

Wnt 抑制因子 FrzA/sFRP-1 在急性心肌梗死后心脏破裂中的研究进展

李 幸,王 钧,杨毅宁*

(新疆医科大学第一附属医院心血管内科,乌鲁木齐 830011)

中图分类号:R541.4

文献标识码:A

文章编号:1006-2084(2019)06-1065-05

摘要:心脏破裂作为急性心肌梗死(AMI)最严重的并发症之一,其发生和发展过程复杂,受许多因素的影响。在心肌肥大、心肌纤维化、心室重构等病理生理过程,Wnt 信号通路具有多环节、多作用位点的特点,在信号转导中发挥十分重要的作用。近年来研究显示,Wnt 信号通路与心肌梗死联系密切。Wnt 信号通路的激活可加速心室重构,增加 AMI 后心脏破裂的风险。而作为 Wnt 通路的抑制因子 FrzA/可溶性 frizzled 相关蛋白 1 可以减少炎症细胞浸润,改善胶原沉积,增加毛细血管密度,显著减少心肌梗死面积,降低心脏破裂的发生率,从而改善心功能。

关键词:Wnt 信号通路;FrzA/可溶性 frizzled 相关蛋白 1;急性心肌梗死;心脏破裂

Research Progress of Wnt Inhibitor FrzA/sFRP-1 in Acute Myocardial Infarction Induced Cardiac Rupture

LI Xing, WANG Jun, YANG Yining. (Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, China)

Abstract: Cardiac rupture is one of the most serious complications of acute myocardial infarction (AMI). The process of its development is complicated with many influencing factors. Wnt signaling pathway plays an important role in the pathophysiological processes of cardiac hypertrophy, myocardial fibrosis and ventricular remodeling, which is an open pathway with multiple links and multiple action sites. Recent studies have shown a close relationship between the Wnt signaling pathway and myocardial infarction. Activation of Wnt signaling pathway can effectively accelerate ventricular remodeling and increase the risk of cardiac rupture after AMI. FrzA/soluble frizzled related protein-1, which is a Wnt pathways of inhibiting factor, can reduce inflammatory cells infiltration, improve collagen deposition and increase the capillary density, reduce myocardial infarction area, and reduce the incidence of cardiac rupture, thus improve cardiac function.

Key words: Wnt signaling pathway; FrzA/soluble frizzled related protein-1; Acute myocardial infarction; Cardiac rupture

急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 严重危害人类健康,而心脏破裂作为 AMI 最严重的并发症所带来的临床问题显得越来越突出。值得关注的是,目前冠心病的药物治理在心肌重构和心脏破裂中所起到的主要作用是抑制症状的进一步恶化,但最终并不能阻止其进展。因此,为了制订更多有效合理的策略以对抗心肌重构,降低心脏破裂发生率,需要进一步阐明其生物分子机制。研究

发现,健康成人心脏中的 Wnt 信号通路是静止的,而心肌梗死后这条信号通路会被激活,因此可以通过调节干预该途径,进而促进心肌梗死后梗死区的愈合^[1-2]。大多数研究认为抑制 Wnt 信号转导是有益的,但也有研究认为激活 Wnt 信号级联反应是有益的^[1-2]。Wnt 信号通路抑制因子 FrzA/可溶性 frizzled 相关蛋白 1 (soluble frizzled related protein-1, sFRP-1) 成为该领域的研究热点,并广泛应用于心肌梗死治疗中,有可能成为未来基因靶向预防及控制心肌梗死后心脏破裂的治疗途径之一。现从胶原重构、炎症反应和细胞凋亡等方面阐述 FrzA/sFRP-1 在 AMI 后心脏破裂中的发病机制。

DOI:10.3969/j.issn.1006-2084.2019.06.005

基金项目:国家自然科学基金(81770363)

*通信作者 E-mail:yangyn5126@163.com

1 Wnt 信号通路与 FrzA/sFRP-1

Wnt 信号转导是一种高度保守的途径,调节多种细胞生物学过程。正常生理条件下,Wnt 信号是静态的。Wnt 蛋白富含着半胱氨酸的糖基化蛋白,可与相应的细胞膜受体结合作用,因此它与细胞增殖、分化、凋亡等过程密切相关^[3-4]。Wnt 信号通路的经典途径如下:心肌细胞坏死后可释放有害的刺激信号,继而结合卷曲受体蛋白,激活 dvl 信号转导分子,与此同时抑制糖原合成酶激酶 3 β 活性,以减少 β 联蛋白(β -catenin)的降解,最终转录因子在细胞核中被激活,影响靶基因的表达。

Frizzled 家族成员以完整的膜蛋白为主。Wnt 与 Fz 受体结合,以修饰蛋白质的下游区域,从而完成 Wnt 信号转导途径的传递^[4]。FrzA/sFRP-1 通过将 Wnt 与其富含半胱氨酸的结构域(结构类似于卷曲受体的同源区域)结合来调控 Wnt,但因其无法通过穿膜区,不能使 Wnt 蛋白与质膜上的卷曲受体结合,最终负向的调控 Wnt 信号通路^[5]。另一方面,内皮细胞的细胞质中 β -catenin 的水平也降低,所以 FrzA/sFRP-1 的主要作用是抑制经典 Wnt 通路。

2 Wnt 抑制因子 FrzA/sFRP-1 与心脏破裂

FrzA/sFRP-1 阻止 Wnt 蛋白与卷曲受体结合,并通过特异性竞争抑制 Wnt 信号转导。Malekar 等^[6]研究表明,Wnt 信号通路的过度激活加速了心肌重构进展,从而参与了调节梗死区、非梗死区及交界区纤维化、胶原聚集、心室重构等病理生理过程。随着国内外学者对心脏破裂分子机制研究的不断深入,研究表明涉及心肌间质的缺血损伤和影响心室重构的因素也可能影响心脏破裂的发生^[6-8]。因此,FrzA 基因的过表达可以减少梗死面积,降低炎症细胞浸润的程度,并减少梗死和交界区域中的胶原蛋白积聚,进而减轻心室重构,改善心功能。阻断 Wnt 信号通路可能是预防 AMI 后心脏破裂的新的治疗途径。

2.1 Wnt 抑制因子 FrzA/sFRP-1 与胶原重构 胶原是人体各组织器官的基础结构,作为功能性蛋白,在人体内不断形成和降解,处于动态平衡。心肌细胞之间主要由纤维网状基质连接支持,这些心肌间质影响心脏结构和功能的完整性^[7]。Kim 等^[8]在转基因小鼠心脏中建立表达基质金属蛋白酶 1 的心脏模型,研究表明基质金属蛋白酶 1 的表达可导致

心脏间质胶原减少,从而加剧心脏收缩和舒张功能障碍。因此,心肌梗死是由细胞外基质合成和代谢降解失衡所引起心脏组织形态和功能的改变,该过程受多种因素影响。心肌梗死时左心室重构的病理生理机制主要体现在心肌纤维化、心肌细胞外基质中胶原纤维过度积聚、胶原水平显著增加,引起心脏结构和功能的改变,导致心脏破裂。可见,在心血管疾病发展成为心肌梗死的过程中,胶原重构的作用不容忽视,而单纯心脏纤维化或合并实质细胞的丧失可增加心脏破裂的风险。

心肌细胞是成熟个体中的永久细胞,并且无法通过自身有丝分裂增生来补偿已坏死的心肌细胞,而是通过形成纤维化增生,在心肌梗死的边界中形成反应性纤维化,导致心肌胶原蛋白积聚增加,发生心室舒张功能障碍和异常充盈,同时也可引起心肌收缩力下降^[9]。心脏破裂常见于心肌梗死的交界区,值得注意的是心肌梗死后心脏不同区域发生心室胶原重构程度存在差异,其中以梗死区胶原沉积最为显著^[10]。由于不同区域胶原沉积程度存在差异性,导致心肌梗死后不同部位发生心脏破裂可能性的不同,最常见部位为心室游离壁,其次为心室间隔破裂。AMI 发生 1 周后梗死区域纤维化已基本形成,梗死区的胶原沉积增加心脏僵硬并抵抗扩张^[11],而在交界区和非梗死区,心肌间质间胶原纤维大量聚集,导致心室收缩功能下降,心脏结构受损^[12]。因此,心肌梗死后发生的心室重塑主要表现为胶原在梗死区沉积的程度,有研究通过 FrzA/sFRP-1 介入 Wnt 信号通路后发现,交界区和非梗死区的胶原沉积程度明显减少^[13]。同时也有研究发现采用 FrzA/sFRP-1 干预 Wnt 信号通路能有效改善胶原分布,进一步阻止交界区和非梗死区胶原沉积,从而达到延缓心室重塑,改善心功能的目的^[14]。

Alfaro 等^[1]通过逆转录转导产生小鼠间充质干细胞过表达 Wnt 抑制因子,在心肌梗死周围注射 Wnt 抑制因子、间充质干细胞后血管密度增加,梗死面积减少,心肌功能增强。Mirotsoy 等^[15]和 He 等^[16]研究提示 Wnt 抑制因子过表达可以改善胶原分布,继而阻止心室壁变薄,预防心脏破裂的发生。大多数研究认为,Wnt 抑制因子过表达可通过抑制 Wnt/frizzled 信号通路进而抑制心脏重构^[17-18]。Hoehn 等^[19]通过转基因技术使慢性心肌梗死的

小鼠过表达心肌蛋白磷酸酶 2A,发现小鼠心肌重构不良,经典蛋白激酶 B/丝氨酸蛋白激酶/ β -catenin 途径中断的。因此将基因靶向干预左心室重构作为切入点,可能有助于阐明心脏破裂的发病机制。同时 Wnt 抑制因子可能有效抑制胶原蛋白聚集,最终降低心脏破裂发生率。

2.2 Wnt 抑制因子 FrzA/sFRP-1 对炎症反应的作用 炎症反应所致的微血管通透性改变影响 AMI 发生、发展及转归。有研究表明,炎症反应本身作为机体防御反应可通过间质细胞的再生形成肉芽组织进而恢复血流动力学,最终推动心室和瘢痕重构。炎症反应也会通过增加巨噬细胞的迁移和分化,使心室扩张,增加心脏破裂风险^[20]。Hakuno 等^[20]建立小鼠心肌梗死模型发现, α_1 微球蛋白在急性期分布于梗死区和边界区,反映 α_1 微球蛋白结合巨噬细胞浸润, α_1 微球蛋白可激活蛋白激酶 B、核因子 κ B 和胞外信号调节激酶信号转导并增强炎症以及巨噬细胞迁移和极化,同时抑制培养的巨噬细胞和心脏成纤维细胞中的纤维发生相关信使 RNA 表达,因此心肌内 α_1 微球蛋白可加剧梗死区和边界区的巨噬细胞浸润,以及炎症和基质金属蛋白酶 9 的信使 RNA 表达,进而阻止心肌梗死区纤维化,最终在心肌梗死中引起急性心脏破裂。研究发现心肌梗死进展过程中,巨噬细胞浸润程度也不断加剧,进一步促进炎症反应,并增加基质金属蛋白酶活性和左心室重构。因此,心肌梗死后激活炎症反应可进一步损伤心肌细胞,抑制炎症反应可减少巨噬细胞浸润程度,最终降低心脏破裂发生率。

Wnt 抑制因子 FrzA/sFRP-1 基因过表达可抑制 Wnt/ β -catenin 转导的激活,从而减少心肌细胞的损伤,有效抑制心室重构过程、改善心功能^[21]。Laurent 等^[22]研究指出 Wnt 抑制因子 FrzA/sFRP-1 通过调节维持 AMI 后促炎因子及抗炎因子的平衡,从而抑制中性粒细胞浸润,减少梗死面积,促进瘢痕形成和梗死区愈合,而不是通过改变中性粒细胞的性质。细胞间黏附分子 1 和血管细胞黏附分子 1 作为机体炎症反应两个主要的黏附分子,在心肌细胞受到损伤时表达加强。有研究发现炎症反应的两种主要的黏附分子细胞间黏附分子 1 和血管细胞黏附分子 1 可以应用逆转录聚合酶链反应技术检测,研究表明肿瘤坏死因子 α 可通过促进细胞炎性因子损伤

心肌细胞,而 Wnt 抑制因子 FrzA/sFRP-1 基因可干预肿瘤坏死因子 α 以减弱炎性因子的表现水平^[23]。Barandon 等^[24]在小鼠冠状动脉结扎模型中发现 Wnt 抑制因子 FrzA/sFRP-1 的过表达能够减少梗死面积,改善心脏功能。后续实验发现 Wnt 抑制因子 FrzA/sFRP-1 过表达会降低白细胞介素 6(前炎性因子)的表达,而白细胞介素 10(抗炎因子)表达反而增加,维持了损伤修复时炎性因子的平衡,进而增加梗死区域的血流量^[22]。

2.3 Wnt 抑制因子 FrzA/sFRP-1 与细胞凋亡 心肌细胞的异常凋亡是心血管疾病发生和发展的重要中间过程,会造成心肌细胞的完全不可逆性损伤,破坏心脏的正常结构,进而增加心脏破裂的风险。早期检测和控制这种异常细胞凋亡有利于维持不同的病理条件下心肌组织的正常结构^[25]。因此,通过干预心肌细胞的异常凋亡来预防和治疗心血管疾病可能是一种潜在的治疗方法^[26]。

目前 Bax、Bcl-2 参与心脏病理状态下心肌细胞凋亡的机制已受到广泛关注^[27-28]。在正常情况下 Bax 主要存在于细胞质中,当受病理条件下刺激时,线粒体膜电位丧失,Bax 进入线粒体,促进线粒体中各种凋亡分子的流出,从而启动了细胞凋亡过程^[29-30]。有研究发现在细胞凋亡过程中 Bax 表达上调,相反 Bcl-2 的表达显著下调^[30-31]。在氧化应激中,活性氧物质诱导心肌细胞凋亡使心肌细胞的数量减少。临床研究中约一半的患者在 AMI 后 24 h 内出现心室游离壁破裂现象,值得注意的是其中并没有发现中性粒细胞浸润的证据。鉴于细胞凋亡在心脏破裂的重要作用,Beranek^[32]发现患者心脏破裂的发生可能通过非炎症病理过程(即细胞凋亡)削弱心室壁的结构和功能。Fang 等^[31]研究发现细胞凋亡是心肌梗死早期和心肌细胞主要的死亡形式,通过下调角蛋白 1 基因导致角蛋白 1 和 Bax 蛋白表达减少,Bcl-2 表达增加,细胞凋亡减少,缺血再灌注通过外在和内在途径诱导程序性细胞死亡。同时还有研究发现抑制 caspase-1 活性可减少心肌梗死区面积和心肌细胞凋亡,这可能是由于 caspase-1 基因为促凋亡基因,从而使实验中心肌梗死后细胞凋亡率降低^[33]。Matsusaka 等^[34]发现 p53 可能通过诱导促凋亡通路参与心肌梗死后的心脏破裂。p53 的抑制可能是一种潜在有用的治疗策略来管理心肌

梗死后患者。Kaga 等^[35]用糖原合成酶激酶 3 β 抑制剂锂或 SB251763 模拟心肌缺血再灌注后发现,心肌细胞中大量核 β -catenin 聚集,而心肌细胞和血管内皮细胞凋亡明显减少,这说明 Wnt 经典转导途径的核 β -catenin 过表达,可能会减少心肌细胞的凋亡,从而改善缺血再灌注损伤。有研究表明 Wnt3a 为经典 Wnt 信号通路,具有促细胞凋亡作用,用小干扰 RNA 沉默核 β -catenin 或是负性调节 Tcf 的表达都可以显著抑制 Wnt3a 诱导的 caspase 活化,表现出抗凋亡作用,进而发挥 Sfrp2 的体内保护作用,并突出其对缺血性心脏的治疗潜力^[36]。FrzA/sFRP-1 是 Wnt 途径的天然抑制剂,有研究通过 FrzA/sFRP-1 与 Fz 受体竞争结合 Wnt3a 蛋白,阻止 Wnt3a-Fz-LPR5/6 复合体的形成,表明抑制 Wnt 信号通路活性,可以减少心肌细胞的凋亡和改善心功能^[37]。有研究通过动物实验^[24]建立 FrzA/sFRP-1 过度表现状态的转基因小鼠模型,结果显示,FrzA/sFRP-1 过度干预可显著降低心脏破裂风险,同时白细胞浸润程度下降,基质金属蛋白酶 2 和基质金属蛋白酶 9 的活性降低,胶原分布明显改善,毛细血管密度增加。有研究使用肿瘤坏死因子 α 刺激 H9c2 心肌细胞建立心肌炎性损伤模型,以模拟体内心力衰竭状态,研究表明通过 Wnt 信号通路的激活可促进心肌细胞凋亡^[38]。FrzA/sFRP-1 基因的干涉可抑制心肌细胞 Wnt 信号通路的表达,可有效减轻心肌细胞的凋亡^[38]。这也间接表明未来在防治心血管疾病方面干预心肌细胞的异常凋亡可能是一个潜在的途径。

3 结 语

随着治疗方法的更新和完善,AMI 患者的住院病死率明显降低,但 AMI 合并心脏破裂的发生率仍然非常高。近年来,利用 FrzA/sFRP-1 靶向干预抑制 Wnt 信号通路对 AMI 后心脏破裂的基因治疗开始受到广泛重视。Wnt 信号通路与心脏破裂存在联系,目前的转基因或基因敲除方法完全阻断了 Wnt 信号转导途径,然而,心肌梗死后心脏破裂率没有降低。因此,使用 FrzA/sFRP-1 作为干预靶标相对于基因敲除来阻断 Wnt 信号转导途径更可行且更安全。然而,FrzA/sFRP-1 降低心脏破裂发生风险的具体机制一直处于探索阶段。

总之,应更加注重 FrzA/sFRP-1 相关的探索

研究,寻求多中心,多领域合作,以阐明 FrzA/sFRP-1 具体机制,从而为 AMI 后心脏破裂诊治提供理论依据和防治策略。

参考文献

- [1] Alfaro MP, Vincent A, Saraswati S, *et al.* sFRP2 suppression of bone morphogenic protein (BMP) and Wnt signaling mediates mesenchymal stem cell (MSC) self-renewal promoting engraftment and myocardial repair [J]. *J Biol Chem*, 2010, 285 (46): 35645-35653.
- [2] 刘玉,冯立波,钟武. 心肌梗死与 Wnt 信号通路的相关性研究现状[J]. *重庆医学*, 2017, 46(6): 845-848.
- [3] 乔雪,朱莉,郭艳,等. Wnt 信号通路与线粒体功能调节及相关疾病的研究进展[J]. *医学综述*, 2018, 24(14): 2744-2748, 2753.
- [4] Meyer IS, Leuschner F. The role of Wnt signaling in the healing myocardium: A focus on cell specificity [J]. *Basic Res Cardiol*, 2018, 113(6): 44.
- [5] Bafico A, Gazit A, Pramila T, *et al.* Interaction of frizzled related protein (FRP) with Wnt ligands and the frizzled receptor suggests alternative mechanisms for FRP inhibition of Wnt signaling [J]. *J Biol Chem*, 1999, 274(23): 16180-16187.
- [6] Malekar P, Hagenmueller M, Anyanwu A, *et al.* Wnt signaling is critical for maladaptive cardiac hypertrophy and accelerates myocardial remodeling [J]. *Hypertension*, 2010, 55(4): 939-945.
- [7] Dennis S, Aikawa M, Szeto W, *et al.* A secreted frizzled related protein, FrzA, selectively associates with Wnt-1 protein and regulates wnt-1 signaling [J]. *J Cell Sci*, 1999, 112(21): 3815-3820.
- [8] Kim HE, Dalal SS, Young E, *et al.* Disruption of the myocardial extracellular matrix leads to cardiac dysfunction [J]. *J Clin Invest*, 2000, 106(7): 857-866.
- [9] 张飞飞,党懿,齐晓勇,等. 心脏收缩力调节对慢性心力衰竭兔心肌重构的影响[J]. *中国循环杂志*, 2017, 32(4): 384-389.
- [10] Jugdutt BI, Joljart MJ, Khan MI. Rate of collagen deposition during healing and ventricular remodeling after myocardial infarction in rat and dog models [J]. *Circulation*, 1996, 94(1): 94-101.
- [11] Blankesteyn WM, van Gijn ME, Daemen MJAP, *et al.* Alterations in the cadherin-catenin complex of dishevelled-1 knockout mice lead to infarct rupture after myocardial infarction [J]. *Circulation*, 1999, 100(suppl): 156.
- [12] 彭林林,吴强. 心血管疾病的胶原重塑及其干预研究[J]. *心血管病学进展*, 2007, 28(2): 312-315.
- [13] Alfaro MP, Pagni M, Vincent A, *et al.* The Wnt modulator sFRP2 enhances mesenchymal stem cell engraftment, granulation tissue formation and myocardial repair [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105(32): 18366-18371.
- [14] 沈鑫. FrzA 基因靶向转导干预老龄缺血性心力衰竭的研究[D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2013.
- [15] Mirotso M, Zhang Z, Deb A, *et al.* Secreted frizzled related pro-

- tein 2 (Sfrp2) is the key Akt-mesenchymal stem cell-released paracrine factor mediating myocardial survival and repair [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, 104(5):1643-1648.
- [16] He W, Zhang L, Ni A, *et al.* Exogenously administered secreted frizzled related protein(Sfrp2) reduces fibrosis and improves cardiac function in a rat model of myocardial infarction [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107(49):21110-21115.
- [17] Povelones M, Nusse R. The role of the cysteine-rich domain of Frizzled in Wingless-Armadillo signaling [J]. *EMBO J*, 2005, 24(12):3493-3503.
- [18] Rao TP, Kuhl M. An updated overview on Wnt signaling pathways: A prelude for more [J]. *Circulation Res*, 2010, 106(35):1798-1806.
- [19] Hoehn M, Zhang Y, Xu J, *et al.* Overexpression of protein phosphatase 2A in a murine model of chronic myocardial infarction leads to increased adverse remodeling but restores the regulation of β -catenin by glycogen synthase kinase 3 β [J]. *Int J Cardiol*, 2015, 183:39-46.
- [20] Hakuno D, Kimura M, Ito S, *et al.* Hepatokine α 1-microglobulin signaling exacerbates inflammation and disturbs fibrotic repair in mouse myocardial infarction [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):16749.
- [21] Zhao X, Hua Y, Chen H, *et al.* Aldehyde dehydrogenase-2 protects against myocardial infarction-related cardiac fibrosis through modulation of the Wnt/beta-catenin signaling pathway [J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2015, 11:1371-1381.
- [22] Laurent B, Thierry C, Jérôme E, *et al.* Reduction of infarct size and prevention of cardiac rupture in transgenic mice overexpressing FrzA [J]. *Circulation*, 2003, 108(18):2282-2289.
- [23] Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, *et al.* Heart disease and stroke statistics-2012 update: A report from the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2012, 125(27):e2-220.
- [24] Barandon L, Casassus F, Leroux L, *et al.* Secreted frizzled-related protein-1 improves postinfarction scar formation through a modulation of inflammatory response [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2011, 31(11):80-87.
- [25] 于海丽, 王岚峰. 急性心肌梗死后心脏破裂的发病机制 [J]. *医学综述*, 2015, 21(2):252-254.
- [26] Bao MW, Cai Z, Zhang XJ, *et al.* Dickkopf-3 protects against cardiac dysfunction and ventricular remodeling following myocardial infarction [J]. *Basic Res Cardiol*, 2015, 110(3):25.
- [27] Tang Q, Li MY, Su YF, *et al.* Absence of miR-223-3p ameliorates hypoxia-induced injury through repressing cardiomyocyte apoptosis and oxidative stress by targeting KLF15 [J]. *Eur J Pharmacol*, 2018, 841:67-74.
- [28] Zhou YL, Sun Q, Zhang L, *et al.* miR-208b targets Bax to protect H9c2 cells against hypoxia-induced apoptosis [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 106:1751-1759.
- [29] Ren N, Wang M. microRNA-212-induced protection of the heart against myocardial infarction occurs via the interplay between AQP9 and PI3K/Akt signaling pathway [J]. *Exp Cell Res*, 2018, 370(2):531-541.
- [30] Liao Y, Chen K, Dong X, *et al.* Berberine inhibits cardiac remodeling of heart failure after myocardial infarction by reducing myocardial cell apoptosis in rats [J]. *Exp Ther Med*, 2018, 16(3):2499-2505.
- [31] Fang HC, Wu BQ, Hao YL, *et al.* KRT1 gene silencing ameliorates myocardial ischemia-reperfusion injury via the activation of the Notch signaling pathway in mouse models [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(4):3634-3646.
- [32] Beranek JT. Pathogenesis of postinfarction free wall rupture [J]. *Int J Cardio*, 2002, 84(1):91-92.
- [33] Zhang QG, Wang SR, Chen XM, *et al.* Dunye guanxinling improves acute myocardial ischemia-reperfusion injury by inhibiting neutrophil infiltration and caspase-1 activity [J]. *Mediators Inflamm*, 2018, 2018:4608017.
- [34] Matsusaka H, Ide T, Matsushima S, *et al.* Targeted deletion of p53 prevents cardiac rupture after myocardial infarction in mice [J]. *Cardiovasc Res*, 2006, 70(3):457-465.
- [35] Kaga S, Zhan L, Altaf E, *et al.* Glycogen synthase kinase-3 β /beta-catenin promotes angiogenic and anti-apoptotic signaling through the induction of VEGF, Bcl-2 and survivin expression in rat ischemic preconditioned myocardium [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2006, 40(1):138-147.
- [36] Zhang Z, Deb A, Zhang Z, *et al.* Secreted frizzled related protein 2 protects cells from apoptosis by blocking the effect of canonical Wnt3a [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2009, 46(3):370-377.
- [37] Tao J, Abudoukelimu M, Ma YT, *et al.* Secreted frizzled related protein 1 protects H9C2 cells from hypoxia/re-oxygenation injury by blocking the Wnt signaling pathway [J]. *Lipids Health Dis*, 2016, 15:72.
- [38] 李华垠. FrzA 基因转导干预 Wnt 信号通路减轻 TNF- α 诱导心肌细胞炎症损伤的研究 [D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2017.

收稿日期:2018-07-23 修回日期:2019-02-18 编辑:相丹峰