维普资讯 http://www.cqvip.com

逐渐向肿瘤中心扩散[17]，但在MRI上不论T_1或T_2加权像都呈高信号强度肿块，其信噪比亦比实质性肿瘤为高[18,19]，易与硬化型HCC鉴别。肝腺瘤及局灶性结节增生可与本病有类似的放射学表现，可借鉴临床资料进行鉴别。其它纤维类肿瘤如胆管癌、转移性肿瘤、肝脏上皮样血管内皮瘤或肉芽肿也可出现延迟强化，但在动脉期常为乏血性表现[2]。

总之，临床上怀疑为HCC的患者，如肿瘤结构密度均匀，新生血管丰富，强化延迟，包膜缺乏，且伴局限性肝萎缩等影像表现者，应考虑为硬化型HCC。

参 考 文 献

1.Gibson JB. Histoligic typing of tumors of the liver, biliary tract and pancreas. In:International histological classfication of tumors, Vol 20. Geneva:World Health Organization, 1978.20
2.Yamashita Y, et al. Abdom Imaging, 1993; 18:347
3.Ohtomo K, et al. Radiat－Med, 1984; 2:104
4.原武护二，他.癌の临床，1989;35:793
5.Yamashita Y, et al. Radiology, 1995; 196:799
6.Kita K, et al. 日本消化器病学会杂志，(English Abstract), 1996;93:377
7.Omata M. et al. Liver, 1981;1:33
8.Yamashita F, et al. Kurume－Med－J, 1992;39:113
9.Onedere H, et al. J Clin Ultrasound, 1993; 11:421
10.Yoshida T, et al. J Clin Ultrasound, 1987;15:431
11.Yoshida J, et al. Comput－Med－Imaging－Graph, 1992; 16:125
12.Itai Y, et al. JCAT, 1981; 5:834
13.Itai Y, et al. AJR, 1986,146:729
14.Mathieu D, et al. Radiology, 1984; 152:127
15.Friedman AC, et al. Rastrointest Radiol, 1986,11:67
16.Francis IR, et al. Gastrointest Radiol, 1986; 11:67
17.Itai Y, et al. Radiology, 1980,137:149
18.Stak DD, et al. ARJ, 1985; 145:213
19. Glazer GM, et al. Radiology, 1985; 155:417

(收稿日期 1997－03－14)

89-92 动脉粥样硬化；糖基化终末产物；糖尿病 (35)

糖基化终末产物与动脉粥样硬化

临床学院内科 余 路* 综述 邱鸿鑫 审校

R543.502
R587.1

中图分类号 R587.1

糖尿病(diabetes mellitus,DM)时，动脉粥样硬化(atherosclerosis,AS)不仅发展迅速，而且发生率高，据统计，DM患者与正常人比较，冠心病发生率高出2倍，周围血管病变高2～4倍，急性心肌梗塞或中风高2～6倍[1]。DM男性和女性死于慢性心血管并发症者分别比非DM病人高2倍和5倍，尤其是44岁以下的DM患者，因心血管并发症死亡者比同龄非DM病人高10～20倍[2]。DM时AS的发生有其特有的一些促进因素[3]，本文仅就糖基化终末产物在其中的作用及机理作一综述。

蛋白质可与葡萄糖发生自发的、非酶促的反应。早期形成可逆的产物Schiff碱。Schiff碱可发生重排形成更稳定但也是可逆的Amadori型早期产物。这两种反应分别经数小时和数周即达平衡。经治疗血糖水平恢复正常后它们也可恢复到正常，不会持续积聚于蛋白质，故病理意义不大。但某些早期糖基化终产物结合于一些长寿蛋白质后可发生一系列缓慢、复杂的化学重排，形成不可逆的中、晚期产物。这些中、晚期产物统称为糖基化终末产物(advanced glycosylation end products,AGE)，它们的化学特性可总结如表[4]：

AGE的这些特性使其在DM各种并发症发生中的作用越来越受到重视。已发现DM多种并发症与AGE有关[5,6]。许多学者对DM时的AS进行研究，也发现了AGE参与的证据[7,8]。目前认为，AGE是DM发生AS非常重要的因素之一，其机理可能

* 女，1970－06出生，研究生

维普资讯 http://www.cqvip.com

表1 AGE化学特性

AGE可在蛋白质、脂质和核酸形成不可逆性
AGE蛋白对蛋白降解酶高度抵抗
高反应性：蛋白多肽间相互交联，如胶原摄取非糖基化蛋白质，如低密度脂蛋白(LDL)、免疫球蛋白(Ig)等
脂质AGE导致脂质氧化
AGE可与NO反应使其失活

包括以下几方面：

1 AGE致动脉血管壁脂质沉积

1.1 AGE与脂蛋白交联，直接致其沉积于管壁

AGE形成的不可逆性、AGE相互之间、AGE与蛋白质之间、AGE蛋白内部的多肽之间相互交联是AGE的重要特征[4]。血管壁内形成的AGE能摄取进入内膜的各种蛋白质，包括脂蛋白，并不可逆地与之交联。此过程长期反复进行，导致脂质不断在管壁沉积下来。

1.2 AGE损伤内皮细胞

Ross[9]认为，内皮损伤，包括形态学上的可见变化、功能及代谢改变，是AS的重要始动环节。由于内皮损伤而导致的内皮通透性、粘附性、血液凝固性的改变及释放的各种细胞因子引起了AS发生的一系列连锁反应。内皮损伤对AS的发生发展具有比血脂水平更大的影响。可作为单一因素诱发动物AS并不必须有血脂增高。

DM时，不仅高血糖可直接损伤内皮细胞，AGE也可损伤内皮细胞。给正常大鼠输入AGE，二月后发现动脉内皮的通透性增高，血管舒张反应也明显受到抑制。若同时给予氨基胍抑止AGE的进一步形成，则上述变化明显改善[10]。AGE对内皮细胞的损伤可能是直接的、也可能通过某些细胞因子的作用，还可以是与内皮细胞上AGE受体结合的结果[11]。

1.3 AGE导致LDL的修饰

LDL是AS时沉积于动脉壁的主要脂蛋白成份。正常的LDL通过与LDL受体结合而被摄取、降解、从而满足细胞代谢的需要和控制血浆相应脂蛋白水平。此过程受胞内游离胆固醇量的反馈性调节。在许多情况下，LDL可发生各种形式的修饰，如氧化、乙酰化、丙二醛化等，且不能被LDL受体识别。但巨噬细胞表面的清道夫受体能识别这些经化学修饰及聚合的异常LDL并与之结合，迅速内移至胞内降解。此过程不受反馈性调节，故巨噬细胞在大量摄取这些异常LDL后，胞内脂质堆积，转化为泡沫细胞。由于LDL受体的反馈性调节，细胞在摄取了LDL后使LDL受体数量减少；另一方面，清道夫受体又不摄取正常LDL，故正常血浆LDL的增多将不会直接导致泡沫细胞形成。只有当LDL在血浆或内膜下被化学修饰并被巨噬细胞大量摄取后，巨噬细胞才能转化为泡沫细胞，继而分泌一系列细胞因子，促进AS斑块的形成。可见LDL的修饰在AS形成中具有重要作用。

DM时，AGE的形成使LDL发生了两种重要的修饰：AGE－LDL和OX－LDL。

AGE－LDL即在LDL上形成了糖基化终末产物。在非DM患者，LDL也可发生非酶促糖基化，此时一分子LDL中的载脂蛋白B在其赖氨酸的C氨基上可结合0.5分子葡萄糖，而DM时可结合2分子葡萄糖。起初这种结合是可逆的，以后发生比较复杂的分子重排、交联，形成AGE－LDL。AGE－LDL在AS形成中具有多方面的作用。

首先，AGE－LDL能被巨噬细胞摄取而致泡沫细胞形成。AGE－LDL不被LDL受体识别而被巨噬细胞上清道夫受体大量摄取，同时巨噬细胞对其降解能力降低，故大量脂质积聚于胞内成为泡沫细胞。此外，有学者对糖化LDL的性质进行研究[12]，其中一个发现就是其唾液酸含量低，即带正电荷增多，与带大量负电荷的蛋白聚糖的结合力大于正常LDL。这样，糖化LDL不仅易被巨噬细胞摄取，而且易于沉积于动脉壁细胞外基质，这样又更利于巨噬细胞的摄取。研究表明，动脉壁脂纹的巨噬细胞及巨噬细胞源性泡沫细胞中存在AGE[7]，糖基化LDL可诱导体外培养的细胞积聚胆固醇[12]。

其次，AGE－LDL可诱导巨噬细胞释放多种细胞因子[13]。此时巨噬细胞能释放多种因子，它们有各自的作用，同时又相互影响。形成复杂的网

维普资讯 http://www.cqvip.com

络，最终表现出致AS形成的作用。如白细胞介素、(IL－1)对平滑肌细胞有趋化活性，肿瘤坏死因子(TNF)促使内皮细胞肥大而损伤内皮细胞，增加内皮通透性，血小板源性生长因子(PDGF)具有巨噬细胞、平滑肌细胞趋化活性，还可激活胶原合成、收缩血管等。

同时，AGE－LDL具有促进单核细胞聚集、粘附的作用。目前认为，AS病灶中的泡沫细胞初期来源于巨噬细胞，而此巨噬细胞来源于循环单核细胞。单核细胞进入内膜是AS的早期发现之一，其第一步即是粘附于内皮细胞。正常血流中的单核细胞远少于淋巴细胞和中性粒细胞，它之所以能选择性迁入内膜，与内皮细胞短暂地表达细胞特异的表面粘附分子，从而调节所要招募的白细胞有关。许多研究证明AGE可通过刺激内皮细胞表达粘附分子而使单核细胞粘附于内皮细胞[14,15]。同时，AGE－LDL还具有单核细胞趋化作用，促使单核细胞跨过内皮细胞进入内皮下聚集[16,17]，成为巨噬细胞，进而成为泡沫细胞，并分泌大量细胞分子，进一步吸引单核细胞，使病变加剧并向下一步平滑肌细胞增生、基质成分增加发展。

最后，AGE－LDL可刺激巨噬细胞释放自由基[18]。自由基的危害包括细胞毒作用，影响血管壁通透性、改变蛋白质功能等，还可修饰内皮下结缔组织基质，也导致LDL的另一修饰形式出现，即氧化修饰LDL(OX－LDL)。

关于AS发生的修饰蛋白学说认为[19]，正常脂蛋白经修饰后其致AS作用明显加强，在各种修饰中最重要的就是氧化修饰。OX－LDL被清道夫受体摄取，导致大量胆固醇蓄积形成泡沫细胞;它具有吸引及滞留单核细胞的作用;OX－LDL的细胞毒作用使其在内膜下蓄积时损伤覆盖于其上的内皮细胞;还能通过影响多种细胞因子分泌来促使AS病变的发生发展。迄今，OX－LDL具有强大的致AS的生物学作用的观点已被广泛接受。LDL发生氧化的具体机制还不十分清楚，许多研究表明AGE是与其有密切关系的因素之一。R.Bucala等[20]证明AGE－LDL是体内脂质氧化的途径之一，C.A.Colaco等[16]认为体内糖基化的LDL是OX－LDL的来源。反过来，脂质过氧化也会对AGE的形成产生影响。W.Palinsky等[21]指出高血糖状态会加重脂质过氧化，而脂质过氧化的增加又会加强AGE的形成。氧化与糖基化之间存在着相互作用[22]。

由以上叙述可见，AGE可以从多个方面导致脂质沉积，而这些方面所起的作用并不仅是导致脂质沉积这一AS的早期病变。事实上，后期的许多病变如平滑肌细胞增生、基质增生等已经被启动了。

2 AGE吸引平滑肌细胞至内膜并使其增生

许多学者认为AS是一种特殊的慢性炎症，表现之一即是平滑肌细胞充当了一般炎症中纤维母细胞的作用。它从中膜移至内膜，增殖，并从收缩型转为合成型，产生大量胶原及其他间质。这本是一种保护反应，但反应过度则造成动脉管腔堵塞。同时，平滑肌细胞通过LDL受体途径也可摄取脂质成为泡沫细胞。大量泡沫细胞逐渐坏死则可导致斑块破裂，继发血栓形成而堵塞管腔，出现严重症状。AGE对平滑肌细胞的作用可通过影响内皮细胞、巨噬细胞及平滑肌细胞本身产生各种细胞因子来实现[9]。这些因子作用于平滑肌细胞，使其由中膜向内膜迁移、增殖及发生表型转换。AGE也可通过与平滑肌细胞上AGE受体结合而直接致平滑肌细胞增殖，从而导致AS病变的发展[11]。

3 AGE影响血管壁的细胞外基质成份

动脉壁的主要细胞外基质(extracellular matrix,ECM)为胶原、弹性蛋白、非胶原糖蛋白及蛋白聚糖。这些成分从AS发病早期开始就有量、结构和分布形式的改变。AGE也能从多方面影响ECM。

3.1 AGE使ECM生成增多

如前所述，AGE作用后可产生多种细胞因子，其中一些能使平滑肌细胞增殖、表型改变，从而合成大量ECM。此外，AGE还可能直接使平滑肌细胞合成ECM，但未见有报道。不过，有人已证

维普资讯 http://www.cqvip.com

实AGE能直接与肾小球系膜细胞上的AGE受体结合，改变系膜细胞功能，使其产生大量纤粘蛋白[23]。

3.2 AGE使ECM降解减少

与AGE结合了的胶原蛋白之间、分子内部的多肽之间、与血浆蛋白之间能相互交联，交联了的胶原蛋白溶解度降低，对蛋白酶敏感性也降低[24]。这也可解释AS病灶中胶原成分的增多。同时，交联的ECM及网罗的大量血浆蛋白也导致结缔组织柔顺性降低，动脉壁失去弹性、增厚[10]，加重AS的病变。

ECM的增加一方面直接致管壁增厚变硬，另一方面也可启动AS病变，如胶原－AGE致血栓形成倾向增加[25]，动脉壁ECM中的粘蛋白可致脂质沉积[26]等。

4 AGE启动免疫反应

AGE可作为抗原直接引起免疫反应。同时，动脉壁AGE可摄取循环免疫复合物，进而引起补体系统发生作用。现在知道，免疫机制也是AS发生的一个重要机制[27]。

5 AGE促进血栓形成

AGE可直接促进血小板聚集，而聚集的血小板是AS病灶中脂质的来源之一，能促进培养的平滑肌细胞形成泡沫细胞，刺激其增殖。血小板在AS发展过程早期虽不是重要的参与因素，但在其发展中后期则起着十分重要的作用。AGE与内皮细胞上AGE受体的结合具有增加组织因子产生，抑制内皮细胞表面凝血酶敏感蛋白(thrombomodulin)表达的作用[11]。此外，内膜AGE可与进入内膜的各种蛋白质结合或自身交联[28]，致管腔狭窄、闭塞，血流变慢甚至停止而形成血栓，也可破坏内膜结构使之暴露于血流而致血栓形成。除血小板外，血栓中的许多成分如纤维蛋白原，凝血酶等也都参与了AS的发展[29]。

由此可见，DM时AGE是AS发病率高、发病快的一个重要因素。它在其他并发症中的作用也日益受到关注。同醛糖还原酶抑制剂一样，抑制AGE形成的药物如氨基胍也已成为防治DM并发症研究的新焦点[30]，有望于将来应用于临床。

参 考 文 献

1.Conrad K, et al. Am J Hypertens 1994;7:629
2.董砚虎，等，主编.糖尿病及其并发症当代治疗(第一版).山东科技出版社 1994;99
3.Schaper MC. Diabetic Medicine 1996;13:S23
4.Vlassara H,et al. Lab Invest 1994;70:138
5.Brownlee M. Diabetes Care 1992;15:1835
6.Vlassara H. Kidney Int 1995;48:S43
7.Kume S,et al. Am J Pathol 1995;147:654
8.Hunt JV,et al. Atherosclerosis 1994;111:255
9.Ross R. Nature 1993;362:801
10.Vlassara H,et al. Proc Natl Acad Sci USA 1992;89:12043
11.Vlassara H. J Lab Clin Med 1994;124:19
12.Sobenin IA,et al. Diabetes 1996;45:S35
13.Brownlee M,et al. N Engl J Med 1988;318:1315
14.Karmansky I,et al. Cell Biol Int Rep 1992;16:503
15.Cybulsky MI,et al. Science 1991;251:788
16.Colaco CA,et al. Bioassays 1994;16:145
17.Kirstein M,et al. Proc Natl Acad Sci USA 1990;87:9010
18.Kimura H,et al. Atherosclerosis 1995;118:1
19.Steinberg D,et al. N Engl J Med 1989;320:915
20.Bucala R,et al. Proc Natl Acad Sci USA 1993;90:6434
21.Palinski W,et al. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1995;15:571
22.Taniguchi N,et al. Diabetes 1996;45:S81
23.Skolnik EY,et al. J Exp Med 1991;174:931
24.Sakata N,et al. Atherosclerosis 1995;116:63
25.杨和平，等.国外医学生理病理科学与临床 1992;12:70
26.张英珊.中国病理生理学杂志 1991;7:660
27.Hansson GK. Br Heart J 1993;69:S38
28.Brownlee M,et al. Science 1986;232:1629
29.Kario K,et al. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1995;15:1114
30.Boel E,et al. J Diabetes Complication 1995;9:104

(收稿日期 1997－03－14)