

# 野黄芩苷对血管紧张素 II 诱导的新生大鼠心肌成纤维细胞的增殖及 ERK1/2、p38 MAPK 信号通路的影响

辛博<sup>1,2\*</sup>, 陈力<sup>1</sup>, 万丽丽<sup>1</sup>, 郭澄<sup>1,2#</sup> (1.上海交通大学附属上海市第六人民医院药剂科, 上海 200233; 2.上海中医药大学, 上海 201203)

中图分类号 R96;R932 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)05-0629-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.05.13

**摘要** 目的:研究野黄芩苷对血管紧张素 II (Ang II)诱导的新生大鼠心肌成纤维细胞(CFs)的增殖及细胞外调节蛋白激酶(ERK1/2)、p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38 MAPK)信号通路的影响。方法:体外分离培养新生大鼠 CFs,将细胞分为空白组(空白培养基)、Ang II 组( $10^{-7}$   $\mu\text{mol/L}$ )、50  $\mu\text{mol/L}$  野黄芩苷组和 Ang II ( $10^{-7}$   $\mu\text{mol/L}$ )+5、10、20、50  $\mu\text{mol/L}$  野黄芩苷组,培养 48 h 后,采用 CCK-8 法检测细胞增殖能力。另取细胞分为空白组(空白培养基)、Ang II 组( $10^{-7}$   $\mu\text{mol/L}$ )和 Ang II ( $10^{-7}$   $\mu\text{mol/L}$ )+5、10、20、50  $\mu\text{mol/L}$  野黄芩苷组,培养 48 h 后,检测细胞中 I 型胶原(Col I)、Col III、 $\alpha$ -平滑肌肌蛋白( $\alpha$ -SMA) mRNA 表达和细胞培养液中羟脯氨酸(HYP)含量,以及细胞中 ERK1/2、p38 MAPK 磷酸化水平。结果:5、10、20、50  $\mu\text{mol/L}$  的野黄芩苷均能显著抑制 Ang II 诱导的 CFs 的增殖( $P < 0.05$ ),显著下调 Ang II 刺激的 CFs 中 Col I、Col III 和  $\alpha$ -SMA mRNA 的表达( $P < 0.05$ ),显著抑制 Ang II 刺激后细胞培养液中 HYP 含量的增加和细胞中 ERK1/2、p38 MAPK 的磷酸化( $P < 0.05$ ),且具有一定的浓度依赖性。结论:野黄芩苷对 Ang II 诱导的 CFs 的增殖具有一定的抑制作用,其机制可能与抑制 ERK1/2、p38 MAPK 的磷酸化有关。

**关键词** 野黄芩苷;大鼠心肌成纤维细胞;增殖;细胞外调节蛋白激酶;p38 丝裂原活化蛋白激酶

## Effects of Scutellarin on the Proliferation of Cardiac Fibroblasts in Neonate Rats Induced by Angiotensin II and Signal Pathway of ERK1/2 and p38 MAPK

XIN Bo<sup>1,2</sup>, CHEN Li<sup>1</sup>, WAN Lili<sup>1</sup>, GUO Cheng<sup>1,2</sup> (1.Dept. of Pharmacy, the Affiliated Sixth People's Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China; 2.Shanghai University of TCM, Shanghai 201203, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To study the effects of scutellarin on the proliferation of cardiac fibroblasts (CFs) in neonate rats induced by angiotensin II (ANG II) and signal pathway of extracellular regulated protein kinase (ERK1/2) and p38 mitogen activated protein kinase (p38 MAPK). METHODS: CFs of neonatal rat were isolated and cultured *in vitro*, and then divided into blank group (blank culture medium), Ang II group ( $10^{-7}$   $\mu\text{mol/L}$ ), 50  $\mu\text{mol/L}$  scutellarin group and Ang II ( $10^{-7}$   $\mu\text{mol/L}$ )+5, 10, 20, 50  $\mu\text{mol/L}$  scutellarin groups. After cultured for 48 h, CCK-8 assay was used to detect the proliferation ability of cells. Other cells were selected and divided into blank group (blank culture medium), Ang II group ( $10^{-7}$   $\mu\text{mol/L}$ ) and Ang II +5, 10, 20, 50  $\mu\text{mol/L}$  scutellarin groups. After cultured for 48 h, mRNA expression of Col I, Col III and  $\alpha$ -SMA in cells and hydroxyproline (HYP) content in cell culture fluid were detected; phosphorylation levels of ERK1/2 and p38 MAPK in cells were also detected. RESULTS: 5, 10, 20, 50  $\mu\text{mol/L}$  scutellarin could significantly inhibit the proliferation of CFs induced by Ang II ( $P < 0.05$ ), and decreased mRNA expression of Col I, Col III and  $\alpha$ -SMA in CFs induced Ang II ( $P < 0.05$ ). 5, 10, 20, 50  $\mu\text{mol/L}$  scutellarin could significantly inhibit the increase of HYP content and the phosphorylation of ERK1/2 and p38 MAPK after induced by Ang II ( $P < 0.05$ ), in dose-dependent manner. CONCLUSIONS: Scutellarin inhibits the proliferation of CFs induced by Ang II, the mechanism of which may be associated with reduction of ERK1/2 and p38 MAPK phosphorylation.

**KEYWORDS** Scutellarin; Cardiac fibroblasts of rats; Proliferation; Extracellular regulated protein kinase; p38 mitogen activated protein kinase

心肌纤维化是指正常心肌组织中心肌成纤维细胞(Cardiac fibroblasts, CFs)过度增殖,细胞外基质过量沉积的病理生理过程<sup>[1-3]</sup>,会导致心脏收舒功能紊乱,心室

顺应性下降,最终导致心力衰竭,而心力衰竭是多种心脏疾病终末期的表现<sup>[4]</sup>。因此,防治或逆转心肌纤维化的临床意义重大。CFs 占心肌组织中细胞总数的 90% 以上<sup>[5]</sup>,在细胞因子、炎症因子、多肽、激素等外界刺激下产生细胞外基质,在心肌纤维化过程中发挥关键作用。细胞外调节蛋白激酶(ERK1/2)和 p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38 MAPK)通路是 MAPK 通路的主要组成部分。

\* 博士研究生。研究方向:中药药理学。电话:021-24058789。E-mail:jiayouxinbo@126.com

# 通信作者:主任药师,教授,博士生导师。研究方向:中药药理学。电话:021-24058098。E-mail:guopharm@126.com

研究显示,调控ERK1/2和p38 MAPK通路可抑制CFs的增殖、细胞外基质分泌和心肌纤维化的发展<sup>[6-7]</sup>。

野黄芩苷(Scutellarin, SCU)是从菊科植物短茎飞蓬 *Erigeron breviscapus* (Vant.) Hand-Mazz 的干燥全草中提取出的一种黄酮类单体。研究表明, SCU对心血管疾病有显著的药理作用, 包括舒张血管、保护缺血再灌注损伤、抗心脏重塑、抗心律失常等, SCU在临床上对心肌梗死患者心脏具有显著保护作用<sup>[8]</sup>, 而CFs的增殖是心肌梗死的主要病理表现之一。本文旨在探讨SCU对原代大鼠CFs体外增殖及细胞外基质表达的影响, 并从ERK1/2和p38 MAPK通路入手探讨其可能的机制。

## 1 材料

### 1.1 仪器

IX 71型荧光相差倒置显微镜(日本Olympus公司); 聚合酶链式反应(PCR)仪(美国Applied Biosystems公司); Odyssey红外荧光扫描成像系统(美国LI-COR公司); Epoch型酶标仪(美国BioTek公司)。

### 1.2 药品与试剂

野黄芩苷对照品(成都曼思特生物科技有限公司, 批号: MUST-16030406, 纯度: >98%); 血管紧张素 II (Ang II, 美国Sigma公司, 批号: SLBH9339V, 纯度: >98%); CCK-8细胞增殖检测试剂盒(日本同仁化学研究所); 二甲亚砜(DMSO, 索莱宝生物科技有限公司); 胎牛血清(浙江天杭生物科技有限公司); 羟脯氨酸(HYP)含量测定试剂盒(南京建成生物工程研究所, 批号: A030-1); 反转录试剂盒和PCR扩增试剂盒(南京诺唯赞生物科技有限公司, 批号: R223-01、Q341-02); 小鼠抗ERK1/2、磷酸化ERK1/2(p-ERK1/2)、p38 MAPK、磷酸化p38 MAPK(p-p38 MAPK)抗体和兔抗波形蛋白(Vimentin)抗体(美国Santa Cruz公司); 鼠抗甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH)抗体(杭州华安生物有限公司); IRDye™ 800羊抗小鼠荧光二抗(美国LI-COR公司); Alexa Fluor 546驴抗兔荧光二抗(上海翊圣生物科技有限公司); I型胶原(Col I)、Col III、 $\alpha$ -平滑肌肌蛋白( $\alpha$ -SMA)引物由上海生工生物工程股份有限公司合成。

### 1.3 动物

新生(2日龄)SD大鼠购自上海西普尔-必凯实验动物有限公司, 动物质量合格证号: SCXK(沪)2013-0016。

## 2 方法

### 2.1 溶液的制备

(1) SCU溶液: 称取SCU对照品4.623 mg, 溶解于100  $\mu$ L DMSO中, 制成浓度为 $10^{-1}$  mol/L的母液。试验时将母液用培养基稀释到各所需浓度, 现配现用。(2) Ang II溶液: 称取5 mg Ang II, 溶解于480  $\mu$ L高压灭菌纯水中, 得到浓度为 $10^{-2}$  mol/L的母液, 分装,  $-80^{\circ}\text{C}$ 保存。临用时用培养基稀释到所需浓度。

### 2.2 原代大鼠CFs的分离培养

将新生大鼠置于75%乙醇中浸泡1 min, 转移至超净台, 处死后无菌器械取出其心脏, 用含双抗的预冷磷酸盐缓冲液(PBS)清洗3次, 剪碎。组织碎块加入10倍体积的0.05%胰蛋白酶 $37^{\circ}\text{C}$ 消化3 min, 吸弃上层液体; 加入6倍体积的0.08%胰蛋白酶消化液 $37^{\circ}\text{C}$ 消化3 min后, 吸取细胞悬液放入离心管中, 加入等体积的含10%胎牛血清(FBS)的高糖细胞培养基(HG/DMEM)终止消化, 收获细胞; 重复消化4~5次, 所得细胞悬液以 $13\ 225\times g$ 离心5 min, 弃上清, 细胞沉淀加入含10% FBS的HG/DMEM 10 mL, 吹打均匀后放入10 cm培养皿中, 恒温培养箱中放置90 min后, 最先贴壁的细胞为CFs(采用免疫荧光检测细胞Vimentin抗体表达<sup>[9]</sup>, 结果细胞纯度大于98%)。吸弃含有杂质细胞的培养基, PBS清洗2次, 加入含10% FBS的HG/DMEM 10 mL, 继续培养CFs; 以后每2 d换液1次, 待CFs铺满培养皿底部80%时按1:3进行传代, 用2~3代细胞进行后续试验。

### 2.3 细胞存活率检测

将2~3代CFs接种于96孔板中, 每孔3 000个, 待细胞贴壁后, 加入无血清DMEM培养基饥饿处理24 h。将细胞分为空白组、Ang II组( $10^{-7}$   $\mu\text{mol/L}$ )、SCU组(50  $\mu\text{mol/L}$ )和Ang II ( $10^{-7}$   $\mu\text{mol/L}$ )+5、10、20、50  $\mu\text{mol/L}$  SCU组, 并另设未加细胞的阴性对照组, 分别于 $37^{\circ}\text{C}$ 、5%  $\text{CO}_2$ 恒温培养箱中培养48 h。试验结束前2 h更换新鲜培养基, 并在每孔中加入10  $\mu\text{L}$  CCK-8试剂, 2 h后于酶标仪490 nm波长处测定各孔的光密度(OD)值, 计算细胞存活率[细胞存活率(%)=(给药组OD值-空白组OD值)/(空白组OD值-阴性对照组OD值) $\times 100\%$ ]。试验重复3次, 每组设置6个复孔。

### 2.4 细胞中Col I、Col III和 $\alpha$ -SMA mRNA表达水平检测

将2~3代的CFs接种于6孔板中, 待细胞贴壁长至70%密度时, 更换为不含血清的DMEM培养基饥饿处理24 h。然后将细胞分为空白组(空白培养基)、Ang II组( $10^{-7}$   $\mu\text{mol/L}$ )和Ang II ( $10^{-7}$   $\mu\text{mol/L}$ )+5、10、20、50  $\mu\text{mol/L}$  SCU组(Ang II和SCU同时给药),  $37^{\circ}\text{C}$ 、5%  $\text{CO}_2$ 恒温培养箱中继续培养48 h后, 按照试剂盒说明书操作提取RNA, 采用实时荧光定量PCR(RT-qPCR)法测定各组细胞中Col I、Col III、 $\alpha$ -SMA mRNA表达水平。引物: GAPDH上游序列引物序列为5'-TGATTCTACCCACGGCAAGTT-3', 下游引物序列为5'-TGATGGGTTTCCCATTTGATGA-3', 扩增产物片段长度为1 621 bp; Col I上游引物序列为5'-ACGTCCTGGTGAAGTTGGTC-3', 下游引物序列为5'-TCCAGCAATACCCTGAGGTC-3', 扩增产物片段长度为5 843 bp; Col III上游引物序列为5'-AGGCCAATGGCAATGTAAAG-3', 下游引物序列为5'-TATTGGTGGGTGAAACAGCA-3',

扩增产物片段长度为4 538 bp;  $\alpha$ -SMA 上游引物序列为5'-ATGACATGACTGAAGCA-3', 下游引物序列为5'-TTCTCTGTGGAGCTGAAGCA-3', 扩增产物片段长度为13 315 bp。反应体系(10  $\mu$ L): SYBR 缓冲液5  $\mu$ L, 上、下游引物各0.2  $\mu$ L, cDNA 1  $\mu$ L, 双蒸水3.6  $\mu$ L。反应条件: 94  $^{\circ}$ C、30 s; 95  $^{\circ}$ C、10 s, 60  $^{\circ}$ C、30 s, 共进行40个循环后进行溶解曲线的检测。采用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 计算目的基因mRNA的表达水平, 其中 $C_t$ 值表示每个反应管内的荧光信号达到设定的阈值时所经历的循环次数。

### 2.5 细胞培养液中HYP含量检测

将2~3代CFs接种于6孔板中, 待细胞贴壁长至70%密度时, 更换为不含血清的DMEM培养基饥饿处理24 h, 然后按“2.4”项下方法分组、加药, 将细胞置于37  $^{\circ}$ C、5%CO<sub>2</sub>恒温培养箱中继续培养48 h后, 移液器取细胞培养液500  $\mu$ L, 按照试剂盒说明书操作检测细胞培养液中HYP含量。

### 2.6 细胞中ERK1/2、p38 MAPK、p-ERK1/2、p-p38 MAPK蛋白表达水平测定

取细胞按“2.5”项下方法分组, 加入相应浓度SCU处理细胞2 h后, 加入Ang II处理20 min, 然后加入适量的蛋白裂解液冰上裂解细胞, 提取总蛋白和磷酸化蛋白, 二喹啉甲酸(BCA)法进行蛋白定量。取总蛋白依次经聚丙烯酰胺凝胶电泳、转膜、封闭等步骤后, 加入ERK1/2(1:1 000)、p-ERK1/2(1:1 000)、p38 MAPK(1:1 000)、p-p38 MAPK(1:1 000)和GAPDH(1:5 000)一抗, 4  $^{\circ}$ C孵育过夜, 然后加入荧光二抗(1:5 000), 室温孵育1 h。红外荧光扫描成像系统扫描印迹, 对各组条带进行灰度分析, 将目的蛋白灰度值和内参(GAPDH)灰度值的比值表示目的蛋白的相对表达量。

### 2.7 统计学方法

采用SPSS 19.0软件进行统计分析。数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用单因素方差分析和LSD检验进行组间比较。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

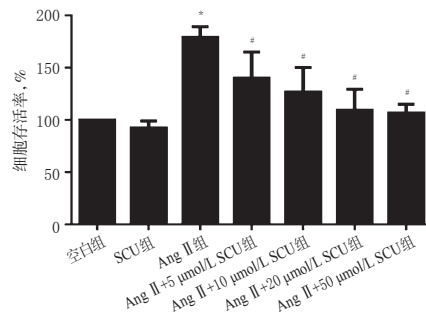
## 3 结果

### 3.1 CFs细胞存活率检测结果

与空白组比较, Ang II组细胞呈明显增殖状态, 细胞存活率显著升高( $P < 0.05$ ); SCU组(50  $\mu$ mol/L)细胞的增殖活力未受到影响, 细胞存活率差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。与Ang II组比较, Ang II+5、10、20、50  $\mu$ mol/L SCU组细胞的增殖受到明显抑制, 且具有一定的浓度依赖性, 细胞存活率均显著降低( $P < 0.05$ )。结果提示, SCU在正常情况下对CFs增殖无影响, 但可抑制Ang II诱导的细胞过度增殖, 结果见图1。

### 3.2 细胞中Col I、Col III、 $\alpha$ -SMA mRNA表达水平检测结果

与空白组比较, Ang II组细胞中Col I、Col III、 $\alpha$ -SMA的mRNA表达水平均显著升高( $P < 0.05$ )。与



注: 与空白组比较,  $*P < 0.05$ ; 与Ang II组比较,  $^{\#}P < 0.05$

Note: vs. blank group,  $*P < 0.05$ ; vs. Ang II group,  $^{\#}P < 0.05$

图1 各组细胞存活率检测结果( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

Fig 1 Survival rates of CFs in each group( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

Ang II组比较, Ang II+5、10、20、50  $\mu$ mol/L组细胞中Col I、 $\alpha$ -SMA、Col III mRNA表达水平均不同程度降低, 除Ang II+5  $\mu$ mol/L SCU组细胞中Col I、 $\alpha$ -SMA mRNA表达水平降低不显著外, 其余各组指标差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ), 结果见表1。

表1 各组细胞中Col I、Col III、 $\alpha$ -SMA mRNA表达水平检测结果( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

Tab 1 mRNA expression of Col I, Col III and  $\alpha$ -SMA in CFs in each group( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

组别	Col I mRNA	Col III mRNA	$\alpha$ -SMA mRNA
空白组	1	1	1
Ang II组	2.91 $\pm$ 0.221 <sup>*</sup>	2.25 $\pm$ 0.219 <sup>*</sup>	2.07 $\pm$ 0.445 <sup>*</sup>
Ang II+5 $\mu$ mol/L SCU组	2.70 $\pm$ 0.230	1.76 $\pm$ 0.103 <sup>*</sup>	1.78 $\pm$ 0.326
Ang II+10 $\mu$ mol/L SCU组	2.48 $\pm$ 0.030 <sup>#</sup>	1.81 $\pm$ 0.199 <sup>#</sup>	1.52 $\pm$ 0.138 <sup>#</sup>
Ang II+20 $\mu$ mol/L SCU组	1.84 $\pm$ 0.212 <sup>#</sup>	1.33 $\pm$ 0.178 <sup>#</sup>	0.64 $\pm$ 0.074 <sup>#</sup>
Ang II+50 $\mu$ mol/L SCU组	1.30 $\pm$ 0.223 <sup>#</sup>	1.09 $\pm$ 0.180 <sup>#</sup>	0.50 $\pm$ 0.048 <sup>#</sup>

注: 与空白组比较,  $*P < 0.05$ ; 与Ang II组比较,  $^{\#}P < 0.05$

Note: vs. blank group,  $*P < 0.05$ ; vs. Ang II group,  $^{\#}P < 0.05$

### 3.3 细胞培养液中HYP含量检测结果

与空白组比较, Ang II组细胞培养液中HYP含量显著升高( $P < 0.05$ )。与Ang II组比较, Ang II+5、10、20、50  $\mu$ mol/L SCU组细胞培养液中HYP含量显著降低( $P < 0.05$ ), 且具有一定的浓度依赖性。空白组、Ang II组和Ang II+5、10、20、50  $\mu$ mol/L SCU组细胞培养液中HYP含量依次为(13.69  $\pm$  0.397)、(17.62  $\pm$  0.975)、(14.45  $\pm$  0.375)、(13.45  $\pm$  0.467)、(12.95  $\pm$  0.0521)、(11.22  $\pm$  0.352)  $\mu$ g/mL。

### 3.4 细胞中ERK1/2、p-ERK1/2、p38 MAPK和p-p38 MAPK蛋白表达水平检测结果

与空白组比较, Ang II组细胞中p-ERK1/2、p-p38 MAPK蛋白表达水平显著升高( $P < 0.01$ )。与Ang II组比较, 各给药组细胞中p-ERK1/2、p-p38 MAPK蛋白表达水平均显著降低( $P < 0.01$ ), 电泳图见图3, 测定结果见表2。

## 4 讨论

研究表明, CFs在促纤维化因子, 如炎症因子、血管活性肽、激素等刺激下, 会发生增殖、迁移和分泌细胞外

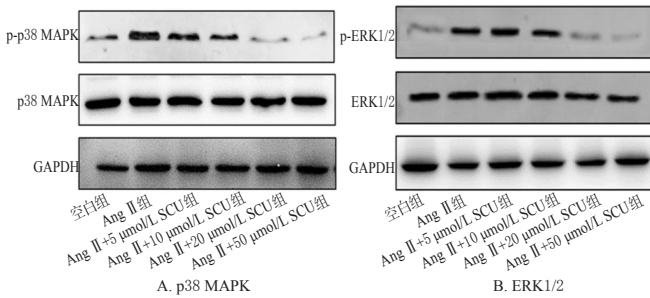


图2 各组细胞中 ERK1/2、p-ERK1/2、p38 MAPK、p-p38 MAPK 蛋白表达测定的电泳图

Fig 2 Electrophoretic diagram of the expression of ERK1/2, p-ERK1/2, p38 MAPK and p-p38 MAPK protein in each group

表2 各组细胞中 ERK1/2、p-ERK1/2、p38 MAPK、p-p38 MAPK 蛋白表达水平检测结果 ( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

Tab 2 Expression level determination results of ERK1/2, p-ERK1/2, p38 MAPK and p-p38 MAPK protein of cells in each group ( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

组别	ERK1/2	p-ERK1/2	p38 MAPK	p-p38 MAPK
空白组	28 180.41 ± 177.34	10 350.61 ± 373.11	21 413.31 ± 173.64	10 343.87 ± 483.86
Ang II组	24 659.85 ± 62.63	25 470.09 ± 495.10*	23 112.35 ± 359.02	23 579.48 ± 294.85*
Ang II+5 μmol/L SCU组	26 007.41 ± 54.01	22 194.34 ± 898.75	28 679.83 ± 85.43	22 473.71 ± 109.27
Ang II+10 μmol/L SCU组	23 537.34 ± 140.12	14 885.11 ± 367.50**	23 292.39 ± 144.21	18 989.28 ± 139.33**
Ang II+20 μmol/L SCU组	25 330.52 ± 59.88	7 022.64 ± 551.71**	25 107.60 ± 250.45	6 130.15 ± 228.67**
Ang II+50 μmol/L SCU组	25 993.36 ± 105.42	2 555.05 ± 485.36**	23 203.45 ± 691.13	2 506.54 ± 149.05**

注:与空白组比较,\* $P<0.05$ ;与Ang II组比较,\*\* $P<0.01$

Note: vs. blank group,\* $P<0.05$ ; vs. Ang II group,\*\* $P<0.01$

基质等一系列生理过程<sup>[5]</sup>。而CFs的过度增殖和细胞外基质沉积是心肌纤维化发生发展的主要原因。因此,本研究探讨了SCU对Ang II刺激的CFs增殖和细胞外基质表达的影响。结果显示,SCU能抑制Ang II刺激的CFs增殖,降低细胞中Col I、Col II、 $\alpha$ -SMA mRNA的表达以及细胞培养液中HYP含量,并具有一定的浓度依赖性,提示SCU可通过抑制CFs的增殖而达到抗心肌纤维化的目的。

ERK1/2和p38 MAPK是MAPK家族中的主要成员,参与调控细胞的生长、增殖、分化和炎症应答等多种重要病理生理过程。有研究显示,ERK1/2、p38 MAPK通路心肌纤维化和CFs的增殖密切相关<sup>[10-12]</sup>。有报道证实,ERK1/2和p38 MAPK抑制剂可有效抑制心肌梗死造成的小鼠心肌纤维化的发生发展<sup>[13]</sup>。此外,ERK1/2及p38 MAPK通路同时参与了CFs向肌成纤维细胞转化的过程,刺激胶原的分泌,调控心肌纤维化的发生<sup>[14]</sup>。本研究结果显示,在Ang II刺激下,CFs中ERK1/2和p38 MAPK被激活,磷酸化水平升高,而SCU能够抑制由Ang II诱导的ERK1/2和p38 MAPK的激活,从而抑制CFs的增殖和细胞外基质表达,发挥其抗心肌纤维化的作用。

近年来,越来越多的基础研究提示,中医药对心肌

纤维化具有良好的防治作用。SCU是灯盏细辛注射液的主要有效成分,该注射液常用来治疗冠心病、心绞痛等疾病。SCU可有效抑制异丙肾上腺素诱导的心肌细胞上皮细胞间质转化(EMT)过程<sup>[15]</sup>。本研究表明,SCU可有效抑制Ang II诱导的CFs的增殖和细胞外基质的表达,其机制可能与抑制ERK1/2和p38 MAPK通路的激活相关,该结论为抗心肌纤维化新药的研发提供了参考。

## 参考文献

- [1] SEGURA AM, FRAZIER OH, BUJA LM. Fibrosis and heart failure[J]. *Heart Fail Rev*, 2014, 19(2): 173-185.
- [2] FAN D. Cardiac fibroblasts, fibrosis and extracellular matrix remodeling in heart disease[J]. *Fibrogenesis Tissue Repair*, 2012, 5(1): 15-28.
- [3] KONG P, CRISTIA P, FRANGOGIANNIS NG. The pathogenesis of cardiac fibrosis[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2014, 71(4): 549-574.
- [4] 宋秉春, 张金国. 心肌纤维化发病机制及治疗进展[J]. 济宁医学院学报, 2015, 5(1): 65-67.
- [5] PORTER KE, TURNER NA. Cardiac fibroblasts: at the heart of myocardial remodeling[J]. *Pharmacol Ther*, 2009, 123(2): 255-278.
- [6] HU J, WANG X, WEI SM, et al. Activin A stimulates the proliferation and differentiation of cardiac fibroblasts via the ERK1/2 and p38-MAPK pathways[J]. *Eur J Pharmacol*, 2016, 15(789): 319-327.
- [7] XU Y, XIAO H, CHEN Y, et al. Inhibitory effects of oxy-matrine on TGF- $\beta$ -induced proliferation and abnormal differentiation in rat cardiac fibroblasts via the p38MAPK and ERK1/2 signaling pathways[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(4): 5354-5362.
- [8] GAO JL, CHEN G, HE HQ, et al. Therapeutic effects of breviscapine in cardiovascular diseases: a review[J]. *Front Pharmacol*, 2017, 23(8): 289-302.
- [9] 范海. PDGFR- $\beta$ /PI3K/AKT信号通路在PDGF-BB诱导大鼠心肌成纤维细胞所致心肌纤维化中的作用[D]. 合肥: 安徽医科大学, 2015.
- [10] MUSLIN AJ. MAPK signaling in cardiovascular health and disease: molecular mechanisms and therapeutic targets[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2008, 115(7): 203-218.
- [11] STOCKAND JD, MESZAROS JG. Aldosterone stimulates proliferation of cardiac fibroblasts by activating Ki-RasA and MAPK signaling[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2003, 284(1): H176-H184.
- [12] MACLEAN J, PASUMARTHI KB. Signaling mechanisms regulating fibroblast activation, phenocconversion and fibrosis in the heart[J]. *Indian J Biochem Biophys*, 2014, 51(6): 476-482.
- [13] YE H CC, LI H, MALHOTRA D, et al. Distinctive ERK and p38 signaling in remote and infarcted myocardium