

论著·基础研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.17.004

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210621.1528.002.html\(2021-06-21\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210621.1528.002.html(2021-06-21))异丙酚抑制 Ang II 诱导的心肌成纤维细胞增殖的机制研究^{*}顾竹劼¹, 胡双双², 师小伟¹, 马 钰¹, 陆敏敏¹, 汪建胜^{1△}

(1. 上海市宝山区中西医结合医院麻醉科, 上海 201999; 2. 上海市第七人民医院, 上海 200137)

[摘要] **目的** 探讨异丙酚抑制血管紧张素 II (Ang II) 诱导的心肌成纤维细胞增殖的机制。**方法** 使用 4-羟乙基哌嗪乙磺酸 (HEPES) 中含有 1% (w/v) 胰蛋白酶、0.5 mol/L 乙二胺四乙酸 (EDTA) 和 0.1% 胶原酶的酶混合物, 将切碎的心室心肌连续消化, 将分离的细胞混合物在培养箱中预铺板 1 h, 以分离成纤维细胞。将培养细胞分为对照组、诱导组、异丙酚处理组和抑制剂组。通过 5-溴-2-脱氧尿苷 (BrdU) 掺入测定法检测细胞增殖; 通过使用 WST-1 测定法测量细胞活力; 通过发光素增强化学发光法测定还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (NADPH) 氧化酶和活性氧 (ROS) 活性; 实时荧光定量 PCR (RT-qPCR) 分析细胞外调节蛋白激酶 (ERK) 磷酸化和激活蛋白-1 (AP-1)、内皮素-1 (ET-1) mRNA 相对表达水平; Western blot 分析蛋白激酶 B (Akt)、一氧化氮合酶 (eNOS) 的表达。**结果** 第 24、72 小时, 诱导组较对照组细胞增殖能力增强, 异丙酚处理组较诱导组减弱 ($P < 0.05$)。与对照组比较, 诱导组细胞凋亡率降低, 细胞活力升高; 与诱导组比较, 异丙酚处理组细胞凋亡率升高, 细胞活力降低 ($P < 0.05$)。诱导组 NADPH、ROS 活性较对照组升高, 异丙酚处理组较诱导组降低 ($P < 0.05$)。诱导组 ERK、AP-1 和 ET-1 mRNA 相对表达水平较对照组升高, 异丙酚处理组较诱导组降低 ($P < 0.05$)。异丙酚处理组 Akt、eNOS 表达水平较诱导组降低, 抑制剂组较异丙酚处理组升高 ($P < 0.05$)。**结论** 异丙酚可通过干扰 ROS 的生成来抑制 Ang II 诱导心肌成纤维细胞增殖。

[关键词] 异丙酚; 血管紧张素 II; 心肌细胞; 成纤维细胞; 细胞增殖**[中图分类号]** R614.2**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2021)17-2894-06Study on the mechanism of propofol inhibiting the proliferation of myocardial fibroblasts induced by Ang II^{*}GU Zhujie¹, HU Shuangshuang², SHI Xiaowei¹, MA Yu¹, LU Minmin¹, WANG Jiansheng^{1△}

(1. Department of Anesthesiology, Shanghai Baoshan District Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai 201999, China; 2. Shanghai Seventh People's Hospital, Shanghai 200137, China)

[Abstract] **Objective** To explore the mechanism of propofol inhibiting the proliferation of cardiac fibroblasts induced by angiotensin II (Ang II). **Methods** An enzymatic mixture containing 1% (w/v) trypsin, 0.5 mol/L ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA), and 0.1% collagenase in 4-hydroxyethylpiperazine ethanesulfonic acid (HEPES) was used to continuously digest the chopped ventricular myocardium. The resulting separated cell mixture was pre-plated for 1 h to isolate fibroblasts. The cultured cells were divided into the control group, the induction group, the propofol treatment group and the inhibitor group according to the experiment. Cell proliferation was detected by 5-bromo-2-deoxyuridine (BrdU) incorporation assay; cell viability was measured by using WST-1 assay; measured the activity of reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH) oxidase and reactive oxygen species (ROS) by luciferin-enhanced chemiluminescence method; real-time fluorescent quantitative PCR (RT-qPCR) was used to analyze extracellular regulatory protein kinase (ERK) phosphorylation, activation protein-1 (AP-1) and endothelin-1 (ET-1) mRNA expression level; Western blot analyzed the protein expressions of protein kinase B (Akt) and nitric oxide synthase (eNOS). **Results** At 24 and 72 hours, the cell proliferation ability of the induction group was higher than that of the control group, and the propofol treatment group was lower than that of the induction group ($P < 0.05$). Compared with the control group, the induction group had a decreased apoptosis rate and increased cell viability;

^{*} 基金项目: 2020 年度上海市科技局计划项目 (20YF1437100)。 作者简介: 顾竹劼 (1989—), 主治医师, 本科, 主要从事麻醉医学研究。[△] 通信作者, E-mail: kskjn789@163.com。

while compared with the induction group, the propofol treatment group had an increased apoptosis rate and decreased cell viability ($P < 0.05$). The activities of NADPH and ROS in the induction group were higher than those in the control group, which in the propofol treatment group was lower than that in the induction group ($P < 0.05$). The relative expression levels of ERK, AP-1 and ET-1 mRNA in the induction group were higher than those in the control group, which in the propofol treatment group was lower than that in the induction group ($P < 0.05$). The protein expression levels of Akt and eNOS in the propofol treatment group were lower than those in the induction group, which in the inhibitor group was higher than those in the propofol treatment group ($P < 0.05$). **Conclusion** Propofol can inhibit the proliferation of cardiac fibroblasts induced by Ang II by interfering with the generation of reactive oxygen species.

[Key words] propofol; angiotensin II; myocardial cell; fibroblast; cell proliferation

心肌纤维化由心肌内过多的细胞外基质积累引起,与微血管减少和硬度增加有关^[1],目前,尚没有治疗的特定药物^[2]。内皮-间充质转化可促进心脏纤维化^[3]。研究表明,内皮细胞衍生的内皮素-1(ET-1)通过内皮-间充质转化的刺激促进了糖尿病患者心脏纤维化^[4]。实验揭示内皮还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)氧化酶通过内皮-间充质转化的重要机制促进血管紧张素 II(Ang II)诱导的间质性心肌纤维化和舒张功能障碍^[5]。研究认为,对调节心脏纤维化具有潜在作用的治疗靶点,也可能有助于心脏重构的治疗^[6]。成纤维细胞可能增强了固有的心肌硬度并导致舒张功能障碍^[7]。既往研究认为,活性氧(ROS)对 Ang II 诱导的心肌成纤维细胞增殖和 ET-1 基因表达至关重要,防止过量的 ROS 产生对预防心血管系统疾病具有有益作用^[8]。异丙酚是一种抗氧化剂,可防止氧化性细胞损伤^[9],是通过一氧化氮合酶(eNOS)影响氧化应激及调节心室重构的^[10],蛋白激酶 B(Akt)有助于增强 eNOS 的磷酸化和一氧化氮(NO)的产生^[11],Akt、NO 或两者同时充当细胞中存活信号的下游效应子。本研究探讨了异丙酚对 Ang II 诱导的心肌成纤维细胞生长的抗增殖作用,阐释异丙酚在心肌纤维化中的可能作用机制,现报道如下。

1 材料与方法

1.1 材料

按照文献[12]方法,获得、分离新生大鼠心肌成纤维细胞。使用 4-羟乙基哌嗪乙磺酸(HEPES)中含有 1%(w/v)胰蛋白酶、0.5 mol/L 乙二胺四乙酸(EDTA)和 0.1%胶原酶的酶混合物,将切碎的心室心肌连续消化 10 次,每次消化 6 min。培养基和补品购自美国 Hyclone 公司。将产生的分离的细胞混合物在 37℃含 5% CO₂ 的培养箱中预铺板 1 h,以分离成纤维细胞。去除富含心肌细胞的培养基后,将培养基添加到预铺板的成纤维细胞中并培养过夜。使用第 2~4 代心肌成纤维细胞。根据实验目的,将培养细胞分为对照组、诱导组、异丙酚处理组和抑制剂组。对照组为正常培养的心肌成纤维细胞;诱导组使用 100 nmol/L Ang II 与细胞共同培养 24 h;异丙酚处理组在诱导组的基础上与 100 μmol/L 异丙酚共同培

养;抑制剂组在心肌成纤维细胞中应用 100 mg/L 的 eNOS 抑制剂和 50 nmol/L 的 siRNA,以抑制 Akt 和 eNOS 的功能。

1.2 方法

1.2.1 细胞增殖检测

通过在指示的存在或不存在的试剂下定量 5-溴-2-脱氧尿苷(BrdU)掺入来评估增殖。细胞饥饿 24 h,将细胞以有或没有异丙酚预处理 4 h,用 Ang II(100 nmol/L)刺激 24 h。向每个孔中加入 20 mL 的 MTT(5 mg/mL,美国 Sigma 公司),并在 37℃下再孵育 4 h,除去培养基并添加 100 mL 的二甲基亚砜(DMSO,美国 Sigma 公司)。使用 ELISA 酶标仪(美国 Invitrogen 公司)在 490 nm 波长下测量吸光度。BrdU 掺入测定法也用于检测细胞增殖。处理后将 CF 进行胰蛋白酶处理,接种到 96 孔板中,并在含 10 mol/L BrdU 的完全培养基中生长 24 h。使用 ELISA 酶标仪(美国 Invitrogen 公司)在 450 nm 波长下测量 BrdU 掺入细胞 DNA 中的情况。

1.2.2 细胞凋亡评估

将相等数量的心肌成纤维细胞铺在 96 孔微孔板上(1×10^4 个细胞/孔)。加入 Ang II 和丙泊酚后孵育 24 h,在无菌条件下(终浓度为 0.5 mg/mL)将 MTT 加入每个孔中,并将板在 37℃温育 4 h。通过抽吸除去未转化的 MTT,并将甲 crystal 晶体溶解在 DMSO 中(150 微升/孔)。使用 Bio-Rad 自动酶免疫分析仪在 540 nm 激发波长处以光度法对甲 crystal 晶体进行定量。

1.2.3 NADPH 氧化酶活性测定

使用发光素增强化学发光法测定微粒体膜级分中的 NADPH 氧化酶活性。为了分离微粒体膜,在 250 mol/L 蔗糖、5 mol/L HEPES(pH 7.4)、1 mol/L 苯基甲基磺酰氟、10 g/mL 抑肽酶和 5 g/mL 亮氨酸中制备细胞匀浆,1 000 r/min、4℃离心 10 min。弃去沉淀,并将上清液在 8 000 r/min、4℃离心 10 min。再通过 29 100 r/min、4℃离心 20 min,从细胞质中分离微粒体级分。使用二辛可宁酸蛋白质测定法(Rockford,美国 Pierce 公司)测量蛋白质浓度,并将其调节至 2 mg/mL。将总体积为 250 mL 的细胞悬

浮液与 250 mL 的含 500 mol/L 产黄精蛋白的汉克平衡盐溶液混合,并在 37 ℃下保持 10 min。通过添加 10 μL NADPH(100 mol/L)作为底物来启动 NADPH 氧化酶活性测定。测量光子发射,并减去各自的背景计数。单独的细胞级分和单独的 NADPH 都不会引起任何荧光黄质化学发光信号。

1.2.4 ROS 水平检测

通过光泽精蛋白放大的化学发光法测量 ROS 的产生。将治疗后的心肌成纤维细胞立即用含有光泽精蛋白(500 mol/L)的裂解缓冲液裂解。加入裂解缓冲液后立即开始读数。使用微板闪烁计数器(Top-count,澳大利亚 Packard Instrument 公司),将每个读数记录为单光子计数。

1.2.5 实时荧光定量 PCR(RT-qPCR)分析

通过异硫氰酸胍-苯酚氯仿法从细胞中分离总 RNA。使用 Maxime^{RT} PreMix 试剂盒(韩国 iNtRON Biotechnology 公司),从 1 mg 总 RNA 合成 cDNA。使用 SYBR Premix Ex TaqTM(日本 TaKaRa 公司)和 AB 7500 快速实时 PCR 系统进行 RT-qPCR 分析。每个样品进行 4 次分析,并将靶基因标准化为参考管家基因甘油醛-3-磷酸脱氢酶。从心肌成纤维细胞中分离总 RNA,使用 TRIzol 试剂(加拿大 Invitrogen 公司)根据制造商的方案提取。使用 TaqMan 逆转录试剂(加拿大 Applied Biosystems 公司)将每个样品约 5 mg 的总 RNA 逆转录为第一链 cDNA。 β -肌动蛋白被用作定量和定性对照以标准化基因表达,使用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 方法分析数据。用于反应的引物见表 1。

表 1 RT-qPCR 引物序列

基因	上游引物(3'-5')	下游引物(3'-5')
ERK	GCGATATCTCTAGGGCTACA	CCGAGCGCGTGATACCGCA
AP-1	ATCATAATGAAGCGCTCTTA	TAAGCCTAGAGTCGATCGCGC
ET-1	CGAGTATACGGGCCATATCA	CAGTGCACCTATATGCGAGTTA
β -肌动蛋白	TTCACCACATGATTGGCAG	CTGCGTTTTGGGAAAACGAGT

ERK:细胞外调节蛋白激酶;AP-1:激活蛋白-1。

1.2.6 Western blot 分析

将心肌成纤维细胞接种到 60 mm 组织培养皿中,孵育 24 h,进行 Western blot 分析。在放射免疫沉淀测定缓冲液(10 mol/L Tris,pH 7.5、150 mol/L NaCl,5 mol/L 0.1%十二烷基硫酸钠、1.0% Triton X-100、1%脱氧胆酸盐)中获得全细胞提取物乙二胺四乙酸(EDTA)、1 mol/L 原钒酸钠。封闭后,将膜与一抗在 4 ℃孵育过夜。主要抗体为抗 α -SMA、抗 I 型胶原蛋白、抗纤连蛋白、抗转化生长因子(TGF)-b1、抗 Smad2/3、抗 p-Smad2/3 和抗 GAPDH(美国 Santa Cruz Biotechnology 公司)。提取物或蛋白质通过十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶电泳分离,电转移到聚偏氟乙烯膜上并用抗血清探测,用辣根过氧化物酶偶联的第二抗体探测。为了定量显示 Western blot 结果,通过 Gel-Pro Analyzer4.0 版软件对靶蛋白 Akt、eNOS 进行了吸光度分析。根据制造商的说明(美国

Pierce 公司),通过化学发光使蛋白质可视化。

1.3 统计学处理

采用 SPSS23.0 软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用 Student *t* 检验或方差分析,采用 Tukey 显著差异(HSD)检验进行多次比较,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 细胞增殖情况检测

第 24、72 小时,诱导组较对照组细胞增殖能力升高,异丙酚处理组较诱导组降低($P < 0.05$),见图 1、表 2。

2.2 细胞凋亡与活力测定

与对照组比较,诱导组细胞凋亡率降低,细胞活力升高;与诱导组比较,异丙酚处理组细胞凋亡率升高,细胞活力降低($P < 0.05$),见图 2、表 3。

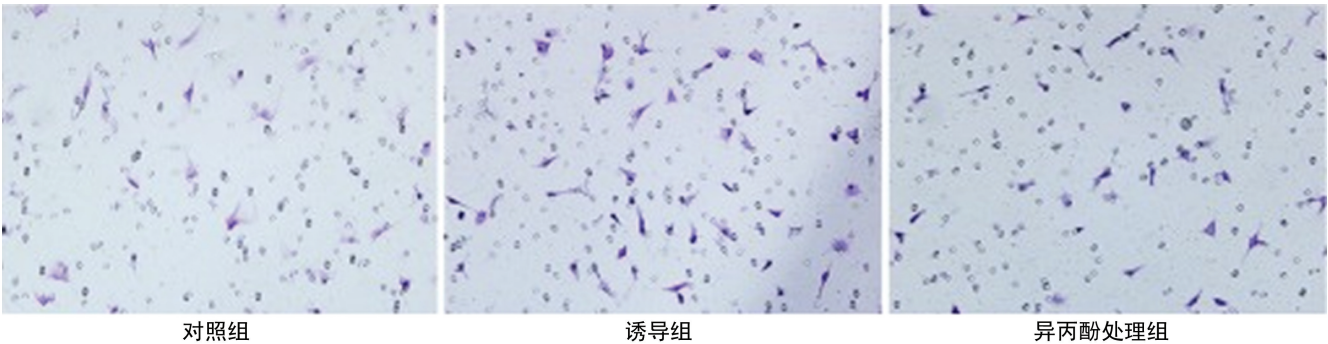


图 1 72 h 心肌成纤维细胞的增殖情况(免疫细胞化学法,×200)

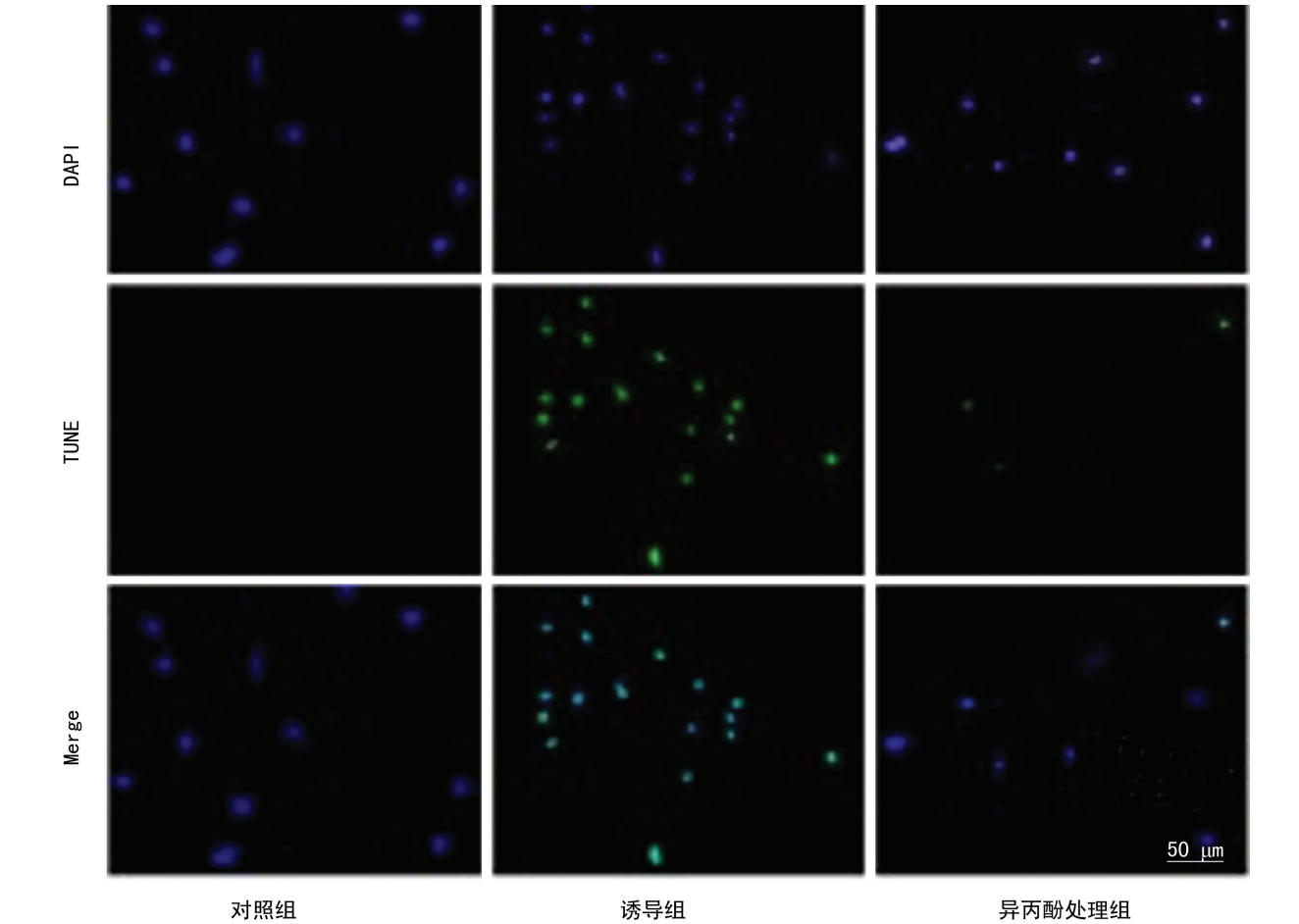


图 2 细胞凋亡情况 (免疫荧光,×200)

表 2 细胞增殖检测结果($\bar{x}\pm s$)		
组别	24 h	72 h
对照组	139.57±28.04	167.28±35.22
诱导组	194.26±41.57	231.75±54.12
异丙酚处理组	152.15±34.08	186.42±40.51
F	13.058	10.527
P	0.029	0.014

表 4 NADPH 氧化酶和 ROS 水平检测($\bar{x}\pm s$)		
组别	NADPH 氧化酶	ROS
对照组	103.26±15.47	115.27±17.43
诱导组	359.14±42.86	283.92±38.10
异丙酚处理组	149.31±27.15	163.19±32.41
F	11.068	13.592
P	0.017	0.026

表 3 细胞凋亡与活力测定($\bar{x}\pm s, \%$)		
组别	细胞凋亡	细胞活力
对照组	24.38±5.17	75.63±6.22
诱导组	13.46±2.82	94.46±8.25
异丙酚处理组	26.67±5.65	76.44±6.04
F	12.419	10.877
P	0.035	0.021

2.3 NADPH 氧化酶和 ROS 水平检测

诱导组 NADPH、ROS 活性较对照组升高,异丙酚处理组较诱导组降低($P<0.05$),见表 4。

2.4 RT-qPCR 检测结果

诱导组 ERK、AP-1 和 ET-1 mRNA 相对表达水平较对照组升高,异丙酚处理组较诱导组降低($P<0.05$),见图 3、表 5。

2.5 Western blot 检测结果

异丙酚处理组 Akt、eNOS 相对表达水平较诱导组降低,抑制剂组较异丙酚处理组升高($P<0.05$),见表 6。

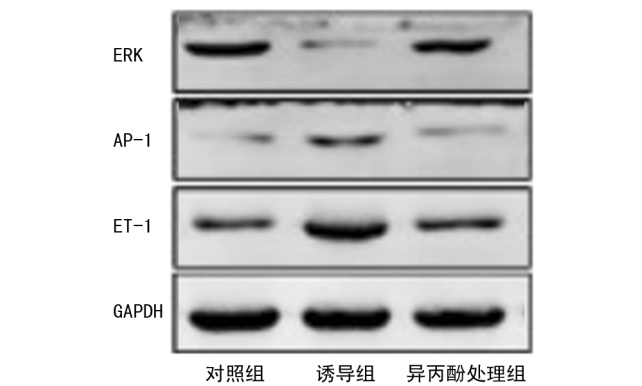


图 3 RT-qPCR 检测结果

表 5 RT-qPCR 检测 ERK、AP-1 和 ET-1 mRNA 相对表达水平 ($\bar{x} \pm s$)

组别	ERK	AP-1	ET-1
对照组	1.16±0.12	1.08±0.24	1.15±0.17
诱导组	1.87±0.23	2.13±0.36	1.94±0.29
异丙酚处理组	1.34±0.15	1.14±0.15	1.24±0.22
F	14.273	11.055	13.927
P	0.017	0.026	0.029

表 6 Western blot 检测 Akt、eNOS 相对表达水平 ($\bar{x} \pm s$)

组别	Akt	eNOS
诱导组	1.96±0.24	1.88±0.21
异丙酚处理组	1.25±0.13	1.04±0.11
抑制剂组	1.84±0.20	1.82±0.23
F	13.228	10.623
P	0.016	0.034

3 讨 论

心力衰竭是各种心脏疾病的终末结果^[13]。病理生理学研究表明,成纤维细胞在心脏纤维化的发展和左心室病变的过程中发挥着关键性重塑作用,并导致舒张功能障碍^[14]。研究显示,氧化应激在左心室重塑中具有比较重要的作用,而抗氧化剂可以在一定程度上改善左心室重塑^[15]。异丙酚是临床较为常用的一种静脉麻醉药,常用于全身麻醉的诱导、麻醉维持,对气管插管机械通气的患者具有较为明显的镇静作用。本研究结果显示,异丙酚可通过干扰 ROS 的生成实现对心肌成纤维细胞增殖的抑制作用,在此过程中涉及 Akt/eNOS/NO 信号通路的激活。

研究表明,胰岛素样生长因子 1、Ang II 和 ET-1 等因子水平的升高可能导致心肌肥大和心脏纤维化的发展,从而促进了心脏重构^[16]。新近研究发现,不同的病理损伤所致的心脏纤维化,其中的纤维状胶原蛋白的增殖并不成比例,且可刺激分化,导致胶原蛋白沉积、迁移和增殖^[17]。在包括心肌成纤维细胞在内的许多类型的细胞中,NADPH 氧化酶可产生 ROS,而 Ang II 可能是有效的成纤维细胞增殖刺激物^[18]。异丙酚具有较强的清除氧自由基、抗氧化作用,本研究结果显示,异丙酚对心肌成纤维细胞中的 ET-1 表达,ROS 和 NO 生成均具有较为明显的抑制作用。

研究表明,氧化应激会导致器官发生不同程度的纤维化^[19],氧化应激的激活对充血性心力衰竭心肌的收缩功能障碍可能具有一定的作用。NADPH 氧化酶通过将 NADPH 上的电子转移到氧分子产生 ROS。研究表明,异丙酚在体内和体外均具有一定程度的抗氧化作用,可以改善内皮功能障碍,以及抑制缺血再灌注损伤,研究者认为这可能与抗炎能力和抗氧化活性有关。本研究结果表明,异丙酚可抑制

Ang II 诱导的心肌成纤维细胞 ET-1 表达和细胞增殖,该研究进一步证实在心肌成纤维细胞中 Ang II 升高可导致 NADPH 氧化酶活性和细胞内 ROS 激活,而异丙酚对上述氧化应激具有明显的抑制效果。

研究表明,NO 触发的凋亡或保护细胞免受凋亡刺激往往取决于 NO 的浓度^[20]。eNOS 或神经元 NOS 产生的相对较低的生理浓度的 NO 可以作为一种有益的保护作用。据报道,Akt 的激活可以进一步激活 eNOS,从而导致 NO 的产生和细胞存活率的提高^[21]。Akt/eNOS/NO 途径是许多细胞类型中重要的生存途径。实验室研究表明,异丙酚可以刺激培养的人脐带间充质细胞中的 NO 释放,异丙酚诱导的 NO 的产生,以及通过其抗氧化作用,进而抑制循环应变诱导的 ET-1 表达,上述机制被认为可能是异丙酚在内皮细胞中的保护机制。本研究结果证明,异丙酚可调节 Ang II 诱导的细胞增殖和 ET-1 基因在心肌成纤维细胞中的表达。经过异丙酚治疗,明显增强了心肌成纤维细胞中 eNOS 和 Akt 的磷酸化。有研究表明,异丙酚增加了 NO 的产生,而 Akt/eNOS/NO 信号通路可能参与了异丙酚对 Ang II 诱导的心肌成纤维细胞增殖的影响。还有研究认为 ROS 是细胞内信号传导的介体,可能涉及多种生理和病理生理事件的诱导和(或)发展,如心肌细胞肥大和心肌成纤维细胞增殖。此外,ROS 水平升高可能也参与细胞增殖,异丙酚可以抑制 Ang II 介导的 NADPH 氧化酶活性。

综上所述,异丙酚可抑制 Ang II 诱导的 ROS 形成、ERK 磷酸化及 AP-1 介导的分子活性和 ET-1 基因表达。此外,异丙酚还可以加速 Akt 和 eNOS 的磷酸化程度,进而增加心肌成纤维细胞 NO 的产生。

参考文献

[1] WU X,LIU Y X,AN J H,et al. Piperlongumine inhibits angiotensin II-induced extracellular matrix expression in cardiac fibroblasts[J]. J Cell Biochem,2018,119(12):10358-10364.

[2] DU Q,ZHANG X,ZHANG X,et al. Propofol inhibits proliferation and epithelial-mesenchymal transition of MCF-7 cells by suppressing miR-21 expression [J]. Artif Cells Nanomed Biotechnol,2019,47(1):1265-1271.

[3] JIANG X,LIU L,QIAO L,et al. Dracorhodin perchlorate regulates fibroblast proliferation to promote rat's wound healing[J]. J Pharmacol Sci,2018,136(2):66-72.

[4] TIAN H P,SUN Y H,HE L,et al. Single-Stranded DNA-Binding protein 1 abrogates cardiac fibroblast proliferation and collagen expression induced by angiotensin II [J]. Int

- Heart J, 2018, 59(6):1398-1408.
- [5] YU N, SHEN A L, CHU J F, et al. Qingda granule inhibits angiotensin II induced VSMCs proliferation through MAPK and PI3K/AKT pathways[J]. J Ethnopharmacol, 2020, 258(8): 112767.
- [6] TAO H, TAO J Y, SONG Z Y, et al. MeCP2 triggers diabetic cardiomyopathy and cardiac fibroblast proliferation by inhibiting RASSF1A [J]. Cell Signal, 2019, 63(11):109387.
- [7] KUMAR S, WANG G, ZHENG N, et al. HIMF (hypoxia-induced mitogenic factor)-IL (interleukin)-6 signaling mediates cardiomyocyte-fibroblast crosstalk to promote cardiac hypertrophy and fibrosis [J]. Hypertension, 2019, 73(5):1058-1070.
- [8] XIE T, XU Q Y, WAN H X, et al. Lipopolysaccharide promotes lung fibroblast proliferation through autophagy inhibition via activation of the PI3K-Akt-mTOR pathway[J]. Lab Invest, 2019, 99(5):625-633.
- [9] DENG C C, ZHU D H, CHEN Y J, et al. TRAF4 promotes fibroblast proliferation in keloids by destabilizing p53 via interacting with the ubiquitinase USP10[J]. J Invest Dermatol, 2019, 139(9):1925-1935.
- [10] QI R, LEI C G, BAI Y X, et al. The AT1/Raf/ERK1/2 signaling pathway is involved in angiotensin II-enhanced proliferation of hepatic carcinoma cells[J]. Neoplasma, 2019, 66(1): 83-91.
- [11] CUI C, WANG X, SHANG X M, et al. lncRNA 430945 promotes the proliferation and migration of vascular smooth muscle cells via the ROR2/RhoA signaling pathway in atherosclerosis[J]. Mol Med Rep, 2019, 19(6): 4663-4672.
- [12] 梁翠, 高路, 姚瑞, 等. CTRP9 对血管紧张素 II 诱导的大鼠心肌成纤维细胞活化和增殖的影响[J]. 郑州大学学报(医学版), 2020, 55(2): 228-232.
- [13] ZC J, KOROTCOV A, BOSOMTWI A, et al. Subcutaneous administration of angiotensin-(1-7) improves recovery after traumatic brain injury in mice[J]. J Neurotrauma, 2019, 36(22): 3115-3131.
- [14] BAI Y, WANG W Q, ZHANG Y M, et al. lncRNA MIAT suppression alleviates corneal angiogenesis through regulating miR-1246/ACE [J]. Cell Cycle, 2019, 18(6/7):661-669.
- [15] CHEN D, ZANG Y H, QIU Y, et al. BCL6 attenuates proliferation and oxidative stress of vascular smooth muscle cells in hypertension [J]. Oxid Med Cell Longev, 2019, 78(1): 5018410.
- [16] XUE K, ZHANG J, LI C, et al. The role and mechanism of transforming growth factor beta 3 in human myocardial infarction-induced myocardial fibrosis[J]. J Cell Mol Med, 2019, 23(6):4229-4243.
- [17] GAO F, HUANG Y, ZHANG L, et al. Involvement of estrogen receptor and GPER in bisphenol A induced proliferation of vascular smooth muscle cells[J]. Toxicol In Vitro, 2019, 56(4): 156-162.
- [18] LU Q, DAVEL A P, MCGRAW A P, et al. PKC δ mediates mineralocorticoid receptor activation by angiotensin II to modulate smooth muscle cell function[J]. Endocrinology, 2019, 160(9): 2101-2114.
- [19] CHEN L Y, WANG X, QU X L, et al. Activation of the STAT3/microRNA-21 pathway participates in angiotensin II-induced angiogenesis [J]. J Cell Physiol, 2019, 234(11): 19640-19654.
- [20] SHI K, WANG F, XIA J H, et al. Pirfenidone inhibits epidural scar fibroblast proliferation and differentiation by regulating TGF- β 1-induced Smad-dependent and -independent pathways[J]. Am J Transl Res, 2019, 11(3):1593-1604.
- [21] LIN K, SU H Y, JIANG L F, et al. Influences of miR-320a on proliferation and apoptosis of fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis through targeting MAPK-ERK1/2[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23(5):1907-1914.