

血管平滑肌细胞增殖及其调控

秦旭平¹, 廖端芳², 李元建¹

(1. 中南大学湘雅医学院药理学教研室, 长沙 410078; 2. 南华大学药物药理研究所, 衡阳 421001)

[主题词] 肌, 平滑, 血管; 增殖; 信号转导

[摘要] 血管壁受损是导致血管平滑肌细胞增殖的起始原因。损伤刺激通过细胞内的信号转导可引起许多原癌基因的表达和细胞因子生成, 从而使血管平滑肌细胞增殖和凋亡的平衡被打破, 导致血管平滑肌细胞过分增殖。通过干预细胞内信号转导通路或/和调节相关基因的表达以阻断血管平滑肌细胞增殖可望成为治疗此类心血管疾病的有效途径。

[中图分类号] R363.2

[文献标识码] A

血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cells, VSMC)的增殖是动脉粥样硬化形成、高血压和血管再狭窄共同的细胞病理基础之一。心血管疾病的危险因素损伤血管内皮功能而导致一些细胞因子, 特别是生长因子的表达, 作用于VSMC膜受体, 并激活细胞内信号转导通路, 最终导致核内基因的表达而促使VSMC的过分增殖。本文着重就血管平滑肌细胞增殖过程中主要信号转导途径和有关基因作一综述。

1 血管平滑肌细胞增殖与心血管疾病

1.1 血管平滑肌细胞增殖与动脉粥样硬化

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)可引起许多严重的心血管疾病如冠心病和动脉血栓形成等, 从而造成急性临床事件的发生和严重的并发症, 因此研究其发病机制是目前该领域的热点。有关其发病机制的学说很多, 如脂质浸润学说、血栓形成学说和损伤反应学说等。其中以Ross^[1]提出的“损伤-反应”学说目前为人们普遍接受。此学说认为: 内皮细胞损伤(形态学和功能及代谢的改变)是As形成的始动环节, 内皮通透性、粘附性和血液凝固性的改变及所释放的大量细胞因子导致血管壁发生一系列连锁反应, 导致血管壁结构的改变。具体表现为内膜的脂质浸润、VSMC和巨噬细胞内移及泡沫细胞的形成。中膜主要表现为VSMC增殖及胶原合成增加。在参与As形成的细胞体系中, 其中VSMC是增殖体系中最活跃的细胞。VSMC在增殖过程中其表型由收缩型向合成型转变。合成型的VSMC移向内膜并吞噬内膜下的脂质变成泡沫细胞; 另一方面VSMC还释放生长因子和细胞因子, 反过来促进VSMC的大量增殖。同时合成型VSMC还分泌大量的细胞外基质。受细胞因子刺激的VSMC和内皮细胞还合成基质金属蛋白酶分解基质, 为VSMC的游走或迁徙创造条件。

[作者简介] 秦旭平, 男, 1964年生, 山西长治市人, 临床药理学硕士学位, 现为中南大学湘雅医学院心血管药理学在读博士研究生。廖端芳, 男, 1959年生, 药理学教授, 博士研究生导师。李元建, 男, 1953年生, 心血管药理学教授, 博士研究生导师。

1.2 血管平滑肌细胞增殖与高血压

血管壁结构的改变是高血压病理改变的普遍特征。目前普遍赞同的观点血管重塑是高血压基本病理生理改变。动脉壁中膜肥厚是高血压血管壁增厚的主要原因。我们初步研究发现继发性高血压大鼠中膜肥厚是由于平滑肌细胞的增殖或肥大所造成的。此外, 高血压时VSMC合成和分泌细胞外基质增加, 使中膜胶原及弹性蛋白含量增高以及排列结构的改变也起着重要作用。这些变化是高血压时血管壁重塑的主要组成部分。有研究报道自发性高血压大鼠的VSMC过分增殖是血管内血流动力学改变所引起的, 其机制与高血压大鼠血管内皮细胞大量凋亡及释放一氧化氮减少有关^[2]。小动脉血管壁重塑主要是VSMC增殖/生, 而细胞外基质可能起的作用不大。最近的研究显示在遗传性高血压大鼠和原发性高血压病人, 重塑的血管壁内各种细胞的大小正常, 不存在VSMC的增殖(hyperplasia)与肥大(hypertrophy), 而在继发性高血压小动脉管壁管腔缩小, 同时伴随血管壁内VSMC的增殖和凋亡, 提示前者是由于重塑在胚胎发育时就形成受基因控制, 而后者受内环境的改变, 动脉管壁内发生了以细胞增殖为主的结构改变^[3,4]。

2 血管平滑肌细胞增殖的细胞内信号调控

细胞增殖是生命活动的基本特征之一, 是一系列基因有序调控的结果。生理条件下VSMC存在着有序的增殖与凋亡, 二者保持平衡。在许多病理情况下, 外界环境造成某些细胞因子, 其中特别是生长因子的增多, 继而通过刺激信号转导网络调节某些基因表达增多, 从而使VSMC的增殖失控, 引起血管壁一系列的病理改变。这些生长因子、细胞因子包括: 血小板源生长因子(platelet derived growth factor, PDGF)、成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)、上皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)、胰岛素样生长因子(insulin like growth factor, IGF)、白细胞介素(interleukin, IL)、内皮素(endotheline, ET)和血管紧张素(Ⓜ angiotensin Ⓜ, Ang Ⓜ)等, 它们之间形成调节网络, 对细胞的增殖和分化起着重

要作用。细胞外信号转入细胞核内并引起相应基因的表达机制非常复杂,目前研究最多的与 VSMC 增殖有关的信号转导途径主要包括如下几条:

2.1 丝裂素活化蛋白激酶通路

丝裂素活化蛋白激酶家系(mitogen activated protein kinases, MAPKs)是一组广泛存在于细胞内具有丝氨酸和苏氨酸双磷酸化能力的蛋白激酶,MAPKs 主要由三个家族成员组成:细胞外信号调节蛋白激酶(extracellular regulated kinases, ERKs),应激活化蛋白激酶(σ jun aminoterminal kinase/stress-activated protein kinases, JNK/SAPKs)、蛋白激活激酶(p38MAPK)和 ERKs/BMK1 (big mitogen activated protein kinase)。JNK 和 p38MAPK 主要介导应激(如热、化学、氧化、渗透压、牵张和缺血等)反应。而 ERKs 主要介导生长因子和细胞因子所引起的细胞增殖反应;其中 ERK1/2(ERK₁/p44^{MAPK}、ERK₂/p42^{MAPK})是最重要的 MAPK 家族成员,是 MAPK 传导通路中的重要中继站和枢纽,是细胞因子、生长因子介导细胞增殖效应中最重要的途径。ERK1/2 信号链是由多个激酶组成的连锁系统,包括 Raf-1(MAPKKK)、MEK(MAPK/ERK kinase)双特异酶、ERK1/2 以及核糖体 S6 激酶(p90^{rk})^[5],这一连锁系统构成细胞对胞外信号发生核反应的关键途径,可以整合受体酪氨酸激酶(receptor tyrosin kinase, RTK)和 G 蛋白偶联受体途径转导的多种胞内信号并转入核内,成为信号转导的汇聚通路。ERKs 还可通过核转位使转录因子 Myc、E1K-1 磷酸化,使其与 DNA 结合活性发生改变。大部分促 VSMC 增殖的有丝分裂刺激反应都是经过 ERK 途径,其中生长因子是 ERKs 的强激活剂,其激活也可由蛋白激酶 C(protein kinase C, PKC)所中介,使血管平滑肌增殖。作者研究发现血管紧张素 $\text{Ang} \text{ II}$ 也通过 MAPK 途径刺激 VSMC 增殖,其信号转导途径是: $\text{Ang} \text{ II} \rightarrow \text{AT}_1\text{R} \rightarrow \text{Ras} \rightarrow (\text{PI3})/\text{PKC}-\zeta \rightarrow \text{MEK} \rightarrow \text{ERK}_{1/2} \rightarrow \text{p70S6K} \rightarrow \text{VSMC 增殖}$ ^[6-8]。此外,我们还发现用超氧阴离子生成剂 LY83583 可激活 VSMC ERK_{1/2} 并出现两个峰特征,第一相在给药后 10 min 出现,是 LY83583 进入细胞后产生的超氧阴离子所致,第二相在给药后 120 min 出现,是 LY83583 刺激 VSMC 释放 ERK_{1/2} 激活因子所致。并从 LY83583 刺激 VSMC 条件培养液分离纯化出 ERK 激活因子。氨基酸序列分析显示热休克蛋白 90a 和 Cyclophilin A 是主要的 ERK 激活因子^[9,10]。

2.2 磷脂酶 C- 蛋白激酶 C 通路

血管平滑肌细胞受生长因子或细胞因子刺激后,可激活磷脂酶 C (phospholipase C, PLC),后者水解细胞膜内侧的二磷酸磷脂酰肌醇(PIP₂),生成 2 种重要的细胞内信息分子 1, 4, 5-三磷酸肌醇(IP₃)和 1, 2-二酰基甘油(diaclyglycerol, DAG)。IP₃ 可促进细胞内储存 Ca²⁺ 的释放,增加细胞内的 Ca²⁺ 浓度,通过兴奋-收缩耦联,引起快速的血管收缩反应。而 DAG 可激活 PKC,后者可使胞浆内与调节增殖有关的蛋白质磷酸化,从而促进 VSMC 增殖。

2.3 Src- FAK 通路

C-Src 是已知 9 个胞浆蛋白激酶之一,参与生长因子介导的信号传导。Src 家族的主要特征有 4 点:与膜锚定有关

的 N-末端 myristoylation 序列;Src 同源区域 2 和 3(SH2 和 SH3);激酶区域和 C-端非催化区域。Berk BC 和 Marrero MB 分别报道 Ang II 与 VSMC 作用 2 min,可使 σ Src 活性增加 2 ~ 3 倍并刺激 Src 底物 PLC- γ 磷酸化,抗 σ Src 单克隆抗体可明显抑制 Ang II 的作用^[11,12]。FAK (focal adhesion kinase)是一个 25 kDa 局部粘附复合物,最初从转染了 ν -Src 的鸡胚成纤维细胞中分离出来。FAK 缺少 SH2 或 SH3 区域,只在其催化部位与 TK 相似,但可显示出 RTK 活性,其 397、407、576、和 577 位酪氨酸均可发生磷酸化。FAK 在 VSMC 迁移和增殖过程中起重要作用。在培养的 VSMC, Ang II 迅速刺激 FAK 酪氨酸磷酸化,Src 或 Csc(σ Src kinase)参与 FAK 的磷酸化过程,此过程要求一个多聚复合物形成,后者由联结蛋白(paxillin 和 p130cas)、GTP 酶(SOS 和 dynamin)以及效应蛋白 PLC- γ 组成。

2.4 JAK/STAT 途径

JAK(Janus kinase)/STAT(signal transducers and activators of transcription)是不同于 MAPK 的另一条刺激转录增加核内信息的通路。JAK 家系的成员有 JAK₁、JAK₂、JAK₃ 和 TyK₂, STAT 家系的成员有 STAT₁ ~ STAT₆。活化的 JAK/TyK 刺激转录因子家族 SIT 酪氨酸磷酸化,后者进入细胞核并与 SIE 元件(sis inducein factor element)结合,刺激“早期生长应答基因”转录。干扰素(IFN)、Ang II 和一些生长因子可通过受体酪氨酸内活化激活 JAK 激酶。实验室发现 Ang II 、IFN- α 和 IFN- γ 迅速刺激血管平滑肌细胞 JAK₂ 和 TyK₂ 活化及 STAT_{1/3} 磷酸化^[13]。Seki 等^[14]最近用免疫组化的方法测出了气囊损伤血管内皮后, JAKs/STATs 在血管壁新生内膜和中膜短暂表达分别在损伤后第 2、5 天开始,在第 7 天达高峰,14 天时显著下降,并同时伴有 AT₁ 受体的表达,提示 JAK/STAT 途径还参与血管壁的重塑。

3 血管平滑肌细胞增殖的基因调控

3.1 σ myc、 σ fos、 σ jun 和 σ sis 基因

σ myc、 σ fos、 σ jun 和 σ sis 基因是一组具有相似功能的原癌基因。 σ myc 基因对细胞的调节有双重作用,在一些基因存在时表现为正调节,否则表现为负调节。许多研究证实血管内皮损伤后,内皮细胞可释放 PDGF 等生长因子,后者作用于 VSMC 使 σ myc 表达增多,许多药物可通过抑制 σ myc 的表达而抑制 VSMC 的增殖^[15]。 σ fos 是一个瞬息早反应基因。G₀ 细胞受到生长因子或丝裂源诱导时, σ fos 基因快速表达,其基因产物参与细胞增殖的调控,刺激迟反应基因表达,所以 σ fos 所表达产物可作为核内第三信使。研究证实人类 VSMC 在受到生长因子及人血清的诱导后,³H-胸腺嘧啶核苷酸的摄取与 σ fos mRNA 表达呈正相关,其中 α thrombin 的作用最大^[16]。除了生长因子和内皮素外,某些缩血管活性物质(如 Ang II)、药物(如 α 1 受体激动剂)及一些致癌剂(如佛波酯)等都能促进 σ fos mRNA 的表达。 σ sis 基因主要在细胞周期的 G₀/G₁ 期表达,其表达产物是 28 kDa 蛋白,称 P28,与 PDGF 的 β 链相同。在血管内皮细胞、单核细胞、巨噬细胞及 VSMC 中该基因表达产物分泌到细胞外,其生物学效

应与 PDGF 相同。 $c-jun$ 基因也是细胞中存在的一个原癌基因。溶血性磷脂酰胆碱可通过丝裂素活化蛋白激酶途径诱导 VSMC 中 $c-fos$ 和 $c-jun$ 基因的表达,提示 $c-jun$ 与 VSMC 重塑和脂质的异常代谢有关^[17,18]。

3.2 bcl-2 基因和 bax 基因

bcl-2 基因具有抑制细胞凋亡,促进细胞存活的作用,能延缓细胞在撤除生长因子后发生的凋亡。生理水平的 bcl-2 对于细胞生存和周期的调节是必要的。其机制尚未阐明。bcl-2 与 $c-myc$ 共存时,细胞增殖更加明显。用带有钝化核糖酶的腺病毒转染大鼠 VSMC,可抑制 VSMC 的 bcl-2 mRNA 表达,带有这种病毒的 VSMC 的增殖受到抑制。同样的方法可抑制内皮损伤 2 周后 48% 的内皮细胞增殖,提示 bcl-2 在动脉损伤后的 VSMC 的增殖中起重要作用。bax 也是 bcl-2 家族的成员,但其作用与 bcl-2 相反,为凋亡调控基因。bax 过度表达可以拮抗 bcl-2 抑制凋亡的作用,两者平衡时可能会决定细胞的生存或死亡。最近报道氧化低密度脂蛋白可通过激活 ERK1/2 上调其受体 (Lectinlike ox-LDL receptor-1) 诱导牛主动脉 VSMC 的凋亡,LOX-1 单克隆抗体能阻断 LOX-1 介导的细胞对氧化低密度脂蛋白的摄取,下调此两种基因表达蛋白 Bax/Bcl-2 的比值。而且 LOX-1 的表达与 Bax 在人类动脉粥样硬化斑块表达部位相一致。这说明 LOX-1 可通过调节 Bax/Bcl-2 比值来诱导 VSMC 凋亡。这些分子机制可能与动脉粥样斑块的破裂和不稳定性有关^[19]。

3.3 ras 基因

ras 基因是一种促进细胞增殖的原癌基因。它的产物是分子量为 21 kDa 的 Ras 蛋白 (P21),属于单聚体的 GTP 酶超家族,是一种细胞表达信号转导蛋白,其功能与 Gq 蛋白相似。目前已知作用于 Ras 信号途径的胞外配体是一些生长因子,它们与膜相应受体结合,使受体胞质面的酪氨酸蛋白激酶活化,信号通过 Ras 蛋白传递使细胞产生增殖。N-ras1 反义寡核苷酸对球囊损伤动脉后引起的及 bFGF 诱导的 VSMC 增殖、DNA 合成、ras mRNA 表达及其表达产物 P21 蛋白均有抑制作用^[20]。这为基因治疗动脉术后再次狭窄开辟了有意义的探索。

3.4 p53 和 p16 基因

p53 基因是研究最多的一种抑癌基因,可以抑制细胞的生长。它的突变与肿瘤的发生密切相关。国内外研究结果显示野生型 p53 基因导入可阻断 VSMC 周期进程,并可诱导 p16 基因的表达^[21]。由于 P21 蛋白可被 p53 诱导,因此可推测 p53 基因通过诱导 P16 表达抑制细胞的增殖。而突变型 p53 基因缺乏这种诱导作用^[22]。Hsieh 等^[23]最近通过研究体外培养的人 VSMC 诱导 p53 基因表达对 VSMC 的增殖周期有抑制作用,但并不是引起 VSMC 凋亡所必须。

3.5 转移生长因子基因

转移生长因子 (transforming growth factor- β , TGF- β) 基因的功能比较复杂。其表达蛋白被 TGF- β 认为是一个多功能调节蛋白,可刺激或抑制 VSMC 的增殖。TGF- β 可在细胞外可诱导 p27、p15 及细胞周期蛋白表达从而使细胞周期阻滞。它的作用与动物种属、细胞表型、细胞生长环境等有关。也

有研究显示给猪动脉导入 TGF- β 基因或气囊损伤兔动脉后, TGF- β mRNA 表达增加,并可引起细胞间基质在动脉壁的合成和沉积^[24]。Song 等^[25]观察到气囊损伤新西兰兔动脉内皮后 3~7 天其 TGF- β mRNA 的表达比对照组增加 2~3 倍,而在 14 天后与对照组无差别,说明在内皮损伤的早期阶段 TGF- β 基因表达对 VSMC 的增殖和迁徙也起一定的作用。

4 抑制血管平滑肌细胞增殖的内源性活性物质

机体内存在内源性活性物质对细胞的增殖起着自发的调控作用。近来它们在体内抗 As 的作用近期受到人们越来越多的关注。其机制可能主要与保护血管内皮和抑制 VSMC 增殖和游走有关。

4.1 一氧化氮 (nitric oxide, NO)

血管内皮舒张因子 NO 除有扩张血管外,还具有保护血管内膜、抗血小板粘附聚集和抑制 VSMC 增殖。已知 NO 是由 NO 合酶催化 L-精氨酸而生成。甲基化同类物如不对称二甲基精氨酸是调节 NO 合成的内源机制。作者实验室的结果显示:在家兔的 As 模型,血浆内的二甲基精氨酸明显增高是导致兔血管内皮合成 NO 减少的主要原因^[26]。球囊剥脱血管内皮后体外培养的 VSMC 表达 ET-1 明显增加,NO 合酶表达减少,提示球囊剥脱血管内皮后,不仅使血管失去内皮屏障的保护作用,而且削弱或丧失合成和释放对平滑肌细胞具有抑制性调节的内源性活性物质 NO,因而促进平滑肌细胞增殖而导致再狭窄。受损的血管再生内皮细胞中一氧化氮合酶抑制物含量升高,而 L-精氨酸的含量降低;外源性应用 L-精氨酸能抑制 As 病变过程中血管壁的中内膜增生、斑块形成和血管闭塞等事件的发生。基因转移法导入 NO 合酶重组基因能有效治疗动物 As。NO 抑制血管平滑肌细胞增殖的机制可能与其调节细胞增殖和细胞凋亡的原癌基因和抗癌基因的表达有关。

4.2 降钙素基因相关肽 (calcitonin gene-related peptide, CGRP)

降钙素基因相关肽是由感觉神经末梢释放的内源性最强的扩血管物质。近年来,动物实验发现 CGRP 也有抑制 VSMC 增殖的作用。CGRP 可抑制自发性高血压大鼠以及内皮素介导的鼠 VSMC 的增殖。通过 CGRP 对人 VSMC 增殖影响的研究表明 CGRP 可通过抑制周期蛋白 D、E 的积累,使 VSMC 停止于 G₀/G₁ 期限制细胞周期的进程^[27]。在对大鼠的主动脉研究时发现外源性 CGRP 可通过促进内皮的修复,抑制内膜的过度增殖而防止剥脱血管的再狭窄,这为经皮冠状动脉成型术后防止再狭窄提供有价值的参考。CGRP 抑制 VSMC 增殖机制与经 NO 介导 VSMC 内的 cAMP 升高,进而影响细胞的 DNA 合成有关^[28,29]。其细胞的信号转导机制还有待进一步研究。

4.3 钠利尿肽类 (natriuretic peptide, NP)

钠利尿肽类包括三种不同的基因产物: A 型 (ANP)、B 型 (BNP) 与 C 型 (CNP)。目前发现 CNP 有强烈刺激 cGMP 生成,抑制 VSMC 的 DNA 合成和血管增生。最近报道 CNP 可抑制体外培养的 VSMC 的生长。这种作用表现在早期伴随

着 P21^{CIP1/WAF1} 表达增加和随后 P16^{INK4a} 上调,使细胞停止于 G₁ 期,并且 CNP 在家兔内皮损伤时新生内膜的表达增加,显著抑制新生内膜的形成^[30]。它作为一种旁分泌形成了“血管钠利尿肽系统”对血管结构的影响大于对血管张力的影响。

5 结语

血管平滑肌细胞增殖是高血压、As 发生发展的重要环节,也是冠心病患者血管成型术后再狭窄的一个重要方面。各种损伤因素导致血管壁受损、细胞浸润,继而释放许多生长因子、细胞因子激活 VSMC 相应受体,而引起信号在 VSMC 胞浆或胞核之间的转导,相关基因表达增加,从而使 VSMC 大量增殖。细胞内的信号转导为一复杂的网络系统,各信号通路之间又存在交叉对话,更增加了这种网络的复杂性。多种瘤基因在调节 VSMC 的增殖、凋亡中也起重要作用。因此研究瘤基因的差异表达及其网络调控对阐明心血管病特别是 As、高血压的发病机制有着重要价值。今后研究的重点一方面应放在搞清各种致病因素引起 VSMC 增殖的信号通路和相关基因的表达以及它们之间的相关关系;另一方面进一步深入研究内源性活性物质对血管保护的分子机制,为开发有序调控 VSMC 增殖和分化的新药提供理论依据;找出调控 VSMC 的主要基因及相关基因之间的相互影响,为应用基因技术调控 VSMC 增殖治疗心血管系统疾病打下良好基础。可喜的是基因治疗在 20 世纪已经取得了丰硕的成果,人类基因组图谱的完成将使基因治疗心血管疾病在 21 世纪更加完善。

参考文献

- [1] Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: A perspective for the 1990s [J]. *Nature*, 1993, **362**: 801
- [2] Veno H, Kanellakis P, Agrotis A, et al. Blood flow regulates the development of vascular hypertrophy, smooth muscle cell proliferation, and endothelial cell nitric oxide synthase in hypertension [J]. *Hypertension*, 2000, **36**: 89-96
- [3] Alison M, Devlin, James S, et al. DNA synthesis and apoptosis in smooth muscle cell from a model of genetic hypertension [J]. *Hypertension*, 2000, **36**: 110-115
- [4] Rizzoni D, Porteri E, Guefi D, et al. Cellular hypertrophy in subcutaneous small arteries of patients with renovascular hypertension [J]. *Hypertension*, 2000, **35**: 931
- [5] Eguchi S. Intracellular signaling of angiotensin II-induced p70 S6 kinase phosphorylation at Ser(411) in vascular smooth muscle cells. Possible requirement of epidermal growth factor receptor, Ras, extracellular signal regulated kinase, and Akt [J]. *J Biol Chem*, 1999, **274**(52): 36 843-851
- [6] Liao DF, Duff JL, Daum G, et al. Angiotensin II stimulates MAP kinase kinase activity in vascular smooth muscle cell. Role of Raf [J]. *Circ Res*, 1996, **79**(5): 1 007-014
- [7] Liao DF, Monia B, Dean N, et al. Protein kinase C- ζ mediates angiotensin II activation of ERK in vascular smooth muscle cells [J]. *J Biol Chem*, 1997, **272**: 6 146-150
- [8] 廖端芳, Berk BC, 关永源. P85 磷酸肌醇-3 激酶/蛋白激酶 C- ζ 复合物对血管紧张素 II 激活平滑肌细胞 p70 核蛋白体 S60 激酶的调节作用 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2000, **8**(3): 193-198
- [9] Liao DF, Jin ZG, Baas AS, et al. Purification and identification of secreted oxidative stress-induced factors from vascular smooth muscle cells [J]. *J Biol Chem*, 2000, **275**(1): 189-196
- [10] Jin ZG, Melaragno MG, Liao DF, et al. Cyclophilin A is a secreted growth factor induced by oxidative stress [J]. *Circ Res*, 2000, **87**(9): 789-796
- [11] Duff JL, Berk BC. Angiotensin II-mediated signal transduction events in vascular smooth muscle cells: kinases and phosphatases [J]. *Blood Press*, 1995, **4**: 55-60
- [12] Marrero MB. Electroporation of pp60^{csrc} antibodies inhibits the angiotensin II activation of phospholipase C-gamma 1 in rat aortic smooth muscle cells [J]. *J Biol Chem*, 1995, **270**(26): 15 734-738
- [13] Marrero MB. Direct stimulation of jak/STAT pathway by the angiotensin II-AT1 receptor [J]. *Nature*, 1995, **375**: 247-250
- [14] Seki Y, Kai H, Shibata R, et al. Role of the JAK/STAT pathway in rat carotid artery remodeling of vascular injury [J]. *Circ Res*, 2000, **87**: 12-18
- [15] Schmitt JF, Keogh MC, Dennehy U, et al. Tissue-selective expression of dominant-negative proteins for the regulation of vascular smooth muscle cell proliferation [J]. *Gene Ther*, 1999, **6**(6): 1 184-191
- [16] Martinez GJ, Vinals M, Vidal F, et al. Mevalonate deprivation impairs IGF-1/insulin signaling in human vascular smooth muscle cells [J]. *Atherosclerosis*, 1997, **135**(2): 213-223
- [17] Yamakawa T, Eguchi S, Yamakawa Y, et al. Lysophosphatidylcholine stimulates MAP kinase activity in rat vascular smooth muscle cells [J]. *Hypertension*, 1998, **31**(1 Pt 2): 248-253
- [18] Kyriakis JM, Banerjee P, Nikolakaki E, et al. The stress-activated protein kinase subfamily of c-jun kinase [J]. *Nature*, 1994, **369**: 156-160
- [19] Kataoka S, Kume N, Miyamoto S. Oxidized LDL modulates Bax/Bcl-2 through the lectinlike ox-LDL receptor-1 in vascular smooth muscle cells [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2001, **21**: 1 104-117
- [20] 周玉杰, 汪丽蕙, 周爱儒, 等. 反义 N-ras-1 基因对成纤维细胞生长因子诱导平滑肌细胞增殖的抑制作用 [J]. *中华医学杂志*, 1998, **78**(3): 227-229
- [21] Yonemitsu Y, Kaneda Y, Tanaka S, et al. Transfer of wild-type P53 gene effectively inhibits vascular smooth muscle cell proliferation in vitro and in vivo [J]. *Circ Res*, 1998, **82**: 147-156
- [22] EF-Deiry WS, Harper JW, O'Connor PM, et al. WAF1/CIP1 is induced in P53-mediated G1 arrest and apoptosis [J]. *Cancer Res*, 1994, **54**: 1 169-170
- [23] Hsieh JK, Kleatsas D, Clunn G, et al. p53, p21(WAF1/CIP1) and MDM2 involvement in the proliferation and apoptosis in an in vitro model of conditionally immortalized human vascular smooth muscle cells [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000, **20**(4): 973-981
- [24] Kanzaki T, Tamura K, Takahashi K, et al. In vivo effect of TGF-

- β : enhance intimal thickening by administration of TGF- β 1 in rabbit arteries injured with aballoon catheter [J]. *Artheroscler Thromb Vasc Biol*, 1995, **15**: 1 951-957
- [25] Song RH, Kocharyan HK, Fortunato JE, et al. Increased flow and shear stress enhance in vivo transforming growth factor- β 1 after experimental arterial injury [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000, **20**: 923-930
- [26] Yu XJ, Li YJ, Xiong Y. Increase of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in serum of high cholesterol fed rabbits [J]. *Life Sci*, 1994, **14**: 746-758
- [27] 李晓艳, 黄从新, 孙有刚, 等. 降钙素基因相关肽对人血管平滑肌细胞增殖的抑制作用 [J]. *中国病理生理学杂志*, 2000, **16**(1): 24-26
- [28] Li Y, Fiscus RR, Wu J, et al. The antiproliferative effects of calcitonin gene-related peptide in different passages of cultured vascular smooth muscle cells [J]. *Neuropeptide*, 1997, **31**(5): 503-509
- [29] Wang X, Wang W, Li Y, et al. Mechanism of SNAP potentiating antiproliferative effect of calcitonin gene-related peptide in cultured vascular smooth muscle cells [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 1999, **31**(9): 1 599-606
- [30] Doi D, Ikeda T, Itoh H, et al. C-Type natriuretic peptide induces redifferentiation of vascular smooth muscle cells with accelerated reendothelialization [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2001, **21**: 930-936
- (此文 2001-03-07 收到, 2001-10-18 修回)
(此文编辑 朱雯霞)