; 不同节段冠状动脉乘以相应系数: 左主干病变 $\times 5$; 左前降支近段 $\times 2.5$, 中段 $\times 1.5$, 远段 $\times 1$; 第一对角支 $\times 1$; 第二对角支 $\times 0.5$; 左回旋支近段 $\times 2.5$, 中段 $\times 1.5$, 远段和后降支均 $\times 1$, 后侧支 $\times 0.5$; 右冠近、中、远段和后降支均 $\times 1$ 。最终积分为各分支积分之和。

1.4 统计学处理

采用 SPSS17.0 软件包进行数据的统计学处理, 所有正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 t 检验或单因素方差分析, 组间采用 LSD 检验; 正态分布资料采用 Pearson 相关分析; 计数资料以百分率表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 非正态分布资料采用 Spearman 相关性分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同临床表现患者的基线资料

对照组、SAP 组、不稳定型心绞痛 (unstable an-

gina pectoris, UAP) 组及急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 组患者在年龄、体质指数 (body mass index, BMI)、性别、吸烟史、高血压患病率、外周血单核细胞 (peripheral blood mononuclear

cell, PBMC)、血脂代谢、空腹血糖 (fasting plasma glucose, FPG)、射血分数 (ejection fraction, EF)、肌酐及估计的肾小球滤过率 (estimated glomerular filtration rate, eGFR) 等方面无统计学差异 (表 1)。

表 1. 四组患者临床基本资料比较

Table 1. Comparison of clinical baseline data of patients in the four groups

项 目	对照组 ($n = 16$)	SAP 组 ($n = 13$)	UAP 组 ($n = 27$)	AMI 组 ($n = 24$)
年龄 (岁)	55.56 ± 11.03	64.92 ± 12.17	61.29 ± 9.46	59.37 ± 13.99
BMI (kg/m ²)	25.57 ± 4.22	24.30 ± 2.82	24.99 ± 3.81	24.83 ± 3.26
男 (例)	8 (50%)	10 (76.9%)	20 (74%)	19 (79.2%)
吸烟史 (例)	5 (31.3%)	7 (53.8%)	11 (40.7%)	10 (41.7%)
高血压 (例)	3 (18.8%)	7 (53.8%)	15 (55.6%)	12 (50%)
PBMC (10 ⁹ /L)	0.39 ± 0.11	0.45 ± 0.15	0.42 ± 0.11	0.49 ± 0.24
TC (mmol/L)	4.47 ± 0.67	4.94 ± 1.44	5.32 ± 2.25	4.58 ± 1.15
TG (mmol/L)	1.87 ± 1.12	2.82 ± 2.61	2.30 ± 1.44	1.83 ± 1.55
HDL (mmol/L)	1.06 ± 0.03	0.97 ± 0.13	0.98 ± 0.26	0.91 ± 0.27
LDL (mmol/L)	2.62 ± 0.49	2.82 ± 0.75	3.04 ± 1.22	2.90 ± 1.19
FPG (mmol/L)	5.53 ± 0.66	6.62 ± 1.37	6.33 ± 1.97	6.13 ± 1.71
EF (%)	0.59 ± 0.02	0.59 ± 0.04	0.57 ± 0.07	0.56 ± 0.06
肌酐 (μmol/L)	71.85 ± 17.91	87.99 ± 16.18	80.7 ± 19.59	81.05 ± 20.18
eGFR [mL/(min · 1.73m ²)]	97.44 ± 30.68	79.85 ± 17.44	88.33 ± 22.26	91.80 ± 29.12

2.2 外周血单核细胞表面 RAGE 的表达水平及高敏 C 反应蛋白水平

RAGE 水平在 AMI 组与 UAP 组之间差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 但以上两组与对照组和 SAP

组之间差异具有统计学意义 ($P < 0.01$); 高敏 C 反应蛋白 (high sensitivity C-reactive protein, hs-CRP) 水平在对照组、SAP 组、UAP 组与 AMI 组之间差异具有统计学意义 ($P < 0.05$; 表 2)。

表 2. 四组患者 RAGE、hs-CRP 水平比较

Table 2. Comparison of RAGE and hs-CRP levels of patients in the four groups

指 标	对照组 ($n = 16$)	SAP 组 ($n = 13$)	UAP 组 ($n = 27$)	AMI 组 ($n = 24$)
RAGE (%)	5.95 ± 2.21	12.46 ± 5.93	25.06 ± 10.01 ^{ab}	26.12 ± 10.94 ^{ab}
hs-CRP (mg/L)	0.79 ± 0.44 ^c	2.70 ± 1.27 ^a	6.28 ± 3.30 ^c	14.91 ± 18.27

a 为 $P < 0.01$, 与对照组相比; b 为 $P < 0.01$, 与 SAP 组相比; c 为 $P < 0.05$, 与 AMI 组相比。

2.3 外周血单核细胞表面 RAGE 表达水平与 hs-CRP 水平的相关性

外周血单核细胞表面 RAGE 水平和 hs-CRP 水平的相关性分析显示, 两者存在正相关 ($r = 0.476$, $P = 0.00$)。

2.4 不同冠状动脉病变支数患者 RAGE、hs-CRP 水平比较

多支病变组 RAGE 和 hs-CRP 水平与两支病变组和单支病变组之间差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 两支病变组 RAGE 水平与单支病变组之间

差异具有统计学意义 ($P < 0.05$; 表 3)。

表 3. 不同冠状动脉病变支数患者 RAGE 和 hs-CRP 水平比较

Table 3. Comparison of RAGE and hs-CRP levels of patients with different coronary artery lesions

指 标	单支病变组 ($n = 19$)	两支病变组 ($n = 19$)	多支病变组 ($n = 26$)
RAGE (%)	15.00 ± 7.03	23.87 ± 7.91 ^a	30.17 ± 9.35 ^{ab}
hs-CRP (mg/L)	2.28 ± 2.80	7.03 ± 5.74	14.81 ± 17.51 ^{ab}

a 为 $P < 0.05$, 与单支病变组相比; b 为 $P < 0.05$, 与两支病变组相比。

2.5 不同冠状动脉评分组 RAGE、hs-CRP 水平比较

不同冠状动脉 Gensini 评分组间 RAGE 和 hs-CRP 水平差异具有统计学意义 ($P < 0.05$; 表 4)。

2.6 RAGE、hs-CRP 水平与冠状动脉病变程度的相关性

以冠状动脉造影 Gensini 评分评价冠状动脉病情严重程度,分别与 RAGE、hs-CRP 水平进行相关性分析,结果显示,RAGE 水平与 Gensini 评分呈正相关($r = 0.376, P = 0.007$),hs-CRP 与 Gensini 评分呈正相关($r = 0.407, P = 0.003$)。

2.7 Logistic 回归分析

将冠心病患者是否是急性冠状动脉综合征作为因变量,传统危险因素如年龄、家族史(父兄在 55 岁以前,母亲/姐妹在 65 岁前死于心脏病)、血脂异常、高血压、FPG、吸烟、肥胖(男性 BMI > 27 、女性 BMI > 25 定义为肥胖)、hs-CRP 及外周血单核细胞表面 RAGE 水平纳入 Logistic 回归分析,结果显示,高水平的 RAGE 是冠心病患者是否发生急性冠状动脉综合征的危险因素(OR = 1.180, 95% CI 为 1.026 ~ 1.358, $P = 0.02$; 表 5)。

表 4. 不同冠状动脉病变 Gensini 评分组间 RAGE 和 hs-CRP 水平比较

Table 4. Comparison of RAGE and hs-CRP levels in Gensini score of different coronary artery lesions groups

项 目	1 ≤ Gensini 评分 < 20 分组 ($n = 15$)	20 ≤ Gensini 评分 < 40 分组 ($n = 35$)	Gensini 评分 ≥ 40 分组 ($n = 14$)
冠状动脉评分	12.50 ± 8.58	37.28 ± 31.09 ^a	63.89 ± 28.68 ^{ab}
RAGE (%)	14.67 ± 6.51	23.80 ± 8.92 ^a	33.58 ± 8.01 ^{ab}
hs-CRP (mg/L)	1.21 ± 0.59	8.47 ± 6.28 ^a	17.21 ± 22.69 ^{ab}

a 为 $P < 0.05$, 与 1 ≤ Gensini 评分 < 20 分组相比; b 为 $P < 0.05$, 与 20 ≤ Gensini 评分 < 40 分组相比。

表 5. Logistic 分析

Table 5. Logistic analysis

项 目	Wald	P 值	OR 值	95% CI
性别	0.002	0.962	1.097	0.023 ~ 5.192
年龄	2.610	0.106	0.943	0.864 ~ 0.998
肥胖	1.473	0.225	0.054	0.000 ~ 6.008
吸烟史	1.053	0.305	11.662	0.107 ~ 1.271
家族史	1.242	0.265	0.089	0.001 ~ 6.291
高血压	2.063	0.151	10.261	0.428 ~ 2.460
FPG	0.492	0.483	0.838	0.006 ~ 0.325
血脂异常	0.743	0.389	1.625	0.539 ~ 4.902
hs-CRP	3.601	0.058	2.041	0.977 ~ 4.263
RAGE	5.396	0.020	1.180	1.026 ~ 1.358

3 讨 论

目前对于冠心病不同类型的早期诊断、风险预测、治疗方案的选择以及预后的判断成为关注的热点。RAGE 与冠心病的发生发展密切相关^[6], 其与配体结合, 形成配体-受体结合物后, 激活下游多条信号通路, 促进氧化应激, 激活 NF- κ B, 增加血管细胞黏附分子 1、组织因子的表达, 增加内皮细胞的渗透性, 减少 NO 合成, 促进单核细胞黏附及经内皮的迁移, 提高促凝活性, 促进脂质浸润, 进而启动冠状动脉粥样硬化^[6-11]。

本研究旨在观察外周血单核细胞表面 RAGE 水平与冠心病临床表现的相关性及能否作为对冠心病风险早期预测及评估的生物学指标。首先, 根据不同临床表现分组, 研究各组间 RAGE 的水平变化, 可以发现随着临床表现的严重程度增加外周血单核细胞表面 RAGE 水平的表达逐渐上调, 且在 UAP 组和 AMI 组与对照组、SAP 组之间差异存在统计学意义。同时有研究显示 RAGE 主要表达于小鼠和人类粥样斑块的富含单核巨噬细胞浸润的部位^[9]。斑块内的单核巨噬细胞来源于血液循环中的单核细胞, 进一步说明外周血单核细胞 RAGE 表达上调与动脉粥样硬化的发生、发展及冠心病的进展有着密切的联系。进一步分析 RAGE 水平变化, AMI 组和 UAP 组显著区别于 SAP 组和对照组, 我们考虑高水平的 RAGE 提示冠心病病情较重, 冠状动脉病变不稳定, 虽然 AMI 组与 UAP 组 RAGE 水平之间并无统计学差异, 但呈逐渐增高趋势, 考虑可能与样本量较小对 RAGE 的影响有关, 需进一步扩大样本量进行研究。本研究表明 RAGE 在与炎症因子 hs-CRP 存在正相关, C 反应蛋白能上调血管内皮细胞中 RAGE 水平的表达^[12], 提示 RAGE 可能通过炎症途径参与了冠心病的临床表现的发生、发展。

其次进一步研究外周血单核细胞表面 RAGE 水平及炎症因子 hs-CRP 水平与冠状动脉病变的关系。我们评估冠状动脉病变的范围及病变的严重

程度,一方面根据冠状动脉病变支数进行分组,发现随着病变支数的增加外周血单核细胞表面 RAGE 水平逐渐增加。另一方面将冠心病患者冠状动脉造影结果按照 Gensini 冠状动脉评分进行分组,结果发现不同冠状动脉 Gensini 评分组间 RAGE、hs-CRP 水平差异具有统计学差异。推测 RAGE 水平可能与冠状动脉病变狭窄程度有关。进一步将 RAGE 水平与 Gensini 评分进行相关性分析,结果发现 RAGE 水平与 Gensini 评分存在正相关,进一步说明了 RAGE 水平越高时冠状动脉血管病变的狭窄程度越重。目前关于 RAGE 水平与冠状动脉 Gensini 评分的研究较少,有待于进一步扩大样本进行研究,我们的结果提示 RAGE 水平反映了冠状动脉病变狭窄程度,可能为初诊患者快速评估病情,建立风险分级提供新途径。另一方面,体内和体外研究表明,RAGE 对动脉粥样硬化进展起到促进作用^[13,14],本研究结果支持上述结论。

最后进行 Logistic 回归分析,在排除了混杂因素及心血管疾病的危险因素干扰后,结果显示,高水平的 RAGE 是冠心病患者发生急性冠状动脉综合征的危险因素。急性冠状动脉综合征患者临床表现较重,斑块相对不稳定,这一结果不仅提示了 RAGE 是冠心病患者是否发生急性冠状动脉综合征的危险因素,而且还一定程度上反映了斑块的不稳定性。

综上所述,外周血单核细胞 RAGE 水平能够反映冠心病患者的临床表现严重程度,指导冠心病患者的风险评估,特别是与冠状动脉血管的狭窄程度密切相关。国内有研究者提出,RAGE 可能成为冠心病并发 AMI 新的血清学诊断指标^[15]。本研究发现在 AMI 组和 UAP 组之间外周血 RAGE 水平并无统计学差异,考虑与本研究样本量少,还须通过大样本随机对照研究进一步验证,并且需要多时间点的观察,选择合适的时间点来获取更准确有效的评价。

[参考文献]

- [1] Schmidt AM, Vianna M, Gerlach M, et al. Isolation and characterization of two binding proteins for advanced glycosylation end products from bovine lung which are present on the endothelial cell surface[J]. *J Biol Chem*, 1992, 267: 14 987-997.
- [2] Neeper M, Schmidt AM, Brett J, et al. Cloning and expression of a cell surface receptor for advanced glycosylation end products of proteins[J]. *J Biol Chem*, 1992,

267: 14 998-15 004.

- [3] Lin L, Park S, Lakatta EG. RAGE signaling in inflammation and arterial aging[J]. *Front Biosci*, 2009, 14: 1 403-413.
- [4] 陈灏珠, 林果为. 实用内科学[M]. 人民卫生出版社, 2009; 1 496-500.
- [5] Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease[J]. *Am J Cardiol*, 1983, 51 (3): 606.
- [6] Yan SF, Ramasamy R, Schmidt AM. The receptor for advanced glycation endproducts (RAGE) and cardiovascular disease[J]. *Expert Rev Mol Med*, 2009, 11: e9.
- [7] Li S, Ishida T, Yasuda T, et al. RAGE mediates oxidized LDL-induced proinflammatory effects and atherosclerosis in non-diabetic LDL receptor deficient mice[J]. *Cardiovasc Res*, 2009, 82: 371-381.
- [8] Ramasamy R, Yan SF, Herold K, et al. Receptor for advanced glycation end products: fundamental roles in the inflammatory response: winding the way to the pathogenesis of endothelial dysfunction and atherosclerosis[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2008, 1126: 7-13.
- [9] Allan RB. The nuclear factor- κ B-interleukin-6 signalling pathway mediating vascular inflammation[J]. *Cardiovasc Res*, 2010, 86: 211-218.
- [10] 游捷, 黄清玲, 林旭, 等. 晚期糖基化终末产物对内皮细胞前列素合成的影响及可能机制[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2006, 14 (7): 581-584.
- [11] 张桂林, 刘尚喜, 邓鹤秋, 等. 晚期糖基化终末产物诱导血管内皮细胞环氧合酶 2 表达[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2006, 14 (1): 53-54.
- [12] Zhong Y, Li SH, Liu SM, et al. C-Reactive protein up-regulates receptor for advanced glycation end products expression in human endothelial cells[J]. *Hypertension*, 2006, 48: 504-511.
- [13] Bucciarelli LG, Wendt T, Qu W, et al. RAGE blockade stabilizes established atherosclerosis in diabetic apolipoprotein E null mice[J]. *Circulation*, 2002, 106: 2 827-835.
- [14] Yan SD, Schmidt AM, Anderson GM, et al. Enhanced cellular oxidant stress by the interaction of advanced glycation endproducts with their receptors/binding proteins[J]. *J Biol Chem*, 1994, 269: 9 889-897.
- [15] 朱馨园, 郭彩霞, 张立克, 等. 血浆内源性 sRAGE、es-RAGE、RAGE 对冠心病及其并发急性心肌梗死的诊断价值[J]. *临床心血管病杂志*, 2010, 26 (7): 517-520.

(此文编辑 文玉珊)