

DOI:10.3724/SP.J.1008.2011.00851

炎症因子在大鼠冠状动脉微栓塞后心肌组织中的表达及 NF- κ B 抑制剂对其的影响

李淑梅^{1*}, 陈良龙², 曾 凯², 吴进寿²

1. 南京军区福州总医院 476 医院心内科, 福州 350001
2. 福建医科大学附属协和医院心血管内科, 福州 350001

[摘要] **目的** 探讨炎症因子在冠状动脉微栓塞(CME)后心肌组织中的表达及核因子(B(NF- κ B)抑制剂的干预作用。**方法** 清洁级雄性 SD 大鼠 88 只, 其中 64 只经左心室内注射自体微血栓、同时短暂夹闭主动脉建立大鼠 CME 模型后, 随机分为未治疗组及 NF- κ B 抑制剂二硫代氨基甲酸吡咯烷(PDTC)干预组, 分别于术后 1、3、7、14 d 处死; 余 24 只为假手术组。原位杂交及免疫组织化学染色检测肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白介素 6(IL-6)及细胞间黏附因子 1(ICAM-1)等炎症因子在心肌中的空间分布及动态变化。**结果** CME 炎症并不仅局限于微梗灶及周围, 同时波及到许多“无辜心肌”, 产生“旁观者效应”。CME 组在不同观察时间点心肌 TNF- α 、IL-6、ICAM-1 蛋白的表达较假手术组均明显增强($P < 0.05$)。NF- κ B 特异性抑制剂 PDTC 干预能抑制 CME 后心肌中 TNF- α 、IL-6 及 ICAM-1 蛋白表达(P 均 < 0.05)。**结论** CME 后伴发放大炎症反应, NF- κ B 抑制剂显著抑制心肌炎症反应。

[关键词] 冠状动脉微栓塞; NF- κ B; 肿瘤坏死因子 α ; 白介素 6; 细胞黏附分子

[中图分类号] R 541 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2011)08-0851-05

Expression of inflammatory factors in myocardium following coronary microembolization and effect of NF- κ B inhibitor on the expression in rats

LI Shu-mei^{1*}, CHEN Liang-long², ZENG Kai², WU Jin-shou²

1. Department of Cardiology, No. 476 Hospital, Fuzhou General Hospital, Nanjing Military Area Command, Fuzhou 350001, Fujian, China
2. Department of Cardiology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian, China

[Abstract] **Objective** To investigate the expression of inflammatory factors in myocardium following coronary microembolization (CME) and effect of NF- κ B inhibitor on the expression. **Methods** CME models were created in 64 rats by injecting homologous microthrombotic particle suspension into the left ventricle with the ascending aorta clamped. The model rats were equally divided into untreated group and pyrrolidine dithiocarbamate (PDTC) treatment group; the animals were sacrificed at 1, 3, 7, and 14 days after operation. Another 24 SD rats served as sham controls. The distribution and dynamic changes of TNF- α , IL-6 and ICAM-1 mRNA expression in myocardium were determined by *in situ* hybridization and immunohistochemistry. **Results** CME associated inflammation was not limited to the surroundings of the microembolization; it also involved a great deal of “innocent” myocardium, producing bystander effect. Myocardium expression of TNF- α , IL-6, and ICAM-1 in CME group was significantly higher than that in the sham control group ($P < 0.05$). NF- κ B inhibitor PDTC significantly inhibited TNF- α , IL-6 and ICAM-1 expression after CME ($P < 0.05$). **Conclusion** CME can produce amplified myocardial inflammation, and NF- κ B inhibitor PDTC can markedly ameliorate myocardial inflammation.

[Key words] coronary microembolization; NF- κ B; tumor necrosis factor- α ; interleukin-6; cell adhesion molecules

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2011, 32(8): 851-855]

冠状动脉微栓塞(CME)在缺血性心脏病、急性 冠脉综合征(ACS)、溶栓治疗、冠脉介入治疗(PCI)

[收稿日期] 2011-05-19 **[接受日期]** 2011-06-22

[基金项目] 南京军区医学科技创新基金(09MA104), Supported by Innovative Project of Medical Science and Technology of PLA Nanjing Military Area Command (09MA104).

[作者简介] 李淑梅, 博士, 副主任医师。

* 通信作者(Corresponding author). Tel: 0591-28376400, E-mail: zdoctor@sohu.com

中是常见而重要的临床事件^[1]。众多的临床资料及实验研究显示炎症反应在 CME 病变中占重要位置。在对极大可能发生 CME 的不稳定性心绞痛、ACS 患者观察发现,其血清 C 反应蛋白(CRP)、白介素 6 (IL-6)均明显升高^[2];CME 病理上呈现白细胞浸润、多中心微梗灶形成等炎症反应特征。Skyschally 等^[3]提出抗炎治疗有望成为 CME 的治疗策略。

核因子 κ B(NF- κ B)是具有多向转录调节作用的序列特异性 DNA 结合蛋白。氧自由基、细胞因子均可激活心肌细胞内的应激相关核转录因子如 NF- κ B,易位至细胞核内与双链 DNA 结合,继而诱导其下游多种炎症介质基因包括肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、IL-6 等的转录表达,加重局部炎症,增加心肌损伤。近年来,随着对 NF- κ B 结构与功能研究的深入,细胞因子与 NF- κ B 的关系已引起了人们的高度重视,成为当今研究的热点。本研究应用免疫组化、蛋白质印迹分析等方法,观察 TNF- α 、IL-6、细胞间黏附因子 1(ICAM-1)等细胞因子在心肌的表达情况,探讨 NF- κ B 抑制剂的干预作用。

1 材料和方法

1.1 实验动物和主要试剂 清洁级雄性 SD 大鼠,体质量 280~320 g,由福建医科大学实验动物中心提供。羊抗大鼠 TNF- α 抗体购自 Santa Cruz 公司(美国),羊抗大鼠 IL-6、ICAM-1 抗体购自 R&D 公司(美国),原位杂交试剂盒、SP 免疫组化试剂盒、AEC 染色试剂盒、BCIP/NBT 显色试剂盒均购自北京中山生物技术有限公司。

1.2 动物分组及模型建立^[4]

1.2.1 实验动物分组 SD 大鼠 88 只,分为假手术组(24 只)、CME 组(32 只)、CME+二巯代氨基甲酸吡咯烷(PDTC)治疗组(32 只)。假手术组即左心室腔内注射 PBS(pH 7.2)0.3 ml;CME 组以 5 mg 微血栓中加入 0.3 ml PBS 后剧烈震荡制成混悬液左心室腔内注射造模;CME+PDTC 治疗组在 CME 组的基础上,以 NF- κ B 抑制剂 PDTC 200 mg/kg 于术前 1 h 通过腹腔注射给药,持续至术后 7 d。

1.2.2 自体血栓的制备 于术前 36 h 64 只 SD 大鼠以氯胺酮(75 mg/kg)、地西洋(7.5 mg/kg)腹腔注射复合麻醉后,尾静脉取血 1 ml,于 37℃ 温箱内形成血凝块,匀浆器研碎血凝块后用 38 μ m 筛孔过筛。显微镜下 8 μ m 以上微血栓累计约(15~19) $\times 10^9$ 个/5 mg。

1.2.3 CME 模型建立方法 大鼠行气管切开,小动物呼吸机(TKR-200C 型,江西特力麻醉呼吸设备有限公司)辅助通气,于第 2、3 肋间横断胸骨,结扎双侧内乳动脉,于左前胸中心切口进胸,暴露并分离主

动脉,以微量注射器从前降支中段偏下方约 1 mm 处垂直刺入左心室腔,助手协助用血管夹夹闭主动脉根部,同时快速注入微血栓 0.3 ml,约 10 s 后松开血管夹,局部棉球止血,待心跳稳定后关胸,复苏;术毕腹腔注射 40 万 U 青霉素抗感染。

1.2.4 标本采集 分别于术后第 1、3、7、14 天处死大鼠,将心脏常规液氮保存。

1.3 原位杂交检测 TNF- α 、IL-6、ICAM-1 mRNA 在心肌中的表达 石蜡切片经常规脱蜡至水,30% H₂O₂ 1 份+蒸馏水 10 份混合,室温 5~10 min 以内灭活内源性酶。滴加 3% 柠檬酸新鲜稀释的胃蛋白酶(1 ml 3% 柠檬酸加 2 滴浓缩型胃蛋白酶,混匀),37℃ 20 min 暴露 mRNA 核酸片段。1% 多聚甲醛/0.1 mol/L PBS(pH 7.2~7.6),含有 1/10 DEPC 后固定。每张切片滴加 20 μ l 预杂交液,恒温箱 40℃ 3 h。每张切片滴加 20 μ l 杂交液,恒温箱 39℃ 杂交过夜。滴加生物素化鼠抗地高辛 37℃ 60 min。TNF- α 组滴加 SABS 37℃ 20 min,采用 AEC 显色;IL-6、ICAM-1 滴加 SABS-AP 37℃ 30 min,采用 BCIP/NBT 显色。结果观察:TNF- α mRNA 阳性的细胞胞质着色呈红色;IL-6、ICAM-1 mRNA 的细胞胞质着色呈紫蓝色。

1.4 免疫组织化学染色检测 TNF- α 、IL-6、ICAM-1 等炎症因子在心肌中的表达 采用 SP-ABC 法。具体步骤是:染色切片常规脱蜡至水,0.01 mol/L 柠檬酸盐缓冲液微波抗原修复,3% H₂O₂ 去离子水抗内源性过氧化物酶,加入血清,室温封闭 20 min,山羊抗大鼠 TNF- α 、IL-6、ICAM-1(1:200 稀释)抗体置湿盒 4℃ 过夜;依次加入生物素标记的二抗及链霉亲和素-过氧化物酶溶液,室温 10 min,AEC 显色,苏木素轻度复染。显微镜观察胞质内出现红色颗粒的细胞为 TNF- α 、IL-6、ICAM-1 阳性表达细胞。用 Image-ProPlus 图像分析系统进行图片处理,随机选取每张切片 20 个视野,测定其阳性染色的平均光密度值(IOD),IOD 值越高表明组织抗原含量越高;20 个视野的平均值作为该切片的 IOD 值。

1.5 统计学处理 结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 SPSS 13.0 统计软件进行分析,多组间比较采用 one-way ANOVA 和 Dunnett-t 检验。检验水平(α)为 0.05。

2 结果

2.1 TNF- α 、IL-6、ICAM-1 mRNA 在心肌组织的空间分布 TNF- α mRNA 在正常大鼠心肌细胞无或弱表达(图 1A);CME 后在微梗灶内残留的和周边区缺血的心肌细胞出现较强原位杂交阳性信号,并从梗死区过渡到非缺血区阳性信号逐渐减弱;同时微梗灶周边存活心肌、部分非微梗区心肌、小动脉

周边心肌、血管内皮出现阳性表达(图 1B~1D)。IL-6 mRNA 在正常大鼠心肌细胞及血管无明显阳性表达(图 1E);CME 后在微梗灶内残留的和周边区缺血的心肌细胞、部分非梗死小血管内皮出现阳

性表达,部分血管周围心肌细胞呈弱阳性表达(图 1F、1G)。ICAM-1 mRNA 在正常大鼠心肌细胞及血管无明显阳性表达(图 1H);CME 后在血管内皮、微梗死周边心肌出现强阳性信号(图 1I、1J)。

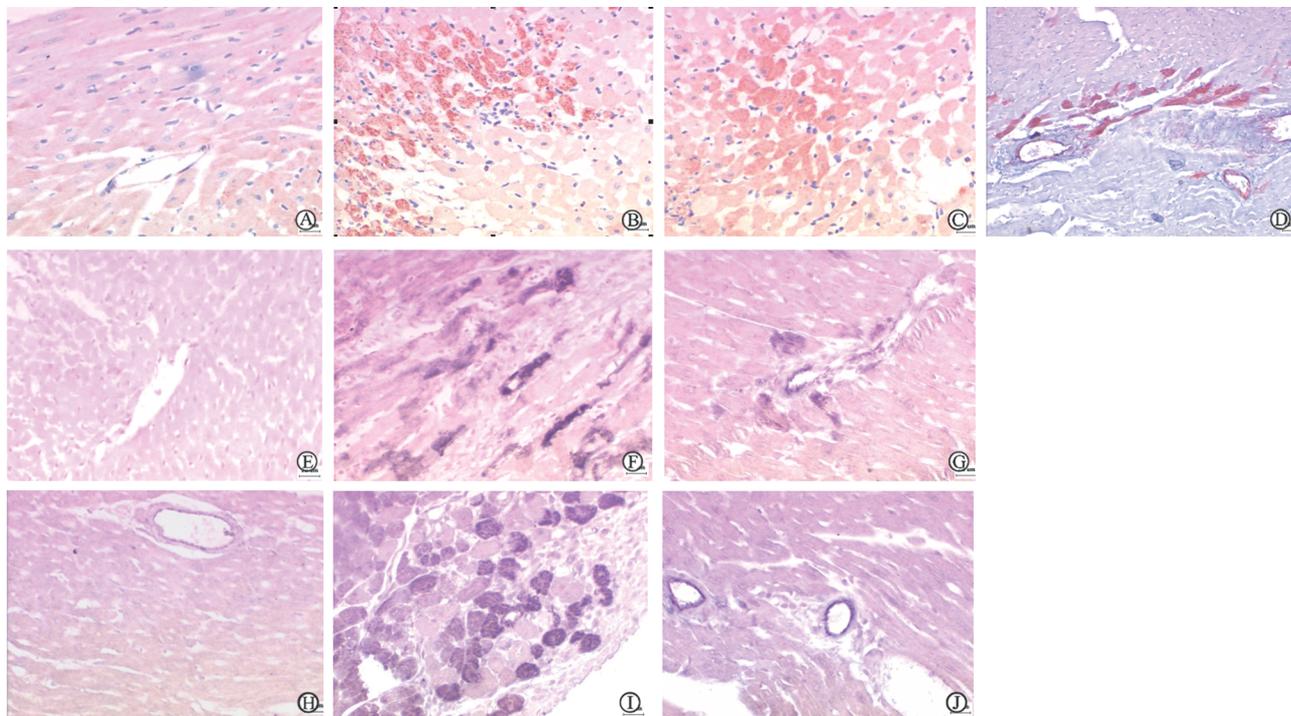


图 1 原位杂交示 TNF- α 、IL-6、ICAM-1 mRNA 在心肌组织中的表达

Fig 1 Expression of TNF- α , IL-6, and ICAM-1 mRNA in myocardium as detected by *in situ* hybridization

Compared with the sham group (A), CME produced strong TNF- α expression not only at the myocytes in peri-microinfarct(B), non-microinfarct (C) and peri-vascular zone, but also at vascular endothelium (D) on day 3. Compared with the sham group(E), CME increased IL-6 mRNA expressions not only at peri-microinfarct(F) and peri-vascular living myocytes, but also at vascular endothelium(G) on day 3. Compared with sham group(H), CME increased ICAM-1 mRNA expressions at peri-microinfarct living myocytes(I) and vascular endothelium(J) on day 3. Original magnification: $\times 200$

2.2 CME 后 TNF- α 、IL-6、ICAM-1 在心肌组织表达的动态变化 免疫组化显示假手术组心肌细胞仅表达少量 TNF- α (图 2A)。术后 1 d CME 组除了在微梗灶内残留的和周边区缺血的心肌细胞、部分“正常”心肌细胞、血管内皮出现阳性表达外,在非梗死血管(直径数百 μm 至 5~6 μm)周边的心肌细胞也出现阳性表达,血管内白细胞堵塞;且均于术后 3 d 达到高峰,7 d 时维持高表达,但在术后 14 d 时心肌细胞仍有局灶性强表达。在术后 1~7 d,心肌内还出现明显血管内白细胞黏附、聚集,造成小血管堵塞现象,周边心肌 TNF- α 阳性表达(图 2B、2C)。

假手术组小动脉内膜及心肌细胞无或弱表达 IL-6(图 2E)。CME 后 IL-6 在小血管出现强表达,在血管壁上出现 IL-6 阳性的炎性细胞大量渗出、游走现象;同时在微梗灶内残留的和周边区缺血的心肌细胞、部分血管周围心肌细胞及炎症细胞也有表达(图 2F、2G)。

假手术组小动脉内膜及心肌细胞仅表达少量 ICAM-1(图 2I)。术后 1 d CME 组大鼠在血管内皮及微梗死灶心肌表达增强,术后 3 d 达到高峰(图 2J),7 d 时 ICAM-1 表达减弱,但持续至术后 14 d 时心肌微梗死灶仍有强表达。

2.3 PDTC 治疗对心肌中 TNF- α 、IL-6 及 ICAM-1 表达的影响 PDTC 治疗后,心肌中 TNF- α 、IL-6 及 ICAM-1 的表达显著减弱(图 2D、2H、2K,表 1)。

3 讨论

CME 伴发炎症反应已在多项研究中得到证实,本研究首先重点观察了细胞因子 TNF- α 、IL-6 及 ICAM-1 在心肌炎症中的表达情况。TNF- α 细胞来源广泛,包括各种免疫细胞、内皮细胞、成纤维细胞、表皮细胞、平滑肌细胞等,在病理状态心肌本身也产生 TNF- α ^[5]。TNF- α 加重组织损伤,诱发细胞凋亡,抑制心肌收缩功能^[6]。Dörge 等^[7]采用原位杂交确定

CME时在微梗灶周围存活的心肌是 TNF- α 的主要来源。我们的研究发现,除了微梗灶周围存活的心肌,在血管内皮及部分“正常”心肌均出现 TNF- α mRNA 的表达,同时在部分血管周围心肌也出现明显“旁观”

表达,血管周围浸润的白细胞显著增多;更为突出的是部分血管内出现白细胞黏附、聚集,造成血管堵塞现象,现认为这可能是 CME 后微循环灌注进一步受损并出现“no-flow”现象的原因之一^[8]。

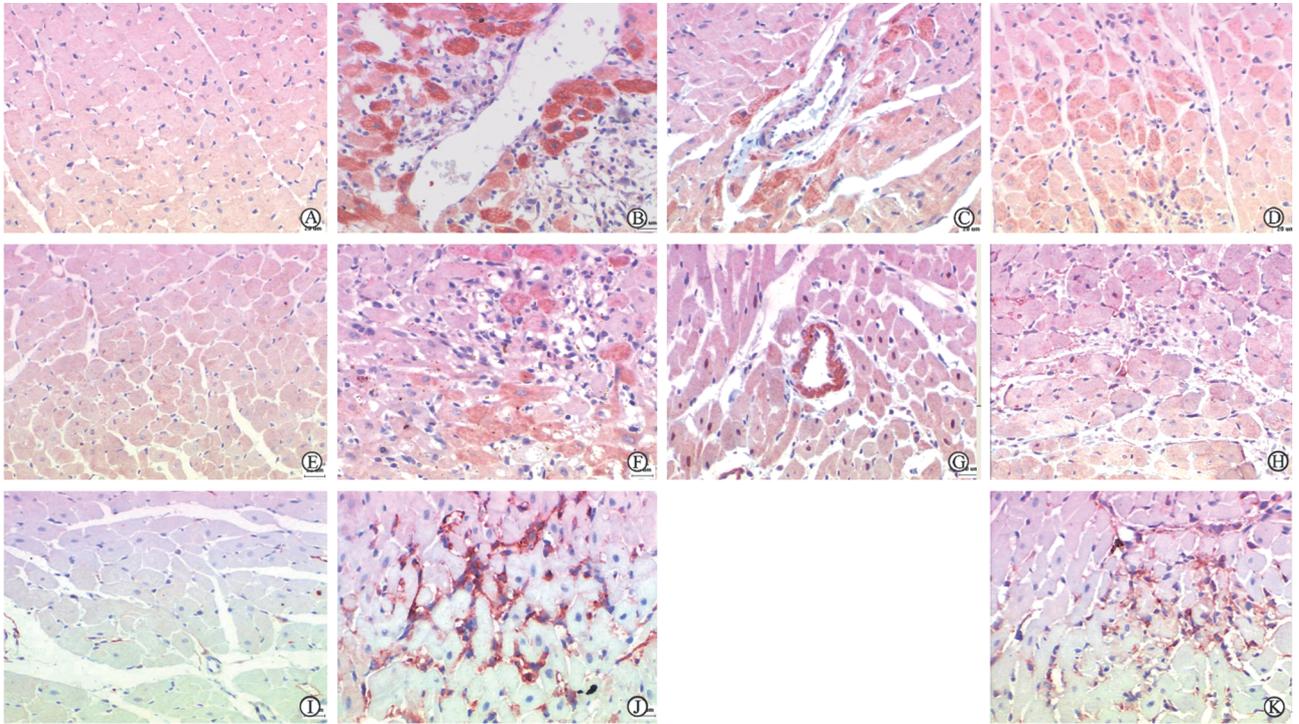


图 2 免疫组化染色示 CME 3 d 后 TNF- α 、IL-6、ICAM-1 在微梗灶周边存活心肌中的表达及 PDTC 治疗的干预作用

Fig 2 Expression of TNF- α , IL-6, and ICAM-1 at peri-microinfarct zone following CME and therapeutic effect of PDTC

On day 3, CME produced strong TNF- α expressions at the peri-microinfarct (B) and peri-vascular living myocytes (C) compared with sham group (A). On day 3, CME increased IL-6 expressions at the peri-microinfarct living myocytes(F), vascular endothelium and inflammation cells compared with the sham group (E); leukocytes migrated into the vascular wall(G). On day 3, CME increased ICAM-1 expression at peri-microinfarct living myocytes and vascular endothelium(J) compared with the sham group(D). Effects of PDTC on expression of TNF- α (D), IL-6(H) and ICAM-1(K) in myocardium on day 3 following CME. Original magnification: $\times 200$

表 1 PDTC 干预后 TNF- α 、IL-6 及 ICAM-1 的动态变化

Tab 1 Changes of TNF- α , IL-6 and ICAM-1 in myocardium treated with PDTC

Cytokine	Group	Observation time point t/d			
		1	3	7	14
TNF- α	Sham	0.78 \pm 0.37	0.63 \pm 0.15	0.65 \pm 0.11	0.66 \pm 0.15
	CME	6.67 \pm 1.09	20.41 \pm 1.58	17.52 \pm 1.22	9.23 \pm 1.17
	PDTC	4.52 \pm 1.06*	16.65 \pm 2.87*	14.56 \pm 2.73*	6.07 \pm 1.59*
IL-6	Sham	0.31 \pm 0.14	0.33 \pm 0.17	0.31 \pm 0.08	0.31 \pm 0.16
	CME	3.87 \pm 1.00	7.22 \pm 1.53	2.72 \pm 0.76	2.48 \pm 0.67
	PDTC	1.78 \pm 0.48*	4.72 \pm 0.69*	1.58 \pm 0.33*	1.23 \pm 0.45*
ICAM-1	Sham	0.33 \pm 0.12	0.28 \pm 0.08	0.23 \pm 0.06	0.26 \pm 0.07
	CME	43.23 \pm 5.38	47.18 \pm 9.43	42.90 \pm 5.51	19.32 \pm 3.13
	PDTC	27.99 \pm 4.35*	31.94 \pm 5.97*	30.24 \pm 6.86*	12.15 \pm 3.14*

Sham group, n = 24; CME; Coronary microembolization untreated group, n = 32; PDTC; CME with pyrrolidine dithiocarbamate treated group, n = 32. The rats were sacrificed on day 1, 3, 7, and 14. * P < 0.05 vs CME

与 TNF- α 一样, IL-6 细胞来源也非常广泛,包括单核/巨噬细胞、成纤维细胞、内皮细胞、肥大细胞等,在急性心梗及缺血再灌注(I/R)心肌上均被证实

有 IL-6 产生^[9],低氧刺激还可诱导血管细胞表达 IL-6。我们观察到,微梗灶周围存活的心肌、血管内皮、部分血管周围心肌均出现 IL-6 mRNA 的表达。

不同于 TNF- α , IL-6 在血管上的表达比心肌细胞上的表达强而持久, 同时在血管壁上出现 IL-6 阳性的炎性细胞大量游走现象。我们推测, IL-6 可能在诱导急性血管内炎症发应发挥较大作用, Groeneveld 等^[10]认为 TNF- α 不同于 IL-6, 其本身对中性粒细胞浸润、脱颗粒并无作用。

ICAM-1 是一种具有多种生物功能的跨膜糖蛋白, 能介导细胞黏附、趋化、淋巴细胞归巢等作用。它主要在血管内皮细胞合成, 在心肌损害时存活心肌细胞也可合成。本研究显示, 在 CME 这一病理情况下, 心肌 ICAM-1 的数量和功能明显上调、表达较持久, 在微梗区、非微梗区的血管内皮细胞均出现表达增强; 而假手术组血管内皮细胞表面仅有少量 ICAM-1 表达。这一现象表明: CME 可引起血管内皮 ICAM-1 表达增强; 同时 CME 时心脏本身也能直接合成、释放 ICAM-1^[11], 并通过与分布在中性粒细胞上的配体结合, 促使心肌细胞与中性粒细胞的大量黏附, 使中性粒细胞释放穿孔素等溶细胞物质, 发挥细胞毒作用, 引起心肌细胞坏死, 导致心肌收缩功能低下; 而正常情况下黏附分子表达活性受严格调控, 白细胞和血管内皮细胞间的黏附很少而且短暂, 不会引起机体的病理性损伤。

从 TNF- α 、IL-6 及 ICAM-1 在心肌中的表达可以看出, 在 CME 早期, 除了微梗灶及周围产生明显炎症反应外, 在许多非梗死血管(从直径数百 μm 小血管至数 μm 的微血管)也出现明显炎症激活的现象, 并在 IL-6 及 ICAM-1 等众多细胞因子介导下炎症细胞渗出、游走, 在“旁观”心肌中浸润, 进一步放大炎症反应, 导致心肌细胞损害、心功能下降。因此, 我们认为, 同 AMI 一样, CME 时炎症不仅限于微梗灶及周围, 同时累及到许多“正常”心肌。在 AMI, 被认为是通过神经内分泌网络进行远处非梗死区炎症放大^[12], 而 CME 是远端微血管梗死, 除了上述途径外, 是否同时通过主支或边支血管进行炎症播散呢? 由于该 CME 模型采用的是小动物, 无法行选择性冠脉微栓塞, 因此对更好探明炎症放大机制造成困难。但可以明确的是, CME 炎症并不是仅局限于微梗灶及周围, 同时波及到许多“无辜心肌”, 产生“旁观者效应”。CME 后 3~7 d 是炎症反应的高峰阶段。

其次, 我们观察了 PDTC 对心肌炎症反应的作用。CME 是炎症性疾病, 心肌中产生大量 TNF- α 、IL-6、ICAM-1 等炎症因子触发白细胞的黏附聚集及炎症反应的放大, 因此我们进一步观察 NF- κ B 特异性抑制剂 PDTC 对心肌炎症反应的影响。结果显示: PDTC 治疗组能显著地抑制心肌 TNF- α 、IL-6、

ICAM-1 等炎症因子的过度产生。NF- κ B 是炎性介质级联反应的“扳机事件”, TNF- α 、IL-6、ICAM-1 等炎症因子的基因序列中均有 NF- κ B 的结合位点, 抑制 NF- κ B 的激活对于减少 TNF- α 、IL-6、ICAM-1 等炎症因子的释放和炎症反应的扩大是有益的。鉴于 NF- κ B 功能的广泛性及 NF- κ B 活化处于炎症反应复杂的细胞因子网络的中心环节, 遏制它的活化, 可减少多种炎性介质的产生, 可能比单一的细胞因子拮抗剂效果更显著; 同时进一步减少心肌损害。

[参考文献]

- [1] Heusch G, Kleinbongard P, Böse D, Levkau B, Haude M, Schulz R, et al. Coronary microembolization: from bedside to bench and back to bedside[J]. *Circulation*, 2009, 120:1822-1836.
- [2] Liuzzo G, Santamaria M, Biasucci L M, Narducci M, Colanfrancesco V, Porto A, et al. Persistent activation of nuclear factor kappa-B signaling pathway in patients with unstable angina and elevated levels of C-reactive protein evidence for a direct proinflammatory effect of azide and lipopolysaccharide-free C-reactive protein on human monocyte via nuclear factor kappa-B activation [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 49:185-194.
- [3] Skyschally A, Haude M, Dörge H, Thielmann M, Duschin A, van de Sand A, et al. Glucocorticoid treatment prevents progressive myocardial dysfunction resulting from experimental coronary microembolization[J]. *Circulation*, 2004, 109:2337-2342.
- [4] 李淑梅, 孙旭东, 孙伏清, 曾凯, 吴进寿, 罗顺祥, 等. 大鼠冠状动脉微栓塞后细胞间黏附分子 1 在心肌中的表达及意义[J]. *中华老年医学杂志*, 2007, 26:285-288.
- [5] Gick M, Jander N, Bestehorn H P, Kienzle R P, Ferenc M, Werner K, et al. Randomized evaluation of the effects of filter-based distal protection on myocardial perfusion and infarct size after primary percutaneous catheter intervention in myocardial infarction with and without ST-segment elevation [J]. *Circulation*, 2005, 112:1462-1469.
- [6] Torre-Amione G, Kapadia S, Lee J, Bies R D, Lebovitz R, Mann D L. Expression and functional significance of tumor necrosis factor receptors in human myocardium[J]. *Circulation*, 1995, 92:1487-1493.
- [7] Dörge H, Schulz R, Belosjorow S, Post H, van de Sand A, Konietzka I, et al. Coronary microembolization; the role of TNF-alpha in contractile dysfunction[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2002, 34:51-62.
- [8] Piana R N, Paik G Y, Moscucci M, Cohen D J, Gibson C M, Kugelmass A D, et al. Incidence and treatment of ‘no-reflow’ after percutaneous coronary intervention[J]. *Circulation*, 1994, 89:2514-2518.
- [9] Deten A, Volz H C, Briest W, Zimmer H G. Cardiac cytokine expression is upregulated in the acute phase after myocardial infarction. Experimental studies in rats[J]. *Cardiovasc Res*, 2002, 55:329-340.
- [10] Groeneveld A B, Rajmakers P G, Rauwerda J A, Hack C E. The inflammatory response to vascular surgery-associated ischaemia and reperfusion in man: effect on postoperative pulmonary function[J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 1997, 14:351-359.
- [11] 黄兵, 左明章. 细胞粘附分子与心肌缺血再灌注损伤[J]. *国外医学生理病理科学与临床分册*, 2001, 21:195-197.
- [12] Nian M, Lee P, Khaper N, Liu P. Inflammatory cytokines and postmyocardial infarction remodeling[J]. *Circ Res*, 2004, 94:1543-1553.