

ADMA 与糖尿病血管并发症的研究进展

杜美容, 李元建, 江俊麟

(中南大学药学院药理系, 湖南省长沙市 410008)

[关键词] 非对称二甲基精氨酸; 糖尿病大血管病变; 糖尿病微血管病变

[摘要] 非对称性二甲基精氨酸(ADMA)的蓄积不仅加速糖尿病的发生发展,还与糖尿病心脑血管疾病、糖尿病肾病和糖尿病视网膜病变等血管并发症密切相关。ADMA可通过抑制一氧化氮合酶(NOS)活性,减少NO合成,促使血管内皮功能受损,介导糖尿病血管疾病的发生发展。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Research Progress of Asymmetric Dimethylarginine in Diabetic Vascular Complications

DU Mei-Rong, LI Yuan-Jian, and JIANG Jun-Lin

(Department of Pharmacology, School of Pharmaceutical Sciences, Central South University, Changsha, Hunan 410008, China)

[KEY WORDS] Asymmetric Dimethylarginine; Diabetic Macrovascular Diseases; Diabetic Microvascular Diseases

[ABSTRACT] The accumulation of asymmetric dimethylarginine (ADMA) has been demonstrated to be correlated with the development and progression of diabetic vascular complications including cardiovascular or cerebrovascular disease, nephropathy and retinopathy. ADMA can inhibit nitric oxide synthase (NOS) activity and reduce nitric oxide (NO) synthesis, thereafter to promote endothelial dysfunction and mediate the occurrence and development of diabetic vascular diseases.

糖尿病是一种慢性代谢性疾病,是继心血管疾病、肿瘤之后的第三大健康杀手。糖尿病合并血管病变是糖尿病的主要并发症之一,易致心、脑、肾等多器官功能缺陷和衰竭,是糖尿病患者致死、致残的主要原因。糖尿病血管病变分为大血管病变和微血管病变。大血管并发症包括高血压、冠状动脉疾病、脑卒中和外周血管疾病。微血管并发症包括糖尿病视网膜病变、糖尿病肾病、糖尿病神经病变等。血管内皮功能异常被认为是糖尿病大血管并发症和糖尿病微血管病变的共同病理生理特征。一氧化氮(nitric oxide, NO)生物利用度降低导致的内皮功能受损在糖尿病血管并发症的发生发展中起重要作用。非对称性二甲基精氨酸(asymmetric dimethylarginine, ADMA)可通过抑制一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)活性,减少NO合成,促

使血管内皮功能受损,介导糖尿病血管疾病的发生发展。本文就ADMA在糖尿病血管并发症的研究进展进行综述。

1 ADMA 的生物特性

人体内存在3种类型的甲基精氨酸:NG-单甲基-L-精氨酸(NG-monomethyl-L-arginine, L-NMMA)、对称性二甲基精氨酸(symmetric dimethylarginine, SDMA)和非对称二甲基精氨酸(asymmetric dimethylarginine, ADMA)。SDMA为ADMA的立体同分异构体,无明显生物活性。ADMA和L-NMMA均能竞争性抑制NOS活性,但血浆L-NMMA含量甚微,仅为ADMA的1/10,故目前认为ADMA是体内主要的NOS抑制物。ADMA主要由含有精

[收稿日期] 2015-02-18

[修回日期] 2015-04-20

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81373408)

[作者简介] 杜美容,硕士研究生,研究方向为心血管药理,E-mail为dumeirong8@sina.com。李元建,教授,博士研究生导师,研究方向为心血管药理。通讯作者江俊麟,副教授,硕士研究生导师,研究方向为心血管药理,E-mail为junlinjiang@csu.edu.cn。

氨酸残基的蛋白质,以特异性 S-腺苷甲硫氨酸为甲基供体,经蛋白质精氨酸 N-甲基转移酶(protein-arginine methyltransferases, PRMT) 甲基化后水解产生。PRMT 有两种亚型:PRMT I 和 PRMT II。I 型 PRMT(PRMT-1, -2, -4, -6, -8) 存在于血管、心脏和肾脏组织中,可甲基化组蛋白和核内 RNA-结合蛋白生成 ADMA 和 L-NMMA; II 型 PRMT(PRMT -5, -7, -9) 仅甲基化髓磷脂主要蛋白产生 SDMA 和 L-NMMA^[1]。

体内 ADMA 存在多种代谢途径。正常人体内每天产生约 300 $\mu\text{mol/L}$ ADMA,其中约 50 $\mu\text{mol/L}$ 以原型经肾脏排出体外,大约 80% 的 ADMA 在二甲基精氨酸二甲胺水解酶(dimethylarginine dimethylaminohydrolase, DDAH) 作用下代谢为二甲胺和瓜氨酸。体内 DDAH 存在两种亚型:DDAH1 和 DDAH2。DDAH1 主要分布于肝脏、肾脏、脑等表达神经型 NOS(neuronal nitric oxide synthase, nNOS) 的组织,DDAH2 主要分布于血管、心脏、肾脏、脾等表达内皮型 NOS(endothelial nitric oxide synthase, eNOS) 或诱导型 NOS(inducible nitric oxide synthase, iNOS) 的组织。最近研究^[2]表明,ADMA 还可经肾脏的二甲基精氨酸丙酮转移酶(alanine-glyoxylate aminotransferase, AGXT2) 代谢生成 α -酮基- δ -二甲基鸟嘌呤戊酸,过表达 AGXT2 能抑制 ADMA,调节 NO 合成。研究表明,健康人血浆 ADMA 水平约为 $1.0 \pm 0.1 \mu\text{mol/L}$,不足以抑制 NO 合成;病理水平的 ADMA($3 \sim 15 \mu\text{mol/L}$) 通过抑制 3 种 NOS,抑制 NO 合成,导致内皮功能失调。

2 ADMA 在糖尿病及其血管并发症中的作用机制

大量研究发现糖尿病患者体内 ADMA 含量异常增高,在糖尿病血管并发症的发生发展中起重要作用。血管内皮功能不全、血脂紊乱、胰岛素抵抗以及氧化应激等多种糖尿病及糖尿病血管并发症的发病环节与 ADMA 异常增高密切相关。

2.1 血管内皮功能不全

血管内皮细胞是覆盖在血管腔内表面的单层细胞,不仅是血管内外物质交换和主动运输的一道通透性屏障,而且是活跃的内分泌器官,能合成和释放多种血管活性物质。血管内皮功能障碍被认为是糖尿病发生以及合并血管并发症的重要始动和关键因素,主要病理特征为 NO 合成降低^[3]。NO 为血管内皮合成和释放的重要活性物质,除调节血

管张力外,还具有抗炎、抗氧化等多种作用。ADMA 为内源性 NOS 抑制物,在糖尿病血管内皮功能紊乱的发生与发展中起着重要作用。多项研究显示血浆 ADMA 浓度在糖尿病血管并发症发生之前就已明显升高。在 STZ 诱导的糖尿病大鼠中,血浆 ADMA 浓度显著增加^[4]。2 型糖尿病伴有胰岛素抵抗患者血浆 ADMA 水平显著高于健康对照组^[5]。进一步研究发现 ADMA 与糖尿病内皮功能障碍密切相关,是内皮功能损伤的主要标志分子。无血管并发症的 2 型糖尿病患者血浆 ADMA 水平显著上升,伴随内皮功能受损,且 ADMA 能独立预测内皮功能损伤。动物实验发现,条件性敲除血管内皮细胞 DDAH1(ADMA 主要代谢酶),血浆 ADMA 明显增高,并伴随内皮功能损伤,而过表达 DDAH1 则可明显改善脑动脉内皮舒张功能^[6]。细胞实验^[7]证实,外源性 ADMA 不仅可诱导内皮细胞衰老、凋亡,而且能损伤内皮祖细胞功能,抑制内皮细胞功能和血管新生。这些研究表明内源性 NOS 抑制物 ADMA 参与糖尿病血管内皮功能不全的发生与发展,是引起糖尿病血管功能和形态损害的重要因素。目前认为,ADMA 促糖尿病血管内皮功能紊乱的机制可能涉及以下几个方面:①ADMA 竞争性抑制 NOS 活性,减少 NO 生成;②ADMA 诱导“NOS 失偶联”,增加氧自由基生成;③ADMA 增加炎症因子(TNF- α) 释放和促进单核细胞与内皮细胞粘附,诱导炎症反应。

2.2 血脂代谢异常

血脂异常是糖尿病血管病变的高危因素^[8]。在血糖正常的个体,胰岛素可诱导葡萄糖进入脂肪细胞,增加脂肪细胞中甘油三酯合成。糖尿病高胆固醇血症患者脂肪细胞大量增殖,并分泌多种炎症介质和细胞因子,导致血管内皮功能损伤。低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL) 升高是诱发糖尿病血管内皮功能障碍的重要因素。单次注射 LDL 不仅可致血管内皮依赖性舒张功能障碍,而且可增加血浆 ADMA 水平。在培养的人脐静脉内皮细胞,氧化型低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL) 通过抑制 DDAH 活性,增加 ADMA 水平^[9]。临床研究^[10-11]显示,血脂异常的病人血浆 ADMA 显著上升,且血浆 ADMA 浓度与胆固醇浓度、颈动脉内中膜厚度呈正相关;在伴内皮功能障碍的 1 型糖尿病青少年患者,血浆 ADMA 和 OxLDL 水平亦显著增加,并呈正相关。以上研究提示糖尿病血脂异常可诱导 ADMA 水平增加,导致内皮功能

障碍,进而加速糖尿病大血管和微血管病变的发生与发展。

2.3 胰岛素抵抗

胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)是 2 型糖尿病的原始动因和病理基础,同时也是糖尿病合并血管病变(如高血压、动脉粥样硬化等)的危险因素^[12]。内皮源性 NO 可调节胰岛素敏感组织反应及胰岛素介导的糖吸收,应用 NOS 抑制剂 L-NAME 抑制 NO 合成或敲除 NOS 可明显降低微循环和肌肉组织对胰岛素的反应,推测 ADMA 可能通过抑制胰岛素敏感组织 NO 合成,加重糖尿病 IR。研究表明,ADMA 累积会加剧 IR。在小鼠骨骼肌细胞,ADMA 可使胰岛素介导的葡萄糖摄取量减少。在 DDAH 高表达的转基因小鼠,降低血浆 ADMA 水平可增强机体对胰岛素的敏感性^[13]。临床研究表明,在 2 型糖尿病患者血浆 ADMA 的升高能独立预测 IR 的发展。另外,IR 亦可增加 ADMA 水平。IR 糖尿病患者血浆 ADMA 水平明显高于胰岛素敏感的糖尿病患者,而使用胰岛素增敏剂后,IR 糖尿病患者血浆 ADMA 水平明显降低^[14]。IR 时,血糖、血胆固醇及血游离脂肪酸的增多可导致氧化应激增强,促进 PRMT 表达增加,DDAH 表达降低或活性减弱,增加血浆 ADMA 浓度。

2.4 氧化应激

氧化应激参与血管炎症反应、内皮细胞损伤等过程,在糖尿病及糖尿病血管并发症的病理生理过程中起重要作用^[15]。多个心血管危险因素如高胆固醇血症、高血糖、胰岛素抵抗等都可通过促进体内活性氧(reactive oxygen species, ROS)大量生成,增加 ADMA 水平。体外实验显示,ROS 既可促进 PRMT 活性增强,增加 ADMA 合成,又可抑制 DDAH 活性,减少 ADMA 降解。在培养的内皮细胞,外源性 ADMA 可诱导 NOS 失偶联,导致细胞内 ROS 大量堆积,应用 L-精氨酸或抗氧化剂 PDTC 能够显著抑制 ADMA 诱导的 ROS 生成^[16]。进一步研究发现,ADMA 还可通过激活还原型辅酶 II 氧化酶的表达,增加 ROS。增多的 ROS 又可提高 ADMA 水平,加剧 NOS 解偶联,生成更多的氧化应激产物,从而形成一个恶性反馈调节环,导致并加剧内皮细胞损伤,促进糖尿病血管并发症的发生与发展。

3 ADMA 与糖尿病大血管病变

糖尿病大血管并发症是指糖尿病时主动脉、冠状动脉、脑基底动脉及周围动脉等发生粥样硬化,

导致冠心病、高血压、脑卒中等。大量临床研究表明,ADMA 与糖尿病大血管并发症密切相关,是一个独立预测糖尿病心血管事件的风险因子。

3.1 ADMA 与心血管疾病

1 型或 2 型糖尿病患者比健康人更易患心血管疾病。研究显示,糖尿病心血管病的发病率为 25% ~ 35%,是非糖尿病患者的 2-3 倍^[17]。ADMA 是心血管疾病的危险因素,广泛参与冠心病、高脂血症、高血压等心血管疾病的病理过程。临床研究^[18]发现,糖尿病伴有动脉粥样硬化患者血浆 ADMA 水平明显高于健康对照组。Cavusoglu 等^[19]对 70 例糖尿病伴冠状动脉疾病患者研究发现,血浆 ADMA 水平与冠状动脉狭窄程度呈正相关,是一个独立预测冠状动脉疾病死亡的因子。国内研究发现冠状动脉病变的发生及严重程度与循环 ADMA 水平的增加密切相关^[20]。炎症因子 C 反应蛋白(C-reaction protein, CRP)是反映糖尿病患者并发心血管风险的关键指标。Krzyzanowska 等^[21]对 125 名 2 型糖尿病患者随访研究发现增高的 ADMA 水平不仅能独立预测糖尿病心血管事件的发生,并且能加强 CRP 预测心血管事件的作用。Hsu 等^[22]在对 270 名 2 型糖尿病患者随访研究中发现,当血清糖化血红蛋白 >6.5% 时,ADMA 能独立预测患者心血管事件的风险。然而当血清糖化血红蛋白 ≤6.5% 时,高水平的 ADMA 与心血管事件风险无关,提示 ADMA 对 2 型糖尿病患者心血管事件风险的预测能力受血糖控制。中央动脉僵硬是另一个有效的预测心血管疾病的指标,ADMA 水平的升高与糖尿病前期患者动脉僵硬密切相关^[23]。

另外,研究亦发现,同糖尿病血压正常患者相比,糖尿病伴高血压患者血浆 ADMA 水平明显增加,且多元回归分析发现 ADMA 能独立预测糖尿病高血压^[24]。

3.2 ADMA 与脑血管病变

高血糖是脑血管病变的主要原因之一,内皮功能受损是其始动因素。糖尿病患者脑动脉硬化较非糖尿病患者高 4 ~ 10 倍,其 Willis 动脉环硬化较非糖尿病患者更重。越来越多的研究证实,ADMA 在脑血管病的发生发展中起重要作用。一项经 24 年的随访研究^[25]显示,女性 ADMA 水平每升高 0.15 μmol/L,脑卒中发病率增高 30%。Muraga 等^[26]发现升高 ADMA 水平可直接增加脑卒中发病的风险。Wanby 等^[27]研究表明,与正常对照组相比,短暂性脑缺血发作组 ADMA 浓度显著升高,其脑血管事件风险随 ADMA 水平的升高而增高。国

内相关研究^[28]同样显示急性脑梗死患者血浆 ADMA 水平明显高于健康对照组。颈动脉粥样硬化是导致缺血性脑梗死的主要原因。Kanazawa 等^[29]等发现血浆中 ADMA 水平与 2 型糖尿病患者颈动脉内中膜厚度显著相关。Xia 等^[30]亦发现 2 型糖尿病患者血浆 ADMA 升高,平均颈动脉内中膜厚度增加,斑块评分升高,经多元回归分析发现 ADMA 水平是预测颈动脉斑块形成的唯一指标因子。ADMA 除与脑血管病的高危因素颈动脉粥样硬化相关外,还可通过降低 NO 活性影响脑血液循环。研究发现外源性 ADMA 可引起大脑中动脉和基底动脉收缩,增加脑血管的紧张度。在一项双盲对照试验^[31]中,外源性应用 ADMA 能使脑灌注量显著降低,提高动脉硬化指数,提示 ADMA 是脑血管张力的重要内源性调节因子,可能在糖尿病脑血管病变的病理生理学过程中发挥重要作用。

4 ADMA 与糖尿病微血管病变

糖尿病微血管病变主要表现在肾、视网膜、神经、心肌组织等,尤以糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)、糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)常见。研究发现,糖尿病患者体内 ADMA 水平不仅可作为糖尿病大血管并发症的一种非侵入性标志物,也与糖尿病微血管病变密切相关。

4.1 ADMA 与糖尿病肾病

DN 是糖尿病主要的、严重的微血管并发症,可导致约 10% 的糖尿病患者死亡。DN 早期以肾小球滤过率增高、肾小球体积增大为特征,中期出现肾小球毛细血管基底膜增厚、蛋白尿,进行性发展为肾小球硬化、肾小管间质纤维化,最终导致肾衰竭。在早期的 1 型糖尿病患者,肾小球滤过率尚在正常范围时,血浆 ADMA 浓度就已显著上升,且随着血浆 ADMA 水平的升高,可导致肾小球滤过率降低,提示 ADMA 可作为肾脏损害的预测因子。在中期的 1 型糖尿病患者,ADMA 水平的升高不仅可以预测心血管疾病的发生率和死亡率,也可以预测肾脏功能的降低和发展为终末期肾脏疾病的概率^[32]。同样,在 2 型糖尿病患者,血浆 ADMA 较高者 DN 的发生率远高于 ADMA 水平较低者。上述研究提示,ADMA 是 DN 发展的独立危险因素^[25]。蛋白尿是加重肾脏损伤的重要危险因素,ADMA 可促进蛋白尿的发展。临床研究^[33]显示,在慢性肾病患者,血浆 ADMA 水平与蛋白尿呈显著正相关。体外实验显示,ADMA 可通过破坏肾小球滤过屏障,增加白蛋

白滤过率,加重蛋白尿。给予糖尿病肾病 I 期患者雷米普利 12 周治疗后,血浆 ADMA 水平显著降低,蛋白尿程度明显减轻。有趣的是,蛋白尿的严重程度也影响着 ADMA 水平。研究表明,肾小球滤过率相同的两组患者,蛋白尿达到肾病范围组 ADMA 水平明显高于少量蛋白尿组^[34]。原因可能有二:大量蛋白漏出后,近端小管重吸收增加,从而引起蛋白质分解代谢活动增加,使甲基化的蛋白水解速度增加,促进 ADMA 释放;蛋白尿诱导氧化应激,抑制肾脏 DDAH 活性,使 ADMA 降解减少。ADMA 与蛋白尿相互影响、相互促进,最终形成恶性循环,加剧 DN 发展。

肾小球硬化、肾小管间质纤维化是 DN 的重要病理改变。ADMA 可导致肾脏小管间质纤维化。研究表明,ADMA 通过降低 NO 含量,导致肾小管周围毛细血管丢失,肾血流量减少,从而诱发肾小管间质缺血、缺氧和纤维化,加速肾脏损伤^[35]。转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)是肾小球和肾小管间质纤维化的主要诱导因子。ADMA 可促进胶原沉积,上调肾小球内皮细胞 TGF- β 表达,促进肾小球和血管纤维化。DDAH 过表达可降低 ADMA 和 TGF- β 水平,延缓糖尿病大鼠早期肾小管间质缺血。胰高血糖素样肽-1 受体激动剂亦能通过降低 ADMA 水平减轻肾小管、肾间质纤维化^[36]。

4.2 ADMA 与糖尿病视网膜病变

DR 是糖尿病最常见的微血管并发症,是糖尿病患者致盲的主要原因。按病变程度,DN 分为非增殖型视网膜病变(nonproliferative diabetic retinopathy, NPDR)和增殖型视网膜病变(proliferative diabetic retinopathy, PDR)。NPDR 以视网膜渗透性增加、视网膜血管渗出为主要病理特征;PDR 则主要表现为视网膜前及视盘新生血管新生。多项研究发现,ADMA 与 DR 密切相关。动物实验显示,在 STZ 诱导的糖尿病大鼠,血浆 ADMA 浓度显著上升,并伴有视网膜 PRMT1 和 DDAH2 表达改变^[37]。临床研究^[38]显示,同健康对照组相比,糖尿病患者(1 型和 2 型)血浆中 ADMA 水平显著增加,尤其是合并严重视网膜病变的患者 ADMA 升高更为明显。DR 患者不仅血浆中 ADMA 浓度明显升高,其房水中 ADMA 水平亦显著增加,且 PDR 病人更为明显^[39]。在高糖处理的牛视网膜内皮细胞及糖尿病动物模型,ADMA 水平也显著上升,且伴随着 DDAH 表达的降低和 PRMT1 表达的增加^[40]。这些研究提示 ADMA 在糖尿病视网膜病变的发生、发展中起重

要的作用。

ADMA 参与 DR 的机制尚未明确,涉及动物及细胞水平的研究还很少。视网膜微血管渗透性改变、炎性细胞浸润是导致视网膜内皮细胞凋亡及视网膜无灌注血管形成的主要原因。研究显示^[40], ADMA 可能通过促进 ROS 和细胞炎性分子增加,降低紧密连接蛋白表达,增加视网膜渗透性,促进 DR 发展。

5 结语与展望

随着对 ADMA 在糖尿病及其血管并发症中作用的不断认识,通过降低 ADMA 改善血管内皮功能,有望为糖尿病血管并发症防治提供新途径。进一步研究 ADMA 的致病机制,开发出能选择性、持久性干预 ADMA 水平,并且能逆转 NO 生物活性和改善糖尿病血管病变的药物是潜在的研究方向。此外,ADMA 在临床研究与治疗中的地位,仍需大量的科学研究并在临床应用中进一步加以证实。

[参考文献]

- [1] Zakrzewicz D, Zakrzewicz A, Preissner KT, et al. Protein arginine methyltransferases (PRMTs): promising targets for the treatment of pulmonary disorders[J]. *Int J Mol Sci*, 2012, 13(10): 12 383-400.
- [2] Kittel A, Maas R, Konig J, et al. In vivo evidence that Agxt2 can regulate plasma levels of dimethylarginines in mice[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, 430(1): 84-89.
- [3] Sena CM, Pereira AM, Seica R. Endothelial dysfunction - a major mediator of diabetic vascular disease[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1 832(12): 2 216-231.
- [4] Rochette L, Lorin J, Zeller M, et al. Nitric oxide synthase inhibition and oxidative stress in cardiovascular diseases: possible therapeutic targets? [J]. *Pharmacol Ther*, 2013, 140(3): 239-257.
- [5] Das UN, Repossi G, Dain A, et al. L-arginine, NO and asymmetrical dimethylarginine in hypertension and type 2 diabetes [J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2011, 16: 13-20.
- [6] Dayoub H, Rodionov RN, Lynch C, et al. Overexpression of dimethylarginine dimethylaminohydrolase inhibits asymmetric dimethylarginine-induced endothelial dysfunction in the cerebral circulation [J]. *Stroke*, 2008, 39 (1): 180-184.
- [7] Yuan Q, Hu CP, Gong ZC, et al. Accelerated onset of senescence of endothelial progenitor cells in patients with type 2 diabetes mellitus: role of dimethylarginine dimethylaminohydrolase 2 and asymmetric dimethylarginine [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 458(4): 869-876.
- [8] Kitajima S, Furuichi K, Wada T. Impact of dyslipidemia on the onset and progression of diabetic complications[J]. *Nihon Jinzo Gakkai Shi*, 2013, 55(7): 1 280-286.
- [9] Novella S, Laguna-Fernandez A, Lazaro-Franco M, et al. Estradiol, acting through estrogen receptor alpha, restores dimethylarginine dimethylaminohydrolase activity and nitric oxide production in oxLDL-treated human arterial endothelial cells[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2013, 365(1): 11-16.
- [10] Ercan M, Firtina S, Konukoglu D. Comparison of plasma viscosity as a marker of endothelial dysfunction with nitric oxide and asymmetric dimethylarginine in subjects with dyslipidemia[J]. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2014, 57 (4): 315-323.
- [11] Abd EDS, Battah AA, El-Shehaby A, et al. Asymmetric dimethyl L-arginine, nitric oxide and cardiovascular disease in adolescent type 1 diabetics[J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2014, 27(5-6): 437-444.
- [12] Nolan CJ, Ruderman NB, Kahn SE, et al. Insulin resistance as a physiological defense against metabolic stress: implications for the management of subsets of type 2 diabetes[J]. *Diabetes*, 2015, 64(3): 673-686.
- [13] Sydow K, Mondon CE, Cooke JP. Insulin resistance: potential role of the endogenous nitric oxide synthase inhibitor ADMA[J]. *Vasc Med*, 2005, 10 Suppl 1: S35-S43.
- [14] Stuhlinger MC, Abbasi F, Chu J W, et al. Relationship between insulin resistance and an endogenous nitric oxide synthase inhibitor [J]. *JAMA*, 2002, 287 (11): 1 420-426.
- [15] Rochette L, Zeller M, Cottin Y, et al. Diabetes, oxidative stress and therapeutic strategies[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1 840(9): 2 709-729.
- [16] Jiang DJ, Jia SJ, Dai Z, et al. Asymmetric dimethylarginine induces apoptosis via p38 MAPK/caspase-3-dependent signaling pathway in endothelial cells[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2006, 40(4): 529-539.
- [17] Ortega E, Amor AJ, Rojo-Martinez G, et al. Cardiovascular disease in patients with type 1 and type 2 diabetes in Spain [J]. *Med Clin (Barc)*, 2014 [Epub ahead of print].
- [18] Celik M, Cerrah S, Arabul M, et al. Relation of asymmetric dimethylarginine levels to macrovascular disease and inflammation markers in type 2 diabetic patients[J]. *J Diabetes Res*, 2014, 2014: 139 215.
- [19] Cavusoglu E, Ruwende C, Chopra V, et al. Relation of baseline plasma ADMA levels to cardiovascular morbidity and mortality at two years in men with diabetes mellitus

- referred for coronary angiography [J]. *Atherosclerosis*, 2010, 210(1): 226-231.
- [20] 何晋,郑昭芬,郭莹,等. 非对性性二甲基精氨酸及循环内皮祖细胞与冠状动脉病变程度的相关性[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2014, 22(11): 1 127-131.
- [21] Krzyzanowska K, Mittermayer F, Wolzt M, et al. Asymmetric dimethylarginine predicts cardiovascular events in patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2007, 30(7): 1 834-839.
- [22] Hsu CP, Hsu PF, Chung MY, et al. Asymmetric dimethylarginine and long-term adverse cardiovascular events in patients with type 2 diabetes: relation with the glycemic control[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2014, 13(1): 156.
- [23] Protosaltis I, Foussas S, Angelidi A, et al. Impact of ADMA, endothelial progenitor cells and traditional cardiovascular risk factors on pulse wave velocity among prediabetic individuals [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2012, 11: 141.
- [24] Taner A, Unlu A, Kayrak M, et al. The value of serum asymmetric dimethylarginine levels for the determination of masked hypertension in patients with diabetes mellitus [J]. *Atherosclerosis*, 2013, 228(2): 432-437.
- [25] Tanhauserova V, Tomandl J, Pacal L, et al. ADMA, SDMA and L-arginine/ADMA ratio but not DDAH genetic polymorphisms are reliable predictors of diabetic nephropathy progression as identified by competing risk analysis [J]. *Kidney Blood Press Res*, 2012, 36(1): 200-208.
- [26] Muraga K, Nishiyama Y, Otsuka T, et al. The asymmetric dimethylarginine level is associated with the predicted stroke risk in Japanese women[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2014, 21(7): 640-647.
- [27] Wanby P, Teerlink T, Brudin L, et al. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) as a risk marker for stroke and TIA in a Swedish population[J]. *Atherosclerosis*, 2006, 185(2): 271-277.
- [28] 王沛,闻慧娟,潘涛,等. ADMA和IMT与动脉粥样硬化性脑梗死的关系[J]. *中国医药科学*, 2011, 23: 49-50.
- [29] Kanazawa I, Yano S, Notsu Y, et al. Asymmetric dimethylarginine as a risk factor for cardiovascular disease in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2011, 74(4): 467-472.
- [30] Xia W, Shao Y, Wang Y, et al. Asymmetric dimethylarginine and carotid atherosclerosis in Type 2 diabetes mellitus [J]. *J Endocrinol Invest*, 2012, 35(9): 824-827.
- [31] Faraci FM, Brian JJ, Heistad DD. Response of cerebral blood vessels to an endogenous inhibitor of nitric oxide synthase[J]. *Am J Physiol*, 1995, 269(5 Pt 2): H1 522-H1 527.
- [32] Lajer M, Tarnow L, Jorsal A, et al. Plasma concentration of asymmetric dimethylarginine (ADMA) predicts cardiovascular morbidity and mortality in type 1 diabetic patients with diabetic nephropathy[J]. *Diabetes Care*, 2008, 31(4): 747-752.
- [33] Alpoim PN, Sousa LP, Mota AP, et al. Asymmetric Dimethylarginine (ADMA) in cardiovascular and renal disease[J]. *Clin Chim Acta*, 2015, 440: 36-39.
- [34] Yilmaz MI, Sonmez A, Saglam M, et al. ADMA levels correlate with proteinuria, secondary amyloidosis, and endothelial dysfunction[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2008, 19(2): 388-395.
- [35] Mihout F, Shweke N, Bige N, et al. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) induces chronic kidney disease through a mechanism involving collagen and TGF-beta1 synthesis[J]. *J Pathol*, 2011, 223(1): 37-45.
- [36] Ojima A, Ishibashi Y, Matsui T, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist inhibits asymmetric dimethylarginine generation in the kidney of streptozotocin-induced diabetic rats by blocking advanced glycation end product-induced protein arginine methyltransferase-1 expression [J]. *Am J Pathol*, 2013, 182(1): 132-141.
- [37] Chen Y, Xu X, Sheng M, et al. PRMT-1 and DDAHs-induced ADMA upregulation is involved in ROS- and RAS-mediated diabetic retinopathy[J]. *Exp Eye Res*, 2009, 89(6): 1 028-034.
- [38] Krzyzanowska K, Mittermayer F, Scherthaner GH, et al. Renal function but not asymmetric dimethylarginine is independently associated with retinopathy in type 2 diabetes [J]. *Cardiol Res Pract*, 2011, 2011: 260 191.
- [39] Sugai M, Ohta A, Ogata Y, et al. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) in the aqueous humor of diabetic patients[J]. *Endocr J*, 2007, 54(2): 303-309.
- [40] Chen YH, Xu X, Sheng MJ, et al. Effects of asymmetric dimethylarginine on bovine retinal capillary endothelial cell proliferation, reactive oxygen species production, permeability, intercellular adhesion molecule-1, and occludin expression[J]. *Mol Vis*, 2011, 17: 332-340.

(此文编辑 李小玲)