

## 色素上皮衍生因子减轻氧化低密度脂蛋白诱导的人脐静脉内皮细胞损伤实验

马守原<sup>1</sup>, 姚树桐<sup>2</sup>, 田 华<sup>2</sup>, 焦 鹏<sup>2</sup>, 杨娜娜<sup>2</sup>, 秦树存<sup>2</sup>, 朱 平<sup>1</sup>

<sup>1</sup>解放军总医院 南楼心血管内科, 北京 100853; <sup>2</sup>泰山医学院动脉粥样硬化研究所, 山东省高校动脉粥样硬化重点实验室, 山东泰安 271000

**摘要:** 目的 研究色素上皮衍生因子 (pigment epithelium-derived factor, PEDF) 对氧化低密度脂蛋白 (oxidized low-density lipoprotein, Ox-LDL) 所致血管内皮细胞损伤的抑制作用。方法 体外培养人脐静脉内皮细胞 (human umbilical vein endothelial cells, HUVECs), 建立 Ox-LDL 诱导的 HUVECs 损伤模型。Ox-LDL 诱导损伤前, 给予 400  $\mu$ g/L PEDF 预处理 24 h, 分别用 MTT 法和 SYTO-13/PI 双染法检测细胞活力和凋亡情况, Western blot 技术检测  $\beta$ -连环蛋白 ( $\beta$ -catenin) 和蓬乱蛋白 (disheveled-1, Dvl-1) 表达水平。结果 与对照组相比, Ox-LDL 浓度为 25 mg/L 时细胞活力开始明显下降 ( $P < 0.05$ ), 且浓度达 100 mg/L 时, 细胞存活率下降至最低为 49.0% ( $P < 0.05$ ), 成功建立 Ox-LDL 诱导的 HUVECs 损伤模型。在模型的基础上进行 PEDF 干预, 细胞存活率提高约 17% ( $P < 0.05$ ), 细胞凋亡率降低约 19% ( $P < 0.05$ ),  $\beta$ -catenin 和 Dvl-1 表达显著下调 (分别为 10%、15%,  $P < 0.05$ )。结论 PEDF 能够减轻 Ox-LDL 诱导的 HUVECs 损伤, 且在减轻损伤的同时下调 Ox-LDL 诱导的  $\beta$ -catenin 和 DVL-1 蛋白表达, 这可能与 PEDF 抑制 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路有关。

**关键词:** 色素上皮衍生因子; 氧化低密度脂蛋白; 血管内皮损伤;  $\beta$ -catenin 蛋白

中图分类号: R 543 文献标志码: A 文章编号: 2095-5227(2017)02-0155-05 DOI: 10.3969/j.issn.2095-5227.2017.02.017

网络出版时间: 2017-01-16 16:40 网络出版地址: http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3275.R.20170116.1640.012.html

### Pigment epithelium-derived factor alleviated Ox-LDL-induced endothelial injury in an experiment

MA Shouyuan<sup>1</sup>, YAO Shutong<sup>2</sup>, TIAN Hua<sup>2</sup>, JIAO Peng<sup>2</sup>, YANG Na'na<sup>2</sup>, QIN Shucun<sup>2</sup>, ZHU Ping<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Geriatric Cardiology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China; <sup>2</sup>Key Laboratory of Atherosclerosis in Universities of Shandong and Institute of Atherosclerosis, Taishan Medical University, Taian 271000, Shandong Province, China

Corresponding author: QIN Shucun. Email: shucunqin@hotmail.com; ZHU Ping. Email: zhuping301@139.com

**Abstract: Objective** To investigate the inhibitory effect of pigment epithelium-derived factor (PEDF) on oxidized low density lipoprotein (Ox-LDL)-induced endothelial injury. **Methods** A cell injury model of human umbilical vein endothelial cells (HUVECs) was induced by Ox-LDL and intervened with PEDF. Cell viability of HUVECs was evaluated with MTT assay. Cell apoptosis of HUVECs was detected with MTT assay and SYTO-13/PI double staining. The expression of  $\beta$ -catenin (non-phosphorylated- $\beta$ -catenin) and disheveled-1 (Dvl-1) were analyzed by western blot. **Results** The Ox-LDL-induced HUVECs cell injury model was successfully established. Exposure of HUVECs to Ox-LDL led to a decrease in cell viability ( $P < 0.05$ ). Ox-LDL-induced HUVEC injury and apoptosis, the up-regulation of  $\beta$ -catenin and Dvl-1 expression were suppressed by PEDF pretreatment ( $P < 0.05$ , respectively). **Conclusion** PEDF can ameliorate Ox-LDL-induced endothelial injury by down-regulating the expression of  $\beta$ -catenin and Dvl-1, which may be mediated by Wnt/ $\beta$ -catenin pathway.

**Keywords:** pigment epithelium-derived factor; oxidized low density lipoprotein; vascular endothelial injury;  $\beta$ -catenin

动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 是心血管

病的主要病理基础<sup>[1]</sup>。血管内皮损伤和功能减退是 AS 发生的初始环节<sup>[2]</sup>。氧化低密度脂蛋白 (oxidized low density lipoprotein, Ox-LDL) 是导致 AS 的关键因子, 在引起内皮损伤和启动 AS 中发挥重要作用<sup>[3]</sup>。色素上皮衍生因子 (pigment epithelium-derived factor, PEDF) 是一种多功能糖蛋白, 与心血管病尤其是 AS 的发生密切相关<sup>[4-7]</sup>。本课题前期研究发现, 急性冠脉综合征患者的血浆 PEDF 低于健康人群, 半年后发生主要不良心脏事件患者的 PEDF 水平低于未发生者, 推测 PEDF 是急性冠脉综合征的独立保护因素<sup>[8]</sup>。 $\beta$ -连环蛋白 ( $\beta$ -catenin) 是

收稿日期: 2016-11-21

基金项目: 国家自然科学基金项目 (81370381; 81570410); 山东省泰山学者岗专项基金 (200811); 原总后勤部卫生部保健专项科研课题 (15BJZ37)

Supported by the National Natural Science Foundations of China (81370381; 81570410); Taishan Scholars Foundation of Shandong Province (200811); Logistics Scientific Research Project of Chinese PLA (15BJZ37)

作者简介: 马守原, 男, 在读硕士。研究方向: 冠心病和动脉粥样硬化的防治。Email: msy227@163.com; 共同第一作者: 姚树桐, 男, 副教授。研究方向: 动脉粥样硬化发生发展的机制及干预。Email: yst228@126.com

通信作者: 秦树存, 男, 教授。Email: shucunqin@hotmail.com; 朱平, 男, 主任医师, 教授。Email: zhuping301@139.com

Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路活化的关键分子。研究表明,Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路参与 AS 的发生、发展,且与血管内皮损伤、炎症、氧化应激、细胞增殖以及血管重塑等密切相关<sup>[9-14]</sup>; PEDF 能够抑制 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路<sup>[15]</sup>。本研究利用 Ox-LDL 损伤人脐静脉内皮细胞 (human umbilical vein endothelial cells, HUVECs), 采用 PEDF 保护 HUVECs, 拟初步探讨 PEDF 减轻 Ox-LDL 诱导的 HUVECs 损伤的机制。

## 材料和方法

**1 材料** HUVECs (中国典型培养物保藏中心); 胎牛血清 (fetal calf serum, FBS)、DMEM 培养基 (Gibico 公司); Ox-LDL (北京协生生物科技有限公司); 人重组 PEDF (PeproTech 公司); MTT、抗  $\beta$ -actin 抗体 (Sigma 公司); SYTO-13/PI 染料 (Life Technologies 公司); 非磷酸化抗  $\beta$ -catenin 抗体、抗 disheveled-1 (Dvl-1) 抗体 (Santa Cruz Biotechnology 公司); 山羊抗兔 IgG/辣根过氧化物酶 (北京中杉金桥公司); BCA 蛋白定量试剂盒、二甲基亚砷 (DMSO)、RIPA 裂解液、碱性磷酸盐、青霉素混合液、胰蛋白酶、4 $\times$  蛋白上样缓冲液、30% 丙烯酰胺、4 $\times$  SDS-PAGE 分离胶缓冲液、4 $\times$  SDS-PAGE 浓缩胶缓冲液 (北京索莱宝公司); ECL 发光液 (Thermoscientific 公司)。

**2 细胞培养与分组** 正常生长的 HUVECs 用 DMEM 培养基 (含 10% FBS, 1% 青霉素混合液) 调节细胞密度至  $1 \times 10^8/L$ , 置于 37 $^{\circ}C$ 、5% CO<sub>2</sub> 培养箱中培养。细胞处理前更换为含 1% FBS 的 DMEM 培养基培养 24 h。损伤模型建立: 培养 HUVECs, 随机分为 5 组, 即空白对照 (control) 组及 Ox-LDL (12.5 mg/L, 25 mg/L, 50 mg/L 和 100 mg/L) 组, 处理 24 h 后收集细胞。PEDF 干预: 培养 HUVECs, 随机分为 3 组, 即正常对照 (control)、Ox-LDL 组 (加入 100 mg/L Ox-LDL 处理 24 h 诱导损伤) 和 PEDF 干预组 (Ox-LDL+PEDF: 给予 Ox-LDL 诱导前加入 PEDF, 终浓度为 400  $\mu g/L$ )。

**3 MTT 法检测细胞活力** 将 HUVECs 接种于 96 孔培养板, 待细胞生长至稳定状态 (约 12 h), 按照上述分组给予处理, 置于 37 $^{\circ}C$ 、5% CO<sub>2</sub> 培养箱培养。处理 24 h 后, 每孔加入 5 mg/L 的 MTT 20  $\mu l$ , 避光培养 4 h, 弃旧培养基, 每孔加入 150  $\mu l$  DMSO, 避光条件下水平摇荡 10 min, 酶标仪 (波长 570 nm) 测定吸光值。

**4 细胞凋亡形态学观察** 将 HUVECs 培养于 6 孔

培养板内的盖玻片上, 按照实验分组处理后, 避光条件下依次用 SYTO-13、PI 染色, 甘油/PBS 封片后于激光共聚焦显微镜下观察、采图。采用 Image-Pro Plus 软件进行细胞计数, 分别测定凋亡细胞 (红色荧光) 与未凋亡细胞 (绿色荧光) 数量。凋亡细胞比例公式: 红色细胞数 / (红色细胞数 + 绿色细胞数)  $\times 100\%$ 。

**5 Western blot 检测蛋白表达** 将 HUVECs 培养于 6 孔培养板内, 按照实验分组方法处理后, 用 RIPA 蛋白裂解液提取各组细胞总蛋白, 经 BCA 蛋白定量、金属浴变性处理后, 进行 SDS-PAGE 电泳 (8% ~ 10% 分离胶) 后电转印至 PVDF 膜, 5% 脱脂奶粉封闭 2 h, 之后用兔抗  $\beta$ -catenin 抗体 (1 : 1 000)、抗 Dvl-1 抗体 (1 : 800) 和鼠抗  $\beta$ -actin 抗体 (1 : 1 000) 4 $^{\circ}C$  孵育过夜, TBS-T 洗膜 3 次, 每次 10 min, 用辣根过氧化物酶标记相应二抗孵育 2 h, 同样方法洗膜后, ECL 发光液显影, 应用化学发光成像系统 (上海欧翔科学仪器有限公司, Chemi Q4800mini 型) 进行图像采集, 采用 Image-Pro Plus 软件分析蛋白条带灰度值 (integrated optical density, IOD), 以目的蛋白 IOD/ $\beta$ -actin IOD 的比值反映目的蛋白相对表达水平。

**6 统计学方法** 采用 SPSS17.0 统计软件进行分析, 计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间比较采用单因素方差分析, 两两比较应用 SNK 法,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结果

**1 Ox-LDL 对 HUVECs 的存活率影响** MTT 法检测细胞活力显示, 以 25 mg/L、50 mg/L 和 100 mg/L Ox-LDL 处理 HUVECs 24 h 可明显造成细胞损伤, 表现为细胞活力降低, 分别为正常对照组的 78.4%、69.8% 和 49.0% ( $P < 0.05$ ) (图 1)。后续损伤模型的建立采用 100 mg/L Ox-LDL 进行诱导, 细胞活力均在 50% 以下。

**2 PEDF 预处理后对于 Ox-LDL 诱导 HUVECs 存活率和凋亡的影响** MTT 法检测细胞活力, 结果显示, 400  $\mu g/L$  PEDF 可以提高 100 mg/L Ox-LDL 诱导的 HUVECs 存活率约 17% ( $P < 0.05$ ) (图 2); 利用 SYTO-13/PI 双染法观察细胞凋亡, 400  $\mu g/L$  PEDF 预处理能降低 Ox-LDL 诱导的 HUVECs 凋亡率约 19% ( $P < 0.05$ ) (图 3), 表明 PEDF 能够减轻 Ox-LDL 诱导的 HUVECs 损伤。

**3 PEDF 预处理下调 Ox-LDL 诱导的  $\beta$ -catenin 和 Dvl-1 表达** Western blot 结果显示, 100 mg/L Ox-

LDL 处理 HUVECs 24 h 后,  $\beta$ -catenin 和蓬乱蛋白 (dishevelled, DVL-1) 表达水平明显上升, 而 PEDF 预处理下调了 Ox-LDL 诱导的  $\beta$ -catenin 和 Dvl-1 表达 (分别为 10%、15%,  $P < 0.05$ ) (图 4), 提示 Ox-LDL 诱导 HUVECs 损伤的同时可能激活了 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路, 而 PEDF 发挥保护内皮的作用可能是通过抑制 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路。

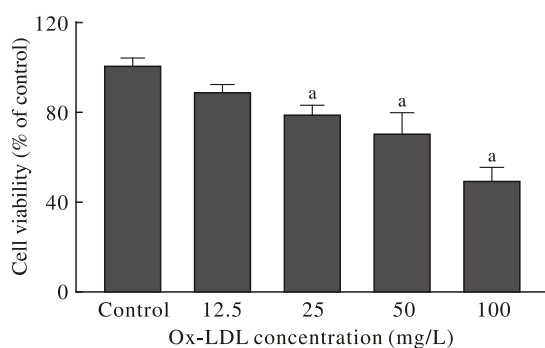


图 1 不同浓度 Ox-LDL 对细胞活性的影响 ( $^aP < 0.05$ , vs 对照组;  $n=6$ )

Fig.1 Effect of different concentrations of Ox-LDL on cell viability ( $^aP < 0.05$ , vs control group;  $n=6$ )

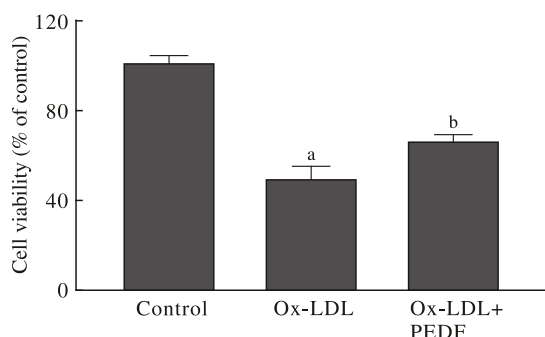


图 2 PEDF 预处理对于 Ox-LDL 诱导 HUVECs 存活率的影响 ( $^aP < 0.05$ , vs 对照组;  $^bP < 0.05$ , vs Ox-LDL 模型组;  $n=6$ )

Fig.2 Effect of PEDF pretreatment on cell viability of HUVECs treated with Ox-LDL ( $^aP < 0.05$ , vs control group;  $^bP < 0.05$ , vs Ox-LDL group;  $n=6$ )

## 讨论

AS 发生在动脉壁, 以脂质触发的炎症反应为特点。血管内皮受损或功能紊乱之后, 通透性增加, 促进脂质积聚, 单核细胞黏附和血管平滑肌细胞迁移。沉积在细胞外基质的脂质被氧化或其他化学修饰, 进而引发一系列的炎症反应。迁移至内膜下的单核细胞/巨噬细胞吞噬被修饰的脂质成为泡沫细胞, 同时平滑肌细胞合成细胞外基质促进纤维帽的形成<sup>[16]</sup>。因此, 内皮损伤是 AS 发生、发展的始动环节, 多种心血管病的危险因素均能导致血管内皮损伤。Ox-LDL 能上调活性氧、促炎因子水平, 诱导内皮损伤, 促进泡沫细胞形成, 在 AS 过程中发挥关键作用, 但其具体作用机制尚

不十分清楚。与既往研究报道一致<sup>[17]</sup>, 本研究结果显示, Ox-LDL 能显著诱导 HUVECs 损伤, 降低细胞活力, 表明 Ox-LDL 是内皮损伤的触发因素。

PEDF 最初是在人胎儿视网膜色素上皮细胞培养液中发现的一种神经保护因子。随着研究的不断深入, 人们越来越关注 PEDF 的抗炎反应、抗氧化应激和抗血栓形成等特性<sup>[18]</sup>。有文献报道, 外源性给予 PEDF 能减轻动脉血栓的形成<sup>[19]</sup>。本课题组前期发现, Ox-LDL 诱导内皮损伤和凋亡的同时下调细胞内 PEDF 的表达<sup>[17]</sup>, 抑制 PEDF 表达下调可能是载脂蛋白 A-I 模拟肽 D-4F 减轻 Ox-LDL 所致内皮损伤的作用机制<sup>[20]</sup>。本实验结果显示, Ox-LDL 诱导的 HUVECs 活力下降和凋亡可以被 PEDF 所拮抗, 提示 PEDF 能够一定程度减轻 Ox-LDL 诱导的内皮损伤。

已有文献证实, Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路与 AS、内皮损伤、炎症和氧化应激密切相关<sup>[21-23]</sup>。人颈动脉 AS 斑块的  $\beta$ -catenin 水平极高<sup>[10]</sup>, Ox-LDL 能上调成肌纤维细胞内的  $\beta$ -catenin 表达并且激活色素上皮细胞内的 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路<sup>[24]</sup>; 相应地, Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路活化提高了活性氧、TNF- $\alpha$  和血管内皮生长因子水平<sup>[25]</sup>。更有意义的是, PEDF 能够抑制 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路。 $\beta$ -catenin 和 DVL 蛋白在 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路活化过程中起着关键作用, 本实验结果显示, Ox-LDL 能上调  $\beta$ -catenin 和 DVL-1 表达, 而这种作用被 PEDF 所拮抗, 提示 Ox-LDL 可能通过激活 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路诱导内皮损伤, 而 PEDF 可能通过抑制 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路减轻 Ox-LDL 诱导的内皮损伤, 但具体机制还需进一步探讨。

综上所述, PEDF 能够减轻 Ox-LDL 诱导的 HUVECs 损伤, 且在减轻损伤的同时下调 Ox-LDL 诱导的  $\beta$ -catenin 和 DVL-1 蛋白表达, 这是否与 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路活化状态相关有待阐明, 其具体作用机制尚需进一步深入研究。

## 参考文献

- 郭寻竹, 宋丽萍. 兔动脉粥样硬化模型血清 TNF- $\alpha$  与斑块内细胞凋亡的相关性研究 [J]. 解放军医学院学报, 2014, 35 (2): 174-177.
- 邢建丽, 刘丹, 张法军, 等. 内皮细胞膜微粒与动脉粥样硬化相关性研究进展 [J]. 解放军医学院学报, 2016, 37 (2): 195-197.
- Nickel T, Schmauss D, Hanssen H, et al. oxLDL uptake by dendritic cells induces upregulation of scavenger-receptors, maturation and differentiation [J]. Atherosclerosis, 2009, 205 (2): 442-450.
- Yamagishi S, Matsui T. Pigment epithelium-derived factor (PEDF)

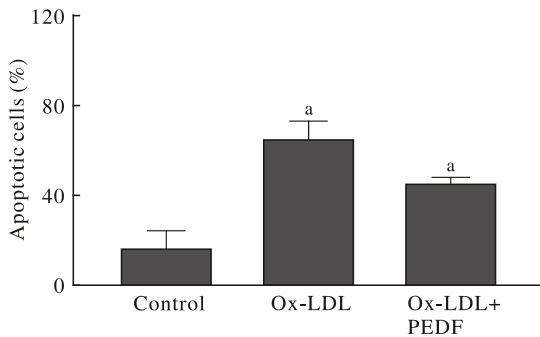
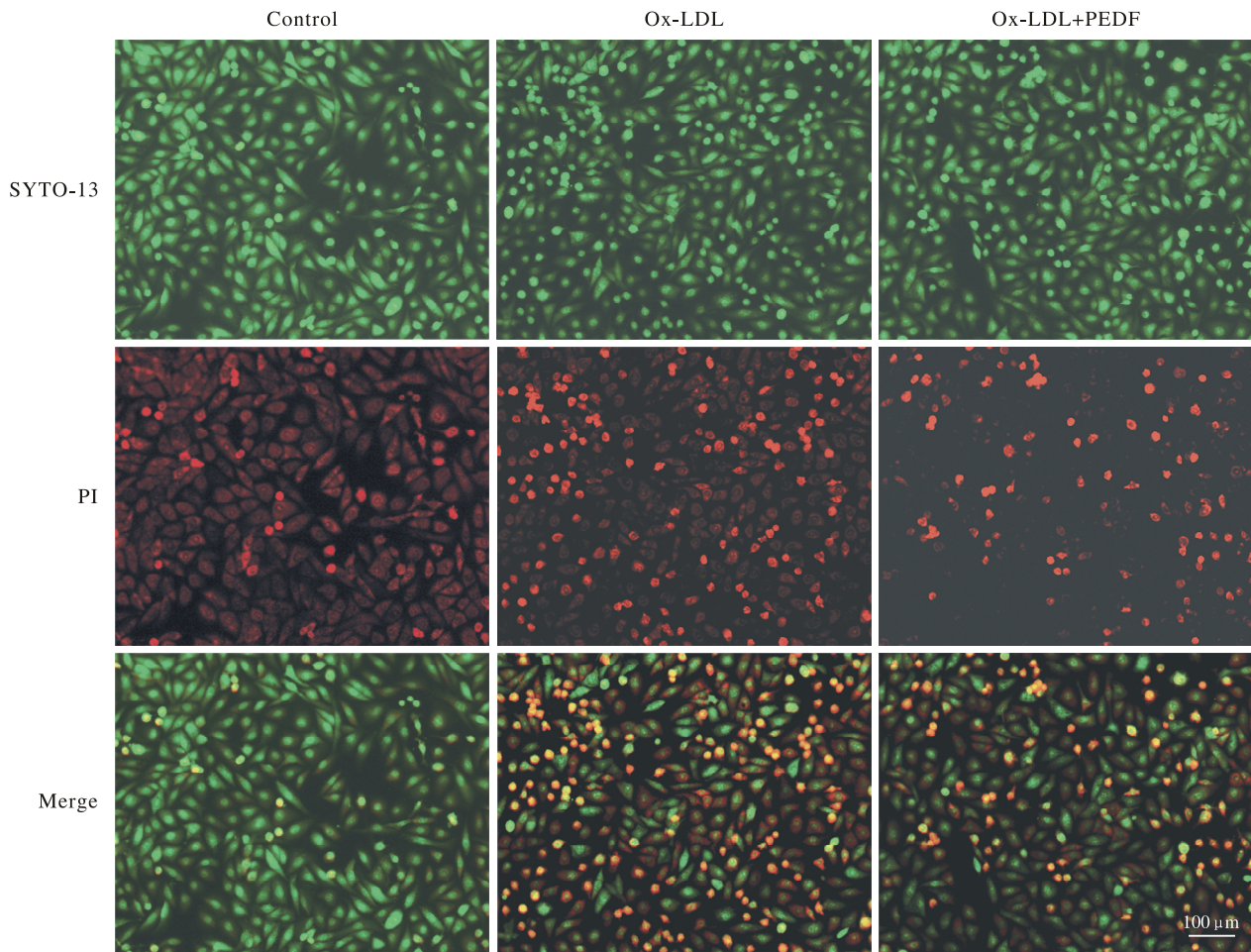


图 3 SYTO-13/PI 双染法观察 PEDF 预处理对于 Ox-LDL 诱导 HUVECs 凋亡的影响 (绿色荧光, SYTO-13 染色阳性; 红色荧光, PI 染色阳性凋亡细胞; 线状比例尺 = 100 μm; <sup>a</sup>*P* < 0.05, vs 对照组; <sup>b</sup>*P* < 0.05, vs Ox-LDL 模型组; n=6)

Fig.3 Effect of PEDF pretreatment on cell viability of HUVECs treated with Ox-LDL using SYTO-13/PI double-staining (Green, SYTO-13-positive cell; red, apoptotic cells stained by PI; Scale bar = 100 μm; <sup>a</sup>*P* < 0.05, vs control group; <sup>b</sup>*P* < 0.05, vs Ox-LDL group; n=6)

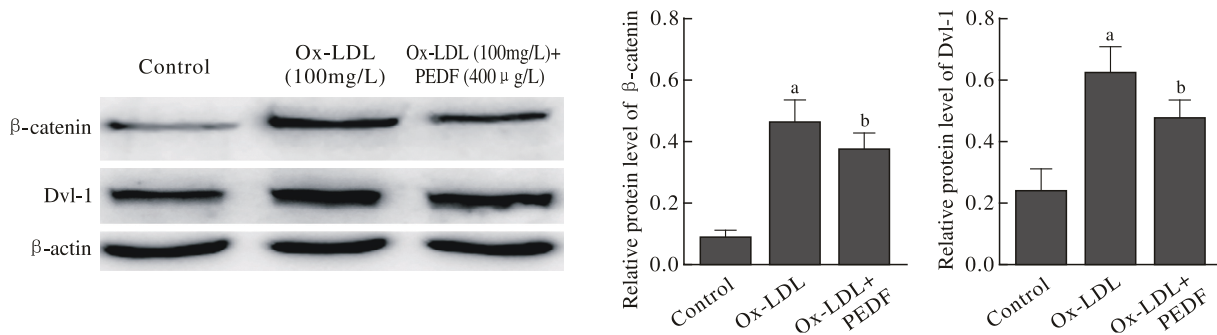


图 4 PEDF 下调 Ox-LDL 诱导的 β-catenin 和 Dvl-1 表达 (<sup>a</sup>*P* < 0.05, vs 对照组; <sup>b</sup>*P* < 0.05, vs Ox-LDL 模型组; n=3)

Fig.4 PEDF down-regulates Ox-LDL-induced expression of β-catenin and Dvl-1 in HUVECs (<sup>a</sup>*P* < 0.05, vs control group; <sup>b</sup>*P* < 0.05, vs Ox-LDL group; n=3)

- and cardiometabolic disorders [J]. *Curr Pharm Des*, 2014, 20 (14): 2377-2386.
- 5 Rychli K, Niessner A, Hohensinner PJ, et al. Prognostic value of pigment Epithelium-Derived factor in patients with advanced heart failure [J]. *Chest*, 2010, 138 (3): 656-664.
  - 6 Tahara N, Yamagishi S, Tahara A, et al. Serum level of pigment epithelium-derived factor is a marker of atherosclerosis in humans [J]. *Atherosclerosis*, 2011, 219 (1): 311-315.
  - 7 Abstracts of the 23rd Great Wall International Congress of Cardiology, Asia Pacific Heart Congress 2012. October 11-14, 2012. Beijing, China [J]. *Heart*, 2012, 98 Suppl 2: E1-319.
  - 8 Liu J, Wang SX, Shi JX, et al. The association study of plasma levels of pigment Epithelium-Derived factor with acute coronary syndrome in the Chinese Han population [J]. *Cardiology*, 2014, 127 (1): 31-37.
  - 9 Gelfand BD, Meller J, Pryor AW, et al. Hemodynamic activation of beta-Catenin and T-Cell-Specific transcription factor signaling in vascular endothelium regulates fibronectin expression [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2011, 31 (7): U366-1625.
  - 10 Bedel A, Negre-Salvayre A, Heeneman S, et al. E-cadherin/beta-catenin/T-cell factor pathway is involved in smooth muscle cell proliferation elicited by oxidized low-density lipoprotein [J]. *Circ Res*, 2008, 103 (7): 694-701.
  - 11 Ueland T, Otterdal K, Lekva T, et al. Dickkopf-1 enhances inflammatory interaction between platelets and endothelial cells and shows increased expression in atherosclerosis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2009, 29 (8): 1228-1234.
  - 12 Kim KI, Park KU, Chun EJ, et al. A novel biomarker of coronary atherosclerosis: serum DKK1 concentration correlates with coronary artery calcification and atherosclerotic plaques [J]. *J Korean Med Sci*, 2011, 26 (9): 1178-1184.
  - 13 Funato Y, Michiue T, Asashima M, et al. The thioredoxin-related redox-regulating protein nucleoredoxin inhibits Wnt-beta-catenin signalling through dishevelled [J]. *Nat Cell Biol*, 2006, 8 (5): 501-508.
  - 14 Silva-Garcia O, Valdez-Alarcon JJ, Baizabal-Aguirre VM. The Wnt/beta-catenin signaling pathway controls the inflammatory response in infections caused by pathogenic bacteria [J/OL]. <https://www.hindawi.com/journals/mi/2014/310183>.
  - 15 Qi WW, Yang C, Dai ZY, et al. High levels of pigment Epithelium-Derived factor in diabetes impair wound healing through suppression of Wnt signaling [J]. *Diabetes*, 2015, 64 (4): 1407-1419.
  - 16 Badimon L, Vilahur G. Thrombosis formation on atherosclerotic lesions and plaque rupture [J]. *J Intern Med*, 2014, 276 (6): 618-632.
  - 17 Liu J, Yao ST, Zhai L, et al. Ox-LDL down-regulates expression of pigment epithelium-derived factor in human umbilical vein endothelial cells [J]. *Sheng Li Xue Bao*, 2014, 66 (4): 489-495.
  - 18 Yamagishi SI, Matsui T. Anti-atherothrombogenic properties of PEDF [J]. *Curr Mol Med*, 2010, 10 (3): 284-291.
  - 19 Takenaka K, Yamagishi S, Matsui T, et al. Pigment epithelium-derived factor (PEDF) administration inhibits occlusive thrombus formation in rats: a possible participation of reduced intraplatelet PEDF in thrombosis of acute coronary syndromes [J]. *Atherosclerosis*, 2008, 197 (1): 25-33.
  - 20 Liu J, Yao ST, Wang SX, et al. D-4F, an apolipoprotein A-I mimetic peptide, protects human umbilical vein endothelial cells from oxidized Low-Density lipoprotein-induced injury by preventing the downregulation of pigment epithelium-derived factor expression [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2014, 63 (6): 553-561.
  - 21 Lee DK, Grantham RN, Trachte AL, et al. Activation of the canonical Wnt/beta-catenin pathway enhances monocyte adhesion to endothelial cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006, 347 (1): 109-116.
  - 22 Zhou T, Hu Y, Chen Y, et al. The pathogenic role of the canonical Wnt pathway in age-related macular degeneration [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010, 51 (9): 4371-4379.
  - 23 Sherwood V. WNT signaling: an emerging mediator of cancer cell metabolism? [J]. *Mol Cell Biol*, 2015, 35 (1): 2-10.
  - 24 Chen D, Shen YL, Hu WL, et al. Effects of oxidized low density lipoprotein on transformation of valvular myofibroblasts to osteoblast-like phenotype [J]. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*, 2015, 35 (3): 362-367.
  - 25 Kim JH, Lee SJ, Kim KW, et al. Oxidized low density lipoprotein-induced senescence of retinal pigment epithelial cells is followed by outer blood-retinal barrier dysfunction [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2012, 44 (5): 808-814.

·消息·

## 祝贺解放军总医院荣获两项国家科技进步一等奖

本刊讯 2017年1月9日召开的2016年度国家科技奖励大会上,解放军总医院摘取两项国家科技进步一等奖。这两项获奖成果分别是中国工程院院士、解放军总医院肾脏疾病国家重点实验室主任、本刊主编陈香美教授领衔的《IgA肾病中西医结合证治规律与诊疗关键技术的创研及应用》,解放军总医院骨科主任唐福福教授、创伤研究所姚咏明教授领衔的《严重战创伤多器官障碍与损伤修复的创新理论及关键技术》。两个科研团队均历时20余年集智攻关取得重大突破。在此,本刊表示热烈祝贺,并以此为榜样,敬业、创新,更好地为广大作者和读者服务。