

论著·基础研究

阿苯达唑对小鼠动脉血管狭窄的干预效果及机制研究

路芳芳¹, 姚佳璐², 钮晓音³, 翁震^{4#}, 何杨^{1,4#}

1. 江苏省血液研究所, 苏州大学附属第一医院, 苏州 215006; 2. 江苏省苏州市立医院内科, 苏州 215002; 3. 上海交通大学医学院, 上海市免疫学研究所, 上海 200025; 4. 苏州大学血液和血管疾病诊疗药物技术教育部工程研究中心, 苏州 215123

[摘要] **目的**·探讨阿苯达唑 (albendazole, ABZ) 对小鼠股动脉血管再狭窄的干预作用及可能的机制。**方法**·采用 0.5 和 1 $\mu\text{mol/L}$ ABZ 处理体外培养血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cells, VSMCs) 后, 分别通过 MTT 法、Transwell 分析及 Annexin V-PI 染色流式分析评价其对细胞增殖、迁移及凋亡的影响; 同时通过蛋白质印迹法进行丝切蛋白 (cofilin, CFL) 和肌球蛋白轻链 (myosin light chain, MLC) 的磷酸化机制分析。取 10 周龄野生型雄性 C57BL/6 小鼠行股动脉外周套管手术及高脂饲料喂养, 建立血管狭窄模型。建模成功后将其随机分为对照组 (等体积溶剂) 和 ABZ 组 (1.5 mg/d) 进行灌胃干预, 4 周后收集股动脉行苏木精-伊红染色分析内膜面积、中膜面积及内膜/中膜 (I/M) 比值, 评价血管再狭窄严重程度。**结果**·0.5 和 1 $\mu\text{mol/L}$ ABZ 均能够显著抑制 VSMCs 的增殖和迁移 (均 $P<0.05$), 而 0.5 $\mu\text{mol/L}$ 对 VSMCs 的凋亡无明显影响。ABZ 灌胃在小鼠再狭窄模型中能够显著减小新生内膜面积及降低 I/M 比值, 但是对中膜面积并无显著效应。0.5 和 1 $\mu\text{mol/L}$ ABZ 处理均显著抑制 CFL 去磷酸化和 MLC 的磷酸化, 且呈现浓度依赖的趋势 (均 $P<0.05$)。**结论**·ABZ 通过影响细胞骨架蛋白上 CFL 和 MLC 的磷酸化, 抑制 VSMCs 迁移和内膜增生, 从而对小鼠动脉血管再狭窄发挥治疗效应。

[关键词] 阿苯达唑; 血管平滑肌细胞; 内膜增生; 血管阻塞; 机制

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2020.05.006 **[中图分类号]** R552 **[文献标志码]** A

Therapeutic effects of albendazole on mice with artery stenosis and its mechanism

LU Fang-fang¹, YAO Jia-lu², NIU Xiao-yin³, WENG Zhen^{4#}, HE Yang^{1,4#}

1. Jiangsu Institute of Hematology, The First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215006, China; 2. Department of Cardiology, Suzhou Municipal Hospital, Suzhou 215002, China; 3. Shanghai Institute of Immunology, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China; 4. MOE Engineering Center of Hematological Disease, Soochow University, Suzhou 215123, China

[Abstract] **Objective**·To investigate the effect of albendazole (ABZ) on mouse femoral arteries restenosis and explore its possible mechanism. **Methods**·Vascular smooth muscle cells (VSMCs) were cultured *in vitro* with 0.5 and 1 $\mu\text{mol/L}$ ABZ, and evaluated for cell proliferation, migration, and apoptosis by MTT, Transwell assay, and Annexin V-PI staining flow cytometry, respectively; and Western blotting was also used for the analysis of phosphorylation mechanism of cytoskeleton proteins cofilin (CFL) and myosin light chain (MLC). Stenosis was established in the unilateral femoral artery of 10-week-old wildtype male C57BL/6 mice by perivascular cuff placement and high fat chow breeding for 4 weeks. After successful modeling, mice were randomly divided into control group (equal volume of solvent) and ABZ group (1.5 mg/d) for gavage, and femoral arteries were collected 4 weeks later for H-E histological analysis of intimal area, medial area, and intima/media (I/M) ratio to clarify the severity of restenosis. **Results**·Both 0.5 and 1 $\mu\text{mol/L}$ ABZ could significantly inhibit the proliferation and migration of VSMCs (both $P<0.05$), while 0.5 $\mu\text{mol/L}$ had no significant effect on the apoptosis of VSMCs. ABZ gavage could significantly reduce the neointimal area and I/M ratio in the restenosis mice, while there were no effects on the median area. Both 0.5 and 1 $\mu\text{mol/L}$ ABZ treatment could significantly inhibit CFL dephosphorylation and MLC phosphorylation, which showed a concentration-dependent trend (both $P<0.05$). **Conclusion**·ABZ inhibits VSMCs migration and intimal hyperplasia, *via* affecting the phosphorylation of cytoskeleton protein CFL and MLC, thereby resulting in therapeutic effects on restenosis of mice.

[Key words] albendazole; vascular smooth muscle cell; intimal hyperplasia; vascular occlusion; mechanism

血管再狭窄 (restenosis) 是一类源于新生内膜增生的血管病变, 在心脏和外周血管成形术、旁路移植术、动脉内膜切除术及人工动静脉瘘术后均有可能出现, 被认为

是影响血管置换术和血管成形术远期疗效的主要原因^[1]。临床研究^[2-3]显示, 血管再狭窄在进行血管重建术后的发生率仍然高达 30% ~ 50%。目前在临床上, 对于血管再

[基金项目] 国家自然科学基金 (81700129); 苏州市科技计划 (SYS201704); 上海市卫生和计划生育委员会科研课题 (201640137)。

[作者简介] 路芳芳 (1993—), 女, 硕士生; 电子信箱: 535837432@qq.com。

[通信作者] 何杨, 电子信箱: heyang1963@163.com。翁震, 电子信箱: zhwen@suda.edu.cn。# 为共同通信作者。

[Funding Information] National Natural Science Foundation of China (81700129); Scientific Plan of Suzhou Municipal Government (SYS201704); Research Program of Shanghai Municipal Commission of Health and Family Planning (201640137)。

[Corresponding Author] HE Yang, E-mail: heyang1963@163.com. WENG Zhen, E-mail: zhwen@suda.edu.cn. #Co-corresponding authors.

狭窄的治疗仍未找到较好的治疗方法。近年来, 研究^[4]表明, 内侧动脉层中过度的血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cells, VSMCs) 增殖和迁移在内膜增生性疾病的发病机制中起着重要作用。因此, 如何有效抑制和控制 VSMCs 的增殖和迁移是血管再狭窄疾病治疗的重要切入点。

阿苯达唑 (albendazole, ABZ) 是一种咪唑衍生物类广谱驱肠虫药物^[4-5]。通过抑制寄生虫细胞中微管形成和葡萄糖摄取发挥驱虫作用。除了在驱虫方面的作用外, ABZ 还可以通过抑制肿瘤细胞的增殖或者通过某些信号通路上调肿瘤坏死因子的表达来诱导细胞凋亡, 从而发挥抗肿瘤的作用。有研究^[6-7]表明, 微管的组装和排列能够影响 VSMCs 的迁移。因此, 我们推测 ABZ 可能通过影响 VSMCs 的生物学特性, 包括增殖、迁移及凋亡, 从而影响血管再狭窄的过程。本研究探讨在外周套管诱发狭窄的小鼠模型中, ABZ 作为潜在治疗药物的作用效应, 并探究其作用机制。

1 材料与方法

1.1 材料

人血管平滑肌细胞购自美国 Life Technology 公司; ABZ、二甲基亚砜 (DMSO) 购自美国 Sigma 公司; 细胞培养试剂包括 DMEM/F12 培养基、胎牛血清及 100×青霉素-链霉素溶液购自美国 Thermo Fisher 公司; 细胞迁移实验试剂 I 型胶原蛋白及材料 Transwell 小室 (孔径 8 μm) 购自美国 Millipore 公司; 血小板衍生的生长因子 BB (PDGF-BB) 购自美国 R&D 公司; 抗体包括兔抗人磷酸化及总肌球蛋白轻链 2、兔抗鼠磷酸化及总丝切蛋白 (cofilin, CFL)、GAPDH 购自美国 Cell signaling Technology 公司; Annexin V-PI 细胞凋亡试剂盒及细胞裂解液 RIPA 液购自中国南通碧云天生物技术研究。

1.2 实验动物

雄性 8~10 周龄 C57BL/6 小鼠 (体质量 22~25 g) 购自北京维通利华公司, 所有动物置于 SPF 环境中进行饲养。动物生产许可证号为 SCXK (京) 2019-0009, 使用许可证号为 SYXK (苏) 2017-0043, 动物实验及处理方案经过苏州大学动物伦理委员会审批 (审批号 201810A530)。

1.3 细胞增殖实验

将 VSMCs 调整浓度至 2×10^4 个/mL 后接种于 48 孔

板中, 每孔 0.5 mL。随后将培养板置于 37℃、5% CO₂ 的培养箱中静置 6 h 使细胞贴壁。随后在不同孔中加入浓度为 0.5、1 μmol/L 的 ABZ 或等体积的 DMSO 进行孵育培养, 并在 24 h 及 48 h 时间点加入 MTT 溶液, 通过酶标仪进行细胞存活率测定吸光度 [$D(490 \text{ nm})$]。

1.4 Transwell 细胞迁移实验

参照相关文献^[8], 将 500 μL I 型胶原蛋白 (3.79 mg/mL) 与 50 μL 的 NaOH (0.2 mol/L) 和 100 μL 的 100×青霉素-链霉素溶液混合后置于冰上, 然后在混合溶液中加入 3×10^5 个重悬于 250 μL DMEM/F12 的经过血清饥饿处理 5~6 h 的 VSMCs, 并充分混合。将等分的含有 VSMCs 的上述混合溶液 (100 μL) 转移至 24 孔 Transwell 小室的上室中, 随后将 Transwell 小室在 37℃ 下孵育 20 min 以形成凝胶, 取出后在下室中加入 0.6 mL 含 2.5% FBS、PDGF-BB 和 ABZ (0.5 或 1 μmol/L) 或 DMSO 对照的 DMEM/F12 培养基。同时, 在上室的凝胶上部加入含有 2.5% FBS 和相同浓度的 ABZ 或 DMSO 对照的 DMEM/F12 培养基 (0.1 mL) 进行覆盖。然后, 将 Transwell 板置于 37℃、5% CO₂ 细胞培养条件下孵育 48 h。为了量化 VSMCs 通过凝胶和 Transwell 孔迁移至多孔膜下部腔室表面的过程, 收集上部小室并通过浸入 4% 多聚甲醛中进行固定。用棉签去除凝胶并拭去上室膜表面未迁移的细胞。割下 Transwell 的多孔膜后, 按照产品说明书用 Diff-Quik 染色套件 (德国 Siemens 公司) 染色。于 100 倍正置显微镜下随机选取每个膜的 4 个区域进行计数并求和, 得出迁移细胞的总数。

1.5 流式细胞术评估细胞凋亡

将 VSMCs 调整浓度至 3×10^4 个/mL 后接种于 6 孔板中, 每孔 2 mL。随后将培养板置于 37℃、5% CO₂ 的培养箱中静置 6 h 使细胞贴壁。随后在不同孔中加入浓度为 0.5、1 μmol/L 的 ABZ 或等体积的 DMSO 进行孵育培养, 并在 48 h 后采用 Annexin V-FITC/PI 染色法评估细胞凋亡。将处理后的细胞与 5 μL Annexin V-FITC 混合, 在室温下避光孵育 10 min, 随后通过 PBS 洗涤后加入 10 μL PI 于室温下避光孵育 10 min。使用 Beckman-Coulter Gallios 流式细胞仪进行细胞凋亡检测, 通过仪器自带的 Kaluza Analysis 软件分析结果。

1.6 小鼠股动脉外周套管血管狭窄模型构建及 ABZ 处理

术前将小鼠通过腹腔注射 50 mg/kg 戊巴比妥钠进行麻醉。将其以仰卧位固定并置于解剖显微镜下, 采用眼科剪

在小鼠腿内侧切开一条 1 ~ 2 cm 的纵向切口, 并使用显微镊从股神经和股静脉与股动脉分离, 长度为 3 mm。采用长度为 2.0 mm 纵向切开细孔 PE 管 (内径 0.41 mm, 外径 0.51 mm; 英国 Smith 公司) 套在股动脉周围, 两端套管通过 6/0 缝合线结扎以实现血流部分阻断。通过连续缝合针法缝合切口皮肤后, 将小鼠置于干净鼠笼静待复苏。

将建模后的小鼠进行分组, 每组各 10 只小鼠。①实验组: 每天用溶解于芝麻油中的 1.5 mg ABZ 进行灌胃。②对照组: 每天采用等体积的芝麻油进行灌胃。在模型建立后第 2 天上午开始第一次灌胃, 并将实验组和对照组小鼠在模型建立后置于含有高脂饲料 (TP28600, 南通特洛菲饲料有限公司) 的笼中进行饲养。4 周后通过心脏灌注含 4% 甲醛的 PBS 处死动物, 并获得股动脉进行组织学分析。

1.7 组织学和形态分析

切下两侧股动脉, 包埋在石蜡块中, 切成 5 μm 薄片并进行苏木精-伊红 (H-E) 染色。采用 Leica DM2000 显微镜图像采集后, 从每条动脉中选择每 600 mm^2 截取的 3 个横截面进行定量。使用 Image J 软件分析图像。测量内膜 (intima) 和中膜 (media) 区域, 并计算内膜与中膜的比例 (I/M)。

1.8 蛋白质印迹法 (Western blotting) 分析

将 VSMCs 在 0.5 或 1 $\mu\text{mol/L}$ ABZ 或等体积 DMSO 存在的情况下, 联合 20 ng/mL PDGF 处理 24 ~ 48 h 后, 使用适量的 RIPA 溶液将 VSMCs 裂解, 12 000 $\times g$, 4 $^{\circ}\text{C}$ 下离心 15 min, 获得含有蛋白的上清溶液。经过 BCA 法进行蛋白定量后, 将含有 30 ~ 50 μg 蛋白的样品溶液在 10% SDS-聚丙烯酰胺凝胶上电泳分离, 并转移到 PVDF 膜上。在室温下, 将膜用 5% 脱脂牛奶中封闭 2 h 后, 在 4 $^{\circ}\text{C}$ 条件下与一抗 (1:1 000) 孵育过夜。将 PVDF 膜在含 1% Tween-20 的 PBS 中洗涤 3 次后, 与适当浓度的 HRP 标记的二抗 (1:50 000 稀释) 于室温下孵育 1 h, 重复上述洗膜后, 采用 ECL 底物试剂盒显影曝光, 对特异性蛋白条带采用 Image J 软件进行半定量分析。采用 GAPDH 蛋白作为内参对照。

1.9 统计学分析

采用 GraphPad Prism 7 软件进行统计学分析, 数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。多组间比较采用单因素方差分析结合 Tukey HSD 与 SNK 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ABZ 浓度确定

将 VSMCs 与不同浓度的 ABZ 进行孵育后, 构建 IC_{50} 的曲线以明确 ABZ 的使用浓度。结果显示, ABZ 浓度为 0.5 ~ 1 $\mu\text{mol/L}$ 时能够实现对细胞生长的半数抑制 (图 1)。因此, 采用 0.5 和 1 $\mu\text{mol/L}$ 作为后续实验的浓度。

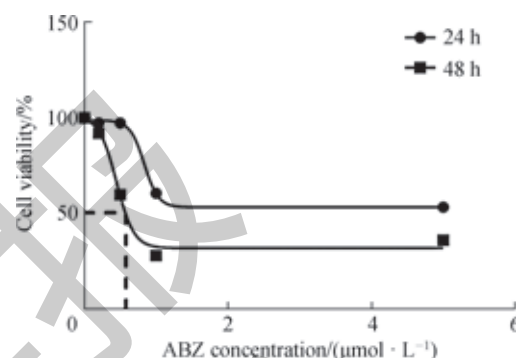


图 1 ABZ 对细胞起效的最低浓度

Fig 1 Minimum concentration of ABZ to act on cells

2.2 ABZ 对 VSMCs 增殖和迁移的抑制作用

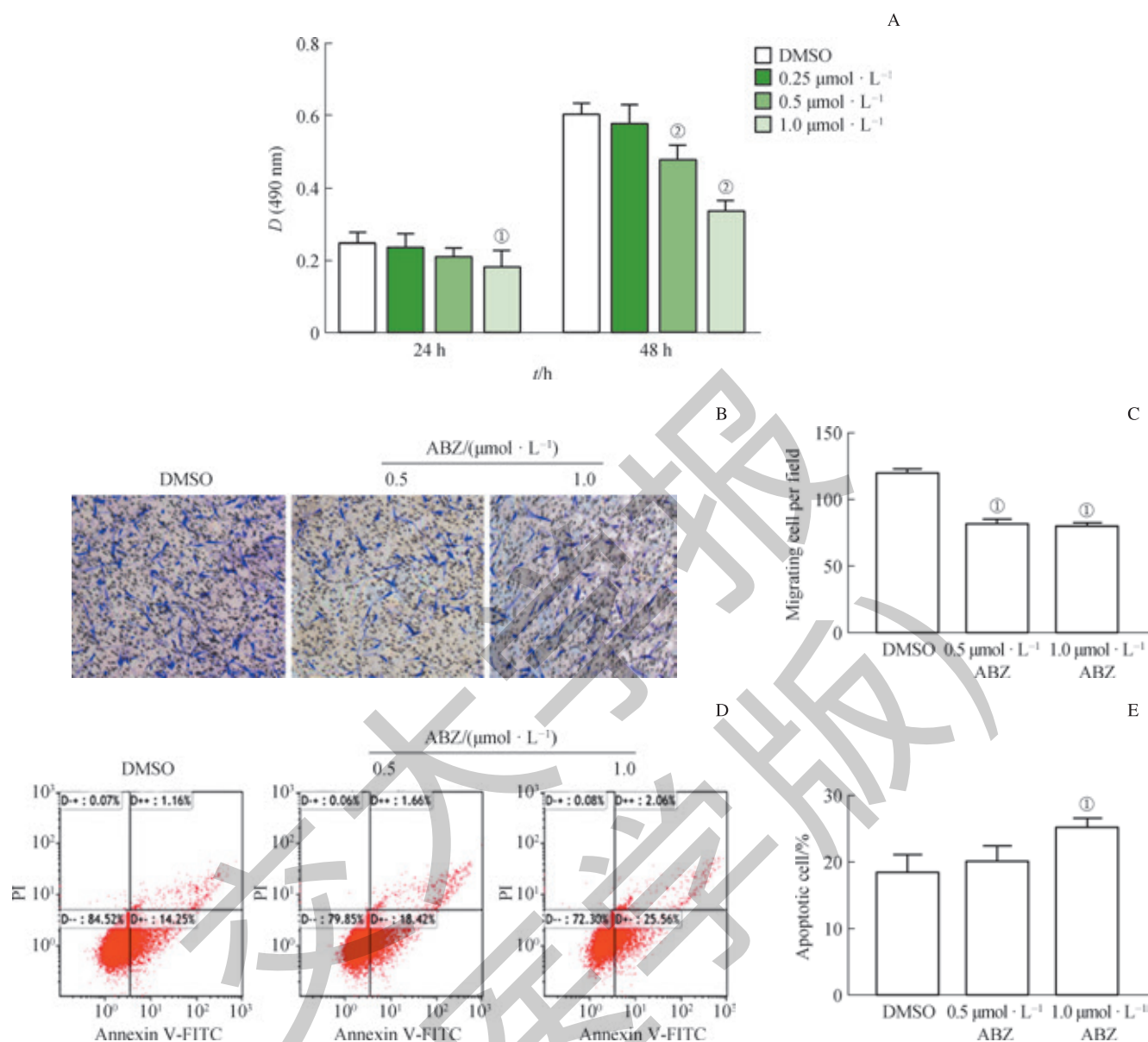
0.5 和 1 $\mu\text{mol/L}$ ABZ 均能够显著抑制 VSMCs 的增殖 (图 2A)。细胞迁移实验结果显示 0.5 和 1 $\mu\text{mol/L}$ ABZ 均能够显著抑制 VSMCs 的迁移 (图 2B、2C)。通过流式细胞术观察 48 h 时 ABZ 对 VSMCs 凋亡的影响, 结果显示 1 $\mu\text{mol/L}$ ABZ 能够显著增加 VSMCs 的凋亡, 而在 0.5 $\mu\text{mol/L}$ 时无此效应。

2.3 ABZ 对再狭窄小鼠模型新生内膜增生的抑制作用

体外实验结果提示 ABZ 能够影响 VSMCs 的增殖和迁移, 进一步通过股动脉外周套管法构建了小鼠血管再狭窄的模型验证 ABZ 在体内的作用效应。结果显示, 与对照组小鼠比较, ABZ 灌胃能够显著降低新生内膜面积及 I/M 比值 (图 3), 但是对中膜面积并无显著效应。

2.4 ABZ 干预血管再狭窄的作用机制

相较于对照溶剂 DMSO 处理, 0.5 和 1 $\mu\text{mol/L}$ ABZ 处理均能够显著抑制 CFL 去磷酸化和肌球蛋白轻链 (myosin light chain, MLC) 的磷酸化, 且呈现浓度依赖的趋势 (均 $P < 0.05$), 见图 4。



Note: A. Effect of ABZ on proliferation of VSMCs (^① $P=0.003$, ^② $P=0.000$, compared with DMSO group). B. Effect of ABZ on migration of VSMCs ($\times 100$). C. Quantitative results of cell migration (^① $P=0.000$, compared with DMSO group). D. Flow cytometry detection of cell apoptosis after ABZ treatment for 48 h. E. Quantitative results of cell apoptosis (^① $P=0.002$, compared with DMSO group).

图 2 ABZ 对 VSMCs 增殖、迁移及凋亡的影响

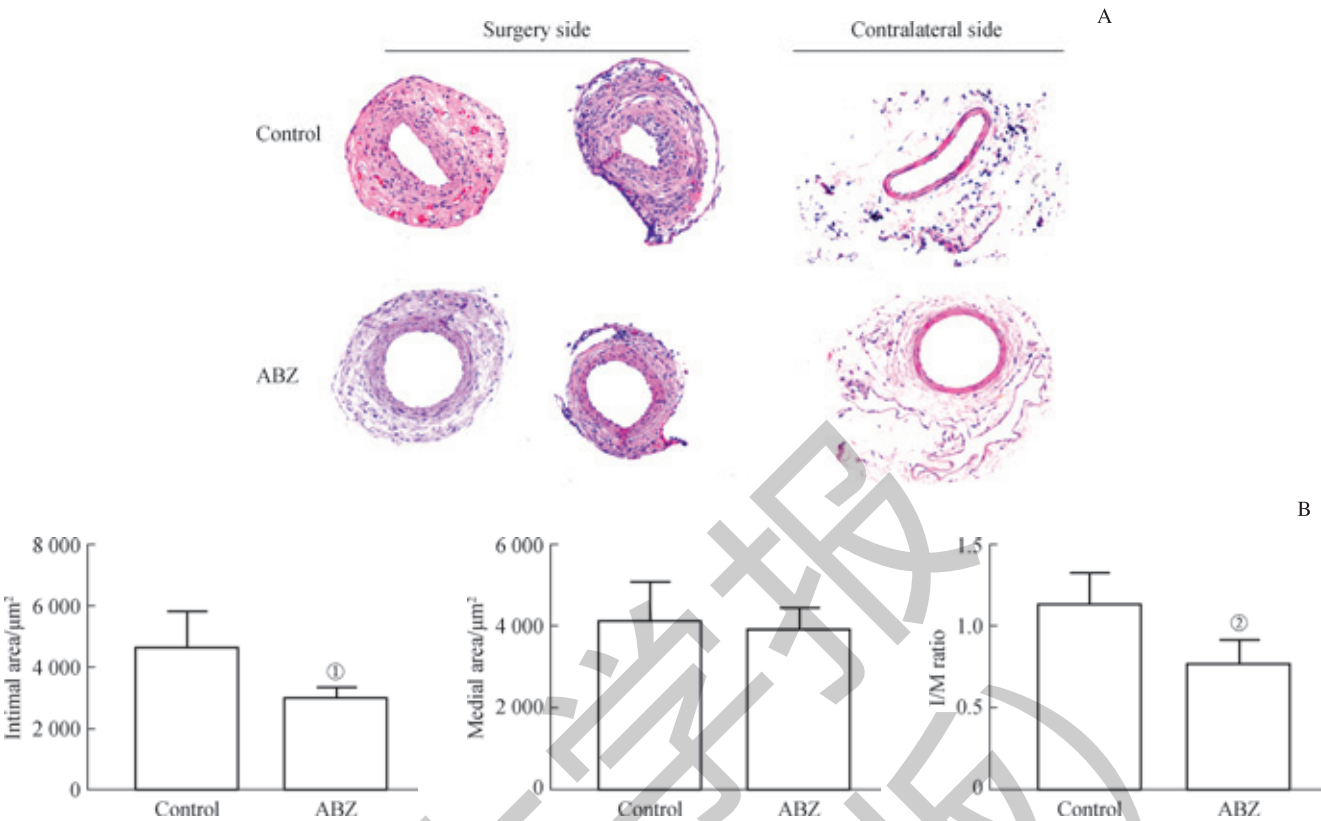
Fig 2 Effects of ABZ on proliferation, migration and apoptosis of VSMCs

3 讨论

VSMCs 在许多血管疾病中起着重要作用。在发生动脉损伤时, VSMCs 通过从静止的收缩表型转变为具有增殖性和迁移性的表型进行应答。通过增生、迁移和细胞外基质的产生, VSMCs 有助于在动脉粥样硬化以及支架置入后再狭窄中出现的阻塞性血管病灶的形成^[9]。随着社会发展、生活水平的提高以及人口老龄化趋势的到来, 阻塞性血管病的发病率和死亡率呈增高趋势。尽管目前在临床上使用的药物洗脱支架已成功地预防了再狭窄, 但是

由于每年植入支架患者的数量巨大, 再狭窄和复发性再狭窄仍然很普遍。因此, 在临床实践中仍需安全有效的方法来治疗复发性再狭窄。

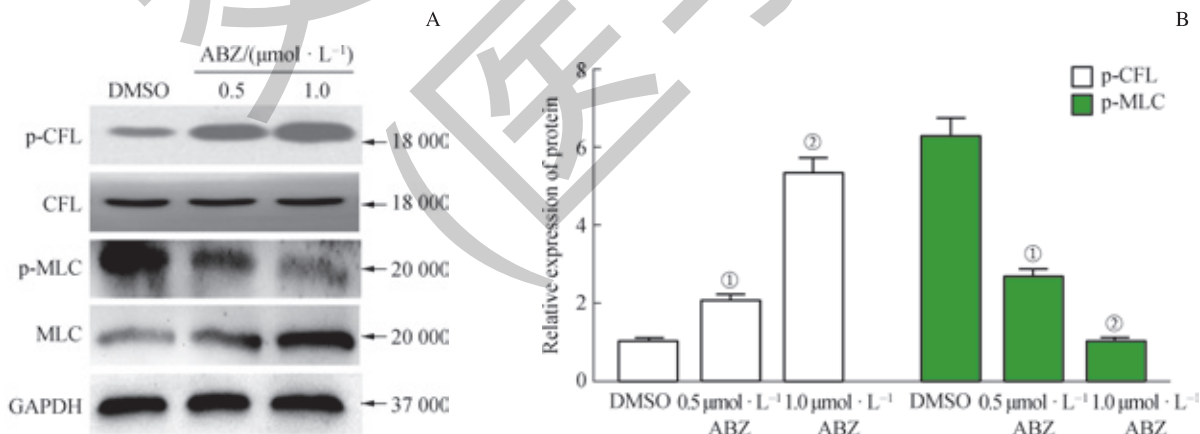
ABZ 是苯并咪唑氨基甲酸酯类驱虫药, 其最初作为抗寄生虫药于 1975 年问世, 并以其对人体和农场动物的功效和低毒性而备受关注^[9]。ABZ 作为能够结合 β -微管蛋白受体的激动剂, 通过改变微管蛋白聚合实现对寄生虫的抑制^[9]。ABZ 破坏微管聚合的潜在机制, 促进了其作为微管结合剂用于抗肿瘤药物的实验研究。先前的研究^[6, 10]已经确定了几种苯并咪唑氨基甲酸酯(包括 ABZ)在多种肿



Note: A. H-E staining of vessels in ABZ group and control group ($\times 200$). B. Intimal area (^① $P=0.016$, compared with control group), medial area, and I/M ratio (^② $P=0.005$, compared with control group).

图 3 ABZ 在再狭窄小鼠模型中对内膜增生的抑制作用

Fig 3 Effect of ABZ on intimal hyperplasia in a murine model of restenosis



Note: A. Both 0.5 and 1 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ABZ treatment inhibited CFL dephosphorylation and MLC phosphorylation. B. Quantitative analysis of ABZ on phosphorylation levels of CFL (^① $P=0.020$, ^② $P=0.001$, compared with DMSO group) and MLC (^① $P=0.020$, ^② $P=0.001$, compared with DMSO group).

图 4 ABZ 对 CFL 和 MLC 磷酸化的影响

Fig 4 Effects of ABZ on CFL and MLC phosphorylation

瘤细胞系中的抗肿瘤效应, 主要包括肺癌、白血病和皮下鳞癌。另外, 也有研究^[11]评价了关于 ABZ 与 2- 甲氧基雌二醇或紫杉醇的组合的协同抗肿瘤作用。此外, ABZ 可抑制血管内皮生长因子的分泌并防止恶性腹水的形成。据报道^[11], ABZ 可以通过 SIRT3/ROS/P38 MAPK/TTP 轴上调肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 的水平, 从而发挥抗肿瘤的作用。

本研究结果表明, ABZ 还可以抑制血管平滑肌细胞的增殖和迁移。这与微管组织的破坏和其他细胞骨架成分如丝状肌动蛋白分布的继发变化有关。ABZ 处理可能导致细胞骨架蛋白的重排, 从而影响了 VSMCs 的生物学功能。尽管由 ABZ 诱导的凋亡可能有助于抑制作用, 但该因素在血管狭窄模型中并非主要决定因素。重要的是, ABZ 治疗可有效减少动脉损伤后新内膜的形成, 而该作用被认为是通过在损伤部位抑制 VSMCs 增殖和迁移介导的, 而且并不影响体内血管的再内皮化。因此, 该疗法可用于治疗与病理性 VSMCs 增殖有关的血管疾病。另外, ABZ 的优势还在于具有较低的不良反应风险, 并且这种低毒效应即使在人体中进行长期服用亦是如此^[9]。在本研究中, 我们也未观察到明显的不良反应。

目前, 有关 VSMCs 迁移的分子机制已得到充分描述, 其始于将外部配体结合转化为内部生化事件的生长因子和炎症细胞因子受体的结合, 包括 PDGF、碱性成纤维细胞生长因子 (basic fibroblast growth factor, bFGF) 和肿瘤坏死因子在内的多种可溶性配体复合物能够在 VSMCs 诱导迁移^[12]。而参与 VSMC 迁移的蛋白主要包括 GTPases (如 RhoA 和 Rac1)、丝裂原激活的蛋白 (mitogen-activated protein, MAP) 激酶 (如 p38) 以及细胞骨架和肌动蛋白重构蛋白 [如 CFL、MLC 及热休克蛋白 (heat shock protein,

HSP) 27]。这些蛋白的协调激活使平滑肌细胞突出伪足, 实现肌动蛋白重构, 并允许细胞向趋化刺激迁移。MLC 磷酸化是 SMC 迁移中必不可少的生化事件, 因为它启动了肌球蛋白 ATPase 活性、肌动蛋白聚合以及组织定向细胞运动所必需的功能性肌动蛋白 - 肌球蛋白运动单位^[13]。许多趋化性细胞因子通过激活 MLC 磷酸化来启动迁移^[13]。另外, MAPK 诱导的细胞迁移需要 MLC 磷酸化^[13]。本研究检测到 ABZ 处理后能够显著降低 MLC 的磷酸化。之前的研究^[8]显示, CFL 在未刺激的 VSMCs 中以磷酸化状态存在, 当出现 PDGF 激活后, 其活性受去磷酸化作用的调节, 从而使其能够与迁移细胞的主要片状脂膜上的 F-肌动蛋白结合影响 VSMCs 的迁移。在本研究中, 我们观察到了 CFL 磷酸化水平在 ABZ 处理的细胞中出现升高的现象。

本研究存在一些不足之处。在 ABZ 对细胞增殖抑制的分子机制上, 之前的研究显示 ABZ 能够通过影响细胞周期蛋白复合物 M 期促进因子 (M-phase promoting factor, MPF) 中 Cdc2、cyclinA 及 cyclin B 的磷酸化抑制细胞由 G₂ 期向 M 期的转化^[9], 本研究并未进行检测, 可能需要在以后的研究中进一步明确。其次, 有研究认为, 在发生损伤的血管中, VSMCs 会出现表型转化, 其特征为收缩标志物表达减少, 同时增殖、迁移和细胞外基质标志物表达增加^[14]。本研究中对血管的 H-E 染色结果提示, VSMCs 在损伤血管中的增殖和迁移显著增加。然而, 在具体的分子信号机制中, 仍需进一步探索。

综上所述, 本研究结果表明, ABZ 通过影响细胞骨架蛋白上 CFL 和 MLC 的磷酸化, 抑制 VSMCs 迁移和内膜增生。该结果提示, ABZ 可能是新内膜增生和血管阻塞性疾病的重要治疗药物。

参 考 文 献

- [1] Harskamp RE, Williams JB, Hill RC, et al. Saphenous vein graft failure and clinical outcomes: toward a surrogate end point in patients following coronary artery bypass surgery[J]. *Am Heart J*, 2013, 165(5): 639-643.
- [2] Antoniadis AP, Mortier P, Kassab G, et al. Biomechanical modeling to improve coronary artery bifurcation stenting: expert review document on techniques and clinical implementation[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2015, 8(10): 1281-1296.
- [3] Buccheri D, Piraino D, Andolina G, et al. Understanding and managing in-stent restenosis: a review of clinical data, from pathogenesis to treatment[J]. *J Thorac Dis*, 2016, 8(10): E1150-E1162.
- [4] Chistiakov DA, Orekhov AN, Bobryshev YV. Vascular smooth muscle cell in atherosclerosis[J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2015, 214(1): 33-50.
- [5] Küster T, Stadelmann B, Aeschbacher D, et al. Activities of fenbendazole in comparison with albendazole against *echinococcus multilocularis* metacystodes *in vitro* and in a murine infection model[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2014, 43(4): 335-342.
- [6] Zhang QL, Lian DD, Zhu MJ, et al. Antitumor effect of albendazole on cutaneous squamous cell carcinoma (SCC) cells[J]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019: 3689517.
- [7] Zhou F, Du J, Wang J. Albendazole inhibits HIF-1 α -dependent glycolysis and VEGF expression in non-small cell lung cancer cells[J]. *Mol Cell Biochem*, 2017, 428(1-2): 171-178.
- [8] Ji Y, Weng Z, Fish P, et al. Pharmacological targeting of plasminogen activator inhibitor-1 decreases vascular smooth muscle cell migration and neointima formation[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2016, 36(11): 2167-2175.
- [9] Zhang X, Zhao J, Gao X, et al. Anthelmintic drug albendazole arrests human gastric cancer cells at the mitotic phase and induces apoptosis[J]. *Exp Ther Med*, 2017, 13(2): 595-603.
- [10] Králová V, Hanušová V, Staňková P, et al. Antiproliferative effect of benzimidazole anthelmintics albendazole, ricobendazole, and flubendazole in intestinal cancer cell lines[J]. *Anticancer Drugs*, 2013, 24(9): 911-919.
- [11] Wang LJ, Lee YC, Huang CH, et al. Non-mitotic effect of albendazole triggers apoptosis of human leukemia cells *via* SIRT3/ROS/p38 MAPK/TTP Axis-mediated TNF- α upregulation[J]. *Biochem Pharmacol*, 2019, 162: 154-168.
- [12] Ray M, Autieri MV. Regulation of pro- and anti-atherogenic cytokines[J]. *Cytokine*, 2019, 122: 154175.
- [13] Karki P, Birukov KG. Rho and reactive oxygen species at crossroads of endothelial permeability and inflammation[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2019, 31(13): 1009-1022.
- [14] Zhang YN, Xie BD, Sun L, et al. Phenotypic switching of vascular smooth muscle cells in the 'normal region' of aorta from atherosclerosis patients is regulated by mir-145[J]. *J Cell Mol Med*, 2016, 20(6): 1049-1061.

[收稿日期] 2019-10-25

[本文编辑] 吴 洋

