

依帕司他对肺动脉高压大鼠肺血管重构的影响

俞婷婷¹, 张倩², 蒋莉莉², 左东泽², 李先伟^{2*} (1.皖南医学院机能学实验实训中心, 安徽 芜湖 241002; 2.皖南医学院药理学教研室, 安徽省多糖药物工程技术研究中心, 安徽 芜湖 241002)

摘要: 目的 通过观察依帕司他(epalrestat, EPS)对野百合碱(monocrotaline, MCT)诱导的肺动脉高压(pulmonary arterial hypertension, PAH)大鼠肺血管重构的保护作用, 探讨其作用是否与其抑制转化生长因子- β 1(TGF- β 1)和醛糖还原酶(aldehyde reductase, AR)的表达有关。方法 SD大鼠48只, 随机分为正常对照组、MCT组、EPS 50 mg·kg⁻¹组及EPS 100 mg·kg⁻¹组, 每组12只。MCT(60 mg·kg⁻¹)皮下注射诱导PAH大鼠模型。连续灌胃给药4周后, 由右颈外静脉将直径为0.5 mm的Cournand心导管缓慢推进到右心室和肺动脉, 用MedLab多导生理记录仪分别记录右心室收缩压(right ventricular systolic pressure, RVSP)和平均肺动脉压(mean pulmonary arterial pressure, mPAP)。HE染色观察肺动脉病理学变化, Masson染色观察肺动脉胶原沉积的变化。免疫组化法检测肺动脉AR的蛋白表达。qPCR和(或)Western blot检测肺动脉增殖细胞核抗原(PCNA)、I型胶原蛋白(collagen I)、AR和TGF- β 1的表达。结果 EPS连续给药4周后能明显降低PAH大鼠RVSP及mPAP, 减轻肺血管重构, 降低肺动脉PCNA、collagen I表达。同时, EPS还能明显抑制肺动脉AR和TGF- β 1的表达。结论 EPS对MCT诱导的PAH大鼠肺血管重构具有一定的抑制作用, 其机制可能与抑制TGF- β 1介导AR的表达有关。关键词: 依帕司他; 肺动脉高压; 肺血管重构; 转化生长因子- β 1; 醛糖还原酶

中图分类号: R965.2

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2018)07-0980-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2018.07.007

引用本文: 俞婷婷, 张倩, 蒋莉莉, 等. 依帕司他对肺动脉高压大鼠肺血管重构的影响[J]. 中国现代应用药学, 2018, 35(7): 980-985.

Effect of Epalrestat on Pulmonary Vascular Remodeling in Pulmonary Arterial Hypertension Rats

YU Tingting¹, ZHANG Qian², JIANG Lili², ZUO Dongze², LI Xianwei^{2*} (1.Functional Experimental Training Center of Wannan Medical College, Wuhu 241002, China; 2.Department of Pharmacology of Wannan Medical College, Anhui Provincial Engineering Technology Research Center for Polysaccharide Drugs, Wuhu 241002, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate the protective effect of epalrestat on pulmonary vascular remodeling in rats with monocrotaline(MCT)-induced pulmonary arterial hypertension(PAH), and explore whether the effect was related to inhibiting the expression of TGF- β 1 and aldose reductase(AR). **METHODS** Forty-eight rats were randomly divided into four groups, with 12 rats per group, as follows: control group, MCT group, epalrestat 50 mg·kg⁻¹ group and epalrestat 100 mg·kg⁻¹ group. PAH model was established by subcutaneous injection of MCT at the dose of 60 mg·kg⁻¹. After 4 weeks of continuous gavage, the Cournand catheter with a diameter of 0.5 mm was slowly pushed to the ventricle and pulmonary artery from the right external jugular vein. At the end of experiment, the right ventricular systolic pressure(RVSP) and mean pulmonary artery pressure(mPAP) were monitored by MedLab system. Pathological changes and collagen deposition of pulmonary artery was observed by HE staining and Masson respectively. The aldose reductase(AR) expression in pulmonary artery was measured by immunohistochemistry. The expression of proliferating cell nuclear antigen(PCNA), collagen I, TGF- β 1 and AR were analyzed by qPCR and Western blot. **RESULTS** Epalrestat treatment for 4 weeks attenuated RVSP, mPAP and pulmonary vascular remodeling of PAH rats. Furthermore, pulmonary arteries collagen accumulation and PCNA and collagen I expression were both significantly suppressed by epalrestat treatment. The expression of TGF- β 1 and AR were obviously decreased in pulmonary arteries from PAH rats with epalrestat treatment. **CONCLUSION** These findings demonstrate that epalrestat ameliorates pulmonary vascular remodeling of PAH rats through down-regulating of TGF- β 1 and AR expression.

KEY WORDS: epalrestat; pulmonary arterial hypertension(PAH); pulmonary vascular remodeling; TGF- β 1; aldose reductase

肺血管重构是肺动脉高压(pulmonary arterial hypertension, PAH)的重要病理特征, 其发病机制至今不明^[1-2]。多项研究证明转化生长因子

- β 1(transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)通过调控多种信号通路促进血管平滑肌细胞增殖、细胞外基质沉积进而引起肺动脉血管重构, 最终导致

基金项目: 安徽省高校优秀青年人才支持计划重点项目(gxyqZD2016170); 皖南医学院中青年科研基金项目(WK201604)

作者简介: 俞婷婷, 女, 硕士, 助理实验师 Tel: (0553)3932480 E-mail: 384746884@qq.com *通信作者: 李先伟, 男, 博士, 副教授 Tel: (0553)3932464 E-mail: wnmclixianwei69@163.com

PAH^[3-4]。醛糖还原酶(aldose reductase, AR)是 NADPH 依赖性的醛酮还原酶超家族成员之一,激活后导致 NADPH/NADP⁺比值下降,抗氧化能力下降,自由基清除减少,氧化应激增强,ROS 生成增加,进而导致血管平滑肌的增殖和血管重构^[5-7]。最新研究发现^[8-9],TGF- β 1 介导的 AR 高表达在高糖诱导的内皮细胞损伤和 Ang-II 诱导的血管平滑肌细胞增殖中起着关键的作用。而 TGF- β 1 是否介导了 AR 高表达进而参与了 PAH 肺血管重构未见文献报道。

依帕司他(epalrestat, EPS)作为一种 AR 抑制剂,对糖尿病血管并发症具有明显的改善作用^[10]。近期研究发现 EPS 还具有降压、抑制血管平滑肌细胞增殖和血管重构等作用^[11]。笔者所在课题组最新的研究结果显示 EPS 通过抑制 TGF- β 1 诱导的 AR 高表达而减轻肺成纤维细胞增殖及博来霉素诱导的肺纤维化^[12]。目前关于 EPS 对 PAH 肺血管重构的作用未见文献报道。因此,本研究采用野百合碱(monocrotaline, MCT)诱导制备 PAH 大鼠模型,以 TGF- β 1 和 AR 为靶点,探讨 EPS 对 PAH 大鼠肺血管重构的作用及其机制。

1 材料与方法

1.1 动物

健康 SD 大鼠,♂,体质量 180~220 g,购自上海杰恩捷实验动物有限公司,许可证号 SCXK(沪)2013-0006。动物饲养条件:温度为 (25±2)℃,湿度<60%,光照时间为 7:00~19:00。实验前禁食 12 h,不禁水。

1.2 药物及试剂

EPS(扬子江药业集团南京海陵药业有限公司,规格为 50 mg,国药准字:H20040012;批号:B14202075390);MCT(美国 Sigma,货号:C2401)。

Masson 胶原染色试剂盒(北京索莱宝科技有限公司,货号:G1340);TRIzol RNA 提取试剂盒(美国 Invitrogen 公司,货号:15596-018);RNA 逆转录试剂盒(货号:RR037A)、qPCR 试剂盒(货号:RR430A)均购自大连宝生物工程有限公司;PCR 引物设计合成(上海生工)。小鼠抗大鼠 GAPDH(货号:sc-137179)、TGF- β 1(货号:sc-52893)、AR(货号:sc-33219)单克隆抗体均购自美国 Santa Cruz 公司;小鼠抗大鼠增殖细胞核抗原(货号:ab18197)、I 型胶原蛋白(collagen I)单克隆抗体(货号:ab34710)均购自美国 Abcam 公司;

LunimataTM Crescendo 发光液(美国 Millipore 公司,货号:WBLUR0100)。

1.3 方法

1.3.1 动物分组、模型制备及给药方式 分组:SD 大鼠适应性喂养 1 周,随机分为正常对照组、MCT 组、EPS 50 mg·kg⁻¹组和 EPS 100 mg·kg⁻¹组,每组 12 只。

造模:MCT 以 0.5 mol·L⁻¹盐酸溶解,0.5 mol·L⁻¹氢氧化钠调节 pH 至 7.4,再以适量生理盐水配成 2% MCT 溶液。除正常对照组外,所有大鼠背部一次性皮下注射 60 mg·kg⁻¹ MCT 建立 PAH 模型。

给药:造模后第 2 天开始给药,EPS 用 0.5% 羧甲基纤维素钠混匀,每日灌胃给药 1 次,正常对照组和 MCT 组灌胃给予等体积[1 mL·(100 g)⁻¹] 0.5%羧甲基纤维素钠,连续给药 4 周。

1.3.2 右心室收缩压(right ventricular systolic pressure, RVSP)和平均肺动脉压(mean pulmonary arterial pressure, mPAP)的测定 给药 4 周(末次给药 24 h)后,戊巴比妥钠(30 mg·kg⁻¹)腹腔注射麻醉大鼠。分离右颈外静脉,将直径为 0.5 mm 的 Cournand 心导管缓慢推进到右心室和肺动脉,用 MedLab 多导生理记录仪分别记录 RVSP 和 mPAP。

1.3.3 标本收集 肺动脉压力测定结束后立即颈动脉放血处死大鼠,迅速打开胸腔,用蠕动泵将 PBS 灌流液经右心房蠕动进入右心室、肺动脉和肺组织,进行组织灌流冲洗。灌流 1 min 后取出肺动脉及肺组织置于预冷的 PBS 中洗涤干净。进一步分离右肺中叶,放置于 4%多聚甲醛溶液中固定;在无 RNA 酶环境下分离一部分肺动脉置于 1 mL Trizol 中,用于提取 RNA;剩余肺动脉置于 1 mL 组织裂解液中,用于提取蛋白。

1.3.4 形态学观察 HE 及 Masson 染色分别观察各组大鼠肺血管病理变化及胶原沉积差异情况。

1.3.5 肺动脉 AR 免疫组化检测 免疫组化方法参照课题组前期的研究方法^[12]。AR 抗体浓度(1:500),相应二抗浓度(1:1 000)。结果判断:AR 阳性表达呈黄至棕黄色颗粒,主要定位于细胞浆。

1.3.6 qPCR 检测肺动脉增殖细胞核抗原(PCNA)、collagen I、TGF- β 1 和 AR mRNA 的表达 用 Trizol、氯仿、异丙醇等试剂一步法提取肺动脉总 RNA, RNA 定量后进行逆转录合成 cDNA(反应条件为 37 ℃, 15 min; 85 ℃, 5 s)。以 2 μ L cDNA

为模板, GAPDH 为内参, 在荧光定量 PCR 仪上进行 PCR 反应。PCR 反应参数参照课题组前期的研究方法^[12]。用 StepOnePlus System SDS Software 软件分析数据, 统计各组 $\Delta\Delta C_t$ 值, 计算相应 RQ 值, 比较各组 mRNA 的表达水平。引物见表 1。

表 1 qPCR 引物序列表

Tab.1 Sequence of primers for qPCR

引物	序列
PCNA	Forward: 5'-GGGTGAAGTTTCTGCGAGT-3' Reverse: 5'-CAGTGGAGTGGCTTTGTGA-3'
collagen I	Forward: 5'-CCAACTGAACGTGACCAAAACCA-3' Reverse: 5'-GAAGGTGCTGGGTAGGGAAGTAGGC-3'
AR	Forward: 5'-TCCCAGGATCAAGGAAATG-3' Reverse: 5'-ACAACAGGAAGTGGAGGGTG-3'
TGF- β 1	Forward: 5'-TGGCGTTACCTTGGTAACC-3' Reverse: 5'-GGTGTGAGCCCTTCCAG-3'
GAPDH	Forward: 5'-TGGCCTCAAGGAGTAAGAAAC-3' Reverse: 5'-GGCCTCTCTCTGCTCTCAGTATC-3'

1.3.7 Western blot 检测肺动脉 PCNA、collagen I、TGF- β 1 和 AR 蛋白表达 肺动脉用液氮研磨后, 加入适量的含 0.1% PMSF 的 RIPA 裂解液裂解 30 min, 低温条件下提取蛋白, 蛋白浓度用 BCA 法进行测定; 蛋白变性后每组取 50 μ g 蛋白用 12% SDS-聚丙烯酰胺凝胶分离蛋白, 用 PVDF 膜进行转膜, 封闭, 分别滴加 GAPDH(1:2 000), PCNA(1:1 000), collagen I(1:1 000), TGF- β 1 (1:1 000), AR(1:500)一抗 4 $^{\circ}$ C 过夜; 相应二抗 (1:1 000 或 1:2 000)室温孵育 1 h; 膜的正面加入高灵敏的 LunimataTM Crescendo 发光剂后用 Bio-Rad ChemiDoc XRS⁺成像系统进行拍照; 用 Image J 1.43(National Institutes of Health)软件进行灰度值分析。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 16.0 软件进行统计分析, 各组数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组均数比较采用单因素方差分析 (One-way ANOVA), $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 EPS 对 PAH 大鼠 RVSP 和 mPAP 的影响

与正常对照组相比, MCT 处理 4 周后大鼠 RVSP、mPAP 均明显升高 ($P < 0.01$)。与 MCT 组相比, 不同剂量 EPS 给药 4 周后, 大鼠 RVSP、mPAP 均不同程度降低 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 结果见图 1。

2.2 EPS 对 PAH 大鼠肺血管重构的影响

肺组织切片后 HE 染色, 细胞核染成蓝色, 胞质显示红色。MCT 处理组动物肺动脉中膜染色蓝色颗粒增多, 排列紊乱, 提示肺动脉平滑肌细胞

大量增殖、肺动脉管壁明显增厚。而不同剂量 EPS 给药 4 周后, 肺动脉血管壁增厚明显减轻。提示 EPS 有减轻 MCT 诱导的肺血管重构的作用。见图 2。

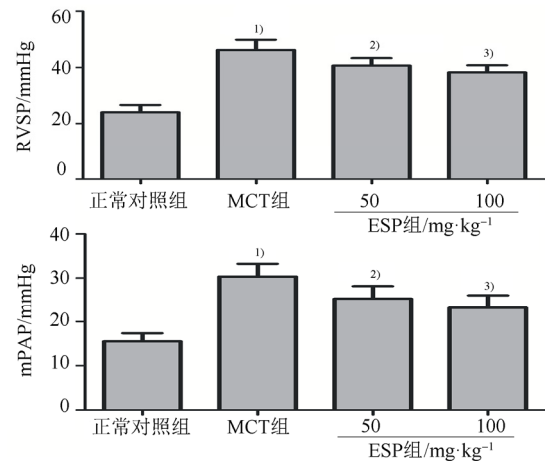


图 1 EPS 对 MCT 诱导的 PAH 大鼠 RVSP 和 mPAP 的影响 ($n=8$, $\bar{x} \pm s$)

与正常对照组比较, ¹⁾ $P < 0.01$; 与 MCT 组比较, ²⁾ $P < 0.05$, ³⁾ $P < 0.01$ 。

Fig. 1 Effect of epalrestat on RVSP and mPAP of MCT-induced PAH rats ($n=8$, $\bar{x} \pm s$)

Compared with the normal control group, ¹⁾ $P < 0.01$; compared with MCT group, ²⁾ $P < 0.05$, ³⁾ $P < 0.01$.

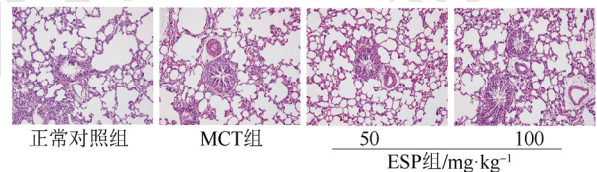


图 2 EPS 对 MCT 诱导的 PAH 大鼠肺血管重构的影响 (HE, 100 $\times$)

Fig. 2 Effect of EPS on pulmonary vascular remodeling in MCT-induced PHA rats (HE, 100 $\times$)

2.3 EPS 对 PAH 大鼠肺动脉 PCNA 表达的影响

PCNA 是一种增殖细胞相关的核抗原, 其功能与细胞有丝分裂密切相关, 常作为增殖标志物反应细胞增殖^[13]。使用 qPCR 和 Western blot 检测肺动脉中增殖标志物 PCNA 的表达情况。结果显示, MCT 组肺动脉 PCNA mRNA 和蛋白水平明显升高。与 MCT 组相比, 不同剂量 EPS 组肺动脉 PCNA mRNA 和蛋白水平明显降低 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。提示 EPS 对 PAH 大鼠肺动脉细胞增殖具有显著的抑制作用。结果见图 3。

2.4 EPS 对 PAH 大鼠肺动脉胶原表达的影响

肺组织切片 Masson 染色结果显示, 正常对照组大鼠仅少数动脉外膜出现蓝染的纤维组织, 动脉中层和内膜没有蓝染的纤维组织。MCT 组肺动

脉中层增生平滑肌组织中出现散在的蓝色纤维组织, 内膜增厚纤维化, 外膜显著增厚, 纤维组织向肺泡间隔生长。而给予不同剂量的 EPS 处理 4 周后, 上述病理变化明显改善。结果见图 4。同时经 qPCR 和 Western blot 检测发现, MCT 组大鼠肺动脉 collagen I mRNA 及蛋白表达水平显著升高, 而给予不同剂量 EPS 4 周后 collagen I 的表达水平显著降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。结果见图 5。

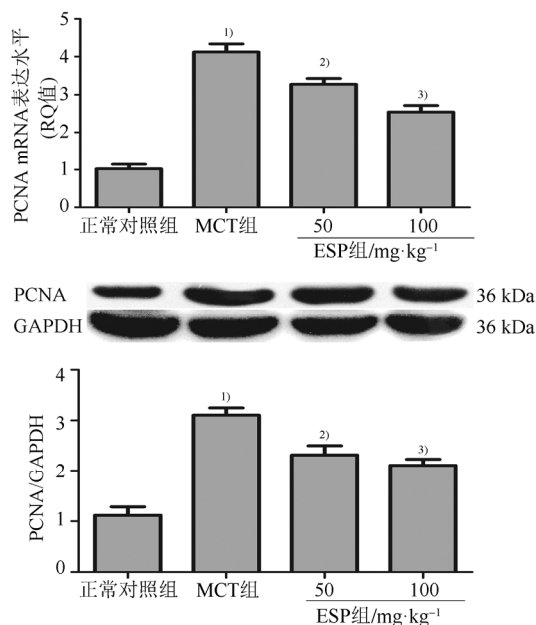


图 3 EPS 对 MCT 诱导的 PAH 大鼠肺动脉 PCNA mRNA 及蛋白表达的影响($n=8$, $\bar{x} \pm s$)

与正常对照组比较, ¹⁾ $P<0.01$; 与 MCT 组比较, ²⁾ $P<0.05$, ³⁾ $P<0.01$ 。

Fig. 3 Effect of EPS on PCNA mRNA and protein expression of pulmonary arteries in MCT-induced PAH rats($n=8$, $\bar{x} \pm s$) Compared with the normal control group, ¹⁾ $P<0.01$; compared with MCT group, ²⁾ $P<0.05$, ³⁾ $P<0.01$.

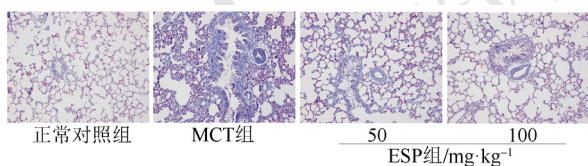


图 4 EPS 对 MCT 诱导的 PAH 大鼠肺动脉胶原沉积的影响(Masson 染色, 100 $\times$)

Fig. 4 Effect of EPS on collagen accumulation of pulmonary arteries in MCT-induced PAH rats (Masson's trichrome stain, 100 $\times$)

2.5 EPS 对 PAH 大鼠肺动脉 TGF- β 1 表达的影响

与正常对照组相比, MCT 组肺动脉 TGF- β 1 mRNA 及蛋白表达水平明显升高($P<0.01$)。与 MCT 组相比, 不同剂量 EPS 组给药 4 周后 TGF- β 1 mRNA 及蛋白表达水平均不同程度降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。结果见图 6。

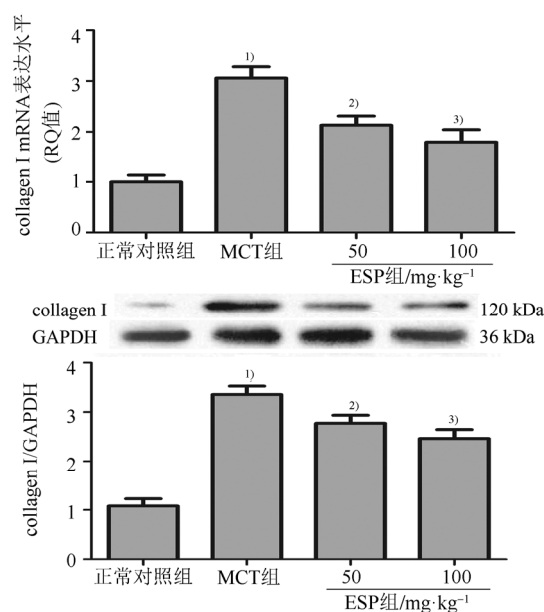


图 5 EPS 对 MCT 诱导的 PAH 大鼠肺动脉 I 型胶原 mRNA 及蛋白表达的影响($n=8$, $\bar{x} \pm s$)

与正常对照组比较, ¹⁾ $P<0.01$; 与 MCT 组比较, ²⁾ $P<0.05$, ³⁾ $P<0.01$ 。

Fig. 5 Effect of EPS on collagen I expression of pulmonary arteries in MCT-induced PAH rats($n=8$, $\bar{x} \pm s$)

Compared with the normal control group, ¹⁾ $P<0.01$; compared with MCT group, ²⁾ $P<0.05$, ³⁾ $P<0.01$.

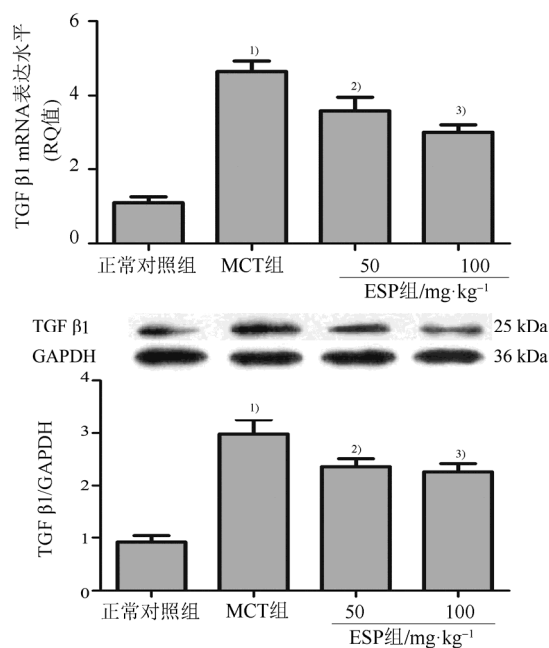


图 6 EPS 对 MCT 诱导的 PAH 大鼠肺动脉 TGF- β 1 mRNA 及蛋白表达的影响($n=8$, $\bar{x} \pm s$)

与正常对照组比较, ¹⁾ $P<0.01$; 与 MCT 组比较, ²⁾ $P<0.05$, ³⁾ $P<0.01$ 。

Fig. 6 Effect of EPS on TGF- β 1 expression of pulmonary arteries in MCT-induced PAH rats($n=8$, $\bar{x} \pm s$)

Compared with the normal control group, ¹⁾ $P<0.01$; compared with the MCT group, ²⁾ $P<0.05$, ³⁾ $P<0.01$.

2.6 EPS 对 PAH 大鼠肺动脉 AR 表达的影响

经 qPCR、Western blot 及免疫组化检测发现 MCT 处理组肺动脉 AR mRNA 及蛋白表达水平明显升高($P<0.01$)。与 MCT 组相比,不同剂量 EPS 组给药 4 周后 AR mRNA 及蛋白表达水平不同程度降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。结果见图 7~8。

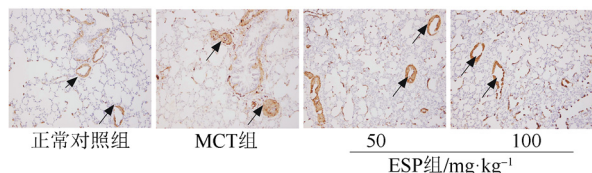


图 7 EPS 对 MCT 诱导的 PAH 大鼠肺动脉 AR 蛋白表达的影响(免疫组化染色, 100 $\times$)

Fig. 7 Effect of EPS on AR expression of pulmonary arteries in MCT-induced PAH rats(immunohistochemistry stain, 100 $\times$)

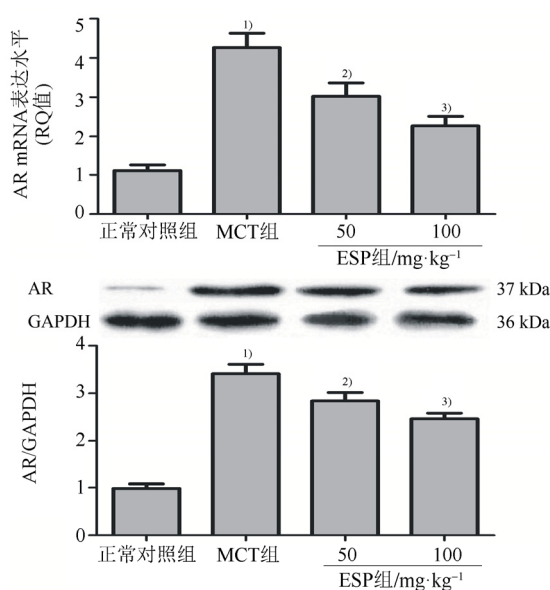


图 8 EPS 对 MCT 诱导的 PAH 大鼠肺动脉 AR mRNA 及蛋白表达的影响($n=8$, $\bar{x} \pm s$)

与正常对照组比较, ¹⁾ $P<0.01$; 与 MCT 组比较, ²⁾ $P<0.05$, ³⁾ $P<0.01$ 。

Fig. 8 Effect of EPS on AR expression of pulmonary arteries in MCT-induced PAH rats($n=8$, $\bar{x} \pm s$)

Compared with the normal control group, ¹⁾ $P<0.01$; compared with the monocrotaline group, ²⁾ $P<0.05$, ³⁾ $P<0.01$.

3 讨论

EPS 作为一种 AR 抑制剂,对糖尿病神经、肾脏和血管并发症具有明显的保护作用。除糖尿病并发症外,最新的研究发现 EPS 还具有降压、抑制血管平滑肌细胞增殖和血管重构等作用^[11]。笔者前期的研究发现 EPS 可通过抑制 AR 的表达而减轻博莱霉素诱导的肺纤维化^[12]。本研究结果显示 EPS 连续给药 4 周后,PAH 大鼠的 RVSP、mPAP、肺动脉胶原沉积及 PCNA、collagen I 的表达均显

著降低,肺血管重构明显减轻。提示 EPS 对 PAH 大鼠具有降低肺动脉压力、减轻肺血管重构的作用。

AR 属于 NADPH 依赖性的醛酮还原酶超家族成员之一,广泛分布于血管、神经、心、肝、肾、肺等组织中^[14]。以往的研究表明 AR 主要参与了糖尿病血管并发症的发生与发展,是糖尿病大血管病变及微循环障碍防治的靶点。最新的研究发现,AR 也参与了其他疾病的发生与发展。如文献报道^[15]AR 参与了肾小球系膜细胞的增殖及细胞外基质的沉积,而抑制 AR 可以有效防治肾小球肾炎和肾脏纤维化。有研究发现^[16],AR 在心血管重塑中起着重要的调节作用,抑制 AR 可以明显减轻自发性高血压大鼠血管和心肌的重构。以上结果提示 AR 可能在增殖性疾病及心血管疾病中起一定作用。本研究首次发现在 PAH 大鼠肺动脉中 AR 的表达明显升高,提示 AR 可能参与了 PAH 肺血管重构。

大量研究表明 TGF- β 1 参与细胞的增殖、分化、迁移及凋亡等活动,通过调控多种信号通路促进血管平滑肌细胞增殖及细胞外基质沉积等过程,从而诱导 PAH 的发生发展^[17]。研究发现 TGF- β 1 通过调控 p38/MAPK 信号通路增加 α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)的表达,进而促进平滑肌细胞的增殖分化。同时, TGF- β 1 通过激活 PI3K/Akt 信号通路而抑制肺动脉平滑肌细胞凋亡,并提高平滑肌细胞的细胞活力^[4]。此外,研究表明 TGF- β 1 介导的 AR 高表达在高糖诱导的内皮细胞损伤和 Ang-II 诱导的血管平滑肌细胞增殖中起着关键的作用^[8-9]。本课题组前期研究发现, TGF- β 1 通过调控 AR 的表达而促进肺成纤维细胞的增殖^[12]。本研究发现,在 MCT 诱导的 PAH 大鼠肺动脉中 TGF- β 1 的表达明显上调,同时 AR 的表达水平也显著升高。因此笔者推测 TGF- β 1 介导 AR 高表达在 PAH 肺血管重构中起着重要作用。给予 EPS 4 周后,PAH 大鼠肺动脉 TGF- β 1 和 AR 表达水平均显著降低。这些结果表明 EPS 可能通过抑制 TGF- β 1 介导的 AR 高表达,对 PAH 大鼠肺血管重构产生一定的保护作用。

综上所述, EPS 能够减轻 MCT 诱导的 PAH 大鼠肺血管重构,其机制可能与其抑制 TGF- β 1 介导的 AR 高表达有关。但 TGF- β 1 是如何上调 AR 的表达而参与 PAH 肺血管重构尚需进一步研究。

REFERENCES

- [1] PIETRA G G, CAPRON F, STEWART S, et al. Pathologic assessment of vasculopathies in pulmonary hypertension [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 43(12): 25S-32S.
- [2] SAKAO S, TATSUMI K. Vascular remodeling in pulmonary arterial hypertension: multiple cancer-like pathways and possible treatment modalities [J]. *Int J Cardiol*, 2010, 147(1): 4-12.
- [3] YAN Y, WANG X J, LI S Q, et al. Elevated levels of plasma transforming growth factor- β 1 in idiopathic and heritable pulmonary arterial hypertension [J]. *Int J Cardiol*, 2016(222): 368-374.
- [4] LIU Y, CAO Y, SUN S, et al. Transforming growth factor-beta1 upregulation triggers pulmonary artery smooth muscle cell proliferation and apoptosis imbalance in rats with hypoxic pulmonary hypertension via the PTEN/AKT pathways [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2016, 77(Pt A): 141-154.
- [5] ANIL K P, BHANUPRAJASH R G. Focus on molecules: aldose reductase [J]. *Exp Eye Res*, 2006, 85 (6): 739-740.
- [6] VEDANTHAM S, ANANTHAKRISHNAN R, SCHMIDT AM, et al. Aldose reductase, oxidative stress and diabetic cardiovascular complications [J]. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*, 2012, 10(3): 234-240.
- [7] SRIVASTAVA S K, RAMANA K V, BHATNAGAR A. Role of aldose reductase and oxidative damage in diabetes and the consequent potential for therapeutic options [J]. *Endocr Rev*, 2005, 26(3): 380-392.
- [8] OKAYAMA N, OMI H, OKOUCHI M, et al. Mechanisms of inhibitory activity of the aldose reductase inhibitor, epalrestat, on high glucose-mediated endothelial injury: neutrophil-endothelial cell adhesion and surface expression of endothelial adhesion molecules [J]. *J Diabetes Complications*, 2002, 16(5): 321-326.
- [9] LI L, YAN J, HU K, et al. Protective effects of *Eucommia* lignans against hypertensive renal injury by inhibiting expression of aldose reductase [J]. *J Ethnopharmacol*, 2011, 139(2): 454-461.
- [10] HOTTA N, KAWAMORI R, ATSUMI Y, et al. Stratified analyses for selecting appropriate target patients with diabetic peripheral neuropathy for long-term treatment with an aldose reductase inhibitor, epalrestat [J]. *Diabet Med*, 2008, 25(7): 818-825.
- [11] GREWAL A S, BHARDWAJ S, PANDITA D, et al. Updates on aldose reductase inhibitors for management of diabetic complications and non-diabetic diseases [J]. *Mini Rev Med Chem*, 2016, 16(2): 120-162.
- [12] LI X W, SHEN Y Y, LU Y N, et al. Amelioration of bleomycin-induced pulmonary fibrosis of rats by an aldose reductase inhibitor, epalrestat [J]. *Korean J Physiol Pharmacol*, 2015, 19(5): 401-411.
- [13] PROSPERI E. Multiple roles of the proliferating cell nuclear antigen: DNA replication, repair and cell cycle control [J]. *Prog Cell Cycle Res*, 1997(3): 193-210.
- [14] O'CONNOR T, IRELAND L S, HARRISON D J, et al. Major differences exist in the function and tissue-specific expression of human aflatoxin B1 aldehyde reductase and the principal human aldo-keto reductase AKR1 family members [J]. *Biochem J*, 1999, 343(Pt 2): 487-504.
- [15] OATES P J. Aldose reductase inhibitors and diabetic kidney disease [J]. *Curr Opin Investig Drugs*, 2010, 11(4): 402-417.
- [16] LI Z Y, GU J, YAN J, et al. Hypertensive cardiac remodeling effects of lignan extracts from *Eucommia ulmoides* Oliv. Bark-a famous traditional Chinese medicine [J]. *Am J Chin Med*, 2013, 41(4): 801-815.
- [17] KAMATO D, BURCH M L, PIVA T J, et al. Transforming growth factor- β signalling: role and consequences of Smad linker region phosphorylation [J]. *Cell Signal*, 2013, 25(10): 2017-2024.

收稿日期: 2017-10-10

(本文责编: 李艳芳)