◆实验研究◆

斑蝥素对肺动脉平滑肌细胞增殖、自噬及PKC/ERK信号通路的作用机制研究

张开亚，李夏，杨琴，徐瑶瑶

浙江中医药大学附属温州市中医院，浙江 温州 325000

［摘要］**目的：**观察斑蝥素对肺动脉平滑肌细胞增殖、自噬及PKC/ERK信号通路的作用机制。**方法：**2只SPF级SD大鼠处死提取肺组织中平滑肌细胞（PASMCs），采用免疫组化法检测α-SMA表达。将PASMCs细胞分为对照组、低氧组、低剂量斑蝥素组、中剂量斑蝥素组及高剂量斑蝥素组，低、中、高剂量斑蝥素组分别加入1、5、10 μg/mL的斑蝥素共培养。对照组在常氧环境下培养，其余组别在低氧环境下培养。采用MTT检测各组PASMCs细胞活性；Hoechst检测凋亡率；免疫印迹检测自噬蛋白Beclin1、LC3B及PKCβⅠ、ERK1/2表达。**结果：**免疫组化结果显示：α-SMA在PASMCs细胞质中表达，超过90%以上的细胞呈现阳性表达，细胞形态呈现梭形，细胞内肌丝明显，证实该细胞为PASMCs细胞。与对照组比较，低氧组24 h、48 h、72 h及96 h PASMCs细胞活性均升高（$P<0.05$）。与低氧组比较，中、高剂量斑蝥素组48 h、72 h及96 h PASMCs细胞活性均降低（$P<0.05$）。与低剂量斑蝥素组比较，中、高剂量斑蝥素组24 h、48 h、72 h及96 h PASMCs细胞活性均降低，且随着剂量升高活性降低（$P<0.05$）。与对照组比较，低氧组PASMCs细胞凋亡率降低（$P<0.05$），Beclin1、LC3B、PKCβⅠ、ERK1及ERK2蛋白水平升高（$P<0.05$）。与低氧组比较，中、高剂量斑蝥素组PASMCs细胞凋亡率升高（$P<0.05$），Beclin1、LC3B、PKCβⅠ、ERK1及ERK2蛋白水平降低（$P<0.05$）。与低剂量斑蝥素组比较，中、高剂量斑蝥素组PASMCs细胞凋亡率升高（$P<0.05$），Beclin1、LC3B、PKCβⅠ、ERK1及ERK2蛋白水平降低（$P<0.05$）。与中剂量斑蝥素组比较，高剂量斑蝥素组PASMCs细胞凋亡率升高（$P<0.05$），Beclin1、LC3B、PKCβⅠ、ERK1及ERK2蛋白水平降低（$P<0.05$）。**结论：**斑蝥素可抑制细胞自噬，下调低氧状态的肺动脉平滑肌细胞增殖并加快凋亡，与降低PKC/ERK信号通路活性相关。

［关键词］肺动脉高压；肺血管平滑肌细胞；斑蝥素；自噬；蛋白激酶C；细胞外信号调节激酶

［中图分类号］R285.5；R543.2 ［文献标志码］A ［文章编号］0256-7415（2025）09-0229-06

DOI：10.13457/j.cnki.jncm.2025.09.040

Study on Mechanism of Action of Cantharidin on Proliferation, Autophagy, and PKC/ERK Signaling Pathway in Pulmonary Artery Smooth Muscle Cells

ZHANG Kaiya, LI Xia, YANG Qin, XU Yaoyao

Wenzhou TCM Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Wenzhou Zhejiang 325000, China

Abstract: Objective: To observe the mechanism of action of cantharidin on the proliferation, autophagy, and PKC/ERK signaling pathway in pulmonary artery smooth muscle cells (PASMCs). **Methods:** PASMCs were extracted from the lung tissues of two SPF-grade SD rats and the expression of α-SMA was detected by immunohistochemistry.

［收稿日期］2024-12-02
［修回日期］2025-02-13
［作者简介］张开亚（1990-），女，主治医师，E-mail：ohxl36@sina.com。
［通信作者］李夏（1981-），女，副主任护师，E-mail：1003845036@qq.com。

The PASMCs were divided into a control group, a hypoxia group, a low-dose cantharidin group, a medium-dose cantharidin group, and a high-dose cantharidin group. The low-, medium-, and high-dose cantharidin groups were co-cultured with cantharidin at concentrations of 1, 5, and 10 μg/mL, respectively. The control group was cultured under normoxic conditions, while the other groups were cultured under hypoxic conditions. Cell viability of PASMCs in each group was detected by MTT assay; apoptosis rate was detected by Hoechst staining; and the expression of autophagy-related proteins Beclin1, LC3B, and PKCβⅠ, ERK1/2 was detected by Western blot. **Results**: Immunohistochemical results showed that α-SMA was expressed in the cytoplasm of PASMCs, with over 90% of the cells showing positive expression. The cells had a spindle shape with distinct myofilaments, confirming that they were PASMCs. Compared with the control group, the cell viability of PASMCs in the hypoxia group increased at 24, 48, 72, and 96 hours ($P<0.05$). Compared with the hypoxia group, the cell viability of PASMCs in the medium- and high-dose cantharidin groups decreased at 48, 72, and 96 hours ($P<0.05$). Compared with the low-dose cantharidin group, the cell viability of PASMCs in the medium- and high-dose cantharidin groups decreased at 24, 48, 72, and 96 hours, with a dose-dependent reduction in viability ($P<0.05$). Compared with the control group, the apoptosis rate of PASMCs in the hypoxia group decreased ($P<0.05$), while the protein levels of Beclin1, LC3B, PKCβⅠ, ERK1, and ERK2 increased ($P<0.05$). Compared with the hypoxia group, the apoptosis rate of PASMCs in the medium- and high-dose cantharidin groups increased ($P<0.05$), while the protein levels of Beclin1, LC3B, PKCβⅠ, ERK1, and ERK2 decreased ($P<0.05$). Compared with the low-dose cantharidin group, the apoptosis rate of PASMCs in the medium- and high-dose cantharidin groups increased ($P<0.05$), while the protein levels of Beclin1, LC3B, PKCβⅠ, ERK1, and ERK2 decreased ($P<0.05$). Compared with the medium-dose cantharidin group, the apoptosis rate of PASMCs in the high-dose cantharidin group increased ($P<0.05$), while the protein levels of Beclin1, LC3B, PKCβⅠ, ERK1, and ERK2 decreased ($P<0.05$). **Conclusion**: Cantharidin can inhibit the proliferation of PASMCs, under hypoxic conditions by downregulating autophagy and accelerating apoptosis, which is related to the suppression of the PKC/ERK signaling pathway.

Keywords: Pulmonary hypertension; Pulmonary vascular smooth muscle cells; Cantharidin; Autophagy; Protein kinase C; Extracellular signal-regulated kinase

肺动脉高压是多种原因引起的肺动脉压异常升高，包含肺部炎症、氧化应激及肺上皮细胞凋亡等[1]。根据流行病学数据显示，全球约有1%人群受到影响，且65岁以上的老年人是主要发病主体，且在美国和欧洲等国家，流行率在每百万例中有15至50例[2]。肺血管平滑肌细胞(PASMCs)是主要存在于肺动脉壁的细胞，PASMCs的过度增殖和迁移会促进肺动脉高压的发展[3]。研究表明，缺氧可以促进PASMCs从收缩型到合成型的表型转变，最终导致PASMCs增殖和血管重塑，并认为通过调节caspase-1诱导PASMCs细胞凋亡，从而有助于控制疾病[4]。细胞自噬广泛存在于机体组织中，在饥饿或病理状态下可通过降解自身为其提供能量。肺动脉高压中细胞自噬发挥不可或缺的作用，认为自噬过度激活可加快PASMCs增殖而促进疾病进程[5]。蛋白激酶C(PKC)是具有调控细胞信号通路的蛋白激酶。细胞外信号调节激酶(ERK)可调控细胞增殖及凋亡的过程。研究表明，在PASMCs细胞中上调PKC后通过激活ERK而促进其增殖，促进肺动脉高压进展[6]。斑蝥素是中药斑蝥中主要活性成分，在肺癌[7]、黑色素瘤[8]等治疗中证实具有较好的抗肿瘤效应。本研究观察斑蝥素对肺动脉平滑肌细胞增殖、自噬及PKC/ERK信号通路的作用，为有效预防和治疗肺动脉高压提供用药依据。

1 材料与方法

1.1 实验动物 2只SPF级别SD大鼠，体质量200～

250 g，鼠龄4～5周，购于广东省医学实验动物中心。动物许可证号：SYXK（粤）2020-0006，饲养在通风且干净的环境中，温度在23℃左右，湿度要求在50%左右，黑夜白昼交替循环，自由进食标准颗粒饲料，饮干净饮用水。

1.2 试剂与仪器 1640培养基及胎牛血清（以色列Biological Industries公司，货号：01-100-1A、04-010-1A）；PKCβⅠ（上海酶研生物科技有限公司，货号：EK-R37122）；ERK1/2抗体（深圳市豪地华拓生物科技有限公司）；α-SMA抗体（艾美捷科技有限公司，货号：RD72843A）；GAPDH抗体[中科瑞泰（北京）生物科技有限公司，货号：RGA1040]；辣根过氧化酶标记山羊抗兔IgG二抗（上海彩佑生物科技有限公司，货号：C-8255）；MTT试剂盒（江西艾博因生物科技有限公司）；二甲基亚砜（北京伊塔生物科技有限公司）；Beclin1、LC3B抗体（上海抚生实业有限公司，货号：A-01K101539、A-01K102371）；Elx800酶标仪（美国Bio-Tek公司）；TDZ4-WS低速台式离心机（中国湖南湘瑞生物有限公司）；DYCZ-24DN电泳仪（北京六一仪器厂）。

1.3 PASMCs细胞的分离、培养 颈部脱臼处死SD大鼠后提取肺组织，置于预先冰浴过的D- hanks′溶液，在解剖显微镜下将支气管外膜剥离干净，将单层平滑肌组织在青霉素小瓶中剪成1 mm×1 mm小块，放入Ⅰ型胶原酶，在37 ℃，5%CO_2培养箱中消化60 min，加入EMEM液，采用金属滤网过滤，滤液1 000 r/min离心60 min，离心半径10 cm，沉淀细胞，采用含有100 U/mL的青霉素及相同剂量链霉素的培养基培养。原代细胞生长7 d后加入0.25%胰蛋白酶消化传代，3～5 d更换培养液，4～5 d细胞满后用于实验。

1.4 PASMCs细胞鉴定 细胞以1×10^6个接种于盖玻片上，待细胞贴壁后，以PBS冲洗2次，采用4%的多聚甲醛固定20 min，采用0.3%的Triton-X-100浸润15 min，5%的BSA封闭60 min。加入α-SMA抗体（1∶200）孵育，加入辣根过氧化酶标记山羊抗兔IgG二抗孵育40 min，采用DAB显色液显色，于显微镜下观察并拍照。

1.5 实验分组及干预方法 PASMCs细胞重悬后，按照1.5×10^6/mL接种于96孔版中，分为对照组、低氧组、低剂量斑蝥素组、中剂量斑蝥素组及高剂量斑蝥素组。低剂量斑蝥素组加入1 μg/mL的斑蝥素100 μL、中剂量斑蝥素组加入5 μg/mL的斑蝥素100 μL、高剂量斑蝥素组加入10 μg/mL的斑蝥素100 μL。对照组置于常氧浓度21%培养箱培养，其余各组PASMCs细胞置于37 ℃、1%O_2、3%CO_2低氧培养箱中培养48 h。

1.6 MTT检测各组PASMCs细胞活性 PASMCs细胞移入6孔板中，每个浓度设置6个复孔，细胞浓度2.5×10^4个/mL，均加入5 mg/mL的MTT溶液20 μL，培养24 h、48 h、72 h及96 h，然后吸弃培养液，再在每个孔中加入50 μL DMSO，摇匀后放入490 nm波长下检测（OD值），取3次平均值。

1.7 Hoechst检测各组细胞凋亡率 用24孔板培养各组细胞，每孔细胞数目分别为1×10^5个，采用40 g/L的多聚甲醛固定0.5 h，采用TrintonX-100透明处理，加入浓度为5 mg/L的Hoechst荧光材料染色，凋亡细胞呈现颗粒荧光，未凋亡呈现低密度荧光，随机拍照选择5个高倍镜视野，应用ImageJ1.47i软件计算平均荧光强度，实验重复3次，凋亡率=凋亡细胞/细胞总数×100%。

1.8 免疫印迹检测PASMCs细胞自噬蛋白Beclin1、LC3B及PKCβⅠ、ERK1/2蛋白表达 磷酸盐缓冲液清洗细胞，添加蛋白裂解液裂解细胞10 min，将1.5 mL的样本收集至离心管中，12 000 r/min离心，离心20 min，离心半径10 cm，60 s后提取上清液，每个样本取25 μL检测蛋白浓度。按照样本制备溶液，采用十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺（SDS-PAGE）凝胶，计算初含50 μg的蛋白所需的液体进行上样，开始电泳。当Marker蛋白置于玻璃板底部时则停止跑胶。继续转膜，PVDF膜从转膜槽中取出采用TBST漂洗5 min，加入稀释后的一抗Beclin1（1∶200）、LC3B（1∶100）及PKCβⅠ（1∶100）、ERK1/2（1∶100），加入辣根过氧化物酶标记的二抗（1∶1 000），孵育时间为2 h。避光环境下将显影液加入PDCF膜，60 s，采用Image-lab图像分析系统进行成像和分析。

1.9 统计学方法 采用SPSS26.0统计学软件分析数据，GraphPad Prism 8软件绘图。符合正态分布的计量资料以均数±标准差（$\bar{x} \pm s$）表示，组间比较采用独立样本t检验，组内比较采用配对样本t检验，多组间进行单因素分析。$P<0.05$表示差异有统计学意义。

2　结果

2.1　PASMCs细胞鉴定结果　见图1。α-SMA免疫组化结果显示：α-SMA主要在PASMCs细胞质中表达，超过90%以上的细胞呈现阳性表达，细胞形态呈现梭形，细胞内肌丝明显，证实该细胞为PASMCs细胞。

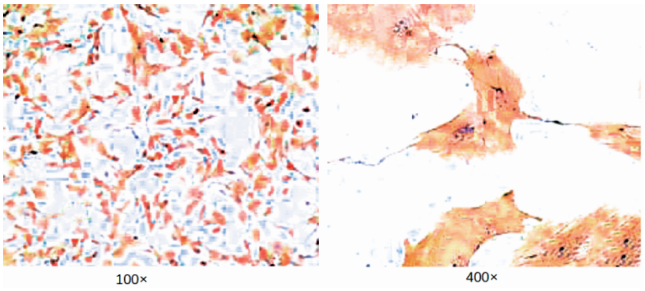


图1　α-SMA免疫组织化学染色鉴定图

2.2　各组PASMCs细胞活性比较　见表1。与对照组比较，低氧组24 h、48 h、72 h及96 h PASMCs细胞活性均升高（$P<0.05$）。与低氧组比较，中、高剂量斑蝥素组48 h、72 h及96 h PASMCs细胞活性均降低（$P<0.05$）。与低剂量斑蝥素组比较，中、高剂量斑蝥素组24 h、48 h、72 h及96 h PASMCs细胞活性均降低，且随着剂量升高活性降低（$P<0.05$）。

2.3　各组PASMCs细胞凋亡率比较　见表2及图2。与对照组比较，低氧组的PASMCs细胞凋亡率降低（$P<0.05$）。与低氧组比较，中、高剂量斑蝥素组的PASMCs细胞凋亡率升高（$P<0.05$）。与低剂量斑蝥素组比较，中、高剂量斑蝥素组PASMCs细胞凋亡率升高（$P<0.05$）。与中剂量斑蝥素组比较，高剂量斑蝥素组PASMCs细胞凋亡率升高（$P<0.05$）。

表1　各组PASMCs细胞活性比较（$\bar{x}\pm s$）

组　别	n	24 h	48 h	72 h	96 h
对照组	6	0.15±0.03	0.21±0.08	0.34±0.11	0.51±0.13
低氧组	6	0.41±0.08①	0.52±0.10①	0.72±0.13①	0.92±0.18①
低剂量斑蝥素组	6	0.40±0.10	0.51±0.14	0.72±0.15	0.91±0.20
中剂量斑蝥素组	6	0.31±0.09②③	0.43±0.12②③	0.51±0.16②③	0.72±0.18②③
高剂量斑蝥素组	6	0.23±0.09②③④	0.36±0.13②③④	0.43±0.17②③④	0.63±0.14②③④

注：①与对照组比较，$P<0.05$；②与低氧组比较，$P<0.05$；③与低剂量斑蝥素组比较，$P<0.05$；④与中剂量斑蝥素组比较，$P<0.05$。

表2　各组PASMCs细胞凋亡率比较（$\bar{x}\pm s$）　%

组　别	n	凋亡率
对照组	6	15.23±2.08
低氧组	6	6.90±0.74①
低剂量斑蝥素组	6	7.51±0.83①
中剂量斑蝥素组	6	23.28±3.06①②③
高剂量斑蝥素组	6	34.11±4.09①②③④

注：①与对照组比较，$P<0.05$；②与低氧组比较，$P<0.05$；③与低剂量斑蝥素组比较，$P<0.05$；④与中剂量斑蝥素组比较，$P<0.05$。

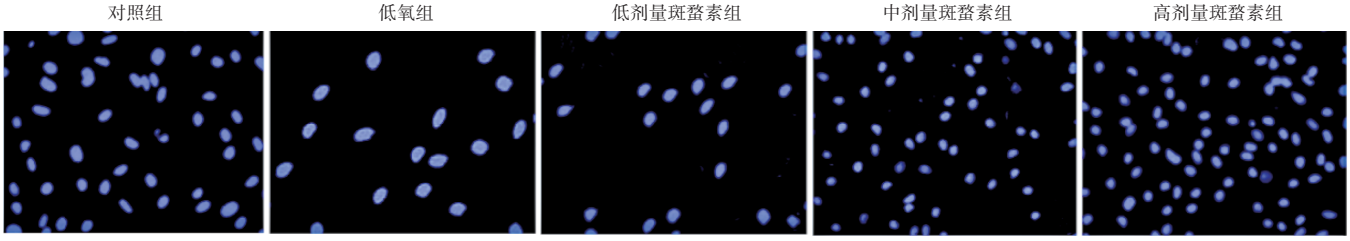


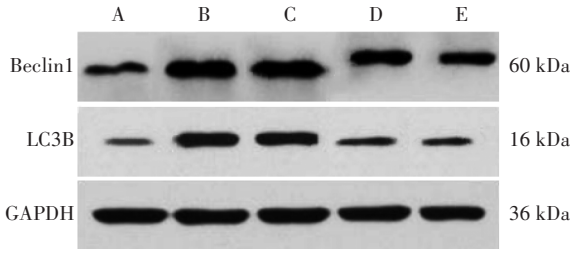
图2　各组PASMCs细胞凋亡图（200×）

2.4　各组PASMCs细胞自噬Beclin1、LC3B蛋白水平比较　见表3、图3。与对照组比较，低氧组Beclin1、LC3B蛋白水平升高（$P<0.05$）。与低氧组比较，中、高剂量斑蝥素组Beclin1、LC3B蛋白水平降低（$P<0.05$）。与低剂量斑蝥素组比较，中、高剂量斑蝥素组Beclin1、LC3B蛋白水平降低（$P<0.05$）。与中剂量斑蝥素组比较，高剂量斑蝥素组Beclin1、LC3B蛋白水平降低（$P<0.05$）。

表3　各组大鼠自噬Beclin1、LC3B蛋白水平比较（$\bar{x}\pm s$）

组　别	n	Beclin1	LC3B
对照组	6	1.02±0.06	0.63±0.04
低氧组	6	1.96±0.11①	1.16±0.13①
低剂量斑蝥素组	6	1.93±0.14	1.12±0.15①
中剂量斑蝥素组	6	1.47±0.12②③	0.90±0.08②③
高剂量斑蝥素组	6	1.23±0.10②③④	0.75±0.07②③④

注：①与对照组比较，$P<0.05$；②与低氧组比较，$P<0.05$；③与低剂量斑蝥素组比较，$P<0.05$；④与中剂量斑蝥素组比较，$P<0.05$。



注：A：对照组；B：低氧组；C：低剂量斑蝥素组；D：中剂量斑蝥素组；E：高剂量斑蝥素组。

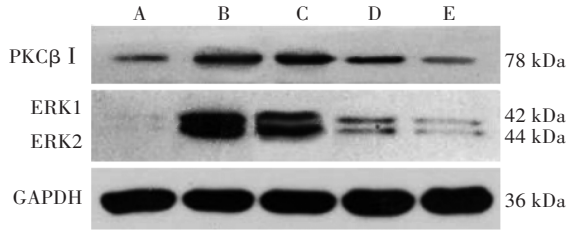
图3　各组大鼠自噬Beclin1、LC3B蛋白水平比较

2.5　各组PASMCs细胞PKCβⅠ、ERK1及ERK2蛋白水平比较　见表4、图4。与对照组比较，低氧组PKCβⅠ、ERK1及ERK2蛋白水平升高（$P<0.05$）。与低氧组比较，中、高剂量斑蝥素组PKCβⅠ、ERK1及ERK2蛋白水平降低（$P<0.05$）。与低剂量斑蝥素组比较，中、高剂量斑蝥素组PKCβⅠ、ERK1及ERK2蛋白水平降低（$P<0.05$）。与中剂量斑蝥素组比较，高剂量斑蝥素组PKCβⅠ、ERK1及ERK2蛋白水平降低（$P<0.05$）。

表4　各组PASMCs细胞PKCβⅠ、ERK1及ERK2蛋白水平比较（$\bar{x}\pm s$）

组　别	n	PKCβⅠ	ERK1	ERK2
对照组	6	0.70±0.08	0.59±0.06	0.63±0.07
低氧组	6	1.53±0.12①	1.42±0.08①	1.46±0.12①
低剂量斑蝥素组	6	1.45±0.16	1.36±0.11	1.31±0.16
中剂量斑蝥素组	6	1.22±0.10②③	1.17±0.14②③	1.10±0.10②③
高剂量斑蝥素组	6	0.92±0.09②③④	0.78±0.09②③④	0.73±0.12②③④

注：①与对照组比较，$P<0.05$；②与低氧组比较，$P<0.05$；③与低剂量斑蝥素组比较，$P<0.05$；④与中剂量斑蝥素组比较，$P<0.05$。



注：A：对照组；B：低氧组；C：低剂量斑蝥素组；D：中剂量斑蝥素组；E：高剂量斑蝥素组。

图4　各组PASMCs细胞PKCβⅠ、ERK1及ERK2蛋白水平比较

3　讨论

肺动脉高压是一种病死率较高的疾病，其特征为肺动脉内的压力升高，从而导致右心室负荷加重、心功能受损。PASMCs过度增殖是肺动脉高压的主要病理生理基础[9]。同时，在肺动脉高压病理条件下，PASMCs可能会遭受更加严重的低氧刺激，并可发生自噬现象[10]。因此，本文通过低氧刺激PASMCs模拟肺动脉高压病理状态，探讨斑蝥素对其增殖、自噬及PKC/ERK信号通路的影响及其作用机制，为斑蝥素治疗肺动脉高压提供理论依据。

有研究表明，慢性低氧暴露会诱导内皮细胞的细胞应激，导致肺血管重塑[11]。低氧诱导的肺动脉压力升高一直是肺动脉高压患者疾病加重及预后缩短的主要因素，机制在于低氧可加快远端肺血管重构，病理表现为肺动脉血管壁加厚，且血管中的成纤维细胞、PASMCs出现增殖，肥大及细胞外基质异常等，进一步加快疾病进展。本研究结果显示，低氧可加快PASMCs增殖，凋亡减少，采用中及高剂量斑蝥素后PASMCs增殖受到抑制，凋亡加剧，说明斑蝥素具有抗低氧环境下PASMCs增殖的作用，进而治疗疾病。斑蝥素属于半萜烯毒素物质，能够应用于多种肿瘤的临床治疗。有研究表明，斑蝥素可通过调控某些信号通路发挥促凋亡作用，例如可抑制ERK1/2磷酸化[12]、磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶B（PI3K/Akt）[13]及核转录因子-κB（NF-κB）[14]表达而发挥促细胞凋亡的作用。在血管平滑肌细胞中采用斑蝥素干预后可通过抑制NF-κB而降低炎症因子表达并可抑制细胞迁移，且呈现剂量依赖性。本研究认为斑蝥素抑制PASMCs活性的机制可能与抑制细胞自噬相关。

自噬是一种细胞内的重要代谢过程，可以通过分解和回收已损坏、老化或无用的细胞器、蛋白质和其他分子来维持细胞稳态和生理功能。但过度的自噬可调节细胞活性，进而加快疾病恶化。近些年，有研究表明，线粒体自噬可增加PASMCs增殖，并可减少凋亡[15]。Beclin 1是自噬过程中的一个关键蛋白，与其他自噬相关蛋白互相作用，调节自噬体的形成和结构，并参与细胞凋亡、内质网压力应答等多个细胞生物学过程。LC3B能够转移至自噬体内膜上，其表达水平和活性都可以反映出自噬活动的强度，因此被广泛应用于自噬研究中。有研究表明，采用自噬抑制剂氯喹可逆转低氧状态的PASMCs增殖及迁移，机制在于其可降低细胞自噬，通过影响自噬溶酶体的功能而发挥调控作用[16]。本研究结果显示，低

氧PASMCs中Beclin 1及LC3B表达被激活，采用中及高剂量斑蝥素后Beclin 1及LC3B活性受到抑制，说明斑蝥素可降低低氧环境下的PASMCs自噬，进而促进凋亡。

PKC是一种蛋白激酶家族成员，最早在兔脑组织中被发现，到目前为止已经发现10余种亚型，包含α、βⅠ、βⅡ等。PKCβⅠ在PKC亚型种比较典型，作为细胞信号传导的重要通路，参与了细胞生长、基因表达等过程。研究表明，PKCβⅠ在PASMCs的表达和活性水平与肺动脉高压及其相关疾病的发病机制密切相关[17]。低氧状态下PKCβⅠ表达被激活，可加快PASMCs细胞增殖，进而诱导肺动脉高压疾病的发生发展。ERK1和ERK2是丝裂原激活蛋白激酶(MAPK)家族成员之一，参与了细胞生长、分化和转化、细胞自噬、凋亡等。有研究表明，ERK1/2通路激活与肺动脉高压疾病有关[18]。缺氧环境下PASMCs自由基活性升高可促进ERK1/2磷酸化，并加剧PASMCs增殖并抑制凋亡。以上说明了PKC/ERK信号通路与肺动脉高压疾病的发生发展密切相关。本研究结果显示，采用中、高剂量斑蝥素干预后PASMCs中PKCβⅠ、ERK1及ERK2表达降低，说明斑蝥素可抑制PKC/ERK信号通路而发挥治疗疾病的作用。在乳腺癌细胞中PKC呈现过表达，采用去甲斑蝥素干预后PKC活性显著降低，证实了去甲斑蝥素能够通过抑制其活性而降低细胞增殖及侵袭[19]。在低氧环境下PKCβⅠ、ERK1及ERK2表达激活可促进PASMCs自噬，认为斑蝥素可通过抑制PKCβⅠ、ERK1及ERK2表达，而降低细胞自噬，进一步抑制PASMCs增殖，加快凋亡。

综上所述，斑蝥素可抑制细胞自噬下调低氧状态的肺动脉平滑肌细胞增殖并加快凋亡，与降低PKC/ERK信号通路活性相关。

[参考文献]

[1] 张晶晶，王洪新. 黄芩苷通过PDGF/P38 MAPK信号通路对肺动脉高压大鼠的保护作用[J]. 中国临床解剖学杂志，2024，42(1)：54-58.

[2] 刘经纬. 肺动脉高压的临床特征及预后研究[D]. 长春：吉林大学，2024.

[3] CHEN Y，LIU N，YANG Y，et al. NCAM1 modulates the proliferation and migration of pulmonary arterial smooth muscle cells in pulmonary hypertension[J]. Respir Res，2024，25(1)：435.

[4] JIANG Y，LIU H，SHI R，et al. Methyltransferase-Like 3-Mediated N6-Methyladenosine RNA Methylation Regulates Hypoxia-Induced Pulmonary Arterial Smooth Muscle Cell Pyroptosis by Targeting PTEN[J]. J Am Heart Assoc，2024，13(19)：e034470.

[5] 梁家兴，梁郡，梁薛峰，等. U-50488H抑制低氧诱导的原代肺动脉平滑肌细胞线粒体自噬[J]. 心脏杂志，2024，36(6)：621-626.

[6] AGBANI E O，COATS P，MILLS A，et al. Peroxynitrite stimulates pulmonary artery endothelial and smooth muscle cell proliferation：involvement of ERK and PKC[J]. Pulm Pharmacol Ther，2011，24(1)：100-109.

[7] 张慧. 斑蝥素对肺腺癌A-549细胞的放射敏感性影响的研究[D]. 呼和浩特：内蒙古医科大学，2020.

[8] 穆震. 斑蝥素通过调控miR-21/PTEN通路抑制A375细胞增殖的机制研究[D]. 济南：山东大学，2019.

[9] SHI T Y，WEN X H，MENG J，et al. Effect of IL-17 on pulmonary artery smooth muscle cells and connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension[J]. Immun Inflamm Dis，2024，12(4)：e1243.

[10] 李小荣，鲜维，谭鑫，等. 线粒体ALDH2通过调控自噬对缺氧性肺动脉高压的保护机制研究[J]. 蚌埠医学院学报，2023，48(1)：66-71.

[11] SHIROTA Y，OHMORI S，ENGEL J D，et al. GATA2 participates in protection against hypoxia-induced pulmonary vascular remodeling[J]. PLoS One，2024，19(12)：e0315446.

[12] 黄渝茜，晏旭航，晏容，等. 斑蝥素酸镁诱导BEL-7402人肝癌细胞凋亡的机制[J]. 中成药，2019，41(6)：1419-1423.

[13] 汪姣，包良，杜吉雅，等. 基于网络药理学和体外验证实验探索斑蝥素治疗肝癌的作用机制[J]. 中医药信息，2022，39(12)：21-26，34.

[14] 李慧. 去甲斑蝥素对人食管癌Eca9706细胞凋亡及caspase-3、sirvivin和NF-kb蛋白表达的影响及意义[D]. 石家庄：河北医科大学，2008.

[15] 周锐，刘川川，刘瑞欣，等. 经靶向OPN激活的IKBα/NF-κB信号通路对细胞自噬、细胞增殖和细胞周期的影响[J]. 中国高原医学与生物学杂志，2024，45(3)：145-155.

[16] 朱焕勉，陈然，薛峰，等. 自噬抑制剂氯奎对低氧诱导肺动脉平滑肌细胞增殖的影响[J]. 中国应用生理学杂志，2014，30(1)：8-12.

[17] ZUO X，ZONG F，WANG H，et al. Iptakalim，a novel ATP-sensitive potassium channel opener，inhibits pulmonary arterial smooth muscle cell proliferation by downregulation of PKC-α[J]. J Biomed Res，2011，25(6)：392-401.

[18] LIU Y，TANG B L，LU M L，et al. Astragaloside IV improves pulmonary arterial hypertension by increasing the expression of CCN1 and activating the ERK1/2 pathway[J]. J Cell Mol Med，2023，27(5)：622-633.

[19] 黄松音，姚燕丹，陈丽莉，等. 去甲斑蝥素抑制蛋白激酶C影响乳腺癌细胞侵袭转移的研究[J]. 热带医学杂志，2010，10(9)：1034-1038.

(责任编辑：郑锋玲)