

晚期糖基化终末产物促进糖尿病动脉粥样硬化形成的研究进展

龚冬火 代杨 丁风华 陆林

【摘要】 晚期糖基化终末产物(AGEs)是糖尿病患者高糖或活性糖代谢产物与蛋白质、脂质和核酸发生非酶促反应生成的糖化产物。一方面,非酶促糖化修饰可导致蛋白质和核酸的功能丧失;另一方面,AGEs 通过受体和非受体途径,导致巨噬细胞、血管内皮细胞和平滑肌细胞功能紊乱,从而加速动脉粥样硬化进程。该文主要介绍 AGEs 促进糖尿病动脉粥样硬化形成的机制。

【关键词】 晚期糖基化终末产物;动脉粥样硬化;糖尿病

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2017.06.002

糖尿病患者动脉粥样硬化发病率和冠状动脉支架置入后再狭窄发生率较高,由此引起的心血管并发症是糖尿病患者最主要的死亡原因^[1-2]。糖代谢紊乱可使具有生物学活性的二羰基糖代谢产物(如乙二醛、甲基乙二醛)生成增多,清除减少,且在体内蓄积。二羰基糖代谢产物可与蛋白质、脂质或者核酸的还原性氨基发生非酶促糖基化反应,形成希夫碱(schiff base)中间产物。持续的高血糖状态可促使希夫碱发生 Amadori 重排,形成较为稳定的醛胺类化合物,该化合物经过脱水和重排反应后形成晚期糖基化终末产物(advanced glycation end products, AGEs)。晚期糖基化反应可诱导脂质代谢相关的蛋白质发生糖化修饰,导致脂质功能损伤,造成脂代谢紊乱;还可经受体介导的信号转导机制诱导炎症反应,促进动脉粥样硬化。本文介绍 AGEs 促进糖尿病动脉粥样硬化形成的机制。

1 AGEs 及其受体

1.1 AGEs

AGEs 在体内有两个来源,除可经前述的内源性途径形成外,还可通过进食将食物中的外源性 AGEs 摄入体内^[3]。AGEs 呈棕黄色,具有易交联、

不易被降解等特性^[4]。AGEs 主要包括羧甲基赖氨酸(CML)、羧乙基赖氨酸(CEL)、咪唑酮(imidazolone)、乙二醛赖氨酸二聚体(GOLD)、甲基乙二醛赖氨酸二聚体(MOLD)等化合物,与动脉粥样硬化的病理生理过程密切相关^[5]。AGEs 与巨噬细胞的特异性受体结合后,可被巨噬细胞降解为小的可溶性多肽,经肾脏清除^[6]。因此,AGEs 的有效清除依赖正常的肾功能,肾功能下降会导致 AGEs 在体内蓄积。

1.2 AGEs 的受体

AGEs 的特异性受体主要包括晚期糖基化终末产物受体(RAGE)、半乳糖凝集素-3(Gal-3)、巨噬细胞清道夫受体等,其中以 RAGE 最为重要。RAGE 是一种膜蛋白,存在于多种细胞,属于免疫球蛋白超家族,为多配体受体。其与配体结合后可通过下游信号引起氧化应激、内皮功能紊乱,参与动脉粥样硬化的形成与发展^[7]。

2 AGEs 与动脉粥样硬化的关系

2.1 糖化蛋白质在动脉粥样硬化中的作用机制

2.1.1 糖化白蛋白 糖化白蛋白是血清中含量最丰富且较早出现的糖化蛋白分子。研究证明糖化白蛋白与动脉粥样硬化密切相关^[8],是促进动脉粥样硬化的独立危险因素^[9],参与动脉粥样硬化的各个环节。

内皮细胞表面表达识别糖化白蛋白的受体,激活后可抑制内皮细胞增殖,并可通过刺激转化生长因子表达和激活细胞外信号调节激酶,促进血管基

基金项目:国家自然科学基金(81470469,81770447);上海市科委课题(14441903002,15411963700)

作者单位:200025 上海交通大学医学院附属瑞金医院心内科

通信作者:丁风华,Email:ruijindfh@126.com

底膜Ⅳ型胶原纤维增生^[10]。糖化白蛋白能够上调内皮细胞黏附分子的表达,介导单核细胞与内皮细胞的黏附,诱导炎症反应^[11]。此外,糖化白蛋白可以通过丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)途径和蛋白激酶 C(PKC)途径诱导血管平滑肌细胞增殖,促进中层平滑肌细胞向内膜下迁移^[12]。

糖化白蛋白还可影响胆固醇逆转运,促进巨噬细胞吞噬脂质转化为泡沫细胞。研究表明,糖化白蛋白可降低巨噬细胞膜蛋白三磷酸腺苷结合盒转运子 1(ABCA-1)和酪氨酸蛋白激酶 2(JAK2)的表达,从而抑制巨噬细胞中的胆固醇向高密度脂蛋白逆转运,促使脂质在巨噬细胞内沉积^[13-14]。另外,体外细胞研究发现糖化白蛋白可抑制肝脏细胞膜蛋白清道夫受体 B1 型对高密度脂蛋白的摄取,表明糖化白蛋白可能通过抑制胆固醇向肝细胞逆转运,促进血脂水平升高^[15]。骨髓间充质细胞可用于急性心肌梗死后的修复治疗^[16],而糖化白蛋白能够通过 p38MAPK 信号通路诱导炎症因子的产生,抑制骨髓间充质细胞的增殖和迁移^[17],影响梗死后心肌的修复。

2.1.2 基质蛋白糖化产物 血管细胞外基质蛋白的糖化可引起蛋白之间发生不可逆的交联而损伤基质结构,导致基底膜增厚,基质硬度增加,热稳定性降低,并不易被蛋白酶水解,从而降低血管的顺应性,诱导血管硬化^[18]。纤维蛋白糖化后可以抑制内皮源性一氧化氮(NO)的释放,引起血管舒张功能障碍,导致组织血供减少及组织缺血坏死^[19]。此外,纤维蛋白糖化后聚合交联形成异常的网状结构,能够捕获氧化低密度脂蛋白(ox-LDL),阻碍 ox-LDL 从血管壁的正常流出,促进血液中的 ox-LDL 穿过内膜,这促进了脂质在血管壁中的沉积^[20],还能诱导免疫系统的激活,加重炎症反应,损伤血管^[21]。

2.2 糖化脂蛋白在动脉粥样硬化中的作用机制

2.2.1 糖化高密度脂蛋白 高密度脂蛋白是动脉粥样硬化的独立保护因素,可通过胆固醇的逆转运、抗炎、抗氧化、抗凋亡来发挥抗粥样硬化作用^[22]。糖尿病患者血清中的高密度脂蛋白可发生非酶促糖化反应,生成糖化高密度脂蛋白。研究发现,糖尿病患者中高密度脂蛋白的重要组成部分载脂蛋白 AI(apoA I)发生糖化后与冠状动脉粥样硬化性心脏病的严重程度和冠状动脉粥样斑块的进展密切相关^[23]。糖化高密度脂蛋白可以降低胆

固醇酰基转移酶活性,进而抑制胆固醇从组织细胞向高密度脂蛋白转运^[24],促进动脉粥样硬化的发生发展。同时,糖化高密度脂蛋白可以上调肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素- 1β (IL- 1β)、血管细胞间黏附分子-1(VCAM-1)、细胞间黏附分子-1(ICAM-1)等的表达,诱导血管中炎症细胞与内皮细胞的黏附,趋化炎症细胞穿过内皮,引发炎症反应^[25]。糖化高密度脂蛋白还可诱导血管内皮细胞线粒体功能障碍,使其释放细胞色素 C,进而激活胱天蛋白酶-3(caspase-3)和胱天蛋白酶-9(caspase-9),促进内皮细胞凋亡^[26]。研究显示,糖化高密度脂蛋白可以抑制一氧化氮合酶活性,减少 NO 生成,进而导致血管内皮功能障碍^[27]。

2.2.2 糖化低密度脂蛋白 糖化低密度脂蛋白会增加低密度脂蛋白的促动脉粥样硬化作用^[28]。糖化低密度脂蛋白可促进活性氧(ROS)的生成,并可经 MAPK 和核因子 κ B(NF- κ B)信号通路,上调内皮细胞黏附分子的表达,诱导炎症细胞与内皮细胞的黏附^[29]。糖化低密度脂蛋白还可通过上调巨噬细胞趋化蛋白-1(MCP-1)以及 MCP-1 受体 CCR2 的表达,趋化炎症细胞进入内皮下吞噬脂质形成泡沫细胞,诱导炎症反应^[30]。此外,糖化低密度脂蛋白可通过上调还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶(NOX)1 和 NOX4 的表达,促进平滑肌细胞的增殖和迁移,引起冠状动脉支架部位发生再狭窄^[31];还可通过上调平滑肌细胞表面 CD36、低密度脂蛋白受体相关蛋白 1(LRP1)等的表达,介导平滑肌细胞吞噬脂质并转分化为泡沫细胞,进而加重动脉粥样硬化^[32]。

2.3 DNA 的非酶促糖化在动脉粥样硬化中的作用机制

糖尿病患者体内的还原性糖可与细胞 DNA 的氨基发生非酶促反应,形成 DNA 的糖化产物^[33]。DNA 的糖化产物具有较强的免疫原性,能够诱导机体产生特异性抗体,后者不仅能够结合已被糖化的 DNA,还能够结合未被糖化的正常 DNA,从而损伤细胞的核酸分子,诱导细胞凋亡^[34]。DNA 的糖化修饰会导致 DNA 结构改变,如脱嘌呤、单链断裂等,造成染色体完整性受损;还会引起核苷酸置换或插入,诱导 DNA 突变,影响细胞功能^[35]。血管相关细胞的 DNA 如果发生非酶促糖化,可诱导细胞死亡和炎症反应的发生,从而促进动脉粥样硬化进程。

3 结语

AGEs 在糖尿病动脉粥样硬化中发挥重要作用。阻断 AGEs 的合成有助于延缓糖尿病患者动脉粥样硬化的进展。AGEs 有望成为预防和治疗糖尿病动脉粥样硬化的新靶点。

参 考 文 献

- [1] 沈迎,伍峰,丁风华,等. 2 型糖尿病患者血清糖化白蛋白水平与冠脉侧支循环的关系研究[J]. 国际心血管病杂志, 2014, 41(5):338-342.
- [2] 张浩天,张瑞岩. 糖尿病冠心病患者支架置入后内膜修复研究现状[J]. 国际心血管病杂志, 2017, 44(4):193-195.
- [3] 王中群,刘乃丰. 血管钙化的病理分型及临床新进展[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2011, 13(2):176-178.
- [4] Prasad A, Bekker P, Tsimikas S. Advanced glycation end products and diabetic cardiovascular disease[J]. Cardiol Rev, 2012, 20(4):177-183.
- [5] Van Eupen MG, Schram MT, Colhoun HM, et al. Plasma levels of advanced glycation endproducts are associated with type 1 diabetes and coronary artery calcification [J]. Cardiovasc Diabetol, 2013, 12:149.
- [6] Xu H, Wang Z, Wang Y, et al. Biodistribution and elimination study of fluorine-18 labeled N ϵ -carboxymethyl-lysine following intragastric and intravenous administration [J]. PLoS One, 2013, 8(3):e57897.
- [7] Brodeur MR, Bouvet C, Bouchard S, et al. Reduction of advanced-glycation end products levels and inhibition of RAGE signaling decreases rat vascular calcification induced by diabetes[J]. PLoS One, 2014, 9(1):e85922.
- [8] Nathan DM, Mcgee P, Steffes MW, et al. Relationship of glycated albumin to blood glucose and HbA1c values and to retinopathy, nephropathy, and cardiovascular outcomes in the DCCT/EDIC study[J]. Diabetes, 2014, 63(1):282-290.
- [9] Jin C, Lu L, Zhang RY, et al. Association of serum glycated albumin, C-reactive protein and ICAM-1 levels with diffuse coronary artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Clin Chim Acta, 2009, 408(1/2):45-49.
- [10] Cohen MP, Shea E, Chen S, et al. Glycated albumin increases oxidative stress, activates NF-kappa B and extracellular signal-regulated kinase (ERK), and stimulates ERK-dependent transforming growth factor-beta 1 production in macrophage RAW cells[J]. J Lab Clin Med, 2003, 141(4):242-249.
- [11] Cohen MP, Ziyadeh FN, Chen S. Amadori-modified glycated serum proteins and accelerated atherosclerosis in diabetes; pathogenic and therapeutic implications[J]. J Lab Clin Med, 2006, 147(5):211-219.
- [12] Hattori Y, Kakishita H, Akimoto K, et al. Glycated serum albumin-induced vascular smooth muscle cell proliferation through activation of the mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase pathway by protein kinase C[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2001, 281(4):891-896.
- [13] Machado-Lima A, Iborra RT, Pinto RS, et al. Advanced glycated albumin isolated from poorly controlled type 1 diabetes mellitus patients alters macrophage gene expression impairing ABCA1-mediated reverse cholesterol transport[J]. Diabetes Metab Res Rev, 2013, 29(1):66-76.
- [14] Tang C, Vaughan AM, Oram JF. Janus kinase 2 modulates the apolipoprotein interactions with ABCA1 required for removing cellular cholesterol[J]. J Biol Chem, 2004, 279(9):7622-7628.
- [15] Ohgami N, Nagai R, Miyazaki A, et al. Scavenger receptor class B type I-mediated reverse cholesterol transport is inhibited by advanced glycation end products[J]. J Biol Chem, 2001, 276(16):13348-13355.
- [16] Martin-Rendon E, Brunskill SJ, Hyde CJ, et al. Autologous bone marrow stem cells to treat acute myocardial infarction: a systematic review [J]. Eur Heart J, 2008, 29(15):1807-1818.
- [17] Yang K, Wang XQ, He YS, et al. Advanced glycation end products induce chemokine/cytokine production via activation of p38 pathway and inhibit proliferation and migration of bone marrow mesenchymal stem cells[J]. Cardiovasc Diabetol, 2010, 9:66.
- [18] Aronson D. Cross-linking of glycated collagen in the pathogenesis of arterial and myocardial stiffening of aging and diabetes[J]. J Hypertens, 2003, 21(1):3-12.
- [19] Kemeny SF, Figueroa DS, Andrews AM, et al. Glycated collagen alters endothelial cell actin alignment and nitric oxide release in response to fluid shear stress[J]. J Biomech, 2011, 44(10):1927-1935.
- [20] Del Turco S, Basta G. An update on advanced glycation endproducts and atherosclerosis[J]. Biofactors, 2012, 38(4):266-274.
- [21] Milioti N, Bermudez-Fajardo A, Penichet ML, et al. Antigen-induced immunomodulation in the pathogenesis of atherosclerosis[J]. Clin Dev Immunol, 2008, 2008:723539.
- [22] Rye KA. Biomarkers associated with high-density lipoproteins in atherosclerotic kidney disease[J]. Clin Exp Nephrol, 2014, 18(2):247-250.
- [23] Pu LJ, Lu L, Zhang RY, et al. Glycation of apoprotein A-I is associated with coronary artery plaque progression in type 2 diabetic patients [J]. Diabetes Care, 2013, 36(5):1312-1320.
- [24] Patel S, Drew BG, Nakhla S, et al. Reconstituted high-density lipoprotein increases plasma high-density lipoprotein anti-inflammatory properties and cholesterol efflux capacity in patients with type 2 diabetes[J]. J Am Coll Cardiol, 2009, 53(11):962-971.
- [25] Nobécourt E, Tabet F, Lambert G, et al. Nonenzymatic glycation impairs the antiinflammatory properties of apolipoprotein A-I [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2010, 30(4):766-772.

- [26] Harskamp RE, Alexander JH, Schulte PJ, et al. Vein graft preservation solutions, patency, and outcomes after coronary artery bypass graft surgery follow-up from PREVENT IV randomized clinical trial[J]. JAMA Surg, 2014, 149(8):798-805.
- [27] Wang XW, Zhao XJ, Xiang XY. Gene therapy for vein graft failure[J]. J Card Surg, 2013, 28(2):144-147.
- [28] Pradhan-Nabzdyk L, Huang CY, Logerfo FW. Current siRNA targets in the prevention and treatment of intimal hyperplasia[J]. Discov Med, 2014, 18(98):125-132.
- [29] Taggart DP, Ben Gal Y, Lees B, et al. A randomized trial of external stenting for saphenous vein grafts in coronary artery bypass grafting [J]. Ann Thorac Surg, 2015, 99(6):2039-2045.
- [30] Ferrari E, von Segesser L, Berdajs D. Improving coronary artery bypass graft durability: use of the external saphenous vein graft support[J]. Multimed Man Cardiothorac Surg, 2015, 2015:mmv005.

(收稿:2017-07-19 修回:2017-09-06)

(本文编辑:胡晓静)

(上接第 328 页)

- [26] Matsunaga T, Iguchi K, Nakajima T, et al. Glycated high-density lipoprotein induces apoptosis of endothelial cells via a mitochondrial dysfunction [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2001, 287(3):714-720.
- [27] Brindisi MC, Duvillard L, Monier S, et al. Deleterious effect of glycation on the ability of HDL to counteract the inhibitory effect of oxidized LDL on endothelium-dependent vasorelaxation[J]. Diabetes Metab Res Rev, 2013, 29(8):618-623.
- [28] Younis N, Sharma R, Soran H, et al. Glycation as an atherogenic modification of LDL [J]. Curr Opin Lipidol, 2008, 19(4):378-384.
- [29] Toma L, Sanda GM, Deleanu M, et al. Glycated LDL increase VCAM-1 expression and secretion in endothelial cells and promote monocyte adhesion through mechanisms involving endoplasmic reticulum stress [J]. Mol Cell Biochem, 2016, 417(1/2):169-179.
- [30] Isoda K, Folco E, Marwali MR, et al. Glycated LDL increases monocyte CC chemokine receptor 2 expression and monocyte chemoattractant protein-1-mediated chemotaxis[J]. Atherosclerosis, 2008, 198(2):307-312.
- [31] Zhang L, Sheppard OR, Shah AM, et al. Positive regulation of the NADPH oxidase NOX4 promoter in vascular smooth muscle cells by E2F[J]. Free Radic Biol Med, 2008, 45(5):679-685.
- [32] Sima AV, Botez GM, Stancu CS, et al. Effect of irreversibly glycated LDL in human vascular smooth muscle cells: lipid loading, oxidative and inflammatory stress[J]. J Cell Mol Med, 2010, 14(12):2790-2802.
- [33] Akhter F, Salman Khan M, Shahab U, et al. Bio-physical characterization of ribose induced glycation: a mechanistic study on DNA perturbations[J]. Int J Biol Macromol, 2013, 58:206-210.
- [34] Akhter F, Khan MS, Ahmad S. Acquired immunogenicity of calf thymus DNA and LDL modified by D-ribose: a comparative study [J]. Int J Biol Macromol, 2015, 72:1222-1227.
- [35] Ahmad MI, Ahmad S, Moinuddin. Preferential recognition of methylglyoxal-modified calf thymus DNA by circulating antibodies in cancer patients[J]. Indian J Biochem Biophys, 2011, 48(4):290-296.

(收稿:2017-09-30 修回:2017-10-17)

(本文编辑:胡晓静)