

内脏脂肪素诱导血管内皮细胞损伤的 MAPK 信号通路 及丹参酮 II_A 磺酸钠的干预作用

杨萍^{1*}, 周玉平¹, 谢宪兵², 李华¹, 章永南¹

(1. 南昌市中西医结合医院, 南昌 330002; 2. 南昌大学医学院, 南昌 330046)

[摘要] 目的: 研究内脏脂肪素(visfatin)参与血管内皮细胞损伤的机制及丹参酮II_A磺酸钠保护作用的机制。方法: 培养人脐静脉血管内皮细胞(HUVEC, 1×10^5 /mL), 用 visfatin($250 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)刺激 HUVEC 4 h, 以丹参酮II_A(30, 60, 120 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$)干预 24 h, 酶联免疫吸附法(ELISA)检测细胞上清液中高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、金属基质蛋白-9(MMP-9)水平, 用 Western blotting 方法观察丝裂原激活蛋白激酶(MAPKs)信号转导通路中 p38 丝裂原激活蛋白激酶(p38 MAPK)、细胞外信号调节激酶(ERK)、c-Jun 氨基末端激酶(JNK)的活化情况。分别用 p38 MAPK, ERK, JNK 特异性抑制剂进行预处理细胞, 再给予 visfatin($250 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)刺激 4 h, 检测细胞上清液中 hs-CRP, TNF- α , MMP-9 水平。结果: 与正常组比较, 模型组细胞活力显著降低, 细胞上清炎症因子 hs-CRP, TNF- α , MMP-9 显著增高, 细胞内 p38 MAPK, ERK, JNK 磷酸化蛋白表达显著增高。与模型组比较, 丹参酮 II_A 呈剂量依赖性地降低 visfatin 导致的 hs-CRP, TNF- α , MMP-9 高表达, 并能抑制 p38 MAPK, ERK1/2 磷酸化活化, 但对 JNK 无显著抑制作用。用 p38 MAPK, JNK, ERK1/2 特异性抑制剂预刺激, 可阻止 visfatin 诱导的 hs-CRP, TNF- α , MMP-9 细胞因子大量表达。结论: visfatin 可能通过激活 MAPK 磷酸化信号通路, 诱导炎症细胞因子高表达, 促使血管内皮细胞炎症反应, 丹参酮 II_A 通过抑制 MAPK 信号通路 p38, JNK 的激活, 抑制 visfatin 诱导的炎症因子高表达, 从而减少血管内皮细胞损伤。

[关键词] 人脐静脉血管内皮细胞; 内脏脂肪素; 丹参酮 II_A 磺酸钠; 丝裂原激活蛋白激酶; 炎症因子

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)17-0158-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2014170158

Sodium Tanshinone II_A Sulfonate Attenuates Visfatin-induced Inflammatory Injury on Human Umbilical Vein Endothelial Cell Through MAPK Pathway

YANG Ping^{1*}, ZHOU Yu-ping¹, XIE Xian-bin², LI Hua¹, ZHANG Yong-nan¹

(1. Nanchang Hospital of Integrated Traditional and Western Medicine, Nanchang 330002, China;

(2. Nanchang University Medical College, Nanchang 330046, China)

[Abstract] **Objective:** To study the effect and mechanism of sodium tanshinone II_A sulfonate (STS) on human umbilical vein endothelial cell (HUVEC) inflammatory injury by visfatin. **Method:** The human umbilical vein endothelial cells (HUVECs) were cultured *in vitro*, after the cells were treated with visfatin ($250 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$) for 4 hours, STS was added to the cells in different concentration of (30, 60, 120 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$) for 24 hours. The levels of inflammatory cytokines as high sensitivity C reactive protein (hs-CRP), tumor necrosis factor α (TNF- α) and metal matrix protein (MMP) -9 were determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The activation of mitogen-activated protein kinases (MAPKs) was assayed by Western blotting. In order to evaluate the role of MAPKs in the inflammatory injury by visfatin, HUVECs were pretreated with MAPKs inhibitor, and visfatin was added after the pretreatment, then the levels of hs-CRP, TNF- α and MMP-9 was measured. **Result:** Visfatin

[收稿日期] 20140218(014)

[基金项目] 江西省自然科学基金项目(20114BAB215048)

[通讯作者] * 杨萍, 博士, 主治医师, 从事中西医结合防治心血管病的临床基础和临床研究, Tel:15270983318, jnyangping@126.com

led to an increase level of hs-CRP, TNF- α and MMP-9, while the increase of above mentioned cytokines induced by visfatin could be inhibited by STS in a dose dependent way. STS could also inhibit the activation of p38 MAPK and extracellular signalregulated kinase (ERK), but no significant inhibition of Jun N-terminal kinase (JNK). The p38 MAPK inhibitor SB203580 (25 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$), ERK inhibitor PD98059 (25 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$) and JNK inhibitor SP600125 (25 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$) markedly decreased visfatin-induced enhance in hs-CRP, TNF- α and MMP-9 expression. **Conclusion:** Inflammatory response of HUVEC could be induced by visfatin, the mechanism may be related to high expression of inflammatory cytokines, which may be mediated by MAPK phosphorylation signaling pathway. STS attenuates visfatin-induced inflammatory injury by interfering with the modulation of MAPK signal pathway.

[Key words] human umbilical vein endothelial cell; visfatin; sodium tanshinone II_A sulfonate (STS); mitogen-activated protein kinases; inflammatory cytokines

丹参酮 II_A (tanshinone II_A) 是丹参的主要药效成分,目前其钠盐制剂丹参酮 II_A 磺酸钠注射液 (sodium tanshinone II_A sulfonate, STS) 已被用于冠心病的防治,取得了满意的疗效^[1]。血管内皮细胞损伤是动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 的始动环节,许多炎性刺激因子可以造成血管内皮细胞炎性损伤,引起炎性介质分泌、黏附分子高表达,这些炎性介质包括高敏 C 反应蛋白 (high sensitivity C reactive protein, hs-CRP)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、金属基质蛋白-9 (metal matrix protein, MMP-9) 等^[2]。丝裂原激活蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinases, MAPK) 能被多种炎性刺激所激活,并对炎症的发生、发展起重要调控作用。内脏脂肪素 (visfatin) 是一种主要由内脏脂肪组织分泌的新脂肪因子,越来越多的证据表明 visfatin 参与炎症、能量代谢及免疫调节过程,与肥胖、糖尿病、冠心病等复杂性疾病发病机制密切相关^[3]。为了研究 visfatin 对血管内皮细胞炎性损伤作用,并深入探讨丹参酮 II_A 治疗 AS 的物质基础和作用机制,本研究以 visfatin 干预人脐静脉内皮细胞 (human umbilical vein endothelial cells, HUVEC),选择与炎症密切相关的 hs-CRP, TNF- α , MMP-9 细胞因子为药效学指标,探讨 visfatin 对 HUVEC 的影响;通过 MAPKs 特异性抑制剂干预,考察 visfatin 介导的炎症反应与 MAPKs 的信号转导通路的相关性;同时,考察丹参酮 II_A 对 visfatin 介导的 HUVEC 细胞损伤的保护作用及可能机制。

1 材料

1.1 细胞株 HUVEC 系 (ECV-304 细胞) 购自中科院上海细胞所。

1.2 药品与试剂 丹参酮 II_A 对照品 (批号 110766-200518, 购自中国食品药品检定研究院)。

磷酸化 p38 MAPK 抗体 (批号 sc-101427)、磷酸化 JNK 抗体 (批号 sc-125507)、磷酸化 ERK 抗体 (批号 sc-376852) 均购自 Santa Cruz 公司。p38 MAPK 特异性抑制剂 SB203580 (批号 sc-3533)、JNK 特异性抑制剂 SP600125 (批号 sc-200635)、ERK 特异性抑制剂 PD98059 (批号 sc-3533) 均购自美国 Santa Cruz 公司。ELISA 试剂盒 hs-CRP (批号 EK0978)、TNF- α (批号 BA14901)、MMP-9 (批号 EK0996), Western blotting 所需其余检测试剂 (购自武汉博士德生物工程有限公司)。DMEM 培养基 (批号 12100046, Gibco 公司)、胰蛋白酶 (批号 1118374, Gibco 公司)、新生小牛血清 (批号 110419, 杭州四季青生物工程材料研究所), 四甲基偶氮唑盐 (MTT) (批号 M2128, Sigma 公司)。

1.3 仪器 CO₂ 培养箱 (美国 Sheldon 公司), Olympus 相差显微镜 (日本 Olympus 公司), 全自动酶标仪 (美国 Metertech 公司), 超净工作台 (苏州净化设备有限公司), 凝胶图像分析仪 (重庆大学 SCT 研究所), 电泳槽 (北京东方特力公司)。

2 方法

2.1 HUVEC 的培养 冻存 HUVEC 细胞复苏后, 用含 15% 胎牛血清的 DMEM 培养液于 37 $^{\circ}\text{C}$ 5% CO₂ 饱和湿度的孵箱中培养。每 2 天换液 1 次, 待细胞长满 2/3 瓶底后进行传代, 传 3 ~ 5 代, 待状态稳定后移至 96 孔培养板上 (每孔 2×10^5 细胞), 先后在含 30%, 5% 胎牛血清的 DMEM 培养液中各培养 24 h 后, 分组实验, 每组 6 个复孔。

2.2 细胞分组 空白对照组: 含 10% 胎牛血清的 DMEM 培养液中继续培养 28 h; visfatin 组: 继续培养 24 h 后加入 visfatin (终质量浓度 250 $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$) 刺激 4 h; visfatin + 丹参酮 II_A 低浓度组: 培养液中先加入 visfatin (终质量浓度 250 $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$) 刺激细胞 4 h,

然后加入 $30 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 的丹参酮 II_A 继续培养 24 h; visfatin + 丹参酮 II_A 中浓度组: 培养液中先加入 visfatin (终质量浓度 $250 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$) 刺激细胞 4 h, 然后加入 $60 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 的丹参酮 II_A 继续培养 24 h; visfatin + 丹参酮 II_A 高浓度组: 培养液中先加入 visfatin (终质量浓度 $250 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$) 刺激细胞 4 h, 然后加入 $120 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 丹参酮 II_A 继续培养 24 h; visfatin + p38 MAPK 抑制剂组: 预先用 p38 MAPK 抑制剂 SB203580 ($25 \text{ } \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$) 预处理细胞 30 min, 再给予 visfatin (终质量浓度 $250 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$) 刺激 4 h; visfatin + ERK 抑制剂组: 预先用 ERK 抑制剂 PD98059 ($25 \text{ } \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$) 预处理细胞 30 min, 再给予 visfatin (终质量浓度 $250 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$) 刺激 4 h; visfatin + JNK 抑制剂组: 预先用 JNK 抑制剂 SP600125 ($25 \text{ } \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$) 预处理细胞 30 min, 再给予 visfatin 刺激 4 h ($250 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)。

2.3 检测细胞活性 HUVEC 细胞接种于 96 孔板, 按上述分组处理后, 每孔加入 $20 \text{ } \mu\text{L}$ MTT ($5 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$), $37 \text{ } ^\circ\text{C}$ 孵育 4 h, 倾去上清液, 每孔加二甲基亚砜 $150 \text{ } \mu\text{L}$ 振荡数分钟, 使紫色结晶甲臜充分溶解, 在全自动酶标仪上于 570 nm 处测定吸光度 (A)。

2.4 测定细胞上清液中 hs-CRP, TNF- α , MMP-9 表达 采用双抗体夹心 ELISA 法检测上清中 hs-CRP, TNF- α , MMP-9 的表达, 具体步骤严格按照使用说明书进行操作。

2.5 检测 P38, JNK, ERK1/2 磷酸化蛋白的表达 细胞孵育 30 min, 收集各组细胞, 冷 PBS 洗 2 次, 加入预冷的细胞裂解液, 冰上放置 30 min, $4 \text{ } ^\circ\text{C}$, $15\ 000 \times g$ 离心 10 min。12% SDS-PAGE 电泳, 免疫印迹分析仪将蛋白转移至 PVDF 膜。5% 脱脂奶粉封闭处理印迹 60 min, 分别用磷酸化 MAPK (p38 MAPK, JNK, ERK) 抗体 $4 \text{ } ^\circ\text{C}$ 过夜, 抗羊 IgG/HRP 二抗室温下 2 h, DAB 显色。凝胶成像扫描系统行密度扫描, 以扫描值表示磷酸化 MAPK (p38 MAPK, JNK, ERK1/2) 的蛋白量。

2.6 统计学处理 采用 SPSS 20.0 统计软件包进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用单因素方差分析, 方差齐时采用 LSD 法进行组间多重比较, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 丹参酮 II_A 及 visfatin 干预对细胞活性的影响 HUVEC 经 visfatin 预处理 4 h 后, 细胞活力较空白对照组显著降低, 说明一定浓度的 visfatin 可造成 HUVEC 细胞损伤。visfatin 4 h 预刺激后再分别以

$30, 60, 120 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 的丹参酮 II_A 磺酸钠进行干预, 与模型组比较, 丹参酮 II_A 磺酸钠干预后的 HUVEC 细胞活力呈浓度依赖性增高, 说明丹参酮 II_A 可呈浓度依赖性减轻 visfatin 诱导的细胞损伤。见表 1。

表 1 丹参酮 II_A 对 visfatin 诱导的细胞损伤细胞活性的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

组别	剂量/ $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$	细胞活力/ A
正常对照	-	1.319 ± 0.070
模型	-	$0.805 \pm 0.069^{1)}$
丹参酮 II _A	30	$0.915 \pm 0.050^{2)}$
	60	$1.019 \pm 0.101^{2)}$
	120	$1.167 \pm 0.116^{2)}$

注: 与正常对照组比较¹⁾ $P < 0.05$; 与模型组比较²⁾ $P < 0.05$ (表 2~4 同)。

3.2 丹参酮 II_A 及 visfatin 干预对细胞上清炎症因子表达的影响 HUVEC 经 visfatin 预处理后, 细胞上清炎症因子 hs-CRP, TNF- α , MMP-9 表达较正常对照组显著增高 ($P < 0.05$), 说明 visfatin 刺激 HUVEC 可诱导炎症因子 hs-CRP, TNF- α , MMP-9 的高表达。经 visfatin 预刺激后的 HUVEC 再给予各浓度丹参酮 II_A 预先处理后, 细胞上清中 hs-CRP, TNF- α , MMP-9 水平呈浓度依赖性降低, 说明丹参酮 II_A 可呈浓度依赖性减轻 visfatin 诱导的炎症因子表达 ($P < 0.05$)。见表 2。

3.3 丹参酮 II_A 及 visfatin 干预对 MAPKs 磷酸化蛋白表达的影响 HUVEC 经 visfatin 预处理后, 细胞 p38 MAPK, ERK, JNK 磷酸化蛋白表达较正常对照组显著增高 ($P < 0.05$), 说明 visfatin 刺激 HUVEC 可诱导 MAPKs 激活。HUVEC 经各浓度丹参酮 II_A 预先处理后, 可呈浓度依赖性阻断 visfatin 诱导 p38 MAPK 和 ERK 激活, 而各浓度丹参酮 II_A 对 JNK 蛋白活化没有显著的作用, 提示丹参酮 II_A 可能通过调节 MAPKs 信号通路, 抑制 visfatin 介导的血管内皮细胞损伤。而且丹参酮对不同 MAPK 信号通路有不同的调节作用。各组间差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3, 图 1。

3.4 MAPK 抑制剂预处理对 visfatin 作用下炎症因子表达的影响 结果显示, HUVEC 经 MAPK 特异性抑制剂 SB203580, PD98059, SP600125 分别阻断 p38 MAPK, ERK, JNK 后, visfatin 诱导的 HUVEC 细胞培养液中炎症因子 hs-CRP, TNF- α , MMP-9 分泌显著降低, 说明 MAPK 通路介导的 hs-CRP, TNF- α , MMP-9 高表达可能是 visfatin 导致的血管内皮细胞

表 2 丹参酮 II_A 及 visfatin 干预对细胞上清炎症因子表达的影响($\bar{x} \pm s, n = 6$)

分组	剂量/mg·L ⁻¹	hs-CRP/ng·L ⁻¹	TNF-α/μg·L ⁻¹	MMP-9/μg·L ⁻¹
正常对照	-	1.33 ± 0.13	56.10 ± 5.02	34.07 ± 4.50
模型	-	3.81 ± 0.26	124.67 ± 4.56 ¹⁾	88.43 ± 6.30 ¹⁾
丹参酮 II _A	30	3.19 ± 0.11 ²⁾	109.78 ± 10.18 ²⁾	72.83 ± 3.01 ²⁾
	60	2.83 ± 0.13 ^{1,2)}	90.97 ± 3.56 ^{1,2)}	63.28 ± 3.43 ^{1,2)}
	120	2.14 ± 0.12 ^{1,2)}	79.95 ± 4.98 ^{1,2)}	54.03 ± 3.91 ^{1,2)}

表 3 丹参酮 II_A 及 visfatin 干预对 MAPKs 磷酸化蛋白相对表达的影响($\bar{x} \pm s, n = 6$)

组别	剂量/mg·L ⁻¹	p-p38 MAPK/GADPH	p-ERK/GADPH	p-JNK/GADPH
正常对照	-	0.125 ± 0.006	0.237 ± 0.016	0.077 ± 0.011
模型	-	0.669 ± 0.020 ¹⁾	0.571 ± 0.021 ¹⁾	0.209 ± 0.021 ¹⁾
丹参酮 II _A	30	0.444 ± 0.017 ²⁾	0.450 ± 0.021 ²⁾	0.183 ± 0.010 ¹⁾
	60	0.346 ± 0.015 ²⁾	0.301 ± 0.015 ²⁾	0.176 ± 0.012 ¹⁾
	120	0.248 ± 0.023 ²⁾	0.262 ± 0.015 ²⁾	0.171 ± 0.017 ¹⁾

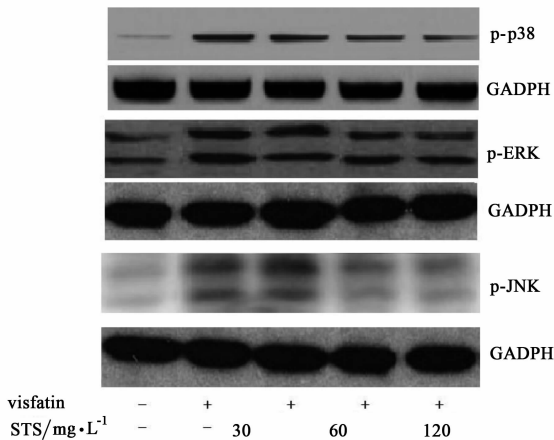


图 1 丹参酮 II_A 及 visfatin 干预对 MAPKs 磷酸化蛋白表达的影响

损伤的路径之一,见表 4。

4 讨论

血管内皮细胞的损伤和功能失调是 AS 发生的始动环节,各种炎症因子的参与促进了血管内皮细胞损伤和 AS 进程。其中,hs-CRP 是非特异性炎症反应中最敏感的炎症因子,TNF-α, MMP-9 也是最具特征性的促使 AS 发生发展的促炎症因子,与 AS 的发生、发展和斑块破裂密切相关。目前,中医学者认为血管内皮细胞损伤符合冠心病主要发病机制“瘀血内阻”的病理改变基础^[4]。正是由于血管内皮细胞损伤在 AS 发生发展的作用及其与冠心病中医病机的吻合,故本研究采用人脐静脉内皮细胞作为本实验的研究对象。

表 4 MAPK 抑制剂预处理对 visfatin 作用下炎症因子表达的影响($\bar{x} \pm s, n = 6$)

组别	剂量/mg·L ⁻¹	hs-CRP/mg·L ⁻¹	TNF-α/μg·L ⁻¹	MMP-9/μg·L ⁻¹
正常对照	-	1.328 ± 0.133	56.100 ± 5.019	34.067 ± 4.497
模型	-	3.813 ± 0.258 ¹⁾	124.667 ± 4.560 ¹⁾	88.433 ± 6.297 ¹⁾
丹参酮 II _A	30	2.083 ± 0.157 ²⁾	72.267 ± 3.016 ²⁾	56.333 ± 3.221 ²⁾
	60	2.425 ± 0.132 ²⁾	76.650 ± 3.047 ²⁾	60.867 ± 7.856 ²⁾
	120	2.390 ± 0.157 ²⁾	77.333 ± 4.711 ²⁾	61.550 ± 4.160 ²⁾

Visfatin 是由内脏脂肪细胞分泌的脂肪细胞因子。随着研究的进展,人们发现它是一种新的炎症因子,且越来越多的研究正在揭示 visfatin 与动脉粥样硬化相关疾病有密切关系^[3,5]。Zhong M 等人研究显示,代谢综合征患者血浆 visfatin 显著升高,且伴有颈动脉粥样硬化的患者升高更为明显^[6]。虽

然研究正在揭示 visfatin 与动脉粥样硬化相关疾病有密切关系,然而对于 visfatin 参与 AS 病变的具体机制、信号通路目前尚不明确。在本实验研究中, HUVEC 经 visfatin 预处理 4 h 后,细胞活力较空白对照组显著降低,伴随培养液中炎症介质 hs-CRP, TNF-α, MMP-9 显著增高,进一步证实了 visfatin 可

诱导血管内皮细胞损伤,其机制可能通过促进 hs-CRP, TNF- α , MMP-9 高表达参与了 AS 的发生发展。

众所周知炎症信号通路受复杂的网络调控, MAPKs 是其中重要的调节机制之一。MAPKs 主要包括 p38 MAPK, ERK1/2 和 JNK, 能被多种炎性刺激所激活, 并对炎症的发生、发展起重要调控作用。visfatin 作为一种与炎症有关的脂肪细胞因子, 为了进一步探讨其与炎症介质、MAPK 信号通路是否存在内在关联, 本研究以 visfatin 干预血管内皮细胞培养。结果发现 visfatin 在促进 hs-CRP, TNF- α , MMP-9 高表达的同时, 可以使血管内皮细胞中 p38 MAPK, JNK, ERK1/2 3 种信号分子磷酸化修饰程度升高。而分别采用特异性抑制剂阻断 p38 MAPK, JNK, ERK 后, visfatin 诱导的 HUVEC hs-CRP, TNF- α , MMP-9 分泌明显降低, 说明 MAPK 通路可能是 visfatin 导致的血管内皮细胞炎性损伤的路径之一。

丹参是临床最常用的活血化瘀中药, 丹参酮 II_A 是从丹参中提取和分离出的最重要的脂溶性成分之一, 是经典的二萜醌类化合物。丹参酮 II_A 在体内达到治疗浓度后, 具有多种心血管活性^[7]。目前丹参酮 II_A 磺酸钠注射液在临床上广泛用于冠心病、心绞痛等症的治疗^[1, 8]。本实验用 visfatin 干预后可显著诱导血管内皮细胞损伤, 增加炎症因子 hs-CRP, TNF- α , MMP-9 表达, 并诱导 p38 MAPK, ERK 和 JNK 信号通路激活。为了进一步明确 visfatin 介导的炎症介质与 MAPKs 的信号转导通路的关系, 笔者分别用 p38 MAPK 抑制剂 SB203580, ERK 抑制剂 PD98059, JNK 抑制剂 SP600125 预处理细胞 4 h, 发现分别阻断 p38 MAPK, ERK 和 JNK 后, visfatin 诱导的 HUVEC hs-CRP, TNF- α , MMP-9 分泌明显降低, 表明 MAPKs 信号通路激活在 visfatin 诱导的人脐静脉内皮细胞炎性损伤中发挥重要的作用。当给予不同剂量的丹参酮 II_A 干预后, 由 visfatin 通过炎症信号通路介导的血管内皮细胞损伤及炎症因子表

达呈显著剂量依赖性减轻, 并且可阻断 visfatin 诱导 p38 MAPK 和 ERK 激活, 而丹参酮 II_A 对 JNK 活化没有显著的作用, 提示丹参酮 II_A 可能通过调节 MAPKs 炎症信号通路, 抑制 visfatin 介导的血管内皮细胞损伤, 而且丹参酮对不同 MAPK 信号通路有不同的调节作用, 这可能是由于 MAPKs 对不同的化合物有不同的反应。

[参考文献]

- [1] 杨涓, 董江川, 李大主, 等. 丹参酮 II_A 磺酸钠对冠心病患者血小板功能的影响 [J]. 中医杂志, 2013, 54 (15): 1294.
- [2] Hamirani Y S, Pandey S, Rivera J J, et al. Markers of inflammation and coronary artery calcification: a systematic review [J]. Atherosclerosis, 2008, 201 (1): 1.
- [3] Wang P, Vanhoutte P M, Miao C Y. Visfatin and cardio-cerebro-vascular disease [J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2012, 59 (1): 1.
- [4] 周永红, 陈利国, 屈媛, 等. 从病证结合角度分析血瘀证血管内皮细胞损伤模型的研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31 (5): 696.
- [5] Liu S W, Qiao S B, Yuan J S, et al. Association of plasma Visfatin levels with inflammation, atherosclerosis and acute coronary syndromes (ACS) in humans [J]. Clin Endocrinol (oxf), 2009, 71 (2): 202.
- [6] Zhong M, Tan H W, Gong H P, et al. Increased serum Visfatin in patients with metabolic syndrome and carotid atherosclerosis [J]. Clin Endocrinol, 2008, 69 (6): 878.
- [7] Lin R, Wang W R, Liu J T, et al. Protective effects of tanshinone II_A on human umbilical vein endothelial cell injured by hydrogen peroxide and its mechanism [J]. J Ethnopharmacol, 2006, 108 (2): 217.
- [8] 柏承文, 黄志军, 朱信云, 等. 丹参酮 II_A 磺酸钠治疗冠心病心绞痛效果分析 [J]. 中国实用医药, 2009, 4 (3): 18.

[责任编辑 聂淑琴]