

# 冠心病患者外周血单个核细胞基质金属蛋白酶 9/组织型金属蛋白酶抑制剂 1及磷酸化 c-Jun蛋白表达改变与冠状动脉病变特征的相关性

张绍洁<sup>1,2</sup>, 吴黎明<sup>1</sup>

(1. 福建医科大学附属协和医院, 福建省福州市 350001; 2. 厦门大学附属中山医院, 福建省厦门市 361004)

[关键词] 急性冠状动脉综合征; 外周血单个核细胞; 基质金属蛋白酶 9; 组织型金属蛋白酶抑制剂 1; 磷酸化 c-Jun; 冠状动脉造影

[摘要] 目的 结合冠状动脉造影结果, 探讨冠心病患者外周血单个核细胞基质金属蛋白酶 9/组织型金属蛋白酶抑制剂 1和磷酸化 c-Jun蛋白表达水平改变与冠状动脉病变特征的关系。方法 40例经冠状动脉造影确诊的冠心病患者分为急性冠状动脉综合征组( $n=24$ )和稳定型心绞痛组( $n=16$ ), 另选取同期经冠状动脉造影证实无冠状动脉病变患者 15例为对照组。采用免疫印迹法分别检测外周血单个核细胞基质金属蛋白酶 9/组织型金属蛋白酶抑制剂 1和磷酸化 c-Jun蛋白表达水平, 计算基质金属蛋白酶 9/组织型金属蛋白酶抑制剂 1比值, 并结合 Gensini 冠状动脉病变积分标准评价其与冠状动脉管腔病变程度的线性关系及其在反映冠状动脉粥样硬化斑块稳定性中的作用。结果 急性冠状动脉综合征组基质金属蛋白酶 9/组织型金属蛋白酶抑制剂 1、磷酸化 c-Jun蛋白表达水平及基质金属蛋白酶 9/组织型金属蛋白酶抑制剂 1比值较稳定型心绞痛组和对照组明显增高(均  $P<0.001$ )。④基质金属蛋白酶 9/磷酸化 c-Jun及基质金属蛋白酶 9/组织型金属蛋白酶抑制剂 1比值与 Gensini 冠状动脉病变积分呈正相关( $r$ 分别为 0.433、0.476和 0.457, 均  $P<0.01$ ); 组织型金属蛋白酶抑制剂 1蛋白表达水平与 Gensini 冠状动脉病变积分无相关性。④磷酸化 c-Jun与基质金属蛋白酶 9蛋白表达水平呈显著正相关( $r=0.839$ ,  $P<0.001$ )。结论 急性冠状动脉综合征患者基质金属蛋白酶 9/组织型金属蛋白酶抑制剂 1蛋白表达水平较稳定型心绞痛患者明显增高, 其比例严重失调, 反映了急性冠状动脉综合征患者冠状动脉管腔病变程度更为复杂且血管壁具有更多易损斑块; ④核转录因子 c-Jun活化可能参与了动脉粥样硬化中基质金属蛋白酶 9表达的调控。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

## Correlations of Matrix Metalloproteinase-9/Metalloproteinase-1, Phospho-c-Jun Expression in Peripheral Blood Mononuclear Cells and the Characteristics of Atherosclerosis Plaque in Patients with Coronary Heart Disease

ZHANG Shao-Jie<sup>1,2</sup>, and WU Li-Ming<sup>1</sup>

(1. Medical Department, Affiliated Union Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou 350001; 2. Affiliated Zhongshan Hospital of Xiamen University, Xiamen 361004, China)

[KEY WORDS] Acute Coronary Syndrome; Peripheral Blood Mononuclear Cell; Matrix Metalloproteinase-9; Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-1; Phospho-c-Jun; Coronary Angiography

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the correlation between the protein expressions of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) and phospho-c-Jun in peripheral blood mononuclear cells of patients with coronary heart disease and the characteristics of atherosclerosis plaque combined with the coronary angiography. **Methods** 55 patients who had coronary heart disease and underwent an immediate or selective coronary angiography (CAG) were selected and divided into 3 groups: acute coronary syndrome (ACS) group ( $n=24$ ), stable angina (SA) group ( $n=16$ ) and control group ( $n=15$ ). MMP-9, TIMP-1 and phospho-c-Jun expressions in peripheral blood mononuclear cells were measured by Western Blot. Coronary angiograms were scored according to Gensini integration and analysis of the relationship between MMP-9, TIMP-1, phospho-c-Jun, MMP-9/TIMP-1 and Gensini integration by linear correlation. **Results** MMP-9, TIMP-1, phospho-c-Jun and MMP-9/TIMP-1 were significantly increased in ACS group than those in SA group and control group (all  $P<0.001$ ). ④MMP-9, phospho-c-Jun and MMP-9/TIMP-1 were positively correlated with Gensini integration (separately  $r=0.433$ ,  $r=0.476$ ,  $r=0.457$ , all  $P<0.01$ ), but there was

[收稿日期] 2008-10-23 [修回日期] 2009-01-26

[基金项目] 福建省卫生厅创新课题基金项目 (2003-cx-18)

[作者简介] 张绍洁, 硕士, 医师, E-mail为: shaojie\_zhang@yahoo.com.cn. 通讯作者吴黎明, 硕士, 主任医师, 教授, 研究方向为心脏电生理和心肌缺血再灌注损伤, E-mail为: fxyhyw@126.com.

no correlation between TIMP-1 and Gensini integration with coronary heart disease ( $r = 0.839$ ,  $P < 0.001$ ). **Conclusions** MMP-9 and MMP-9/TIMP-1 were significantly increased but imbalanced in the patients with ACS, which suggested a prediction of more complex damage and more vulnerable plaque in coronary artery. ④ The activation of c-Jun may contribute to MMP-9 expression during the pathogenesis of atherosclerosis.

易损斑块基础上血栓形成导致管腔完全或不完全的堵塞是急性冠状动脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 最主要的病理学基础。近年来研究发现基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP) 及组织型金属蛋白酶抑制剂 (tissue inhibitor of metalloproteinase, TIMP) 参与了动脉粥样硬化 (atherosclerosis, As) 发生发展的过程, 其异常表达、比例失衡将导致粥样斑块易于破裂, 从而引发临床上急性冠状动脉事件的发生。本研究通过检测冠心病患者外周血中单个核细胞表达 MMP-9、TIMP-1 和磷酸化 c-Jun 的水平及 MMP-9/TIMP-1 比值的改变, 从调控 MMP 的三个层次探讨它们间可能的机制, 及其在 As 发生发展过程中的病理生理学意义, 并结合冠状动脉造影结果, 分析其与冠状动脉管腔病变程度的关系。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

按 2002 年美国心脏病学会/美国心脏协会 (ACC/AHA) 冠心病指南的诊断标准, 选择 2005 年 10 月至 2006 年 6 月福建医科大学附属协和医院内科的冠心病患者 40 例, 其中 ACS 患者 24 例, 稳定型心绞痛 (stable angina, SA) 患者 16 例。全部病例均经心电图、心脏彩超和冠状动脉造影确诊为冠心病, 入院后或急诊行经皮冠状动脉介入治疗或给予常规抗血小板、抗凝、调脂及扩张冠状动脉等治疗。对照组选择同期收住心内科并经冠状动脉造影证实无冠状动脉病变患者 15 例。三组在年龄、男女构成比、冠心病发病危险因素方面差异均无统计学意义。伴有恶性肿瘤、自身免疫性疾病、急慢性肝肾功能不全、合并感染性疾病、外伤手术及伴有脑血管、周围血管疾病者均不纳入研究范围。

### 1.2 主要仪器与试剂

紫外分光光度仪 (ULTROSPEC 3100), 凝胶图像分析仪 (gene genius bio-imaging system), DYC-40C 型半干电转仪、DYY-2C 型稳压稳流电泳仪和 DYCZ-40B 型夹芯式垂直转移电泳槽 (北京六一仪器厂) 等。人淋巴细胞分离液 (天津 TBD 公司), 胞浆/胞核蛋白提取抽提试剂盒 (Pierce Biotechnology), 免疫印迹化学发光试剂盒 (中杉生物技术有限

公司), 多克隆羊抗人 MMP-9 抗体 (92 kDa) 和多克隆兔抗人 TIMP-1 抗体 (Santa Cruz 28 kDa), 多克隆兔抗人磷酸化 c-Jun 抗体 (Cell Signaling 48 kDa) 等。

### 1.3 资料采集

研究对象于入院后记录年龄、性别、吸烟史、体质指数 (body mass index, BMI)、血压及肌钙蛋白 iv、心肌酶和心电图等资料; 并于次晨空腹采集外周静脉血检测血脂、空腹血糖水平, 均采用本院常规方法测定。冠状动脉造影采用德国 SIEMENS 公司 HICOR ACOM 大型 X 光机, Judkins 法取多部位造影, 使用该造影机的图像处理系统进行狭窄定量分析, 冠状动脉狭窄程度采用 Gensini<sup>[1]</sup> 评分系统进行定量评定。

### 1.4 标本的制备

采集外周静脉血 10 mL, 置于 15 mL 肝素抗凝无菌离心管中, 1 h 内用淋巴细胞分离液 (密度梯度离心法) 和红细胞裂解液分离其中单个核细胞。按蛋白提取液说明书所示步骤提取胞浆 (MMP-9、TIMP-1) 和胞核 (磷酸化 c-Jun) 蛋白, 置于  $-80^{\circ}\text{C}$  冰箱保存待用。

### 1.5 免疫印迹法检测基质金属蛋白酶 9、组织型金属蛋白酶抑制剂 1 和磷酸化 c-Jun 蛋白表达

将上述提取液蛋白质以考马斯亮兰法定量后, 取 60  $\mu\text{g}$  样品进行 SDS-PAGE 电泳。电印迹转移法将凝胶内的蛋白质转移至硝酸纤维素膜上, 用含 5% 脱脂奶粉的 TBST 溶液室温封闭 1 h, 再分别与多克隆羊抗人 Actin 抗体 (1: 1 000 室温 2 h)、多克隆兔抗人磷酸化 c-Jun 抗体 (1: 1 000 室温 2 h)、多克隆羊抗人 MMP-9 抗体 (1: 500 4 $^{\circ}\text{C}$  过夜) 和多克隆兔抗人 TIMP-1 抗体 (1: 500 4 $^{\circ}\text{C}$  过夜) 孵育。取出后用 TBST 洗涤 3 次。再与辣根过氧化物酶标记的单克隆鼠抗羊 IgG 或单克隆鼠抗兔 IgG (稀释浓度为 1: 2000) 室温孵育 1 h, TBST 洗涤 3 次后与 ECL 试剂反应 1 min。X 线胶片压片曝光 2 min, 洗片, 显影信号的强弱用凝胶成像及分析系统分析密度值。蛋白含量以条带的 OD 值  $\times$  面积 ( $\text{Int} \times \text{mm}^2$ ) 表示。

### 1.6 统计学处理

应用 SPSS12.0 软件包进行统计分析, 组间比较

采用单因素方差分析,两因素间的相关性采用直线相关分析,以双侧  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般临床资料

对照组、SA组和ACS组间在样本量、年龄、性别、体质指数、吸烟率、血压、血糖和血脂水平等方面均衡可比 ( $P > 0.05$ , 表 1)。

表 1 研究对象一般临床资料比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	对照组 ( $n=15$ )	SA组 ( $n=16$ )	ACS组 ( $n=24$ )
男/女(例)	11/4	13/3	20/4
年龄(岁)	55.87 $\pm$ 11.62	64.37 $\pm$ 11.52	61.58 $\pm$ 11.98
体质指数(kg/m <sup>2</sup> )	23.98 $\pm$ 2.67	24.54 $\pm$ 2.79	23.47 $\pm$ 2.43
吸烟率	0/20	0/13	0/25
收缩压(mmHg)	142.53 $\pm$ 28.58	141.00 $\pm$ 17.08	137.83 $\pm$ 16.22
舒张压(mmHg)	88.53 $\pm$ 17.41	83.18 $\pm$ 11.93	84.91 $\pm$ 9.90
葡萄糖(mmol/L)	5.28 $\pm$ 0.74	5.92 $\pm$ 1.27	5.89 $\pm$ 1.90
总胆固醇(mmol/L)	4.95 $\pm$ 1.06	5.04 $\pm$ 0.93	4.48 $\pm$ 0.98
甘油三酯(mmol/L)	1.99 $\pm$ 1.01	2.28 $\pm$ 2.15	1.43 $\pm$ 0.66
高密度脂蛋白(mmol/L)	1.14 $\pm$ 0.30	1.00 $\pm$ 0.29	0.98 $\pm$ 0.29
低密度脂蛋白(mmol/L)	2.90 $\pm$ 1.20	2.99 $\pm$ 1.00	3.10 $\pm$ 0.89
载脂蛋白A1(g/L)	1.40 $\pm$ 0.29	1.25 $\pm$ 0.21	1.14 $\pm$ 0.22
载脂蛋白B(g/L)	1.06 $\pm$ 0.33	1.05 $\pm$ 0.24	0.93 $\pm$ 0.22
载脂蛋白A1/载脂蛋白B	1.40 $\pm$ 0.42	1.23 $\pm$ 0.30	1.29 $\pm$ 0.38

### 2.2 基质金属蛋白酶 9、组织型金属蛋白酶抑制剂 1、磷酸化 c-Jun 蛋白表达水平及基质金属蛋白酶 9/组织型金属蛋白酶抑制剂 1 比值

蛋白 Marker 的 43 kDa 附近出现 Actin 蛋白的特异性条带,各样本间 Actin 蛋白表达水平基本相同,说明每次上样量相同(图 1A)。MMP-9、TIMP-1、磷酸化 c-Jun 表达量及 MMP-9/TIMP-1 比值 ACS 组比 SA 组和对照组明显升高 ( $P < 0.001$ );除磷酸化 c-Jun 外其他各指标在后两组间比较差异无统计学意义(图 1 和表 2)。

表 2 基质金属蛋白酶 9、组织型金属蛋白酶抑制剂 1 与磷酸化 c-Jun 蛋白表达水平及基质金属蛋白酶 9/组织型金属蛋白酶抑制剂 1 比值 ( $\bar{x} \pm s$ )

目的蛋白	对照组	SA组	ACS组
TIMP-1	1.87 $\pm$ 0.28	1.92 $\pm$ 0.28	2.17 $\pm$ 0.25 <sup>bc</sup>
MMP-9	0.79 $\pm$ 0.19	0.92 $\pm$ 0.13	2.07 $\pm$ 0.26 <sup>bc</sup>
磷酸化 c-Jun	0.68 $\pm$ 0.10	0.79 $\pm$ 0.12 <sup>a</sup>	0.96 $\pm$ 0.13 <sup>bc</sup>
MMP-9/TIMP-1	0.43 $\pm$ 0.13	0.48 $\pm$ 0.07	0.95 $\pm$ 0.03 <sup>bc</sup>

a 为  $P < 0.05$ , b 为  $P < 0.001$ , 与对照组相比; c 为  $P < 0.001$ , 与稳定型心绞痛组相比。

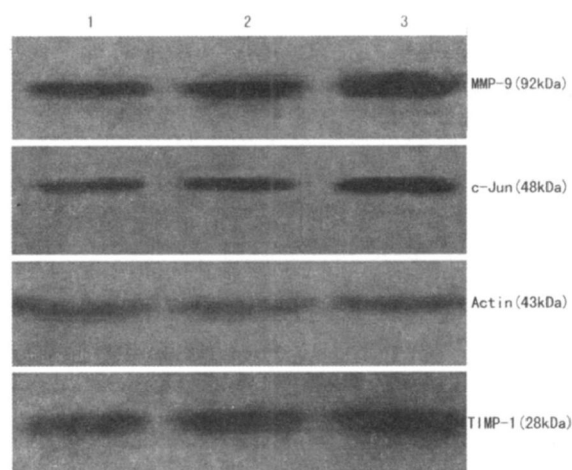


图 1 Western Blot 检测目的蛋白表达水平 1 为对照组, 2 为不稳定型心绞痛组, 3 为急性冠状动脉综合征组。

### 2.3 基质金属蛋白酶 9、组织型金属蛋白酶抑制剂 1、磷酸化 c-Jun 蛋白表达水平及基质金属蛋白酶 9/组织型金属蛋白酶抑制剂 1 与 Gensini 冠状动脉病变积分的相关性

直线相关分析结果表明, MMP-9 [ $y_1 = 1.34 + 0.01(r_1 = 0.433)$ ]、磷酸化 c-Jun 蛋白表达水平 [ $y_2 = 132.00 + 0.34x(r_2 = 0.476)$ ] 和 MMP-9/TIMP-1 比值 [ $y_3 = 0.66 + 0.01x(r_3 = 0.457)$ ] 与 Gensini 积分呈显著正相关 (均  $P < 0.01$ ); TIMP-1 蛋白表达水平与 Gensini 积分间无相关性。

### 2.4 磷酸化 c-Jun 与基质金属蛋白酶 9 蛋白表达水平的相关性

直线相关分析结果表明, 磷酸化 c-Jun 与 MMP-9 的蛋白表达水平呈显著正相关  $y_2 = 0.54 + 0.21y_1$  ( $r_4 = 0.839$ ,  $P < 0.001$ )。

## 3 讨论

ACS 发病的共同病理基础是冠状动脉内粥样斑块破裂, 引发血栓形成和远端血管栓塞, 导致冠状动脉不完全或完全性阻塞<sup>[2]</sup>。MMP-9 是 MMP 家族的一个重要成员, 通过降解细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 而在斑块失稳中发挥重要作用, TIMP-1 是其特异性组织抑制剂。斑块形成早期炎症细胞释放大量细胞因子/生长因子, 既刺激血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cell, VSMC) 和内皮细胞合成 MMP-9, 又能激活无活性的 MMP-9 前体; 同时刺激 VSMC 增殖而分泌大量细胞外基质成分导致斑块形成。在斑块破裂过程中, 外周血中炎症细胞和 T 淋巴细胞增多激活, 不仅刺激巨噬细胞表达 MMP, 还能在  $\gamma$  干扰素的作用下抑制 VSMC 表达和合成细胞外基质胶原成分, 从而影响纤维帽的

完整性<sup>[3,4]</sup>。Speidl等研究<sup>[5,6]</sup>发现 ACS中 MMP明显增高和 MMP/TMP失衡, MMP/TMP一定程度上反映了粥样斑块的稳定性。余丹青等<sup>[7-10]</sup>利用血管内超声 (intravascular ultrasound IVUS) 检测冠心病患者斑块稳定性及其外周血和冠状静脉窦血中 MMP及 TMP表达, 进一步验证了监测 MMP的表达水平及 MMP/TMP比例关系可预测斑块的稳定性。

c-Jun为激活蛋白 1 (active protein-1, AP-1) 的一个亚型, 其活化后可调控斑块局部炎症细胞、VSMC及内皮细胞内 MMP的蛋白合成和表达从而促进粥样斑块不稳定进程<sup>[11-13]</sup>。Cho等<sup>[14]</sup>发现肿瘤坏死因子  $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 和血小板源生长因子 (platelet-derived growth factor PDGF) 可激活 AP-1并参与 VSMC内 MMP-9转录水平的调节。Speidl等<sup>[5]</sup>研究也发现儿茶酚胺可增强 MMP-1和 MMP-9启动子上 AP-1的 DNA 结合活性, 促进其蛋白的表达及活性增加, 而在冠心病患者围手术期斑块的稳定性中发挥重要作用。

本研究发现, ACS组 MMP-9/TMP-1、磷酸化 c-Jun蛋白表达水平及 MMP-9/TMP-1较 SA 组和对照组明显增高。虽然 TMP-1蛋白表达水平在 ACS组也明显增高, 我们认为这只是疾病早期的一种保护机制, 是由于 MMP-9增高而反应性增高, 随着病变的进一步发展, MMP-9/TMP-1 比例逐渐失调才是导致斑块破裂的真正原因。磷酸化 c-Jun 与 MMP-9蛋白表达水平显著正相关, 推测 c-Jun 可能也参与了 AS 发生发展过程, 且对 MMP-9 的表达具有调控作用, 但其具体作用机制尚未完全明了。

1985年, Califf等<sup>[15]</sup>根据病变血管供血范围大小, 提出了冠状动脉病变积分概念, 并对 462 例经内科药物治疗的冠心病患者随访 5 年, 结果提示冠状动脉病变积分较病变累及血管数对急性冠状动脉事件具有更大的预测价值。Pollanen 与 Ryuichi 等<sup>[16,17]</sup>比较了外周血 MMP-9和 MMP-2水平发现其不仅与斑块破裂相关, 而且与冠状动脉病变程度及冠心病的预后也明显相关。本研究发现冠心病患者外周血单个核细胞中 MMP-9、磷酸化 c-Jun 蛋白表达水平及 MMP-9/TMP-1 与 Gensini 冠状动脉病变积分呈显著正相关, 这与国内外的研究结果基本一致, 提示它们共同参与了 AS 的发生发展过程, 且与冠状动脉病变程度密切相关。TMP-1 与冠状动脉病变程度无相关性, 但其在 ACS 患者中亦明显增高, 考虑与本研究样本例数较少; 炎症介质及细胞因

子等对 TMP 影响较弱; Gensini 评分系统反映的是冠状动脉狭窄程度、病变部位、病变数量的总和, 不能反映斑块稳定性以及 TMP-1 在 ACS 患者中表达增高为 MMP-9 增高后的反应性增高等因素有关。但其具体机制有待进一步的临床研究。

#### [参考文献]

- [1] Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease [J]. *Am J Cardiol* 1983; **51** (3): 606
- [2] Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes [J]. *Circulation* 1995; **91** (11): 2 841-850
- [3] 叶飞, 陈绍良, 段宝祥, 等. 心绞痛患者外周血黏附分子的表达及与冠状动脉病变特征的关系 [J]. *临床心血管病杂志*, 2004; **20** (4): 207-209
- [4] Libby P, Ridker PM, Maseri A, et al. Inflammation and atherosclerosis [J]. *Circulation* 2002; **105** (9): 1 135-143
- [5] Speidl WS, Toller WG, Christoph Kaun, et al. Catecholamines potentiate LPS-induced expression of MMP-1 and MMP-9 in human monocytes and in the human monocyte cell line U937: possible implications for peroperative plaque instability [J]. *FASEB* 2004; **18** (22): 603-605
- [6] Yoichi Inokubo, Hiroyuki Hanada, Hiroshi Ishizaka, et al. Plasma levels of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 are increased in the coronary circulation in patients with acute coronary syndrome [J]. *Am Heart J* 2001; **141** (2): 211-217
- [7] 余丹青, 陈纪言, 李光, 等. 基质金属蛋白酶与冠状动脉斑块稳定性相关研究 [J]. *中国循环杂志*, 2003; **18** (2): 105-107
- [8] 吴鸿谊, 钱菊英, 张峰, 等. 血管内超声分析斑块组成与冠状动脉重构之间的关系 [J]. *中华心血管病杂志*, 2005; **33** (10): 894-898
- [9] 惠波, 党群, 王小飞, 等. 冠状动脉重构的血管内超声研究及基质金属蛋白酶和高敏 C 反应蛋白检测 [J]. *中华心血管病杂志*, 2005; **33** (5): 428-432
- [10] 丁士芳, 张运, 张梅, 等. 斑块稳定性与炎症反应在急性冠状动脉综合征中作用的研究 [J]. *中华心血管病杂志*, 2006; **34** (6): 512-514
- [11] Hussain S, Assender JW, Bond M, et al. Activation of protein kinase C  $\zeta$  is essential for cytokine-induced metalloproteinase-1, -3, and -9 secretion from rabbit smooth muscle cells and inhibits proliferation [J]. *Biol Chem* 2002; **277** (30): 27 345-352
- [12] Chang L, Karin M. Mammalian MAP kinase signaling cascades [J]. *Nature* 2001; **410** (6824): 37-40
- [13] 林海燕, 王红梅, 祝诚, 等. 转化生长因子- $\beta$ 对基质金属蛋白酶及其组织抑制因子调控的研究进展 [J]. *生物化学与生物物理进展*, 2003; **30** (1): 7-12
- [14] Cho A, Graves J, Reidy MA, et al. Mitogen-activated protein kinases mediate matrix metalloproteinase-9 expression in vascular smooth muscle cells [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; **20** (12): 2 527-532
- [15] Califf RM, Phillips HR, Hindman MC, et al. Prognostic value of a coronary artery jeopardy score [J]. *Am Cardiol* 1985; **5** (5): 1 055-063
- [16] Pollanen PJ, Kahunen PJ, Mäkelä J, et al. Coronary artery complicated lesion area is related to functional polymorphism of matrix metalloproteinase 9 gene: an autopsy study [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; **21** (9): 1 446-450
- [17] Ryuichi KM, Yukiko M, Reiko O, et al. Levels of matrix metalloproteinase-1 in patients with and without coronary artery disease and relation to complex and noncomplex coronary plaques [J]. *Am J Cardiol* 2005; **95** (1): 90-92

(此文编辑 许雪梅)