

# 红景天苷通过抑制内质网应激减少高同型半胱氨酸诱导的人脐静脉内皮细胞损伤

朱琳, 王彦军, 俞天虹, 罗光华, 魏江, 于洋, 贾方, 孙建辉

(苏州大学附属第三医院心内科, 江苏省常州市 213003)

[关键词] 人脐静脉内皮细胞; 高同型半胱氨酸血症; 红景天苷; 内质网应激

[摘要] **目的** 研究红景天苷对高同型半胱氨酸诱导的内皮细胞损伤的保护作用及其机制。**方法** 不同浓度高同型半胱氨酸(Hcy)预处理人脐静脉内皮细胞(HUVEC), 再使用 1 mmol/L Hcy 与不同浓度红景天苷共同作用 HUVEC。24 h 后, MTT 法检测细胞存活率。实时荧光定量 PCR (RT-PCR) 检测免疫球蛋白重链结合蛋白(Bip)和 C/EBP 同源蛋白(CHOP)的基因表达水平, Western blot 检测 Bip、CHOP 蛋白表达水平、PKR 内质网激酶(PERK)及内质网核信号转导蛋白 1 $\alpha$ (IRE1 $\alpha$ )磷酸化水平。**结果** 与正常对照组比较, Hcy 组细胞存活率降低, Bip 和 CHOP 的基因和蛋白水平升高, PERK 和 IRE1 $\alpha$  的磷酸化水平升高 ( $P < 0.05$ )。与 Hcy 组比较, 高浓度红景天苷 (300  $\mu$ mol/L) 与 Hcy 共同作用后细胞存活率升高, Bip 和 CHOP 的基因和蛋白表达水平下降, PERK 和 IRE1 $\alpha$  的磷酸化水平下降 ( $P < 0.05$ )。**结论** 红景天苷对高同型半胱氨酸诱导的 HUVEC 损伤具有保护作用, 其机制可能与抑制内质网应激信号通路的活化有关。

[中图分类号] R96

[文献标识码] A

## Salidroside Attenuates Homocysteine-induced Injury in Human Umbilical Vein Endothelial Cells via Inhibiting Endoplasmic Reticulum Stress

ZHU Lin, WANG Yan-Jun, YU Tian-Hong, LUO Guang-Hua, WEI Jiang, YU Yang, JIA Fang, and SUN Jian-Hui  
(Department of Cardiology, the Third Affiliated Hospital of Soochow University, Changzhou, Jiangsu 213003, China)

[KEY WORDS] Human Umbilical Vein Endothelial cells; Hyperhomocysteinemia; Salidroside; Endoplasmic Reticulum Stress

[ABSTRACT] **Aim** To discuss the protective effect and mechanism of salidroside on homocysteine (Hcy)-induced endothelial cell injury. **Methods** Human umbilical vein endothelial cells (HUVEC) were cultured in different concentrations of Hcy, then the concentration of positive significance (1 mmol/L) was picked out. HUVEC were cultured with different concentrations of salidroside and Hcy concentration for 24 hours was chosen. Cell viability was assessed with MTT assay, the mRNA levels of Bip, CHOP were detected by real-time quantitative PCR (RT-PCR). The protein levels of Bip, CHOP, phosphorylation of PERK, IRE1 $\alpha$  were examined by Western blot. **Results** We observed that Hcy (0.5 mmol/L, 1 mmol/L, 2 mmol/L and 4 mmol/L) induced dysfunction of HUVEC, increased the mRNA and protein levels of Bip and CHOP ( $P < 0.05$ ), and elevated PERK and IRE1 $\alpha$  phosphorylation ( $P < 0.05$ ) in HUVEC. Salidroside attenuated the cell damage effects of Hcy on HUVEC in a dose-dependent manner. The cell viability of HUVEC were up-regulated by salidroside compared with Hcy treated group ( $P < 0.05$ ). We also found that mRNA and protein levels of Bip and CHOP were down-regulated by salidroside (300  $\mu$ mol/L) compared with Hcy treated group ( $P < 0.05$ ), while PERK and IRE1 $\alpha$  phosphorylation were increased ( $P < 0.05$ ) in HUVEC. **Conclusions** These findings suggested that salidroside could attenuate high Hcy induced injury in HUVEC, partly through inhibiting endoplasmic reticulum stress pathway.

[收稿日期] 2014-07-10

[修回日期] 2014-10-03

[基金项目] 国家自然科学基金资助(81300220)

[作者简介] 朱琳, 硕士研究生, 主要从事冠心病基础和临床研究, E-mail 为 zllsunflower@163.com。通讯作者孙建辉, 主任医师, 教授, 硕士研究生导师, 主要从事冠心病的临床研究和介入治疗, E-mail 为 sunjianh@sohu.com。通讯作者贾方, 博士, 主治医师, 主要从事动脉粥样硬化的基础和临床研究, E-mail 为 jiafangsjs@126.com。

高同型半胱氨酸血症 (hyperhomocysteinemia, HHcy) 是动脉粥样硬化的独立危险因素。研究表明 HHcy 对心血管系统的损伤主要与内皮细胞损伤及功能障碍、脂类生物合成代谢异常、刺激血管平滑肌细胞增殖、激活血栓形成和单核细胞有关。另外,内质网应激也是重要机制之一<sup>[1,2]</sup>。红景天苷 (salidroside, Sal) 是传统藏药红景天的有效成分,药理作用主要有抗氧化,抗疲劳,调节血压血糖,促进血管生成等<sup>[3-6]</sup>,临床应用价值广泛。研究表明红景天苷可以通过减少氧化应激改善同型半胱氨酸 (homocysteine, Hcy) 诱导的内皮细胞损伤和功能障碍<sup>[7]</sup>,但是,未见与内质网应激关系的相关报道,因此本研究重点探究红景天苷与内质网应激之间的关系,为动脉粥样硬化的控制和分子治疗提供理论基础。

## 1 材料和方法

### 1.1 材料

人脐静脉内皮细胞 (human umbilical vein endothelial cells, HUVEC) 购自 ATCC; DMEM 培养基、胎牛血清、胰酶购自 Gibco; 红景天苷购自上海源叶生物科技有限公司; Hcy、MTT、二甲基亚砷 (dimethyl sulfoxide, DMSO) 购自 Sigma; 总 RNA 提取试剂盒、Taq 酶、dNTP 购自上海博彩生物科技有限公司; 逆转录试剂盒、彩色预染蛋白 Marker、ECL 购自 Thermo Fisher Scientific; 免疫球蛋白重链结合蛋白 (binding immunoglobulin protein, Bip)、C/EBP 同源蛋白 (C/EBP homologous protein, CHOP)、GAPDH 引物探针购自上海生工生物工程股份有限公司; 总蛋白提取试剂盒购自普利莱; BCA 蛋白定量试剂盒购自碧云天生物技术有限公司; Bip、CHOP、PKR 内质网激酶 (PKR endoplasmic reticulum kinase, PERK)、内质网核信号转导蛋白 1 $\alpha$  (inositol-requiring protein-1 $\alpha$ , IRE1 $\alpha$ )、 $\beta$ -actin 一抗购自 Cell Signaling Technology; p-PERK 一抗购自 Santa Cruz; p-IRE1 一抗购自 Abcam; 羊抗鼠、羊抗兔二抗购自 Proteintech; 柯达胶片购自柯达公司。

表 1. 引物及探针序列

Table 1. Primer and probe sequences

基因	正义引物	反义引物	探针
Bip	5'-CACGGTGGTCGGCATCG-3'	5'-GTGATGCGGTTGCCCTGAT-3'	5'-FAM-ACTCCTGCGTCGGCGTGTTC AAGA-TAMRA-3'
CHOP	5'-TCCAGCCACTCCCCATTATCC-3'	5'-GCAGGTCTCATACCAGGCTTC-3'	5'-FAM-TCATTGCCTTTCTCCTTCGGGACACT-TAMRA-3'
GAPDH	5'-GGAAGCTGAAGTCGGAGTC-3'	5'-CGTTCTCAGCCTTGACGCT-3'	5'-FAM-TTTGCTCGTATTGGCCGCTG-TAMRA-3'

### 1.2 细胞培养

HUVEC 培养于含 10% 胎牛血清的 DMEM 培养液当中,置于 37 $^{\circ}$ C、5% CO<sub>2</sub> 恒温恒湿培养箱中培养。细胞汇合达 80% ~ 90% 时,用 0.25% 胰酶消化,离心,常规传代。

### 1.3 实验分组

实验分两部分进行:第一部分,使用不同浓度 Hcy 刺激 HUVEC,分为对照组 (不加 Hcy) 和实验组 (Hcy 浓度分别为 0.25 mmol/L、0.5 mmol/L、1 mmol/L、2 mmol/L、4 mmol/L)。第二部分,在使用 Hcy 刺激 HUVEC 之前 2 h,加入不同浓度的红景天苷预处理,分为对照组 (不加药物) 和实验组,实验组分别为 Hcy 组 (只加 Hcy)、3  $\mu$ mol/L 红景天苷 + 1 mmol/L Hcy 组、30  $\mu$ mol/L 红景天苷 + 1 mmol/L Hcy 组、300  $\mu$ mol/L 红景天苷 + 1 mmol/L Hcy 组。

### 1.4 MTT 法检测细胞存活率

取对数生长期 HUVEC,胰酶消化后重悬并计数,每孔  $5 \times 10^4$  个细胞接种于 96 孔板。每孔 200  $\mu$ L 悬液,每组 6 个复孔。细胞汇合至 80% 后,吸出培养液,用 PBS 洗 3 遍,使用无血清培养液培养。24 h 后吸出培养液,用 PBS 洗 3 遍。按照实验分组分别加入药物处理,24 h 后每孔加入 20  $\mu$ L MTT (5 g/L) 继续培养 4 h。最后,吸出孔内培养液,每孔加入 150  $\mu$ L DMSO,将 96 孔板置于微孔板振荡仪上振荡 10 min,使结晶充分溶解,用酶标仪检测每孔 OD 值 (检测波长为 490 nm)。空白组为不加细胞的调零组。细胞存活率 = (实验组 OD 值 - 空白组 OD 值) / (对照组 OD 值 - 空白组 OD 值)  $\times$  100%。

### 1.5 RNA 提取及实时荧光定量 PCR 检测内质网应激相关信号分子

取对数生长期 HUVEC,接种于 6 孔板。每孔 2 mL 培养液,每组 6 个复孔。按照实验分组分别加入药物处理,24 h 后,使用总 RNA 提取试剂盒提取各孔细胞 RNA,稀释一定倍数后于 OD<sub>260/280</sub> 处检测 RNA 浓度,最终取 2  $\mu$ g 总 RNA 逆转录成 cDNA。取 2  $\mu$ L cDNA 加入实时荧光定量 PCR (real-time PCR, RT-PCR) 扩增反应体系扩增。RT-PCR 引物及探针序列见表 1。

## 1.6 Western blot 检测内质网应激信号通路

取对数生长期 HUVEC, 接种于 6 孔板。每孔 2 mL 培养液, 每组 3 个复孔。按照实验分组分别加入药物处理, 24 h 后, 吸出培养液, 用冰 PBS 洗 3 遍, 并按照试剂盒说明书提取总蛋白, BCA 法测蛋白浓度。取 30  $\mu\text{g}$  蛋白, 与上样缓冲液混匀, 100 $^{\circ}\text{C}$  加热变性 10 min。SDS-PAGE 电泳, 4 $^{\circ}\text{C}$  电转, 结束后将 PVDF 膜裁成合适大小, 5% 脱脂奶粉封闭 1 h, 以 Bip、CHOP、PERK、IRE1 $\alpha$ 、p-PERK、p-IRE1 $\alpha$  单克隆抗体 (1:1000) 分别 4 $^{\circ}\text{C}$  孵育过夜, TBST 洗膜 3 次, 每次 10 min。二抗 (1:3000) 室温孵育 1 h, TBST 洗膜 3 次, 每次 10 min。ECL 发光液孵育 1 min, X 光片感光显影。胶片扫描后采用 Quantity One 分析软件对灰度值进行半定量分析。

## 1.7 统计学分析

实验结果采用 Graphpad Prism 5 软件进行统计学分析, 计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间比较采用单因素方差分析。  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 Hcy 对 HUVEC 活性的影响

Hcy 对 HUVEC 具有促损伤作用, 并呈一定的

剂量依赖性。与对照组相比, 1、2 及 4 mmol/L Hcy 显著抑制 HUVEC 增殖 ( $P < 0.05$ )。取 1 mmol/L 浓度做时间依赖性实验, 结果显示 Hcy 处理 2 h 即对 HUVEC 活性产生显著差异 ( $P < 0.05$ ; 图 1)。

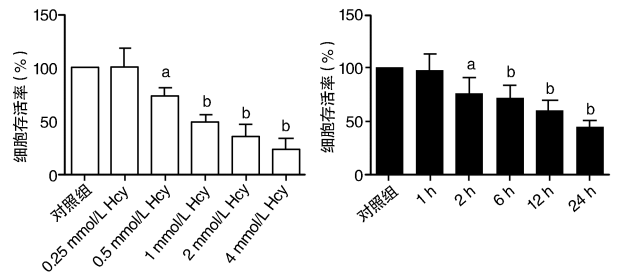


图 1. Hcy 对 HUVEC 活性的影响 ( $\bar{x} \pm s$ ) a 为  $P < 0.05$ , b 为  $P < 0.01$ , 与对照组比较。

Figure 1. Effects of Hcy on the viability of HUVEC ( $\bar{x} \pm s$ )

### 2.2 Hcy 对 HUVEC 中 Bip 和 CHOP 表达的影响

RT-PCR 结果显示, 与对照组相比, 1、2 及 4 mmol/L Hcy 处理 24 h 可以显著增加 HUVEC 中 Bip 和 CHOP 的 mRNA 表达, 并呈一定的剂量依赖性 ( $P < 0.05$ )。Western blot 结果与 RT-PCR 结果相一致, 相同处理因素可以增加 Bip 和 CHOP 的蛋白表达 ( $P < 0.05$ ; 图 2)。

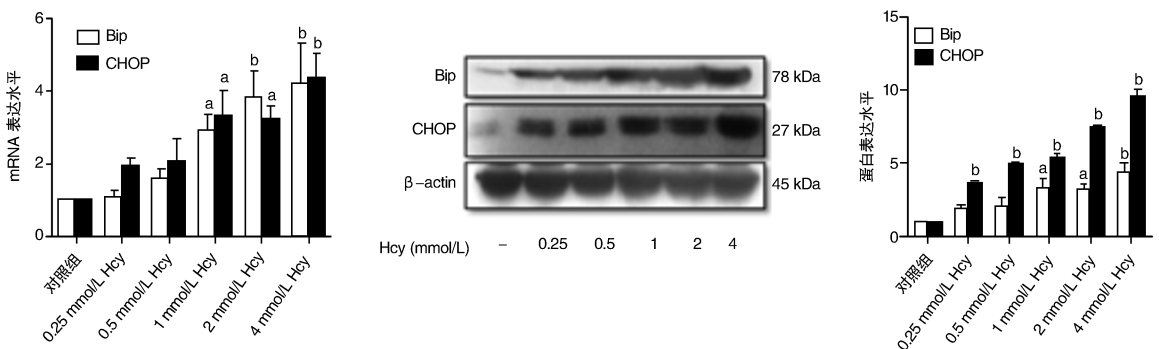


图 2. Hcy 对 HUVEC 中 Bip 和 CHOP mRNA 和蛋白表达的影响 ( $\bar{x} \pm s$ ) a 为  $P < 0.05$ , b 为  $P < 0.01$ , 与对照组比较。

Figure 2. Effects of Hcy on the expression of Bip and CHOP mRNA and protein in HUVEC ( $\bar{x} \pm s$ )

### 2.3 Hcy 对 HUVEC 中内质网应激相关蛋白活化的影响

与对照组相比, 1、2 及 4 mmol/L Hcy 处理 2 h 可以使内质网膜蛋白 PERK 和 IRE1 $\alpha$  磷酸化增加 ( $P < 0.05$ ; 图 3)。

### 2.4 红景天苷抑制 Hcy 诱导的内皮细胞损伤

HUVEC 经不同浓度红景天苷预处理 2 h, 再用 1 mmol/L Hcy 处理 24 h, 其中 300  $\mu\text{mol/L}$  红景天苷干预后细胞存活率明显增加 ( $P < 0.05$ ; 图 4)。

### 2.5 红景天苷对 Hcy 诱导的 HUVEC Bip 和 CHOP 表达的影响

HUVEC 经不同浓度红景天苷预处理 2 h, 再用 1 mmol/L Hcy 处理 24 h, 红景天苷可以抑制 Hcy 诱导的 HUVEC Bip 和 CHOP 的 mRNA 及蛋白表达, 并呈剂量依赖性。其中 300  $\mu\text{mol/L}$  红景天苷组与 1 mmol/L Hcy 组相比差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ; 图 5)。

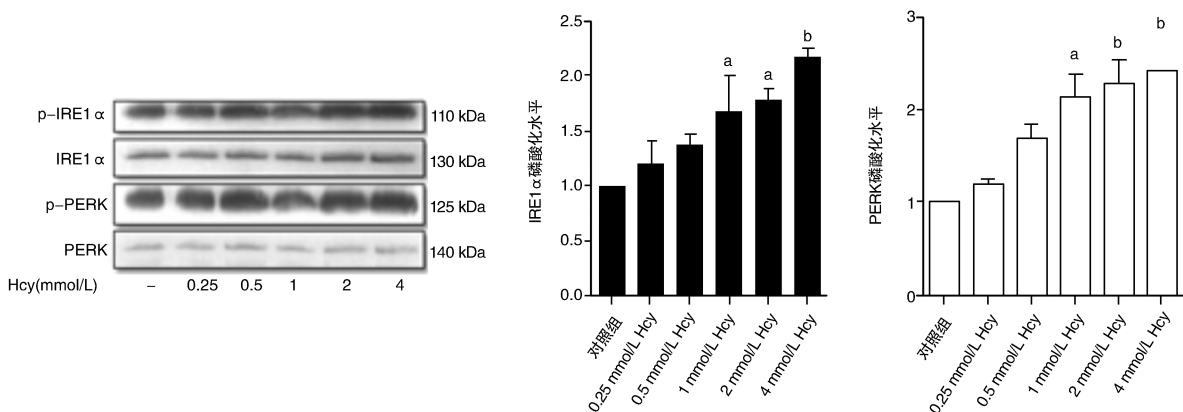


图 3. Hcy 对 HUVEC 内质网应激信号通路活化的影响( $\bar{x} \pm s$ ) a 为  $P < 0.05$ , b 为  $P < 0.01$ , 与对照组比较。

Figure 3. Effects of Hcy on activation of ER stress pathway in HUVEC( $\bar{x} \pm s$ )

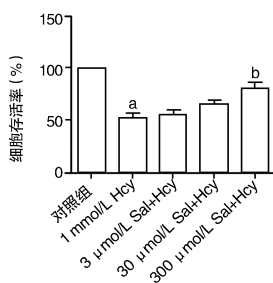


图 4. 红景天苷对 Hcy 诱导的 HUVEC 活性的影响( $\bar{x} \pm s$ )

a 为  $P < 0.05$ , 与对照组比较; b 为  $P < 0.01$ , 与 1 mmol/L Hcy 组比较。

Figure 4. Effects of salidroside pretreatment on the viability of HUVEC induced by Hcy( $\bar{x} \pm s$ )

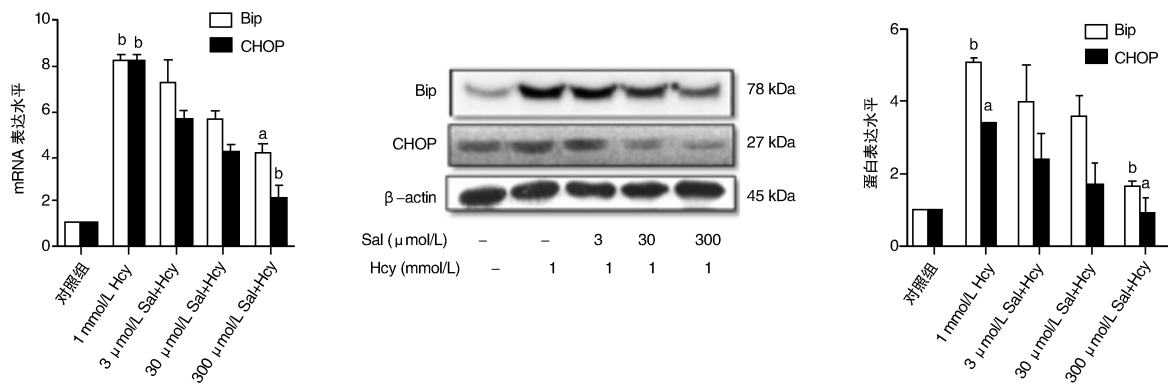


图 5. 红景天苷对 Hcy 诱导的 HUVEC Bip 和 CHOP mRNA 和蛋白表达的影响( $\bar{x} \pm s$ ) a 为  $P < 0.05$ , 与对照组比较; b 为  $P < 0.01$ , 与 1 mmol/L Hcy 组比较。

Figure 5. Effects of salidroside pretreatment on Bip and CHOP mRNA and protein expression induced by Hcy in HUVEC( $\bar{x} \pm s$ )

### 3 讨论

Hcy 又称高半胱氨酸, 是半胱氨酸的异种。血液中含较高浓度的这种氨基酸被称为 HHcy<sup>[8]</sup>。HHcy 是动脉粥样硬化的一项独立危险因素。Hcy 可以通过激活 NF- $\kappa$ B 信号通路减少内皮型一氧化

### 2.6 红景天苷对 Hcy 诱导的 HUVEC 内质网应激信号分子表达的影响

HUVEC 经不同浓度红景天苷预处理 2 h, 再用 1 mmol/L Hcy 处理 2 h, 红景天苷可以抑制 Hcy 诱导的 HUVEC 内质网应激信号通路活化, 并呈剂量依赖性。其中, 30、300  $\mu$ mol/L 红景天苷预处理可以显著降低 IRE1 $\alpha$  的磷酸化水平, 300  $\mu$ mol/L 红景天苷预处理可以显著降低 PERK 的磷酸化水平, 与 1 mmol/L Hcy 组相比差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ; 图 6)。

氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS) 磷酸化以减少 NO 的生物合成和释放, 使内皮的舒张功能发生障碍<sup>[9]</sup>。Hcy 还可以降低血管内皮生长因子和血管内皮生长因子受体 1 和 2 的表达, 不利于血管生成<sup>[10,11]</sup>。更重要的是可以通过扰乱细胞内钙离子水平, 使二甲甲基化失活, 下调 Bcl-2 基因甲

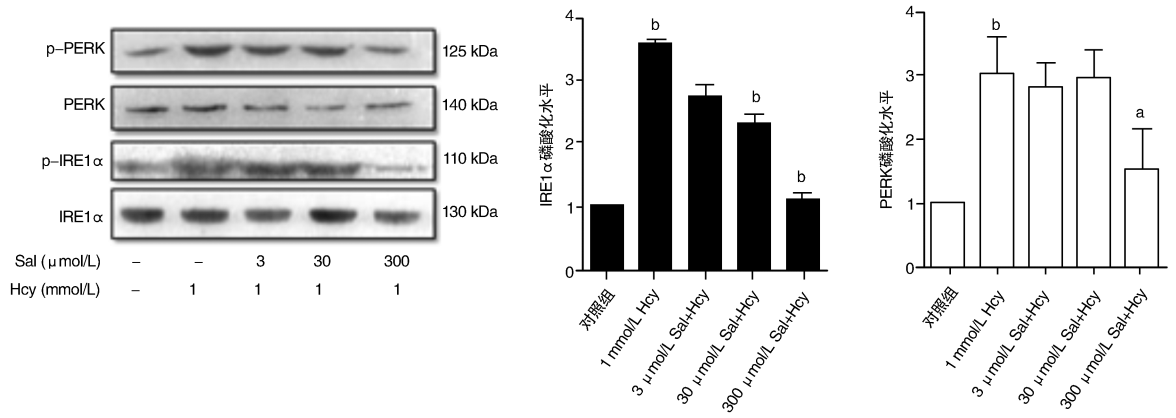


图 6. 红景天苷对 Hcy 诱导的 HUVEC 内质网应激信号通路的影响( $\bar{x} \pm s$ ) a 为  $P < 0.05$ , 与对照组比较; b 为  $P < 0.01$ , 与 1 mmol/L Hcy 组比较。

Figure 6. Effects of salidroside pretreatment on activation of ER stress pathway induced by Hcy in HUVEC( $\bar{x} \pm s$ )

基化水平,诱导活性氧的产生和积聚以及内质网应激使内皮细胞损伤增加<sup>[12-15]</sup>。Hcy 可以使内质网中的非折叠蛋白产生增多,当内质网处理非折叠蛋白失代偿时,可以通过增加 Bip 的表达,以结合更多的非折叠蛋白,因此, Bip 可以作为内质网应激开始的上游信号<sup>[16]</sup>。

内质网应激与 3 个膜蛋白的功能显著相关,即 IRE1α、PERK 和 ATF6。正常状态下, Bip 与膜蛋白结合,膜蛋白处于非激活状态,当非折叠蛋白增多时,一方面 Bip 生成增多,另一方面 Bip 与膜蛋白脱离,以便有更多的和非折叠蛋白相结合。膜蛋白与 Bip 脱离后,可以通过自身二聚化以及转移至高尔基体通过酶切作用激活,激活之后, PERK、IRE1α、ATF6 介导信号传导,通过抑制 mRNA 转录、刺激非折叠蛋白由内质网逆转运至胞质,以及降解作用来减轻内质网内的非折叠蛋白的积聚。在内质网应激持续存在和蛋白积聚超过内质网折叠能力的情况下,细胞就会诱发功能紊乱和细胞死亡,细胞死亡的共同途径之一是 CHOP 途径<sup>[17]</sup>。本实验通过检测内质网应激上游 Bip 和下游 CHOP 的基因和蛋白表达水平,以及内质网膜蛋白的磷酸化水平,结果发现,在 Hcy 诱导的 HUVEC 中, Bip 和 CHOP 的表达随着时间和浓度的增加而升高, PERK 和 IRE1α 的磷酸化水平在一定浓度的 Hcy 作用下短时间内升高。本实验通过同时检测内质网膜上蛋白分子的磷酸化,较以往实验更全面地展示了内质网应激过程中蛋白分子的变化,是本实验的一个优势。

目前,红景天苷对内皮细胞保护作用的研究主要集中在抗氧化应激方面。红景天苷可以通过激

活经典的 PI3K/Akt/mTOR 信号通路、抑制 NOX2 的表达和 ROS 的产生以减少氧化应激引起内皮细胞损伤<sup>[7,18]</sup>。本实验通过研究红景天苷对 Hcy 诱导 HUVEC 损伤的影响,结果发现红景天苷可以减少 HUVEC 损伤,可以减少内质网应激相关蛋白的表达 (Bip 和 CHOP) 和活化 (PERK 和 IRE1α)。因此本实验结果可以推论,红景天苷可以通过抑制内质网应激来减少 Hcy 诱导的 HUVEC 损伤。由于实验条件有限,其中机制有待进一步研究发现。相信以后可以为心血管类疾病的多元化治疗提供新的方向。

#### [参考文献]

- [1] Austin RC, Lentz SR, Werstuck GH. Role of hyperhomocysteinemia in endothelial dysfunction and atherothrombotic disease[J]. Cell Death Differ, 2004, 11 (Suppl 1): S56-S64.
- [2] Zhou J, Austin RC. Contributions of hyperhomocysteinemia to atherosclerosis: Causal relationship and potential mechanisms[J]. Biofactors, 2009, 35 (2): 120-129.
- [3] Xing S, Yang X, Li W, et al. Salidroside stimulates mitochondrial biogenesis and protects against H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced endothelial dysfunction[J]. Oxid Med Cell Longev, 2014, 2014: 904834.
- [4] Zhang BC, Li WM, Guo R, et al. Salidroside decreases atherosclerotic plaque formation in low-density lipoprotein receptor-deficient mice[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2012, 2012: 607508.
- [5] Li F, Tang H, Xiao F, et al. Protective effect of salidroside from Rhodiola Radix on diabetes-induced oxidative stress in mice[J]. Molecules, 2011, 16 (12): 9 912-924.
- [6] Tang Y, Vater C, Jacobi A, et al. Salidroside exerts angiogenic and cytoprotective effects on human bone marrow-de-

- rived endothelial progenitor cells via Akt/mTOR/p70S6K and MAPK signaling pathways[J]. *Br J Pharmacol*, 2014, 171 (9): 2 440-456.
- [7] Leung SB, Zhang H, Lau CW, et al. Salidroside improves homocysteine-induced endothelial dysfunction by reducing oxidative stress [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013, 2013: 679635.
- [8] Baszczuk A, Kopczynski Z. Hyperhomocysteinemia in patients with cardiovascular disease [J]. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*, 2014, 68: 579-589.
- [9] Wang D, Wang H, Luo P, et al. Effects of ghrelin on homocysteine-induced dysfunction and inflammatory response in rat cardiac microvascular endothelial cells[J]. *Cell Biol Int*, 2012, 36 (6): 511-517.
- [10] Zhang Q, Li Q, Chen Y, et al. Homocysteine-impaired angiogenesis is associated with VEGF/VEGFR inhibition [J]. *Front Biosci (Elite Ed)*, 2012, 4: 2 525-535.
- [11] Yan TT, Li Q, Zhang XH, et al. Homocysteine impaired endothelial function through compromised vascular endothelial growth factor/Akt/endothelial nitric oxide synthase signalling[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2010, 37 (11): 1 071-077.
- [12] Cortes MP, Becerra JP, Vinet R, et al. Inhibition of ATP-induced calcium influx by homocysteine in human umbilical vein endothelial cells[J]. *Cell Biol Int*, 2013, 37 (6): 600-607.
- [13] Jia SJ, Lai YQ, Zhao M, et al. Homocysteine-induced hypermethylation of DDAH2 promoter contributes to apoptosis of endothelial cells[J]. *Pharmazie*, 2013, 68 (4): 282-286.
- [14] Sipkens JA, Hahn N, van den Brand CS, et al. Homocysteine-induced apoptosis in endothelial cells coincides with nuclear NOX2 and peri-nuclear NOX4 activity[J]. *Cell Biochem Biophys*, 2013, 67 (2): 341-352.
- [15] 李录, 贾绍斌, 孙娜. 同型半胱氨酸对内皮细胞 Bcl-2 基因甲基化水平的影响[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2013, 21 (12): 1 075-078.
- [16] 陆薇薇, 齐永芬. 内质网应激和血管损伤性疾病[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2012, 20 (10): 939-945.
- [17] Sano R, Reed JC. ER stress-induced cell death mechanisms[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1833 (12): 3 460-470.
- [18] Xu MC, Shi HM, Wang H, et al. Salidroside protects against hydrogen peroxide-induced injury in HUVEC via the regulation of REDD1 and mTOR activation[J]. *Mol Med Rep*, 2013, 8 (1): 147-153.

(此文编辑 文玉珊)