

2型糖尿病与血管衰老研究进展*

马雅楠¹ 刘德敏¹ 谷国强¹

[摘要] 衰老是人类疾病的主要危险因素,延缓衰老已成为提高生活质量的紧迫问题。其中血管衰老贯穿于年龄相关疾病(如2型糖尿病、神经退行性疾病、动脉粥样硬化、高血压)的整个发生、发展及演变过程。2型糖尿病作为血管病变的发病基础,在血管衰老过程中扮演何种角色,是目前学术界研究的热点。本文旨在对2型糖尿病在血管衰老相关疾病中的作用机制进行综述,以期深入认识2型糖尿病背景下血管衰老的特点,并为对其早期干预提供理论依据。

[关键词] 血管衰老;2型糖尿病;内皮细胞;平滑肌细胞

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2021.09.003

[中图分类号] R587.1 **[文献标志码]** A

Progress of type 2 diabetes mellitus on vascular aging

MA Yanan LIU Demin GU Guoqiang

(Department of Cardiology, The Second Hospital of Hebei Medical University, Institute of Cardiocerebrovascular Disease of Hebei Province, Shijiazhuang, Hebei, 050000, China)

Corresponding author: GU Guoqiang, E-mail: guguoqiang72@163.com

Summary Aging is a major risk factor for human diseases, and delaying or reducing aging has become an urgent issue for improving the quality of life. Among them, vascular aging runs through the whole process of occurrence, development and evolution of age-related diseases (such as diabetes mellitus, neurodegenerative diseases, atherosclerosis, and hypertension). As the basis of the pathogenesis of vascular disease, what role does diabetes play in the process of vascular aging is a hot spot in the academic field. This article aims to review the latest research results on the mechanism and treatment of type 2 diabetes in cardiovascular aging-related diseases.

Key words vascular aging; diabetes mellitus; endothelium cell; vascular smooth muscle cell

血管衰老是心血管系统随增龄或与年龄相关代谢性疾病所发生的动脉功能、结构和机械性改变^[1-2]。血管衰老主要分为两种,一种为某些疾病(包括2型糖尿病、神经退行性疾病、动脉粥样硬化、高血压)引起的病理性血管衰老,另一种为健康增龄所致的生理性血管衰老,两者相互交织,加速了疾病和衰老的进程。衰老血管的显著结构改变表现在:弹性动脉管壁增厚、管腔扩张;大、中动脉内膜及中层钙化;小动脉粥样硬化发生。细胞水平可见内皮细胞、平滑肌细胞形态学异常^[2];此外可见胶原增加,弹力纤维减少、断裂,基质黏多糖沉积增加等^[3]。这些变化通常被描述为动脉硬化^[4],并最终引起血管功能上的改变,如僵硬增加、对血管舒张因子的敏感性降低、血管收缩因子的敏感性增加和血管新生能力降低等^[5]。其中,弹性动脉僵硬增加、顺应性下降、血管修复、新生能力降低以及血管内皮细胞功能障碍是血管衰老的重要特征。

糖尿病是一种以长时间高血糖为特征的代谢紊乱性疾病。其中2型糖尿病(type 2 diabetes,

T2DM)是以胰岛素抵抗和潜在的胰岛素分泌减少为特征,是常见的糖尿病类型,被认为是一种老年性疾病^[6],可引起动脉硬化及钙化。2型糖尿病引起的血管衰老机制十分复杂,本综述旨在对2型糖尿病在心血管衰老相关疾病中的作用机制方面做一综述。

1 2型糖尿病性血管衰老的发生机制

T2DM以胰岛素分泌不足、抵抗和高血糖为主要特征。从组织学角度,T2DM引起的血管衰老可以使血管内膜的内皮细胞,中膜的平滑肌细胞,外膜的成纤维细胞功能受损;从细胞活动角度,炎症、氧化应激、自噬、糖基化终末产物(advanced glycation end-products, AGEs)增加伴随着血管衰老的整个过程。

2 T2DM背景下血管衰老与内皮细胞

内膜是血管壁最内层的结构,单纯由血管内皮细胞构成。血管内皮细胞衰老是一个结构和功能改变的病理生理过程,包括血管张力失调,内皮通透性增加,动脉僵硬,血管生成和血管修复障碍等^[7]。血管内皮细胞(endothelium cell, ECs)的衰老被发现于血管衰老的发生、发展中起着关键作用^[8]。研究表明,肥胖、胰岛素抵抗、T2DM和衰老等危险因素可以引起内皮功能障碍及形态发生改变,从而导致动脉僵硬、动脉粥样硬化的发生^[7]。

*基金项目:河北省自然科学基金精准医学联合基金重点项目(No: H2020206409);心血管联盟默克基金(No: 2017-CCA-xinxin merck fund-011)

¹河北医科大学第二医院心内科(石家庄,050000)

通信作者:谷国强, E-mail: guguoqiang72@163.com

2.1 氧化应激引起内皮细胞损害

T2DM 通过各种不同的途径引起活性氧(ROS)过量产生,并在多个层次上诱导血管内皮细胞衰老。例如,高糖血症会促进线粒体功能障碍并诱导 ROS 的生成,产生的 ROS 可以进一步加剧线粒体损伤^[9-10]。同样,肥胖、炎症、血脂异常等因素均可以诱导 ROS 的产生^[11],这些因素都可以通过 ROS 介导的氧化应激反应导致血管损伤。另外,较高水平的 ROS 还可以通过降低 NO 的生物利用度、清除生物活性 NO、促使内皮型一氧化氮合酶解偶联等机制,进一步加剧氧化应激反应的发生^[12-13]。

2.2 糖脂代谢异常引起内皮细胞损害

与人脐静脉内皮细胞中持续高浓度的葡萄糖相比,波动的血糖对血管内皮细胞功能的危害更大^[14],引起更强烈的氧化应激反应。反复波动的餐后血糖引起单核细胞与内皮细胞黏附,这也可能是导致内皮功能障碍和动脉粥样硬化进展的事件之一。同时,T2DM 下的高血糖环境还可以引起血脂异常,主要包括低密度脂蛋白(low-density lipoproteins, LDL)的糖基化、氧化以及氧化低密度脂蛋白(oxidized low-density lipoprotein, ox-LDL)的增加^[15]和高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)抗动脉粥样硬化活性的丧失两方面。前者主要与糖尿病患者体内的高葡萄糖浓度和氧化应激水平有关,其中 ox-LDL 诱导的氧化应激是内皮功能障碍和细胞凋亡的主要原因,ox-LDL 与内皮细胞表面凝集素样 ox-LDL 受体 1(LOX-1)结合后,触发 ROS 的产生,导致内皮细胞损伤,内膜增厚、硬化^[16-17];后者可能与 HDL 和载脂蛋白 AI(ApoA1)的糖基化以及 HDL 脂质成分过氧化有关^[18],HDL 功能障碍显著削弱了血管内皮细胞的保护作用,进而加剧血管内皮细胞功能障碍。因此 T2DM 患者血管内皮长期暴露于高血糖、高血脂都会导致内皮细胞提前衰老。

2.3 慢性炎症反应引起内皮功能损害

核因子 NF- κ B 信号传导途径已被认为是引起慢性炎症反应最关键的过程。研究表明,T2DM 体内的高血糖状态及其产生的 ROS,可以导致 NF- κ B 的过度激活^[19];另外,T2DM 患者体内的 AGEs 产生增加而清除不足,可以使积聚的 AGEs 阻断胰岛素信号通路,促进炎症反应的发生^[20],并且 AGEs 受体(receptor for AGEs, RAGE)触发了各种信号分子,这些信号分子可以激活 NF- κ B 及其下游信号转导途径^[21]。以上因素均可以引起 NF- κ B 介导的多种细胞因子(如 TNF- α 、IL-6、MCP-1 和黏附分子)、趋化因子和炎症分子(CRP、IL-1 β 、IL-2 和 IL-6)的过度产生^[22],它们共同促进了慢性炎症的发生和发展,T2DM 通过炎症反应的信号分

子不仅可以引起内皮功能障碍,也可以使外膜成纤维细胞活化,促进胶原蛋白的分泌,进而促进动脉硬化化的发生^[23]。

T2DM 期间炎性小体活化同样可以促进慢性炎症的发生,加剧血管内皮细胞衰老。T2DM 患者的慢性高血糖症会引起 ROS 的产生增加,进而促进硫氧还蛋白相互作用蛋白(Thioredoxin interacting protein, TXNIP)与 NLRP3 的结合,导致 NLRP3 炎症体和 Caspase-1 的激活,从而引起 IL-1 β 的分泌,IL-1 β 可以进一步促进血管内皮细胞的炎症反应。T2DM 体内的 ROS 引起的 ox-LDL 也可以促进炎性小体的活化^[24-25]。此外,分泌的 IL-1 β 可通过 p53/p21 信号通路作为促进内皮细胞衰老的正反馈环。在此过程中,NLRP3 炎症体相关基因 asc、TXNIP、Caspase-1 和 IL-1 β 表达显著上调,阐明了 NLRP3 炎症体激活与血管内皮细胞衰老有关^[26]。

2.4 自噬通路受抑引起内皮细胞损害

自噬通路是细胞代谢和内稳态的关键调节因子,对维持血管细胞正常功能起着重要作用。其中自噬体和溶酶体的融合是自噬过程的关键步骤。研究证明,自噬在一些与年龄相关的疾病(如动脉粥样硬化、糖尿病)中降低^[27-28]。实验证明,长期 AGEs 可导致 HAECs 中自噬通量阻滞和自噬小体-溶酶体融合受损^[29],促进内皮细胞凋亡。另外,T2DM 体内过量的葡萄糖及其代谢产物还可以通过损害 p62 依赖的靶向溶酶体,引起自噬/溶酶体功能缺乏^[30-31]。当自噬被抑制后不仅可以导致变性蛋白质和失能细胞器等清除延迟及异常蓄积^[32],促进氧化应激和炎症反应的发生。还可以从钝化内皮一氧化氮合酶(eNOS)的磷酸化和 NO 的产生,降低血管内皮舒张功能^[32]。最重要的是自噬是促进 AGEs 清除的主要途径之一,阻断该途径会导致 AGEs 积累炎性细胞因子的产生。因此,自噬活动下降可以通过多种途径导致 T2DM 的内皮功能障碍,促进内膜增厚,加剧血管衰老的发生。

3 在 T2DM 背景下血管平滑肌细胞与血管衰老

血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cells, VSMCs)作为血管壁的基本成分和血管壁中膜内唯一的细胞类型,在血管生理功能中起着至关重要的作用。VSMCs 及其合成的细胞外基质(extracellular matrix, ECM)是动脉收缩张力的主要调节因子,有助于维持动脉外周阻力、调节血压、血流的分布和重新分配以及动脉的修复。有研究发现,T2DM 体外培养的 VSMCs 的寿命较正常人显著缩短,且与年龄相比,T2DM 在 VSMCs 衰老中发挥的作用更为重要^[33]。T2DM 引起的糖脂代谢异常、氧化应激、炎症、自噬等因素同样在血管平滑肌细胞衰老、动脉硬化和血管钙化中发挥着重要

作用^[34]。

3.1 高糖对血管平滑肌细胞的损害

高血糖在动脉粥样硬化(AS)发病机制中发挥重要作用。高糖不仅可以使 VSMC 由收缩表型转换为合成表型,促进其增殖、迁移、ECM 产生增加^[35-36]。相关研究表明^[37],高糖还可以通过上调 VSMCs 中凋亡调控因子的表达抑制其凋亡,凋亡减少以及凋亡小体清除不足,导致过量的 VSMC 在血管内膜及中膜 AS 斑块中沉积,进而发生 AS 性血管重构。另外,高血糖还可以和弹性蛋白降解产物一起促进 VSMCs 表达成骨细胞因子(如骨钙素、Runx2),这些成骨 VSMCs 是钙化基质小泡的重要来源,也是加速血管钙化的重要因素^[38-39]。这些分子和细胞变化的连续表达是血管钙化、动脉硬化和动脉重塑的基础。

3.2 氧化应激、慢性炎症对血管平滑肌的损害

T2DM 患者 VSMCs 中 ROS 的产生显著增加,导致线粒体 DNA 损伤增加,引起 VSMCs 衰老、血管功能障碍和动脉硬化加速^[34]。同时,氧化应激与 ROS 的过量产生,可引起高级脂化终末产物(advanced lipoxidation end-products, ALEs)、AGEs 和 ox-LDL 的生成增加,这些产物同样可以促进 VSMC 的增殖和迁移^[40-41]。并且,高糖、AGEs 和氧化脂质,通过激活多个信号转导通路和下游转录因子,促进炎症基因的表达,促使 VSMC 发生迁移和增殖,导致 AS 的发生^[42]。

3.3 自噬抑制对血管平滑肌的损害

自噬在调节 VSMCs 增殖和细胞表型方面也具有重要意义。激活自噬可以阻断 ROS 的产生,进而抑制 VSMC 的增殖^[43]。然而在 T2DM 条件下,高糖可以诱导 VSMC 中的 mTOR 的激活、抑制 AMPK 激活,从而抑制自噬促进 AS 的发展^[37,44]。

3.4 血管紧张素 II 对血管平滑肌的损害

研究表明,在 T2DM 患者体内,高血糖可以显著增加 VSMC 中血管紧张素 II (angiotensin II, Ang-II) 的分泌^[45-46]。Ang-II 不仅可以增加 DNA 甲基转移酶的表达引起血管壁厚度增加,还可以通过基质金属蛋白酶、单核细胞趋化蛋白-1 和转化生长因子- β -1 通路直接引起 VSMC 增殖、迁移和松弛,促进平滑肌细胞衰老^[47]。并且前两种通路可以引起 ECM 变性和血管纤维化等血管结构异常改变^[48];后者可以增加动脉壁内胶原蛋白的产生引起动脉硬化^[49]。因此 Ang-II 是促进 VSMCs 衰老的重要因素之一。

4 在 T2DM 背景下血管外膜与血管衰老

血管外膜包含丰富的细胞外基质,其中主要成分是弹性纤维和胶原蛋白。除此之外,外膜还分布着种类繁多的细胞,包括成纤维细胞、脂肪细胞、祖细胞等,其中最主要的细胞成分是血管外膜成纤维

细胞(vascular adventitial fibroblasts, AFs)。

4.1 T2DM 对血管外膜中细胞外基质的影响

血管外膜的细胞外基质主要由胶原构成,胶原的组成决定了血管壁弹性和韧性。而外膜的胶原成分主要由 AFs 分泌,因此,AFs 决定了血管外膜细胞外基质的组成。在 T2DM 长期高血糖的环境下 AFs 受到刺激进一步引起 NADPH 氧化酶活化,产生一系列 ROS,启动氧化应激,导致血管壁胶原纤维发生量和质的改变,最终引起血管顺应性降低、僵硬增加^[50-52],这是也是血管“衰老”的特征之一。并且,有实验表明,在 T2DM 病程中,主动脉弹性纤维降低,最终也可以引起血管硬度增加。另外,T2DM 患者体内的高糖水平可以促进晚期糖基化终末产物和胶原交联,与 AGEs 相交联后的胶原蛋白硬而难以水解,由此造成血管壁硬度增加。

4.2 T2DM 对成纤维细胞的影响

在 T2DM 患者中,AGEs 不仅可以引起内皮细胞、血管平滑肌细胞损伤,还可以引起外膜损伤。研究表明,AGE-HSA 可剂量依赖性地上调 AFs 上 RAGE 的表达,上调多种 MAPK 信号转导通路和 NF- κ B 活性,通过 RAGE-MAPK-NF-B 途径促进 AFS 迁移并诱导炎性递质 MCP-1、IL-6、VCAM-1 的释放^[51]。其中 MCP-1 是一种必需的趋化因子,负责将单核细胞募集到脉管系统中的炎性病变,这是动脉粥样硬化的初始步骤。此外,MCP-1 还与血管重塑密切相关。T2DM 患者的 AGEs-RAGE 系统相互作用主要导致 MCP-1 的表达和分泌增加,因此表明 AGEs-RAGE 系统可以引起血管重构,加剧血管衰老的发生^[52]。

血管周围交感神经元释放丰富的营养因子,通过旁分泌信号调节血管功能。Netrin-1 是一种可以在细胞外分泌的可扩散蛋白,是神经和血管之间“对话”的常见信号之一。Netrin-1 可以改善交感神经元旁分泌信号传导改善血管外膜重构。然而,T2DM 可导致主动脉中的 Netrin-1 显著减少。高血糖下的交感神经元旁分泌信号传导加剧,引起 AFs 增殖,迁移和胶原沉积,导致 T2DM 患者血管外膜重塑^[53]。

5 结语

综上所述,在 T2DM 背景下,血管的结构和功能发生改变,这些改变的累积构成了血管衰老的基础,同时血管衰老是多种心血管疾病的基础,严重威胁人类的健康。因此,对 T2DM 患者及其引起的作用机制方面进行早期的干预,可以有效缓解血管衰老和心血管疾病的进程。

参考文献

- [1] Ryder JR, Northrop E, Rudser KD, et al. Accelerated early vascular aging among adolescents with obesity

- and/or type 2 diabetes mellitus[J]. *J Am Heart Assoc*, 2020, 9(10): e014891.
- [2] El-Seweidy MM, Sarhan Amin R, Hussein Atteia H, et al. Dyslipidemia induced inflammatory status, platelet activation and endothelial dysfunction in rabbits: Protective role of 10-Dehydrogingerdione[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 110: 456-464.
- [3] Cunha PG, Boutouyrie P, Nilsson PM, et al. Early Vascular Ageing(EVA): definitions and clinical applicability[J]. *Curr Hypertens Rev*, 2017, 13(1): 8-15.
- [4] Lim K, Halim A, Lu TS, et al. Klotho: A major shareholder in vascular aging enterprises[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(18): 111.
- [5] Ni YQ, Lin X, Zhan JK, et al. Roles and functions of exosomal non-coding RNAs in vascular aging[J]. *Aging Dis*, 2020, 11(1): 164-178.
- [6] Pinti MV, Fink GK, Hathaway QA, et al. Mitochondrial dysfunction in type 2 diabetes mellitus: an organ-based analysis[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2019, 316(2): E268-E285.
- [7] Jia G, Aroor AR, Jia C, et al. Endothelial cell senescence in aging-related vascular dysfunction[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2019, 1865(7): 1802-1809.
- [8] Hohensinner PJ, Kaun C, Buchberger E, et al. Age intrinsic loss of telomere protection via TRF1 reduction in endothelial cells[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1863(2): 360-367.
- [9] Bubb KJ, Drummond GR, Figtree GA. New opportunities for targeting redox dysregulation in cardiovascular disease[J]. *Cardiovasc Res*, 2020, 116(3): 532-544.
- [10] Login CC, Baldea I, Tipericiu 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.
- [11] Talepoor AG, Fouladseresht H, Khosropanah S, et al. Immune-inflammation in atherosclerosis: a new twist in an old tale[J]. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2020, 20(4): 525-545.
- [12] Ito F, Sono Y, Ito T. Measurement and clinical significance of lipid peroxidation as a biomarker of oxidative stress: oxidative stress in diabetes, atherosclerosis, and chronic inflammation[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2019, 8(3): 111.
- [13] Pandolfi A, De Filippis EA. Chronic hyperglycemia and nitric oxide bioavailability play a pivotal role in pro-atherogenic vascular modifications [J]. *Genes Nutr*, 2007, 2(2): 195-208.
- [14] Liu TS, Pei YH, Peng YP, et al. Oscillating high glucose enhances oxidative stress and apoptosis in human coronary artery endothelial cells[J]. *J Endocrinol Invest*, 2014, 37(7): 645-651.
- [15] 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.
- [16] Cai Y, Xu L, Xu C, et al. Hsa_circ_0001445 inhibits ox-LDL-induced HUVECs inflammation, oxidative stress and apoptosis by regulating miRNA-640 [J]. *Perfusion*, 2020: 267659120979472.
- [17] 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.
- [18] 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): 111.
- [19] Donato AJ, Walker AE, Magerko KA, et al. Life-long caloric restriction reduces oxidative stress and preserves nitric oxide bioavailability and function in arteries of old mice[J]. *Aging Cell*, 2013, 12(5): 772-783.
- [20] 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): 111.
- [21] Hudson BI, Lippman ME. Targeting RAGE Signaling in Inflammatory Disease [J]. *Annu Rev Med*, 2018, 69: 349-364.
- [22] 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.
- [23] Enzerink A, Vaheri A. Fibroblast activation in vascular inflammation[J]. *J Thromb Haemost*, 2011, 9(4): 619-626.
- [24] 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.
- [25] 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.
- [26] 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.
- [27] Hansen M, Rubinsztein DC, Walker DW. Publisher Correction: Autophagy as a promoter of longevity: in-

- sights from model organisms[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2018, 19(9):611.
- [28] 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.
- [29] Zhang H, Ge S, He K, et al. FoxO1 inhibits autophagosome-lysosome fusion leading to endothelial autophagic-apoptosis in diabetes [J]. *Cardiovasc Res*, 2019, 115(14):2008-2020.
- [30] Aki T, Unuma K, Noritake K, et al. Formation of high molecular weight p62 by CORM-3 [J]. *PLoS One*, 2019, 14(1):e0210474.
- [31] 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.
- [32] Phadwal K, Feng D, Zhu D, et al. Autophagy as a novel therapeutic target in vascular calcification [J]. *Pharmacol Ther*, 2020, 206:107430.
- [33] Moldogazieva NT, Mokhosoev IM, Mel'nikova TI, et al. Oxidative Stress and Advanced Lipoxidation and Glycation End Products (ALEs and AGEs) in Aging and Age-Related Diseases[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019:3085756.
- [34] Chi C, Li DJ, Jiang YJ, et al. Vascular smooth muscle cell senescence and age-related diseases; State of the art[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2019, 1865(7):1810-1821.
- [35] Lacolley P, Regnault V, Avolio AP. Smooth muscle cell and arterial aging: basic and clinical aspects[J]. *Cardiovasc Res*, 2018, 114(4):513-528.
- [36] 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.
- [37] 李秀丹, 石立力, 姜晓艳. 血管平滑肌细胞自噬与糖尿病动脉粥样硬化关系的研究进展[J]. *临床心血管病杂志*, 2019, 35(1):92-95.
- [38] 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 J Mol Sci*, 2020, 21(19):111.
- [39] 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.
- [40] Lacolley P, Regnault V, Laurent S. Mechanisms of arterial stiffening: from mechanotransduction to epigenetics[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2020, 40(5):1055-1062.
- [41] Castro JP, Jung T, Grune T, et al. 4-Hydroxynonenal (HNE) modified proteins in metabolic diseases [J]. *Free Radic Biol Med*, 2017, 111:309-315.
- [42] 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.
- [43] Park HS, Han JH, Jung SH, et al. Anti-apoptotic effects of autophagy via ROS regulation in microtubule-targeted and PDGF-stimulated vascular smooth muscle cells[J]. *Korean J Physiol Pharmacol*, 2018, 22(3):349-360.
- [44] 薛新月, 畅智慧, 刘兆玉. 血管平滑肌细胞在血管钙化中的调控机制研究进展[J]. *临床心血管病杂志*, 2020, 36(9):870-873.
- [45] Shyu KG, Cheng WP, Wang BW. Angiotensin II Downregulates MicroRNA-145 to Regulate Kruppel-like Factor 4 and Myocardin Expression in Human Coronary Arterial Smooth Muscle Cells under High Glucose Conditions. *Mol Med*. 2015. 21(1):616-625.
- [46] Nanayakkara G, Viswaprakash N, Zhong J, et al. PPAR γ activation improves the molecular and functional components of I(to)remodeling by angiotensin II[J]. *Curr Pharm Des*, 2013, 19(27):4839-4847.
- [47] Wang X, Khalil RA. Matrix Metalloproteinases, Vascular Remodeling, and Vascular Disease [J]. *Adv Pharmacol*, 2018, 81:241-330.
- [48] Harvey A, Montezano AC, Lopes RA, et al. Vascular Fibrosis in Aging and Hypertension; Molecular Mechanisms and Clinical Implications[J]. *Can J Cardiol*, 2016, 32(5):659-668.
- [49] Du Y, Han J, Zhang H, et al. Kaempferol Prevents Against Ang II-induced Cardiac Remodeling Through Attenuating Ang II-induced Inflammation and Oxidative Stress[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2019, 74(4):326-335.
- [50] Altenhöfer S, Kleikers PW, Radermacher KA, et al. The NOX toolbox: validating the role of NADPH oxidases in physiology and disease[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2012, 69(14):2327-2343.
- [51] Liu Y, Liang C, Liu X, et al. AGEs increased migration and inflammatory responses of adventitial fibroblasts via RAGE, MAPK and NF-kappaB pathways [J]. *Atherosclerosis*, 2010, 208(1):34-42.
- [52] Burr SD, Stewart JA Jr. Extracellular matrix components isolated from diabetic mice alter cardiac fibroblast function through the AGE/RAGE signaling cascade[J]. *Life Sci*, 2020, 250:117569.
- [53] Wang HF, Yu QQ, Zheng RF, et al. Inhibition of vascular adventitial remodeling by netrin-1 in diabetic rats[J]. *J Endocrinol*, 2020, 244(3):445-458.