

糖 尿 病

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.002528

糖尿病在冠脉微血管功能障碍中的作用机制

王雪芹, 邵 柳, 吴绮楠

(重庆大学附属肿瘤医院内分泌肾病内科, 重庆 400030)

【摘 要】糖尿病、冠状动脉粥样硬化性心脏病是当前常见的慢性疾病,糖尿病患者 70%~80%死于心血管系统疾病。糖尿病患者除了存在心外膜冠状动脉粥样硬化和心肌细胞损害外,也存在冠状动脉微血管功能障碍。胰岛素抵抗、高血糖、氧化应激、炎症因子、游离脂肪酸等因素使 NO 生物利用度下降,导致内皮功能障碍。当机体发生内皮细胞损害时,也发生了血管重塑、缺氧诱导的血管舒张受损,共同导致冠脉微循环功能障碍。本研究旨在探讨糖尿病在冠脉微血管功能障碍中的作用机制。

【关键词】糖尿病;冠脉微血管病变;内皮功能障碍

【中图分类号】R392.6

【文献标志码】A

【收稿日期】2020-02-22

Mechanism of diabetes mellitus on coronary microvascular dysfunction

Wang Xueqin, Shao Liu, Wu Qinan

(Department of Nephrology, Chongqing University Cancer Hospital)

【Abstract】Diabetes mellitus and coronary atherosclerotic heart disease are common chronic diseases at present. Patients with diabetes mellitus of 70%~80% die of cardiovascular system diseases. In addition to epicardial coronary atherosclerosis and myocardial cell damage, diabetic patients also have coronary microvascular dysfunction. Insulin resistance, hyperglycemia, oxidative stress, inflammatory factors and free fatty acids are going to decrease the bioavailability of NO, leading to endothelial dysfunction. When endothelial cells are damaged in the body, impaired vasodilation caused by vascular remodeling and hypoxia also occurs, co-working to lead to the coronary microcirculation dysfunction. We reviewed the advance and mechanism of diabetes mellitus in coronary microvascular dysfunction.

【Key words】diabetes mellitus; coronary microvascular dysfunction; endothelial dysfunction

随着人口老龄化和生活方式的改变,糖尿病逐渐变成一种流行性疾病。中国是世界第一糖尿病大国,成年糖尿病患者已超过 1 亿,其中绝大部分是 2 型糖尿病^[1]。2 型糖尿病的慢性并发症分为血管病变和非血管病变,血管病变包括微血管病变和大血管病变,大血管病变常见的有脑血管病变、冠状动脉粥样硬化性心脏病、外周血管病变。流行病学研究发现,2 型糖尿病患者 70%~80%死于心血管系统疾病,是非糖尿

病人群心血管系统疾病病死率的 8 倍。近 20 年的研究发现,冠状动脉微血管功能障碍是心肌缺血的重要机制之一,影响冠心病的预后。本研究旨在阐述糖尿病在冠脉微血管功能障碍中的作用机制。

1 冠脉微血管病变的认识

由于氧的摄取在冠脉循环中几乎是最大的,因此血流量必须按比例增加,以达到氧的增加需求。心肌耗氧量在剧烈活动时较安静休息状态下提高 4 倍^[2]。通过神经、激素、代谢产物、血管内皮等调节功能不同的微血管,使冠脉微循环适应心肌的代谢需求。一些研究将冠脉微血管定义为内径<200 μm 的血管,按照管腔直径分为 3 种类型。大型:直径 100~200 μm ,通过内皮细胞调节血管舒缩反应;中型:直径 40~100 μm ,通过血管平滑肌上的感受器调节管腔的压力变

作者介绍:王雪芹,Email:wangxueqin1122@126.com,

研究方向:老年相关性内分泌代谢。

通信作者:吴绮楠,Email:wqn11@126.com。

基金项目:国家自然科学基金面上资助项目(编号:81370885);重庆市科技局科研机构绩效激励引导专项面上资助项目(编号: cstc2019jxjl130006);2019 默克糖尿病研究基金资助项目(编号:G-X-2019-056)。

优先出版:https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20200610.1700.024.html
(2020-06-11)

化来调节血管舒缩反应,也称肌源性调节;小型:直径小于 40 μm ,通过心肌代谢产物调节血管舒缩反应。冠脉微循环主要的生理机制在于通过心肌代谢产物调控血管张力、扩张小型微血管,进而导致中型微血管的压力降低、肌源性扩张,反过来激活大型微血管内皮依赖性血管舒张^[3]。另外,心脏收缩力也是影响冠脉系统血供因素之一。冠状动脉平均每搏输出量不仅取决于灌注条件,还取决于心脏收缩力。改变心肌收缩力也可导致冠脉微血管病变。

冠状动脉微循环的结构异常包括管腔阻塞、炎症浸润、血管重塑和血管周围纤维化。冠状动脉微循环的功能异常包括内皮细胞和平滑肌细胞功能障碍、血管舒张和收缩功能受损及缺血再灌注^[4]。

冠脉微血管功能障碍的病理改变主要包括 3 类。①内皮功能障碍,导致 NO 生物利用率下降,内皮素、血栓素 A₂ 及前列腺素 H₂ 释放增加,氧化应激,进而出现微血管收缩;②平滑肌细胞功能障碍;③微血管痉挛/交感功能障碍,导致肾上腺素受体激活的反应增强,促进血管收缩,微血管重塑。其他的病理改变包括血管稀疏、血管壁压迫、血管壁浸润、管腔阻塞、内皮表层退化(如通过损伤)、信号传导受损和代谢反馈受损^[5]。

2 糖尿病对冠脉微血管的作用

糖尿病对心脏的影响可分为心外膜冠状动脉粥样硬化改变、心肌细胞改变及冠状动脉微血管功能障碍。研究发现,在糖尿病导致的冠脉微血管病变中,内皮细胞病变早于血管重塑。

2.1 内皮功能障碍导致冠状动脉微血管功能障碍

胰岛素抵抗、高血糖、氧化应激、炎症因子[如肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)]、游离脂肪酸等因素促进糖尿病患者的内皮功能损坏,内皮功能障碍的特点是内皮介导的微动脉血管舒张功能下降,主要病因是 NO 生物利用度下降^[6]。

NO 生物利用度下降的主要原因是内皮型一氧化氮合酶 (endothelial nitric oxide synthase, eNOS) 活性降低和通过活性氧自由基 (reactive oxygen species, ROS) 使 NO 生成减少^[6]。生理状态下, L-精氨酸在一氧化氮合酶 (nitric oxide synthase, NOS) 主要是 eNOS 催化下转化为 L-瓜氨酸和 NO。精氨酸酶是另一个调节 NO 生成的细胞因子。它与一氧化氮合酶竞争底物 L-精氨酸,进而导致 NO 的生成、生物利用度下降。研究发现在糖尿病患者中,精氨酸酶的活性和表达升高^[7], NO 生成减少。

正常情况下,胰岛素与胰岛素受体结合,激活胰岛素信号传导/对接分子胰岛素受体底物 (insulin receptor substrate, IRS)-1/2 和下游磷脂酰肌醇-3-激酶 (phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt),刺激 GLUT4 向细胞膜移位,进而促进葡萄糖摄取。胰岛素代谢信号促进 eNOS 活化,而胰岛素抵抗时减弱 eNOS 活性,使 NO 生成减少^[8]。既往研究表明,给予改善胰岛素敏感性的药物治疗后,内皮功能得到改善。例如,二甲双胍、罗格列酮、曲格列酮和吡格列酮治疗已被证明能改善内皮功能。

高血糖激活晚期糖基化终产物 (advanced glycation end products, AGE) 作用于蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC),而 PKC 抑制 PI3K/Akt 的活性^[9] (图 1)。另外,AGE 通过增加 mRNA 降解率使 eNOS mRNA 半衰期降低^[10]。通过上述机制,最终改变 eNOS 活性使 NO 生物利用度下降。此外,AGEs 与其受体相互作用于内皮细胞的离子通道,通过下调 Kv 1.2 和 Kv1.5 蛋白及 mRNA 表达使内皮功能受损^[11-13]。PKC 还可激活下游的 NADPH 氧化酶^[10],使 ROS 生成增加,抑制 eNOS 活性,进而减少 NO 生成。PKC 也可通过提高血栓素 A₂、降低前列腺素水平直接作用于内皮细胞,使内皮功能障碍^[14]。

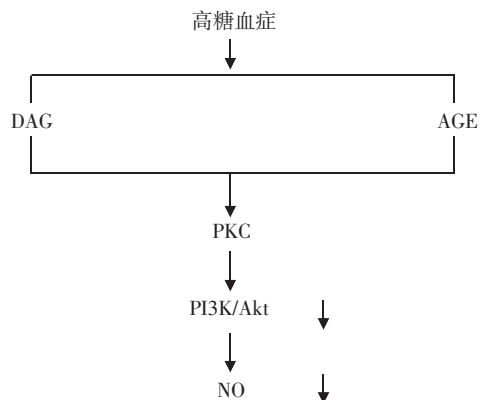


图 1 高血糖因 NO 减少导致内皮功能障碍

氧化应激是内皮功能障碍的重要环节。氧化应激是指体内活性氧化物质的产生和抗氧化防御体系之间失衡,从而导致组织损伤的一种状态。正常生理情况下,心脏利用游离脂肪酸 (free fatty acid, FFA)、葡萄糖、酮体、乳酸和一些氨基酸产生 ATP。线粒体的氧化磷酸化产生 95% 以上的 ATP。三羧酸循环通常占 ATP 的 5%。在高血糖、胰岛素抵抗和高甘油三酯血症的情况下,心肌细胞利用葡萄糖作为能量来源的能力降低,游离脂肪酸作为底物。这种底物的改变伴随着氧化磷酸化受损,从而导致 ROS 的产生增加^[15]。由于心脏具有非常有限的抗氧化能力,线粒体 ROS 增加使 NO 破坏增加和生物利用度降低^[15] (图 2)。有实验研究发现,用罗格列酮(过氧

化酶体增殖物激活受体 α 1(激动剂)治疗 2 型糖尿病小鼠,通过减少血管过氧化产物使 NO 介导的冠状动脉小动脉血流依赖性扩张。

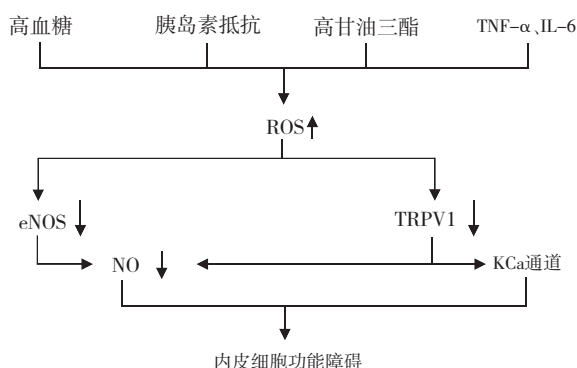


图 2 氧化应激导致内皮功能障碍

瞬时受体电位通道香草醛亚型-1(transient receptor potential vanilloid type-1, TRPV1)也参与血管内皮细胞介导的血管舒张。瞬时受体电位香草醛亚家族兼有受体和离子通道的特点,主要参与钙离子和钠离子等阳离子的细胞内流。当细胞外的 Ca^{2+} 通过 TRPV1 通道进入细胞内,增加细胞内 Ca^{2+} 浓度, Ca^{2+} 与钙调蛋白结合,改变 eNOS 的磷酸化状态,增强 eNOS 的活性,增加 NO 的合成和分泌。细胞内 Ca^{2+} 升高可激活 KCa 通道^[16]。冠脉系统有 3 种类型的 KCa 通道,根据电导率分为大(B)、中级(I)和小(S)^[16]。Bratz IN 等^[17]研究发现, TRPV1 通道在冠状动脉循环中表达,通过 NO 和钾通道介导内皮依赖性血管舒张。Guarini G 等^[18]研究发现, TRPV1 通过大电导钙离子激活钾通道和 NO 途径使冠状动脉血流达到心肌的代谢需求。Dello-Stritto DJ 等^[19]发现,糖尿病长时间的 H_2O_2 暴露会损害 TRPV1 依赖性冠状血管信号传导,导致冠状动脉内皮功能障碍。

心肌细胞对 FFA 利用增加而对葡萄糖利用降低,这种能量底物的改变可激活细胞核因子- κB (nuclear factor- κB , NF- κB),进而对内皮细胞产生损伤^[20]。另外, AGE 也可激活 NF- κB 。NF- κB 信号途径促进单核/巨噬细胞活化。该信号途径使促炎细胞因子(TNF- α , IL-6)表达增加。这些细胞因子通过激活 NADPH 氧化酶使 ROS 的增加导致内皮功能障碍^[21]。Lee S 等^[22]研究发现,在 db/db 小鼠心脏中 TNF- α 蛋白表达和血清 IL-6 水平明显升高,并与冠状动脉微血管内皮功能障碍相关。在另一项研究中, db/db 小鼠冠状动脉 TNF- α 血清浓度及重组人 1 型肿瘤坏死因子受体(tumor necrosis factor receptor 1, TNFR1)表达升高,导致冠状动脉内皮功能障碍^[23]。

糖尿病患者大多合并高血脂。高血脂可导致凝集素样氧化型低密度脂蛋白受体-1(lectin like oxidized low density

lipoprotein receptor-1, LOX-1)表达增加, LOX-1 通过 PKC 途径促进巨噬细胞对氧化低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, oxLDL)的吞噬,与 AGEs-RAGE 信号通路共同导致血管内皮细胞的损伤^[20]。高血糖还可激活 1,2-二酰甘油(1,2-diacylglycerol, DAG)作用于下游 PKC ϵ 抑制 PI3K/AktB 的活性,减弱 eNOS 活性,使 NO 生成减少^[24],损伤内皮细胞。

糖尿病患者发生内皮功能障碍后除了使 NO 生物利用度下降,还使内皮前列环素分泌减少,内皮依赖性超极化因子介导的反应改变,纤溶能力受损,促凝血活性增加,生长因子和细胞外基质蛋白过度产生,内皮细胞通透性和氧化应激增加^[25]。上述机制参与了冠脉微循环功能障碍。

2.2 血管重塑导致冠脉微循环障碍

随着冠状动脉微血管内皮细胞调节血管张力的能力失调,血管平滑肌、细胞外的基质参与血管重塑代偿性恢复血管壁张力和应力^[21]。而这些变化是冠状动脉微血管病变的早期亚临床发病机制。ROS、血管紧张素 II(angiotensin II, Ang II)、内皮素-1(endothelin-1, ET-1)、AGE、炎症因子参与血管重塑。

NO 通过抑制血管平滑肌细胞增殖和调节细胞外基质蛋白表达来调节血管重塑^[26]。NO 通过降低血管平滑肌细胞的弹性模量(E-模量)和与 I 型胶原的黏附来调节血管平滑肌细胞的硬度,从而维持血管壁的弹性和防止僵硬^[27]。精氨酸酶如上文所说,也参与血管平滑肌增殖。研究发现,在去氧皮质酮酸盐高血压模型中,精氨酸酶基因缺失逆转了野生型小鼠冠状动脉周围纤维化的增加^[28]。

ROS 调节血管张力,与血管平滑肌增殖和迁移、表型转换和(或)细胞外基质成分改变有关。ROS 通过血小板衍生生长因子(platelet derived growth factor, PDGF)和转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)等生长因子介导参与细胞重塑^[21]。有研究发现,线粒体 ROS 的抑制可阻止 2 型糖尿病小鼠冠状动脉阻力微血管的重塑,提示 ROS 在微血管重塑中的关键作用^[21]。

Ang II 与血管平滑肌收缩有关,通过对血管平滑肌细胞肥大和增生调节血管重塑^[21]。此外, Ang II 通过增加血管平滑肌的 E 模量和与细胞外基质蛋白的黏附增加血管平滑肌的硬度^[27]。糖尿病早期促炎性血管紧张素 II 受体 1(angiotensin II receptor 1, AT1R)上调。Ang II 与 AT1R 结合,其中 AT1R/NOX/ROS 信号通路激活促进血管重塑。TGF- β 是血管平滑肌细胞表型的有效调节因子和细胞外基质组成的重要调节因子。在糖尿病大鼠中也发现 TGF- β 参与 Ang II/AT1R 介导的血管重塑^[29]。

ET-1 介导的细胞内信号转导与 Ang II 非常相似,导致

PKC、MAPKs、ROS 和 TGF- β 等多种信号转导途径激活。这些途径导致血管增殖、迁移和纤维化增加。此外,ET-1 还可通过调节膜金属蛋白酶活性和细胞外基质组成的变化,如胶原水平的增加,促进血管重塑^[30]。

AGEs 通过细胞外基质基膜的分子交联作用,使这些蛋白对水解转化具有抵抗能力。这一过程导致胶原过度积聚,动脉等组织硬化增强。AGEs 促进 ROS 的产生以激活 TGF- β 1/SMAD 通路,增加结缔组织的产生和纤维化。AGEs 通过糖基化反应损害血管平滑肌细胞 Kv 通道活性,参与非内皮依赖性血管舒张功能受损。另外,AGEs 通过与 RAGE 激活调节细胞外基质转换和动脉硬化。AGEs 与 RAGE 在心肌细胞表面的相互作用通过 Janus 激酶(Janus kinase, JAK)和有丝分裂原活化蛋白激酶(mitogen activated protein kinase, MAPK)途径激活,诱导炎症反应,增加基质蛋白和结缔组织产生^[31]。

免疫细胞如 T 细胞和巨噬细胞在血管重塑中起重要作用。这些细胞产生促炎细胞因子(如 TNF- α)和 IL-6,参与血管重塑。KCa 3.1 通道在血管平滑肌细胞表达,调节其细胞周期和增殖。在糖尿病情况下,该通道上调,刺激血管平滑肌细胞增殖和迁移^[32]。该通道同时也在巨噬细胞、淋巴细胞和血小板表达,它的激活使细胞内钙水平持续升高,进而刺激细胞的募集和增殖以及细胞因子的分泌,因此炎症级联放大^[33],导致血管重塑。

细胞黏附分子如细胞内黏附分子-1(intracellular adhesion molecule-1, ICAM-1)和血管细胞黏附分子 1(vascular cell adhesion molecule 1, VCAM-1)也与血管重塑密切相关。Ang II、ET-1、AGE/RAGE 和 ROS 途径都促进 NF- κ B 水平升高。NF- κ B 的激活直接导致血管平滑肌表型转换和增殖^[34]。NF- κ B 也通过增加促炎细胞因子(TNF- α 、IL-6、IL-8、IL-1)和细胞黏附分子(ICAM-1 和 VCAM-1)的表达而促进疾病的进展。

2.3 缺氧诱导的血管舒张功能受损

内皮细胞和平滑肌导致的血管舒缩功能障碍是一种早期变化,这种长期的结构变化与糖尿病性微血管病的发展密切相关。有研究指出,糖尿病对冠状动脉微血管功能障碍的主要病理改变是冠状动脉小动脉运动受损,包括内皮介导的血管舒张功能、肌源性反应和缺氧诱导的血管舒张受损。离子通道的改变参与缺氧诱导的血管舒张功能受损。

ATP 敏感性钾通道(ATP-sensitive potassium channel, KATP)是细胞膜代谢传感器,根据细胞能量状态影响膜兴奋性。足够的细胞内 ATP 浓度使 KATP 通道保持闭合。当细胞内 ATP 减少使细胞膜 KATP 通道开放,其结果是 K⁺向外流动,减少 Ca²⁺内流,引起血管舒张。缺氧激活 K 通路,AMP-K 的增加打开了 KATP 通道,K⁺流出导致超极化,从而导致 Ca²⁺

通道关闭,细胞内 Ca²⁺浓度低引起血管舒张^[16]。有研究发现,糖尿病患者通过使冠状动脉小动脉舒张的 KATP 通道损害机制导致缺氧诱导的血管舒张功能降低^[35]。

3 总结

综上所述,糖尿病早期主要通过胰岛素抵抗、高血糖、氧化应激、炎症因子、游离脂肪酸等因素使 NO 生物利用度下降,导致内皮功能受损。当机体发生内皮细胞改变时,也发生了血管重塑、缺氧诱导的血管舒张受损,最终导致冠脉微循环功能障碍,而此病理生理的改变对糖尿病性心脏病起着重要的作用,为糖尿病心脏病的防治策略提供治疗思路。

参考文献

- [1] Jia W. Diabetes research in China: making progress[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2017, 5(1): 9-10.
- [2] Spaan J, Kolyva C, van den Wijngaard J, et al. Coronary structure and perfusion in health and disease[J]. Philos Trans A Math Phys Eng Sci, 2008, 366(1878): 3137-3153.
- [3] Bender SB, Jia G, Sowers JR. Mineralocorticoid receptors: an appealing target to treat coronary microvascular dysfunction in diabetes[J]. Diabetes, 2015, 64(1): 3-5.
- [4] Shome JS, Perera D, Plein S, et al. Current perspectives in coronary microvascular dysfunction[J]. Microcirculation, 2017, 24(1): 10.
- [5] Pries AR, Reglin B. Coronary microcirculatory pathophysiology: can we afford it to remain a black box?[J]. Eur Heart J, 2017, 38(7): 478-488.
- [6] Kassan M, Choi SK, Galan M, et al. Enhanced NF- κ B activity impairs vascular function through PARP-1-, SP-1-, and COX-2-dependent mechanisms in type 2 diabetes[J]. Diabetes, 2013, 62(6): 2078-2087.
- [7] Bhatta A, Yao L, Toque HA, et al. Angiotensin II-induced arterial thickening, fibrosis and stiffening involves elevated arginase function[J]. PLoS One, 2015, 10(3): e0121727.
- [8] Tousoulis D, Papageorgiou N, Androulakis E, et al. Diabetes mellitus-associated vascular impairment: novel circulating biomarkers and therapeutic approaches[J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 62(8): 667-676.
- [9] Qinan W, Ling Z, Bing C. The influence of the telomere-telomerase system on diabetes mellitus and its vascular complications[J]. Expert Opin Ther Targets, 2015, 19(6): 849-864.
- [10] Delbin MA, Trask AJ. The diabetic vasculature: physiological mechanisms of dysfunction and influence of aerobic exercise training in animal models[J]. Life Sci, 2014, 102(1): 1-9.
- [11] Elvira B, Warsi J, Munoz C, et al. SPAK and OSR1 sensitivity of

- voltage-gated K^+ channel Kv1.5[J]. *J Membr Biol*, 2015, 248(1):59–66.
- [12] Chapalamadugu KC, Panguluri SK, Bennett ES, et al. High level of oxygen treatment causes cardiotoxicity with arrhythmias and redox modulation[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2015, 282(1):100–107.
- [13] Kurokawa S, Niwano S, Niwano H, et al. Cardiomyocyte-derived mitochondrial superoxide causes myocardial electrical remodeling by downregulating potassium channels and related molecules[J]. *Circ J*, 2014, 78(8):1950–1959.
- [14] Cosentino F, Eto M, De Paolis P, et al. High glucose causes up-regulation of cyclooxygenase-2 and alters prostanoid profile in human endothelial cells; role of protein kinase C and reactive oxygen species [J]. *Circulation*, 2003, 107(7):1017–1023.
- [15] Jia G, Hill MA, Sowers JR. Diabetic cardiomyopathy; an update of mechanisms contributing to this clinical entity[J]. *Circ Res*, 2018, 122(4):624–638.
- [16] Severino P, D'Amato A, Netti L, et al. Diabetes mellitus and ischemic heart disease; the role of ion channels[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(3):802–822.
- [17] Bratz IN, Dick GM, Tune JD, et al. Impaired capsaicin-induced relaxation of coronary arteries in a porcine model of the metabolic syndrome[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2008, 294(6):2489–2496.
- [18] Guarini G, Ohanyan VA, Kmetz JG, et al. Disruption of TRPV1-mediated coupling of coronary blood flow to cardiac metabolism in diabetic mice; role of nitric oxide and BK channels[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2012, 303(2):H216–223.
- [19] Dello-Stritto DJ, Connell PJ, Dick GM, et al. Differential regulation of TRPV1 channels by H_2O_2 ; implications for diabetic microvascular dysfunction[J]. *Basic Res Cardiol*, 2016, 111(2):21.
- [20] 王玉泉, 胡厚源. 冠脉微血管功能障碍在糖尿病性心脏病发病中的作用[J]. *重庆医科大学学报*, 2015, 40(11):1383–1386.
- [21] Labazi H, Trask AJ. Coronary microvascular disease as an early culprit in the pathophysiology of diabetes and metabolic syndrome[J]. *Pharmacol Res*, 2017, 123:114–121.
- [22] Lee S, Park Y, Zhang C. Exercise training prevents coronary endothelial dysfunction in type 2 diabetic mice[J]. *Am J Biomed Sci*, 2011, 3(4):241–252.
- [23] Zhang C, Park Y, Picchi A, et al. Maturation-induces endothelial dysfunction via vascular inflammation in diabetic mice[J]. *Basic Res Cardiol*, 2008, 103(5):407–416.
- [24] Atkinson LL, Kozak R, Kelly SE, et al. Potential mechanisms and consequences of cardiac triacylglycerol accumulation in insulin-resistant rats[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2003, 284(5):923–930.
- [25] Kibel A, Selthofer-Relatic K, Drenjancevic I, et al. Coronary microvascular dysfunction in diabetes mellitus[J]. *Int Med Res*, 2017, 45(6):1901–1929.
- [26] Hale SA, Weger L, Mandala M, et al. Reduced NO signaling during pregnancy attenuates outward uterine artery remodeling by altering MMP expression and collagen and elastin deposition[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2011, 301(4):1266–1275.
- [27] Hong Z, Reeves KJ, Sun Z, et al. Vascular smooth muscle cell stiffness and adhesion to collagen I modified by vasoactive agonists[J]. *PLoS One*, 2015, 10(3):e0119533.
- [28] Toque HA, Nunes KP, Rojas M, et al. Arginase 1 mediates increased blood pressure and contributes to vascular endothelial dysfunction in deoxycorticosterone acetate-salt hypertension[J]. *Front Immunol*, 2013, 4:219–229.
- [29] Sun H, Zhao Y, Bi X, et al. Valsartan blocks thrombospondin/transforming growth factor/Smads to inhibit aortic remodeling in diabetic rats[J]. *Diagn Pathol*, 2015, 10:18–26.
- [30] Sachidanandam K, Portik-Dobos V, Kelly-Cobbs AI, et al. Dual endothelin receptor antagonism prevents remodeling of resistance arteries in diabetes[J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2010, 88(6):616–621.
- [31] Jia G, DeMarco VG, Sowers JR. Insulin resistance and hyperinsulinaemia in diabetic cardiomyopathy[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2016, 12(3):144–153.
- [32] Dong P, Liu M, Liu C. Exenatide inhibits the $KCa_{3.1}$ channels of aortic vascular smooth muscle in diabetic rats[J]. *Acta Cardiol Sin*, 2017, 33(6):648–655.
- [33] Xu R, Li C, Wu Y, et al. Role of $KCa_{3.1}$ channels in macrophage polarization and its relevance in atherosclerotic plaque instability[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2017, 37(2):226–236.
- [34] Heiss EH, Liu R, Waltenberger B, et al. Plumericin inhibits proliferation of vascular smooth muscle cells by blocking STAT3 signaling via S-glutathionylation[J]. *Sci Rep*, 2016, 6:20771.
- [35] Miura H, Wachtel RE, Loberiza FR Jr, et al. Diabetes mellitus impairs vasodilation to hypoxia in human coronary arterioles; reduced activity of ATP-sensitive potassium channels[J]. *Circ Res*, 2003, 92(2):151–158.

(责任编辑:唐秋姗)