

血管内皮细胞葡萄糖代谢异常在冠心病中的研究进展

杜冬阳¹, 蔡晓萌², 侯浩然², 黄文倩², 李光彩², 唐新宇², 王友³, 朱苏红³

(济宁医学院 1. 精神卫生学院, 2. 临床医学院, 3. 基础医学院, 山东 济宁 272067)

[关键词] 内皮细胞; 葡萄糖代谢异常; 冠心病

[摘要] 冠心病现已成为严重危害人类健康的疾病, 内皮细胞功能失调与冠心病的发生发展有着密切联系, 而糖的代谢紊乱是内皮细胞功能失调中不可忽视的方面。本文围绕糖代谢, 阐述了血管内皮细胞正常糖代谢、冠心病对内皮细胞葡萄糖代谢的影响以及内皮细胞葡萄糖代谢的主要研究方法。

[中图分类号] R541.4

[文献标识码] A

Progress of abnormal glucose metabolism in vascular endothelial cells in coronary heart disease

DU Dongyang¹, CAI Xiaomeng², HOU Haoran², HUANG Wenqian², LI Guangcai², TANG Xinyu², WANG You³, ZHU Suhong³

(1. School of Mental Health, 2. School of Clinical Medicine, 3. School of Basic Medicine, Jining Medical University, Jining, Shandong 272067, China)

[KEY WORDS] endothelial cells; abnormal glucose metabolism; coronary heart disease

[ABSTRACT] Coronary heart disease has become a serious harm to human health, endothelial dysfunction is closely related to the occurrence and development of coronary heart disease, and metabolism of glucose disorder cannot be ignored in endothelial dysfunction. This article focuses on glucose metabolism, expounds vascular endothelial glucose metabolism in normal state, and highlights the effect of coronary heart disease on endothelial glucose metabolism as well as the research methods of glucose metabolism.

目前,我国冠心病患病人数高达1 100万,且冠心病死亡率还在继续上升^[1]。近年来代谢组学成为冠心病研究的热点,血管内皮细胞的能量代谢方式与心肌细胞有很大的不同,这对冠心病的发生、发展起着重要的作用。本文着重对冠心病发病过程中内皮细胞葡萄糖代谢的研究进展进行综述。

1 动脉粥样硬化与内皮细胞的关系

动脉粥样硬化的实质是脂质在内皮下聚集的过程,其易发生于动脉开口、分叉和弯曲的部位,这是因为这些部位易出现非单向湍流,血液流速缓慢,使内皮细胞排列方向紊乱,低密度脂蛋白等易沉积在这些部位的血管内皮缝隙处^[2-4]。聚集的脂

质进一步形成动脉粥样硬化斑块。这些斑块周围会出现两个相互拮抗的反应:一个激活促动脉粥样硬化通路,另一个激活抗动脉粥样硬化通路,因此动脉粥样硬化斑块在紊乱的血流区域会高度局部化^[5]。斑块和血流剪切力作为机械因素导致血管持续重塑,动脉缩窄,血流量减少,而内皮细胞作为血管内衬,很容易受到这些血管内环境改变的影响,它们会因血流量的减少而缺氧,可用的代谢底物减少。此外,上述被激活的促动脉粥样硬化通路可通过上调血管炎性因子促进炎症反应,对内皮细胞的代谢造成影响。葡萄糖作为内皮细胞能量的重要来源,在病理状态下,糖代谢的改变也可能促进动脉粥样硬化的发展。

[收稿日期] 2020-04-18

[修回日期] 2020-06-02

[基金项目] 山东省医药卫生科技发展计划项目(2018WS459);济宁医学院国家自然(社会)科学基金培育项目(JYP2019KJ05);济宁医学院科研扶持基金(JYFC2018KJ024)

[作者简介] 杜冬阳, E-mail 为 1049647691@qq.com。通信作者朱苏红, 讲师, E-mail 为 zhuhong99@126.com。通信作者王友, 副教授, E-mail 为 wangyou0537@163.com。

2 血管内皮细胞正常的葡萄糖代谢

内皮细胞是在血管腔内排列的单层细胞,可以调控血管的多种功能^[6]。与心肌细胞以脂肪酸作为主要能量底物不同,血管内皮细胞主要由葡萄糖供能。内皮细胞可通过易化扩散吸收葡萄糖,这一过程主要由葡萄糖转运蛋白 1 (glucose transports-1, GLUT-1) 介导^[7]。葡萄糖被吸收到内皮细胞后,经糖酵解途径被代谢为丙酮酸,丙酮酸可以在无氧酵解中转化为乳酸,也可以形成乙酰辅酶 A 进入三羧酸循环(tricarboxylic acid cycle, TCA cycle)^[8]。机体中绝大多数正常细胞能量来源于线粒体的氧化磷酸化,但是大多数肿瘤细胞依赖于有氧糖酵解,这称之为“Warburg 效应”^[9]。内皮细胞也主要通过有氧糖酵解的方式供能,在生理条件下,内皮细胞糖酵解产生的丙酮酸只有不到 1% 进入 TCA 循环中被氧化,此途径仅占内皮细胞产生的 ATP 总量的 15%,因此内皮细胞主要从葡萄糖的无氧酵解中获得大部分能量(>80%)^[7,10]。内皮细胞使用这种代谢方式是因为在生理葡萄糖浓度下,内皮细胞氧化代谢受到抑制,这种现象称为 Crabtree 效应(葡萄糖对线粒体呼吸的抑制作用)^[11]。然而大多数内皮细胞处于高氧环境中,其使用糖酵解作为其能量稳态的主要来源而不是线粒体氧化代谢似乎是矛盾的,但是采用这种代谢方式具有优点^[8]。首先,内皮细胞消耗相对少量的氧气,使得大部分氧气用于其他的需氧组织^[12];其次,在血管新生时,糖酵解可快速产生 ATP,为内皮细胞形成高运动性和快速移动的板状足和丝状足提供能量^[12]。并且只要不限制细胞外环境中的葡萄糖,糖酵解就可以产生与葡萄糖氧化相似的 ATP 量,而不会造成内皮细胞能量不足^[13]。此外,内皮细胞对活性氧和活性氮极其敏感,静息时内皮细胞暴露于血液中的高氧水平,可能导致氧化损伤,为了保护自身免受氧化损伤,通过维持低氧代谢,使活性氧的产生最小化^[7,14-15]。

内皮细胞还可将葡萄糖转化为糖原进行储存^[8]。目前,糖原在内皮细胞中的功能尚未明确,引起内皮细胞糖原分解的主要原因是葡萄糖的缺乏,有研究表明,抑制糖原磷酸化酶(催化糖原分解的第一步的酶)导致内皮细胞迁移能力和体外存活率降低,这说明在葡萄糖低的区域迁移时,内皮细胞可通过使用糖原作为备用能源^[8],这有可能为缺血区的血管新生提供能量。

3 影响内皮细胞糖代谢的因素

冠心病导致的剪切应力的改变、缺血缺氧、葡萄糖减少、炎症刺激等,都会引起内皮细胞功能改变。下面将进一步阐述以上因素存在时对内皮细胞葡萄糖代谢的影响。

3.1 血流剪切力对内皮细胞葡萄糖代谢的影响

血流剪切力是当切向力(血流)作用于(内皮)表面时产生的每单位面积的力,并且不论流动发生在何处都存在,它与血液特性、血液速度和血管形态有密切关系。心血管系统内皮细胞对血流方向作用于血管腔表面的血流动力学剪切力高度敏感,动脉粥样硬化斑块存在时,斑块周围紊乱的血流区域会出现两个反应:低剪切湍流区域的促动脉粥样硬化通路的激活和高单项层流区域的抗动脉粥样硬化通路的激活^[5]。研究发现,低剪切应力通过缺氧诱导因子 1 (hypoxia inducible factor-1, HIF-1) 依赖性地诱导糖酵解酶的表达,增强糖酵解,促进内皮细胞增殖和炎症激活,使动脉粥样硬化进一步发展^[16]。高剪切单向层流对内皮细胞葡萄糖摄取的调节是 Kruppel 样因子 2 (Kruppel-like factor 2, KLF2) 依赖性的,暴露于高单向层流剪切应力的内皮细胞通过激活转录因子 KLF2,抑制果糖-2,6-二磷酸酶 3 (fructose-2,6-biphosphatase 3, PFKFB3) 的表达,减少内皮细胞糖酵解,使内皮细胞代谢活性降低,保持在静止状态^[16-17]。同时, KLF2 也降低内皮细胞线粒体的含量和活性,使其氧化应激水平降低并抑制细胞凋亡^[17]。

除了血流动力学,细胞外基质对内皮细胞糖代谢也会产生影响。血管的僵硬增加可以作为机械刺激增加内皮糖酵解,并减少线粒体氧化磷酸化^[18-20]。

3.2 缺血缺氧对内皮细胞葡萄糖代谢的影响

缺血缺氧及低糖的刺激会导致内皮细胞迅速从静止状态转变为活跃生长的状态^[21]。当内皮细胞因为冠心病而处于缺氧状态时,其所能利用的氧气减少,内皮细胞可以通过多种方式感知氧分压的变化并调整其新陈代谢,以维持 ATP 的产生^[21]。缺氧可导致内皮细胞中 GLUT1 的表达增加, GLUT1 水平的变化是时间依赖性的,因此通过缺氧激活葡萄糖转运需要数小时^[22]。在低氧条件培养 96 h 的内皮细胞,葡萄糖转运速率增加,并产生更多的乳酸^[22]。长时间的缺氧会导致氧化磷酸化的抑制,使葡萄糖转运增加,且使用氧化磷酸化的抑制剂也模仿缺氧对内皮细胞的影响,因此有研究提出氧化代

谢速率的降低可能是内皮细胞对缺氧做出的适应性反应^[22-23]。因此,当动脉狭窄引起组织缺血缺氧时,内皮细胞通过上调 HIF-1 激活编码 GLUT 和糖酵解酶的基因的转录,增加糖酵解,使细胞在低氧条件下维持 ATP 水平^[24]。在缺氧条件下,虽然内皮细胞氧化代谢速率降低,但是其活性氧的产生增多,一方面是因为氧分压较低时,线粒体呼吸链运行较慢,另一方面因为细胞色素 C 捕获氧的能力降低,这种现象改变了细胞的氧化还原电位,并诱导活性氧的形成^[21,25]。长时间的低氧代谢必然会导致内皮细胞活性氧增多,并使内皮一氧化氮减少,损伤内皮细胞的结构和功能,促进冠心病的发展^[26]。

对于内皮细胞来说,只要有葡萄糖可用,它们就能抵抗缺氧,但当葡萄糖受限时,内皮细胞会对缺氧的敏感性增加^[7]。当内皮细胞处于低糖状态时,可通过上调 GLUT1 的表达,促进 GLUT 的数量增加,使内皮细胞葡萄糖利用率保持在正常水平,同时,在较低的葡萄糖浓度下,更多的葡萄糖会通过 Krebs 循环被氧化^[22]。当冠心病导致心肌梗死时,血管完全堵塞,内皮细胞失去葡萄糖供应,葡萄糖剥夺主要是通过增加转运蛋白的数量保持内皮细胞葡萄糖的利用^[22],此时内皮细胞利用氧会增加,且会进一步减少心肌本身供氧。

3.3 炎症对内皮细胞糖代谢的影响

当内皮细胞受到炎症刺激时,促炎因子会增加内皮细胞的葡萄糖摄取和糖酵解,在这一过程中,主要是通过乳酸诱导的 NF- κ B 活化^[27]。促炎因子也可激活机械转导蛋白相关蛋白(mechanotransducers Yes-associated protein, YAP)和具有 PDZ 结合基序的转录共激活因子(transcriptional coactivator with PDZ-binding motif, TAZ)表达增加,与 NF- κ B 类似, YAP/TAZ 信号传导也会促进内皮细胞糖酵解^[27]。研究发现,在培养的心脏微血管内皮细胞中,组胺可以激活 H1 受体增加葡萄糖转运,该效应是浓度依赖性的^[28]。此外,冠心病时,由内皮细胞和巨噬细胞产生的肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factors- α , TNF- α)也参与 HIF 通路的激活,使内皮细胞糖酵解增加^[29]。但是一些研究者发现,通过抑制 PFKFB3 减少糖酵解可以减少 TNF- α 等炎性因子,并减少内皮细胞的乳酸水平,由此可见,炎症与内皮细胞糖酵解是互为因果的关系,促炎信号促进糖酵解,反过来糖酵解可以促进炎性因子的产生,两者形成恶性循环^[27]。

4 内皮细胞葡萄糖代谢的主要研究方法

内皮细胞的能量供应主要来自于葡萄糖,在病理状态下其葡萄糖代谢会发生改变,研究葡萄糖代谢变化可反映内皮细胞的功能并判断病变程度。内皮细胞糖酵解的能力反应了其在血管新生时的迁移能力。通过抑制 PFKFB3,可使内皮细胞糖酵解下降,体外实验中明显抑制球细胞的出芽能力,体内实验中会抑制血管分支生长和形成。相反,过表达 PFKFB3,可将已经转变为干细胞的内皮细胞重新成为尖端细胞表型。直接给予糖酵解的产物乳酸,可促进肿瘤组织血管新生。通过敲除小鼠的腺苷活化蛋白激酶 $\alpha 1$ 亚基(protein kinase AMP activated $\alpha 1$, PRKA $\alpha 1$)基因,可减少糖酵解,并加速高脂血症小鼠的动脉粥样硬化病变的形成,恢复 PRKA $\alpha 1$ 缺陷型内皮细胞糖酵解的受损,则可增强内皮细胞的活力和内皮细胞屏障的完整性,并逆转动脉粥样硬化^[30-32]。内皮细胞葡萄糖代谢的研究方法有很多,下面介绍几种常用的研究方法。

4.1 使用放射性标记,研究内皮细胞葡萄糖代谢

为了测量糖酵解通量,使用氘标记的葡萄糖作为其代谢底物,氘位于葡萄糖第五个碳上。当糖酵解活跃时,来自葡萄糖示踪剂的氘标记会出现在甘油醛-3-磷酸的中间碳上,然后通过烯醇酶将 2-磷酸甘油酸转化为磷酸烯醇丙酮酸,从而产生氘水,测产生氘水的量来评估糖酵解通量。而葡萄糖氧化和磷酸戊糖途径的测定可使用碳 14 标记的葡萄糖作为代谢底物,测定释放的碳 14 标记的二氧化碳的量^[33]。

4.2 使用稳定同位素标记葡萄糖,通过质谱或核磁共振分析葡萄糖代谢通量

此法利用质谱仪或核磁共振仪分析稳定同位素在代谢反应过的位置和数量变化来测定底物的代谢情况。在葡萄糖代谢中,用碳 13 同位素标记的葡萄糖(可以均匀标记底物,也可在几个选定位置标记)经过糖酵解会生成碳 13 标记乳酸,也可经氧化代谢生成相应的中间代谢物,如柠檬酸、苹果酸、琥珀酸等,通过质谱仪或核磁共振仪分析各代谢物的同位素峰分布情况,直接得到糖酵解或葡萄糖氧化代谢通量^[34]。

4.3 ¹⁸F-脱氧葡萄糖正电子发射断层扫描(¹⁸F-FDG PET)研究葡萄糖代谢

¹⁸F-FDG 作为葡萄糖类似物,是目前广泛用于观察葡萄糖代谢的显像剂。PET 是最敏感的非侵

人性成像方式,可通过测量细胞对¹⁸F-FDG 的摄取量来观察缺血性疾病中内皮细胞葡萄糖代谢情况。内皮细胞所处环境的葡萄糖水平会竞争性抑制内皮细胞对¹⁸F-FDG 的摄取,因此低糖环境中的内皮细胞对¹⁸F-FDG 的摄取增加,葡萄糖剥夺可以显著提高内皮对¹⁸F-FDG 的摄取^[35-36]。

4.4 糖代谢相关基因的表达反映内皮细胞葡萄糖代谢水平

对糖酵解关键酶基因表达的检测可以反映内皮细胞葡萄糖代谢水平。RNA 序列分析表明,层流剪切力可通过减少内皮细胞糖酵解关键酶,如 PFKFB3、磷酸果糖激酶-1 和己糖激酶的表达,降低内皮细胞糖酵解水平,抑制血管新生。GLUT-1 mRNA 及蛋白的表达反映了内皮细胞摄取葡萄糖的能力,给予体外培养的大鼠心脏内皮细胞高糖刺激时,发现内皮细胞 GLUT-1 mRNA 及蛋白并未下调;但如果进行葡萄糖剥夺处理时,内皮细胞的 GLUT-1 mRNA 及其蛋白表达则增加,这表明大鼠心脏内皮细胞缺少避免葡萄糖积累的机制^[17,37]。

5 小结与展望

冠心病作为一种多因素疾病,始于各种因素导致的内皮功能障碍。本文重点阐述了冠心病时内皮细胞糖代谢的改变,以及这种改变对冠心病的影响。通过以上各方面的论述,发现冠心病对葡萄糖代谢的影响主要是使其糖酵解增加,这也使内皮细胞在不利环境中的葡萄糖代谢能够满足细胞对能量和物质的需求,延长内皮细胞寿命,但需要注意的是应激状态下内皮细胞糖酵解的过度增加会进一步抑制线粒体呼吸,使活性氧增多,且经其产生的过多乳酸也会酸化内皮细胞及其周围环境,使破坏细胞外基质的蛋白酶活性增加,导致血管壁被炎症细胞浸润,进而加剧冠心病。由此可见,研究内皮细胞葡萄糖代谢在冠心病时的改变有重要意义,深入阐明病理条件下内皮细胞葡萄糖的代谢,将有利于进一步完善冠心病发病机制的研究,并有望成为冠心病防治的新靶点。

[参考文献]

[1] 胡盛寿,高润霖,刘力生,等.《中国心血管病报告 2018》概要[J].中国循环杂志,2019,34(3):209-220.
[2] 谭利兰,罗勇,肖晨,等.低剪切应力与动脉粥样硬化形成研究新进展[J].中国动脉硬化杂志,2019,27(5):432-438.

[3] SOUILHOL C, SERBANOVIC-CANIC J, FRAGIADAKI M, et al. Endothelial responses to shear stress in atherosclerosis: a novel role for developmental genes [J]. Nat Rev Cardiol, 2020, 17(1): 52-63.
[4] 瞿凯,邱菊辉,王贵学.血管内皮细胞屏障功能的血流动力学调控及其与动脉粥样硬化的关系[J].中国动脉硬化杂志,2020,28(1):1-6.
[5] HAHN C, SCHWARTZ M A. Mechanotransduction in vascular physiology and atherogenesis [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2009, 10(1): 53-62.
[6] ZARIC B, OBRADOVIC M, TRPKOVIC A, et al. Endothelial dysfunction in dyslipidaemia: molecular mechanisms and clinical implications [J]. Curr Med Chem, 2020, 27(7): 1021-1040.
[7] DE BOCK K, GEORGIADOU M, CARMELIET P. Role of endothelial cell metabolism in vessel sprouting [J]. Cell Metab, 2013, 18(5): 634-647.
[8] BIERHANS L, CONRADI LC, TREPS L, et al. Central role of metabolism in endothelial cell function and vascular disease [J]. Physiology (Bethesda), 2017, 32(2): 126-140.
[9] VANDER HEIDEN M G, CANTLEY L C, THOMPSON C B. Understanding the warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation [J]. Science, 2009, 324(5930): 1029-1033.
[10] TANG X, LUO Y X, CHEN H Z, et al. Mitochondria, endothelial cell function, and vascular diseases [J]. Front Physiol, 2014, 5: 175.
[11] KRÜTZFELDT A, SPAHR R, MERTENS S, et al. Metabolism of exogenous substrates by coronary endothelial cells in culture [J]. J Mol Cell Cardiol, 1990, 22(12): 1393-1404.
[12] DE BOCK K, GEORGIADOU M, SCHOORS S, et al. Role of PFKFB3-driven glycolysis in vessel sprouting [J]. Cell, 2013, 154(3): 651-663.
[13] EELEN G, DE ZEEUW P, TREPS L, et al. Endothelial cell metabolism [J]. Physiol Rev, 2018, 98(1): 3-58.
[14] DRANKA B P, HILL B G, DARLEY-USMAR V M. Mitochondrial reserve capacity in endothelial cells: the impact of nitric oxide and reactive oxygen species [J]. Free Radic Biol Med, 2010, 48(7): 905-914.
[15] ZHOU H, TOAN S. Pathological roles of mitochondrial oxidative stress and mitochondrial dynamics in cardiac microvascular ischemia/reperfusion injury [J]. Biomolecules, 2020, 10(1): 85.
[16] FENG S, BOWDEN N, FRAGIADAKI M, et al. Mechanical activation of hypoxia-inducible factor 1 α drives endothelial dysfunction at atheroprone sites [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2017, 37(11): 2087-2101.
[17] DODDABALLAPUR A, MICHALIK K M, MANAVSKI

- Y, et al. Lamina shear stress inhibits endothelial cell metabolism via KLF2-mediated repression of PFKFB3 [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2015, 35(1): 137-145.
- [18] BERTERO T, WM O, COTTRILL K A, et al. Vascular stiffness mechanoactivates YAP/TAZ-dependent glutaminolysis to drive pulmonary hypertension[J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(9): 3313-3335.
- [19] KOHN J C, CHEN A D, CHENG S, et al. Mechanical heterogeneities in the subendothelial matrix develop with age and decrease with exercise[J]. *J Biomech*, 2016, 49(9): 1447-1453.
- [20] KOHN J C, ZHOU D W, BORDELEAU F, et al. Cooperative effects of matrix stiffness and fluid shear stress on endothelial cell behavior[J]. *Biophys J*, 2015, 108(3): 471-478.
- [21] PATERNOTTE E, GAUCHER C, LABRUDEB P, et al. Review: behaviour of endothelial cells faced with hypoxia [J]. *Biomed Mater Eng*, 2008, 18(4/5): 295-299.
- [22] MANN G E, YUDILEVICH D L, SOBREVIA L. Regulation of amino acid and glucose transporters in endothelial and smooth muscle cells[J]. *Physiol Rev*, 2003, 83(1): 183-252.
- [23] LOIKE J D, CAO L, BRETT J, et al. Hypoxia induces glucose transporter expression in endothelial cells[J]. *Am J Physiol*, 1992, 263(2 Pt 1): C326-C333.
- [24] SEMENZA G L. Hypoxia-inducible factor 1 and cardiovascular disease[J]. *Annu Rev Physiol*, 2014, 76(39/56): 39-56.
- [25] JY P, JUNG K H, LEE J H, et al. Reactive oxygen species-driven HIF1 α triggers accelerated glycolysis in endothelial cells exposed to low oxygen tension[J]. *Nucl Med Biol*, 2017, 45(8/14): 8-14.
- [26] EELEN G, DE ZEEUW P, SIMONS M, et al. Endothelial cell metabolism in normal and diseased vasculature [J]. *Circ Res*, 2015, 116(7): 1231-1244.
- [27] THEODOROU K, BOON R A. Endothelial cell metabolism in atherosclerosis[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2018, 6: 82.
- [28] THOMAS J, LINSSEN M, VAN DER VUSSE G J, et al. Acute stimulation of glucose transport by histamine in cardiac microvascular endothelial cells[J]. *Biochim Biophys Acta*, 1995, 1268(1): 88-96.
- [29] JIN F, ZHENG X, YANG Y P, et al. Impairment of hypoxia-induced angiogenesis by LDL involves a HIF-centered signaling network linking inflammatory TNF α and angiogenic VEGF [J]. *Aging (Albany NY)*, 2019, 11(2): 328-349.
- [30] VÉGRAN F, BOIDOT R, MICHIELS C, et al. Lactate influx through the endothelial cell monocarboxylate transporter MCT1 supports an NF- κ B/IL-8 pathway that drives tumor angiogenesis [J]. *Cancer Res*, 2011, 71(7): 2550-2560.
- [31] SCHOORS S, DE BOCK K, CANTELMO A R, et al. Partial and transient reduction of glycolysis by PFKFB3 blockade reduces pathological angiogenesis [J]. *Cell Metab*, 2014, 19(1): 37-48.
- [32] YANG Q, XU J A, MA Q, et al. PRKAA1/AMPK α 1-driven glycolysis in endothelial cells exposed to disturbed flow protects against atherosclerosis [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 4667.
- [33] VEYS K, ALVARADO-DIAZ A, DE BOCK K. Measuring glycolytic and mitochondrial fluxes in endothelial cells using radioactive tracers [J]. *Methods Mol Biol*, 2019, 1862: 121-136.
- [34] REISZ JA, D'ALESSANDRO A. Measurement of metabolic fluxes using stable isotope tracers in whole animals and human patients[J]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2017, 20(5): 366-374.
- [35] CHOUINARD J A, ROUSSEAU J A, BEAUDOIN J F, et al. Positron emission tomography detection of human endothelial cell and fibroblast monolayers; effect of pretreatment and cell density on 18FDG uptake[J]. *Vasc Cell*, 2012, 4(1): 5.
- [36] MASCHAUER S, PRANTE O, HOFFMANN M, et al. Characterization of ¹⁸F-FDG uptake in human endothelial cells in vitro [J]. *J Nucl Med*, 2004, 45(3): 455-460.
- [37] HIRSCH B, RÖSEN P. Diabetes mellitus induces long lasting changes in the glucose transporter of rat heart endothelial cells [J]. *Horm Metab Res*, 1999, 31(12): 645-652.
- (此文编辑 秦旭平)