

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.16.008

17-AAG 对大鼠颈总动脉球囊损伤后内膜增生的影响及其作用机制*

薛 旺¹ 范茂丹² 王 波³ 江 江¹ 史承勇^{3Δ}

(1 解放军第 422 医院心血管内科 广东 湛江 524005;

2 空军杭州特勤疗养中心门诊 浙江 杭州 310002; 3 解放军第 903 医院心血管内科 浙江 杭州 310013)

摘要 目的:研究 17- 丙烯胺-17 去甲氧格尔德霉素(17-Allylamino-17-emethoxy-geldanamycin, 17-AAG)对球囊损伤后大鼠颈总动脉内膜增生的影响及可能作用机制。**方法:**将清洁级雄性 SD 大鼠 36 只按照随机数字法分为假手术组(Sham 组)12 只、球囊损伤组(Balloon injury, BI 组)12 只及 17-AAG 治疗组(17-AAG 组)12 只。采用 2F Fogarty 球囊建立大鼠颈总动脉球囊损伤组模型, 17-AAG 治疗组大鼠在建模后腹腔注射 17-AAG(20 mg/kg 2d)。各组大鼠于球囊损伤 3 周后取损伤段颈总动脉,通过 HE 染色观察血管内膜形态学改变并评估内膜增生情况,免疫组化染色(Immunohistochemical staining, IHS)法检测血管壁增殖细胞核抗原(Proliferating cell nuclear antigen, PCNA) 的表达, 评估血管平滑肌细胞的增殖情况。流式细胞术检测血管平滑肌细胞的凋亡情况。**结果:**BI 组、17-AAG 组大鼠球囊损伤后颈总动脉内膜出现不同程度增生, 内膜/中膜面积比(Intima area/Membrane area, I/M)均较 Sham 组显著升高($P<0.05$);17-AAG 组的 I/M 较 BI 组明显下降($P<0.05$)。BI 组、17-AAG 组颈总动脉 PCNA 表达水平较 Sham 组明显升高($P<0.05$),较 BI 组显著降低($P<0.05$)。BI 组、17-AAG 组大鼠血管平滑肌细胞凋亡率较 Sham 组显著升高($P<0.05$);17-AAG 组大鼠血管平滑肌细胞凋亡程度较 BI 组明显升高($P<0.05$)。**结论:**17-AAG 对球囊损伤后颈总动脉内膜增生存在抑制作用,其机制可能是通过提高血管平滑肌细胞凋亡率影响其增殖程度。

关键词:17- 丙烯胺-17 去甲氧格尔德霉素;内膜增生;球囊损伤;血管平滑肌细胞;凋亡

中图分类号:R-33;R543.3 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2019)16-3044-05

A Study on the Influence of 17-Allylamino-17-emethoxy-geldanamycin on the Intimal Hyperplasia after Carotid Artery Balloon Injury in Rats*

XUE Wang¹, FAN Mao-dan², WANG Bo³, JIANG Jiang¹, SHI Cheng-yong^{3Δ}

(1 Department of Cardiovascular Medicine, 422 Hospital of PLA, Zhanjiang, Guangdong, 524005, China;

2 Hangzhou Sanatorium Centre of Air Force, Hangzhou, Zhejiang, 310002, China;

3 Department of Cardiovascular Medicine, 903 Hospital of PLA, Hangzhou, Zhejiang, 310013, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the influence and possible mechanism of 17-Allylamino-17-emethoxy-geldanamycin (17-AAG) on the intimal hyperplasia after carotid artery balloon injury in rats. **Methods:** Thirty-six male SD rats were divided into Sham group (n=12), BI group (n=12) and 17-AAG group (n=12) randomly. SD rats were injured using a 2F Fogarty balloon embolectomy catheter. 17-AAG group were disposed by intraperitoneal injecting 17-AAG at a dose of 20 mg/kg2d. After carotid artery balloon injured 21 days, the damage area of the segment were harvested, HE staining was performed to observe the morphological changes of intima and to evaluate the degree of intimal hyperplasia. The expression of proliferating cell nuclear antigen (PCNA) in each group were by immunohistochemical staining to evaluate the proliferation of vascular smooth muscle cells. The degree of apoptosis of vascular smooth muscle cells in each group were detected by flow cytometry. **Results:** The results of HE staining showed that there were different degrees of intimal hyperplasia following carotid artery injury in BI group and 17-AAG group. I/M ratio of BI group and 17-AAG group significantly increased than that of Sham group ($P<0.05$). I/M ratio of 17-AAG group distinctly decreased than that of BI group ($P<0.05$). The results of immunohistochemical staining showed that the expression of PCNA in carotid artery in BI group and 17-AAG group were significantly higher than that in Sham group ($P<0.05$). The expression of PCNA in 17-AAG group was significantly lower than that in BI group ($P<0.05$). Compared with Sham group, the apoptosis rate of vascular smooth muscle cells in BI and 17-AAG group significantly increased ($P<0.05$). Compared with BI group, the apoptosis rate of vascular smooth muscle cells in 17-AAG group obviously increased ($P<0.05$). **Conclusions:** The results of the present study demonstrated that 17-AAG appeared to attenuate intimal hyperplasia after carotid artery balloon injury in rats. The possible mechanism of inhibition of neointimal formation may be enhance the apoptosis rate of vascular smooth muscle cells.

* 基金项目:国家自然科学基金面上项目(81770506)

作者简介:薛旺(1981-),男,主治医师,研究方向:冠心病的诊断与治疗,电话:18998726081,E-mail:3157285953@qq.com

Δ 通讯作者:史承勇,男,硕士研究生,主治医师,研究方向:冠心病的诊断与治疗,电话:15157167101,E-mail:3177318463@qq.com

(收稿日期:2018-12-12 接受日期:2019-01-09)

Key words: 17-AAG; Intimal hyperplasia; Balloon injury; Vascular smooth muscle cell; Apoptosis

Chinese Library Classification(CLC): R-33; R543.3 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2019)16-3044-05

前言

冠状动脉再狭窄(restenosis, RS)是 PCI 术后的重要并发症^[1,2],可以诱发恶性心血管事件,影响患者临床预后及远期疗效。研究显示^[3-5]血管平滑肌细胞的异常增殖、迁移是 RS 发生的中心环节,其增殖与凋亡的平衡失调决定 RS 的发生与发展。17- 烯丙胺 -17- 脱甲氧基格尔德霉素 (17-ally lamino-17-emethoxy- geldanamycin, 17-AAG)作为一种新型抗肿瘤药,是热休克蛋白 90(Hsp90)的抑制剂,可以通过提高肿瘤细胞的凋亡及抑制肿瘤细胞增殖发挥抗肿瘤的作用。我们前期的研究发现^[6]17-AAG 对血管平滑肌细胞的增殖具有抑制作用,且抑制作用呈浓度依赖性,而 17-AAG 对血管平滑肌细胞凋亡的影响尚不明确。因此,本研究建立了颈总动脉球囊损伤及球囊损伤后 17-AAG 治疗模型,通过观察受损后颈总动脉管腔形态评估内膜增生情况,检测受损血管中 PCNA 表达水平及平滑肌细胞凋亡率,以评估血管平滑肌细胞的增殖及凋亡情况,旨在探索 17-AAG 抑制血管内膜增生的作用机制,为 17-AAG 治疗 PCI 术后血管再狭窄提供更多的参考依据。

1 材料与方法

1.1 实验材料

1.1.1 实验动物 清洁级雄性 SD 大鼠 36 只,体质量(220 ± 10)g,由海军军医大学实验动物中心提供。标准饲料规律喂饲,自由饮水,动物房中维持室温在(25 ± 2)℃,相对湿度($40\% \pm 2\%$),每日 8:00-22:00 定时光照,昼夜规律。

1.1.2 实验试剂及仪器 17-AAG(美国 LC Laboratories 提供)、PCNA 抗体(购于上海谷歌生物有限公司)、抗兔 / 鼠通用型免疫组化试剂盒、BSA(购于瑞士 Roche 公司)、胰酶(北京索莱宝科技有限公司)、2F Fogarty 冠状动脉扩张球囊 (美国 Edwards Lifescience 公司)、Runthrough NS(日本尔茂株式会社)、光学倒置显微镜(TMS1050 型,日本 OLYMPUS 公司)、Eppendorf centrifuge 5415D 型高速离心机(德国 Eppendorf 公司)、流式细胞计数仪(美国 Becton-Dickinson 公司)、MDF-392 超低温冰箱(日本三洋公司)等。

1.2 动物模型的建立与分组

将大鼠固定于动物手术台中央,麻醉满意后,消毒颈部皮肤。作颈正中切口暴露气管,钝性分离右侧颈总动脉,找到颈总动脉分叉处分离颈内、外动脉。在距颈总动脉分叉处 0.5 cm 微型血管夹夹闭颈内动脉,阻断血流。2F Fogarty 冠状动脉扩张球囊逆行插入颈总动脉,深度约 2.5 cm 左右,以 4.0 atm 压力扩张球囊并旋转球囊 120°,重复 3 次,使颈总动脉内膜剥脱。结扎颈外动脉近心端,松开颈内动脉血管夹后逐层缝合切口皮肤。术后消毒,青霉素 G 20 万 U/d 抗感染,共 3 天。Sham 组大鼠仅分离颈总动脉,不进行球囊损伤;17-AAG 组大鼠在进行球囊损伤后腹腔注射 17-AGG 20 mg/kg 2d,共计注射 10 次。

1.3 HE 染色观察血管形态及内膜增生情况

10%水合氯醛溶液腹腔注射麻醉大鼠,取各组大鼠颈总动脉损伤段血管,常规 4%多聚甲醛固定包埋。脱蜡后行 HE 染色,染色满意后脱水树脂封片。测量内膜厚度(IA)、中膜厚度(MA)、IA/MA,评估颈总动脉损伤段内膜增生情况。

1.4 免疫组织化学染色法检测 PCNA 的表达

10%水合氯醛溶液腹腔注射麻醉大鼠后,取各组大鼠颈总动脉损伤段血管,4%多聚甲醛固定 24h 后常规石蜡切片、脱蜡水化,链霉亲和素 - 生物素 - 过氧化物酶免疫组织化学方法(SABC)检测 PCNA 蛋白,光镜下观察 PCNA 蛋白阳性的血管平滑肌细胞,利用 Image pro-plus 分析软件检测分析平均积分光密度(Integrated optical density, IOD)。

1.5 流式细胞术检测血管平滑肌细胞的凋亡率

分离颈总动脉受损段,按文献^[7]的方法培养并鉴定血管平滑肌细胞。将各组血管平滑肌细胞分别接种于 96 孔板内(1×10^4 个 / 孔),培养 1 天。各组颈总动脉受损段平滑肌细胞在流式细胞术检测前均取样经 α - 肌动蛋白免疫荧光染色后,发现存在超过 95%的血管平滑肌细胞呈阳性表达,确认其分化状态未改变,可用于体外研究。胰酶充分消化各组平滑肌细胞后加入培养液终止消化反应,以 1000 r/min 在 Eppendorf centrifuge 5415D 型高速离心机中离心 5 min,弃上清后将细胞沉淀经流式细胞仪检测血管平滑肌细胞凋亡率。

1.6 统计学分析

数据使用 SPSS17.0 软件进行统计学分析,计量资料以均数 $\pm$ 标准差(Mean $\pm$ SD)表示,两样本均数比较采用 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 17-AAG 对大鼠颈总动脉球囊损伤后血管形态及内膜增生的影响

2.1.1 血管形态变化 Sham 组大鼠颈总动脉结构完整,管壁厚度均一,管腔正常,内皮细胞菲薄,排列规律整齐,内、外弹力板完整,内膜下血管平滑肌细胞呈梭形,无异常增殖,内膜中无平滑肌细胞迁移;BI 组、17-AAG 组大鼠颈总动脉血管腔形态不规则,面积缩小,可见内膜有不同程度增生,内弹力板破坏断裂,平滑肌细胞排列紊乱,增殖并迁移进入内膜,并且 BI 组较 17-AAG 组更为严重。具体见图 1。

2.1.2 内膜增生情况 BI 组、17-AAG 组的 I/M 较 Sham 组升高($P < 0.05$);17-AAG 组的 I/M 较 BI 组下降($P < 0.05$)。以上结果表明在球囊损伤后颈总动脉出现不同程度的内膜增生,而 17-AAG 能够抑制损伤后的内膜增生,见表 1。

2.2 17-AAG 对大鼠颈总动脉球囊损伤后 PCNA 表达的影响

Sham 组 PCNA 的表达较低,排列稀疏,PCNA 的 IOD 为 90.32 ± 1.28 ;球囊损伤后,BI 组中 PCNA 表达量明显升高,排列紊乱,分布致密,主要集中在血管内膜,PCNA 的 IOD 为 128.53 ± 8.75 ;17-AAG 组 PCNA 的 IOD 为 106.49 ± 6.33 。BI 组、17-AAG 组 PCNA 表达水平较 Sham 组升高 ($P < 0.05$),

17-AAG 组 PCNA 表达水平较 BI 组降低($P<0.05$),见图 2。

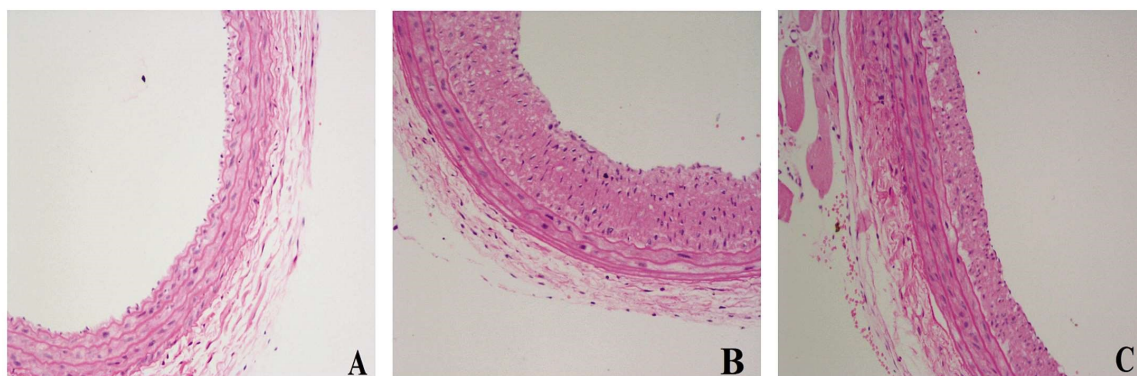


图 1 颈总动脉 HE 染色($\times 200$)

A. Sham 组 B. BI 组 C. 17-AAG 组

Fig.1 HE staining of carotid artery($\times 200$)

A. Sham Group B. BI Group C. 17-AAG Group

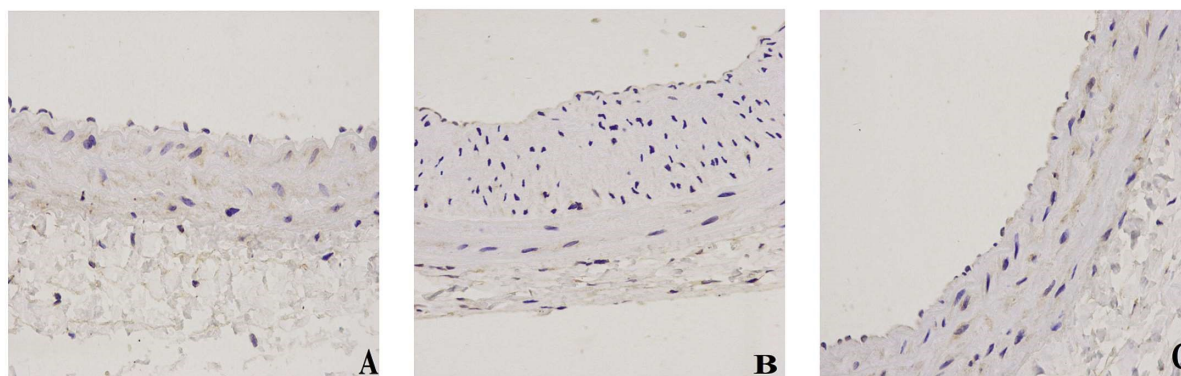
表 1 各组颈动脉在球囊损伤术后 21 天的形态学变化

Table 1 Morphological changes of carotid artery of each group at 21 days after balloon injury

Groups	IA (μm)	MA (μm)	IA/MA
Sham group	3.6 $\pm$ 1.1	82.7 $\pm$ 4.3	0.06 $\pm$ 0.007
BI group	89.1 $\pm$ 17.3*	98.6 $\pm$ 5.3	0.92 $\pm$ 0.53*
17-AAG group	38.2 $\pm$ 7.6* ^Δ	90.2 $\pm$ 6.3	0.41 $\pm$ 0.082* ^Δ

注: * $P<0.05$,与 Sham 组比较; ^Δ $P<0.05$,与 BI 组比较。

Note: * $P<0.05$, compared with Sham group, ^Δ $P<0.05$, compared with BI group.



Note: A. Sham Group B. BI Group C. 17-AAG Group.

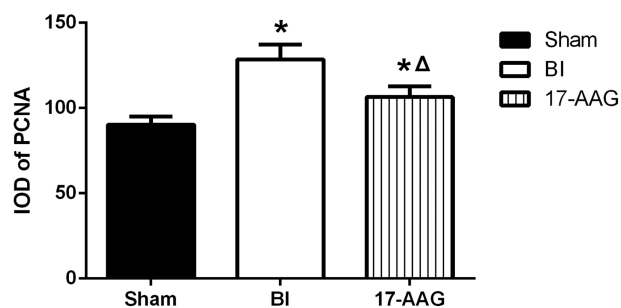


图 2 各组颈总动脉 PCNA 表达水平($\times 400$)

Fig.2 Expression of PCNA in the carotid artery of each group($\times 400$)

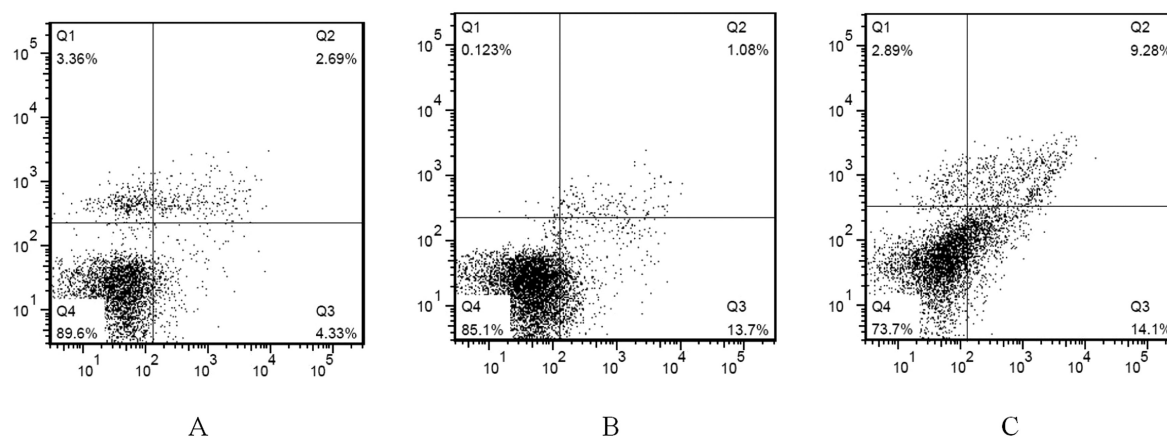
注: * $P<0.05$,与 Sham 组比较; ^Δ $P<0.05$,与 BI 组比较。

Note: * $P<0.05$, compared with Sham group, ^Δ $P<0.05$, compared with BI group.

2.3 17-AAG 对大鼠颈总动脉球囊损伤后血管平滑肌细胞凋亡率的影响

Sham 组、BI 组、17-AAG 组血管平滑肌细胞凋亡率分别为 $(6.83 \pm 1.76)\%$ 、 $(13.37 \pm 2.76)\%$ 、 $(21.92 \pm 3.71)\%$ 。BI 组、17-AAG 组大鼠血管平滑肌细胞凋亡率较 Sham 组升高 ($P < 0.05$)；

17-AAG 组大鼠血管平滑肌细胞凋亡率较 BI 组明显升高 ($P < 0.05$)。以上结果提示球囊损伤后颈总动脉血管平滑肌细胞出现不同程度凋亡；17-AAG 可促进球囊损伤后大鼠血管平滑肌细胞的凋亡，见图 3。



Note: A.Sham Group B.BI Goup C.17-AAG Group.

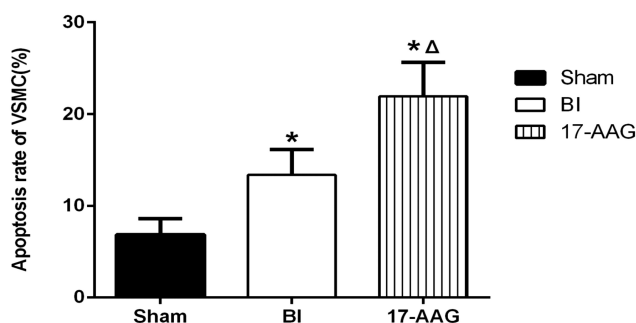


图 3 各组血管平滑肌细胞的凋亡率

Fig.3 Apoptotic rate of VSMC in each group

注: * $P < 0.05$, 与 Sham 组比较; $^{\Delta} P < 0.05$, 与 BI 组比较。

Note: * $P < 0.05$, compared with Sham group, $^{\Delta} P < 0.05$, compared with BI group.

3 讨论

经皮冠状动脉介入治疗术 (percutaneous coronary intervention, PCI) 发展至今, 在操作技术上经历了选择性冠状动脉造影术、经皮球囊导管冠状动脉腔内成形术的更替, 在植入物的选择上经历了裸金属支架到药物洗脱支架的变迁, 显著缩短了狭窄血管的再灌注时间, 挽救濒死心肌细胞, 改善了患者的预后^[8-11]。但手术操作中不可避免的损伤血管内皮细胞, 术后血管内膜增生造成的支架内再狭窄一直是影响 PCI 术后并发症和死亡率的重要问题。尽管涂层药物不断更新, 仍有 5-10% 的患者在 PCI 术后出现 RS^[12-16]。研究显示^[17-20]冠状动脉内皮损伤诱发的血管平滑肌细胞异常增殖和向内膜定向迁移引起的内膜增生是导致 RS 发生的主要病理机制。还有研究显示^[21-23]促进血管平滑肌细胞凋亡可以减轻由血管平滑肌介导的内膜增生。

17-AAG 是第一代格尔德霉素衍生物, 是苯醌安莎类 Hsp90 抑制剂^[24-27], 可以与 Hsp90 N 端的 ATP/ADP 位点特异性结合, 使 ATP 酶失活, 抑制 Hsp90 多分子伴侣复合体形成, 进而抑制下游 RAS、RAF、MEK、ERK 等多条与肿瘤生物学行为

相关的信号传导通路, 通过不同作用机制影响肿瘤细胞信号通路网络, 抑制肿瘤细胞增殖、转移, 增加肿瘤细胞凋亡^[28-30]。17-AAG 是脂溶性分子, 不易入血影响远处组织, 其固有的生物学特点决定其可能成为良好的支架涂层药物。目前, 将 17-AAG 作为支架涂层药物用于抑制血管内膜增生的研究较少。我们前期的研究发现 17-AAG 对血管平滑肌细胞的增殖具有抑制作用, 且抑制作用呈浓度依赖性。但 17-AAG 是否能够通过提高血管平滑肌细胞凋亡率实现抑制血管平滑肌细胞增殖的作用尚未可知。本研究结果显示大鼠颈总动脉在球囊损伤 21 天后血管腔形态不规则, 面积缩小, 平滑肌细胞增殖并迁移进入内膜, 可见内膜有不同程度增生; 而 17-AAG 能够减轻平滑肌细胞增殖、迁移引起的内膜增生。通过免疫组织化学染色法检测 PCNA 表达水平, 我们发现在球囊损伤内皮细胞后, 平滑肌细胞异常增殖并向内膜迁移, 而 17-AAG 能够抑制球囊损伤后的血管平滑肌细胞增殖、迁移, 减轻血管内膜增生。此外, 应用 17-AAG 21 天可促进大鼠血管平滑肌细胞凋亡, 以晚期凋亡的细胞增多为主, 且这种变化趋势与血管平滑肌的增殖程度成反比, 提示 17-AAG 通过调控血管平滑肌细胞的增殖与凋亡之间的平衡减轻球囊损伤后血管内膜增生。

综上所述,17-AAG 可能通过提高血管平滑肌细胞凋亡率,减轻颈总动脉球囊损伤后的平滑肌细胞增殖、迁移,抑制内膜增生。因此,17-AAG 作为药物洗脱支架备选抗血管平滑肌增殖药物,可能成为预防 PCI 术后支架内再狭窄的新手段。但 17-AAG 提高血管平滑肌细胞凋亡率的详细机制有待进一步研究证实。

参考文献(References)

- [1] 韩雅玲. 对急性 ST 段抬高型心肌梗死早期再灌注策略的再认识 [J]. 中华心血管病杂志, 2012, 40(4): 268-270
- [2] 董海, 荆全民, 徐凯, 等. 胸痛中心的成立对急性 ST 段抬高型心肌梗死患者救治的影响[J]. 解放军医学杂志, 2016, 41(6): 452-455
- [3] Qi Li, Xiayang Wu, Yangli Liu, et al. The effect of anagliptin on intimal hyperplasia of rat carotid artery after balloon injury [J]. Molecular Medicine Reports, 2017, 16: 8003-8010
- [4] 徐博, 赵龙, 张向阳. 切割球囊和普通球囊治疗冠状动脉支架内再狭窄有效性和安全性的 Meta 分析 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2014, 22(3): 298-303
- [6] 史承勇, 周磊, 杜贺, 等. 17-AAG 对颈动脉球囊损伤大鼠血管平滑肌细胞增殖影响的实验研究[J]. 现代生物医学进展, 2015, 15(36): 7054-7057
- [7] 尚茹茹, 刘晓红, 张锦, 等. 胰岛素样生长因子-1 对大鼠血管平滑肌细胞增殖及凋亡的影响 [J]. 中国药物与临床, 2017, 17(12): 1721-1723
- [8] Li Y, Zhang X, Gao J, et al. Increased telocytes involved in the proliferation of vascular smooth muscle cells in rat carotid artery balloon injury[J]. Sci China Life Sci, 2016, 59(7): 678-685
- [9] Klaus T, Julinda M, Robert AB, et al. Impact of coronary anatomy and stenting technique on long-term outcome after drug-eluting stent implantation for unprotected left main coronary artery disease [J]. JACC Cardiovasc Interv, 2014, 7(1): 29-36
- [10] Palmerini T, Benedetto U, Biondi-Zoccai G, et al. Long-term safety of drug-eluting and bare-metal stents: evidence from a comprehensive network meta-analysis[J]. J Am Coll Cardiol, 2015, 65(23): 2496-2507
- [11] Zhou X, Chen S, Zhu M, et al. Different effects of thiazolidinediones on in-stent restenosis and target lesion revascularization after PCI: a Meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 14464
- [12] 陈劲松, 陈韵岱, 田峰, 等. 冠心病合并糖尿病患者药物洗脱支架置入后 2 年支架内再狭窄的预测因素 [J]. 中华心血管病杂志, 2014, 42(1): 14-18
- [13] Deng B, Fang F, Yang T, et al. Ghrelin inhibits Ang II -induced expression of TNF-alpha, IL-8, MCP-1 in human umbilical vein endothelial cells[J]. Inter J Clin Exp Med, 2015, 8(1): 579-588
- [14] 张宇晨, 赵林, 陈方. ST 段抬高型心肌梗死经皮冠状动脉介入治疗预后的影响因素分析 [J]. 中国实用内科杂志, 2012, 32(11): 859-861
- [15] Dasari TW, Roe MT, Chen AY, et al. Impact of time of presentation on process performance and outcomes in ST-segment-elevation myocardial infarction: a report from the American Heart Association: Mission lifeline program[J]. Circ Cardiovasc Qual Outcomes, 2014, 7(5): 675-681
- [16] Li H, Jiang Z, Liu X, et al. Higher plasma level of STIM1, OPG are correlated with stent restenosis after PCI[J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(11): 21089-21097
- [17] Helkin A, Desai P, Bailey I, et al. Rat strain determines statin effect on intimal hyperplasia after carotid balloon injury [J]. J Vasc Surg, 2016, 63(2): 566-567
- [18] Chaturvedi S, Sacco RL. How recent data have impacted the treatment of internal carotid artery stenosis[J]. J Am Coll Cardiol, 2015, 65(11): 1134-1143
- [19] Zhao Y, Liu Y, Jing Z, et al. N-oleoylethanolamide suppresses intimal hyperplasia after balloon injury in rats through AMPK/PPARα pathway [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 496(2): 415-421
- [20] Li Q, Wu X, Liu Y, et al. The effect of anagliptin on intimal hyperplasia of rat carotid artery after balloon injury[J]. Mol Med Rep, 2017, 16(6): 8003-8010
- [21] 刘丹, 高乃婧, 田孝祥, 等. MicroRNA-124 对人脐静脉内皮细胞增殖和凋亡的影响[J]. 解放军医学杂志, 2016, 41(1): 7-11
- [22] 岳永强, 马珂, 李楠, 等. 血管紧张素 II 1 型受体相关蛋白的过表达促进血管平滑肌细胞凋亡并抑制内膜增生[J]. 中华血管外科杂志, 2017, 2(4): 240-246
- [23] Li YQ, Wang JY, Qian Z, et al. Osteocalcin inhibits intimal hyperplasia by regulating the NF-κB and TGF-β1/Smad2 signalling pathways in the rat carotid artery after balloon injury [J]. Eur J Pharmacol, 2017, 811: 232-239
- [24] Yun IS, Lee WJ. Reply: Heat Shock Protein 90 Inhibitor (17-AAG) Induces Apoptosis and Decreases Cell Migration Motility of Keloid Fibroblasts[J]. Plast Reconstr Surg, 2016, 137(2): 481e-482e
- [25] Wang J, Li Y, Sun W, et al. Synergistic effects of rmhTRAIL and 17-AAG on the proliferation and apoptosis of multiple myeloma cells [J]. Hematology, 2018, 23(9): 620-625
- [26] Joshi SS, Jiang S, Unni E, et al. 17-AAG inhibits vemurafenib-associated MAP kinase activation and is synergistic with cellular immunotherapy in a murine melanoma model[J]. PLoS One, 2018, 13(2): e0191264
- [27] Lv C, Zeng HW, Wang JX, et al. The antitumor natural product tanshinone IIA inhibits protein kinase C and acts synergistically with 17-AAG[J]. Cell Death Dis, 2018, 9(2): 165
- [28] Ui T, Morishima K, Saito S, et al. The HSP90 inhibitor 17-N-allylamino-17-demethoxy geldanamycin (17-AAG) synergizes with cisplatin and induces apoptosis in cisplatin-resistant esophageal squamous cell carcinoma cell lines via the Akt/XIAP pathway [J]. Oncol Rep, 2014, 31(2): 619-624
- [29] Zhao X, Wang J, Xiao L, et al. Effects of 17-AAG on the cell cycle and apoptosis of H446 cells and the associated mechanisms [J]. Mol Med Rep, 2016, 14(2): 1067-1074
- [30] 顾爱奋. 微生物来源的 Hsp90 抑制剂——抗癌格尔德霉素衍生物 17-AAG 的研究进展[J]. 国外医药抗生素分册, 2016, 37(2): 52-60