

Research Progress on the Role of CypA in Coronary Heart Disease

Zhiqiang Zhu¹, Jingtao Guo^{2*}, Jiang Zhou², Jinyan Zhang²

¹Chengde Medical College, Chengde Hebei

²Second Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Chengde Hebei

Email: *guojingtao6410@sina.com

Received: Nov. 24th, 2017; accepted: Dec. 8th, 2017; published: Dec. 15th, 2017

Abstract

Cyclophilin A (CypA), one of the most important members of the cyclophilin family, is a widely distributed, abundant and highly conserved protein. It has peptidyl-prolyl cis-trans isomerase (PPIase) activity and molecular chaperone effect. It has many intracellular functions, like protein folding and transportation, intracellular signal transduction and regulation of other protein transcription activities and so on. Outside cells, CypA, as an oxidative stress-induced secretion factor, can stimulate the migration and proliferation of vascular smooth muscle cells. It can also increase the adhesion of endothelial cells, molecular expression, and mediate inflammatory responses, and participate in immunosuppression and the metabolism of cholesterol. Besides, CypA can promote the occurrence and development of atherosclerosis and has close relations with the formation of coronary atherosclerotic heart disease.

Keywords

Cyclophilin A, Atherosclerosis, Coronary Heart Disease, Cholesterol Metabolism

CypA在冠状动脉粥样硬化性心脏病中作用的研究进展

朱志强¹, 郭靖涛^{2*}, 周江², 张金艳²

¹承德医学院, 河北 承德

²承德医学院第二附属医院, 河北 承德

Email: *guojingtao6410@sina.com

收稿日期: 2017年11月24日; 录用日期: 2017年12月8日; 发布日期: 2017年12月15日

*通讯作者。

文章引用: 朱志强, 郭靖涛, 周江, 张金艳. CypA 在冠状动脉粥样硬化性心脏病中作用的研究进展[J]. 临床医学进展, 2017, 7(5): 314-320. DOI: 10.12677/acm.2017.75053

摘要

亲环素A (Cyclophilin A, CypA)属于亲环素家族最重要成员之一,是一种广泛分布的、丰富的、高度保守的蛋白质。它具有肽基脯氨酰顺反异构酶(PPIase)活性和分子伴侣效应。在细胞内,它具有蛋白折叠、运输、细胞内信号传导和调节其他蛋白转录活性等作用。在细胞外,亲环素A (CypA)作为一种氧化应激诱导分泌因子,可刺激血管平滑肌细胞迁移、增殖,增加内皮细胞黏附、分子表达和介导炎性反应,并参与免疫抑制和胆固醇的代谢,促进动脉粥样硬化(Atherosclerosis, AS)的发生发展,与冠状动脉粥样样性心脏病(Coronary heart disease, CHD)的形成关系密切。

关键词

亲环素A, 动脉粥样硬化, 冠状动脉粥样硬化性心脏病, 胆固醇代谢

Copyright © 2017 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

冠心病是威胁人类健康的主要疾病,在西方国家是导致死亡的主要原因[1],在我国冠心病发病率和病死率处于持续上升阶段。尤其近年来的研究发现亲环素 A (CypA)参与动脉硬化的发生和发展过程[2] [3] [4],在血管平滑肌细胞增生和血管狭窄等的病理过程中起重要调节作用,和心血管疾病密切相关,本文将就 CypA 在冠状动脉粥样样性心脏病(Coronary atherosclerotic heart disease, CHD)发生发展过程中的作用,现综述如下:

2. CypA 简介

2.1. CypA 发现

1984 年 Handschumacher 等[5]从猪肾和牛胸腺细胞中发现的能特异性结合免疫抑制剂环孢素 A(Cyclosporine A, CsA),具有多种生物学功能的蛋白,根据其氨基酸序列特征,及其在细胞中的分布,将其定名为 Cyclophilin A,具有肽基顺反异构酶活性的一组蛋白所组成,具有高度的保守性,广泛表达于原核和真核细胞中。

2.2. CypA 构成

CypA 由含有 165 个氨基酸的多肽单链构成,其分子约 18 kDa。研究发现[6] [7],其蛋白质二级结构水平,除少量的 α -螺旋、 β -转角及无规卷曲外,主要由八条反向平行的 β 折叠片段组成,两端均由 α -螺旋所封闭,构成 CypA 桶装疏水状中心,中心包含 Arg55、Gln63 和 His126 三个重要的疏水性残基,与多数配体作用时形成氢键与这三个残基密切相关,桶的侧面存在催化肽脯氨酰基酰胺键顺反异构的活性部位。

2.3. CypA 表达

人类编码 CypA 的基因位于染色体 7p13 位点上,长度约为 6.48 kb,内含 5 个外显子区域[8]。另外

还有 4 个假基因分别位于第 3、10、14、18 号染色体上。因为 CypA 进化的高度保守性, 所以它在各种生物和组织中的表达差异很小[9]。在人体中, 各种正常组织均有 CypA 表达, 占细胞内蛋白表达量的 0.1% [10], 可以被单核细胞、血管平滑肌细胞、血管内皮细胞通过囊泡运输的方式分泌至细胞外, 从而发挥重要的生物学功能。

3. CypA 的生物学功能

3.1. CypA 肽脯氨酰顺反异构酶功能

CypA 具有肽脯氨酰顺反异构酶 PPIase 活性, 参加体内蛋白质的折叠、转运与组装。PPIase 可以催化含脯氨酸的蛋白质活性空间结构形成, 是非常关键的限速酶之一[11], 在蛋白质的折叠起始过程中, 蛋白质顺反结构间的转化和蛋白质多聚体构象的维持, 与 CypA 的 PPIase 活性有关。CypA 主要通过 trans180-TS2-cis180 催化途径, 然后将 cis180 转化为 cis0, 再释放 cis0, 从而完成肽脯酰胺键的顺反异构 [12]。关于 CypA 的 PPIase 活性, 人们还发现, 在氧化应激的条件下, 血管平滑肌细胞可以分泌 CypA, 并通过 ROS 介质激活 ERK1/2, 从而促进血管平滑肌细胞的增殖, 还能够趋化炎症细胞和血管内皮细胞至损伤部位, 参与血管重构, 提示 CypA 与血管损伤疾病有关[13]。

3.2. 介导 CsA 参与的免疫抑制

CypA 是 CsA 最重要也是发现最早的胞内受体[14]。CypA 的疏水性活性中心可以与 CsA 结合形成 CypA-CsA 二元复合物, 通过促进 T 细胞凋亡、抑制 T 细胞活化, 阻断信号传导、从而达到免疫抑制的作用。CsA 进入 T 细胞后, 与 CypA 相互作用, 激活 CypA 的核酸酶活性, 降解 DNA, 从而促进 T 细胞的凋亡[13]。CypA-CsA 二元复合物可以抑制钙调神经素(calcineurin, CaN)的活性, 阻断活化 T 细胞核因子(nuclear factor of activated T cell, NF-ATc)去磷酸化, 下调淋巴因子表达, 从而抑制 T 细胞活化[15]。CypA-CsA 二元复合物还可以阻断 MAPK 信号通路中的 p38、MAPK 和 JNK 的活化, 抑制白细胞介素 2(IL-2)、白细胞介素 2R(IL-2R)、白细胞介素 4(IL-4)等基因转录激活的过程, 使 T 细胞不能从 G0 期转变为 G1 期, 而阻碍 T 细胞的增殖。

3.3. CypA 类细胞因子功能

CypA 在特殊情况下可以被分泌到细胞外, 发挥非 PPIase 依赖性类细胞因子作用, 参与炎症反应、血管重构、细胞凋亡[16]等生物学过程。有研究证实[17]细胞外的 CypA 对嗜中性粒细胞、单核细胞、嗜酸性粒细胞、淋巴细胞具有化学诱导的作用, 可以促进炎症细胞向炎症部位聚集。CypA 与 CD147 相互作用可以诱导单核细胞中的前炎症反应。Claude 等[18]研究显示: CypA 可以通过隔离细胞色素 C(CytC), 抑制线粒体凋亡途径的凋亡复合物形成, 负向调节细胞凋亡。CypA 和凋亡诱导因子(AIF)在染色质溶解过程中具有协同作用。

3.4. CypA 参与胆固醇的代谢

Caveolin-1 是介导细胞膜上 Caveolin 区域胆固醇的关键蛋白。CypA 内部含有 Caveolin-1 结合区域, 可以和细胞膜上的 Caveolin-1 结合, 参与细胞质膜微囊(Caveolae)合成, 通过介导细胞内外的胆固醇转运, 从而维持细胞内外胆固醇的平衡。CypA 内部还含有特异性热休克蛋白结合区, 有利于胞内的 CypA 与 Caveolin-1、Cyp40 及 HSP56 形成复合体, 充当细胞质内胆固醇的运输载体。此外, CypA 还可以通过疏水区两端脯氨酸残基的顺反异构化作用, 加速蛋白折叠, 改变 Caveolin-1 的空间构象, 影响胆固醇的结合, 从而影响胆固醇的代谢[19], 因此推断 CypA 与脂代谢疾病的发生有关。Jin S 等的实验研究[20]发现巨噬细胞中的清道夫受体可调控 CsA 的浓度, 提示作为 CsA 胞内受体的 CypA 可对动脉粥样硬化的发病

产生影响。

4. CypA 与动脉粥样硬化

4.1. CypA 与单核/巨噬细胞

在动脉粥样硬化(Atherosclerosis, AS)的发生发展过程中,单核/巨噬细胞是关键炎症细胞,在趋化因子的作用下,单核细胞黏附于内皮细胞表面渗入血管壁,并在巨噬细胞集落刺激因子的作用下,分化成巨噬细胞。巨噬细胞表面表达清道夫受体吞噬氧化脂质蛋白,在吞噬大量的氧化脂质蛋白后,巨噬细胞分化为泡沫细胞,参与斑块形成。有研究显示[2] CypA 作为一种趋化因子,对单核细胞具有趋化作用。CypA 可以和单核细胞膜上的细胞外基质金属蛋白酶诱导因子(extracellular matrix metalloproteinase inducer, EMMPRIN)受体集合,激活 EMMPRIN 细胞外信号调节激酶(EMMPRIIN-ERK)-细胞核因子 κ B (nuclear factor κ B, NF- κ B)通路,诱导单核细胞分泌基质金属蛋白酶-9(MMP-9),而 EMMPRIN-ERK 在细胞的生长和分化中具有重要作用。NF- κ B 是一种核转录因子,参与炎症过程中多信号转导,是 AS 发生的重要途径。巨噬细胞也能分泌 CypA,并且通过 EMMPRIN-ERK 及 NF- κ B 途径反馈作用于巨噬细胞,使巨噬细胞表达 MMP-9 [21]。MMP-9 与巨噬细胞集落刺激因子参与 AS 的发生与发展[22]。另有研究表明[23],CypA 上调动脉粥样硬化泡沫细胞 MMP-2、MMP-9 的表达及活性,增加泡沫细胞黏附及侵袭能力。

4.2. CypA 与血管平滑肌细胞

在 AS 发展过程中,血管平滑肌细胞(VSMC)从血管壁中膜移行至内膜进行增殖和重构,并表达及分泌一些炎症介质,介导炎症反应。研究发现,CypA 能显著增加人主动脉平滑肌细胞及肺微血管内皮细胞增殖,CypA 对人主动脉平滑肌具有促有丝分裂的作用。Satoh 等研究发现[13],CypA 对平滑肌细胞有趋化作用,可以使其移行至内膜下并发生增生,而使血管重构。有研究证实,在活性氧(ROS)的作用下,VSMC 产生 CypA,经囊泡形成、囊泡运输与细胞膜融合等过程分泌到细胞外。在血管平滑肌细胞中,CypA 是双相介质,可由 VSMC 分泌,也可反作用于 VSMC,刺激 VSMC 细胞内的细胞外信号调节激酶(ERK1/2)、AKt、JAK 激活,导致其增生肥大、核内复制和凋亡等[23]。有研究显示[24],过表达的 CypA 可以在平滑肌细胞中加强 ROS 的产生,增多的 ROS 刺激 VSMC 分泌更多的 CypA,从而产生恶性循环。体内过多的 ROS 作用于细胞能导致脂质的过氧化、蛋白质的氧化失活及 DNA 的损伤突变等[25]。随着 ROS 增加,机体的氧化还原反应被破坏,进而促使 LDL 氧化及泡沫细胞的形成,造成斑块形成和发展[26]。VSMC 中增多的 ROS 可以介导生长分化、细胞迁移和凋亡及炎症因子分泌等病理过程,促进血管壁的炎症反应,增加血管细胞黏附分子(VCAM)的表达,导致斑块进展,还可以通过诱导细胞凋亡及成骨样表型转换,促进钙化斑块的形成,导致血栓的形成和斑块的破裂等[27]。

4.3. CypA 与泡沫细胞

泡沫细胞又叫荷脂细胞。在 AS 形成的早期,血管内单核细胞和内皮细胞通过吞噬过量脂质使细胞泡沫化,而泡沫细胞是组成粥样斑块的关键细胞,是 AS 发生、发展的主要病理生理过程。典型的病理改变为细胞胆固醇代谢失衡,胆固醇酯在细胞里大量聚集。目前认为细胞泡沫化的主要机制是胆固醇流出受阻。相关文献报道参与调控荷脂细胞胆固醇向外转运的蛋白质包括小凹蛋白家族(如 Cav-1、2、3)、腺苷三磷酸结合盒转运体 A1、亲脂素家族(如 CypA 和 Cyp40)和热休克蛋白(heat shock protein, HSP)家族(如 HSP56 和 HSP90)等,其中 Cav-1 胞内转运体系主要由胆固醇转运复合物 Cav-1/CypA/Cyp40/HSP56 构成,是细胞内胆固醇转运的主要载体。有研究发现[28],经氧化低密度脂蛋白诱导的 RAW264.7 巨噬细胞泡沫化的过程中,CypA 表达下调,细胞胆固醇酯/总胆固醇的比值不断上升,提升 CypA 与胆固醇

转运密切相关, 推测氧化低密度脂蛋白诱导的胆固醇在细胞内集聚及通过 CypA 减少所导致的细胞内胆固醇流出受阻, 共同促进泡沫细胞的形成[29]。

5. CypA 与冠状动脉粥样硬化性心脏病

5.1. CypA 与心肌缺血 - 再灌注损伤

AS 的斑块破裂、血栓形成及管腔狭窄等均可诱发血管阻塞, 导致心血管事件的发生。阻塞的血管再通将使缺血的心肌发生不同程度再灌注损伤。心肌缺血 - 再灌注损伤是一种炎性病变, 主要与自由基作用、钙超载及白细胞激活有关。心肌缺血/再灌注损伤有心肌梗死、心肌顿抑、收缩功能减退等表现。CypA 以 CD147 和 PI3K 依赖方式诱导单核细胞趋化、聚集和对内皮细胞黏附, 提示 CD147 及配体 CyPA 是心肌缺血/再灌注损伤后的炎性介质。有实验表明, 心肌细胞在缺血/再灌注或体外缺氧/复氧情况下 CypA 和 CD147 的表达增加, CyPA 可通过 CD147 激活心肌细胞 ERK1/2、p38MAPK、应激激活蛋白激酶和 Akt 信号途径, 并上调抗凋亡蛋白 Bcl2 的表达, 提示通过这种自分泌机制 CypA 可以保护心肌细胞对抗氧化应激诱导的细胞凋亡[30]。另有研究显示, CypA 对膜 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交换蛋白的表达有重要作用, CypA 的存在有助于细胞内 Ca^{2+} 浓度增加[31] [32], 因此 CypA 参与了心肌缺血 - 再灌注损伤的发生。

5.2. CypA 与血管再狭窄

目前经皮冠状动脉成形术是冠心病治疗的重要手段, 而血管再狭窄是术后影响患者生活质量与心血管危险性的最主要问题之一。冠状动脉再狭窄分三个过程: 血管弹性回缩、新生内膜增生和早期血栓形成。Sato K 等的研究中发现[13], CypA 表达的增加与新生内膜形成时间平行, 提示 CyPA 在氧化应激诱导的血管损伤中发挥重要作用。血管壁 CyPA 表达的增加、血管平滑肌细胞的增殖、内皮细胞黏附分子表达的增加和炎性细胞聚集引起血管重构。降低 CyPA 的表达对低流量血管的炎症反应及血管内膜的形成有保护作用, 增加了管腔的直径和降低内膜/中膜的比率。血管平滑肌细胞特异性过度表达 CyPA 增加中膜同时也增加内膜区域, 提示血管平滑肌细胞源的 CypA 以旁分泌的形式促进细胞的增殖及迁移, 引起血管重构。

6. 结语与展望

亲环素 A 作为一种多功能的蛋白, 在动脉粥样硬化的发生和发展过程中发挥着重要作用, 在冠心病中的作用也越来越受到关注。更进一步的深入研究亲环素 A 的生物学功能及其作用机制, 将为亲环素 A 相关性疾病的发病机制和治疗提供新的理论依据, 更好的指导相关疾病的诊断和治疗。亲环素 A 将可能为冠心病的预防及治疗提供新靶标。

参考文献 (References)

- [1] Sabouret, P., Cacoub, P., Dallongeville, J., *et al.* (2008) REACH: International Prospective Observational Registry in Patients at Risk of Atherothrombotic Events. Results for the French Arm at Baseline and One Year. *Archives of Cardiovascular Diseases*, **101**, 81-88. [https://doi.org/10.1016/S1875-2136\(08\)70263-8](https://doi.org/10.1016/S1875-2136(08)70263-8)
- [2] Song, F., Zhang, X., Ren, X.B., *et al.* (2011) Cyclophilin A (CyPA) Induces Chemotaxis Independent of Its Peptidyl-prolyl Cis-Trans Isomerase Activity: Direct Binding between CyPA and the Ectodomain of CD147. *The Journal of Biological Chemistry*, **286**, 8197-8203. <https://doi.org/10.1074/jbc.C110.181347>
- [3] Nigro, P., Sato, K., Odell, M.R., *et al.* (2011) Cyclophilin A Is an Inflammatory Mediator That Promotes Atherosclerosis in Apolipoprotein e-Deficient Mice. *The Journal of Experimental Medicine*, **208**, 53-66. <https://doi.org/10.1084/jem.20101174>
- [4] Sato, K., Shimokawa, H. and Berk, B.C. (2010) Cyclophilin A: Promising New Target in Cardiovascular Therapy. *Circulation Journal*, **74**, 2249-2256. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-10-0904>
- [5] Handschumacher, R.E., Harding, M.W., Rice, J., *et al.* (1984) Cyclophilin: A Specific Cytosolic Binding Protein for

- Cyclosporin A. *Science*, **226**, 544-547. <https://doi.org/10.1126/science.6238408>
- [6] Mikol, V., Kallen, J., Pflugl, G., *et al.* (1993) X-Ray Structure of a Monomeric Cyclophilin A-Cyclosporin A Crystal Complex at 2.1 Å Resolution. *Journal of Molecular Biology*, **234**, 1119-1130. <https://doi.org/10.1006/jmbi.1993.1664>
- [7] Kallen, J., Spitzfaden, C., Zurini, M.G., *et al.* (1991) Structure of Human Cyclophilin and Its Binding Site for Cyclosporin A Determined by X-Ray Crystallography and NMR Spectroscopy. *Nature*, **353**, 276-279. <https://doi.org/10.1038/353276a0>
- [8] Braaten, D., Wellington, S., Warburton, D., *et al.* (1996) Assignment of Cyclophilin A (PPIA) to Human Chromosome Band 7p13 by *in Situ* Hybridization. *Cytogenetics and Cell Genetics*, **74**, 262. <https://doi.org/10.1159/000134430>
- [9] Bergsma, D.J., Eder, C., Gross, M., *et al.* (1991) The Cyclophilin Multigene Family of Peptidyl-Prolyl Isomerases. Characterization of Three Separate Human Isoforms. *The Journal of Biological Chemistry*, **266**, 23204-23214.
- [10] Ke, H. (1992) Similarities and Differences between Human Cyclophilin A and Other Beta-Barrel Structures. Structural Refinement at 1.63 Å Resolution. *Journal of Molecular Biology*, **228**, 539-550. [https://doi.org/10.1016/0022-2836\(92\)90841-7](https://doi.org/10.1016/0022-2836(92)90841-7)
- [11] Fischer, G. and Schmid, F.X. (1990) The Mechanism of Protein Folding. Implications of *in Vitro* Refolding Models for de Novo Protein Folding and Translocation in the Cell. *Biochemistry*, **29**, 2205-2212. <https://doi.org/10.1021/bi00461a001>
- [12] Vanessa, L., Gianluca, A., Lattanzi, C., *et al.* (2009) Mechanism of Action Cyclophilin a Explored by Metadynamics Simulations. *PLOS Computational Biology*, **5**, 1-5.
- [13] Satoh, K., Matoba, T., Suzuki, J., *et al.* (2008) Cyclophilin a Mediates Vascular Remodeling by Promoting Inflammation and Vascular Smooth Muscle Cell Proliferation. *Circulation*, **117**, 3088-3098. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.756106>
- [14] Siekierka, J.J. and Sigal, N.H. (1992) FK-506 and Cyclosporin A: Immunosuppressive Mechanism of Action and Beyond. *Current Opinion in Immunology*, **4**, 548-552. [https://doi.org/10.1016/0952-7915\(92\)90024-9](https://doi.org/10.1016/0952-7915(92)90024-9)
- [15] Matsuda, S. and Koyasu, S. (2003) Regulation of MAPK Signaling Pathways through Immunophilin-Ligand Complex. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, **3**, 1358-1367. <https://doi.org/10.2174/1568026033451916>
- [16] Wei, Y., Yan, J.C., Li, L., *et al.* (2013) Antiapoptotic and Proapoptotic Signaling of Cyclophilin A in Endothelial Cells. *Inflammation*, **36**, 567-572. <https://doi.org/10.1007/s10753-012-9578-7>
- [17] Yuan, W., Ge, H. and He, B. (2010) Pro-Inflammatory Activities Induced by CypA-EMMPRIN Interaction in Monocytes. *Atherosclerosis*, **213**, 415-421. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2010.09.033>
- [18] Claude, B., Nicole, P., Bec, Z., *et al.* (2010) Cyclophilin A as a Negative Regulator of Apoptosis by Sequestering Cytochrome C. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **393**, 325-330.
- [19] Uittenbogaard, A. and Smart, E.J. (2000) Palmitoylation of Caveolin-1 Is Required for Cholesterol Binding, Chaperone Complex Formation, and Rapid Transport of Cholesterol to Caveolae. *The Journal of Biological Chemistry*, **275**, 25595-25599. <https://doi.org/10.1074/jbc.M003401200>
- [20] Jin, S., Mathis, A.S., Gioia, K., *et al.* (2004) Effect of Tacrolimus on the Expression of Macrophage Scavenger and Nuclear Hormone Receptors in THP-1-Derived Human Macrophages. *Transplantation*, **77**, 1281-1287. <https://doi.org/10.1097/01.TP.0000120950.16995.20>
- [21] Kim, J.Y., Kim, W.J., Kim, H., *et al.* (2009) The Stimulation of CD147 Induces MMP-9 Expression through ERK and NF-κB in Macrophages: Implication for Atherosclerosis. *Immune Network*, **9**, 90-97. <https://doi.org/10.4110/in.2009.9.3.90>
- [22] Seizer, P., Schonberger, T., Schott, M., *et al.* (2010) Emmprin and Its Ligand Cyclophilin A Regulate MT1-MMP, MMP-9 and M-CSF during Foam Cell Formation. *Atherosclerosis*, **209**, 51-57.
- [23] Satoh, K., Nigro, P. and Berk, B.C. (2010) Oxidative Stress and Vascular Smooth Muscle Cell Growth: A Mechanistic Linkage by Cyclophilin A. *Antioxidants & Redox Signaling*, **12**, 675-682. <https://doi.org/10.1089/ars.2009.2875>
- [24] Rita, R., Gaia, T., Favero, D., *et al.* (2012) Endothelial and Vascular Smooth Muscle Cell Dysfunction Mediated by Cyclophilin A and the Atheroprotective Effects of Melatonin. *Cell*, **11**, 1-8.
- [25] Shimokawa, H. (2013) Reactive Oxygen Species Promote Vascular Smooth Muscle Cell Proliferation. *Circulation Research*, **113**, 1040-1042. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.113.302049>
- [26] Satoh, K., Godo, S., Saito, H., *et al.* (2014) Dual Roles of Vascular Derived Reactive Oxygen Species—With Aspecial Reference to Hydrogen Peroxide and Cyclophilin A. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, **73**, 50-56. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2013.12.022>
- [27] 熊普熹, 刘晓红, 韩林. 活性氧参与心血管钙化发病机制的研究进展[J]. 国际心血管病杂志, 2014, 41(5): 291-293.

- [28] 廖端芳, 庾勤慧, 罗迪贤, 等. 荷脂细胞胆固醇流出的体系构成与偶联关系[J]. 南华大学学报医学版, 2004, 32(3): 347-351.
- [29] 涂剑, 严鹏科, 王北冰, 等. 亲环素 A 在巨噬细胞荷脂过程中的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2005, 13(5): 541-544.
- [30] Seko, Y., Fujimura, T., Taka, H., *et al.* (2004) Hypoxia Followed by Reoxygenation Induces Secretion of Cyclophilin A from Cultured rat Cardiac Myocytes. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **317**, 162-168. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2004.03.021>
- [31] Elbaz, B., Valitisky, M., Davidov, G., *et al.* (2010) Cyclophilin A Is Involved in Function of the Na⁺-Na²⁺ Exchanger NCX1. *Biochemistry*, **49**, 7634-7642. <https://doi.org/10.1021/bi1008722>
- [32] Zhang, X.C., Wei, X., Wang, W.D., *et al.* (2013) PPIase Independent Chaperone-Like Function of Recombinant Human Cyclophilin A during Arginine Kinase Refoldin. Elsevier, Vol. 587, 662-672.

知网检索的两种方式:

1. 打开知网页面 <http://kns.cnki.net/kns/brief/result.aspx?dbPrefix=WWJD>
下拉列表框选择: [ISSN], 输入期刊 ISSN: 2161-8712, 即可查询
2. 打开知网首页 <http://cnki.net/>
左侧“国际文献总库”进入, 输入文章标题, 即可查询

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱: acm@hanspub.org