



doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2018.06.018
http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2018.06.018
Chinese Journal of General Surgery, 2018, 27(6):776-782.

· 文献综述 ·

血管平滑肌细胞在糖尿病血管病变中的作用

李文东, 倪海真, 周敏, 刘昭, 孙莉莉, 王伟 综述 李晓强 审校

(南京大学医学院附属鼓楼医院 血管外科, 南京 210008)

摘要

糖尿病血管病变是常见的糖尿病并发症之一, 可危及全身各个器官, 是糖尿病患者死亡的重要原因。目前常规治疗手段对严重的糖尿病血管病变的效果有限。血管平滑肌细胞(VSMC)在糖尿病血管病变的进程中发挥重要作用, 因此, 通过调控VSMC来逆转糖尿病血管病变有广泛的应用前景。笔者就VSMC的生物学特征及其在糖尿病中的表型转换特点与VSMC调控应用于糖尿病的治疗策略进行综述。

关键词

血管疾病; 糖尿病; 肌, 平滑, 血管; 综述文献
中图分类号: R654.3

Role of vascular smooth muscle cells in diabetic vascular disease

LI Wendong, NI Haizhen, ZHOU Min, LIU Zhao, SUN Lili, WANG Wei, LI Xiaoqiang

(Department of Vascular Surgery, Drum Tower Hospital, Nanjing University Medical School, Nanjing 210008, China)

Abstract

Diabetic vascular disease is one of the common complications of diabetes, which can endanger all body organs, and is an important cause of death in patients with diabetes. Current conventional treatment methods have limited effects on severe diabetic vascular disease. Vascular smooth muscle cells (VSMCs) play a key role in the progression of diabetic vascular disease. Therefore, the regulation of VSMCs may have broad application prospects for reversing the diabetic vascular lesion. Here, the authors address the biological characteristics of VSMCs and their phenotypic conversion features in diabetes, as well as the therapeutic strategies of regulation of VSMCs for diabetic vascular disease.

Key words

Vascular Diseases; Diabetes Mellitus; Muscle, Smooth, Vascular; Review
CLC number: R654.3

糖尿病血管病变是常见的糖尿病并发症之一, 这是影响糖尿病患者预后的重要因素, 也是

致使糖尿病患者伤残死亡的主要原因。长期高血糖状态, 可导致大血管、周围血管、微血管受损并危及心、脑、肾、周围神经、眼睛、足等, 严重影响患者的生活质量^[1]。目前针对严重糖尿病血管病变的治疗方法有限, 且预后不理想。因此, 寻找一种新兴的、安全有效的治疗方法及预防措施, 将为糖尿病血管病变患者带来福音。

血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cells, VSMC)主要存在于血管壁的中层, 在血管壁受损时, VSMC对血管修复及血管重塑具有关键作用。近年来, 细胞治疗在再生医学中的地位

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81770483); 江苏省自然科学基金面上项目(BK20171115); 江苏省科技厅社会发展重点项目(BE2015603); 南京市医技发展一般项目(YKK16080)。

收稿日期: 2018-03-25; 修订日期: 2018-05-16。

作者简介: 李文东, 南京大学医学院附属鼓楼医院主治医师, 主要从事血管外科临床与基础方面的研究。

通信作者: 李晓强, Email: flytsg@126.com

日益显著,逐渐成为研究的热点及临床应用的有効方法。研究发现,糖尿病患者中VSMC的功能受损,这增加了糖尿病血管病变患者的发生率^[2]。因此,通过一定的手段提高VSMC的增殖与收缩功能,及早预防及治疗糖尿病血管病变,将为医学发展带来推动性进展。

1 VSMC 的生物学特征

1.1 VSMC 的分型及调控

VSMC是一种独特的最具可塑性的细胞,在不同的生理病理因素刺激下可发生表型转换,分为收缩型和合成型^[3]。收缩型VSMC形态为长梭形,分化程度较高,体积较小,长度变异性很大,包含独特的收缩蛋白,具有低增殖性、低迁移性和低蛋白合成率的特征;合成型VSMC呈鹅卵石状,处于未分化或者分化程度较低的状态,体积较大,胞内含有大量合成蛋白质的细胞器,具有高增殖性、高迁移性、高蛋白合成率和高细胞外基质分泌的特点^[3]。在正常情况下,VSMC主要表现为收缩型,维持血管壁的弹性和收缩血管^[2]。当发生动脉粥样硬化时,VSMC自身也可分泌大量的因子,使其由收缩型向合成型转换,从而进一步加重了动脉粥样硬化的发展^[4]。VSMC的不同表型具有不同的特点及作用,糖尿病患者的高血糖状态、胰岛素抵抗、脂类代谢紊乱、炎症反应等因素可诱导VSMC的表型向合成型转换,这可加速了糖尿病血管病变的发生和发展^[3];相反,VSMC向收缩型转换则可减缓及治疗糖尿病血管病变,改善预后状况。

VSMC的分化主要取决于转化生长因子(transforming growth factor, TGF)/SMAD家庭成员3(SMAD3)信号的调控,但其他新型分子如长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)和微小RNA(microRNA, miRNA)也可调节细胞的增殖、分化和凋亡^[5-6]。过表达BCYRN1抑制TGF- β 诱导的VSMC的分化,导致动脉壁中的结构缺陷;然而,敲低BCYRN1则促进其分化,表现为细胞形态的变化和包括 α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)、钙调蛋白和平滑肌蛋白22 α (smooth muscle 22 α , SM22 α)在内的多种VSMC标志物的表达^[6]。因

此,适当的调控VSMC将有利于糖尿病血管病变的逆转。

1.2 VSMC 的分子标志及作用

不同表型的VSMC具有不同的分子标志。收缩型VSMC的标志蛋白主要包括: α -SMA、平滑肌肌球蛋白重链(smooth muscle myosin heavy chain, SM-MHC)^[7]、SM22 α ^[6]、钙调蛋白、平滑肌蛋白;合成型VSMC主要的标志蛋白:细胞视黄醇结合蛋白1(cellular retinol binding protein 1, CRBP-1)、平滑肌胚胎型肌球蛋白重链、骨桥蛋白(osteopontin, OPN)、细胞基质Gla蛋白(matrix Gla protein, MGP)、膜突蛋白等^[8],由于大部分标志蛋白参与调节血管收缩,因此,这些标志蛋白可用于鉴别VSMC的表型。随着各种新兴分子的涌现以及对其研究的深入,研究发现非编码RNA分子也可鉴别VSMC的表型^[9]。

由收缩型向合成型表型转换的VSMC具有生成基质金属蛋白酶、组织型纤溶酶原激活物等组织分解酶类的作用,可以促进VSMC迁移。VSMC积聚是动脉粥样硬化和血管损伤的标志,血管损伤后VSMC的增殖是机体自我保护和修复反应,然而当其异常增殖时,则会引起血管狭窄。VSMC也参与泡沫细胞的形成^[10],可分泌能稳定斑块的基质蛋白,有利于发挥稳定动脉粥样硬化斑块的作用。另外,VSMC可分化为软骨前体细胞和软骨细胞,直接参与血管钙化的形成,而血管钙化的严重程度与动脉粥样硬化斑块的负荷密切相关。

2 VSMC 在糖尿病血管病变中的表型转换的特征

VSMC从收缩型到合成型的表型转换是动脉粥样硬化、血管再狭窄和主动脉瘤等众多心血管疾病的早期事件,在血管病变的发生和发展中发挥重要作用^[11]。糖尿病大血管病变中最主要的是动脉粥样硬化,VSMC表型的转换是动脉粥样硬化主要的病理生理机制。在糖尿病血管病变的构建过程中,VSMC增生、中膜增厚、并且向内膜迁移,这些是糖尿病血管病变结构发生变化的重要病理特征。深入研究VSMC在糖尿病血管病变中的变化情况及其刺激因素有助于发展并应用针对VSMC为基础的治療策略来治疗糖尿病血管病。

正常的氧化信号是细胞内稳态和生存的关键,活性氧是负责这一信号的小分子,在正常细胞功能中持续低水平地产生^[12]。氧化应激对高血糖的细胞损伤起着至关重要的作用。糖尿病患者和鼠模型表现出晚期糖基化终产物(advanced glycation end products, AGEs)表达增加,其与晚期糖基化受体结合通过增加氧化应激引起VSMC的钙化^[13]。另外,糖尿病患者的高糖状态,胰岛素抵抗,炎症反应,脂类代谢紊乱等相关因素及多种因子如C反应蛋白、白介素,非编码RNA等因素可以诱导VSMC表型的改变,影响糖尿病患者血管病变的转归。

3 通过调控 VSMC 治疗糖尿病血管病变

3.1 药物调控 VSMC

二甲双胍是糖尿病治疗指南推荐的一线治疗药物^[14],具有降糖和心血管保护作用、抑制VSMC增殖。其可通过下调碱性磷酸酶活性和骨形成蛋白2的表达从而抑制晚期糖基化终产物诱导的VSMC的钙化^[15],还可通过AMPK途径使细胞周期阻滞于G1期、降低环氧化酶(cyclooxygenase 1, Cox-1)和诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS),进而抑制TNF- α 诱导的VSMC的增殖及炎症反应^[16],从而起到保护心血管作用。另外,在高于平均体重的1型糖尿病儿童中,二甲双胍可以在12个月内改善血管平滑肌功能,独立改善HbA1c的水平,并且有益于增加胰岛素分泌量及提高细胞对敏感性^[17]。胰岛素不仅可以通过MAPK途径调控基因转录、促有丝分裂、生长,还可以促进活性氧的产生、促进Akt/p70S6K1和ERK信号通路的激活、促进内皮细胞生长因子的表达,进而促进VSMC迁移和增殖^[18],从而导致血管腔狭窄、血管壁弹性降低。然而,胰岛素与阿卡波糖或二甲双胍联合应用可更有效的治疗2型糖尿病^[14]。这些常用的降糖药对VSMC的调控仍需进一步研究。

一些中药也可对VSMC发挥调控作用,例如,白藜芦醇在VSMC中具有抗增殖、抗氧化作用,可通过SirT1和AMPK来诱导血管平滑肌的分化^[19],丹参可抑制基础状态及PDGF作用下VSMC的增生^[20]。

3.2 细胞因子调控 VSMC

VSMC的生物学功能受多种刺激因子和抑制因子的影响。TGF- β 是目前研究最热门的调控VSMC的因子之一^[21]。TGF- β 可以促进VSMC中 α -SMA、SM-MHC、SM22 α 、钙调蛋白等标志分子的表达,抑制基质金属蛋白酶2(metal matrix proteinase 2, MMP-2)的表达,降低细胞外基质的分泌,维持其分化状态^[22]。血小板源性生长因子B(platelet derived growth factor B, PDGF-B)可以促进VSMC的去分化、增殖、迁移、合成及分泌功能^[20]。另外, HMGB1能够激活p38MAPK通路进而促进VSMC的增殖与迁移^[23]。随着对这些因子研究的深入,针对这些生物活性因子及其受体的治疗措施已成为糖尿病血管病变治疗的新靶点。

3.3 基因调控 VSMC

基因治疗在糖尿病血管病的研究将为患者福音,PHACTR1基因与动脉粥样硬化相关,随着血管钙化的进展,PHACTR1的表达增加。PHACTR1的上调可增加小鼠胚胎干细胞衍生的VSMC的钙化,其下调可减少钙化^[24]。因此,通过调节VSMC中的PHACTR1的表达可以调节血管钙化的严重程度。最近研究^[25]表明,过表达Cbx3可增强VSMC收缩基因的表达(α -SMA、SM22 α 、钙调蛋白、SM-MHC)和VSMC的凋亡以及降低VSMC的增殖和迁移、胶原基因(coll1a1、col4a1)的表达水平,然而,下调Cbx3的表达导致相反的作用。进一步研究发现Cbx3可通过转录抑制机制来抑制Notch3基因的表达。在临床上,与邻近不明显血管病变阶段相比,患者病变股动脉中Cbx3基因的表达下降、Notch3的基因表达增加。IRAK4的功能缺陷可抑制ApoE-/-小鼠血管病变的形成,IRAK4的失活对VSMC的分化起到保护作用并抑制炎症反应,IRAK4抑制剂可降低肌球蛋白重链并增加SM22 α 的表达,还可减少LPS诱导的VSMC的增殖和迁移^[26]。此外,在缺血再灌注后,Caveolin-1基因剔除小鼠的血管功能修复能力消失,对血管内皮生长因子的刺激无反应。然而,在这种基因剔除的小鼠中导入Caveolin-1,上述血管修复功能发生逆转。但是,如果导入过高水平的Caveolin-1,则会抑制内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)的活性,进而影响一氧化氮(NO)的产生和血管生成^[27]。这可能是由于

Caveolin-1在血管生成的不同时期表达水平不同,在增殖期时Caveolin-1的表达下调,在分化期时Caveolin-1的表达上调。另外,Caveolin-1在糖尿病大鼠下肢缺血部位过表达时具有促进血管生成的作用,这为治疗糖尿病下肢血管病变提供了新的思路和方法。

3.4 miRNA 调控 VSMC

MiR-504过表达可促进VSMC的增殖和迁移、增强细胞外信号调节激酶1/2的激活及抑制收缩基因的表达^[28]。另外,miR-143和miR-145在平滑肌祖细胞发育过程中富集,通过靶向KLF4和KLF5以及随后MYCD的增加而在VSMC分化中起关键作用^[9]。进一步研究发现,miR-143和miR-145是SRF/MYOC的直接靶点并可促进VSMC的分化和收缩性基因的表达并抑制其增殖,具有抑制新生内膜增生的作用^[9]。此外,miR-133a过表达可以减弱新生内膜的形成、阻止VSMC的增殖和迁移,而抑制其表达则发生相反作用^[29],miR-29b也可抑制VSMC的增殖和迁移^[30]。在2型糖尿病db/db小鼠的VSMC和主动脉中,miR-200b,miR-200c和miR-429的表达上调,增强炎症基因的表达;而其靶标Zeb1蛋白表达水平下调^[31]。此外,糖尿病db/db小鼠VSMC的miR-138表达上调,其可下调SIRT1来促进db/db小鼠VSMC的增殖和迁移,然而,抑制miR-138可逆转由高糖诱导的VSMC的增殖和迁移^[32]。这为发展由糖尿病诱导的动脉粥样硬化的新的有效的治疗策略提供了新的见解。在血管损伤和新生内膜形成后,miR-21在球囊损伤处上调并且对VSMC具有促进增殖和抗凋亡的作用^[29]。在体内,抑制miR-21通过PTEN的去阻遏可以降低新生内膜反应。相反,有学者^[33]证明miR-21通过靶向PDCD4刺激VSMC收缩蛋白的表达,miR-21茎环的遗传消融可能通过增强M2巨噬细胞抗炎水平和对VSMC血管反应敏感性降低来减弱小鼠支架植入后新生内膜的形成^[34]。

在大鼠颈动脉中,下调miR-221/222可抑制血管成形术后VSMC的增殖和体内新生内膜增生的形成^[29]。MiR-146a通过KLF4刺激VSMC的增殖,下调miR-146a可减弱新生内膜增生^[35]。MiR-26a可通过靶向SMAD-1和SMAD-4促进VSMC的增殖、迁移,抑制其凋亡,并且可减弱由血清饥饿诱导的VSMC的分化^[36]。此外,miR-424/322在增殖性

VSMC和血管损伤后的表达上调,具有抗增殖和抗去分化的作用,可抑制VSMC的基质相互作用蛋白1(STIM1)、钙调蛋白和细胞周期蛋白D1基因的表达,阻止大鼠颈动脉球囊血管成形术后的再狭窄^[37]。糖尿病ApoE^{-/-}小鼠的let-7表达水平降低;在体外,通过Lin28b(let-7生物发生的负调节因子),PDGF和TNF- α 诱导的VSMC的激活与miRNA let-7表达降低相关^[38]。过表达let-7可抑制VSMC的增殖、迁移^[39],单核细胞粘附和NF- κ B活化的炎症反应;在人类颈动脉斑块活检组织中进行的let-7d模拟物离体递送的研究表明,let-7d类似物可以减少炎症反应,稳定斑块,具有重要的抗动脉粥样硬化价值^[38]。此外,从收缩表型到合成表型的去分化过程中,VSMC中miR-182的表达水平显著下调;然而,上调miR-182可增加VSMC特异性收缩基因如 α -SMA,SM22 α 和钙调蛋白的表达,并且可有效地抑制VSMC的增殖和迁移^[5]。进一步发现,miR-182通过FGF9/PDGFR β 信号传导阻止VSMC去分化^[5]。

3.5 lncRNA 调控 VSMC

lncRNA调控VSMC的增殖^[40]。研究^[41]发现lncRNA-362下调可抑制VSMC的增殖,上调lncRNA GAS5可阻断VSMC收缩蛋白的表达,而其下调则增加收缩蛋白的表达^[42]。其机制主要是lncRNA GAS5通过多种RNA Smad结合元件竞争性结合Smad3蛋白,阻止Smad3与TGF- β 反应性VSMC基因启动子中的SBE DNA结合,从而抑制VSMC标记基因转录,并因此抑制的TGF- β /Smad3介导的VSMC的分化。在急性血管损伤或动脉粥样硬化患者病变中,lncRNA H19上调,lncRNA p21下调^[29, 43]。在产前血管中,lncRNA H19在管腔内平滑肌层中最初是缺失的,但成人动脉粥样硬化病变中的H19发生表达^[44],这说明lncRNA H19参与动脉粥样硬化早期事件的发生。lncRNA p21可抑制VSMC的增殖、促进其凋亡,其下调加重血管损伤后的新生内膜增生,进一步加重动脉粥样硬化^[43]。另外,lncRNA SENCER,可抑制VSMC的迁移并维持VSMC的收缩表型^[45];lncRNA MYOSLID在人工静脉内瘘样品中表达量较低,其可促进VSMC分化并抑制增殖^[46]。高糖可刺激lncRNA MALAT1的表达增高,敲除lncRNA MALAT1可逆转高糖引起的VSMC的改变,增加收

缩蛋白的表达、诱导细胞凋亡、降低生存活性、降低VSMC的迁移^[47]。BCYRN1过表达可以抑制VSMC的分化,导致动脉壁中的结构缺陷^[6]。

4 总 结

VSMC的表型和生物学功能的改变是糖尿病血管病变的重要病理基础,研究血管平滑肌在糖尿病血管病变的变化机制有助于寻找预防及治疗糖尿病血管病变的新的有效的治疗方法。逆转糖尿病血管病变中VSMC的生物学变化可减缓糖尿病血管病变的进展,因此,通过适当的途径逆转血管病变中VSMC的特征和功能,可为VSMC或其调控物质应用于糖尿病血管病变的治疗带来突破性的进展。然而,距离其真正安全有效的应用于临床还有待大量的实验机制研究、临床前及临床研究。

参考文献

- [1] Han K, Yao J, Yin X, et al. Review on the prevalence of diabetes and risk factors and situation of disease management in floating population in China[J]. *Glob Health Res Policy*, 2017, 2:33. doi: 10.1186/s41256-017-0053-8.
- [2] 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. doi: 10.1042/CS20120413.
- [3] 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:10.11714/j.issn.2095-6959.2014.05.032.
Zhao ZB, Liu JH. Smooth muscle cell phenotypic switching and diabetic angiopathies[J]. *International Journal of Pathology and Clinical Medicine*, 2014, 34(5):616-621. doi:10.11714/j.issn.2095-6959.2014.05.032.
- [4] 刘姿麟, 林慕之, 况春燕, 等. 大鼠主动脉血管平滑肌细胞原代培养与鉴定[J]. *贵州医科大学学报*, 2017, 42(2):125-129. doi:10.19367/j.cnki.1000-2707.2017.02.001.
Liu ZL, Lin MZ, Kuang CY, et al. Culture and Identification of Primary Generation of Vascular Smooth Muscle Cell of Rat[J]. *Journal of Guizhou Medical University*, 2017, 42(2):125-129. doi:10.19367/j.cnki.1000-2707.2017.02.001.
- [5] Dong N, Wang W, Tian J, et al. MicroRNA-182 prevents vascular smooth muscle cell dedifferentiation via FGF9/PDGFRbeta signaling[J]. *Int J Mol Med*, 2017, 39(4):791-798. doi: 10.3892/ijmm.2017.2905.
- [6] Wang YC, Chuang YH, Shao Q, et al. Brain cytoplasmic RNA 1 suppresses smooth muscle differentiation and vascular development in mice[J]. *J Biol Chem*, 2018, 293(15):5668-5678. doi: 10.1074/jbc.RA117.001578.
- [7] Sandison ME, Dempster J, McCarron JG. The transition of smooth muscle cells from a contractile to a migratory, phagocytic phenotype: direct demonstration of phenotypic modulation[J]. *J Physiol*, 2016, 594(21):6189-6209. doi: 10.1113/JP272729.
- [8] 侯雪, 魏晓星, 张振明, 等. miRNA-181a/b通过血清反应因子调控血管平滑肌细胞表型[J]. *青海医学院学报*, 2015, 36(3):163-170. doi:10.13452/j.cnki.jqmc.2015.03.005.
Hou X, Wei XX, Zhang ZM, et al. miRNA-181a/b regulates phenotypes of vessel smooth muscle cells through serum response factor[J]. *Journal of Qinghai Medical College*, 2015, 36(3):163-170. doi:10.13452/j.cnki.jqmc.2015.03.005.
- [9] Cheng Y, Liu X, Yang J, et al. MicroRNA-145, a novel smooth muscle cell phenotypic marker and modulator, controls vascular neointimal lesion formation[J]. *Circ Res*, 2009, 105(2):158-166. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.109.197517.
- [10] 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. doi: 10.1073/pnas.1735526100.
- [11] Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s[J]. *Nature*, 1993, 362(6423):801-809.
- [12] Byon CH, Heath JM, Chen Y. Redox signaling in cardiovascular pathophysiology: A focus on hydrogen peroxide and vascular smooth muscle cells[J]. *Redox Biol*, 2016, 9:244-253. doi: 10.1016/j.redox.2016.08.015.
- [13] Nowotny K, Jung T, Hohn A, et al. Advanced glycation end products and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus[J]. *Biomolecules*, 2015, 5(1):194-222. doi: 10.3390/biom5010194.
- [14] Wu H, Liu J, Lou Q, et al. Comparative assessment of the efficacy and safety of acarbose and metformin combined with premixed insulin in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(35):e7533. doi: 10.1097/MD.00000000000007533.
- [15] 方丽娟, 刘乃丰. 二甲双胍对糖基化终产物诱导血管平滑肌细胞钙化的抑制作用[J]. *东南大学学报:医学版*, 2011, 30(2):269-273. doi:10.3969/j.issn.1671-6264.2011.02.001.
Fang LJ, Liu NF. Inhibition effects of metformin on calcification in rat vascular smooth muscle cells induced by advanced glycation end products[J]. *Journal of Southeast University: Medical Science Edition*, 2011, 30(2):269-273. doi:10.3969/j.issn.1671-6264.2011.02.001.

- [16] 张多多, 李湃, 张微, 等. 二甲双胍对TNF- α 诱导的血管平滑肌细胞增殖及炎症反应的影响[J]. 上海交通大学学报: 医学版, 2014, 34(9):1343-1349.
Zhang DD, Li P, Zhang W, et al. Effects of metformin on proliferation and inflammatory response of vascular smooth muscle cells induced by TNF- α [J]. Journal of Shanghai Jiaotong University: Medical Science, 2014, 34(9):1343-1349.
- [17] Anderson JJA, Couper JJ, Giles LC, et al. Effect of Metformin on Vascular Function in Children With Type 1 Diabetes: A 12-Month Randomized Controlled Trial[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2017, 102(12):4448-4456. doi: 10.1210/jc.2017-00781.
- [18] 梅爱红, 刘俊许, 陈思锋, 等. 胰岛素通过活性氧的产生促进VEGF表达及血管平滑肌细胞迁移和增殖[J]. 中国病理生理杂志, 2013, 29(2):272-277. doi:10.3969/j.issn.1000-4718.2013.02.015.
Mei AH, Liu JX, Chen SF, et al. Insulin stimulates ROS production to promote VEGF expression, cells migration and proliferation of vascular smooth muscle cells[J]. Chinese Journal of Pathophysiology, 2013, 29(2):272-277. doi:10.3969/j.issn.1000-4718.2013.02.015.
- [19] Thompson AM, Martin KA, Rzczudlo EM. Resveratrol induces vascular smooth muscle cell differentiation through stimulation of SirT1 and AMPK[J]. PLoS One, 2014, 9(1):e85495. doi: 10.1371/journal.pone.0085495.
- [20] 马小干, 时德. 丹参对血小板源生长因子刺激血管平滑肌细胞增生的影响[J]. 中国普通外科杂志, 2002, 11(8):488-490. doi:10.3969/j.issn.1005-6947.2002.08.014.
Ma XG, Shi D. Effects of Radix Salviae Miltiorrhizae on the proliferation of vascular smooth muscle cells induced by platelet-derived growth factor[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2002, 11(8):488-490. doi:10.3969/j.issn.1005-6947.2002.08.014.
- [21] 汪海波, 高旭辉, 朱健, 等. ROCK1/II在转化生长因子 β 1诱导的主动脉平滑肌细胞表型转化中的作用[J]. 中国普通外科杂志, 2017, 26(12):1568-1574. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2017.12.010.
Wang HB, Gao XH, Zhu J, et al. Effects of ROCK1/II on phenotype switch in aortic vascular smooth muscle cells induced by TGF- β 1[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2017, 26(12):1568-1574. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2017.12.010.
- [22] Coll-Bonfill N, Peinado VI, Pisano MV, et al. Slug Is Increased in Vascular Remodeling and Induces a Smooth Muscle Cell Proliferative Phenotype[J]. PLoS One, 2016, 11(7):e0159460. doi: 10.1371/journal.pone.0159460.
- [23] 徐韶飞, 聂晚频, 姚凯, 等. HMGB1促进血管平滑肌细胞增殖与迁移的机制研究[J]. 中国普通外科杂志, 2015, 24(12):1703-1708. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.12.013.
Xu SF, Nie WP, Yao K, et al. Mechanism for HMGB1 in promoting migration and proliferation of vascular smooth muscle cells[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2015, 24(12):1703-1708. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.12.013.
- [24] Aherrahrou R, Aherrahrou Z, Schunkert H, et al. Coronary artery disease associated gene Phactr1 modulates severity of vascular calcification in vitro[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2017, 491(2):396-402. doi: 10.1016/j.bbrc.2017.07.090.
- [25] Zhang C, Chen D, Maguire EM, et al. Cbx3 inhibits vascular smooth muscle cell proliferation, migration, and neointima formation[J]. Cardiovasc Res, 2018, 114(3):443-455. doi: 10.1093/cvr/cvx236.
- [26] Cao L, Pan D, Li D, et al. Relation between anti-atherosclerotic effects of irak4 and modulation of vascular smooth muscle cell phenotype in diabetic rats[J]. Am J Transl Res, 2016, 8(2):899-910.
- [27] Jasmin JF, Malhotra S, Singh Dhallu M, et al. Caveolin-1 deficiency increases cerebral ischemic injury[J]. Circ Res, 2007, 100(5):721-729. doi: 10.1161/01.RES.0000260180.42709.29.
- [28] Reddy MA, Das S, Zhuo C, et al. Regulation of Vascular Smooth Muscle Cell Dysfunction Under Diabetic Conditions by miR-504[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2016, 36(5):864-873. doi: 10.1161/ATVBAHA.115.306770.
- [29] Coll-Bonfill N, de la Cruz-Thea B, Pisano MV, et al. Noncoding RNAs in smooth muscle cell homeostasis: implications in phenotypic switch and vascular disorders[J]. Pflugers Arch, 2016, 468(6):1071-1087. doi: 10.1007/s00424-016-1821-x.
- [30] Bretschneider M, Busch B, Mueller D, et al. Activated mineralocorticoid receptor regulates micro-RNA-29b in vascular smooth muscle cells[J]. FASEB J, 2016, 30(4):1610-1622. doi: 10.1096/fj.15-271254.
- [31] Reddy MA, Jin W, Villeneuve L, et al. Pro-inflammatory role of microRNA-200 in vascular smooth muscle cells from diabetic mice[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2012, 32(3):721-729. doi: 10.1161/ATVBAHA.111.241109.
- [32] Xu J, Li L, Yun HF, et al. MiR-138 promotes smooth muscle cells proliferation and migration in db/db mice through down-regulation of SIRT1[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2015, 463(4):1159-1164. doi: 10.1016/j.bbrc.2015.06.076.
- [33] Davis BN, Hilyard AC, Lagna G, et al. SMAD proteins control DROSHA-mediated microRNA maturation[J]. Nature, 2008, 454(7200):56-61. doi: 10.1038/nature07086.
- [34] McDonald RA, Halliday CA, Miller AM, et al. Reducing In-Stent Restenosis: Therapeutic Manipulation of miRNA in Vascular Remodeling and Inflammation[J]. J Am Coll Cardiol, 2015, 65(21):2314-2327. doi: 10.1016/j.jacc.2015.03.549.

- [35] Sun SG, Zheng B, Han M, et al. miR-146a and Kruppel-like factor 4 form a feedback loop to participate in vascular smooth muscle cell proliferation[J]. *EMBO Rep*, 2011, 12(1):56–62. doi: 10.1038/embor.2010.172.
- [36] Leeper NJ, Raiesdana A, Kojima Y, et al. MicroRNA-26a is a novel regulator of vascular smooth muscle cell function[J]. *J Cell Physiol*, 2011, 226(4):1035–1043. doi: 10.1002/jcp.22422.
- [37] Merlet E, Atassi F, Motiani RK, et al. miR-424/322 regulates vascular smooth muscle cell phenotype and neointimal formation in the rat[J]. *Cardiovasc Res*, 2013, 98(3):458–468. doi: 10.1093/cvr/cvt045.
- [38] Brennan E, Wang B, McClelland A, et al. Protective Effect of Let-7 miRNA Family in Regulating Inflammation in Diabetes-Associated Atherosclerosis[J]. *Diabetes*, 2017, 66(8):2266–2277. doi: 10.2337/db16-1405.
- [39] 曹辉, 胡新华, 张强, 等. let-7a对血管平滑肌细胞迁移、增殖功能调控作用的体外研究[J]. *中国普通外科杂志*, 2012, 21(12):1525–1530.
Cao H, Hu XH, Zhang Q, et al. Regulatory effect of let-7a on migration and proliferation of vascular smooth muscle cells: an in vitro study[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2012, 21(12):1525–1530.
- [40] 马骧, 欧阳尧明, 景在平, 等. lncRNA在血管疾病中的作用机制研究进展[J]. *中国普通外科杂志*, 2016, 25(12):1792–1795. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.12.020.
Ma X, Ouyang YM, Jing ZP, et al. Research progress in action mechanisms of lncRNAs in vascular diseases[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2016, 25(12):1792–1795. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.12.020.
- [41] Leung A, Trac C, Jin W, et al. Novel long noncoding RNAs are regulated by angiotensin II in vascular smooth muscle cells[J]. *Circ Res*, 2013, 113(3):266–278. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.112.300849.
- [42] Tang R, Zhang G, Wang YC, et al. The long non-coding RNA GAS5 regulates transforming growth factor beta (TGF-beta)-induced smooth muscle cell differentiation via RNA Smad-binding elements[J]. *J Biol Chem*, 2017, 292(34):14270–14278. doi: 10.1074/jbc.M117.790030.
- [43] Wu G, Cai J, Han Y, et al. LincRNA-p21 regulates neointima formation, vascular smooth muscle cell proliferation, apoptosis, and atherosclerosis by enhancing p53 activity[J]. *Circulation*, 2014, 130(17):1452–1465. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011675.
- [44] Han DK, Khaing ZZ, Pollock RA, et al. H19, a Marker of Developmental Transition, Is Reexpressed in Human Atherosclerotic Plaques and Is Regulated by the Insulin Family of Growth Factors in Cultured Rabbit Smooth Muscle Cells[J]. *J Clin Invest*, 1996, 97(5):1276–1285. doi: 10.1172/JCI118543.
- [45] Bell RD, Long X, Lin M, et al. Identification and initial functional characterization of a human vascular cell-enriched long noncoding RNA[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2014, 34(6):1249–1259. doi: 10.1161/ATVBAHA.114.303240.
- [46] Zhao J, Zhang W, Lin M, et al. MYOSLID Is a Novel Serum Response Factor-Dependent Long Noncoding RNA That Amplifies the Vascular Smooth Muscle Differentiation Program[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2016, 36(10):2088–2099. doi: 10.1161/ATVBAHA.116.307879.
- [47] Gong Y, Zhu Y, Zhu B, et al. LncRNA MALAT1 is up-regulated in diabetic gastroparesis and involved in high-glucose-induced cellular processes in human gastric smooth muscle cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 496(2):401–406. doi: 10.1016/j.bbrc.2018.01.038.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式: 李文东, 倪海真, 周敏, 等. 血管平滑肌细胞在糖尿病血管病变中的作用[J]. *中国普通外科杂志*, 2018, 27(6):776–782. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2018.06.018

Cite this article as: Li WD, Ni HZ, Zhou M, et al. Role of vascular smooth muscle cells in diabetic vascular disease[J]. *Chin J Gen Surg*, 2018, 27(6):776–782. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2018.06.018