

冠状动脉血流储备与冠状动脉微血管疾病的研究进展

王晓阳¹, 秦纲²

(1. 山西医科大学第一临床医学院心血管内科, 2. 山西医科大学第一医院心血管内科, 山西省太原市 030001)

[关键词] 冠状动脉血流储备; 冠状动脉微血管疾病; 多普勒超声; 心血管磁共振成像; 正电子发射断层扫描; 单光子发射计算机断层扫描

[摘要] 随着冠状动脉造影技术的不断推进, 冠状动脉微血管疾病(CMVD)日益备受关注。近年来, 研究发现CMVD患者大多预后不良, 因此对CMVD的检出显得尤为重要。任何病因的CMVD都将导致冠状动脉血流储备(CFR)下降, 故测量CFR可作为诊断CMVD的重要检查手段。本文将对CFR与CMVD的研究进展进行综述。

[中图分类号] R54

[文献标识码] A

Research progress of coronary flow reserve and coronary microvascular disease

WANG Xiaoyang¹, QIN Gang²

(1. Department of Cardiovascular Medicine, the First Clinical Medical College of Shanxi Medical University, 2. Department of Cardiovascular Medicine, the First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030001, China)

[KEY WORDS] coronary flow reserve; coronary microvascular disease; Doppler ultrasound; cardiovascular magnetic resonance; positron-emission tomography; single-photon emission computed tomography

[ABSTRACT] With the development of coronary angiography technology, coronary microvascular disease (CMVD) has attracted more and more attention. In recent years, it has been found that most patients with CMVD have poor prognosis, so the detection of CMVD is particularly important. Any cause of CMVD will lead to a decrease in coronary flow reserve (CFR), so the measurement of CFR can be used as an important examination method to diagnose CMVD. This paper will review the research progress of CFR and CMVD.

近半个世纪以来, 人们对冠心病的关注与研究大多集中在心外膜冠状动脉上。尽管冠状动脉微循环在心肌灌注中的重要性已被认识几十年, 但直到近年来才意识到冠状动脉微血管疾病(coronary microvascular disease, CMVD)的预后不良。与心外膜冠状动脉不同的是, 冠状动脉微循环不能通过冠状动脉造影直接观察, 而是主要依赖冠状动脉血流量来间接评估冠状动脉微血管系统的功能状态。无论任何原因导致的冠状动脉微循环结构和(或)功能异常均可影响冠状动脉血流自动调节, 进而出现冠状动脉血流储备(coronary flow reserve, CFR)受损。本文将CFR与CMVD的研究进展综述如下。

1 冠状动脉解剖及其生理意义

冠状动脉系统按其直径及功能分为3个部分, 近心外膜部分为直径约大于500 μm 的大动脉; 主要负责运输血流, 正常状态下对冠状动脉血流阻力影响很小, 当冠状动脉因粥样硬化形成而导致严重的管腔狭窄时, 也可产生明显的阻力; 中间部分为直径约100~500 μm 的前小动脉; 主要负责维持心内膜内小血管的压力, 近端部分对血流量的敏感度超过远端部分; 近心内膜侧为直径约小于100 μm 的小动脉; 主要负责调节冠状动脉血流量, 受局部心肌代谢产物的影响较大。后两者组成的冠状动脉微循环系统, 是冠状动脉阻力形成的主要部位, 也是心肌代谢发生的关键部位, 在调节心肌血流及维持心肌氧供方面发挥着至关重要的作用。

[收稿日期] 2019-06-14

[修回日期] 2019-09-20

[基金项目] 山西省自然科学基金项目(201701D121177); 山西省卫生和计划生育委员会科研课题(2017046)

[作者简介] 王晓阳, 硕士研究生, 研究方向为冠状动脉微循环, E-mail 为 649423241@qq.com。通信作者秦纲, 博士, 主任医师, 研究方向为冠状动脉微循环及介入治疗, E-mail 为 13834143738@126.com。

2 冠状动脉微血管疾病的定义及临床分型

冠状动脉微血管疾病是由于冠状动脉微循环结构和(或)功能异常而导致心肌灌注不足而出现缺血症状的临床症候群。迄今,CMVD 的发病机制仍不十分明确,主要认为是血管壁结构异常、血管壁功能异常及血管功能性反应等均参与 CMVD 的形成。结构异常主要包括管腔狭窄、管壁纤维化等,常见于肥厚型心肌病及高血压病。功能异常主要包括内皮细胞依赖性与非内皮细胞依赖性的功能障碍、微血管痉挛、微血管栓塞等,主要见于伴有心血管疾病危险因素患者。血管功能性反应主要因静息心率加快、血压升高所致。根据病因将 CMVD 分为 3 型:不合并阻塞性冠状动脉疾病的 CMVD、合并阻塞性冠状动脉疾病的 CMVD 以及其他类型的 CMVD^[1]。

3 冠状动脉血流储备在冠状动脉微血管疾病中的应用

3.1 冠状动脉血流储备的定义及临床意义

冠状动脉血流储备是指冠状动脉在最大充盈状态下的血流量与基线状态下的血流量之比。在正常情况下,心肌氧耗增加时,冠状动脉血流也随之增加,可增加至静息状态下的 3~5 倍,因此,CFR 可间接反映冠状动脉血流增加的潜在能力。尽管目前研究认为 CFR<2 是心血管不良事件的独立预测因素^[2],但先前的研究发现 CFR 值随着年龄变化、性别不同而有较大差异,同时也易受心率、血压、室壁张力、基础状态时血流量等多重因素影响^[3]。CFR 的降低可能是存在冠状动脉微循环障碍,也可能是合并心外膜冠状动脉狭窄的结果。近年来,对 CFR 的研究多集中在评估心外膜冠状动脉狭窄、指导临界病变血运重建、风险分层、预测经皮冠状动脉介入术(percutaneous coronary intervention, PCI)后的左心室结构、冠状动脉搭桥后评估等方面。当冠状动脉狭窄大于 30% 时,负荷心肌血流量(myocardial blood flow, MBF)开始下降,当冠状动脉狭窄大于 80% 时,冠状动脉静息 MBF 也开始下降。随着冠状动脉狭窄程度的增加,负荷 MBF 及 CFR 减低。Van Lavieren 等^[4]研究推测冠状动脉血流储备分数(fraction flow reserve, FFR)正常但 CFR 降低的心绞痛更倾向予以血运重建。Murthy 等^[5]研究发现与高级别组(CFR>2.0)相比,低级别组(CFR<1.5)增加心脏死亡风险 16 倍,中级别组(CFR 为

1.5~2.0)增加心脏死亡风险 5.7 倍。现阶段 CFR 已被作为一种评价 CMVD 的新型生理性影像标志物而得到广泛应用。在不合并阻塞性心外膜冠状动脉疾病的 CMVD 中,CFR 的下降标志着 CMVD 的存在;一项 WISE 研究发现不合并阻塞性冠心病的女性患者中,其 CFR 下降^[6];也有研究证实伴有高血压、糖尿病、高血脂及长期吸烟等传统危险因素的冠心病患者,多数表现为 CFR 降低^[7],这间接提示冠状动脉微循环功能障碍,是早期冠心病的警示。

3.2 冠状动脉血流储备的测量技术及在冠状动脉微血管疾病中的应用

3.2.1 经胸多普勒超声心动图 经胸多普勒超声心动图(transthoracic Doppler echocardiography, TTDE)是通过测量最大充血状态下的冠状动脉血流速度与静息状态下的血流速度的比值,即为冠状动脉血流速度储备(coronary flow velocity reserve, CFVR)。临床研究证实 TTDE 对左前降支(left anterior descending coronary artery, LAD)远端血流显像的成功率(>90%)明显高于右冠状动脉(right coronary artery, RCA)显像的成功率(60%~85%)^[8]。Cortigiani 等^[8]对 1 365 例已知或疑似冠状动脉疾病患者通过负荷超声心动图测量 LAD 与 RCA 的 CFVR,证实 LAD CFVR 对于识别无节段性室壁运动异常冠心病患者的危险分层至关重要(LAD CFVR≤2 为高风险组, LAD CFVR>2 为低风险组),虽然 RCA CFVR 难以获取且作用不及 LAD CFVR,但对负荷超声心动图提示无缺血和 LAD CFVR 正常冠心病患者的进一步危险分层具有一定的指导意义。既往研究表明 TTDE 测量的 CFVR 与正电子发射断层扫描(positron-emission tomography, PET)测量的 CFR 具有较好的相关性^[9]。

3.2.2 心血管磁共振成像 心血管磁共振成像(cardiovascular magnetic resonance, CMR)主要是利用钆造影剂的首过效应及延迟显像技术来间接评价冠状动脉的形态学状态。当向机体内快速注射钆造影剂后,正常心肌在 T1 加权像中表现为随钆对比剂首过灌注时信号强度均匀地上升,而冠状动脉病变处的心肌信号增强相对正常心肌较延迟,表现为清晰可见的低信号区域。基于这一原理,可以通过测量腺苷负荷充血状态下与基础状态下的心肌信号强度之比定量计算 CFR。Kikuchi 等^[10]应用 CMR 测量健康人和冠心病患者 CFVR,证实冠心病患者的 CFVR 明显低于健康成人[(1.90±0.61)比(2.77±1.03), P=0.01],并与 PET 测量 CFR 加以比较,发现 CFVR 与 PET 测量的 CFR 呈显著的正相

关($R=0.45, P<0.0001$), 该研究还发现在评价冠心病的预后或微循环功能障碍方面, CFVR 临界值(2.15)与临床上 CFR <2 具有一致性。

3.2.3 正电子发射断层扫描 正电子发射断层扫描是经静脉注射正电子放射性核素示踪剂, 通过持续动态监测放射性示踪剂在心肌内的放射活性及其分布情况, 进而可描绘出示踪剂在心肌中的时间-活性曲线, 最后准确测算出每克心肌每分钟单位体积的绝对 MBF 及 CFR。中国专家共识认为 PET/CT 是在无创技术中测量 MBF 及 CFR 的金标准^[1]。目前 PET 广泛应用的示踪剂包括⁸² 铷(⁸²Rb)、¹³ 氮-氨水(¹³N-NH₃)、¹⁵ 氧-水(¹⁵O-H₂O)、¹⁸F-flurpirida 等。在文献报道中, PET/CT 示踪剂选择不同, CFR 值也有所差异。PET/CT 应用的负荷药物不同, 产生的临床效益也不尽相同。有学者采用 PET/CT 对 36 例存在不同程度冠状动脉狭窄的冠心病患者和 18 例正常志愿者进行观察, 比较多巴酚丁胺和腺苷负荷药物对绝对 MBF 和 CFR 的影响, 结果提示: 在冠心病患者中, 腺苷在所有冠状动脉狭窄缺血心肌和远段非缺血心肌处的血流灌注均存在明显差异, 而多巴酚丁胺只有在严重狭窄的冠状动脉支配的区域内, 可见腺苷药物负荷在诊断灌注显像方面优于多巴酚丁胺^[11]。PET 测定的 CFR 可用于诊断不合并阻塞性冠状动脉疾病和心肌病的 CMVD。Cho 等^[12]对 69 例稳定型心绞痛患者行¹³N-NH₃ PET 心肌灌注显像, 分析结果显示: 在无冠状动脉显著狭窄的情况下, 冠状动脉弥漫性病变组的 CFR 明显低于无冠状动脉弥漫性病变组, 但其对 CMVD 的临床分型无意义。覃春霞等^[13]对临床上疑诊为 CMVD 的 23 例患者均采用¹³N-NH₃ PET/CT 心肌显像检查以评价 CFR, 结果发现 CMVD 组的 CFR 明显低于非 CMVD 组($P<0.05$), 但 3 种类型 CMVD 患者组间的 CFR 无明显差异性($P>0.05$)。

3.2.4 单光子发射计算机断层扫描 单光子发射计算机断层扫描(single-photon emission computed tomography, SPECT)是在最大负荷及静息状态下经静脉“弹丸”式注射²⁰¹ 铊(²⁰¹Tl)或^{99m} 锝(^{99m}Tc)标记的放射性显像剂后, 立即应用 SPECT 设备行动态数据采集, 获得局部心肌及心室腔时间-活性曲线, 随后根据相应的房室模型或微球模型计算获得 MBF 及 CFR。该技术可评估静息及负荷 2 种状态下心肌灌注及存活状态。目前对心肌灌注显像的研究大多应用 SPECT/CT 技术, 但该技术存在高估血流量而低估 CFR, 研究显示 SPECT 测量的 CFR 结果明

显低于 PET/CT 及冠状动脉多普勒导丝^[14], 同时, 还存在缺乏时间、空间分辨率、辐射剂量大等缺点。近年来, 随着技术的革新, 新型的心脏专用 SPECT 系统碲锌镉(cadmium zinc telluride, CZT)固态半导体探测器的问世, 极大地弥补了传统 SPECT 技术的缺陷。Agostini 等^[15]研究证实应用^{99m}Tc-sestamibi CZT-SPECT 测得冠心病疑似患者的 CFR 结果与¹⁵O-H₂O PET/CT 测得的 FFR 相比具有较好的一致性。

3.2.5 冠状动脉内多普勒超声 冠状动脉内多普勒超声(intracoronary Doppler flow, ICD)是采用多普勒血流速度描记仪记录多普勒导丝产生的超声波信号, 间接反映冠状动脉内血液流动的方向和速度。根据充血状态下和基础状态下舒张期冠状动脉血流速度之比即可得出 CFR。因 ICD 可直接观察到病变冠状动脉的血流信号和准确测量 CFR, 中国专家共识认为 ICD 是有创性技术手段中测量 CFR 的金标准^[1]。研究发现 ICD 可提供粥样斑块的组织性质特征^[16]。

3.2.6 温度稀释法 温度稀释法是通过位于导丝上的温度感受器测量病变部位负荷和静息状态下血液温度降低的程度, 由于冠状静脉窦的血流量与单位时间内溶液稀释的程度呈正比, 进而可估算出 MBF 及 CFR, 国内外研究证实热稀释法与冠状动脉内多普勒导丝测量 CFR 具有良好的相关性^[17]。

4 冠状动脉微血管疾病的其他测量技术

冠状动脉血流储备分数定义是在最大充血状态下的狭窄冠状动脉远端血流量与该冠状动脉在正常状态下的血流量之比。在最大充血情况下, 血流量受冠状动脉微循环阻力的影响微乎其微, 仅与冠状动脉灌注压有关。即 FFR 可等同于在最大充血状态下狭窄病变冠状动脉远端的平均压力(Pd)与主动脉瓣口(Pa)的平均压力之比。与 CFR 相比, 其很少受心率、血压等血流动力学及心肌收缩力的影响, 但会受到冠状动脉侧支循环的影响。根据 Meimoun 等^[18]研究证实 CFR 与 FFR 之间有更好的相关性和一致性。目前关于 FFR 的研究主要用于临床决策的指导, DEFER 研究^[19]以 FFR >0.75 为界将冠状动脉临界病变患者随机分为延迟 PCI 组与 PCI 组, 通过 15 年随访研究发现延迟 PCI 组较 PCI 组心血管事件发生率下降。而 FAME 研究^[20]以 FFR <0.8 为阈值, 通过一项多中心、随机对照研究对多支血管病变的冠心病患者研究分析发现, 2 年

随访期内,FFR 引导 PCI 组主要心脏不良事件发生率明显低于冠状动脉造影引导 PCI 组(8.4% 比 12.9%, $P=0.02$),2~5 年期间随访,仅在男性患者中可被观察到一个持续的良好结果,FFR 引导 PCI 组的死亡率或心肌梗死发生率降低(27% 比 34%, $P=0.044$),此外,还发现 FFR 引导 PCI 组可以节省成本,冠状动脉造影引导 PCI 组患者支架植入数量明显高于 FFR 引导 PCI 组[(2.7±1.2)枚比(1.9±1.3)枚, $P<0.001$]。FFR 还可以间接反映冠状动脉微循环病变,但严重的 CMVD 削弱了血管扩张剂的作用,增加微循环压力,从而高估 FFR。随着微血管疾病严重程度的增加,FFR 的准确性也随之下落。

冠状动脉微血管阻力指数(index of microcirculatory resistance,IMR)是一种诊断冠状动脉微循环障碍的最可靠的技术手段,定义为在最大充盈状态下,狭窄冠状动脉远端的平均灌注压与指示剂流经同一冠状动脉的平均转运时间的乘积(mmHg·s 或 U)。与 CFR、FFR 相比,其不受心外膜冠状动脉狭窄程度、血流动力学障碍及侧支循环的影响。当前对 IMR 的研究大多集中在急性心肌梗死、稳定型心绞痛、不稳定型心绞痛、X 综合征、冠状动脉微循环疾病患者的临床指导、预后评估、疗效评价等方面。尽管对于 IMR 的正常参考范围尚未确定,一项对非冠心病患者的研究分析显示,正常的 IMR 值应该在 $<25\text{ U}^{[21]}$ 。基于急性 ST 段抬高型心肌梗死的研究,学者认为 IMR 明显升高可能存在冠状动脉微循环障碍^[22]。

5 总结与展望

近年来,CFR 在评估 CMVD 的临床实践工作中备受关注,且已达成专家共识,其对 CMVD 的诊断具有重要的临床价值。随着检查技术手段的不断更新与完善,尤其 PET/CT 无创技术的兴起,为 CMVD 的诊断提供更多更关键的信息指导,为 CMVD 疗效评估提供更可靠的理论依据。近几年,伴随着核医学科的快速发展,CFR 在临床的应用必将越来越广,为探讨 CMVD 的发病机制及临床决策方面开辟新的天地。

[参考文献]

[1] 中华医学会心血管病学分会基础医学组,中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组,中华医学会心血管病学分会女性心脏健康学组,等. 冠状动脉微血管疾病诊断和治疗的中国专家共识[J]. 中国循环杂志,

2017, 32(5): 421-430.

- [2] Murthy VL, Naya M, Taqueti VR, et al. Effects of sex on coronary microvascular dysfunction and cardiac outcomes [J]. *Circulation*, 2014, 129(24): 2518-2527.
- [3] McGinn AL, White CW, Wilson RF. Interstudy variability of coronary flow reserve: Influence of heart rate, arterial pressure, and ventricular preload [J]. *Circulation*, 1990, 81(4): 1319-1330.
- [4] Van Laveren MA, Van de Hoef TP, Sjaauw KD, et al. How should I treat a patient with refractory angina and a single stenosis with normal FFR but abnormal CFR? [J]. *EuroIntervention*, 2015, 11(1): 125-128.
- [5] Murthy VL, Naya M, Foster CR, et al. Improved cardiac risk assessment with noninvasive measures of coronary flow reserve [J]. *Circulation*, 2011, 124(20): 2215-2224.
- [6] Nichols WW, Denardo SJ, Davidson JB, et al. Association of aortic stiffness and wave reflections with coronary flow reserve in women without obstructive coronary artery disease: an ancillary study from the national heart, lung, and blood institute-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) [J]. *Am Heart J*, 2015, 170(6): 1243-1254.
- [7] 武萍, 武志芳, 郭小闪, 等. 心血管病危险因素对冠状动脉非血流受限人群心肌血流影响的¹³N-氨水 PET 研究 [J]. *中国循环杂志*, 2019, 34(3): 239-245.
- [8] Cortigiani L, Rigo F, Bovenzi F, et al. The prognostic value of coronary flow velocity reserve in two coronary arteries during vasodilator stress echocardiography [J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2019, 32(1): 81-91.
- [9] Michelsen MM, Mygind ND, Pena A, et al. Transthoracic Doppler echocardiography compared with positron emission tomography for assessment of coronary microvascular dysfunction: The iPOWER study [J]. *Int J Cardiol*, 2017, 228(1): 435-443.
- [10] Kikuchi Y, Naya M, Oyama-Manabe N, et al. Assessment of coronary flow velocity reserve in the left main trunk using phase-contrast MR imaging at 3T: comparison with ¹⁵O-labeled water positron emission tomography [J]. *Magn Reson Med Sci*, 2019, 18(2): 134-141.
- [11] Jagathesan R, Barnes E, Rosen SD, et al. Comparison of myocardial blood flow and coronary flow reserve during dobutamine and adenosine stress: implications for pharmacologic stress testing in coronary artery disease [J]. *J Nucl Cardiol*, 2006, 13(3): 324-332.
- [12] Cho SG, Park KS, Kim J, et al. Coronary flow reserve and relative flow reserve measured by N-13 ammonia PET for characterization of coronary artery disease [J]. *Ann Nucl Med*, 2017, 31(2): 144-152.
- [13] 覃春霞, 兰晓莉, 汪朝晖, 等. PET 心肌血流绝对定量对冠状动脉微血管疾病的诊断价值 [J]. *中国核医学*

与分子影像杂志, 2018, 38(7): 460-465.

- [14] Nose N, Fukushima K, Lapa C, et al. Assessment of coronary flow reserve using a combination of planar first-pass angiography and myocardial SPECT: comparison with myocardial ^{15}O -water PET[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 222: 209-212.
- [15] Agostini D, Roule V, Nganoa C, et al. First validation of myocardial flow reserve assessed by dynamic $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi CZT-SPECT camera head to head comparison with ^{15}O -water PET and fractional flow reserve in patients with suspected coronary artery disease: The WATERDAY study[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2018, 45(7): 1079-1090.
- [16] 刘刚, 赵芹, 刘健, 等. 血管内超声对冠心病患者冠状动脉病变的诊断价值[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2017, 9(12): 1489-1491.
- [17] Williams RP, De Waard GA, De Silva K, et al. Doppler versus thermodilution-derived coronary microvascular resistance to predict coronary microvascular dysfunction in patients with acute myocardial infarction or stable angina pectoris[J]. *Am J Cardiol*, 2018, 121(1): 1-8.
- [18] Meimoun P, Clerc J, Ardourel D, et al. Assessment of

left anterior descending artery stenosis of intermediate severity by fractional flow reserve, instantaneous wave-free ratio and noninvasive coronary flow reserve[J]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*, 2016, 65(5): 380-381.

- [19] Zimmermann FM, Ferrara A, Johnson NP, et al. Deferral vs performance of percutaneous coronary intervention of functionally non-significant coronary stenosis: 15-year follow-up of the DEFER trial[J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(45): 3182-3188.
- [20] van Nunen LX, Zimmermann FM, Tonino PA, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guidance of PCI in patients with multivessel coronary artery disease (FAME): 5-year follow-up of a randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2015, 386(10006): 1853-1860.
- [21] Solberg OG, Ragnarsson A, Kvarnsnes A, et al. Reference interval for the index of coronary microvascular resistance [J]. *EuroIntervention*, 2014, 9(9): 1069-1075.
- [22] Hoole SP, Brown AJ, Jaworski C, et al. Interpretation of fractional flow reserve in ST-elevation myocardial infarction culprit lesions [J]. *Coron Artery Dis*, 2015, 26(6): 495-502.

(此文编辑 曾学清)

(上接第 710 页)

- [14] 汪子文, 赵立文, 张鹏飞, 等. 兔颅内动脉瘤 Toll 样受体 4 及血管细胞间黏附分子-1 的表达[J]. *中华实验外科杂志*, 2017, 34(3): 420-423.
- [15] Liu L, Zhang Q, Xiong XY, et al. TLR4 gene polymorphisms rs11536889 is associated with intracranial aneurysm susceptibility[J]. *J Clin Neurosci*, 2018, 53: 165-170.
- [16] Liu FY, Cai J, Wang C, et al. Fluoxetine attenuates neuroinflammation in early brain injury after subarachnoid hemorrhage: a possible role for the regulation of TLR4/MyD88/NF- κ B signaling pathway[J]. *J Neuroinflammation*, 2018, 15(1): 347.
- [17] Lai XL, Deng ZF, Zhu XG, et al. Apc gene suppresses intracranial aneurysm formation and rupture through inhibiting the NF- κ B signaling pathway mediated inflammatory response[J]. *Biosci Rep*, 2019, 39(3): 1-13.
- [18] 马春晓, 周伟, 闫兆月, 等. 动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者外周血单核细胞表面 Toll 样受体 4 的表达与脑血管痉挛的关系[J]. *中华实验外科杂志*, 2015, 32

(8): 2000-2003.

- [19] 雷靖安, 刘志广, 刘忠志, 等. 丁苯酞注射液联合醒脑静对动脉瘤性蛛网膜下腔出血脑血管痉挛患者血清NSE、CRP及FABP水平的影响[J]. *现代中西医结合杂志*, 2017, 26(19): 2143-2146.
- [20] 刘端, 李方达, 廖鹏志, 等. 他汀类药物对腹主动脉瘤患者血清炎症因子的调节作用[J]. *中国医学科学院学报*, 2018, 40(1): 78-82.
- [21] Li Y, Liu M, Zuo Z, et al. TLR9 regulates the NF- κ B-NLRP3-IL-1 β pathway negatively in Salmonella-Induced NKG2D-mediated intestinal inflammation[J]. *J Immunol*, 2017, 199(2): 761-773.
- [22] Gu H, Jiao Y, Yu X, et al. Resveratrol inhibits the IL-1 β -induced expression of MMP-13 and IL-6 in human articular chondrocytes via TLR4/MyD88-dependent and-independent signaling cascades[J]. *Int J Mol Med*, 2017, 39(3): 734-740.

(此文编辑 朱雯霞)