



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2020.10.018

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2020.10.018

• 临床研究 •

曲美他嗪对人脑血管平滑肌细胞增殖、迁移及活性氧表达的影响及其机制

代洪媛 郭海志 李小勇

【摘要】 目的 探讨曲美他嗪(TMZ)对人脑血管平滑肌细胞(HBVSMCs)增殖、迁移及活性氧(ROS)表达的影响及其机制。**方法** 选用生长状况良好的对数生长期 HBVSMCs 分两部分进行实验,A 实验:将 HBVSMCs 分为 5 组,对照组:不处理;血小板衍生生长因子(PDGF)组;加入 10 ng/ml PDGF;0.2 μ mol/L、1.0 μ mol/L 和 5.0 μ mol/L TMZ 组;在给予 PDGF 基础上,分别加入终浓度为 0.2 μ mol/L、1.0 μ mol/L 和 5.0 μ mol/L TMZ。B 实验:将 HBVSMCs 分为 5 组,对照组:不处理;PDGF 组:给予 10 ng/ml PDGF;TMZ 组:在给予 PDGF 基础上,加入浓度为 5.0 μ mol/L TMZ;XAV939 组:在给予 PDGF 基础上,加入浓度为 2.0 μ mol/L XAV939;TMZ + XAV939 组:在给予 PDGF 基础上,加入 5.0 μ mol/L TMZ 和 2.0 μ mol/L XAV939 共同处理。采用噻唑蓝法、划痕实验、二氯荧光素法分别检测各组 HBVSMCs 的增殖活力、迁移率及 ROS 表达水平,采用蛋白质免疫印迹法检测 HBVSMCs 中 Wnt/ β -连环蛋白(catenin)信号通路相关蛋白 β -catenin、细胞周期蛋白 D1(CyclinD1)、基质金属蛋白酶(MMP)-9 及原癌基因蛋白质(c-Myc)的表达水平。**结果** A 实验中,对照组、PDGF 组、0.2 μ mol/L TMZ 组、1.0 μ mol/L TMZ 组、5.0 μ mol/L TMZ 组 HBVSMCs 的 OD 值、迁移率、ROS、 β -catenin、Cyclin D1、MMP-9 及 c-Myc 表达水平比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$);其中 PDGF 组上述指标均高于对照组,各浓度 TMZ 组上述指标均低于 PDGF 组,且呈浓度依赖性降低($P < 0.05$)。B 实验中,对照组、PDGF 组、TMZ 组、XAV939 组、TMZ + XAV939 组 HBVSMCs 的 OD 值、迁移率及 ROS 表达水平比较差异均有统计学意义($P < 0.05$),其中 PDGF 组上述指标均高于对照组;TMZ 组和 XAV939 组上述指标均低于 PDGF 组;TMZ + XAV939 组上述指标均低于 TMZ 组($P < 0.05$)。**结论** TMZ 可能通过抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路活化抑制 HBVSMCs 增殖、迁移及 ROS 表达。

【关键词】 人脑血管平滑肌细胞; 曲美他嗪; 细胞增殖; 迁移; 活性氧; Wnt/ β -连环蛋白信号通路

Effect of trimetazidine on proliferation, migration and reactive oxygen expression on human cerebral vascular smooth muscle cells and its mechanism Dai Hongyuan, Guo Haizhi,

Li Xiaoyong. Department of Neurology, the First People's Hospital of Ziyang, Ziyang 641300, China

【Abstract】 Objective To explore the effect of trimetazidine(TMZ) on proliferation, migration and reactive oxygen(ROS) expression on human cerebral vascular smooth muscle cells(HBVSMCs) and its mechanism. **Methods** HBVSMCs in logarithmic growth phase with good growth conditions were selected for two parts experiment. Experiment A:HBVSMCs were divided into 5 groups. Control group: no treatment;PDGF group: 10 ng/ml PDGF was added;0.2 μ mol/L, 1.0 μ mol/L and 5.0 μ mol/L TMZ groups;on basis of PDGF, 0.2 μ mol/L, 1.0 μ mol/L and 5.0 μ mol/L TMZ were added respectively. Experiment B:HBVSMCs were divide into 5 groups. Control group: no treatment;PDGF group: 10 ng/ml PDGF was added;TMZ group: on basis of PDGF, 5.0 μ mol/L TMZ was added;XAV939 group: on basis of PDGF, 2.0 μ mol/L XAV939 was added;TMZ + XAV939 group: on basis of PDGF, 5.0 μ mol/L TMZ and 2.0 μ mol/L XAV939 were added. Thiazole blue method, scratch test and dichlorofluorescein method were used to detect the proliferation activity, mobility and ROS expression level of HBVSMCs in each group. Western blotting was used to detect Wnt/ β -catenin signaling pathway related proteins including β -catenin, Cyclin D1, matrix metalloproteinase(MMP)-9 and proto-oncogene protein(c-Myc) expression levels in HBVSMCs. **Results** In experiment A, differences of OD value, migration rate, ROS, β -catenin, Cyclin D1, MMP-9 and c-Myc expression levels of HBVSMCs among control group, PDGF group, 0.2 μ mol/L, 1.0 μ mol/L and 5.0 μ mol/L TMZ group were statistically significant($P < 0.05$), and above indicators in

PDGF group were higher than those in the control group, above indicators in TMZ group of various concentrations were lower than those in PDGF group with concentration-dependent decrease ($P < 0.05$). In experiment B, differences of OD value, migration rate, ROS expression level of HBVSMCs among control group, PDGF group, TMZ group, XAV939 group, TMZ + XAV939 group were statistically significant ($P < 0.05$), and above indicators in PDGF group were higher than those in control group, above indicators in TMZ group and XAV939 group were lower than those in PDGF group, above indicators in TMZ + XAV939 group were lower than those in TMZ group ($P < 0.05$). **Conclusion** TMZ can inhibit the proliferation, migration and ROS expression of HBVSMCs by inhibiting Wnt/ β -catenin signaling pathway activation.

[Key words] Human cerebral vascular smooth muscle cells; Trimetazidine; Cell proliferation; Migration; Reactive oxygen species; Wnt/ β -catenin signaling pathway

脑梗死、脑出血及心肌梗死等心脑血管疾病的发病率和致残率均较高,严重威胁人们的身体健康,而动脉粥样硬化(AS)是其主要病理学基础。血管平滑肌细胞(VSMCs)是血管壁的重要组成细胞之一,其异常增殖和迁移是促进AS发生的重要机制^[1];此外,AS的形成还与氧化应激反应密切相关,当活性氧(ROS)的生成大于清除时,ROS过多堆积而损伤血管内皮细胞,并促进VSMCs增殖、迁移,进而促进AS的发生^[2]。曲美他嗪(TMZ)是一种哌嗪类衍生物,也是一种重要的能量代谢调节剂,可通过抑制游离脂肪酸代谢、增加葡萄糖代谢,缓解心肌缺血,在维持心肌存活和心脏功能方面发挥积极作用^[3-5]。既往研究证实,TMZ能够有效延缓和改善AS^[6-7],但其具体机制尚未明确。本研究通过体外细胞实验观察TMZ对人脑血管平滑肌细胞(HBVSMCs)增殖、迁移及ROS生成的影响,并探讨其可能机制,以揭示TMZ抗AS的分子机制。

材料与方法

1. 材料:HBVSMCs购于中国科学院上海细胞库, TMZ购于武汉能仁医药化工有限公司,血小板衍生生长因子(PDGF)购于美国Peprotech公司。DMEM培养基和青链霉素混合液购于美国Hyclone公司,胎牛血清购于美国Gibco公司,二喹啉甲酸(BCA)试剂盒购于碧云天生物试剂公司,山羊抗兔IgG-辣根过氧化物酶购于北京中杉金桥生物公司,噻唑蓝(MTT)试剂和聚偏二氟乙烯(PVDF)膜购于美国Sigma生物试剂公司,CO₂细胞培养箱购于SANYO公司,凝胶成像分析系统购于美国BIO-RAD公司,酶标仪购于美国Thermo公司,兔抗人 β -连环蛋白(catenin)、原癌基因蛋白质(c-Myc)和基质金属蛋白酶(MMP)-9多克隆抗体购于武汉博士德公司,兔抗人细胞周期蛋白D1(CyclinD1)和甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH)多克隆抗体购自美国Santa Cruz公司。

2. 方法

(1)细胞培养和分组:将HBVSMCs解冻复苏后接种至含10%胎牛血清和1%青链霉素混合液的DMEM

培养基中,并置于5%CO₂、37℃、饱和湿度的细胞培养箱中常规培养。选用生长状况良好的处于对数生长期的HBVSMCs,将其分为两部分进行实验。A实验:为探讨TMZ对HBVSMCs增殖、迁移、ROS及Wnt/ β -连环蛋白(β -catenin)信号通路相关蛋白表达水平的影响,将HBVSMCs分为5组,对照组:不处理;PDGF组:加入10 ng/ml PDGF作为阳性对照;0.2 μ mol/L、1.0 μ mol/L和5.0 μ mol/L TMZ组:在给予PDGF基础上,分别加入终浓度为0.2 μ mol/L、1.0 μ mol/L和5.0 μ mol/L TMZ。B实验:为探讨TMZ是否可通过调控Wnt/ β -catenin信号通路发挥作用,将HBVSMCs分为5组,对照组:不处理;PDGF组:加入10 ng/ml PDGF作为阳性对照;TMZ组:在给予PDGF基础上,加入予浓度为5.0 μ mol/L TMZ;XAV939组:在给予PDGF基础上,加入浓度为2.0 μ mol/L Wnt/ β -catenin信号通路抑制剂XAV939;TMZ + XAV939组:在给予PDGF基础上,给予5.0 μ mol/L TMZ和2.0 μ mol/L XAV939共同处理。

(2)MTT法检测细胞增殖:将处于对数生长期的HBVSMCs(5×10^4 个/ml)以每孔200 μ l接种至96孔细胞板上,置于细胞培养箱内常规培养过夜。次日按照上述TMZ实验分组要求加入不同浓度的TMZ,其中每组设置5个平行孔,于细胞培养箱内孵育48 h后,弃培养液,每孔加入浓度为5 g/L的MTT工作液孵育4 h。再加入二甲亚砜震荡反应至MTT结晶溶解后,使用酶标仪在450 nm处检测各组细胞的OD值。

(3)划痕实验检测细胞迁移:将浓度为 10^5 个/ml的对数生长期细胞液以每孔100 μ l接种至24孔细胞板上,于培养箱内培养至80%~85%融合度。用移液枪枪头在孔中划出直径为5 mm划痕,经磷酸盐缓冲液(PBS)冲洗后,更换为含0.2 μ mol/L、1.0 μ mol/L和5.0 μ mol/L TMZ或10 ng/ml PDGF培养液,并以不加药物的细胞作为对照。孵育24 h后,采用倒置显微镜随机选取3个视野观察各处理组细胞的迁移情况,各组细胞的迁移率 = $[0 \text{ h 划痕距离}(\mu\text{m}) - \text{目标时点划痕距离}(\mu\text{m})] / 0 \text{ h 划痕距离}(\mu\text{m}) \times 100\%$ 。

(4) 二氯荧光素 (H2DCF-DA) 法检测细胞中 ROS 水平: 将浓度为 10^5 个/ml 的对数生长期细胞液以每孔 200 μ l 接种至 6 孔细胞板上, 常规培养过夜后, 按照上述分组方法进行给药, 24 h 后, 采用预冷的 PBS 洗涤 3 次, 加入浓度为 10 μ mol/L H2DCF-DA 溶液, 避光条件下作用 30 min 后, 使用 PBS 洗涤细胞 3 次。以 0.25% 胰蛋白酶消化收集各组细胞后, 采用流式细胞仪检测细胞的荧光强度。将对照组细胞的荧光值设为 1, 处理组与对照组细胞荧光值的比值表示其他处理组细胞的荧光值。

(5) 蛋白质免疫印迹法 (Western blot) 检测细胞中 Wnt/ β -catenin 信号通路相关蛋白表达: 采用 0.25% 胰蛋白酶消化收集处理 48 h 的 0.2 μ mol/L、1.0 μ mol/L、5.0 μ mol/L TMZ 处理组和 PDGF 组及未处理的对照组细胞, 加入细胞裂解液裂解细胞提取总蛋白。参照 BCA 试剂盒说明书步骤检测总蛋白的浓度。将热变性蛋白后的总蛋白按照每孔 50 μ g 在 12% 十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶电泳 (SDS-PAGE) 凝胶上进行电泳分离。待电泳结束后, 将蛋白样品转至 PVDF 膜上。以 0.5% 脱脂奶粉封膜 1.5 h 后, 加入 1:1 000 倍稀释的特异性一抗 (β -catenin 抗体、CyclinD1 抗体、MMP-9 抗体、c-Myc 抗体和 GAPDH 抗体) 在 4 $^{\circ}$ C 条件下孵育过夜。以 TBST 缓冲液洗膜 10 min \times 3 次后, 加入 1:5 000 倍稀释的 IgG-辣根过氧化物酶二抗工作液室温孵育 1 h。暗室内以发光剂显影后, 采用凝胶成像系统扫描分析。

3. 统计学处理: 应用 SPSS 21.0 软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 两两比较采用 SNK- q 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. A 实验中 5 组 HBVSMCs 增殖活力、迁移率、ROS 及 Wnt/ β -catenin 信号通路相关蛋白表达水平比较: 对照组、PDGF 组、0.2 μ mol/L TMZ 组、1.0 μ mol/L

TMZ 组、5.0 μ mol/L TMZ 组 HBVSMCs 的 OD 值、迁移率、ROS、 β -catenin、Cyclin D1、MMP-9 及 c-Myc 表达水平比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 其中 PDGF 组上述指标均高于对照组, 各浓度 TMZ 组上述指标均低于 PDGF 组, 且呈浓度依赖性降低 ($P < 0.05$)。见图 1 和表 1。

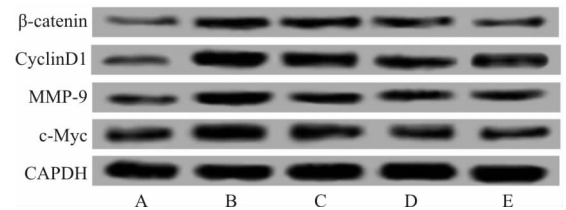


图 1 Western blot 检测 HBVSMCs 中 Wnt/ β -catenin 信号通路相关蛋白的表达 (A: 对照组; B: PDGF 组; C: 0.2 μ mol/L TMZ 组; D: 1.0 μ mol/L TMZ 组; E: 5.0 μ mol/L TMZ 组)

2. B 实验中 5 组 HBVSMCs 增殖活力、迁移率及 ROS 表达水平比较: 对照组、PDGF 组、TMZ 组、XAV939 组、TMZ + XAV939 组 HBVSMCs 的 OD 值、迁移率及 ROS 表达水平比较差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。PDGF 组 HBVSMCs 增殖活力的 OD 值、迁移率及 ROS 表达水平均高于对照组 ($P < 0.05$); TMZ 组、XAV939 组 HBVSMCs 的 OD 值、迁移率及 ROS 表达水平均低于 PDGF 组 ($P < 0.05$); TMZ + XAV939 组 HBVSMCs 的 OD 值、迁移率及 ROS 的表达水平均低于 TMZ 组 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 B 实验中 5 组 HBVSMCs 增殖活力、迁移率及 ROS 表达水平比较 ($n = 3, \bar{x} \pm s$)

组别	OD 值	迁移率 (%)	ROS
对照组	0.48 \pm 0.03	23.28 \pm 2.15	1.02 \pm 0.07
PDGF 组	0.95 \pm 0.07 ^a	46.57 \pm 3.26 ^a	2.35 \pm 0.23 ^a
TMZ 组	0.56 \pm 0.03 ^b	31.15 \pm 3.03 ^b	1.54 \pm 0.12 ^b
XAV939 组	0.64 \pm 0.04 ^b	38.45 \pm 3.12 ^b	1.96 \pm 0.15 ^b
TMZ + XAV939 组	0.45 \pm 0.03 ^c	25.75 \pm 1.86 ^c	1.22 \pm 0.09 ^c
F 值	65.755	36.309	42.858
P 值	<0.001	<0.001	<0.001

注: 与对照组相比, ^a $P < 0.05$; 与 PDGF 组相比, ^b $P < 0.05$; 与 TMZ 组相比, ^c $P < 0.05$

表 1 A 实验中 5 组 HBVSMCs 增殖活力、迁移率、ROS 及 Wnt/ β -catenin 信号通路相关蛋白表达水平比较 ($n = 3, \bar{x} \pm s$)

组别	OD 值	迁移率 (%)	ROS	β -catenin	Cyclin D1	MMP-9	c-Myc
对照组	0.46 \pm 0.03	25.85 \pm 3.02	1.00 \pm 0.08	0.17 \pm 0.02	0.21 \pm 0.02	0.26 \pm 0.03	0.30 \pm 0.03
PDGF 组	0.97 \pm 0.08 ^a	48.62 \pm 3.35 ^a	2.38 \pm 0.23 ^a	0.48 \pm 0.03 ^a	0.94 \pm 0.06 ^a	0.76 \pm 0.05 ^a	0.88 \pm 0.06 ^a
0.2 μ mol/L TMZ 组	0.82 \pm 0.06 ^b	42.38 \pm 2.64 ^b	2.06 \pm 0.16 ^b	0.39 \pm 0.03 ^b	0.72 \pm 0.05 ^b	0.51 \pm 0.03 ^b	0.62 \pm 0.04 ^b
1.0 μ mol/L TMZ 组	0.67 \pm 0.05 ^{bc}	37.46 \pm 2.51 ^{bc}	1.87 \pm 0.12 ^{bc}	0.30 \pm 0.02 ^{bc}	0.46 \pm 0.03 ^{bc}	0.35 \pm 0.03 ^{bc}	0.37 \pm 0.03 ^{bc}
5.0 μ mol/L TMZ 组	0.52 \pm 0.03 ^{bcd}	30.15 \pm 2.12 ^{bcd}	1.52 \pm 0.09 ^{bcd}	0.24 \pm 0.03 ^{bcd}	0.33 \pm 0.02 ^{bcd}	0.28 \pm 0.02 ^{bcd}	0.28 \pm 0.03 ^{bcd}
F 值	46.542	33.003	39.159	63.986	168.981	115.902	125.127
P 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注: 与对照组比较, ^a $P < 0.05$; 与 PDGF 组比较, ^b $P < 0.05$; 与 0.2 μ mol/L TMZ 组比较, ^c $P < 0.05$; 与 1.0 μ mol/L TMZ 组比较, ^d $P < 0.05$

讨 论

参 考 文 献

VSMCs 异常增殖和迁移是 AS 发生的重要环节, PDGF 是生长因子家族成员之一, 可通过与特异性受体结合影响细胞内信号传导, 诱导 VSMCs 的增殖、迁移并促进 ROS 的产生^[8]。有研究表明, TMZ 可调控肺动脉平滑肌细胞、内皮祖细胞和心肌细胞等细胞的增殖、迁移和氧化应激反应, 并发挥保护心血管的作用^[9]。本研究中以 10 ng/ml PDGF 作用于 HBVSMCs 后结果显示, HBVSMCs 的增殖活力、迁移率及 ROS 的表达水平均高于对照组, 而 TMZ 作用后可明显抑制 PDGF 诱导的 HBVSMCs 增殖、迁移和 ROS 表达。提示 TMZ 可抑制 PDGF 诱导的 HBVSMCs 增殖、迁移和 ROS 表达, 这种抑制作用可能是 TMZ 改善 AS 恶性进展的重要机制。

Wnt/ β -catenin 信号通路是细胞内重要的信号转导途径, β -catenin 是该信号通路的关键蛋白, 游离的 β -catenin 进入细胞核后, 通过与 T 细胞因子结合促进下游相关靶基因如 CyclinD1、MMP-9 和 c-Myc 激活, 调控细胞增殖、迁移及凋亡等, Wnt/ β -catenin 信号通路包括 AS 等多种疾病的发生、发展密切相关^[10-12]。Wnt/ β -catenin 信号通路活化可促进 VSMCs 增殖和迁移, 而抑制其活化可减弱 VSMCs 增殖、迁移及 ROS 的表达^[13-14]。TMZ 保护心血管的作用机制被证实与调控核因子(NF)- κ B、蛋白激酶 B(AKT)和腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)等多种信号分子有关^[15-17]。但其是否通过影响 Wnt/ β -catenin 信号通路介导的细胞增殖和迁移而发挥作用尚未明确。本研究结果显示, TMZ 作用于 HBVSMCs 后可明显降低其中 β -catenin、CyclinD1、MMP-9 及 c-Myc 表达水平, 提示 TMZ 可抑制 PDGF 诱导的 Wnt/ β -catenin 信号通路活化。此外, Wnt/ β -catenin 信号通路抑制剂 XAV939 与 TMZ 共同作用后, TMZ 对 PDGF 诱导的 HBVSMCs 增殖、迁移及 ROS 表达的抑制作用进一步增强, 提示 TMZ 可通过调控 Wnt/ β -catenin 信号通路抑制 HBVSMCs 增殖、迁移及 ROS 表达。

综上所述, TMZ 可以抑制 HBVSMCs 的增殖、迁移及 ROS 表达, 其作用机制可能与抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路的活化有关, 这为 TMZ 治疗 AS 提供了参考依据。

- [1] Li HY, Yang M, Li Z, et al. Curcumin inhibits angiotensin II-induced inflammation and proliferation of rat vascular smooth muscle cells by elevating PPAR- γ activity and reducing oxidative stress[J]. Int J Mol Med, 2017, 39(5):1307-1316.
- [2] 王琛, 孟哲, 马艳秋, 等. 姜黄素对血管紧张素 II 诱导血管平滑肌细胞增殖及氧化应激的影响[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2016, 37(3):441-446.
- [3] 杨章坚, 徐子金, 杨思. 曲美他嗪在心血管疾病中的应用进展[J]. 现代医学与健康研究电子杂志, 2018, 2(16):55-57.
- [4] 武乐, 刘利艳. 非缺血性心脏病继发性心力衰竭患者载脂蛋白 E- ϵ 基因多态性与曲美他嗪治疗预后的相关性[J]. 临床内科杂志, 2018, 35(7):476-480.
- [5] 詹小娜, 李贵华, 王亚娟, 等. 曲美他嗪对急性 ST 段抬高型心肌梗死患者急诊经皮冠状动脉介入术后左心室功能和运动耐量的影响[J]. 中国医药, 2018, 13(1):21-23.
- [6] Zheng S, Du Y, Peng Q, et al. Trimetazidine Protects Against Atherosclerosis by Changing Energy Charge and Oxidative Stress[J]. Med Sci Monit, 2018, 24:8459.
- [7] 杜镭雪, 高金卯, 毕莹, 等. 曲美他嗪调节中性粒细胞胞外陷阱和单核细胞亚群干预动脉粥样硬化的研究[J]. 中国药理学通报, 2018, 34(11):1549-1555.
- [8] Shin SS, Ko MC, Noh DH, et al. Morin inhibits PDGF-induced proliferation, migration, and invasion of vascular smooth muscle cells via modulating p27KIP1, AKT, and MMP-9 activities[J]. Gen Physiol Biophys, 2018, 37(6):633-645.
- [9] Parra V, Bravo-Sagua R, Norambuena-Soto I, et al. Inhibition of mitochondrial fission prevents hypoxia-induced metabolic shift and cellular proliferation of pulmonary arterial smooth muscle cells[J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2017, 1863(11):2891-2903.
- [10] Shouyuan MA, Yao S, Zhu P, et al. Role of Wnt/ β -catenin signaling pathway in atherosclerosis[J]. Chin J Pathophysiol, 2016, 32(3):564-568.
- [11] Popovic DS, Mitrovic M, Tomic-Nagic D, et al. The Wnt/ β -catenin signalling pathway inhibitor sclerostin is a biomarker for early atherosclerosis in obesity[J]. Curr Neurovasc Res, 2017, 14(3):200-206.
- [12] 王欣欣, 刘琦, 代丽媛, 等. Wnt/ β -catenin 信号通路对动脉粥样硬化的调节作用[J]. 心血管病学进展, 2017, 38(6):676-679.
- [13] Yue Y, Lv W, Zhang L, et al. MiR-147b influences vascular smooth muscle cell proliferation and migration via targeting YY1 and modulating Wnt/ β -catenin activities[J]. Acta Bioch Bioph Sin, 2018, 50(9):905-913.
- [14] Chen L, Zhuang J, Singh S, et al. XAV939 inhibits intima formation by decreasing vascular smooth muscle cell proliferation and migration through blocking Wnt signaling[J]. J Cardiovasc Pharm, 2016, 68(6):414-424.
- [15] Su Q, Li L, Zhao J, et al. Effects of trimetazidine on PDCD4/NF- κ B/TNF- α pathway in coronary microembolization[J]. Cell Physiol Biochem, 2017, 42(2):753-760.
- [16] Yang Z, Tang Q. GW26-e4609 Trimetazidine Attenuates Cardiac Remodeling Via Suppression AKT Signaling Pathway[J]. J Am Coll Cardiol, 2015, 66(16):C37-C38.
- [17] Liu Z, Chen JM, Huang H, et al. The protective effect of trimetazidine on myocardial ischemia/reperfusion injury through activating AMPK and ERK signaling pathway[J]. Metabolism, 2016, 65(3):122-130.

(收稿日期:2019-07-03)

(本文编辑:周三凤)