doi:10.11659/jjssx.12E024182

·基础研究·

G9a组蛋白甲基转移酶抑制剂BIX01294抑制血管平滑肌细胞增殖的机制研究

王泽澜,罗稳健,赵俊勇,罗小林,秦浙学 (陆军军医大学第二附属医院心血管内科,重庆 400037)

[摘 要] **目的** 探讨G9a组蛋白甲基转移酶抑制剂BIX01294对血管平滑肌细胞(VSMC)增殖的影响及其潜在的作用机制。**方法** 将12只SD大鼠分为对照组和治疗组,每组6只。大鼠使用戊巴比妥钠腹腔注射麻醉,消毒备皮后,暴露颈总动脉、颈内外动脉,结扎颈内外静脉远心端,夹闭颈总动脉近心端,剪开颈外动脉,插入球囊导管并加压阻断血流,抽出球囊后结扎颈外动脉近心端。治疗组抽出球囊后维持颈总动脉夹闭状态,使用100 μmol/L BIX01294溶液灌注处理30 s后恢复血流;对照组使用PBS灌注30 s后恢复血流。将VSMC分为正常组与BIX01294组,正常组细胞在含2%胎牛血清的低糖培养基中培养处理;BIX01294组细胞在正常组基础上分别添加2.5、5.0、7.5、10.0 μmol/L BIX01294共处理。分别通过CCK-8实验、EDU实验检测细胞活性、增殖能力,筛选合适浓度的BIX01294。TUNEL实验检测正常组和BIX01294组、对照组和治疗组细胞凋亡情况。Western blot检测正常组和BIX01294组细胞自噬与凋亡相关蛋白表达水平。**结果** 与0 μmol/L相比,经不同浓度BIX01294处理后,VSMC的活性与增殖能力均呈浓度依赖性降低($P<0.05$)。与正常组比较,BIX01294组VSMC凋亡水平增加($P<0.05$),VSMC自噬及凋亡相关蛋白LC3Ⅰ/Ⅱ、Bax表达上调($P<0.05$),Bcl-2、p62蛋白表达下调($P<0.05$)。在体试验结果表明,BIX01294局部灌注加重了颈动脉VSMC的凋亡。**结论** BIX01294激活VSMC自噬与凋亡并抑制了VSMC的增殖。

[关键词] G9a;血管平滑肌细胞;自噬;细胞凋亡;血管再狭窄

[中图分类号] R714.252 [文献标志码] A [收稿日期] 2024-12-31

Mechanism of G9a histone methyltransferase inhibitor BIX01294 inhibiting the proliferation of vascular smooth muscle cell

WANG Ze-lan, LUO Wen-jian, ZHAO Jun-yong, LUO Xiao-lin, QIN Zhe-xue (Department of Cardiovasology, the Second Affiliated Hospital of Army Medical University, Chongqing 400037, China)

Abstract: Objective To investigate the effect of G9a histone methyltransferase inhibitor BIX01294 on the proliferation of vascular smooth muscle cell (VSMC) and its underlying mechanism. **Methods** Twelve SD rats were divided into the control group and the treatment group, with 6 rats in each group. The rats were anesthetized by intraperitoneal injection with sodium pentobarbital, then exposed the common carotid artery and the internal and external carotid artery after disinfection and skin preparation, ligated the distal end of the internal and external jugular veins, clamped the proximal end of the common carotid artery, cut the external carotid artery, inserted the balloon catheter, blocked the blood flow by compression, and ligated the proximal end of the external carotid artery after withdrawing the balloon. The common carotid artery clamping state of rats in the treatment group was maintained after withdrawing the balloon, then restored the blood flow after perfusion with 100 μmol/L BIX01294 solution for 30 seconds; rats in the control group were restored the blood flow after perfusion with PBS for 30 seconds. VSMC were divided into the normal group and the BIX01294 groups. Cells in the normal group were cultured in low glucose medium containing 2% fetal bovine serum, and cells in the BIX01294 groups were co-treated with 2.5, 5.0, 7.5 and 10.0 μmol/L BIX01294 on the basis of the normal group, respectively. CCK-8 assay and EDU assay were used to detect the cell activity and proliferative ability respectively, to screen appropriate concentration of BIX01294. The cell apoptosis was detected by TUNEL assay between the normal group and the BIX01294 group, and the control group and the treatment group. Western blot was used to detect the expression levels of autophagy- and apoptosis-related proteins in the normal group and BIX01294 group. **Results** Compared with 0 μmol/L, the activity and proliferative ability of VSMC decreased in a concentration-dependent manner after treatment with BIX01294 at different concentrations ($P<0.05$). Compared with the normal group, the apoptosis level of VSMC in the BIX01294 group was increased ($P<0.05$), the expression of VSMC autophagy- and apoptosis-related proteins of LC3Ⅰ/Ⅱ and Bax were up-regulated ($P<0.05$), and the expression of Bcl-2 and p62 proteins were down-regulated ($P<0.05$). In vivo test results showed that BIX01294 local perfusion aggravated the apoptosis of carotid VSMC. **Conclusion** BIX01294 activates VSMC autophagy and apoptosis and inhibits its proliferation.

Keywords: G9a; vascular smooth muscle cell; autophagy; cell apoptosis; vascular restenosis

[基金项目] 重庆市自然科学基金面上项目(cstc2021jcyj-msxmX0716)

[通信作者] 秦浙学,E-mail:zhexueqin@126.com

血管内膜增生是一种病理现象，主要是由于血管平滑肌细胞（vascular smooth muscle cell,VSMC）受到病理性刺激或损伤，从静止状态向合成状态转化，同时增殖和迁移能力增强，从而导致血管内膜异常增生[1]。血管内膜增生与多种心血管疾病密切相关，包括动脉粥样硬化、高血压、血管再狭窄等[2]。目前针对血管内膜增生的治疗方法主要有抗凝、抗血小板治疗等[3]。例如，PRMT5是一种精氨酸甲基转移酶，其通过表观遗传修饰作用促进SRF/MYOCD复合物与VSMC标志基因CArG元件结合，导致VSMC向去分化表型转化，促进内膜增生，而抑制PRMT5可缓解血管内膜增生[4]。因此，从分子层面调控特定蛋白活性可能成为抑制血管内膜增生的一种新的治疗策略。而寻找新的血管内膜增生的治疗靶点，对于动脉粥样硬化、高血压等血管病理性重构有重要意义[5]。

BIX01294是一种小分子化合物，主要靶向G9a组蛋白甲基转移酶，其可通过抑制G9a甲基转移酶活性，阻断G9a对组蛋白H3第9位赖氨酸的二甲基化，从而影响基因表达和染色质状态[6-7]。BIX01294在多种癌症模型中具有抗肿瘤活性，是一种潜在的抗肿瘤药物，尤其是在G9a组蛋白甲基转移酶过表达的癌症类型中[8-9]。有研究表明，BIX01294可促进VSMC的自噬与凋亡，并抑制其增殖[10]，但BIX01294在血管内膜增生过程中的作用尚不明确。因此，本研究通过观察BIX01294对VSMC增殖、凋亡与自噬的影响，探索其抑制血管内膜增生的潜在作用机制。

1 材料与方法

1.1 动物来源

12只SPF级雄性SD大鼠购自北京华阜康生物科技股份有限公司[生产许可证号：SCXK(京)2024-0003]，体质量250~300 g。大鼠分笼饲养，饲养条件：温度(20±1)℃，湿度40%~50%，12 h明暗交替，食物与水不限。本研究经陆军军医大学实验动物福利伦理委员会批准（伦理批号：AMUWEC20234765）。

1.2 主要试剂

1%青/链霉素（上海碧云天生物，批号：C0222）；T25细胞培养瓶（苏州康宁，批号：430168）；胎牛血清（澳大利亚英潍捷基，批号：10099141C）；低糖培养基（武汉赛维尔生物，批号：G4520-500ML）；Hanks平衡盐溶液（合肥白鲨，批号：BL561A）；CCK-8试剂盒（上海碧云天生物，批号：C0037）；TUNEL试剂盒（上海碧云天生物，批号：C1089）；EDU增殖检测试剂盒（上海碧云天生物，批号：C0071S）；BIX01294（美国MCE，批号：HY10587）；G9a组蛋白甲基转移酶（美国Abcam，批号：ab185050）；Bax（上海碧云天生物，批号：A0057）；LC3（武汉塞维尔生物，批号：GB11124）；p62（上海碧云天生物，批号：AF0279）；Bcl-2（上海碧云天生物，批号：AF0060）；GAPDH（上海碧云天生物，批号：AF1186）。

1.3 动物模型构建及分组

将12只SD大鼠分为对照组和治疗组，每组6只。使用戊巴比妥钠腹腔注射麻醉，按照大鼠体质量确定麻醉剂量。消毒备皮，暴露颈总动脉、颈内外动脉。结扎颈内外静脉远心端，夹闭颈总动脉近心端，剪开颈外动脉，插入球囊导管并加压阻断血流，来回抽动5次，抽出球囊后结扎颈外动脉近心端[11]。治疗组大鼠抽出球囊后维持颈总动脉夹闭状态，使用100 μmol/L BIX01294溶液灌注处理30 s后恢复血流；对照组大鼠使用PBS灌注30 s后恢复血流。术后3 d处死大鼠并取材，制作动脉环冰冻切片（厚度：8 μm）。

1.4 原代细胞分离与培养

无菌条件下取SD大鼠胸主动脉，PBS清洗，将完整的主动脉置于2 mg/mL胶原酶溶液中，并于37 ℃培养箱中孵育30 min。孵育结束后，剥离血管外膜，剪碎中膜组织，置于0.5 mg/mL弹力酶溶液中，然后于37 ℃培养箱中消化，每30 min重悬1次，直至组织完全消化。将组织消化液移至离心管并置于水平离心机，以900 g离心5 min。将沉淀的细胞重悬并种植于T25细胞培养瓶中，使用含1%青/链霉素的10%胎牛血清低糖培养基静置培养3 d，细胞贴壁后每2 d换液1次。待细胞密度为80%~90%时，使用胰蛋白酶消化细胞进行传代处理。选取第4~7代VSMC进行后续实验。

1.5 细胞处理及分组

将细胞种植在培养皿中，用含10%胎牛血清的低糖培养基培养，每2 d换液1次。待细胞密度为50%~70%时，更换为无血清培养基饥饿处理24 h。将细胞分为正常组（0 μmol/L BIX01294处理）和不同浓度（2.5、5.0、7.5、10.0 μmol/L）BIX01294组，CCK-8和EDU实验测定细胞活性和增殖能力，筛选合适浓度的BIX01294进行后续实验。

1.6 CCK-8检测细胞活性

将VSMC均匀接种至96孔板，每组设4个复孔，待细胞贴壁后加入0、2.5、5.0、7.5、10.0 μmol/L BIX01294进行孵育。24 h后，去除干预培养基，加入含CCK-8试剂的培养基，置于37 ℃培养箱中避光孵育2 h，酶标仪检测450 nm波长处的光密度（optical density，OD）值。

1.7 EDU实验检测细胞增殖能力

将VSMC接种在含共聚焦玻片的培养皿中,加入0、2.5、5.0、7.5、10.0 μmol/L BIX01294进行干预,去除干预培养基,更换为含EDU工作液的培养基,置于37 ℃培养箱中避光孵育2 h。然后在避光条件下使用PBS洗去EDU工作液,4%多聚甲醛室温固定细胞20 min。洗去固定液,加入Triton-100X室温通透20 min。洗去通透液,加入Click反应液室温避光孵育30 min。洗去Click反应液,加入DAPI染色液进行细胞核复染,然后通过激光共聚焦显微镜检测EDU掺入率(激发波长:EDU 488 nm,DAPI 405 nm)。EDU阳性率使用ImageJ软件进行定量分析。

1.8 TUNEL实验检测VSMC凋亡情况

取正常组和BIX01294组细胞、对照组和治疗组冰冻切片,使用4%多聚甲醛室温固定细胞或冰冻切片20 min,洗去固定液,加入Triton-100X室温通透20 min。洗去通透液,加入配制好的TUNEL检测液于37 ℃避光孵育60 min。洗去TUNEL检测液,加入DAPI染色液进行细胞核复染后,通过激光共聚焦显微镜检测TUNEL荧光信号(激发波长:TUNEL 555 nm,DAPI 405 nm)。TUNEL阳性率使用ImageJ定量分析。

1.9 Western blot检测相关蛋白表达

取正常组和BIX01294组细胞,每组设4个复孔,冰上放置30 min,使用RIPA裂解液充分裂解细胞。提取VSMC总蛋白后,使用BCA测定蛋白浓度。制备10% SDS-PAGE凝胶,取适量蛋白样本上样,在100 V下进行电泳分离;300 mA下转至PVDF膜。转膜结束后,使用TBST洗膜3次,每次10 min。使用脱脂奶粉室温封闭1 h,TBST洗膜3次,分别加入兔抗G9a(1∶500)、兔抗LC3Ⅰ/Ⅱ(1∶1 000)、兔抗Bax(1∶500)、兔抗Bcl-2(1∶500)、鼠抗p62(1∶500)、兔抗GAPDH(1∶1 000)一抗稀释液,4 ℃过夜孵育。孵育结束后,TBST洗膜3次,每次10 min,加入山羊抗兔(1∶2 000)、山羊抗鼠(1∶2 000)二抗稀释液,室温孵育2 h。然后TBST洗膜3次,每次10 min,预冷凝胶显影仪至-25 ℃,滴加配制好的ECL显影液进行显影。条带灰度值使用ImageJ定量分析。

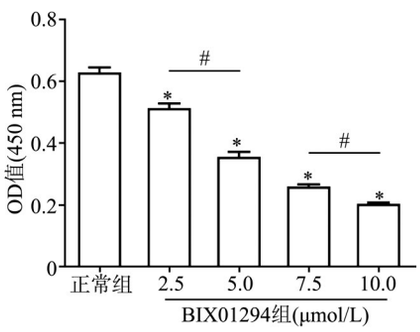
1.10 统计学分析

使用Graphpad prism 9.5.0对数据进行统计学分析。数据以均数±标准误($\bar{x}\pm s_{\bar{x}}$)表示,2组间差异分析采用非配对t检验,多组间差异分析采用单因素方差分析。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 BIX01294体外降低VSMC的活性

CCK-8结果显示:与0 μmol/L相比,经不同浓度BIX01294处理后,VSMC活性呈浓度依赖性下降(P<0.05),即BIX01294浓度越高,对VSMC活性的抑制越明显,见图1。



*:与正常组比较,P<0.05;#:P<0.05

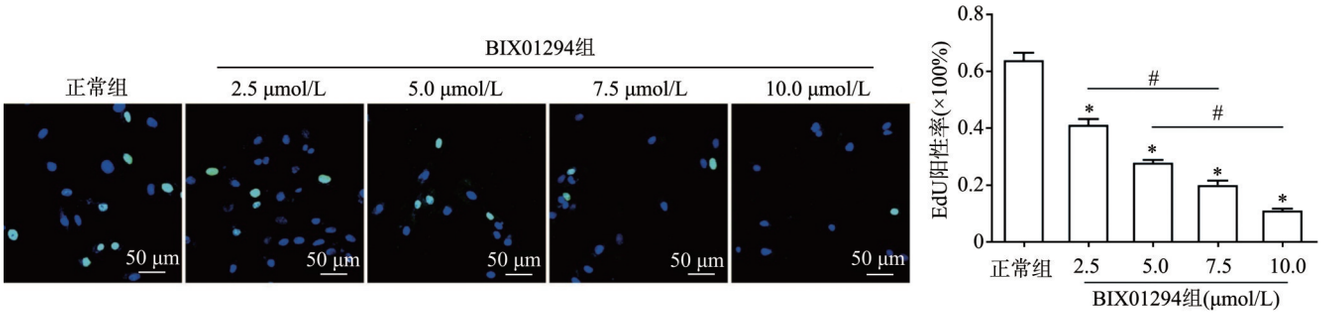
图1 各组VSMC活性比较

2.2 BIX01294体外抑制VSMC的增殖

EDU实验结果显示:与0 μmol/L相比,经不同浓度BIX01294处理后,VSMC增殖能力呈浓度依赖性下降(P<0.05),见图2。由于BIX01294细胞毒性较强,故选用5.0 μmol/L BIX01294进行后续实验。

2.3 BIX01294体外促进VSMC的凋亡

TUNEL染色结果显示:与正常组相比,BIX01294组VSMC的凋亡水平增加(P<0.05),见图3。



*:与正常组比较,P<0.05;#:P<0.05

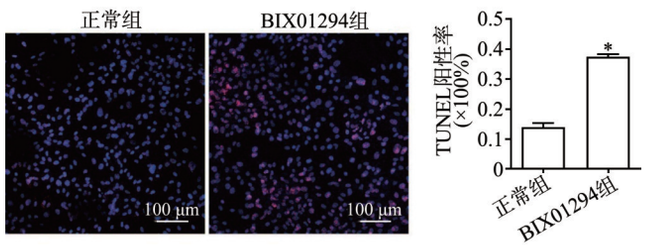
图2 各组VSMC增殖能力比较

2.4 BIX01294体外调节VSMC自噬与凋亡相关蛋白的表达

Western blot结果显示：与正常组比较，BIX01294组VSMC的LC3Ⅰ/Ⅱ、Bax蛋白表达水平上调（$P<0.05$），而G9a、Bcl-2、p62蛋白表达水平下调（$P<0.05$），见图4。

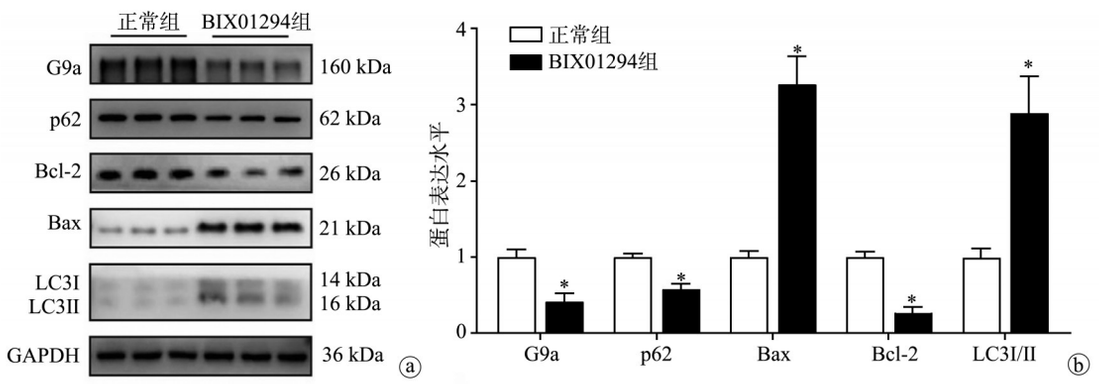
2.5 BIX01294体内促进VSMC的凋亡

TUNEL染色结果提示：与对照组相比，100 μmol/L BIX01294明显促进了体内动脉VSMC的凋亡，见图5。



*：与正常组比较，$P<0.05$

图3 各组VSMC凋亡水平比较



a：蛋白电泳图；b：蛋白定量统计 *：与正常组比较，$P<0.05$

图4 各组VSMC自噬与凋亡相关蛋白水平比较

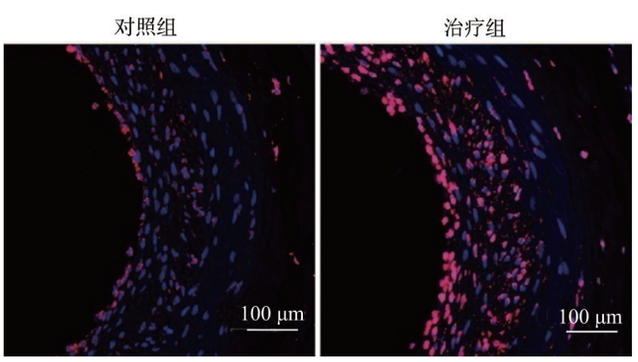


图5 各组大鼠颈动脉VSMC凋亡情况

3 讨论

血管内膜增生这一病理过程与多种血管病理性重构相关性疾病有关，是心血管疾病病死率增加的重要危险因素。这个过程中伴随着VSMC的去分化、增殖与迁移，但VSMC在这一转变中的机制目前尚不清楚[12]。研究表明，动脉粥样硬化过程是一种以平滑肌细胞为驱动的类肿瘤样反应，而抗肿瘤药物在预防和治疗动脉粥样硬化性疾病中表现出较大潜力[13-14]。因此，平滑肌细胞的抗肿瘤治疗为抑制血管内膜增生提供了一种新型治疗策略。组蛋白H3第9位赖氨酸的二甲基化在心血管疾病中依赖其转录沉默活性发挥调控作用[15-16]。BIX01294能够特异性抑制组蛋白H3第9位赖氨酸的二甲基化与三甲基化活性，在表观遗传修饰调控中表现出抗肿瘤活性[6,8,17]。在VSMC的生物进程中，表观遗传修饰也发挥着重要的作用[18]，如PRMT5通过翻译后修饰调控血清反应因子的活性，从而介导了VSMC的表型转换[4]。

本研究结果显示，BIX01294能够显著降低VSMC的增殖能力，促进其凋亡；进一步研究发现，BIX01294处理的VSMC中Bax与LC3Ⅰ/Ⅱ蛋白表达水平上调，可能提示VSMC进入应激反应状态。Bax是一种促凋亡蛋白，其在线粒体膜上的寡聚化改变了线粒体膜的通透性，破坏了线粒体的正常功能，促使线粒体释放细胞色素c等物质，同时也可能影响线粒体的呼吸链功能，导致线粒体膜电位下降，进一步推动细胞凋亡。LC3Ⅰ/Ⅱ的变化则涉及自噬体形成与成熟、自噬底物招募与降解。当自噬被激活时，LC3Ⅰ会被一系列酶修饰，加入磷脂酰乙醇胺（PE）后转化为LC3Ⅱ，LC3Ⅱ能够定位到自噬体膜上，参与自噬体的成核、延伸和闭合过程，标志着自噬体的形成。本研究结果同时显示Bcl-2与p62表达下调，Bcl-2与p62蛋白表达水平的变化往往不是孤立的事件，它们与多种信号通路和细胞过程相互作用，Bcl-2可稳定线粒体膜电位，防止线粒体膜通透性转换孔开放，减少细胞色素c等物质的泄漏，从而维持细胞的正常代谢和功能。p62作为一种选择性自噬受体，能通过其UBA结构域特异性识别

泛素化修饰的蛋白质底物,同时利用其LC3相互作用区域与自噬体膜上的LC3蛋白结合,将泛素化底物转运至自噬体中进行降解。表明BIX01294激活了VSMC的自噬,促进其凋亡。

凋亡是一种细胞程序性死亡过程,其在维持组织稳态和发育中起着重要作用,而自噬是一种维持细胞内环境稳定和正常功能的过程。在正常血管中细胞增殖和凋亡处于平衡状态,当血管受到损伤(如内膜剥脱或血管成形术),则会导致血管内膜增生[19]。研究表明,促进VSMC凋亡与自噬是抑制血管内膜增生的一种手段[20]。本研究构建了血管内膜损伤的动物模型,并使用BIX01294局部灌注治疗,结果显示,BIX01294诱发了颈动脉VSMC凋亡,其中可能涉及到了Bax、LC3Ⅰ/Ⅱ、Bcl-2、p62等多种蛋白的调控。Bax上调会促进细胞凋亡,使VSMC数量减少,从而抑制血管内膜增生。LC3Ⅰ/Ⅱ上调标志着自噬增强,适度自噬可清除细胞内有害物质,但过度自噬可能导致细胞死亡,同样不利于血管内膜增生。Bcl-2下调会减弱其对细胞凋亡的抑制作用,使细胞更容易凋亡,进而抑制内膜增生。p62起到了调控自噬流的作用,细胞内物质被更有效地清除,这可能影响细胞的代谢和生存,进而影响细胞凋亡。

综上所述,BIX01294通过激活VSMC自噬与凋亡抑制了VSMC的增殖。本研究尚存在不足,BIX01294对血管内膜损伤后再狭窄研究较浅,并且对于凋亡与自噬相关通路的探讨不足,后续将深入探究调控血管内膜增生的作用机制。

[参考文献]

[1] Newby AC, Zaltsman AB. Molecular mechanisms in intimal hyperplasia [J]. J Pathol, 2000, 190(3): 300-309. doi: 10.1002/(SICI)1096-9896(200002)190:3<300::AID-PATH596>3.0.CO;2-I.

[2] Mylonaki I, Allain E, Strano F. Evaluating intimal hyperplasia under clinical conditions[J]. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2018, 27(3): 427-436. doi:10.1093/icvts/ivy101.

[3] Melnik T, Jordan O, Corpataux JM. Pharmacological prevention of intimal hyperplasia: a state-of-the-art review [J]. Pharmacol Ther, 2022, 235: 108157. doi: 10.1016/j.pharmthera.2022.108157.

[4] Liu H, Dong X, Jia K, et al. Protein arginine methyltransferase 5-mediated arginine methylation stabilizes Kruppel-like factor 4 to accelerate neointimal formation[J]. Cardiovasc Res, 2023, 119(11): 2142-2156. doi:10.1093/cvr/cvad080.

[5] Wei X, Yi X, Zhu XH, et al. Histone methylation and vascular biology [J]. Clin Epigenetics, 2020, 12(1): 30. doi: 10.1186/s13148-020-00826-4.

[6] Kubicek S, O'Sullivan RJ, August EM, et al. Reversal of H3K9me2 by a small-molecule inhibitor for the G9a histone methyltransferase [J]. Mol Cell, 2007, 25(3): 473-481. doi: 10.1016/j.molcel.2007.01.017.

[7] Chang Y, Zhang X, Horton JR, et al. Structural basis for G9a-like protein lysine methyltransferase inhibition by BIX-01294 [J]. Nat Struct Mol Biol, 2009, 16(3): 312-317. doi: 10.1038/nsmb.1560.

[8] Ding J, Li T, Wang X, et al. The histone H3 methyltransferase G9A epigenetically activates the serine-glycine synthesis pathway to sustain cancer cell survival and proliferation[J]. Cell Metab, 2013, 18(6): 896-907. doi: 10.1016/j.cmet.2013.11.004.

[9] Chae YC, Kim JY, Park JW, et al. FOXO1 degradation via G9a-mediated methylation promotes cell proliferation in colon cancer [J]. Nucleic Acids Res, 2019, 47(4): 1692-1705. doi: 10.1093/nar/gky1230.

[10] Chen TQ, Hu N, Huo B, et al. EHMT2/G9a inhibits aortic smooth muscle cell death by suppressing autophagy activation[J]. Int J Biol Sci, 2020, 16(7): 1252-1263. doi: 10.7150/ijbs.38835.

[11] Zhang W, Trebak M. Vascular balloon injury and intraluminal administration in rat carotid artery[J]. J Vis Exp, 2014(94): 52045. doi: 10.3791/52045.

[12] Owens GK, Kumar MS, Wamhoff BR. Molecular regulation of vascular smooth muscle cell differentiation in development and disease [J]. Physiol Rev, 2004, 84(3): 767-801. doi: 10.1152/physrev.00041.2003.

[13] Chatterjee P, Martin KA. A concept of "athero-oncology": tumor-like smooth muscle cells drive atherosclerosis[J]. Circulation, 2024, 149(24): 1899-1902. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.124.069446.

[14] 孙 睿, 王阿曼. 肿瘤免疫治疗相关动脉粥样硬化的研究进展[J]. 心血管病学进展, 2023, 44(7): 585-588. doi: 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2023.07.003.

[15] 王淑贞, 范伟伟, 陈劲松. 巨噬细胞LSD1抑制H3K9Me2水平增强动脉粥样硬化中血清炎症因子的表达[J]. 现代生物医学进展, 2018, 18(4): 639-643. doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.04.008.

[16] Harman JL, Dobnikar L, Chappell J, et al. Epigenetic regulation of vascular smooth muscle cells by histone H3 lysine 9 dimethylation attenuates target gene-induction by inflammatory signaling [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2019, 39(11): 2289-2302. doi: 10.1161/ATVBAHA.119.312765.

[17] Dworak N, Makosa D, Chatterjee M, et al. A nuclear lamina-chromatin-Ran GTPase axis modulates nuclear import and DNA damage signaling[J]. Aging Cell, 2019, 18(1): e12851. doi: 10.1111/acel.12851.

[18] Chakraborty A, Li Y, Zhang C, et al. Epigenetic induction of smooth muscle cell phenotypic alterations in aortic aneurysms and dissections [J]. Circulation, 2023, 148(12): 959-977. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.123.063332.

[19] 芮博文, 颜 竞, 杨平珍. 细胞程序性死亡在血管平滑肌增殖中的研究进展[J]. 解放军医学院学报, 2020, 41(9): 930-933. doi: 10.3969/j.issn.2095-5227.2020.09.019.

[20] Aizawa Y, Kawabe J, Hasebe N, et al. Pioglitazone enhances cytokine-induced apoptosis in vascular smooth muscle cells and reduces intimal hyperplasia[J]. Circulation, 2001, 104(4): 455-460. doi: 10.1161/hc3001.092040.

(编辑:龙小芬)