

## ·综述 General review·

## 经皮腔内血管成形术后再狭窄的炎症预测因子

韩 健, 郭富强

**【摘要】** 大量的实验室及临床研究表明,经皮腔内血管成形术(PTA)后发生血管再狭窄主要与以下几个因素有关:炎症反应、血管壁的损伤、血小板聚集、血栓形成、血管内膜细胞过度增生等,其相应的反应参数可以作为 PTA 术后发生再狭窄的预测因子。本文就对几种与炎症反应相关的预测因子做一综述。

**【关键词】** 经皮腔内的血管成形术;再狭窄;炎症预测因子

中图分类号:R541.4 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2009)-11-0876-04

**The inflammatory predictors of restenosis after percutaneous transluminal angioplasty** HAN Jian, GUO Fu-qiang. Department of Neurology, the People's Hospital of Sichuan Province, Chengdu 610072, China

**【Abstract】** A large number of laboratory and clinical researches have indicated that the occurrence of restenosis after percutaneous transluminal angioplasty is mainly related to the following factors: the inflammatory reaction, the injury of vascular wall, the aggregation of platelet, the formation of thrombus, the hyperplasia of vascular endotheliocyte, etc. The corresponding parameters related to the above mentioned factors can be regarded as the clinical predictors of restenosis after percutaneous transluminal angioplasty. This paper aims to make a summarization of some kinds of clinical predictors which are related to inflammation. (J Intervent Radiol, 2009, 18: 876-879)

**【Key words】** percutaneous transluminal angioplasty; restenosis; inflammatory predictor

随着介入技术的发展,血管内支架置入术作为一种微创、安全及有效的方法已应用于发生粥样硬化病变的周围血管、脑血管、冠状动脉等血管狭窄的治疗。但 20%~30% 患者 6 个月内发生术后血管再狭窄<sup>[1]</sup>,一定程度上也限制了该技术在临床上的推广。虽然近年在这一领域的研究已取得了一定的进步,特别是药物洗脱支架的应用,使再狭窄的发生率降到 7% 以下<sup>[2]</sup>,但再狭窄仍是一个具有挑战性的临床问题。

## 1 术后再狭窄的病理生理学

介入治疗术后发生血管再狭窄的具体机制迄今尚不十分清楚的,但大量的实验及临床研究表明,发生再狭窄的病理生理学主要与下列因素有关:炎症反应、血管壁的损伤、血小板聚集、血栓形成、血管内膜细胞过度增生等,是多种因素相互作用的结果。目前普遍认为再狭窄的整个病理生理过程

包括早期的血管平滑肌细胞的直接损伤,内皮损伤和血栓的沉积,其后出现平滑肌细胞增殖、迁移和细胞外基质的沉积。Forrester 等<sup>[3]</sup>在基于血管损伤修复的生物学基础上提出了再狭窄发生分成 3 个时期:①炎症反应期;②肉芽形成和细胞增殖期;③包括细胞外基质蛋白形成的重塑期。越来越多的证据表明炎症反应与动脉损伤的程度密切相关,可以促发血栓形成的一连串过程和血管内膜过度增生。

## 2 炎症预测因子

### 2.1 C 反应蛋白(CRP)

急性期炎症反应物与周围动脉、冠状动脉、颅外的动脉的粥样硬化病变是有关联的。这些炎症反应通用标记物反应了与巨噬细胞的累计、内皮细胞和血管平滑肌细胞的增殖有关的疾病的活动度。CRP、血清淀粉蛋白 A(SAA)和纤维蛋白原是比较敏感和快速的急性期反应物,并且提供了一个反应动脉管壁细胞因子相关的炎症过程的间接测量标准。Schillinger 等<sup>[4]</sup>对 172 例患者进行研究,采集患者术前和术后 8、24、48 h 的血清样本。结果无论

基金项目:四川省学术带头人基金资助项目(2008-24-1)

作者单位:610072 成都 四川省人民医院神经内科

通信作者:郭富强 E-mail:guofuqiang2005@126.com

有无发生再狭窄,术后各时段的血清中 CRP 和 SAA 的含量都有增高,但发生再狭窄的患者增高的幅度要明显得多。纤维蛋白原在各时段的血清含量跟再狭窄没有发现有明显联系。由此他们得出结论是术前和术后 48 h 期间的炎症急性期反应物的血清浓度与术后 6 个月发生再狭窄相关,CRP 基础水平和术后 48 h 的水平更是独立预测因子。Niccoli 等<sup>[5]</sup>对 40 例做定向的冠状动脉经皮腔内斑块旋切术的患者进行研究后发现发生复发心脏病事件的患者术前血清 CRP 浓度要比无复发高的多。Lasave 等<sup>[6]</sup>对用药物洗脱支架治疗的患者进行了 4 个月的随访,用冠状动脉内的超声检查术后血管内皮细胞的增生范围,发现 CRP 的基线浓度数值与内皮细胞增生范围呈正相关。然而,也有一些研究数据显示了相反的结果。Gomma 等<sup>[7]</sup>研究了 182 例做支架植入术患者,却发现术前后血清 CRP、SAA、IL-6 浓度与术后是否发生血管再狭窄没有联系。Rittersma 等<sup>[8]</sup>对 345 例患者进行研究后也认为 CPR 浓度与再狭窄缺乏联系。

## 2.2 白细胞介素(IL-)类细胞因子

IL-是研究最多、种类最多的一类细胞因子,是免疫应答过程中白细胞相互作用的细胞因子,其主要功能是参与免疫活化细胞的成熟、活化、增殖、分化等过程,也参与再狭窄的生理和病理反应过程。其中对 IL-6 的研究报道相对较多。

2.2.1 IL-6 Funayama 等<sup>[9]</sup>采集了 40 例急性心肌梗死并用新的血栓切除术和支架治疗患者术前和术后即时的血液样本,结果发现发生再狭窄的患者术前术后的 IL-6 水平都要明显的高于未发生再狭窄患者。Exner 等<sup>[10]</sup>的研究认为 IL-6 的多型启动子(-174)G/C 可能对 PTA 后患者的再狭窄有影响,(-174)C 等位基因的同型携带者发生术后再狭窄的风险增加。然而 Segev 等<sup>[11]</sup>对 216 例稳定性心绞痛并接受选择性冠脉支架植入术患者检测了术前血浆中的基础 IL-6 含量,结果发现发生再狭窄组和没有再狭窄组的术前 IL-6 含量分别为  $(0.40 \pm 0.07)\text{ng/L}$  和  $(0.46 \pm 0.03)\text{ng/L}$  ( $P > 0.5$ ),说明术前的 IL-6 基础水平与术后的再狭窄没有联系。

2.2.2 IL-1 与 IL-1Ra IL-1 被认为是一种在炎症反应和动脉粥样硬化过程中起到重要作用的致炎细胞因子。先前的研究表明 IL-1 可能有促进新内皮形成的作用。IL-1 家族细胞因子是免疫炎症机制的重要调节物质。Miranda-Malpica 等<sup>[12]</sup>研究了 IL-1 家族的多种基因表型与冠脉支架植入术后再狭窄风

险之间的关系,结果发现 IL-1B-511 TT 基因类型的患者发生再狭窄的风险增加 1.89 倍,若有术中损伤,风险则增加到 3.44 倍。IL-1 的活动度是由其内源性抑制剂—IL-1Ra 来调节的。最近一份关于动脉管壁在机械损伤后 IL-1 和 IL-1Ra 转录物表达的研究表明 IL-1Ra 可能会减弱 IL-1 $\beta$  生物学作用。然而 IL-1Ra 在新内膜形成过程中的作用还需要更多的直接证据去证明。Isoda 等<sup>[13]</sup>利用 IL-1Ra 缺乏的小鼠和野生型小鼠做对比研究,观察小鼠被人为利用外部套囊模型损伤股动脉后 3 周的血管内膜的生成情况。结果发现 IL-1Ra 缺乏的小鼠的内膜厚度和内膜、中层分别增长 249%和 257%;相反,野生型小鼠却发现手术前后血管内膜没有明显的增厚,说明 IL-1Ra 缺乏可能促进小鼠损伤血管后的血管内膜生成。这个结果显示内源性的 IL-1Ra 可能抑制其他闭合血管的损伤后反应,比如动脉粥样硬化和血管成形术后的再狭窄。

2.2.3 IL-8 目前研究认为,IL-8 是免疫和炎症反应的重要调节因子,肿瘤坏死因子、IL-1、IL-6 诱发的炎症反应在很大程度上是通过诱导产生的 IL-8 等趋化因子所介导。IL-8 主要生物活性是趋化和激活中性粒细胞并分泌大量黏附因子,使中性粒细胞表面黏附分子 Mac-1 (CD11b/CD18)受体上调,被认为是凝血因子激活和细胞活素级联之间相互作用的一个关键因子。有研究表明经皮腔内冠状动脉介入术(PCI)后患者血浆中 IL-8 含量的变化对术后早期并发症有预测价值。Caixeta 等<sup>[14]</sup>检测了 40 例冠心病并做支架植入术,患者术前,术后 6、48 h 及 12 周的血清 CRP、IL-6、IL-8 等炎症标志物,IL-8 在术后 6 h 就到达最高浓度,其中发生血管再狭窄患者术后 6 h 的 IL-8 浓度要比没有发生再狭窄患者明显为高(26.75 比 13.55 pg/mL;  $P = 0.048$ )。Qi 等<sup>[15]</sup>采集了 134 例 PCI 手术治疗患者术前和术后 30 min, 4、12、24、48、72 h 及 7 d 的血清样本。发现 IL-8 含量跟术后血管再狭窄发生率成正相关关系。

2.2.4 IL-10 IL-10 由多种细胞分泌的多功能细胞因子,能抑制 T 细胞、巨噬细胞激活,抑制多种炎症因子、生长因子的合成,并促进其他抗炎因子的分泌,是理想的抗炎物质。研究表明动脉粥样硬化及再狭窄的发生与多种细胞因子介导的炎症反应密切相关,IL-10 可能在动脉粥样硬化和再狭窄的发生发展中发挥重要的保护作用。Monraats 等<sup>[16]</sup>所做的遗传标记研究是论证 IL-10 的遗传性变异是否会增加术后再狭窄的风险,包括了对 PCI 治疗成功

的 3 104 例患者的研究,发现 3 种遗传多态现象(-2849AA、-1082AA、-1082AA)能明显增加术后再狭窄的风险。Mazighi 等<sup>[17]</sup>的鼠研究也证明 IL-10 通过 NF- $\kappa$ B/I- $\kappa$ B 系统的抑制作用抑制血管平滑肌细胞的活性,并能抑制血管内膜的异常增生。

**2.2.5 IL-18** IL-18 是促炎症反应和促动脉粥样硬化的细胞因子,能诱导其他促炎症反应细胞因子和黏附分子的表达。Yamagami 等<sup>[18]</sup>研究论证了血清中 IL-18 含量与没有心血管突发疾病病史患者的颈动脉内膜-中层的厚度有关。Kawasaki 等<sup>[19]</sup>研究显示血浆中 IL-18 含量过高与急性心肌梗死患者 PTCA 后发生血管再狭窄有关。Maffia 等<sup>[20]</sup>研究发现经血管成形术的小鼠术后血管内膜生成在术后第 2 天不是很明显,第 7 天为  $(0.013 \pm 0.001)\text{mm}^2$ ,第 14 天为  $(0.213 \pm 0.010)\text{mm}^2$ 。而只做了模拟手术的对照小鼠均未发现有血管内膜生成,相应的血清 IL-18 含量实验组比对照组要高得多,术后 2 d 就有轻微的升高,在第 7 天达到高峰  $[(113 \pm 18)\text{pg/mL}, P < 0.01]$ 第 14 天开始下降  $[(83 \pm 6.5)\text{pg/mL}, P < 0.05]$ 。

### 2.3 CD40

CD40 配位子(CD40L)是一种跨膜凝结蛋白质,已经在 CD4<sup>+</sup> T 细胞和有活性的血小板上被识别。可溶的 CD40 配位子(sCD40L)和 CD40 之间的相互作用引起一个多变的炎症反应。在不稳定心绞痛患者身上已经发现有 sCD40L 升高。有研究已经报道 sCD40L 增高与 PTCA 术后的血管再狭窄有关。Cipollone 等<sup>[21]</sup>对 70 例 PTCA 手术并在术后 6 个月重新血管造影随访的患者做了研究,他们采集了患者术前和术后 1、5、15、180 d 的血浆 sCD40L 样本。出现再狭窄患者的术前血浆 sCD40L 含量明显比没有发生再狭窄的患者高。 $[(2.13 \pm 0.3) \text{比} (0.87 \pm 0.12)\text{ng/mL}, P < 0.01]$ 所有患者术后 24 h 的血浆 sCD40L 含量均有明显的升高,然而,再狭窄患者 PTCA 术后血浆 sCD40L 含量高水平持续整个研究过程并始终有显著统计学差异,未发生再狭窄患者在术后 5 d 时降低至正常。再狭窄患者支架术前、术后血浆 sCD40L 水平增加提示 sCD40L 可能与支架内再狭窄有关。在术前采集的血清样本中,未发生术后再狭窄患者中有 17%(9/52)的 CRP 含量  $> 3 \text{ mg/L}$ ,再狭窄的患者则占 78%(14/18)。发生再狭窄患者的 CRP 含量显示出与术前基础 sCD40L 含量及其他可溶性炎症性标志物有显著的联系。相似的结果也由 Yan 等<sup>[22]</sup>对 120 例 PCI 术后患者和 30 名对照组进行研究后得出。然而,Yip 等<sup>[23]</sup>采集了 77

例接受冠脉支架植入的不稳定心绞痛患者的术前及术后 21、90、180 d 的血清样本,同时也采集了 30 名正常对照组的样本。结果研究组术前的血清 sCD40L 和 CRP 含量均要明显的高于正常对照组( $P < 0.01$ ),但是术后 21 d,这些炎症标志物均有明显下降( $P < 0.05$ ),术后 CRP 含量差别不大。sCD40L 含量在术后 90、180 d 对比术后 21 d 又有明显的回升( $P < 0.05$ )。因此他们认为这 2 种炎症介质的血清浓度不能用来预测冠脉支架植入术后的血管再狭窄的发生。

### 3 药物干预进展研究

目前临床上常通过药物抑制术后炎症反应和炎症因子的活性减轻内膜增生的厚度来降低术后血管再狭窄的可能。使用药物支架是最常用的手段之一。糖皮质激素具有广泛的生物学效应,甲泼尼龙洗脱支架可有效的抑制支架引起的炎症反应以及聚合物基质诱导的内膜增生。Wang 等<sup>[24]</sup>观察洗脱甲泼尼龙的不锈钢支架,植入猪的冠状动脉,发现甲泼尼龙洗脱支架新生内膜的形成明显低于仅仅涂覆聚合物的支架和裸支架。甲泼尼龙洗脱支架局部细胞浸润明显减少。表明该洗脱支架能抑制血管局部细胞的浸润以及内膜的增生。从而起到抑制再狭窄的作用。另外还有雷帕霉素、紫杉醇洗脱支架等都有不少研究显示能有效降低术后血管再狭窄发生率。高剂量阿司匹林能抑制单核细胞和内皮细胞环氧酯酶二的活性起到抗炎作用。多项临床研究表明:他汀类药物除调整血脂、稳定内皮等作用外还可抑制炎症细胞浸润及炎症介质释放,减少心血管疾病的患病率和病死率。值得提出的是,他汀类的抗炎作用不同于它的降脂机制,动物模型表明了它的抗炎作用是通过抑制脂质氧化,减少内皮细胞粘连分子的表达,平滑肌增殖增厚以及血小板聚集。有资料表明血管紧张素 II (ANG II)可以通过诱导炎症反应参与动脉粥样硬化的病理过程如增加内皮细胞对单核细胞的黏附作用通过刺激单核细胞趋化因子蛋白的产生引起巨噬细胞在动脉壁的浸润并通过 AT1 受体诱导细胞内信号放大系统的活性增加金属蛋白酶的表达。

#### [参考文献]

- [1] Sprague EA. In vivo cardiovascular assays for drug discovery: evolution of the drug-eluting stent[J]. Curr Opin Investig Drugs,



- 2007, 8: 219 - 225.
- [2] Philippe F, Dibie A, Iarrazet F, et al. Drug eluting stents: from evidence based medicine to clinical Practice [J]. Ann Cardiol Angeiol(Paris), 2005, 54: 201 - 211.
- [3] Forrester JS, Fishbein M, Helfant R, et al. A paradigm for restenosis based on cell biology: clues for the development of new preventivetherapies[J]. J Am Coll Cardiol, 1991, 17: 758 - 769.
- [4] Schillinger M, Exner M, Mlekusch W, et al. Vascular inflammation and percutaneous transluminal angioplasty of the femoropopliteal artery: association with restenosis[J]. Radiology, 2002, 225: 21 - 26.
- [5] Nicodi G, Ferrante G, Mongiardo R, et al. Predictive value of preintervention C-reactive protein on clinical outcome after directional coronary atherectomy followed by stent implantation [J]. Cardiovasc Revasc Med, 2007, 8: 156 - 160.
- [6] Lasave LI, Abizaid AA. Relationship between plasma C-reactive protein level and neointimal hyperplasia volume in patients with zotarolimus-eluting stents. Volumetric analysis by three-dimensional intracoronary ultrasound[J]. Rev Esp Cardiol, 2007, 60: 923 - 931.
- [7] Gomma AH, Hirschfield GM, Gallimore JR Jr, et al. Preprocedural inflammatory markers do not predict restenosis after successful coronary stenting[J]. Am Heart J, 2004, 147: 1071 - 1077.
- [8] Rittersma SZ, de Winter RJ, Koch KT, et al. Preprocedural C-reactive protein is not associated with angiographic restenosis or target lesion revascularization after coronary artery stent placement[J]. Clin Chem, 2004, 50: 1589 - 1596.
- [9] Funayama H, Ishikawa SE, Kubo N, et al. Close association of regional interleukin-6 levels in the infarct-related culprit coronary artery with restenosis in acute myocardial infarction [J]. Circulation, 2006, 70: 426 - 429.
- [10] Exner M, Schillinger M, Minar E, et al. Interleukin-6 promoter genotype and restenosis after femoropopliteal balloon angioplasty: initial observations[J]. Radiology, 2004, 231: 839 - 844.
- [11] Segev A, Kassam S, Buller CE, et al. Pre-procedural plasma levels of C-reactive protein and interleukin-6 do not predict late coronary angiographic restenosis after elective stenting [J]. Eur Heart J, 2004, 25: 1029 - 1035.
- [12] Miranda-Malpica E, Martinez-Rios MA, Fragoso JM, et al. The interleukin 1B-511 polymorphism is associated with the risk of developing restenosis after coronary stenting in Mexican patients [J]. Hum Immunol, 2008, 69: 116 - 121.
- [13] Isoda K, Shiigai M, Ishigami N, et al. Deficiency of interleukin-1 receptor antagonist promotes neointimal formation after injury [J]. Circulation, 2003, 108: 516 - 518.
- [14] Caixeta AM, Brito FS Jr, Costa MA, et al. Enhanced inflammatory response to coronary stenting marks the development of clinically relevant restenosis[J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2007, 69: 500 - 507.
- [15] Qi X, Li S, Li J. The prognostic value of IL-8 for cardiac events and restenosis in patients with coronary heart diseases after percutaneous coronary intervention[J]. Jpn Heart J, 2003, 44: 623 - 632.
- [16] Monraats PS, Kurreeman FA, Pons D, et al. Interleukin 10: a new risk marker for the development of restenosis after percutaneous coronary intervention[J]. Genes Immun, 2007, 8: 44 - 50.
- [17] Mazighi M, Pellé A, Gonzalez W, et al. IL-10 inhibits vascular smooth muscle cell activation *in vitro* and *in vivo* [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2004, 287: H866 - 871.
- [18] Chandrasekar B, Mummidi S, Mahimainathan L, et al. Interleukin-18-induced human coronary artery smooth muscle cell migration is dependent on NF-kappaB- and AP-1-mediated matrix metalloproteinase-9 expression and is inhibited by atorvastatin [J]. J Biol Chem, 2006, 281: 15099 - 15109.
- [19] Kawasaki D, Tsujino T, Morimoto S, et al. Usefulness of circulating interleukin-18 concentration in acute myocardial infarction as a risk factor for late restenosis after emergency coronary angioplasty [J]. Am J Cardiol, 2003, 91: 1258 - 1261.
- [20] Maffia P, Grassia G, Di Meglio P, et al. Neutralization of interleukin-18 inhibits neointimal formation in a rat model of vascular injury[J]. Circulation, 2006, 114: 430 - 437.
- [21] Cipollone F, Ferri C, Desideri G, et al. Preprocedural level of soluble CD40L is predictive of enhanced inflammatory response and restenosis after coronary angioplasty[J]. Circulation, 2003, 108: 2776 - 2782.
- [22] Yan JC, Ding S, Liang Y, et al. Relationship between up-regulation of CD40 system and restenosis in patients after percutaneous coronary intervention [J]. Acta Pharmacol Sin, 2007, 28: 339 - 343.
- [23] Yip HK, Wu CJ, Yang CH, et al. Serial changes in circulating concentrations of soluble CD40 ligand and c-reactive protein in patients with unstable angina undergoing coronary stenting [J]. Circulation J, 2005, 69: 890 - 895.
- [24] Wang L, Salu K, Verbeken E, et al. Stent-mediated methylprednisolone delivery reduces macrophage contents and in-stent neointimal formation[J]. Coron Artery Dis, 2005, 16: 237 - 243.

(收稿日期:2009-04-20)

作者: 韩健, 郭富强, HAN Jian, GUO Fu-qiang  
作者单位: 成都四川省人民医院神经内科, 610072  
刊名: 介入放射学杂志 ISTIC PKU  
英文刊名: JOURNAL OF INTERVENTIONAL RADIOLOGY  
年, 卷(期): 2009, 18(11)  
被引用次数: 0次

## 参考文献(24条)

1. Sprague EA In vivo cardiovascular assays for drug discovery: evolution of the drug-eluting stent 2007
2. Philippe F, Dibié A, Larraset F Drug eluting stents: from evidence based medicine to clinical Practice 2005
3. Forrester JS, Fishbein M, Helfant R A paradigm for restenosis based on cell biology: clues for the development of new preventive therapies 1991
4. Schillinger M, Exner M, Mlekusch W Vascular inflammation and percutaneous transluminal angioplasty of the femoropopliteal artery: association with restenosis 2002
5. Nicodi G, Ferrante G, Mongiardo R Predictive value of preintervention C-reactive protein on clinical outcome after directional coronary atherectomy followed by stent implantation 2007
6. Lasave LI, Abizaid AA Relationship between plasma C-reactive protein level and neointimal hyperplasia volume in patients with zotarolimus-eluting stents. Volumetric analysis by three-dimensional intracoronary ultrasound 2007
7. Comma AH, Hirschfeld GM, Gallimore JR Jr Preprocedural inflammatory markers do not predict restenosis after successful coronary stenting 2004
8. Rittersma SZ, de Winter RJ, Koch KT Preprocedural C-reactive protein is not associated with angiographic restenosis or target lesion revascularization after coronary artery stent placement 2004
9. Funayama H, Ishikawa SE, Kubo N Close association of regional interleukin-6 levels in the infarct-related culprit coronary artery with restenosis in acute myocardial infarction 2006
10. Exner M, Schillinger M, Minar E Interleukin-6 promoter genotype and restenosis after femoropopliteal balloon angioplasty: initial observations 2004
11. Segev A, Kaesam S, Buller CE Pre-procedural plasma levels of C-reactive protein and interleukin-6 do not predict late coronary angiographic restenosis after elective stenting 2004
12. Miranda-Malpica E, Martinez-Rios MA, Frageso JM The interleukin 1B-511 polymorphism is associated with the risk of developing restenosis after coronary stenting in Mexican patients 2008
13. Isoda K, Shiigai M, Ishigami N Deficiency of interleukin-1 receptor antagonist promotes neointimal formation after injury 2003
14. Caixeta AM, Brito FS Jr, Costa MA Enhanced inflammatory response to coronary stenting marks the development of clinically relevant restenosis 2007
15. Qi X, Li S, Li J The prognostic value of IL-8 for cardiac events and restenosis in patients with coronary heart diseases after percutaneous coronary intervention 2003
16. Monraats PS, Kurreeman FA, Pons D Interleukin 10: a new risk marker for the development of restenosis after percutaneous coronary intervention 2007
17. Mazighi M, Pelle A, Gonzalez W IL-10 inhibits vascular smooth muscle cell activation in vitro and in vivo 2004
18. Chandrasekar B, Mummidi S, Mahimainathan L Interleukin-18-induced human coronary artery smooth muscle cell migration is dependent on NF-kappaB- and AP-1-mediated matrix metalloproteinase-9 expression and is inhibited by atorvastatin 2006
19. Kawasaki D, Tsujino T, Morimoto S Usefulness of circulating interleukin-18 concentration in acute myocardial infarction as a risk factor for late restenosis after emergency coronary angioplasty 2003
20. Maffia P, Grassia G, Di Meglio P Neutralization of interleukin-18 inhibits neointimal formation in a rat model of

21. Cipollone F, Ferri C, Desideri G Preprocedural level of soluble CD40L is predictive of enhanced inflammatory response and restenosis after coronary angioplasty 2003
22. Yan JC, Ding S, Liang Y Relationship between upregulation of CD40 system and restenosis in patients after percutaneous coronary intervention 2007
23. Yip HK, Wu CJ, Yang CH Serial changes in circulating concentrations of soluble CD40 ligand and c-reactive protein in patients with unstable angina undergoing coronary stenting 2005
24. Wang L, Salu K, Verbeken E Stent-mediated methylprednisolone delivery reduces macrophage contents and in-stent neointimal formation 2005

本文链接: [http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical\\_jrfsxzz200911022.aspx](http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_jrfsxzz200911022.aspx)

授权使用: qknfy(qknfy), 授权号: 76c99bca-b798-411a-a7a5-9df701752706

下载时间: 2010年9月20日