

松萝酸通过调节 SphK1/S1P 信号通路减轻缺氧/复氧诱导的心肌细胞损伤

胡丹阳 王燕

[摘要] **目的** 探讨松萝酸(UA)对缺氧/复氧(H/R)诱导的心肌细胞损伤的影响及其作用机制。**方法** 构建H9c2细胞H/R模型,使用0.5~64 $\mu\text{mol/L}$ UA分别预处理H9c2细胞,MTT法筛选UA浓度;H9c2细胞随机分为对照组、模型组、UA低剂量组(1 $\mu\text{mol/L}$)、UA中剂量组(4 $\mu\text{mol/L}$)、UA高剂量组(16 $\mu\text{mol/L}$)和UA高剂量+Benzyl butyl phthalate(BBP)组(16 $\mu\text{mol/L}$ UA+100 nmol/L BBP),检测各组细胞增殖活力、细胞凋亡情况,白介素(IL)-1 β 、IL-6、丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)、腺嘌呤核苷三磷酸(ATP)、鞘氨醇激酶1(SphK1)、鞘氨醇-1-磷酸受体1(S1PR1)、细胞外调节蛋白激酶1/2(ERK1/2)蛋白表达水平。**结果** 1 $\mu\text{mol/L}$ 以上浓度UA可以显著提高H/R H9c2细胞增殖活力。与对照组相比,模型组细胞增殖能力和ATP、SOD含量下降,细胞凋亡率和IL-1 β 、IL-6、MDA、SphK1、S1PR1、ERK1/2表达增加($P<0.05$);与模型组相比,UA低、中、高剂量组细胞增殖能力和ATP、SOD含量上升,细胞凋亡率和IL-1 β 、IL-6、MDA、SphK1、S1PR1、ERK1/2表达下降,干预效果呈浓度依赖性($P<0.05$);BBP完全沉默UA对H/R诱导的心肌细胞的治疗作用。**结论** UA减轻H/R H9c2细胞损伤与其抑制SphK1/S1P信号通路有关。

[关键词] 缺氧/复氧; 心肌细胞损伤; 松萝酸; 鞘氨醇激酶1/鞘氨醇-1-磷酸信号通路

Usnic acid attenuates hypoxia/reoxygenation induced myocardial cell injury by regulating the sphK1/S1P signaling pathway HU Danyang, WANG Yan. Department of Critical Medicine, Ningbo Medical Center Li Huili Hospital, Ningbo 315000, China.

[Abstract] **Objective** To investigate the impacts of usnic acid (UA) on myocardial cell injury induced by hypoxia/reoxygenation (H/R) and its mechanism. **Methods** The H/R model of H9c2 cells was constructed, H9c2 cells were pre-treated with 0.5~64 $\mu\text{mol/L}$ UA, and the concentration of UA was screened by MTT method. H9c2 cells were randomly divided into control group, model group, low dose of UA group (1 $\mu\text{mol/L}$), medium dose of UA group (4 $\mu\text{mol/L}$), high dose of UA group (16 $\mu\text{mol/L}$), and high dose of UA+Benzyl butyl phosphate (BBP) group (16 $\mu\text{mol/L}$ UA+100 nmol/L BBP). The proliferation activity, apoptosis, the level of interleukin (IL)-1 β , IL-6, malondialdehyde (MDA), superoxide dismutase (SOD), adenine nucleoside triphosphate (ATP), sphingosine kinase 1 (SphK1), sphingosine 1-phosphate receptor 1 (S1PR1), and extracellular regulated protein kinase 1/2 (ERK1/2) proteins were detected in each group. **Results** UA at concentrations above 1 $\mu\text{mol/L}$ can significantly increase the proliferative activity of H/R induced H9c2 cells ($P<0.05$). Compared with the control group, the cell proliferation ability and the content of ATP and SOD in the model group were decreased, the cells apoptosis rate and the expressions of IL-1 β , IL-6, MDA, SphK1, S1PR1, and ERK1/2 were increased ($P<0.05$). Compared with the model group, the cell proliferations ability and the content of ATP and SOD in the low, medium, and high dose UA groups were increased, the cells apoptosis rate and the expression of IL-1 β , IL-6, MDA, SphK1, S1PR1, and ERK1/2 were decreased, the intervention effect was concentration dependent ($P<0.05$). BBP completely silenced the therapeutic effect of UA on H/R induced myocardial cells. **Conclusion** UA attenuates the injury of H/R H9c2 cells, which is related to inhibition of the SphK1/S1P signaling pathway.

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2024.002.004

基金项目:宁波市科技计划项目(2022J266)

作者单位:315000 浙江宁波,宁波市医疗中心李惠利医院重症医学科

通讯作者:王燕, Email: 503419621@qq.com

ates the injury of H/R H9c2 cells, which is related to inhibition of the SphK1/S1P signaling pathway.

[Key words] hypoxia / reoxygenation; myocardial cell injury; usnic acid; sphingosine kinase 1 / sphingosine-1-phosphate signaling pathway

缺血性心脏病是造成患者死亡的主要原因^[1]。目前的治疗手段易引发心肌缺血/再灌注损伤(myocardial ischemia-reperfusion injury, MIRI),如何改善缺氧/复氧(hypoxia/reoxygenation, H/R)引起的心肌损伤是临床治疗中关注的重点^[2]。研究发现 β -环糊精(β -cyclodextrin, β CD)/松萝酸(usnic acid, UA)包合物能够保护大鼠心脏免受H/R损伤^[3]。抑制鞘氨醇激酶1(sphingosine kinase 1, SphK1)/鞘氨醇-1-磷酸(sphingosine-1-phosphate, S1P)通路可改善脑缺血预后^[4]。UA对H/R诱导的心肌细胞损伤的作用尚未明晰,本研究旨在探究UA对H/R损伤的作用及SphK1/S1P信号的影响。

1 材料与方法

1.1 试剂与仪器 大鼠H9c2心肌细胞(SNL-029)购自尚恩生物公司;UA(纯度98%, DS0044)由德思特生物公司生产;Benzyl butyl phthalate(BBP, HY-W011338)由美国MCE公司生产;DMEM培养基、磷酸盐缓冲液(phosphate buffer saline, PBS)、MTT试剂、凋亡检测试剂盒、4%多聚甲醛均由南京森贝伽生物公司生产;裂解液、ATP检测试剂盒、BCA蛋白浓度测定试剂盒、化学发光液、羊抗兔二抗和羊抗鼠二抗均由碧云天生物公司生产;PVDF膜,白介素(interleukin, IL)-1 β 、IL-6、丙二醛(malondialdehyde, MDA)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、ELISA试剂盒均由美国Thermo公司生产;一抗SphK1(ab302714)、鞘氨醇-1-磷酸受体1(sphingosine-1-phosphate receptor 1, S1PR1, ab259902)、细胞外调节蛋白激酶1/2(ERK1/2, ab184699)均由美国Abcam公司生产;电泳仪、转膜仪均由美国Bio-Rad公司生产;流式细胞仪由美国BD公司生产;Tanon 1600凝胶成像仪由天能集团公司生产。

1.2 方法

1.2.1 H/R模型制备及UA浓度筛选 复苏H9c2细胞,使用DMEM培养基培养,待细胞生长状态稳定后接种于96孔板中,在无菌环境下培养24 h后,转移至94%N₂、5%CO₂、1%O₂环境下培养4 h,再转移至5%CO₂、21%O₂环境下培养6 h,制备H/R H9c2细胞模型^[5]。使用0、0.5、1、4、16、64 μ mol/L UA分别预处理H9c2细胞24 h,再进行缺氧复氧处理,按照MTT试剂盒操作要求测定各组细胞光密度(optical density, OD)值。

1.2.2 分组处理 将H9c2细胞和H/R模型H9c2细

胞分别种于24孔板中培养24 h, H9c2细胞作为对照组, H/R模型H9c2细胞随机分为模型组、UA低剂量组、UA中剂量组、UA高剂量组和UA高剂量+BBP组。对照组和模型组不做处理, UA低、中、高剂量组分别以1、4、16 μ mol/L UA处理, UA高剂量+BBP组以16 μ mol/L UA和100 nmol/L BBP处理^[6],处理时间为24 h。

1.2.3 检测细胞增殖活力 将处理好的六组细胞接种在24孔板中培养12 h,然后换用Edu培养基(50 μ mol/L)孵育2 h,多聚甲醛固定0.5 h,加入200 μ L甘氨酸孵育5 min,在先后加入0.5% Triton X-100和Apollo 染液孵育0.5 h,最后加入DAPI核染液,荧光显微镜下观察并统计Edu阳性率。

1.2.4 检测细胞凋亡状况 将处理好的六组细胞重悬,取 1.0×10^5 个细胞洗涤后进行FITC/PI双染,使用流式细胞仪评价细胞凋亡情况。

1.2.5 检测炎症因子IL-1 β 、IL-6和氧化应激因子MDA、SOD的含量 收集六组细胞上清液,按照说明书要求使用ELISA试剂盒检测上清液中IL-1 β 、IL-6、MDA、SOD的含量。

1.2.6 检测ATP含量 取处理好的六组细胞,在4 $^{\circ}$ C下裂解,12 000 r/min离心,按照化学发光法试剂盒操作要求检测上清液中ATP的含量。

1.2.7 Western blot检测各组细胞SphK1、S1PR1、ERK1/2蛋白表达水平 裂解处理好的六组细胞,定量蛋白浓度。制作SDS-PAGE凝胶,并在上样处分别点样,经过1.5 h电泳和2 h转膜后,样品条带转移至PVDF膜,室温下使用胎牛血清封闭PVDF膜,随后转至SphK1、S1PR1、ERK1/2抗体稀释液(1:1000)中4 $^{\circ}$ C过夜,再转入二抗稀释液(1:1000)室温孵育1 h, PBS洗去膜上抗体,滴加发光液,使用Tanon 1600分析蛋白表达水平。

1.3 统计学方法 采用GraphPad Prism 8.0.2分析数据,以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间差异使用单因素方差分析,组间两两比较使用LSD-*t*检验。设 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同浓度UA对H/R模型H9c2细胞增殖活力的影响 0、1、4、16、64 μ mol/L UA处理H/R模型H9c2细胞后OD值分别为 0.48 ± 0.04 、 0.62 ± 0.07 、 0.68 ± 0.08 、 0.80 ± 0.09 、 0.90 ± 0.10 。与0 μ mol/L UA组相比,1、4、16、64 μ mol/L UA处理H/R模型H9c2细胞后,细胞增殖活力显著升高(*t*分别=4.25、5.48、

7.96、9.55, P 均 <0.05)。

2.2 各组细胞增殖活力比较见封二图1

由封二图1可见,与对照组相比,模型组细胞增殖活力下降;与模型组相比,UA低、中、高剂量组细胞增殖活力提高,且呈剂量依赖性;与UA高剂量组相比,UA高剂量+BBP组细胞增殖活力下降。

2.3 各组细胞凋亡情况比较见封三图2

由封三图2可见,与对照组相比,模型组细胞凋亡率增加;与模型组相比,UA低、中、高剂量组细胞凋亡率下降,且呈剂量依赖性下降;与UA高剂量组相比,UA高剂量+BBP组细胞凋亡率增加。

2.4 各组细胞IL-1 β 、IL-6、MDA、SOD的含量见表1

表1 各组细胞上清液中IL-1 β 、IL-6、MDA、SOD的含量比较

组别	IL-1 β / μ g/mL	IL-6/ μ g/mL	MDA/mmol/mg	SOD/U/mg
对照组	12.28 \pm 1.54	120.28 \pm 14.04	6.19 \pm 0.76	30.26 \pm 3.12
模型组	41.86 \pm 5.11*	215.57 \pm 20.47*	15.89 \pm 1.48*	14.66 \pm 1.25*
UA低剂量组	30.52 \pm 4.53 [#]	186.43 \pm 14.65 [#]	12.88 \pm 1.06 [#]	18.85 \pm 2.04 [#]
UA中剂量组	23.44 \pm 2.07 [#]	154.23 \pm 14.11 [#]	9.74 \pm 0.09 [#]	23.69 \pm 2.56 [#]
UA高剂量组	15.75 \pm 1.69 [#]	126.75 \pm 12.62 [#]	7.15 \pm 0.07 [#]	27.74 \pm 3.12 [#]
UA高剂量+BBP组	35.63 \pm 4.12 Δ	201.47 \pm 19.36 Δ	13.66 \pm 1.41 Δ	16.51 \pm 1.84 Δ

注:*:与对照组比较, $P<0.05$;#:与模型组比较, $P<0.05$; Δ :与UA高剂量组比较, $P<0.05$ 。

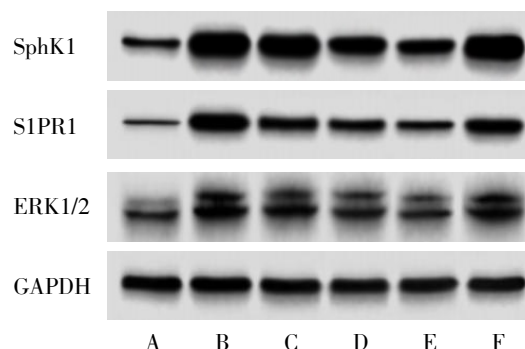
由表1可见,六组IL-1 β 、IL-6、MDA、SOD比较,差异均有统计学意义(F 分别=65.24、36.32、89.25、40.57, P 均 <0.05)。与对照组相比,模型组细胞IL-1 β 、IL-6、MDA含量增加,SOD含量降低(t 分别=13.58、9.40、14.28、-11.37, P 均 <0.05);与模型组相比,UA低、中、高剂量组细胞IL-1 β 、IL-6、MDA含量降低,SOD含量上升(t 分别=-4.07、-2.84、-4.05、4.29; -8.18、-6.04、-10.16、7.76; -11.88、-9.05、-14.45、9.53, P 均 <0.05);与UA高剂量组相比,UA高剂量+BBP组细胞IL-1 β 、IL-6、MDA含量增加,SOD含量降低(t 分别=10.94、7.92、11.30、-7.59, P 均 <0.05)。

2.5 各组细胞上清液中ATP含量比较 对照组、模型组、UA低剂量组、UA中剂量组、UA高剂量组、UA高剂量+BBP组的ATP含量分别为(24.87 \pm 2.56) $\text{nmol}\cdot\text{mg}^{-1}\cdot\text{L}^{-1}$ 、(11.45 \pm 1.25) $\text{nmol}\cdot\text{mg}^{-1}\cdot\text{L}^{-1}$ 、(14.61 \pm 1.57) $\text{nmol}\cdot\text{mg}^{-1}\cdot\text{L}^{-1}$ 、(17.91 \pm 1.64) $\text{nmol}\cdot\text{mg}^{-1}\cdot\text{L}^{-1}$ 、(21.44 \pm 2.15) $\text{nmol}\cdot\text{mg}^{-1}\cdot\text{L}^{-1}$ 、(13.82 \pm 1.43) $\text{nmol}\cdot\text{mg}^{-1}\cdot\text{L}^{-1}$ 。与对照组相比,模型组细胞ATP含量降低($t=11.54$, $P<0.05$);与模型组相比,UA低、中、高剂量组细胞ATP含量剂量依赖性上升(t 分别=3.86、7.67、9.84, P 均 <0.05);与UA高剂量组相比,UA高剂量+BBP组细胞ATP含量降低($t=7.23$, $P<0.05$)。

2.6 各组细胞SphK1、S1PR1、ERK1/2蛋白表达水平比较见图1

由图1可见,与对照组相比,模型组细胞SphK1、S1PR1、ERK1/2表达增加;与模型组相比,

UA低、中、高剂量组细胞SphK1、S1PR1、ERK1/2表达剂量依赖性下降;与UA高剂量组相比,UA高剂量+BBP组细胞SphK1、S1PR1、ERK1/2表达增加。



注:A:对照组;B:模型组;C:UA低剂量组;D:UA中剂量组;E:UA高剂量组;F:UA高剂量+BBP组。

图1 各组大鼠心肌组织蛋白表达

3 讨论

心肌供血失衡会导致心肌缺血,启动缺血级联反应:从心内膜到心外膜的氧合不足造成细胞糖原减少、肌原纤维松弛、肌膜破裂等一系列心肌细胞损伤表现。寻找干预H/R的有效靶点是降低心肌细胞损伤的关键^[7]。研究发现,心肌梗死或心肌H/R细胞增殖能力下降、凋亡率增加,心脏功能受损^[8,9]。与之一致的是,本研究使用H9c2细胞制备H/R模型,发现H/R模型细胞增殖活力降低、凋亡率增加,说明模型建立成功。已有研究提出, β CD/UA包合物能改善大鼠H/R心肌损伤^[3],本研究以低、中、高三浓度的UA处理H/R H9c2细胞,均能促进细胞的增殖

活力、降低凋亡率,说明 UA 能够减轻 H/R H9c2 细胞损伤。

炎症反应与心肌损伤密切相关^[10]。IL-1 β 、IL-6 是两种重要的促炎细胞因子,在缺血性心脏病中表达升高,抑制促炎细胞因子的分泌和积累是预防缺血性心脏病的有效策略^[11]。本次研究数据发现,UA 显著逆转了 H/R H9c2 细胞上清液中 IL-1 β 、IL-6 的水平。激活的免疫细胞和炎症细胞的能量需求增加共同作用,加速了微环境缺氧和线粒体功能障碍,有利于增加活性氧,造成氧化损伤,并进一步促进炎症反应^[12]。MDA 是活性氧在应激条件下产生的活性醛衍生物;SOD 是一种源于生命体的活性物质,可以清除过高浓度的活性氧以保护细胞免受伤害^[13]。本研究发现,UA 也能够降低 H/R H9c2 细胞上清液中 MDA 水平,增加 SOD 水平,提示 UA 对 H/R H9c2 细胞的保护作用可能与抑制炎症反应和氧化应激有关。

神经鞘磷脂存在于脑和神经组织中,是构成细胞膜的重要结构分子,还能传递信号,参与细胞生长、分化、增殖、凋亡等关键环节,鞘磷脂代谢异常与多种疾病过程有关^[14]。神经鞘磷脂降解为神经酰胺,继而降解为鞘氨醇(sphingosine, Sph),Sph 在 SphK1 的作用下又降解为 S1P。S1P 信号较为复杂,其分子作用主要依赖于其受体 S1PR 的表达^[15]。SphK1、S1PR1 和 S1P 广泛分布在大脑、心脏、肺、脾脏组织中并呈高表达。SphK1/S1P 信号通路涉及肿瘤、自身免疫、炎症等多种疾病的病理生理反应^[16]。抑制 SphK1/S1P 信号通路有助于减轻缺血性心脏病的炎症反应,保护心肌细胞^[17]。本研究发现, H/R H9c2 细胞 SphK1、S1PR1 表达增加,说明 SphK1/S1P 信号激活,UA 干预显著下调 H/R H9c2 细胞 SphK1、S1PR1 的表达,这可能是减轻 H/R H9c2 细胞损伤的机制之一。为了验证这一猜想,本次研究使用 BBP 作为 SphK1/S1P 信号的激活剂,结果提示, BBP 与 UA 联合使用完全沉默 UA 对 H/R H9c2 细胞的保护作用,进一步证实 UA 对 H/R H9c2 细胞的保护作用与抑制 SphK1/S1P 信号激活有关。本次研究还检测了 ATP 和 ERK1/2 在各组细胞中的表达。ATP 含量的变化直接反映细胞的代谢水平,通过增强细胞代谢可以发挥对心肌细胞的保护作用^[18]。ERK1/2 是调控细胞行为信号通路中的组成部分,主要在免疫受体下游发挥作用,在感染和组织损伤情况下可诱导炎症基因表达^[19]。本次

研究亦证实了 UA 可增加 H9c2 损伤细胞中 ATP 水平,降低 ERK1/2 表达。

综上所述,UA 可降低炎症反应与氧化应激反应,改善 H/R 诱导的 H9c2 细胞损伤,可能是通过抑制 SphK1/S1P 信号通路的激活实现的。目前,UA 在缺血性心脏病中的研究较少,后续还需要从多个维度探究 UA 的治疗作用,进而更多地服务临床。

参考文献

- 1 传植.缺血性心脏病[J].世界科学,2021,512(8):2.
- 2 Samsky MD, Morrow DA, Proudfoot AG, et al. Cardiogenic shock after acute myocardial infarction: A review[J]. JAMA, 2021, 326(18):1840-1850.
- 3 Dos Santos PH, Mesquita T, Miguel-Dos-Santos R, et al. Inclusion complex with β -cyclodextrin is a key determining factor for the cardioprotection induced by usnic acid[J]. Chem Biol Interact, 2020, 332(1):1-35.
- 4 李轶,吕蔓华. SphK1/S1P 信号通路在脑缺血再灌注神经细胞损伤机制中的研究进展[J]. 中国卒中杂志, 2018, 13(12):1327-1331.
- 5 谭令,付长庚,邓秘,等.活血解毒中药配伍对缺氧/复氧诱导 H9c2 心肌细胞自噬损伤的保护机制[J]. 中国药理学通报, 2021, 37(11):1620-1627.
- 6 Cui S, Wang L, Zhao H, et al. Benzyl butyl phthalate (BBP) triggers the migration and invasion of hemangioma cells via upregulation of Zeb1[J]. Toxicol In Vitro, 2019, 60(1):323-329.
- 7 Emrich T, Halfmann M, Schoepf UJ, et al. CMR for myocardial characterization in ischemic heart disease: State-of-the-art and future developments[J]. Eur Radiol Exp, 2021, 5(1):14-17.
- 8 Yan W, Lin C, Guo Y, et al. N-cadherin overexpression mobilizes the protective effects of mesenchymal stromal cells against ischemic heart injury through a β -catenin-dependent manner[J]. Circ Res, 2020, 126(7):857-874.
- 9 Zhang Q, Wang L, Wang S, et al. Signaling pathways and targeted therapy for myocardial infarction[J]. Signal Transduct Target Ther, 2022, 7(1):78-116.
- 10 Yu Y, Hu LL, Liu L, et al. Hsp22 ameliorates lipopolysaccharide-induced myocardial injury by inhibiting inflammation, oxidative stress, and apoptosis[J]. Bioengineered, 2021, 12(2):12544-12554.
- 11 Feng H, Mou SQ, Li WJ, et al. Resveratrol inhibits ischemia-induced myocardial senescence signals and NLRP3 inflammasome activation[J]. Oxid Med Cell Longev, 2020, 2020(1):1-20.

(下转第136页)

- 病介入治疗患者围术期的效果评价[J]. 介入放射学杂志, 2021, 30(2):5.
- 4 舒华, 余银翎, 郭磊磊, 等. 浅析冠心病经皮冠状动脉介入治疗术后心脏康复运动处方的制定[J]. 中医杂志, 2022, 63(12):1139-1142, 1148.
 - 5 Ullrich H, Olschewski M, Münzel T, et al. Coronary in-stent restenosis: Predictors and treatment[J]. *Dtsch Arztebl Int*, 2021, 118(38):637-644.
 - 6 董红志, 李曦铭, 丛洪良, 等. 脂蛋白 a 水平及心脏超声心动图钙化评分与冠心病的相关性[J]. 中国医学影像技术, 2021, 37(8):1145-1149.
 - 7 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 非ST段抬高型急性冠状动脉综合征诊断和治疗指南(2016)[S]. 中华心血管病杂志, 2017, 45(5):359-376.
 - 8 李英肖, 宋学莲, 吕彩霞, 等. 药物涂层球囊与药物洗脱支架治疗异质性支架内再狭窄的临床疗效分析[J]. 实用医学杂志, 2021, 37(5):637-642.
 - 9 Sanchez-Perez I, Abellan-Huerta J, Jurado-Roman A, et al. Long-term follow-up of percutaneous coronary Intervention with paclitaxel-eluting balloon catheter[J]. *Angiology*, 2021, 72(4):364-370.
 - 10 张亚豪, 张扬辉, 陈鹏磊, 等. 中国非ST段抬高型急性冠状动脉综合征患者PCI术后早期应用依洛尤单抗的有效性及安全性研究[J]. 临床心血管病杂志, 2022, 38(8):623-630.
 - 11 任晓园, 王慧峰, 郝佳, 等. PCI术后发生支架内再狭窄的危险因素及预防措施研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2021, 19(11):1834-1836.
 - 12 Kashtanova EV, Polonskaya YV, Ragino YI. Calcification and atherosclerosis of the coronary arteries[J]. *Ter Arkh*, 2021, 93(1):84-86.
 - 13 张倩, 卢文文, 谭晋韵, 等. 冠脉钙化与血液透析患者动静脉内瘘经皮腔内血管成形术后再狭窄危险的评估[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2023, 32(1):8-14.
 - 14 李佳松, 蔺嫦燕. 冠状动脉钙化病变血管成形术中球囊的应用现状[J]. 中国生物医学工程学报, 2022, 41(4):502-507.
 - 15 张紫薇, 王天杰, 潘晓娟, 等. 准分子激光冠状动脉成形术治疗钙化致支架膨胀不全[J]. 中国介入影像与治疗学, 2022, 19(10):665-667.
 - 16 胡宾, 周玉杰, 贾德安, 等. 冠状动脉斑块旋磨联合药物洗脱支架术对不同年龄段老年钙化治疗效果的对比分析[J]. 首都医科大学学报, 2021, 42(1):101-104.
 - 17 Amabile N, Bressollette E, Souteyrand G, et al. Invasive and non-invasive imaging analysis for calcified coronary artery lesions[J]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*, 2022, 71(6):372-380.

(收稿日期 2023-06-08)

(本文编辑 葛芳君)

(上接第110页)

- 12 McGarry T, Biniecka M, Veale DJ, et al. Hypoxia, oxidative stress and inflammation[J]. *Free Radic Biol Med*, 2018, 125(1):15-24.
- 13 Moldogazieva NT, Mokhosoev IM, Mel'nikova TI, et al. Oxidative Stress and advanced lipoxidation and glycation end products (ALEs and AGEs) in aging and age-related diseases[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019(1):1-14.
- 14 Matanes F, Twal WO, Hammad SM. Sphingolipids as biomarkers of disease[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1159(1):109-138.
- 15 Jozefczuk E, Guzik TJ, Siedlinski M. Significance of sphingosine-1-phosphate in cardiovascular physiology and pathology[J]. *Pharmacol Res*, 2020, 156(1):1-64.
- 16 Yin S, Miao Z, Tan Y, et al. SPHK1-induced autophagy in peritoneal mesothelial cell enhances gastric cancer peritoneal dissemination[J]. *Cancer Med*, 2019, 8(4):1731-1743.
- 17 Wu X, Xu J, Li X, et al. Wang L. Inhibition of SphK1/S1P signaling pathway alleviates fibrosis and inflammation of rat myocardium after myocardial infarction[J]. *Comput Math Methods Med*, 2022, 2022(1):1-11.
- 18 杨兴鑫, 史婷婷, 穆健康, 等. 苦参酮及降苦参酮对缺氧/复氧损伤乳鼠心肌细胞的保护作用[J]. 中药新药与临床药理, 2019, 30(7):761-765.
- 19 Lucas RM, Luo L, Stow JL. ERK1/2 in immune signalling[J]. *Biochem Soc Trans*, 2022, 50(5):1341-1352.

(收稿日期 2023-08-08)

(本文编辑 葛芳君)