

Corilagin 对 HUVEC 增殖及细胞周期的影响

刘 韬^{1,2)}, 张 悦¹⁾, 杨红玲^{1,3)}, 杨仁华¹⁾, 罗文羲¹⁾, 付 婷¹⁾, 沈志强¹⁾, 陈 鹏¹⁾

(1) 昆明医科大学药学院暨云南省天然药物药理重点实验室, 云南昆明 650500; 2) 红河卫生职业学院药学系, 云南蒙自 661100; 3) 云南省第三人民医院心内科, 云南昆明 650032)

[摘要] **目的** 研究 corilagin 对氧化低密度脂蛋白 (oxidized low density lipoprotein, ox-LDL) 损伤人脐静脉血管内皮细胞 (human umbilical vein endothelial cells, HUVEC) 增殖及细胞周期的影响, 探索 corilagin 抗动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 的机理. **方法** 采用 ox-LDL 复制 HUVEC 的损伤模型, MTT 法观察 Corilagin 对 ox-LDL 损伤 HUVEC 的保护作用. 流式细胞术方法分析 Corilagin 对 ox-LDL 损伤 HUVEC 细胞周期的影响. **结果** 与模型对照组比较, Corilagin (6.25 $\mu\text{mol/L}$ ~ 50 $\mu\text{mol/L}$), 作用 12 h、24 h、48 h 对 HUVEC 有保护作用 ($P < 0.05$). 与模型组比较, corilagin 组 S 期细胞比例增加, G1、G2 的变异系数减小, sub-G1 减小, 其各期细胞分布图趋于正常组的分布比例. **结论** Corilagin 呈浓度依赖性明显抑制 ox-LDL 对 HUVEC 的损伤, 其机制可能是通过改善内皮细胞周期的 G2/M 期阻滞而发挥作用.

[关键词] Corilagin; 氧化低密度脂蛋白; 人脐静脉血管内皮细胞; 细胞周期

[中图分类号] R973 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2095-610X (2014) 12-0007-05

Effects of Corilagin on Proliferation and Cell Cycle of Human Vascular Endothelial Cells

LIU Tao^{1, 2)}, ZHANG Yue¹⁾, YANG Hong-ling¹⁾, YANG Ren-hua¹⁾, LUO Wen-xi^{1, 2)}, FU Ting¹⁾, SHEN Zhi-qiang¹⁾, CHEN Peng¹⁾

(1) *Pharmaceutical College & Key Laboratory of Pharmacology for Natural Products of Yunnan Province, Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650500*; 2) *Dept. of Pharmacology, Honghe College of Health Professions*; 3) *Department of Cardiology, The Third People's Hospital of Yunnan Province, Kunming Yunnan 650032, China*)

[Abstract] **Objective** To investigate the effects of corilagin on the proliferation and cell cycle of human vascular endothelial cells (HUVEC) stimulated by oxidized low density lipoprotein (ox-LDL), respectively. **Methods** The model of injured-HUVEC was duplicated by ox-LDL. The effects of corilagin on ox-LDL-stimulated HUVECS were observed by MTT assay. Flow cytometry (FCM) was used to measure the effects of corilagin on the cell cycle. **Results** Compared with the model group, the proliferation of HUVECs was significantly increased after treated with corilagin at 6.252 $\mu\text{mol/L}$ -50 $\mu\text{mol/L}$, incubated respectively for 12 h, 24 h and 48 h ($P < 0.05$). FCM assay result showed the S-phase cell count of ox-LDL-induced-HUVEC group was reduced significantly, and DNA content of G2-Phase was increased intensively; S-phase cell count of corilagin incubated HUVEC-injured group increased gradually, meanwhile, each phase of the cell ration had scarcely difference with time changing. **Conclusion** Corilagin may significantly increase the cell viability of HUVECs, and can protect ox-LDL induced-HUVEC from injury by relieving the G2/M phase arrest of cells.

[Key words] Corilagin; Oxidized low density lipoprotein; Human vascular endothelial cells; Cell cycle

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目 (30660212, 81160401, 81260493); 云南省社会发展计划重点项目 (2012fa002, 2008CC009); 云南省科技厅-昆明医科大学联合专项基金资助项目 (2013FB103, 60112020024)

[作者简介] 刘韬 (1978~), 女, 云南建水县人, 在职研究生, 讲师, 主要从事药理学研究工作.

[通讯作者] 沈志强. E-mail: 704896604@qq.com; 陈鹏. E-mail: ynkmcpg@gmail.com

在动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 病变进程中, 越来越多的证据表明氧化型低密度脂蛋白 (oxidized low-density lipoprotein, ox-LDL) 在内皮功能障碍中扮演重要角色, 是目前公认的致血管内皮损伤的危险性因子之一^[1, 2]。近年研究表明, ox-LDL 一方面选择性作用于细胞增殖周期的 S 期, 诱导内皮细胞变性、坏死、脱落, 破坏内皮的完整性; 另一方面还可以使血管内皮细胞外基质溶解, 细胞间隙增大, 通透性增加, 大分子脂质容易通过内皮并沉积, 内皮沉积的脂质再经氧化修饰, 形成恶性循环^[3], 同时, ox-LDL 的促分裂原作用还可促进血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cell, VSMC) 的增殖和向血管内膜迁移, 加重 AS 的病变程度^[4]。

研究表明, 细胞分裂增殖与细胞表型改变密切相关, AS 早期血管细胞周期阻滞是对各种刺激的一种反应, 将决定细胞后期的命运。这种发现可能在治疗和预防血管增生、炎症病变方面有深刻的意义^[5]。研究发现 ox-LDL 可能通过上调 CDK2、CDK4、cyclinE 及 cyclinD 等细胞周期正性调控因子的表达及下调 p27、p21 等细胞周期负性因子的表达来促进人类颈动脉 VSMC 增殖^[6]。B-VLDL 作为体内血脂代谢的另一产物, 可能与表皮生长因子 (epidermal growth factor, EGF) 协同下调 VSMC 内 p27 的表达并诱导 cyclin DI 表达, 来促进 As 斑块内 VSMC 进入细胞周期而发生过度增殖。

Corilagin 是从大戟科一年生草本植物叶下珠 (Phyllanthus urinaria) 提取的水溶性多酚类单体化合物^[7]。本课题组前期研究表明 Corilagin 呈剂量依赖性明显对抗血栓形成, 其机制与调节 tPA/PAI-1 平衡^[8]、抑制血小板聚集、阻抑血小板与中性粒细胞之间的相互作用密切相关^[9, 10], 对血小板活化因子 (platelet-activating factor, PAF) 诱导的人脐静脉血管内皮细胞 (human umbilical vein endothelial cell, HUVEC) 损伤具有较好的保护作用^[11]。

本研究拟采用体外培养血管内皮细胞, 观察 corilagin 抗 ox-LDL 致血管内皮细胞损伤作用; 进一步研究 Corilagin 对 ox-LDL 损伤 HUVEC 细胞周期的影响, 探索 corilagin 抗 AS 的机理。

1 材料与方法

1.1 药品与试剂

Corilagin 购自中国药品生物制品检定所, 分子量为 634.46, 分子式为 C₂₇H₂₂O₁₈, 纯度 99.5%。DMEM 培养基、胎牛血清购自 Gibco 公司;

ox-LDL 购自中山大学 Yuanyuan Biotechnologies; Vitamin E、辛伐他汀原粉、胰蛋白酶、3-(4,5-二甲基噻唑-2)-2,5-二苯基四氮唑溴盐 (3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide, MTT)、胰蛋白酶均购自 Sigma 公司; 碘化丙啶 (propidium iodide, PI) 染液购自 Sigma。

1.2 细胞

人脐静脉内皮细胞系 (human umbilical vein endothelial cells, HUVEC) 购自中国典型物保藏中心, 选择生长良好的第 5-12 代细胞用于实验。

1.3 主要仪器

3111 REL#5 型 CO₂ 细胞培养箱, 美国 ThermoForma 公司; BH-2 型倒置相差显微镜, 日本 Olympus 公司; CJ-IF 型医用超净台, 苏州金燕净化设备有限公司; 680 型酶标仪, Bio-rad 公司; BD vantagese 流式细胞仪, 美国 Becton-Dickinson and company 公司。

1.4 方法

1.4.1 细胞培养与传代 HUVEC 用含有 10% 胎牛血清的高糖 DMEM 培养基, 在 37 °C, 5% CO₂, 95% 饱和湿度的 CO₂ 培养箱中培养, 达到 80% ~ 90% 融合时弃培养基, 用 PBS 液清洗 3 次, 加入 0.25% 含 EDTA 胰酶消化, 摇动培养瓶使细胞脱离瓶壁, 显微镜下观察当细胞收缩变圆, 脱离瓶壁后, 加入完全培养基中止消化, 800 r/min 离心 5 min, 弃上清液, 把细胞吹散, 加入新的完全培养基, 采用 1 传 3。传代培养后, 2 d 更换一次培养基。按常规方法冻存与复苏。

1.4.2 ox-LDL 损伤 HUVEC 的模型复制 取 HUVEC 以 1 × 10⁵ 个 /mL 接种于 96 孔细胞培养板内, 37 °C, 5% CO₂, 95% 饱和湿度的 CO₂ 培养箱中培养 24 h, 吸去完全培养基, 加入无血清的基础培养基, 同化 24 h 后作为实验细胞, 吸取培养液。

实验分组: ①正常对照组: 每孔细胞加入 100 μL 完全培养液继续培养; ②ox-LDL 损伤组: 每孔加入 100 μL 完全培养液及 10 μL 含有终浓度为 50 mg/L ox-LDL 的培养液培养 24 h; ③ ~ ⑦ Corilagin 组: 先加入 10 μL 含有不同浓度 Corilagin (50 μmol/L、25 μmol/L、12.5 μmol/L、6.25 μmol/L、3.125 μmol/L) 的培养液分别孵育 12 h、24 h、48 h, 再分别加入含有终浓度为 50 mg/L ox-LDL 的培养液培养 24 h; ⑧ ~ ⑨ 阳性药物组: 先加入含有终浓度为 50 mg/L ox-LDL 的培养液培养 24 h, 后加入 100 μL 含有终浓度为 10 μmol/L Vit E, 1 μmol/L 辛伐他汀的培养液分别孵育 12 h、24 h、48

h. 每组设 6 个平行孔, 实验重复 3 次. 用 MTT 法测定细胞吸光度值, 检测 Corilagin 对 ox-LDL 损伤 HUVEC 的保护作用.

1.4.3 HUVEC 细胞周期检测 (1) 细胞样品处理 选生长状态良好的第 7 代 HUVEC 细胞制备细胞悬液, 浓度调整到 1×10^6 ml/L, 接种 75 cm^2 的培养瓶中, $37 \text{ }^\circ\text{C}$, $5\% \text{ CO}_2$, 95% 饱和湿度的 CO_2 培养箱中培养 12 h 后, 弃去上清液, 加入同体积无血清培养基同化 24 h, 作为实验细胞, 将实验细胞分为 9 组, 弃去上清液, 加药. ①正常对照组: 细胞 + DMEM 完全培养液; ②模型对照组: 细胞 + 等体积完全培养基; ③阳性对照 1 组: 细胞 + 浓度为 $10 \mu\text{mol/L}$ Vit E 的完全培养基组; ④阳性对照 2 组: 细胞 + 浓度为 $1 \mu\text{mol/L}$ 辛伐他汀; ⑤ ~ ⑨ Corilagin 组: 细胞 + 终浓度为 $50 \mu\text{mol/L}$ 、 $25 \mu\text{mol/L}$ 、 $12.5 \mu\text{mol/L}$ 、 $6.25 \mu\text{mol/L}$ 、 $3.125 \mu\text{mol/L}$ Corilagin 的完全培养基. 置于培养箱中分别培养 12 h、24 h、48 h 后, 分别在相应的时间点加入终浓度为 50 mg/L 的 ox-LDL, 继续培养 12 h, 进行下一步处理. (2) 检测: 将细胞培养液吸去至 15 mL 离心管内, 在每个细胞培养瓶中加入 1 mL 0.25% 胰酶洗涤, 洗液倒入 15 mL 离心管. 每个细胞培养瓶中再加入 1 mL 胰酶消化, 室温孵育至轻轻吹打可以使细胞吹打下来时, 将细胞液倒入 15 mL 离心管. $1\,000 \text{ r/min}$ 离心 3 min (离心速度不能太大, 避免细胞死亡). 去上清, 用 1 mL PBS 轻轻重悬细胞, $1\,000 \text{ r/min}$ 离心 3 min (如需要, 细胞悬液用 200 目筛网过滤一次). 去掉液体, 离心 $1\,000 \text{ r/min}$, 用枪吸去残留液体, 收集细胞, 加入 1 mL 70% 乙醇 ($-20 \text{ }^\circ\text{C}$ 预冷) 固定, $4 \text{ }^\circ\text{C}$ 保存过夜. 离心沉淀去除固定液, 并用 PBS 洗 2 次, 加 $100 \mu\text{L}$ RNase A $37 \text{ }^\circ\text{C}$ 水浴 30 min; 再加入 $400 \mu\text{L}$ PI 染色混匀, $4 \text{ }^\circ\text{C}$ 避光 30 min; 上机检测, 记录激

发波长 488 nm 处红色荧光.

1.5 统计学处理

采用 SPSS 统计软件进行分析, 所有数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用方差分析, 两两比较采用 q 检验, $P < 0.05$ 具有统计学意义.

2 结果

2.1 Corilagin 对 ox-LDL 损伤 HUVEC 增殖的影响

与正常对照组比较, 各时间点模型对照组的 OD 值均明显降低 ($P < 0.05$). 与模型对照组比较, $10 \mu\text{mol/L}$ Vit E 组和 $1 \mu\text{mol/L}$ 辛伐他汀组的 $P < 0.01$, 均有显著性差异. 与模型对照组相比, Corilagin 分别作用于 HUVEC 12 h、24 h、48 h 后, 随着 corilagin 浓度的升高, 对 ox-LDL 损伤的 HUVEC 的保护作用明显增强 ($P < 0.05$), 见表 1.

2.2 Corilagin 对 ox-LDL 损伤 HUVEC 细胞周期的影响

FCM 检测结果图例显示, 正常对照组 G1、S、G2 各期 HUVEC 细胞比例随着时间的变化不大, G1、G2 的变异系基本稳定, sub-G1 不存在, super G2 比例极小. 提示细胞处于稳定分裂状态. 与正常组比较, 模型对照组 S 期细胞数量所占比例明显减小, G2 期细胞比例明显增大, G1、G2 的变异系数增大, sub-G1 比例上升, 提示 oxLDL 作用于细胞分裂周期的 S 期, 诱导 HUVEC 损伤, 出现细胞凋亡; 与模型组比较, VE, 辛伐他汀组、corilagin 组 S 期细胞比例增加, G1、G2 的变异系数减小, sub G1 减小, 其各期细胞分布图趋于正常组的分布比例, 提示阳性药物和 corilagin 能够改善 ox-LDL 诱导的 HUVEC 损伤, 可能与抑制凋亡有关 (图 1).

表 1 Corilagin 对 ox-LDL 损伤 HUVEC 的增殖活性影响 (OD 值) ($\bar{x} \pm s$)
Tab. 1 Effect of corilagin on proliferation of ox-LDL-injured HUVECs ($\bar{x} \pm s$)

组 别	<i>n</i>	药物浓度 ($\mu\text{mol/L}$)	12 h	24 h	48 h
正常对照组	6	-	0.2373 ± 0.0413	0.2816 ± 0.0064	0.3125 ± 0.0103
模型组	6	-	$0.1845 \pm 0.0173^*$	$0.1952 \pm 0.0107^*$	$0.2015 \pm 0.0163^*$
Corilagin 组	6	3.125	0.2063 ± 0.0070	0.2084 ± 0.0070	0.2021 ± 0.0070
	6	6.250	$0.2140 \pm 0.0156^\Delta$	$0.2194 \pm 0.0222^\Delta$	$0.2169 \pm 0.0045^\Delta$
	6	12.5	$0.2176 \pm 0.0086^\Delta$	$0.2321 \pm 0.0235^\Delta$	$0.2155 \pm 0.0085^\Delta$
	6	25	$0.2191 \pm 0.0138^\Delta$	$0.2354 \pm 0.0132^\Delta$	$0.2273 \pm 0.0134^\Delta$
	6	50	$0.2185 \pm 0.0236^\Delta$	$0.2554 \pm 0.0147^\Delta$	$0.2401 \pm 0.0235^\Delta$
辛伐他汀组	6	1	$0.2212 \pm 0.0102^*$	$0.2509 \pm 0.0102^*$	$0.2475 \pm 0.0102^*$
维生素 E 组	6	10	$0.2241 \pm 0.0070^*$	$0.2611 \pm 0.0070^*$	$0.2491 \pm 0.0070^*$

与正常对照组比较, $*P < 0.05$; 与模型组比较, $^\Delta P < 0.05$.

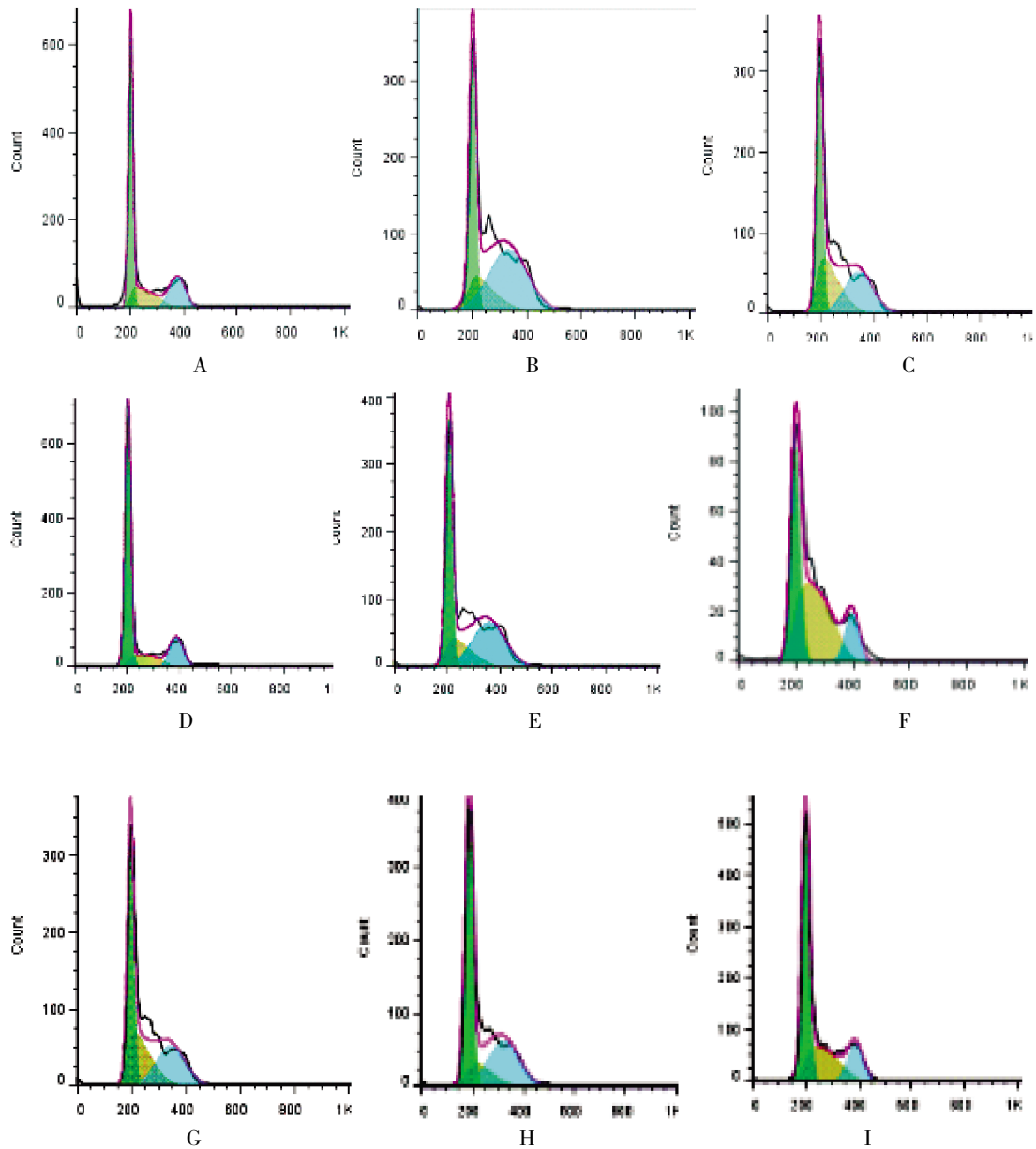


图 1 Corilagin 对 ox-LDL 损伤 HUVEC 细胞周期的影响

Fig. 1 Effect of corilagin on cell cycle of ox-LDL-injured HUVECs

A:12 h 正常对照组; B:12 h 模型组; C:12 h corilagin 组; D:24 h 正常对照组;
E:24 h 模型组; F:24 h corilagin 组; G:48 h 正常对照组; H:48 h 模型组; I: 48 h corilagin 组

3 讨论

AS 的发病十分复杂, 目前普遍认为血管内皮功能损伤是 AS 发生的关键环节, 因此研究内皮细胞的功能及在疾病中的作用, 可以从分子细胞角度进一步探讨疾病发生的本质. 由于内皮细胞株 EVC304 体外培养存在异议^[12], 人血管内皮细胞分裂、纯化及原代培养难度大, 费用高, 因此体外培养 HUVECs 是代替血管内皮细胞的最佳选择对象.

ox-LDL 是目前公认的内皮损伤和功能紊乱的主要因素, 在 AS 进程中发挥着重要作用. Corila-

gin 对 oxLDL 诱导损伤的 HUVEC 的活性有保护作用, 且这种保护作用存在剂量依赖性, 同时, corilagin 对 oxLDL 诱导损伤的 HUVEC 活性保护作用与时间有关, 24 h 细胞活性达峰, 48 h 保护作用逐渐消失, 这种药效学的变化是药物半衰期的影响还是长时间细胞培养基营养不足, 还需要在体药效学和药物代谢动力学实验进一步印证. 近年来更多的研究证明, 血管内皮细胞的再生和增殖作用在 AS 内皮修复和血管再狭窄中起着重要的作用. 血管成形术后内膜的修复、破裂斑块的稳定起重要作用, 而且激光心肌血管重建术以及其他

药物、基因等手段引起的治疗性血管新生的措施中,均首先需要内皮细胞的激活、迁移和增殖,最后建立新的冠状动脉毛细血管,达到改善心肌供血及再灌注作用^[3]。因此,corilagin 促进内皮细胞增殖作用有可能为其作为抗 AS 新药开发增加新的适应症。

细胞周期在细胞周期素 (Cyclin)、细胞周期素依赖激酶 (cyclin dependent kinase, CDK)、细胞周期素依赖激酶抑制因子 (cyclin dependent kinase inhibitor, CDKI) 组成的立体调控网络精密控制下完成。细胞周期的调节作用主要是 Cyclin 随细胞分裂不同时期不断合成、降解,CDK 有序的磷酸化和去磷酸化来实现的^[4]。细胞周期有三个重要调控点, G1/S、G2/M、纺锤体组装调控点。G1/S 是细胞周期启动最重要的调控点,是细胞唯一能从外界接受增殖信号或抑制信号的时期。也是决定细胞进入分裂程序、发生凋亡或进入静止的 G0 期。也是决定 DNA 是否损伤的关键点。因此,增殖旺盛的细胞 G1 持续时间短,而处于 S 期的细胞比例较高。G2/M 调控点是决定细胞一分为二的控制点,加速 RNA 合成和底物磷酸化等一系列细胞周期下游事件。本次实验结果表明,ox-LDL 诱导 HUVEC 损伤,能与细胞周期阻滞有关。ox-LDL 与 HUVEC 共培养不同时间点出现 S 期细胞数量明显减少,而 G2 期细胞数量明显增加,且出现标志细胞凋亡的 sub-G1 峰,说明 ox-LDL 的细胞毒性可能与 G2/M 期细胞周期阻滞有关,这与 Maziere C^[5]关于 Vit E 对 ox-LDL 内皮细胞毒性作用研究结果一致,在可能通过细胞周期蛋白 A 而发挥作用。1 $\mu\text{mol/L}$ 辛伐他汀、10 $\mu\text{mol/L}$ VitE、及 Corilagin 组 S 期细胞数量增加,各期细胞分布接近正常对照组,G1、G2 期细胞变异系数接近正常,提示 corilagin 能抑制 ox-LDL 引起的 G2/M 期细胞阻滞,改善 ox-LDL 的细胞毒作用,从而延缓 AS 的发生发展。

[参考文献]

- [1] LIBB P, RIDKER M, HANSSON K. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis [J]. *Nature*, 2011, 473:317 - 325.
- [2] CHOUINARD J A, GRENIER G, KHALIL A, et al. Oxidized-LDL induce morphological changes and increase stiffness of endothelial cells [J]. *Exp Cell Res*, 2008, 314 (16):3 007 - 3 016.
- [3] THUM T, BORLAK J. LOX-1 receptor blockade abrogates oxLDL-induced oxidative DNA damage and prevents activation of the transcriptional repressor Oct-1 in human coronary arterial endothelium [J]. *J Bio Chem*, 2008, 283(28): 19 456 - 19 464.
- [4] MA J, WANG Q, FEI T, et al. MCP-1 mediates TGF-beta-induced angiogenesis by stimulating vascular smooth muscle cell migration [J]. *Blood*, 2007, 109 (3):987 - 994.
- [5] BRAUN-DULLAEUS R C, MANN M J, SEDDING D G, et al. Cell cycle-dependent regulation of smooth muscle cell activation [J]. *Arteriosclerosis Thromb and Vascular Biology*, 2004, 24(5):845 - 850.
- [6] LIN S J, SHYUE S K, SHIH M C, et al. Superoxide dismutase and catalase inhibit oxidized low-density lipoprotein induced human aortic smooth muscle cell proliferation: Role of cell-cycle regulation, mitogen-activated protein kinases and transcription factors [J]. *Atherosclerosis*, 2007, 90: 124 - 134.
- [7] 沙东旭, 刘英华, 王龙顺, 等. 叶下珠化学成分的研究 [J]. *沈阳药科大学学报*, 2000, 17(3):176 - 178.
- [8] SHEN Z Q, DONG Z J, PENG H, et al. Modulation of PAI-1 and tPA activity and thrombolytic effects of corilagin [J]. *Planta Medica*, 2003, 69 (12):1 109 - 1 112.
- [9] DUAN W G, SHEN Z Q, YAN M, et al. Corilagin, a promising natural product to treat cardiovascular diseases [J]. *Phytopharmacology & Therapeutic Values II*, 2007, 20: 163 - 172.
- [10] 武鸿翔, 董跃伟, 刘毅, 等. 柯里拉京 (corilagin) 对血栓形成的影响及其机制探讨 [J]. *中国新药杂志*, 2009, 18(11):1 008 - 1 011.
- [11] 腾佳, 董跃伟, 沈志强, 等. Corilagin 对 PAF 诱导的血管内皮细胞损伤的保护作用 [J]. *昆明医学院学报*, 2009, 30(6):14 - 18.
- [12] SUDA K, ROTHEN-RUTISHAUSER B, GUNTHER M, et al. Phenotypic characterization of human umbilical vein endothelial (ECV304) and urinary carcinoma (T24) cells: endothelial versus epithelial features [J]. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*, 2001, 37 (8):505 - 514.
- [13] 严金川, 樊洁, 凌玲, 等. 维生素 E 对氧化型低密度脂蛋白引起的人脐静脉内皮细胞毒性及增殖的影响 [J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2000, 2(5):335 - 338.
- [14] 沈晓君, 魏群, 陈芳, 等. 葛根素对血管平滑肌细胞周期相关蛋白表达的影响 [J]. *中国中医基础医学杂志*, 2011, 7(1):69 - 79.
- [15] MAZIREE C, TRECHEREL E, AUSSEIL J, et al. Oxidized low density lipoprotein induces cyclin A synthesis. Involvement of ERK, JNK and NF-kappaB [J]. *Atherosclerosis*, 2011, 218(2):308 - 313.

(2014 - 10 - 13 收稿)