

· 基础与实验研究 ·

Expression and significance of MMP-2, MMP-9 and TIMP-1 during restenosis after angioplasty: an experimental study

GE Xi-hong^{1*}, YANG Jing², XU Rui³, WANG Yong-li³, SI Tong-guo³, HE Neng-shu³

(1. Department of Radiology, First Central Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300192, China;

2. Department of Pathology, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China;

3. Department of Radiology, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China)

ABSTRACT Objective To investigate the dynamic changes of MMP-2, MMP-9 and TIMP-1 in each layer of the artery wall, thus to conclude their expression and significance in restenosis procedures. **Methods** Common carotid artery injury model were created in 48 male SD rats. Only 30 rats were used because their neointima was good. Specimens were harvested at six time points that was 1st, 3rd, 7th, 14th, 28th and 42nd days. Masson trichrome stain was used to measure collagen content. PCNA, MMP-2 and TIMP-1 were stained with immunohistochemistry (IHC). MMP-9 was stained with both IHC and in situ hybridization (ISH). Then the relationship between them and neointima formation and remodeling were analyzed. **Results** MMP-9 mRNA and protein did not express in normal artery wall. At the first day after injury, their mRNA expression presented in the media and adventitia, peaked at 3rd days in adventitia and media but at 7th days in the neointima, then decreased stepwise. MMP-9 protein peaked at 14th and 28th days, dropped gradually to baseline, the positive cells located mainly in the surface side of the lumen. MMP-2 expression peaked in the neointima delayed to 14th days, and could also be seen nearby the internal elastic lamina. TIMP-1 protein did not express in normal artery wall, it peaked at 3rd days in adventitia and media but at 7th days in the neointima. The expression tendency of TIMP-1 was similar to that of PCNA and had positive correlation with it. **Conclusion** MMP-9, MMP-2 and TIMP-1 has relation with restenosis. MMP-9 expresses in the neointima involves in the migration of proliferated cells to the formation of neointima during the early phase. MMP-2 expression involves the formation and remodeling of neointima during late phase. TIMP-1 expression is perhaps a compensation for the increased expression of MMPs and may plays a role in homeostasis.

KEY WORDS Restenosis; Remodeling; MMP-2; MMP-9; TIMP-1

MMP-2、MMP-9、TIMP-1 在血管成形术后再狭窄中的表达及其意义的实验研究

葛夕洪^{1*}, 杨晶², 徐锐³, 王永利³, 司同国³, 贺能树³

(1. 天津医科大学附属一中心临床学院放射科, 300192; 2. 天津医科大学病理学教研室, 天津 300070;

3 天津医科大学总医院放射科, 天津 300052)

[摘要] **目的** 观察 PTA 后 MMP-2、MMP-9 和 TIMP-1 在血管壁各层随时间的演变规律, 探讨其在血管再狭窄过程中的表达及意义。 **方法** 48 只大鼠制作成颈动脉再狭窄动物模型, 选取 30 只内膜增生满意的标本, 分别代表动脉损伤后 1、3、7、14、28、42 天 6 个观察时间点, 对胶原纤维进行 Masson 染色。MMP-2、TIMP-1、PCNA 进行免疫组织化学染色, MMP-9 进行免疫组织化学和原位杂交两种染色。分析它们的表达与内膜增生和血管重塑的关系。 **结果** 正常血管不表达 MMP-9 mRNA 及蛋白, 损伤后第 3 天中膜、外膜 mRNA 表达达高峰, 第 7 天内膜表达达高峰。MMP-9 蛋白第 7 天内膜表达达高峰, 且阳性细胞率高于中膜和外膜。第 14、28 天, 血管壁各层表达逐渐下降至基线水平, 内膜的阳性细胞主要集中在新生内膜靠近管腔的一侧。内膜 MMP-2 表达高峰出现晚至第 14 天, 且近内弹力板处 MMP-2 也有明显的表达。正常血管壁不表达 TIMP-1, 损伤后第 3 天, 中膜和外膜表达达高峰。第 7 天, 新生内膜表达达高峰, 中膜和外膜仍有较高水平表达。 **结**

[作者简介] 葛夕洪(1974 -), 男, 山东诸城人, 博士, 主治医师, 原为天津医科大学总医院博士研究生。

[通讯作者] 葛夕洪, 天津医科大学附属一中心临床学院放射科, 300192。E-mail: kesiking@163.com

[收稿日期] 2008-02-02 [修回日期] 2008-03-19

论 MMP-9、MMP-2、TIMP-1 参与再狭窄, 内膜 MMP-9 表达与早期增殖的细胞向内膜迁移形成新生内膜有关。MMP-2 表达与晚期内膜形成、内膜重塑有关。TIMP-1 的表达对内膜增生和重塑没有直接作用, 其表达升高是机体为适应 MMPs 升高做出的代偿反应, 在维持自身平衡中起作用。

[关键词] 再狭窄; 重塑; 基质金属蛋白酶-2; 基质金属蛋白酶-9; 基质金属蛋白酶抑制剂-1

[中图分类号] R-332 [文献标识码] A [文章编号] 1672-8475(2008)03-0165-05

基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs) 是一个能降解细胞外基质(extracellular matrix, ECM) 的蛋白酶家族, 一旦激活, 能降解 ECM 所有的组成成分。经腔内血管成形术(percutaneous transluminal angioplasty, PTA) 后, MMP-2、MMP-9 在不同的动物模型中含量都有明显的提高^[1-2], 与血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC) 迁移形成新生内膜和重塑有关, 其内源性抑制物 TIMP(tissue inhibitor of metalloproteinase) 及外源性抑制物抑制可减少 VSMC 迁移和内膜增生^[3]。在 TIMP 中, 最主要的是 TIMP-1。目前对 MMP-2、MMP-9、TIMP-1 的研究多限于定性、定量方面, 而缺少对它们的定位研究, 对其在血管壁各层表达的动态观察也较少。本研究观察 PTA 后 MMP-2、MMP-9 和 TIMP-1 在血管壁各层随时间的演变规律, 探讨其在血管再狭窄过程中的表达及意义。

1 材料与方法

1.1 动物分组与模型制作 SD 雄性大鼠 48 只, 以损伤侧颈总动脉(common carotid artery, CCA) 为实验组, 对侧为对照组。取 1、3、7、14、28 和 42 天 6 个观察时间点, 每点 8 只大鼠。根据病理结果, 每组选取 5 只内膜增生满意的标本。再狭窄模型参照 Clowes^[4] 和王永利等^[5] 的方法。

1.2 病理学检查 标本 HE 染色, 对每例标本 MMP-2、TIMP-1、增殖细胞核抗原(PCNA) 进行免疫组织化学染色, MMP-9 进行免疫组织化学和原位杂交两种染色。对胶原纤维行 Masson 三色染色法染色(所有试剂均由美国 Labvision 公司生产, 天津津脉基因测绘工程有限公司分装)。

1.3 病理学资料的图像分析 采用北京航空航天大学 CMIAS 2000 型多功能真彩病理图像分析系统对 HE 染色图像分析。测量参数包括管腔面积(lumen)、内弹力板(internal elastic lamina, IEL) 围绕面积、外弹力板(external elastic lamina, EEL) 围绕面积, 血管外膜与周围脂肪组织边界围绕面积(border line, BL)。每组标本取三个不连续层面的数值, 取其平均值作为该指标最终值, 计算如下指标: 新生内膜面积、中膜面积、外膜面积、狭窄率、内膜面积增长率、管腔丢失面积、管腔面积丢失率、外弹力板缩小面积、外弹力板面积缩小阳性细胞, 同时, 中、外膜的阳性细胞仍保持在较高水

率^[6]。

MMP-2、MMP-9、TIMP-1 免疫组化和 MMP-9 原位杂交的阳性反应部位均为胞浆, 为棕黄色或棕褐色颗粒, 围绕在蓝色细胞核的周围。采用人机交互方式计数 3 个“热点”(阳性细胞分布最密集的区域) 的阳性和阴性细胞数, 最后计算其平均值。

取 3 个不同视野分别计数内膜、中膜、外膜的阳性细胞数和整个视野的细胞总数, 以阳性细胞数除以细胞总数为该部位 PCNA 标记指数(PCNA labeling index, PCNALI)。

1.4 统计方法 MMP-2、MMP-9、TIMP-1 免疫组化和 MMP-9 原位杂交不同表达程度的比较应用单因素方差分析, 各指标间的相关分析采用直线相关分析, 检验水准为 $P < 0.05$ 。

2 结果

2.1 MMP-9 的表达 对照组血管几乎未见 MMP-9 mRNA 表达。损伤组第 1 天中膜平滑肌表达逐渐增加, 外膜可见少量表达; 第 3 天中、外膜表达达高峰, 此时内膜尚未形成; 第 7 天内膜表达达高峰, 中、外膜表达明显下降(图 1); 第 14 天各层阳性细胞数进一步降低; 到第 28、42 天, 血管壁各层很少能看到阳性细胞(表 1)。

表 1 MMP-9 mRNA 在血管壁各层的表达($\bar{x} \pm s$)(%)

分组	内膜	中膜	外膜
对照组	0	0	0
1 天组	0	5.95 ± 2.12	3.27 ± 2.50
3 天组	0	11.83 ± 4.26	5.66 ± 3.79
7 天组	13.28 ± 3.56	7.44 ± 3.58	4.46 ± 2.73
14 天组	10.62 ± 3.11	3.21 ± 2.09	2.20 ± 1.89
28 天组	3.41 ± 2.27	0	0
42 天组	0	0	0
<i>P</i>	0.000	0.000	0.000

正常血管壁未见 MMP-9 蛋白阳性染色。损伤后第 1 天, 新生内膜尚未形成, 中膜和外膜可见少量散在分布阳性染色细胞, 中膜的阳性细胞率高于外膜。损伤后第 3 天, 中膜和外膜的阳性细胞明显增多, 但仍以中膜为主。第 7 天, 新生内膜开始形成, 其内可见较多阳性细胞。内膜的阳性细胞率高于中、外膜。损伤后第 14、

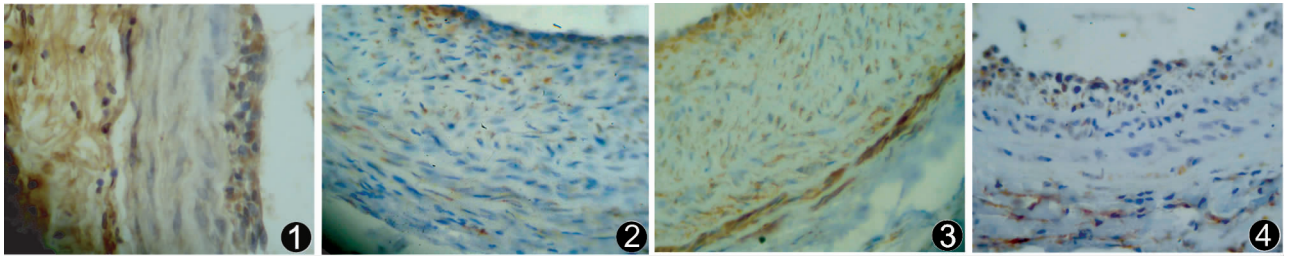


图1 MMP-9 原位杂交,PTA 后 7 天,内膜表达增多,中膜、外膜阳性细胞减少 图2 MMP-9 免疫组化染色,PTA 后 14 天,内膜、中膜、外膜阳性细胞减少,主要分布在内膜管腔面 图3 MMP-2 免疫组化染色,PTA 后 28 天,内膜可见仍可见较多阳性细胞,近内弹力板处也有表达 图4 TIMP-1 免疫组化染色,PTA 后 7 天,内膜、中膜、外膜可见阳性细胞

28 天,内膜面积不断增长,血管壁各层阳性细胞都有明显下降,内膜的阳性细胞主要集中在新生内膜靠近管腔的一侧(图 2),第 42 天基本见不到阳性细胞(表 2)。

各层阳性细胞都有明显的下降,阳性细胞分布范围较广。到第 28、42 天,基本见不到阳性细胞(表 4)。

表 2 MMP-9 蛋白在血管壁各层的表达($\bar{x} \pm s$)(%)

分组	内膜	中膜	外膜
对照组	0	0	0
1 天组	0	7.36 ± 3.63	4.33 ± 2.21
3 天组	0	17.67 ± 5.42	8.32 ± 2.35
7 天组	15.92 ± 4.17	13.68 ± 3.77	7.01 ± 1.58
14 天组	9.48 ± 3.14	5.62 ± 2.56	4.20 ± 0.84
28 天组	2.20 ± 1.92	0.80 ± 0.83	1.43 ± 1.67
42 天组	0	0	0
P	0.000	0.000	0.000

表 3 MMP-2 在血管壁各层的表达($\bar{x} \pm s$)(%)

分组	内膜	中膜	外膜
对照组	4.86 ± 1.54	7.97 ± 2.88	5.64 ± 2.29
1 天组	0	11.72 ± 3.94	8.87 ± 3.30
3 天组	0	19.18 ± 5.13	14.40 ± 5.72
7 天组	25.75 ± 6.42	14.95 ± 5.59	10.11 ± 2.59
14 天组	31.00 ± 9.41	12.04 ± 4.01	9.75 ± 3.29
28 天组	22.14 ± 7.69	9.17 ± 4.45	7.60 ± 2.92
42 天组	18.58 ± 3.80	8.39 ± 2.91	7.12 ± 2.84
P	<0.001	0.003	0.013

2.2 MMP-2 蛋白的表达 与 MMP-9 不同,未损伤的血管壁也表达 MMP-2,内皮细胞表达较多,颜色较深, VSMC 表达较少,颜色较浅,但范围较弥漫。损伤后第 1 天,由于内皮细胞剥脱,新生内膜尚未形成,内膜阳性细胞消失,中膜和外膜阳性细胞有所增加,但与对照组相比无显著性差异。损伤后第 3 天,内膜仍无着色,中膜和外膜阳性细胞明显增加并达最高峰,且中膜的阳性细胞率高于外膜。到第 7 天,内膜显著增生,阳性细胞明显增多,几乎遍及整个内膜层,中膜和外膜的阳性细胞开始下降。第 14 天,随内膜的增厚,阳性细胞数增加更明显,染色最强的区域在内膜层的近管腔面,近内弹力板处 MMP-2 也有明显的表达(图 3,表 3)。

表 4 TIMP-1 蛋白在血管壁各层的表达($\bar{x} \pm s$)(%)

分组	内膜	中膜	外膜
对照组	0	0	0
1 天组	0	4.65 ± 1.23	4.20 ± 1.48
3 天组	0	10.73 ± 3.39	9.41 ± 3.24
7 天组	9.73 ± 3.02	7.45 ± 2.72	7.27 ± 3.14
14 天组	3.27 ± 1.14	2.75 ± 1.11	2.53 ± 0.85
28 天组	0	0	0
42 天组	0	0	0
P	<0.001	<0.001	<0.001

2.3 TIMP-1 蛋白水平的表达 正常血管壁未见 TIMP-1 阳性染色,损伤后第 1 天,新生内膜尚未形成,中膜和外膜可见少量散在分布阳性染色细胞,中膜的阳性细胞率高于外膜。损伤后第 3 天,中膜和外膜的阳性细胞明显增多并达高峰,但中膜、外膜未见明显差异。第 7 天,新生内膜开始形成,其内可见较多阳性细胞,同时,中膜和外膜的阳性细胞仍保持在较高水平(图 4)。损伤后第 14 天,内膜面积不断增长,血管壁

2.4 血管壁各层 MMP-2、MMP-9、TIMP-1 表达与 PCNA 表达、血管壁各层面积、血管壁各层胶原密度的相关性分析 可以看出,MMP-9 的表达与 PCNA 的表达基本是平行的。相关分析表明内膜、中膜、外膜和总 MMP-9 表达率分别与内膜、中膜、外膜和总 PCNALI 具有明显的相关性。外膜 MMP-9 表达与外膜面积有相关性,而内膜、中膜表达与内膜、中膜面积无明显的相关性。内膜 MMP-9 表达与内膜胶原密度有明显负相关性,而中膜、外膜表达与中膜、外膜胶原密度无相关性。

内膜、中膜、外膜和总 MMP-2 表达率也分别与内膜、中膜、外膜和总 PCNALI 具有明显的相关性。内膜

MMP-2 表达与内膜面积有相关性,而外膜、中膜表达与外膜、中膜面积无明显的相关性。内膜 MMP-2 表达与内膜胶原密度有相关性,而外膜、中膜表达与外膜、中膜胶原密度无相关性。

TIMP-1 的表达与 PCNA 的表达趋势基本一致。相关分析表明内膜、中膜、外膜和总 TIMP-1 表达率分别与内膜、中膜、外膜和总 PCNALI 具有明显的相关性。内膜、中膜、外膜 TIMP-1 表达分别与内膜面积、中膜面积外膜面积无明显的相关性。

分析结果表明,血管壁总 TIMP-1 表达与总 MMP-9、总 MMP-2 表达有相关性(相关系数分别为 0.939 和 0.337, P 均小于 0.05)。

3 讨论

3.1 MMP-2、MMP-9 的表达及意义

PTA 后新生内膜中细胞来自中膜 VSMC 还是来自外膜成纤维细胞目前尚无定论,但因细胞是镶嵌在周围由胶原、弹性纤维、糖蛋白等构成的 ECM 中,不管是内膜形成中细胞迁移还是血管重塑,都需要有控制地降解 ECM。细胞在迁移过程中必须降解和破坏周围的 ECM,此过程分三步:细胞必须先发生表型转换,VSMC 由收缩型转变为合成型,成纤维细胞转变为肌成纤维细胞;降解细胞周围的基质;通过消化的基质向前迁移。这一过程有些类似于肿瘤细胞的浸润。MMPs 已被证实在细胞迁移和基质重塑中发挥作用^[3],而目前的研究多集中在功能方面,很少对它们的分布进行定位研究及分析 MMPs 在血管壁各层的表达。

MMPs 参与再狭窄的证据是,动物模型动脉损伤后,在新生内膜的形成过程中,其表达水平发生了明显的变化。本组资料中,MMP-9 mRNA 及蛋白在 PTA 后第 1 天即开始在中膜和外膜表达,第 3 天即达高峰,随后逐渐下降。而内膜在开始出现时(第 7 天)表达最高,随后逐渐下降,与文献报道结果基本一致^[1]。Bendeck 等^[1]还发现 MMP-9 表达与 VSMC 由内膜向中膜迁移的时相基本相同。本实验结果中 MMP-9 的表达与 PCNA 的表达基本是平行的,相关分析表明内膜、中膜、外膜和总 MMP-9 表达率分别与内膜、中膜、外膜和总 PCNALI 具有明显的相关性。在本组中虽 MMP-2 蛋白在正常时内膜、中膜和外膜都有表达,但随细胞增殖也出现了增高,中膜、外膜第 7 天内膜第 14 天到达高峰后逐步下降,相关分析表明内膜、中膜、外膜和总 MMP-2 表达率也分别与内膜、中膜、外膜和总 PCNALI 具有明显的相关性。与 Bendeck 等观察 MMP-2 mRNA 结果基本一致。有作者发现正常表达的 MMP-2 均无活性,损伤后,有活性的 MMP-2 水平升高。这进一步

证实了 MMP-2、MMP-9 与再狭窄的关系^[2]。支架植入虽减少了重塑引起的管腔狭窄,但引起的内膜增生可达球囊损伤后的 2 倍^[7],同时,支架植入也引起了更强烈而持久的 MMP-2、MMP-9 表达^[8]。说明 MMP-2、MMP-9 不仅与内膜增生有关,其表达水平与内膜增生程度还有一定的关系。

结合以上结果,推测活性 MMPs 可能伴随细胞的增殖产生,但是否 MMP-9 及增加的 MMP-2 由增殖细胞产生,还有待进一步研究。实验还发现 MMPs 的作用可能与促进细胞迁移有关,而与增殖关系不大。因用 MMPs 非特异性抑制剂 GM 6001 抑制 MMPs 后,细胞的增殖未受影响,但向内膜迁移的细胞明显减少^[1]。

文献报道 MMPs 的作用可能与细胞向内膜迁移^[1]和收缩性重塑有关^[9]。MMPs 通过降解 VSMC 周围的 ECM 促进 VSMC 向内膜迁移,对收缩性重塑作用的机制还不清楚,可能与瘢痕愈合过程中成纤维细胞介导 ECM 收缩有关^[10]。阻断 MMPs 的作用虽可抑制 VSMC 迁移,暂时延缓内膜增生,但因不能抑制 VSMC 增殖,VSMC 的增生会很快使内膜面积增生“追赶上”抑制剂引起的延迟。抑制收缩性重塑的机制较复杂,可能与溶解清除细胞表面的受体、改变细胞因子-受体之间信号传递引起中性或扩张性重塑有关,还可能是 MMPs 受抑制后,成熟胶原产生减少,未成熟胶原功能不如成熟胶原,血管壁容易引起扩张性重塑,因胶原的成熟需 MMPs 切除其前肽的一部分结构^[11]。

尽管研究结论略有差异,目前比较一致的看法是一种或几种 MMPs 参与 VSMC 从中膜向内膜的迁移和内膜形成,由于目前尚缺乏 MMPs 特异性的抑制剂,对 MMPs 个体所起作用认识较少。基因缺陷小鼠的出现,使人们有可能去研究某一种 MMPs 在再狭窄中的作用。有两个实验室独立证实,MMP-9 基因缺陷小鼠内膜增生减小、管腔面积减少、消除了野生型内膜增生和几何重塑的相关性,但胶原的积聚增多。体外实验证实 VSMC 迁移能力下降,胶原收缩能力也下降。提示 MMP-9 不仅与基质降解有关,还与基质的重构有关^[12]。MMP-2 缺陷小鼠的内膜增生也明显减少,体外 VSMC 的迁移明显下降,但对收缩性重塑可能无明显作用^[13]。

本组资料 MMP-9、MMP-2 表达总的变化趋势与文献基本一致。MMP-9 mRNA 和蛋白的表达时相与 PCNA 表达高度一致,且 MMP-9 与 PCNA 表达有明显的相关性。与文献中酶学检查、PCR、Northern blot、Western blot 等方法不同的是,本实验以原位杂交和免疫组织化学的方法分别对 mRNA 水平和蛋白水平的表达

进行了观察,同时观察了外膜、中膜和内膜的 MMP-9、MMP-2 表达,采用这两种方法的优点是可进行定位观察,结果发现内膜尚未形成时以中膜表达为主,外膜也有表达。内膜形成后,MMP-9 表达主要集中在内膜,且位于新生内膜靠近管腔的一侧,提示 MMP-9 可能与早期增殖的细胞向内膜迁移形成新生内膜有关,其与内膜胶原密度有相关性也支持这一点。外膜的 MMP-9 表达不高,与外膜胶原密度也无相关性但却与外膜面积有相关性,支持外膜 MMP-9 在损伤修复中不仅仅起降解外膜基质这一作用,可能还有其他作用^[14]。MMP-2 的表达在正常血管也存在,损伤后也出现表达高峰,且与 PCNA 表达相关。分布上仍以内膜为主,与内膜面积、内膜胶原密度有明显的相关性,提示与内膜形成有关,与 MMP-9 相比,表达时较晚,另一不同在于第 14 天后,还分布在近内弹力板处,此时其周围的细胞已不表达 PCNA,基本恢复收缩型,支持 MMP-2 与晚期内膜形成、内膜重塑有关。

3.2 TIMP-1 的表达及意义 文献对 TIMP-1 表达研究的较少,本组结果显示 TIMP-1 蛋白的表达在 PTA 后先是在外膜和中膜表达,内膜出现后表达高峰在内膜,在很短的时间内,其表达迅速下降,表现出与 PCNA 相同的变化趋势,两者之间有明显的相关性。这与文献报道其 mRNA 的表达一致,在 PTA 后 6 小时其 mRNA 即可检测到,24 小时达高峰,7 天时基本检测不到^[2]。

相关分析表明,血管壁各层 TIMP-1 的表达与各层面积无关,但血管壁总 TIMP-1 表达与总 MMP-9、总 MMP-2 表达有明显的相关性,提示 TIMP-1 的表达对内膜增生和重塑可能无直接作用,其表达升高可能是机体为适应 MMPs 升高的代偿反应,防止 MMPs 过度表达,在维持自身平衡中起作用。这也与 Shi 等的观点一致^[15]。认识 TIMP-1 表达的作用还在于,可以通过干预 TIMPs 的表达,来打破 MMPs-TIMPs 的自身平衡,使血管的损伤反应朝预期的方向发展。

[参考文献]

- [1] Bendeck MP, Zempo N, Clowes AW, et al. Smooth muscle cell migration and matrix metalloproteinase expression after arterial injury in the rat. *Circ Res*, 1994, 75(3): 539-545.
- [2] Webb KE, Henney AM, Anglin S, et al. Expression of matrix metalloproteinases and their inhibitor TIMP-1 in the rat carotid artery after balloon injury. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 1997, 17(9): 1837-1844.
- [3] Raines EW. The extracellular matrix can regulate vascular cell migration, proliferation, and survival: relationships to vascular disease. *Int J Exp Pathol*, 2000, 81(3): 173-182.
- [4] Clowes, AW, Reidy MA, and Clowes MM. Mechanisms of stenosis after arterial injury. *Lab Invest*, 1983, 49(2): 208-215.
- [5] Wang YL, He NS, Zhang JX, et al. Phenotype change and migration of adventitial fibroblasts during postangioplasty. *Journal of Interventional Radiology*, 2006, 15(7): 424-429.
王永利, 贺能树, 张家兴, 等. 血管成形术后外膜细胞表型转化和迁移的实验研究. *介入放射学杂志*, 2006, 15(7): 424-429.
- [6] Ge XH, He NS, Xu R, et al. Expression and significance of collagen during restenosis after angioplasty: an experimental study. *Chin J Interv Imaging Ther*, 2007, 4(5), 378-382.
葛夕洪, 贺能树, 徐锐, 等. 胶原在血管成形术后再狭窄中的表达和意义实验研究. *中国介入影像与治疗学*, 2007, 4(5): 378-382.
- [7] Feldman LJ, Aguirre L, Ziol M, et al. Interleukin-10 inhibits intimal hyperplasia after angioplasty or stent implantation in hypercholesterolemic rabbits. *Circulation*, 2000, 101(8): 908-916.
- [8] Feldman LJ, Mazighi M, Scheuble A. Differential expression of matrix metalloproteinases after stent implantation and balloon angioplasty in the hypercholesterolemic rabbit circulation. *Circulation*, 2001, 103(25): 3117-3122.
- [9] De Smet BJ, De Kleijn D, Hanemaaijer H, et al. Metalloproteinase inhibition reduces constrictive arterial remodeling following balloon angioplasty: a study in the atherosclerotic Yucatan micropig. *Circulation*, 2000, 101(25): 2962-2967.
- [10] Scott KA, Wood EJ, Karran EH. A matrix metalloproteinase inhibitor which prevents fibroblast-mediated collagen lattice contraction. *FEBS Lett*, 1998, 441(1): 137-140.
- [11] Sierevogel MJ, Pasterkamp G, Velema E. Oral matrix metalloproteinase inhibition and arterial remodeling after balloon dilation: an intravascular ultrasound study in the pig. *Circulation*, 2001, 103(2): 302-307.
- [12] Galis ZS, Johnson C, Godin D, et al. Targeted disruption of the matrix metalloproteinase-9 gene impairs smooth muscle cell migration and geometrical arterial remodeling. *Circulation Research*, 2002, 91(9): 852-859.
- [13] Kuzuya M, kanda S, Sasaki T, et al. Deficiency of gelatinase A suppresses smooth muscle cell invasion and development of experimental intimal hyperplasia. *Circulation*, 2003, 108(11): 1375-1381.
- [14] Mason DP, Kenagy RD, Hasenstab D. et al. Matrix metalloproteinase-9 overexpression enhances vascular smooth muscle cell migration and alters remodeling in the injured rat carotid artery. *Circ Res*, 1999, 85(12): 1179-1185.
- [15] Shi Y, Patel S, Niculescu R, et al. Role of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in the regulation of coronary cell migration. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 1999, 19(5): 1150-1155.