



doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2014.05.032

http://www.lcbl.net/articles/663

血管平滑肌细胞表型转变与糖尿病血管病变

赵志波, 刘江华 综述

(南华大学附属第一医院内分泌科, 湖南 衡阳 421001)

[摘要] 血管平滑肌细胞按其形态、功能及细胞标志蛋白的不同可分为收缩型和合成型。血管平滑肌细胞受生化因子、细胞外基质成分、机械性刺激等多种因素的调节, 其表型转变的分子机制主要与KLF4/MyoD/SRF轴相关。糖尿病的高血糖、胰岛素抵抗、脂类代谢紊乱、炎症反应可诱导血管平滑肌细胞表型转变, 使其迁移、增殖能力增强, 从而导致糖尿病血管病变。

[关键词] 血管平滑肌细胞; 表型; 糖尿病; 血管病变

Smooth muscle cell phenotypic switching and diabetic angiopathies

ZHAO Zhibo, LIU Jianghua

(Department of Endocrinology, the First Affiliated Hospital, University of South China, Hengyang 421001, China)

Abstract Vascular smooth muscle cells can be existed in contractile or synthetic phenotype, which are characterised by the distinctions between morphology, functions and marker proteins. Multiple factors, such as cytokines, chemokines, extracellular matrix components, and shear stresses, can modulate the phenotypic transition of vascular smooth muscle cells, where the KLF4/myocardin/SRF axis is a central molecular regulator. Diabetic metabolic disorders including hyperglycaemia, insulin resistance, lipid metabolic disorder, and inflammation, induce vascular smooth muscle cells phenotypic switching, proliferation and migration, thus contributing to diabetic angiopathies.

Key words vascular smooth muscle cells; phenotype; diabetic mellitus; diabetic angiopathies

糖尿病血管并发症是糖尿病患者主要的慢性并发症, 也是导致糖尿病患者死亡的主要原因。糖尿病大血管病变主要与动脉粥样硬化有关, 动脉粥样硬化过程中血管平滑肌细胞表型的转变已

得到广泛研究和关注, 本文就糖尿病血管病变发生相关的高血糖、胰岛素抵抗、脂类代谢紊乱、炎症反应对血管平滑肌细胞表型转变的影响作一概述。

收稿日期 (Date of reception): 2014-05-15

通信作者 (Corresponding author): 刘江华, Email: jianghua990@126.com

基金项目 (Foundation item): 国家自然科学基金 (8117080), 湖南省高层次卫生人才 225 工程培养项目。This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (8117080) and the 225 engineering training project for High-level medical talents of Hunan Province, P. R. China.

1 血管平滑肌细胞表型特点及其表型转变的调节

1.1 血管平滑肌细胞表型特点

血管平滑肌细胞根据其形态、功能及细胞标志蛋白的不同可分为收缩型和合成型两种表型。收缩型血管平滑肌细胞呈长梭型,胞内含有许多收缩的纤维丝,合成型血管平滑肌细胞呈非伸长的鹅卵石状,形态类似于上皮、菱形状的细胞,胞内含有大量合成蛋白质的细胞器^[1]。血管平滑肌细胞的标志蛋白主要有: α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)、平滑肌肌球蛋白重链(smooth muscle myosin heavy chain, SM-MHC)、平滑肌蛋白22a (smooth muscle 22 alpha, SM22a)、平滑肌蛋白(Smoothelin蛋白)、细胞视黄醇结合蛋白-1 (cellular retinol binding protein, CRBP-1)等,大多数标志蛋白是血管平滑肌收缩元件的组成部分,参与并调节了血管的收缩,因此这些标志蛋白可用来鉴别平滑肌细胞的表型,例如,当血管平滑肌细胞由收缩型向合成型转变时,收缩型标志蛋白的表达将减少^[2]。正常情况下,血管平滑肌细胞主要维持血管的收缩功能,增殖迁移活性较低,但当不同因素导致血管内皮发生损伤时,血管平滑肌细胞可向合成型转变,增殖迁移能力增强,参与血管的重塑、增殖^[1],如在动脉粥样硬化形成过程中,血管平滑肌细胞发生表型转变向内膜迁移增殖,参与粥样硬化斑块的形成^[3],此外,Speers MY等^[4]利用基质谷氨酸蛋白缺陷(Matrix Gla Protein, MGP^{-/-})小鼠发生钙化的血管研究发现,血管平滑肌细胞可转分化为骨软骨原细胞前体和软骨细胞,这表明血管平滑肌细胞直接参与了血管钙化的形成,而血管钙化与动脉粥样硬化斑块的负荷密切相关。

1.2 血管平滑肌细胞表型转变的调节

血管平滑肌细胞的表型可受生化因子[如血小板源性生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)、TGF- β 、激活素A、TNF- α 、血管紧张素II、胰岛素样生长因子1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)、ROS等]、细胞外基质成分(如胶原质、弹力蛋白、蛋白多糖等)、机械性刺激(如血管的拉伸、血流的剪切应力)等的调节^[3],以上因素可调节血管平滑肌细胞向不同表型转化,如PDGF诱导生成合成型血管平滑肌细胞,TGF- β 则诱导收缩型血管平滑肌细胞的生成,而大多数细胞外基质成分主要诱导和维持血管平滑肌细胞的

收缩表型。血管平滑肌细胞表型的转变伴随有标志蛋白表达的改变,其表型转变的分子机制与标志蛋白的转录调节有关。大多数血管平滑肌细胞标志物基因的表达受启动子区域CArG元件及与其结合的血浆反应因子(serum response factor, SRF)调控,同时还需心肌素(myocardin, MyoD)、心肌素相关转录因子(myocardin-related transcription factors, MRTFs)等共激活因子的参与,当血管损伤发生表型转变时,标志物基因则受Kruppel样转录因子4(Kruppel-like factor 4, KLF4)的调控表达下调,KLF4抑制血管平滑肌细胞标志物基因表达的机制包括:竞争性抑制SRF与启动子区域CArG元件结合、抑制心肌素的表达、诱导染色质向异染色质结构转变并导致转录沉默,因此,KLF4/MyoD/SRF轴是目前已知的血管平滑肌细胞发生表型转变的主要分子调节通路^[5]。最近有研究发现,microRNA可调节血管平滑肌细胞表型的转变,如:miR-24, miR-221, miR-222可促进血管平滑肌细胞向合成型转变,而miR-1, miR-21, miR-143, miR-145, miR-195则调节收缩型表型的转变,且这种调节可通过与KLF4/MyoD/SRF轴相互作用实现^[6]。

2 糖尿病血管平滑肌细胞表型转变机制

动脉粥样硬化发生过程中血管平滑肌细胞的表型转变、增殖及迁移已得到广泛认识和研究^[7]。糖尿病血管并发症的发生亦与血管平滑肌细胞表型转变密切相关^[8],有研究发现,糖尿病大鼠血管平滑肌细胞与普通大鼠血管平滑肌细胞相比,其典型的长梭形态丧失,收缩型标志蛋白减少,而对血浆的增殖反应及生长密度均增加,且细胞内活性氧的生成增加,抑制一氧化氮的活性,抵抗运载蛋白型前列腺素D2合酶(lipocalin-type prostaglandin D2 synthase, L-PDGS)的抗增殖迁移效应^[9],Haifa A等^[10]对2型糖尿病患者隐静脉血管平滑肌细胞(saphenous vein smooth muscle cell, SV-SMC)分离培养后发现,2型糖尿病SV-SMC细胞形态主要成菱形,伴有F-肌动蛋白骨架断裂及 α -SMA网状结构的瓦解,局部粘附能力增加,在高糖及胰岛素刺激下其迁移能力较非糖尿病SV-SMC提高。糖尿病的高血糖、胰岛素抵抗、脂类代谢紊乱、慢性炎症状态均可促使血管平滑肌细胞表型转变、增殖及迁移能力增强,促进糖尿病血管并发症的发生。

2.1 高血糖 / 糖基化终产物

高血糖调节血管平滑肌表型转变的机制各不相同。IGF-1是一种血管平滑肌细胞增殖迁移的刺激因子,高血糖(25 mM)条件下,猪动脉血管平滑肌细胞对IGF-1的反应性增强,促使IGF-1受体酪氨酸激酶底物核受体共激活因子(steroid receptor coactivator, Src)同源2结构域蛋白酪氨酸磷酸酶-1(Src homology 2 domain-containing protein tyrosine phosphatase substrate-1, SHPS-1)磷酸化,下游信号传递分子Src、SHP-2、Src同源2结构域蛋白(Src homology2 domain protein, Shc)、生长因子受体结合蛋白2(growth factor receptor-bound 2, Grb2)、p85等聚集,激活促MAPK、phosphoinositide 3-kinases, PI3K信号通路,从而增强血管平滑肌细胞的增殖迁移能力^[11-12], von der等^[13]利用载脂蛋白E敲除的雄性C57b1/6小鼠研究发现,IGF-1能够转变动脉粥样硬化斑块中血管平滑肌细胞的表型,使其增殖、抗凋亡能力增强,从而增加纤维帽/脂核比值,稳定动脉粥样硬化斑块。蛋白激酶G(protein kinase G, PKG)是一种丝氨酸/苏氨酸激酶,能够调节肺动脉血管平滑肌细胞的增殖、迁移、凋亡,维持血管的正常功能^[14], Yang等^[15]利用大鼠主动脉血管平滑肌细胞研究发现,过氧化物酶增殖激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ)激动剂罗格列酮可通过增加PKG活性及其底物血管扩张刺激磷蛋白(vasodilator stimulated phosphoprotein, VASP)的磷酸化(ser239位点),抑制血管平滑肌细胞向合成型转变,发挥抗动脉粥样硬化作用。Wang等^[16]利用大鼠及小鼠的胸主动脉、腹主动脉血管平滑肌细胞研究则发现高血糖(30 mM)可通过抑制PKG活性促进血管平滑肌细胞增殖,且与细胞周期蛋白依赖性激酶2(cyclin-dependent protein kinase 2, CDK2)活性及眼癌蛋白(retinoblastomprotein, Rb)磷酸化水平下降有关。此外,高血糖(25 mM)还可通过抑制大鼠主动脉血管平滑肌细胞中蛋白激酶C β II的表达,促进血管平滑肌细胞由G1期向S期转变,从而导致平滑肌细胞的增殖分化^[17],但也有研究^[18]表明,高血糖可激活蛋白激酶C(protein kinase C, PKC)抑制血管平滑肌细胞的凋亡。再者,研究^[19]报道高血糖还可通过促进ROS的生成刺激大鼠主动脉血管平滑肌细胞的增殖。也有研究^[20]报道,高血糖(25 mmol/L)可通过PKC和MAPK信号通路抑制大鼠主动脉上皮样血管平滑肌细胞的增殖,这种抑制效应具有表型特异性。

糖基化终产物(advanced glycation end products, AGEs)是在高糖条件下,由还原糖与蛋白质、脂质、核酸等物质经非酶糖基化反应生成的一类非均质分子,大多数血管细胞(如内皮细胞,平滑肌细胞,巨噬细胞)中都分布有糖基化终产物受体(receptor for advanced glycation endproduct, RAGE),AGEs激活RAGE后可刺激炎症因子、细胞粘附分子、促纤维生长因子的释放^[21]。Reddy等^[22]从具有胰岛素抵抗的db/db糖尿病小鼠体内分离出血管平滑肌细胞,经研究发现RAGE表达水平升高,炎症基因的表达及细胞迁移能力均增加,而利用抗RAGE抗体处理后,其迁移能力及炎症基因的表达均减弱。AGEs能够通过激活MAPK和核因子 κ B(nuclear factor-kappa B, NF- κ B)信号通路增强人动脉血管平滑肌细胞的增殖迁移能力^[23],在RAGE基因敲除的小鼠血管中则可以发现血管内膜增生的减少,血管平滑肌细胞增殖能力下降及胶原沉积的减少^[24]。

2.2 胰岛素抵抗

胰岛素对血管平滑肌细胞的增殖作用很早以前就有发现,胰岛素抵抗、高胰岛素血症可增强血管平滑肌细胞的增殖迁移能力,与血管增殖性病变及动脉粥样硬化的形成有关^[25]。胰岛素抵抗时,血管平滑肌细胞的增殖迁移受MAPK信号通路调节^[26]。Cecilia等^[27]研究表明,胰岛素通过PI3K信号通路维持血管平滑肌细胞的静止状态,并可抑制PDGF诱导的合成型转变,而当MAPK信号通路激活时,血管平滑肌细胞的增殖迁移能力活化,由此可知在胰岛素抵抗时,由于PI3K信号通路受抑制,而与胰岛素受体伴随的MAPK信号通路未受损,且胰岛素水平代偿性升高,导致了MAPK信号增强,从而可使血管平滑肌细胞增殖迁移能力增强, Madi等利用胰岛素刺激分离2型糖尿病患者隐静脉血管平滑肌细胞时也发现,糖尿病血管平滑肌细胞表现出更强的迁移能力,虽然其机制未明,但可能亦与MAPK信号通路增强有关^[10]。胰岛素还可通过诱导IGF-1、PDGF等促细胞分裂因子的活性来增强血管平滑肌细胞的增殖迁移, Liu等发现血管的机械牵拉可以增强胰岛素诱导的血管平滑肌细胞增殖,其机制与IGF-1R受体表达增加有关^[28]。最近有研究^[29]发现,高浓度胰岛素(100 nM)诱导的血管平滑肌细胞增殖迁移伴有NADPH氧化酶活性增加及ROS的生成增多,利用NADPH氧化酶抑制剂二亚苯基碘鎓处理后,这种增殖迁移效应消失,表明胰岛素可通过诱导线粒体

功能障碍促进血管平滑肌细胞增殖迁移, 最终促使血管增殖性病变及动脉粥样硬化的形成。此外, 胰岛素能通过刺激miR-208的表达来增加血管平滑肌细胞的增殖能力, 其机制与miR-208下调细胞周期依赖性激酶抑制蛋白p21有关^[30]。

2.3 脂类代谢紊乱

脂类代谢紊乱普遍存在于2型糖尿病及代谢综合征患者中, 是动脉粥样硬化的重要促发因素^[31], 目前已有研究表明, 脂类可通过诱导血管平滑肌细胞表型转化促进动脉粥样硬化形成。James等研究发现小鼠血管平滑肌细胞经负荷量的胆固醇处理后, 转化为“巨噬细胞样形态”, α 肌动蛋白(α -actin), α 原肌球蛋白(α -tropomyosin)等平滑肌标志蛋白减少, 反应巨噬细胞特征的CD68、Mac-2抗原增多, 吞噬能力增强, 但其并不像单核源性巨噬细胞一样具有促炎症活性。由此也表明动脉粥样硬化斑块中的泡沫细胞并非全部来源于巨噬细胞, 血管平滑肌细胞亦参与了泡沫细胞的形成^[32]。Chung等^[33]发现, 软脂酸能够通过刺激巨噬细胞分泌骨形态蛋白2(bone morphogenetic protein 2, BMP2)、骨形态蛋白4(bone morphogenetic protein 4, BMP4)促使血管平滑肌细胞向合成型转变, 增强其增殖迁移能力, 此外, 油酸(oleic acid, OA)能够通过激活脂肪酸移位酶CD36(fatty acid translocase CD36, FAT/CD36)促进血管平滑肌细胞摄取脂肪酸, 进而转分化为血管平滑肌细胞源性泡沫细胞^[34]。新近有研究发现, 氧化低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, Ox-LDL)能够通过microRNA调节血管平滑肌细胞增殖, 如Ox-LDL能够上调人动脉血管平滑肌细胞microRNA-29b的表达, 进而抑制其靶基因DNA甲基转移酶3b(DNA methyltransferase 3b, DNMT3b)的活性使基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase 2, MMP-2; matrix metalloproteinase 9, MMP-9)的DNA甲基化水平下降, 导致MMP-2/MMP-9的表达增加, 从而促进血管平滑肌细胞的增殖、迁移^[35], Ox-LDL能通过诱导转录抑制因子(Octamer transcription factor 1, OCT-1)与microRNA let-7g启动子区域结合来抑制microRNA let-7g的表达, 从而抑制凝集素样氧化低密度脂蛋白受体-1(lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1, LOX-1)的表达增加, 诱导血管平滑肌细胞的增殖迁移^[36], 最近亦有研究发现, Ox-LDL能够通过下调miR-490-3p表达促进人冠状动脉血管平滑肌细胞的

增殖, 其机制与miR-490-3p抑制后, 其靶基因妊娠相关血浆蛋白A(pregnancy-associated plasma protein A, PAPP-A)表达增加, 导致其底物胰岛素样生长因子结合蛋白4(insulin-like growth factor binding protein 4, IGFBP-4)水解, 使IGF-2释放增多, 最终通过IGF信号通路促进血管平滑肌细胞的增殖^[37]。

2.4 炎症反应

慢性炎症反应是糖尿病的特征性病理生理改变, 与糖尿病血管并发症的发生密切相关, 糖尿病慢性炎症因子主要有C反应蛋白[(C-Reactive protein, CRP)、TNF α 、IL-1、IL-6]、单核细胞趋化蛋白-1(macrophage chemoattractant protein-1, MCP-1)等^[38], 这些炎症因子可通过不同方式诱导血管平滑肌表型转变, 增强其增殖、迁移能力, 如IL-1 β 、TNF α 、IFN- γ 能够刺激血管平滑肌细胞 α 5 β 1型整合素受体表达增加, 从而促进其与配体纤连蛋白的结合, 增强血管平滑肌细胞的增殖、迁移能力^[39], MCP-1能够通过活化蛋白-1(activator protein-1, AP-1)激活MAPK/ERK信号通路促进血管平滑肌细胞的增殖, 同时也能NF- κ B信号通路促进炎症介质白细胞介素-6的释放^[40]。血管平滑肌细胞的一些膜受体[如血管紧张素II受体1型(Angiotensin II Type 1 Receptor, AT1R)、RAGE、LOX-1、TLRs]能够介导炎症反应, 促进血管平滑肌细胞的增殖^[41], 如脂多糖诱导的血管平滑肌细胞增殖与TLR4表达增多有关^[42], 血管损伤时, TLR4介导的炎症反应在血管平滑肌细胞迁移增殖及血管内膜的增生中起到了关键作用, PPAR γ 可通过抑制TLR4的表达减少血管内膜的增生^[43], 炎症因子, 如TGF- β , IL-1, 可刺激血管平滑肌细胞LOX-1的表达增多, 由于LOX-1与Ox-LDL结合对泡沫细胞的形成起到关键作用, 所以血管平滑肌细胞向泡沫细胞的转化很可能与LOX-1的表达增多有关^[44]。此外, 糖尿病血管平滑肌细胞炎症基因的持续表达与染色质DNA甲基化、组蛋白乙酰化等渐成说修饰机制有关^[45], 如Louisa等^[46]发现, 糖尿病db/db小鼠血管平滑肌细胞的炎症表现型(对炎症因子的刺激高度敏感)具有遗传持续性, 其机制与组蛋白赖氨酸甲基化(histone H3 containing the methylated lysine 9, H3K9me3)下降有关。

3 小结

血管平滑肌细胞表型转变及向血管内膜的迁移增殖参与了动脉粥样硬化的形成, 因此, 糖尿

病代谢紊乱状态诱导的血管平滑肌细胞表型转变是其血管并发症发生的重要环节, 对糖尿病血管平滑肌细胞表型转变的研究和认识有助于糖尿病血管并发症的治疗。然而, 血管平滑肌细胞在动脉粥样硬化过程中表型转变机制及功能较复杂, 如, 动脉粥样硬化斑块中的血管平滑肌细胞具有稳定斑块的作用, 其机制尚不明确, 可能与分泌能稳定斑块的基质蛋白有关^[47], 脂类虽然可以诱导血管平滑肌细胞转分化为泡沫细胞, 但却不具有单核源性泡沫细胞的促炎功能, 因此, 动脉粥样硬化过程中血管平滑肌细胞表型转变及其功能作用需进一步探究, 此外, microRNA对血管平滑肌细胞表型转变调节的发现为动脉粥样硬化的治疗提供了新的思路。

参考文献

- Hao H, Gabbiani G, Bochaton-Piallat ML. Arterial smooth muscle cell heterogeneity: implications for atherosclerosis and restenosis development[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003, 23(9): 1510-1520.
- Owens GK, Kumar MS, Wamhoff BR. Molecular regulation of vascular smooth muscle cell differentiation in development and disease[J]. *Physiol Rev*, 2004, 84(3): 767-801.
- Rensen SS, Doevendans PA, van Eys GJ. Regulation and characteristics of vascular smooth muscle cell phenotypic diversity[J]. *Neth Heart J*, 2007, 15(3): 100-108.
- Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease[J]. *N Engl J Med*, 1999, 340(2): 115-126.
- Kawai-Kowase K, Owens GK. Multiple repressor pathways contribute to phenotypic switching of vascular smooth muscle cells[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2007, 292(1): C59-C69.
- Albinsson S, Sessa WC. Can microRNAs control vascular smooth muscle phenotypic modulation and the response to injury?[J]. *Physiol Genomics*, 2011, 43(10): 529-533.
- Gomez D, Owens GK. Smooth muscle cell phenotypic switching in atherosclerosis[J]. *Cardiovasc Res*, 2012, 95(2): 156-164.
- Porter KE, Riches K. The vascular smooth muscle cell: a therapeutic target in Type 2 diabetes?[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2013, 125(4): 167-182.
- Ragolia L, Palaia T, Koutrouby TB, et al. Inhibition of cell cycle progression and migration of vascular smooth muscle cells by prostaglandin D2 synthase: resistance in diabetic Goto-Kakizaki rats[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2004, 287(5): C1273-C1281.
- Madi HA, Riches K, Warburton P, et al. Inherent differences in morphology, proliferation, and migration in saphenous vein smooth muscle cells cultured from nondiabetic and Type 2 diabetic patients[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2009, 297(5): C1307-1317.
- Radhakrishnan Y, Maile LA, Ling Y, et al. Insulin-like growth factor-I stimulates Shc-dependent phosphatidylinositol 3-kinase activation via Grb2-associated p85 in vascular smooth muscle cells[J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(24): 16320-16331.
- Radhakrishnan Y, Busby WH Jr, Shen X, et al. Insulin-like growth factor-I-stimulated insulin receptor substrate-1 negatively regulates Src homology 2 domain-containing protein-tyrosine phosphatase substrate-1 function in vascular smooth muscle cells[J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(21): 15682-15695.
- von der Thüsen JH, Borensztajn KS, Moimas S, et al. IGF-1 has plaque-stabilizing effects in atherosclerosis by altering vascular smooth muscle cell phenotype[J]. *Am J Pathol*, 2011, 178(2): 924-934.
- Chettimada S, Rawat DK, Dey N, et al. Glc-6-PD and PKG contribute to hypoxia-induced decrease in smooth muscle cell contractile phenotype proteins in pulmonary artery[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2012, 303(1): L64-L74.
- Yang HM, Kim BK, Kim JY, et al. PPARgamma modulates vascular smooth muscle cell phenotype via a protein kinase G-dependent pathway and reduces neointimal hyperplasia after vascular injury[J]. *Exp Mol Med*, 2013, 45: e65.
- Wang S, Li Y. Expression of constitutively active cGMP-dependent protein kinase inhibits glucose-induced vascular smooth muscle cell proliferation[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2009, 297(6): H2075-H2083.
- Patel NA, Chalfant CE, Yamamoto M, et al. Acute hyperglycemia regulates transcription and posttranscriptional stability of PKCbetaII mRNA in vascular smooth muscle cells [J]. *FASEB J*, 1999, 13(1): 103-113.
- Hall JL, Matter CM, Wang X, et al. Hyperglycemia inhibits vascular smooth muscle cell apoptosis through a protein kinase C-dependent pathway[J]. *Circ Res*, 2000, 87(7): 574-580.
- Fiorentino TV, Prioletta A, Zuo P, et al. Hyperglycemia-induced oxidative stress and its role in diabetes mellitus related cardiovascular diseases[J]. *Curr Pharm Des*, 2013;19(32): 5695-5703.
- Zheng XL, Yuan SG, Peng DQ. Phenotype-specific inhibition of the vascular smooth muscle cell cycle by high glucose treatment[J]. *Diabetologia*, 2007, 50(4): 881-890.
- Park S, Yoon SJ, Tae HJ, et al. RAGE and cardiovascular disease[J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2011, 16: 486-497.
- Reddy MA, Li SL, Sahar S, et al. Key role of Src kinase in S100B-induced activation of the receptor for advanced glycation end products in vascular smooth muscle cells[J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(19): 13685-13693.
- Cai Q, Li BY, Gao HQ, et al. Grape seed procyanidin b2 inhibits

- human aortic smooth muscle cell proliferation and migration induced by advanced glycation end products[J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2011;75(9): 1692-1697.
24. Grözinger G, Schmehl J, Bantleon R, et al. Decreased neointimal extracellular matrix formation in RAGE-knockout mice after microvascular denudation[J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2012, 35(6): 1439-1447.
25. Breen DM, Giacca A. Effects of insulin on the vasculature[J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2011, 9(3): 321-332.
26. Cersosimo E, Xu X, Musi N. Potential role of insulin signaling on vascular smooth muscle cell migration, proliferation, and inflammation pathways[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2012, 302(4): C652-C657.
27. Wang CC, Gurevich I, Draznin B. Insulin affects vascular smooth muscle cell phenotype and migration via distinct signaling pathways[J]. *Diabetes*, 2003, 52(10): 2562-2569.
28. Liu G, Hitomi H, Hosomi N, et al. Mechanical stretch augments insulin-induced vascular smooth muscle cell proliferation by insulin-like growth factor-1 receptor[J]. *Exp Cell Res*, 2011, 317(17): 2420-2428.
29. Abhijit S, Bhaskaran R, Narayanasamy A, et al. Hyperinsulinemia-induced vascular smooth muscle cell (VSMC) migration and proliferation is mediated by converging mechanisms of mitochondrial dysfunction and oxidative stress[J]. *Mol Cell Biochem*, 2013, 373(1-2): 95-105.
30. Zhang Y, Wang Y, Wang X, et al. Insulin promotes vascular smooth muscle cell proliferation via microRNA-208-mediated downregulation of p21[J]. *J Hypertens*, 2011, 29(8): 1560-1568.
31. Farmer JA. Diabetic dyslipidemia and atherosclerosis: evidence from clinical trials[J]. *Curr Diab Rep*, 2008, 8(1): 71-77.
32. Rong JX, Shapiro M, Trogan E, et al. Transdifferentiation of mouse aortic smooth muscle cells to a macrophage-like state after cholesterol loading [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, 100(23): 13531-13536.
33. Chung JH, Jeon HJ, Hong SY, et al. Palmitate promotes the paracrine effects of macrophages on vascular smooth muscle cells: the role of bone morphogenetic proteins[J]. *PLoS One*, 2012, 7(2): e29100.
34. Ma S, Yang D, Li D, et al. Oleic acid induces smooth muscle foam cell formation and enhances atherosclerotic lesion development via CD36[J]. *Lipids Health Dis*, 2011, 10: 53.
35. Chen KC, Wang YS, Hu CY, et al. OxLDL up-regulates microRNA-29b, leading to epigenetic modifications of MMP-2/MMP-9 genes: a novel mechanism for cardiovascular diseases[J]. *FASEB J*, 2011, 25(5): 1718-1728.
36. Chen KC, Hsieh IC, Hsi E, et al. Negative feedback regulation between microRNA let-7g and the oxLDL receptor LOX-1[J]. *J Cell Sci*, 2011, 124(Pt 23): 4115-4124.
37. Sun Y, Chen D, Cao L, et al. MiR-490-3p modulates the proliferation of vascular smooth muscle cells induced by ox-LDL through targeting PAPP-A[J]. *Cardiovasc Res*, 2013, 100(2): 272-279.
38. King GL. The role of inflammatory cytokines in diabetes and its complications[J]. *J Periodontol*, 2008, 79(8 Suppl): 1527-1534.
39. Barillari G, Albonici L, Incerpi S, et al. Inflammatory cytokines stimulate vascular smooth muscle cells locomotion and growth by enhancing alpha5beta1 integrin expression and function[J]. *Atherosclerosis*, 2001, 154(2): 377-385.
40. Viedt C, Vogel J, Athanasiou T, et al. Monocyte chemoattractant protein-1 induces proliferation and interleukin-6 production in human smooth muscle cells by differential activation of nuclear factor-kappaB and activator protein-1[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2002, 22(6): 914-920.
41. Lim S, Park S. Role of vascular smooth muscle cell in the inflammation of atherosclerosis[J]. *BMB Rep*, 2014, 47(1): 1-7.
42. Jiang D, Li D, Cao L, et al. Positive feedback regulation of proliferation in vascular smooth muscle cells stimulated by lipopolysaccharide is mediated through the TLR 4/Rac1/Akt pathway[J]. *PLoS One*, 2014, 9(3): e92398.
43. Zhang LL, Gao CY, Fang CQ, et al. PPARγ attenuates intimal hyperplasia by inhibiting TLR4-mediated inflammation in vascular smooth muscle cells[J]. *Cardiovasc Res*, 2011, 92(3): 484-493.
44. Hofnagel O, Luechtenborg B, Stolle K, et al. Proinflammatory cytokines regulate LOX-1 expression in vascular smooth muscle cells[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004, 24(10): 1789-1795.
45. Reddy MA, Natarajan R. Epigenetic mechanisms in diabetic vascular complications[J]. *Cardiovasc Res*, 2011, 90(3): 421-429.
46. Villeneuve LM, Reddy MA, Lanting LL, et al. Epigenetic histone H3 lysine 9 methylation in metabolic memory and inflammatory phenotype of vascular smooth muscle cells in diabetes[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105(26): 9047-9052.
47. Weissberg PL, Clesham GJ, Bennett MR. Is vascular smooth muscle cell proliferation beneficial? [J]. *Lancet*, 1996;347(8997):305-307.

本文引用: 赵志波, 刘江华. 血管平滑肌细胞表型转变与糖尿病血管病变 [J]. 临床与病理杂志, 2014, 34(5): 616-621. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2014.05.032

Cite this article as: ZHAO Zhibo, LIU Jianghua. Smooth muscle cell phenotypic switching and diabetic angiopathies[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2014, 34(5): 616-621. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2014.05.032