

# 氧化苦参碱对 TGF- $\beta_1$ 诱导心肌细胞损伤的保护作用

张彦燕, 王羿, 徐旖旎, 李晨, 陶玲, 沈祥春\*, 张嫩玲\*  
(贵州医科大学天然药物资源优效利用重点实验室, 贵阳 550025)

**[摘要]** 目的:探讨氧化苦参碱(OMT)对转化生长因子- $\beta_1$ (TGF- $\beta_1$ )诱导的新生 SD 乳鼠心肌细胞损伤的保护作用及机制。方法:胰酶消化差速贴壁法分离纯化 SD 乳鼠原代心肌细胞。实验分为 4 组,包括正常组,模型组[转化生长因子- $\beta_1$ (TGF- $\beta_1$ ), $20 \times 10^{-5} \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ ],OMT 高剂量组(TGF- $\beta_1$  +  $0.1 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$  OMT),OMT 低剂量组(TGF- $\beta_1$  +  $0.05 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$  OMT)。OMT 预保护 2 h 后,采用 TGF- $\beta_1$  孵育 48 h 建立心肌细胞损伤模型。利用噻唑蓝(MTT)法检测细胞存活率,生化法检测乳酸脱氢酶(LDH)外漏量,蛋白质免疫印迹法(Western blot)检测 p38,细胞外信号调节蛋白激酶(ERK),c-Jun 氨基末端激酶(JNK)蛋白的表达水平。结果:TGF- $\beta_1$  显著引起心肌细胞损伤,OMT( $0.1, 0.05 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ )能够抑制 TGF- $\beta_1$  诱导的心肌细胞存活率下降及 LDH 外漏量增加。OMT 高剂量组( $0.1 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ )可下调 TGF- $\beta_1$  诱导的心肌细胞 p-p38, p-ERK1/2, p-JNK 的蛋白表达,但对 p38, JNK, ERK1/2 总蛋白表达无影响。结论:OMT 对 TGF- $\beta_1$  诱导的心肌细胞损伤具有保护作用,其机制与其抑制 p38, ERK1/2, JNK 蛋白的磷酸化有关。

**[关键词]** 氧化苦参碱; 心肌细胞; 转化生长因子- $\beta_1$ ; 丝裂原活化蛋白激酶; 心肌保护

**[中图分类号]** R285.5; R945 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2017)17-0149-05

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2017170149

**[网络出版地址]** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20170609.1505.008.html>

**[网络出版时间]** 2017-06-09 15:05

## Protective Effect of Oxymatrine on Cardiomyocyte Injury Induced by TGF- $\beta_1$

ZHANG Yan-yan, WANG Yi, XU Yi-ni, LI Chen, TAO Ling, SHEN Xiang-chun\*, ZHANG Nen-ling\*  
(Key Laboratory of Optimal Utilization of Natural Medicine Resources,  
Guizhou Medical University, Guiyang 550025, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the protective effect of oxymatrine (OMT) on rat primary cardiomyocyte injury induced by transforming growth factor- $\beta_1$  (TGF- $\beta_1$ ), and explore its mechanism. **Method:** Primary cardiomyocytes of SD neonatal rats were isolated by trypsin digestion method and purified by differential adhesion method. The cardiomyocytes was divided into four groups, such as the normal group, model group (TGF- $\beta_1$ ,  $20 \times 10^{-5} \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ ), OMT high-dose group (TGF- $\beta_1$  +  $0.1 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$  OMT) and OMT low-dose group (TGF- $\beta_1$  +  $0.05 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$  OMT). After being preincubated with OMT for 2 h, and then TGF- $\beta_1$  was added to establish myocardial cell injury model by coculture for 48 h. MTT method was adopted to detect cell viability, and the external leakage of lactate dehydrogenase was analyzed by biochemical method, Western blot was used to detect p38, extracellular signal-regulated protein kinases (ERK) and c-Jun N-terminal kinase (JNK) protein expression levels. **Result:** TGF- $\beta_1$  significantly induced cardiomyocyte injury, cardiomyocyte viability decrease and LDH

**[收稿日期]** 20170323(016)

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(81560588);贵州省科学技术研究重点项目(黔科合 JZ 字[2015]2002 号);贵州省科技厅联合基金项目(LH 字[2014]7098);贵州省高层次创新型人才百层次人才项目(黔科合人才[2015]4029 号);

**[第一作者]** 张彦燕, 硕士, 副教授, 从事心血管系统药物药理研究, Tel:0851-88416149, E-mail: chinazyy201@163.com

**[通讯作者]** \* 沈祥春, 教授, 博士生导师, 从事心脑血管药理与功能天然产物化学生物学研究, Tel:0851-88416149, E-mail: shenxiangchun@126.com;

\* 张嫩玲, 博士, 副教授, 从事中药活性成分研究, Tel:0851-88416148, E-mail: elly02@163.com

leakage increase were significantly attenuated by OMT with dose of 0.1, 0.05 g·L<sup>-1</sup>. OMT (0.1 g·L<sup>-1</sup>) could inhibit the expression of p-p38, p-JNK, p-ERK1/2 in myocardium induced by TGF-β<sub>1</sub>; but it had no effect on total protein expression of p38, JNK and ERK1/2. **Conclusion:** OMT has protective effect on cardiomyocyte injury induced by TGF-β<sub>1</sub>, and its mechanism may be involved in inhibiting phosphorylation of p38, ERK1/2 and JNK protein.

[**Key words**] oxymatrine; cardiomyocytes; transforming growth factor-β<sub>1</sub>; mitogen-activated protein kinase; myocardial protection

心力衰竭(chronic heart failure, CHF)是多因素致心脏结构和功能损害的一种复杂临床综合征,心肌重塑是 CHF 的病理生理基础<sup>[1]</sup>。研究表明心血管疾病(如动脉粥样硬化、高血压、心肌梗死等)均可不同程度引起心肌损伤性重塑,在细胞水平表现为心肌细胞肥大、凋亡、自噬、成纤维细胞增殖及胶原沉积等,而转化生长因子-β<sub>1</sub>(transforming growth factor-β<sub>1</sub>, TGF-β<sub>1</sub>)是这一过程中急剧增加的细胞因子之一<sup>[2]</sup>。TGF-β<sub>1</sub>可刺激心肌细胞合成收缩蛋白,使其转变为心肌样细胞而肥大增厚,促心肌细胞肥大及凋亡。已有研究显示 TGF-β<sub>1</sub>除参与经典的 TGF-β<sub>1</sub>/Smads 蛋白(TGF-β<sub>1</sub>/drosophila mothers against decapentaplegic protein)信号外,还可经非 Smad 信号途径,通过作用于其特异性受体(TβR I/TβR II),调控胞内信号分子及核内基因水平等方式,激活丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK),且 MAPK 可受到 TGF-β<sub>1</sub>的持续性激活<sup>[3]</sup>。因此,以 TGF-β/MAPK 信号为切入点,积极寻找和发现作用于该系的药物和活性组分可能是防治 CHF 的有效途径之一。

氧化苦参碱(oxymatrine, OMT)是豆科植物苦参 *Sophora flavescens* 的主要有效成分,具有抗肿瘤、抗病毒、抗肝纤维化、抗心律失常、抗氧化等作用。研究显示 OMT 可改善左心室收缩和舒张功能,显著抑制异丙肾上腺素导致的左心室重构<sup>[4]</sup>。同时,课题组前期研究发现 OMT 能够有效防治急性心肌梗死诱发的实验性大鼠心肌纤维化<sup>[5-6]</sup>,通过抑制细胞外信号调节蛋白激酶(ERK1/2)蛋白磷酸化和醛固酮-盐皮质激素受体(ALD-MR)系统,以及下调心肌细胞钙蛋白酶和凋亡诱导因子的表达对醛固酮诱导的心肌细胞发挥保护作用<sup>[7-9]</sup>。还有研究表明 OMT 可通过抑制 ERK1/2, c-Jun 氨基末端激酶(JNK)和 p38 信号通路的激活,改善自发性高血压大鼠心肌重构<sup>[10]</sup>。但 OMT 对 TGF-β<sub>1</sub>诱导的心肌细胞损伤是否具有保护作用及其调控机制尚不明确。因此,本实验采用 TGF-β<sub>1</sub>构建体外心肌细胞损伤模型,分

析 OMT 对心肌细胞的保护作用及其对 MAPK 信号通路的影响,为中药有效组分防治 CHF 提供实验依据。

## 1 材料

ELX800 型酶联免疫检测仪(美国 GE 公司), CFX 型垂直电泳仪及转膜系统(美国 Bio-rad 公司)。转化生长因子(美国 PeproTech 公司,批号 1012209-1),氧化苦参碱(OMT,南京泽朗医药科技有限公司,批号 20120210),噻唑蓝(MTT,美国 Sigma 公司,批号 M2128),乳酸脱氢酶(LDH)试剂盒(南京建成生物工程研究所,批号 20141017);p38 及磷酸化抗体(p38, p-p38), c-Jun 氨基末端激酶及磷酸化抗体(JNK, p-JNK),细胞外信号调节蛋白激酶及磷酸化抗体(ERK, p-ERK)(ImmunoWay 公司,批号分别为 B1401, B1801, B4101, B4301, B2501, B0001)。

SPF 级 SD 大鼠,体重(250 ± 20)g,雌雄不拘。实验选用上述 SD 大鼠新生 1~3 d 的 SD 乳鼠,保持室内温度 18~22℃,相对湿度 50%~70%,自然光照。动物实验由贵州医科大学实验动物中心提供,合格证号 SCXK(黔)2012-0001。动物实验经贵州医科大学实验动物伦理委员会批准,编号 1509020。

## 2 方法

**2.1 心肌细胞分离培养与鉴定** 取 1~3 d 内新生 SD 乳鼠消毒后剪取心脏心尖部分,加入 0.08% 胰蛋白酶液消化 8 min,以含胎牛血清的 DMEM 高糖培养基终止消化。如此重复操作,直至组织块消化为白色半透明状为止。将收集的细胞制成单细胞悬液于 200 目滤网过滤,接种于培养瓶内差速贴壁。前 3 d 加入终浓度 0.1 mmol·L<sup>-1</sup> 的 5-溴脱氧尿苷(5-BrdU)抑制成纤维细胞的生长,视生长情况进行换液,取状态良好的对数生长期细胞用于实验。免疫细胞化学染色法对心肌细胞特异性肌动蛋白(α-sarcomeric actin, α-actin)进行染色鉴定。

**2.2 分组与处理** 取对数生长期心肌细胞以 2 × 10<sup>5</sup> 个/mL 接种于培养瓶或培养板中,实验分为

4 组,依次为正常组,模型组[转化生长因子- $\beta_1$  ( $\text{TGF-}\beta_1$ ),  $20 \times 10^{-5} \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ ], OMT 高剂量组 ( $\text{TGF-}\beta_1 + 0.1 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$  OMT), OMT 低剂量组 ( $\text{TGF-}\beta_1 + 0.05 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$  OMT)。采用 OMT 预先给药处理 2 h 后加入  $\text{TGF-}\beta_1$  共同孵育 48 h,正常组以 DMEM 培养基孵育。

**2.3 MTT 法检测心肌细胞活力** 将心肌细胞接种于 96 孔板,按上述方法分组处理后进行 MTT 法检测。各孔加入  $5 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$  MTT 溶液  $20 \mu\text{L}$ ,放入孵箱 4 h 后吸弃上清,随后每孔加入二甲基亚砷 (DMSO) 溶液  $150 \mu\text{L}$ ,避光震荡 10 min。在 490 nm 处测定各孔吸光度  $A$ ,计算细胞存活率。每组设 6 个平行复孔,试验重复 3 次。

**2.4 LDH 活性分析** 将心肌细胞接种于 24 孔板,各组按 2.2 项下方法处理后,按试剂盒说明书,于 450 nm 处检测各组细胞培养上清液中 LDH 含量。

**2.5 Western blot 检测 MAPK 相关蛋白的表达** 采用免疫印迹法检测心肌细胞 p38, ERK, JNK 及其磷酸化蛋白表达。将分组处理后的各组细胞用预冷磷酸盐缓冲液 (PBS) 洗涤 3 次,加入细胞裂解液 ( $100 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$  苯甲基磺酰氟) 提取细胞总蛋白定量分装;制胶后行十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳 (SDS-PAGE),恒流 300 mA 湿转 1.5 h 至聚偏氟乙烯膜,5% 脱脂牛奶 (用 TBST 配制) 室温封闭。加入一抗 (1:1 000 稀释) 于  $4 \text{ }^\circ\text{C}$  孵育过夜,洗涤后加入辣根过氧化物酶 (HRP) 偶联的二抗 (1:5 000 稀释),增强型化学发光 (ECL) 发光液暗室显影。

**2.6 统计学处理** 实验数据以  $\bar{x} \pm s$  表示,采用 SPSS 17.0 软件包进行统计学分析,组间比较采用多个样本均数比较的单因素方差分析 (one-way ANOVA),以  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

### 3 结果

**3.1 心肌细胞培养与鉴定** 分离纯化所得心肌细胞为圆形或椭圆形,培养 48 h 后细胞贴壁生长,伸出伪足,且开始交织成网状,折光性强,胞体饱满并伴有自发性搏动;培养 72 h 后,可形成放射状排列的细胞簇,搏动呈同步性,搏动数 80 ~ 110 次/min。采用免疫细胞化学染色法对心肌细胞特异性  $\alpha$ -actin 蛋白进行鉴定,见图 1。结果显示细胞核染成蓝紫色,细胞浆见棕黄色细密颗粒,符合心肌细胞染色特征。随机选取 5 个视野计算心肌细胞纯度 92%,表明心肌细胞满足后续试验的要求。

**3.2 OMT 对心肌细胞存活率的影响** 正常组,模型组,OMT 高、低剂量组 ( $0.1, 0.05 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ ) 作用于

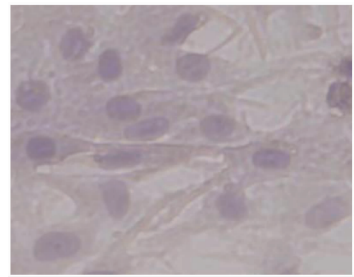


图 1 心肌细胞的鉴定 (免疫组化,  $\times 200$ )

Fig. 1 Identification of cardiomyocytes (IHC,  $\times 200$ )

心肌细胞后,细胞存活率分别为 100%, 85.25%, 98.53%, 94.27%。 $\text{TGF-}\beta_1$  作用后细胞存活率显著降低 ( $P < 0.01$ );预先给予 OMT 孵育后,与模型组比较,OMT 高、低剂量组细胞存活率明显提高 ( $P < 0.01, P < 0.05$ )。

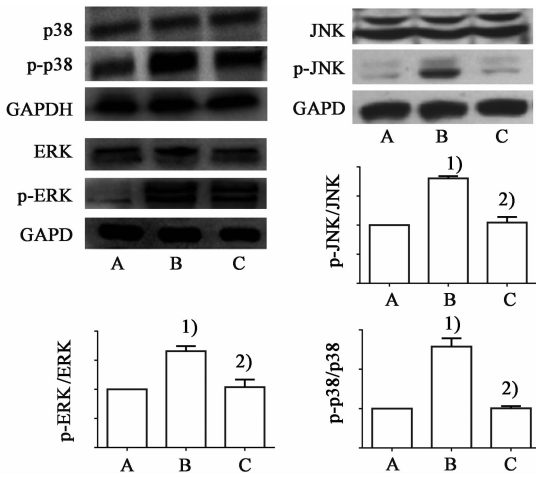
**3.3 OMT 对心肌细胞 LDH 外漏的影响** 正常组,模型组,OMT 高、低剂量组 ( $0.1, 0.05 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ ) LDH 外漏量分别为 ( $51.59 \pm 4.96$ ), ( $88.69 \pm 3.57$ ), ( $52.98 \pm 5.63$ ), ( $82.14 \pm 7.90$ )  $\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$ 。与正常组比较,模型组培养上清液 LDH 外漏量显著升高 ( $P < 0.01$ );与模型组比较,OMT 高剂量组培养上清液中 LDH 活力明显降低 ( $P < 0.01$ ),低剂量则无明显差异 ( $P > 0.05$ )。

**3.4 OMT 对心肌细胞 MAPK 蛋白表达的影响** 心肌细胞经  $\text{TGF-}\beta_1$  诱导损伤后,与正常组比较,心肌细胞 p-p38, p-JNK, p-ERK1/2 的蛋白表达水平均显著升高 ( $P < 0.01$ );以 OMT 最佳给药质量浓度 ( $0.1 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ ) 干预作用后,与模型组比较, p-p38, p-JNK, p-ERK1/2 的蛋白表达显著降低 ( $P < 0.01$ )。各处理组细胞 p38, JNK 和 ERK1/2 表达无明显差异。见图 2。

### 4 讨论

CHF 是多种危险因素损害心血管系统的最终病理结果,心肌缺血再灌注、心衰和心律失常等多种心血管疾病的发展与恶化都与心肌细胞损伤密切相关。心肌细胞是一种具有兴奋收缩能力的终末期分化细胞,其损伤可导致不可逆的心脏功能障碍,亦是心肌壁增厚和心肌重塑的重要原因。因此,阻止病理状态下的心肌细胞损伤对心血管疾病的治疗与预后具有重要意义,其信号转导和调节机制已成为目前心血管疾病的重要研究方向。

心衰患者局部心肌组织中可分泌释放  $\text{TGF-}\beta_1$ , 与其位于细胞表面的 II 型受体 ( $\text{T}\beta\text{R II}$ ) 以二聚体形式结合,形成复合物并活化 I 型受体 ( $\text{T}\beta\text{R I}$ ), 然后与  $\text{T}\beta\text{R I}$  结合并磷酸化  $\text{T}\beta\text{RI}$  含丝氨酸/苏氨酸结构



A. 正常组; B. 模型组; C. OMT 高剂量组 ( $0.1 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ ); 与正常组相比<sup>1)</sup>  $P < 0.01$ ; 与模型组相比<sup>2)</sup>  $P < 0.01$

图 2 OMT 对  $\text{TGF-}\beta_1$  诱导心肌细胞 MAPK 蛋白表达水平的影响  
Fig. 2 Effect of oxymatrine on expression of MAPK protein in cardiomyocytes induced by  $\text{TGF-}\beta_1$

的 GS 区,从而活化的 I 型受体可参与下游分子信号,调节细胞生长分化、增殖、凋亡及胞外基质合成等生物学效应。在低等原核细胞和高等哺乳类细胞内存在着多条并行的 MAPKs 信号通路,主要成员包括 p38 MAPK, ERK 和 JNK, JNK 又被称为应激活化蛋白激酶(stress-activated protein kinase, SAPK)。诸多细胞外刺激信号如物理应激、生长因子及细胞表面切应力等均可激活 MAPK 信号<sup>[11]</sup>,且不同的胞外刺激可激活不同的 MAPKs 信号通路介导不同的生物学效应<sup>[12-13]</sup>,同时其各条通路间存在相互协同或抑制作用。在正常状态的细胞内,MAPK 处于静止状态。当细胞受到相应刺激时,MAPK 信号转导以三级激酶级联的方式激活,首先 MAPKKK 受有丝分裂原刺激而磷酸化激活,其次 MAPKKK 磷酸化激活 MAPKK,最后由 MAPKK 磷酸化 MAPK,其活化后转入细胞核内参与调节细胞的多种病理生理过程<sup>[14]</sup>。

研究表明 p38 MAPK, ERKs 和 JNK 都可能参与促进心脏损伤过程, p38 MAPK 激活可促进心脏纤维化,而 ERK 和 JNK 的磷酸化激活可能介导心肌细胞代偿性肥大和细胞间连接的异变<sup>[15]</sup>。已有研究发现在炎症因子脂多糖(LPS)诱导损伤的心肌中,伴随  $\text{TGF-}\beta_1$  水平的增高,并可同时激活心肌组织中 JNK 及 ERK 二条信号通路<sup>[16]</sup>。同时,  $\text{TGF-}\beta_1$  与其受体结合后,可以通过激活转化生长因子激酶 1 (TAK1) 进一步促进 p38 MAPK 的磷酸化,导致心肌细胞肥大、凋亡及成纤维细胞增殖<sup>[17]</sup>。因此,推测 MAPK 可能作为诱导心肌受损信息传递的交汇

点,参与心肌损伤性重塑的病理过程,故本研究基于  $\text{TGF-}\beta_1$ /MAPK 信号探寻 OMT 对心肌细胞的保护作用。

MTT 法与 LDH 外漏检测为常用分析细胞损伤的检测指标。本文研究结果发现  $\text{TGF-}\beta_1$  可致心肌细胞存活率明显降低, LDH 外漏增加,诱导心肌细胞损伤。而 OMT 高、低剂量干预处理细胞后,可提高心肌细胞存活率,有效减少 LDH 外漏量,表明 OMT 能够抑制  $\text{TGF-}\beta_1$  诱导的心肌细胞损伤,明确 OMT 对心肌细胞损伤具有保护作用。在心衰患者的局部心肌组织中,  $\text{TGF-}\beta_1$  持续分泌增加,其可经非 Smad 信号途径,通过作用于其特异性受体 ( $\text{T}\beta\text{R I / T}\beta\text{R II}$ ), 调控胞内信号分子及核内基因水平等的表达,激活作为心肌受损信息交汇点的 MAPK 信号,介导心肌细胞损伤,促进心肌重构的病理过程。蛋白印迹结果表明  $\text{TGF-}\beta_1$  能够诱导心肌细胞 p-p38, p-ERK1/2, p-JNK 蛋白表达水平显著上调,而 OMT 高剂量组 ( $0.1 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ ) 能够明显抑制 p38, ERK1/2 和 JNK 蛋白的磷酸化激活。本实验研究报道了 OMT 对  $\text{TGF-}\beta_1$  诱导损伤的心肌细胞具有保护作用,其调控机制发生在 MAPK 蛋白翻译后的磷酸化修饰阶段,而非蛋白翻译阶段。但 OMT 对  $\text{TGF-}\beta$ /MAPK 信号的精密调节机制还有待进一步研究确认。

[参考文献]

[1] Owens A T, Brozena S C, Jessup M. New management strategies in heart failure [J]. Circ Res, 2016, 118(3): 480-495.  
[2] Kaur K, Zarzoso M, Ponce-Balbuena D, et al.  $\text{TGF-}\beta_1$  released by myofibroblasts, differentially regulates transcription and function of sodium and potassium channels in adult rat ventricular myocytes [J]. PLoS One, 2013, 8(2): e55391.  
[3] CHEN L X, YANG K, SUN M, et al. Fluorofenidone inhibits transforming growth factor- $\beta_1$ -induced cardiac myofibroblast differentiation [J]. Pharmazie, 2012, 67(5): 452-456.  
[4] QI H P, WANG Y, ZHANG Q H, et al. Activation of peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ) through NF- $\kappa$ B/Brg1 and  $\text{TGF-}\beta_1$  pathways attenuates cardiac remodeling in pressure-overloaded rat hearts [J]. Cell Physiol Biochem, 2015, 35(3): 899-912.  
[5] 沈祥春, 杨钰萍, 徐裔旒, 等. 基于  $\text{TGF-}\beta$ -Smads 信号的氧化苦参碱干预急性心肌梗死诱发实验性大鼠心肌纤维化的研究 [J]. 中国中药杂志, 2012, 37(5): 632-636.

- [ 6 ] SHEN X C, YANG Y P, XIAO T T, et al. Protective effect of oxymatrine on myocardial fibrosis induced by acute myocardial infarction in rats involved in TGF- $\beta_1$ -smads signal pathway[J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2011, 13(3) :215-224.
- [ 7 ] 刘小红, 杨李强, 徐旖旎, 等. 氧化苦参碱保护醛固酮诱导的心肌细胞损伤作用机制分析[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2015, 21(22) :108-111.
- [ 8 ] 陈妍, 温佳敏, 徐旖旎, 等. 氧化苦参碱对醛固酮诱导心肌细胞损伤的保护作用[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2016, 22(19) :76-80.
- [ 9 ] XIAO T T, WANG Y Y, ZHANG Y, et al. Similar to spironolactone, oxymatrine is protective in aldosterone-induced cardiomyocyte injury via inhibition of calpain and apoptosis-inducing factor signaling[J]. *PLoS One*, 2014, 9(2) :e88856.
- [ 10 ] HUANG X Y, CHEN C X. Effect of oxymatrine, the active component from *Radix Sophoraeflavescens* (Kushen), on ventricular remodeling in spontaneously hypertensive rats[J]. *Phytomedicine*, 2013, 20(3/4) :202-212.
- [ 11 ] Latimer H R, Veal E A. Peroxiredoxins in regulation of MAPK signaling pathways; sensors and barriers to signaltransduction[J]. *Mol Cells*, 2016, 39(1) :40-45.
- [ 12 ] YU X, JIA B, WANG F, et al.  $\alpha_1$  Adrenoceptor activation by norepinephrine inhibits LPS-induce cardiomyocyte TNF- $\alpha$  production via modulating ERK1/2 and NF- $\kappa$ B pathway[J]. *J Cell Mol Med*, 2014, 18(2) :263-273.
- [ 13 ] Datta N S, Chukkapalli S, Vengalil N, et al. Parathyroid hormone-related peptide protects cardiomyocytes from oxidative stress-induced cell death; First evidence of a novel endocrine-cardiovascular interaction [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 468(1/2) :202-207.
- [ 14 ] Jalmi S K, Sinha A K. ROS mediated MAPK signaling in abiotic and biotic stress-striking similarities and differences[J]. *Front Plant Sci*, 2015, doi: 10.3389/fpls.2015.00769.
- [ 15 ] LI S Y, Sigmon V K, Babcock S A, et al. Advanced glycation endproduct induces ROS accumulation, apoptosis, MAP kinase activation and nuclear O-GlcNAcylation in human cardiac myocytes[J]. *Life Sci*, 2007, 80(11) :1051-1056.
- [ 16 ] Asrih M, Mach F, Nencioni A, et al. Role of mitogen-activated protein kinase pathways in multifactorial adverse cardiac remodeling associated with metabolic syndrome[J]. *Mediators Inflamm*, 2013, doi: 10.1155/2013/367245.
- [ 17 ] Cucoranu I, Clempus R, Dikalova A, et al. NAD(P)H oxidase 4 mediates transforming growth factor- $\beta_1$ -induced differentiation of cardiac fibroblasts into myofibroblasts [J]. *Circ Res*, 2005, 97(9) :900-907.

[责任编辑 刘德文]