

# PCI 术后再狭窄的病理生理及其危险因素

李巍 综述, 黄岚 审校

(第三军医大学新桥医院全军心血管病研究所, 重庆市 400037)

[关键词] 经皮冠状动脉介入治疗; 血管损伤; 再狭窄; 再内皮化

[摘要] 经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI) 是一种成熟的冠心病治疗方法, 可以很好的实现血运重建, 显著的改善患者的生活质量, 降低病残率以及死亡率。然而, PCI 使患者受益的同时, 也会造成血管再狭窄, 虽然术后强效抗血小板药物以及药物洗脱支架的引入一定程度上降低了支架植入术后的再狭窄率, 但其所致的晚期支架内血栓形成和再狭窄仍然不能忽视。因此, 深入了解 PCI 术后再狭窄及相关影响因素将为 PCI 术后并发症的治疗提供新的思路和策略。

[中图分类号] R541.4

[文献标识码] A

## Pathophysiology and Risk Factors of Restenosis After Percutaneous Coronary Intervention

LI Wei, and HUANG Lan

(Institute of Cardiovascular Disease of PLA, Xinqiao Hospital of the Third Military Medical University, Chongqing 400037, China)

[KEY WORDS] Percutaneous Coronary Intervention; Vascular Injury; Restenosis; Re-Endothelialization

[ABSTRACT] Percutaneous coronary intervention (PCI) is a mature therapeutic option in the treatment of coronary heart disease, which have significantly improved myocardial perfusion, the quality of life and reduced morbidity and mortality in patients with ischemic heart diseases in recent years. However, PCI can not only bring benefits to patients, but also cause irreversible mechanical damage of the intimal, eventually resulting in endothelial damage and restenosis of the target vessel. Although the strong effects of antiplatelet drugs and drug-eluting stent postoperative can reduce the rate of restenosis after stent implantation, late stent thrombosis and restenosis still can not be ignored. Adverse cardiac events after PCI continue to be problematic despite advances in stent design and adjunctive pharmacotherapy. The elucidation of the mechanism of PCI associated vascular injury may help to develop an effective treatment modality to manage the complications associated with PCI.

经过 20 多年的临床经验积累、操作技术革新以及器械科技创新, 经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI) 技术取得了长足的进展, 逐渐发展成为一种成熟的冠心病治疗方法。PCI 可以很好的实现血运重建, 显著的减轻患者的症状, 改善患者的生活质量, 降低急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI) 的病残率以及死亡率。然而, PCI 使患者受益的同时, 也会造成血管再狭窄, 虽然药物洗脱支架的引入一定程度上降低了支架植入术后的再狭窄率, 但其所致的晚期支架内血栓形成和再狭窄仍然不能忽视<sup>[1,2]</sup>。引起 PCI 术

后再狭窄的原因和机制复杂, 涉及内皮损伤, 血栓形成, 平滑肌细胞(smooth muscle cells, SMC) 增殖、迁移, 血管重构以及局部的炎症反应、各种细胞因子的释放。本文就 PCI 术后再狭窄的形成及其影响因素做一综述。

### 1 血管内皮损伤

虽然 PCI 手术术式不断改进, 操作技术得到了重大革新, 治疗器械设计更趋完美, 冠心病介入治疗从起初的单纯的经皮冠状动脉血管成形术(per-

[收稿日期] 2012-04-12

[作者简介] 李巍, 博士研究生, 研究方向为冠心病血管损伤及修复, E-mail 为 jinneyouyu6868@126.com。通讯作者黄岚, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为冠心病介入治疗、血管损伤及修复, E-mail 为 huanglan260@126.com。

utaneous transluminal coronary angioplasty, PTCA) 已经发展到了高频旋磨术、冠状动脉内定向旋切术、PCI 药物洗脱支架植入等高新技术的综合应用,经历了重大的突破,显著地提高了手术质量和预后,但是,由于 PCI 的有创性的特点决定了它在给病人带来可观的治疗效果的同时,也会给病人血管系统带来血管损伤、出血等一定的机械性损伤。在手术过程中,导丝与血管壁摩擦,球囊高压扩张、支架植入会挤压、撕裂相关的血管部位,导致狭窄处的斑块破碎,血管的内皮撕裂、中皮撕裂、内皮剥脱等血管的机械损伤,破坏血管内皮的单层完整性。血管内皮损伤是 PCI 术后再狭窄的始动因素。研究证实,SD 大鼠颈动脉球囊损伤后 7 天内膜开始增生,14 天以后内膜增生严重,可出现中重度的血管狭窄,球囊损伤后的初期,给予促 ECs、EPCs 增殖相关因子刺激,可抑制内膜增生,预防再狭窄的发生<sup>[3]</sup>。血管内皮损伤对 PCI 术后再狭窄的影响归结为多个方面。首先,体现为内皮剥脱面积的影响,当内皮的剥脱面积比较小时,EC、EPC 可以迅速动员,恢复内皮完整性,不会发生内膜过度增生;如果内皮发生大片的剥脱,则内皮不能迅速恢复完整性,会促使 SMC 向内膜增殖、迁移增多,产生内膜的严重增生,导致再狭窄<sup>[4]</sup>。其次,内皮的撕裂、剥脱等损伤可严重影响内皮功能,会造成内皮功能失调,产生炎症反应,分泌内皮素(ET)、一氧化氮(NO)以及前列环素等多种因子,导致机体血流的切应力变化,血小板黏附、凝血、血管张力、纤溶等调节失调,最终影响再狭窄的产生<sup>[5,6]</sup>。再次,内皮损伤会导致内膜下的基质暴露于血流之中,促使内源性以及外源性凝血系统激活,多种血管活性物质释放,以致冠状动脉痉挛和血小板的聚集性增强,最终导致血栓的形成,影响再狭窄<sup>[7]</sup>。

## 2 血栓形成

血栓形成是 PCI 术后再狭窄的早期的病理反应<sup>[8]</sup>。PCI 血管损伤,可造成血管的内膜和中膜的剥脱,撕裂,使内膜下的基质暴露,促使血液系统活化,凝血、纤溶系统激活,继而使大量的血管活性物质释放到血液中,导致血栓形成,促进并加重 PCI 术后再狭窄<sup>[9]</sup>。

PCI 术后血栓形成的影响因素有多个方面。首先,PCI 内皮损伤所致的胶原暴露可造成血小板的活化。活化的血小板一方面可以释放多种的血管活性物质,如各种炎性介质、有丝分裂因子、等可加

重血管损伤,促进白细胞黏附,聚集,血管 SMC 的增殖、迁移,加重血管狭窄,适当的抗血小板治疗可预防 PCI 术后血栓形成<sup>[10]</sup>。Puccetti 等<sup>[11]</sup>研究发现,PCI 术后如停用他汀类药物,血小板活性明显增高,血小板 P-选择素、血小板聚集率、氧化型低密度脂蛋白和低密度脂蛋白均增高,他汀类药物使用可明显抑制支架植入术后血小板聚集,Wenaweser 等<sup>[12]</sup>研究证实冠心病主动脉狭窄患者应用药物洗脱支架治疗的同时应用阿托伐他汀可抑制支架植入后的小血小板聚集;另一方面,活化的血小板不断的黏附、聚集,在损伤部位形成血小板血栓,血小板血栓受到凝血系统激活而释放的多种活性物质的影响,会吸引更多的血小板聚集,血栓增大,增大的血栓不断机化,导致内膜增厚,血管狭窄<sup>[13]</sup>。这其中,血小板聚集、活化后产生并释放的,促进血栓形成的细胞因子有:血小板生成素(TPO),红细胞生成素(EPO),血栓素 A<sub>2</sub>(TXA<sub>2</sub>)以及粒-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)等。其次,PCI 内皮损伤凝血系统后,纤溶系统可随之激活,对再狭窄产生影响<sup>[14]</sup>。在纤溶酶原激活物的影响下,纤溶酶激活,水解纤维蛋白原(Fg)变成纤维蛋白(Fb),它们以及它们降解的产物在血管损伤再狭窄过程中发挥了重要作用。一方面,纤溶酶原激活物可以起到蛋白水解的作用,降解血管 SMC 周围的基底膜,改变平滑肌的表型,使之获得迁移、增殖能力,并脱离中膜向内膜移动,增殖,参与血管重构<sup>[15]</sup>;另一方面,血管损伤后,损伤的内膜表面被纤维蛋白原(Fg)覆盖,促使血小板、单核、巨噬细胞黏附、聚集,形成血栓<sup>[16]</sup>,为血管 SMC 增殖提供空间和骨架,血管 SMC、成纤维细胞迁移至血栓内,并增殖,产生大量的细胞外基质,逐渐取代血栓,进一步加重再狭窄。

同时还有许多高危因素可造成支架植入术后血栓形成发生率增加,如急性心肌梗死、高血压、糖尿病、高脂血症、肾功能不全、吸烟、高龄、体质指数过高、冠状动脉病变特征、支架释放技术和药物使用、药物洗脱支架的使用、社会经济地位及昼夜节律等。

## 3 内皮祖细胞(endothelial progenitor cell, EPC)增殖、迁移

有研究发现,PCI 血管损伤后可致 EPC 及代表 EPC 数量、功能的功能性的 CFU-EC 增多<sup>[5,17]</sup>。EPC 的这个动态变化趋势从一个侧面反映了机体的一个自我保护功能。血管损伤后,EPC 即刻动

员,增殖,并迁移到血管损伤局部,可迅速的促进损伤内皮恢复其完整性,抑制血管再狭窄形成<sup>[18]</sup>。另一方面,损伤后即刻的 EPC 动员、迁移、附着到损伤部位,并转化为成熟的内皮细胞,有利于血管源性因子的释放,促进骨髓、脾脏等部位更多的 EPC 释放,促进内皮结构和功能的恢复,抑制血管再狭窄的形成<sup>[19]</sup>。虽然损伤可导致 EPC 的动员、增殖,但是,由于 PCI 手术的患者都存在基础的冠心病、高血压、糖尿病<sup>[20]</sup>、肥胖<sup>[21]</sup>等基础病变,导致 EPC 数量较少,增殖、迁移功能障碍的问题,并且在损伤晚期,EPC 数量减少,SMC 增殖、迁移能力增强,导致其不能实现完全的内皮修复功能。甚至,有研究发现,由于 EPC 具有一定的多向分化潜能,在一定条件下可导致其分化成为 SMC<sup>[22]</sup>。如 EPC 在血小板衍生生长因子(PDGF)诱导下可向 SMC 分化,从而引起内膜增生,导致再狭窄。以上结果说明在 PCI 术后再狭窄的发生过程中,EPC 和 SMC 的增殖互相影响。

#### 4 平滑肌细胞增殖、迁移

血管 SMC 在静息状态下,主要位于血管的中膜内,主要表达平滑肌的  $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白等多种收缩成分,增殖、迁移能力较弱。不同于中膜的 SMC,内膜中的 SMC 主要合成细胞因子、蛋白酶、以及细胞外基质,具有较强的增殖能力。在血管损伤后血管 SMC 在多种因子如高同型半胱氨酸等<sup>[23]</sup>的刺激下,可以从中膜向内膜迁移,由收缩型向合成型转变,促使其增殖、迁移能力增强,并能更多的合成胶原等,从而促使纤维蛋白(Fb)沉着,血小板聚集,血栓形成,肌细胞源性介质和血小板活化物质释放,同时产生大量的细胞外基质,最终导致内膜增厚,再狭窄形成。一般情况下,血管损伤后 1 天 SMC 开始增殖,4 天后移至内膜,但正常情况下血管 SMC 被体内的基质所包围,其运动受到限制。血管内膜损伤后,体内 MMP 基因表达也会增加,促使血管平滑肌细胞通过损伤部位进入血管内膜。Guo 等<sup>[24]</sup>的研究证实了这一点,他们研究发现,SD 大鼠颈动脉球囊损伤可促进 SMC 增殖,第 14 天最明显,使用 STIM1 干预后可显著抑制血管平滑肌的增殖,从而抑制内膜增生。

在 PCI 术后血管再狭窄过程中促进血管 SMC 增殖的细胞因子众多,包括基质金属蛋白酶(MMP),碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)、内皮素(ET)、细胞间黏附分子(ICAM)以及血小板源生长

因子(PDGF)等。其中 MMP 作用重要<sup>[25]</sup>,在这里做以简单介绍。在 PCI 术后,血管损伤,MMP 被蛋白水解酶激活,降解 SMC 周围的细胞外基质(ECM),解除了 SMC 的迁移屏障,并促使其由收缩型向合成型转变,具有了增殖能力,然后在其它的细胞因子,生长因子,炎症介质等共同作用下向外膜迁移,并增殖,最终加重 PCI 术后再狭窄。

#### 5 炎症反应及细胞因子

PCI 支架植入术是一种有创性手术,可对血管造成机械性的刺激,并且是一种持续的刺激,能激活内皮细胞、单核巨噬细胞、血小板、平滑肌细胞、中性粒细胞、淋巴细胞等多种细胞,引起血管及机体发生急性和慢性的炎症反应,合成并分泌多种炎症因子<sup>[5]</sup>,包括 C 反应蛋白(CRP),白细胞介素 1、6、8(IL-1、6、8),基质金属蛋白酶(MMP)、肿瘤坏死因子(TNF- $\alpha$ ),黏附分子(AM)等<sup>[26]</sup>,诱发炎症反应,促使白细胞和血小板对内皮的黏附以及在皮下聚集,血管 SMC 由收缩型向合成型转变,从中膜向内膜迁移、增殖,以及细胞外基质的合成,最终导致血管再狭窄的发生。本文中仅对 C 反应蛋白(CRP)、粒-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)及肿瘤坏死因子(TNF- $\alpha$ )做以简单综述。

##### 5.1 C 反应蛋白

C 反应蛋白(C-reaction protein,CRP)是人体的急性炎症标志物,特别是急性心血管疾病最强的炎症标记物,在心血管疾病及其他疾病的预测中有重要意义<sup>[27,28]</sup>。有研究证实,术前 CRP 水平对 PCI 术后再狭窄具有重要的预测意义<sup>[5,29]</sup>。同时,CRP 也可以促进、增强炎症反应的作用。在机体受到各种炎症刺激时,在 IL-1、IL-6、TNF- $\alpha$  等多种细胞炎症因子的刺激下,可诱导机体释放 CRP,在损伤部位聚集、活化,发挥其促进炎症反应的作用。在动脉粥样硬化的发生过程中,CRP 可以与脂蛋白结合,使补体系统激活,进一步的活化炎症细胞,引起脂代谢异常,最终导致动脉粥样硬化的发生。最近的研究显示,术后的 CRP 水平与 PCI 术后再狭窄具有显著的相关性<sup>[30,31]</sup>。CRP 水平与 PCI 术后再狭窄关系体现在以下几点:CRP 的升高,可增加纤溶酶原激活的抑制物生成,抑制 eNOS 的表达,NO 的释放,进而增加血液的凝血活性,导致血管内皮功能的损害;CRP 的激活、释放可以增加缩血管物质的释放,破坏血管 SMC、EC 功能,使血管内皮进一步受到损害;CRP 的释放也可以促进组织因子



的释放,启动外源性的凝血途径,增加损伤部位血栓的形成,促进血管 SMC 增殖、迁移,加重再狭窄。

### 5.2 粒-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)

粒-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)可由 EC、M $\phi$ 、淋巴细胞(L)、成纤维细胞(fibroblast)等在机体受到损伤或其他刺激时候产生。它在细胞的增殖、分化,机体的炎症反应,以及 PCI 术后再狭窄中有重要作用<sup>[32]</sup>。首先,在造血因子的刺激下,可促进造血祖细胞向特定的细胞转化,增加巨核细胞集落形成,对中性粒细胞等粒系细胞的增殖、分化、存活具有至关重要的作用。其次,在 PCI 血管损伤后,内皮细胞等多种细胞可释放 GM-CSF,从而使细胞外基质(ECM)合成增加,加强炎症反应,促进血管 SMC 增殖、迁移,使血管内膜增厚。另外,在 GM-CSF 的诱导下,单核细胞开始聚集在血管壁,M $\phi$  却从血管壁迁移,游走出来,它们和血管 SMC 一起摄取脂质,然后转变为泡沫细胞,合成胶原和 ECM,形成粥样斑块,加重 PCI 术后再狭窄。

### 5.3 肿瘤坏死因子

TNF- $\alpha$  在正常的机体内呈低表达状态,有利于保持内环境的稳态,促进免疫病理调节、组织更新。当机体调节紊乱,出现病毒感染,肿瘤生成等的时候,TNF- $\alpha$  可起到抗病毒、促凋亡、抗肿瘤的保护性作用<sup>[33]</sup>。另外,TNF- $\alpha$  也在 PCI 术后血管再狭窄过程中起到了一定作用<sup>[34,35]</sup>。Monraats 等<sup>[36]</sup> 研究发现,应用 TNF- $\alpha$  合成抑制剂可抑制机械性损伤后血管新生内皮的形成及增生,证实 TNF- $\alpha$  参与 PCI 术后支架内再狭窄的过程,且 TNF- $\alpha$  作为一种致炎因子参与了炎性反应的各个方面。Caixeta 等<sup>[37]</sup> 通过对急性冠脉综合征患者置入支架后 6 个月随访发现,发生支架内再狭窄的患者体内 TNF- $\alpha$  浓度较未狭窄患者明显升高,提示支架术后 TNF- $\alpha$  参与了支架内再狭窄的过程。在 PCI 治疗过程中,由于机械性损伤作用,可造成内皮的结构和功能破坏,内皮细胞、淋巴细胞、单核巨噬细胞、肥大细胞等可被激活,释放 TNF- $\alpha$ <sup>[26]</sup>。首先,TNF- $\alpha$  可通过促进血栓形成,血管 SMC 增殖、迁移等过程参与 PCI 术后再狭窄的形成。其次,TNF- $\alpha$  可通过多 EC 作用,损伤血管,促进血栓形成,导致 PCI 术后再狭窄。一方面,TNF- $\alpha$  直接作用于内皮细胞,促使内皮细胞乳酸脱氢酶(LDH)等细胞毒性物质释放增加,直接损伤内皮细胞,进一步破坏内皮结构功能的完整性,加速再狭窄的发生;另一方面,TNF- $\alpha$  可诱导中性粒细胞的黏附和聚集,进而释放氧自由基,损伤内皮细胞;第三,TNF- $\alpha$  对内皮细胞过度损伤,激活凝血系

统,促进血栓形成,血管 SMC 增殖、迁移,可造成机体内凝血、抗凝调节失衡,促进 PCI 术后再狭窄。

## 6 基质重塑

基质金属蛋白酶(MMP)是一组锌和钙依赖的溶胶原活性物质,它能特异性降解细胞外基质(ECM),在控制 ECM 的转归重塑方面起重要的作用。PCI 术后血管壁损伤反应及再狭窄的机制依赖于细胞外 MMP 的作用,其可通过调节细胞基质重建,影响节血管平滑肌细胞的增殖、迁移,从而促进再狭窄发生。Forouqh 等<sup>[38]</sup> 研究证实,MMP 抑制剂 GM6001 不仅可以抑制大鼠 VSMC 的血管壁内迁移,还可以抑制兔动脉损伤模型的内膜增生。de Smet 等<sup>[39]</sup> 研究也发现,MMP 抑制剂巴马司他可以减轻动脉粥样硬化小型猪球囊血管成形术后的晚期血管腔狭窄,并且可以抑制血管的缩窄性重塑。此外,成纤维细胞在 PCI 术后再狭窄的基质重塑中也起到了重要作用。成纤维细胞是血管外膜的主要细胞成分,其主要功能是分泌细胞外基质,维持血管正常结构和物理性能。血管损伤后,外膜活化后的肌成纤维细胞可分泌细胞外基质。血管损伤早期成纤维细胞开始增殖,其增殖主要依靠活性氧类,例如还原型辅酶 II 氧化酶的 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>,随后成纤维细胞大量迁入内膜及合成胶原增多在血管重塑中发挥重要作用。

## 7 支架类型影响

最初,PCI 所使用的支架为裸支架,主要代表有 Driver 和 Micro Driver(美敦力)、Chrono(意大利索林)及 Braun Coroflex Blue 等,裸支架植入后虽可有效阻止血管弹性回缩及血管负性重塑,使再狭窄率明显降低,但由于动脉壁损伤、血栓形成以及炎症反应的影响,可使各种细胞因子和生长因子分泌增加,与血管平滑肌细胞受体作用,刺激平滑肌细胞分裂、增殖并向内膜迁移,使新生内膜过度增生,导致再狭窄的发生,裸支架植入后再狭窄率可达 20%~30%。

药物洗脱支架的引入在一定程度上降低了 PCI 术后再狭窄的发生率。支架携带抑制平滑肌增殖、促进内皮祖细胞增殖及促相关细胞因子分泌的药物,可以抑制新生内膜增生,从而进一步减少 PCI 术后血管再狭窄的发生率。Rodriguez 等<sup>[40]</sup> 在 ERACI III 研究中发现,支架内血栓发生率为 3.1%。药物

洗脱支架的涂层主要代表为 Endeavor (美敦力)、Cypher 和 Cypher Select (Cordis)、Taxus Liberte 和 Taxus Express (波士顿科学) 等。新一代支架主要代表有 Xience V、Xience Prime (雅培)、Endeavor (美敦力) Resolute 及 EPCs 捕获<sup>[41,42]</sup> 相关药物支架等几类。Auer 等<sup>[1]</sup> 通过对 1227 例支架植入 (613 例裸支架, 664 例药物洗脱支架) 患者比较研究证实, 与裸支架相比, 它们的远期再狭窄形成率无明显差异。但是, 与裸支架相比, 药物洗脱支架可明显增加晚期支架内血栓的发生率。BASKE TLATE<sup>[43]</sup> 研究发现试验 7~18 月时, 药物洗脱支架的支架内血栓发生率为 2.6%, 是裸支架的支架内血栓发生率的两倍。

随着经皮冠状动脉介入治疗术的广泛应用和革新, 无论是裸支架还是药物洗脱支架, 术后再狭窄和支架内血栓形成的发生率虽然不断降低, 但仍不可忽视, 尤其是对于并发糖尿病和复杂病变的患者, 已成为影响 PCI 效果的棘手问题。

## 8 结 语

总之, PCI 所致血管再狭窄的机制复杂, 不仅涉及内皮损伤, 血栓形成, SMC 增殖、迁移, 血管重构以及局部的炎症反应、各种细胞因子的释放, 也有更深层次的原因和机制, 尚未明确, 例如吸烟、体重指数、血脂、糖尿病、收缩压、hs-CRP、TC 水平和抑郁症状等, 有待我们进行深入的探讨和研究。另外其预防和治疗仍不理想, 不能从根本上解决问题, 已经成为 PCI 术中有待解决的重大难题。所以, 深入的就其发生机制和防治策略需要我们更多的认识和发掘, 最终提出科学的解决办法。

### [参考文献]

[1] Auer J, Leitner A, Berent R, Lamm G, et al. Long-term outcomes following coronary drug-eluting- and bare-metal-stent implantation [J]. *Atherosclerosis*, 2010, 210(2): 503-509.

[2] Finn AV, Nakazawa G, Joner M, et al. Vascular responses to drug eluting stents: importance of delayed healing [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007, 27(7): 1500-510.

[3] Li W, Wang H, Kuang CY, et al. An essential role for the Id1/PI3K/Akt/NFkB/survivin signalling pathway in promoting the proliferation of endothelial progenitor cells in vitro [J]. *Mol Cell Biochem*, 2012, 363(1-2): 135-145.

[4] Kang WC, Ahn TH, Moon CI, et al. Impact of arterial remodeling on high sensitive C-reactive protein after a DES implantation [J]. *Int J Cardiol*, 2010, 145(2): 325-326.

[5] Garg R, Tellez A, Alviar C, et al. The effect of percutaneous coro-

nary intervention on inflammatory response and endothelial progenitor cell recruitment [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2008, 72(2): 205-209.

[6] Nakao A, Murase N, Ho C, et al. Biliverdin administration prevents the formation of intimal hyperplasia induced by vascular injury [J]. *Circulation*, 2005, 112(4): 587-591.

[7] Ostrowski SR, Johansson PI. Endothelial glycocalyx degradation induces endogenous heparinization in patients with severe injury and early traumatic coagulopathy [J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2012, 73(1): 60-66.

[8] Dangas G, Fuster V. The role of platelet glycoprotein IIb/IIIa antagonists in percutaneous coronary revascularization procedures [J]. *Rev Port Cardiol*, 1999, 18( Suppl 1): I49-153.

[9] Roller RE, Janisch S, Carroll V, et al. Changes in the fibrinolytic system in patients with peripheral arterial occlusive disease undergoing percutaneous transluminal angioplasty [J]. *Thromb Res*, 1999, 94(4): 241-247.

[10] Roffman DS. Considerations in patients receiving oral antiplatelet therapy after acute coronary syndrome and percutaneous coronary intervention [J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2010, 67(15 Suppl 7): S18-24.

[11] Puccetti L, Pasqui AL, Pastorelli M, et al. Platelet hyperactivity after statin treatment discontinuation [J]. *Thromb Haemost*, 2003, 90(3): 476-482.

[12] Wenaweser P, Eshtehardi P, Abrecht L, et al. A randomised determination of the Effect of Fluvastatin and Atorvastatin on top of dual antiplatelet treatment on platelet aggregation after implantation of coronary drug-eluting stents. The EFA-Trial [J]. *Thromb Haemost*, 2010, 104(3): 554-562.

[13] Schulz S, Sibbing D, Braun S, et al. Platelet response to clopidogrel and restenosis in patients treated predominantly with drug-eluting stents [J]. *Am Heart J*, 2010, 160(2): 355-361.

[14] Christ G, Nikfardjam M, Huber-Beckmann R, et al. Predictive value of plasma plasminogen activator inhibitor-1 for coronary restenosis: dependence on stent implantation and antithrombotic medication [J]. *J Thromb Haemost*, 2005, 3(2): 233-239.

[15] Lijnen HR. Role of the fibrinolytic and matrix metalloproteinase systems in arterial neointima formation after vascular injury [J]. *Verh K Acad Geneesk Belg*, 2001, 63(6): 605-622.

[16] Lupi A, Secco GG, Rognoni A, et al. Plasma fibrinogen levels and restenosis after primary percutaneous coronary intervention [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2012, 33(4): 308-317.

[17] Mills NL, Tura O, Padfield GJ, et al. Dissociation of phenotypic and functional endothelial progenitor cells in patients undergoing percutaneous coronary intervention [J]. *Heart*, 2009, 95(24): 2003-008.

[18] Bonello L, Basire A, Sabatier F, et al. Endothelial injury induced by coronary angioplasty triggers mobilization of endothelial progenitor cells in patients with stable coronary artery disease [J]. *J Thromb Haemost*, 2006, 4(5): 979-981.

[19] Iwami Y, Masuda H, Asahara T. Endothelial progenitor cells: past, state of the art, and future [J]. *J Cell Mol Med*, 2004, 8(4): 488-497.

- [20] Lee LC, Chen CS, Choong PF. Time-dependent dynamic mobilization of circulating progenitor cells during percutaneous coronary intervention in diabetics [J]. *Int J Cardiol*, 2010, 142 (2): 199-201.
- [21] MacEaney OJ, Kushner EJ, Van Guilder GP, et al. Endothelial progenitor cell number and colony-forming capacity in overweight and obese adults[J]. *Int J Obesity*, 2009, 33(2): 219-225.
- [22] Yeh ET, Zhang S, Wu HD, et al. Transdifferentiation of human peripheral blood CD34 + -enriched cell population into cardiomyocytes, endothelial cells, and smooth muscle cells in vivo[J]. *Circulation*, 2003, 108(17): 2 070-073.
- [23] Hodish I, Matetzky S, Sela BA, et al. Effect of elevated homocysteine levels on clinical restenosis following percutaneous coronary intervention[J]. *Cardiology*, 2002, 97(4): 214-217.
- [24] Guo RW, Wang H, Gao P, et al. An essential role for stromal interaction molecule 1 in neointima formation following arterial injury [J]. *Cardiovas Res*, 2009, 81(4): 660-668.
- [25] Hu T, Luan R, Zhang H, et al. Hydrogen peroxide enhances osteopontin expression and matrix metalloproteinase activity in aortic vascular smooth muscle cells [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2009, 36(7): 626-630.
- [26] ELMokhtari N, Zschernitz S, Sebens S, et al. Cardiac release and kinetics of cytokines after elective bare metal coronary stenting[J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2010, 30(4): 391-397.
- [27] Young D, Camhi S, Wu T, et al. Relationships among changes in C-reactive protein and cardiovascular disease risk factors with lifestyle interventions[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2012. [Epub ahead of print].
- [28] Zurakowski A, Wojakowski W, Dzielski T, et al. Plasma levels of C-reactive protein and interleukin-10 predict late coronary in-stent restenosis 6 months after elective stenting[J]. *Kardiol Pol*, 2009, 67(6): 623-630.
- [29] Jeong WK, Jeong MH, Kim KH, et al. An elevated value of C-reactive protein is the only predictive factor of restenosis after percutaneous coronary intervention[J]. *Korean J Intern Med*, 2003, 18 (3): 154-160.
- [30] Saleh N, Tornvall P. Serum C-reactive protein response to percutaneous coronary intervention in patients with unstable or stable angina pectoris is associated with the risk of clinical restenosis[J]. *Atherosclerosis*, 2007, 195(2): 374-378.
- [31] Li JJ, Ren Y, Chen KJ, et al. Impact of C-reactive protein on in-stent restenosis: a meta-analysis[J]. *Tex Heart Inst J*, 2010, 37 (1): 49-57.
- [32] Yoshioka T, Takahashi M, Shiba Y, et al. Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) accelerates reendothelialization and reduces neointimal formation after vascular injury in mice[J]. *Cardiovas Res*, 2006, 70(1): 61-69.
- [33] Ahn KS, Sethi G, Aggarwal BB. Simvastatin potentiates TNF-alpha-induced apoptosis through the down-regulation of NF-kappa B-dependent antiapoptotic gene products: Role of I kappa B alpha kinase and TGF-beta-activated kinase-1[J]. *J Immunol*, 2007, 178 (4): 2 507-516.
- [34] Murayama H, Takahashi M, Takamoto M, et al. Deficiency of tumor necrosis factor-alpha and interferon-gamma in bone marrow cells synergistically inhibits neointimal formation following vascular injury[J]. *Cardiovas Res*, 2008, 80(2): 175-180.
- [35] McNair ED, Wells CR, Mabood Qureshi A, et al. Soluble receptors for advanced glycation end products (sRAGE) as a predictor of restenosis following percutaneous coronary intervention[J]. *Clin Cardiol* 2010, 33(11): 678-685.
- [36] Monraats PS, Pires NM, Schepers A, et al. Tumor necrosis factor-alpha plays an important role in restenosis development [J]. *FASEB J*, 2005, 19(14): 1 998-2 004.
- [37] Caixeta AM, Brito FS, Jr, Costa MA, et al. Enhanced inflammatory response to coronary stenting marks the development of clinically relevant restenosis[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2007, 69 (4): 500-507.
- [38] Forough R, Koyama N, Hasenstab D, et al. Overexpression of tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 inhibits vascular smooth muscle cell functions in vitro and in vivo[J]. *Circ Res*, 1996, 79(4): 812-820.
- [39] de Smet BJ, de Kleijn D, Hanemaaijer R, et al. Metalloproteinase inhibition reduces constrictive arterial remodeling after balloon angioplasty: a study in the atherosclerotic Yucatan micropig[J]. *Circulation*, 2000, 101(25): 2 962-967.
- [40] Rodriguez AE, Grinfeld L, Fernandez-Pereira C, et al. Revascularization strategies of coronary multiple vessel disease in the Drug Eluting Stent Era: one year follow-up results of the ERACI III Trial [J]. *EuroIntervention*, 2006, 2(1): 53-60.
- [41] Lee YP, Tay E, Lee CH, et al. Endothelial progenitor cell capture stent implantation in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction: one year follow-up [J]. *EuroIntervention*, 2010, 5(6): 698-702.
- [42] Scacciatella P, Meliga E, D'Amico M, et al. Percutaneous coronary interventions with an endothelial progenitor cell capture stent (EPC) for high risk patients with no option for drug eluting stents: long term clinical outcomes of a single centre registry[J]. *EuroIntervention*, 2011, 6(7): 826-830.
- [43] Pfisterer M, Brunner-La Rocca HP, Buser PT, et al. Late clinical events after clopidogrel discontinuation may limit the benefit of drug-eluting stents: an observational study of drug-eluting versus bare-metal stents [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 48 (12): 2 584-591.