

烟酸姜黄素酯促进血管平滑肌细胞向收缩型转化

孙少卫¹, 杨春芬², 童文娟²

(1. 南华大学药学院 湖南省分子靶标新药研究协同创新中心, 湖南省衡阳市 421001;

2. 南华大学附属第一医院妇产科, 湖南省衡阳市 421001)

[关键词] 烟酸姜黄素酯; 血管平滑肌细胞; 细胞表型; 血管收缩力

[摘要] **目的** 研究烟酸姜黄素酯(CurTn)调节血管收缩性的机制及其对血管平滑肌细胞(VSMC)表型调节的影响。**方法** 将 C57BL/6 小鼠用 50 mg/(kg·d) CurTn 灌胃, 连续给药 6 周后取小鼠胸主动脉, 用 Myography 肌动描记仪记录血管收缩力, 并检测血管组织中收缩蛋白的水平。将 VSMC 用 10 μmol/L CurTn 孵育 24 h, Western blot 检测 VSMC 表型相关因子的表达; 噻唑蓝法和划痕试验分别观察 VSMC 的增殖、迁移情况; 油红 O 染色和高效液相色谱分析 VSMC 对低密度脂蛋白(LDL)的吞噬能力。**结果** CurTn 灌胃处理的小鼠胸主动脉血管的收缩力增强, 且血管平滑肌组织中收缩蛋白的表达增加。CurTn 增加 VSMC 中 Myocardin 及收缩型特异标志蛋白 α-actin 和 SM22α 的表达, 同时下调增殖型特异标志物骨桥蛋白的水平。此外, CurTn 阻止了 VSMC 的增殖、迁移及对 LDL 的吞噬作用。**结论** CurTn 能增强血管收缩力, 其机制可能是通过促进 VSMC 的收缩表型而阻止其增殖表型来实现的。

[中图分类号] R966;R5

[文献标识码] A

Curcumin trinicotinate promotes vascular smooth muscle cells transformation to contractile type

SUN Shaowei¹, YANG Chunfen², TONG Wenjuan²

(1. Hunan Province Cooperative Innovation Center for Molecular Target New Drug Study, School of Pharmaceutical Science, University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China; 2. Department of Gynecology and Obstetrics, the First Affiliated Hospital, University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China)

[KEY WORDS] curcumin trinicotinate; vascular smooth muscle cell; cell phenotype; vascular contractility

[ABSTRACT] **Aim** To explore the mechanism of curcumin trinicotinate (CurTn) regulating vascular contractility and its effect on phenotype regulation of vascular smooth muscle cell (VSMC). **Methods** C57BL/6 mice were intragastrically administered with 50 mg/(kg·d) CurTn for 6 weeks. The thoracic aorta of the mice was taken after 6 weeks of continuous administration. The contractility of thoracic aorta was examined by tissue myograph system, and the levels of contractile proteins were detected in vascular tissues. VSMCs were treated with 10 μmol/L CurTn for 24 h; Western blot was used to detect the expressions of phenotypic related factors; The proliferation and migration of VSMC were observed by methyl thiazolyl tetrazolium staining and scratch assay; Oil red O staining and high performance liquid chromatography were used to analyze the phagocytosis of low density lipoprotein (LDL) by VSMC. **Results** The contractility of thoracic aorta vessel was enhanced and the expression of contractile protein in vascular smooth muscle tissue was increased in curTn-treated mice. Our results also showed that CurTn increased the expressions of myocardin and contractile-specific marker proteins α-actin and SM22α in VSMC, and decreased the level of osteopontin, a proliferative-specific marker. Further study found that the migration and proliferation of VSMC were inhibited by CurTn. LDL-treated VSMC was used to detect the effects of CurTn on lipid uptake, and it found that CurTn inhibited the phagocytosis of VSMC. **Conclusion** CurTn enhances vascular contractility, probably by promoting the contractile phenotype of VSMC and preventing its proliferative phenotype.

[收稿日期] 2018-09-03

[修回日期] 2018-10-15

[基金项目] 湖南省自然科学基金(2016JJ3109);湖南省分子靶标新药研究协同创新中心项目(000200048);湖南省卫生计生委科研计划课题(B20180049)

[作者简介] 孙少卫, 博士, 讲师, 研究方向为心血管药理学, E-mail 为 sunshaowei2004@aliyun.com。通信作者童文娟, 硕士, 主治医师, 研究方向为妊娠期高血压综合征, E-mail 为 313966394@qq.com。

烟酸能显著升高血中高密度脂蛋白水平发挥强大的调脂作用,但同时也带来皮肤潮红、胃肠道刺激等副反应^[1-2],姜黄素具有抗炎抗氧化抗癌等多种药理作用,还能通过降低血中胆固醇水平来发挥抗动脉粥样硬化作用^[3-8],但姜黄素在体内的活性偏低、吸收少、代谢过快和生物利用度低等缺点,限制了它的应用。烟酸姜黄素酯(curcumin trinicotinate, CurTn)是将烟酸基团引入姜黄素类化合物中所得的一种新型的含 CurTn 衍生物,其增加了姜黄素的生物利用度,也缓解了烟酸的副反应,同时两者的调脂、抗炎作用得以保留或有提高。我们前期研究已证实 CurTn 具有抗动脉粥样硬化作用,研究中还发现其增强了小鼠胸主动脉的血管收缩力^[9]。血管的收缩性有赖于血管中膜平滑肌的收缩能力,血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)是平滑肌的主体细胞,研究发现 VSMC 存在多种表型,如主导收缩功能的收缩型 VSMC 和导致内膜增厚的增殖型 VSMC 等^[10]。VSMC 的另一个重要特点是具有可塑性,在正常生理刺激和病理因素的作用下,各种表型的 VSMC 可相互衍化,这也是其参与心血管疾病病理生理过程的一个重要基础^[11]。因此,VSMC 的表型及可塑性已经成为心血管生理、病理、药理和临床防治最重要的科学问题之一。在本研究中我们观察 CurTn 对 VSMC 表型的影响,同时探讨 CurTn 对血管收缩力的调节是否是通过调节 VSMC 表型来实现的。

1 材料和方法

1.1 材料

CurTn 来源于湖南中医药大学药学院(纯度>99%),溶于 0.5% 的羧甲基纤维素钠用于实验。人源性低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)来源于广州奔源公司,油红 O 粉末购自美国 Solarbio 公司,胎牛血清和 DMEM 高糖培养基购自 Gibco 公司,苯肾上腺素(phenylephrine, PE)和乙酰胆碱(acetylcholine, ACh)购自 Sigma Aldrich 公司,Myocardin 抗体、平滑肌蛋白 22 α (smooth muscle protein 22 alpha, SM22 α)抗体、鼠 α -actin 抗体、鼠 GAPDH 抗体购自 Abcam 公司,相应二抗购自北京中杉金桥公司,细胞总 RNA 抽提试剂盒、SDS-PAGE 凝胶制备试剂盒购自康为世纪生物科技公司,其余常用试剂均为进口或国产分析纯试剂。

1.2 细胞及培养条件

大鼠 VSMC 由中南大学湘雅药学院提供,源于

美国 ATCC 细胞库。VSMC 培养于含体积分数为 10% 胎牛血清、100 kU/L 青霉素和 100 kU/L 链霉素的 DMEM 完全培养基中,培养环境为 37 $^{\circ}$ C、5% CO₂ 条件。细胞培养基每 2 天换液 1 次,待细胞生长至 60%~70% 时,进行实验处理。待细胞长至融合度达 90% 的时候,用 25 mg/L LDL 孵育 VSMC 用于观察细胞吞噬脂质实验。

1.3 动物实验

C57BL/6 小鼠,雄性,SPF(specific pathogen free)级,18~20 g,湖南斯莱克景达实验动物有限公司培育,生产许可证号为 SCXK(湘)2011-0003。将小鼠分笼饲养于湖南中医药大学 SPF 级动物房内的独立送风系统的笼具中,室温(23 \pm 2) $^{\circ}$ C,空气相对湿度为(55 \pm 5)%。将 CurTn 溶于 0.5% 羧甲基纤维素钠,按 50 mg/kg 浓度灌胃,连续给药 6 周。6 周后处死小鼠,打开胸腔分离主动脉,将主动脉浸于用 95% O₂ 和 5% CO₂ 饱和的冰预冷磷酸盐缓冲液(phosphate buffered solution, PBS)中,体视显微镜下仔细分离主动脉至髂总动脉。剪取胸主动脉中段约 1.5 cm 用于实验。动物实验遵循实验动物伦理委员会之相关规定。

1.4 主动脉血管环张力测定

剪取两段约 2 mm 长的血管环,将血管环套在 Myography 肌动描记仪传感器端的细针上。在肌动描记仪浴槽内充满 37 $^{\circ}$ C 预温的 PBS 溶液,调节 95% O₂ 的流速至 90~120 个气泡/分钟。调节肌动描记仪传感器端的细针,使血管环的初始张力为 9.8 mN,开启 Myography 肌动描记仪记录张力变化,每隔 1 h 换液,直至张力曲线走平。待基线稳定后,加入 1 μ mol/L PE,记录 5 min,然后用 PBS 洗 3 遍,待基线稳定再加入高钾溶液(50 mmol/L),记录 5 min,直接加入 1 μ mol/L ACh,记录 5 min, PBS 清洗 3 遍,待基线走平,将上述过程重复 2 次以检验血管活性。

1.5 细胞迁移实验

细胞迁移实验即划痕实验,操作如下:在 6 孔板每孔中加入约 5 \times 10⁵ 个 VSMC 细胞悬液,待 VSMC 融合后,用 200 μ L 枪头垂直于 6 孔板背后的横线划痕;用 PBS 清洗细胞 3 次,去除划下的细胞后放入 37 $^{\circ}$ C、5% CO₂ 培养箱中继续培养;24 h 后在倒置显微镜下观察细胞迁移情况。

1.6 高效液相色谱法检测细胞内胆固醇含量

参照 Chen 等^[12]的方法,细胞处理结束后,倒掉培养基,用 PBS 洗 3 遍,加入 0.1 mol/L NaOH 500

μL ,反复冻融 3 次用来裂解细胞,以 8 000 g 离心力离心 10 min,留上清用于进行胆固醇检测,同时用 BCA 试剂定量蛋白。以 200 μL 最低蛋白浓度组的蛋白量定为各组蛋白量标准,其他各组用去离子水补齐体积至 200 μL ,用 7.2% 三氯乙酸沉淀蛋白,用豆甾醇作为内标作标准曲线,取上述上清液 100 μL ,加入 8.9 mol/L 氢氧化钾溶液 200 μL 水解胆固醇酯为胆固醇,此为总胆固醇样本。将总胆固醇样本与内标液混匀,用正己烷和无水乙醇抽提后,用 1.5 mol/L 三氧化铬进行氧化衍生并真空干燥,再用 200 μL 乙腈-异丙醇(80:20)溶解样品,将溶解后样品上高效液相色谱(high performance liquid chromatography, HPLC)仪。采用 C-18 柱,柱温 4 $^{\circ}\text{C}$,流速 1 mL/min,250 nm 紫外光检测,胆固醇以峰面积定量,内标校准,以胆固醇峰/内标峰比值作为细胞内胆固醇含量的相对值。

1.7 Western blot 检测

取同组来源的约 200 mg 新鲜小鼠血管组织置于研钵中,加液氮研碎,RIPA 裂解液(含 PMSF)冰上裂解 20 min,然后 4 $^{\circ}\text{C}$ 、12 000 g 离心力离心 20 min,取上清即血管组织蛋白。细胞蛋白提取时,在培养皿中直接加入 RIPA 裂解液并刮取细胞,于冰上超声破碎细胞,经离心取上清即得 VSMC 细胞总蛋白。蛋白提取后用 BCA 法检测蛋白浓度,取 50 μg 蛋白与上样缓冲液混匀,于 100 $^{\circ}\text{C}$ 水浴 10 min。将变性蛋白上样,用 5% 浓缩胶和 8% 分离胶进行电泳分离,转印到聚偏二氟乙烯(polyvinylidene fluoride, PVDF)膜。将 PVDF 膜用 5% 脱脂牛奶封闭 1 h,加一抗(稀释度 1:1 000)室温孵育 1 h, TBST 漂洗 3 次,辣根过氧化物酶标记的二抗室温孵育 30 min, TBST 漂洗 3 次。将 PVDF 膜用 Tanon ECL 高敏成像系统显影并分析。

1.8 油红 O 染色

在 6 孔板中按 1×10^5 个细胞/孔种植 VSMC,待细胞完全贴壁后加入终浓度为 10 $\mu\text{mol/L}$ 的 CurTn 或等体积的 0.5% 羧甲基纤维素钠孵育 24 h。处理结束后,倒掉旧培养液,用 PBS 洗涤 VSMC 3 次,弃掉 PBS,加入 4% 多聚甲醛溶液固定 30 min 以上。固定后用 PBS 洗涤,加入油红 O 工作液染色 5~8 min, PBS 再次洗涤 3 次以上,除去多余的染料。淡苏木染色 15 s, PBS 漂洗 1 遍,甘油明胶封片,显微镜观察。

1.9 实时定量 PCR 检测

取小鼠血管组织置于研钵中,加液氮研碎,取

50 mg 组织粉末加入已盛有 1 mL Trizol 液的 EP 管中,按照使用说明提取总 RNA。将 RNA 反转录为 cDNA,利用表 1 中引物进行 PCR 扩增。PCR 参数为:95 $^{\circ}\text{C}$ 变性 3 min,95 $^{\circ}\text{C}$ 12 s;62 $^{\circ}\text{C}$ 40 s,38 个循环。反应在 Bio-Rad 荧光定量 PCR 仪上进行,实验结果由荧光定量 PCR 分析软件自动进行统计和计算。

表 1. 实时定量 PCR 引物

Table 1. Real-time quantitative PCR primers

引物名称	引物序列	扩增产物长度(bp)
α -actin	正向:ACCCAGCACCATGAAGATCA	101
	反向:TCTGCTGGAAGGTAGACAGC	
SM22 α	正向:TTAGCCTGCCTCACAAATGC	112
	反向:GGGCTGAGGCTAAGGATAGG	
GAPDH	正向:GGGTCCCAGCTTAGGTTTCAT	99
	反向:CCAATACGGCCAAATCCGTT	

1.10 统计学分析

所有数据采用 SPSS 17.0 统计软件进行分析,实验数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,各组间数据的比较依据资料的性质采用 *t* 检验或方差分析。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 烟酸姜黄素酯增强血管收缩力

将 20 只 C57BL/6 小鼠分为 CurTn 处理组和对照组(Control 组),分别给予 50 mg/(kg·d) CurTn 或等体积的 0.5% 羧甲基纤维素钠灌胃,每天 1 次。6 周后处死小鼠,取两段约 2 mm 等长的小鼠胸主动脉搏管环用于实验。利用 Myography 肌动描记仪测定血管环对 KCl、PE 和 ACh 的反应性。结果显示, CurTn 处理组血管环对 KCl、PE 的收缩反应强于对照组,对 ACh 的舒张反应也强于对照组(图 1),说明 CurTn 能增强血管收缩力。

2.2 烟酸姜黄素酯增强动脉血管环中收缩蛋白的表达

分别给予 CurTn 或溶媒处理小鼠 6 周,取 CurTn 处理组和对照组小鼠胸主动脉,去除血管内膜后提取血管组织总蛋白和 RNA 并检测血管壁中收缩蛋白的表达情况。结果显示,与对照组相比, CurTn 处理组小鼠血管壁中收缩蛋白 α -actin 和 SM22 α 的 mRNA 和蛋白表达水平均明显升高(图 2)。

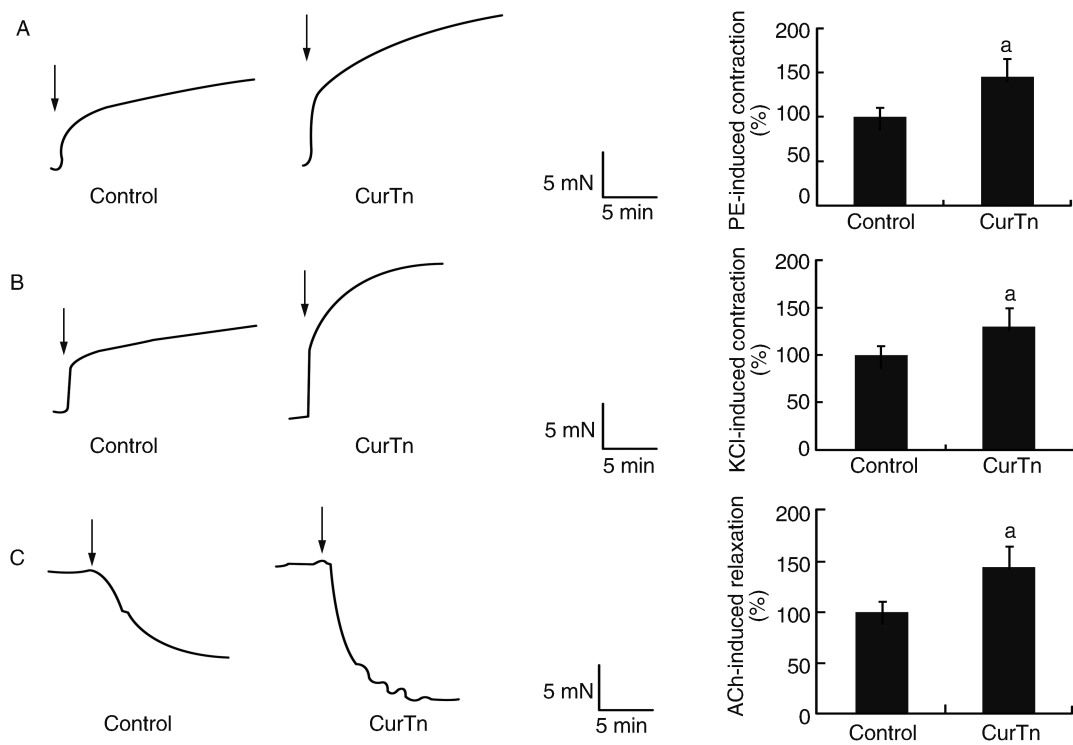


图 1. CurTn 对血管收缩力的影响 A 为小鼠胸主动脉血管环对 1 μmol/L PE 的收缩反应;B 为血管环对 50 mmol/L KCl 的收缩反应;C 为血管环对 1 μmol/L ACh 的舒张反应。a 为 P<0.05,与 Control 组比较。

Figure 1. The effects of CurTn on vascular contractility

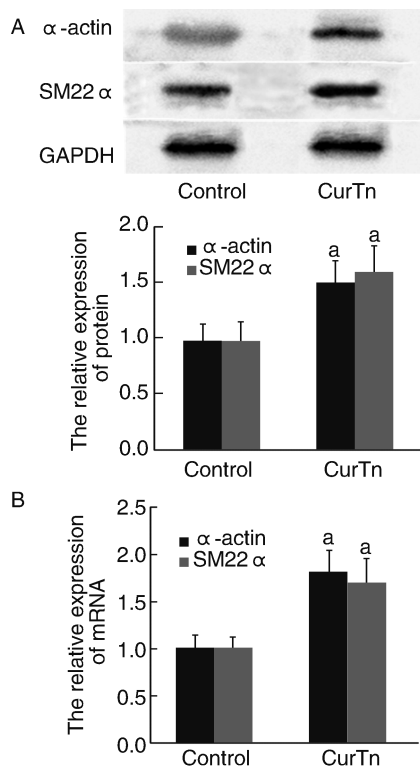


图 2. CurTn 对血管组织中收缩蛋白表达的影响 A 为 Western blot 检测收缩蛋白 α-actin 和 SM22α 的蛋白表达;B 为实时定量 PCR 检测 α-actin 和 SM22α 的 mRNA 表达。a 为 P<0.05,与 Control 组比较。

Figure 2. The effects of CurTn on contractile protein expression in vascular tissues

2.3 烟酸姜黄素酯对 VSMC 细胞表型的调节作用

为确定 CurTn 是否通过调节 VSMC 细胞表型来影响血管收缩力,我们观察 CurTn 对 VSMC 细胞表型的影响。一般认为,从动脉血管壁中膜分离得到的原代 VSMC 主要为收缩型,而实验室培养的 VSMC 细胞株主要表现为增殖型^[13]。本实验利用大鼠 VSMC 细胞株为研究对象,观察 CurTn 处理后 VSMC 中表型相关因子的表达情况及 VSMC 的增殖能力、迁移能力和吞噬能力的改变。将 VSMC 分别用 10 μmol/L CurTn 或溶媒处理 24 h,Western blot 和实时定量 PCR 检测细胞中 Myocardin、SM22α 和骨桥蛋白(osteopontin, OPN)的表达情况,划痕实验检测 VSMC 的迁移能力,噻唑蓝(methyl thiazolyl tetrazolium, MTT)实验检测 VSMC 的增殖能力。同时将 CurTn 处理后的 VSMC 与 25 mg/L LDL 共孵育 24 h,油红 O 和 HPLC 检测细胞中脂质水平。结果显示,与对照组相比,CurTn 明显增加 VSMC 中 Myocardin 及收缩型特异标志蛋白 SM22α 的表达,同时下调增殖型特异标志物 OPN 的水平(图 3)。增殖型 VSMC 具备增殖、吞噬和迁移能力,这也是其区别于收缩型 VSMC 的重要特征,因此我们观察 CurTn 对 VSMC 生理功能的影响。划痕实验结果显示 CurTn 阻止了细胞向空白区的迁移速度,同时 MTT

实验也证实 VSMC 的增殖受到抑制(图 4),油红 O 和 HPLC 结果则显示 CurTn 阻止了 VSMC 对 LDL 的吞噬能力(图 5),上述结果进一步证实 CurTn 确实促进了 VSMC 的收缩表型,而抑制其增殖表型。

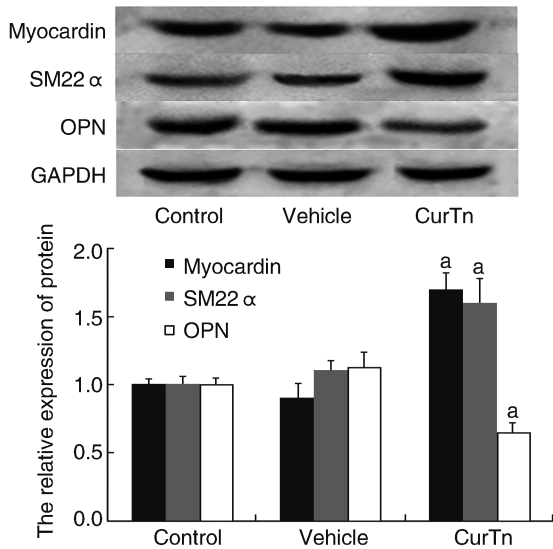


图 3. CurTn 对 VSMC 中表型相关因子表达的影响 a 为 $P < 0.05$, 与 Control 组比较。

Figure 3. The effects of CurTn on expression of phenotype-related factor in VSMC

3 讨论

VSMC 是存在于血管壁且组成其主要结构的特定类型平滑肌细胞,它也是维持血管张力的主要细胞成分。上世纪 70 年代 Issler 曾提出 VSMC 并不是一种细胞,而是一类多表型多功能的细胞群体,这些不同表型的 VSMC 不仅主导血管的舒缩反应来调节血压血流,一些表型细胞还具有增殖、迁移和吞噬活性,并参与氧化应激、损伤修复、血管重塑和炎症等多种反应^[14]。现在了解的主要表型有收缩型和增殖型,收缩型 VSMC 是一类终末分化的 VSMC,是血管平滑肌的主体细胞,主司血管的收缩,不易增殖和迁移,以收缩蛋白 α -actin 和 SM22 α 等为其生物标志。增殖型 VSMC 是一类不成熟的较原始的 VSMC,胞质中仅含极少量或缺乏收缩蛋白,但富含粗面内质网和高尔基复合体,能表达多种细胞因子和分泌细胞外基质,具有分泌、迁移、增殖和吞噬活性,但不具有收缩能力^[15-16]。近年来的研究显示 VSMC 的结构与功能改变是动脉粥样硬化、内膜增生、高血压和血管再狭窄等多种心血管疾病的病理学基础。进一步研究发现动脉内膜下 VSMC 与中膜

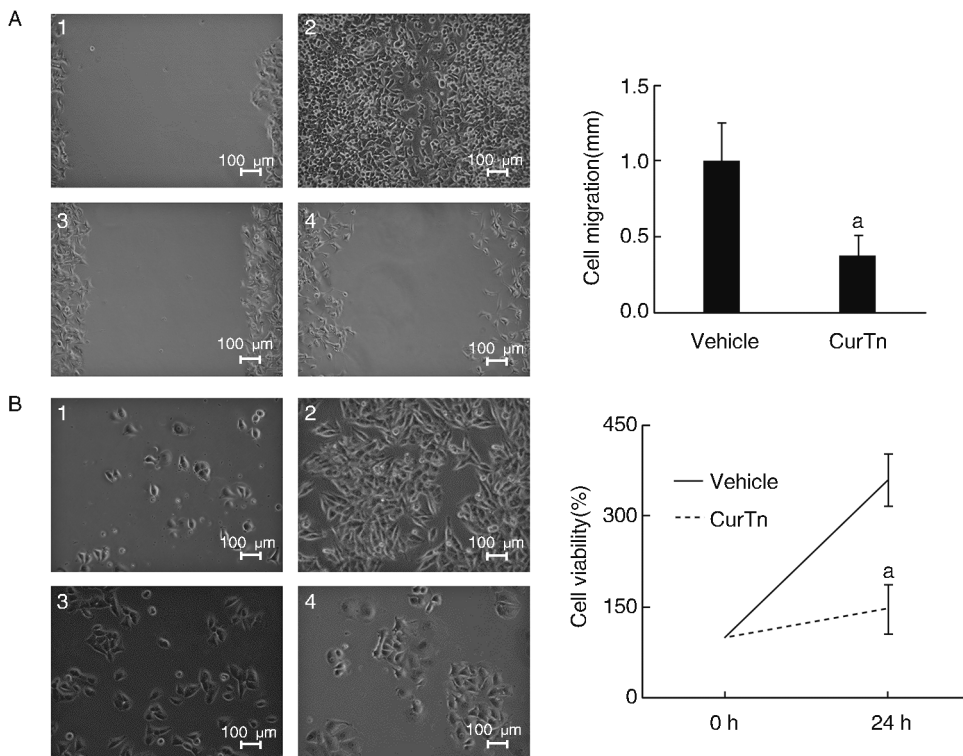


图 4. CurTn 对 VSMC 增殖和迁移能力的影响 A 为划痕实验检测 VSMC 的迁移能力;B 为 MTT 实验检测 VSMC 的增殖能力。1 为溶媒处理前;2 为溶媒处理 24 h;3 为 CurTn 处理前;4 为 CurTn 处理 24 h。a 为 $P < 0.05$, 与 Vehicle 组比较。

Figure 4. The effects of CurTn on proliferation and migration of VSMC

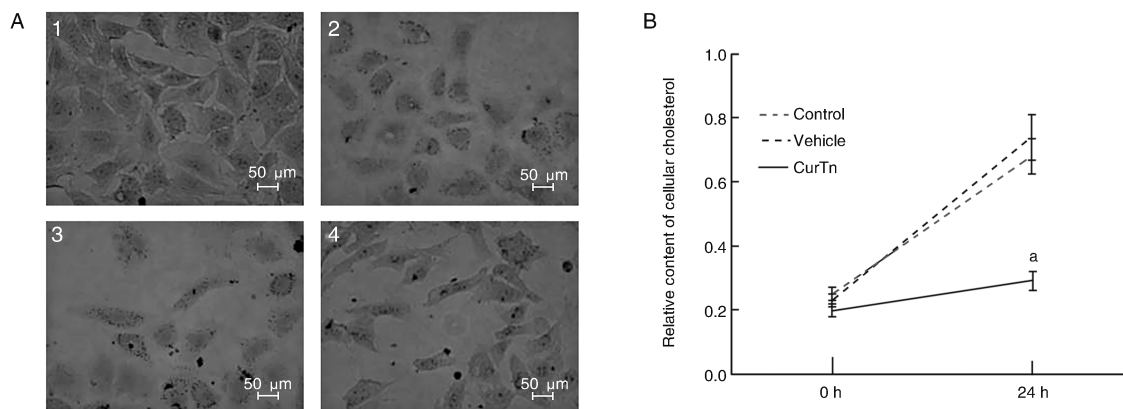


图 5. CurTn 对 VSMC 细胞内脂质吞噬能力的影响 A 为油红 O 染色显示 CurTn 处理组细胞中脂质含量明显低于对照组和溶媒处理组;B 为 HPLC 检测 CurTn 对 VSMC 细胞与 LDL 孵育后细胞内脂质水平的影响。1 为空白对照组;2 为 LDL 孵育 24 h;3 为溶媒处理并共孵育 LDL 24 h;4 为 CurTn 处理并共孵育 LDL 24 h。a 为 $P < 0.05$, 与 Control 组比较。

Figure 5. The effects of CurTn on intracellular lipid accumulation in VSMC

VSMC 存在表型差异,中膜 VSMC 表现为收缩型,而内膜下 VSMC 表现为增殖型,并且证实参与内膜增生、高血压、动脉粥样硬化斑块形成的主要是位于动脉内膜下的增殖型 VSMC^[17-19]。研究发现 2 种表型的 VSMC 间可相互转化^[15],鉴于不同表型 VSMC 与心血管疾病的密切关系,研究 VSMC 表型可塑性的分子机制,进而寻找调控 VSMC 表型衍变的新药,将有利于心血管疾病的防治。

CurTn 是通过将具有强大升高高密度脂蛋白功能的烟酰胺引入具有降脂兼抗炎抗免疫作用的姜黄素类化合物中所形成的新型化合物。研究表明,其生物利用度明显增加,同时具有显著的调节血脂、抗炎与防治动脉粥样硬化作用^[9]。我们前期研究发现 CurTn 处理的小鼠胸主动脉血管环收缩力明显增强,但原因并不清楚^[20]。进一步研究发现血管组织中收缩蛋白 α -actin 和 SM22 α 表达量明显增加,SM22 α 、 α -actin 是维持 VSMC 收缩性的基础,同时也是区分收缩型与增殖型 VSMC 的标志^[21-22]。为确定 CurTn 是否通过调节 VSMC 表型来增强血管收缩力,我们利用大鼠 VSMC 观察 CurTn 对 VSMC 细胞表型的影响。收缩蛋白 α -actin 和 SM22 α 是 Myocardin 靶基因^[23-24],Myocardin 是心肌和平滑肌特异性转录辅因子,其与血清反应因子 (serum response factor,SRF) 结合后可促进收缩基因转录,从而诱导 VSMC 向收缩型分化^[25-27]。有研究发现在胚胎干细胞中过表达 Myocardin 可激活内源性收缩基因 SM22 α 和 α -actin 的转录及表达^[28],相反,在 VSMC 中表达 Myocardin 显负性突变体或转染 Myocardin siRNA 后可显著抑制收缩基因表达,同时 VSMC 丧失收缩性而表现出增殖能力^[29],这些结果

说明 Myocardin 是 VSMC 收缩型分化所需。我们的实验证实 CurTn 能增强 Myocardin 的表达,进一步观察 CurTn 对 VSMC 的增殖、迁移和吞噬能力等细胞生物学性质的影响,发现 CurTn 明显下调增殖型 VSMC 标志性蛋白 OPN 的水平,同时抑制 VSMC 的增殖和迁移能力,HPLC 结果也证实 CurTn 阻止了 VSMC 对 LDL 的吞噬能力。这些结果说明 CurTn 有利于 VSMC 向收缩表型转化,而抑制其增殖表型,CurTn 对 Myocardin 的调节作用可能是其表型调节的关键。

心血管疾病是严重危害人类健康的常见病,其防治工作也是医学研究的重点。动脉粥样硬化是心血管疾病的主要病理基础,目前防治动脉粥样硬化的药物主要是通过降脂作用,但是由于动脉粥样硬化的病理改变是一个相当复杂的系统,单独针对其中一种因素进行干预,其治疗效果往往不尽人意。随着研究的不断深入,VSMC 被认为是多种心血管疾病共同病理基础,VSMC 过度增殖、迁移及吞噬泡沫化作为动脉粥样硬化的重要病理特征的观点被越来越多的实验所证实,而这正是增殖型 VSMC 的表型特征。CurTn 作为 VSMC 表型调节药物能逆转增殖型 VSMC 的表型,从而彻底根除内膜增厚和粥样斑块形成的细胞基础,阻止心血管疾病的进展。本研究提出 CurTn 对 VSMC 表型的调节是其抗动脉粥样硬化的关键,这是除降脂作用外的一个新的重要途径,拓展了我们对动脉粥样硬化的理解。姜黄素被世界卫生组织和联合国粮农组织列为食品添加剂,具有极佳的安全性,由姜黄素衍生而来的 CurTn 具有低毒性的优势,有望作为一种新的药品种用于心血管疾病防治。

[参考文献]

- [1] Ronsein GE, Hutchins PM, Isquith D, et al. Niacin therapy increases high-density lipoprotein particles and total cholesterol efflux capacity but not ABCA1-specific cholesterol efflux in statin-treated subjects [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2016, 36 (2): 404-411.
- [2] Siniawski D, Badimon JJ, Masson W. Role of niacin in cardiovascular prevention: The debate continues [J]. *Am J Med*, 2017, 130 (8): e345.
- [3] Cui X, Song H, Su J. Curcumin attenuates hypoxic-ischemic brain injury in neonatal rats through induction of nuclear factor erythroid-2-related factor 2 and heme oxygenase-1 [J]. *Exp Ther Med*, 2017, 14(2): 1512-1518.
- [4] Zhu S, Zhang C, Weng Q, et al. Curcumin protects against acute renal injury by suppressing JAK2/STAT3 pathway in severe acute pancreatitis in rats [J]. *Exp Ther Med*, 2017, 14(2): 1669-1674.
- [5] Liu Z, Ran Y, Huang S, et al. Curcumin protects against ischemic stroke by titrating microglia/macrophage polarization [J]. *Front Aging Neurosci*, 2017, 9: 233.
- [6] Zhou S, Yao D, Guo L, et al. Curcumin suppresses gastric cancer by inhibiting gastrin-mediated acid secretion [J]. *FEBS Open Bio*, 2017, 7(8): 1078-1084.
- [7] Shehzad A, Qureshi M, Anwar MN, et al. Multifunctional curcumin mediate multitherapeutic effects [J]. *J Food Sci*, 2017, 82(9): 2006-2015.
- [8] Dai L, Sun C, Li R, et al. Structural characterization, formation mechanism and stability of curcumin in zein-lecithin composite nanoparticles fabricated by antisolvent co-precipitation [J]. *Food Chem*, 2017, 237: 1163-1171.
- [9] 龚勇珍, 姚海伦, 孙少卫, 等. SREBP-1/小凹蛋白 1 介导烟酰胺姜黄素酯对 ApoE^{-/-}小鼠的抗动脉粥样硬化作用 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2014, 22(12): 1189-1194.
- [10] Muller-Delp JM, Hotta K, Chen B, et al. Effects of age and exercise training on coronary microvascular smooth muscle phenotype and function [J]. *J Appl Physiol*, 2017, 124(1): 140-149.
- [11] Beamish JA, He P, Kottke-Marchant K, et al. Molecular regulation of contractile smooth muscle cell phenotype: implications for vascular tissue engineering [J]. *Tissue Eng Part B Rev*, 2010, 16(5): 467-491.
- [12] Chen WX, Li PY, Wang S, et al. Serum cholesterol determined by liquid chromatography with 6-chlorostigmasterol as internal standard [J]. *Clin Chem*, 1993, 39(8): 1602-1607.
- [13] Chang S, Song S, Lee J, et al. Phenotypic modulation of primary vascular smooth muscle cells by short-term culture on micropatterned substrate [J]. *PLoS One*, 2014, 9(2): e88089.
- [14] Issler RW. The arterial medial cell, smooth muscle or multifunctional mesenchyme? [J]. *J Atheroscler Res*, 1968, 8(2): 201-213.
- [15] Sandison ME, Dempster J, Mccarron JG. The transition of smooth muscle cells from a contractile to a migratory, phagocytic phenotype: direct demonstration of phenotypic modulation [J]. *J Physiol*, 2016, 594(21): 6189-6209.
- [16] Gusakova SV, Birulina YG, Smaglyi LV, et al. Regulation of contractile responses of vascular smooth muscle cells under conditions of hypoxia-reoxygenation [J]. *Bull Exp Biol Med*, 2016, 162(2): 195-198.
- [17] Zerneck A. CD98 promotes vascular smooth muscle cell accumulation in atherosclerosis to confer plaque stability [J]. *Atherosclerosis*, 2017, 256: 128-130.
- [18] Lacolley P, Li Z, Challande P, et al. SRF/myocardin: a novel molecular axis regulating vascular smooth muscle cell stiffening in hypertension [J]. *Cardiovasc Res*, 2017, 113(2): 120-122.
- [19] Liao M, Yang P, Wang F, et al. Smooth muscle cell-specific Tgfb β 1 deficiency attenuates neointimal hyperplasia but promotes an undesired vascular phenotype for injured arteries [J]. *Physiol Rep*, 2016, 4(23): e13056.
- [20] Sun SW, Tong WJ, Guo ZF, et al. Curcumin enhances vascular contractility via induction of myocardin in mouse smooth muscle cells [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2017, 38(10): 1329-1339.
- [21] Li L, Miano JM, Cserjesi P, et al. SM22 alpha, a marker of adult smooth muscle, is expressed in multiple myogenic lineages during embryogenesis [J]. *Circ Res*, 1996, 78(2): 188-195.
- [22] Skalli O, Pelte MF, Pecelet MC, et al. Alpha-smooth muscle actin, a differentiation marker of smooth muscle cells, is present in microfilamentous bundles of pericytes [J]. *J Histochem Cytochem*, 1989, 37(3): 315-321.
- [23] Wang Z, Wang DZ, Hockemeyer D, et al. Myocardin and ternary complex factors compete for SRF to control smooth muscle gene expression [J]. *Nature*, 2004, 428(6979): 185-189.
- [24] Wang Z, Wang DZ, Pipes GC, et al. Myocardin is a master regulator of smooth muscle gene expression [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100(12): 7129-7134.
- [25] Du KL, Ip HS, Li J, et al. Myocardin is a critical serum response factor cofactor in the transcriptional program regulating smooth muscle cell differentiation [J]. *Mol Cell Biol*, 2003, 23(7): 2425-2437.
- [26] Wang D, Chang PS, Wang Z, et al. Activation of cardiac gene expression by myocardin, a transcriptional cofactor for serum response factor [J]. *Cell*, 2001, 105(7): 851-862.
- [27] Zhou N, Lee JJ, Stoll S, et al. Inhibition of SRF/myocardin reduces aortic stiffness by targeting vascular smooth muscle cell stiffening in hypertension [J]. *Cardiovasc Res*, 2016, 113(2): 171-182.
- [28] Yoshida T, Kawai-Kowase K, Owens GK. Forced expression of myocardin is not sufficient for induction of smooth muscle differentiation in multipotential embryonic cells [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004, 24(9): 1596-1601.
- [29] Li S, Wang DZ, Wang Z, et al. The serum response factor coactivator myocardin is required for vascular smooth muscle development [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100(16): 9366-9370.

(此文编辑 曾学清)