

2 型糖尿病参与血管衰老的机制

张剑君

(天津市宝坻区宝平医院检验科,天津 301800)

摘要:血管衰老是导致多种心血管疾病的重要危险因素,其发生机制与老年代谢性疾病引起的动脉功能、结构改变等原因有关。2 型糖尿病(T2DM)是血管病变的重要病理基础,其在血管衰老进程中的参与机制较为复杂,涉及糖脂平衡、炎症反应、氧化应激、自噬通路受抑、血管紧张素 II 等各方面,是近年来学术探讨的重点课题。本文现对 T2DM 与血管衰老关系研究进行阐述,探讨 T2DM 对血管衰老的影响机制,旨在为该病的早期干预提供参考。

关键词:血管衰老;2 型糖尿病;血管内皮细胞;炎症反应;糖脂代谢;氧化应激

中图分类号:R587.1;R331.32

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2022.11.011

文章编号:1006-1959(2022)11-0037-03

The Mechanism of Type 2 Diabetes Mellitus in Vascular Aging

ZHANG Jian-jun

(Department of Laboratory, Baodi District Baoping Hospital, Tianjin 301800, China)

Abstract: Vascular aging is an important risk factor for many cardiovascular diseases, and its mechanism is related to the changes of arterial function and structure caused by metabolic diseases in the elderly. Type 2 diabetes mellitus is an important pathological basis of vascular disease, and its participation mechanism in the process of vascular aging is complex, involving glucose and lipid balance, inflammatory response, oxidative stress, autophagy pathway inhibition, angiotensin II and other aspects, which is the focus of academic discussion in recent years. In this paper, the research on the relationship between type 2 diabetes mellitus and vascular aging is expounded, and the influence mechanism of type 2 diabetes mellitus on vascular aging is discussed, so as to provide reference for the early intervention of the disease.

Key words: vascular aging; Type 2 diabetes mellitus; Vascular endothelial cells; Inflammatory response; Glucose and lipid metabolism; Oxidative stress

2 型糖尿病(T2DM)以高血糖、胰岛素抵抗及潜在胰岛素分泌减少为主要特征,多发于老年群体,是我国常见老年性疾病之一^[1]。近年来,随着老龄化趋势的不断加剧,多种心血管疾病的发生风险也日益增加,这与其血管衰老的出现存在直接关联^[2]。血管衰老是心血管系统随年龄增长而出现的退行性疾病,多伴有弹性动脉僵硬增加、顺应性下降、血管内皮细胞功能障碍、血管修复及新生能力减弱等特点,可分为生理性血管衰老与病理性血管衰老,前者为成熟期后出现的生理性退化过程,后者则多由 T2DM、动脉粥样硬化等疾病引起,二者相互交织,大大增加了心血管疾病的发生风险^[3]。可见, T2DM 与血管衰老存在一定关联。T2DM 可造成内膜血管内皮细胞(VEC)、中膜血管平滑肌细胞(VSMC)及血管外膜成纤维细胞(VAFs)功能受损,引起血管衰老^[4]。而以上损伤的出现多与糖脂稳态失衡、炎症反应、氧化应激、自噬通路受抑、血管紧张素 II(Ang II)等因素有关。本文就上述机制对 T2DM 与血管衰老相关性的临床研究作一综述,旨在为该病诊治提供参考。

1 糖脂稳态失衡

T2DM 属于糖脂稳态失衡的主要表现之一,患者多伴有胰岛素抵抗(IR)、胰岛素受体底物(IRS)1/磷脂酰肌醇 3 激酶(PI3K)/丝/苏氨酸激酶(Akt)信号通路受损、Shc/Ras/EAPK 信号通路代偿性增强等情况,

可促进动脉粥样硬化(AS)的发生发展^[5]。此外,高血糖可抑制血管内皮细胞增殖,同时诱导其凋亡,打破 VEC 增殖与凋亡之间的动态平衡,并促进黏附分子表达,使单核细胞黏附于动脉 VEC 之上,导致动脉内膜中层增厚,引起糖稳态失衡性 AS 的形成,进而导致血管内皮衰老的出现^[6]。可见, T2DM 引起的糖脂代谢失衡可诱导 VEC 损伤与过度凋亡,加速血管衰老进程。此外,王景尚等^[7]研究指出,血糖水平的波动对 VEC 功能具有较大危害,反复波动的餐后血糖可加重单核细胞与内皮细胞间的黏附情况,导致内皮功能障碍及 AS 进展的进一步加重。另一方面,长期的高血糖环境可引起血脂异常表现,包括低密度脂蛋白(LDL)糖基化、氧化低密度脂蛋白(ox-LDL)增加、高密度脂蛋白(HDL)抗 AS 活性丧失等方面^[8],其中 LDL 糖基化及 ox-LDL 增加主要与糖尿病患者体内的高葡萄糖浓度及氧化应激反应有关,此外, ox-LDL 可与内皮细胞表面凝集素样氧化型 LDL 受体-1(LOX-1)相结合,触发活性氧(ROS)的产生,导致内膜增厚及内皮细胞损伤^[9]。现已有研究证实^[10], ox-LDL 诱导的氧化应激是引起内皮功能障碍及细胞凋亡的主要原因。而 HDL 抗 AS 活性丧失则可能与 HDL 脂质成分过氧化及载脂蛋白 A1(ApoA1)糖基化等原因有关,其 HDL 功能障碍可导致其对 VEC 保护作用的减弱,进而引起 VEC 功能障碍的加剧^[11]。

高血糖可引导 VSMC 由收缩表型向合成表型转换,增强其增殖、迁移作用,同时促进细胞外基质(ECM)的产生。此外,有研究表明^[12],高血糖状态还可上调 VSMC 中凋亡调控因子表达,抑制其凋亡,造成

作者简介:张剑君(1976.9-),女,天津人,本科,副主任医师,主要从事临床内科检验工作

清除作用减弱,导致血管内膜及中膜AS斑块中VSMC的过量沉积,引发AS性血管重构。此外,高血糖还可诱导VSMC成骨细胞表达,包括骨钙素(OC)、Runx2转录因子等,以此加速血管钙化,导致VSMC受损^[13]。可见,T2DM患者的糖脂稳态失衡环境可导致VEC、VSMC损伤,是引起血管衰老的重要机制。

2 炎症反应

核因子 κ B(NF- κ B)信号传导是导致慢性炎症反应的重要途径。研究表明^[14],T2DM患者体内的高血糖状态及其产生的ROS可造成NF- κ B的过度激活。同时,T2DM患者体内的晚期糖基化终末产物(AGEs)平衡被打破,其产出大于清除,该物质作为过量糖与蛋白质结合的产物,大量积聚可阻断胰岛素信号通路,促进炎症反应的发生^[15]。另外,AGEs受体(RAGE)可触发多种信号分子,进而激活NF- κ B及其下游信号转导途径,促进多种细胞因子、趋化因子及炎性分子的过度释放,其中细胞因子包括白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1),而炎性分子则主要为C-反应蛋白(CRP)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-2(IL-2)等,以上物质可共同促进慢性炎症的发生与发展;其中,IL-1 β 可通过p53/p21信号通路成为促内皮细胞衰老的正反馈环^[16,17]。此外,血管内皮损伤后易导致血流障碍,由此可引起血管中炎症因子增加,致使内皮功能紊乱,造成血管内中膜增厚或血管重建的发生^[18]。同时,动脉平滑肌细胞减少、弹性蛋白破裂、胶原蛋白沉积、血管扩张或内径增加等情况,均可导致血管弹性下降、硬度增加,而炎症反应、氧化应激则可引起细胞自噬功能障碍,阻碍血管新生,导致血管AS的加重,加重血管衰老^[19]。可知,T2DM可通过炎症反应造成内皮功能障碍,同时可促进胶原蛋白的分泌,引起动脉硬化的发生,加剧血管衰老。

3 氧化应激

T2DM可通过多种途径诱发ROS的过量产生,致使VEC衰老。Bubb KJ等^[20]研究显示,高糖血症可造成线粒体功能障碍,并诱导ROS的生成,由此可进一步加剧线粒体损伤,通过ROS介导的氧化应激反应引起血管损伤,促使血管衰老。较高水平的ROS还可降低一氧化氮(NO)的生物利用度,促使内皮型一氧化氮合酶(eNOS)解偶联活性增强,加剧氧化应激反应的发生发展^[21]。此外,长期的高糖环境可刺激血管外膜VAFs,引起NADPH氧化酶(NOX)活性的升高,进而诱发ROS生成,启动氧化应激,致使血管壁胶原纤维变性,引起血管僵硬增加、顺应性降低等特征,导致血管衰老的发生^[22]。可见,T2DM氧化应激是引起血管衰老的重要原因。

4 自噬通路受抑

自噬通路是影响细胞代谢及内稳态(homeosta-

sis)机制的关键因素,对血管细胞正常功能的维持具有重要作用^[23]。自噬的发生过程可分为3个阶段:首先为氧化应激损伤引起自噬体膜脱落,包被于被降解物周围的过程,其次由分隔膜不断延伸,包绕被降解物形成双层膜自噬体,最后通过细胞骨架微管系统运输至溶酶体,与之融合形成自噬酶体,并降解其内成分,待其脱落后再循环利用^[24,25]。以上过程中,自噬体与溶酶体的融合是自噬通路形成的关键步骤。但据相关研究指出^[26],AGEs的长期堆积可导致主动脉内皮细胞(HAECs)中自噬通量阻滞及自噬体-溶酶体融合机制受损,进而导致内皮细胞凋亡。此外,T2DM患者体内过量的葡萄糖及代谢产物可损害p62依赖性自噬中的靶向溶酶体,导致自噬-溶酶体功能的缺乏。与此同时,自噬通路受抑可引起变性蛋白质及失能细胞清除作用的延迟,造成该物质的异常蓄积,促使氧化应激与炎症反应的发生^[27,28]。另一方面,自噬受抑可诱发内皮一氧化氮合酶(NOS)发生磷酸化,同时引导一氧化氮的产生,导致血管内皮舒张功能下降,加重细胞内皮损伤^[29,30]。研究显示^[31],自噬是促进AGEs清除的主要途径之一,该途径的阻断可导致AGEs大量累积,造成炎性细胞因子的产生。由此可见,自噬活动下降可导致T2DM患者内皮功能障碍,促使细胞内皮损伤,加剧血管衰老的发生。

5 Ang II

T2DM发展过程中,高血糖状态可促进平滑肌细胞中Ang II的分泌,利用其生物特性,上调DNA甲基转移酶表达,致使血管壁厚度增加^[32]。同时,Ang II还可借助基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)及转化生长因子- β (TGF- β)通路,推进其增殖、迁移及松弛进度,促使平滑肌细胞衰老^[33]。另一方面,MMP-9、MCP-1通路还可引起细胞外基质蛋白1(ECM1)变性及血管纤维化等异常改变,增加动脉壁内胶原蛋白的产生,引发动脉硬化^[34]。可见,T2DM中Ang II分泌是促使平滑肌细胞衰老的重要原因。

6 总结

T2DM可通过糖脂稳态失衡、炎症反应、氧化应激、自噬通路受抑、Ang II等机制,造成VEC、平滑肌细胞及外膜VAFs功能损害,引起血管结构及功能的改变,为血管衰老的形成构建了有利基础。临床可从以上方面入手,预防或减缓血管衰老的出现,降低心血管疾病风险,改善老年人生活质量。

参考文献:

- [1] 窦家庆,唐松涛,杨启程,等.2型糖尿病患者的血管并发症与血糖控制及其危险因素相互关系[J].安徽医科大学学报,2017,52(3):426-430.
- [2] 万仁辉,鲁瑾.2型糖尿病大血管并发症的影响因素[J].第二军医大学学报,2020,41(1):75-80.
- [3] 郑梦伊,赵权辉,刘盈池,等.开滦研究年龄 ≤ 50 岁人群早期血

管衰老检出率及影响因素[J].中华高血压杂志,2020,28(4):355-361.

[4]Lacolley P,Regnault V,Avolio AP.Smooth muscle cell and arterial aging: basic and clinical aspects [J].Cardiovasc Res,2018,114(4):513-528.

[5]Lin X,Zhan JK,Zhong JY,et al.lncRNA-ES3/miR-34c-5p/BMF axis is involved in regulating high-glucose-induced calcification/senescence of VSMCs [J].Aging (Albany NY),2019,11(2):523-535.

[6]Poetsch F,Henze LA,Estepa M,et al.Role of SGK1 in the Osteogenic Transdifferentiation and Calcification of Vascular Smooth Muscle Cells Promoted by Hyperglycemic Conditions[J].Int Mol Sci,2020,21(19):7207.

[7]王景尚,黄烨,陈可冀,等.2型糖尿病患者血糖波动状态与血管内皮损伤、血小板活化及PKC β 1表达的相关性[J].中国中西医结合杂志,2016,36(10):1184-1190.

[8]Alizadeh S,Mirshafiey A,Djalali M,et al.Vitamin D3 Induces Gene Expression of Ox-LDL Scavenger Receptors in Streptozotocin-Induced Diabetic Rat Aortas: New Insight into the Role of Vitamin D in Diabetic Atherosclerosis [J].Rep Biochem Mol Biol,2018,6(2):170-177.

[9]Luo Y,Lu S,Dong X,et al.Dihydromyricetin protects human umbilical vein endothelial cells from injury through ERK and Akt mediated Nrf2/HO-1 signaling pathway [J].Apoptosis,2017,22(8):1013-1024.

[10]Durham AL,Speer MY,Scatena M,et al.Role of smooth muscle cells in vascular calcification: implications in atherosclerosis and arterial stiffness[J].Cardiovasc Res,2018,114(4):590-600.

[11]Ito F,Ito T,Suzuki C,et al.The Application of a Modified d-ROMs Test for Measurement of Oxidative Stress and Oxidized High-Density Lipoprotein[J].Int J Mol Sci,2017,18(2):454.

[12]丁存涛,周亚群,孙希鹏,等.脂质代谢对原发性高血压病人血管内皮功能的影响[J].首都医科大学学报,2017,38(3):401-405.

[13]阙春婷,曹长春.糖尿病、冠心病患者 Metml 水平与脂质代谢指标和部分炎症标志物水平的关系 [J].国际检验医学杂志,2021,42(17):2113-2117.

[14]Poznyak A,Grechko AV,Poggio P,et al.The Diabetes Mellitus-Atherosclerosis Connection:The Role of Lipid and Glucose Metabolism and Chronic Inflammation [J].Int J Mol Sci,2020,21(5):1835.

[15]Bhardwaj R,Singh BP,Sandhu N,et al.Probiotic mediated NF- κ B regulation for prospective management of type 2 diabetes[J].Mol Biol Rep,2020,47(3):2301-2313.

[16]蔺昕燕,贾玉红,郭连英,等.p53-p21 通路在动脉血管平滑肌细胞衰老中的作用研究[J].大连医科大学学报,2015,37(4):339-344.

[17]Huang D,Gao W,Zhong X,et al.NLRP3 activation in endothelia promotes development of diabetes-associated atherosclerosis[J].Aging(Albany NY),2020,12(18):18181-18191.

[18]Jin H,Zhu Y,Wang XD,et al.BDNF corrects NLRP3 inflammasome-induced pyroptosis and glucose metabolism reprogramming through KLF2/HK1 pathway in vascular endothelial cells[J].

Cell Signal,2021,78:109843.

[19]Yin Y,Zhou Z,Liu W,et al.Vascular endothelial cells senescence is associated with NOD-like receptor family pyrin domain-containing 3 (NLRP3) inflammasome activation via reactive oxygen species (ROS)/thioredoxin-interacting protein (TXNIP) pathway[J].Int J Biochem Cell Biol,2017,84:22-34.

[20]Bubb KJ,Drummond GR,Figtree GA.New opportunities for targeting redox dysregulation in cardiovascular disease[J].Cardiovasc Res,2020,116(3):532-544.

[21]于博文,王雪,胡艳红,等.内皮微粒对血管内皮细胞衰老的影响及机制研究[J].中国病理生理杂志,2021,37(5):825-833.

[22]Login CC,Baldea I,Tiperciuc B,et al.A Novel Thiazolyl Schiff Base: Antibacterial and Antifungal Effects and In Vitro Oxidative Stress Modulation on Human Endothelial Cells[J].Oxid Med Cell Longev,2019,2019:1607903.

[23]Hansen M,Rubinsztein DC,Walker DW.Publisher Correction: Autophagy as a promoter of longevity:insights from model organisms[J].Nat Rev Mol Cell Biol,2018,19(9):611.

[24]Aragonès G,Dasuri K,Olukorede O,et al.Autophagic receptor p62 protects against glycation-derived toxicity and enhances viability[J].Aging Cell,2020,19(11):e13257.

[25]Zhang F,Gao F,Wang K,et al.MiR-34a inhibitor protects mesenchymal stem cells from hyperglycaemic injury through the activation of the SIRT1/FoxO3a autophagy pathway[J].Stem Cell Res Ther,2021,12(1):115.

[26]Aki T,Unuma K,Noritake K,et al.Formation of high molecular weight p62 by CORM-3[J].PLoS One,2019,14(1):e0210474.

[27]周建华,李晓华,贝鹏剑,等.早期2型糖尿病肾病患者血糖波动与氧化应激、炎症及单核细胞自噬的相关性[J].中国老年学杂志,2021,41(1):32-36.

[28]毛琦,邓梦杨,李禄丰,等.Klotho 激活自噬对氧化低密度脂蛋白介导的人冠状动脉内皮细胞衰老的影响[J].解放军医学杂志,2020,45(6):587-595.

[29]孙丹,杨爽,王力宁,等.高糖通过抑制自噬活性和激活 p53/p21 信号通路促进人肾小球系膜细胞衰老[J].中华肾脏病杂志,2016,32(9):685-690.

[30]Zhang Y,Cross SD,Stanton JB,et al.Early AMD-like defects in the RPE and retinal degeneration in aged mice with RPE-specific deletion of Atg5 or Atg7[J].Mol Vis,2017,23:228-241.

[31]Phadwal K,Feng D,Zhu D,et al.Autophagy as a novel therapeutic target in vascular calcification[J].Pharmacol Ther,2020,206:107430.

[32]Wang X,Khalil RA.Matrix Metalloproteinases,Vascular Remodeling,and Vascular Disease [J].Adv Pharmacol,2018,81:241-330.

[33]郭春玲,逯朝阳,杨滨,等.血管紧张素(1-7)通过 p53/Drp1 轴对血管紧张素 II 诱导的血管内皮细胞衰老的影响[J].中国动脉硬化杂志,2020,28(11):960-965.

[34]廉亚茹,刘新华,韩苗,等.p38-p53-p21 信号通路参与调控血管紧张素-II 诱导的人血管平滑肌细胞衰老[J].复旦学报(自然科学版),2015,54(6):768-777,785.

收稿日期:2021-10-23;修回日期:2021-11-21

编辑/肖婷婷