

血管紧张素 II-1 型受体自身抗体和缬沙坦对大鼠胸主动脉平滑肌细胞增殖与迁移的影响

王仲朝 刘龙梅 王家璞 蔡雨晴 杨霞

作者单位: 030024 山西太原, 山西省心血管病医院(山西省心血管病研究所)

通信作者: 刘龙梅, Email: llm651550@126.com

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2020.03.010

【摘要】 目的 探讨血管紧张素 II-1 型受体自身抗体(AT1-AA)和缬沙坦(Val)对大鼠胸主动脉平滑肌 A7r5 细胞增殖和迁移的影响。方法 采用细胞增殖检测试剂盒 -8(CCK-8),以不含药培养基为对照组,检测不同浓度(5、10、20 mg/L)AT1-AA 作用不同时间(3、6、12、24 h)后的 A7r5 细胞存活率,以及不同浓度(0.1、1、10 μmol/L)Val 预处理不同时间(0.5、1、2、4 h)后经 20 mg/L AT1-AA 诱导 12 h 的 A7r5 细胞存活率;采用划痕试验法检测不同浓度(5、10、20 mg/L)AT1-AA 作用不同时间(3、6、12、24 h)后的 A7r5 细胞迁移距离,以及不同浓度(0.1、1、10 μmol/L)Val 预处理不同时间(0.5、1、2、4 h)后经 10 mg/L AT1-AA 诱导 24 h 的 A7r5 细胞迁移距离。结果 随着 AT1-AA 浓度升高, A7r5 细胞存活率逐渐升高,随着作用时间延长,细胞存活率先升高后下降, 20 mg/L AT1-AA 作用 12 h 的细胞存活率最高(1.43±0.07);不同浓度 Val 预处理 A7r5 细胞 0.5 h 后 20 mg/L AT1-AA 作用 12 h, 10 μmol/L Val 组细胞存活率最低(0.88±0.02);预处理 4 h 后, 0.1 μmol/L Val 组细胞存活率最低(0.82±0.21)。随着 AT1-AA 作用时间延长, A7r5 细胞迁移距离逐渐增加;作用时间相同,随着 AT1-AA 浓度升高,细胞迁移距离先增加后减少;10 mg/L AT1-AA 作用 24 h 时细胞迁移距离最远[(255.14±9.51)μm];不同浓度 Val 预处理 A7r5 细胞后 10 mg/L AT1-AA 作用 24 h, 0.1 μmol/L Val 预处理 2、4 h(μm: 10.05±0.93、9.38±0.96)和 10 μmol/L Val 预处理 0.5、1 h(μm: 14.57±3.01、16.35±1.20)后 A7r5 细胞迁移距离明显低于其他预处理组。结论 AT1-AA 能促进 A7r5 的增殖和迁移,而 Val 能抑制 AT1-AA 诱导的 A7r5 的增殖和迁移。

【关键词】 血管紧张素 II-1 型受体自身抗体; 缬沙坦; 胸主动脉平滑肌细胞; 细胞增殖; 细胞迁移

基金项目: 山西省心血管病医院科研激励计划(XYS20170303)

Effects of angiotensin II -type 1 receptor auto antibodies and valsartan on proliferation and migration of thoracic aorta smooth muscle cells in rats

Wang Zhongchao, Liu Longmei, Wang Jiapu, Cai Yuqing, Yang Xia. Shanxi Provincial Cardiovascular Disease Hospital (Shanxi Institute of Cardiovascular Disease), Taiyuan 030024, Shanxi, China

Corresponding author: Liu Longmei, Email: llm651550@126.com

【Abstract】 Objective To observe the effect of angiotensin II -type 1 receptor auto antibodies (AT1-AA) and valsartan (Val) on proliferation and migration of thoracic aorta smooth muscle A7r5 cells in rats. **Methods** Using cell counting kit-8 (CCK-8), the drug-free medium was as control group, the cell viability of A7r5 cells treated with AT1-AA (5, 10, 20 mg/L) for 3, 6, 12, 24 hours and cell viability of A7r5 cells pretreated with Val (0.1, 1, 10 μmol/L) for 0.5, 1, 2, 4 hours and induced by 20 mg/L AT1-AA for 12 hours were detected. The migration distance of A7r5 cells treated with AT1-AA (5, 10, 20 mg/L) for 3, 6, 12, 24 hours were detected by scratch test, and the migration distance of A7r5 cells pretreated with Val (0.1, 1, 10 μmol/L) for 0.5, 1, 2, 4 hours and induced by 10 mg/L AT1-AA for 24 hours were detected. **Results** With AT1-AA concentration increasing, the A7r5 cell viability increased gradually; with the prolongation of treatment time, the cell viability first increased and then decreased, which reached the highest (1.43±0.07) after treatment with 20 mg/L AT1-AA for 12 hours; after 0.5 h Val pretreatment and 20 mg/L AT1-AA treatment for 12 hours, the A7r5 cell viability was the lowest in 10 μmol/L Val group (0.88±0.02); after 4 h Val pretreatment, the cell viability was the lowest (0.82±0.21) in 0.1 μmol/L Val group. The migration distance of A7r5 cells was gradually increased with treating time of AT1-AA increasing; with the same time, the cell migration distance was increased first then decreased with the concentration of AT1-AA

increasing. The cell migration distance was the longest with treatment of 10 mg/L AT1-AA for 24 hours [(255.14±9.51) μm]; the A7r5 cells were pretreated with different concentration of Val and 10 mg/L AT1-AA for 24 hours, the migration distance after pretreatment of 0.1 μmol/L Val for 2 and 4 hours (μm: 10.05±0.93, 9.38±0.96) and 10 μmol/L Val for 0.5 and 1 hour (μm: 14.57±3.01, 16.35±1.20) were significantly shorter than those of other pretreatment groups. **Conclusion** AT1-AA can improve the proliferation and migration of A7r5 cells, which could be suppressed by Val.

【Key words】 Angiotensin II -type 1 receptor auto antibodies; Valsartan; Thoracic aorta smooth muscle cell; Cell proliferation; Cell migration

Fund program: Research Incentive Plan of Shanxi Cardiovascular Hospital (XYS20170303)

冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)是威胁人类健康的一类重大疾病。经皮冠状动脉(冠脉)介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)是目前冠心病血运重建的重要临床手段,因能快速、高效、安全地开通“罪犯血管”而被国内外各大指南推荐^[1-2]。近年来,全球接受PCI治疗的人数不断增加,我国接受PCI治疗人数的增加更为明显,但PCI术后再狭窄(in-stent restenosis, ISR)严重限制了其远期血运重建效果。目前认为,PCI过程中会损伤冠脉内皮细胞,撕裂血管内膜,引起血管重塑,因此,研究血管重塑中促进内皮细胞覆盖和抑制平滑肌细胞增殖的相关分子机制对揭示ISR的发病机制从而及时给予临床干预至关重要。

血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II)可作用于心肌细胞,导致心脏结构改变和心肌微血管内皮细胞功能障碍,与PCI术后ISR发展过程密切相关^[3-4]。有研究表明,在不稳定性心绞痛患者外周血中存在Ang II-1型受体自身抗体(Ang II-type 1 receptor auto antibodies, AT1-AA)^[5],这种自身抗体可以通过激活Ang II-1型受体(Ang II-type 1 receptor, AT1R)加快乳鼠原代心肌细胞跳动频率、促进血管平滑肌细胞组织因子异常表达和活性氧(reactive oxygen species, ROS)生成、损伤血管功能等与Ang II激活AT1R后类似的生物学效应,这种效应可部分被缬沙坦(valsartan, Val)阻断^[6]。但是,关于Val对AT1-AA诱导平滑肌细胞增殖与迁移影响的研究并不多。本研究选用大鼠胸主动脉平滑肌A7r5细胞,观察AT1-AA及Val对细胞增殖和迁移的影响。

1 材料与方法

1.1 试剂与仪器 大鼠胸主动脉平滑肌A7r5细胞(中国科学院上海细胞库);DMEM高糖培养基、胎牛血清(fetal bovine serum, FBS)购自以色列BI公司,青霉素-链霉素溶液、磷酸盐缓冲液(phosphate buffer saline, PBS)购自北京全式金公司,细胞增殖检测试剂盒-8(cell counting kit-8, CCK-8)购自东仁

化学科技(上海)有限公司,AT1-AA(英国Abcam公司),Val(鲁南贝特制药有限公司);Herocell 180 CO₂培养箱(赛默飞世尔科技有限公司),安图PHOMO酶标仪(郑州安图生物工程股份有限公司),ZEISS AXIO Observer A1 倒置显微镜(德国卡尔蔡司公司)。

1.2 研究方法

1.2.1 细胞培养 A7r5细胞培养于含10% FBS、0.1 U/L青霉素和100 mg/L链霉素的DMEM高糖培养基,置于37℃、5% CO₂细胞培养箱中培养。每3 d更换1次培养基,每周按1:3比例传代1次。取对数生长期细胞完成后续实验。精密称量10 mg Val,加入二甲亚砜(dimethyl sulfoxide, DMSO)超声分散配制成50 μmol/L的溶液,使用DMEM高糖培养基稀释。

1.2.2 AT1-AA对A7r5细胞增殖的影响 预先用DMEM高糖培养基稀释AT1-AA。A7r5细胞接种于96孔板(5 000个/孔),待细胞贴壁生长至80%融合时弃去原培养基,加入含2% FBS的培养基继续培养24 h。向各孔中加入不同浓度(5、10、20 mg/L)AT1-AA溶液,以不含药培养基作为对照组,每组设6个平行复孔。在培养箱中分别继续培养3、6、12、24 h。培养结束后每孔加入10 μL CCK-8孵育4 h,用酶标仪检测450 nm处吸光度(A值)。按公式计算细胞存活率= [(A_{加药}-A_{空白})/(A_{对照}-A_{空白})] × 100%,并统一标准化处理数据。

1.2.3 Val对AT1-AA诱导的A7r5细胞增殖的影响 在96孔板中接种A7r5细胞悬液(5 000个/孔),分为空白对照组(不含药)、AT1-AA最适浓度组、AT1-AA+Val(浓度分别为0.1、1、10 μmol/L)组,并设置重复孔,加入不同浓度Val处理0.5、1、2、4 h后再加入20 mg/L AT1-AA,培养12 h后进行CCK-8检测,计算细胞存活率。

1.2.4 AT1-AA对细胞迁移的影响 将A7r5细胞接种于12孔板,待细胞贴壁融合至80%时弃去上清,加入含2% FBS培养基继续培养24 h。然后

用无菌 200 μL 枪头在各培养板细胞生长单层相同位置划垂直线,用 PBS 洗涤 2 次去除脱落的细胞,随后对细胞进行处理,分为空白对照组(不含药)、AT1-AA 组(5、10、20 mg/L),继续培养 3、6、12、24 h 后,在显微镜下观察细胞迁移距离。超过划线的细胞迁移最远距离即实际迁移距离,拍照并测定距离 3 次,计算均值。根据细胞迁移距离测定结果,确定 AT1-AA 诱导细胞迁移的最适条件。

1.2.5 Val 对 AT1-AA 诱导的细胞迁移的影响 将 A7r5 细胞接种于 12 孔板,分为空白对照组(不含药)、AT1-AA 最适浓度组、AT1-AA+Val(0.1、1、10 μmol/L)组,并设置重复孔,加入 Val 预处理 0.5、1、2、4 h 后再加入 10 mg/L AT1-AA 继续培养 24 h,在显微镜下观察并测定细胞迁移距离。

1.3 统计学方法 使用 SPSS 19.0 统计软件分析数据,符合正态分布的计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间均数比较采用单因素方差分析,组间多重比较采用 LSD-t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各浓度 AT1-AA 作用不同时间对 A7r5 细胞增殖的影响 随着 AT1-AA 浓度的升高, A7r5 细胞存活率呈升高趋势,表明 AT1-AA 能够促进 A7r5 细胞增殖。用 20 mg/L AT1-AA 处理 A7r5 细胞,细胞存活率随着作用时间的延长先升高后下降,以处理时间为 12 h 时细胞存活率最高(见表 1)。因此以 AT1-AA 20 mg/L 处理 12 h 为最适作用条件。

2.2 Val 对 AT1-AA 诱导 A7r5 细胞增殖的影响 Val 能抑制 AT1-AA 诱导的 A7r5 细胞增殖,不同浓度 Val 预处理 0.5 h 后,用 20 mg/L AT1-AA 处理 12 h,当 Val 浓度为 10 μmol/L 时,AT1-AA 诱导的 A7r5 细胞存活率最低;当 Val 预处理时间 ≥ 1 h 时,0.1 μmol/L Val 组 AT1-AA 诱导的 A7r5 细胞存活率为同时间点最低。见表 2。

2.3 AT1-AA 对 A7r5 细胞迁移的影响 AT1-AA 能促进 A7r5 细胞的迁移,相同浓度 AT1-AA 处理 A7r5 细胞不同时间,细胞迁移距离随着时间延长而增加。处理相同时间, A7r5 细胞的迁移距离随 AT1-AA 浓度升高呈先增加后减少的趋势。当 AT1-AA 浓度

为 10 mg/L 时,细胞的迁移距离较其他组远,当处理时间为 24 h 时,细胞迁移距离最远(见表 3)。因此,AT1-AA 10 mg/L 处理 24 h 为最适处理条件。

2.4 Val 对 AT1-AA 诱导 A7r5 细胞迁移的影响 Val 能抑制 AT1-AA 诱导的 A7r5 细胞迁移,以 0.1 μmol/L Val 预处理 2、4 h 或以 10 μmol/L Val 预处理 0.5、1 h 后, A7r5 细胞的迁移距离均明显低于其他处理组(均 $P < 0.05$)。见表 4。

表 1 各浓度 AT1-AA 作用不同时间的 A7r5 细胞存活率比较($\bar{x} \pm s$)

组别	样本量(孔)	细胞存活率			
		3 h	6 h	12 h	24 h
空白对照组	6	1	1	1	1
AT1-AA 5 mg/L 组	6	1.02 ± 0.01	0.95 ± 0.00	1.11 ± 0.15 ^a	1.11 ± 0.00 ^a
AT1-AA 10 mg/L 组	6	1.03 ± 0.05	1.14 ± 0.05	1.25 ± 0.04 ^a	1.16 ± 0.01 ^a
AT1-AA 20 mg/L 组	6	1.05 ± 0.06	1.23 ± 0.20 ^a	1.43 ± 0.07 ^b	1.24 ± 0.05 ^b

注: AT1-AA 为血管紧张素 II-1 型受体自身抗体;与对照组同时点比较,^a $P < 0.05$,^b $P < 0.01$;以空白对照组细胞存活率为 1

表 2 各浓度 Val 预处理不同时间 AT1-AA 诱导的 A7r5 细胞存活率比较($\bar{x} \pm s$)

组别	样本量(孔)	细胞存活率			
		0.5 h	1 h	2 h	4 h
空白对照组	6	1	1	1	1
AT1-AA 组	6	1.40 ± 0.05	1.39 ± 0.04	1.40 ± 0.04	1.39 ± 0.05
AT1-AA+0.1 μmol/L Val 组	6	1.04 ± 0.05 ^a	1.01 ± 0.04 ^a	0.89 ± 0.03 ^a	0.82 ± 0.21 ^a
AT1-AA+1 μmol/L Val 组	6	1.08 ± 0.01 ^a	1.13 ± 0.02 ^a	1.08 ± 0.04 ^a	1.03 ± 0.05 ^a
AT1-AA+10 μmol/L Val 组	6	0.88 ± 0.02 ^a	1.09 ± 0.01 ^a	1.09 ± 0.04 ^a	0.93 ± 0.19 ^a

注: AT1-AA 为血管紧张素 II-1 型受体自身抗体, Val 为缬沙坦;与 AT1-AA 组同时点比较,^a $P < 0.05$;以空白对照组细胞存活率为 1

表 3 不同浓度 AT1-AA 作用不同时间 A7r5 细胞迁移距离比较($\bar{x} \pm s$)

组别	样本量(孔)	细胞迁移距离(μm)			
		3 h	6 h	12 h	24 h
空白对照组	3	6.05 ± 2.53	21.03 ± 4.74	35.60 ± 0.98 ^a	71.02 ± 0.54 ^a
AT1-AA 5 mg/L 组	3	11.20 ± 0.51	64.50 ± 2.79 ^a	153.09 ± 15.49 ^b	209.57 ± 17.83 ^b
AT1-AA 10 mg/L 组	3	12.10 ± 0.44	57.33 ± 1.64 ^a	171.39 ± 7.69 ^b	255.14 ± 9.51 ^b
AT1-AA 20 mg/L 组	3	10.00 ± 0.13	22.14 ± 0.92	38.99 ± 0.29 ^a	109.72 ± 16.45 ^a

注: AT1-AA 为血管紧张素 II-1 型受体自身抗体;与本组 3 h 比较,^a $P < 0.05$,^b $P < 0.01$

表 4 不同浓度 Val 预处理不同时间 AT1-AA 诱导的 A7r5 细胞迁移距离比较($\bar{x} \pm s$)

组别	样本量(孔)	细胞迁移距离(μm)			
		0.5 h	1 h	2 h	4 h
空白对照组	3	60.28 ± 3.01	60.87 ± 3.22	61.98 ± 2.97	62.09 ± 2.68
AT1-AA 组	3	105.24 ± 3.08	107.98 ± 3.17	108.25 ± 2.99	108.61 ± 3.22
AT1-AA+0.1 μmol/L Val 组	3	61.34 ± 2.78	66.37 ± 3.41 ^b	10.05 ± 0.93 ^a	9.38 ± 0.96 ^a
AT1-AA+1 μmol/L Val 组	3	69.02 ± 1.08	85.04 ± 5.25	62.54 ± 1.16	82.15 ± 3.45
AT1-AA+10 μmol/L Val 组	3	14.57 ± 3.01 ^a	16.35 ± 1.20 ^a	83.11 ± 3.52 ^b	59.44 ± 3.09 ^b

注: AT1-AA 为血管紧张素 II-1 型受体自身抗体, Val 为缬沙坦;与 AT1-AA+0.1 μmol/L Val 组同期比较,^a $P < 0.01$,^b $P < 0.05$

3 讨论

冠心病是一种慢性、终身性心血管疾病,近年来发病人数不断增加,且发病人群多集中于中老年人,对患者生命和生活质量造成了严重危害^[7]。PCI 可以迅速重建冠脉血运,是目前治疗急性心肌梗死(AMI)时间窗内的首选治疗方案^[8-9],目前 PCI 术后半年再狭窄率高达 10%^[10]。PCI 过程会损伤冠脉内皮细胞,撕裂血管内膜,引起血管重塑,进而启动凝血反应,促进炎症发生,释放各种酶、生长因子和细胞因子等活性物质,诱导血管中膜的平滑肌细胞过度增殖并迁移到内膜,分泌大量细胞外基质,造成再狭窄发生^[11-12]。有研究证实,快速内皮覆盖、恢复内皮功能进而减少平滑肌细胞增殖和迁移,抑制血管内膜增生,能够降低再狭窄发生率^[13]。本团队前期研究^[14]对 PCI 后 ISR 患者血清中 AT1-AA 进行检测,发现再狭窄患者中 AT1-AA 阳性率显著高于 PCI 术后未发生再狭窄者,表明 AT1-AA 可能参与 PCI 术后再狭窄的发生发展^[12]。

本研究采用 CCK-8 法评估 AT1-AA 和 Val 对 A7r5 细胞增殖的影响,结果显示 AT1-AA 能促进 A7r5 细胞的增殖,不同浓度 AT1-AA 处理 A7r5 细胞后,细胞存活率随着浓度的升高而升高,与对照组比较差异有统计学意义,且以 20 mg/L AT1-AA 处理 A7r5 细胞 12 h 后的细胞存活率最高。此外,AT1-AA 促进 A7r5 细胞增殖的现象可被 Val 抑制,经不同浓度 Val 预处理 A7r5 细胞 0.5 h,用 20 mg/L AT1-AA 处理 12 h,10 μmol/L Val 对 AT1-AA 诱导的 A7r5 细胞增殖的抑制能力最强;预处理时间 ≥1 h 时,0.1 μmol/L Val 对 AT1-AA 诱导 A7r5 细胞增殖的抑制能力最强。

采用划痕试验法检测 AT1-AA 和 Val 对 A7r5 细胞迁移的影响,结果显示 AT1-AA 能促进 A7r5 细胞迁移,用不同浓度 AT1-AA 处理 A7r5 细胞相同时间,细胞的迁移距离随浓度升高呈先增加后减少的趋势。且以 10 mg/L AT1-AA 处理 24 h 后的细胞迁移距离较其他组远。此外,Val 能抑制 AT1-AA 诱导的 A7r5 细胞迁移,用 0.1 μmol/L Val 预处理 2、4 h 以及 10 μmol/L Val 预处理 0.5、1 h 后,A7r5 细胞的迁移距离明显低于其他处理组。

综上所述,AT1-AA 能促进 A7r5 细胞增殖和迁移,且 AT1-AA 促进 A7r5 细胞增殖和迁移的现象可被 Val 抑制,间接提示 Val 可能改善 ISR,这与本团队之前进行的动物实验结果一致^[14]。从血管内膜

到血管中膜的验证结果提示,AT1-AA 对血管的影响在临床上应受到重视,而 Val 的应用恰好减轻了 AT1-AA 的影响,这为今后临床应用 Val 预防 ISR 提供了理论依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- Li B, Ma YX, Xie J, et al. Rosiglitazone improves post-infarction left ventricular contractile function in rats [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2005, 118 (12): 1028-1031. DOI: 10.1503/cmaj.1041549.
- 王旭,梁燕敏,张颖,等.急诊经皮冠状动脉介入治疗急性下壁心肌梗死患者术中发生心室纤颤的危险因素分析[J].*中国中西医结合急救杂志*, 2019, 26 (2): 187-191. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2019.02.013.
- 杨吕,黄煜,何庆.调控血管紧张素转化酶2-血管紧张素(1-7)-Mas轴是心脏重构和心力衰竭治疗的新靶点[J].*中华危重病急救医学*, 2019, 31 (11): 1425-1428. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.11.022.
- 陈宗建,张延斌.缬沙坦对血管平滑肌细胞增殖、迁移及 p-ERK1/2、p-P38 表达的影响[J].*重庆医学*, 2014, 42 (7): 830-833. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2014.07.022.
- Mehta PK, Griendling KK. Angiotensin II cell signaling: physiological and pathological effects in the cardiovascular system [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2007, 292 (1): C82-97. DOI: 10.1152/ajpcell.00287.2006.
- Dragun D, Müller DN, Bräsen JH, et al. Angiotensin II type 1-receptor activating antibodies in renal-allograft rejection [J]. *N Engl J Med*, 2005, 352 (6): 558-569. DOI: 10.1056/NEJMoa035717.
- 刘金红.不同类型冠心病患者血浆脑钠肽检测的临床意义分析[J].*实用检验医师杂志*, 2016, 8 (3): 149-151. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2016.03.007.
- 杨士德,梁燕敏,张颖,等.影响急性下壁心肌梗死患者急诊经皮冠状动脉介入治疗术中发生心室纤颤的危险因素分析[J].*中国中西医结合急救杂志*, 2019, 26 (1): 41-45. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2019.01.011.
- 赵鹏,姜铁民,赵季红,等.PCI 治疗对 ACS 患者妊娠相关血浆蛋白-A、高敏 C-反应蛋白和脑钠素的影响[J].*实用检验医师杂志*, 2010, 2 (4): 221-223. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2010.04.008.
- Cassese S, Byrne RA, Tada T, et al. Incidence and predictors of restenosis after coronary stenting in 10 004 patients with surveillance angiography [J]. *Heart*, 2014, 100 (2): 153-159. DOI: 10.1136/heartjnl-2013-304933.
- Sotiriou CG, Cheng JW. Beneficial effects of statins in coronary artery disease-beyond lowering cholesterol [J]. *Ann Pharmacother*, 2000, 34 (12): 1432-1439. DOI: 10.1345/aph.10124.
- Segev A, Nili N, Qiang B, et al. Inhibition of intimal hyperplasia after stenting by over-expression of p15: a member of the INK4 family of cyclin-dependent kinase inhibitors [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2011, 50 (3): 417-425. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2010.11.007.
- Silber S, Damman P, Klomp M, et al. Clinical results after coronary stenting with the Genous™: Bio-engineered R stent™: 12-month outcomes of the e-HEALING (Healthy Endothelial Accelerated Lining Inhibits Neointimal Growth) worldwide registry [J]. *Euro Intervention*, 2011, 6 (7): 819-825. DOI: 10.4244/EIJV6I7A141.
- 王仲朝.血管紧张素 II -1 型受体自身抗体介导的内皮祖细胞凋亡对经皮冠状动脉介入治疗术后再狭窄的影响及机制研究[D].晋中:山西医科大学,2017.

(收稿日期:2020-06-28)

(本文编辑:邵文)