

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.04.039

解偶联蛋白 2 在内皮损伤及血管重构中的作用研究进展 *

刘 森^{1,2} 王 丹^{1,2} 万进东^{1,2} 刘家欣² 冉 飞^{1,2} 李文章^{1,2} 王沛坚^{1,2△}

(1 成都医学院第一附属医院心血管内科 四川 成都 610500; 2 衰老与血管稳态四川省高等学校重点实验室 四川 成都 610500)

摘要:心脑血管疾病是全球最主要的致死性疾病。活性氧(Reactive oxygen species, ROS)产生增多诱发血管内皮细胞损伤、平滑肌细胞迁移、增殖,是导致血管功能障碍、血管重构发生的重要机制。因此,氧化应激被认为是心脑血管疾病发生、发展的关键环节。但通过补充外源性抗氧化剂防治心脑血管疾病一直存在较大争议。机体可通过自身防御体系拮抗氧化应激,维持氧化-还原状态,如通过调控线粒体解偶联蛋白 2(Uncoupling protein 2, UCP2)调节 ROS 生成,改善血管功能障碍及血管重构。本文就 UCP2 在内皮损伤及血管重构中的作用及机制展开综述,为深入探索这一潜在的防治心脑血管疾病的靶点提供信息。

关键词:解偶联蛋白 2; 内皮损伤; 血管重构; 氧化应激

中图分类号:R543.5 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2019)04-782-03

Research Progress on the Role of Uncoupling Protein 2 in Endothelial Injury and Arterial Remodeling*

LIU Sen^{1,2}, WANG Dan^{1,2}, WAN Jin-dong^{1,2}, LIU Jia-xin², RAN Fei^{1,2}, LI Wen-zhang^{1,2}, WANG Pei-jian^{1,2△}

(1 Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Chengdu Medical College, Chengdu, Sichuan, 610500, China;

2 Key Laboratory of Aging and Vascular Homeostasis, Sichuan Provincial Universities, Chengdu, Sichuan, 610500, China)

ABSTRACT: Cardiovascular and cerebrovascular diseases are the leading causes of death on the world. Excessive reactive oxygen species (ROS), inducing the injury of vascular endothelial cells and migration and proliferation of smooth muscle cells, is an important mechanism for the occurrence of vascular dysfunction and arterial remodeling. Therefore, oxidative stress is considered as a key link in the occurrence and development of cardiovascular and cerebrovascular diseases. However, there is still remaining controversial for the treatment of cardiovascular and cerebrovascular diseases by supplementing exogenous antioxidants. The body can antagonize oxidative stress through its own defense system, maintain the oxidation-reduction state, and initiate endogenous protective mechanisms against the production of superoxide anions. For instance, by regulating mitochondrial uncoupling protein 2(UCP2), ROS production can be regulated, improving vascular dysfunction and arterial remodeling. In this review, the roles and mechanisms of UCP2 in endothelial injury and arterial remodeling were summarized, in order to provide information for further exploration of this potential target for prevention and treatment of cardiovascular and cerebrovascular diseases.

Key words: Uncoupling Protein 2; Endothelial Injury; Arterial Remodeling; Oxidative Stress

Chinese Library Classification(CLC): R543.5 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2019)04-782-03

前言

据世界卫生组织统计,2012 年全球有 1760 万人死于心脑血管疾病,占全球疾病总死亡比例 31.4%,居各种死因首位。与西欧国家相比,中国因心脑血管疾病死亡比率高约 50%^[1]。巨大的疾病负担迫切需要更为有效的防治策略,而心脑血管早期病变尚缺乏明确识别手段,一旦发生靶器官损害则难以逆转。且其发病机制复杂,其中氧化应激被认为该类疾病发生、发展的关键环节。体内活性氧簇(Reactive oxygen species, ROS)参与调节内皮功能、宿主防御与细胞凋亡、平滑肌细胞迁移及增殖

等^[2]。补充外源性抗氧化剂(如维生素 C 和 E 等)在体外的细胞实验及在体的动物实验都获得了不错的效果^[3],但其临床疗效一直存在争议,最近发表在 JACC 杂志的荟萃分析纳入了近 200 例临床研究,提示补充维生素 C、D 并不降低全因死亡率和心血管疾病风险,服用抗氧化剂反而增加全因死亡率^[4]。而通过内源性靶点干预氧化应激水平却能减少心脑血管事件,已经成为近年研究的热点^[5]。解偶联蛋白 2 (Uncoupling protein 2, UCP2)是线粒体内膜上解偶联蛋白家族成员之一,能通过“质子漏作用”使氧化磷酸化过程解偶联调节能量代谢,同时可减少 ROS 生成,调节氧化应激,从而改善血管功能障碍及动脉重

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81400289);四川省杰出青年学术技术带头人资助计划项目(2016JQ0032);

四川省教育厅科研创新团队项目(NO.18TD0030);四川省医学会科研项目(NO.S15022);

成都医学院科研创新团队项目(NO. CYTD16-01);成都医学院科研基金项目(CYZ14-017)

作者简介:刘森(1992-),硕士研究生,主要从事心脑血管疾病研究,电话:15680553262, E-mail: samliu18@aliyun.com

△通讯作者:王沛坚(1979-),医学博士,副教授,副主任医师,主要从事心脑血管疾病的基础及临床研究, E-mail: wpjmed@aliyun.com

(收稿日期:2018-07-23 接受日期:2018-08-18)

构^[9]。本文将通过文献研究对 UCP2 及其发挥作用的上下游通路进行总结分析,以期深入了解 UCP2 与内皮损伤及血管重构的关系及其可能的作用机制。

1 氧化应激与 UCP2

生理状态下,还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)氧化酶系、线粒体系统等可产生超氧阴离子。其中,线粒体氧化呼吸链电子传递是 ROS 的主要来源,而机体可感知 ROS 水平变化,通过抗氧化应激防御体系,合成超氧化物歧化酶(Superoxide Dismutase, SOD)、过氧化氢酶(Catalase, CAT)、还原型谷胱甘肽(Glutathione, GSH)等抗氧化酶,使机体氧化应激水平处于动态平衡^[7]。然而,当机体长期处于高龄、吸烟、高糖等高危因素下, NADPH 等氧化酶系活性增强导致超氧阴离子产生增多,而过多超氧阴离子可使 eNOS 脱偶联,产生更多超氧阴离子,同时 NO 水平降低,导致血管内皮的结构与功能的损害^[8]。UCP2 属于线粒体转运蛋白家族,对调节线粒体膜电位、能量代谢等具有重要意义,可维持氧化呼吸链平衡、调节胰岛素分泌、葡萄糖代谢、防止 ROS 堆积等^[9]。UCP2 作为解偶联蛋白家族成员之一,当线粒体电子传递致膜内外质子驱动力升高、ROS 产生增加,其表达水平显著增高,可介导质子漏调控线粒体膜电位,避免电子与 O₂ 结合成超氧阴离子,即通过负反馈机制抑制机体氧化应激水平升高,防止其对血管的结构与功能的损害,在心脑血管疾病中发挥重要作用^[10,11]。

2 UCP2 与内皮损伤及血管重构

老龄、肥胖、高盐饮食、高血压、高脂血症、糖尿病等心血管疾病高危因素作用下,机体氧化应激系统激活,导致血管屏障内皮细胞损伤,进而诱导炎症反应,最终导致一系列血管病理改变。

2.1 UCP2 与高脂/肥胖导致的血管功能障碍

Tian 等^[12]通过建立高脂饮食诱发肥胖的小鼠模型证实,敲除 UCP2 可进一步加剧高脂诱导的血管功能损害,而过表达 UCP2 则可改善肥胖相关内皮功能障碍。UCP2 对血管功能的保护作用被认为是一种负反馈调节机制^[13],即生理条件下,ROS 生成过多可致 cAMP 和 PKA 相关信号通路激活,进而上调线粒体 UCP2 表达形成保护性反馈作用抑制超氧阴离子生产。而 UCP2 缺失则会导致这种保护性反馈作用消失,最终加重高脂饮食小鼠血管功能障碍,如高脂饮食 UCP2^{-/-}小鼠可加重冠状动脉内皮功能障碍。

2.2 UCP2 对高盐血管损害的作用

高盐饮食可诱导 ROS 产生增多,NO 生物利用度减低,触发机体炎症反应致内皮损伤,导致血管病变致肾脏纤维化、心肌肥厚等,且尚缺乏有效的干预措施^[14]。Ma 等^[15]发现 UCP2 敲除小鼠加重了高盐饮食引起的血管功能障碍和血压升高。UCP2 过表达转基因小鼠可改善高盐介导的血管损伤所致的血压升高^[16],这与 UCP2 过表达对抗高盐所致超氧阴离子产生增多,提高 NO 生物利用度有关^[17]。这一发现与 Lombard^[18]在 UCP2 敲除小鼠研究中得出的结论一致,即 UCP2 拮抗高盐介导的血管损害。

2.3 UCP2 与衰老血管功能

高龄作为心血管疾病发生的独立危险因素,增加了血管氧化应激水平,导致内皮功能障碍^[19]。部分膳食被用于延缓衰老可能与激活 UCP2 信号通路相关,例如姜黄素可改善衰老小鼠和 SD 大鼠脑血管内皮功能障碍,主要通过 AMPK/UCP2 通路发挥作用,当 UCP2 基因缺失时这种保护作用消失^[20]。降糖药物匹格列酮也被认为具有延缓衰老的作用,我们前期通过自然衰老大鼠在体研究证实 PPAR γ 激动剂匹格列酮通过上调 UCP2 表达改善脑动脉内皮功能障碍,离体研究证实 PPAR γ 通过上调 UCP2 表达降低衰老人脐静脉内皮细胞 ROS 水平^[21]。

2.4 UCP2 改善糖尿病血管损伤

血管内皮损伤是糖尿病血管并发症的起始环节。UCP2 可抑制高糖诱导的脐静脉内皮细胞凋亡^[22]。香港中文大学血管医学研究所发现敲除 UCP2 可升高 ROS 水平,加重高糖所致离体小鼠主动脉内皮功能障碍,而 UCP2 过表达可通过减少 ROS 生成,减轻血管功能的障碍^[12]。Sun 等^[23]在 db/db 小鼠模型中证实膳食辣椒素可激活瞬时受体电位通道 TRPV1 改善高糖所致血管功能障碍,这主要依赖于其上调线粒体 UCP2 活性,减轻氧化应激水平。

2.5 UCP2 与动脉粥样硬化

早在 2003 年,Blanc 等^[24]报道将 UCP2^{-/-}小鼠骨髓移植到 LDLR^{-/-}小鼠可增加动脉粥样斑块面积,且巨噬细胞数量、凋亡细胞百分率也同时增加,而适应性免疫反应和平滑肌表型无明显变化,提示巨噬细胞 UCP2 可能在其中发挥重要的作用。及后相关的作用机制被进一步揭示,上调巨噬细胞 UCP2 表达可抑制 ROS 的产生,使细胞拮抗白三烯分泌等炎症反应致血管内皮功能损害,减轻动脉粥样硬化^[25]。Moukdar 等^[26]报道 UCP2^{-/-}小鼠抗氧化能力减低,炎性水平升高,可致动脉粥样斑块形成。在 APOE^{-/-}小鼠中,UCP2 还介导了 AMPK 激活减轻血管内皮损伤和动脉粥样硬化^[27]。不仅局限于内皮细胞,UCP2 还可能参与了 PPAR γ 抑制平滑肌细胞迁移及增殖减少动脉粥样斑块的形成^[28]。这些证据提示 UCP2 调控 ROS 水平在介导血管炎症反应致内皮损害及平滑肌细胞迁移及增殖中起重要作用。但上述多数研究都基于 UCP2 动物整体敲除,结合条件性敲除动物模型,如内皮 UCP2 敲除,平滑肌 UCP2 敲除等将更好地阐明 UCP2 在上述细胞中的作用。

2.6 UCP2 防止血管再狭窄

血管平滑肌细胞过度增殖是肌内膜增生关键环节,是血管再狭窄的病理基础之一。Zhou 等^[28]发现 PPAR γ 可通过上调 UCP2 抑制小鼠颈动脉损伤后平滑肌细胞增殖,防止内膜增生。Zhang 等^[29]证实 UCP2 可能通过抑制 NF- κ B 依赖的平滑肌细胞迁移和增殖治疗血管再狭窄。但有研究得出完全相反的结果,即 UCP2 的拮抗剂京尼平通过诱导 HO-1 表达,抑制 TNF- α 诱导的血管平滑肌细胞增殖及迁移^[30]。

2.7 UCP2 与肺动脉重构及肺动脉高压

与全身其它动脉血管不同,肺动脉对低氧非常敏感。小鼠肺动脉血管平滑肌细胞 UCP2 缺失可导致线粒体膜超极化,抑制丙酮酸脱氢酶等酶系功能。这种作用类似于低氧触发凋亡和增殖信号通路而导致肺动脉重塑^[31,32]。最近研究证实,特异性内皮细胞敲除 UCP2 使有丝分裂和自噬增加,线粒体含量减少和

凋亡反应增加,而这些变化加剧了间歇性缺氧引起的肺动脉压升高^[3]。由此可知,其实不管是血管内皮细胞,还是平滑肌细胞,UCP2 都是线粒体应对缺氧的重要功能调节因子,在血管重塑过程中发挥重要作用。

3 总结与展望

线粒体氧化呼吸链电子传递可致 ROS 积聚,ROS 产生过多致血管的结构与功能损害,与心脑血管疾病的发生、发展密切相关。与外源性抗氧化剂不同的是,UCP2 作为拮抗 ROS 升高的关键线粒体膜蛋白,可通过调节线粒体功能,减少 ROS 的生成,拮抗氧化应激。尽管前人对 UCP2 在心脑血管疾病中的作用做了大量工作,但目前其作用及机制仍未完全阐明,目前认为 UCP2 通过负反馈调节机制抑制 ROS 的生成,但具体的机制如何?其负反馈的确切途径又是什么?目前仍不清晰,这也是解释为什么在某些实验中利用 UCP2 的抑制剂也可产生保护血管的作用的关键。此外,目前实验研究多利用整体敲除的动物模型,这就涉及到细胞特异性的问题,结合条件敲除的动物模型更有利于进一步阐明 UCP2 在平滑肌细胞或内皮细胞中所发挥的作用。更为重要的是,目前大多数研究仅限于细胞或动物实验,需要进一步加强 UCP2 的人体研究。内源性抗氧化靶点的干预,抑或联合维生素 C 等外源性抗氧化剂应用于临床是否会带来与单纯补充外源性抗氧化剂不同的疗效,尚需要有说服力的临床研究结果证实。总的来说,UCP2 作为氧化应激水平的关键调节基因,进一步挖掘其在血管功能及动脉重构中的作用将可能为心脑血管疾病的防治提供一个重要的干预靶点。

参考文献(References)

- [1] McAloon C, Boylan L, Hamborg T, et al. The changing face of cardiovascular disease 2000-2012: An analysis of the world health organisation global health estimates data[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 224: 256-264
- [2] Münzel T, Camici GG, Maack C, et al. Impact of oxidative stress on the heart and vasculature: part 2 of a 3-part series[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70(2): 212-229
- [3] Manjula K, Subramanyam M, Devi SA. Protection against oxidative stress caused by intermittent cold exposure by combined supplementation with vitamin E and C in the aging rat hypothalamus [J]. *Neurochemical research*, 2013, 38(4): 876-885
- [4] Jenkins DJA, Spence JD, Giovannucci EL, et al. Supplemental Vitamins and Minerals for CVD Prevention and Treatment [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(22): 2570-2584
- [5] 王芳, 周鹏, 王沛坚. 氧化应激致衰老相关内皮功能障碍及潜在的内源性可干预靶点[J]. *成都医学院学报*, 2014, 9(03): 362-366
- [6] Chen G, Yan J, Wang X, et al. Mechanism of uncoupling protein 2 mediated myocardial injury in hypothermic preserved rat hearts[J]. *Mol Med Rep*, 2016, 14(2): 1857-1864
- [7] 王沛坚, 王芳, 万进东, 等. 内质网应激及线粒体功能障碍在糖尿病血管内皮损伤中作用的研究进展[J]. *现代生物医学进展*, 2017, 17(02): 389-392
- [8] Niemann B, Rohrbach S, Miller M, et al. Oxidative Stress and Cardiovascular Risk: Obesity, Diabetes, Smoking, and Pollution: Part 3 of a 3-Part Series[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70(2): 230-251
- [9] Diano S, Horvath TL. Mitochondrial uncoupling protein 2 (UCP2) in glucose and lipid metabolism[J]. *Trends Mol Med*, 2012, 18(1): 52-58
- [10] Mailloux RJ, Harper M-E. Uncoupling proteins and the control of mitochondrial reactive oxygen species production [J]. *Free Radic Biol Med*, 2011, 51(6): 1106-1115
- [11] Pierelli G, Stanzione R, Forte M, et al. Uncoupling Protein 2: A Key Player and a Potential Therapeutic Target in Vascular Diseases [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017: 7348372
- [12] Tian X, Wong W, Xu A, et al. Uncoupling protein-2 protects endothelial function in diet-induced obese mice [J]. *Circ Res*, 2012, 110(9): 1211-1216
- [13] Xiong S, Wang P, Ma L, et al. Ameliorating Endothelial Mitochondrial Dysfunction Restores Coronary Function via Transient Receptor Potential Vanilloid 1-Mediated Protein Kinase A/Uncoupling Protein 2 Pathway[J]. *Hypertension*, 2016, 67(2): 451-460
- [14] Ma S, Zhang Y, Wang Q, et al. Ablation of uncoupling protein 2 exacerbates salt-induced cardiovascular and renal remodeling associated with enhanced oxidative stress[J]. *Int J Cardiol*, 2014, 175(1): 206-210
- [15] Ma S, Ma L, Yang D, et al. Uncoupling protein 2 ablation exacerbates high-salt intake-induced vascular dysfunction [J]. *Am J Hypertens*, 2010, 23(8): 822-828
- [16] Ma S, Li D, Yang D, et al. Establishment of a conditional transgenic mouse model expressing human uncoupling protein 2 in vascular smooth muscle cells[J]. *Exp Ther Med*, 2012, 4(3): 545-547
- [17] Ma S, Wang Q, Zhang Y, et al. Transgenic overexpression of uncoupling protein 2 attenuates salt-induced vascular dysfunction by inhibition of oxidative stress[J]. *Am J Hypertens*, 2014, 27(3): 345-354
- [18] Lombard J. Uncoupling protein 2 (UCP2): Another player in the complex drama of vascular salt sensitivity [J]. *Am J Hypertens*, 2010, 23(8): 816
- [19] Higashi Y, Kihara Y, Noma K. Endothelial dysfunction and hypertension in aging[J]. *Hypertens Res*, 2012, 35(11): 1039-1047
- [20] Pu Y, Zhang H, Wang P, et al. Dietary curcumin ameliorates aging-related cerebrovascular dysfunction through the AMPK/uncoupling protein 2 pathway[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2013, 32(5): 1167-1177
- [21] Wang P, Li B, Cai G, et al. Activation of PPAR- γ by pioglitazone attenuates oxidative stress in aging rat cerebral arteries through upregulating UCP2[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2014, 64(6): 497-506
- [22] He Y, Wang N, Shen Y, et al. Inhibition of high glucose-induced apoptosis by uncoupling protein 2 in human umbilical vein endothelial cells[J]. *Int J Mol Med*, 2014, 33(5): 1275-1281
- [23] Sun J, Pu Y, Wang P, et al. TRPV1-mediated UCP2 upregulation ameliorates hyperglycemia-induced endothelial dysfunction [J]. *Cardiovascular diabetology*, 2013, 12(1): 69
- [24] Blanc J, Alves-Guerra M, Esposito B, et al. Protective role of uncoupling protein 2 in atherosclerosis [J]. *Circulation*, 2003, 107(3): 388-390
- [25] Hertz A, Xu H, Downey M, et al. Fatty acid binding protein 4/aP2-dependent BLT1R expression and signaling [J]. *J Lipid Res*, 2017, 58(7): 1354-1361
- [26] Moukdar F, Robidoux J, Lyght O, et al. Reduced antioxidant capacity and diet-induced atherosclerosis in uncoupling protein-2-deficient mice[J]. *J Lipid Res*, 2009, 50(1): 59-70

(下转第 738 页)

- 业出版社, 2015: 93-99
- [11] 顾锋. 重视下丘脑垂体疾病尤其是垂体瘤早期诊断和治疗策略[J]. 中国实用内科杂志, 2013, 33(7): 493-496
- [12] 王本才, 李静静, 赵淑梅. 56 例高泌乳素血症临床分析 [J]. 临床医学, 2001, 21(3): 26-27
- [13] 加娜尔·哈力克, 艾比拜·玉素甫. 泌乳素瘤 54 例临床分析 [J]. 中国医师进修杂志, 2014, 37(9): 45-47
- [14] Li Chun-mei. The relationship between serum prolactin level and infertility [J]. Modern Chinese and Western Medicine Journal, 2008, 11 (17): 4905
- [15] Wang Jia-ning. Pathogenesis and diagnosis and treatment of hyperprolactin [J]. Medical Review, 2012, 18(21): 3630-3631
- [16] Nishioka H, Ito H, Haraoka J, et al. Growth potential of female prolactinomas [J]. Surg Neurol, 2001, 55: 213-217
- [17] Day PF, Ito MG, Glorian M et al. Incidence and prevalence of clinically relevant pituitary adenomas: retrospective cohort study in a Health Management Organization in Buenos Aires, Argentina [J]. Arch Endocrinol Metab, 2016, 60: 554
- [18] Xie Yuan-run. Clinical analysis of 61 cases of prolactin tumor operation [D]. Kunming medical university, 2016
- [19] Molitch ME. Diagnosis and treatment of prolactinomas [J]. Adv Intern Me, 1999, 44: 117-179
- [20] 朱梅, 张勇, 彭虹, 等. 血清 PRL 水平与 MRI 扫描垂体催乳素瘤的对比分析及临床应用[J]. 放射免疫学杂志, 2013, 26(2): 135-137
- [21] Bronstein MD. Disorders of prolactin secretion and prolactinomas [M]. In: DeGroot LJ, Jameson JL, editors. Endocrinology. 6th edition. Philadelphia: Saunders/Elsevier, 2016, 1: 333-357
- [22] 邱爽, 时立新, 庄惠君. 428 例垂体瘤患者临床特征分析[J]. 贵阳医学院学报, 2015, 40(11): 1223-1225
- [23] Zheng li-hong, Han Wen-qing, Jiang Ya-qiu. The clinicopathologic features and curative effect of high prolactin and pituitary adenoma in 325 cases[J]. Chinese Journal of Practical Internal Medicine, 2017, 37 (10): 914-916
- [24] Linsler S, Quack F, Schwerdtfeger K et al. Prognosis of pituitary adenomas in the early 1970s and today-Is there a benefit of modern surgical techniques and treatment modalities? [J]. Clin Neurol Neurosurg, 2017, 156: 4
- [25] 刘阳, 连伟, 王任直. 垂体催乳素腺瘤诊疗中常见问题及解决方案 [J]. 中国临床神经外科杂志, 2015, 20(11): 698-700
- [26] 王任直, 周良辅, 周定标, 等. 中国垂体腺瘤外科治疗专家共识[J]. 中华医学杂志, 2015, 95(5): 324-329
- [27] Freda P, Katznelson L, Molitch M. The Hormone Foundation's Patient guide to pituitary incidentaloma assessment and treatment [J]. Clin Endocrinol Metab, 2011, 96(4): 35A-36A
- [28] 赵雪兰, 蒋翠萍, 李益明. 2001 例手术治疗垂体瘤患者临床分析 [A]. 内分泌代谢性疾病系列研讨会暨中青年英文论坛, 2008
- [29] 彭蒙蒙, 梁琳琅, 邢雪. 垂体瘤 509 例临床特点及术后长期随访分析[J]. 中国实用内科杂志, 2014, 34(5): 488-491
- [30] Felix I, Asa SL, Kovacs K, et al. Recurrent phriformal biformous pituitary adenoma producing growth hormone, thyrotropin, and prolactin[J]. Arch Pathol Lab, 1994, 118(1): 66-70
- [31] Glezer A, Bronstein MD. Prolactinomas, cabergoline, and pregnancy [J]. Endocrine, 2014, 47(1): 64-69

(上接第 784 页)

- [27] Wang Q, Zhang M, Liang B, et al. Activation of AMP-activated protein kinase is required for berberine-induced reduction of atherosclerosis in mice: the role of uncoupling protein 2 [J]. PLoS one, 2011, 6 (9): e25436
- [28] Zhou Y, Zhang MJ, Li BH, et al. PPARgamma Inhibits VSMC Proliferation and Migration via Attenuating Oxidative Stress through Up-regulating UCP2[J]. PLoS One, 2016, 11(5): e0154720
- [29] Zhang Y, Zhang Y, Li W, et al. Uncoupling Protein 2 Inhibits Myointimal Hyperplasia in Preclinical Animal Models of Vascular Injury[J]. J Am Heart Assoc, 2017, 6(10): e002641
- [30] Jiang F, Jiang R, Zhu X, et al. Genipin inhibits TNF- α -induced vascular smooth muscle cell proliferation and migration via induction of HO-1[J]. PLoS One, 2013, 8(8): e74826
- [31] Dromparis P, Paulin R, Sutendra G, et al. Uncoupling protein 2 deficiency mimics the effects of hypoxia and endoplasmic reticulum stress on mitochondria and triggers pseudohypoxic pulmonary vascular remodeling and pulmonary hypertension [J]. Circ Res, 2013, 113 (2): 126-136
- [32] Pak O, Sommer N, Hoeres T, et al. Mitochondrial hyperpolarization in pulmonary vascular remodeling. Mitochondrial uncoupling protein deficiency as disease model [J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2013, 49 (3): 358-367
- [33] Haslip M, Dostanic I, Huang Y, et al. Endothelial uncoupling protein 2 regulates mitophagy and pulmonary hypertension during intermittent hypoxia [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2015, 35 (5): 1166-1178