

本文引用: 李岩, 安芸, 张赫彬, 等. 华良姜素对 PDGF-BB 诱导血管平滑肌细胞增殖和迁移的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2023, 31(10): 865-871. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2023.10.006.

[文章编号] 1007-3949(2023)31-10-0865-07

· 实验研究 ·

华良姜素对 PDGF-BB 诱导血管平滑肌细胞增殖和迁移的影响

李岩¹, 安芸¹, 张赫彬¹, 张海燕¹, 张凤英¹, 宋国华²

(1. 菏泽医学专科学校基础医学部, 山东省菏泽市 274000; 2. 山东第一医科大学 山东省医学科学院
临床与基础医学院, 山东省济南市 250000)

[摘要] **[目的]** 探讨华良姜素对 PDGF-BB 诱导下血管平滑肌细胞增殖和迁移的影响及可能的机制。**[方法]** 利用 25 $\mu\text{g/L}$ 的 PDGF-BB 处理人主动脉血管平滑肌细胞(HA-VSMC)诱导血管平滑肌细胞增殖和迁移。实验分为正常对照组、PDGF-BB 组(模型组)、PDGF-BB+华良姜素(10、20、40 $\mu\text{mol/L}$)组和 DMSO 组。采用 CCK-8 实验检测 HA-VSMC 增殖活力, Transwell 实验检测 HA-VSMC 迁移能力, Western blot 检测自噬效应蛋白 p62、LC3、雷帕霉素靶蛋白(mTOR)以及磷酸化 mTOR(p-mTOR)蛋白表达水平的变化。**[结果]** PDGF-BB 处理后, HA-VSMC 增殖和迁移能力显著上调($P<0.01$), 华良姜素显著抑制 PDGF-BB 诱导的 HA-VSMC 的增殖和迁移, 且随浓度的上升抑制能力越明显($P<0.05$)。与模型组比较, 40 $\mu\text{mol/L}$ 华良姜素处理后, LC3 I 以及 mTOR 蛋白表达水平显著降低($P<0.05$); LC3 II/LC3 I、p62 与 p-mTOR 蛋白表达水平显著升高($P<0.05$), 同时发现 40 $\mu\text{mol/L}$ 华良姜素与 AMPK 抑制剂 Compound C, 对 PDGF-BB 诱导的 HA-VSMC AMPK/mTOR 信号通路的影响一致。**[结论]** 华良姜素可抑制 PDGF-BB 诱导的 HA-VSMC 的增殖和迁移, 其作用机制可能是通过上调 AMPK/mTOR 信号通路, 抑制自噬实现。**[关键词]** 华良姜素; 血小板源生长因子 BB; 血管平滑肌细胞; 自噬; 细胞增殖; 细胞迁移
[中图分类号] R5; R363 **[文献标识码]** A

Effects of jaranol on proliferation and migration of vascular smooth muscle cells induced by PDGF-BB

LI Yan¹, AN Yun¹, ZHANG Hebin¹, ZHANG Haiyan¹, ZHANG Fengying¹, SONG Guohua²

(1. Basic Medicine Department, Heze Medical College, Heze, Shandong 274000, China; 2. School of Basic Medical Sciences, Shandong First Medical University & Shandong Academy of Medical Science, Jinan, Shandong 250000, China)

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the effect of jaranol on platelet derived growth factor-BB (PDGF-BB)-induced proliferation and migration of vascular smooth muscle cell (VSMC) as well as its possible mechanism. **Methods** Human aortic vascular smooth muscle cells (HA-VSMC) were treated with 25 $\mu\text{g/L}$ PDGF-BB to induce proliferation and migration. The cells were divided into normal control group (NC group), PDGF-BB group, PDGF-BB+jaranol (10, 20 and 40 $\mu\text{mol/L}$) group, DMSO group. Cell counting Kit-8 (CCK-8) assay was used to assess proliferation ability of HA-VSMC, and Transwell assay was used to examine the migration ability of HA-VSMC. Western blot was used to detect the expression of autophagy related proteins including p62, LC3, mammalian target of rapamycin (mTOR) and phosphorylated mTOR (p-mTOR). **Results** After treatment with PDGF-BB, the proliferation and migration ability of HA-VSMC was notably upregulated ($P<0.01$), while jaranol showed a significant and concentration-dependent inhibition effect on PDGF-BB-induced proliferation and migration of HA-VSMC ($P<0.05$). Western blot results showed that compared with the PDGF-BB group, the protein expression levels of LC3 I and mTOR were significantly decreased in PDGF-BB+jaranol (40 $\mu\text{mol/L}$) group ($P<0.05$); The expression levels of LC3 II/LC3 I, p62 and p-mTOR proteins were significantly increased ($P<0.05$), and the effect of jaranol (40 $\mu\text{mol/L}$) and compound C on AMPK/mTOR signaling pathway of HA-VSMC induced by PDGF-BB was consistent. **Conclusion** Jaranol can inhibit the abnormal proliferation and migration of HA-VSMC invoked by PDGF-BB, its mechanism may be related to its inhibition effect of PDGF-BB-induced au-

[收稿日期] 2023-06-02

[修回日期] 2023-09-11

[基金项目] 国家自然科学基金(81873517 和 81670422); 山东省中医药科技发展计划项目(2019-0320); 山东省泰山学者专项基金(tsqn20161045); 山东省医药卫生科技发展计划项目(2018WS494)

[作者简介] 李岩, 博士, 副教授, 主要从事囊泡运输研究, E-mail: tracylee08@163.com. 通信作者宋国华, 博士, 教授, 博士生导师, 主要从事脂质脂蛋白代谢与氢分子生物医学研究, E-mail: girl_sapphire@163.com.

tophagy of HA-VSMC by regulating AMPK/mTOR signaling pathway.

[KEY WORDS] jaranol; platelet derived growth factor-BB; vascular smooth muscle cell; autophagy; cell proliferation; cell migration

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)是一种慢性炎症病变,是心血管疾病的主要原因^[1-2]。该病变的主要特征包括脂质堆积、泡沫细胞形成、内皮细胞功能障碍、血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)异常增殖和局部炎症等^[3]。

VSMC是血管中膜主要的细胞成分,其功能变化是血管结构重塑、内膜新生等血管疾病的病理基础和重要原因。在正常状况下,VSMC表现出静止的“收缩”表型,很少出现增殖、迁移及自噬。但在血管损伤的情况下,VSMC由分化表型(收缩型)转化为去分化表型(合成型),并具备了高度的增殖和迁移能力,从而有助于血管壁的修复^[4-5]。有研究发现在As的发展过程中,VSMC表型由分化表型转变为去分化表型后,增殖的细胞从中膜向内膜迁移,导致血管壁增厚,进而加重心血管疾病的发展^[6]。

黄芪是常用的补气类中药,具有抗炎、缓解血管壁重构、抗氧化等药理作用,可用于改善血压,治疗心力衰竭、脑血栓等心脑血管疾病^[7]。华良姜素(jaranol)是一种黄酮类化合物,广泛存在于黄芪、甘草、丁香及豆寇等中草药中,具有抑制血管新生、抗氧化及抗肿瘤等药理活性^[8]。研究发现,华良姜素对血管的异常新生具有较强的抑制作用,可用于预防和治疗血管新生疾病及心血管疾病^[9]。血小板源生长因子(platelet derived growth factor-BB, PDGF-BB)作为一种较强的促有丝分裂因子,通过多种下游分子促使VSMC发生表型转变,促进VSMC的增殖和迁移^[6]。因此本文以人主动脉血管平滑肌细胞(human aortic vascular smooth muscle cell, HA-VSMC)为研究对象,利用PDGF-BB作为干预条件,探讨华良姜素对PDGF-BB诱导下HA-VSMC增殖和迁移的影响,为高血压、As等心血管疾病的治疗提供理论依据。

1 材料和方法

1.1 药物与试剂

华良姜素(Chem Faces,货号:3301-49-3),纯度 $\geq 98\%$;DMEM培养基、0.25%胰蛋白酶、胎牛血、青霉素-链霉素溶液(武汉普诺赛生命科技有限公司);CCK-8细胞增殖毒性检测试剂盒(日本同仁化学研究所);结晶紫染液(碧云天生物技术公司);RIPA裂解液(北京索莱宝科技有限公司);蛋白酶抑制剂、重组人PDGF-BB(MCE公司);兔源 β -actin

抗体、兔源p62抗体、兔源LC3抗体、兔源雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)抗体、兔源磷酸化mTOR(phosphorylated mTOR, p-mTOR)抗体、HRP标记的山羊抗兔二抗(Proteintech公司)。

1.2 细胞培养和实验分组

将HA-VSMC(河北医科大学)置于DMEM培养基(含有青霉素-链霉素和10% FBS)于37℃、5% CO₂培养箱中培养,待细胞融合度达到80%~90%时,加入胰蛋白酶进行消化,传代至新的培养瓶中培养。采用25 μ g/L的PDGF-BB作为刺激因子,诱导HA-VSMC表型改变,建立细胞模型。实验分为6组:正常对照组、PDGF-BB组(模型组)、PDGF-BB+10 μ mol/L华良姜素组(低剂量华良姜素组)、PDGF-BB+20 μ mol/L华良姜素组(中剂量华良姜素组)、PDGF-BB+40 μ mol/L华良姜素组(高剂量华良姜素组)和DMSO组(0.1% DMSO溶剂对照组)。

1.3 CCK-8测定

将消化下来的HA-VSMC置入离心管中,镜下计数,用完全培养基调整细胞密度,使细胞以 3×10^4 个/mL接种入96孔板中,每组6个复孔,并在培养箱中培养过夜,使细胞贴壁。将培养基更换为含PDGF-BB(25 μ g/L)和华良姜素(10、20、40 μ mol/L)的培养基,处理细胞24 h;处理结束后,向每孔中加入10 μ L的CCK-8溶液,过程中避免产生气泡。将样品在37℃、5% CO₂培养箱中孵育2 h。孵育结束后,将96孔板置于酶标仪中,检测每孔在450 nm处的吸光度值。根据吸光度值计算细胞增殖活性,并进行统计分析。

1.4 Transwell实验

将消化下来的HA-VSMC置入离心管中,使用完全培养基将细胞调整至 $(3 \sim 5) \times 10^5$ 个/mL。在Transwell上室中加入200 μ L调整好的细胞悬液,各组下室中分别加入500 μ L含上述不同处理试剂的培养液。将含Transwell小室的24孔板置于培养箱中培养。培养12 h后取出,用湿润棉签轻轻擦净Transwell小室内(上层)聚碳酸酯膜上未迁移的细胞,将小室置入4%多聚甲醛中,将聚碳酸酯膜上细胞固定15 min。用PBS清洗3次,聚碳酸酯膜自然风干后,用0.1%结晶紫溶液对聚碳酸酯膜进行染色30 min,用PBS清洗膜3次。镜下观察,随机选取5个视野拍照,并计数Transwell小室聚碳酸酯膜下层迁移的细胞数目。

1.5 划痕实验

将 HA-VSMC 按 1×10^5 个/mL 接种于 6 孔板中,待细胞长满板后,先用 200 μ L 枪头在孔板中央划一条笔直划痕,用无血清培养基反复清洗细胞,以便洗去刮掉的细胞。倒置显微镜选取 3~5 个视野进行拍照,并标记。将此时记为 0 h。之后按照组别加入含 PDGF-BB(25 μ g/L)和华良姜素(10、20、40 μ mol/L)的培养基,培养箱继续培养 12 h 和 24 h。再用倒置显微镜选取 3~5 个视野进行拍照。用 Image J 软件的度量工具测量划痕间距离。

1.6 细胞总蛋白的提取

将 HA-VSMC 接种在 6 孔板中,在 37 $^{\circ}$ C 下培养过夜以贴壁。更换处理培养基,将各组干预处理好的 HA-VSMC 从培养箱取出,弃去培养基,PBS 清洗 2~3 遍。加 100 μ L 含 PMSF 的裂解液,于冰上裂解 30 min,使细胞充分裂解,裂解完后,用干净的细胞刮轻柔刮下全部细胞,然后转移至 1.5 mL 离心管中。将离心管置于 4 $^{\circ}$ C 12 000 r/min 离心 15 min;将离心后的上清转移至新的 EP 管中放于 -80 $^{\circ}$ C 保存。按照 BCA 法蛋白定量试剂盒操作评估蛋白质样品浓度,根据蛋白浓度,用裂解液调整,使所有蛋白样品终浓度一致。

1.7 Western blot 检测

Western blot 实验操作依据文献记录的方法进行^[10],各孔上样量为 20 μ g 蛋白,浓缩胶电压 80 V,30 min;分离胶电压 120 V,90 min。电泳结束后,将分离后的蛋白电转移至 PVDF 膜 300 mA 恒定电流,转膜 100 min,加入含 5% 脱脂奶粉的 TBST 于摇床上室温封闭 1 h,封闭完成后加入一抗,抗体及工作浓度如下: β -actin 抗体(1:10 000)、p62 抗体(1:5 000)、LC3 抗体(1:5 000)、mTOR 抗体(1:5 000)、p-mTOR 抗体(1:5 000)。一抗室温孵育 1 h,孵育结束后加入 TBST,每次 15 min,洗膜 3 次;加入二抗,室温孵育 1 h,TBST 洗膜 3 次,用超敏显液和化学发光成像系统进行显影,根据条带灰度值用 Image J 软件作半定量分析,以 β -actin 作为内参。

1.8 数据处理

利用 GraphPad Prism 软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,数据采用单因素方差分析,组间两两比较采用 *t* 检验, $P < 0.05$ 认为差异有显著性。

2 结果

2.1 华良姜素抑制 PDGF-BB 诱导的 HA-VSMC 增殖

利用 Western blot 检测增殖标记蛋白增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen,PCNA)的表

达,结果显示,25 μ g/L 的 PDGF-BB(模型组)显著诱导 PCNA 表达($P < 0.05$,与正常对照组比升高了 0.41 倍);与模型组相比,华良姜素各剂量组呈浓度依赖性显著降低 PCNA 表达,中剂量华良姜素组 PCNA 表达量降低了 9.16%,当用 40 μ mol/L 的华良姜素(高剂量华良姜素组)干预后 PCNA 蛋白表达水平降低了 41.28% ($P < 0.05$;图 1)。CCK-8 检测结果显示,用 25 μ g/L 的 PDGF-BB 诱导 HA-VSMC 24 h 后,细胞增殖活力比正常对照组升高了 0.38 倍($P < 0.01$),而华良姜素干预后细胞增殖活力较模型组显著降低,随着华良姜素浓度的增加其干预效果也越显著,呈剂量依赖性,当用 40 μ mol/L 的华良姜素干预后细胞增殖活力显著降低($P < 0.01$),与模型组相比降低了 35.12%(图 1),可见 40 μ mol/L 的华良姜素对 PDGF-BB 诱导的 HA-VSMC 增殖活力起到了抑制作用。

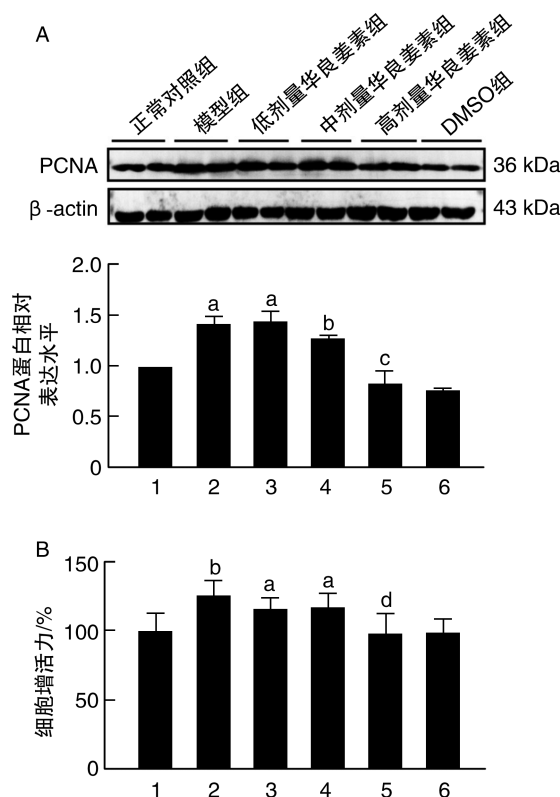


图 1. 不同剂量的华良姜素对 PDGF-BB 诱导的 HA-VSMC 增殖的影响

A 为 Western blot 检测增殖标记蛋白 PCNA 的表达($n=3$);

B 为 CCK-8 检测细胞增殖活力($n=6$)。

1 为正常对照组,2 为模型组,3 为低剂量华良姜素组,

4 为中剂量华良姜素组,5 为高剂量华良姜素组,6 为 DMSO 组。

a 为 $P < 0.05$,b 为 $P < 0.01$,与正常对照组相比;

c 为 $P < 0.05$,d 为 $P < 0.01$,与模型组相比。

Figure 1. Effect of different doses of jaranol on proliferation of HA-VSMC induced by PDGF-BB

2.2 华良姜素抑制 PDGF-BB 诱导的 HA-VSMC 迁移

Transwell 实验结果显示,经过 PDGF-BB 诱导的 HA-VSMC,由上室迁移至下室的细胞数目显著增加,比正常对照组增加了 2.17 倍($P<0.01$),而华良姜素干预组细胞迁移较模型组明显降低,且呈浓度依赖性,与模型组相比,低剂量和中剂量华良姜素组分别降低了 5.53%、9.96%,但差异无显著性($P>0.05$)。高剂量华良姜素可以明显抑制 PDGF-BB 诱导的 HA-VSMC 迁移,与模型组比较其细胞迁移

力降低 69.74% ($P<0.01$),但与正常对照组比较差异无显著性($P>0.05$;图 2)。划痕实验结果显示,在处理 24 h 后,模型组 HA-VSMC 从划痕边缘向中间迁移的距离显著增加,比正常对照组增加了 0.40 倍($P<0.01$);加入高剂量华良姜素干预后,与模型组相比,HA-VSMC 从划痕边缘向中间迁移的距离逐渐减小,比模型组降低了 29.5% ($P<0.01$;图 3)。以上实验证明华良姜素有效抑制 PDGF-BB 诱导的 HA-VSMC 迁移。

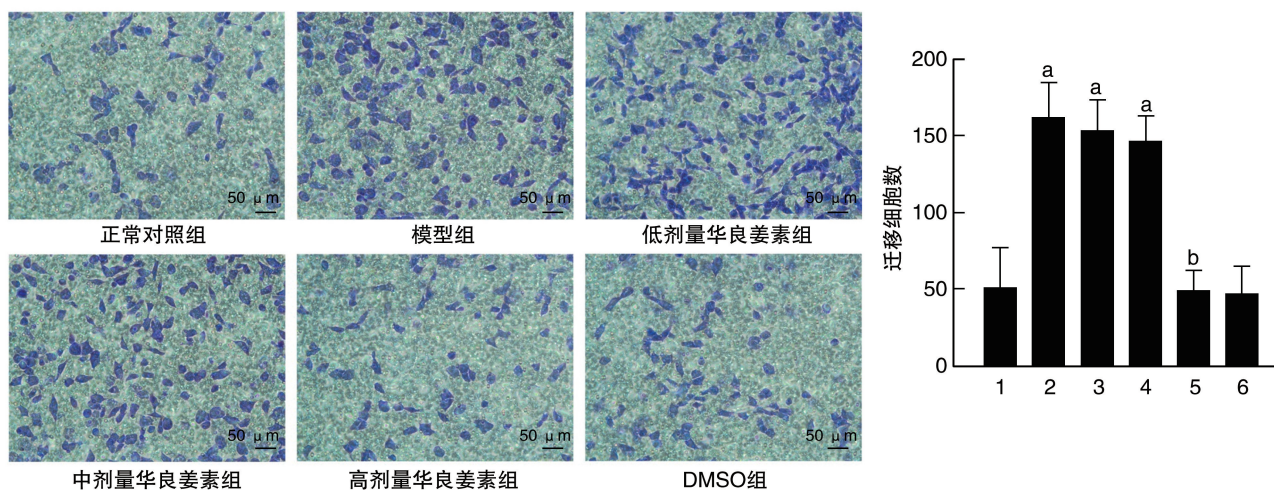


图 2. Transwell 实验检测不同剂量的华良姜素对 PDGF-BB 诱导的 HA-VSMC 迁移的影响 ($n=5$)

1 为正常对照组,2 为模型组,3 为低剂量华良姜素组,4 为中剂量华良姜素组,5 为高剂量华良姜素组,6 为 DMSO 组。

a 为 $P<0.01$,与正常对照组相比;b 为 $P<0.01$,与模型组相比。

Figure 2. Effect of different doses of jaranol on migration of HA-VSMC induced by PDGF-BB was measured by Transwell assays ($n=5$)

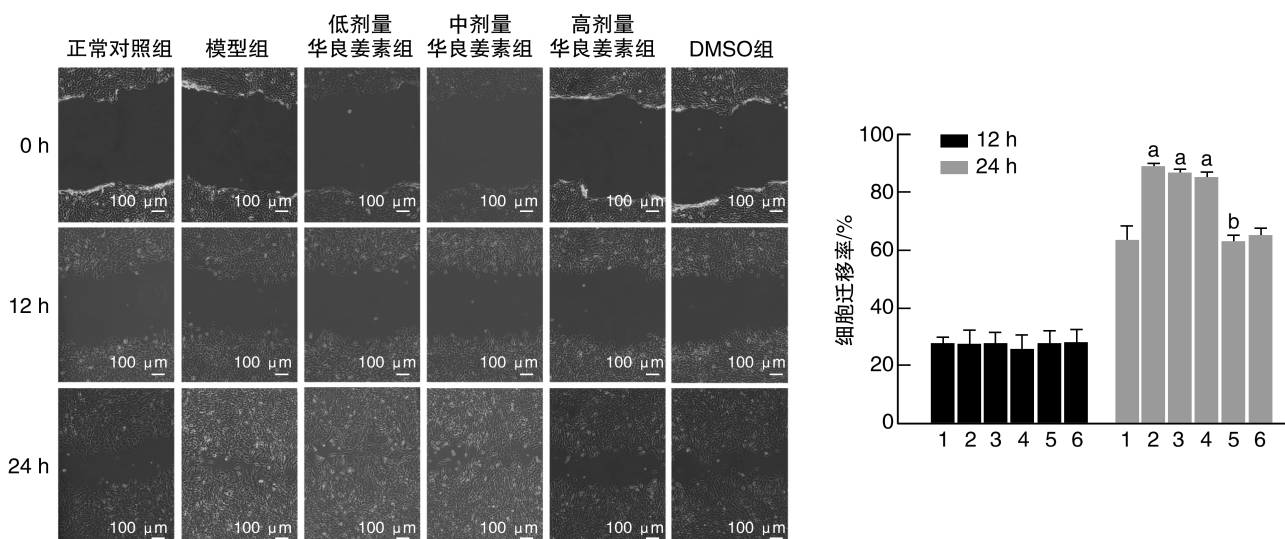


图 3. 划痕实验检测不同剂量的华良姜素对 PDGF-BB 诱导的 HA-VSMC 迁移的影响 ($n=6$)

1 为正常对照组,2 为模型组,3 为低剂量华良姜素组,4 为中剂量华良姜素组,5 为高剂量华良姜素组,6 为 DMSO 组。

a 为 $P<0.01$,与正常对照组相比;b 为 $P<0.01$,与模型组相比。

Figure 3. Effect of different doses of jaranol on migration of HA-VSMC induced by PDGF-BB was measured by wound healing assays ($n=6$)

2.3 华良姜素能降低 PDGF-BB 诱导的 HA-VSMC 自噬水平

为了明确华良姜素对 PDGF-BB 诱导的 HA-VSMC 自噬相关蛋白的影响,采用 Western blot 检测各组细胞中自噬相关蛋白的表达。结果显示,与模型组比较,自噬相关蛋白 LC3 II/LC3 I 随着华良姜素剂量的增加而升高,低、中和高剂量华良姜素组

分别比模型组升高了 0.30、0.73 和 1.18 倍 ($P < 0.05$);同时自噬相关蛋白 p62 的表达明显升高,低、中剂量华良姜素组分别比模型组升高了 0.12、0.11 倍,高剂量华良姜素组比模型组升高了 0.54 倍 ($P < 0.05$)。表明华良姜素能够抑制 HA-VSMC 的增殖和迁移可能与降低自噬水平有关(图 4)。

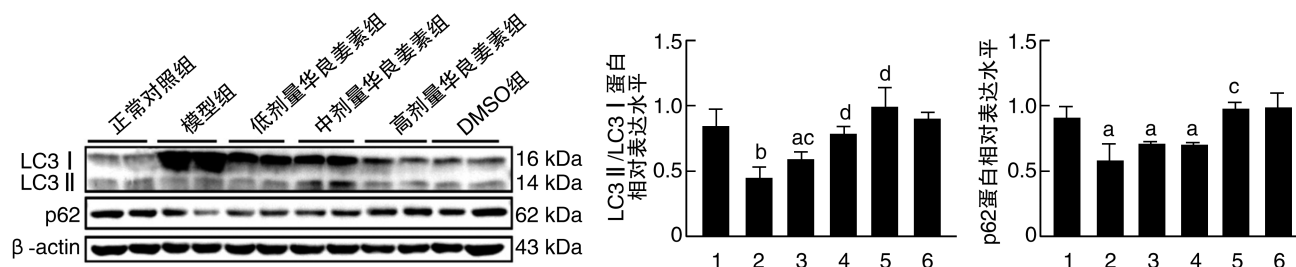


图 4. 华良姜素对 PDGF-BB 诱导的 HA-VSMC 自噬相关蛋白表达的影响($n=3$)

1 为正常对照组,2 为模型组,3 为低剂量华良姜素组,4 为中剂量华良姜素组,5 为高剂量华良姜素组,6 为 DMSO 组。

a 为 $P < 0.05$, b 为 $P < 0.01$, 与正常对照组相比; c 为 $P < 0.05$, d 为 $P < 0.01$, 与模型组相比。

Figure 4. Effect of jaranol on expression of autophagy proteins in HA-VSMC induced by PDGF-BB ($n=3$)

2.4 华良姜素抑制 PDGF-BB 诱导的 HA-VSMC 内 AMPK/mTOR 信号通路

为了探讨华良姜素对 AMPK/mTOR 信号通路的影响,随后对 mTOR 的表达量及其磷酸化水平进行检测,Western blot 结果显示,模型组中 mTOR 蛋白的表达水平比正常对照组升高了 0.42 倍 ($P < 0.01$);而高剂量华良姜素组则与正常对照组无显著差异 ($P > 0.05$),与模型组比降低了 26.5% ($P <$

0.01)。另外高剂量华良姜素组中 mTOR 磷酸化水平显著增高,与模型组比升高了 0.77 倍 ($P < 0.05$; 图 5)。同时发现加入 40 $\mu\text{mol/L}$ 华良姜素对 PDGF-BB 诱导下 HA-VSMC 中 AMPK/mTOR 信号通路的影响,与 AMPK 抑制剂 Compound C 干预下对 PDGF-BB 诱导的 AMPK/mTOR 信号通路的影响一致(图 5),表明华良姜素通过抑制 AMPK/mTOR 信号通路降低 HA-VSMC 的自噬。

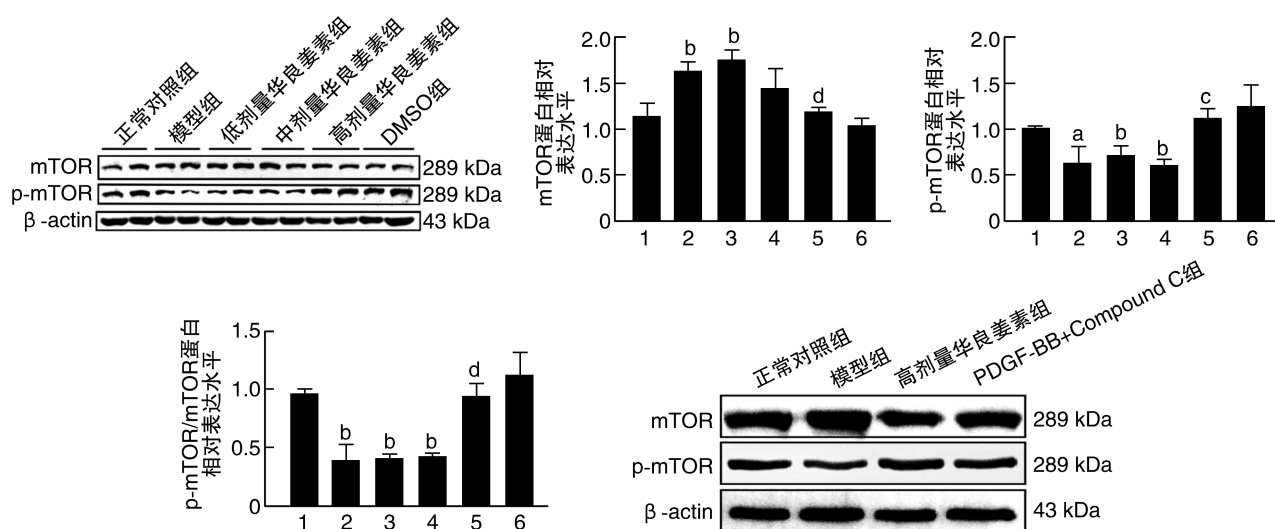


图 5. 华良姜素对 PDGF-BB 诱导的 HA-VSMC 中 AMPK/mTOR 信号通路的影响($n=3$)

1 为正常对照组,2 为模型组,3 为低剂量华良姜素组,4 为中剂量华良姜素组,5 为高剂量华良姜素组,6 为 DMSO 组。

a 为 $P < 0.05$, b 为 $P < 0.01$, 与正常对照组相比; c 为 $P < 0.05$, d 为 $P < 0.01$, 与模型组相比。

Figure 5. Effect of jaranol on PDGF-BB-induced AMPK/mTOR signaling pathway in HA-VSMC ($n=3$)

3 讨 论

VSMC 是血管壁的主要组成成分,在保持血管结构、维持血管张力和血管内稳态中起着关键作用^[11]。VSMC 在正常生理状态下保持分化状态,对于维持血管壁的完整性和生理功能起着重要作用;在不同的细胞外刺激因子(如氧化型低密度脂蛋白、促炎细胞因子、PDGF-BB 等)的作用下,可发生表型转化,由分化型转变为去分化型。去分化型 VSMC 具有活跃的增殖和迁移能力,以及表现出合成和分泌功能增强等^[12-13]。VSMC 的过度增殖和迁移被认为是导致 As、血管成形术后再狭窄和静脉旁路移植失败常见的血管病变原因^[14-17]。因此, VSMC 表型转化及其相关调控机制在内膜重构和许多心血管疾病的发生中起着至关重要的作用^[18]。

华良姜素是一种黄酮类化合物,广泛存在于丁香、黄芪及红豆蔻等中药材中。有研究发现华良姜素对血管的异常新生具有较强的抑制作用,同时也会对癌细胞凋亡与肿瘤相关巨噬细胞交替活化产生影响,可用于治疗血管新生引发的癌症及相关疾病^[19-20]。本研究发现华良姜素对 PDGF-BB 诱导的 HA-VSMC 增殖及迁移具有显著的抑制作用,但其机制尚待阐明。

自噬是一种高度保守的程序化的细胞内自我降解机制,它分解代谢细胞内成分以维持稳态的营养平衡并保护细胞免受氧化应激损伤,在维持血管的正常结构和功能方面发挥着重要作用^[21]。VSMC 正常的自噬增加可以促进细胞存活,对 VSMC 起到保护作用;但是自噬严重受损或过度自噬都可能导致细胞损伤甚至死亡,进而加速血管疾病的发展^[22]。LC3 是自噬过程中形成的一种重要蛋白质,有 LC3 I 和 LC3 II 两种存在形式,当自噬启动时, LC3 I 会酶解掉一小段多肽,转变为具有膜结合力的 LC3 II,参与自噬的过程^[23-24]。p62 蛋白是自噬过程的一种降解产物,通过与 LC3 相互作用形成 LC3-p62 复合物,将底物递送至自噬体进行降解,因此 p62 蛋白表达水平与自噬活动呈负相关^[25]。本研究结果表明细胞经不同浓度的华良姜素处理后,自噬蛋白 LC3 I 的表达随着药物浓度的增加而降低;同时, p62 蛋白的表达水平显著升高。说明,华良姜素可以减少 HA-VSMC 自噬的发生,且自噬水平随药物浓度的增加而降低。有研究表明,多种信号通路共同参与自噬的调节。其中, AMPK/mTOR 信号通路在自噬的过程中发挥着至关重要的作用。在 AMPK/mTOR 信号通路中, AMPK 通过磷酸化被

激活,并降低 mTOR 的磷酸化水平,最终激活自噬^[26]。mTOR 信号的激活与 VSMC 的异常增殖、迁移和易损斑块形成有关^[27]。Western blot 结果显示,华良姜素可抑制 PDGF-BB 诱导的 HA-VSMC 自噬水平增加,上调 p-mTOR/mTOR 的表达,从而减轻自噬,保护 VSMC。

综上所述,本研究证实华良姜素对 PDGF-BB 诱导的 VSMC 增殖及迁移具有抑制作用,这一效应可能是通过上调 AMPK/mTOR 信号通路,抑制自噬实现的,为华良姜素的临床用药提供了理论基础,为心血管疾病的治疗提供了新的策略。

[参考文献]

- [1] LIBBY P, BURING J E, BADIMON L, et al. Atherosclerosis[J]. Nat Rev Dis Primers, 2019, 5(1): 56.
- [2] WANG Y N, XIE Y Y, ZHANG A, et al. Exosomes: an emerging factor in atherosclerosis[J]. Biomed Pharmacother, 2019, 115: 108951.
- [3] 肖素军, 赵明. 动脉粥样硬化与免疫[J]. 中国动脉硬化杂志, 2022, 30(4): 277-286.
XIAO S J, ZHAO M. Atherosclerosis and immunity[J]. Chin J Arterioscler, 2022, 30(4): 277-286.
- [4] ROBINSON H C, BAKER A H. How do microRNAs affect vascular smooth muscle cell biology? [J]. Curr Opin Lipidol, 2012, 23(5): 405-411.
- [5] CHISTIakov D A, OREKHOV A N, BOBRYshev Y V. Vascular smooth muscle cell in atherosclerosis[J]. Acta Physiol (Oxf), 2015, 214(1): 33-50.
- [6] 温婷, 王若楠, 张小燕, 等. 血管平滑肌细胞表型转变的机制及在心血管疾病中的作用研究进展[J]. 心脏杂志, 2023, 35(3): 337-343.
WEN T, WANG R N, ZHANG X Y, et al. Research advances of phenotypic switch of vascular smooth muscle cells in vascular diseases [J]. J Cardiol, 2023, 35(3): 337-343.
- [7] 周承. 中药黄芪药理作用及临床应用研究[J]. 亚太传统医药, 2014, 10(22): 100-101.
ZHOU C. Pharmacological effects and clinical applications of traditional Chinese medicine Huangqi[J]. Asia Pacific Tradit Med, 2014, 10(22): 100-101.
- [8] 张铭杰, 刘晶, 聂慧娟, 等. 黄芪熊竹素通过 NOX4/ROS/NF- κ B 通路抑制血管紧张素 II 诱导的血管平滑肌细胞增殖[J]. 中国药师, 2022, 25(10): 1697-1702.
ZHANG M J, LIU J, NIE H J, et al. Jaranol attenuating AngII-induced HA-SMCs proliferation by inhibiting NOX4/ROS/NF- κ B pathway [J]. China Pharmacist, 2022, 25(10): 1697-1702.
- [9] 姚红, 侯宇芯, 任晋宏, 等. 基于 PI3K/Akt 信号通路

- 探讨华良姜素抗肝癌细胞 HepG2 凋亡的作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(9): 80-87.
- YAO H, HOU Y X, REN J H, et al. Anti-hepatocarcinoma HepG2 cell mechanism of jaranol; based on PI3K/Akt signaling pathway[J]. Chin J Exp Tradit Med Formul, 2022, 28(9): 80-87.
- [10] MISHRA M, TIWARI S C A, GOMES A V. Protein purification and analysis: next generation Western blotting techniques[J]. Expert Rev Proteomics, 2017, 14(11): 1037-1053.
- [11] BASATEMUR G L, JØRGENSEN H F, CLARKE M C H, et al. Vascular smooth muscle cells in atherosclerosis [J]. Nat Rev Cardiol, 2019, 16(12): 727-744.
- [12] OWENS G K, KUMAR M S, WAMHOFF B R. Molecular regulation of vascular smooth muscle cell differentiation in development and disease [J]. Physiol Rev, 2004, 84(3): 767-801.
- [13] AILAWADI G, MOEHLE C W, PEI H, et al. Smooth muscle phenotypic modulation is an early event in aortic aneurysms [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2009, 138(6): 1392-1399.
- [14] ALLAHVERDIAN S, CHAABANE C, BOUKAIS K, et al. Smooth muscle cell fate and plasticity in atherosclerosis [J]. Cardiovasc Res, 2018, 114(4): 540-550.
- [15] CHEN P Y, QIN L F, LI G X, et al. Smooth muscle cell reprogramming in aortic aneurysms[J]. Cell Stem Cell, 2020, 26(4): 542-557. e11.
- [16] LACOLLEY P, REGNAULT V, NICOLETTI A, et al. The vascular smooth muscle cell in arterial pathology: a cell that can take on multiple roles[J]. Cardiovasc Res, 2012, 95(2): 194-204.
- [17] BOCHATON-PIALLAT M L, BÄCK M. Novel concepts for the role of smooth muscle cells in vascular disease: towards a new smooth muscle cell classification[J]. Cardiovasc Res, 2018, 114(4): 477-480.
- [18] XIAO Q Z, ZHANG F, GRASSIA G, et al. Matrix metalloproteinase-8 promotes vascular smooth muscle cell proliferation and neointima formation[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2014, 34(1): 90-98.
- [19] 李鑫萍, 于溪璇, 况婷瑞, 等. 黄酮类衍生物抗肿瘤作用研究进展[J]. 药学报, 2021, 56(4): 913-923.
- LI X P, YU M X, KUANG T R, et al. Research progress on the antitumor effect of flavonoid derivatives[J]. Acta Pharm Sin, 2021, 56(4): 913-923.
- [20] FAVALORO B, ALLOCATI N, GRAZIANO V, et al. Role of apoptosis in disease[J]. Aging (Albany NY), 2012, 4(5): 330-349.
- [21] HANSEN M, RUBINSZTEIN D C, WALKER D W. Autophagy as a promoter of longevity: insights from model organisms[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2018, 19(9): 579-593.
- [22] 台适, 周琴, 郭亚男, 等. 平滑肌细胞自噬在血管疾病中作用的研究进展[J]. 中南大学学报(医学版), 2018, 43(8): 920-928.
- TAI S, ZHOU Q, GUO Y N, et al. Recent progress in smooth muscle autophagy of vascular diseases[J]. J Centr South Univ Med Sci, 2018, 43(8): 920-928.
- [23] HECKMANN B L, GREEN D R. Correction: LC3-associated phagocytosis at a glance[J]. J Cell Sci, 2019, 132(5): jcs231472.
- [24] 石宗华, 王新军, 张兰玉, 等. 红景天苷对脑出血后自噬蛋白 Beclin-1、LC3-II、p62 的作用研究[J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(12): 61-64, 282.
- SHI Z H, WANG X J, ZHANG L Y, et al. Effects of salidroside on autophagy related proteins after intracerebral hemorrhage[J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2020, 38(12): 61-64, 282.
- [25] JEONG S J, ZHANG X Y, RODRIGUEZ-VELEZ A, et al. p62/SQSTM1 and selective autophagy in cardiometabolic diseases [J]. Antioxid Redox Signal, 2019, 31(6): 458-471.
- [26] SCHAAF M B E, KEULERS T G, VOOIJS M A, et al. LC3/GABARAP family proteins: autophagy-(un)related functions[J]. FASEB J, 2016, 30(12): 3961-3978.
- [27] 蔡婷, 明平红, 樊光辉. 血管平滑肌细胞自噬及其在动脉粥样硬化中的作用[J]. 中国心血管病研究, 2022, 20(11): 1045-1050.
- CAI T, MING P H, FAN G H. Vascular smooth muscle cell autophagy and its role in atherosclerosis[J]. Chin J Cardiovasc Res, 2022, 20(11): 1045-1050.

(此文编辑 许雪梅)