

非酶糖基化与血管老化的关系

陈睿, 雷燕

(中国中医科学院医学实验中心, 北京市 100700)

[关键词] 非酶糖基化; 血管老化; 氧化应激; 交联反应

[摘要] 以非酶糖基化衰老学说为依据,系统回顾了生理及病理状态下,非酶糖基化反应作用于血管,造成血管损伤的相关文献,证实了随着增龄,机体的非酶糖基化程度逐渐加深,并可通过多种途径作用于血管,引起血管与老化相关的一系列形态与功能的改变。文章试通过对非酶糖基化与血管衰老二者关系的初步探讨,为今后延缓血管老化的研究提供相应的理论依据。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

The Relationship Between Nonenzymatic Glycosylation and Vascular Aging

CHEN Rui, and LEI Yan

(Experimental Research Center of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

[KEY WORDS] Nonenzymatic Glycosylation; Vascular Aging; Oxidative Stress; Crosslinking Reaction

[ABSTRACT] Based on the theory of aging; nonenzymatic glycosylation, we review the articles about how the reaction of nonenzymatic glycosylation makes effect on blood vessels, causing vascular injury both under physiological and pathological conditions. These works confirm that the process of nonenzymatic glycosylation becomes more serious with increase of age, which can damage blood vessels through many complicated ways and lead to vascular age-related changes in range of form and function. This article tries to discuss the relationship between nonenzymatic glycosylation and vascular aging, aiming to provide the theoretical basis for future research of delaying vascular aging.

血管老化是心血管系统随增龄所发生的结构与功能的特征性改变,其与各种心血管疾病相互作用,影响了疾病发生的阈值、严重程度和预后^[1]。血管随增龄的渐进性改变打破了其所灌注靶器官的稳态,引起靶器官功能的损伤,逐渐被认为是心血管事件更为可靠的预测因子。血管老化可分为各种疾病引起的病理性血管老化和健康增龄所致的生理性血管老化,二者相互交结,加速了疾病和衰老的进程。

非酶糖基化(nonenzymatic glycosylation, NEG)是衰老的重要机制之一,研究证实,糖基化终末产物(advanced glycation end products, AGE)随着年龄的增长不断在体内蓄积,这些蓄积的AGE通过一系列复杂的反应,加速机体的衰老^[2]。不仅如此,近些年的研究还着重探讨了非酶糖基化反应在动脉粥样硬化、高血压、糖尿病等疾病发生中的重要作

用,而血管的结构与功能的改变又是这些疾病发生发展共同的病理通路。因此,探讨非酶糖基化反应对血管造成的影响,对防治心脑血管疾病的发生发展具有重要理论与应用价值。

1 非酶糖基化衰老学说

非酶糖基化反应是指蛋白质、脂质、核酸在没有酶参与的情况下,自发地与葡萄糖及其它还原糖反应,产生稳定的共价加成产物——糖基化终末产物的过程。该反应于1912年由Maillard最先提出,此后逐渐形成了糖基化衰老学说。

该学说指出,糖基化造成的蛋白质的交联损伤是衰老的主要原因。该反应引起的蛋白质交联和变性是血管、肾、肺、关节等早期衰老改变的关键因素。主要发生反应的氨基酸残基有赖氨酸、精氨

[收稿日期] 2013-07-25

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(81273976)

[作者简介] 陈睿,硕士研究生,研究方向为心血管病的研究,E-mail为 chenrui8787@163.com。通讯作者雷燕,博士,研究员,研究方向为心血管病的研究,E-mail为 lei999@163.com。

酸、组氨酸、酪氨酸、色氨酸、丝氨酸以及苏氨酸等。由此造成结构蛋白的硬化、功能酶的损伤,如抗氧化酶和 DNA 修复酶等,还会导致能量供应的减少,代谢功能的降低,平衡机能的失调等老化过程的进展^[3]。

发生于脂质如膜脂氨基残端的磷脂酰乙醇胺(phosphatidylethanolamine, PE),其非酶糖基化反应可改变脂质双分子层的稳定性,并且干扰细胞的功能^[4]。近年研究发现,脂质的非酶糖基化在脂质的过氧化过程中发挥着重要的作用,此过程产生大量的自由基引起一系列的损伤,引起动脉粥样硬化、糖尿病和衰老等相关改变^[5]。

除了与蛋白质和脂质的直接作用,AGE 还通过与其细胞表面的受体相互结合间接引发一系列生物学效应。机体内 AGE 的受体种类较多,功能也较复杂,包括 I 型和 II 型清道夫受体(SR-A)、糖基化终末产物受体(receptor for advanced glycation end products, RAGE)、寡糖转移酶 48(OST48,也称 AGER1)、80KH 磷酸蛋白(也称 AGER2)和半乳糖结合蛋白 3(galactin-3,也称 AGER3)。目前认为 RAGE 是介导 AGE 对心血管系统损伤反应的主要受体。已发现在多种细胞表面存在特异性 AGE 受体,其中包括单核/巨噬细胞、T 淋巴细胞、内皮细胞、肾小球系膜细胞、纤维母细胞及平滑肌细胞等,AGE 与这些细胞表面特异性受体结合后产生多效性反应,如诱导细胞凋亡、氧化应激、炎症反应等等,进一步加速衰老的进程。

AGE 的形成是一个缓慢的过程,随着年龄的增长,其在体内的生成和积聚是不可避免的,并可导致各个组织器官疾病的发生。非酶糖基化几乎与细胞和所有组织的退行性病理生理改变有关,例如肾小球基底膜变厚和系膜增生、白内障、动脉粥样硬化、微血管病变、肺顺应性下降、外周及中枢神经系统病变等等。因此,AGE 已成为判断机体衰老的重要生物学标志^[6]。

2 血管的衰老

人的血管发育完全约在 20 岁左右,而后发育状态维持相对稳定。直至中年期,随着增龄,血管开始发生一系列退行性改变,表现为血管壁僵硬增加、顺应性降低及管壁增厚等。在细胞和分子水平,老化的血管内膜表现为内皮细胞功能紊乱、细胞凋亡、细胞通透性改变和胞内氧化产物聚集;中膜表现为平滑肌细胞从中膜迁移至内膜,并在内膜

下大量增殖,分泌活性物质,诱导并促进内皮细胞功能失调、血管的炎性改变及重塑;外膜表现为细胞外基质胶原增加、弹性纤维减少和断裂、钙沉积等。随着认识的不断深入,人们逐渐意识到对血管老化研究的重要意义在于多数与老化有关的器官和组织功能障碍可能继发于血管完整性损伤和微循环系统功能障碍^[7]。据此,将“血管年龄”作为心血管事件和死亡率更为可靠的预测因子的观点逐渐形成^[8]。

3 非酶糖基化与血管衰老的关系

由于与增龄相伴随的血管老化在全身衰老性疾病尤其是心脑血管疾病中的重要性逐渐被认知,近些年来,对于血管老化的研究已成为国内外相关领域研究新的焦点。对于这一与增龄相伴随的血管生理病理进程,基因调控导致程序性老化、神经内分泌和免疫系统功能紊乱及物质代谢失衡等多种因素共同参与其中。国内研究者雷燕分别从整体、细胞、分子水平对血管内膜、中膜、外膜老化的生理病理改变、老化发生机制以及药物对血管老化的改善作用及其机制进行了阐述^[9,10]。其中一项研究发现,随着大鼠鼠龄的增加,血管组织中糖基化终末产物的含量与血管的形态学改变、血管紧张素含量、血管基质金属蛋白酶含量等血管老化相关改变具有同步性^[11]。那么非酶糖基化与血管老化二者之间的联系具体体现在哪些方面,研究者从不同的侧面对其进行了探讨。

3.1 AGE 非受体途径对血管的影响

3.1.1 胞外基质蛋白交联 胶原蛋白与弹性蛋白构成了血管胞外基质的主要成分,且二者之间的平衡影响着血管的弹性和韧性。随着年龄的增长,胞外基质中胶原蛋白的积累和弹性蛋白的断裂引起血管僵硬度的增加。研究发现,AGE 具有不断交联的能力,可诱导被其修饰的长寿蛋白发生不可逆的交联反应。被非酶糖基化修饰过的胶原蛋白过度共价交联,一方面可以使胶原纤维的机械强度增加,导致血管硬化、顺应性降低^[12],即胶原纤维的性质发生了改变;另一方面,胶原纤维结构稳定性增加,对蛋白酶类高度抵抗,降解缓慢,使得胶原纤维在组织中堆积,进而引起与增龄相伴随的结构与功能失调的胶原蛋白在体内聚集^[13],即胶原纤维的量变。Hofmann 等^[14]发现,以剩余的旁路移植血管作为研究对象,AGE 在血管中的含量随年龄递增,胶原经非酶糖基化修饰后,可被胶原酶消化的胶原含

量逐渐减少,患者的血管僵硬增加。目前的研究尚未证实血管中 AGE 及其交联产物是否在所有的胶原蛋白糖基化结合位点形成,以及存在哪些潜在的结合位点。与此同时,弹性蛋白也易受非酶糖基化的影响,研究者发现非酶糖基化不仅可以引起弹性基质的减少,也观察到弹性蛋白的张力曲线可随糖化作用显著上升^[15]。由于弹性蛋白的赖氨酸残基大大少于胶原蛋白,其糖基化结合位点较胶原蛋白也明显减少。由此可见,基质蛋白的糖基化交联反应加速了血管的硬化,在动脉粥样硬化、高血压、心功能减低等病理进程中起到了关键作用。

3.1.2 糖化脂蛋白诱导氧化应激 AGE 可以与低密度脂蛋白 (low density lipoprotein, LDL) 共价偶联形成糖化低密度脂蛋白 (glycated low density lipoprotein, glyLDL)。研究表明, glyLDL 可以通过激活 NADPH 氧化酶,抑制线粒体电子传递链 (mitochondrial electron transport chain, mETC) 酶的活性,从而加速内皮细胞活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的产生^[16]。此外, LDL 通过巨噬细胞表面的 LDL 受体被识别和降解,但受体和 LDL 的作用会受到 AGE 对 LDL 修饰的干扰,从而使 LDL 的清除减少。不仅如此, LDL 受体表达也会受 AGE 影响而增加,促使巨噬细胞向泡沫细胞的转化,引起一系列血管病变^[17]。高密度脂蛋白 (high density lipoprotein, HDL) 的非酶糖基化修饰可以抑制 HDL 与其受体的亲和力,导致依赖于 HDL-受体结合的胆固醇从胞内排出能力下降,造成胆固醇在体内的蓄积,且 HDL 的抗氧化作用也可因非酶糖基化作用而减低,从而加速血管的损伤^[18]。

3.2 AGE 受体途径对血管的影响

AGE 的受体依赖性途径主要由其受体 RAGE 介导,AGE 与 RAGE 结合后,激活细胞内的多种信号转导机制而产生一系列病理效应,在血管老化的发生发展中起到了重要作用。参与这一过程主要的信号通路有 MARK、NF- κ B、P44/P42 (细胞外信号调节激酶 1 和 2, ERK1/2), p21ras、p38MAPK、SAPK/JNK、cdc42/rac、JAK/STAT 等。AGE 经由不同的信号转导通路,介导不同的生物学效应。

3.2.1 AGE 作用于血管内皮细胞 在老龄人群中,即使是不具有心血管疾病或其危险因素的人群中,血管内皮细胞 (endothelial cells, EC) 损伤是血管老化的一种表现。其可引起内皮依赖性血管舒缩障碍,也是动脉粥样硬化形成过程中的关键步骤,标志着心血管事件的发生和发展^[19]。AGE 与血管内皮细胞上的受体结合后,激活了细胞内氧化应激

反应,一方面细胞内大量产生的自由基作为一种信号分子,诱导内皮细胞功能改变和细胞凋亡,另一方面可以抑制一氧化氮合酶 (nitric oxide synthase, NOS) 的作用,灭活已产生的 NO。该过程刺激神经酰胺和 MARK 级联,激活下游目标:如 NF- κ B,并使之活化,最终导致靶基因的转录,引起诸多“损伤反应基因”的表达^[20]。

内质网应激是指由于某种原因导致细胞内质网生理功能发生紊乱, Ca^{2+} 稳态失衡,错误折叠或未折叠蛋白质在内质网腔内聚集的一种亚细胞器的病理状态。该状态可在高血糖、缺氧、氧化应激等条件下被触发,过强的或长时间的内质网应激则可导致细胞功能障碍甚至程序性细胞死亡或者凋亡,从而造成器官损害。研究发现,AGE 可诱导内皮细胞内质网应激,在内皮细胞凋亡中发挥重要作用^[21]。研究者证明活性氧及氧化应激可作为重要诱因,参与糖基化终末产物介导的内质网应激,即经过 AGE-RAGE-NADPH 通路增加 ROS 的产生,继而通过一系列信号转导通路引起异常蛋白质积聚,诱发内质网应激^[22]。

另有研究从细胞骨架的层面对 AGE 引起的内皮细胞通透性增高现象进行了阐述。ERM (Ezrin/Radixin/Moesin) 蛋白分别是 Ezrin (埃兹蛋白)、Radixin (根蛋白) 和 Moesin (膜突蛋白),是一种细胞骨架膜连接蛋白,参与了细胞黏附、微绒毛形成、细胞运动等多种细胞功能的调节。ERM 蛋白在氨基末端有一个同源性很高的 FERM 功能域 (FERM domain),在羧基末端不同氨基酸位置上有一个关键的、与其激活有关的苏氨酸磷酸化位点。已有研究证明,内皮细胞主要表达的 ERM 蛋白为 Moesin。Guo 等^[23]发现以人皮肤微静脉内皮细胞株及大鼠皮肤微血管为研究对象,AGE 与受体结合后,通过 Moesin 蛋白苏氨酸磷酸化使其活化,进而引发内皮细胞骨架肌动蛋白 F-actin 构象的改变,导致内皮细胞屏障功能障碍,通透性增高,且这一过程可由 p38MARK 通路介导。

此外,非酶糖基化与氧化应激反应二者之间相互促进,通过受体途径,对内皮细胞的生物因子也可产生诸多影响,加速血管的衰老改变。如 AGE 可诱导过氧化的内皮细胞分泌细胞黏附分子 1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1),从而促进单核细胞、血小板和淋巴细胞在其表面的黏附、聚集和激活。还可促进多种炎症因子及趋化蛋白的释放,如白细胞介素类 (interleukin-1、6)、单核细胞趋化蛋白 (monocyte chemoattractant protein 1, MCP-

1)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor- α , TNF- α)以及 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)等。炎症因子的过度表达可以诱导组胺和缓激肽的聚集,使血管内皮通透性增高,大量脂蛋白进入内膜下沉积,经氧化修饰形成氧化型低密度脂蛋白(oxidized LDL, ox-LDL)。此外,生长调节因子也可由内皮细胞损伤介导释放,包括血小板源生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)、成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)、转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)等,刺激平滑肌细胞和单核巨噬细胞增殖。由此可见,非酶糖基化反应通过诱导内皮细胞氧化应激,激发多种途径促使管壁增厚、硬度增加和动脉粥样硬化等相关病变的发生。鉴于两者之间关系密切,越来越多的研究将两者结合起来,逐渐形成了“糖化氧化”学说,并且通过实验证实,AGE 引起的线粒体呼吸链蛋白的糖化作用可促使细胞产生更多的活性氧,从而进一步引发 AGE 合成增加的恶性循环^[24]。

3.2.2 AGE 作用于血管平滑肌细胞 AGE 可刺激平滑肌细胞向成骨细胞的转化,促进血管的钙化,使管壁硬度增加。该过程可由 AGE 受体途径介导,通过促进氧化应激通路发挥作用。研究者还分别以 RAGE 拮抗剂和 ROS 抑制剂 DPI 干预平滑肌细胞,发现其钙化过程均可明显减弱^[25]。

细胞的自我吞噬被认为是细胞的一种自我防御功能,用于去除蛋白聚合物和损伤的细胞。在动脉粥样硬化斑块中,通常认为自噬能够通过对抗氧化应激的损伤以保护斑块的稳定性。自噬通过早期清除已受损伤的线粒体,防止细胞色素 C 的释放,从而发挥其抗凋亡和促进细胞恢复的作用。但长时间或过度的自噬会导致血管平滑肌细胞发生自噬性细胞死亡,从而导致胶原纤维减少,斑块纤维帽变薄,引发斑块的不稳定。研究还发现,AGE 与受体结合后通过影响 ERK 和 Akt 信号通路从而诱导平滑肌细胞的自我吞噬功能,加速平滑肌细胞的增殖,且该增殖过程可在 RAGE 小干扰 RNA(siRNA)和自噬抑制剂 3-MA 作用下被逐级抑制^[26]。

此外,如前所述,AGE 还可影响细胞生物因子的表达,如 PDGF,其可使平滑肌细胞向内膜迁移;TGF- β ,其可影响平滑肌细胞的生长、分化和凋亡;又如 TNF- α ,其可诱导平滑肌细胞转变为成纤维细胞表型。上述过程均可影响平滑肌细胞的生理功能,加速血管的重构。

3.2.3 AGE 作用于血管细胞外基质 AGE 的非受体途径对细胞外基质中蛋白质和脂质的影响在

上文中已有阐述,除此之外,AGE 对细胞外基质的影响也可通过受体途径实现。如经非酶糖基化受体途径上调的平滑肌细胞分泌的 TGF- β 可刺激细胞外基质的合成,基质胶原因其周期转换率慢的特性更易被 AGE 修饰形成大分子交联,且不易被基质金属蛋白酶降解,从而使得管壁的僵硬增加^[27]。

3.3 血管老化临床指标与 AGE 的关系

脉搏波传导速度(pulse wave velocity, PWV)是指脉搏波在动脉传导的速度,临床上现已将其作为衡量血管僵硬度的一个重要指标。目前反映动脉弹性和心血管事件的“金标准”是主动脉脉搏波传导速度(aortic pulse wave velocity, aPWV)。在健康人的动脉,动脉脉搏波从外周循环的分支等结构向心脏反射,其反射波也在收缩期抵达主动脉根部。对于老年人,脉管系统的硬化导致脉搏波速度的曲线在正向和反射波较健康人均有明显升高,反射波到达主动脉根部也由舒张期迁移至收缩晚期,导致收缩晚期的压力增高。这种与年龄相关的反射波的变化反映了心脏从舒张期到收缩晚期做功的增加,导致舒张期冠状动脉灌注下降,将更高的压力传送到靶器官,造成靶器官功能的损伤。在实际操作过程中,由于 aPWV 的操作相对复杂,且要暴露患者的腹股沟区,较难在临床上作为一般检查推广,所以,目前发现了一种与 aPWV 有较好相关性的指标即臂踝脉搏波传导速度(brachial-ankle pulse wave velocity, baPWV),此项检查有着无创、操作简单、重复性好、结果准确等特点,成为 PWV 检测的一项首选指标。临床一项研究检测了社区年龄为 26~93 岁健康成年人血清 AGE 与 aPWV 的含量,发现二者之间具有正相关关系,说明非酶糖基化与动脉僵硬度的增加之间具有一定的相关性^[28]。另有研究对受试者以一种噻唑衍生物 Alagebrium(原被称为 ALT-711)进行干预,以此破坏 AGE 的交联结构,结果对 PWV 产生影响,起到了降低主动脉僵硬度的作用^[29],从而进一步证明了非酶糖基化可引起血管僵硬度的增加,临床指标上表现为 PWV 与 AGE 的正相关。

除此之外,反映动脉僵硬度的指标如脉压差(pulse pressure, PP)^[30]、动脉增强指数(augmentation index, AIx)^[31]等血管老化临床指标也与 AGE 的含量呈现正相关关系。

综上,本文对血管老化与非酶糖基化之间关系展开了探讨,从既往的研究中不难发现,非酶糖基化对血管影响的相关研究多数以动脉粥样硬化或糖尿病等疾病作为依托,探讨该反应对血管造成的

一系列结构与功能的损伤。除了研究中所涉及的病理性的老化改变,血管的衰老与人体衰老一样,同样也是一个生理性的渐进过程,研究可进一步探讨随着增龄,非酶糖基化与基因调控下的血管老化之间的关系,如血管细胞的增殖、凋亡异常等。除此之外,非酶糖基化作用的信号通路也是近年来研究的热点。目前,对于非酶糖基化的下游多条通路已被确认,然而既已形成的 AGE 无法被分解,还会持续产生损伤作用,这在糖尿病“高糖记忆”导致的血管持续病变现象中有据可循。因此对非酶糖基化反应上游信号事件仍有待进一步阐明,这将为降低非酶糖基化损伤、延缓血管和机体的衰老提供更为丰富的依据和手段。

[参考文献]

- [1] Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises part I: aging arteries: a “set up” for vascular disease[J]. *Circulation*, 2003, 107(1): 139-146.
- [2] Baraibar MA, Liu L, Ahmed EK, et al. Protein oxidative damage at the crossroads of cellular senescence, aging, and age-related diseases [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2012, 2012: 1-8.
- [3] Dazhong Yin, Keji Chen. The essential mechanisms of aging: Irreparable damage accumulation of biochemical side-reactions [J]. *Experimental Gerontology*, 2005, (6): 455-465.
- [4] Catalina Caldés, Bartolomé Vilanova, Miquel Adrover, et al. Understanding non-enzymatic aminophospholipid glycation and its inhibition. Polar head features affect the kinetics of Schiff base formation [J]. *Bioorganic Med Chem*, 2011, 19: 4 536-543.
- [5] Cláudia Simões, Ana Cristina, Pedro Domingues, et al. Phosphatidylethanolamines glycation, oxidation, and glycoxidation: effects on monocyte and dendritic cell stimulation[J]. *Cell Biochem Biophys*, 2012, 1-11.
- [6] Dammann P, Sell DR, Begall S, et al. Advanced glycation end-products as markers of aging and longevity in the long-lived Ansell's mole-rat (*Fukomys anelli*) [J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2012, 67(6): 573-583.
- [7] Oberley LW. Free radicals and diabetes[J]. *Free Rad Biol Med*, 1998, 5(2): 113.
- [8] Viachaslau M, Barodka MD, Brijen L, et al. Implications of vascular aging[J]. *Anesthesia Analgesia*, 2011, 112(5): 1 048-060.
- [9] Wang Ming, Lei Yan. Delaying vascular aging with chinese medicine: implications from an overview of the p53 and miR-34s family[J]. *Chin J Integr Med*, 2011, 17(8): 635-639.
- [10] Tao Li-li, Lei Yan, Wang Guo-li, et al. Effect of traditional Chinese medicine of tonifying qi and activating blood on senescence-associated β -galactosidase expression of the cultured VSMCs from different-age rats[J]. *Chin J Integr Med*, 2012, 29(8).
- [11] Lei Yan, Yang Jing, Zhao Hao, et al. Experimental study on extracts from Ginseng, Notoginseng and Chuanxiong for delaying vascular aging in senescent rats [J]. *Chin J Integr Med*, 2010, 30(9): 946-950.
- [12] Andreasson TT, Oxlund H. Changes in collagen and elastin of the rat aorta induced by experimental diabetes and food restriction [J]. *Acta Endocrinologica*, 1987, 115: 338-344.
- [13] Oimomi M, Masuada S, Nakamichi T, et al. Accelerated glycation of the aorta in diabetes rats [J]. *Diabetes Res Clin Prac*, 1987, 4: 23-31.
- [14] Hofmann B, Adam AC, Jacobs K, et al. Advanced glycation end product associated skin autofluorescence: a mirror of vascular function[J]. *Exp Gerontol*, 2013, 48(1): 38-44.
- [15] Ziemann SJ, Melenovsky V, Kass DA. Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005, 25(5): 932-943.
- [16] Xie X, Zhao R, Shen GX, et al. Impact of cyanidin-3-glucoside on glycated LDL-induced NADPH oxidase activation, mitochondrial dysfunction and cell viability in cultured vascular endothelial cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2012, 13(12): 15 867-880.
- [17] Shiu SW, Wong Y, Tan KC. Effect of advanced glycation end products on lectin-like oxidized low density lipoprotein receptor-1 expression in endothelial cells [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2012, 19(12): 1 083-092.
- [18] Zhou H, Tan KC, Shiu SW, Wong Y, et al. Increased serum advanced glycation end products are associated with impairment in HDL antioxidative capacity in diabetic nephropathy[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2008, 23(3): 927-933.
- [19] Kovacic JC, Moreno P, Nabel EG, et al. Cellular Senescence, vascular disease, and aging. Part 2 of a 2-part review: clinical vascular disease in the elderly[J]. *Circulation*, 2011, 123: 1 900-910.
- [20] Liu J, Yan L, Niu R, et al. Protection effect of endomorphins on advanced glycation end products induced injury in endothelial cells [J]. *J Diabetes Res*, 2013, 2013: 105-780.
- [21] Adamopoulos C, Farmaki E, Spilioti E, et al. Advanced glycation end-products induce endoplasmic reticulum stress in human aortic endothelial cells [J]. *Clin Chem*

Lab Med, 2014, 52(1): 151-160.

- [22] Yin QQ, Dong CF, Dong SQ, et al. AGEs induce cell death via oxidative and endoplasmic reticulum stresses in both human SH-SY5Y neuroblastoma cells and rat cortical neurons[J]. Cell Mol Neurobiol, 2012, 32(8): 1 299-309.
- [23] Guo X, Wang L, Chen B, et al. ERM protein moesin is phosphorylated by advanced glycation end products and modulates endothelial permeability[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2009, 297(1): H238-246.
- [24] Chillelli NC, Burlina S, Lapolla A. AGEs, rather than hyperglycemia, are responsible for microvascular complications in diabetes: A “glycoxidation-centric” point of view [J/OL]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2013, 23(10): 913-919.
- [25] Wei Q, Ren X, Jiang Y, et al. Advanced glycation end products accelerate rat vascular calcification through RAGE/oxidative stress [J]. BMC Cardiovasc Disord, 2013, 13: 13.
- [26] Hu P, Lai D, Lu P, et al. ERK and Akt signaling pathways are involved in advanced glycation end product-induced autophagy in rat vascular smooth muscle cells[J]. Int J Mol Med, 2012, 29(4): 613-618.
- [27] Kuzuya M, Asai T, Kanda S, et al. Glycation cross-links inhibit matrix metalloproteinase-2 activation in vascular smooth muscle cells cultured on collagen lattice[J]. Diabetologia, 2001, 44: 433-436.
- [28] Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises part I: aging arteries: a “set up” for vascular disease[J]. Circulation, 2003, 107(1): 139-146.
- [29] McNulty M, Mahmud A, Feely J. Advanced glycation end-products and arterial stiffness in hypertension[J]. Am J Hypertens, 2007, 20(3): 242-247.
- [30] Zieman SJ, Kamineni A, Ix JH, et al. Hemoglobin A1c and arterial and ventricular stiffness in older adults[J]. PLoS One, 2012, 7(10): e47941.
- [31] Tam LS, Shang Q, Li EK, et al. Serum soluble receptor for advanced glycation end products level and aortic augmentation index in early rheumatoid arthritis: a prospective study[J]. Semin Arthritis Rheum, 2013, 42(4): 333-345.

(此文编辑 许雪梅)