

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.13.005

文章编号: 1005-8982 (2019) 13-0025-06

NF- κ B p65 对 OX-LDL 处理的内皮祖细胞增殖活性的影响及机制研究*

刘洁, 罗展雄, 陈祖平

(柳州市人民医院 心血管内科, 广西 柳州 545004)

摘要: **目的** 研究核因子 κ B p65 (NF- κ B p65) 对氧化低密度脂蛋白 (OX-LDL) 处理的内皮祖细胞增殖活性的影响及机制。**方法** 分离培养人内皮祖细胞, 用 OX-LDL 细胞培养液培养后, 分别用实时荧光聚合酶链反应 (qRT-PCR) 和 Western blotting 检测细胞中 NF- κ B p65 mRNA 及蛋白水平。用 NF- κ B p65 siRNA 慢病毒感染内皮祖细胞, 给予 OX-LDL 处理以后, qRT-PCR 和 Western blotting 检测干扰效果。MTT 检测内皮祖细胞的增殖活性, 流式细胞术检测内皮祖细胞的凋亡变化, Western blotting 检测细胞中活化的 Caspase-3、Caspase-9 蛋白水平, 用比色法检测细胞裂解液中的超氧化物歧化酶 (SOD) 活性及丙二醛 (MDA) 含量。**结果** OX-LDL 处理可以诱导内皮祖细胞中 NF- κ B p65 表达上调。NF- κ B p65 siRNA 慢病毒可以下调 OX-LDL 条件下内皮祖细胞中 NF- κ B p65 的表达水平。OX-LDL 处理后的内皮祖细胞的增殖活性降低, 细胞凋亡率升高, 细胞中活化的 Caspase-3、Caspase-9 蛋白水平也升高, 细胞中 SOD 活性降低, MDA 含量升高 ($P < 0.05$)。敲低 NF- κ B p65 后的内皮祖细胞经 OX-LDL 诱导后, 细胞增殖活性有所升高, 细胞凋亡率降低, 细胞中活化的 Caspase-3、Caspase-9 蛋白水平降低, SOD 活性升高, MDA 含量降低 ($P < 0.05$)。**结论** 敲低 NF- κ B p65 能够降低 OX-LDL 诱导的氧化应激及细胞凋亡, 提高内皮祖细胞增殖活性。

关键词: 心血管疾病; 内皮细胞; 氧化性应激; NF- κ B p65; 细胞增殖; 细胞凋亡

中图分类号: R54

文献标识码: A

Effect of NF- κ B p65 on proliferative activity of OX-LDL treated endothelial progenitor cells*

Jie Liu, Zhan-xiong Luo, Zu-ping Chen

(Department of Cardiovascular Medicine, Liuzhou General Hospital, Liuzhou, Guangxi 545004, China)

Abstract: Objective To study the effect and mechanism of NF- κ B p65 on proliferation of OX-LDL treated endothelial progenitor cells. **Methods** Human endothelial progenitor cells was isolation and cultured. After co-culture of OX-LDL with cells, qRT-PCR and Western blotting were used to detect NF- κ B p65 mRNA and protein levels in cells. NF- κ B p65 siRNA lentivirus infects endothelial progenitor cells. After treated with OX-LDL, qRT-PCR and Western blotting were used to determine the interference effect. MTT assay was used to determine the proliferative activity of endothelial progenitor cells. The apoptosis of endothelial progenitor cells was measured by flow cytometry. Western blotting detected the level of activated Caspase-3 and Caspase-9 protein in the cells. The activity of SOD and the content of MDA in cell lysate were detected by colorimetry. **Results** OX-LDL treatment induced NF- κ B p65 expression in endothelial progenitor cells. NF- κ B p65 siRNA downregulated the expression of NF- κ B p65 in endothelial progenitor cells under the condition of OX-LDL. OX-LDL treatment induced decrease of proliferation activity and SOD activity while increase of apoptosis, Caspase-3, Caspase-9 and MDA when compared

收稿日期: 2018-12-28

* 基金项目: 广西医药卫生科学研究计划项目 (No: z2014546)

with control group, which were abolished by knock down of NF- κ B p65. **Conclusions** Knocking down of NF- κ B p65 reduces oxidative stress and apoptosis induced by OX-LDL, increasing the proliferation activity of endothelial progenitor cells.

Keywords: cardiovascular diseases; endothelial cells; oxidative stress; NF- κ B p65; cell proliferation; apoptosis

心血管系统疾病是威胁人类生命健康的主要原因之一,其中血管内皮细胞损伤是动脉粥样硬化发生的基础。内皮祖细胞是血管内皮细胞的前体细胞,参与内皮组织损伤修复,其在骨髓、脾脏等多种器官中存在,内皮祖细胞可以迁移到外周血并聚集到损伤血管周围促进损伤修复^[1]。核转录因子核因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 的重要亚单位之一 NF- κ B p65,参与炎症、细胞凋亡、细胞生长、氧化应激等过程,在肿瘤、心血管等疾病中扮演重要角色^[2]。最近研究显示,内皮祖细胞损伤与 NF- κ B p65 过度表达有关,在高糖、氧化低密度脂蛋白 (oxidized low density lipoprotein, OX-LDL) 等诱导的内皮祖细胞损伤中过度激活^[3]。本实验以人外周血内皮祖细胞为实验对象,通过 microRNA 干扰技术下调内皮祖细胞中 NF- κ B p65 的表达,探讨其在 OX-LDL 诱导的内皮祖细胞损伤中的作用,为明确动脉粥样硬化发生机制奠定基础。

1 材料与方 法

1.1 材 料

健康人外周血来自柳州市人民医院。SYBR premix Ex Taq 和 Prime Script RT reagent kit 购自大连 TaKaRa 公司,引物由生工生物(上海)股份有限公司合成,ECL 发光试剂盒、NF- κ B p65 抗体均购自上海碧云天生物技术研究所,丙二醛 (Malonaldehyde, MDA) 含量检测试剂盒、总超氧化物歧化酶 (superoxide orgotein dismutase, SOD) 活力检测试剂盒均购自北京 Solarbio 公司,活化的 Caspase-3 抗体、活化的 Caspase-9 抗体均购自美国 Abcam 公司,OX-LDL 购自美国 Sigma 公司。

1.2 内皮祖细胞分离培养

取健康人外周血,按照密度梯度离心法分离外周血单个核细胞,按照 5×10^5 个/cm² 接种细胞种植到纤维连接蛋白包被好的 24 孔细胞培养板中,每个孔中加入 1 ml M199 细胞培养液,培养液中含有 10% 胎牛血清、1% 青链霉素、b-FGF 1 和 50 ng/ml 血管内皮生长因子 (VEGF),放在饱和湿度、37℃、5% 二氧化碳 CO₂ 培养箱中培养,4 d 以后更换细胞培养液,添

加 PBS 洗涤后,贴壁细胞用免疫组织化学检测 CD34、VEGFR-2 的阳性表达率均 >90%,CD133 免疫荧光检测其阳性率 >95%,DiI-ac-LDL 和 FITC-UEA-1 双染色阳性率 >90%,鉴定为内皮祖细胞^[8]。

1.3 OX-LDL 处理后的内皮祖细胞中 NF- κ B p65 表达水平

取内皮祖细胞,用 0.25% 胰蛋白酶将细胞配制成单细胞悬浮液,分别用 0 和 10 mg/L^[1] OX-LDL 细胞培养液培养 24 h 以后,记为 Control 和 OX-LDL,用于实时荧光定量聚合酶链反应 (qRT-PCR) 和 Western blotting 检测。

1.3.1 qRT-PCR 取内皮祖细胞,用细胞总 RNA 提取试剂盒分别提取内皮祖细胞的 RNA,步骤按照试剂盒说明书标准流程操作。检测其 OD 260/280 nm 的比值在 1.8 ~ 2.0。用 Prime Script RT reagent kit 逆转录合成 cDNA,用 SYBR premix Ex Taq 分析 NF- κ B p65 mRNA 表达水平,反应条件设置为:95℃ 预变性 10 s,95℃ 退火 10 s,60℃ 延伸 30 s,共 40 个循环。GAPDH 作为参照,2^{- $\Delta\Delta$} 法分析 NF- κ B p65 mRNA 水平。GAPDH 引物正向:5'-GGTGAAGGTCGGGTGCAACG-3',反向:5'-GAGCCCTTCCACGATGCCAA-3'。NF- κ B p65 引物正向:5'-AAGATCAATGGCTCACAGG-3',反向:5'-CCTCAATGTCTTCTTTCTGA-3'。

1.3.2 BCA 法蛋白定量 取内皮祖细胞,用移液枪小心将上清吸弃以后,用 PBS 将各组细胞洗涤 2 次,分别在细胞中添加适量的裂解液,将细胞放在冰上裂解反应 30 min,取细胞刮棒将各组细胞裂解液收集到离心管内,4℃ 高速离心以后,对蛋白进行定量,具体步骤同 BCA 蛋白定量试剂盒操作流程。按照每个上样泳道中添加样品 40 μ g,浓缩胶 90 V 电压电泳,分离胶 120 V 电压电泳。在 200 mA 电流条件下把凝胶上蛋白电转至 NC 膜后,用封闭液 (5% 牛血清白蛋白) 将非特异性的位点封闭以后,同 NF- κ B p65 一抗 (1 : 200 稀释) 置于 4℃ 过夜反应,与 HRP 标记的二抗 (1 : 2 000 稀释) 结合 2 h。按照增强化学发光法 (ECL) 发光,用 Image J 软件以 GAPDH 作为参照分析 NF- κ B p65 蛋白表达。

1.4 慢病毒感染及细胞分组

内皮祖细胞分为 4 组, 分别为 Control 组、OX-LDL 组、siRNA control+OX-LDL 组、NF- κ B p65 siRNA+OX-LDL 组, Control 组和 OX-LDL 组处理方法同 1.3 部分。siRNA control+OX-LDL 组为感染 siRNA Control 阴性对照慢病毒的内皮祖细胞经 10 mg/L 的 OX-LDL 细胞培养液培养 24 h, NF- κ B p65 siRNA+OX-LDL 组为感染 NF- κ B p65 siRNA 慢病毒的内皮祖细胞经 10 mg/L OX-LDL 细胞培养液培养 24 h。慢病毒由山东维真生物科技有限公司构建, 慢病毒感染方法简述为: 内皮祖细胞密度生长为 60% 时, 将原细胞培养液吸弃, 加入新鲜的细胞培养液, 同时加入 8 μ g/ml 的聚凝胺, 按照 MOI 值为 10 添加慢病毒颗粒, 培养过夜以后, 检测 GFP 荧光表达情况, 感染效率高于 90%。OX-LDL 组、siRNA control+OX-LDL 组、NF- κ B p65 siRNA+OX-LDL 组细胞用 qRT-PCR 和 Western blotting 检测干扰效果, 步骤同 1.3 部分。

1.5 MTT 检测细胞增殖

内皮祖细胞种植到 96 孔培养板 (提前用纤维连接蛋白包被) 中, 按照 Control、OX-LDL、siRNA control+OX-LDL、NF- κ B p65 siRNA+OX-LDL 分组处理培养。取出 96 孔培养板, 每孔加 10 μ l MTT, 放在 37 $^{\circ}$ C 静置 4 h。将孔内的液体分别吸除掉后, 加 DMSO 将结晶溶解, 将酶标仪调整到 490 nm 波长处, 检测各孔的 OD 值, 用不添加细胞的孔调零以后, 分析细胞存活率变化。

1.6 流式细胞术检测细胞凋亡

按照 Control、OX-LDL、siRNA control+OX-LDL、NF- κ B p65 siRNA+OX-LDL 分组培养后, 添加 1 \times PBS 将各组内皮祖细胞洗涤 2 次。再加入 0.25% 胰蛋白酶将细胞收集后, 加入 400 μ l 缓冲液混合, 分别添加 Annexin V-FITC 约 10 μ l 和 PI 约 5 μ l 至各组待测细胞中混合, 避光反应 15 min。继续加入 100 μ l 缓冲液, 流式细胞仪检测分析细胞凋亡水平。

1.7 Western blotting 检测细胞中活化的 Caspase-3、Caspase-9 蛋白水平

按照 Control、OX-LDL、siRNA control+OX-LDL、NF- κ B p65 siRNA+OX-LDL 分组培养后, 检测细胞中活化的 Caspase-3、Caspase-9 蛋白表达情况, 步骤同 1.3 部分中 Western blotting 操作。

1.8 SOD 活力及 MDA 含量检测

按照 Control、OX-LDL、siRNA control+OX-LDL、NF- κ B p65 siRNA+OX-LDL 分组培养后, 收集细胞,

把细胞裂解以后, 检测裂解液中 SOD 活力及 MDA 含量, 步骤均参照试剂盒说明书标准流程。

1.9 统计学方法

数据分析采用 SPSS 22.0 统计软件。计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组间比较采用独立样本 t 检验, 多组间比较采用单因素方差分析, 进一步两两比较采用 SNK- q 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 OX-LDL 诱导内皮祖细胞中 NF- κ B p65 的表达的影响

内皮祖细胞经过 OX-LDL 处理以后, 细胞中的 NF- κ B p65 mRNA 及蛋白水平均升高 ($P < 0.05$)。OX-LDL 可以诱导内皮祖细胞中 NF- κ B p65 的表达。见表 1 和图 1。

表 1 两组 NF- κ B p65 mRNA 和蛋白表达的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	NF- κ B p65 mRNA	NF- κ B p65 蛋白
Control 组	1.000 \pm 0.113	0.170 \pm 0.022
OX-LDL 组	1.852 \pm 0.121 [†]	0.302 \pm 0.053 [†]
t 值	12.269	4.181
P 值	0.000	0.000

注: [†] 与 Control 组比较, $P < 0.05$

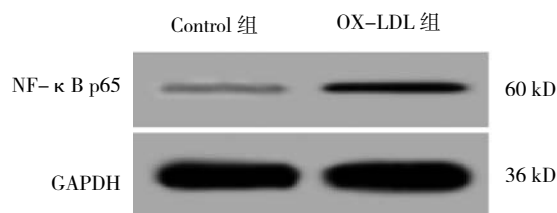


图 1 OX-LDL 处理前后内皮祖细胞中 NF- κ B p65 表达

2.2 NF- κ B p65 siRNA 对 OX-LDL 条件下内皮祖细胞中 NF- κ B p65 表达的影响

内皮祖细胞感染 NF- κ B p65 siRNA 慢病毒, 经过 OX-LDL 处理以后, 细胞中的 NF- κ B p65 mRNA 及蛋白水平降低 ($P < 0.05$)。见表 2 和图 2。

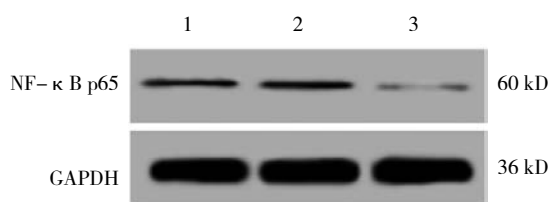
2.3 敲低 NF- κ B p65 对 OX-LDL 条件下内皮祖细胞增殖活性的影响

OX-LDL 处理后内皮祖细胞存活率降低, 细胞增殖能力下降 ($P < 0.05$), 敲低 NF- κ B p65 可以提高 OX-LDL 条件下内皮祖细胞增殖活性。敲低 NF- κ B

表 2 各组 NF-κ B p65 mRNA 和蛋白表达的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	NF-κ B p65 mRNA	NF-κ B p65 蛋白
OX-LDL 组	1.000 ± 0.000	0.279 ± 0.016
siRNA control+OX-LDL 组	1.011 ± 0.082	0.294 ± 0.042
NF-κ B p65 siRNA+OX-LDL 组	0.321 ± 0.027 [†]	0.110 ± 0.031 [†]
F 值	192.863	31.759
P 值	0.000	0.001

注: † 与 OX-LDL 组、siRNA control+OX-LDL 组比较, $P < 0.05$



1: OX-LDL 组; 2: siRNA control+OX-LDL 组; 3: NF-κ B p65 siRNA+OX-LDL 组

图 2 NF-κ B p65 siRNA 对 OX-LDL 条件下内皮祖细胞中 NF-κ B p65 沉默效果

p65 具有拮抗 OX-LDL 诱导的内皮祖细胞增殖抑制作用。见表 3。

2.4 敲低 NF-κ B p65 对 OX-LDL 条件下内皮祖细胞凋亡的影响

OX-LDL 处理后内皮祖细胞凋亡率升高, 同时细

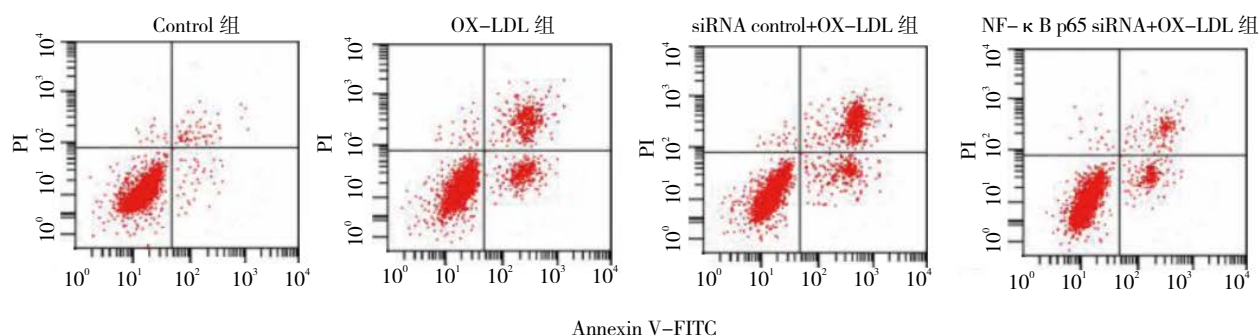
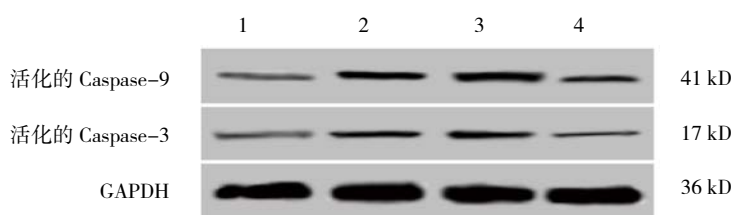


图 3 内皮祖细胞凋亡



1: Control 组; 2: OX-LDL 组; 3: siRNA control+OX-LDL 组; 4: NF-κ B p65 siRNA+OX-LDL 组

图 4 沉默 NF-κ B p65 后经 OX-LDL 处理的内皮祖细胞凋亡变化

表 3 沉默 NF-κ B p65 后经 OX-LDL 处理的内皮祖细胞存活率 ($\bar{x} \pm s$)

组别	存活率
Control 组	100.000 ± 9.021
OX-LDL 组	58.449 ± 8.137 ¹⁾
siRNA control+OX-LDL 组	60.479 ± 7.232
NF-κ B p65 siRNA+OX-LDL 组	81.359 ± 8.689 ²⁾
F 组	23.709
P 组	0.000

注: 1) 与 Control 组比较, $P < 0.05$; 2) 与 OX-LDL 组、siRNA control+OX-LDL 组比较, $P < 0.05$

胞中凋亡蛋白活化的 Caspase-3、Caspase-9 水平也升高, 敲低 NF-κ B p65 可以降低 OX-LDL 条件下内皮祖细胞凋亡水平并下调细胞中活化的 Caspase-3、Caspase-9 蛋白水平 ($P < 0.05$)。敲低 NF-κ B p65 具有拮抗 OX-LDL 诱导的内皮祖细胞凋亡作用。见图 3、4 和表 4。

2.5 敲低 NF-κ B p65 对 OX-LDL 条件下内皮祖细胞氧化损伤的影响

OX-LDL 处理后内皮祖细胞裂解液中抗氧化酶 SOD 活性降低, MDA 含量升高, 敲低 NF-κ B p65 能够降低 OX-LDL 条件下内皮祖细胞裂解液中 MDA 含量, 并提高 SOD 活性 ($P < 0.05$)。敲低 NF-κ B p65 具有拮抗 OX-LDL 诱导的内皮祖细胞氧化应激的作用。见表 5。

表 4 沉默 NF- κ B p65 后经 OX-LDL 处理的内皮祖细胞凋亡率及活化的 Caspase-3、Caspase-9 蛋白水平变化 ($\bar{x} \pm s$)

组别	凋亡率 /%	活化的 Caspase-3	活化的 Caspase-9
Control 组	8.561 \pm 1.522	0.237 \pm 0.043	0.281 \pm 0.052
OX-LDL 组	28.957 \pm 3.743 ¹⁾	0.410 \pm 0.059 ¹⁾	0.542 \pm 0.081 ¹⁾
siRNA control+OX-LDL 组	29.411 \pm 4.171	0.417 \pm 0.033	0.560 \pm 0.072
NF- κ B p65 siRNA+OX-LDL 组	15.782 \pm 1.162 ²⁾	0.320 \pm 0.021 ²⁾	0.393 \pm 0.052 ²⁾
F 值	36.044	13.215	12.877
P 值	0.000	0.002	0.002

注: 1) 与 Control 组比较, $P < 0.05$; 2) 与 OX-LDL 组、siRNA control+OX-LDL 组比较, $P < 0.05$

表 5 沉默 NF- κ B p65 后经 OX-LDL 处理的内皮祖细胞裂解液中 SOD 活性及 MDA 含量变化 ($\bar{x} \pm s$)

组别	SOD 活性 / (u/ml)	MDA 含量 / (nmol/ml)
Control 组	42.510 \pm 3.242	5.689 \pm 1.348
OX-LDL 组	9.892 \pm 1.142 ¹⁾	14.581 \pm 1.721 ¹⁾
siRNA control+OX-LDL 组	10.210 \pm 1.262	14.821 \pm 1.958
NF- κ B p65 siRNA+OX-LDL 组	19.676 \pm 1.872 ²⁾	11.010 \pm 1.231 ²⁾
F 值	166.062	21.510
P 值	0.000	0.000

注: 1) 与 Control 组比较, $P < 0.05$; 2) 与 OX-LDL 组、siRNA control+OX-LDL 组比较, $P < 0.05$

3 讨论

近年来很多研究表明, 在骨髓、脐带血、外周血等中均有内皮祖细胞存在, 内皮祖细胞作为血管内皮细胞的前体细胞, 其以 CD34、CD133、VEGFR-2 为标志, 能够分化成为内皮细胞, 在血管新生及损伤修复中具有重要作用^[4]。动脉粥样硬化是以血管内皮损伤为主特征的心血管系统疾病, 其发病机制与内皮祖细胞损伤密切相关^[5]。OX-LDL 是动脉粥样硬化发生的主要诱导因子, 也是内皮功能障碍发生的原因之一, 其可以诱导内皮祖细胞损伤^[6]。本研究表明, OX-LDL 组处理后的内皮祖细胞增殖活性降低, 细胞凋亡增多, 提示成功构建动脉粥样硬化内皮祖细胞损伤模型。

NF- κ B 在体内的分布极为广泛, 是一个转录因子家族, NF- κ B 含有 5 个成员, 其中 NF- κ B p65 是重要的 NF- κ B 家族成员之一, 其 N 端含有 Rel 同源区, 参与 DNA 结合和二聚体的形成, 另外, NF- κ B p65 还含有 1 个 TAD 结构域, 具有正向调控基因转录的作用^[7]。NF- κ B p65 参与多种生理过程, 包括细胞生长、凋亡、

免疫反应等, 在内皮细胞、心肌细胞等各种类型的细胞中均有表达^[8]。目前研究表明, NF- κ B p65 在动脉粥样硬化中过度激活, 参与内皮祖细胞损伤发生, 在银杏内酯 B、Ang-1 基因调控内皮祖细胞增殖中异常表达^[9]。本实验表明, OX-LDL 处理可以诱导内皮祖细胞中 NF- κ B p65 高表达, 敲低其表达后可以减少 OX-LDL 诱导的内皮祖细胞凋亡, 提高内皮祖细胞增殖活性, 提示敲低 NF- κ B p65 在动脉粥样硬化内皮祖细胞损伤中发挥保护作用。

众所周知, 正常组织中细胞增殖和凋亡处于动态平衡状态, 当细胞过度增殖或者过度凋亡时都可以引起疾病的发生, 内皮祖细胞过度凋亡是动脉粥样硬化发生的重要机制之一^[10]。细胞凋亡的发生与细胞内的 Caspase 蛋白级联反应有关, 该级联反应几乎参与所有细胞的凋亡过程, Caspase-9 是位于凋亡反应上游的起始因子, Caspase-3 位于凋亡反应的下游, 两者在活化后可以促进细胞凋亡的发生。氧化应激是细胞凋亡发生的诱导因素之一, 细胞内过量的氧自由基可以促进细胞膜上的脂质发生过氧化, 而细胞内过量的氧自由基与细胞内抗氧化酶 SOD 活性降低有关, MDA 是脂质发生过氧化的产物^[11]。另外, 内皮祖细胞氧化损伤也是动脉粥样硬化发生的机制之一。NF- κ B p65 具有促进心肌细胞、血管内皮细胞等多种细胞凋亡作用, 在心血管系统疾病中发挥促进作用^[12]。本实验的研究结果显示, OX-LDL 条件下, 敲低 NF- κ B p65 后的内皮祖细胞中 Caspase-3、Caspase-9 蛋白水平降低, SOD 活性升高, MDA 含量降低, 这可能表明敲低 NF- κ B p65 通过降低 OX-LDL 诱导的内皮祖细胞氧化应激减少细胞凋亡。

NF- κ B p65 在内皮祖细胞损伤中表达水平升高, 敲低其表达可以减少内皮祖细胞氧化应激和细胞凋亡, 提高内皮祖细胞增殖活性, 敲低 NF- κ B p65 表达

具有减轻动脉粥样硬化内皮祖细胞损伤作用, 这为研究动脉粥样硬化的发生机制提供了基础, 也为以后探讨 NF- κ B p65 在内皮祖细胞损伤中的作用机制奠定了基础, 但对其具体的调控机制和作用机制尚不清楚, 在以后的研究中将进一步探讨。

参 考 文 献:

- [1] 姜其钧, 龚志刚, 李志刚, 等. 乙醛脱氢酶 2 通过抗氧化减少氧化型低密度脂蛋白诱导的内皮祖细胞凋亡 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2016, 24(9): 909-913.
- [2] YU H, GUO C, BING F, et al. Triple-layered pH-responsive micelleplexes loaded with siRNA and cisplatin prodrug for NF-Kappa B targeted treatment of metastatic breast cancer[J]. Theranostics, 2016, 6(1): 14-27.
- [3] TIE G, YAN J, YANG Y, et al. Oxidized low-density lipoprotein induces apoptosis in endothelial progenitor cells by inactivating the phosphoinositide 3-kinase/Akt pathway[J]. Journal of Vascular Research, 2010, 47(6): 519-530.
- [4] BOLTIN D, KAMENETSKY Z, PERETS T T, et al. Circulating bone marrow-derived CD45⁺/CD34⁺/CD133⁺/VEGF⁺ endothelial progenitor cells in adults with crohn's disease[J]. Digestive Diseases & Sciences, 2016, 62(3): 1-6.
- [5] MING G F, TANG Y J, HU K, et al. Visfatin attenuates the ox-LDL-induced senescence of endothelial progenitor cells by upregulating SIRT1 expression through the PI3K/Akt/ERK pathway[J]. International Journal of Molecular Medicine, 2016, 38(2): 643-649.
- [6] ZHANG Q, CHEN L, SI Z, et al. Probucol protects endothelial progenitor cells against oxidized low-density lipoprotein via suppression of reactive oxygen species formation in vivo[J]. Cellular Physiology & Biochemistry, 2016, 39(1): 89-101.
- [7] HUNTER J E, BUTTERWORTH J A, ZHAO B, et al. The NF- κ B subunit c-Rel regulates Bach2 tumour suppressor expression in B-cell lymphoma[J]. Oncogene, 2016, 35(26): 3476-3484.
- [8] WU Z, NEUFELD H, TORLAKOVIC E, et al. Uev1A-Ubc13 promotes colorectal cancer metastasis through regulating CXCL1 expression via NF- κ B activation[J]. Oncotarget, 2018, 9(22): 15952-15967.
- [9] 王锡煌, 王挹青. 血管生成素 1 通过 NF- κ B 传导通路影响内皮祖细胞炎症反应中黏附分子的表达 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2011, 19(3): 237-237.
- [10] WU J R, HSU J H, DAI Z K, et al. Activation of endothelial NO synthase by a xanthine derivative ameliorates hypoxia-induced apoptosis in endothelial progenitor cells[J]. Journal of Pharmacy & Pharmacology, 2016, 68(6): 810-818.
- [11] HUANG X, WAN D, LIN Y, et al. Endothelial progenitor cells correlated with oxidative stress after mild traumatic brain injury[J]. Yonsei Medical Journal, 2017, 58(5): 1012-1017.
- [12] CHEN C Y, HSU H C, LEE A S, et al. The most negatively charged low-density lipoprotein L5 induces stress pathways in vascular endothelial cells[J]. Journal of Vascular Research, 2012, 49(4): 329-341.

(张西倩 编辑)