

212-215.

[8] Ji G Q, Chen R Q, Zheng J X. Macrophage activation by polysaccharides from *Atractylodes macrocephala* Koidz through the nuclear factor- κ B pathway[J]. *Pharm Biol*, 2015, 53(4): 512-517.

[9] Feng Y Y, Ji H Y, Dong X D, *et al.* Polysaccharide extracted from *Atractylodes macrocephala* Koidz (PAMK) induce apoptosis in transplanted H22 cells in mice [J]. *Int J Biol Macromol*, 2019, 137: 604-611.

[10] Carrio R, Torroella-Kouri M, Iragavarapu-Charyulu V, *et al.* Tumor-induced thymic atrophy: alteration in interferons and Jak/Stats signaling pathways[J]. *Int J Oncol*, 2011, 38(2): 547-553.

[11] 迟艳新. 肿瘤患者细胞免疫特征分析[J]. 中国卫生标准管理, 2017, 8(11): 110-112.

[12] Hawila E, Razon H, Wildbaum G, *et al.* CCR5 directs the mobilization of CD11b⁺Gr1⁺Ly6C^{low} polymorphonuclear myeloid cells from the bone marrow to the blood to support tumor development[J]. *Cell Rep*, 2017, 21(8): 2212-2222.

[13] 张延梅, 林泽杭, 周琛斐, 等. TLR 识别在肿瘤化疗后免疫应答作用研究 [J]. 中国免疫学杂志, 2018, 34(6): 949-952.

[14] 钱 隆, 刘 洋, 李冰心, 等. 白术多糖可能通过 Toll 样受体 4 信号通路缓解环磷酸腺苷诱导的雏鹅肝脏损伤[J]. 动物营养学报, 2019, 31(2): 764-774.

白术多糖对 Ang- II 诱导的血管平滑肌细胞增殖及氧化应激的作用

巩克民¹, 季宏建²
(1. 江苏医药职业学院药学院, 江苏 盐城 224005; 2. 盐城市第三人民医院药学部, 江苏 盐城 224005)

摘要: **目的** 探讨白术多糖对血管紧张素 II (Ang- II) 诱导的血管平滑肌细胞 (VSMCs) 增殖及氧化应激的影响及其对 p38MAPK 信号通路的作用。**方法** 培养 VSMCs 细胞, 采用不同质量浓度 (0、20、40、80、160 μ g/mL) 白术多糖处理 VSMCs 细胞 24、48、72 h, MTT 检测细胞增殖活力。随后将细胞分为对照组、Ang- II 组、Ang- II +白术多糖组、Ang- II +SB203580 组、Ang- II +SB203580+白术多糖组, 采用 BrdU 法检测各组细胞增殖能力, 流式细胞仪检测各组细胞内 ROS 水平, 比色法检测各组细胞内 SOD 活性和 MDA 水平, Western blot 检测各组细胞中 p-p38 和 c-Myc 蛋白表达水平。**结果** 80 μ g/mL 白术多糖处理 48 h 即可抑制 Ang- II 诱导的 VSMCs 细胞增殖 ($P<0.05$)。与对照组比较, Ang- II 组 VSMCs 细胞增殖水平增加 ($P<0.05$), ROS、MDA 水平增加 ($P<0.05$), SOD 活性降低 ($P<0.05$), p-p38 和 c-Myc 蛋白表达水平增加 ($P<0.05$); 与 Ang- II 组比较, Ang- II +白术多糖组和 Ang- II +SB203580 组 VSMCs 细胞增殖水平降低 ($P<0.05$), ROS、MDA 水平降低 ($P<0.05$), SOD 活性增加 ($P<0.05$), p-p38 和 c-Myc 蛋白表达水平降低 ($P<0.05$); 与 Ang- II +白术多糖组比较, Ang- II +SB203580 组和 Ang- II +SB203580+白术多糖组 VSMCs 细胞增殖水平降低 ($P<0.05$), ROS、MDA 水平降低 ($P<0.05$), SOD 活性增加 ($P<0.05$), p-p38 和 c-Myc 蛋白表达水平降低 ($P<0.05$); 与 Ang- II +SB203580 组比较, Ang- II +SB203580+白术多糖组 VSMCs 细胞增殖水平, ROS、MDA 水平以及 SOD 活性均无显著性差异 ($P>0.05$)。**结论** 白术多糖可能通过抑制 p38MAPK 信号通路的激活, 减少 ROS 的产生, 从而抑制 Ang- II 诱导的 VSMCs 细胞增殖。

关键词: 白术多糖; 血管平滑肌细胞; Ang II ; 增殖; 氧化应激; p38MAPK

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** B **文章编号:** 1001-1528(2022)01-0235-05

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2022.01.046

动脉粥样硬化是心肌梗死和脑卒中的发病基础, 其基本的病理表现为血管壁弹性下降、血管内膜损伤、修复、增厚及其导致的管腔狭窄, 继而引发靶器官的缺血缺氧损伤, 最终引发一系列严重疾病^[1]。内皮细胞、巨噬细胞和血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cells, VSMCs) 参与了动脉粥样硬化的形成和发展^[2], VSMCs 在新生内膜的大量积聚是血管中膜平滑肌细胞迁移至内膜并大量增殖造成, 有效抑制 VSMCs 的活化及增殖可能是防治动脉粥样硬化的重要环节^[3]。而氧化应激是动脉粥样硬化发生发展过程中的重要促进因素之一, 主要通过氧化修饰作用, 诱导血管基因表达、促进局部炎症反应和 VSMCs 增殖, 从多方面参与动脉粥样硬化的发生发展^[4]。

中药多糖是一种来源广泛、无毒副作用的天然的大分子化合物,具有多种生物活性和多种药理作用。有研究报道^[5-7],多糖能够减轻脑缺血造成的神经功能损伤,抑制神经元凋亡,降低模型大鼠脑组织中的 NO 水平和 NOS 活性,表现出明显的抗氧化应激损伤活性,发挥脑组织保护作用;同时也有研究报道^[8-9],多糖能够减轻机体氧化应激反应的发生,抑制血管平滑肌细胞增殖,保护血管内膜从而减轻动脉粥样硬化的形成。白术多糖作为白术的主要生物活性成分之一,已经在抗炎、抗氧化、抗肿瘤、提高免疫力、治疗中枢神经系统疾病等方面被广泛地使用^[10]。但是关于白术多糖在心脑血管方面的应用研究极少。本实验旨在观察白术多糖对血管紧张素 II (angiotensin- II, Ang- II) 诱导的 VSMCs 增殖及氧化应激反应的影响,以期为白术多糖应用于临床脑血管病的防治提供理论依据。

1 材料

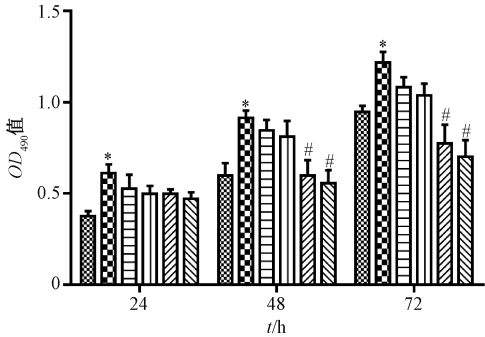
- 1.1 动物 8 周龄雄性 SPF 级 SD 大鼠,由江苏省实验动物中心提供,动物生产许可证号 SCXK (苏) 2019-0036。
- 1.2 药物 白术多糖购于陕西慈缘生物技术有限公司,批号 CY190105,纯度≥98%,深棕色粉末状,极易溶于水,双蒸水配制成 20 mg/L 贮备液,0.22 μm 滤膜过滤除菌,分装并贮存于常温备用。
- 1.3 试剂 DMEM 高糖培养基、胎牛血清、0.25% 胰蛋白酶和青-链霉素均购于美国 HyClone 公司;Ang- II 购于美国 Sigma 公司;p-p38、c-Myc、β-actin 抗体均购于美国 R&D 公司;PE-BrdU 细胞增殖检测试剂盒购于江苏凯基生物技术有限公司;p38MAPK 抑制剂 SB203580、ROS 活性氧检测试剂盒、SOD 和 MDA 试剂盒均购于上海碧云天生物技术有限公司。

2 方法

- 2.1 大鼠胸主动脉 VCMCs 的分离及培养 2% 戊巴比妥钠麻醉大鼠后,在无菌条件下取出胸主动脉,剔除血管外膜和内膜后,将血管段剪成 1 mm² 大小的组织块,均匀铺在培养瓶底部,加入含有 20% 胎牛血清的 DMEM 培养基,置于 37 ℃,5% CO₂ 饱和湿度培养箱培养,待观察到组织块周围的细胞生长融合后,用 0.25% 胰蛋白酶消化传代,取第 4~5 代细胞用于后续实验研究。
- 2.2 分组处理 取第 4~5 代 VCMCs 细胞分为 5 组,对照组, VCMCs 细胞不经过任何处理,正常培养;Ang- II 组,采用 0.1 μmol/L Ang- II 处理 VCMCs 24 h^[11];Ang- II + 白术多糖组,采用 0.1 μmol/L Ang- II 刺激 24 h,80 μg/mL 白术多糖处理 VCMCs 48 h;Ang- II + SB203580 组,采用 10 μmol/L p38MAPK 抑制剂 SB203580 预处理 2 h^[12],0.1 μmol/L Ang- II 刺激 24 h;Ang- II + SB203580 + 白术多糖组,依次采用 10 μmol/L p38MAPK 抑制剂 SB203580 预处理 2 h,0.1 μmol/L Ang- II 刺激 24 h,80 μg/mL 白术多糖处理 48 h。
- 2.3 MTT 比色法检测 VCMCs 细胞活力 取对数生长期 VCMCs 细胞,以每孔 2×10³ 个细胞种于 96 孔板,先采用

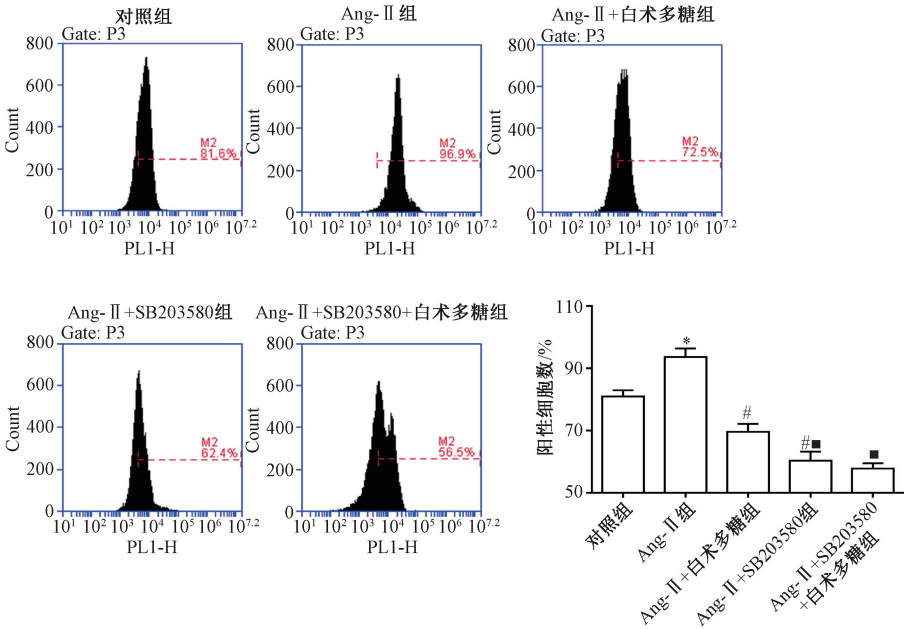
- 0.1 μmol/L Ang- II 诱导刺激 24 h,再采用不同质量浓度 (0、20、40、80、160 μg/mL) 的白术多糖分别处理 24、48、72 h。吸取培养液,取出不同分组的细胞培养板,每孔加 20 μL MTT 溶液 (5 mg/mL),继续培养 4 h,然后吸掉上清,每孔加入 150 μL DMSO 溶解液,置摇床上低速振荡 10 min,使结晶物充分溶解。在酶联免疫检测仪 490 nm 波长处测量各孔光密度 (OD₄₉₀) 表示细胞活力。
- 2.4 BrdU 法检测 VCMCs 细胞增殖情况 VCMCs 细胞分组处理后,按照试剂盒说明书步骤进行操作和 BrdU 标记,加入 PE-BrdU 抗体,4 ℃避光孵育 30 min。使用 488 nm 激发波长、575 nm 发射波长,经流式细胞仪检测,以 BrdU 标记的阳性细胞所占百分比表示细胞增殖情况。
- 2.5 流式细胞仪检测细胞内 ROS 水平 培养 VCMCs 细胞,分组处理后收集细胞沉淀,重悬后按照试剂盒说明书步骤进行,加入 10 μmol/L DCFH-DA 荧光探针避光孵育 30 min,PBS 洗涤 3 次,使用 488 nm 激发波长,525 nm 发射波长,上流式细胞仪检测,以相对平均荧光强度值表示细胞内 ROS 水平。
- 2.6 细胞内 SOD 活性及 MDA 水平检测 培养 VCMCs 细胞,分组处理后收集细胞沉淀,冰水浴条件下裂解细胞,按照试剂盒说明书进行操作,采用硫代巴比妥酸法测定 MDA 水平,羟胺法测定 T-SOD 活性。
- 2.7 Western blot 检测 p-p38 和 c-Myc 的蛋白表达 培养 VCMCs 细胞,分组处理后收集细胞沉淀,加入 RIPA 裂解液,提取细胞总蛋白,采用 BCA 法检测各组蛋白浓度。取 20 μg 蛋白上样,进行 SDS-PAGE 电泳分离,再将蛋白转印至 PVDF 膜上,5% 脱脂奶粉封闭液封闭 2 h,洗膜,加入一抗稀释液 (c-Myc、p-p38 和 β-actin, 1 : 1 000),室温孵育 1 h,洗膜,加入 HRP 标记的山羊抗兔或小鼠 IgG (1 : 20 000),室温孵育 1 h,洗膜,滴加化学发光试剂,于暗室中显影分析。
- 2.8 统计学分析 通过 SPSS 22.0 软件进行处理,计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示,多组间比较采用单因素方差 (one-way ANOVA) 分析,两两比较采用 LSD-*t* 检验。*P* < 0.05 表示差异具有统计学意义。
- 3 结果
- 3.1 白术多糖对暴露于 Ang- II 条件下 VCMCs 细胞活力的影响 如图 1 所示,与对照组比较,Ang- II 作用 24、48、72 h 均可提高 VCMCs 细胞增殖活性 (*P* < 0.05);与 Ang- II 处理组比较,80、160 μg/mL 白术多糖处理 48、72 h 均可抑制 Ang- II 诱导的 VCMCs 细胞活力增强 (*P* < 0.05)。综合考虑,选择 80 μg/mL 白术多糖处理 48 h 作为实验条件。
- 3.2 白术多糖抑制 Ang- II 诱导的 VCMCs 细胞增殖 如图 2 所示,与对照组比较,Ang- II 组 VCMCs 细胞增殖水平增加 (*P* < 0.05);与 Ang- II 组比较,Ang- II + 白术多糖组和 Ang- II + SB203580 组 VCMCs 细胞增殖水平降低 (*P* < 0.05);与 Ang- II + 白术多糖组比较,Ang- II + SB203580 组和 Ang- II + SB203580 + 白术多糖组 VCMCs 细胞增殖水平降低 (*P* <

■ 对照组 ▨ Ang-Ⅱ+白术多糖组 (40 μg/mL)
▤ Ang-Ⅱ+白术多糖组 (0 μg/mL) ▩ Ang-Ⅱ+白术多糖组 (80 μg/mL)
▧ Ang-Ⅱ+白术多糖组 (20 μg/mL) ▪ Ang-Ⅱ+白术多糖组 (160 μg/mL)



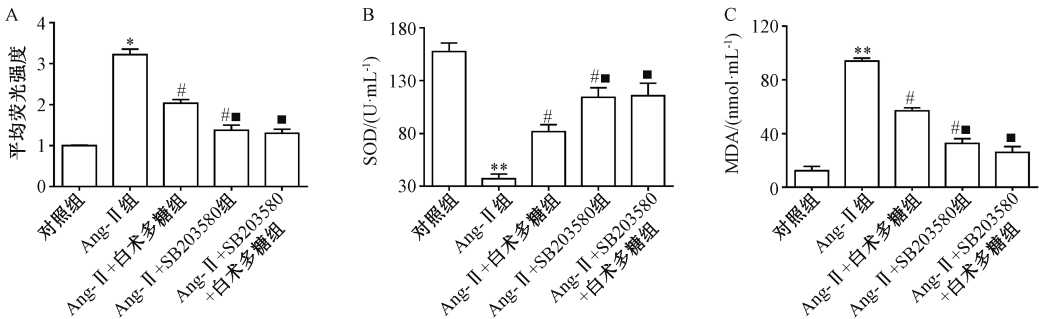
注：与对照组比较，**P*<0.05；与 Ang-Ⅱ+白术多糖（0 μg/mL）组比较，#*P*<0.05。

图 1 不同质量浓度白术多糖对 VCMCs 细胞活力的影响



注：与对照组比较，**P*<0.05；与 Ang-Ⅱ组比较，#*P*<0.05；与 Ang-Ⅱ+白术多糖组比较，■*P*<0.05。

图 2 白术多糖对 Ang-Ⅱ 诱导的 VCMCs 细胞增殖的影响



注：A 为 ROS 水平，B 为 SOD 活性，C 为 MDA 水平。与对照组比较，**P*<0.05，***P*<0.01；与 Ang-Ⅱ组比较，#*P*<0.05；与 Ang-Ⅱ+白术多糖组比较，■*P*<0.05。

图 3 白术多糖对 Ang-Ⅱ 诱导条件下 VCMCs 细胞内 ROS、MDA 水平及 SOD 活性的影响

0.05)；Ang-Ⅱ+SB203580 组、Ang-Ⅱ+SB203580+白术多糖组 VCMCs 细胞增殖水平无明显变化 (*P*>0.05)。

3.3 白术多糖对 Ang-Ⅱ 诱导条件下 VCMCs 细胞内氧化应激水平的影响 如图 3 所示，与对照组比较，Ang-Ⅱ组 VCMCs 细胞内 ROS、MDA 水平增加 (*P*<0.05)，SOD 活性降低 (*P*<0.05)；与 Ang-Ⅱ组比较，Ang-Ⅱ+白术多糖组和 Ang-Ⅱ+SB203580 组 VCMCs 细胞内 ROS、MDA 水平降低 (*P*<0.05)，SOD 活性增加 (*P*<0.05)；与 Ang-Ⅱ+白术多糖组比较，Ang-Ⅱ+SB203580 组和 Ang-Ⅱ+SB203580+白术多糖组 VCMCs 细胞内 ROS、MDA 水平降低 (*P*<0.05)，SOD 活性增加 (*P*<0.05)；与 Ang-Ⅱ+SB203580 组比较，Ang-Ⅱ+SB203580+白术多糖组 VCMCs 细胞内 ROS、MDA 水平以及 SOD 活性均无明显变化 (*P*>0.05)。

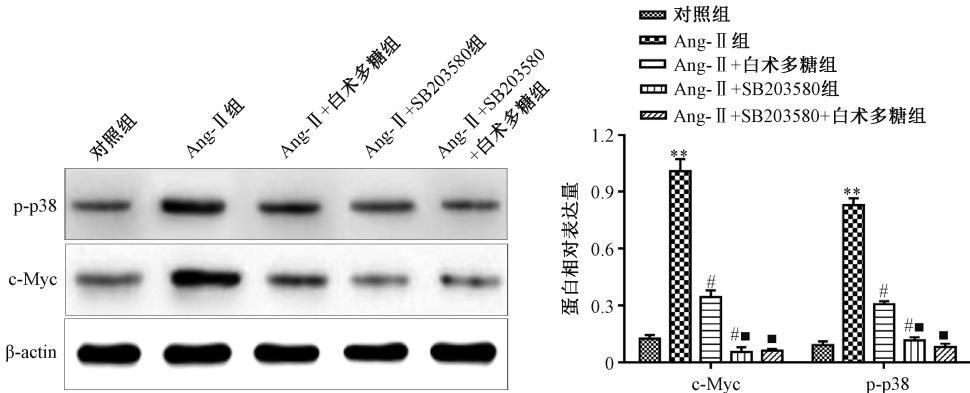
3.4 白术多糖对 Ang-Ⅱ 诱导条件下 VCMCs 细胞内 p-p38 和 c-Myc 蛋白表达水平的影响 如图 4 所示，与对照组比

较，Ang-Ⅱ组 VCMCs 细胞内 p-p38 和 c-Myc 蛋白表达水平增加 (*P*<0.05)；与 Ang-Ⅱ组比较，Ang-Ⅱ+白术多糖组和

Ang-Ⅱ+SB203580 组 VCMCs 细胞 p-p38 和 c-Myc 蛋白表达水平降低 (*P*<0.05)；与 Ang-Ⅱ+白术多糖组比较，Ang-

II +SB203580 组和 Ang- II +SB203580+白术多糖组 VCMCs 细胞 p-p38 和 c-Myc 蛋白表达水平降低 ($P<0.05$); 与 Ang- II +SB203580 组比较, Ang- II + SB203580 + 白术多糖组

VCMCs 细胞内 p-p38 和 c-Myc 蛋白表达水平无明显变化 ($P>0.05$)。



注: 与对照组比较, ** $P<0.01$; 与 Ang- II 组比较, # $P<0.05$; 与 Ang- II + 白术多糖组比较, ■ $P<0.05$ 。

图 4 白术多糖对 Ang- II 诱导条件下 VCMCs 细胞内 p-p38 和 c-Myc 蛋白表达水平的影响

4 讨论

动脉粥样硬化是冠心病、脑卒中等心血管疾病最常见的血管病理改变, 一直是心血管领域的研究重点。而 VSMCs 的异常增殖在动脉粥样硬化病变的形成过程中起到重要作用^[13]。Ang- II 作为肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (RAAS) 的重要功能因子, 可以通过自分泌和旁分泌方式作用于 VSMCs, 刺激 VSMCs 增殖, 且具有剂量依赖性^[14]。因此, 阻断 Ang- II 诱导的 VSMCs 异常增殖可能成为预防动脉粥样硬化发生、发展的治疗靶点。本研究结果显示, Ang- II 刺激能够诱导 VSMCs 增殖并产生氧化应激, 而白术多糖处理可抑制 Ang- II 诱导 VSMCs 细胞增殖, 并提高细胞抗氧化能力, 并且其作用机制可能与抑制 p38 MAPK 通路激活有关, 提示该药可能对动脉粥样硬化相关心血管疾病的治疗具有一定的疗效。

氧化应激是机体抗氧化反应与氧化反应之间的一种失控状态, 机体组织中 ROS 生成过多是导致血管并发症产生的重要环节, 从多方面参与动脉粥样硬化的发生发展^[15]。已有研究表明^[16], 氧化应激发生时, ROS 形成可促进细胞因子分泌和相应受体表达引起慢性炎症反应和 VSMCs 增殖。因此, 减少 ROS 的产生以及提高 VSMCs 抗氧化水平或许是治疗和预防动脉粥样硬化相关疾病的重要途径。现有的抗动脉粥样硬化药物长期服用, 均可导致不同程度的不良反应发生, 故从天然植物药中寻找有效的抗动脉粥样硬化药物成分是目前研究的热点。白术多糖是从白术根茎中提取出的多糖类, 具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤、提高机体免疫力、抗衰老、调节胃肠等多重药理作用。已有研究证实^[17], 白术可通过抑制氧化应激和 RAAS 的活化改善异丙肾上腺素诱导的大鼠心室重构。提示, 白术多糖可能对 Ang- II 诱导的 VSMCs 增殖及氧化应激具有一定的抑制作用。本研究结果显示, Ang- II 可诱导 VSMCs 增殖, 并导致细胞内 ROS、MDA 水平增加, SOD 活性降低, 说明 Ang- II 可导致细胞内氧化水平增加进而促进 VSMCs 增殖。然而

Ang- II 处理一段时间后再采用白术多糖干预, 结果显示 VSMCs 增殖被抑制, 且胞内 ROS、MDA 水平下降, 而 SOD 活性上升。表明, 白术多糖对 Ang- II 诱导的氧化应激和 VSMCs 增殖具有抑制作用, 而有效抑制 VSMCs 增殖可能是临床上防治动脉粥样硬化的重要环节。

p38 MAPK 是一种重要的转录因子, 参与多种基因的表达调控, 具有多种生物学功能。多项研究表明^[18-19], p38 MAPK 通路参与血管损伤后内膜增生过程。Wang 等^[20] 研究显示, Ang II 能通过激活 p38 MAPK 信号通路诱导 VSMCs 增殖, 抑制 p38 MAPK 信号通路活化可抑制 Ang II 诱导的 VSMCs 增殖。同时, Jeong 等^[21] 研究表明, 白术复合物可抑制 p38 MAPK 信号通路活化。提示, 白术多糖有可能通过抑制 p38 MAPK 信号通路活化进而抑制 Ang II 诱导的 VSMCs 增殖和氧化应激。为探讨白术多糖是否对 Ang II 激活的 p38 MAPK 通路产生影响, 本研究对 p38 MAPK 信号通路蛋白进行了检测, 结果显示, Ang- II 干预可诱导 VSMCs 中 p38 MAPK 信号通路相关蛋白 p-p38 和 c-Myc 蛋白的表达, 采用 p38 MAPK 抑制剂 SB203580 干预可以抑制 Ang- II 诱导的 p38 MAPK 信号通路活化, VSMCs 增殖及氧化应激, 表明抑制 p38 MAPK 信号通路活化可抑制 Ang- II 诱导的 VSMCs 增殖及氧化应激。此外, 本研究还显示, 采用白术多糖干预对 Ang- II 诱导的 p38 MAPK 信号通路活化具有抑制作用, 然而白术多糖与 SB203580 联合干预并没有对 Ang- II 诱导的 VSMCs 增殖及氧化应激出现叠加抑制效果, 说明白术多糖是通过抑制 p38 MAPK 信号通路的激活进而抑制 Ang- II 诱导的 VSMCs 增殖和氧化应激。

综上所述, 白术多糖可能通过抑制 p38 MAPK 信号通路的激活, 降低 VSMCs 细胞内 ROS、MDA 的生成, 提高 SOD 活性, 从而抑制 Ang- II 诱导的 VSMCs 增殖, 本研究结果为白术多糖对 AS 相关心血管疾病的治疗提供了实验依据, 为其应用于临床脑血管病的防治提供了理论基础。

参考文献:

- [1] Holmes D. Cardiovascular endocrinology: sugar drug reverses atherosclerosis[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2016, 12(6): 310.
- [2] Libby P, Bornfeldt K E, Tall A R. Atherosclerosis: successes, surprises, and future challenges[J]. *Circ Res*, 2016, 118(4): 531-534.
- [3] Woo C C, Liu W T, Lin X Y, *et al.* The interaction between 30b-5p miRNA and MBNL1 mRNA is involved in vascular smooth muscle cell differentiation in patients with coronary atherosclerosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 21(1): 11.
- [4] Ashfaq S, Beinart S C, Abramson J L, *et al.* Plasma glutathione redox state; a novel marker of oxidative stress, correlates with early atherosclerosis in humans[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2003, 41(6): 293-294.
- [5] 王 勇, 陈 健, 张 幸, 等. 龙眼多糖对大鼠局灶性脑缺血再灌注损伤的影响[J]. 时珍国医国药, 2012, 23(3): 688-689.
- [6] Yang Y M, Liu P F, Chen L X, *et al.* Therapeutic effect of *Ginkgo biloba* polysaccharide in rats with focal cerebral ischemia/reperfusion (I/R) injury [J]. *Carbohydr Polym*, 2013, 98(2): 1383-1388.
- [7] 李世英, 谢云亮, 于忠慧. 三七多糖对大鼠脑缺血再灌注损伤的保护作用[J]. 中风与神经疾病杂志, 2015, 32(11): 996-998.
- [8] 郭素芬, 李志强, 李 静, 等. 黑木耳多糖对动脉粥样硬化形成中平滑肌细胞增殖的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2006, 14(9): 767-770.
- [9] 何小丽, 顾 宁. 黄芪多糖抗动脉粥样硬化研究进展[J]. 时珍国医国药, 2014, 25(6): 1463-1465.
- [10] Zhu B, Zhang Q L, Hua J W, *et al.* The traditional uses, phytochemistry, and pharmacology of *Atractylodes macrocephala* Koidz.: a review[J]. *J Ethnopharmacol*, 2018, 226: 143-167.
- [11] 王 琛, 孟 哲, 马艳秋, 等. 姜黄素对血管紧张素Ⅱ诱导血管平滑肌细胞增殖及氧化应激的影响[J]. 西安交通大学学报 (医学版), 2016, 37(3): 441-446.
- [12] 楚玉峰, 姜 毅, 张继承, 等. 脂多糖诱导血管平滑肌细胞分泌白细胞介素-6 及 p38 丝裂素活化蛋白激酶的调控作用 [J]. 中华危重病急救医学, 2010, 22(5): 291-294.
- [13] Zhao Z H, Hu J, Gao X P, *et al.* Hyperglycemia *via* activation of thromboxane A2 receptor impairs the integrity and function of blood-brain barrier in microvascular endothelial cells [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(18): 30030-30038.
- [14] Xiao X, Zhang C, Ma X T, *et al.* Angiotensin- (1-7) counteracts angiotensin Ⅱ-induced dysfunction in cerebral endothelial cells *via* modulating Nox2/ROS and PI3K/NO pathways[J]. *Exp Cell Re*, 2015, 336(1): 58-65.
- [15] Zheng B, Yin W N, Suzuki T, *et al.* Exosome-mediated miR-155 transfer from smooth muscle cells to endothelial cells induces endothelial injury and promotes atherosclerosis[J]. *Mol Ther*, 2017, 25(6): 1279-1294.
- [16] Li W F, Zhi W B, Liu F, *et al.* Paeoniflorin inhibits VSMCs proliferation and migration by arresting cell cycle and activating HO-1 through MAPKs and NF-κB pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2017, 54: 103-111.
- [17] Cui X H, Wang H L, Wu R, *et al.* Effect of *Atractylodes macrocephala rhizoma* on isoproterenol-induced ventricular remodeling in rats [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17 (2): 2607-2613.
- [18] Ji Q, Wang Y L, Xia L M, *et al.* High shear stress suppresses proliferation and migration but promotes apoptosis of endothelial cells co-cultured with vascular smooth muscle cells *via* down-regulating MAPK pathway[J]. *J Cardiothorac Surg*, 2019, 14 (1): 216.
- [19] Yu M H, Li X, Li Q, *et al.* SAA1 increases NOX4/ROS production to promote LPS-induced inflammation in vascular smooth muscle cells through activating p38MAPK/NF-κB pathway[J]. *BMC Mol Cell Biol*, 2019, 20(1): 15.
- [20] Wang Y, Zhang X, Gao L, *et al.* Cortistatin exerts antiproliferation and antimigration effects in vascular smooth muscle cells stimulated by Ang Ⅱ through suppressing ERK1/2, p38 MAPK, JNK and ERK5 signaling pathways[J]. *Ann Transl Med*, 2019, 7(20): 561.
- [21] Jeong D, Dong G Z, Lee H J, *et al.* Anti-Inflammatory compounds from *atractylodes macrocephala* [J]. *Molecules*, 2019, 24(10): 1859.