

# Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路在高脂血症中的激活

庄瑜<sup>1</sup> 肖明第<sup>2</sup> 吕志前<sup>1△</sup> 曹勇<sup>1</sup> 张桢<sup>1</sup>

(1 上海交通大学附属第六人民医院心胸外科 上海 200233 ;2 上海远大心胸医院 上海 200235)

**摘要 目的** :建立大鼠高脂血症模型 ,观察活体内高脂刺激下血管平滑肌细胞内 wnt/  $\beta$ -catenin 信号通路的激活及血管平滑肌细胞增殖情况 ,探讨活体内 wnt/  $\beta$ -catenin 信号通路的激活与血管平滑肌细胞增殖的关系。**方法** :以雄性 SD 大鼠为研究对象 ,体重 200~250g。通过饲以高脂饲料建立高脂血症模型。12 周后处死大鼠 ,获取主动脉。苏丹 III 染色检测血管壁粥样硬化病变 ,HE 染色、透射电镜检测血管平滑肌细胞增殖及表型变化 ,实时定量 RT-PCR 及 Western Blot 检测  $\beta$ -catenin、T cell factor 4(TCF-4)、cyclin D1 的变化。**结果** :通过 3 个月的高脂饮食饲养 ,成功建立大鼠高脂血症模型 ,但大鼠主动脉壁粥样硬化病变不明显。高脂刺激下 ,mRNA 及蛋白水平的  $\beta$ -catenin、TCF-4、cyclin D1 表达均增加 ,同时血管壁内平滑肌细胞增殖增加、表型由收缩型向合成型变化。**结论** :高脂饮食可以成功建立大鼠高脂血症模型 ,但由于大鼠本身的代谢特点 ,容易出现动脉粥样硬化斑块。Wnt/  $\beta$ -catenin 信号通路在高脂情况下被激活 ,同时平滑肌细胞增殖增加、表型改变 ,提示 wnt/  $\beta$ -catenin 信号通路的激活与平滑肌细胞增殖之间存在联系。

**关键词** :高脂血症 ;血管平滑肌细胞 ;增殖 ;Wnt/  $\beta$ -catenin 信号通路

**中图分类号** :Q95-3 R589.2 **文献标识码** :A **文章编号** :1673-6273(2012)09-1624-04

## The Activation of Wnt/ $\beta$ -Catenin Signaling Pathway in Rat Hyperlipemia Model

ZHUANG Yu<sup>1</sup>, XIAO Ming-di<sup>2</sup>, LU Zhi-qian<sup>1△</sup>, CAO Yong<sup>1</sup>, ZHANG Cheng<sup>1</sup>

(1 Department of Cardiothoracic Surgery, Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao tong University, Shanghai 200233, China;

2 Shanghai Yodak Cardio-Thoracic Hospital, Shanghai 200235, China)

**ABSTRACT Objective**: To establish rat hyperlipemia model, and to observe the activation of wnt/  $\beta$ -catenin signaling pathway and proliferation of vascular smooth muscle cells (VSMC) in vivo under hyperlipemia condition, so as to study the relationship between the activation of wnt/  $\beta$ -catenin signaling pathway and proliferation of VSMC. **Methods**: Male SD rats, 200 ~ 250 g, were fed with high-fat diet to establish hyperlipemia model. The rats were sacrificed and the aortae were harvested 12 weeks later. Artherosclerosis (AS) lesion was detected by Sudan III staining. Proliferation and phenotype change of VSMC were detected by Hematoxylin eosin (HE) staining and transmission electron microscope (TEM). Expression of  $\beta$ -catenin, T cell factor 4 (TCF-4) and cyclin D1 was detected by real time RT-PCR and Western Blot. **Results**: Rat hyperlipemia model was fully established through 12 weeks high-fat fed. However, AS lesion in the aorta was not obvious. Under hyperlipemia circumference, expression of  $\beta$ -catenin, TCF-4 and cyclin D1 was elevated both in mRNA and protein levels. Meanwhile, VSMC proliferated and changed from contractile phenotype to synthetic phenotype. **Conclusion**: Rat hyperlipemia model could be established through high-fat fed. Wnt/  $\beta$ -catenin signaling pathway could be activated by hyperlipemia stimulus and VSMC proliferates and changes phenotype at the same time, which indicates that there's some relationship between the activation of wnt/  $\beta$ -catenin signaling pathway and proliferation of VSMC.

**Key words**: Hyperlipemia; Proliferation; Vascular smooth muscle cells; Wnt/  $\beta$ -catenin signaling pathway

**Chinese Library Classification**: Q95-3, R589.2 **Document code**: A

**Article ID**: 1673-6273(2012)09-1624-04

### 前言

随着社会生活条件的变化 ,心脑血管病已成为人们死亡的重要因素 ,其中以动脉粥样硬化性病变为主要原因。认识动脉粥样硬化发生发展过程中的分子及细胞机制是制定相关治疗策略及开发药物的重要前提。研究表明血管中层平滑肌细胞的

迁移、增殖在其中具有重要作用 ,而 wnt 信号通路对平滑肌增殖也具有重要影响。若能阐明 wnt 信号通路在动脉粥样硬化平滑肌细胞迁移增殖中的具体机制 ,则对其防治具有积极意义。

### 1 材料与方法

#### 1.1 实验动物和试剂

实验使用雄性 SD 大鼠 60 只 ,体重约 200~250 g ,由中国科学院上海实验动物中心提供。胆固醇由国药集团化学试剂有限公司提供 ,胆酸钠片由上海实业联合集团长城药业有限公司提供 ,丙基硫氧嘧啶由上海医药(集团)有限公司信谊制药总厂提供 ,维生素 D3 由上海通用药业股份有限公司提供 ,氯胺酮

**作者简介** :庄瑜(1979-) ,男 ,医师 ,主要研究方向 :心胸疾病的外科治疗

**△通讯作者** :吕志前 ,电话 :021-24058423 ,

E-mail: luzhiqian@gmail.com

(收稿日期 2012-01-06 接受日期 2012-01-30)

由江苏恒瑞医药股份有限公司提供；苏丹 III 由上海沪峰生物科技有限公司提供；山羊血清由上海华美生物工程公司提供；小鼠抗大鼠  $\beta$ -catenin 单克隆抗体、兔抗人 TCF-4 多克隆抗体、兔抗人  $\beta$ -actin 多克隆抗体由 ABCAM 公司提供；兔抗人 cyclin D1 单克隆抗体由 Cell Signaling 公司提供；HRP 标记山羊抗兔 IgG、HRP 标记山羊抗小鼠 IgG 由 SIGMA 公司提供。

1.2 实验方法和步骤

1.2.1 大鼠高脂血症模型的建立 受试大鼠在实验室内适应性饲养一周后开始试验。大鼠随机平均分为 2 组：正常对照组、高脂血症模型组(简称模型组)。正常对照组饲以普通饲料，模型组自实验开始每天饲以高脂饲料(配方为：3%的胆固醇，0.5%的胆酸钠，0.2%的丙基硫氧嘧啶，5%的白糖，10%的猪油，81.3%的基础饲料。将上述原料混合加适量水制成块状，烘干即得高脂饲料。基础饲料为普通颗粒饲料)，模型组在喂食开始时一次性腹腔注射维生素 D3 60 万 IU/kg；对照组给予同等体积的生理盐水。自由摄食及饮水，共喂养 12 周。

1.2.2 标本收集 大鼠喂养 12 周后，氯胺酮(75mg/kg 体重)麻醉后采血，各动物尽可能采血，令血液无菌状态下凝集，收集血清 2000g 离心 10min。检测血清总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白(LDL)、高密度脂蛋白(HDL)及血糖。采血后处死全部动物，获取胸主动脉，生理盐水洗去血液。苏丹 III 染色标本在背侧面纵行切开，HE 染色及免疫组化标本 10%福尔马林固定后包埋成石蜡块，Western Blot 及 RT-PCR 的标本置于液氮中保存。

1.2.3 血脂、血糖水平检测 取适量步骤 1.1.2.2 收集的血清，置入 ADVIA 2400 全自动生化分析系统，进行血糖、血脂水平检测。采用 Cytokeratin 18 免疫细胞化学方法鉴定，一抗为 1:400 Cytokeratin 18 抗体，二抗为 1:100 的山羊抗小鼠。阴性对照则用 PBS 代替一抗，其余步骤相同。

1.2.4 标本染色 血管标本采用苏丹 III 染色检测粥样硬化斑块。同时部分血管沿横轴切片行 HE 染色及透射电镜检测 VSMC 增殖。

1.2.5 实时荧光定量 RT-PCR 取 50mg 组织匀浆后抽提 RNA 后进行逆转录。将逆转录得到的 cDNA 加入荧光定量 PCR 反应体系。荧光定量 PCR 扩增条件的设置：94℃4 分钟，94℃20 秒 → 60℃30 秒 → 72℃30 秒，循环 40 次，72℃检测信号。mRNA 的表达比较采用相对表达量进行比较，即两组内  $\beta$ -catenin、TCF-4、cyclin D1 相对于管家基因  $\beta$ -actin 的表达量所增加的倍数进行比较；采用  $2^{-\Delta Ct}$  法计算各 mRNA 的相对表达量。公式如下： $Amount\ target=2^{-(Ct,target-Ct,actin)}$   $=2^{-\Delta Ct}$ 。

1.2.6 Western Blot 检测 称取 1g 组织块，利用液氮、研钵粉碎组织块。裂解后行 Western Blot，检测  $\beta$ -catenin、TCF-4、cyclin D1 蛋白表达。一抗浓度分别为 Anti- $\beta$ -catenin 1:500、anti-TCF-4 1:500、anti-cyclin D1 1:1000、Anti- $\beta$ -actin 1:1000。实验图像由 Alpha Image 950 图像系统采集。用 Quantity one 4.40 分析。

1.3 统计学分析

各分组所得计量数据采用均数±标准差 ( $\bar{X} \pm S$ ) 表示，用 Stata10.0 软件处理数据，两组间均数比较用 t 检验。检验水准  $\alpha=0.05$ ， $P<0.05$  有统计学意义。

2 结果

2.1 两组大鼠血脂、血糖水平

饲养过程中，对照组大鼠死亡 1 只。高脂饲料喂养 12 周后，模型组总胆固醇、甘油三酯、LDL 及 HDL 水平明显升高，而血糖水平两组无差异(见表 1)。

表 1 高脂模型组与对照组大鼠血脂、血糖水平( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Blood lipid & glucose level of normal diet and high-fat diet rats

	TG(mmol/L)	CHOL(mmol/L)	LDL(mmol/L)	HDL(mmol/L)	Glu(mmol/L)
模型组(Hyperlipemic)	2.78± 0.41*	4.60± 1.26*	2.76± 0.88*	0.35± 0.11*	5.13± 0.36
对照组(Normolipemic)	1.03± 0.35	2.01± 0.57	0.34± 0.12	0.21± 0.08	5.23± 0.58

注：\*  $P=0.0000$ ，模型组 vs. 对照组

Note: \*  $P=0.0000$ , Hyperlipemic vs. Normolipemic

2.2 两组大鼠主动脉壁动脉粥样硬化及血管平滑肌细胞增殖、表型变化

苏丹 III 染色提示高脂血症组大鼠主动脉壁内仅散在少量小粥样硬化斑块，而对照组大鼠主动脉壁内几无粥样硬化斑块。

HE 染色显示模型组血管平滑肌细胞增殖较对照组明显。电镜显示模型组平滑肌细胞内脂滴及空泡增多、线粒体肿胀、密体密斑减少，核糖体增多，呈合成型变化而对照组变化不明显。

2.3 两组  $\beta$ -catenin、TCF-4、cyclin D1 结果

实时荧光定量 RT-PCR 结果提示，在 mRNA 水平，模型组

中  $\beta$ -catenin、TCF-4、cyclin D1 的表达均强于对照组，且呈递减(表 2)。

与实时荧光定量 RT-PCR 结果类似，Western Blot 的结果显示，在蛋白水平，模型组中  $\beta$ -catenin、TCF-4、cyclin D1 的表达也均强于对照组，且呈递减(表 3)。

3 讨论

动脉粥样硬化的形成过程中有淋巴细胞、巨噬细胞、内皮细胞及 SMC 等多种细胞参与其中<sup>[1]</sup>。VSMC 是血管中膜唯一的细胞成分，通过收缩和舒张调节血管张力，分泌和释放血管调节因子维持血管正常功能。

表 2 两组大鼠 VSMC 中  $\beta$ -catenin, TCF-4 & cyclin D1 的 mRNA 变化  
Table 2  $\beta$ -catenin, TCF-4 & cyclin D1 mRNA expression in normal diet and high-fat diet rats

	$\beta$ -catenin	TCF-4	Cyclin D1
模型组(Hyperlipemic)	8.80± 4.82*	2.06± 1.81*	0.52± 0.42*
对照组(Normolipemic)	0.43± 0.27	0.11± 0.10	0.08± 0.10

注 : \* P = 0.0001, 模型组 vs. 对照组  
Note: \* P=0.0000, Hyperlipemic vs. Normolipemic

表 3 两组大鼠 VSMC 中  $\beta$ -catenin, TCF-4 & cyclin D1 的蛋白变化  
Table 3  $\beta$ -catenin, TCF-4 & cyclin D1 protein expression in normal diet and high-fat diet rats

	$\beta$ -catenin (INT/mm <sup>2</sup> )	TCF-4(INT/mm <sup>2</sup> )	Cyclin D1(INT/mm <sup>2</sup> )
模型组(Hyperlipemic)	2342± 54*	2170± 76*	2085± 53*
对照组(Normolipemic)	1489± 12	1576± 47	1488± 84

注 : \* P = 0.0003, 模型组 vs. 对照组  
Note: \* P=0.0000, Hyperlipemic vs. Normolipemic

尽管 SMC 主要位于血管中层, 血管内膜中也存在 SMC。中膜内的 SMC 主要表达平滑肌肌球蛋白重链和  $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白等收缩成分。与中膜内的 SMC 明显不同, 内膜内的 SMC 具有独特的促粥样硬化特性, 它们具有较高的增殖指数, 主要合成细胞外间质、蛋白酶及细胞因子, 而表达收缩成分很少<sup>[2]</sup>。研究表明在包括脂质<sup>[3]</sup>等多种因素的作用下, SMC 可由收缩型(contractile phenotype)转变为合成型(synthetic phenotype)。合成型的 SMC 较收缩型细胞更易于迁移、增殖, 并能够合成更多的胶原<sup>[2]</sup>。我们在电镜染色观察中也观察到在高脂作用下 VSMC 中出现空泡、脂滴、线粒体水肿、密体密斑减少等现象, 提示 VSMC 有向合成型转变的表现。

SMC 也表达多种胆固醇摄入性受体, 包括 LDL 受体<sup>[4]</sup>、VLDL 受体<sup>[5]</sup>、CD36<sup>[6,7]</sup>、1 型及 2 型清道夫受体<sup>[8-10]</sup>及 CXCL16/SR-PSOX<sup>[11]</sup>。在白介素 1 $\beta$ (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )、肿瘤坏死因子  $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、巨噬细胞集落刺激因子(macrophage colony stimulating factor, MCSF)的作用下, SMC 的 LDL 受体与 VLDL 受体会上调<sup>[5,6,11,12]</sup>。而 TNF- $\alpha$  与 MCSF 不只是促进 LDL 受体上调, 还能促进 LDL 与 SMC 的结合, 从而促进 SMC 来源的泡沫细胞形成。体外培养时, SMC 能够像巨噬细胞一样通过 LDL 受体介导摄入未修饰的 LDL<sup>[5]</sup>、乙酰化的 LDL<sup>[13]</sup>、酶修饰的 LDL<sup>[14]</sup>、以及乳糜微粒残余物<sup>[15]</sup>。而在人动脉粥样硬化血管中发现的清道夫受体 CXCL16/SR-PSOX 也与 ox-LDL 摄入有关。SMC 的增殖、迁移是动脉粥样硬化及 PCI 术后再狭窄的核心病理过程, 研究<sup>[16]</sup>提示高脂血症中的 ox-LDL 能够促进 VSMC 增殖, 而 Taylor 等<sup>[17]</sup>研究发现 ox-LDL 通过转录因子 Id3 而促进 VSMC 增殖。这些均提示在动脉粥样硬化的进展期中, 高脂能够促进 VSMC 的增殖迁移, 而增殖的 VSMC 可以表达更多的胆固醇摄入性受体, 从而促进脂质的摄入。因此, VSMC 与脂质互相作用, 共同促进动脉粥样硬化的发展。我们的实验也发现高脂作用后, VSMC 增殖较为明显。

Wnt/ $\beta$ -catenin 通路是广泛存在的信号通路, 从胚胎发育到

肿瘤发生都有该通路的激活。Wnt 信号转导有几条通路, 最广泛存在的也是研究最透彻的是经典的 wnt 通路, 也就是 wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路。主要是 wnt 蛋白与细胞表面的相关受体 Fz 蛋白(frizzled)及低密度脂蛋白受体相关蛋白(low-density lipoprotein receptor related protein, LRP)结合, 随后通过细胞浆内的一系列相关因子的作用,  $\beta$ -catenin 浓度增加并进入细胞核内, 与 T 细胞转录因子(T-cell factor, TCF)结合形成复合物, 从而启动下游目标基因的转录。Wang 等<sup>[18]</sup>对大鼠颈动脉采取球囊损伤后发现  $\beta$ -catenin 的 mRNA 及蛋白均有明显升高, 并且在 VSMC 中转染了抗降解的变异  $\beta$ -catenin 基因后发现,  $\beta$ -catenin 在核内聚集, 使得 TCF 的活性增加 10 倍, VSMC 凋亡得到抑制; 转染了无活性的 TCF-4 基因后,  $\beta$ -catenin 对 VSMC 的生存保护作用消失。随后他们研究<sup>[19]</sup>发现 LRP6 上调能显著促进 wnt1 导致的 TCF 激活, 而这是通过 LRP6 作为共受体与 wnt1 结合, 激活  $\beta$ -catenin 与 TCF-4 的结合实现的。同时他们<sup>[18,19]</sup>发现 cyclin D1 是  $\beta$ -catenin 与 TCF-4 的下游作用基因, 共同抑制细胞凋亡、促进增殖。Mao 等<sup>[20]</sup>研究发现大鼠主动脉平滑肌细胞内的 Frzb-1 的 mRNA 在主动脉球囊损伤后 4 天及 3 周各出现一个高峰, 但损伤细胞内的表达低于静止细胞内的水平; 主动脉内 Frzb-1 过度表达可能与 4 天及 3 周时平滑肌细胞增殖停止有关。Ezan 等<sup>[21]</sup>采用纯化的 FrzA 处理 SMC 后发现胞浆内磷酸化的  $\beta$ -catenin 增加, 细胞周期蛋白与 CDK 减少, 细胞停滞于 G1 期。Frz 是 wnt/ $\beta$ -catenin 通路的拮抗物, 通过与 wnt 受体 Fz 蛋白结合而拮抗 wnt/ $\beta$ -catenin 通路的激活。所有的这些研究都提示 wnt/ $\beta$ -catenin 通路激活后能促进 VSMC 的增殖, 而抑制该通路可以抑制 VSMC 的增殖。我们的研究也发现, 无论在 mRNA 水平还是在蛋白水平上,  $\beta$ -catenin、TCF-4、cyclin D1 的表达均有明显升高, 而且胞核内  $\beta$ -catenin 也明显增加。这提示  $\beta$ -catenin 激活后进入细胞核, 从而启动了下一步的反应。提示在高脂血症的大鼠 VSMC 中 Wnt/ $\beta$ -catenin 经典通路已经被激活。

综上所述, 高脂环境下, 大鼠 VSMC 内的 wnt/ $\beta$ -catenin 通



路被激活,同时 VSMC 增殖增加、并由收缩型向合成型转变;提示 wnt/ $\beta$ -catenin 通路可能是高脂促进 VSMC 增殖的一条途径。进一步的研究可能为阐明动脉粥样硬化的机制提供更多的信息。

#### 参考文献(References)

- [1] Lusis AJ. Atherosclerosis[J]. Nature, 2000, 407 (6801):233-241
- [2] Owens G.K, Kumar MS, Wamhoff BR. Molecular regulation of vascular smooth muscle cell differentiation in development and disease[J]. Physiol Rev, 2004, 84 (3):767-801
- [3] Pidkovka NA, Cherepanova OA, Yoshida T, et al. Oxidized phospholipids induce phenotypic switching of vascular smooth muscle cells in vivo and in vitro[J]. Circ Res, 2007, 101 (8): 792-801
- [4] Ang AH, Tachas G, Campbell JH, et al. Collagen synthesis by cultured rabbit aortic smooth-muscle cells. Alteration with phenotype [J]. Biochem J, 1990, 265 (2):461-469
- [5] Ruan XZ, Moorhead JF, Tao JL, et al. Mechanisms of dysregulation of low-density lipoprotein receptor expression in vascular smooth muscle cells by inflammatory cytokines[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2006, 26 (5):1150-1155
- [6] Takahashi M, Takahashi S, Suzuki C, et al. Interleukin-1 $\beta$  attenuates beta-very low-density lipoprotein uptake and its receptor expression in vascular smooth muscle cells[J]. J Mol Cell Cardiol, 2005, 38 (4): 637-646
- [7] Lim HJ, Lee S, Lee KS, et al. PPAR $\gamma$  activation induces CD36 expression and stimulates foam cell like changes in rVSMCs [J]. Prostaglandins Other Lipid Mediat, 2006, 80 (3-4): 165-174
- [8] Matsumoto K, Hirano K, Nozaki S, et al. Expression of macrophage (M $\phi$ ) scavenger receptor, CD36, in cultured human aortic smooth muscle cells in association with expression of peroxisome proliferator activated receptor- $\gamma$ , which regulates gain of M $\phi$ -like phenotype in vitro, and its implication in atherogenesis [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2000, 20 (4): 1027-1032
- [9] Bickel PE, Freeman MW. Rabbit aortic smooth muscle cells express inducible macrophage scavenger receptor messenger RNA that is absent from endothelial cells[J]. J Clin Invest, 1992, 90 (4): 1450-1457
- [10] Li H, Freeman MW, Libby P. Regulation of smooth muscle cell scavenger receptor expression in vivo by atherogenic diets and in vitro by cytokines[J]. J Clin Invest, 1995, 95 (1):122-133
- [11] Wagsater D, Olofsson PS, Norgren L, et al. The chemokine and scavenger receptor CXCL16/SR-PSOX is expressed in human vascular smooth muscle cells and is induced by interferon gamma[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2004, 325 (4): 1187-1193
- [12] Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease [J]. N Engl J Med, 1999, 340 (2):115-126
- [13] Pitas RE. Expression of the acetyl low density lipoprotein receptor by rabbit fibroblasts and smooth muscle cells. Up-regulation by phorbol esters[J]. J Biol Chem, 1990, 265 (21): 12722-12727
- [14] Klouche M, Rose-John S, Schmiedt W, et al. Enzymatically degraded, nonoxidized LDL induces human vascular smooth muscle cell activation, foam cell transformation, and proliferation[J]. Circulation, 2000, 101 (15):1799-1805
- [15] Botham KM, Bravo E, Elliott J, et al. Direct interaction of dietary lipids carried in chylomicron remnants with cells of the artery wall: implications for atherosclerosis development [J]. Curr Pharm Des, 2005, 11 (28): 3681-3695
- [16] Watanabe T, Pakala R, Katagiri T, et al. Mildly oxidized low-density lipoprotein acts synergistically with angiotensin II in inducing vascular smooth muscle cell proliferation [J]. J Hypertens, 2001, 19 (6): 1065-1073
- [17] Taylor AM, Li F, Thimmalapura P, et al. Hyperlipemia and oxidation of LDL induce vascular smooth muscle cell growth: An effect mediated by the HLH factor Id3[J]. J Vasc Res, 2006, 43 (2):123-130
- [18] Wang XH, Xiao Y, Mou YS, et al. A role for the beta-catenin/T-cell factor signaling cascade in vascular remodeling [J]. Cir Res, 2002, 90 (3): 340-347
- [19] Wang XH, Adhikari N, Li QL, et al. LDL receptor-related protein LRP6 regulates proliferation and survival through the Wnt cascade in vascular smooth muscle cells [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2004, 287 (6): H2376-H83
- [20] Mao C, Malek OT, Pueyo ME, et al. Differential expression of rat frizzled-related frzb-1 and frizzled receptor fz1 and fz2 genes in the rat aorta after balloon injury[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2000, 20 (1): 43-51
- [21] Ezan J, Leroux L, Barandon L, et al. FrzA/sFRP-1, a secreted antagonist of the Wnt-Frizzled pathway, controls vascular cell proliferation in vitro and in vivo[J]. Cardiovasc Res, 2004, 63 (4): 731-738