

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.03.008

盐敏感性高血压大鼠纹蛋白水平变化对醛固酮及 p38MAPK 通路的影响 *

巩 亮¹ 王晓春² 焦 阳³ 姜顺涛¹ 杨光磊¹

(1 贵州省遵义医科大学附属医院心内科 贵州 遵义 563000; 2 贵州省遵义医科大学附属医院综合病房 贵州 遵义 563000;

3 贵州省遵义医科大学第三附属医院心内科 贵州 遵义 563000)

摘要 目的:探讨盐敏感性高血压大鼠纹蛋白水平变化对醛固酮及 p38MAPK 通路的影响。**方法:**通过向新生大鼠皮下注射辣椒素和高盐饮食构建盐敏感性高血压大鼠模型,分别使用醛固酮(ALDO)和醛固酮、依普利酮联合给药,实验分组为:1)正常对照组;2)模型组;3)假手术组;4)ALDO 组;5)ALDO+依普利酮组。通过 ELISA 检测大鼠血浆中 ALDO 含量和外周血肾素含量,通过 qPCR 和 WB 检测大鼠心脏、肾脏、血管平滑肌中 striatin 和 p38 MAPK 的 mRNA 和蛋白的表达变化。**结果:**造模后在给药前大鼠血压有不同程度的升高,给药后 ALDO 组和 ALDO+Eplerenone 组血压均有一定程度的下降;给药后 ALDO+Eplerenone 组大鼠血浆中 ALDO 和外周血中肾素含量升高;在肾脏与 Control 组和 Model 组相比,ALDO+Eplerenone 组的 striatin 和 p38 MAPK 蛋白表达水平显著升高,p38 MAPK 的 mRNA 表达水平显著升高;在心脏中与 Model 组相比,ALDO+Eplerenone 组的 p38 MAPK 蛋白表达水平显著升高;在主动脉中与 Control 组和 Model 组相比,ALDO+Eplerenone 组的 striatin 和 p38 MAPK 蛋白表达水平显著降低。**结论:**纹蛋白水平的改变与盐敏感高血压具有相关性,其可通过调节 ALDO/MR→p38MAPK 相关通路影响盐敏感性高血压。

关键词:盐敏感性高血压;醛固酮;依普利酮;striatin;p38 MAPK

中图分类号:R-33;R544.1;R586.24 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2022)03-437-05

Effect of Stria Protein Level on Aldosterone and p38MAPK Pathway in Salt-sensitive Hypertensive Rats*

GONG Liang¹, WANG Xiao-chun², JIAO Yang³, JIANG Shun-tao¹, YANG Guang-lei¹

(1 Department of Cardiology, Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Guizhou Province, Zunyi, Guizhou, 563000, China;

2 General Ward, Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Guizhou Province Zunyi, Guizhou, 563000, China;

3 Department of Cardiology, the Third Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Guizhou Province, Zunyi, Guizhou, 563000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effect of changes in the level of Striatin on aldosterone and p38MAPK pathways in salt-sensitive hypertensive rats. **Methods:** A salt-sensitive hypertensive rat model was constructed by subcutaneously injecting capsaicin and a high-salt diet into neonatal rats. Aldosterone (ALDO) was administered in combination with aldosterone and eplerenone. The experiment was divided into: 1) Normal control Group; 2) Model group; 3) Sham operation group; 4) ALDO group; 5) ALDO+eplerenone group. The content of ALDO in rat plasma and the content of renin in peripheral blood were detected by ELISA, and the mRNA and protein expression of striatin and p38 MAPK in rat heart, kidney, and vascular smooth muscle were detected by qPCR and WB. **Results:** After the model was established, the blood pressure of the rats increased to varying degrees before the administration. After the administration, the blood pressure of the ALDO group and the ALDO+Eplerenone group both decreased to a certain extent; after the administration, the ALDO+Eplerenone group rat plasma ALDO and peripheral The blood renin content increased; compared with the Control group and the Model group in the kidney, the striatin and p38 MAPK protein expression levels in the ALDO+Eplerenone group were significantly increased, and the p38 MAPK mRNA expression level was significantly increased; in the heart, compared with the Model group Compared with the ALDO+Eplerenone group, the expression level of p38 MAPK protein was significantly increased; in the aorta, compared with the Control group and the Model group, the expression levels of striatin and p38 MAPK protein in the ALDO+Eplerenone group were significantly reduced. **Conclusion:** The change of stroma protein level is related to salt-sensitive hypertension, which can affect salt-sensitive hypertension by regulating ALDO/MR→p38MAPK related pathways.

Key words: Salt sensitive hypertension; Aldosterone; Eplerenone; Striatin; p38 MAPK

Chinese Library Classification(CLC): R-33; R544.1; R586.24 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2022)03-437-05

* 基金项目:贵州省科技厅项目(黔科合基础[2016]1173)

作者简介:巩亮(1974-),男,硕士,主任医师,研究方向:心内科,E-mail:gl417185871@163.com

(收稿日期:2021-04-07 接受日期:2021-04-30)

前言

高血压是一种严重威胁人类身体健康的心血管疾病,其中盐敏感性高血压是目前原发性高血压的特殊类型^[1-3]。2005年,美国高血压学会(ASH)在高血压新定义中将“盐敏感性”确立为高血压早期损害标志^[4,5]。近年来尽管盐敏感高血压相关的基因分析及病理生理机制研究取得了一些进展,但某些生物学途径仍有待进一步深入研究。纹蛋白(striatin)通过与分裂原激活的蛋白激酶(mitogen activated protein kinases, MAPK)等信号通路相互作用,参与醛固酮(Aldosterone, ALDO)/盐皮质激素受体(mineralocorticoid receptor, MR)的非基因组作用^[6,7]。本研究通过观察纹蛋白在盐敏感性高血压大鼠中组织器官中表达水平,拟证实纹蛋白通过介导 ALDO/MR 轴、进而调节 p38MAPK 信号通路,从而影响盐敏感性高血压的血压水平,旨在证明纹蛋白水平的改变与盐敏感高血压密切相关,为盐敏感高血压的发病机制提供依据。

1 材料与方法

1.1 仪器与试剂

1.1.1 实验动物 Wistar 大鼠,雌性 16 只,雄性 7 只,(许可证号:SCXK(沪)2013-0016,上海西普尔-必凯实验动物有限公司)。

1.1.2 实验试剂 辣椒素(G1502115, aladdin); 醛固酮(20180505, Solarbio); 依普利酮(C10174076, Macklin); Rat ALD 试剂盒(MM-0555R1, 酶免); Rat Renin 试剂盒(MM-0343R1, 酶免); RIPA 细胞裂解液(C1053, 北京普利莱基因技术有限公司); BCA 蛋白定量试剂盒(BCA Protein Assay Kit)(CW0014S, 康为世纪); 超敏发光液(RJ239676, 赛默飞); Mouse Monoclonal Anti-GAPDH (TA-08, 中杉金桥, 1/2000); Rabbit Polyclonal Anti-STRN1/3 (别名: striatin)(DF2575, Affinity, 1/1000); Rabbit Polyclonal Anti-p38MAPK (bs-0637R, Bioss, 1/1000); 辣根酶标记山羊抗鼠 IgG(H+L)(ZB-2305, 中杉金桥, 1/2000); 辣根酶标记山羊抗兔 IgG(H+L)(ZB-2301, 中杉金桥, 1/2000)等。

1.1.3 实验仪器 渗透泵(2ML4, 2.5 μ L/h, 28days, alzet); 酶标仪(RT-6100, Rayto); 电热恒温培养箱(DHP-9054, 山东博科生物产业有限公司); 微型离心机(D1008E, SCJLOGEX); 旋涡混合器(XH-C, 常州越新仪器制造有限公司); 干式电加热器(GL-150, 海门市其林贝尔仪器制造有限公司); 紫外可见分光光度计(UV-1600PC, 上海美谱达仪器有限公司); 低温高速离心机(TGL-16G, 常州中捷实验仪器制造有限公司); 蛋白垂直电泳仪(DYY-6C, 北京市六一仪器厂); 超高灵敏度化学发光成像系统(Chemi DocTM XRS+, 伯乐生命医学产品(上海)有限公司)等。

1.2 实验方法

1.2.1 实验分组 1)正常对照组(Control); 2)模型组(Model); 3)模型+假手术组(泵内注射 2 mL 生理盐水, 持续给药 4 周)(Sham); 4)模型+ALDO 组(ALDO: 72 μ g/kg/d, 渗透泵持续给药 4 周)(ALDO); 5)模型+ALDO+依普利酮组(ALDO: 72 μ g/kg/d, 渗透泵持续给药 4 周; 依普利酮: 100 mg/kg/d 灌胃持续给药 4 周)(ALDO+Eplerenone)。

1.2.2 盐敏感性高血压大鼠模型建立 新生雄性 wistar 大鼠出生后第 1、2 天皮下注射辣椒素 50 mg/kg (溶解在含 10%乙醇、10%吐温 80 的生理盐水中, 配制浓度为 10 mg/mL), 每只新生大鼠每次需注射 5 μ L/g 体重的辣椒素溶液。哺乳期(3 周)后高盐饮食 4 周(使用含 4%氯化钠的高盐饲料)。测定鼠尾收缩压 ≥ 115 mmHg 确定为造模成功。

1.2.3 大鼠渗透泵植入 称重空泵和泵帽的重量; 用 2.5 mL 注射器安装上胶囊泵配套的钝针透抽取 2.5 mL 药液, 排尽针头内的空气, 将胶囊渗透压泵直立, 钝针头插入泵底; 缓慢向泵内推注药物溶液直至泵口少许溢出, 拔出针头; 将泵帽完全插入泵内, 拭去多余药液; 称取整个泵的重量, 计算出灌注药液的量; 将填充好的胶囊泵置入 37℃ 的生理盐水中 40 h。将待植入动物麻醉称重后备皮, 在背部下行一 0.5 cm 左右横切口, 组织钳由切口向动物背部撑出一个胶囊大小的空间, 行手术植入满药物溶液的胶囊渗透压泵, 伤口缝合。

1.3 指标检测

1.3.1 ELISA 检测血浆中 ALDO 和外周血肾素含量 配制好试剂盒各种组分的工作液, 标准品的加样: 设置标准品孔和样本孔, 标准品孔各加不同浓度的标准品 50 μ L; 分别设空白孔(空白对照孔不加样品及酶标试剂, 其余各步操作相同)、待测样品孔。在酶标包被板上待测样品孔中先加样品稀释液 40 μ L, 然后再加待测样品 10 μ L; 加样将样品加于酶标板孔底部, 尽量不触及孔壁, 轻轻晃动混匀; 除空白组外每孔加入酶标试剂 100 μ L, 37℃ 孵育 60 min; 小心揭掉封板膜, 弃去液体, 甩干, 每孔加满洗涤液, 静置 30s 后弃去, 如此重复 5 次, 拍干; 每孔先加入显色剂 A 50 μ L, 再加入显色剂 B 50 μ L, 轻轻震荡混匀, 37℃ 避光显色 15 min; 每孔加入终止液 50 μ L 终止反应; 以空白孔调零, 450 nm 波长依序测量各孔的吸光度(OD 值)。测定应在加终止液后 15 min 以内进行。

1.3.2 Western Blot 检测组织中 striatin 和 p38 MAPK 的蛋白表达含量 取各组组织加入裂解液, 充分研磨, 收集匀浆 12000 r/min 高速离心机离心 15 min。取上清得到总蛋白。根据 BCA 试剂盒测定蛋白浓度, 蛋白变性, 上样, 进行十二烷基硫酸钠凝胶电泳 1-2 h, 湿法转膜 30-50 min。一抗溶液孵育, 4℃ 过夜; 二抗溶液室温孵育 1-2 h。在膜上滴加 ECL 曝光液, 在凝胶成像系统中曝光。用 "Quantity one" 软件分析各抗体条带灰度值。

1.4 统计方法

应用 SPSS 20.0 软件进行统计分析。所有实验重复 3 次, 定量结果采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。两组之间定量数值比较采用独立样本 T 检验, 多组之间定量数值比较采用单因素方差分析, 两两比较采用 S-N-K 法。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 实验结果

2.1 盐敏感性高血压大鼠模型建立

通过注射辣椒素和持续高盐饮食构建盐敏感性高血压大鼠模型, 如图 1A(选择新生雄性大鼠)1B(颈部皮下注射辣椒素)1C(移植渗透泵)所示。分别在给药前与给药后测定鼠尾血压, 如图 1D 所示, 给药前与对照组相比各模型组血压均有一定程度的升高, 其中 ALDO 组显著升高, 且与对照组差异具有统计学意义($P<0.05$); 给药后 ALDO 组和 ALDO+Eplerenone 组血压均有一定程度的下降。

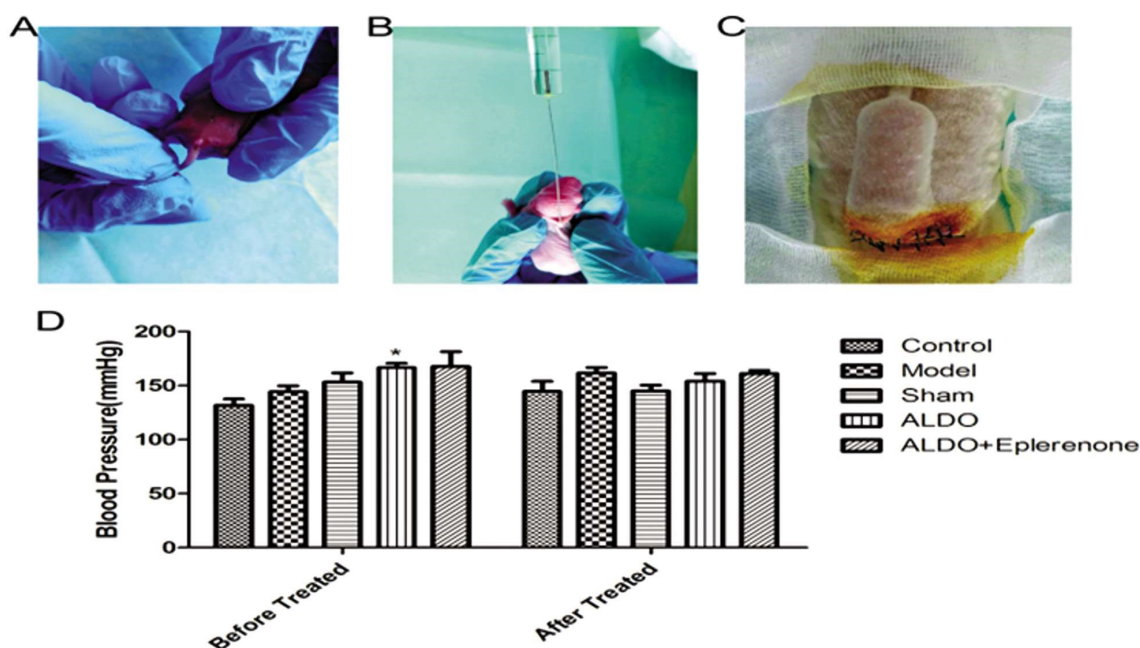


图1 盐敏感性高血压大鼠模型建立及给药前后血压变化

Fig.1 Establishment of a salt-sensitive hypertensive rat model and changes in blood pressure before and after administration

2.2 给药后大鼠血浆中 ALDO 和外周血肾素含量变化

如图 2A 所示,与 Control 组相比,Sham 组和 ALDO 组的大鼠血浆中 ALDO 含量显著下降,且有统计学意义($P<0.05$);与 Model 组相比,Sham 组和 ALDO 组大鼠血浆中 ALDO 含量

显著下降,且具有统计学意义($P<0.05$),ALDO+Eplerenone 组大鼠血浆中 ALDO 含量显著升高,且具有统计学意义($P<0.05$)。如图 2B 所示,与 Model 组相比,ALDO+Eplerenone 组大鼠外周血肾素含量显著升高,且具有统计学意义($P<0.05$)。

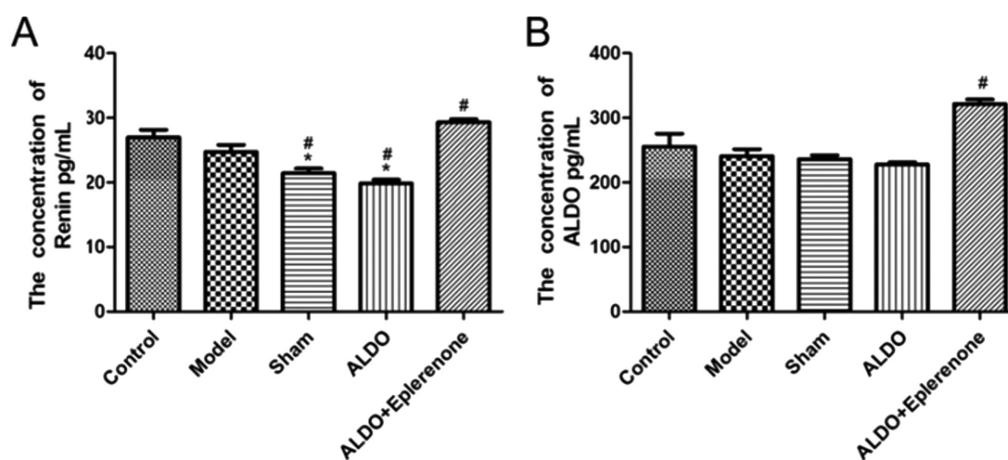


图2 大鼠血浆中 ALDO 和外周血肾素含量变化

Fig.2 Changes in the contents of ALDO in plasma and renin in peripheral blood of rats

2.3 给药后大鼠不同组织中 striatin 和 p38 MAPK 的蛋白和 mRNA 表达变化

如图 3A、3B 所示,在肾脏中与 Control 组相比,Model 组、Sham 组、ALDO 组和 ALDO+Eplerenone 组的 striatin 和 p38 MAPK 的 mRNA 和蛋白表达水平均显著升高,且具有统计学意义($P<0.05$);与 Model 组相比,Sham 组、ALDO 组和 ALDO+Eplerenone 组的 striatin 的 mRNA 和蛋白表达水平显著升高,而 p38 MAPK 的 mRNA 和蛋白表达水平显著降低,且具有统计学意义($P<0.05$)。

如图 3C 所示,在心脏中,与 Control 组相比,Model 组、Sham 组、ALDO 组和 ALDO+Eplerenone 组的 striatin 和 p38 MAPK 蛋白表达水平均显著降低,且具有统计学意义($P<0.05$),

与 Model 组相比,Sham 组、ALDO 组和 ALDO+Eplerenone 组的 striatin 和 p38 MAPK 蛋白表达水平均显著升高,且具有统计学意义($P<0.05$)。

如图 3D 所示,在心脏中,与 Control 组相比,ALDO 组的 striatin mRNA 表达水平显著降低,且具有统计学意义($P<0.05$);与 Control 组和 Model 组相比,ALDO 组的 p38 MAPK mRNA 表达水平显著降低,且具有统计学意义($P<0.05$)。

如图 3E 所示,在主动脉中与 Control 组相比,Model 组、Sham 组和 ALDO+Eplerenone 组的 striatin 蛋白表达水平显著降低,且具有统计学意义($P<0.05$);与 Model 组相比,ALDO 组的 striatin 蛋白表达水平显著升高,且具有统计学意义($P<0.05$),ALDO+Eplerenone 组的 striatin 蛋白表达水平显著降低,且具

有统计学意义 ($P<0.05$)。与 Control 组相比, Model 组、Sham 组、ALDO 组和 ALDO +Eplerenone 组的 p38 MAPK 蛋白表达水平均显著降低,且具有统计学意义 ($P<0.05$); 与 Model 组相比, ALDO 组和 ALDO +Eplerenone 组的 p38 MAPK 蛋白表达

水平显著降低,且具有统计学意义 ($P<0.05$)。

如图 3F 所示, 与 Control 组和 Model 组相比, ALDO 组的 striatin mRNA 表达水平升高; 与 Control 组和 Model 组相比, ALDO+Eplerenone 组的 p38 MAPK mRNA 表达水平降低。

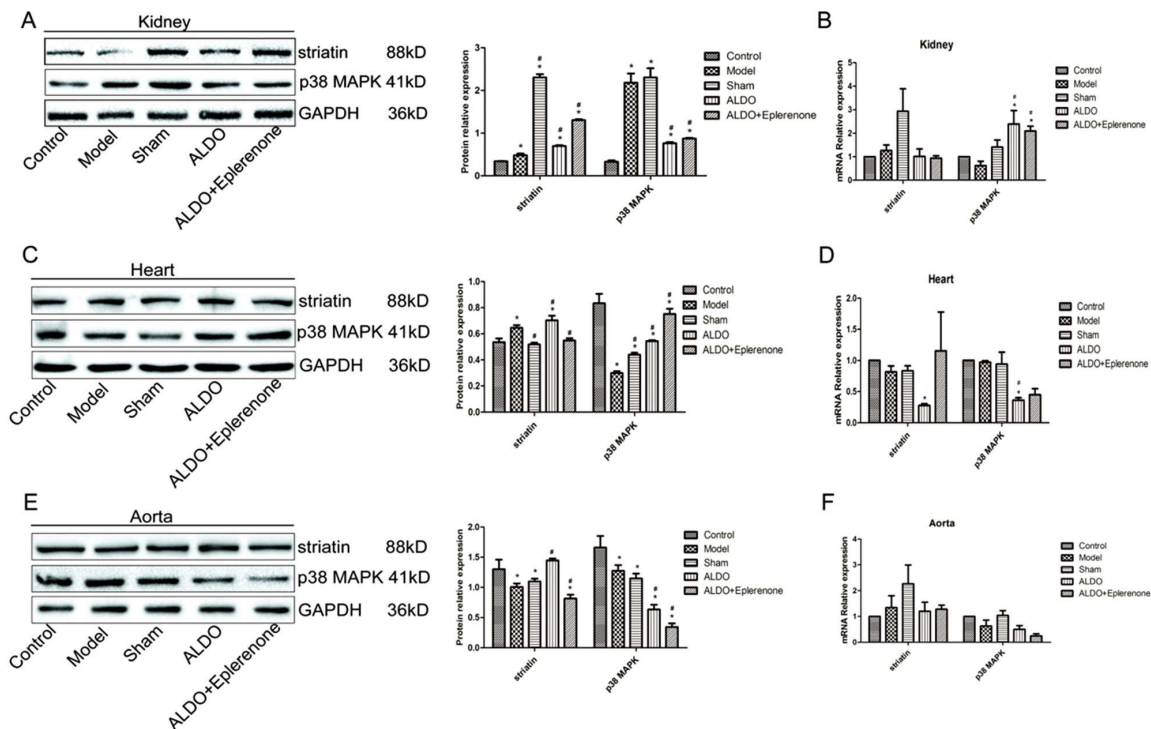


图 3 大鼠肾脏、心脏、主动脉中 striatin 和 p38 MAPK 的蛋白和 mRNA 表达

Fig.3 Changes in the contents of ALDO in plasma and renin in peripheral blood of rats

3 讨论

纹蛋白是一个 780 个氨基酸组成的蛋白质,作为支架蛋白主要存在于神经元中,与囊泡运输和小窝蛋白-1(CAV-1)的介质相互作用,并定位于小窝蛋白中^[8-10]。在分子水平上,纹蛋白有四个蛋白-蛋白相互作用结构域:小窝蛋白连接结构域(CAV1 结构域)、卷曲螺旋结构、Ca²⁺-钙调蛋白连接结构域及蛋白 C 端的大型 WD 重复结构域^[11-13]。研究表明纹蛋白可以与蛋白磷酸酶 2A(PP2A)相互作用,可以快速激活内皮型一氧化氮合酶(eNOS)和丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)^[14-16]。

研究表明,纹蛋白通过与雌激素 α 受体(ER α)结合从而介导雌激素的快速非基因组作用,促进内皮细胞一氧化氮合酶磷酸化,血管内皮 NO 释放增多,从而舒张血管,降低血压^[17]。本研究发现,造模后在给药前大鼠血压有不同程度的升高,与 Control 组相比,Sham 组和 ALDO 组的大鼠血浆中 ALDO 含量显著下降;与 Model 组相比,Sham 组和 ALDO 组大鼠血浆中 ALDO 含量显著下降,ALDO+Eplerenone 组大鼠血浆中 ALDO 含量显著升高;与 Model 组相比,ALDO+Eplerenone 组大鼠外周血肾素含量显著升高,与上述结论一致,分析其原因在于:正常的醛固酮和盐皮质激素受体体系是人类生存必需的水电解质平衡的最基本调节机制,过量的盐摄入的结果是醛固酮-盐皮质激素受体轴受抑,导致高血压、心血管受损和肾衰竭;在高盐摄入大鼠中,过量输注醛固酮后可引起其心肌纤维化^[18,19]。有研究表明血管紧张素原和相对醛固酮过多在盐敏感

致高血压的作用中发挥着重要作用,有较高的醛固酮/肾素比的非洲血统中尿 Na⁺/K⁺ 比率与血压水平呈正相关^[20,21]。亚洲和非洲血统的盐敏感高血压可能归咎于高的醛固酮/肾素比,即相对过量的醛固酮。

纹蛋白杂合子基因敲除的大鼠纹蛋白水平较野生型大鼠明显降低,并在高盐饮食后,前者血压明显升高,证明了纹蛋白水平的降低导致了血压的盐敏感性发生^[22,23]。而低盐饮食可以引起心脏、血管组织中的纹蛋白水平升高,且纹蛋白是介导醛固酮/MR 快速非基因组作用(促进 ERK 的磷酸化)中必不可少的^[24,25]。本研究中,与 Control 组相比,Model 组、Sham 组、ALDO 组和 ALDO+Eplerenone 组的 striatin 和 p38 MAPK 的 mRNA 和蛋白表达水平均显著升高,而与 Model 组相比,Sham 组、ALDO 组和 ALDO+Eplerenone 组的 striatin 和 p38 MAPK 蛋白表达水平均显著升高,结合相关研究内容可知:血管平滑肌细胞、心肌细胞中 p38MAPK 的活化,介导的血管炎症反应中,p38MAPK 抑制剂可降低免疫细胞活化,降低血管内皮生长因子;减少中性粒细胞产生 MMP-9 等血管炎性介质,降低血管平滑肌细胞骨桥蛋白(OPN)的表达及分泌,从而调节血压,减轻血管重塑,因此说明 striatin 可能通过 p38 MAPK 途径介导高血压的盐敏感性发生^[26,27]。另外,醛固酮通过激活 c-Src 依赖途径迅速增加 p38MAPK 和 NAD(P)H 氧化酶,且醛固酮的促纤维化作用也依赖于 c-Src 调节的 p38MAPK。P38 MAPK 是分裂原激活的蛋白激酶(mitogen activated protein kinases, MAPK)家族中重要一员,介导细胞应激,比如炎症与死亡;并与高血压

血管重塑、心脏重塑以及肾损害有着密切的关系^[28,29]。p38 在促进氧化应激过重过程中起关键作用, 使用 p38 抑制剂 SB203580 可显著降低其氧化应激产物^[30]。

综上所述, 本研究通过检测盐敏感性高血压大鼠血浆中 ALDO 含量和外周血肾素含量, 及其不同干预措施后纹蛋白水平和 P38MAPK 的变化, 探讨纹蛋白水平的改变与盐敏感高血压具有相关性, 阐明其中可能的作用机制: 即纹蛋白通过调节 ALDO/MR→p38MAPK 这一作用机制影响盐敏感性高血压。

参考文献(References)

- [1] Faulkner JL, EJBD Chantemèle. Female Sex, a Major Risk Factor for Salt-Sensitive Hypertension [J]. Current Hypertension Reports, 2020, 22(12): 1-6
- [2] Eljovich F, Laffer CL, Sahinoz M, et al. The Gut Microbiome, Inflammation, and Salt-Sensitive Hypertension[J]. Current Hypertension Reports, 2020, 22(10): 79
- [3] Zhang L, Qi H, Liu Z, et al. Construction of a ceRNA coregulatory network and screening of hub biomarkers for salt-sensitive hypertension [J]. Journal of Cellular and Molecular Medicine, 2020, 24 (13): 7254-7265
- [4] 姚华丽. 联合药物治疗方案对盐敏感性高血压与非盐敏感性高血压在预防冠心病中的疗效评价 [J]. 中国医药科学, 2019, (019): 82-85
- [5] Richardson S I, Freedman B I, Ellison D H, et al. Salt sensitivity: a review with a focus on non-Hispanic blacks and Hispanics [J]. Journal of the American Society of Hypertension Jash, 2013, 7(2): 170-179
- [6] Inthachart K, Manotham K, Eiam-Ong S, et al. Aldosterone Rapidly Enhances Levels of the Striatin and Caveolin-1 Proteins in Rat Kidney: The Role of the Mineralocorticoid Receptor [J]. Endocrinology and Metabolism, 2019, 34(3): 291-301
- [7] 付凌云. 基于 CaN/PKC/p38MAPK 信号的 OMT 抑制醛固酮诱导心肌成纤维细胞增殖分化的实验研究[D]. 贵州医科大学, 2019
- [8] Inthachart K, Manotham K, Eiam-Ong S, et al. Aldosterone Rapidly Enhances Levels of the Striatin and Caveolin-1 Proteins in Rat Kidney: The Role of the Mineralocorticoid Receptor [J]. Endocrinol Metab (Seoul), 2019, 34(3): 291-301
- [9] GMD Souza, Borborema M, Lucena T, et al. Caveolin-1 (CAV-1) up regulation in metabolic syndrome: all roads leading to the same end [J]. Molecular Biology Reports, 2020, 47(11): 9245-9250
- [10] Li Q, Wang C, Dong W, et al. WTAP facilitates progression of endometrial cancer via CAV-1/NF-κB axis[J]. Cell Biology International, 2021[Ahead of Print]
- [11] Torrente A, Mesirca P, Bidaud I, et al. Correction to: Channelopathies of voltage-gated L-type Cav1.3/α1D and T-type Cav3.1/α1G Ca²⁺ channels in dysfunction of heart automaticity[J]. Pflügers Archiv European Journal of Physiology, 2020, 472(8): 1103-1104
- [12] Torrente A G, Fossier L, Baudot M, et al. Hypercalcemia impairs sino-atrial automaticity through excessive Cav1.2-mediated Ca²⁺ influx [J]. Archives of Cardiovascular Diseases Supplements, 2020, 12 (2-4): 255
- [13] Heck J, Parutto P, Ciurazkiewicz A, et al. Transient Confinement of CaV2.1 Ca²⁺-Channel Splice Variants Shapes Synaptic Short-Term Plasticity[J]. Neuron, 2019, 103(1): 66-79
- [14] Luo Y, Zhang Q, Ding J, et al. Roles of I2PP2A in the downregulation of eNOS Ser1177 phosphorylation by angiotensin II-activated PP2A [J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2019, 516(3): 613-618
- [15] Xu K, Liu X, Yin D, et al. PP2A alleviates oxidized LDL-induced endothelial dysfunction by regulating LOX-1/ROS/MAPK axis [J]. Life Sciences, 2020, 243: 117270
- [16] Daniel, Musante, Veronica, et al. Striatin-1 is a B subunit of protein phosphatase PP2A that regulates dendritic arborization and spine development in striatal neurons [J]. J Biol Chem, 2018, 293 (28): 11179-11194
- [17] Shuhui, Zheng, Xi, et al. 17β-Estradiol inhibits vascular smooth muscle cell migration via up-regulation of striatin protein[J]. Gynecological Endocrinology, 2015, 31(8): 618-624
- [18] Nagao S, Kugita M, Kumamoto K, et al. Increased salt intake does not worsen the progression of renal cystic disease in high water-loaded PCK rats[J]. PLoS ONE, 2019, 14(3): e0207461-e0207461
- [19] Zhou H, Wang H, Shi N, et al. Potential Protective Effects of the Water-Soluble Chinese Propolis on Hypertension Induced by High-Salt Intake[J]. Clinical and Translational Science, 2020, 13(5): 907-915
- [20] Agalakova NI, Reznik VA, Nadei OV, et al. Antibody against Na/K-ATPase Inhibitor Lowers Blood Pressure and Increases Vascular Fli1 in Experimental Preeclampsia[J]. American Journal of Hypertension, 2019, 33(6)
- [21] Higo Y, Nagashima S, Tabara Y, et al. Association of the spot urine sodium-to-potassium ratio with blood pressure is independent of urinary Na and K levels: The Nagahama study [J]. Hypertension Research, 2019, 42(10): 1624-1630
- [22] Wang Y, Zhou Q, Gao WH, et al. Association of plasma cyclooxygenase-2 levels and genetic polymorphisms with salt sensitivity, blood pressure changes and hypertension incidence in Chinese adults [J]. Journal of Hypertension, 2020, 38[Ahead of Print]
- [23] Kim YB, Jung WW, Lee SW, et al. Excessive maternal salt intake gives rise to vasopressin-dependent salt sensitivity of blood pressure in male offspring [J]. Journal of Molecular and Cellular Cardiology, 2021, 150: 12-22
- [24] 张玲玉, 李思琦, 吴东, 等. 低盐饮食对高果糖引起血管重构的保护作用[J]. 重庆医学, 2018, 047(007): 875-878
- [25] Shin YA, Dong KK, Jung HP, et al. Long-Term Effects of Intensive Low-Salt Diet Education on Deterioration of Glomerular Filtration Rate among Non-Diabetic Hypertensive Patients with Chronic Kidney Disease[J]. Kidney Blood Press Res, 2019, 44(5): 1101-1114
- [26] Gilet A, Zou F, Boumenir M, et al. Aldosterone up-regulates MMP-9 and MMP-9/NGAL expression in human neutrophils through p38, ERK1/2 and PI3K pathways. Exp Cell Res, 2015, 2: 152-163
- [27] Yang H, Kong B, Shuai W, et al. MD1 deletion exaggerates cardiomyocyte autophagy induced by heart failure with preserved ejection fraction through ROS/MAPK signalling pathway [J]. Journal of Cellular and Molecular Medicine, 2020, 24(16): 9300-9312
- [28] Yu M, Shin HS, Lee HK, et al. Effect of aldosterone on epithelial-to-mesenchymal transition of human peritoneal mesothelial cells [J]. Kidney Res Clin Pract, 2015, 34: 83-92
- [29] Johnston EF, Gillis TE. Short-term cyclical stretch phosphorylates p38 and ERK1/2 MAPKs in cultured fibroblasts from the hearts of rainbow trout, *Oncorhynchus mykiss* [J]. Biology Open, 2020, 9(1): bio.049296
- [30] S Rius-Pérez, Tormos AM, S Pérez, et al. p38α deficiency restrains liver regeneration after partial hepatectomy triggering oxidative stress and liver injury[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 3775