

[文章编号] 1000-4718(2019)04-0686-06

芪参益气滴丸通过 TRPC1/STIM1 通路调节 Ca^{2+} 稳态发挥抗动脉粥样硬化作用

胡武明[△], 施振华, 叶士勇, 向贻佳, 曾春来
(丽水市中心医院心血管内科, 浙江 丽水 323000)

[摘要] **目的:** 探究芪参益气滴丸(Qishen-Yiqi dropping pills, QS)治疗动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)的作用机制。**方法:** 利用高脂饮食建立 SD 大鼠 AS 模型, 随机分为: 正常对照组, 模型组, 芪参益气滴丸低、中、高剂量组, 阳性对照组, 每组 6 只。处理 12 周后收集血清检测各组大鼠血脂及 Ca^{2+} 水平; HE 染色观察动脉组织形态学变化; ELISA 法检测血清炎症因子白细胞介素 1β (interleukin- 1β , IL- 1β)、IL-6 和肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 水平; 硝酸还原酶法检测动脉组织中一氧化氮(nitric oxide, NO)水平; Western blot 检测动脉组织中瞬时受体电位通道蛋白 1 (transient receptor potential channel protein 1, TRPC1)、基质交互分子 1 (stromal interaction molecule 1, STIM1) 和内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)蛋白表达水平。**结果:** 芪参益气滴丸能减轻 AS 大鼠动脉内膜增厚及血管狭窄, 抑制 AS 斑块形成; 与模型组相比, 芪参益气滴丸能显著降低大鼠血液中总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平, 提高高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平 ($P < 0.05$); 芪参益气滴丸治疗组大鼠血清炎症因子 IL- 1β 、IL-6 和 TNF- α 水平与 AS 大鼠相比显著降低 ($P < 0.05$); 芪参益气滴丸治疗组大鼠血清 Ca^{2+} 水平显著低于且动脉组织中 NO 水平显著高于 AS 大鼠 ($P < 0.05$); 与 AS 大鼠相比, 芪参益气滴丸治疗组大鼠动脉组织中 TRPC1 和 STIM1 蛋白水平显著降低, 且 eNOS 蛋白表达水平显著升高 ($P < 0.05$)。**结论:** 芪参益气滴丸可以通过 TRPC1/STIM1 通路调节钙稳态, 促进血管舒张因子 NO 的合成释放, 抑制炎症反应, 从而发挥抗 AS 作用。

[关键词] TRPC1/STIM1 通路; 钙稳态; 动脉粥样硬化; 炎症; 芪参益气滴丸

[中图分类号] R543.5; R363.2 **[文献标志码]** A doi:10.3969/j.issn.1000-4718.2019.04.017

Qishen-Yiqi dripping pills attenuate atherosclerosis by regulating Ca^{2+} homeostasis via TRPC1/STIM1 pathway

HU Wu-ming, SHI Zhen-hua, YE Shi-yong, XIANG Yi-jia, ZENG Chun-lai

(Department of Cardiovascular Medicine, Lishui City Center Hospital, Lishui 323000, China. E-mail: huwuming1874@sohu.com)

[ABSTRACT] **AIM:** To explore the therapeutic effect of Qishen-Yiqi dripping pills (QS) on atherosclerosis (AS) and the mechanism. **METHODS:** AS rat model was established by high-fat diet, and SD rats were randomly divided into normal control group, AS model group, low-dose, middle-dose and high-dose QS groups, and positive group ($n = 6$ each). After administration for 12 weeks, serum samples were collected to detect the serum lipid and Ca^{2+} levels. HE staining was used evaluated the histopathological changes of arterial tissue. The serum levels of interleukin- 1β (IL- 1β), IL-6 and tumor necrosis factor- α (TNF- α) were measured by ELISA. The nitric oxide (NO) level was detected by nitrate reductase method. The protein levels of transient receptor potential channel protein 1 (TRPC1), stromal interaction molecule 1 (STIM1) and endothelial NO synthase (eNOS) were determined by Western blot. **RESULTS:** QS significantly reduced the arterial damage via inhibiting the formation of atherosclerotic plaque and attenuated intimal thickening and vascular stenosis. Compared with AS group, the serum levels of total cholesterol (TC), triglyceride (TG) and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) were decreased significantly and the levels of high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) were increased significantly in high-dose QS group ($P < 0.05$). The serum levels of IL- 1β , IL-6 and TNF- α in high-dose QS group were lower than those in AS group ($P < 0.05$). Compared with AS group, the serum Ca^{2+} level was lowered and the arterial tissue NO level was elevated in QS groups ($P < 0.05$). Compared with AS rats, the protein levels of TRPC1 and STIM1 were

[收稿日期] 2018-07-05

[修回日期] 2018-09-26

△通讯作者 Tel: 0578-2285224; E-mail: huwuming1874@sohu.com

decreased significantly and the protein level of eNOS was increased significantly in the rats treated with QS ($P < 0.05$).

CONCLUSION: QS regulate calcium homeostasis via TRPC1/STIM1 pathway, increase the production of NO and inhibit the inflammatory responses, thus exerting anti-AS effect.

[**KEY WORDS**] TRPC1/STIM1 signaling pathway; Calcium homeostasis; Atherosclerosis; Inflammation; Qishen-Yiqi dripping pills

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)作为全球主要致死性心脑血管疾病,其发病率逐年上升^[1]。大量临床研究以及动物实验证实,AS的发生与脂质代谢异常密切相关,如血液中甘油三酯(triglyceride, TG)和总胆固醇(total cholesterol, TC)异常增加引起的脂质沉积是AS发生的重要环节^[2]。不健康的生活方式,大量摄入高脂食物,生活压力过大以及运动减少等是诱导体内脂质代谢紊乱,诱发炎症反应,导致AS形成的主要原因^[3]。血管内皮具有调节血管壁收缩和血栓形成的作用,血管内皮功能障碍也是AS和其它心脑血管疾病发生的预测指标之一^[4]。因此,减轻高脂诱导的血管内皮损伤对于AS的防治具有重要意义。

钙离子(Ca^{2+})是细胞中重要的信号转导离子,参与胞内 Ca^{2+} 释放及胞外 Ca^{2+} 内流的细胞信号传递^[5]。血管内皮细胞 Ca^{2+} 内流可以通过刺激舒张因子一氧化氮(nitric oxide, NO)的释放维持血管内环境的稳定,参与抵御血管疾病的作用^[6]。钙库操纵性钙通道(store-operated calcium channel, SOCC)可通过调控其结构蛋白瞬时受体电位通道蛋白1(transient receptor potential channel protein 1, TRPC1)和基质交互分子1(stromal interaction molecule 1, STIM1)维持细胞内 Ca^{2+} 稳态,在血管疾病发生发展过程中发挥作用^[7]。本项工作以AS模型大鼠为研究对象,通过检测TRPC1/STIM1介导的SOCC探讨芪参益气滴丸(Qishen-Yiqi dripping pills, QS)在治疗AS中的作用机制。

材 料 和 方 法

1 药品与试剂

芪参益气滴丸购自天津天力士制药股份有限公司(Z20030139);阿托伐他汀购自辉瑞制药有限公司(H20051408);抗TRPC1(ab51255)、STIM1(ab108994)、内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)(ab76198)和GAPDH(ab8245)抗体购自Abcam;NO测定试剂盒(硝酸还原酶法)、白细胞介素 1β (interleukin- 1β , IL- 1β)、IL-6和肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)ELISA试剂盒购自南京建成生物研究所。

2 实验动物与分组

雄性SPF级SD大鼠36只,8周,体重(230 ± 20)g,由浙江省实验动物中心提供,许可证号:SYXK(浙)2014-008。采用数字随机法将实验动物随机分为正常对照(control, Con)组($n = 6$)和AS模型组($n = 30$);AS模型建立后随机分为:模型(model)组($n = 6$),芪参益气滴丸低(low-dose QS)、中(middle-dose QS)、高剂量(high-dose QS)组(均 $n = 6$),阳性对照(positive control, PC)组($n = 6$)。芪参益气滴丸使用蒸馏水配制成135 kg/L(低剂量)、270 kg/L(中剂量)和300 kg/L(高剂量),按1 mL/kg的体积灌胃,每天1次;阳性对照组每天灌胃1次阿托伐他汀,2.5 mg/kg。

3 主要方法

3.1 AS模型建立 AS模型组动物给予高脂饲料(2%胆固醇、10%蛋黄粉、10%猪油、0.5%胆酸钠、8%全脂奶粉和69.5%基础饲料)喂养,每天30~40g,自由饮水,定期观察体重、饮水以及活动情况,正常对照组给予基础饲料喂养,饲养6周。从第7周开始处理组采用灌胃法分别给予芪参益气滴丸处理,阳性对照组给予氟伐他汀处理,正常组和模型组灌胃同等体积蒸馏水。实验12周后使用戊巴比妥钠(40 mg/kg)腹腔注射麻醉,心脏采血,取动脉组织保存于 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 或固定于4%的多聚甲醛中备用。

3.2 HE染色观察大鼠主动脉病理变化 将固定于多聚甲醛中的动脉组织取出,使用浓度梯度乙醇脱水后使用二甲苯透明,然后经石蜡包埋后切片。将切片使用二甲苯进行脱蜡,蒸馏冲洗后使用苏木精染色,1%盐酸分色20s,流水冲洗后0.5%伊红染色,乙醇脱水透明,封片,光学显微镜下观察组织病理变化。

3.3 血清中血脂、 Ca^{2+} 浓度和炎症因子水平检测 血液收集后,静置30min,然后 $1\ 500 \times g$ 离心10min,分离血清后分装保存于 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 备用。使用全自动生化分析仪检测TG、TC、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、 Ca^{2+} 水平;使用ELISA试剂盒检测大鼠血清炎症因子IL- 1β 、IL-6和TNF- α 水平。

3.4 硝酸还原酶法检测动脉组织中NO含量 根据

试剂盒说明书,准确称取大鼠动脉组织,根据重量体积 1:9 加入生理盐水制备 10% 的组织匀浆液,离心取上清根据试剂盒说明书加样,于 550 nm 波长下检测吸光度(A)值,并根据标准品计算 NO 浓度。

3.5 Western blot 检测动脉组织中 TRPC1、STIM1 和 eNOS 蛋白表达水平 取大鼠动脉组织 50 mg 于 1.5 mL EP 管中并加入含蛋白酶抑制剂的 RIPA 裂解液 1 mL,每管加入 2 粒玻璃珠,匀浆器匀浆后,4 ℃、12 000 r/min 离心 15 min,取上清保存备用。使用 BCA 试剂盒进行蛋白定量。每组取 30 μg 蛋白进行 SDS-PAGE,检测 TRPC1、STIM1 和 eNOS 蛋白表达情况;以 GAPDH 作为内参照,使用 BandScan 5.0 软件进行图像分析。

4 统计学分析

使用 SPSS 19.0 软件进行所有结果的统计学分析,所有数据均采用均数 ± 标准差 (mean ± SD) 表示,组间比较采用单因素方差分析 (one-way ANOVA) 及 SNK-q 检验,以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

结 果

1 芪参益气滴丸对大鼠动脉组织结构的影响

对照组大鼠动脉组织血管壁光滑完整,无脂质沉积和斑块引起的血管狭窄现象;与对照组相比,AS 模型大鼠血管内膜明显增厚,血管狭窄,粥样硬化斑块形成;芪参益气滴丸处理后 AS 大鼠血管内膜增厚和血管狭窄明显减轻,见图 1。

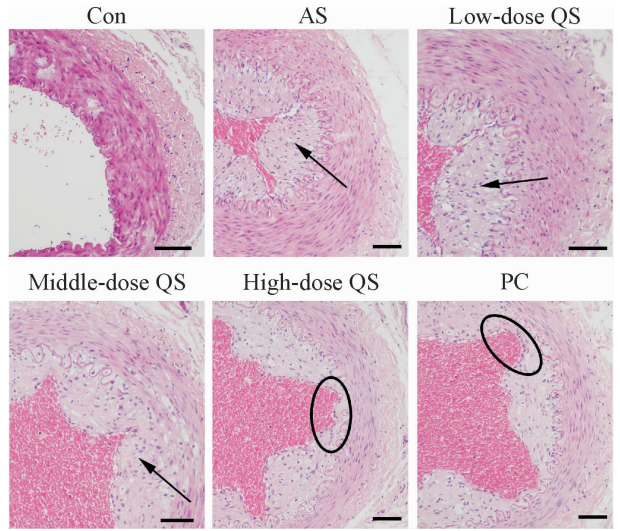


Figure 1. The histopathological changes of rat arterial (HE staining, scale bar = 50 μm). Arrow: atherosclerotic plaque and intimal thickening; oval: reducing the formation of plaque.

图 1 大鼠动脉组织病理学变化

2 芪参益气滴丸对 AS 大鼠血脂水平的影响

使用全自动生化分析仪检测大鼠血液 TC、TG、LDL-C 和 HDL-C 的水平,结果显示,与对照组相比,AS 模型组大鼠血清 TC、TG 和 LDL-C 显著升高, HDL-C 的水平显著减低 ($P < 0.05$);与 AS 组相比,高剂量芪参益气滴丸处理后大鼠 TC、TG 和 LDL-C 水平显著降低, HDL-C 的水平显著升高 ($P < 0.05$),见图 2。

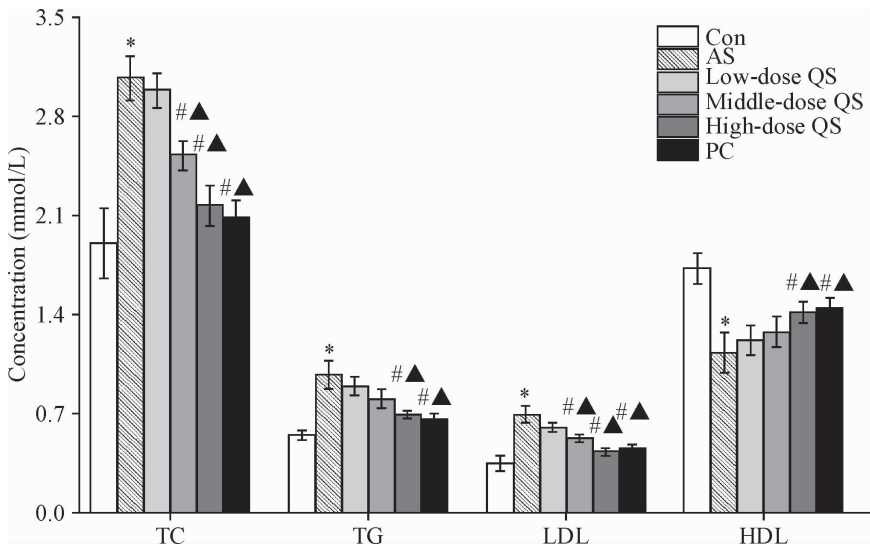


Figure 2. The serum lipid levels of rats in each group. Mean ± SD. $n = 3$. * $P < 0.05$ vs Con group; # $P < 0.05$ vs AS group; ▲ $P < 0.05$ vs low-dose QS group.

图 2 各组大鼠血脂水平变化

3 芪参益气滴丸对 AS 大鼠血清炎症因子水平的影响

与对照组相比,AS 组大鼠血清中促炎因子 IL-

1β、IL-6 和 TNF-α 的水平显著升高 ($P < 0.05$);与 AS 组相比,芪参益气滴丸处理以后大鼠血清中促炎

因子 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 的水平显著降低 ($P < 0.05$),见图 3。

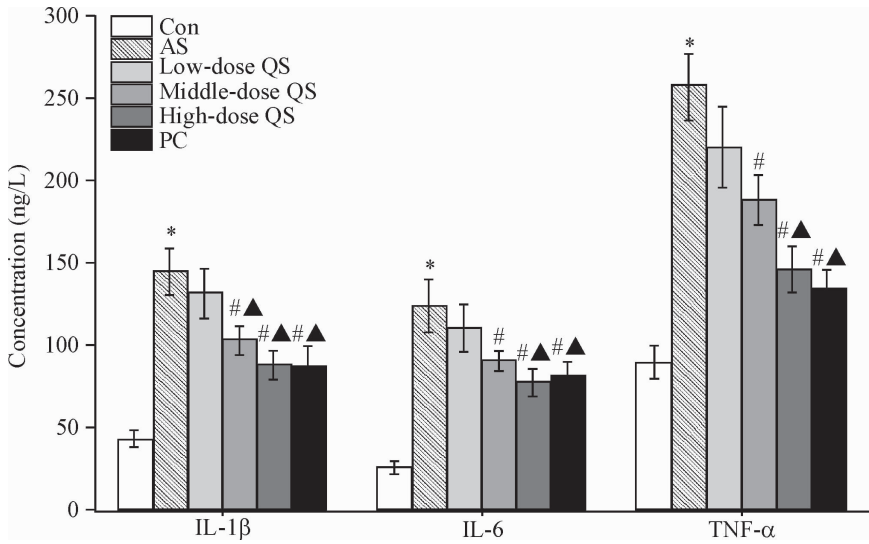


Figure 3. The serum levels of inflammatory factors IL-1 β , IL-6 and TNF- α of rats in each group. Mean \pm SD. $n = 3$. * $P < 0.05$ vs Con group; # $P < 0.05$ vs AS group; ▲ $P < 0.05$ vs low-dose QS group.

图 3 各组大鼠血清炎症因子 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 水平变化

4 芪参益气滴丸对 AS 大鼠血清 Ca²⁺ 和动脉组织中 NO 水平影响

与对照组相比 AS 大鼠血清中 Ca²⁺ 显著升高和动脉组织中 NO 水平显著降低 ($P < 0.05$); 与 AS 大鼠相

比芪参益气滴丸处理后大鼠血清中 Ca²⁺ 显著降低和动脉组织中 NO 水平显著升高 ($P < 0.05$), 且芪参益气滴丸高剂量组和中剂量组 Ca²⁺ 显著低于低剂量组, NO 水平显著高于低剂量组 ($P < 0.05$), 见图 4。

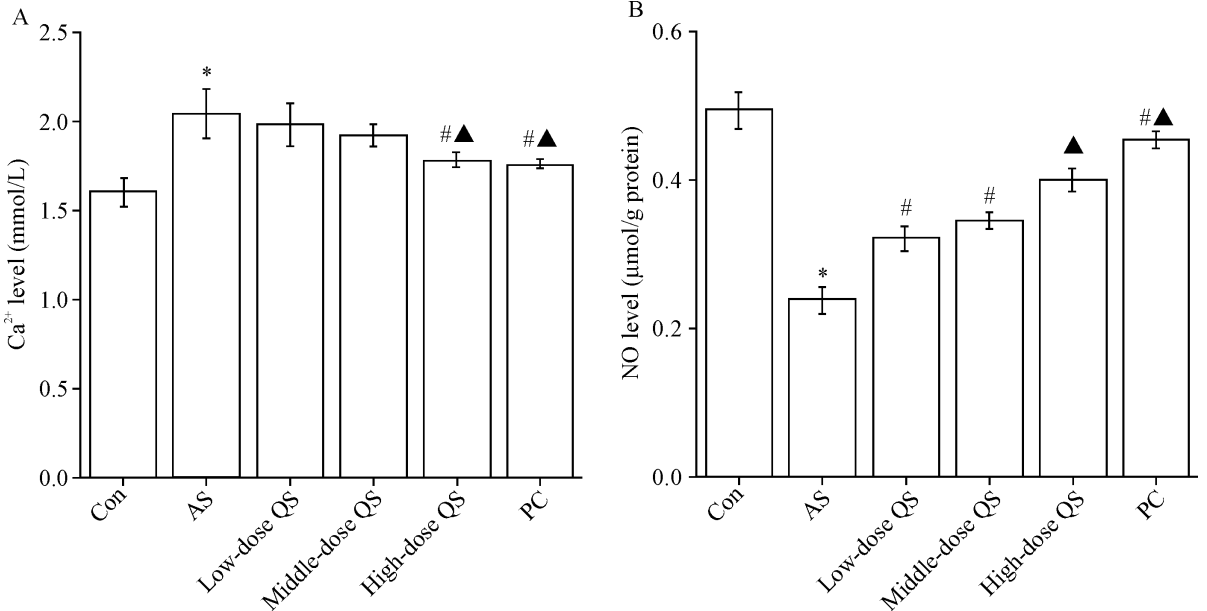


Figure 4. The serum Ca²⁺ level (A) and arterial tissue NO level (B) of rat in each group. Mean \pm SD. $n = 3$. * $P < 0.05$ vs Con group; # $P < 0.05$ vs AS group; ▲ $P < 0.05$ vs low-dose QS group.

图 4 大鼠血清 Ca²⁺ 水平和动脉组织中 NO 水平变化

5 芪参益气滴丸处理对 AS 大鼠动脉组织中 TRPC1、STIM1 和 eNOS 蛋白表达的影响

与对照组相比, AS 大鼠动脉组织中 TRPC1 和 STIM1 蛋白表达显著升高, eNOS 蛋白表达显著降低 ($P < 0.05$); 与 AS 大鼠相比, 芪参益气滴丸处理后

TRPC1 和 STIM1 蛋白表达显著降低, eNOS 蛋白表达水平显著升高 ($P < 0.05$), 且芪参益气滴丸高剂量组对 TRPC1、STIM1 和 eNOS 蛋白表达的调节作用显著优于低剂量组 ($P < 0.05$), 见图 5。

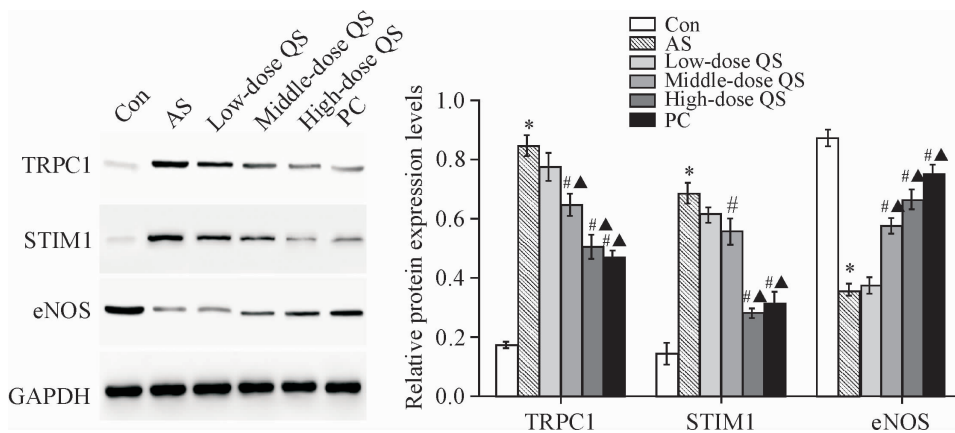


Figure 5. Western blot analysis of TRPC1, STIM1 and eNOS protein expression levels in rat arterial tissues. Mean \pm SD. $n = 3$. * $P < 0.05$ vs Con group; # $P < 0.05$ vs AS group; \blacktriangle $P < 0.05$ vs low-dose QS group.

图5 大鼠动脉组织中 TRPC1、STIM1 和 eNOS 蛋白表达水平变化

讨 论

AS 是一种慢性免疫疾病,其病理过程表现为巨噬细胞吞噬脂质形成泡沫细胞并聚集在血管壁,诱发性细胞因子的释放,从而导致脂质堆积形成斑块,堵塞血管^[8]。AS 的发生是多种致病因素综合作用的结果,包括血管内皮细胞和平滑肌细胞损伤、血脂代谢异常、血小板聚集、氧化应激及炎症反应等。在高血脂等因素作用下,低密度脂蛋白能够通过诱导内皮细胞损伤,降低血管舒张因子 NO 的合成释放,引起血管舒张障碍以及平滑肌细胞损伤,是 AS 形成的关键^[9]。

芪参益气滴丸主要由黄芪、丹参、三七和降香等中药组成。黄芪中含有的黄芪多糖和黄酮类化合物具有温补心气、活血化瘀、改变血管通透性的作用;丹参和三七具有通经活络的作用。因此,芪参益气滴丸具有益气活血、通经活络、扩张血管的作用。研究显示芪参益气滴丸对冠心病患者血脂代谢紊乱具有良好的调节作用,可以通过降低 TC、LDL 以及提高 HDL 延缓冠状动脉粥样硬化的发展^[10]。本研究结果表明芪参益气滴丸能够显著降低 AS 大鼠血清中 TC、TG、LDL-C 同时提高 HDL-C 的水平,提示芪参益气滴丸可以通过调节脂质代谢减缓 AS 的发展。宋郁珍等^[11]也证实芪参益气滴丸可以调节高胆固醇血症家兔脂质代谢紊乱。

炎症反应在 AS 病变起始、斑块破裂以及血栓形成过程中发挥重要作用。临床研究表明,AS 患者血清中的炎症因子水平如 IL-1 β 、IL-6 和 TNF α 水平显著提高^[12-13]。IL-1 β 和 IL-6 具有广泛的炎症诱导和免疫调节作用,可以通过炎症反应以及脂质代谢促进 AS 的发展^[14]。TNF- α 可以通过促进 LDL 的生成

和降低 HDL 的合成,诱导脂类代谢异常。此外, TNF- α 还可以通过抑制 eNOS 的合成,诱导血管内皮细胞损伤以及刺激内皮细胞表达黏附分子,导致内皮功能障碍,从而加速 AS 的形成和发展^[15-16]。本研究中芪参益气滴丸可通过降低 AS 大鼠血清炎症因子 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 的水平,减轻 AS 大鼠炎症反应,发挥抗 AS 作用。

Ca²⁺ 作为细胞内重要的第二信使,可以通过调节细胞线粒体功能,介导 AS 的发展。已有研究证实动脉粥样硬化斑块中的 Ca²⁺ 浓度显著高于正常组织^[17]。血管组织中 Ca²⁺ 稳态与 SOCC 密切相关。当血管平滑肌细胞中 Ca²⁺ 过度消耗以后,会引起 STIM1 激活并转移到细胞膜上,与 TRPC1 结合形成 SOCC,介导钙库操纵性钙内流,提高胞内 Ca²⁺ 浓度^[18]。Wang 等^[19]表明诱导 Ca²⁺ 内流可以通过降低冠状动脉血管平滑肌细胞活性,促进 AS 的发展,但沉默 TRPC1 或阻断钙库操纵性钙内流后 AS 发展受到抑制。本研究中芪参益气滴丸处理后大鼠动脉组织中 TRPC1 和 STIM1 的蛋白表达显著降低,说明芪参益气滴丸可以通过降低 TRPC1/STIM1 诱导的 Ca²⁺ 升高,减轻动脉粥样硬化引起的血管内皮损伤。目前研究发现 Ca²⁺ 稳态是激活 eNOS 合成 NO 的关键因素。生理条件下 eNOS 可以通过合成 NO,舒张血管,发挥血管保护作用。研究表明,血管紧张素可以诱导猪主动脉内皮细胞 Ca²⁺ 浓度升高,同时 eNOS 和 NO 的表达下降^[20]。本研究中 AS 大鼠动脉组织中 eNOS 水平显著降低,芪参益气滴丸处理后 AS 大鼠动脉组织中 eNOS 水平显著升高,表明芪参益气滴丸可以通过诱导 eNOS 分泌,促进 NO 的合成释放,降低血管内皮损伤,从而发挥对 AS 的保护作用。

综上所述,芪参益气滴丸可用通过调节脂质代

谢以及抑制炎症反应,抑制 AS 的发展。此外,芪参益气滴丸可以通过下调 TRPC1 和 STIM1 的表达,降低 SOCC 介导的 Ca^{2+} 内流,增加动脉组织 eNOS 表达,促进 NO 的合成释放,发挥 AS 保护作用。本研究结果明确了 SOCC 介导的 Ca^{2+} 稳态在芪参益气滴丸抗 AS 中的作用机制,为揭示芪参益气滴丸在心血管疾病中的保护作用提供参考资料。

[参 考 文 献]

- [1] George R, George T, Haritha RB. Artherosclerosis risk assessment using reynold risk calculator[C]// Noorul Islam Centre for High Education. International Conference on Circuit, Power and Computing Technologies. 2016:1-6.
- [2] Rosales C, Davidson WS, Gillard BK, et al. Speciated high-density lipoprotein biogenesis and functionality[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2016, 18(5):25.
- [3] Nahrendorf M, Swirski FK. Lifestyle effects on hematopoiesis and atherosclerosis[J]. *Circ Res*, 2015, 116(5):884-894.
- [4] Daiber A, Steven S, Weber A, et al. Targeting vascular (endothelial) dysfunction[J]. *Br J Pharmacol*, 2017, 174(12):1591-1619.
- [5] Rattanakul C, Lenbury Y. Cellular automata simulation of signal transduction and calcium dynamics with healthy and faulty receptor trafficking[C]// IEEE. Annual Systems Conference. Orlando: IEEE, 2016:147-154.
- [6] Maehara A, Stone GW. High-risk coronary atherosclerosis: is it the plaque burden, the calcium, the lipid, or something else? [J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2017, 10(10):e007116.
- [7] Lewis RS. The molecular choreography of a store-operated calcium channel[J]. *Nature*, 2007, 446(7133):284-287.
- [8] Shoenfeld Y, Sherer Y, Harats D. Atherosclerosis as an infectious, inflammatory and autoimmune disease [J]. *Trends Immunol*, 2001, 22(6):293-295.
- [9] Kawashima S, Yokoyama M. Dysfunction of endothelial nitric oxide synthase and atherosclerosis[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004, 24(6):998-1005.
- [10] 李欲来,张军平,赵广荣,等. 芪参益气滴丸对气虚血瘀型冠心病患者血脂影响观察研究[J]. *中华实用中西医杂志*, 2005, 18(10):1421-1423.
- [11] 宋郁珍,郭利平,商洪才,等. 芪参益气滴丸对实验性高胆固醇血症家兔脂代谢的影响[J]. *吉林中医药*, 2011, 31(1):71-73.
- [12] 缪静,陈洁,周鑫斌,等. 丹萎片对动脉粥样硬化模型大鼠抵抗素和血管内皮的影响[J]. *新中医*, 2016, (4):269-272.
- [13] Dinh QN, Chrissobolis S, Diep H, et al. Advanced atherosclerosis is associated with inflammation, vascular dysfunction and oxidative stress, but not hypertension[J]. *Pharmacol Res*, 2016, 116:70-76.
- [14] Nonogaki K, Fuller GM, Fuentes NL, et al. Interleukin-6 stimulates hepatic triglyceride secretion in rats[J]. *Endocrinology*, 1995, 136(5):2143-2149.
- [15] Rizvi AA. Inflammation markers as mediators of vascular endothelial dysfunction and atherosclerosis in the metabolic syndrome and type 2 diabetes[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2007, 120(21):1918-1924.
- [16] Popa C, Netea MG, van Riel PL, et al. The role of TNF- α in chronic inflammatory conditions, intermediary metabolism, and cardiovascular risk[J]. *J Lipid Res*, 2007, 48(4):751-762.
- [17] Rooney MR, Pankow JS, Sibley SD, et al. Serum calcium and incident type 2 diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study[J]. *Am J Clin Nutr*, 2016, 104(4):1023-1029.
- [18] Liu J, Xin L, Benson VL, et al. Store-operated calcium entry and the localization of STIM1 and Orai1 proteins in isolated mouse sinoatrial node cells[J]. *Front Physiol*, 2015, 6:69.
- [19] Wang Y, Wang Y, Li GR. TRPC1/TRPC3 channels mediate lysophosphatidylcholine-induced apoptosis in cultured human coronary artery smooth muscles cells[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(32):50937-50951.
- [20] 李永胜,王照华,梁黔生,等. 丹参酮 II A 对血管紧张素 II 所致主动脉内皮细胞游离钙离子及产生一氧化氮的影响[J]. *中华高血压杂志*, 2006, 14(11):882-886.

(责任编辑:林白霜,罗森)