

·临床研究·

[文章编号] 1007-3949(2006)14-05-0430-04

经皮冠状动脉介入治疗对稳定型心绞痛患者 外周血单核细胞活性和炎症的影响

成威, 周胜华, 沈向前, 张铭, 李旭平, 胡信群, 刘启明, 祁述善

(中南大学湘雅二医院心内科, 湖南省长沙市 410011)

[关键词] 内科学; 稳定型心绞痛; 单核细胞; 炎症; 血管成形术; 支架

[摘要] 目的 研究经皮冠状动脉介入治疗对稳定型心绞痛患者外周血单核细胞活性和炎症的影响。方法 将100例稳定型心绞痛患者随机分为经皮冠状动脉介入治疗组和冠状动脉造影组, 于术前0.5 h和术后24 h取静脉血, 检测外周血单核细胞对白细胞介素1 β 、白细胞介素6、C反应蛋白和血浆淀粉样蛋白A的基础分泌和脂多糖刺激后的分泌; 并检测血浆炎症标志物白细胞介素1 β 、白细胞介素6、C反应蛋白和血浆淀粉样蛋白A, 观察它们与经皮冠状动脉介入治疗组术后随访期间主要心血管事件的关系。结果 与冠状动脉造影组比较, 经皮冠状动脉介入治疗组患者术后外周血单核细胞对白细胞介素1 β (152.3 \pm 72.6 ng/L比99.4 \pm 60.2 ng/L, $P < 0.01$)、白细胞介素6 (127.5 \pm 44.3 ng/L比65.6 \pm 36.5 ng/L, $P < 0.01$)和血浆淀粉样蛋白A (102.8 \pm 54.4 μ g/L比78.4 \pm 49.6 μ g/L, $P < 0.05$)的基础分泌增加, 接受脂多糖刺激后这种分泌作用更加显著; 均与对应的血浆白细胞介素1 β 、白细胞介素6和血浆淀粉样蛋白A水平呈正相关($P < 0.05$ 或0.01)。随访期间, 经皮冠状动脉介入治疗组的亚组分析发现, 炎症标志物较高者的主要心血管事件发生率与炎症标志物较低者差异无显著性($P > 0.05$)。结论 经皮冠状动脉介入治疗可促进稳定型心绞痛患者外周血单核细胞激活和全身炎症反应, 后者可能对其预后有不良影响。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

The Effect of Percutaneous Coronary Intervention on the Activities of Peripheral Blood Monocytes and Inflammation in Patients with Stable Angina Pectoris

CHENG Wei, ZHOU Sheng-Hua, SHEN Xiang-Qian, ZHANG Ming, LI Xu-Ping, HU Xi-Qun, LIU Qi-Ming, and QI Shu-Shan
(Department of Cardiology, the Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011, China)

[KEY WORDS] Stable Angina Pectoris; Monocytes; Inflammation; Angioplasty; Stents

[ABSTRACT] **Aim** To study the effect of percutaneous coronary intervention (PCI) on the activities of peripheral blood monocytes and inflammation in patients with stable angina pectoris (SAP). **Methods** 100 patients with SAP who underwent PCI or coronary angiography (CAG) were randomly divided into PCI group ($n = 48$) and CAG group ($n = 52$). Venous blood samples, from which peripheral blood monocytes were isolated by gradient centrifugation, were collected from all patients at 30 minutes before and 24 hours after PCI or CAG. Interleukin-1 β (IL-1 β), Interleukin-6 (IL-6), C-reactive protein (CRP), and serum amyloid A (SAA) in supernatant secreted by peripheral blood monocytes at baseline and after stimulation by lipopolysaccharide (LPS) were measured. Serum levels of inflammatory biomarkers such as IL-1 β , IL-6, CRP, and SAA were also measured and their relations to major adverse cardiovascular events (MACE) at a follow-up period of mean (8 \pm 3) months were analysed. **Results** Compared with those in CAG group, IL-1 β (152.3 \pm 72.6 ng/L vs 99.4 \pm 60.2 ng/L, $P < 0.01$), IL-6 (127.5 \pm 44.3 ng/L vs 65.6 \pm 36.5 ng/L, $P < 0.01$), and SAA (102.8 \pm 54.4 μ g/L vs 78.4 \pm 49.6 μ g/L, $P < 0.05$) in supernatant from peripheral blood monocytes at baseline increased significantly and increased further after lipopolysaccharide stimulation ($P < 0.01$) in PCI group. Meanwhile, IL-1 β , IL-6, and SAA secreted by peripheral blood monocytes correlated significantly with the corresponding serum levels respectively ($P < 0.05$ or 0.01). In the follow-up period, although the rate of MACE was higher in the subgroup with higher inflammatory biomarkers than that in subgroup with lower inflammatory biomarkers (37.0% vs 19.0%), the differences between them were nonsignificant statistically ($P > 0.05$). **Conclusions** PCI increased the activities of peripheral blood monocytes and enhanced systemic inflammation in patients with SAP, which maybe associate with poor outcomes.

炎症在冠状动脉粥样硬化和心脏事件发病机制

中起重要作用^[1,2], 研究认为冠心病患者经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)触发了炎症反应, 且PCI术后并发症的发生与炎症反应增强和炎症细胞因子激活有关^[3]。本文探讨稳定型心绞痛(stable angina pectoris, SAP)患者PCI手术前后外周血单核细胞活性和机体炎症反应的变化。

[收稿日期] 2005-07-12 [修回日期] 2006-04-28

[作者简介] 成威, 博士研究生, 主治医师, 从事心血管病介入研究, E-mail为 chwei0403@sohu.com。周胜华, 教授, 博士研究生导师, 主要从事心血管病介入研究。沈向前, 教授, 硕士研究生导师, 主要从事心血管病介入研究。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选择 2004 年 5 月至 2005 年 5 月在我院行 PCI 或冠状动脉造影 (coronary angiography, CAG) 的 SAP 患者 100 例, 随机分为 PCI 组 (48 例) 和 CAG 组 (52 例), PCI 组患者 CAG 后即刻行 PCI; CAG 组患者 CAG 后选择药物治疗, 或择期手术治疗。SAP 的诊断依据世界卫生组织的缺血性心脏病命名和诊断标准并参考 2002 年 ACC/AHA 更新的慢性 SAP 诊疗指南。所有入选者均排除感染性疾病、自身免疫性疾病、急性脑血管意外、明显的心力衰竭、肝肾功异常、恶性肿瘤、应用抗炎药物和免疫抑制剂。

1.2 标本采集

所有入选者 PCI 和 CAG 术前 0.5 h 和术后 24 h 各采取静脉血 10 mL, 分装入抗凝管 (各 5 mL), 分别作单核细胞培养和血浆炎症标志物检测。

1.3 外周血单核细胞的分离培养、鉴定和活性检测

取上述静脉血 5 mL, 用生理盐水 1:1 稀释, 用吸管轻铺于比重为 1.077 淋巴细胞分离液表面, 调节单核细胞数目为 10^9 个/L, 并接种于 24 孔培养板, 置于 5% CO₂ 的 37℃ 培养箱中加或不加脂多糖 (终浓度为 10 mg/L, Sigma 公司产品) 培养 12 h 后收集细胞上清液, 贮存于 -70℃ 冰箱备测, 具体方法参见文献 [4]。细胞上清液白细胞介素 1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、白细胞介素 6 (interleukin-6, IL-6)、血浆淀粉样蛋白 A (serum amyloid A, SAA) 均采用酶联免疫吸附法测定, 严格按照试剂盒的说明书操作; 上清液 C 反应蛋白 (C-reaction protein, CRP) 采用速率散射比浊法测定, 试剂盒均购自晶美生物工程有限公司。所有标本均检测两次, 取平均值。

1.4 血浆的炎症标志物和肌钙蛋白 iv 的测定

血浆的炎症标志物 IL-1 β 、IL-6、SAA 采用酶联免疫吸附法测定, 严格按照试剂盒说明书操作, 试剂盒均购自晶美生物工程有限公司。高敏 C 反应蛋白 (high sensitivity CRP, Hs-CRP) 的检测, 采用免疫增强的透射比浊法, 试剂盒购自芬兰基恩公司 (Orion Diagnostic), 由本院检验科在日立 FIFOA 全自动生化分析仪上检测, 正常值 < 3 mg/L。肌钙蛋白 iv (cardiac troponin iv, cTn iv) 采用 I 酶联免疫方法, 由本院检验科使用 Stratus 分析仪测定, 正常值低于 0.6 μ g/L。

1.5 统计分析

数据用 SPSS 11.0 统计软件分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用非配对和配对 *t* 检验, 计数资料用 χ^2 检验; 双侧 $P < 0.05$ 为差异有显著性。

2 结果

2.1 入选对象的基本临床资料

两组患者一般临床资料及入选前阿司匹林、硝酸酯类、血管紧张素转化酶抑制剂 (angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)/血管紧张素受体拮抗剂 (angiotensin receptor blockade, ARB) 等药物的应用, 差异无显著性 ($P > 0.05$, 表 1)。

表 1. 两组患者的基本临床资料比较

临床资料	CAG 组 (n=52)	PCI 组 (n=48)
男/女 (例)	32/20	33/15
年龄 (岁)	61.2 \pm 8.3	58.6 \pm 10.1
吸烟 (例)	22 (42.3%)	25 (52.1%)
高血压病 (例)	24 (46.2%)	26 (54.2%)
高脂血症 (例)	21 (40.4%)	19 (39.6%)
糖尿病 (例)	10 (19.2%)	8 (16.7%)
入选前用药情况		
阿司匹林 (例)	50 (96.2%)	45 (93.8%)
硝酸酯类 (例)	49 (94.2%)	46 (95.8%)
他汀类药 (例)	41 (78.8%)	36 (75.0%)
β 受体阻滞剂 (例)	35 (67.3%)	35 (72.9%)
钙拮抗剂 (例)	32 (61.5%)	33 (68.8%)
ACEI/ARB (例)	35 (67.3%)	37 (77.1%)

2.2 冠状动脉造影结果

冠状动脉病变分布和狭窄程度等在 CAG 组与 PCI 组患者之间差异无显著性 ($P > 0.05$, 表 2)。

表 2. 两组患者冠状动脉病变情况比较

冠状动脉病变情况	CAG 组 (n=52)	PCI 组 (n=48)
单支病变 (例)	28 (53.8%)	26 (54.2%)
多支病变 (例)	24 (46.2%)	22 (45.8%)
左前降支 (例)	39 (75.0%)	37 (77.1%)
左回旋支 (例)	20 (38.5%)	18 (37.5%)
右冠状动脉 (例)	17 (32.7%)	16 (33.3%)
狭窄程度	86% \pm 10%	87% \pm 12%

2.3 外周血单核细胞对炎症标志物的基础分泌

术前两组单核细胞上清液中 IL-1 β 、IL-6、CRP 和 SAA 浓度差异无显著性 ($P > 0.05$), 术后 PCI 组单核细胞上清液中 IL-1 β 、IL-6 和 SAA 浓度显著高于 CAG 组 ($P < 0.05$ 或 0.01); PCI 组单核细胞上清液

中 IL-1 β 、IL-6 和 SAA 浓度术后较术前显著升高 ($P < 0.01$), 而 CAG 组在手术前后差异无显著性 ($P > 0.05$); 单核细胞上清液中 CRP 浓度在两组之间及手术前后差异均无显著性 ($P > 0.05$, 表 3)。

表 3. 外周血单核细胞对炎症标志物的基础分泌 ($\bar{x} \pm s$)

指标	CAG 组 (n=52)		PCI 组 (n=48)	
	术前	术后	术前	术后
IL-1 β (ng/L)	95.6 \pm 55.7	99.4 \pm 60.2	100.2 \pm 61.3	152.3 \pm 72.6 ^{bc}
IL-6 (ng/L)	63.2 \pm 31.9	65.6 \pm 36.5	62.8 \pm 32.8	127.5 \pm 44.3 ^{bc}
CRP (mg/L)	1.6 \pm 1.4	1.8 \pm 1.7	1.9 \pm 1.6	2.0 \pm 1.7
SAA (μ g/L)	73.2 \pm 45.3	78.4 \pm 49.6	75.5 \pm 43.9	102.8 \pm 54.4 ^{ac}

a 为 $P < 0.05$, b 为 $P < 0.01$, 与 CAG 组术后比较; c 为 $P < 0.01$, 与 PCI 组术前比较。

2.4 外周血单核细胞在脂多糖刺激后对炎症标志物的分泌

脂多糖作用于单核细胞后, 术前两组单核细胞上清液中 IL-1 β 、IL-6、CRP 和 SAA 的浓度差异无显著性 ($P > 0.05$), 术后 PCI 组 IL-1 β 、IL-6 和 SAA 的浓度显著高于 CAG 组 ($P < 0.01$), 而两组 CRP 差异无显著性 ($P > 0.05$); PCI 组单核细胞上清液中 IL-1 β 、IL-6 和 SAA 浓度术后较术前分别升高 2.6、3.1 和 2.5 倍 ($P < 0.01$), 而 CAG 组在手术前后差异无显著性 ($P > 0.05$); 两组单核细胞上清液中 CRP 浓度在手术前后均无显著变化 ($P > 0.05$, 表 4)。

表 4. 外周血单核细胞在脂多糖刺激后对炎症标志物的分泌

指标	CAG 组 (n=52)		PCI 组 (n=48)	
	术前	术后	术前	术后
IL-1 β (ng/L)	346 \pm 109	382 \pm 123	376 \pm 115	966 \pm 172 ^{ab}
IL-6 (ng/L)	290 \pm 75	312 \pm 85	294 \pm 80	913 \pm 193 ^{ab}
CRP (mg/L)	1.8 \pm 1.5	1.9 \pm 1.8	2.0 \pm 1.8	2.2 \pm 1.9
SAA (μ g/L)	146 \pm 66	164 \pm 72	152 \pm 67	386 \pm 97 ^{ab}

a 为 $P < 0.01$, 与 CAG 组术后比较; b 为 $P < 0.01$, 与 PCI 组术前比较。

2.5 血浆中炎症标志物和肌钙蛋白 iv 的测定结果

术前 CAG 组和 PCI 组血浆中 IL-1 β 、IL-6、CRP、SAA 和 cTn iv 浓度无统计学差异 ($P > 0.05$), 术后 PCI 组 IL-1 β 、IL-6、CRP、SAA 和 cTn iv 浓度较术前升高 ($P < 0.01$), 且高于 CAG 组 ($P < 0.01$, 表 5)。

2.6 经皮冠状动脉介入治疗组术后血浆炎症标志物的变化与心血管事件的关系

经皮冠状动脉介入治疗组患者术后随访 8 \pm 3 个月, 根据术后血中 CRP 值将 PCI 组分为 CRP 正常亚组 (21 例) 和 CRP 升高亚组 (27 例), 发现 CRP 升高亚组血浆 IL-1 β 、IL-6、CRP、SAA 和 cTn iv 水平均较

CRP 正常亚组显著升高 ($P < 0.01$); 但炎症标志物较高者的主要心血管事件发生率与炎症标志物较低者差异无统计学意义 ($P > 0.05$, 表 6)。

表 5. 血浆中炎症标志物和肌钙蛋白 iv 的测定结果 ($\bar{x} \pm s$)

指标	CAG 组 (n=52)		PCI 组 (n=48)	
	术前	术后	术前	术后
IL-1 β (ng/L)	68.6 \pm 35.9	71.8 \pm 36.2	71.4 \pm 33.7	125.3 \pm 45.6 ^{ab}
IL-6 (ng/L)	35.4 \pm 20.7	36.7 \pm 23.1	36.8 \pm 22.3	89.5 \pm 28.6 ^{ab}
CRP (mg/L)	3.2 \pm 2.1	3.6 \pm 2.9	3.5 \pm 2.6	6.6 \pm 3.7 ^{ab}
SAA (μ g/L)	56.3 \pm 28.1	60.1 \pm 31.6	54.5 \pm 27.4	106.2 \pm 42.3 ^{ab}
cTn iv (μ g/L)	0.36 \pm 0.24	0.39 \pm 0.31	0.41 \pm 0.30	0.98 \pm 0.42 ^{ab}

a 为 $P < 0.01$, 与 CAG 组术后比较; b 为 $P < 0.01$, 与 PCI 组术前比较。

表 6. 随访期间经皮冠状动脉介入治疗组术后炎症标志物的亚组分析和术后主要心血管事件的发生率

指标	CRP 正常亚组	CRP 升高亚组
IL-1 β (ng/L)	89.5 \pm 40.3	153.1 \pm 48.4 ^a
IL-6 (ng/L)	52.6 \pm 25.2	118.2 \pm 31.5 ^a
SAA (μ g/L)	75.8 \pm 29.7	129.8 \pm 37.2 ^a
cTn iv (μ g/L)	0.66 \pm 0.32	1.23 \pm 0.39 ^a
血运重建 (例)	2 (9.5%)	5 (18.5%)
心源性死亡 (例)	1 (4.8%)	2 (7.4%)
非致命性心肌梗死 (例)	1 (4.8%)	3 (11.1%)
主要心血管事件 (例)	4 (19.0%)	10 (37.0%)

a 为 $P < 0.01$, 与 CRP 正常亚组比较。

2.7 相关分析

冠状动脉介入术后, 血浆 IL-1 β 、IL-6、SAA 分别与单核细胞基础分泌和脂多糖刺激后分泌的 IL-1 β ($r = 0.65$ 和 0.78 , $P < 0.01$)、IL-6 ($r = 0.69$ 和 0.77 , $P < 0.01$)、SAA ($r = 0.39$ 和 0.42 , $P < 0.05$) 显著相关, 而血浆 CRP 与单核细胞基础分泌和脂多糖刺激后分泌的 CRP 不相关 ($r = 0.30$ 和 0.26 , $P > 0.05$)。PCI 术后, 血浆 cTn iv 与血浆 IL-1 β 、IL-6、CRP、SAA 均显著相关 (r 分别为 0.45 、 0.48 、 0.66 、 0.40 , $P < 0.05$ 或 0.01)。

3 讨论

经皮冠状动脉介入治疗 (PCI) 是冠心病的重要治疗手段, 能有效缓解症状、提高生活质量、改善预后, 但术后心血管事件发生率仍然较高^[5,6]。单核巨噬细胞是动脉粥样硬化斑块的主要成分, 脂多糖与单核细胞脂多糖受体结合后, 诱导单核细胞合成炎

性细胞因子、粘附分子等。本实验发现, SAP 患者 PCI 术后外周血单核细胞基础分泌 IL-1 β 、IL-6、SAA 较 CAG 术后显著升高, 在脂多糖刺激后, 这种分泌作用升高更加显著, 较术前分别升高 2.6、3.1、2.5 倍。提示 PCI 导致了外周血单核细胞的激活。

C 反应蛋白(CRP)和 SAA 是人体重要的两种急性时相蛋白, 是判断炎症反应非常敏感的指标^[7], 而 IL-1 β 、IL-6 是具有多种生物活性的炎性因子, 主要来源于激活的单核细胞, 对动脉粥样硬化病变的各种细胞成分都有作用。本实验发现, PCI 组术后血浆 CRP、SAA、IL-1 β 、IL-6 较 CAG 组升高, 提示 PCI 术诱导和加重了 SAP 患者的炎症反应, 这与 Toutouzas 等^[3]的结论一致。我们还发现, 血浆 IL-1 β 、IL-6、SAA 在 PCI 术后与单核细胞基础分泌和脂多糖刺激分泌的 IL-1 β 、IL-6、SAA 显著相关, 提示 PCI 激发的系统性炎症反应与 PCI 导致的单核细胞激活和活化密切相关。而血浆 CRP 与单核细胞分泌的 CRP 不相关, 可能与 CRP 主要由肝细胞合成有关。

C 反应蛋白(CRP)作为一种炎症标志物, 还有促进炎症的效应^[8,9]。急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)患者血液中 CRP 升高, 提示预后不良, 其对心血管事件的预测价值比低密度脂蛋白胆固醇更大, 在众多的炎症标志物中, 血清 CRP 水平是发生心血管事件最强的预测因素^[10,11]。有研究认为, PCI 促进了 CRP 升高和炎症反应, 后者参与术后并发症如再狭窄和 ACS 术后心血管事件的发生^[3,4,8,11-14]。但在 SAP 介入治疗后, CRP 变化与临床后果的关系研究甚少; 本研究对 PCI 术后患者血浆中 CRP 水平作亚组分析发现, CRP 升高者, 其血浆炎症标志物 IL-1 β 、IL-6、SAA 和心肌损伤标志物 cTn iv 水平均较 CRP 正常者升高; 但炎性标志物较高者的主要心血管事件发生率与炎性标志物较低者差异无显著性, 可能与本研究的样本量较少有关, 也可能由于应用了有抗炎作用的药物抑制了炎症的不良影响。这些表明 PCI 不但可促进 SAP 患者单核细胞激活和炎症反应, 而且后者还可能与术后心血管事件和并发症的发生有密切关系。

然而, 单核细胞和炎症激活的确切机制尚不清楚。首先, 球囊扩张、支架置入的机械挤压导致内皮细胞剥脱和斑块碎裂, 可能诱导单核细胞活化, 促进血管炎症反应和炎症因子的释放; Inoue 等^[13]证实冠状动脉支架植入促使白细胞整合素 Mac-1 上调和

激活, 认为白细胞的激活在时间和空间上与血管的机械损伤有关。其次, PCI 所致的斑块破裂、边支血管闭塞及血栓形成堵塞冠状动脉小分支可引起微小心肌缺血、坏死^[14], 可能引起单核细胞激活、炎症因子释放。另外, 支架对血小板、凝血及纤溶系统的激活, 也起着重要作用。最后, 支架局部组织刺激和 PCI 术后缺血心肌的再灌注损伤也许参与了单核细胞和炎症的激活。

综上所述, PCI 可促进 SAP 患者外周血单核细胞激活和全身炎症反应, PCI 后单核细胞和炎症的激活可能与 SAP 患者术后心血管事件发生有密切关系。因此, 本研究结果将有助于预测 SAP 患者 PCI 术后并发症的发生, 尽早发现高危患者, 对临床采取合适的干预具有重要指导意义。

[参考文献]

- [1] Ross R. Atherosclerosis —an inflammatory disease [J]. *N Engl J Med*, 1999, **340** (2): 115-126
- [2] Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease [J]. *N Engl J Med*, 2005, **352** (16): 1 685- 695
- [3] Toutouzas K, Colombo A, Stefanadis C. Inflammation and restenosis after percutaneous coronary interventions [J]. *Eur Heart J*, 2004, **25** (19): 1 679-687
- [4] 李凝旭, 李建军, 李庚山, 王晶, 徐红新, 李夏, 等. 细菌脂多糖诱导人外周血单核细胞肿瘤坏死因子 α 的合成及核因子- κ B 的活化[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2002, **10** (4): 320-323
- [5] Ruygrok PN, de Jaegere PT, van Domburg RT, van den Brand MJ, Serruys PW, de Feyter PJ. Clinical outcome 10 years after attempted percutaneous transluminal coronary angioplasty in 856 patients [J]. *J Am Coll Cardiol*, 1996, **27** (7): 1 669-677
- [6] Wilson SH, Berger PB, Mathew V, Bell MR, Garratt KN, Rihal CS, et al. Immediate and late outcomes after direct stent implantation without balloon predilation [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2000, **35** (4): 937-943
- [7] Gabey C, Kushner I. Acute phase proteins and other systemic response to inflammation [J]. *N Engl J Med*, 1999, **340** (6): 448-454
- [8] Yeh ETH. CRP as a mediator of disease [J]. *Circulation*, 2004, **109** (21-suppl 1): I1-11-I1-14
- [9] 王海蓉, 黄从新, 江洪, 李建军, 李庚山. C 反应蛋白直接刺激人单核细胞肿瘤坏死因子 α 与白细胞介素 6 的表达[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2005, **13** (2): 199-202
- [10] Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events [J]. *N Engl J Med*, 2002, **347** (20): 1 557-565
- [11] Yeh ETH, Willerson JT. Coming of age of C-reactive protein: using inflammation markers in cardiology [J]. *Circulation*, 2003, **107** (3): 370-371
- [12] 陈宋明, 李玉光, 王东明. 冠心病患者行经皮冠状动脉内支架植入术前后 C-反应蛋白的变化[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2003, **11** (6): 579-580
- [13] Inoue T, Uchida T, Yaguchi I, Sakai Y, Takayanagi K, Morooka S. Stent-induced expression and activation of the leukocyte integrin Mac-1 is associated with neointimal thickening and restenosis [J]. *Circulation*, 2003, **107** (13): 1 757-763
- [14] Harrington RA. Cardiac enzyme elevation after percutaneous coronary intervention: myonecrosis, the coronary microcirculation and mortality [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2000, **35** (5): 1 142-144

(此文编辑 许雪梅)