

# 异丙酚抑制血管紧张素 II 诱导的心肌成纤维细胞增殖的机制研究

聂芳<sup>1</sup>, 吴家伟<sup>2</sup>, 李华<sup>1</sup>, 燕飞<sup>3</sup>, 张明明<sup>1</sup>, 董大龙<sup>1</sup>

(1. 西安市兵器工业 521 医院麻醉科, 陕西 西安 710065; 2. 宝鸡市中医医院麻醉科, 陕西 宝鸡 721000; 3. 西安市兵器工业 521 医院内科, 陕西 西安 710065)

**【摘要】目的:** 探讨异丙酚 (Propofol) 抑制血管紧张素 II (Ang II) 诱导的大鼠心肌成纤维细胞 (CFb) 增殖的机制。**方法:** 用 Ang II 建立诱导新生大鼠 CFb 纤维化模型。将心肌细胞分为对照组、Ang II 组和异丙酚组。用流式细胞仪测定各组细胞的周期分布; 用 ELISA 法测定各组细胞中 I、III 型胶原含量; 用 Western Blot 法测定各组细胞中转化生长因子  $\beta 1$  (TGF- $\beta 1$ ) 的蛋白表达量; 用免疫细胞化学法测定各组细胞中细胞外信号调节蛋白激酶 (ERK1/2) 和经典型蛋白激酶 C $\alpha$  亚型 (cPKC $\alpha$ ) 的表达。**结果:** 100  $\mu\text{mol/L}$  的异丙酚对 Ang II 诱导的大鼠 CFb 的增殖抑制效果最显著 ( $P < 0.01$ )。与对照组相比, Ang II 组细胞 G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> 期细胞百分率降低 ( $P < 0.01$ ), S 期和 G<sub>2</sub>/M 期细胞百分率升高 ( $P < 0.01$ ); 异丙酚组细胞的 G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> 期细胞百分率高于 Ang II 组 ( $P < 0.01$ ), S 期和 G<sub>2</sub>/M 期细胞百分率低于 Ang II 组 ( $P < 0.01$ )。与对照组相比, Ang II 组大鼠的 CFb I、III 型胶原含量增加 ( $P < 0.01$ ); 异丙酚组大鼠的 CFb I、III 型胶原含量低于 Ang II 组 ( $P < 0.01$ )。与对照组相比, Ang II 组大鼠 CFb 中 TGF- $\beta 1$  的蛋白表达升高 ( $P < 0.01$ ), 异丙酚组大鼠 CFb 中 TGF- $\beta 1$  的表达低于 Ang II 组 ( $P < 0.01$ )。与对照组相比, Ang II 组大鼠 CFb 中 ERK1/2 和 cPKC $\alpha$  的表达增加 ( $P < 0.01$ ); 异丙酚组大鼠 CFb 中 ERK1/2 和 cPKC $\alpha$  的表达低于 Ang II 组。**结论:** 异丙酚能够抑制 Ang II 诱导的大鼠 CFb 的增殖和 I、III 型胶原含量的增加, 其机制与降低细胞中 TGF- $\beta 1$  的蛋白表达和抑制 ERK1/2、cPKC $\alpha$  通路有关。

**【关键词】** 异丙酚; CFb; Ang II; 细胞增殖

**【中图分类号】** R575.1 **【文献标志码】** A

## Study on the mechanism of propofol inhibiting the proliferation of cardiac fibroblasts induced by angiotension II

NIE Fang<sup>1</sup>, WU Jia-wei<sup>2</sup>, LI Hua<sup>1</sup>, YAN Fei<sup>3</sup>, ZHANG Ming-ming<sup>1</sup>, DONG Da-long<sup>1</sup>

(1. Department of Anesthesiology, 521 Hospital of Norinco Group, Xi'an 710065; 2. Department of Anesthesiology, Baoji of Traditional Chinese Medicine, Baoji 721000; 3. Department of Internal medicine, 521 Hospital of Norinco Group, Xi'an 710065, Shaanxi, China)

**【Abstract】Objective:** To investigate the mechanism of propofol inhibiting angiotensin II (Ang II)-induced proliferation of rat cardiac fibroblasts (CFb). **Methods:** Ang II was used to establish a model of CFb fibrosis in neonatal rats. Cardiomyocytes were divided into control group, Ang II group and propofol group. The cell cycle distribution was determined by flow cytometry and the content of collagen type I and collagen type III was determined by ELISA. The protein expression of transforming growth factor beta 1 (TGF- $\beta 1$ ) in the cells of each group was determined by Western Blot. The expression of extracellular signal - regulated protein kinase 1/2 (ERK1/2) and typical protein kinase C alpha subtype (cPKC $\alpha$ ) were determined by immunocytochemistry. **Results:** Propofol at 100  $\mu\text{mol/L}$  had the most significant inhibitory effect on Ang II induced proliferation of CFb in rats ( $P < 0.01$ ). Compared with the control group, the percentage of G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> phase cells in Ang II group decreased ( $P < 0.01$ ), and the percentage of S phase and G<sub>2</sub>/M phase cells increased ( $P < 0.01$ ). The percentage of G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> phase cells in propofol group was higher than that in Ang II group ( $P < 0.01$ ), and the percentage of S phase cells and G<sub>2</sub>/M phase cells in propofol group was lower than that in Ang II group ( $P < 0.01$ ). Compared with the control group, the concentration of CFb type I and III collagen increased in Ang II Group ( $P < 0.01$ ). The concentrations of CFb type I and III collagen in the propofol group were lower than those in Ang II group ( $P < 0.01$ ). Compared with the control group, the expression of TGF- $\beta 1$  in CFb of Ang II group increased ( $P < 0.01$ ), and that of TGF- $\beta 1$  in CFb of propofol group was lower than that of Ang II group ( $P < 0.01$ ). Compared with the control group, the expression of ERK1/2 and cPKC $\alpha$  in CFb of Ang II group increased ( $P < 0.01$ ). The expression of ERK1/2 and cPKC $\alpha$  in CFb of propofol group was lower than that of Ang II group. **Conclu-**

基金项目: 兵器工业卫生研究所 (2019056)

作者简介: 聂芳 (1980 -), 女, 副主任医师。E-mail: niefang2018@163.com

通讯作者: 吴家伟。E-mail: wujiawei369@163.com

sion; Propofol could inhibit the proliferation of CFb induced by Ang II and increase the concentration of type I and III collagen. The mechanism is related to reducing the expression of TGF- $\beta$ 1 and inhibiting the ERK1/2 and cPKC alpha pathway.

【Key words】 Propofol; Cardiac fibroblasts; Ang II; Cell proliferation

心肌成纤维细胞(cardiac fibroblasts, CF)占心肌组织细胞中的60%~70%,对维持心脏正常的生理功能方面起着重要的作用<sup>[1-3]</sup>。心肌纤维化是多种心血管疾病的病理表现,如心力衰竭、冠心病、高血压等,是导致心室重塑的主要因素<sup>[4-5]</sup>。当心肌受到各种致病因素刺激后,会导致胶原合成增加并沉积,并最终发生心肌纤维化<sup>[6]</sup>。心肌胶原纤维主要包括I型、III型胶原蛋白,当CFb增殖时,会伴有胶原蛋白的过度沉积,这是导致心肌纤维化的主要原因<sup>[7]</sup>。研究<sup>[8]</sup>证实,血管紧张素II(angiotensin II, Ang II)是可导致心肌纤维化的主要因素,并会引起CFb的增殖及胶原沉积,从而导致心肌纤维化。异丙酚是临床常用的麻醉诱导药物,并证实其具有抑制心肌收缩力、清除氧自由基以及保护心脏缺血等作用<sup>[9-10]</sup>。但是,目前尚不清楚异丙酚对Ang II诱导的CFb增殖的影响及作用机制。因此,本研究通过采用Ang II建立诱导新生大鼠CFb纤维化模型,探讨异丙酚抑制血管紧张素II诱导的大鼠CFb增殖的机制,为异丙酚应用于冠心病心室重构、心肌纤维化的预防及治疗提供理论依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验材料与试剂

选取新生(1~3 d)的Wistar大鼠,取其CFb进行原代培养及分离纯化,并保存于本实验室。DMEM培养基、胰蛋白酶和胎牛血清购自于美国Gibco公司;二甲基亚砷(dimethyl sulfoxide, DMSO)和噻唑蓝(thiazolyl Blue tetrazolium bromide, MTT)购自于美国Sigma公司;I、III型胶原的ELISA检测试剂盒购自于欣博盛生物科技有限公司;BCA蛋白浓度测定试剂盒及ECL发光试剂盒购自碧云天生物科技有限公司;TGF- $\beta$ 1抗体、ERK1/2抗体、cPKC $\alpha$ 抗体和 $\beta$ -actin抗体均购自abcom公司;其余为国产分析纯试剂。

### 1.2 方法

1.2.1 CFb的原代培养 选取新生1~3 d的Wistar大鼠,提取其CFb并进行分离纯化。将CFb移至25 mL的细胞培养瓶中,补充含10%胎牛血清的DMEM培养基至5 mL。将细胞置于37℃下的CO<sub>2</sub>培养箱中进行培养。

1.2.2 MTT法测定不同浓度的异丙酚对各组细胞增殖抑制率 分别选取含有 $1 \times 10^{-6}$  mol/L Ang II的异丙酚(0、25、50、100和200  $\mu$ mol/L)作用于CFb

24 h。采用MTT法测定不同浓度的异丙酚对各组细胞的增殖抑制率。取 $1 \times 10^5$ /mL处于对数生长期的CFb,接种于96孔板。在37℃下的CO<sub>2</sub>培养箱中培养24 h后,使用不同浓度的异丙酚(含有 $1 \times 10^{-6}$  mol/L Ang II)继续培养24 h。培养结束后,每孔加入20  $\mu$ L的MTT溶液继续培养4h。取出96孔板,吸弃培养液,每孔加入150  $\mu$ L的DMSO反应10 min。使用酶标仪在570 nm处测定吸光度值。细胞增殖抑制率(%) = (1 - 试验组平均OD值/对照组平均OD值)  $\times$  100%。

1.2.3 流式细胞仪检测各组细胞周期变化 根据MTT实验结果,选取异丙酚作用于CFb的最佳抑制浓度。将细胞分为3组:对照组、Ang II组和异丙酚处理组。取 $1 \times 10^5$ /mL处于对数生长期的CFb,接种于6孔板。在37℃下的CO<sub>2</sub>培养箱中培养24 h。Ang II组:使用 $1 \times 10^{-6}$  mol/L Ang II培养细胞24 h。异丙酚组:使用100  $\mu$ mol/L的异丙酚(含有 $1 \times 10^{-6}$  mol/L Ang II)培养细胞24 h。将上述各组细胞进行消化离心,加入10  $\mu$ L PI充分混匀,室温避光孵育10 min后,经流式细胞仪尽快进行FCM分析。用FCM进行细胞周期分析是通过测定细胞中DNA量而完成的。测定DNA含量后,可用FCM配备的细胞周期分析软件(Becton Dickinson公司的Cell FIT)对其进行自动分析。此测定的细胞周期按照DNA的量可分为G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub>期、S期及G<sub>2</sub>/M期。

1.2.4 ELISA法测定各组细胞中I、III型胶原含量 细胞培养如1.2.3中所述,当培养结束后,将各组细胞进行匀浆后离心,吸取上清液待测。采用ELISA试剂盒法测定各组细胞中炎症因子I、III型胶原含量,操作步骤严格按照试剂盒说明书进行。

1.2.5 蛋白免疫印迹(Western Blot)法 细胞分组及培养方法如1.2.3中所述,将各组细胞分别收集到新的1.5 mL EP管中,加入一定体积的蛋白裂解液对组织进行充分研磨,于冰上裂解30 min后,在4℃下、12 000  $\times$  g离心10 min,吸取上清液,并使用BCA蛋白浓度试剂盒对其进行蛋白定量。选取5%的浓缩胶和10%的分离胶,取20  $\mu$ L蛋白样品进行上样,电泳结束后,将蛋白转移至PVDF膜上。使用10%的脱脂乳粉溶液进行封闭2 h后,一抗(1:1 000)4℃孵育过夜。使用TBST洗膜三次,每次15 min,二抗(1:4 000)室温孵育2 h,用TBST洗膜3次。使用化学发光法对蛋白进行显色。

1.2.6 免疫细胞化学法 细胞分组及培养方法如

1.2.3 中所述,将培养在 6 孔板中的细胞爬片取出,弃去培养液。经 PBS 洗涤后,使用 4% 多聚甲醛进行固定。并使用山羊血清进行封闭,采用 p ERK1/2 一抗工作液室温孵育 3 h。孵育结束后,采用二抗工作液室温孵育 15 min。显色后,经苏木素复染,脱水,透明,封片。在荧光显微镜下观察并分析。

### 1.3 统计学分析

采用 SPSS 20.0 统计软件对数据进行处理;计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用单因素方差分析或者重复测量的方差分析,组间两两比较采用 LSD-*t* 检验;计数资料以[n(%)]表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 不同浓度的异丙酚对各组细胞增殖抑制率比较

不同浓度的异丙酚对 Ang II 诱导的大鼠 CFb 的增殖均具有一定的抑制作用,并且 100  $\mu\text{mol/L}$  的异丙酚对 Ang II 诱导的大鼠 CFb 的增殖抑制效果最显著( $P < 0.01$ )。见表 1。

### 2.2 各组细胞周期变化比较

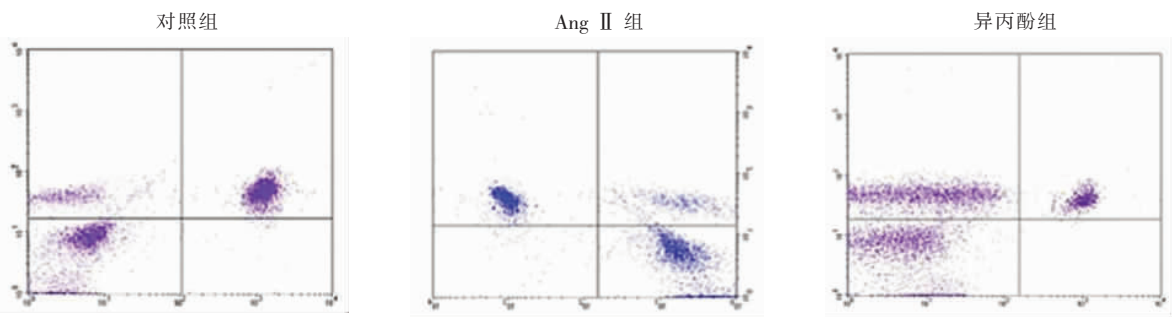


图 1 流式细胞仪检测各组细胞周期变化

### 2.3 各组细胞中 I、III 型胶原含量比较

与对照组相比,Ang II 组大鼠的 CFb I、III 型胶原含量均增加( $P < 0.01$ );而异丙酚组大鼠的 CFb I、III 型胶原含量均低于 Ang II 组( $P < 0.01$ ),说明异丙酚处理后会缓解 Ang II 诱导 CFb 的心肌胶原沉积。见表 3。

表 3 各组细胞中 I、III 型胶原含量比较( $\bar{x} \pm s, \text{ng/mL}$ )

组别	I 型胶原	III 型胶原
对照组	12.18 $\pm$ 0.05	14.15 $\pm$ 0.03
Ang II 组	37.74 $\pm$ 0.11*	49.57 $\pm$ 0.09*
异丙酚组	23.32 $\pm$ 0.07#	27.23 $\pm$ 0.03#

\*  $P < 0.01$ , 与对照组相比;# $P < 0.01$ , 与 Ang II 组相比。

### 2.4 各组细胞中 TGF- $\beta$ 1 的蛋白表达量比较

与对照组相比,Ang II 组大鼠 CFb 中 TGF- $\beta$ 1 的蛋白表达升高( $P < 0.01$ ),而异丙酚组大鼠 CFb 中 TGF- $\beta$ 1 的蛋白表达低于 Ang II 组( $P < 0.01$ ),说明

与对照组相比,Ang II 组细胞 G0/G1 期细胞百分率降低( $P < 0.01$ ),S 期和 G<sub>2</sub>/M 期细胞百分率升高( $P < 0.01$ );而异丙酚组细胞的 G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> 期细胞百分率高于 Ang II 组( $P < 0.01$ ),S 期和 G<sub>2</sub>/M 期细胞百分率低于 Ang II 组( $P < 0.01$ ),说明异丙酚处理后可阻滞 CFb 的细胞周期。见表 2、图 1。

表 1 不同浓度的异丙酚对各组细胞增殖抑制率比较( $\bar{x} \pm s$ )

异丙酚浓度( $\mu\text{mol/L}$ )	细胞增殖抑制率(%)
0	0.00 $\pm$ 0.00
25	15.67 $\pm$ 1.63*
50	24.58 $\pm$ 1.85*
100	52.13 $\pm$ 5.53#
200	41.33 $\pm$ 3.68#

\*  $P < 0.05$ , # $P < 0.01$ , 与正常对照组相比。

表 2 各组细胞周期变化比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	G <sub>0</sub> /G <sub>1</sub>	S	G <sub>2</sub> /M
对照组	71.74 $\pm$ 2.19	15.73 $\pm$ 1.13	14.79 $\pm$ 2.69
Ang II 组	62.44 $\pm$ 2.69*	21.87 $\pm$ 1.26*	18.85 $\pm$ 1.13*
异丙酚组	72.18 $\pm$ 2.37#	14.24 $\pm$ 0.89#	15.14 $\pm$ 0.97#

\*  $P < 0.01$ , 与对照组相比;# $P < 0.01$ , 与 Ang II 组相比。

异丙酚的处理可抑制大鼠 CFb 中 TGF- $\beta$ 1 的蛋白表达,缓解了成纤维细胞纤维化的程度。见图 2、表 4。

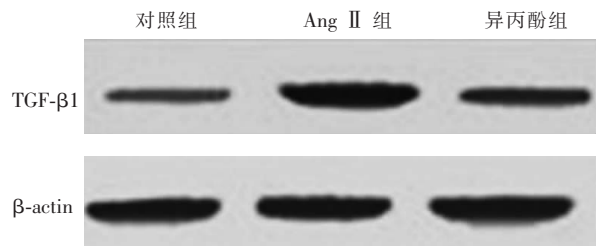


图 2 Western Blot 法测定各组细胞中 TGF- $\beta$ 1 的蛋白表达量

表 4 各组细胞中 TGF- $\beta$ 1 的蛋白表达量比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	TGF- $\beta$ 1/ $\beta$ -actin
对照组	0.18 $\pm$ 0.06
Ang II 组	1.24 $\pm$ 0.12*
异丙酚组	0.52 $\pm$ 0.11#

\*  $P < 0.01$ , 与对照组相比;# $P < 0.01$ , 与 Ang II 组相比。

### 2.5 各组细胞中 ERK1/2 蛋白表达比较

与对照组相比,Ang II 组大鼠 CFb 中 ERK1/2 的表达均增加( $P < 0.01$ );而异丙酚组大鼠 CFb 中 ERK1/2 的表达均低于 Ang II 组,说明异丙酚抑制大鼠 CFb 的增殖与下调 ERK1/2 的表达相关。见图 3、表 5。

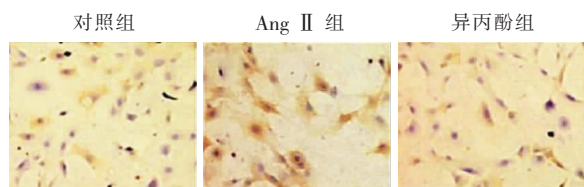


图 3 免疫细胞化学法测定各组细胞中 ERK1/2 蛋白表达

表 5 免疫细胞化学法测定各组细胞中 ERK1/2 蛋白表达比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	灰度值
对照组	112.16 ± 7.03
Ang II 组	135.76 ± 8.14*
异丙酚组	119.34 ± 7.46#

\*  $P < 0.01$ ,与对照组相比;# $P < 0.01$ ,与 Ang II 组相比。

### 2.6 免疫细胞化学法测定各组细胞中 cPKC $\alpha$ 蛋白表达比较

与对照组相比,Ang II 组大鼠 CFb 中 cPKC $\alpha$  的阳性表达均增加( $P < 0.01$ );而异丙酚组大鼠 CFb 中 cPKC $\alpha$  的阳性表达均低于 Ang II 组,说明异丙酚抑制大鼠 CFb 的增殖与下调 cPKC $\alpha$  的表达相关。见图 4、表 6。

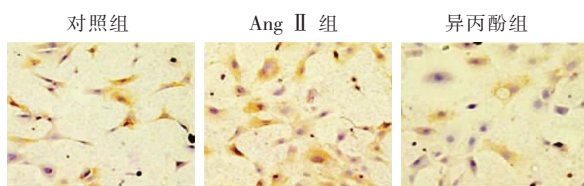


图 4 免疫细胞化学法测定各组细胞中 cPKC $\alpha$  蛋白表达

表 6 免疫细胞化学法测定各组细胞中 cPKC $\alpha$  蛋白表达( $\bar{x} \pm s$ )

组别	灰度值
对照组	104.13 ± 6.64
Ang II 组	147.62 ± 7.14*
异丙酚组	123.52 ± 6.37#

\*  $P < 0.01$ ,与对照组相比;# $P < 0.01$ ,与 Ang II 组相比。

## 3 讨论

心脏主要由成纤维细胞、内皮细胞、心肌细胞和平滑肌细胞组成,其中大部分是成纤维细胞<sup>[11]</sup>。CFb 的过度增殖以及胶原沉积是导致心肌纤维化的

主要原因<sup>[12]</sup>。研究<sup>[13]</sup>发现,血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II) 是促心肌纤维化的主要因子,可将心肌纤维细胞诱导为纤维化模型。异丙酚是常用的麻醉诱导药物,因其对心脏的保护作用而广泛受到关注<sup>[14]</sup>。在本研究中,通过 Ang II 诱导 CFb,研究异丙酚抑制血管紧张素 II 诱导的大鼠 CFb 增殖的机制发现,不同浓度的异丙酚对 Ang II 诱导的大鼠 CFb 的增殖均具有一定的抑制作用,并且 100  $\mu\text{mol/L}$  的异丙酚的抑制效果最显著,因此,后续实验选取 100  $\mu\text{mol/L}$  的异丙酚作用于 Ang II 诱导的大鼠 CFb。同时,本研究还发现,Ang II 组的细胞  $G_0/G_1$  期细胞百分率降低,S 期和  $G_2/M$  期细胞百分率升高,说明 Ang II 可以促进 CFb 的增殖;而异丙酚组细胞的  $G_0/G_1$  期细胞百分率高于 Ang II 组,S 期和  $G_2/M$  期细胞百分率低于 Ang II 组,说明异丙酚处理后可阻滞 CFb 的细胞周期,抑制 Ang II 诱导的 CFb 的增殖。

Ang II 不仅可以促进 CFb 的增殖,还可促进其分泌 I 型和 III 型胶原纤维,从而导致心肌纤维化<sup>[15]</sup>。因此,CFb 中胶原沉积是导致心肌纤维化的主要因素之一<sup>[16]</sup>。本研究发现,Ang II 组大鼠的 CFb I、III 型胶原含量均增加,说明 Ang II 导致了 CFb 中的胶原沉积,与文献报道的结果相一致。而异丙酚组大鼠的 CFb I、III 型胶原含量均低于 Ang II 组,说明异丙酚处理后会缓解 Ang II 诱导 CFb 的心肌胶原沉积。

TGF- $\beta$ 1 是促进细胞纤维化的生长转化因子,研究发现 Ang II 可通过激活 CFbMAPK 蛋白,从而增加 TGF- $\beta$ 1 的表达量,因此,TGF- $\beta$ 1 的过度表达是心肌纤维化的重要标志之一<sup>[17-18]</sup>。本研究发现,Ang II 组大鼠 CFb 中 TGF- $\beta$ 1 的蛋白表达量升高,说明 Ang II 使 CFb 中的 TGF- $\beta$ 1 过度表达。而异丙酚组大鼠 CFb 中 TGF- $\beta$ 1 的蛋白表达量低于 Ang II 组,说明异丙酚的处理可抑制大鼠 CFb 中 TGF- $\beta$ 1 的蛋白表达,缓解了成纤维细胞纤维化的程度。

当 Ang II 作用于 CFb 后,会活化细胞中甘油二酯结合激活蛋白激酶 C(PKC)和细胞外信号调节蛋白激酶(ERK1/2),从而加速蛋白和生长因子的合成与分泌,促进 CFb 的增殖和纤维化<sup>[19-21]</sup>。在本研究中发现,Ang II 组大鼠 CFb 中 ERK1/2 和 cPKC $\alpha$  的阳性表达均增加,说明 Ang II 通过激活 ERK1/2 和 cPKC $\alpha$  蛋白,促进心肌纤维细胞的增殖;而异丙酚组大鼠 CFb 中 ERK1/2 和 cPKC $\alpha$  的阳性表达均低于 Ang II 组,说明异丙酚抑制大鼠 CFb 的增殖与下调 ERK1/2 和 cPKC $\alpha$  的表达相关。

综上所述,异丙酚能够抑制 Ang II 诱导的大鼠

CFb 的增殖和 I、III 型胶原含量的增加,推测其可能的作用机制与其降低细胞中 TGF- $\beta$ 1 的蛋白表达及抑制 ERK1/2、cPKC $\alpha$  通路有关。

参考文献

[1] Chang Y, Li C, Jia Y, *et al.* CD90 + cardiac fibroblasts reduce fibrosis of acute myocardial injury in rats[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2018, 96(51): 20 - 28.

[2] Ibarrola J, Sádaba R, Garcia-Peña A, *et al.* A role for fumarate hydratase in mediating oxidative effects of galectin-3 in human cardiac fibroblasts[J]. *Int J Cardiol*, 2018, 258(17): 217 - 223.

[3] Song Q, Liu L, Yu J, *et al.* Dihydropyridin attenuated Ang II induced cardiac fibroblasts proliferation related to inhibitory of oxidative stress[J]. *Eur J Pharmacol*, 2017, 807(5): 159 - 167.

[4] Zhu J, Hui R, Wu Y, *et al.* GW27-e1077 ET-1 siRNA inhibits myocardial fibrosis induced by aldosterone in the cardiac fibroblasts in vitro[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 68(16): C51.

[5] Wu X, Qi X, Lu Y, *et al.* Liguzinediol protects against cardiac fibrosis in rats in vivo and in vitro[J]. *Biomed Pharmacother*, 2016, 80(3): 260 - 267.

[6] Zhao J, Lei H. Tripartite Motif Protein 72 Regulates the Proliferation and Migration of Rat Cardiac Fibroblasts via the Transforming Growth Factor- $\beta$  Signaling Pathway [J]. *Cardiology*, 2016, 134(3): 340 - 346.

[7] Yang L, Shen L, Li G, *et al.* Silencing of hypoxia inducible factor - 1 $\alpha$  gene attenuated angiotensin II-induced abdominal aortic aneurysm in apolipoprotein E-deficient mice[J]. *Atherosclerosis*, 2016, 252(7): 40 - 49.

[8] Huang K, Gao L, Yang M, *et al.* Exogenous Cathepsin V Protein Protects Human Cardiomyocytes HCM from Angiotensin II-Induced Hypertrophy[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2017, 89(5): 6 - 15.

[9] Feng Y, Zhang J, Li S, *et al.* Changes in nitric oxide, angiotensin II, angiotensin-like protein 4 mRNA, neuregulin 1 mRNA, and platelet endothelial cell adhesion molecule-1 in rats with acute blood stasis induced by high-molecular-weight dextran[J]. *J Tradit Chin Med*, 2017, 37(6): 846 - 853.

[10] Huang J, Jing S, Chen X, *et al.* Propofol Administration During Early Postnatal Life Suppresses Hippocampal Neurogenesis[J]. *Mol Neurobiol*, 2016, 53(2): 1031 - 1044.

[11] Hu Y, Zhang L, Wu X, *et al.* Bisphenol A, an Environmental Estrogen-Like Toxic Chemical, Induces Cardiac Fibrosis by Activating the ERK1/2 Pathway[J]. *Toxicol Lett*, 2016, 251(1): 1 - 9.

[12] Liu Y, An W, Gao A. Protective effects of naringenin in cardiorenal syndrome[J]. *J Surg Res*, 2016, 203(2): 416 - 423.

[13] Tao H, Yang JJ, Shi KH, *et al.* Epigenetic factors MeCP2 and HDAC6 control  $\alpha$ -tubulin acetylation in cardiac fibroblast proliferation and fibrosis[J]. *Inflamm Res*, 2016, 65(5): 415 - 426.

[14] Yoon BW, Hong JM, Hong SL, *et al.* A comparison of dexmedetomidine versus propofol during drug-induced sleep endoscopy in sleep apnea patients[J]. *Laryngoscope*, 2016, 126(3): 763 - 767.

[15] Guo S, Meng XW, Yang XS, *et al.* Curcumin administration suppresses collagen synthesis in the hearts of rats with experimental diabetes[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2018, 39(2): 195 - 204.

[16] Zhao L, Yang M, Guan H, *et al.* Velvet antler peptide prevents pressure overload-induced cardiac fibrosis via transforming growth factor (TGF)- $\beta$ 1 pathway inhibition[J]. *Eur J Pharmacol*, 2016, 783(4): 33 - 46.

[17] Padwal R, Lin M, Eurich DT. The Comparative Effectiveness of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers in Patients With Diabetes [J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2016, 18(3): 200 - 206.

[18] Parati G, Bilo G, Faini A, *et al.* Changes in 24 h ambulatory blood pressure and effects of angiotensin II receptor blockade during acute and prolonged high-altitude exposure: a randomized clinical trial[J]. *Eur Heart J*, 2016, 35(44): 3113 - 3122.

[19] Tsuprykov O, Ando R, Reichetzedler C, *et al.* The dipeptidyl peptidase inhibitor linagliptin and the angiotensin II receptor blocker telmisartan show renal benefit by different pathways in rats with 5/6 nephrectomy[J]. *Kidney Int*, 2016, 89(5): 1049 - 1061.

[20] Hu Y, Tao X, Han X, *et al.* Dioscin attenuates gastric ischemia/reperfusion injury through the down-regulation of PKC/ERK1/2 signaling via PKC $\alpha$  and PKC $\beta$ 2 inhibition[J]. *Chem Biol Interact*, 2016, 258(14): 234 - 244.

[21] Zhao X, Liu F, Jin H, *et al.* Involvement of PKC $\alpha$  and ERK1/2 signaling pathways in ECGC's protection against stress-induced neural injuries in Wistar rats[J]. *Neuroscience*, 2017, 346(25): 226 - 237.

(收稿日期: 2019-10-29)

学术编辑: 罗蕾