

·综述·

糖尿病血管内皮细胞损伤机制的研究进展

奎玉凤 李毅

【摘要】 糖尿病发病率呈持续上升趋势,糖尿病微血管病变引发的并发症发生率也随之升高,如糖尿病足、糖尿病慢性溃疡等。糖尿病慢性溃疡因治疗周期漫长,严重影响患者生活质量,其病变损伤机制在疾病进程中起关键作用。值得注意的是,血管内皮细胞(VECs)功能障碍作为血管并发症发生发展的核心环节,对其机制研究具有重要临床价值。因此,希望通过系统探讨VECs损伤的分子机制,为糖尿病慢性溃疡的治疗提供新型靶点与干预策略。

【关键词】 糖尿病; 慢性创面; 内皮细胞损伤机制

[中图分类号] R587.1 [文献标志码] A

Mechanism of endothelial cell injury in diabetes: a review Kui Yufeng, Li Yi. Department of Burn and Plastic Surgery, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining 810000, China

Corresponding author: Li Yi, Email: liyiqhxn2006@aliyun.com

【Abstract】 The prevalence of diabetes mellitus continues to exhibit a sustained upward trend, accompanied by a concurrent rise in the incidence of diabetic microvascular complications. Conditions such as diabetic foot and diabetic chronic ulcers have shown a marked increase in prevalence. Diabetic chronic ulcers, characterized by prolonged therapeutic duration, not only significantly impair patients' quality of life but also demonstrate crucial pathogenic mechanisms that play a pivotal role in disease progression. Notably, vascular endothelial cells (VECs) dysfunction serves as a central pathological event in the initiation and development of vascular complications, rendering the elucidation of its underlying mechanisms clinically significant. Therefore, hope to provide novel therapeutic targets and interventional strategies for diabetic chronic ulcers by exploring systematic investigation into the molecular mechanisms underlying VECs injury.

【Key words】 Diabetes mellitus; Chronic wounds; Endothelial cell injury mechanism

糖尿病是一种慢性代谢性疾病,近年来其发病率在全球范围内呈显著上升趋势。2018~2019年,国家慢性病和非传染性疾病预防控制中心和中国疾病预防控制中心的调查显示,我国糖尿病患病率为11.9%^[1]。糖尿病引起的糖尿病足溃疡(diabetic foot ulcer, DFU)是严重并发症,患者截肢率和病死率高,严重影响生活质量,且临床治疗周期长,费用昂贵,预后较差,给家庭和社会造成了严重的负担^[2]。糖尿病足涉及血管和神经病理损害。血管病变会对患者机体的血液、氧气及营养物质供应造成影响,引起肢端缺血、缺氧,导致伤口愈合延缓,病情持续发展最终出现溃疡加重,严重的甚至会引发坏疽、截肢^[3-5]。创面愈合的动态过程被分为以下3个阶段:炎症期、增殖期(包括再上皮化和新生血管形成)、重塑期。新生血管形成包括血管生成和血管发生,在皮肤的维护和修复中起着重要的作用,其依赖于各种细胞的参与和协调,特别是血管内皮祖细胞和血管内皮细胞(vascular endothelial cells, VECs)^[6]。血管生成是创面愈合中的关键步骤之一,糖

尿病创面中血管生成受损起着关键的作用,VECs功能障碍是血管并发症发生和发展的重要因素^[6-8]。目前,DFU的治疗是临床医生的难点难题。改善VECs功能障碍、血管病变,不仅对促进创面愈合有关键作用,深入探讨糖尿病患者VECs损伤的机制,也可为改善糖尿病血管病变及血管化治疗提供思路。

一、糖尿病对VECs的影响

血管内皮是由一层扁平细胞构成的特殊结构,形成血管的内壁并作为血管的最内层。这一结构不仅具有屏障功能,更是一个复杂的调节系统,通过其自分泌、旁分泌和内分泌作用,精确调控血管通透性、血液流动和炎症反应等重要生理过程。值得注意的是,内皮层能够与多种细胞类型发生相互作用,在维持血管稳态中发挥核心作用。然而,在糖尿病病理状态下,持续的高血糖及其伴随的代谢紊乱会严重损害内皮细胞的功能完整性,导致其调节机制失调,进而引发一系列血管并发症。这种内皮功能障碍在糖尿病血管病变的发生发展中起着关键作用^[9]。

糖尿病状态下,VECs的凋亡率显著升高。这种细胞凋亡不仅导致了VECs数量的减少,还进一步影响了血管的完整性与功能,降低了创面的愈合能力。凋亡的VECs表现出特征性的形态变化。在正常情况下,VECs呈现为扁平的类圆形、短

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1673-9450.2025.04.015

基金项目: 青海省“昆仑人才高端创新与创业人才”项目[(2022)2024-0301-ZJC-0112]

作者单位: 810000 西宁,青海大学附属医院烧伤整形外科

通信作者: 李毅, Email: liyiqhxn2006@aliyun.com

梭形,排列整齐,与周围细胞紧密相连,形成连续的内皮层。血糖高渗状态可引发一系列代谢产物的形成、氧化应激的增强,VECs出现变形、间隙增宽,导致VECs屏障破坏,迁移受阻,最终导致血管化受阻,影响创面愈合^[10-13]。王霞等^[14]通过人脐静脉内皮细胞培养实验发现,正常对照组细胞在培养72 h后仍保持典型的类圆形形态,而高糖组细胞则出现从圆形、椭圆形到条索状的形态转变,同时伴有细胞数量减少和细胞间隙增大的特征。王丽等^[15]的研究进一步证实了这一现象,其研究显示空白组细胞维持正常的短梭形形态,而高糖组则出现细胞形态不规则、细胞肥大、间隙增大等典型改变,同时观察到细胞碎片和悬浮死细胞显著增多。

VECs可释放内皮衍生的血管活性因子、防止血小板聚集和白细胞黏附以及调节细胞增殖^[8],在血管收缩舒张、止血和局部炎症的调节过程中起重要作用,同时可参与机体免疫^[16]。糖尿病状态下,VECs的完整性被破坏,刺激VECs的合成和释放内皮素增多,同时一氧化氮(nitric oxide, NO)产生减少,细胞氧化应激加强,导致相关炎症的发生^[8]。糖尿病还能改变VECs内多种血管活性因子的合成,影响血管紧张性、血流动力学、凝血和血管平滑肌细胞的生理功能^[17]。

二、与氧化应激相关的细胞损伤机制

氧化应激是一种不平衡的氧化还原状态,其特征是活性氧(reactive oxygen species, ROS)的过量产生和积累以及细胞或组织中抗氧化系统的失衡。在糖尿病患者中,VECs通常会受到氧化应激的损害,内皮连接被破坏,血管通透性增加,最终导致大血管和微血管疾病的发生^[18]。静脉内皮细胞的氧化应激主要是因烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)氧化酶产生的ROS引起的。NADPH氧化酶是电子传递链的重要组成部分,可触发内皮细胞高水平葡萄糖诱导的氧化应激^[19]。在高血糖状态下,细胞代谢异常增加ROS的生成,并可通过多种途径损伤内皮细胞。

1. 内质网(endoplasmic reticulum, ER)应激:ER是一个发育良好的膜网络,是细胞中最大的细胞器^[20]。ER应激指ER稳态的改变,可导致未折叠蛋白反应(unfolded protein response, UPR)的启动。而UPR的主要功能是恢复ER的生理活性,协调细胞凋亡和适应性反应。当UPR不能重建ER稳态时,细胞凋亡发生。当出现缺氧,错误折叠和(或)突变的蛋白质积累,以及高葡萄糖会增加ER应激^[20-22]。错误折叠或未折叠的蛋白质的积累会刺激葡萄糖的使用,并激活线粒体中的氧化磷酸化,以产生更多的三磷酸腺苷,随后产生大量的ROS。另外,随着错误折叠的蛋白质在ER腔内的积累,大量的Ca²⁺泄漏到线粒体中,而线粒体内过量的Ca²⁺可导致ROS产生,从而导致内皮功能障碍。ER中Ca²⁺稳态的丧失又会进一步刺激ER应激和氧化应激,形成恶性循环^[23]。

2. 铁死亡:铁死亡是一种调节性细胞死亡形式,其特点是细胞内游离亚铁离子(Fe²⁺)和脂质过氧化物的积累。铁死亡在形态学、生化和遗传学上不同于细胞凋亡、各种形式的坏死和自噬,死亡过程呈现线粒体体积缩小、双层膜密度增加、线粒体嵴减少或消失以及脂质ROS增多等特征变化^[24-25]。

铁死亡是ROS触发内皮细胞程序性死亡的重要机制^[26]。有研究表明VECs在体外暴露于高浓度葡萄糖时,会产生更多的ROS、脂质过氧化产物和铁氧化相关蛋白,引发铁死亡,从而导致内皮细胞迁移和存活率下降^[27]。另外,血管内皮细胞暴露于高糖环境下,会引起线粒体受损,线粒体铁稳态失调也会进一步发生铁死亡^[25]。Luo等^[28]发现高糖可以通过激活人脐静脉内皮细胞中的p53-xCT-谷胱甘肽轴诱导铁死亡。

3. 晚期糖基化终末产物(advanced glycation end-products, AGEs)的增加:AGEs是一类由还原糖(如葡萄糖、果糖)与蛋白质、脂质或核酸的游离氨基通过非酶促反应形成的不可逆交联化合物^[29]。在细胞应激、高血糖和缺氧条件下,AGEs水平会升高。在细胞内,AGEs通过修饰结构蛋白、酶蛋白来损伤内皮细胞;在细胞外,通过修饰基质蛋白,影响其与整合素相互作用;其还可以修饰血浆蛋白,修饰后的血浆蛋白可与AGEs的细胞受体结合,引发病理过程^[30]。AGEs与其受体结合后,会激活不同的信号通路,增加ROS的产生,促使内皮细胞产生氧化应激,导致内皮细胞损伤^[31]。此外,AGEs还会导致内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)表达和NO合成降低,内皮素-1(endothelin-1, ET-1)表达升高,导致内皮功能障碍^[32-33]。此外,糖尿病患者体内持续的高血糖水平也会诱发甲基乙二醛(methylglyoxal, MGO)水平的升高,其是AGEs的主要前体,与糖尿病微血管病变有关。MGO会降低eNOS活性和NO生物利用率,导致内皮细胞功能障碍^[34]。

4. 线粒体损伤:在高血糖病理状态下,葡萄糖经内皮细胞表面葡萄糖转运蛋白的摄取速率显著提升,导致进入线粒体的葡萄糖代谢底物超负荷。而过量的底物使线粒体电子传递链的传递效率失衡,引发ROS病理生成^[29]。在高葡萄糖处理的牛主动脉内皮细胞中,高血糖通过增加三羧酸循环诱导ROS过量产生^[18]。此外,高血糖会导致线粒体生物发生和自噬异常,进而导致受损线粒体的积累、线粒体功能受损和线粒体碎片增加。线粒体功能障碍与线粒体钙超载有关,钙超载会导致线粒体膜电位降低、线粒体呼吸受损以及线粒体ROS生成过多^[35],而线粒体功能失调,ROS产生可进一步增加,线粒体氧化应激加剧,引发内皮细胞功能障碍或细胞凋亡^[36]。

三、糖尿病引发的内源性NO失调损伤VECs

NO是一种重要的内源性信号分子,具有血管舒张、抗凝和抗炎、抑制细胞凋亡等多种生物学功能。NO在内皮细胞内由eNOS将L-精氨酸转化为L-瓜氨酸的过程中合成。高糖环境下,内皮细胞ROS增加,导致内皮细胞内eNOS解耦联产生超氧阴离子,超氧阴离子与NO会生成过氧亚硝酸盐,NO生物利用度降低,从而导致内皮进一步损伤和炎症反应^[33-37]。在糖尿病患者中,每次高血糖发作都与NO清除、NO生物利用度急剧降低以及一氧化氮依赖的内皮功能受损有关,还可引发白细胞浸润、血小板聚集、血管反应性调节因子失衡,以及对血管生成信号的反应降低^[17]。eNOS表达和(或)活性的降低可能是导致NO产生减少的原因。在正常情况下,胰岛素通过磷脂酰肌醇-3激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)通路激活eNOS,刺激内皮细胞产生NO。在胰岛素抵抗中,这

一途径受损, NO的产生减少, 氧化应激增加^[33]。

四、糖尿病影响VECs的相关信号通路

糖尿病通过多个信号通路直接或间接地影响内皮细胞的功能, 这些信号通路的异常激活或抑制是导致内皮细胞功能障碍的另一机制。

1. 核因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)信号通路: NF- κ B是内皮和平滑肌细胞表达的主要转录因子。NF- κ B的激活会诱导与血管炎症有关的大量基因的转录^[38]。NF- κ B通路的激活, 诱导炎症细胞因子如环氧化酶2的转录表达, 进而增加促炎细胞因子的产生, 损害内皮细胞功能, 抑制血管生成^[39]。此外, 高糖通过激活ROS, 导致NF- κ B活化, 降低eNOS表达, 诱导内皮细胞氧化应激损伤^[18]。NF- κ B途径是与细胞生物学活性密切相关的最重要的细胞信号传导之一。Tribbles同源蛋白3在各种信号途径中富集, 过表达的Tribbles同源蛋白3编码了与细胞应激反应有关的酶, 该酶由NF- κ B信号传导诱导。Tribbles同源蛋白3的过表达可以有效激活NF- κ B信号通路。Shi等^[40]发现, 高糖诱导了Tribbles同源蛋白3表达的增加, 而Tribbles同源蛋白3的沉默可减少高糖诱导的人脐静脉内皮细胞凋亡。

2. Janus 激酶(Janus kinase, JAK)-信号转导及转录激活因子(signal transducer and activator of transcription, STAT)通路: 有实验结果显示, 高糖处理不仅显著降低了人脐静脉内皮细胞的细胞存活率, 还诱导了一系列细胞损伤标志物的改变, 包括caspase-9表达上调、ROS生成增加、线粒体膜电位丢失以及eNOS表达减少, 同时还伴有JAK2蛋白及STAT3蛋白的激活^[41]。JAK/STAT信号通路是导致内皮细胞功能障碍的重要致病机制。高糖通过JAK/STAT信号通路诱导ET-1 mRNA的合成增加, 促进ET-1分泌水平增加, 而高浓度的ET-1会加重细胞病理损伤^[42]。

3. p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38 mitogen-activated protein kinase, p38 MAPK)通路: p38 MAPK激酶是血管细胞中的一个可以被高血糖水平和糖尿病激活的潜在靶点。p38丝裂原活化蛋白(p38)激酶激活可由氧化剂、高渗性和促炎细胞因子诱导, 导致细胞凋亡、细胞生长和基因调控^[43]。Lin等^[44]使用p38抑制剂SB203580治疗高糖诱导的人脐静脉内皮细胞损伤, 发现内皮细胞毒性降低、ROS减少、炎症损伤减少, 说明p38 MAPK信号通路的抑制减轻高糖诱导的氧化应激及炎症损伤。Leng等^[45]的研究证明高糖诱导的p38 MAPK信号通路激活时, 氧化应激及炎症损伤增强。此外, 胰岛素通过PI3K依赖途径激活eNOS, 通过MAPK依赖途径激活ET-1分泌, 从而促进NO的产生。在胰岛素抵抗条件下, PI3K通路受损, NO生成减少, 最终导致内皮功能障碍^[32]。

4. 其他通路: 高糖环境还可通过其他信号通路诱导内皮细胞损伤和程序性细胞死亡。Kong等^[46]发现在高糖条件下细胞中嘌呤能受体P2X配体门控离子通道7(purinergic receptor P2X ligand-gated ion channel 7, P2X7)受体表达显著上调, 这一改变降低了细胞对脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导细胞死亡的敏感性, LPS同时通过激活P2X7形成自分泌反馈回路, 触发NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3(NOD-like receptor family, pyrin domain-containing protein 3,

NLRP3)炎症小体的组装, 随后炎症小体通路持续释放、放大和延续, 并诱导凋亡^[46]。此外, 氧化应激也可通过NF- κ B通路驱动NLRP3炎症小体表达, NLRP3炎症小体激活会导致caspase-1的裂解和激活, 引起白细胞介素-1 β 升高, 最终引起炎症^[47]。另外, 有研究发现第10号染色体缺失的磷酸酶及张力蛋白同源物(phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten, PTEN)-整合素连接激酶(integrin-linked kinase, ILK)-蛋白激酶B(protein kinase B, Akt)信号通路参与高浓度葡萄糖诱导凋亡。烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶4(NADPH oxidase 4, Nox4)的激活及其介导的ROS生成是高糖诱导内皮细胞凋亡的始动环节。Nox4产生的ROS通过多重机制启动细胞凋亡程序, 包括抑制抗凋亡蛋白B细胞淋巴瘤2蛋白(B-cell lymphoma 2, Bcl-2)的表达、上调PTEN的表达、抑制ILK-Akt信号传导、促进促凋亡蛋白Bcl-2相关X蛋白的表达以及激活caspase3等^[48]。

五、总结与展望

目前, 随着糖尿病发病率的升高, DFU的发病率也显著增加, 其临床治疗备受关注, 是当前医学面临的重大挑战。糖尿病溃疡患者因代谢异常可引起下肢动脉血管病变, 导致血流量减少, 生长因子活性降低导致新生血管不足, 严重阻碍创面愈合。糖尿病微血管并发症最重要的特征是内皮细胞功能障碍。导致内皮细胞功能障碍常见的途径, 包括氧化应激的增加、内源性NO的失调及激活或抑制相关信号通路。正常生理状态下, 健康内皮细胞能够通过分泌多种活性因子对化学和物理信号产生精确响应, 从而调控细胞粘附、平滑肌细胞增殖、维持血管张力、炎症反应等生理过程。在高糖或糖尿病病理条件下, 以上功能受损, 导致血管并发症发生。现有研究不仅揭示了内皮细胞功能障碍的分子机制, 更为开发靶向治疗策略提供了理论依据, 有助于开发针对关键病理环节的靶向药物或创新治疗方案, 为治疗和改善糖尿病微血管病变提供新思路。

参 考 文 献

- [1] 中华医学会糖尿病学分会. 中国糖尿病防治指南(2024版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2025, 17(1): 16-139.
- [2] 王轩宇, 阙华发. 细胞外基质在糖尿病足溃疡防治研究中的应用进展[J]. 中南药学, 2021, 19(9): 1865-1870.
- [3] Liu FS, Li Y, Guo XS, et al. Advances in traditional Chinese medicine as adjuvant therapy for diabetic foot[J]. World J Diabetes, 2022, 13(10): 851-860.
- [4] Komai H. Vascular disease and diabetes[J]. Ann Vasc Dis, 2024, 17(2): 109-113.
- [5] 郭瑞, 彭会珍, 浦仕彪, 等. 糖尿病足溃疡难愈性创面的相关研究进展[J]. 云南民族大学学报(自然科学版), 2024, 33(3): 325-334, 376.
- [6] Huang X, Liang P, Jiang B, et al. Hyperbaric oxygen potentiates diabetic wound healing by promoting fibroblast cell proliferation and endothelial cell angiogenesis[J]. Life Sci, 2020, 259: 118246.
- [7] Deng H, Li B, Shen Q, et al. Mechanisms of diabetic foot ulceration: a review[J]. J Diabetes, 2023, 15(4): 299-312.
- [8] Shi Y, Vanhoutte PM. Macro- and microvascular endothelial

- dysfunction in diabetes[J]. *J Diabetes*, 2017, 9(5): 434-449.
- [9] 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.
- [10] Yan SF, Ramasamy R, Schmidt AM. The RAGE axis: a fundamental mechanism signaling danger to the vulnerable vasculature[J]. *Circ Res*, 2010, 106(5): 842-853.
- [11] Xu S, Ilyas I, Little PJ, et al. Endothelial dysfunction in atherosclerotic cardiovascular diseases and beyond: from mechanism to pharmacotherapies[J]. *Pharmacol Rev*, 2021, 73(3): 924-967.
- [12] Khalid M, Petroianu G, Adem A. Advanced glycation end products and diabetes mellitus: mechanisms and perspectives[J]. *Biomolecules*, 2022, 12(4): 542.
- [13] Rho SS, Ando K, Fukuhara S. Dynamic regulation of vascular permeability by vascular endothelial cadherin-mediated endothelial cell-cell junctions [J]. *J Nippon Med Sch*, 2017, 84(4): 148-159.
- [14] 王霞, 韩居才, 刘凯歌, 等. 高糖诱导下人脐静脉内皮细胞形态、增殖活性及钙黏蛋白表达变化[J]. *山东医药*, 2024, 64(16): 38-41.
- [15] 王丽, 梁明丽, 孟春, 等. 益景汤对高糖环境中人脑微血管内皮细胞形态和 TGF- β 1/Smads 信号通路相关蛋白表达的影响[J]. *福建中医药*, 2023, 54(7): 31-34.
- [16] 李自成, 毛爱琴, 石萧明, 等. 蒙花苷靶向内凝集蛋白 1 改善糖尿病血管内皮功能障碍的作用及机制[J]. *食品科学*, 2025, 46(8): 170-177.
- [17] Goligorsky MS. Vascular endothelium in diabetes[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2017, 312(2): F266-F275.
- [18] An Y, Xu BT, Wan SR, et al. The role of oxidative stress in diabetes mellitus-induced vascular endothelial dysfunction[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2023, 22(1): 237.
- [19] Wang R, Lu L, Guo Y, et al. Effect of glucagon-like peptide-1 on high-glucose-induced oxidative stress and cell apoptosis in human endothelial cells and its underlying mechanism[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2015, 66(2): 135-140.
- [20] Mohan S, R PRM, Brown L, et al. Endoplasmic reticulum stress: a master regulator of metabolic syndrome[J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 860: 172553.
- [21] Szegezdi E, Logue SE, Gorman AM, et al. Mediators of endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis[J]. *EMBO Rep*, 2006, 7(9): 880-885.
- [22] Schisano B, Harte AL, Lois K, et al. GLP-1 analogue, Liraglutide protects human umbilical vein endothelial cells against high glucose induced endoplasmic reticulum stress[J]. *Regul Pept*, 2012, 174(1-3): 46-52.
- [23] Maamoun H, Abdelsalam SS, Zeidan A, et al. Endoplasmic reticulum stress: a critical molecular driver of endothelial dysfunction and cardiovascular disturbances associated with diabetes[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(7): 1658.
- [24] Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death[J]. *Cell*, 2012, 149(5): 1060-1072.
- [25] Sha W, Hu F, Xi Y, et al. Mechanism of ferroptosis and its role in type 2 diabetes mellitus[J]. *J Diabetes Res*, 2021, 2021: 9999612.
- [26] Zheng D, Liu J, Piao H, et al. ROS-triggered endothelial cell death mechanisms: focus on pyroptosis, parthanatos, and ferroptosis[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1039241.
- [27] Lin C, Hu Y, Lin Z, et al. MMP-9 responsive hydrogel promotes diabetic wound healing by suppressing ferroptosis of endothelial cells[J]. *Bioact Mater*, 2025, 43: 240-254.
- [28] Luo EF, Li HX, Qin YH, et al. Role of ferroptosis in the process of diabetes-induced endothelial dysfunction[J]. *World J Diabetes*, 2021, 12(2): 124-137.
- [29] Wautier JL, Schmidt AM. Protein glycation: a firm link to endothelial cell dysfunction[J]. *Circ Res*, 2004, 95(3): 233-238.
- [30] Clyne AM. Endothelial response to glucose: dysfunction, metabolism, and transport[J]. *Biochem Soc Trans*, 2021, 49(1): 313-325.
- [31] Paneni F, Beckman JA, Creager MA, et al. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part I[J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(31): 2436-2443.
- [32] Kaur R, Kaur M, Singh J. Endothelial dysfunction and platelet hyperactivity in type 2 diabetes mellitus: molecular insights and therapeutic strategies[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2018, 17(1): 121.
- [33] Sena CM, Pereira AM, Seica R. Endothelial dysfunction - a major mediator of diabetic vascular disease[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1832(12): 2216-2231.
- [34] Kaushik K, Das A. Endothelial progenitor cell therapy for chronic wound tissue regeneration[J]. *Cytotherapy*, 2019, 21(11): 1137-1150.
- [35] Xiang J, Zhang C, Di T, et al. Salvianolic acid B alleviates diabetic endothelial and mitochondrial dysfunction by down-regulating apoptosis and mitophagy of endothelial cells[J]. *Bioengineered*, 2022, 13(2): 3486-3502.
- [36] de Zeeuw P, Wong BW, Carmeliet P. Metabolic adaptations in diabetic endothelial cells[J]. *Circ J*, 2015, 79(5): 934-941.
- [37] Carrizzo A, Izzo C, Olivetti M, et al. The main determinants of diabetes mellitus vascular complications: endothelial dysfunction and platelet hyperaggregation[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(10): 2968.
- [38] Zheng X, Zhu S, Chang S, et al. Protective effects of chronic resveratrol treatment on vascular inflammatory injury in streptozotocin-induced type 2 diabetic rats: role of NF-kappa B signaling[J]. *Eur J Pharmacol*, 201325: S0014-2999(13)00793-0.
- [39] Yadav JP, Verma A, Pathak P, et al. Phytoconstituents as modulators of NF-kappa B signalling: investigating therapeutic potential for diabetic wound healing[J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 177: 117058.
- [40] Shi L, Xu Y, Zhao C, et al. Liraglutide ameliorates high glucose-induced vascular endothelial injury through TRIB3/NF-kappaB signaling pathway[J]. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*, 2024, 60(9): 1046-1057.
- [41] 廖静秋, 林佳琼, 张伟杰, 等. JAK/STAT 信号通路在高糖诱导人脐静脉内皮细胞损伤中的作用[J]. *中国病理生理杂志*, 2016, 32(3): 392-397.
- [42] Manea SA, Manea A, Heltianu C. Inhibition of JAK/STAT signaling pathway prevents high-glucose-induced increase in endothelin-1 synthesis in human endothelial cells[J]. *Cell Tissue Res*, 2010, 340(1): 71-79.

- [43] Igarashi M, Wakasaki H, Takahara N, et al. Glucose or diabetes activates p38 mitogen-activated protein kinase via different pathways[J]. J Clin Invest, 1999, 103(2): 185-195.
- [44] Lin J, Li X, Lin Y, et al. Exogenous sodium hydrosulfide protects against high glucose-induced injury and inflammation in human umbilical vein endothelial cells by inhibiting necroptosis via the p38 MAPK signaling pathway[J]. Mol Med Rep, 2021, 23(1): 67.
- [45] Leng B, Li C, Sun Y, et al. Protective effect of astragaloside IV on high glucose-induced endothelial dysfunction via inhibition of P2X7R dependent P38 MAPK signaling pathway[J]. Oxid Med Cell Longev, 2020, 2020: 5070415.
- [46] Kong H, Zhao H, Chen T, et al. Targeted P2X7/NLRP3 signaling pathway against inflammation, apoptosis, and pyroptosis of retinal endothelial cells in diabetic retinopathy[J]. Cell Death Dis, 2022, 13(4): 336.
- [47] You H, Li H, Gou W. lncRNA HOTAIR promotes ROS generation and NLRP3 inflammasome activation by inhibiting Nrf2 in diabetic retinopathy[J]. Medicine (Baltimore), 2023, 102(37): e35155.
- [48] Hou Q, Lei M, Hu K, et al. The effects of high glucose levels on reactive oxygen species-induced apoptosis and involved signaling in human vascular endothelial cells[J]. Cardiovasc Toxicol, 2014, 15(2): 140-146.
- (收稿日期: 2025-03-27)
(本文编辑: 张朔)

奎玉凤, 李毅. 糖尿病血管内皮细胞损伤机制的研究进展[J/CD]. 中华损伤与修复杂志(电子版), 2025, 20(4): 363-367.
DOI: 10.3877/cma.j.issn.1673-9450.2025.04.015.