

• 论 著 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.10.005

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210412.0842.002.html\(2021-04-12\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210412.0842.002.html(2021-04-12))

补阳还五汤对高脂血症模型大鼠 FAK-PI3K-AKT 信号通路的作用影响^{*}

卞敬琦, 张玉昆, 冯月男, 牛雯颖[△]
(黑龙江中医药大学实验实训中心, 哈尔滨 150040)

[摘要] **目的** 基于黏附斑激酶(FAK)-磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B(PI3K-AKT)信号通路探讨补阳还五汤对高脂血症模型大鼠血小板异常的调控机制。**方法** 选取清洁级健康 SD 大鼠 50 只, 其中 40 只采用高脂饲料(基础饲料+15%猪油+20%蔗糖+1.2%胆固醇+0.2%胆酸钠)喂养 4 周建立高脂血症模型, 并将其分为补阳还五汤高剂量组(高剂量组, 14.0 g/kg)、补阳还五汤低剂量组(低剂量组, 3.5 g/kg)、辛伐他汀对照组(对照组, 0.004 g/kg)、模型组, 每组 10 只; 另 10 只大鼠作为空白组, 空白组继续饲以普通饲料, 其他组继续高脂饲料喂养。各给药组灌服相应药物, 空白组和模型组灌服等体积蒸馏水, 每天 1 次, 连续 4 周。末次给药后, 检测各组大鼠血浆中总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平; Western blot 法检测 FAK、4-磷酸-磷脂酰肌醇-5-激酶(PIP5K)、磷脂酰肌醇激酶 β 抗体(PI3Kp110 β)、磷酸化蛋白激酶 B[p-AKT(Ser473)]、磷酸化蛋白激酶 1/2/3 抗体[p-AKT1/2/3(Thr308)]、脂肪甘油三酯脂肪酶(ATGL)相关蛋白的表达水平。**结果** 与空白组比较, 模型组大鼠血浆 TC、TG 和 LDL-C 水平均明显升高($P<0.01$), 且蛋白 FAK、PI3Kp110 β 、PIP5K、p-AKT(Ser473)和 p-AKT1/2/3(Thr308)水平均上调; 与模型组比较, 各给药组大鼠血浆 TC、TG 和 LDL-C 水平均明显降低($P<0.05$); 对照组和低剂量组均抑制了该信号通路的蛋白表达。**结论** 补阳还五汤能降低高脂血症模型大鼠血脂异常状态, 其作用机制可能与抑制 FAK-PI3K-AKT 信号通路的激活有关。

[关键词] 补阳还五汤; 黏附斑激酶-磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B 信号通路; 高脂血症; 三酰甘油; 总胆固醇; 低密度脂蛋白胆固醇

[中图法分类号] R289.9 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2021)10-1643-04

Effect on Buyang Huanwu Decoction on role of FAK-PI3K-AKT signaling pathway in hyperlipidemia model rats^{*}

BIAN Jingqi, ZHANG Yukun, FENG Yuenan, NIU Wenying[△]
(Experimental Training Center, Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Harbin, Heilongjiang 150040, China)

[Abstract] **Objective** To explore the regulatory mechanism of Buyang Huanwu Decoction on platelet abnormalities in rats with hyperlipidemia based on the focal adhesion kinase (FAK)-phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B (PI3K-AKT) signaling pathway. **Methods** Fifty clean-grade healthy SD rats were selected. Among them, 40 cases were fed with high-fat diet (basic fodder + 15% lard + 20% sucrose + 1.2% cholesterol + 0.2% sodium cholate) for 4 weeks to establish the hyperlipidemia model and divided into the Buyang Huanwu Decoction high-dose group (high-dose group, 14.0 g/kg), Buyang Huanwu Decoction low-dose group (low-dose group, 3.5 g/kg), simvastatin control group (control group, 0.004 g/kg) and model group, 10 cases in each group; the other 10 rats were taken as the blank group. The blank group continued to be fed with ordinary fodder, and the other groups continued to feed with high-fat fodder. Each administration group was given the corresponding drugs, the blank group and the model group were given the equal volume of distilled water, once daily for 4 consecutive weeks. After the last administration, the levels of plasma total cholesterol (TC), triacylglycerol (TG), and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) in the rats of each group

^{*} **基金项目:**国家自然科学基金面上项目(81473555);国家自然科学基金青年科学基金项目(81703981);中国博士后科学基金第 65 批面上项目(2019M651320);中国博士后科学基金第 13 批特别项目[(站中)2020T130180];黑龙江省博士后项目(LBH-Z19208);黑龙江中医药大学科研基金项目(2019M39)。**作者简介:**卞敬琦(1986—),实验师,博士,主要从事药理学研究工作。 [△] **通信作者,** E-mail: 121505982@qq.com。

were detected; Western blot was used to detect the expression levels of FAK and 4-phosphate-phosphatidylinositol-5-kinase(PIP5K), phosphatidylinositol kinase β antibody (PI3Kp110 β), phosphorylated protein kinase B [p-AKT(Ser473)], phosphorylated protein kinase AKT1,2,3 antibody [p-AKT1/2/3 (Thr308)], the expression level of fatty triglyceride lipase (ATGL) related protein. **Results** Compared with the blank group, the levels of plasma TC, TG and LDL-C in the model group were significantly increased ($P < 0.01$), moreover the levels of protein FAK, PI3Kp110 β , PIP5K, p-AKT (Ser473) and p-AKT (Thr308) all were up-regulated; compared with the model group, the plasma TC, TG and LDL-C levels of the rats in each administration group were significantly reduced ($P < 0.05$); the control group and the low-dose group inhibited the protein expression of this signaling pathway. **Conclusion** Buyang Huanwu Decoction can reduce the dyslipidemia status in hyperlipidemia model rats, and its action mechanism may be related to inhibiting the activation of FAK-PI3K-AKT signaling pathway.

[Key words] Buyang Huanwu Decoction; focal adhesion kinase-phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B signaling pathway; hyperlipidemia; triglycerides; total cholesterol; low density lipoprotein cholesterol

高脂血症是诱发动脉粥样硬化、血栓的主要因素,严重威胁人类健康。血脂异常可损伤血管壁内皮细胞,促使血小板黏附、聚集和释放,从而引起血小板活化。补阳还五汤具有抗动脉粥样硬化、改善血流动力学、降血脂、抗血小板活化等作用,至今已沿用百年,是治疗卒中之气虚血瘀证的名方。磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B(PI3K-AKT)信号通路广泛调控细胞功能,有报道显示,抑制 Class IA PI3K 信号通路可明显降低小鼠游离脂肪酸(FFA)、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)水平^[1],故本实验以黏附斑激酶(FAK)-PI3K-AKT 信号通路为切入点,对补阳还五汤对高脂血症模型大鼠作用机制进行研究,以期探讨潜在作用靶点,为中医药治疗高脂血症提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 动物

选取清洁级健康 SD 大鼠 50 只,雄性,体重(235.4 $\pm$ 10.6)g,由哈尔滨医科大学实验动物中心提供(合格证号 SCXK(黑)2013-001)。

1.1.2 药品与试剂

补阳还五汤药物组成:黄芪 120 g,归尾 6 g,赤芍 5 g,地龙 3 g,川芎 3 g,桃仁 3 g,红花 3 g;辛伐他汀片购自哈药集团三精明水药业有限公司(批号:201706001,规格:10 mg);TC、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、TG 试剂盒均购自南京建成生物工程研究所(批号:182022、180671、187831);全蛋白提取试剂盒、二喹啉甲酸(BCA)蛋白浓度测定试剂盒、一抗二抗去除液、十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)凝胶快速制备试剂盒、Western 洗涤液、SDS-PAGE 电泳液(干粉)、SDS-PAGE 蛋白上样缓冲液、电化学发光(ECL)液、FAK、Syk、磷酸化蛋白激酶 B[p-AKT (Ser473)]、磷脂酰肌醇激酶 β 抗体(PI3Kp110 β)、羊抗兔 IgG-辣根过氧化物酶(HRP)、内参抗体均购自中国万类生物科技有限公司(货号:WLA019、WLA004、WLA007、WLA013、WLA025、

WLA026、WLA005、WLA003、WL03550、WL02427、WLP001a、WL03380、WLA023、WL01845);预染蛋白分子量标准购自加拿大富酶泰斯生物技术有限公司(货号:26616);聚偏氟乙烯(PVDF)膜购自美国默克公司(货号:IPVH00010);牛血清清蛋白(BSA)购自白鲨生物科技(中国)有限公司(货号:BS043);4-磷酸-磷脂酰肌醇-5-激酶(PIP5K)、脂肪甘油三酯脂肪酶(ATGL)均购自武汉三鹰生物技术有限公司(货号:13361-1-AP、55190-1-AP);磷酸化蛋白激酶 1/2/3 抗体[p-AKT1/2/3(Thr308)]购自亲科生物(中国)公司(货号:AF3262);脱脂奶粉购自内蒙古伊利实业集团股份有限公司(货号:Q/NYLB 0039S)。

1.1.3 仪器

WD-9405B 水平摇床、DYY-7C 电泳仪、DYCZ-40D 转移槽购自北京六一生物技术有限公司;Proline 微量移液器购自百得实验室(中国)有限公司;NW10LVF 超纯水系统购自力康生物理疗科技控股有限公司;H-2050R 超速冷冻离心机购自湖南湘仪实验室仪器开发有限公司;ELX-800 酶标仪购自美国伯腾仪器有限公司;DH36001B 电热恒温培养箱购自天津泰斯特仪器有限公司。

1.2 方法

1.2.1 实验造模及动物分组、给药方法

将 50 只大鼠适应性喂养 7 d 后,10 只大鼠喂食基础饲料(空白组),40 只大鼠喂食高脂饲料(基础饲料+15%猪油+20%蔗糖+1.2%胆固醇+0.2%胆酸钠),正常饮水、自由进食。于第 4 周开始检测动物血脂水平,确认高脂血症模型动物造模成功后,根据随机数字表法将 40 只高脂血症模型大鼠分为 4 组,即补阳还五汤高剂量组(高剂量组,生药 14.0 g/kg)、补阳还五汤低剂量组(低剂量组,生药 3.5 g/kg)、辛伐他汀对照组(对照组,0.004 g/kg)和模型组,每组 10 只。空白组继续饲以普通饲料,其他组继续高脂饲料喂养。各给药组灌服相应药物,空白组和模型组灌服等体积蒸馏水,每天 1 次,连续 4 周。

1.2.2 检测指标

(1)血脂测定:腹主动脉取血,取枸橼酸钠抗凝血 3 mL,3 000 r/min 离心 10 min,分离上层血浆,按照 TC、TG、LDL-C 试剂盒说明书,利用全自动生化分析仪操作。(2)Western blot 检测相关信号通路中相关蛋白:根据每个样本的质量和体积的不同加入不同体积的裂解样本,然后将其继续放置于冰上裂解 5 min,离心(12 000 r/min,4 ℃,10 min),弃上清液获得蛋白质抽提物,用 5×Loading Buffer 和磷酸盐缓冲液(PBS)稀释蛋白样品,在沸水浴中煮沸 5 min,制成上样液备用。本次实验的上样体积 20 μL,含 30 μg 蛋白。将蛋白样本进行电泳、转印、封闭后,加入对应的一抗 FAK(1:500)、Syk(1:500)、PIP5K(1:500)、PI3Kp110β(1:500)、p-AKT(Ser473)(1:500)、p-AKT1/2/3(Thr308)(1:1 000)、ATGL(1:1 000)孵育,用 TBST 洗膜,然后与对应的二抗羊抗兔 IgG-HRP(1:5 000)孵育 45 min,洗膜。用 ECL 底物发光,用凝胶成像分析目标条带的吸光度值。

1.3 统计学处理

采用 SPSS16.0 软件对所得数据进行处理,选用 One-way ANOVA 进行统计学分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组大鼠血脂水平比较

与空白组比较,模型组大鼠血浆 TC、TG 和 LDL-C 水平均明显升高($P<0.01$);与模型组比较,高、低剂量组 and 对照组大鼠血浆 TC、TG 和 LDL-C 水平明显降低($P<0.05$),见表 1。

2.2 各组大鼠相关蛋白水平比较

与空白组比较,模型组中蛋白 FAK、PIP5K、PI3Kp110β、p-AKT1/2/3(Thr308)、p-AKT(Ser473)、ATGL 均上调,差异有统计学意义($P<0.01$)。与模型组比较,低剂量组 and 对照组均抑制了该信号通路蛋白表达,差异有统计学意义($P<0.05$);高剂量组明显抑制蛋白 FAK 和 ATGL 的表达,差异有统计学意义($P<0.01$),对于其他蛋白表达也有抑制作用,但结果无统计学意义($P>0.05$),见表 2、图 1。

表 1 各组大鼠血脂水平比较($\bar{x}\pm s,n=10$)

项目	空白组	对照组	低剂量组	高剂量组	模型组
TC (mmol/L)	1.15±0.14	2.40±0.41 ^{ac}	2.51±0.25 ^{ac}	2.27±0.29 ^{ad}	3.19±0.18 ^b
TG(mmol/L)	0.52±0.08	0.54±0.04 ^d	0.56±0.09 ^d	0.56±0.05 ^d	0.71±0.13 ^b
LDL-C(μmmol/L)	0.24±0.06	1.02±0.27 ^{ac}	1.09±0.30 ^{ac}	0.85±0.19 ^{ad}	1.42±0.37 ^b

^a: $P<0.05$,^b: $P<0.01$,与空白组比较;^c: $P<0.05$,^d: $P<0.01$,与模型组比较。

表 2 各组大鼠蛋白的相对表达水平比较($\bar{x}\pm s,n=10$)

项目	空白组	对照组	低剂量组	高剂量组	模型组
FAK	0.230±0.001	0.380±0.006 ^{ac}	0.240±0.007 ^{ac}	0.230±0.003 ^{ac}	0.490±0.010 ^a
PIP5K	0.310±0.030	0.870±0.030 ^{ac}	0.600±0.030 ^{ac}	1.130±0.020 ^a	1.140±0.010 ^a
PI3Kp110β	0.210±0.020	0.670±0.009 ^{ac}	0.410±0.007 ^{ac}	0.780±0.010 ^a	0.910±0.009 ^a
p-AKT1/2/3(Thr308)	0.300±0.020	1.090±0.017 ^{ab}	0.590±0.020 ^{ac}	1.290±0.080 ^a	1.310±0.050 ^a
p-AKT(Ser473)	0.290±0.040	0.560±0.020 ^{ac}	0.400±0.018 ^{ac}	0.940±0.020 ^a	0.960±0.017 ^a
ATGL	0.250±0.029	0.430±0.082 ^{ac}	0.710±0.048 ^{ac}	0.590±0.039 ^{ac}	1.050±0.109 ^a

^a: $P<0.01$,与空白组比较;^b: $P<0.05$,^c: $P<0.01$,与模型组比较。

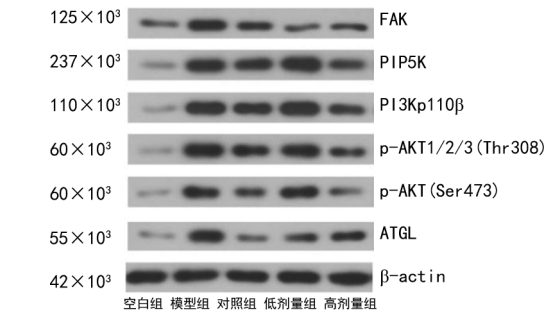


图 1 各组蛋白条带图

3 讨 论

高脂血症是一种脂质代谢紊乱性疾病,发病率逐

年攀升,且大多数患者并无明显症状。有研究指出 2010—2030 年中国心血管患者将增加 920 万,而高脂血症是其发病的主要诱因^[2]。他汀类药物是目前广泛使用的一线降脂药物,可有效降低 LDL 和 TG 水平,所以本研究使用辛伐他汀作为对照药物。现代药理研究表明,补阳还五汤可明显降低高脂血症患者血脂水平、改善脂代谢紊乱状况^[3]。补阳还五汤中黄芪含有的黄芪多糖具有抗氧化、免疫调节及降低血脂的作用^[4];当归中所含的阿魏酸能够抑制胆固醇的合成及脂质在血管中的沉积,从而起到抗动脉粥样硬化的作用^[5];赤芍提取物能有效调节早期糖尿病肾病大

鼠脂代谢紊乱水平^[6];地龙中含有的活性肽类—地龙多肽可预防性降低血脂及肝脂水平,改善脂肪酸代谢异常^[7];并且中药具有不良反应少价格低廉等优点,作为降脂药物具有广泛的前景及应用市场。研究发现,PI3K-AKT 广泛参与了高脂血症的形成和发展^[8],而抑制 FAK 蛋白的表达,能够降低动脉粥样硬化斑块的形成^[9],故本文采用高脂饲料喂养复制高脂血症模型大鼠,研究补阳还五汤对 FAK-PI3K/AKT 信号通路的影响。

TG 是哺乳动物的主要能量储备,而 ATGL 是一种重要的水解脂肪限速酶,能够将 TG 水解为二酰甘油(DAG)和 FFA^[10-12]。本实验结果显示,高脂血症大鼠血浆中 TG 水平明显升高、ATGL 的表达水平明显上调,说明高脂血症模型大鼠存在脂代谢异常状态,且体内有大量被水解的 DAG,蓄积的 DAG 可以激活蛋白激酶 C,促进整合蛋白 α IIb β 3 磷酸化^[13-16],继而进一步引起 FAK 的磷酸化。高脂血症形成过程中伴随着一系列复杂的细胞信号调节,而 FAK 在多个信号调节扮演着枢纽的角色,FAK 磷酸化可导致细胞黏附和下游靶蛋白的活化,PI3K 便是其中之一,PI3K 包括 p85 和 p110 两个亚基。研究表明,PI3Kp110 β 抑制剂或 PI3Kp110 β 有缺陷时,会影响血小板活化并阻止动脉血栓形成^[17-20]。活化的 PI3K 催化肌醇-4,5-二磷酸(PIP2)产生磷脂酰肌醇-3,4,5-三磷酸(PIP3)。其中,PIP3 可以产生 PIP2,从而为 PI3K 提供更多的底物。AKT 是 PI3K 下游的重要靶标激酶,PIP3 可与 AKT 结合,将 AKT 从细胞质转移到细胞膜并促进 Ser473 和 Thr308 在其位点的磷酸化,从而使 AKT 完全激活。Thr308 和 Ser473 的磷酸化是 AKT 激活的必要条件,只有激活的 AKT 才能启动 PI3K/AKT 信号传导途径,以促进下游级联反应继续传播并发挥生物学作用^[21]。

综上所述,本研究从 FAK-PI3K-AKT 信号通路和对 TG 水解产生重要影响的水解酶 ATGL 两方面对高脂血症模型大鼠进行研究,结果显示,ATGL、FAK-PI3K-AKT 通路相关蛋白在高脂血症大鼠体内呈高表达状态。补阳还五汤干预治疗后,高脂血症模型大鼠血脂水平明显降低。(1)补阳还五汤能下调 ATGL 蛋白表达,降低体内蓄积的 DAG,阻止了 FAK 的磷酸化;(2)补阳还五汤低剂量组能直接降低 FAK-PI3K-AKT 通路上关键蛋白 Thr308 和 Ser473 的表达,从而抑制了 FAK-PI3K/AKT 信号通路的激活,降低了脂质形成。本研究内容较好地揭示了补阳还五汤防治高脂血症具有多途径、多靶点的综合作用,可为今后高脂血症临床用药提供新的思路和治疗依据。

参考文献

- [1] 刘玉晖,侯贝贝,游宇,等.补阳还五汤稳定 ApoE^(-/-) 小鼠动脉粥样硬化易损斑块的作用机制[J].中国实验方剂学杂志,2018,24(15):112-119.
- [2] 李文毅,周春阳.高脂血症与动脉粥样硬化和脂代谢研究进展[J].中国药理学与毒理学杂志,2019,33(10):811.
- [3] 师帅,胡元会,宋庆桥,等.补阳还五汤治疗高脂血症的系统评价[J].世界中医药,2018,13(11):2921-2926.
- [4] 盛耀光,刘少静,马秀,等.黄芪多糖的药理作用及剂型研究进展[J].广州化工,2019,47(15):28-30.
- [5] 郭晓香.浅析中药当归的炮制及应用与药理初探[J].世界最新医学信息文摘,2017,17(30):175-176.
- [6] 陈焱.赤芍提取物对早期糖尿病肾病大鼠血糖、血脂及肾功能的影响[J].中华中医药学刊,2017,35(1):205-208,284.
- [7] 陈萍.地龙多肽降血脂作用的实验研究[J].药物生物技术,2015,22(6):509-511.
- [8] 郭杨志,杜娟,姜敏.白虎汤调节 IRS-1/PI3K/Akt 信号通路对 2 型糖尿病大鼠血糖、血脂代谢及血管重构的影响[J].中国实验方剂学杂志,2021,27(1):23-30.
- [9] 李志强,郑慧哲,刘鹤瑞,等.黑木耳多糖对兔动脉粥样硬化斑块中 FAK 表达的影响[J].牡丹江医学院学报,2011,32(1):1-3.
- [10] 李璐,朱一力,张雪琳,等.脂肪甘油三酯水解酶的研究进展[J].生物物理学报,2012,28(7):583-592.
- [11] LI J,LI L,GUO D M,et al. Triglyceride metabolism and angiopoietin-like proteins in lipoprotein lipase regulation[J]. Clin Chim Acta,2020,503:19-34.
- [12] 刘立新,武云涛.高甘油三酯血症临床新进展[J].中国循证心血管医学杂志,2020,12(4):504-508.
- [13] 卞敬琦,冯月男,牛雯颖,等.血小板活化信号转导机制研究进展[J].天津医药,2018,46(1):99-103.
- [14] 张鹏,刘东升,张俊峰.血小板活化相关信号转导机制研究进展[J].心血管病学进展,2020,41(10):1078-1081.

(下转第 1652 页)

- [3] HAIDER K H, AZIZ S, AL-RESHIDI A M. Endothelial progenitor cells for cellular angiogenesis and repair: lessons learned from experimental animal models[J]. *Regen Med*, 2017, 12(8): 969-982.
- [4] LI M X, JUN M, GAO Y B, et al. Cell sheet technology: a promising strategy in regenerative medicine[J]. *Cytotherapy*, 2019, 21(1): 3-16.
- [5] RUI G, MORIMATSU M, TIAN F, et al. Stem cell-derived cell sheet transplantation for heart tissue repair in myocardial infarction[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11(1): 19.
- [6] 薛奋龙, 陈庆良, 简锴陶, 等. 缺氧预处理对骨髓来源内皮祖细胞生物学功能的影响[J]. *天津医药*, 2014, 42(3): 231-234, 296.
- [7] JIAN K T, SHI Y, ZHANG Y, et al. Time course effect of hypoxia on bone marrow-derived endothelial progenitor cells and their effects on left ventricular function after transplanted into acute myocardial ischemia rat[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2015, 19(6): 1043-1054.
- [8] CHONG M S, NG W K, CHAN J K. Concise review: endothelial progenitor cells in regenerative medicine: applications and challenges[J]. *Stem Cells Transl Med*, 2016, 5(4): 530-538.
- [9] PATRY C, STAMM D, BETZEN C, et al. CXCR-4 expression by circulating endothelial progenitor cells and SDF-1 serum levels are elevated in septic patients[J]. *J Inflamm*, 2018, 15(1): 10.
- [10] SHUDO Y, COHEN J E, MACARTHUR J W, et al. Spatially oriented, temporally sequential smooth muscle Cell-Endothelial progenitor cell Bi-Level cell sheet neovascularizes ischemic myocardium[J]. *Circulation*, 2013, 128(11 Suppl 1): S59-68.
- [11] HUAN L, YANG J, WEI Z, et al. Endothelial progenitor cells improve the therapeutic effect of mesenchymal stem cell sheets on irradiated bone defect repair in a rat model[J]. *J Transl Med*, 2018, 16(1): 137.
- [12] OLIVA J, FLORENTINO A, BARDAG-GORCE F, et al. Engineering, differentiation and harvesting of human adipose-derived stem cell multilayer cell sheets[J]. *Regen Med*, 2019, 14(3): 151-163.
- [13] MIN C, KAI H, ZHOU J L, et al. A critical role of Src family kinase in SDF-1/CXCR4-mediated bone-marrow progenitor cell recruitment to the ischemic heart[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2015, 81: 49-53.
- [14] GE Q H, ZHANG H W, HOU J X, et al. VEGF secreted by mesenchymal stem cells mediates the differentiation of endothelial progenitor cells into endothelial cells via paracrine mechanisms[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 17: 1667-1675.
- [15] MICHLER R E. The current status of stem cell therapy in ischemic heart disease[J]. *J Card Surg*, 2018, 33(9): 520-531.

(收稿日期: 2020-05-28 修回日期: 2020-12-22)

(上接第 1646 页)

- [15] YE T, SHI H, PHAN-THIEN N, et al. The key events of thrombus formation: platelet adhesion and aggregation[J]. *Biomech Model Mechanobiol*, 2020, 19(3): 943-955.
- [16] LIU Z W, ZHAO J J, PANG H G, et al. Vascular endothelial growth factor A promotes platelet adhesion to collagen IV and causes early brain injury after subarachnoid hemorrhage[J]. *Neural Regen Res*, 2019, 14(10): 1726-1733.
- [17] 章平衡. 基于 FAK/Calpain 通路探讨新风胶囊抑制血小板活化改善类风湿关节炎肺功能机制[D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2019.
- [18] 郑丽娟, 朱原, 徐榆林, 等. 补阳还五汤对脑缺血再灌注大鼠血小板 PDK1/Akt Thr308 通路的影响[J]. *中药药理与临床*, 2016, 32(4): 1-4.
- [19] 黄曼婷, 吴焕林, 徐丹苹. 柚皮素通过 PI3K/Akt 通路靶向抗血小板聚集的体外研究[J]. *中国病理生理杂志*, 2017, 33(3): 517-522.
- [20] 盛杰霞, 邓旭, 包军, 等. 华蟾酥毒基通过 FAK/PI3K/Akt 传递抑制食管癌 Kyse-520 细胞迁移和侵袭[J]. *中国药理学通报*, 2019, 35(1): 139-145.
- [21] WEI Y, ZHOU J, YU H, et al. AKT phosphorylation sites of Ser473 and Thr308 regulate AKT degradation[J]. *Biosci Biotechn Biochem*, 2019, 83(3): 429-435.

(收稿日期: 2020-10-31 修回日期: 2021-04-02)