

转化生长因子-β1 与冠状动脉支架内再狭窄关系的探讨*

黄 骥¹, 王凤鸣¹, 黄 婕¹, 唐素琼¹, 刘 筑², 伊远学², 王旭开³, 裴 芳^{1△} (中国人民武装警察部队重庆市总队医院: 1. 心血管内科; 2. 科教中心, 重庆 400061; 3. 第三军医大学第三附属医院野战外科研究所心血管内科, 重庆 400042)

【摘要】 目的 探讨转化生长因子(TGF)-β1 血浆水平及 TGF-β1 基因-509C/T 单核苷酸多态性(SNP)与重庆地区汉族人群经皮冠状动脉介入治疗术后支架内再狭窄(ISR)发生的关系。**方法** 回顾性纳入冠状动脉支架术后行冠状动脉造影随访的患者 368 例, 根据复查造影的结果将其分为 ISR 组 152 例和无再狭窄(NISR)组 216 例。酶联免疫吸附试验检测血浆 TGF-β1 水平, 采用聚合酶链反应-限制片段长度多态性及基因测序的方法检测 TGF-β1 基因-509C/T 多态的基因型。**结果** TGF-β1 基因-509C/T 多态的 3 种基因型和等位基因分布频率 ISR 组和 NISR 组差异均有统计学意义($P<0.05$), TT 基因型和 T 等位基因在 ISR 组所占比例显著增加, 与 NISR 组差异有统计学意义($P<0.05$); 血浆 TGF-β1 水平 ISR 组高于 NISR 组, 差异有统计学意义($P<0.05$), ISR 组 TGF-β1 基因-509C/T 多态 TT 和 CT 基因型携带者血浆 TGF-β1 水平均显著高于 NISR 组, 差异有统计学意义($P<0.05$), 各组内 TT 基因型血浆 TGF-β1 水平均高于 CC 和 CT 基因型, CT 基因型又高于 CC 基因型, 组内比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。Logistic 回归分析显示, TT 基因型、T 等位基因(CT+TT 基因型)和血浆 TGF-β1 是 ISR 发生的独立危险因素(OR 值分别为 1.82、1.61 和 2.01, $P<0.05$)。**结论** 高血浆 TGF-β1 水平、TT 基因型及 T 等位基因携带者显著增加 ISR 的风险。

【关键词】 冠状动脉疾病; 转化生长因子-β1; 单核苷酸多态性; 支架; 冠状动脉再狭窄

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2015.09.001 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2015)09-1179-04

Study on association between TGF-β1 and restenosis of coronary stenting* HUANG Ji¹, WANG Feng-ming¹, HUANG Jie¹, TANG Su-qiong¹, LIU Zhu², YI Yuan-xue², WANG Xu-kai³, PEI Fang^{1△} (1. Department of Cardiology, Chongqing Corps Hospital of Chinese People's Armed Police Force, Chongqing 400061, China; 2. Center of Scientific Research and Teaching, Chongqing Corps Hospital of Chinese People's Armed Police Forces, Chongqing 400061, China; 3. Department of Cardiology, Chongqing Institute of Cardiovascular Diseases, Research Institute of Field Surgery, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400042, China)

【Abstract】 Objective To explore the association between TGF-β1 gene C-509T single nucleotide polymorphism(SNP) and plasma levels of TGF-β1 with the occurrence of coronary stent restenosis after percutaneous coronary intervention(PCI) in Han nationality crowd. **Methods** 368 patients with successful coronary stent placement and follow-up angiography were retrospectively included and divided into the in-stent restenosis (ISR) group ($n=152$) and non in-stent restenosis (NISR) group ($n=216$). Genotyping for the C-509T polymorphism was performed by using polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism analysis. Plasma TGF-β1 levels were detected with the enzyme linked immuno sorbent assay(ELISA). **Results** The prevalence of the TT genotype, frequency of the T allele and the concentration of TGF-β1 in the ISR group were significantly higher than those in the NISR group. The C-509T polymorphism was also significantly correlated with TGF-β1 levels with the TT genotype corresponding with the highest and the CC genotype with the lowest TGF-β1 levels in both ISR and NISR group. The TT genotype, T allele carriers and plasma TGF-β1 levels were significantly associated with the risk of ISR (adjusted $OR=1.82, 1.61, 2.01, P<0.05$). **Conclusion** Higher plasma levels of TGF-β1, TT homozygotes and T allele carriers of TGF-β1 C-509T polymorphism have higher risk of ISR after coronary stenting.

【Key words】 coronary artery diseases; transforming growth factor-β1; single nucleotide polymorphisms; stents; coronary restenosis

冠心病作为危害人类健康的“头号杀手”受到广泛关注。尽管现代介入治疗技术的快速发展为解决冠状动脉狭窄、心肌供血等问题提供了有效的治疗手段, 但术后半年内有 10%~30% 的患者会发生支架内再狭窄(ISR), 极大制约其临床应

用^[1]。因此, ISR 的防治已经成为当今全球医学界研究的一项重要课题。近年研究发现, 转化生长因子-β1(TGF-β1)与 ISR 的发生和发展关系密切^[2]。位于 TGF-β1 基因子区的-509C/T 多态(rs1800469)被证明可以通过影响 TGF-β1 转录水平进

* 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81200193, 81370367)。

作者简介: 黄骥, 男, 博士, 副主任医师, 主要从事冠心病和高血压的防治。 △ 通讯作者, E-mail: gypeifang@163.com。

而影响 TGF- β 1 的表达产物水平,从而参与多种疾病的发生和发展,但迄今少有与其与 ISR 关系的文献报道^[3]。本研究旨在探讨 TGF- β 1 基因-509C/T 多态性与 ISR 的关系,并探讨该多态性对血清 TGF- β 1 水平的影响,为识别高危 ISR 患者,指导个体化治疗提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性纳入 2009 年 6 月至 2014 年 6 月成功接受冠状动脉内支架置入术的重庆地区无血缘关系的汉族患者 368 例,其中男 276 例,女 92 例,所有患者均经皮冠状动脉介入治疗(PCI)术后超过 0.5 年,因常规检查或再发心绞痛住院复查选择性冠状动脉造影(CAG)并检测血浆 TGF- β 1 水平;根据 CAG 结果,分为再狭窄组(ISR 组)152 例和无再狭窄组(NISR 组)216 例,两组患者年龄、性别均匹配。患者术后 CAG 随访时间中位数为 9 个月。患有急性 ST 段抬高型心肌梗死及其他心脏病,如心肌病、风湿性心脏病、先天性心脏病、瓣膜病;严重心、肝、肾衰竭;近期有大创伤或者大手术、大出血;凝血功能障碍;风湿免疫性疾病;肿瘤;近期感染及慢性炎症;对阿司匹林、肝素及氯吡格雷禁忌者均不作为研究对象。

1.2 CAG 及 PCI 按 Judkins 法行 CAG,标准方法行冠状动脉内支架置入术。患者术前常规服用阿司匹林(德国拜耳制药有限公司)100~300 mg/d,顿服氯吡格雷(法国赛诺菲制药有限公司)300 mg。冠状动脉病变严重程度、长度和参照血管直径的参数测定由专人(非术者)进行定量 CAG 分析。支架置入成功标准:残余狭窄小于 20%,血流分级为心肌梗死溶栓 3 级,无重要边支闭塞、无夹层、无血栓,且住院期间不伴主要心脏不良事件。术后患者接受氯吡格雷片口服,1 次/天,至少 12 个月;阿司匹林片 100 mg 口服,1 次/天,终身服用;同时服用需要的其他药物,如降压、降脂及硝酸酯类药物。ISR 判定标准:随访时支架内或支架前后 5 mm 血管腔内径狭窄程度大于或等于 50%,参照血管为支架远端正常血管^[4]。

1.3 基因型检测 用乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝管抽取受试者清晨空腹肘正中静脉血 2 mL,使用 Tuangen 公司全血基因组 DNA 提取试剂盒提取白细胞基因组 DNA。采用聚合酶链反应-限制片段长度多态性(PCR-RFLP)检测 TGF- β 1 基因-509C/T 多态基因型。根据美国国立生物技术信息中心(NCBI)Primer-Blast 工具在线设计特异性引物:正义链 5'-CCCG-GCTCCATTTCCAGGTG-3',反义链 5'-GGTCACCAGAGA AAGAGGAC-3'。PCR 反应总体积 25 μ L,包括 1 $\times$ PCR 缓冲液,2.0 mmol/L MgCl₂,200 μ mol/L dNTP,引物 10 pmol,Ex Taq 酶 0.5 U,DNA 模板 25 ng,去离子水加至 25 μ L,所有试剂均为大连宝生物公司产品。PCR 扩增反应在热循环仪(Bio-Rad)上完成,扩增参数:94 $^{\circ}$ C 预变性 5 min,然后 94 $^{\circ}$ C 变性 30 s,60 $^{\circ}$ C 退火 30 s,72 $^{\circ}$ C 延伸 1 min,共 35 个循环,72 $^{\circ}$ C 最后延伸 10 min,4 $^{\circ}$ C 保存。PCR 扩增产物用限制性内切酶 Eco81 I 于 37 $^{\circ}$ C 消化 12 h,通过 3%琼脂糖凝胶电泳分带确定基因型。为了确保基因分型的准确性,本研究抽取约 10%的样本进行测序验证。此外,对于用 PCR-RFLP 无法区分基因型的样本,也采取 DNA 测序的方法确定基因型。DNA 测序在上海生工北京测序部完成。

1.4 血浆 TGF- β 1 测定 复查 CAG 前从肘静脉取血 10 mL 置于 EDTA 抗凝管中,1 500 r/min 离心 15 min,取血浆分装于 2 mL 的 Eppendorf 管中,置于-70 $^{\circ}$ C 保存待测;标本收齐后用酶联免疫吸附试验测定血浆 TGF- β 1 水平,试剂盒由美国

Bionewtrans Pharmaceutical Biotechnology Co. Ltd 生产;试剂盒检测线性范围为 0.25~40.00 μ g/L,敏感度为 0.03 μ g/L,严格按照试剂盒说明书操作。

1.5 统计学处理 采用 SPSS17.0 软件进行统计学分析,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。计量资料数据均采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间均数比较采用 t 检验,多组间计量资料均数比较采用单因素方差分析及 LSD- t 检验。计数资料数据采用频数、百分数表示,计数资料比较采用 χ^2 检验,若四格表有格子 $1\leq T<5$,则用 Fisher 精确检验。应用自由度为 1 的 χ^2 检验来判断多态位点的基因型分布是否符合 Hardy-Weinberg 平衡。预测因素筛选先采用 Logistic 回归分析,单变量分析有差异再采用 Backward Stepwise 方法进行多变量 Logistic 回归分析。

2 结果

2.1 ISR 组与 NISR 组患者一般情况比较 两组患者年龄、性别、体质指数(BMI)、空腹血糖、血脂、冠心病家族史、既往高血压、糖尿病、吸烟史、临床表型、左心室射血分数、术后药物治疗比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);同时两组靶血管部位、病变血管支数和靶病变的类型、靶病变长度、支架类型、支架长度、置入支架前后靶血管狭窄程度、参照血管直径及最小管腔直径、早期获得、最大球囊释放压力、球囊与血管直径比值比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。

2.2 TGF- β 1 基因-509C/T 多态各基因型临床资料比较 TGF- β 1 基因-509C/T 多态各基因型携带者年龄、性别、BMI、空腹血糖、血脂、冠心病家族史、既往高血压、糖尿病、吸烟史、临床表型、左心室射血分数、术后药物治疗、靶血管部位、病变血管支数和靶病变类型、靶病变长度、支架类型、支架长度、置入支架前后靶血管狭窄程度、参照血管直径及最小管腔直径、早期获得、最大球囊释放压力、球囊与血管直径比值比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。

2.3 各基因型复查 CAG 相关指标比较 见表 1。TGF- β 1 基因-509C/T 多态各基因型携带者 PCI 术后复查 CAG 发现,各基因型参照血管直径比较差异无统计学意义($P>0.05$);管腔直径狭窄率比较,-509TT 基因型携带者狭窄程度明显增加,其次为-509CT 基因型携带者,最后为-509CC 基因型携带者,但差异无统计学意义($P>0.05$);-509TT 基因型携带者再狭窄发生率、迟发管腔丢失、晚期管腔丢失指数最高,其次为-509CT 基因型,最后为-509CC 基因型,上述指标各基因型比较差异有统计学意义($P<0.05$);-509TT 基因型携带者最小管腔直径低于-509CT 基因型携带者,-509CT 基因型携带者最小管腔直径又低于-509CC 基因型携带者,三者之间比较差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.4 TGF- β 1 基因-509C/T 多态性分析 见表 2。ISR 组和 NISR 组 TGF- β 1 基因-509C/T 多态位点基因型分布均符合 Hardy-Weinberg 平衡规律,提示两组人群均有较好的代表性。TGF- β 1 基因-509C/T 多态位点的 3 种基因型(CC、CT、TT)和等位基因(C、T)分布频率 ISR 组和 NISR 组差异有统计学意义($P<0.05$),TT 基因型和 T 等位基因 ISR 组所占比例显著增加,差异有统计学意义($P<0.05$),CC 基因型及 C 等位基因 ISR 组所占比例显著下降,差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.5 TGF- β 1 基因-509C/T 多态性与 ISR 相关性 以 CC 基因型为参照,通过 Logistic 回归分析校正年龄、性别、BMI、高血压、糖尿病、吸烟、空腹血糖、总胆固醇、三酰甘油、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白、非 ST 段抬高型心肌梗死、不稳定性心绞痛

痛、多支病变、左心室射血分数、靶病变部位、靶病变类型、靶病变长度、术前参照血管直径及靶血管狭窄程度、支架类型、支架数量及长度、置入支架后即刻管腔直径、释放压、术后服药情况等混杂因素,结果显示,CC 基因型($OR=1.82,95\%CI=$

$1.34\sim4.51,P=0.031$)及 T 等位基因(CT+TT 基因型)携带者($OR=1.61,95\%CI=1.07\sim3.79,P=0.043$)是 PCI 术后 ISR 的危险因素(表 3)。

表 1 各基因型复查 CAG 相关指标比较

基因型	<i>n</i>	迟发管腔径丢失 ($\bar{x}\pm s$,mm)	再狭窄患者 [<i>n</i> (%)]	晚期管腔丢失 指数($\bar{x}\pm s$)	再狭窄程度 ($\bar{x}\pm s$,%)	参照血管直径 ($\bar{x}\pm s$,mm)	最小管腔直径 ($\bar{x}\pm s$,mm)
—509CC	70	0.85±0.53	20(28.6)	0.39±0.33	32.78±17.43	2.94±0.45	2.08±0.52
—509CT	172	1.02±0.73	67(39.0)	0.44±0.40	33.25±19.03	2.92±0.56	1.91±0.66
—509TT	126	1.14±0.74	65(51.6)	0.49±0.42	34.46±19.87	2.93±0.48	1.78±0.67
<i>P</i>		0.013	0.005	0.032	0.098	0.815	0.026

表 2 ISR 组和 NISR 组 TGF-β1 基因—509C/T 多态基因型分布和等位基因频率[*n*(%)]

组别	<i>n</i>	基因型			等位基因	
		CC	CT	TT	C	T
ISR 组	152	20(13.2)	67(44.1)	65(42.8)	107(35.2)	197(64.8)
NISR 组	216	50(22.9)	105(48.6)	61(28.2)	205(47.5)	227(52.5)

表 3 TGF-β1 基因—509C/T 多态不同基因型与再狭窄发病风险的关联[*n*(%)]

基因型	ISR 组(<i>n</i> =152)	NISR 组(<i>n</i> =216)	<i>P</i>	校正值		
				<i>OR</i>	95% <i>CI</i>	<i>P</i>
CC	20(13.2)	50(22.9)	参照	1.00	—	—
CT	67(44.1)	105(48.6)	0.141	1.46	0.77~3.05	0.234
TT	65(42.8)	61(28.2)	0.003	1.82	1.34~4.51	0.031
CT+TT	132(86.8)	166(76.9)	0.021	1.61	1.07~3.79	0.043

注:—表示无数据。

表 4 ISR 组和 NISR 组 TGF-β1 基因—509C/T 多态不同基因型血浆 TGF-β1 水平比较($\bar{x}\pm s$,ng/mL)

组别	<i>n</i>	CC+CT+TT	<i>n</i>	CC	<i>n</i>	CT	<i>n</i>	TT
ISR 组	152	24.39±5.58★	20	14.84±5.32	67	21.79±5.08△★	65	30.01±6.17△★
NISR 组	216	15.80±5.51	50	13.32±6.03	105	15.30±5.36△	61	18.70±5.34△*

注:与同组 CC 基因型比较,△ $P<0.05$;与同组 CT 基因型比较,* $P<0.05$;与 NISR 组比较,★ $P<0.05$ 。

2.6 血浆 TGF-β1 水平与 ISR 发生的关系 见表 4。ISR 组血浆 TGF-β1 水平明显高于 NISR 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。以是否发生支架术后再狭窄为因变量,以患者一般情况、靶血管病变情况、支架情况、术后服药情况、血化验指标、TGF-β1 血浆水平、TGF-β1 基因型为自变量,行二分变量 Logistic 回归分析,结果显示,TGF-β1 血浆水平是 ISR 发生的危险因素($OR=2.01,95\%CI=1.25\sim5.34,P=0.016$)。

2.7 TGF-β1 基因—509C/T 基因型对血浆 TGF-β1 水平的影响 见表 4。ISR 组和 NISR 组 TT 基因型和 CT 基因型携带者血浆 TGF-β1 水平差异有统计学意义($P<0.05$),和 CC 基因型携带者差异无统计学意义($P>0.05$);不论是 ISR 组还是 NISR 组,TT 基因型携带者血浆 TGF-β1 水平均高于 CT 和 CC 基因型携带者,差异均有统计学意义($P<0.05$),CT 基因型携带者血浆 TGF-β1 水平均高于 CC 基因型携带者,差异均有统计学意义($P<0.05$),各基因型携带者血浆 TGF-β1 水平组内比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。

3 讨 论

冠状动脉支架的出现标志着冠心病的治疗进入了一个新的里程碑,但是 ISR 逐渐成为制约支架技术发展的瓶颈。目前的研究表明,血管内皮功能失调和血管平滑肌细胞(VSMCs)在多种细胞因子的刺激下发生表型改变、迁移、增殖并产生大量的细胞外基质是 ISR 发生机制的重要环节^[5]。动物试验表明,TGF-β1 可以通过多种途径影响内皮细胞黏附、凋亡及内皮素表达,进而影响损伤后的血管内皮功能^[6-7];同时,TGF-β1 可以通过调节成纤维细胞和损伤血管的 VSMCs 增生,增加细胞间质的合成和分泌,增加细胞外基质和细胞骨架的结合,促进血管重塑^[8-9];抑制 TGF-β1 的表达可以减少或阻止新生血管内膜的形成和 ISR 发生^[10-11]。在人类样本中 Khan 等^[12]指出,在冠状动脉和外周动脉的 VSMCs 中,TGF-β1 水平升高,与原发损伤相比,在 PCI 术后的再狭窄损伤时 TGF-β1 水平较高;Chung 等在支架术后检查了人类的再狭窄损伤,发现经皮腔内斑块旋切术的 20 条血管中有 16 条重新回到原来的状态,

行 TGF- β 1 染色时呈阳性表现;同样,Yutani 等检查了经皮腔内斑块旋切术冠状动脉内支架再狭窄后指出,80%的动脉内膜 TGF- β 1 呈阳性表现;Wildgruber 等对经皮冠状动脉腔内血管成形术的患者研究发现,再狭窄患者术后 15 min、24 h、2 周血浆 TGF- β 1 水平均显著高于未发生再狭窄的患者。因此,TGF- β 1 可能在再狭窄过程中发挥很重要的作用。

本研究对 368 例 PCI 术后患者的研究发现,ISR 组血浆 TGF- β 1 水平显著高于 NISR 组,Logistic 回归结果显示,高血浆 TGF- β 1 水平是 ISR 发生的危险因素。这可能与 PCI 术后高水平的 TGF- β 1 促进血管内皮细胞功能紊乱,促进 VSMCs 迁移、增殖,增加细胞外基质的合成,使新生内膜过度增生和血管重塑,促使再狭窄形成有关。

TGF- β 1 基因多态性与冠心病关系的报道较多,但迄今少有 TGF- β 1 基因多态性与 ISR 关系的研究报道。目前研究发现,TGF- β 1 基因至少存在 9 个单核苷酸多态性位点,其中位于 TGF- β 1 基因转录起始位点上游负性调控区的一 509C/T 多态(rs1800469)被证明可以引起 TGF- β 1 基因的转录和表达改变,从而参与多种疾病的发生和发展。本研究结果显示,TGF- β 1 基因一 509C/T 多态基因型及等位基因频率在 ISR 组和 NISR 组分布差异有统计学意义($P < 0.05$),TT 基因型和 T 等位基因携带者再狭窄程度显著高于 CC 基因型携带者,TT 基因型和 T 等位基因携带者是 PCI 术后 ISR 的独立危险因素。不论是 ISR 组还是 NISR 组,TT 基因型携带者血浆 TGF- β 1 水平均显著高于 CC 和 CT 基因型携带者,CT 基因型携带者血浆 TGF- β 1 水平又显著高于 CC 基因型携带者;ISR 组与 NISR 组 TT 基因型和 CT 基因型携带者血浆 TGF- β 1 水平存在差异,由此提示 T 等位基因与较高的血浆 TGF- β 1 水平有关。这可能与一 509C/T 多态性位于 TGF- β 1 基因启动子区转录起始位点上游负性调控区,一 509 位点 C $\rightarrow$ T 的基因变异可能通过改变启动子与转录因子的亲合力,增强启动子的活性,影响 TGF- β 1 基因转录及翻译效率,进而上调 TGF- β 1 的蛋白表达有关。

本研究人群中再狭窄患者比例占 41.3%,明显高于以往报道的再狭窄率(15%~30%),这与本研究的患者来源有关。入选患者多为接受冠状动脉介入治疗后再次出现症状后来诊,随后接受冠状动脉造影复查,与无论有无症状均于介入治疗后 6 个月到 1 年接受造影复查者相比,再狭窄的可能性更高。通过既往对于 E-selectin SER129ARC 多态性与再狭窄相关性研究分析,这种差异并不会影响研究结果^[13]。另外,由于本研究同时纳入了置入金属裸支架和药物支架的患者,可能会对结果造成一定的困扰,毕竟金属裸支架和药物支架 ISR 的发病机制是不一样的。此外,本研究病例数较少,一定程度上降低了研究的把握度,易使研究结果产生偏倚,但是为未来的研究探索指明了方向。

总之,本研究发现,在中国重庆地区汉族人群中高血浆 TGF- β 1 水平对预测 PCI 术后 ISR 有重要意义,ISR 基因一 509C/T 多态性 TT 纯合子和 T 等位基因携带者在冠状动脉支架置入术后再狭窄危险性较高。

参考文献

[1] Stefanini GG, Holmes DR Jr. Drug-eluting coronary-arter-

y stents[J]. N Engl J Med, 2013, 368(3): 254-265.

- [2] Khan R, Agrotis A, Bobik A. Understanding the role of transforming growth factor-beta 1 in intimal thickening after vascular injury[J]. Cardiovasc Res, 2007, 74(2): 223-234.
- [3] Silverman ES, Palmer LJ, Subramaniam V, et al. Transforming growth factor-beta(1) promoter polymorphism C-509T is associated with asthma[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2004, 169(2): 214-219.
- [4] Kang SJ, Mintz GS, Park DW, et al. Mechanisms of in-stent restenosis after drug-eluting stent implantation intravascular ultrasound analysis[J]. Circ Cardiovasc Interv, 2011, 4(1): 9-14.
- [5] Alfonso F, Byrne RA, Rivero F, et al. Current treatment of in-stent restenosis[J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 63(24): 2659-2673.
- [6] Gonzalez W, Chen Z, Damon DH. Transforming growth factor-beta regulation of endothelin expression in rat vascular cell and organ cultures[J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2001, 37(2): 219-226.
- [7] Li D, Zhang C, Song F, et al. VEGF regulates FGF-2 and TGF-beta1 expression in injury endothelial cells and mediates smooth muscle cells proliferation and migration[J]. Microvasc Res, 2009, 77(2): 134-142.
- [8] Tsai S, Hollenbeck ST, Ryer EJ, et al. TGF-beta through Smad3 signaling stimulates vascular smooth muscle cell proliferation and neointimal formation[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2009, 297(2): 540-549.
- [9] Otsuka G, Agah R, Frutkin AD, et al. Transforming growth factor beta 1 induces neointima formation through plasminogen activator inhibitor-1-dependent pathways[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2006, 26(4): 737-743.
- [10] Joner M, Farb A, Cheng Q, et al. Pioglitazone inhibits in-stent restenosis in atherosclerotic rabbits by targeting transforming growth factor-beta and MCP-1[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2007, 27(1): 182-189.
- [11] Yao EH, Fukuda N, Ueno T, et al. A pyrrole-imidazole polyamide targeting transforming growth factor-beta1 inhibits restenosis and preserves endothelialization in the injured artery[J]. Cardiovasc Res, 2009, 81(4): 797-804.
- [12] Khan R, Agrotis A, Bobik A. Understanding the role of transforming growth factor-beta 1 in intimal thickening after vascular injury[J]. Cardiovasc Res, 2007, 74(2): 223-234.
- [13] Rauchhaus M, Gross M, Schulz S, et al. The E-selectin SER128ARG gene polymorphism and restenosis after successful coronary angioplasty[J]. Int J Cardiol, 2002, 83(3): 249-257.

(收稿日期:2014-11-03 修回日期:2015-02-10)