

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.03.012

内质网应激促进肺动脉平滑肌细胞的表型转化*

李圣维¹ 夏国际¹ 熊墨煌¹ 应如² 徐劲松^{1Δ}

(1 中国人民解放军第九四医院呼吸内科 江西 南昌 330026; 2 南昌大学第一附属医院心内科 江西 南昌 330006)

摘要 目的:探讨内质网应激(ERS)对肺动脉平滑肌细胞表型转化的影响。**方法:**采用胶原酶 I 消化法培养原代大鼠肺动脉平滑肌细胞(PASMCs),用衣霉素(TM)或 4-苯基丁酸(4-PBA)诱导或抑制内 ERS,MTS 法评价细胞增殖情况,western blot 和定量 RT-PCR 检测蛋白和 mRNA 表达情况。**结果:**TM 呈浓度依赖性诱导内质网应激标志物 GRP78 和 XBP1 mRNA 表达;较低浓度的 TM 促进 PASMCs 增殖,高浓度(5 μg/mol)使细胞凋亡;TM 使 PASMCs 表达 SM22 alpha 减少,分泌 I 型胶原增加;4-PBA 预处理可逆转 TM 诱导 PASMCs 的 SM22 alpha 减少和 I 型胶原分泌增加。**结论:**内质网应激促进肺动脉平滑肌细胞表型转化,可能是内质网应激参与肺动脉高压的机制之一。

关键词:内质网应激;肺动脉高压;血管重塑;平滑肌细胞表型转化

中图分类号:R-33;R544.16 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2018)03-458-05

Endoplasmic Reticulum Stress induced Phenotypic Modulation in Pulmonary Arterial Smooth Muscle Cells*

LI Sheng-wei¹, XIA Guo-ji¹, XIONG Mo-huang¹, YING Ru², XU Jing-song^{1Δ}

(1 Department of Respiratory Medicine, the 94th Hospital of PLA, Nanchang, Jiangxi, 330026, China;

2 Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of NanChang university, Nanchang, Jiangxi, 330006, China)

ABSTRACT Objective: To explore the effect of Endoplasmic reticulum stress (ERS) on phenotypic modulation of pulmonary arterial smooth muscle cells. **Methods:** Collagenase I digestion methods were applied for culturing primary PASMCs of rats. TM or 4-PBA were used to induce or inhibit ERS. MTS were proliferation assay. Western blot and RT-PCR were used to investigate the protein and mRNA levels. **Results:** TM induced the expression of ERS marker GRP78 and XBP1 of PASMCs in a concentration-dependent way. Low concentration of TM made the PASMCs proliferation while too high concentration would make the cells apoptosis. TM reduced the expression of SM22 alpha while up-regulated the expression of collagen I in PASMCs. Meanwhile, 4-PBA which were used to inhibited ERS would restored the expression of SM22 alpha and collagen I. **Conclusions:** Endoplasmic reticulum stress induced phenotypic modulation in pulmonary arterial smooth muscle cells, which might be one of the mechanisms of pulmonary hypertension.

Key words: Endoplasmic reticulum stress; Pulmonary hypertension; Vascular remodeling; Phenotypic modulation in pulmonary arterial smooth muscle cells

Chinese Library Classification(CLC): R-33; R544.16 **Document Code:** A

Article ID: 1673-6273(2018)03-458-05

前言

肺动脉高压(pulmonary arterial hypertension, PAH)是多种发病机制引起肺血管反应性变化和肺血管重塑的难治性疾病^[1]。近年来研究显示内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)与肺部疾病关系密切^[2-4],尤其在 PAH 发生发展中发挥重要作用^[5]。最近研究表明 ERS 通过调节肺动脉内皮细胞凋亡、肺动脉平滑肌细胞增殖参与肺血管重塑的病理过程^[6]。在血管重塑过程中,血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cells, VSMCs)的表型转化也是重要机制之一。正常情况下,VSMCs

主要表现为收缩型,具有很强的收缩功能,分泌细胞外基质的能力很弱。在一些病理因素作用下,VSMCs 可发生表型转变,表现为收缩能力下降,增殖能力明显增强,分泌细胞外基质蛋白增加,即合成型^[7]。然而,ERS 是否通过介导肺动脉平滑肌细胞表型转化,从而参与肺血管重塑的过程,国内外尚无相关报道。因此,本实验以大鼠肺动脉平滑肌细胞(pulmonary arterial smooth muscle cells, PASMCs)为研究对象,探讨 ERS 对其增殖能力、收缩型平滑肌细胞标志蛋白(SM22 alpha)及细胞外基质(I 型胶原蛋白)表达的影响。

* 基金项目:江西省自然科学基金面上项目(20161BAB205280);江西省卫计委科技计划面上项目(20151294);军区医学科技创新课题面上项目(14MS066);江西省自然科学基金项目(20171BAB215003)

作者简介:李圣维(1982-),硕士研究生,主治医师,主要研究方向:肺动脉高压,电话:13970076983, E-mail: lisw6688@163.com

Δ 通讯作者:徐劲松,硕士研究生导师,副主任医师,主要研究方向:慢性阻塞性肺疾病诊疗及相关研究, E-mail: xujinsong@126.com

(收稿日期:2017-04-27 接受日期:2017-05-23)

1 材料与方

1.1 材料

8-10 周龄雄性 Wistar 大鼠由南昌大学医学部实验动物中心提供, 饲料为标准大鼠饲料。衣霉素 (TM)、4- 苯基丁酸 (4-PBA) 购自 sigma 公司。兔抗大鼠多克隆抗体胶原 I 购自 Santa Cruz 公司 (sc-8784), SM22 alpha 抗体购自 abcam 公司 (ab14106), PCR 引物由 invitrogen 公司合成。

1.2 细胞培养

约 180 g 左右的雄性大鼠, 用 1 mL 水合氯醛麻醉并酒精浸泡消毒后, 固定于手术台上, 无菌条件下开胸, 小心取出完整心肺, 至于预冷的 PBS 缓冲液中。在超净工作台上, 将心肺表面的血液用 PBS 洗净, 用显微手术剪从右心室顺着肺动脉干分离出肺中小动脉, 并清除周围结缔组织, 并刮除内皮细胞。将动脉漂洗干净后用剪刀将血管剪成碎块, 置于 0.2% 的 I 型胶原酶中消化成絮状后用 20% 的 DMEM 高糖培养液终止消化, 用 1000 r/min 离心 5 min, 取下层沉淀, 用培养液重悬后再次离心, 取沉淀组织重悬, 放于培养瓶中静置培养 3 天, 1 周后去除杂质, 每 3 天更换培养基。用胰酶消化法进行传代培养, 用差异贴壁法纯化平滑肌细胞。

1.3 细胞增殖试验

采用 MTS 方法, 按照 promega 公司 CellTiter 96® AQueous One Solution Cell Proliferation Assay 说明书完成。1) 融化试剂。2) 在 96 孔板中, 每孔 100 μ L 培养基加 20 μ L CellTiter 96® AQueous One Solution Reagent。3) 在 37 $^{\circ}$ C, 5% CO₂ 的环境下孵育 1-4 个小时。4) 490 nm 读取吸光度值。

1.4 Western blot 检测

用 RIPA 裂解细胞后, 4 $^{\circ}$ C 超声, 12000 r/min 离心 30 min, 取上清液, 进行 SDS-PAGE 电泳, 用 5% 的小牛血清白蛋白 (BSA) 的 TBST 溶液室温封闭 1 h, 与一抗 4 $^{\circ}$ C 孵育过夜, TBST 溶液洗脱 4 次, 再与二抗室温孵育 1 h, TBST 溶液洗脱 4 次后, 用 ECL 曝光。

1.5 定量 RT-PCR 检测

按 TRIzol 试剂盒说明书提取 RNA, 分光光度计测定 RNA 含量和纯度。按反转录试剂盒说明书将 RNA 反转录为 cDNA。用 SYBR Premix Taq 法在罗氏 LightCycler 96 上进行 PCR 扩增。引物设计如下: 胶原 I 为 5'-GAC ATG TTC AGC TTT GTG GAC CTC-3' (正义链) 和 5'-GGG ACC CTT GGC CAT TGT GTA -3' (反义链)。SM22 alpha 为 5'-AAG CCC AGA CAG CAA CGC TA -3' (正义链) 和 5'- GTT CTT GGT CAC GGC CAA AC-3' (反义链)。GRP78 为 5'-ACT TGG GGA CCA CCT ATT CCT-3' (正义链) 和 5'- ATC GCC AAT CAG ACG CTC C-3' (反义链); sXBP-1 为 5'-GGT CTG CTG AGT CCG TCC GCA GCG AGG-3 (正义链) 和 5'-AGG CTT GGT GTA TAC ATG G-3 (反义链)。

1.6 统计学分析

采用 Image J 软件分析 Western blot 结果的灰度值, 实验所得数据采用均数 $\pm$ 标准差表示, 用 SPSS 17.0 统计软件包进行处理。多组间计量资料表采用单因素方差分析, 进一步两组间比较采用 SNK-q 检验, 以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 衣霉素对 PSMCs 内质网应激标志物表达的影响

衣霉素(tunicamycin, TM)是内质网应激常用诱导剂, 通过阻碍内质网新生蛋白质糖基化修饰激发内质网应激的发生。本实验中, 我们用 GRP78、sXBP-1 的表达评价内质网应激的激活情况。如图 1 所示, 用不同浓度的 TM(0.05-5 μ g/mL)及 TM 的溶剂 DMSO 作为对照处理肺动脉平滑肌细胞, 结果显示 0.05 μ g/mL TM 不能激发 PSMCs 的内质网应激, 0.1-5 μ g/mL TM 呈浓度依赖性的促进 GRP78 和 XBP-1 mRNA 的表达($P<0.05$), 说明 0.1-5 μ g/mL TM 能够有效激活 PSMCs 的内质网应激。

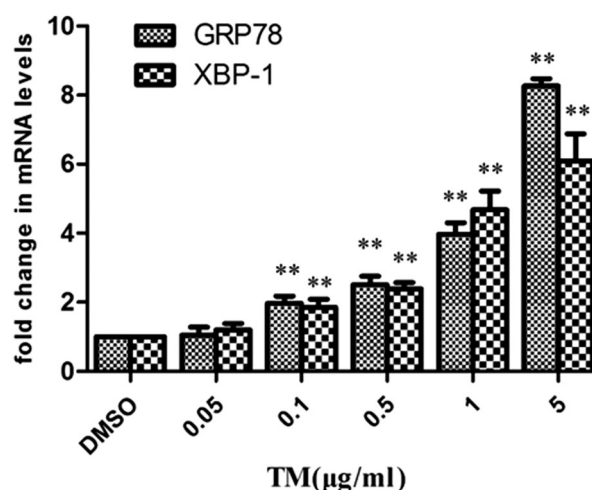


图 1 不同浓度衣霉素对 PSMCs 中 GRP78 和 XBP-1 mRNA 表达的影响。N=3, * $P<0.05$, ** $P<0.01$

Fig.1 The effects of different concentrations of TM on the GRP78 and XBP-1 mRNA expressions in the PSMCs

2.2 衣霉素对 PSMCs 增殖的影响

用 MTS 方法检测不同浓度 TM 对 PSMCs 增殖的影响。结果显示, 0.05 μ g/mL TM 对 PSMCs 增殖无明显影响, 而 0.1-1 μ g/mL TM 呈浓度依赖性的促进 PSMCs 的增殖($P<0.05$), 然而 5 μ g/mL TM 使 PSMCs 的凋亡增加(图 2)。

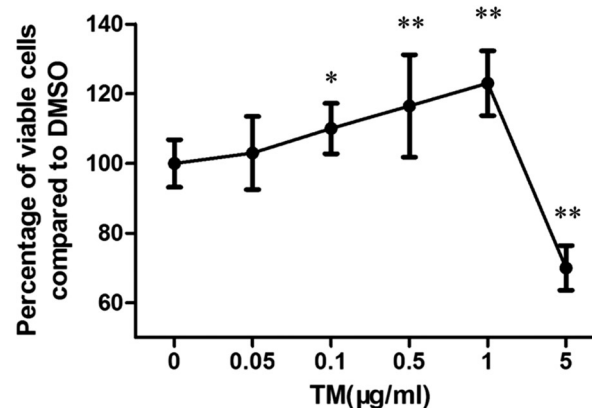


图 2 衣霉素对 PSMCs 增殖的影响

Fig.2 The effects of TM on the proliferation of PSMCs
N=6, * $P<0.05$, ** $P<0.01$

2.3 衣霉素对 PSMCs SM22 alpha 表达的影响

生理情况下, PSMCs 主要为收缩表型, 在一些病理因素

作用下,PASMCs 可从收缩表型转化为合成型,表现为平滑肌 22 alpha(SM22 alpha)蛋白表达下降,分泌的胶原蛋白 I 表达增加。我们用 western blot 和 RT-PCR 的方法检测衣霉素对

PASMCs 中 SM22 alpha 蛋白及 mRNA 表达的影响。结果显示: TM (0.1-5 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 以浓度依赖性地减少 SM22 alpha 蛋白和, RNA 的表达(图 3A、3B)($P<0.05$)。

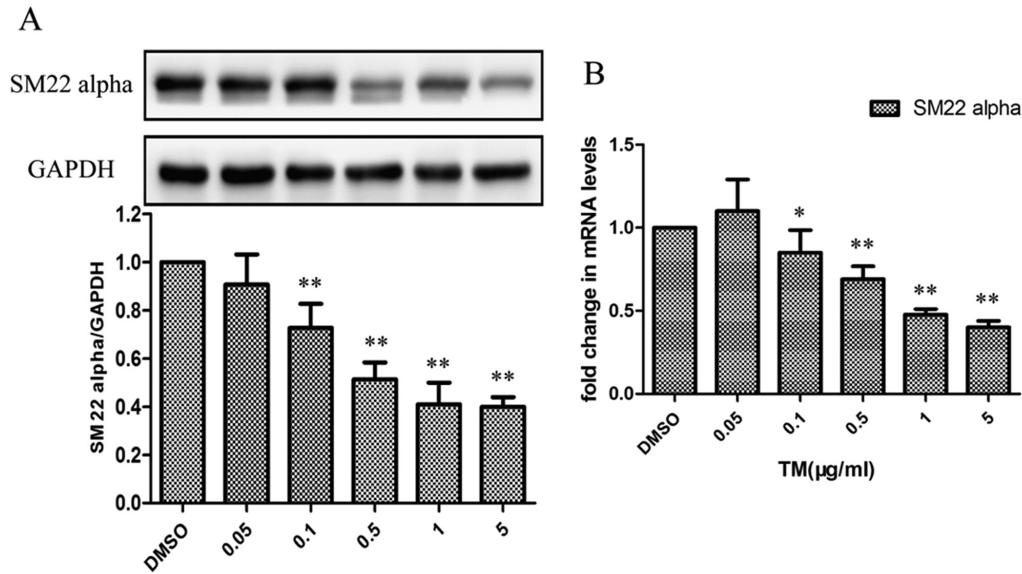


图3 衣霉素对 PASMCs 中 SM22 alpha 表达的影响。A. western blot 结果 B. 定量 RT-PCR 结果。N=3, * $p<0.05$, ** $p<0.01$

Fig.3 The effects of TM on the SM22 alpha expressions in the PASMCs. A. The results of western blot analysis. B. The results of qRT-PCR analysis.

2.4 衣霉素对 PASMCs 分泌胶原 I 的影响

PASMCs 分泌的胶原蛋白以 I 型和 III 型为主, 本研究主要探讨 PASMC 分泌的 I 型胶原蛋白。Western blot 和 RT-PCR

结果显示: TM(0.1-5 $\mu\text{g}/\text{mL}$)浓度依赖性的增加 I 型胶原蛋白和 mRNA 的表达(图 4A、4B)($p<0.05$)。

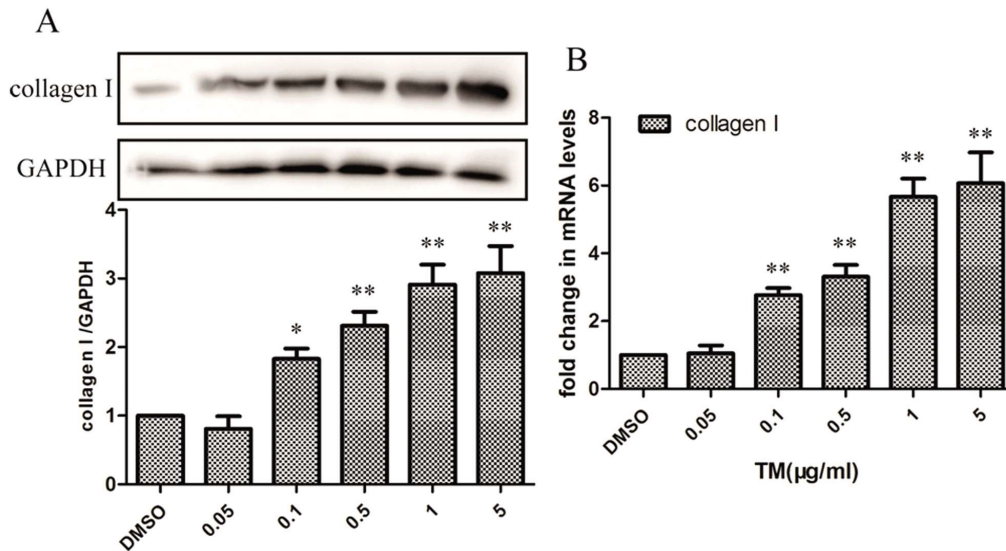


图4 衣霉素对 PASMCs 分泌胶原 I 的影响

A western blot 结果。B 定量 RT-PCR 结果。N=3, * $P<0.05$, ** $P<0.01$

Fig.4 The effects of TM on the collagen I in PASMCs

A. The results of western blot analysis. B. The results of qRT-PCR analysis

2.5 4- 苯基丁酸对衣霉素诱导的 PASMCs 胶原 I、SM22 alpha mRNA 表达的影响

为进一步明确 TM 是通过激活内质网应激调节胶原 I、SM22 alpha 的表达, 我们使用内质网应激特异性抑制剂 4- 苯基丁酸 (4-PBA)(5 mM) 预处理 PASMCs 半小时后加入 TM(1 $\mu\text{g}/\text{mL}$), 观察 4-PBA 能否恢复胶原 I、SM22 alpha 的表达。RT-PCR 结果显示: 4-PBA 预处理的 PASMCs 表达的胶原 I

mRNA 较 TM 组明显减少($P<0.01$), 但仍高于对照组($P<0.01$); 同时, 4-PBA 预处理的 PASMCs 表达的 SM22 alpha mRNA 较 TM 组明显增加($P<0.01$), 但仍低于对照组($P<0.05$)(图 5)。

3 讨论

肺动脉高压(PAH)是一种多因素相互作用引起的疾病, 涉及多种不同信号通路、不同类型细胞引起肺血管反应性及肺血

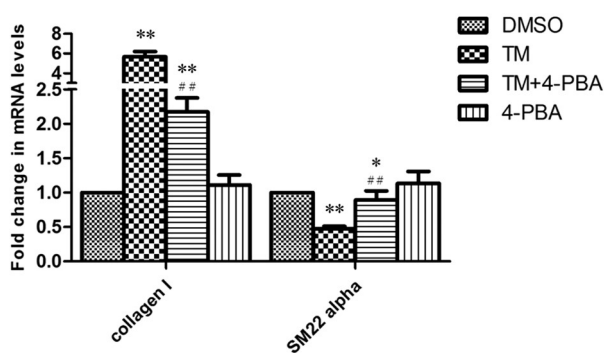


图5 4-苯基丁酸对衣霉素诱导的 PSMCs 胶原 I、SM22 alpha mRNA 表达的影响

N=3, *P<0.05, **P<0.01; #P<0.05, ##P<0.01

Fig.5 The effects of 4-PBA on the expressions of collagen I and SM22 alpha mRNA in PSMCs induced by TM. A. The results of western blot analysis. B. The results of qRT-PCR analysis

管结构的变化,导致肺动脉内中膜增厚、肺血管阻力增加,最终引起右心肥厚、衰竭。该病预后差,不治疗的平均生存时间为3年^[8]。即使接受标准化治疗,预后仍不尽如人意^[9]。PAH的主要病理生理机制是多种因素引起的肺血管重塑,包括缺氧、炎症反应、病毒感染、基因突变等。研究表明抑制内质网应激(ERS)可以有效预防 PAH 的发生,并能在一定程度上逆转 PAH 的进展^[10,11],然而其作用机制尚不完全清楚。首先,PAH 的多种诱因如缺氧、炎症、病毒感和 BMPRII 基因突变均可激活肺血管 ERS^[12],内质网应激可能是上述多种诱因引起 PAH 的共同机制。其次,ERS 通过介导肺动脉内皮细胞凋亡、PSMCs 增殖、ET-1 表达等机制参与 PAH 发病过程^[13]。此外,本课题组既往研究显示 ERS 诱导血管内皮细胞向间质细胞转化(EndMT)发生,使内皮细胞丢失内皮特性,转化为具有分泌细胞外基质功能的间质细胞,可能也是 ERS 参与 PAH 发生的机制之一^[14]。本研究结果表明内质网应激促进 PSMCs 表型转化,表现为 PSMC 增殖能力增强,收缩功能下降,分泌更多的细胞外基质蛋白,可能也是 PAH 的发病机制之一,为以 ERS 作为 PAH 治疗靶点提供更多理论依据。

内质网是维持蛋白质稳态的重要场所,新合成蛋白和分泌蛋白在内质网中正确折叠、组装和修饰。一旦这种平衡被打乱,大量未折叠蛋白或错误折叠蛋白在内质网腔内积聚,引起内质网生理功能发生紊乱,表现为内质网应激(ERS)^[15]。内质网应激通过三种跨膜蛋白受体传递信号,包括双链 RNA 依赖的蛋白激酶样内质网激酶(PERK)、肌醇依赖酶 1(IRE-1)和活化转录因子(ATF6)通路。在静息细胞,这三种受体与内质网分子伴侣葡萄糖调节蛋白(GRP78)结合处于未激活状态。在一些诱因下,GRP78 与这三个受体解离,激活 PERK-eIF2 α 、IRE1-XBP1、ATF-6 通路,内质网应激发生。因此,GRP78、PERK、XBP-1 等常作为内质网应激激活的标志蛋白^[16]。ERS 可引起炎症反应、细胞功能紊乱甚至细胞凋亡,参与心血管疾病、肺部疾病及糖尿病等^[5,17]。TM 通过抑制内质网中 N 糖链合成,使糖蛋白折叠受阻,从而诱导内质网应激的发生,是经典的内质网应激诱导剂。本研究用衣霉素(TM)处理 PSMCs,发现内质网应激的标志蛋白 GRP78 和 sXBP-1 呈浓度依赖性的升高,说明 TM 成功

激活 PSMCs 内质网应激。

PAH 的主要病理生理机制是肺血管重塑,是肺血管细胞增殖和凋亡失衡的过程,包括 PSMCs 增殖和细胞外基质的异常沉积。本研究发现,TM 诱导的 ERS 在一定程度上(0.1-1 μ g/mol)促进 PSMCs 增殖,与既往研究结果相似^[18],说明促进 PSMCs 增殖可能是 ERS 参与 PAH 的机制之一。然而,高浓度 TM 诱导的重度 ERS 反应却引起了 PSMCs 凋亡(图2)。因此,ERS 对 PSMCs 的影响视严重程度而定,适度的 ERS 可促进细胞增殖,而过度的 ERS 则使细胞凋亡。

在血管重塑过程中,血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cells, VSMCs)的表型转化也发挥重要作用。正常情况下,VSMCs 主要表现为收缩型,具有很强的收缩功能,分泌细胞外基质的能力很弱。在一些病理因素下,VSMCs 可发生表型转变,表现为收缩能力下降,增殖和迁移能力提高,分泌细胞外基质蛋白增加,称为合成型^[19]。血管平滑肌细胞表型转化参与了多种疾病的发生发展过程,包括动脉粥样硬化、经皮冠状动脉腔内血管成形术再狭窄及肺动脉高压等。然而,ERS 是否通过介导肺动脉平滑肌细胞表型转化参与 PAH 的发病过程,目前国内外鲜有研究报道。SM22 alpha 是平滑肌细胞分化标志物,具有细胞特异性,常用作收缩型标志蛋白^[20]。PSMCs 分泌的细胞外基质主要是胶原蛋白,以 I 型和 III 型为主^[21]。本研究用 SM22 alpha 作为收缩型 PSMCs 标志蛋白,I 型胶原表达量用于评估 PSMCs 分泌能力。本研究结果表明 TM 呈浓度依赖性的减少 PSMCs 中 SM22 alpha 表达,增加 I 型胶原分泌,提示 TM 减弱肺动脉平滑肌细胞收缩功能,增强其分泌细胞外基质能力,使肺动脉平滑肌细胞由收缩型转化为合成型。

4-PBA 是一种重要的内质网化学分子伴侣,能抑制内质网应激。为进一步验证 TM 是通过激活内质网应激诱导 PSMCs 表型转化,本研究使用 4-PBA 抑制 PSMCs 内质网应激,观察肺动脉平滑肌细胞表型是否恢复。结果显示 4-PBA(5 mM)增加 TM 抑制的 SM22 alpha 表达,并降低 TM 增加的 I 型胶原分泌,说明 4-PBA 一定程度上逆转了 TM 诱导的平滑肌细胞表型转化。

然而,本研究存在一定的局限性。首先,反映平滑肌细胞表型转化的标志物较多,包括平滑肌肌球蛋白重链(SM-MHC)、 α -平滑肌肌动蛋白(SM- α -actin)、SM22 alpha、调节蛋白、波形蛋白等,本研究中仅使用 SM22 alpha 蛋白作为收缩型血管平滑肌细胞的标志,多种标志蛋白的改变将使结果更加具有说服力。其次,本研究仅为细胞水平的研究,无在体研究。在将来的研究中,我们将在动物水平及人体水平上进一步验证本研究结果,为以抑制内质网应激为 PAH 治疗手段提供更多证据。

综上所述,内质网应激促进肺动脉平滑肌细胞表型转化,表现为增殖能力提高、收缩型标志蛋白(SM22 alpha)表达减少、分泌细胞外基质(I 型胶原)增加,可能是内质网应激介导肺动脉高压发生发展的机制之一。

参考文献(References)

- [1] 王毅,解卫平.肺动脉高压发病机制的研究进展[J].临床肺科杂志,2010,(11):1621-1623
Wang Yi, Xie Wei-ping. Progress in Pathogenesis of Pulmonary Hypertension [J]. Journal of Clinical Pulmonary Medicine, 2010, (11):

- 1621-1623
- [2] 戴彭辰, 刘一诚, 张文胜, 等. 内质网应激分子 GRP78 对非小细胞肺癌的诊断价值研究[J]. 现代生物医学进展, 2016, (20): 3880-3882
Dai Peng-chen, Liu Yi-cheng, Zhang Wen-sheng, et al. Study on the diagnostic value of endoplasmic reticulum stress molecule GRP78 in non-small cell lung cancer [J]. Advances in Modern Biomedicine, 2016, (20): 3880-3882
- [3] 杨媛媛, 刘辉国. 内质网应激及其与呼吸系统疾病的关系[J]. 中华哮喘杂志(电子版), 2013, (04): 56-59
Yang Yuan-yuan, Liu Hui-guo. Endoplasmic reticulum stress and its relationship with respiratory diseases [J]. Chinese Journal of Asthma (Electronic Edition), 2013, (04): 56-59
- [4] Ribeiro C M, O'Neal W K. Endoplasmic reticulum stress in chronic obstructive lung diseases[J]. Curr Mol Med, 2012, 12(7):872-882
- [5] 徐健, 左祥荣, 解卫平. 内质网应激与肺动脉高压 [J]. 江苏医药, 2015, (01): 74-77
Xu Jian, Zuo Xiang-rong, Xie Wei-ping. Effects of endoplasmic reticulum stress and pulmonary hypertension [J]. Jiangsu Pharmaceutical, 2015, (01): 74-77
- [6] Battson M L, Lee D M, Gentile C L. Endoplasmic reticulum stress and the development of endothelial dysfunction [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2017, 312(3): H355-H367
- [7] Shan F, Li J, Huang Q Y. HIF-1 α -induced up-regulation of miR-9 contributes to phenotypic modulation in pulmonary artery smooth muscle cells during hypoxia [J]. J Cell Physiol, 2014, 229 (10): 1511-1520
- [8] McLaughlin V V, Archer S L, Badesch D B, et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association: developed in collaboration with the American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, Inc., and the Pulmonary Hypertension Association[J]. Circulation, 2009, 119(16): 2250-2294
- [9] Macchia A, Marchioli R, Marfisi R, et al. A meta-analysis of trials of pulmonary hypertension: a clinical condition looking for drugs and research methodology[J]. Am Heart J, 2007, 153(6): 1037-1047
- [10] Dromparis P, Paulin R, Stenson T H, et al. Attenuating endoplasmic reticulum stress as a novel therapeutic strategy in pulmonary hypertension[J]. Circulation, 2013, 127(1): 115-125
- [11] Koyama M, Furuhashi M, Ishimura S, et al. Reduction of endoplasmic reticulum stress by 4-phenylbutyric acid prevents the development of hypoxia-induced pulmonary arterial hypertension [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2014, 306(9): H1314-H1323
- [12] Archer S L, Weir E K, Wilkins M R. Basic science of pulmonary arterial hypertension for clinicians: new concepts and experimental therapies[J]. Circulation, 2010, 121(18): 2045-2066
- [13] Koyama M, Furuhashi M, Ishimura S, et al. Reduction of endoplasmic reticulum stress by 4-phenylbutyric acid prevents the development of hypoxia-induced pulmonary arterial hypertension [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2014, 306(9): H1314-H1323
- [14] Ying R, Wang X Q, Yang Y, et al. Hydrogen sulfide suppresses endoplasmic reticulum stress-induced endothelial-to-mesenchymal transition through Src pathway[J]. Life Sci, 2016, 144: 208-217
- [15] Lenna S, Han R, Trojanowska M. Endoplasmic reticulum stress and endothelial dysfunction[J]. IUBMB Life, 2014, 66(8): 530-537
- [16] Hotamisligil G S. Endoplasmic reticulum stress and the inflammatory basis of metabolic disease[J]. Cell, 2010, 140(6): 900-917
- [17] Lee J, Ozcan U. Unfolded protein response signaling and metabolic diseases[J]. J Biol Chem, 2014, 289(3): 1203-1211
- [18] Koyama M, Furuhashi M, Ishimura S, et al. Reduction of endoplasmic reticulum stress by 4-phenylbutyric acid prevents the development of hypoxia-induced pulmonary arterial hypertension [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2014, 306(9): H1314-H1323
- [19] 单发波. miR-9 对缺氧诱导大鼠肺动脉平滑肌细胞表型转化的影响及调控机制研究[D]. 第三军医大学, 2014
Shan Fa-bo, Effects of miR-9 on hypoxia-induced Pulmonary Artery Smooth Muscle Cell Phenotypic Transformation and Its Regulatory Mechanism[J]. Journal of Third Military Medical University, 2014
- [20] 侯乐伟, 廖明芳, 景在平. SM22 α 在血管平滑肌细胞中的作用[J]. 现代生物医学进展, 2009, 9(23): 4553-4555
Hou Le-wei, Liao Ming-fang, Jing Zai-ping. Effects of SM22 α on Vascular Smooth Muscle Cells[J]. Advances in Modern Biomedicine, 2009, 9(23): 4553-4555
- [21] Li X W, Du J, Li Y J. The effect of calcitonin gene-related peptide on collagen accumulation in pulmonary arteries of rats with hypoxic pulmonary arterial hypertension [J]. Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi, 2013, 29(2): 182-186, 192