

## 论 著 基础研究

# CTRP3 对 TGF- $\beta_1$ 诱导的血管外膜成纤维细胞增殖及 $\alpha$ -SMA 表达的影响

林绍慧, 盛 净, 马绍骏, 陆 平, 蔡文玮, 胡 萍

上海交通大学医学院附属第九人民医院老年科, 上海 200011

**[摘要]** 目的 探讨 C1q 肿瘤坏死因子相关蛋白 3 (CTRP3) 对转化生长因子  $\beta_1$  (TGF- $\beta_1$ ) 诱导的血管外膜成纤维细胞 (AFs) 增殖以及  $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白 ( $\alpha$ -SMA) 表达的调节作用。方法 采用细胞贴壁法培养 SD 大鼠胸主动脉 AFs; CCK-8 检测不同浓度 CTRP3 (0.1、1、10 和 50  $\mu\text{g/mL}$ ) 对 AFs 增殖的影响; 免疫荧光、Real-Time PCR 和 Western blotting 检测 CTRP3 对 AFs  $\alpha$ -SMA 表达的影响。结果 CTRP3 可呈剂量依赖性抑制 TGF- $\beta_1$  诱导的 AFs 增殖, 随着浓度升高, 其抑制能力增强, 浓度为 10  $\mu\text{g/mL}$  时, 其对 AFs 增殖的抑制作用最强 ( $P < 0.01$ ); 免疫荧光、Real-Time PCR 和 Western blotting 结果显示, CTRP3 可明显抑制 TGF- $\beta_1$  诱导的  $\alpha$ -SMA mRNA 和蛋白表达 ( $P < 0.01$ )。结论 CTRP3 可在体外抑制 TGF- $\beta_1$  诱导 AFs 的增殖和  $\alpha$ -SMA 表达, 提示其潜在的改善病理性血管重构作用。

**[关键词]** 血管外膜成纤维细胞; C1q 肿瘤坏死因子相关蛋白 3; 转化生长因子  $\beta_1$ ;  $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白; 增殖

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1674-8115.2014.03.004 **[中图分类号]** R54 **[文献标志码]** A

## Effects of CTRP3 on TGF- $\beta_1$ induced proliferation and $\alpha$ -SMA expression in adventitial fibroblasts

LIN Shao-hui, SHENG Jing, MA Shao-jun, LU Ping, CAI Wen-wei, HU Ping

Department of Geriatrics, the Ninth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200011, China

**[Abstract]** **Objective** To investigate the effects of C1q/TNF-related protein-3 (CTRP3) on transforming growth factor- $\beta_1$  (TGF- $\beta_1$ ) induced proliferation and expression of  $\alpha$ -smooth muscle actin ( $\alpha$ -SMA) among adventitial fibroblasts (AFs). **Methods** AFs were isolated from thoracic aortas of male Sprague Dawley (SD) rats. The cells in passage 3 to 5 were treated with various concentrations of CTRP3 (0.1, 1, 10, 50  $\mu\text{g/mL}$ ). The effects of CTRP3 on proliferation of AFs were examined by Cell Counting Kit (CCK-8). Immunofluorescence assay, Real-Time PCR, and Western blotting were adopted to detect the expression of  $\alpha$ -SMA of AFs. **Results** CTRP3 attenuated the proliferative activities induced by TGF- $\beta_1$  in a dose-dependent manner, and the most marked effect could be observed at the concentration of 10  $\mu\text{g/mL}$  ( $P < 0.01$ ). Immunofluorescence assay, Real-Time PCR and Western blotting showed that CTRP3 could significantly inhibited TGF- $\beta_1$  induced upregulation of  $\alpha$ -SMA both at the mRNA and protein levels ( $P < 0.01$ ). **Conclusion** CTRP3 has significant inhibition effects on proliferation and  $\alpha$ -SMA expression of adventitial fibroblasts induced by TGF- $\beta_1$ , which suggests the potential value of CTRP3 in the treatment of pathological vascular remodeling.

**[Key words]** adventitial fibroblasts; C1q/TNF-related protein-3; transforming growth factor- $\beta_1$ ;  $\alpha$ -smooth muscle actin; proliferation

血管重构是血管形成术后再狭窄、动脉粥样硬化和心力衰竭等心血管疾病的共同病理生理过程。

以往研究主要集中于内膜内皮细胞和中膜平滑肌细胞,近年来研究证明,血管重构主要是基于外膜的病

**[基金项目]** 上海市科委基金(10JC1408902) (Foundation of Science and Technology Commission of Shanghai Municipality, 10JC1408902)。

**[作者简介]** 林绍慧(1987—),女,硕士生;电子信箱: shuqian1030@live.cn。

**[通信作者]** 盛 净,电子信箱: shengjing60@163.com。

理过程<sup>[1]</sup>,血管损伤后 AFs (adventitial fibroblasts, AFs) 向肌成纤维细胞 (myofibroblasts, MFs) 的转化是这一过程的关键事件<sup>[2]</sup>。转化生长因子- $\beta_1$  (transforming growth factor- $\beta_1$ , TGF- $\beta_1$ ) 是病理性血管重构过程中最重要的致纤维化因子,其能够促进 AFs 发生过度增殖,并诱导 AFs 向 MFs 转化,上调  $\alpha$ -SMA 及胶原的表达<sup>[3]</sup>。因此,抑制由 TGF- $\beta_1$  引起的 AFs 增殖和表型转化对改善病理性血管重构具有重要意义。

C1q 肿瘤坏死因子相关蛋白 3 (C1q/TNF-related protein-3, CTRP3) 属于 C1q 肿瘤坏死因子相关蛋白家族,是近年来新发现的一个高度保守的脂联素同源异构物家族<sup>[4]</sup>。目前研究发现 CTRP3 能舒张血管,改善血管功能<sup>[5]</sup>,并可减少心肌梗死后胶原分泌,降低心肌梗死边缘区间质纤维化,抑制左室病理性心肌重构,从而促进缺血/再灌注损伤后心功能恢复<sup>[6]</sup>。但其是否能够通过作用于 AFs,改善病理性血管重构目前尚无报道。本研究通过观察 CTRP3 对 AFs 增殖及表型转化的影响,探讨其在防治病理性血管重构中的作用。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

**1.1.1 实验动物** 选取 6~8 周龄雄性清洁级 SD 大鼠,体质量 120 g 左右,由上海交通大学医学院附属第九人民医院 SPF 级实验动物中心提供。动物生产许可证号:SCXK(沪)2004-0005,使用许可证号:SYXK(沪)2012-0007。

**1.1.2 实验材料** 重组蛋白 CTRP3 (Aviscra Bioscience, 美国);重组人 TGF- $\beta_1$  (Peprotech, 美国);DAPI- $\alpha$ -SMA 单克隆抗 (Epitomics, 美国);CCK-8 试剂盒 (Dojindo, 日本);TRIzol 试剂 (Invitrogen, 美国);逆转录试剂盒、SYBR Green 荧光定量试剂盒 (TaKaRa, 日本);Stratagene Mx3000P Real-Time PCR 仪 (Stratagene, 美国);Image Pro Plus 软件 (Media Cybernetics, 美国)。

### 1.2 方法

**1.2.1 AFs 培养及分组** 取 SD 大鼠断头处死,常规消毒后剖胸取胸主动脉。DMEM 培养液中洗 2 遍,去除血管周围疏松组织,纵向剖开血管。将血管铺平于培养皿中,轻轻刮除内膜,仔细分离中膜和外

膜。将外膜剪成 1 mm<sup>3</sup> 左右的组织块,均匀铺置于培养皿中,待组织块稍干燥后,添加含体积分数 20% FBS 的 DMEM 培养液,放置于 5% CO<sub>2</sub>、37 °C 恒温箱中培养。每 3 d 用 20% FBS 的 DMEM 培养液换液 1 次。5~7 d 后细胞生长至 80%~90% 融合状态时,用 0.25% 胰蛋白酶-EDTA 消化,传代。自第 2 代起使用含体积分数 10% FBS 的 DMEM 培养液。实验选用 3~5 代细胞。

根据是否用 CTRP3 预处理及 TGF- $\beta_1$  诱导细胞,将实验分为 3 组:①对照组。②TGF- $\beta_1$  组,5 ng/mL TGF- $\beta_1$  刺激。③CTRP3 + TGF- $\beta_1$  组,不同浓度 CTRP3 (0.1、1、10 和 50  $\mu$ g/mL) 预处理 + 5 ng/mL TGF- $\beta_1$  刺激。

**1.2.2 CCK-8 检测细胞增殖** 取生长良好的 AFs,调整细胞浓度至  $5 \times 10^4$  /mL,每孔 100  $\mu$ L 接种于 96 孔板中,放于恒温箱中贴壁同步化 24 h。分组处理后向每孔加入 CCK-8 试剂 10  $\mu$ L,继续于恒温箱中培养 3 h 后取出,用酶标仪检测 450 nm 处吸光度值。每组设 6 个复孔,取平均值,实验重复 3 次。

**1.2.3 免疫荧光检测  $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白 ( $\alpha$ -smooth muscle actin,  $\alpha$ -SMA) 的表达** 取盖玻片数枚放于 12 孔板制作细胞爬片,按照  $1 \times 10^4$  /孔将细胞接种于 12 孔板,同步化 24 h。实验处理后收集细胞爬片。用 4% 多聚甲醛固定 15 min 后吸干,予 1% BSA 室温封闭非特异抗原 60 min,加小鼠抗大鼠  $\alpha$ -SMA 单抗 (1:100) 4 °C 孵育过夜。用 FITC 标记的二抗羊抗小鼠 IgG (1:100) 室温下共同孵育 1 h;每张玻片滴加 DAPI (500 ng/mL) 100  $\mu$ L 染核,30 s 后洗去,80% 甘油封片后,于荧光显微镜下观察并拍照保存。

**1.2.4 Real-Time PCR 检测  $\alpha$ -SMA mRNA 的表达** 取对数生长期细胞,以  $2 \times 10^4$  /孔的密度接种于 6 孔板中,应用 TRIzol 抽提 RNA 法抽提细胞总 RNA,并反转录成 cDNA。Real Time-PCR 反应采用 SYBR Green 荧光定量试剂盒进行聚合酶链反应。引物序列: $\alpha$ -SMA; Forward: 5'-CCGACCGAATGCAGAAGGA-3'; Reverse: 5'-ACAGAGTATTTGCGCTCCGGA-3'; GAPDH; Forward: 5'-CATCTFCCAGGAGCGAGA-3'; Reverse: 5'-TGTTGTCATACCTCTCAT-3'。扩增条件为 95 °C, 30 s; 60 °C, 30 s, 共 40 循环。以 GAPDH 为内参,Stratagene Mx3000P 进行 SYBR Green Real-Time PCR 分析,每个样品重复 3 管。数据采用  $2^{-\Delta\Delta C_t}$  法进行相对基因表达分析,以 GAPDH 为内参照将对照组表达量设为 1,计算实验组的相对表达量。

### 1.2.5 Western blotting 检测 $\alpha$ -SMA 蛋白的表达

用细胞裂解液裂解各组细胞,提取蛋白,用 BCA 蛋白定量试剂盒测定蛋白浓度。10% SDS-PAGE 电泳后转移至硝酸纤维素膜,5% 脱脂奶粉 37 ℃ 封闭 2 h,分别加  $\alpha$ -SMA 一抗(1:200)、GAPDH 一抗(1:500),4 ℃ 孵育过夜。辣根过氧化物酶标记的二抗于 37 ℃ 孵育 2 h, PBST 漂洗 3 次(每次 5 min),ECL 发光 X 线片显影,以 GAPDH 作为内参。ImagePro Plus 6.0 软件分析结果<sup>[7]</sup>。

### 1.3 统计学方法

采用 SPSS 16.0 软件进行统计学分析。所有数据以  $\bar{x} \pm s$  表示,两组均数间比较采用  $t$  检验,多组均数间比较采用单因素方差分析。 $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 AFs 培养及形态

AFs 组织块贴壁法培养 3 ~ 5 d 后,在倒置相差显微镜下即可见到 AFs 从组织块边缘爬出,细胞形状不规则,多呈梭形。细胞生长较快,5 ~ 7 d 后可见细胞呈 80% ~ 90% 融合状态。

### 2.2 CTRP3 对 TGF- $\beta_1$ 刺激细胞增殖的影响

AFs 增殖在血管损伤后病理性血管重构中发

挥着重要作用。与对照组相比,TGF- $\beta_1$  (5 ng/mL)能够显著刺激 AFs 增殖 ( $P < 0.01$ ),用不同浓度 CTRP3 预处理 AFs 后,由 TGF- $\beta_1$  诱导的 AFs 增殖能力受到不同程度的减弱。低浓度 CTRP3 (0.1  $\mu$ g/mL)对 AFs 增殖无明显作用 ( $P > 0.05$ ),而较高浓度 CTRP3 (10、50  $\mu$ g/mL)能够显著抑制由 TGF- $\beta_1$  诱导的 AFs 增殖 ( $P < 0.01$ ) (表 1)。

表 1 不同浓度 CTRP3 对 TGF- $\beta_1$  诱导 AFs 增殖的影响 ( $\bar{x} \pm s$ )

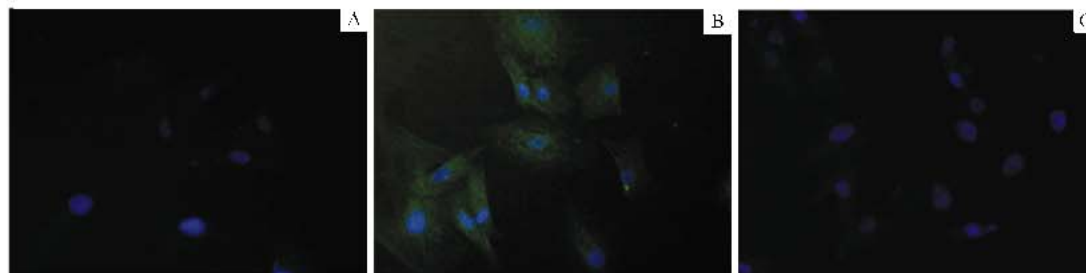
Tab 1 Effects of CTRP3 in different concentrations on proliferation of AFs induced by TGF- $\beta_1$  ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	$D_{450nm}$
对照组	$0.702 \pm 0.076$
TGF- $\beta_1$ 组	$1.185 \pm 0.102^{\text{①}}$
CTRP3 + TGF- $\beta_1$ 组	
0.1 $\mu$ g/mL	$1.017 \pm 0.191$
1 $\mu$ g/mL	$0.967 \pm 0.197$
10 $\mu$ g/mL	$0.787 \pm 0.064^{\text{②}}$
50 $\mu$ g/mL	$0.763 \pm 0.103^{\text{②}}$

注: ①  $P < 0.01$  与对照组比较; ②  $P < 0.01$  与 TGF- $\beta_1$  组比较。

### 2.3 免疫荧光检测 $\alpha$ -SMA 表达

免疫荧光染色后,细胞中  $\alpha$ -SMA 蛋白呈绿色,细胞核呈蓝色。在基态下大鼠正常胸主动脉 AFs 可表达极少量的  $\alpha$ -SMA 肌丝,5 ng/mL TGF- $\beta_1$  作用于细胞 24 h 后,可见  $\alpha$ -SMA 染色较深、面积较大;10  $\mu$ g/mL CTRP3 预处理 AFs 后,再用 TGF- $\beta_1$  诱导,可见  $\alpha$ -SMA 染色较浅、面积较小(图 1)。



注: A. 对照组; B. TGF- $\beta_1$  组; C. CTRP3 + TGF- $\beta_1$  组。

图 1 免疫荧光检测  $\alpha$ -SMA 的表达

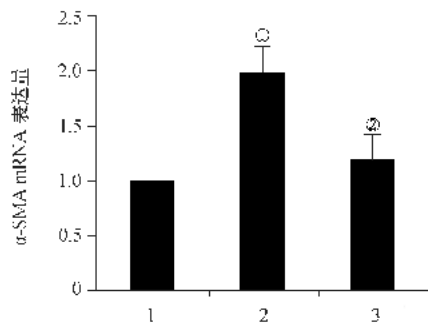
Fig 1 The expression of  $\alpha$ -SMA determined by immunofluorescence analysis

### 2.4 Real Time-PCR 检测 $\alpha$ -SMA mRNA 表达结果

5 ng/mL TGF- $\beta_1$  诱导细胞 24 h 后,可检测到  $\alpha$ -SMA mRNA 的表达量显著上调 ( $P < 0.01$ )。10  $\mu$ g/mL CTRP3 预处理 AFs 16 h 后,可明显抑制  $\alpha$ -SMA mRNA 的表达,与 TGF- $\beta_1$  组相比差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ ) (图 2)。

### 2.5 Western blotting 检测 $\alpha$ -SMA 蛋白表达结果

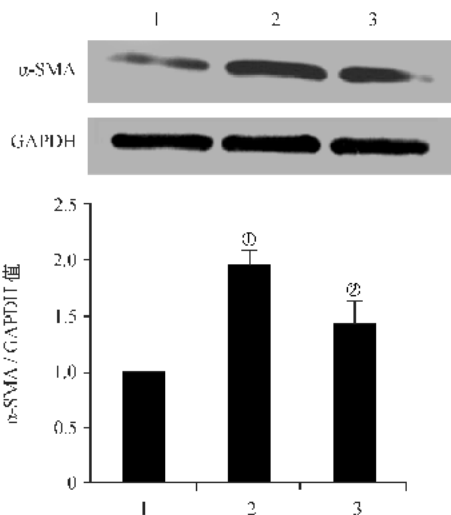
与对照组相比,TGF- $\beta_1$  组可明显上调 AFs 中  $\alpha$ -SMA 蛋白表达 ( $P < 0.05$ )。10  $\mu$ g/mL CTRP3 预处理 AFs 后,由 TGF- $\beta_1$  诱导的  $\alpha$ -SMA 蛋白表达下降,与 TGF- $\beta_1$  组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ) (图 3)。



注: 1. 对照组; 2. TGF- $\beta_1$  组; 3. CTRP3 + TGF- $\beta_1$  组。①  $P < 0.01$  与对照组比较; ②  $P < 0.01$  与 TGF- $\beta_1$  组比较。

图2 Real-Time PCR 检测 10  $\mu\text{g/mL}$  CTRP3 对 TGF- $\beta_1$  诱导 AFs  $\alpha$ -SMA mRNA 表达的影响

Fig 2 Effects of CTRP3 (10  $\mu\text{g/mL}$ ) on TGF- $\beta_1$  induced  $\alpha$ -SMA mRNA expression in AFs detected by Real-Time PCR



注: 1. 对照组; 2. TGF- $\beta_1$  组; 3. CTRP3 + TGF- $\beta_1$  组。①  $P < 0.01$  与对照组比较; ②  $P < 0.01$  与 TGF- $\beta_1$  组比较。

图3 Western blotting 检测 10  $\mu\text{g/mL}$  CTRP3 对 TGF- $\beta_1$  诱导 AFs  $\alpha$ -SMA 蛋白表达的影响

Fig 3 Effects of CTRP3 (10  $\mu\text{g/mL}$ ) on TGF- $\beta_1$  induced  $\alpha$ -SMA protein expression in AFs detected by Western blotting

### 3 讨论

血管重构广泛存在于血管的损伤应答过程中,改善病理性血管重构对心血管疾病的防治与预后具有重要意义。血管外膜在血管重构过程中的作用逐渐得到重视,AFs 是血管外膜中最主要的细胞成分。大量研究<sup>[1]</sup>显示,AFs 在病理因子刺激下被激活,发生表型转化,进而参与血管重构的发生。以 AFs 为治疗靶细胞,抑制其过度增殖和表型转化,为病理性

血管重构的防治提供了新的治疗策略。

CTRP3 首先是在分化的 3T3-L1 细胞系中发现的<sup>[9]</sup>。并广泛存在于软骨、结肠、AFs、单核细胞、肺以及脾脏等<sup>[10,11]</sup>。近年来研究<sup>[5]</sup>发现,CTRP3 具有显著的抗纤维化作用,其能激活 Akt-HIF1 $\alpha$ -VEGF 通路,促进心肌梗死边界区新生血管化的形成,并显著降低缺血区 AFs 与心肌细胞的比例,降低心肌纤维化,促进缺血/再灌注损伤后心功能恢复。给予外源性 CTRP3 能够显著降低由 LPS 引起的结肠 AFs IL-8 的释放,并能抑制 TGF- $\beta_1$  表达,降低结缔组织生长因子 CTGF 及 I 型胶原的分泌,发挥抗炎和抗纤维化作用<sup>[12]</sup>。另外,人体内 CTRP3 血浆浓度与心血管代谢危险因素(如腰围、舒张压、空腹血糖、三酰甘油和总胆固醇等)密切相关<sup>[13]</sup>。目前研究<sup>[14]</sup>证实,在血管损伤早期血管壁中 TGF- $\beta_1$  表达明显上调,是促进 AFs 增殖和表型转化的最主要因子之一,因而本研究主要探究 CTRP3 对 TGF- $\beta_1$  诱导的 AFs 的增殖和表型转化的影响,以明确其抗血管纤维化和改善病理性血管重构作用。

AFs 增殖与凋亡间的平衡状态对于维持血管正常功能起着重要作用。AFs 的过度增殖可引起外膜增厚,进而导致内皮功能的变化和血流动力学的改变,参与新生内膜形成和病理性血管重构的发生<sup>[15]</sup>。本研究发现,TGF- $\beta_1$  可显著促进 AFs 的增殖,但用 CTRP3 预处理后,发现 AFs 的增殖能力显著降低,表明 CTRP3 可抑制 TGF- $\beta_1$  诱导的 AFs 的增殖。AFs 在各种刺激下可转化为 MFs。MFs 可通过合成和分泌胶原,促进细胞外基质的聚集和纤维化,引起腔壁比例和几何形状的改变,参与病理性血管重构的形成,进而引起再狭窄、高血压等心血管疾病的发生<sup>[16]</sup>。胞质中  $\alpha$ -SMA 的表达是 AFs 发生表型转化的标志性蛋白,也是 MFs 收缩迁移的重要物质基础<sup>[17]</sup>。Real-Time PCR 和 Western blotting 检测  $\alpha$ -SMA mRNA 和蛋白水平表达的结果显示,TGF- $\beta_1$  诱导  $\alpha$ -SMA mRNA 和蛋白表达上调;CTRP3 预处理 AFs,可明显抑制  $\alpha$ -SMA mRNA 和蛋白的表达。

综上所述,我们的研究初步证实新型脂肪因子 CTRP3 可以抑制 TGF- $\beta_1$  诱导的 AFs 增殖及  $\alpha$ -SMA 的表达,提示 CTRP3 在改善病理性血管重构治疗中潜在的应用价值,但 CTRP3 抑制 TGF- $\beta_1$  诱导的 AFs 增殖和转分化的具体机制及其在体内对血管重构的治疗作用仍需要进一步的细胞学及动物实验来证实。

### [参考文献]

[1] Sternmark KR, Nork-Kayuk E, Gerasimovskaya E, et al. The



- adventitia; essential role in pulmonary vascular remodeling [J]. *Compr Physiol*, 2011, 1(1): 141–161.
- [2] Forte A, Della Corte A, De Feo M, et al. Role of myofibroblasts in vascular remodelling; focus on restenosis and aneurysm [J]. *Cardiovasc Res*, 2010, 88(3): 395–405.
- [3] Wildgruber M, Weiss W, Berger H, et al. Association of circulating transforming growth factor beta, tumor necrosis factor alpha and basic fibroblast growth factor with restenosis after transluminal angioplasty [J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2007, 34(1): 35–43.
- [4] Schaffler A, Weigert J, Neumeier M, et al. Regulation and function of collagenous repeat containing sequence of 26-kDa protein gene product “cartoonectin” [J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2007, 15(2): 303–313.
- [5] Zheng Q, Yuan Y, Yi W, et al. C1q/TNF-related proteins, a family of novel adipokines, induce vascular relaxation through the adiponectin receptor-1/AMPE/eNOS/nitric oxide signaling pathway [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2011, 31(11): 2616–2623.
- [6] Yi W, Sun Y, Yuan Y, et al. C1q/tumor necrosis factor-related protein-3, a newly identified adipokine, is a novel antiapoptotic, proangiogenic, and cardioprotective molecule in the ischemic mouse heart [J]. *Circulation*, 2012, 125(25): 3159–3169.
- [7] Liu H, Lin S, Xiao D, et al. Evaluation of the wound healing potential of *Resina Dracaenis* (*Dracaena cochinchinensis*) in animal models [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013, 2013: 709865.
- [8] Siew RC, Churchman AT. Adventitial growth factor signalling and vascular remodelling; potential of perivascular gene transfer from the outside-in [J]. *Cardiovasc Res*, 2007, 75(4): 659–668.
- [9] Schaffler A, Ehling A, Neumann E, et al. Genomic organization, chromosomal localization and adipocyte expression of the murine gene for CORS-26 (collagenous repeat-containing sequence of 26 kDa protein) [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2003, 1628(1): 64–70.
- [10] Maeda T, Ekko A, Abe M, et al. Cartducin, a paralog of Acrop30/adiponectin, is induced during chondrogenic differentiation and promotes proliferation of chondrogenic precursors and chondrocytes [J]. *J Cell Physiol*, 2006, 206(2): 537–544.
- [11] Weigert J, Neumeier M, Schaffler A, et al. The adiponectin paralog CORS-26 has anti-inflammatory properties and is produced by human monocyte cells [J]. *FEBS Lett*, 2005, 579(25): 5565–5570.
- [12] Hofmann C, Chen N, Obermeier F, et al. C1q/TNF-related protein-3 (CTRP-3) is secreted by visceral adipose tissue and exerts antiinflammatory and antifibrotic effects in primary human colonic fibroblasts [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2011, 17(12): 2462–2471.
- [13] Yoo HJ, Hwang SY, Hong HC, et al. Implication of progranulin and C1q/TNF-related protein-3 (CTRP3) on inflammation and atherosclerosis in subjects with or without metabolic syndrome [J]. *PLoS one*, 2013, 8(2): e55744.
- [14] Ryan ST, Kotliarsky VE, Gotwals PJ, et al. Transforming growth factor-beta-dependent events in vascular remodeling following arterial injury [J]. *J Vasc Res*, 2003, 40(1): 37–46.
- [15] Wilcox JN, Okamoto EI, Nakahara KI, et al. Perivascular responses after angioplasty which may contribute to postangioplasty restenosis; a role for circulating myofibroblast precursors? [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2001, 947: 68–92.
- [16] Hinz B, Phan SH, Thurnickel VJ, et al. Recent developments in myofibroblast biology; paradigms for connective tissue remodeling [J]. *Am J Pathol*, 2012, 180(4): 1340–1355.
- [17] Coen M, Gabbiati G, Bochaton-Piallat ML. Myofibroblast-mediated adventitial remodeling; an underestimated player in arterial pathology [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2011, 31(11): 2391–2396.

[收稿日期] 2013-11-01

[本文编辑] 朱宝洲

## (上接第 273 页)

- [22] Woo HH, László CF, Greco S, et al. Regulation of colony stimulating factor-1 expression and ovarian cancer cell behavior *in vitro* by miR-128 and miR-152 [J]. *Mol Cancer*, 2012, 11: 58.
- [23] Takahashi Y, Iwaya T, Sawada G, et al. Up-regulation of NEK2 by microRNA-128 methylation is associated with poor prognosis in colorectal cancer [J]. *Ann Surg Oncol*, 2013, 21(1): 205–212.
- [24] Ji S, Shao G, Lv X, et al. Downregulation of miRNA-128 sensitizes breast cancer cell to chemodrugs by targeting Bax [J]. *Cell Bio Int*, 2013, 37(7): 653–658.
- [25] Shen L, Chen XD, Zhang YH. MicroRNA-128 promotes proliferation in osteosarcoma cells by downregulating PTEN [J]. *Tumour Biol*, 2013, Oct 15. [Epub ahead of print].
- [26] Weiss GJ, Bemis LT, Nakajima E, et al. EGFR regulation by microRNA in lung cancer; correlation with clinical response and survival to gefitinib and EGFR expression in cell lines [J]. *Ann Oncol*, 2008, 19(6): 1053–1059.
- [27] Godlewski J, Nowinski MO, Bronias A, et al. Targeting of the Bmi-1 oncogene/stem cell renewal factor by microRNA-128 inhibits glioma proliferation and self-renewal [J]. *Cancer Res*, 2008, 68(22): 9125–9130.

[收稿日期] 2013-11-07

[本文编辑] 张誉康