

辣椒素对高盐致大鼠血管平滑肌细胞增殖的抑制作用

刘娟¹, 曾羽², 商黔惠^{1,2}, 祝之明³

(1.遵义医学院临床医学研究所 心血管病研究所 高血压研究室, 2.遵义医学院附属医院心内科, 贵州省遵义市 563003;
3.重庆市高血压研究所, 重庆市 400042)

[关键词] 高盐; 血管平滑肌细胞; 细胞增殖; 辣椒素

[摘要] **目的** 研究辣椒素对高盐诱导的大鼠血管平滑肌细胞(VSMC)增殖的抑制作用。**方法** 组织贴壁法培养原代大鼠血管平滑肌细胞, 根据 MTT 结果绘制大鼠血管平滑肌细胞的生长曲线, 大鼠血管平滑肌细胞传至第 4 代去血清同步化 24 h, 不同浓度辣椒素(0.01 $\mu\text{mol/L}$ 、0.1 $\mu\text{mol/L}$ 、1 $\mu\text{mol/L}$ 、10 $\mu\text{mol/L}$ 、100 $\mu\text{mol/L}$) 进行高盐培养 72 h, MTT 比色法检测大鼠血管平滑肌细胞增殖情况, 选取抑制血管平滑肌细胞增殖的辣椒素浓度进行后续实验。CCK-8 检测渗透压对大鼠血管平滑肌细胞增殖的影响, 流式细胞仪分析细胞增殖周期, 免疫荧光染色法和 Western blot 检测增殖细胞核抗原(PCNA)的表达, 实时荧光定量 PCR 检测瞬时受体电位家族香草醛 1 型受体(TRPV1) mRNA 的表达, Western blot 检测瞬时受体电位家族香草醛 1 型受体的蛋白表达。**结果** MTT 结果显示, 辣椒素浓度为 10 $\mu\text{mol/L}$ 时大鼠血管平滑肌细胞增殖开始受抑制, 100 $\mu\text{mol/L}$ 时抑制作用增强($P < 0.05$), 选取 10 $\mu\text{mol/L}$ 辣椒素进行后续实验。CCK-8 结果显示, 高盐组细胞明显增殖, 而甘露醇组、正常组和高盐+辣椒素组无差异。流式细胞仪测得高盐组 G0/G1、G2/M 期细胞比例减少($P < 0.05$), S 期细胞比例增多($P < 0.05$); 与高盐组比较, 高盐+辣椒素组 G0/G1、G2/M 期细胞比例增加($P < 0.05$), S 期细胞比例下降($P < 0.05$)。免疫荧光及 Western blot 结果显示, 高盐组增殖细胞核抗原阳性细胞核增多, 蛋白表达增加($P < 0.05$), 而高盐+辣椒素组增殖细胞核抗原阳性细胞核减少, 蛋白表达减少($P < 0.05$)。实时荧光定量 PCR 和 Western blot 结果显示高盐组瞬时受体电位家族香草醛 1 型受体 mRNA 及蛋白表达减少($P < 0.05$), 辣椒素组则增加($P < 0.05$)。**结论** 辣椒素可抑制高盐所致的大鼠血管平滑肌细胞增殖, 其作用机制可能与激活瞬时受体电位家族香草醛 1 型受体表达有关。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

Inhibitory effects of capsaicin on the proliferation of rat vascular smooth muscle cells induced by high sodium

LIU Juan¹, ZENG Yu², SHANG Qian-Hui^{1,2}, ZHU Zhi-Ming³

(1. Clinical Medicine Institute & Institute of Cardiovascular Disease & Hypertension Research Lab, Zunyi Medical College, 2. Department of Cardiology, Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, Zunyi, Guizhou 563003, China; 3. Chongqing Institute of Hypertension, Chongqing 400042, China)

[KEY WORDS] High sodium; Vascular smooth muscle cell; Cell proliferation; Capsaicin

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the effect of capsaicin on the inhibition of rat vascular smooth muscle cells (VSMC) induced by high sodium. **Methods** Vascular smooth muscle cells were isolated from thoracic aorta of male Sprague-Dawley rats by tissue adherent method, and the growth curve of vascular smooth muscle cells was made according to MTT assay. The experimental procedures were performed with the fourth generation of vascular smooth muscle cells. Vascular smooth muscle cells were synchronized by serum starvation for 24 h before capsaicin and high sodium treatment. Vascular smooth muscle cells were treated with different concentration of capsaicin (0.01, 0.1, 1, 10 and 100 $\mu\text{mol/L}$) for 72 h in high sodium. The effects of different concentration capsaicin and osmotic pressure on the proliferation induced by high sodium medium in vascular smooth muscle cells were evaluated by MTT assay and CCK-8, respectively. The cell cy-

[收稿日期] 2016-09-29

[修回日期] 2017-01-19

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(81160041、81460077); 贵州省优秀科技教育人才省长专项基金项目[黔省专合字(2012)15号]; 贵州省国际科技合作计划项目[G字(2012)7038号]

[作者简介] 刘娟, 实验师, 研究方向为高血压及其靶器官损害, E-mail 为 medliujuan@163.com。通讯作者商黔惠, 教授, 硕士生导师, 研究方向为高血压的发病机制及其靶器官损害, E-mail 为 qhshang60@126.com。

cle of vascular smooth muscle cells was analyzed by flow cytometry technology. The localization and protein expression of PCNA were employed by immunofluorescence staining and Western blot. The mRNA and protein expressions of TRPV1 were determined by real-time PCR and Western blot. **Results** MTT results showed that when the concentration of capsaicin was 10 $\mu\text{mol/L}$, the proliferation of rat vascular smooth muscle cells began to be inhibited, and the inhibitory effect was increased at 100 $\mu\text{mol/L}$ ($P < 0.05$), so 10 $\mu\text{mol/L}$ capsaicin was selected for subsequent experiments. CCK-8 results showed that the cells in high sodium group proliferated obviously, but there was no difference between mannitol group, normal group and capsaicin group. Capsaicin prevented notably the decrease of cell number in G0/G1 and G2/M stage and increase of cell number of S stage in vascular smooth muscle cells treated with Na^+ (159 mmol/L). PCNA protein level was also decreased by capsaicin. The decrease of mRNA and protein level of TRPV1 stimulated Na^+ (159 mmol/L) was alleviated by capsaicin. **Conclusion** Capsaicin can inhibit the proliferation of vascular smooth muscle cells induced by Na^+ (159 mmol/L), the mechanism may be related to the up-regulation of TRPV1 expression.

近年来研究表明高盐饮食导致血压升高^[1]。长期给予 Wistar 大鼠高盐饮食可制备高血压大鼠模型,该模型血压增高的同时主动脉和肠系膜动脉均发生明显的形态学重构现象,主要表现为血管中膜厚度增加,动脉中层血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)肥大和增殖等^[2-4]。在我国,膳食方式影响着高血压患病率的地区分布,某些膳食因子可降低心血管疾病的发病率^[5]。辣椒素是辣椒中的辣味物质,是瞬时受体电位家族香草醛 1 型受体(transient receptor potential vanilloid subfamily 1, TRPV1)的高选择性激动剂,TRPV1 也称为辣椒素受体^[6]。研究发现,辣椒素通过激活 TRPV1 能改善血管功能、降低血压^[7-9],提示辣椒素通过调控 TRPV1 对高盐造成的靶器官损害具有一定的保护作用。Liu 等^[10]研究显示,高盐培养大鼠 VSMC 可直接依赖 NHE-1 和 ERK1/2 途径促进 Ang II 诱导的 VSMC 增殖。因此,我们提出假设,TRPV1 的激活能否影响高盐诱导的 VSMC 增殖,故本研究旨在通过离体培养大鼠 VSMC 并给予高盐和辣椒素干预,探索辣椒素抑制高盐所致 VSMC 增殖的作用浓度,以期对相关研究提供参考。

1 材料和方法

1.1 材料

雄性 SD 大鼠 8 只,体重 200~220 g,购自第三军医大学大坪医院实验动物中心,许可证号为 SCXK-(渝)2012-0005;DMEM 购自美国 Gibco 公司;FBS 购自南美 MRC;细胞周期试剂盒购自美国 BD 公司;CCK-8 细胞增殖试剂盒购自中国凯基生物科技发展有限公司;SM- α -actin 一抗购自北京中杉金桥生物技术有限公司;增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen, PCNA)一抗购自美国 Abcam 公

司;TRPV1 一抗购自以色列 Alomone labs;二抗购自美国 Proteintech;TRPV1 引物购自大连宝生物工程有限公司。

1.2 实验动物伦理

经过遵义医学院动物实验伦理会审查[编号:伦审(2016)2-067号],本实验方案遵循动物福利和伦理原则,符合伦理规范要求。

1.3 大鼠 VSMC 的培养及鉴定

采用组织块贴壁法培养大鼠 VSMC^[11],培养基为含有 10% FBS 的 DMEM,于 37 $^{\circ}\text{C}$ 、5% CO_2 孵箱中进行培养,倒置显微镜下观察细胞生长状况。平滑肌细胞特异性 α -actin 抗体免疫荧光法进行细胞鉴定。选取生长状态良好的第 4 代细胞用于后续实验。

1.4 大鼠 VSMC 生长曲线的绘制

取生长状态良好的细胞,胰酶消化后以 7×10^7 个/L 接种于 96 孔板中,每孔 100 μL ,于 37 $^{\circ}\text{C}$ 孵箱培养,每 24 h MTT 比色法于 490 nm 处测定 OD 值,每次取 6 个复孔,取其平均值,连续测定 7 天,并绘制细胞生长曲线。

1.5 MTT 比色法测定辣椒素对高盐致大鼠 VSMC 增殖的影响

细胞以 7×10^7 个/L 密度接种于无菌 96 孔板中,每孔 100 μL ,无血清培养基同步化 24 h,于高盐 (Na^+ 159 mmol/L) 培养基中加入相应辣椒素,浓度分别为 0.01、0.1、1、10 及 100 $\mu\text{mol/L}$,培养 72 h 后每孔加入 5 g/L MTT 溶液 20 μL ,37 $^{\circ}\text{C}$ 孵育 4 h,去上清,加入二甲亚砜(每孔 150 μL)溶解甲簪,振荡混合 5 min,酶标仪于波长 490 nm 处测定 OD 值。

1.6 CCK-8 检测渗透压对大鼠 VSMC 增殖的影响

VSMC 接种及同步化同 1.4,分为正常组 (Na^+ 139 mmol/L)、高盐组 (Na^+ 159 mmol/L)、甘露醇组(甘露醇浓度为 28.97g/L,与 159 mmol/L Na^+ 等渗,渗透压

为 793.552 kPa)和高盐+辣椒素组(Na^+ 159 mmol/L+辣椒素 10 $\mu\text{mol/L}$),培养 72 h,每孔加入细胞增殖检测液 10 μL ,37 $^{\circ}\text{C}$ 孵育 3 h,酶标仪于波长 450 nm 处测定 OD 值,并计算各组细胞活性百分率。

1.7 高盐对大鼠 VSMC 增殖周期的影响

细胞以 5×10^8 个/L 接种于培养瓶中生长 24 h,无血清培养基同步化 24 h,分为正常组(Na^+ 139 mmol/L)、高盐组(Na^+ 159 mmol/L)和高盐+辣椒素组(Na^+ 159 mmol/L+辣椒素 10 $\mu\text{mol/L}$),培养 72 h 后收集细胞,按照细胞周期试剂盒操作说明用流式细胞仪进行细胞周期测定,并分析不同周期细胞所占比例。

1.8 免疫荧光染色法检测高盐对大鼠 VSMC 中增殖细胞核抗原表达的影响

细胞以 5×10^7 个/L 接种于 6 孔培养板,同步化及分组同 1.6,培养 72 h 后进行免疫荧光染色:细胞爬片用 PBS 液浸泡清洗 3 次,每次 5 min;4%多聚甲醛室温固定 15 min,PBS 液冲洗 3 次,每次 5 min;0.3% Triton-X100 室温作用 10 min,PBS 液冲洗 3 次,每次 5 min;正常山羊血清室温封闭 30 min,甩干,滴加一抗(1:200 稀释),4 $^{\circ}\text{C}$ 过夜;室温复温 30 min,PBS 液冲洗 3 次,每次 5 min;滴加荧光标记二抗 Cy3(1:200 稀释),37 $^{\circ}\text{C}$ 避光孵育 30 min,室温避光 DAPI 染核 10 min,PBS 液冲洗 3 次,每次 5 min;荧光显微镜采集图像。

1.9 实时荧光定量 PCR 检测高盐对大鼠 VSMC 中 TRPV1 mRNA 表达的影响

将保存于 Trizol 里的细胞按照 RNA 提取试剂盒提取 RNA,紫外分光光度计测定样本的 A_{260}/A_{280} 及浓度。 A_{260}/A_{280} 于 1.8~2.0 认为 RNA 纯度符合要求。将样本统一稀释为 50 $\mu\text{g/L}$,以 20 μL 逆转录反应体系进行逆转录后进行实时荧光定量 PCR,反应条件:95 $^{\circ}\text{C}$ 预变性 3 min,95 $^{\circ}\text{C}$ 变性 5 s,60 $^{\circ}\text{C}$ 退火 30 s,60 $^{\circ}\text{C}$ 延伸 30 s。PCR 引物序列:TRPV1 上游为 5'-CCT ACA GGA ACT TCA ACC AAT GC-3',下游

为 5'-TCC TTA TCA GTA AAA CGG GGA CA-3',扩增产物 156 bp;GAPDH 上游为 5'-CAG TGC CAG CCT CGT CTC A-3',下游为 5'-TAA CCA GGC GTC CGA TAC G-3',扩增产物 76 bp。

1.10 Western blot 检测高盐对大鼠 VSMC 中增殖细胞核抗原、TRPV1 蛋白表达的影响

细胞以 5×10^8 个/L 接种于培养瓶中生长 24 h,同步化及分组同 1.6,培养 72 h 后收集细胞,总蛋白提取试剂盒提取蛋白,BCA 试剂盒进行蛋白定量。SDS-PAGE 进行电泳,电转到 0.45 μm PVDF,室温下 5%脱脂牛奶封闭 1.5 h,TBST 洗膜 3 次,每次 5 min,4 $^{\circ}\text{C}$ 孵育增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen,PCNA)、AngII、AT1R、TRPV1 一抗过夜,TBST 洗膜,室温孵育二抗 1 h,TBST 洗膜,将 ECL 化学发光试剂加在膜表面后,经 Bio-Rad 凝胶成像仪采集图像,采用 Quantity One 定量分析软件进行积分吸光度测定,目的蛋白的积分吸光度值除以内参 GAPDH 的积分吸光度值得到各组蛋白条带相对值。

1.11 统计学分析

所有数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两两比较采用 *t* 检验,多组间比较采用方差分析,方差齐使用 LSD 法,方差不齐使用 Tamhane's T2 法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 大鼠 VSMC 的鉴定

VSMC 于培养第 4 天左右即可见少量细胞从组织块边缘长出;第 6~8 天,细胞生长旺盛,交织成网状;大约第 10 天,细胞沿组织块周边呈放射性生长,去除组织块进行传代培养,待 VSMC 铺满培养瓶底,平行排列呈峰、谷样结构特征(图 1)。 α -SM-actin 单克隆抗体免疫荧光鉴定结果显示胞浆着色,胞核清晰可见(图 2)。



图 1. VSMC 生长形态(100 \times) A 为组织块贴壁培养 5 天,B 为组织块贴壁培养 10 天,C 为传代培养后呈峰、谷样结构。

Figure 1. Morphology of cultured VSMC(100 \times)

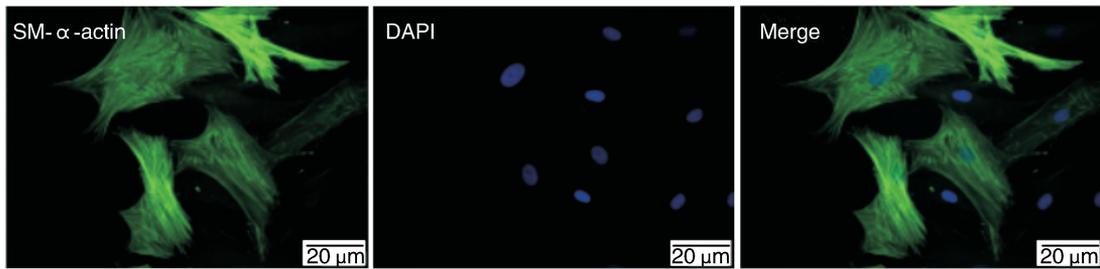


图 2. VSMC SM- α -actin 免疫荧光染色 (400 \times)
Figure 2. Immunofluorescent staining of α -actin in VSMC (400 \times)

2.2 大鼠 VSMC 生长曲线

VSMC 生长曲线近似“S”形,细胞经过 24 h 的潜伏期后,进入指数增长期(图 3)。

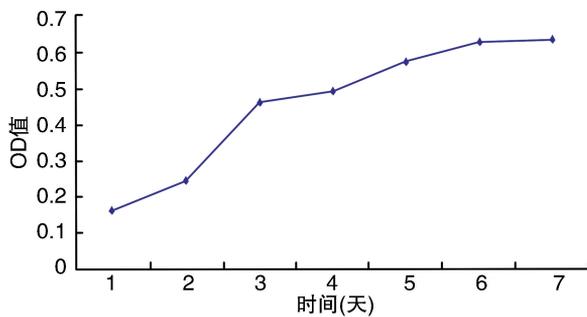


图 3. MTT 比色法测定 VSMC 生长曲线 (n=6)
Figure 3. Determination of VSMC growth curve by MTT colorimetry (n=6)

2.3 辣椒素抑制高盐致大鼠 VSMC 增殖的浓度

辣椒素干预 72 h 后,与高盐组相比,辣椒素浓度为 10 $\mu\text{mol/L}$ 时对 VSMC 增殖开始产生抑制作用,100 $\mu\text{mol/L}$ 时抑制作用增强 ($P < 0.05$; 图 4),选取 10 $\mu\text{mol/L}$ 辣椒素进行后续实验。

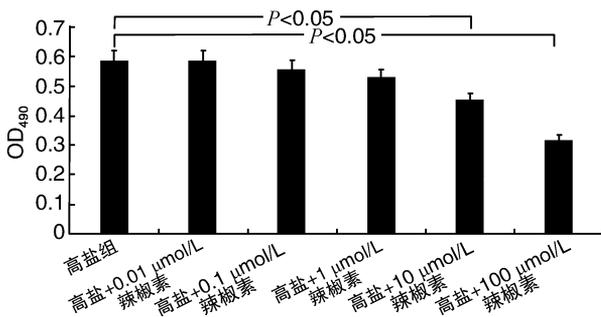


图 4. 辣椒素对高盐致大鼠 VSMC 增殖的影响 ($\bar{x} \pm s, n=6$)
Figure 4. Effects of capsaicin on the proliferation of VSMC induced by high sodium ($\bar{x} \pm s, n=6$)

2.4 渗透压对大鼠 VSMC 增殖的影响

高盐组作用 72 h 细胞活性较正常组和高盐+辣

椒素组显著增高 ($P < 0.05$),但甘露醇组细胞活性与正常组和高盐+辣椒素组比较未见明显变化(图 5)。

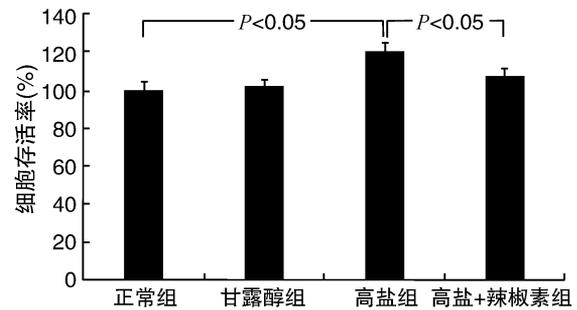


图 5. CCK-8 检测渗透压对大鼠 VSMC 增殖的影响及辣椒素的保护作用 ($\bar{x} \pm s, n=6$)
Figure 5. Effect of osmotic pressure on the proliferation of VSMC and the protective effect of capsaicin by CCK-8 ($\bar{x} \pm s, n=6$)

2.5 高盐对大鼠 VSMC 增殖周期的影响及辣椒素的保护作用

与正常组相比,高盐组 G0/G1 和 G2/M 期细胞比例下降,而 S 期细胞比例增多 ($P < 0.05$);与高盐组相比,高盐+辣椒素组 G0/G1 期和 G2/M 期细胞比例增多,S 期细胞比例减少 ($P < 0.05$; 图 6 和 7)。

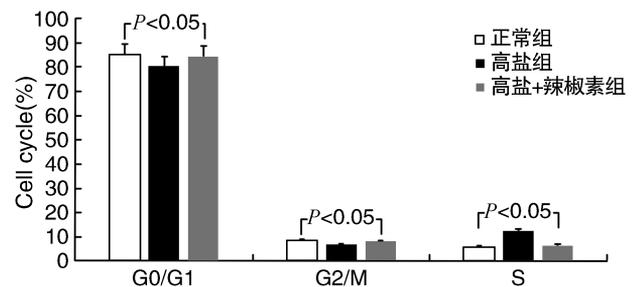


图 6. 高盐对大鼠 VSMC 增殖周期的影响及辣椒素的保护作用 ($\bar{x} \pm s, n=6$)
Figure 6. Effects of high sodium on the proliferation cycle of VSMC and protective effect of capsaicin ($\bar{x} \pm s, n=6$)

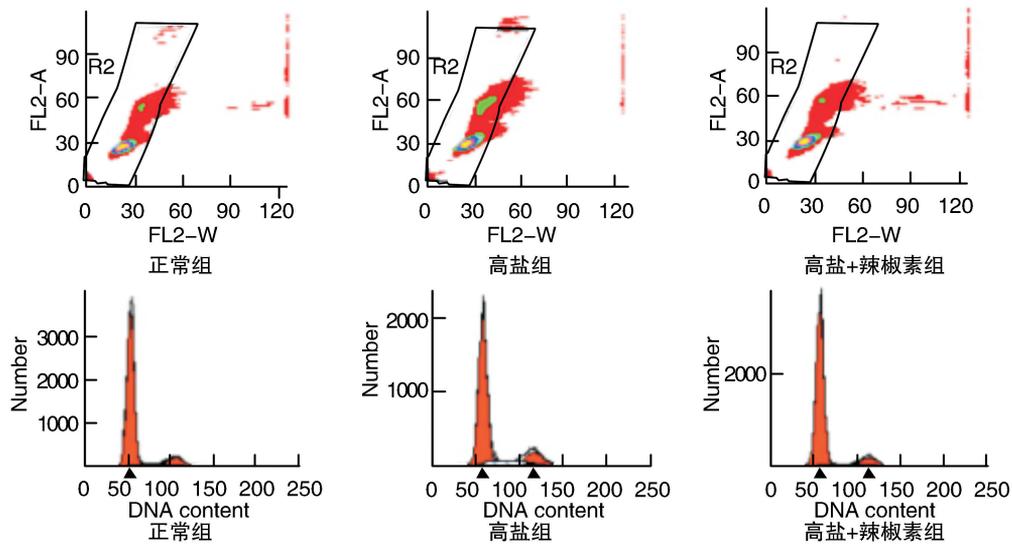


图 7. 流式细胞仪检测细胞周期

Figure 7. Flow cytometry was used to detect the cell cycle

2.6 高盐对大鼠 VSMC PCNA 蛋白表达的影响及辣椒素的保护作用

Western blot 检测显示,与正常组相比,高盐组 PCNA 的表达明显增多 ($P < 0.05$);与高盐组比较,

高盐+辣椒素组 PCNA 的表达明显下降 ($P < 0.05$)。免疫荧光染色可见高盐组阳性细胞核较正常组和高盐+辣椒素组增多(图 8)。

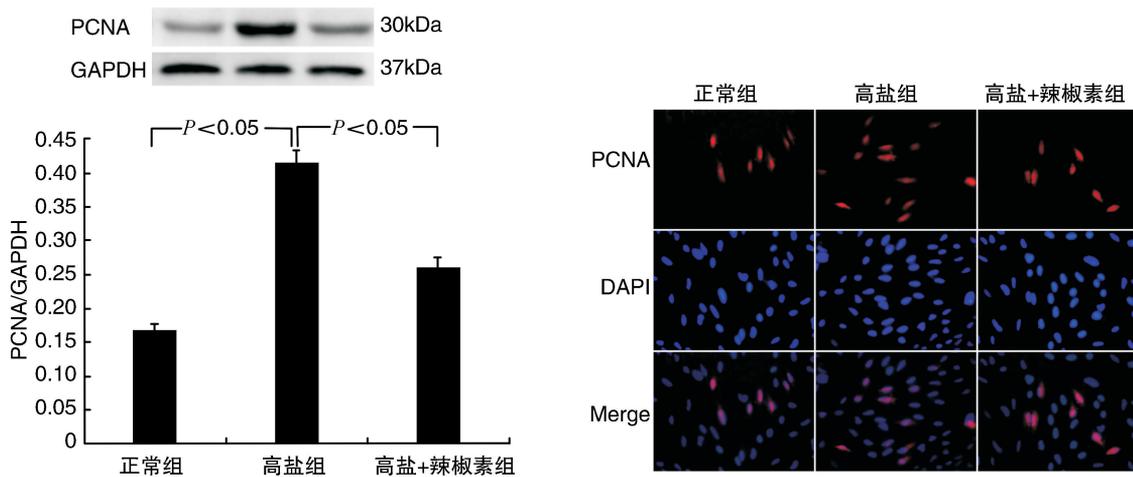


图 8. 高盐对大鼠 VSMC 中 PCNA 蛋白表达的影响及辣椒素的保护作(400×)

Figure 8. Effect of high sodium on the expression of PCNA in VSMC and the protective effect of capsaicin(400×)

2.7 高盐对大鼠 VSMC 中 TRPV1 mRNA 和蛋白表达的影响及辣椒素的保护作用

实时荧光定量 PCR 检测显示,与正常组相比,高盐组 TRPV1 mRNA 的表达减少 ($P < 0.05$);与高盐组相比,高盐+辣椒素组 TRPV1 mRNA 的表达增多 ($P < 0.05$;图 9A);Western blot 检测显示,高盐组 TRPV1 的表达减少 ($P < 0.05$),而高盐+辣椒素组表达增多(图 9B)。

3 讨论

大量高血压模型研究及流行病学研究证实钠盐摄入过多是高血压发生发展的一个重要环境因素^[12-13],减盐可预防血压升高,并可显著减少心血管疾病的发生^[14-16]。血管重构是高血压发生的重要病理因素,VSMC 增殖是在血管重构时中膜增厚的主要原因。本课题组研究发现,长期高盐饲养导

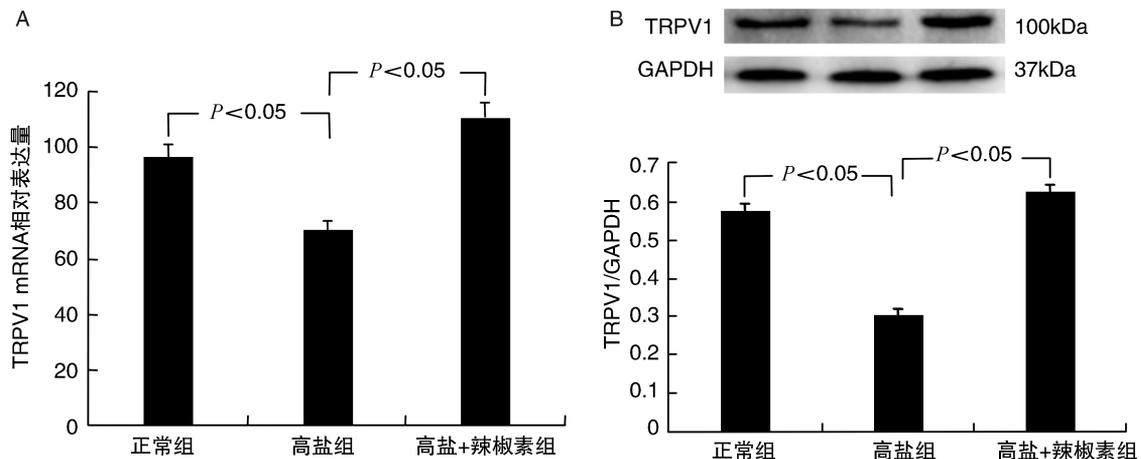


图9. 高盐对大鼠 VSMC 中 TRPV1 mRNA 和蛋白表达的影响及辣椒素的保护作用($\bar{x} \pm s$, $n=6$)

Figure 9. Effect of high sodium on the expression of VSMC TRPV1 mRNA and protein and the protective effects of capsaicin ($\bar{x} \pm s$, $n=6$)

致 Wistar 大鼠血压增高, 主动脉、颈动脉和肠系膜动脉血管重构^[2-3,17], 本课题组前期体外实验也发现 Na^+ 浓度为 153 ~ 165 mmol/L 之间, 作用时间为 48 h ~ 72 h 能诱导 VSMC 增殖, 其中 Na^+ 浓度 159 mmol/L 作用 72 h 时促 VSMC 增殖效应最为显著。本实验以 DMEM 培养基所含 Na^+ 浓度 (139 mmol/L) 为正常组, Na^+ 浓度 159 mmol/L 为高盐组, 浓度在 0.01 ~ 100 $\mu\text{mol/L}$ 设置不同的辣椒素组, 培养 72 h 观察各组间 VSMC 增殖的差异, 可见辣椒素在 10 ~ 100 $\mu\text{mol/L}$ 时可抑制 VSMC 增殖, 且呈浓度依赖性。

钠离子是细胞外液的主要阳离子, 在维持细胞外液晶体渗透压中起重要作用, 是否会影响 VSMC 增殖未见报道, 本研究结果显示, 与 Na^+ 浓度 159 mmol/L 等渗的甘露醇组对 VSMC 增殖无显著影响, 表明 Na^+ 浓度所致的渗透压改变与 VSMC 增殖无关, 且辣椒素对渗透压无影响。细胞增殖需要通过细胞分裂来实现, 细胞从静止的 G0 期状态过渡到 DNA 合成前期 (G1 期), 然后依次经过 DNA 合成期 (S 期)、DNA 合成后期 (G2 期) 和分裂期 (M 期), 完成细胞增殖。PCNA 是一种在细胞周期的 G1 早期和 S 期所表达的蛋白, 是使细胞由静息期进入 S 期的关键蛋白, 在细胞增殖、DNA 复制和 DNA 修复中发挥作用, 在增殖的细胞中处于高表达的水平, 已成为评价细胞增殖状态的一项客观指标^[18]。本研究结果显示, 与正常组相比, 高盐组 G0/G1 期和 G2/M 期细胞比例减少, 而 S 期细胞比例增多; 与高盐组相比, 高盐+辣椒素组 G0/G1 期和 G2/M 期细胞比例增多, S 期细胞比例减少; 高盐组大鼠 VSMC 中 PCNA 蛋白明显高于正常组

和高盐+辣椒素组。以上结果提示, 在高盐的作用下, 增殖的平滑肌细胞突破 G1/S 期进入 S 期, 辣椒素可抑制该作用。

既往对辣椒素的研究主要集中于抗炎、抗氧化、抗肿瘤等的作用^[19-20], 近年来研究发现, 膳食辣椒素对心血管代谢有保护作用, 且其靶点 TRPV1 参与血管功能和血压的调控^[21]。越来越多证据表明 TRPV1 受体通道有降低血压的作用, 保护心血管系统的功能, 表明 TRPV1 通道在高血压的发生、发展过程中具有重要作用^[22-23]。辣椒素在体内或体外激活 TRPV1 后, 能改善阻力血管的内皮依赖性舒张功能, 降低自发性高血压大鼠血压, 改善血管功能^[7]。体外培养的 VSMC 经高盐作用后, TRPV1 mRNA 和蛋白表达较正常组明显减少, 而高盐+辣椒素组 TRPV1 mRNA 和蛋白较高盐组均增加, 提示辣椒素可通过激活 TRPV1 从而达到对 VSMC 增殖的保护作用。

综上所述, 高盐培养能导致大鼠 VSMC 增殖和细胞周期失常, 辣椒素对高盐所致的 VSMC 增殖具有保护作用, 且适宜的辣椒素浓度为 10 ~ 100 $\mu\text{mol/L}$ 之间, 其作用可能与 TRPV1 激活有关。

[参考文献]

- [1] Zhao R, Zhou M, Li J, et al. Increased TRPV2 expression in vascular smooth muscle cells from high-salt intake hypertensive rats: The crucial role in vascular dysfunction [J]. Mol Nutr Food Res, 2014, 59 (2): 365-372.
- [2] 闵晓强, 刘婵, 商黔惠, 等. 长期高盐膳食及替米沙坦干预对 Wistar 大鼠动脉重构的影响 [J]. 中华高血压杂志, 2013, 21(10): 930-937.

- [3] 刘婵, 商黔惠, 闵晓强, 等. TGF- β 1/Smads 和 ERK 表达异常在高盐膳食诱导的大鼠血管重构中的作用[J]. 中国病理生理杂志, 2012, 28(10): 1766-772.
- [4] 胡从智, 商黔惠, 刘婵, 等. 血管平滑肌细胞表型转化在高盐诱导的大鼠颈动脉重构中的作用[J]. 中国动脉硬化杂志, 2016, 24(5): 433-439.
- [5] 白洁, 唐智柳, 李岚, 等. 2000-2010 年我国高血压患病率系统综述[J]. 上海预防医学, 2012, 24(11): 604-616.
- [6] Alawi K, Keeble J. The paradoxical role of the transient receptor potential vanilloid1 receptor in inflammation[J]. *Pharmacol Ther*, 2010, 125(2): 181-195.
- [7] Yang D, Luo Z, Ma S, et al. Activation of TRPV1 by dietary capsaicin improves endothelium-dependent vasorelaxation and prevents hypertension[J]. *Cell Metab*, 2010, 12(2): 130-141.
- [8] Zhu Z, Luo Z, Ma S, et al. TRP channels and their implications in metabolic diseases[J]. *Pflugers Arch*, 2011, 461(2): 211-223.
- [9] Hao X, Chen J, Luo Z, et al. TRPV1 activation prevents high-salt diet-induced nocturnal hypertension in mice[J]. *Pflugers Arch*, 2011, 461(3): 345-353.
- [10] Liu G, Hitomi H, Rahman A, et al. High sodium augments angiotensin II-induced vascular smooth muscle cell proliferation through the ERK1/2 dependent pathway[J]. *Hypertens Res*, 2014, 37(1): 13-18.
- [11] 郭玉璜, 商黔惠, 吴芹, 等. 赖诺普利对自发性高血压大鼠血管平滑肌细胞离子泵活性及其 mRNA 表达的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2010, 18(6): 361-364.
- [12] Hwang LC, Bai CH, Sun CA, et al. Prevalence of metabolically health obesity and its impacts on incidences of hypertension, diabetes and the metabolic syndrome in Taiwan[J]. *Asia Pac J Clin Nutr*, 2012, 21(2): 227-233.
- [13] Liu Z. Dietary sodium and the incidence of hypertension in the Chinese population: a review of nationwide surveys[J]. *Am J Hypertens*, 2009, 22(9): 929-933.
- [14] Penner SB, Campbell NR, Chockalingam A, et al. Dietary sodium and cardiovascular Outcomes: a rational approach[J]. *Can J Cardiol*, 2007, 23(7): 567-572.
- [15] Taylor RS, Ashton KE, Moxham T, et al. Reduced dietary salt for the prevention of cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized controlled trials (Cochrane review)[J]. *Am J Hypertens*, 2011, 24(8): 843-853.
- [16] Bibbins-Domingo K, Chertow GM, Coxson PG, et al. Projected effect of dietary salt reductions on future cardiovascular disease[J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(7): 590-599.
- [17] 陈剑玲, 陈涛, 商黔惠, 等. 高盐饮食诱导 Wistar 大鼠颈动脉重塑的机制及替米沙坦干预[J]. 中国动脉硬化杂志, 2014, 22(7): 655-662.
- [18] Ruediger C, Dullaues B, Michael J, et al. Cell cycle progression: new therapeutic target for vascular proliferative disease[J]. *Circulation*, 1998, 98: 82-89.
- [19] Pramanik KC, Boreddy SR, Srivastava SK, et al. Role of mitochondrial electro transport chain complexes in capsaicin mediated oxidative stress leading to apoptosis in pancreatic cancer cells[J]. *PLoS One*, 2011, 6(5): e20151.
- [20] Lee SH, Richardson RL, Dashwood RH, et al. Capsaicin represses transcriptional activity of beta-catenin in human colorectal cancer cells[J]. *J Nutr Biochem*, 2011, 23(6): 646-655.
- [21] Peng J, Li YJ. The vanilloid receptor TRPV1: role in cardiovascular and gastrointestinal protection[J]. *Eur J Pharmacol*, 2010, 627(1-3): 1-7.
- [22] Cook NR, Cutler JA, Obarzanek E, et al. Long term effects of dietary sodium reduction on cardiovascular disease outcomes: observational follow-up of the trials of hypertension prevention (TOHP)[J]. *BMJ*, 2007, 334(7599): 885-890.
- [23] Penner SB, Campbell NR, Chockalingam A, et al. Dietary sodium and cardiovascular outcomes: a rational approach[J]. *Can J Cardiol*, 2007, 23(7): 567-572.

(此文编辑 文玉珊)