

## MAPK 信号通路在转化生长因子 $\beta$ 1 诱导 心肌成纤维细胞趋化运动中的作用

段卡丹, 张守彦, 李松森, 刘丹丹, 谷云飞, 金 军

(郑州大学附属洛阳中心医院, 河南省洛阳市 471000)

[关键词] 心肌成纤维细胞; 丝裂原活化蛋白激酶; 转化生长因子  $\beta$ 1; 趋化作用

[摘要] **目的** 探讨丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号转导通路在转化生长因子  $\beta$ 1(TGF- $\beta$ 1)诱导心肌成纤维细胞趋化运动中可能的作用机制。**方法** 培养新生SD大鼠的心肌成纤维细胞,将细胞随机分为空白对照组、TGF- $\beta$ 1组、c-Jun氨基末端激酶(JNK)抑制因子(SP600125, 10  $\mu$ mol/L)组、P38MAPK抑制因子(SB203580, 10  $\mu$ mol/L)组、细胞外信号调节蛋白激酶(ERK)抑制因子(U0126, 10  $\mu$ mol/L)组,除空白对照组外,其余组均给与10  $\mu$ g/L TGF- $\beta$ 1及对应抑制因子处理。MTT比色法测定心肌成纤维细胞增殖活性,Transwell小室检测心肌成纤维细胞运动能力,羟脯氨酸试剂盒检测胶原含量,酶联免疫吸附法(ELISA)检测心肌成纤维细胞中单核细胞趋化蛋白1(MCP-1)、纤溶酶原激活物抑制因子1(PAI-1)水平,Western blot检测成纤维细胞中 $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白( $\alpha$ -SMA)、I型胶原(Col-1)、基质金属蛋白酶9(MMP-9)表达水平。**结果** TGF- $\beta$ 1可明显促进心肌成纤维细胞增殖活性、趋化运动能力及胶原含量,MAPK信号途径抑制因子干预后能够抑制这种增殖及趋化运动,并降低胶原含量( $P < 0.05$ );ELISA结果显示,MAPK信号途径抑制因子能够显著降低TGF- $\beta$ 1处理后导致的MCP-1、PAI-1水平升高( $P < 0.05$ );Western blot结果显示,MAPK信号途径抑制因子能够显著降低TGF- $\beta$ 1处理后导致的 $\alpha$ -SMA、Col-1、MMP-9蛋白表达升高( $P < 0.05$ )。**结论** TGF- $\beta$ 可能通过激活MAPK信号通路促进心肌成纤维细胞的趋化运动,通过使用MAPK抑制剂能够一定程度的抑制心肌纤维化。

[中图分类号] R363;R5

[文献标识码] A

### Roles of MAPK signaling pathway on chemotaxis of cardiac fibroblasts induced by transforming growth factor- $\beta$

DUAN Kadan, ZHANG Shouyan, LI Songsen, LIU Dandan, GU Yunfei, JIN Jun

(Luoyang Central Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Luoyang, Henan 471000, China)

[KEY WORDS] cardiac fibroblast; mitogen-activated protein kinase; transforming growth factor- $\beta$ 1; chemotaxis

[ABSTRACT] **Aim** To explore possible action mechanism of mitogen-activated protein kinase (MAPK) signal transduction pathway on chemotaxis of cardiac fibroblasts (CF) induced by transforming growth factor- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1).

**Methods** The CF of neonatal SD rats were cultured. Cell were randomly divided into blank control group, TGF- $\beta$ 1 group, c-Jun N-terminal kinase (JNK) inhibitor (SP600125 10  $\mu$ mol/L) group, P38MAPK inhibitor (SB203580 10  $\mu$ mol/L) group and extracellular signal-regulated protein kinase (ERK) inhibitor (U0126 10  $\mu$ mol/L) group. Except blank control group, the other groups were given 10  $\mu$ g/L TGF- $\beta$ 1 and corresponding inhibitors. Methyl thiazolyl tetrazolium (MTT) colorimetric assay was applied to detect cell viability of CF. Transwell chamber was applied to detect motor ability of CF. The collagen content was detected by hydroxyproline kit. The enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was applied to detect levels of monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1) and plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) in CF. Western blot was applied to detect expression levels of  $\alpha$ -smooth muscle actin ( $\alpha$ -SMA), type I collagen (Col-1) and matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) in CF. **Results** TGF- $\beta$ 1 could significantly promote cell viability and chemotaxis of CF and collagen content. MAPK inhibitors could inhibit the proliferation and chemotaxis, and

[收稿日期] 2019-11-10

[修回日期] 2020-02-01

[基金项目] 河南省科技厅项目(202102310041)

[作者简介] 段卡丹, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向为心房颤动、心肌纤维化, E-mail 为 duankadan03@163.com。通信作者张守彦, 博士后, 主任医师, 擅长复杂冠心病、先天性心脏病、肺血管疾病的介入治疗, E-mail 为 zsyvipdoctor@163.com。

decrease collagen content ( $P < 0.05$ ). ELISA results showed that MAPK signaling pathway inhibitors could significantly decrease increased MCP-1 and PAI-1 induced by TGF- $\beta$ 1 treatment ( $P < 0.05$ ). Western blot results showed that MAPK signaling pathway inhibitors could significantly decrease increased expression levels of  $\alpha$ -SMA, Col-1 and MMP-9 protein induced by TGF- $\beta$ 1 treatment ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** TGF- $\beta$ 1 may promote chemotaxis of CF by activating MAPK signaling pathway. The application of MAPK inhibitors can inhibit myocardial fibrosis to certain extent.

心房颤动是临床上常见的心律失常之一,有很高的致死率和致残率<sup>[1]</sup>。目前心房颤动的发病机制仍不清楚,其中心房纤维化是心房颤动病理生理改变的重要组成部分,在心房颤动发生和维持中起着重要的作用<sup>[2]</sup>。心肌成纤维细胞(cardiac fibroblast, CF)是心脏的主要细胞类型,占到心脏细胞总数的 70%,在维持心脏细胞外基质(extracellular matrix, ECM)平衡及心脏组织重构过程中发挥着重要作用,同时也是炎症因子起作用的重要靶细胞<sup>[3-4]</sup>。前期的研究证实心房颤动患者血清对 CF 有增殖和诱导迁移作用,并验证了心房颤动患者 CF 的趋化作用部分由转化生长因子  $\beta$ 1(transforming growth factor- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 1)介导的观点<sup>[5]</sup>,但其信号传导通路目前仍不清楚,目前报道也较少。已有研究证实活化的丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)通路参与调控多种细胞生长因子致纤维化过程,同时还能够和其他信号通路相互作用<sup>[6]</sup>。因此本文旨在研究 MAPK 家族的 3 个主要信号通路 c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)、P38MAPK、细胞外信号调节蛋白激酶(extracellular signal-regulated protein kinase, ERK)对 TGF- $\beta$ 1 诱导的 CF 迁移运动及纤维化的影响,来验证 TGF- $\beta$ 1 通过介导 MAPK 信号通路来发挥 CF 的趋化作用,为心房颤动心肌纤维化提供可能的治疗策略。

## 1 材料和方法

### 1.1 主要试剂

DMEM 高糖干粉培养基、胎牛血清、胰酶-EDTA (Gibco 公司);胶原酶 B 型(Roche 公司);胰蛋白酶 1:250 (Americo 公司);Transwell 小室购自 Corning 公司;Gimsa 染剂购自南京建成公司;10 只健康的新生 SD 大鼠,5~6 g(郑州大学动物中心,使用证号:SYXK(豫)2018-0004);重组人 TGF- $\beta$ 1 (Genzyme 公司);SP600125、SB203580、U0126 (Calbiochem 公司);MTT 试剂盒(Sigma 公司);羟脯氨酸试剂盒,单核细胞趋化蛋白 1(monocyte chemotactic protein-1, MCP-1)、纤溶酶原激活物抑制剂 1(plasminoge-

nactivator inhibitor-1, PAI-1) 酶联免疫吸附(ELISA)试剂盒(南京建成生物工程研究所);兔抗鼠  $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白( $\alpha$ -smooth muscle actin,  $\alpha$ -SMA)、I 型胶原(type 1 collagen, Col-1)、基质金属蛋白酶 9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)、 $\beta$ -actin 多克隆抗体(美国 Abcam 公司)。

### 1.2 成纤维细胞培养

在无菌条件下将出生 1~3 天乳鼠快速开胸取出心脏,放入干净的装有预冷 PBS 的离心管中,放入前用适量 PBS 洗净心脏上残血;在离心管中剪成 1 mm $\times$ 1 mm $\times$ 1 mm 碎片,加入 0.1% 胶原酶 B、0.25% 胰酶及 PBS 混合液,于 37 $^{\circ}$ C 恒温水浴锅中分次消化,第 1 次消化 10 min,弃上清,之后 5 min/次,收集上清于另一个离心管中,加入等体积含 20% 胎牛血清的培养基终止消化,1 000 r/min 离心 10 min 后制成细胞悬液,接种于 50 mL 培养瓶中,37 $^{\circ}$ C、5% CO<sub>2</sub> 培养箱中培育 2 h,获得成纤维细胞。取第 3~4 代用于实验。

### 1.3 实验分组及处理

将培育好的成纤维细胞随机分为空白对照组、TGF- $\beta$ 1 组、SP600125 组、SB203580 组和 U0126 组。除空白对照组外,其余组均给与 10  $\mu$ g/L 的 TGF- $\beta$ 1 预处理 30 min 后,SP600125 组、SB203580 组和 U0126 组分别加入 SP600125 (10  $\mu$ mol/L)、SB203580 (10  $\mu$ mol/L)、U0126 (10  $\mu$ mol/L) 处理。

### 1.4 MTT 比色法测定 CF 的增殖

取对数生长期 CF 接种于 96 孔板中,每孔中加入 100  $\mu$ L CF,37 $^{\circ}$ C、5% CO<sub>2</sub> 及饱和湿度下培养 24 h 后换无血清 DMEM 培养基,继续培养 24 h 后,吸去各组培养基,将细胞分为空白对照组、TGF- $\beta$ 1 组、SP600125 组、SB203580 组和 U0126 组,每组设 6 个复孔,再培养 24 h,刺激结束前 4 h 加入 5 g/L 的 MTT 20  $\mu$ L,继续培养 4 h 后终止,吸弃上清,每孔加入 100  $\mu$ L 二甲基亚砷,震荡 10 min 后,在酶联检测仪上 490 nm 处测吸光度值。每组实验重复 3 次,取平均值。

### 1.5 Transwell 小室试验测定 CF 趋化作用

取第 3~4 代 CF,0.1% BSA 饥饿过夜,消化重悬细胞,调整密度为 2 $\times$ 10<sup>8</sup> 个/L,吸去 0.1 mL 细胞

悬液加入上室,并分别加入空白对照组、TGF- $\beta$ 1组、SP600125组、SB203580组、U0126组置于37℃、5%CO<sub>2</sub>培养箱中,18h后取出滤膜,4%多聚甲醛固定10min,PBS冲洗,棉签拭去上室表面内残存细胞,Gimsa染色。显微镜下随机选取5个清晰的视野(200 $\times$ )拍照,计算穿膜细胞数取平均值(个/HP)。

### 1.6 CF中胶原含量检测

将空白对照组、TGF- $\beta$ 1组、SP600125组、SB203580组和U0126组细胞接种于6孔板,严格按照试剂盒中的说明书对羟脯氨酸水平进行检测,并根据羟脯氨酸水平计算出胶原含量(羟脯氨酸含量占据胶原蛋白的13.4%)。

### 1.7 CF中MCP-1、PAI-1水平的检测

将空白对照组、TGF- $\beta$ 1组、SP600125组、SB203580组、U0126组细胞接种于6孔板,严格按照试剂盒说明书检测MCP-1和PAI-1的水平。

### 1.8 Western blot检测CF中 $\alpha$ -SMA、Col-1和MMP-9蛋白表达情况

提取各组CF中总蛋白,经SDS-PAGE凝胶电泳、电转膜至甲醛预处理过的PVDF膜,密封2h,加入兔抗鼠 $\alpha$ -SMA、Col-1、MMP-9、 $\beta$ -actin(1:1000)一抗4℃孵育过夜,TBST漂洗40min,加入HRP标记的二抗(1:500)孵育1h,TBST漂洗40min,ECL发光液将PVDF膜显色,暗室曝光到X线片上,采用Imaging System软件分析各组条带灰度值,以目标蛋白与内参积分吸光度值比值表示蛋白的相对表达水平。每组实验重复3次,取平均值。

### 1.9 统计学方法

数据采用SPSS17.0进行统计学处理,所有数据均采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,各组间指标比较采用单因素方差分析(ANOVA),进一步两两比较采用LSD- $t$ 检验,组间均数比较采用独立样本的 $t$ 检验。以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 MAPK信号途径抑制因子对TGF- $\beta$ 1诱导的CF增殖活性的影响

MTT染色结果发现,与空白对照组相比,TGF- $\beta$ 1组细胞的增殖活性显著升高;与TGF- $\beta$ 1组相比,SP600125组、SB203580组和U0126组细胞增殖活性显著降低,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ;图1)。

### 2.2 MAPK信号途径抑制因子对TGF- $\beta$ 1诱导的CF趋化运动的影响

与空白对照组相比,TGF- $\beta$ 1组迁移至下室的细

胞数显著增多;与TGF- $\beta$ 1组相比,SP600125组、SB203580组、U0126组迁移至下室的细胞数显著减少,差异有统计学意义( $P<0.05$ ;表1和图2)。

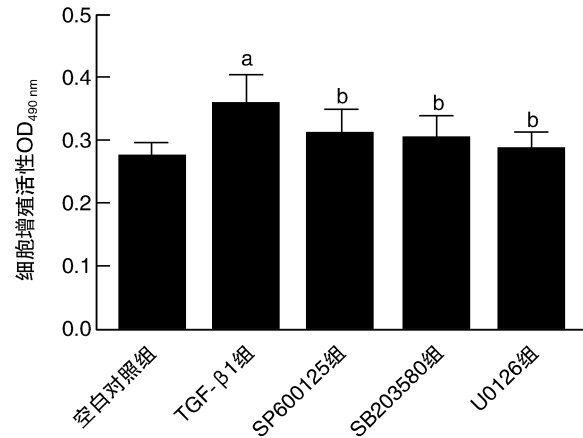


图1. 各组细胞增殖活性比较 a为 $P<0.05$ ,与空白对照组比较;b为 $P<0.05$ ,与TGF- $\beta$ 1组比较。

Figure 1. Comparison of cell proliferation activity in each group

表1. 各组CF迁移至下室细胞数( $n=3$ )

Table 1. Number of CF migrating to lower chamber in each group ( $n=3$ )

分组	迁移细胞数 个/HP
空白对照组	35 $\pm$ 7
TGF- $\beta$ 1组	96 $\pm$ 7 <sup>a</sup>
SP600125组	59 $\pm$ 10 <sup>b</sup>
SB203580组	67 $\pm$ 10 <sup>b</sup>
U0126组	40 $\pm$ 6 <sup>b</sup>
F值	88.668
P值	0.000

a为 $P<0.05$ ,与空白对照组比较;b为 $P<0.05$ ,与TGF- $\beta$ 1组比较。

### 2.3 MAPK信号途径抑制因子对TGF- $\beta$ 1诱导的CF内胶原含量的影响

与空白对照相比,TGF- $\beta$ 1组CF胶原含量显著增多;与TGF- $\beta$ 1组相比,SP600125组、SB203580组和U0126组CF胶原含量显著减少,差异有统计学意义( $P<0.05$ ;表2)。

### 2.4 MAPK信号途径抑制因子对TGF- $\beta$ 1诱导的CF内MCP-1和PAI-1水平的影响

ELISA结果发现,与空白对照组相比,TGF- $\beta$ 1组CF中MCP-1和PAI-1水平显著升高;与TGF- $\beta$ 1组相比,SP600125组、SB203580组和U0126组

MCP-1 和 PAI-1 水平显著降低,差异有统计学意义 ( $P<0.05$ ;表 3)。

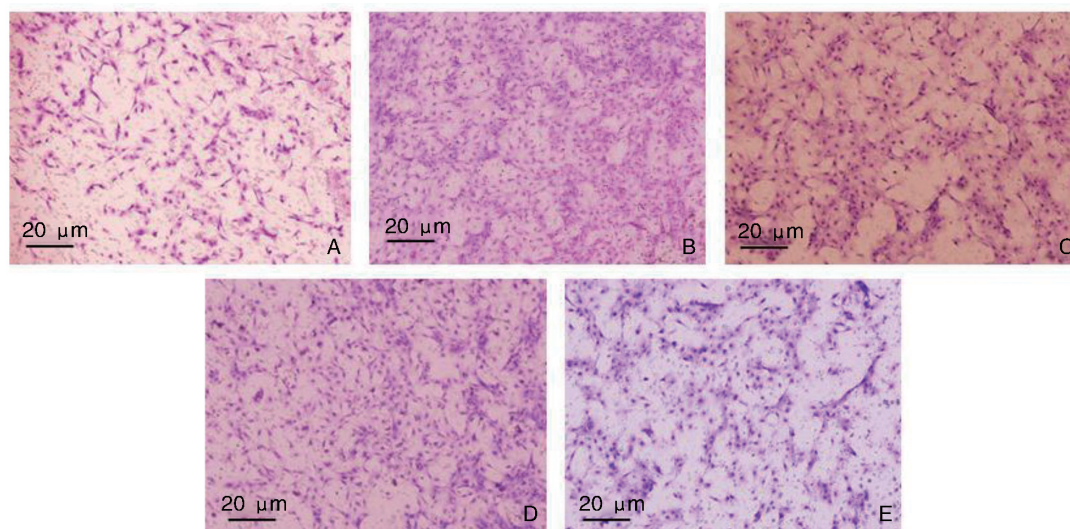


图 2. MAPK 信号途径抑制因子对 TGF- $\beta$ 1 诱导的 CF 趋化运动的影响(HE 染色,  $n=10$ ) A 为空白对照组, B 为 TGF- $\beta$ 1 组, C 为 SP600125 组, D 为 SB203580 组, E 为 U0126 组。

Figure 2. Effects of MAPK inhibitors on chemotaxis of CF induced by TGF- $\beta$ 1 (HE staining,  $n=10$ )

表 2. 各组 CF 中胶原含量的比较( $n=3$ )

分组	胶原含量 g/L
空白对照组	1.53 $\pm$ 0.26
TGF- $\beta$ 1 组	3.18 $\pm$ 0.37 <sup>a</sup>
SP600125 组	2.64 $\pm$ 0.30 <sup>b</sup>
SB203580 组	2.32 $\pm$ 0.31 <sup>b</sup>
U0126 组	1.84 $\pm$ 0.28 <sup>b</sup>
F 值	45.173
P 值	0.000

a 为  $P<0.05$ , 与空白对照组比较; b 为  $P<0.05$ , 与 TGF- $\beta$ 1 组比较。

表 3. 各组 CF 中 MCP-1、PAI-1 水平的比较( $n=3$ )

分组	MCP-1 g/L	PAI-1 g/L
空白对照组	1.03 $\pm$ 0.12	1.05 $\pm$ 0.22
TGF- $\beta$ 1 组	2.81 $\pm$ 0.53 <sup>a</sup>	3.15 $\pm$ 0.62 <sup>a</sup>
SP600125 组	1.94 $\pm$ 0.35 <sup>ab</sup>	1.83 $\pm$ 0.34 <sup>ab</sup>
SB203580 组	2.12 $\pm$ 0.33 <sup>ab</sup>	1.62 $\pm$ 0.37 <sup>ab</sup>
U0126 组	1.48 $\pm$ 0.25 <sup>ab</sup>	1.24 $\pm$ 0.20 <sup>b</sup>
F 值	38.368	47.041
P 值	0.000	0.000

a 为  $P<0.05$ , 与空白对照组比较; b 为  $P<0.05$ , 与 TGF- $\beta$ 1 组比较。

## 2.5 MAPK 信号途径抑制因子对 TGF- $\beta$ 1 诱导的 CF 内 $\alpha$ -SMA、Col-1 和 MMP-9 表达水平的影响

与空白对照组相比, TGF- $\beta$ 1 组 CF 中  $\alpha$ -SMA、Col-1 和 MMP-9 表达水平均显著升高; 与 TGF- $\beta$ 1 组相比, SP600125 组、SB203580 组和 U0126 组  $\alpha$ -SMA、Col-1 和 MMP-9 表达水平显著降低, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ ; 图 3)。

## 3 讨论

心肌纤维化是心房颤动患者心房结构重构的显著特征, CF 是合成胶原的重要细胞, 因此也是心肌纤维化的主要效应细胞。TGF- $\beta$  是一种功能多样的细胞因子, 在病理或生理性过度修复时, TGF- $\beta$  会大量合成, 并诱导细胞外基质大量合成, 导致心肌纤维化<sup>[7]</sup>。MAPK 是细胞膜信号向核信号传递的枢纽, MAPK 家族主要包括 JNK、ERK 和 P38MAPK 三个亚族<sup>[8]</sup>。已有研究证实 MAPK 参与心肌肥大、心肌细胞再生及凋亡, 同时参与多种细胞的趋化运动, 例如, P38 参与上皮细胞、内皮细胞及平滑肌细胞的迁移运动<sup>[9]</sup>; ERK 在细胞增殖中起重要作用<sup>[10]</sup>, JNK 在创伤修复和胚胎发育中介导上皮细胞的迁移运动等<sup>[11]</sup>, 但其是否参与心肌 CF 的趋化运动目前尚不清楚, 因此推测 MAPK 可能参与 CF 的趋化运动。本研究前期实验已证实 TGF- $\beta$ 1 对心肌成纤维细胞有趋化作用, 为了进一步探索 MAPK 可

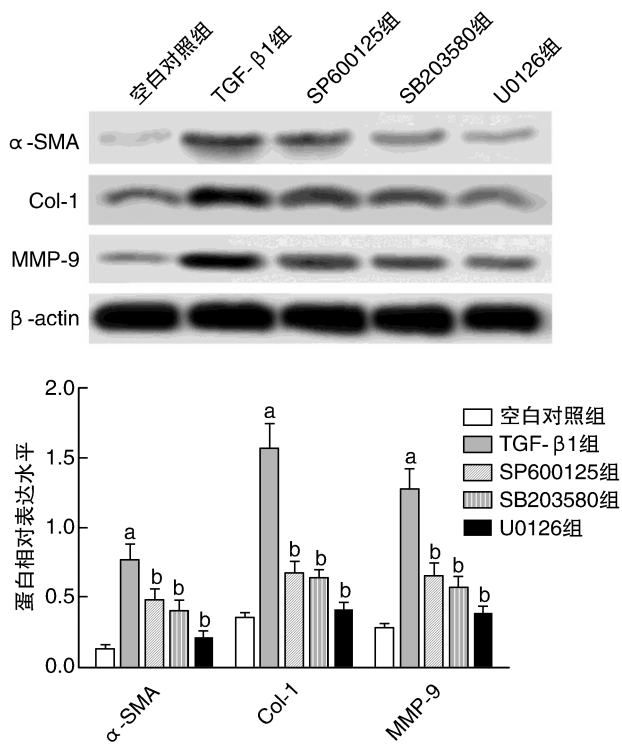


图3. 各组CF内 $\alpha$ -SMA、Col-1、MMP-9蛋白相对表达水平  
a为 $P < 0.05$ ,与空白对照组比较;b为 $P < 0.05$ ,与TGF- $\beta$ 1组比较。

Figure 3. Expression of  $\alpha$ -SMA, Col-1 and MMP-9 proteins in CF in each group

能的调控机制,本研究使用MAPK的3条主要通路抑制因子来对TGF- $\beta$ 1诱导的CF进行干预,结果发现抑制因子干预后能够显著抑制TGF- $\beta$ 1诱导引起的细胞增殖活性增强,其中ERK途径的抑制因子对于细胞增殖活性的抑制最显著,可能是因为ERK途径会在相关刺激下被快速激活进而转运进细胞核,激活AP-1、ELK-1、SAP等促进细胞增殖的转录分子表达<sup>[12]</sup>,进而促进细胞增殖,而JNK、P38MAPK途径可能更主要的是调控其他途径。

胶原沉积及间质纤维化是心肌纤维化的主要病理改变。本研究结果发现,抑制因子干预后能够显著降低CF细胞内胶原含量,表明抑制MAPK途径可能会抑制TGF- $\beta$ 1诱导的心肌纤维化进程。MCP1作为一种心肌纤维化的标志性细胞因子,在机体出现心肌梗死后,其水平会显著升高,并且能够通过募集、活化巨噬细胞及促进促纤维化细胞因子合成来诱导心肌纤维化<sup>[13]</sup>。PAI-1是尿激酶和组织型纤溶酶原激活物抑制剂,在敲除PAI-1小鼠体内注射博莱霉素,其心肌纤维化程度要显著低于野生型小鼠,可见PAI-1发挥着促心肌纤维化作用<sup>[14]</sup>。本研究利用ELISA法检测MCP-1、PAI-1水

平发现,TGF- $\beta$ 1处理CF后MCP-1、PAI-1水平显著升高,而抑制因子干预后MCP-1、PAI-1水平显著降低,表明MAPK途径受阻后能够缓解TGF- $\beta$ 1诱导的CF纤维化进程。

心肌纤维化的进展与CF表型转换关系密切。当受到外界刺激后,CF会转化为心肌成纤维细胞( $\alpha$ -SMA是这类细胞的主要标志物)<sup>[15]</sup>,这类细胞增殖能力及分泌ECM的能力显著增强,并且主要通过促进Col-1合成分泌及MMP合成来参与心肌损伤的修复<sup>[16]</sup>,但CF过度增殖及Col-1过度分泌后,其ECM平衡被打破,再加上MMP持续降解ECM成分,会导致心肌细胞间的连接趋于松散,排列较为紊乱,间质结构消失,因此心肌细胞更容易迁移<sup>[17]</sup>。本研究结果显示,TGF- $\beta$ 1处理CF后 $\alpha$ -SMA、Col-1、MMP-9蛋白表达水平显著升高,而抑制因子干预后 $\alpha$ -SMA、Col-1、MMP-9蛋白表达水平显著降低,提示当抑制MAPK信号途径,会抑制CF表型转化及胶原合成分泌,同时还会降低对ECM的降解作用,避免间质结构破坏,从而降低CF迁移能力。

综上所述,本研究发现MAPK信号途径抑制因子能够降低TGF- $\beta$ 1诱导的CF趋化运动,其可能机制是,MAPK信号途径受阻后,下游细胞增殖转录因子及促纤维化细胞因子转录活性降低,胶原合成分泌及ECM降解减少,减轻CF间质结构破坏程度,降低CF迁移能力。但MAPK信号途径还可能与其他途径相互影响作用,因此还需要继续深入研究。

#### [参考文献]

- [1] Gallagher C, Elliott AD, Wong CX, et al. Integrated care in atrial fibrillation: a systematic review and Meta-analysis [J]. Heart, 2017, 103(24): 1947-1953.
- [2] Spronk HM, De Jong AM, Verheule S, et al. Hypercoagulability causes atrial fibrosis and promotes atrial fibrillation [J]. Eur Heart J, 2017, 38(1): 38-50.
- [3] Li Y, Li Z, Zhang C, et al. Cardiac fibroblast-specific activating transcription factor 3 protects against heart failure by suppressing MAP2K3-p38 signaling [J]. Circulation, 2017, 136(21): 2041-2057.
- [4] Wang J, Guo L, Shen D, et al. The role of c-SKI in regulation of TGF $\beta$ -induced human cardiac fibroblast proliferation and ECM protein expression [J]. J Cell Biochem, 2017, 118(7): 1911-1920.
- [5] 段卡丹, 谷云飞, 张守彦, 等. 心房颤动患者血清TNF- $\alpha$ 、TGF- $\beta$ 水平及其对心肌成纤维细胞趋化作用的影响 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2015, 23(12): 1258-1262.
- [6] 崔洁, 于远望. 心肌纤维化相关信号通路的研究进展

- [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2018, 20(8): 882-884.
- [7] 于瑞, 王幼平, 崔琳, 等. 转化生长因子  $\beta 1$  对心肌成纤维细胞增殖及胶原分泌的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2016, 14(9): 952-954.
- [8] 刘婷婷, 张淑萍, 覃筱燕, 等. MAPK 信号转导通路与神经损伤研究进展[J]. 中国公共卫生, 2016, 32(2): 248-254.
- [9] 郑茜, 张勇, 杨东伟. miR-126 通过 MAPK 信号通路抑制 oxLDL 处理的血管平滑肌细胞增殖和迁移[J]. 中国免疫学杂志, 2018, 34(2): 192-198.
- [10] Boilly B, Vercoutter-Edouart AS, Hondemarck H, et al. FGF signals for cell proliferation and migration through different pathways [In Process Citation] [J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2000, 11(4): 295-302.
- [11] 邹勇, 曾玉兰. JNK 对 TGF- $\beta 1$  诱导的人肺上皮-间质转分化的调控作用[J]. 华中科技大学学报(医学版), 2014, 43(6): 658-662.
- [12] Jung YS, Lee SO. Apomorphine suppresses TNF- $\alpha$ -induced MMP-9 expression and cell invasion through inhibition of ERK/AP-1 signaling pathway in MCF-7 cells [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2017, 487(4): 903-909.
- [13] Westman PC, Lipinski MJ, Luger D, et al. Inflammation as a driver of adverse leftventricular remodeling after acute myocardial infarction [J]. J Am Coll Cardiol, 2016, 67(17): 2050-2060.
- [14] Li J, Guo Y, Luan X, et al. Independent roles of monocyte chemoattractant protein-1, regulated on activation, normal T-cell expressed and secreted and fractalkine in the vulnerability of coronary atherosclerotic plaques [J]. Circ J, 2012, 76(9): 2167-2173.
- [15] Sarawuth P, Ajaree A, Kwanchai B, et al. Stimulation of adenosine A2B receptor inhibits endothelin-1-induced cardiac fibroblast proliferation and  $\alpha$ -smooth muscle actin synthesis through the cAMP/Epac/PI3K/Akt-signaling pathway [J]. Front Pharmacol, 2017, 2017(8): 428-428.
- [16] Xiao Y, Ye J, Zhou Y, et al. Baicalin inhibits pressure overload-induced cardiac fibrosis through regulating AMPK/TGF- $\beta$ /Smads signaling pathway [J]. Arch Biochem Biophys, 2018, 2018(640): 37-46.
- [17] 刘丹, 田孝祥, 刘美丽, 等. CC 类趋化因子受体 2 对缺氧后小鼠心肌成纤维细胞表型转换的影响[J]. 解放军医学院学报, 2019, 44(1): 1-6.
- (此文编辑 许雪梅)

(上接第 959 页)

- [27] Yao RW, Wang Y, Chen LL. Cellular functions of long noncoding RNAs [J]. Nat Cell Biol, 2019, 21(5): 542-551.
- [28] Ransohoff JD, Wei Y, Khavari PA. The functions and unique features of long intergenic non-coding RNA [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2018, 19(3): 143-157.
- [29] Wang KC, Chang HY. Molecular mechanisms of long noncoding RNAs [J]. Mol Cell, 2011, 43(6): 904-914.
- [30] Bao S, Guo Y, Diao Z, et al. Genome-wide identification of lncRNAs and mRNAs differentially expressed in human vascular smooth muscle cells stimulated by high phosphorus [J]. Ren Fail, 2020, 42(1): 437-446.
- [31] Jeong G, Kwon DH, Shin S, et al. Long noncoding RNAs in vascular smooth muscle cells regulate vascular calcification [J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 5848.
- [32] Gao W, Zhu M, Wang H, et al. Association of polymorphisms in long non-coding RNA H19 with coronary artery disease risk in a Chinese population [J]. Mutat Res, 2015, 772: 15-22.
- [33] Liu F, Yang XC, Chen ML, et al. LncRNA H19/Runx2 axis promotes VSMCs transition via MAPK pathway [J]. Am J Transl Res, 2020, 12(4): 1338-1347.
- [34] Lin X, Zhan JK, Zhong JY, et al. LncRNA-ES3/miR-34c-5p/BMF axis is involved in regulating high-glucose-induced calcification/senescence of VSMCs [J]. Aging (Albany NY), 2019, 11(2): 523-535.
- [35] Zhang X, Chen J, Meng Q, et al. The protective effects of long non-coding RNA-ANCR on arterial calcification [J]. J Bone Miner Metab, 2020, 38(4): 421-431.
- [36] Memczak S, Jens M, Elefsinioti A, et al. Circular RNAs are a large class of animal RNAs with regulatory potency [J]. Nature, 2013, 495(7441): 333-338.
- [37] Li M, Ding W, Sun T, et al. Biogenesis of circular RNAs and their roles in cardiovascular development and pathology [J]. FEBS J, 2018, 285(2): 220-232.
- [38] Zhang Z, Yang T, Xiao J. Circular RNAs: promising biomarkers for human diseases [J]. EBioMedicine, 2018, 34: 267-274.
- [39] Ryu J, Kwon DH, Choe N, et al. Characterization of circular RNAs in vascular smooth muscle cells with vascular calcification [J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2020, 19: 31-41.
- [40] Mo MH, Chen L, Fu Y, et al. Cell-free circulating miRNA biomarkers in cancer [J]. J Cancer, 2012, 3: 432-448.
- (此文编辑 曾学清)