

晚期糖基化终产物受体在心血管疾病中的研究进展

何端^{1,2}, 王星玉^{1,2}, 杨萌甜^{1,2}, 王丹^{1,2}, 潘军强², 马锋²

¹延安大学医学院, 陕西 延安

²西安市中心医院心血管内科, 陕西 西安

收稿日期: 2024年12月24日; 录用日期: 2025年1月16日; 发布日期: 2025年1月30日

摘要

晚期糖基化终产物受体可激活多种信号传导通路, 并与多种配体相互作用, 通过激活氧化应激反应及增加活性氧的产生, 参与炎症反应及血栓形成等多种病理反应。以上机制与糖尿病血管并发症、心血管疾病、阿尔茨海默病、癌症生长和转移、胰岛素抵抗和非酒精性脂肪肝在内的多种疾病的发生发展相关。本综述系统总结了RAGE在多种心血管疾病中的作用机制, 并梳理了RAGE作为治疗靶点的研究进展, 为未来心血管疾病的防治提供了新的治疗思路。

关键词

晚期糖基化终产物受体, 高血压, 冠状动脉扩张, 主动脉瓣狭窄, 心房颤动, 心力衰竭

Research Progress on the Receptor of Advanced Glycation End Products in Cardiovascular Diseases

Duan He^{1,2}, Xingyu Wang^{1,2}, Mengtian Yang^{1,2}, Dan Wang^{1,2}, Junqiang Pan², Feng Ma²

¹School of Medical, Yan'an University, Yan'an Shaanxi

²Department of Cardiology, Xi'an Central Hospital, Xi'an Shaanxi

Received: Dec. 24th, 2024; accepted: Jan. 16th, 2025; published: Jan. 30th, 2025

Abstract

The receptor of advanced glycation end products can activate a variety of signal transduction pathways and interact with a variety of ligands, participating in various pathological reactions such as

文章引用: 何端, 王星玉, 杨萌甜, 王丹, 潘军强, 马锋. 晚期糖基化终产物受体在心血管疾病中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(1): 1620-1626. DOI: 10.12677/acm.2025.151217

inflammation and thrombosis by activating oxidative stress response and increasing the production of reactive oxygen species. These mechanisms are associated with the occurrence and development of many diseases, including vascular complications of diabetes, cardiovascular disease, Alzheimer's disease, cancer growth and metastasis, insulin resistance and non-alcoholic fatty liver disease. This review systematically summarizes the mechanism of RAGE in a variety of cardiovascular diseases, and reviews the research progress of RAGE as a therapeutic target, providing a new therapeutic idea for the prevention and treatment of cardiovascular diseases in the future.

Keywords

Receptor of Advanced Glycation End Products, Hypertension, Coronary Artery Ectasias, Aortic Stenosis, Atrial Fibrillation, Heart Failure

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

晚期糖基化终产物受体(Receptor of advanced glycation endproducts, RAGE)是一种多配体跨膜受体, 结构类似于免疫球蛋白, 主要由胞外部分、跨膜部分和胞内结构域组成[1]。胞外配体结构域由可变结构域 V 和两个恒定结构域 C1 结构域和 C2 结构域构成。可变结构域 V 由两个通过 SS 桥连接的 β 片段组成。而 V 结构域和 C1 结构域之间的串联在结构上并不独立, 而是通过氢键和疏水键连接起来, 形成一个独立于 C2 结构域的 V-C1 整合结构体。RAGE 能够与多种配体相互作用, 而可变结构域 V 和 V-C1 整合结构体对于 RAGE 与不同配体之间的相互作用起到了至关重要的作用[2] [3]。

机体内单核细胞及巨噬细胞可分泌参与多种生理反应的大多数 RAGE 配体。RAGE 与这些配体相互作用可引起多个信号级联的激活, 包括 ERK 和 JAK/STAT 信号通路, 而信号转导通路的激活也可诱导下游转录因子 NF- κ B 的表达, 从而上调与炎症反应(例如粘附分子、细胞因子)、血栓形成、血管收缩以及 RAGE 本身相关基因的表达。人体内大多数受体会在配体浓度增加时下调其表达, 不同的是, RAGE 的配体激活时会正向调节 RAGE 的表达, 这可以通过 RAGE 的水平在富含配体的环境中增加这一事实得到证明[4]。

2. RAGE 作用机制

RAGE 是位于细胞表面的模式识别受体之一, 可与包括晚期糖基化终产物(Advanced glycation end-products, AGE)、淀粉样蛋白 β 肽、S100/钙粒蛋白、高迁移率族蛋白 1 (High mobility group box-1 protein, HMGB1)等在内的多种促炎配体结合。在这些配体中, AGE 与 RAGE 之间的相互作用最为常见。AGE 与 RAGE 相互作用, 通过信号传导通路引起多种信号的激活, 包括 PKC、PI3K/Akt、MAPK/ERK、Src/RhoA、JAK/STAT 等通路的激活, 并可激活还原形式的 NADPH 磷酸氧化酶。这些复杂的信号通路在被激活后会刺激活性氧自由基(Reactive oxygen species, ROS)明显增加。ROS 的显著增加和过度的氧化应激会损伤蛋白质并加速炎症反应的进行。这些均可导致炎症上调、氧化损伤诱导、细胞运动干扰和细胞代谢反应的产生, 并最终导致细胞功能改变[5]。RAGE 与 AGE 的相互作用还会降低内皮型一氧化氮合酶(Nitric oxide synthase, NOS)的活性, 抑制一氧化氮(Nitric oxide, NO)并使其失活, 产生过氧亚硝酸盐, 从而导致内皮功能障碍[6]。

RAGE 可以在包括炎症细胞(单核细胞、巨噬细胞和淋巴细胞)、内皮细胞、平滑肌细胞、神经元、成骨细胞和破骨细胞等在内的各种细胞上表达[3]。过氧化物酶体增殖激活受体激动剂吡格列酮、罗格列酮和替米沙坦可以减少 RAGE 介导的氧化应激和炎症反应,从而减轻糖尿病患者的心肌损伤[7]。动物实验还表明,RAGE 及其配体主要是通过改变基因表达和细胞迁移在大血管和微血管并发症的发展中发挥着重要作用[8],在啮齿动物模型中,抑制 RAGE 与配体之间的相互作用可减弱血管并发症的进展[9]。

3. RAGE 与动脉粥样硬化

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是指脂质成分沉积于血管壁,引起平滑肌细胞及胶原纤维增生,进而引起动脉管壁硬化及管壁僵硬,并在动脉内膜形成粥样脂质坏死病灶。AGE 与 RAGE 相互作用可增强胰岛素样生长因子-1 和血小板衍生生长因子的表达,引发氧化应激反应使 NO 失活,形成过氧亚硝酸盐,进一步诱导血管内皮细胞损伤和血小板活化。一项关于 RAGE 的动物实验中,将糖尿病大鼠与正常血糖大鼠进行对照,糖尿病大鼠颈动脉壁中 RAGE 表达增高,在这些大鼠颈动脉中,RAGE 的表达水平可进一步升高。而野生型小鼠的动脉去内皮化会增加损伤血管中 RAGE 的表达,在 AS 中,小鼠的 RAGE 表达显著增加[10]。综上所述,在 AS 动物模型中,RAGE 表达将上调,当用 SRAGE 或敲除 RAGE 基因以阻断 RAGE 表达时,结果表明其可有效防止小鼠 AS 和缺血再灌注心脏损伤的发展。这些数据均表明 RAGE 参与了 AS 的发生发展[11]。

4. RAGE 与高血压

高血压(Hypertention, HTN)的诊断标准为收缩压 > 140 mmHg 且舒张压 > 90 mmHg。老年人高血压的发生机制包括机械血流动力学变化、动脉僵硬、自主神经失调以及肾脏老化[12]。动脉僵硬包括管壁扩大、钙化、动脉粥样硬化病变以及细胞外基质的变化,主要是由于动脉壁的各种变化造成的,如胶原蛋白和纤连蛋白的增加、弹性蛋白的碎片化和混乱以及弹性蛋白含量减少[13]。

Kailash Prasad [14]等人的研究表明 RAGE 表达下调会降低动脉僵硬程度和血压,平滑肌细胞中的 AGE-RAGE 结合增强了趋化性迁移、细胞增殖和纤维蛋白原生成,进一步加深动脉僵硬的程度。这些研究表明,AGE-RAGE 轴通过氧化应激及 ROS 生成造成动脉僵硬而引起老年人高血压的发生。

5. RAGE 与冠状动脉扩张

冠状动脉扩张(coronary artery ectasias, CAE)是指由于各种原因造成冠状动脉直径比正常相邻节段扩张 1.5 倍以上的一种疾病,其病变形态可有弥漫性冠状动脉扩张和局限性冠状动脉扩张两种[15]。CAE 的主要病理特征是脂质积聚导致泡沫细胞生成、纤维帽形成和血管壁肌弹性成分破坏[16],而血管壁肌弹性的丧失导致血管收缩能力减弱和血管壁扩张,这是 CAE 所特有的病理变化[17]。血管重塑是 CAE 中局部斑块生长以及 MMP 和蛋白水解酶对细胞外基质进行降解的反应[18]。大量研究可在扩张冠状动脉中检测到较高水平的粘附分子,如 ICAM-1、VCAM-1、E-选择素和 TNF- α [19] [20],这表明各种炎症介质可在 CAE 中发挥作用。尽管冠状动脉扩张的病因尚未完全阐明,但临床研究表明,CAE 的病理机制与 AS 和动脉粥样硬化危险因素有关,而炎症是导致 AS 和 CAE 发生的共同因素[21]。RAGE 的表达与配体结合增加和炎症介质(如细胞因子和 MMP)产生增加有关,从而促进炎症反应[22]。细胞外基质中的 AGE 与 RAGE 作用可通过氧化应激和内皮功能障碍引起血管炎症反应[23],促进动脉壁的负向重塑,进而引起 CAE [21]。研究发现,RAGE-374A 等位基因的表达与 CAE 发生风险增加 3.6 倍相关。

6. RAGE 与主动脉瓣狭窄

主动脉瓣狭窄(aortic stenosis, AS)是继冠状动脉疾病和原发性高血压之后常见的心血管疾病之一。长

期以来,钙化 AS 一直被视为主动脉瓣的被动退行性疾病[24]。瓣膜间质细胞向成骨细胞和肌成纤维细胞的转分化被认为在 AS 瓣膜钙化的发生和进展中发挥作用[24],钙化主动脉瓣中肌成纤维细胞和血管平滑肌细胞(SMCs)标志物的表达水平与 AS 钙化的严重程度密切相关[25]。RAGE 与 AGE 的结合会引起炎症和氧化应激反应,并可促进 SMC 的成骨细胞分化,碱性磷酸酶(ALP)、骨桥蛋白和骨钙素的过度表达就是证据[26]。此外,主动脉瓣中的 RAGE 激活会刺激促炎细胞因子的产生并促进主动脉瓣钙化的进展[27]。而 Kosuke Saku [28]等人在通过对 54 名接受主动脉瓣置换术的钙化 AS 患者通过免疫组织化学法检测钙化主动脉瓣,研究结果表明 RAGE 和 α SMA 在钙化的主动脉瓣中共表达,其中部分与 ALP 和骨钙素(成骨细胞和 SMCs 的标志物)共同染色。钙化性 AS 患者的瓣膜中 RAGE 表达高于对照组,并与内膜中层厚度增加显著相关。这表明 RAGE 可能在钙化性 AS 的发病机制中发挥作用,它是外科瓣膜置换术后钙化性 AS 患者的预后标志物[28]。

7. RAGE 与房颤

心房颤动(atrial fibrillation, AF)是最常见的持续性临床心律失常类型。疾病本身通常不会危及生命,但 AF 患者在未经治疗时会通过血流动力学改变、心房和心室不同步以及进行性心房和心室机械功能障碍,使中风、心力衰竭、全身性栓塞等疾病的发病及死亡风险增高。AF 的发生机制与心房结构重塑、电重塑、自主神经重塑和心外膜脂肪组织相关[29]。炎症、心房纤维化和氧化应激是诱发 AF 的重要因素,而心房结构重塑,特别是间质纤维化,是 AF 的最主要诱因[30]。

有相关研究证明 AGE-RAGE 轴与 AF 的发生发展有关[31][32]。AGE 和 RAGE 相互作用产生促炎细胞因子和细胞粘附分子,这些因子刺激成纤维细胞增殖、迁移,而这些因子可促使其分化为肌成纤维细胞[33]。ROS 也可诱导胰岛素样生长因子结合蛋白相关蛋白-2 的表达,这是细胞外基质的强效诱导剂,从而增加传导的异质性和 AF 持续时间。而纤维细胞增殖、迁移并分化为肌成纤维细胞,产生 MMP 和细胞外基质调节蛋白,并增加细胞外基质调节蛋白沉积,储存在细胞外基质中的 TGF- β 参与心房纤维化的调节。

8. RAGE 与心肌梗死

在对一组离体灌注心脏和因左前冠状动脉闭塞/再灌注而引发的体内心肌梗死(myocardial infarction, MI)相关研究表明,在 Ager 缺陷小鼠或表达胞质域缺失 RAGE 的转基因小鼠中,当 RAGE 表达被阻断时,糖尿病和非糖尿病动物缺血/再灌注(I/R)损伤减少,梗死面积减少、心肌坏死减少、心脏功能和 ATP 逐渐恢复。在培养的心肌细胞中,缺氧/复氧(H/R)诱导可刺激 RAGE 依赖性 JNK MAP 激酶活化和 GSK-3 β 去磷酸化,而缺乏 Ager 的细胞可阻止这一过程[34]。在野生型小鼠中诱导 I/R 后,DIAPH1 表达上调;在培养的 H9C2 和 AC16 心肌细胞中,H/R 也可上调 DIAPH1 的表达[35]。与表达 DIAPH1 的对照动物相比,缺失 DIAPH1 实验动物可减少心肌梗死面积并保留了实验性 MI 后的心功能[36]。以上研究说明当 RAGE 与配体 HMGB1 相互作用时,该因子的血浆水平与梗死面积和心肌梗死后残留的左心室功能有关。

9. RAGE 靶向治疗

最近的进展表明,RAGE 可以作为各种炎症疾病的靶点,并可用作这些疾病的晚期或早期生物标志物。AGEs-RAGE 相互作用作为潜在糖化的结果,在糖尿病、血管疾病及其进一步并发症的流行和发生中发挥的作用是众所周知的。治疗方法主要集中在减轻 AGE 或 RAGE 的形成或它们的相互作用。已鉴定出几种分子可防止 AGE 的形成和活性;然而,大多数分子处于临床研究的早期阶段。RAGE 仅存在于哺乳动物中[37],有相关研究表明 RAGE 基因敲除后小鼠在胚胎发育方面仍是健康且正常的,这表明 RAGE 基因敲除治疗策略相对安全。相关阻断策略主要是用于抑制 RAGE 信号传导或 RAGE 与其配体的

结合, 因此 RAGE 细胞内和细胞外配体阻断剂似乎是控制 RAGE 介导疾病的一种有前途的策略[38]。

体外研究表明, 使用抗 RAGE 抗体和抗氧化剂可以减少血管内皮细胞功能障碍[39]。一种新型小分子抑制剂 Azeliragon 目前正在对 AD 患者进行三期临床试验, 这是一种口服生物可利用分子, 其可防止 RAGE 上的 V 结构域与其配体结合或相互作用[40]。此外, 淀粉样蛋白 b 抑制剂 FPS-ZM1 可用于抑制淀粉样蛋白 b 与 RAGE 之间的相互作用。同时, 基于细胞外配体的抑制剂或拮抗剂在 RAGE 介导的疾病中也非常有效。一种名为 Alagebrium (ALT7-11) 的抑制剂可靶向 AGE 的交联, 应用于动物和人类中可恢复心室功能和动脉顺应性; 降低血管内膜中 RAGE 的表达和胶原蛋白累积, 并改善收缩期高血压患者的内皮功能。此外, 使用醛糖还原酶抑制剂的抗 AGE 策略可减少 AGE 的产生和动脉粥样硬化斑块的形成。除了上述治疗之外, 利用其他方法如 SRAGE 型分子的研究 also 具有重要意义。研究表明, 通过 SRAGE 疗法可减轻动脉粥样硬化的发生并阻止其在糖尿病 Apoe 基因缺失小鼠中进一步发展[41]。

在人类心脏代谢疾病中, SRAGE 和 ESRAGE 水平低于正常水平, 由于 RAGE 的胞质尾部对于 RAGE 配体介导的信号传导和随后的细胞效应必不可少[42], 因此筛选出几种化合物以确定 RAGE-mDia1 相互作用的小分子抑制剂, 并且已鉴定出一组 13 种化合物与 RAGE 的胞质结构域(CTRAGE)具有高亲和力。此外, 这些化合物在体外和体内研究中均已证明可以阻断 RAGE 及其相关信号传导[43]。

10. 总结

RAGE 通过与不同配体相互作用, 激活 ROS 及信号传导通路, 在动脉粥样硬化、高血压、冠状动脉扩张、主动脉瓣狭窄、心房颤动、心衰等疾病的进展过程中发挥重要作用。通过对以上疾病发生机制的研究, 可通过靶向降低体内 RAGE 表达, 减少 AGE 含量及阻断 RAGE 与不同配体之间相互作用等方式进行相关疾病防治。然而, RAGE 靶向疗法的优缺点以及 RAGE 阻断对人类的长期影响仍有待进一步探讨。在建立有效的 RAGE 靶向治疗策略之前, 未来的研究仍需要对 RAGE 靶向阻断所造成的影响有更深入的了解。

参考文献

- [1] Bongarzone, S., Savickas, V., Luzi, F. and Gee, A.D. (2017) Targeting the Receptor for Advanced Glycation Endproducts (RAGE): A Medicinal Chemistry Perspective. *Journal of Medicinal Chemistry*, **60**, 7213-7232. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.7b00058>
- [2] (2017) Correction to: 2016 ATVB Plenary Lecture: Receptor for Advanced Glycation Endproducts and Implications for the Pathogenesis and Treatment of Cardiometabolic Disorders: Spotlight on the Macrophage. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **37**, e66.
- [3] Litwinoff, E., Hurtado del Pozo, C., Ramasamy, R. and Schmidt, A. (2015) Emerging Targets for Therapeutic Development in Diabetes and Its Complications: The RAGE Signaling Pathway. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, **98**, 135-144. <https://doi.org/10.1002/cpt.148>
- [4] Yao, D. and Brownlee, M. (2009) Hyperglycemia-Induced Reactive Oxygen Species Increase Expression of the Receptor for Advanced Glycation End Products (RAGE) and RAGE Ligands. *Diabetes*, **59**, 249-255. <https://doi.org/10.2337/db09-0801>
- [5] Wautier, M., Guillausseau, P. and Wautier, J. (2017) Activation of the Receptor for Advanced Glycation End Products and Consequences on Health. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, **11**, 305-309. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2016.09.009>
- [6] Cicero, C.E., Mostile, G., Vasta, R., Rapisarda, V., Signorelli, S.S., Ferrante, M., et al. (2017) Metals and Neurodegenerative Diseases. A Systematic Review. *Environmental Research*, **159**, 82-94. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2017.07.048>
- [7] Yamagishi, S., Nakamura, K. and Matsui, T. (2009) Regulation of Advanced Glycation End Product (Age)-Receptor (RAGE) System by Ppar-Gamma Agonists and Its Implication in Cardiovascular Disease. *Pharmacological Research*, **60**, 174-178. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2009.01.006>
- [8] Katakami, N. (2017) Can Soluble Receptor for Advanced Glycation End-Product (Srage) Levels in Blood Be Used as a

- Predictor of Cardiovascular Diseases? *Atherosclerosis*, **266**, 223-225. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.09.007>
- [9] Yamamoto, Y. and Yamamoto, H. (2012) Controlling the Receptor for Advanced Glycation End-Products to Conquer Diabetic Vascular Complications. *Journal of Diabetes Investigation*, **3**, 107-114. <https://doi.org/10.1111/j.2040-1124.2011.00191.x>
 - [10] Soro-Paavonen, A., Watson, A.M.D., Li, J., Paavonen, K., Koitka, A., Calkin, A.C., *et al.* (2008) Receptor for Advanced Glycation End Products (RAGE) Deficiency Attenuates the Development of Atherosclerosis in Diabetes. *Diabetes*, **57**, 2461-2469. <https://doi.org/10.2337/db07-1808>
 - [11] Prasad, K. (2021) AGE-RAGE Stress and Coronary Artery Disease. *International Journal of Angiology*, **30**, 4-14. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1721813>
 - [12] Oliveros, E., Patel, H., Kyung, S., Fugar, S., Goldberg, A., Madan, N., *et al.* (2019) Hypertension in Older Adults: Assessment, Management, and Challenges. *Clinical Cardiology*, **43**, 99-107. <https://doi.org/10.1002/clc.23303>
 - [13] Vatner, S.F., Zhang, J., Vyzas, C., Mishra, K., Graham, R.M. and Vatner, D.E. (2021) Vascular Stiffness in Aging and Disease. *Frontiers in Physiology*, **12**, Article 762437. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.762437>
 - [14] Prasad, K. and Mishra, M. (2017) Do Advanced Glycation End Products and Its Receptor Play a Role in Pathophysiology of Hypertension? *The International Journal of Angiology*, **26**, 1-11.
 - [15] Shao, C., Wang, J., Tian, J. and Tang, Y. (2020) Coronary Artery Disease: From Mechanism to Clinical Practice. In: *Advances in Experimental Medicine and Biology*, Springer, 1-36. https://doi.org/10.1007/978-981-15-2517-9_1
 - [16] Şener, Y.Z. (2023) Factors Related to Coronary Artery Ectasia. *Angiology*, **74**, 704-704. <https://doi.org/10.1177/00033197231152942>
 - [17] Boles, U., Eriksson, P., Zhao, Y. and Henein, M.Y. (2010) Coronary Artery Ectasia: Remains a Clinical Dilemma. *Coronary Artery Disease*, **21**, 318-320. <https://doi.org/10.1097/mca.0b013e32833b20da>
 - [18] Devabhaktuni, S., Mercedes, A., Diep, J. and Ahsan, C. (2016) Coronary Artery Ectasia-A Review of Current Literature. *Current Cardiology Reviews*, **12**, 318-323. <https://doi.org/10.2174/1573403x12666160504100159>
 - [19] Turhan, H., Erbay, A.R., Yasar, A.S., Aksoy, Y., Bicer, A., Yetkin, G., *et al.* (2005) Plasma Soluble Adhesion Molecules; Intercellular Adhesion Molecule-1, Vascular Cell Adhesion Molecule-1 and E-Selectin Levels in Patients with Isolated Coronary Artery Ectasia. *Coronary Artery Disease*, **16**, 45-50. <https://doi.org/10.1097/00019501-200502000-00009>
 - [20] Boles, U., Johansson, A., Wiklund, U., Sharif, Z., David, S., McGrory, S., *et al.* (2018) Cytokine Disturbances in Coronary Artery Ectasia Do Not Support Atherosclerosis Pathogenesis. *International Journal of Molecular Sciences*, **19**, Article No. 260. <https://doi.org/10.3390/ijms19010260>
 - [21] Ozturk, S., Yetkin, E. and Waltenberger, J. (2018) Molecular and Cellular Insights into the Pathogenesis of Coronary Artery Ectasia. *Cardiovascular Pathology*, **35**, 37-47. <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2018.04.005>
 - [22] Osawa, M., Yamamoto, Y., Muneshue, S., Murakami, N., Sakurai, S., Watanabe, T., *et al.* (2007) De-N-Glycosylation or G82S Mutation of RAGE Sensitizes Its Interaction with Advanced Glycation Endproducts. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—General Subjects*, **1770**, 1468-1474. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2007.07.003>
 - [23] Alique, M., Luna, C., Carracedo, J. and Ramirez, R. (2015) LDL Biochemical Modifications: A Link between Atherosclerosis and Aging. *Food & Nutrition Research*, **59**, Article No. 29240. <https://doi.org/10.3402/fnr.v59.29240>
 - [24] Rajamannan, N.M., Evans, F.J., Aikawa, E., Grande-Allen, K.J., Demer, L.L., Heistad, D.D., *et al.* (2011) Calcific Aortic Valve Disease: Not Simply a Degenerative Process: A Review and Agenda for Research from the National Heart and Lung and Blood Institute Aortic Stenosis Working Group. Executive Summary: Calcific Aortic Valve Disease-2011 Update. *Circulation*, **124**, 1783-1791. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.110.006767>
 - [25] Latif, N., Sarathchandra, P., Chester, A.H. and Yacoub, M.H. (2014) Expression of Smooth Muscle Cell Markers and Co-Activators in Calcified Aortic Valves. *European Heart Journal*, **36**, 1335-1345. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehf547>
 - [26] Suga, T., Iso, T., Shimizu, T., Tanaka, T., Yamagishi, S., Takeuchi, M., *et al.* (2011) Activation of Receptor for Advanced Glycation End Products Induces Osteogenic Differentiation of Vascular Smooth Muscle Cells. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, **18**, 670-683. <https://doi.org/10.5551/jat.7120>
 - [27] Li, F., Zhao, Z., Cai, Z., Dong, N. and Liu, Y. (2014) Oxidized Low-Density Lipoprotein Promotes Osteoblastic Differentiation of Valvular Interstitial Cells through RAGE/Mapk. *Cardiology*, **130**, 55-61. <https://doi.org/10.1159/000369126>
 - [28] Saku, K., Tahara, N., Takaseya, T., Otsuka, H., Takagi, K., Shojima, T., *et al.* (2020) Pathological Role of Receptor for Advanced Glycation End Products in Calcified Aortic Valve Stenosis. *Journal of the American Heart Association*, **9**, e015261. <https://doi.org/10.1161/jaha.119.015261>
 - [29] Geuzebroek, G.S.C., van Amersfoort, S.C.M., Hoogendijk, M.G., Kelder, J.C., van Hemel, N.M., de Bakker, J.M.T., *et al.* (2012) Increased Amount of Atrial Fibrosis in Patients with Atrial Fibrillation Secondary to Mitral Valve Disease.

- The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, **144**, 327-333. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2011.09.022>
- [30] Burstein, B. and Nattel, S. (2008) Atrial Fibrosis: Mechanisms and Clinical Relevance in Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*, **51**, 802-809. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.09.064>
- [31] Begieneman, M.P.V., Rijvers, L., Kubat, B., Paulus, W.J., Vonk, A.B.A., van Rossum, A.C., *et al.* (2015) Atrial Fibrillation Coincides with the Advanced Glycation End Product N ϵ -(Carboxymethyl)lysine in the Atrium. *The American Journal of Pathology*, **185**, 2096-2104. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2015.04.018>
- [32] Raposeiras-Roubín, S., Rodiño-Janeiro, B.K., Grigorian-Shamagian, L., Seoane-Blanco, A., Moure-González, M., Varela-Román, A., *et al.* (2012) Evidence for a Role of Advanced Glycation End Products in Atrial Fibrillation. *International Journal of Cardiology*, **157**, 397-402. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2011.05.072>
- [33] Yue, L., Xie, J. and Nattel, S. (2010) Molecular Determinants of Cardiac Fibroblast Electrical Function and Therapeutic Implications for Atrial Fibrillation. *Cardiovascular Research*, **89**, 744-753. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvq329>
- [34] Shang, L., Ananthakrishnan, R., Li, Q., Quadri, N., Abdillahi, M., Zhu, Z., *et al.* (2010) RAGE Modulates Hypoxia/Reoxygenation Injury in Adult Murine Cardiomyocytes via JNK and Gsk-3 β Signaling Pathways. *PLOS ONE*, **5**, e10092. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0010092>
- [35] O'Shea, K.M., Ananthakrishnan, R., Li, Q., Quadri, N., Thiagarajan, D., Sreejit, G., *et al.* (2017) The Formin, DIAPH1, Is a Key Modulator of Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury. *EBioMedicine*, **26**, 165-174. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2017.11.012>
- [36] Andrassy, M., Volz, H.C., Riedle, N., Gitsioudis, G., Seidel, C., Laohachewin, D., *et al.* (2011) HMGB1 as a Predictor of Infarct Transmurality and Functional Recovery in Patients with Myocardial Infarction. *Journal of Internal Medicine*, **270**, 245-253. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2011.02369.x>
- [37] Sessa, L., Gatti, E., Zeni, F., Antonelli, A., Catucci, A., Koch, M., *et al.* (2014) The Receptor for Advanced Glycation End-Products (RAGE) Is Only Present in Mammals, and Belongs to a Family of Cell Adhesion Molecules (CAMs). *PLOS ONE*, **9**, e86903. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0086903>
- [38] Senatus, L.M. and Schmidt, A.M. (2017) The AGE-RAGE Axis: Implications for Age-Associated Arterial Diseases. *Frontiers in Genetics*, **8**, Article No. 187. <https://doi.org/10.3389/fgene.2017.00187>
- [39] Hudson, B.I. and Lippman, M.E. (2018) Targeting RAGE Signaling in Inflammatory Disease. *Annual Review of Medicine*, **69**, 349-364. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-041316-085215>
- [40] Sabbagh, M.N., Agro, A., Bell, J., Aisen, P.S., Schweizer, E. and Galasko, D. (2011) PF-04494700, an Oral Inhibitor of Receptor for Advanced Glycation End Products (RAGE), in Alzheimer Disease. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, **25**, 206-212. <https://doi.org/10.1097/wad.0b013e318204b550>
- [41] Bu, D., Rai, V., Shen, X., Rosario, R., Lu, Y., D'Agati, V., *et al.* (2010) Activation of the ROCK1 Branch of the Transforming Growth Factor- β Pathway Contributes to RAGE-Dependent Acceleration of Atherosclerosis in Diabetic ApoE-Null Mice. *Circulation Research*, **106**, 1040-1051. <https://doi.org/10.1161/circresaha.109.201103>
- [42] Touré, F., Fritz, G., Li, Q., Rai, V., Daffu, G., Zou, Y.S., *et al.* (2012) Formin Mdia1 Mediates Vascular Remodeling via Integration of Oxidative and Signal Transduction Pathways. *Circulation Research*, **110**, 1279-1293. <https://doi.org/10.1161/circresaha.111.262519>
- [43] Manigrasso, M.B., Pan, J., Rai, V., Zhang, J., Reverdatto, S., Quadri, N., *et al.* (2016) Small Molecule Inhibition of Ligand-Stimulated RAGE-DIAPH1 Signal Transduction. *Scientific Reports*, **6**, Article No. 22450. <https://doi.org/10.1038/srep22450>