

磁热疗预防和治理再狭窄研究进展

余海霞^{1,2}, 史欢欢^{1,2}, 赵凌云¹, 王晓文¹, 张晓冬¹, 高福平¹, 可大年³, 唐劲天¹

1. 清华大学工程物理系; 粒子技术与辐射成像教育部重点实验室, 北京 100084
2. 北京中医药大学中药学院, 北京 100102
3. 北京麦迪顶峰医疗科技有限公司, 北京 101312

摘要 冠心病是一种严重危害人类健康的心脏病, 在中国的发病率和死亡率都呈上升趋势。经皮冠状动脉腔内成形术 (PTCA) 是治疗冠心病的常用方法, 但 PTCA 术后 6 个月内血管再狭窄的发生率仍有 30%~50%, 严重影响了介入治疗的效果。目前, 再狭窄的发生机制尚未完全明了。研究表明, 再狭窄的机制之一是血管平滑肌细胞的过度增殖。已有研究证明热疗可以抑制血管平滑肌细胞的增殖, 从而抑制血管再狭窄。利用外加磁场诱导支架升温抑制再狭窄发生是一种全新的治疗方法。磁热疗可使受热的细胞发生凋亡或细胞凝固性坏死, 从而达到抑制组织过度增生的目的。该方法可重复治疗, 无须再次手术, 可显著减轻患者的痛苦, 且对机体无其他不良刺激, 是一种比较理想的治疗方法。本文综述了磁热疗对血管平滑肌细胞和内皮细胞的影响及其应用前景。

关键词 磁热疗; 支架; 冠心病; 再狭窄; 平滑肌细胞; 内皮细胞

中图分类号 R319

文献标识码 A

文章编号 1000-7857(2010)19-0113-05

Progress in Preventing and Curing Restenosis by Magnetic Induction Hyperthermia

YU Haixia^{1,2}, SHI Huanhuan^{1,2}, ZHAO Lingyun¹, WANG Xiaowen¹, ZHANG Xiaodong¹, GAO Fuping¹, KE Danian³, TANG Jintian¹

1. Key Laboratory of Particle & Radiation Imaging, Ministry of Education; Department of Engineering Physics, Tsinghua University, Beijing 100084, China
2. School of Chinese Materia Medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100102, China
3. Beijing MED Zenith Medical Scientific Co. Ltd., Beijing 101312, China

Abstract Coronary heart disease is a type of heart disease that poses serious risk to human health, and its incidence is greatly increasing in China. Percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA) is widely used to treat patients with coronary artery disease. However, restenosis after PTCA, which occurs in 30%~50% of cases, is a severe problem that limits the efficacy of the intervention. Restenosis is a complex process caused by many factors, including elastic recoil of vessels, thrombosis, neointima formation, blood vessel wall remodeling, and inflammatory reactions. One of the most important steps in restenosis is the excessive proliferation of smooth muscle cells. Magnetic induction hyperthermia treatment offers a new approach to prevent and treat restenosis, by inhibiting the proliferation of vascular smooth muscle cells. Magnetic induction hyperthermia avoids the need for surgery, does not carry risk of adverse physical stimulation, and can reduce the suffering of patients. In this paper, we review the effects of magnetic induction hyperthermia on vascular smooth muscle cells and endothelial cells, and the clinical potential for this approach.

Keywords magnetic induction hyperthermia; stent; coronary heart disease; restenosis; smooth muscle cells; endothelial cells

0 引言

冠心病是一种因冠状动脉管壁形成粥样斑块造成血管

腔狭窄所致的心脏病变。以经皮冠状动脉腔内成形术 (Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty, PTCA) 为基

收稿日期: 2010-04-07; 修回日期: 2010-09-14

基金项目: 国家自然科学基金项目 (30571779, 10775085); 北京市科委基金项目 (Z07000200540704); 中国博士后科学基金特别资助项目 (200801091)

作者简介: 余海霞, 硕士研究生, 研究方向为磁感应热疗预防和治理冠状动脉内支架再狭窄, 电子信箱: yuhaixia035@163.com; 唐劲天 (通信作者, 中国科协所属全国学会个人会员登记号: S090800253M, E190003065S), 教授, 研究方向为肿瘤磁感应热疗, 电子信箱: tangjt@mail.tsinghua.edu.cn

础的介入治疗技术已经成为治疗冠心病的重要手段。但是,PTCA 术后 6 个月,血管再狭窄的发生率仍在 30%~50%^[1],严重影响了治疗效果。支架植入术能明显降低 PTCA 术后再狭窄的发生率,成为目前冠脉狭窄病变最主要的干预手段,但支架术后同样有约 10%的再狭窄发生率。因此,预防和治疗 PTCA 术后再狭窄是冠心病介入治疗的关键问题,引起了国内外研究者的关注。大量研究表明,再狭窄的主要机制是球囊扩张和支架置入损伤血管壁,引起炎症反应,从而造成血管平滑肌细胞过度增殖和移行^[2-3],最终导致血管内膜增生,发生再狭窄。已有研究者发现热疗能抑制血管平滑肌细胞(VSMCs)的增殖,且提出了通过电磁场体外诱导血管中支架升温抑制血管再狭窄的新方法^[4]。之后,王锐等^[5]探索了交变磁场诱导冠状动脉支架升温的情况,进一步证实了热疗应用于血管再狭窄的可行性。也有研究者^[6]通过模拟冠脉内环境研究了磁感应诱导支架升温对纤维细胞存活的影响,从而证明了磁感应诱导支架升温防治再狭窄的有效性。本文综述了磁热疗预防和再狭窄研究进展。

1 血管再狭窄机制

再狭窄的发生是一种复杂的病理生理过程,与多种因素有关。支架置入后,损伤的冠状动脉内发生自我修复,而再狭窄是一种局部血管重建修复转变为失控的病理学反应。对于血管而言,支架属于异物,会引起一系列异物反应。同时,支架多为金属材料,在电解质环境中因失去电子而带正电荷,可以吸附血液元素,使其沉积在支架表面形成血栓。Guarda 等^[7]将再狭窄的发生过程分为血栓形成阶段、细胞因子作用阶段、炎症反应阶段,最终导致血管新生内膜增生、血管重构及再狭窄的发生。

1.1 血栓形成

支架置入后,血小板很快就覆盖在其表面。支架的网状结构有利于血栓的形成,置入 5~7d 内支架上的血栓形成达到高峰^[8]。球囊扩张、支架置入和支架扩张不可避免对血管壁造成损伤。血管内膜撕裂,血管内皮细胞的结构和功能受到破坏,内皮下胶原暴露,进而促进血小板的活化并黏附在血管损伤处。血小板分泌的各种凝血因子激活凝血酶,导致血管内附壁血栓的形成^[9]。激活的血小板还可以诱导纤维蛋白原受体表达和白细胞浸润,从而诱发血栓^[10]。

内皮细胞的损伤与血管局部血栓的形成有密切的关系。血管内皮细胞可以合成和分泌防止血小板黏附和血栓形成的生物活性物质。内皮细胞损伤后,其合成和分泌失衡,防止血栓的功能相应地也受到抑制。此外,损伤的内皮细胞还可促进纤溶酶抑制物、血栓素和血小板活化因子的产生,促使抗凝血物质-蛋白聚糖、肝素类物质和纤溶酶等合成和分泌的减少,从而引起局部血栓的形成。

1.2 细胞因子作用

支架置入术中所致的斑块破裂和内皮损伤会引起局部促炎症细胞因子和炎症细胞因子的产生。这些细胞因子将促进受损血管局部的炎症反应或直接参与炎症过程。研究者对 59

例稳定型心绞痛患者随机置入裸金属支架、西罗莫司药物洗脱支架和紫杉醇药物洗脱支架,20min 后测定冠状窦 IL-1 β 和 IL-6 的浓度,发现支架置入后的浓度显著增加^[11]。此外,支架置入也可导致参与炎症过程的炎症因子 IL-8 表达增加^[12]。这些细胞因子浓度的增加为炎症反应提供了有利条件。

1.3 炎症反应

炎症反应是引起支架内再狭窄的重要机制之一,主要通过内膜增生引起再狭窄。

支架和球囊作为外来刺激物会引起机体的免疫应答,促使炎性细胞浸润靶血管段。内皮细胞损伤、血小板聚集会促进炎症的发生。炎症过程中,急性炎症标志物血清 C-反应蛋白(CRP)和炎性细胞因子表达均会增加,标志着血管急性炎症的发生。研究证实,炎症标志物 CRP、P-选择素、细胞间黏附分子-1(ICAM-1)和血管细胞黏附分子-1(VCAM-1)表达越多,再狭窄的发生率就越高^[13]。

1.4 内膜增生

内膜增生主要是指处于 G0 期的血管平滑肌细胞在多种生长因子的刺激下,由冠状动脉的中层向内膜迁移至血管损伤部位,经有丝分裂,形成新内膜^[14]。平滑肌细胞移行到支架内参与新生内膜的形成时,由原来的 α 肌动蛋白阴性转变为 α 肌动蛋白阳性,成为肌纤维细胞,这种细胞能分泌细胞外基质,对内膜过度增生有重要的意义。此外,内皮细胞合成和分泌的 NO 能够抑制血管平滑肌细胞的增殖、迁移,诱导其凋亡,减少细胞外基质的形成^[15]。血管内皮完整时,血管内皮细胞的合成和分泌功能处于平衡状态。血管成型术和支架植入术不可避免地导致了血管内皮细胞的损伤。受损的内皮细胞 NO 分泌减少,激活引起血管平滑肌细胞增殖和迁移的多条信号途径,导致损伤后内膜增生和再狭窄^[16]。

1.5 血管重构

早期血管的适应性重构能够在一定程度上减轻支架置入后血管腔横截面积的减小,对再狭窄的发生有阻抑作用。血管重塑主要在再狭窄形成的晚期发挥作用,引起血管面积减少所致的慢性回缩,使血管腔减小,诱发再狭窄。

血管重塑过程的主要因素是血管壁剪切应力和血管张力^[17]而内皮细胞舒张血管的作用减弱或消失,炎症反应,细胞外基质增加和外膜纤维化也可能与血管重塑机制有关。

2 磁感应热疗抑制 PTCA 术后血管再狭窄

将热疗应用于 PTCA 术后血管再狭窄得到了国内外研究者的关注。李春江等^[18]考查了水浴加热对兔主动脉平滑肌细胞的影响情况。结果表明,加热(44~50℃)可以有效诱导平滑肌细胞凋亡。基于此实验结果,李春江课题组提出了以电磁场体外诱导已置入的支架升温,诱导支架周围的平滑肌细胞凋亡,从而抑制支架内再狭窄的设想。同时,还对交变磁场下金属支架的产热进行了初步探索。他们用工业电炉对 NiTi 合金支架进行体外加热,发现当电炉电压达到 10V 时,可使该种镍钛合金支架表面温度在 30s 内升高到 100℃,并且支架温度随着感应电炉电压和加热时间的增加而增加^[19]。

2004年, M. G. Floren等^[6]通过模拟冠脉内环境研究了磁感应诱导支架升温对纤维细胞存活的影响。他们采用交变磁场发生器使316L不锈钢支架升温,使用光纤探针检测支架的温度。结果表明,在交变磁场中,支架可以升温。当场强为200Hz时,支架在55s内由37℃升高到44℃,没有观察到细胞死亡。当场强为300Hz时,支架温度迅速升到80℃,发现支架附近的细胞有死亡现象。因此, Floren等认为磁感应诱导支架升温是一种预防支架内再狭窄的替代疗法,并且200Hz的磁场强度是最合适的。

2008年, Camille等^[20]报道了热疗预防血管再狭窄和血管内膜增生的动物实验结果。研究采用射频加热方式,对兔髂动脉置入支架的同时进行不同温度的热处理。研究表明,对支架部位进行50℃左右的热处理可以有效抑制血管再狭窄的发生,但温度过高(80~100℃)会引起血管内血栓的形成。

2004年, Josef等^[21]报道了一例将超声热疗用于预防支架植入后血管再狭窄的临床应用病例。由于患者频发再狭窄,研究者对该患者进行支架置入后,对支架部位进行42~43℃的超声热疗45min。患者在治疗后192d内未见再狭窄的发生,且无任何治疗相关的副作用发生。

总之,磁感应热疗是一种物理方法,该方法通过抑制支架周围的平滑肌细胞增殖从而预防和治疗PTCA术后再狭窄,是一种可行、安全的方法。

3 热疗对平滑肌细胞的影响

2002年, Orihara等^[22]对大鼠血管平滑肌细胞和牛主动脉内皮细胞进行体外加热,以探索热疗抑制平滑肌细胞增殖的情况及应用于再狭窄。首先,通过实验发现在43℃时,加热时间至少2h才能使大鼠平滑肌细胞生长完全停止。而后使平滑肌细胞分别在41, 42, 43℃条件下加热2h,与使用5%胎牛血清刺激2d后保持在37℃下的对照组比较,发现低于42℃的温度不会抑制细胞增殖;在43℃和44℃下,分别对休眠的血管平滑肌细胞加热2h,再用5%胎牛血清刺激2d,PI染色后发现,44℃加热2h使细胞死亡率达64.1%,而43℃加热2h没有导致休眠的平滑肌细胞死亡。用5%胎牛血清刺激休眠的血管平滑肌细胞2h,然后在43℃下加热2h发现,细胞周期S和G2/M期被明显推迟了24h,而24h后被加热的血管平滑肌细胞死亡率为19%,但同样的条件对休眠的牛主动脉内皮细胞的增殖并无显著影响。Orihara等还发现,43℃时加热2h, p27Kip1能够诱导血管平滑肌细胞融合。

Li等^[17]纯化兔主动脉平滑肌细胞,然后在不同温度的水浴中对细胞加热10min,发现在温度低于44℃时,细胞生长未受到明显影响;在44~50℃,细胞出现圆形或椭圆形回缩,细胞浆呈串珠样改变,脱落的细胞未失去活力;温度高于50℃时,细胞边缘翘起,脱落的细胞均失去活力。因此,可以假想在44~50℃细胞发生了凋亡,该温度范围允许以电磁场对置入的支架进行体外加热,促使过度增殖的平滑肌细胞凋亡,从而抑制再狭窄。

近年来,热休克蛋白(HSP)学说成为研究热点, Motoi

等^[23]采用4周龄雄性大白鼠,从股动脉注入聚乙烯诱发炎症性动脉病变。热疗组每天在41℃水浴中加热15min。结果显示,随着HSP的表达、单核细胞趋化蛋白1和NADPH氧化,出现内膜增厚。形态计量分析表明,与对照组相比,热疗组明显抑制了新生内膜的形成。在对照组中,外膜层单核细胞趋化蛋白1的表达和ED阳性细胞明显提高。同时,热疗使HSP72的表达增加。在对照组囊套损伤的外膜中, p22-phox的表达、NADPH氧化酶的主膜亚基和单核细胞趋化蛋白1增强了,而在热疗组中没有增强。因此, Motoi等得出结论:热疗明显减弱了炎症细胞在外膜的浸润,抑制了囊套损伤的动脉内膜增厚。de Graaf等^[24]怀疑内源性和外源性的HSP诱发和恶化了血管疾病如动脉粥样硬化和再狭窄。研究发现HSP60和TOLL样受体共同存在于所有内膜病变,但并不存在于正常静脉中。HSP60的浓度与血管平滑肌细胞增殖有关。此外, TOLL样受体2和TOLL样受体4的抗体减弱了血管平滑肌细胞的增殖。结果表明, HSP60、TOLL样受体2和TOLL样受体4在血管疾病中发挥了重要作用。此外, Gordon等^[25]发现HSP27对血管疾病也有潜在的影响。

综上,加热可抑制血管平滑肌细胞的过度增殖,进而抑制再狭窄。

4 热疗对内皮细胞的影响

对于细胞而言,热是一种物理刺激,会使细胞产生应激反应以适应热环境,比如细胞形态改变、蛋白质的量变化、细胞增殖情况及细胞周期的改变、基因表达改变等。由于不同种类及处于不同细胞周期的细胞耐热性不一样,热刺激对不同细胞的影响也不同。此外,热疗的时间也会影响细胞的热应答反应,对细胞产生不同程度的作用。

4.1 热疗对内皮细胞形态的影响

细胞形态的改变取决于细胞骨架的解聚、细胞周期、核仁数量等。细胞形态与功能有密切的关系。损伤的内皮细胞形态变化,功能失常,不能有效抑制平滑肌细胞的过度增殖,最终将导致再狭窄。因此,内皮细胞的结构和功能完整性是防止再狭窄的关键。

2005年, L. X. Xu等^[26]发现43℃热疗时,人脐静脉内皮细胞的形状改变,细胞间间隙增大。在亚细胞结构方面,热疗(43℃, 1h)使部分内皮细胞的肌动蛋白丝解聚。同时,他们发现,与形态改变较小的细胞相比,形态改变大的内皮细胞体积更大、核仁更多、肌动蛋白丝解聚更严重。也有研究^[27]发现,热疗(43℃, 25min)使内皮细胞微绒毛减少,胞膜突起凹凸不平,染色质浓缩边集靠近核膜,并且出现了凋亡小体。细胞形态的改变会引起其迁移能力的变化。通过划痕实验,观察到热疗使内皮细胞的迁移能力受到了一定程度的抑制。内皮细胞迁移到支架上,发生内皮化,是防止血栓和血管再狭窄的重要步骤。因此,热疗时应尽量减少内皮细胞的形态变化,保持内皮细胞结构的完整性,维持内皮细胞正常的迁移能力。

4.2 热疗对内皮细胞增殖和细胞周期的影响

热疗温度通常为43℃,在高温条件下,人细胞的增殖通

常会受到一定程度的抑制,抑制的程度取决于细胞对温度的敏感性。研究发现处于 G0/G1 期的内皮细胞或核仁更少的内皮细胞更能抗热刺激^[26]。在 S/G2 期,细胞体积最大,核仁最多。而核仁可能会阻止蛋白质到达除核仁以外区域的靶点^[28],导致支撑细胞结构的蛋白质相对减少,细胞更容易被破坏。因此,处于 S/G2 期的内皮细胞对热更敏感。

Orihara 等^[22]在探索热疗对人血管平滑肌细胞增殖抑制作用的实验中发现,热疗(43℃,2h)可以抑制处于增殖状态的人血管平滑肌细胞,而对牛主动脉内皮细胞和静止期的血管平滑肌细胞没有影响。用 5% FBS 刺激静止期的血管平滑肌细胞,经热疗(43℃,2h)后,观察到细胞进入 S 和 G2/M 期的时间推迟了 24h,即热疗使静止期的血管平滑肌细胞的细胞周期停滞在 G1 期。这与 Xu 等得到的结论“G0/G1 期的细胞更抗热刺激”^[26]是一致的,但 Orihara 实验用的牛主动脉内皮细胞与人主动脉内皮细胞可能在耐热性方面存在差异。因此,热疗对人内皮细胞增殖的影响作用仍然不能明确。随后,有研究在 43℃条件下对血管内皮细胞株 ECV304 热应激 2h,观察到 ECV304 细胞出现明显的 G1 期停滞现象^[29]。这说明热疗使内皮细胞周期停滞,从而抑制其增殖。

研究者观察到热疗(43℃,25min)能显著地抑制人脐静脉内皮细胞增殖,抑制率为 63%^[27]。通过这些研究可以发现,牛主动脉内皮细胞和人脐静脉内皮细胞对温度的敏感性是不同的。因此,可以考虑减少热疗时间,增加热疗次数减轻热疗对人血管内皮细胞的损伤。

又有研究表明,热疗中处于 G0/G1 期的内皮细胞中钙离子的浓度更低^[30],说明此阶段钙离子的活性更低。细胞质中钙离子浓度的升高可能会增加钙调蛋白的结合,从而激活靶蛋白。而这些靶蛋白将磷酸化热休克蛋白^[31],阻止热休克蛋白对细胞的保护,导致细胞凋亡。因此,该研究也说明了 G0/G1 期的内皮细胞更抗热刺激。同时,该研究也发现,随温度(37~45℃)的升高,细胞中的钙离子浓度不断增加,这表明,越高的温度对内皮细胞的损伤越严重。

4.3 热疗对内皮细胞基因表达的影响

研究发现,热疗可以改变内皮细胞基因的表达,以适应热刺激或发生凋亡。

细胞黏附分子是介导细胞与细胞间、细胞与基质间相互接触和结合的一类分子,它通过识别与其黏附的特异性受体而发生相互间的黏附现象。血管内皮细胞可以表达血管细胞黏附分子-1(VCAM-1)、E 选择素(E-selectin)和细胞间黏附分子-1(ICAM-1)。这些黏附分子在白细胞招募过程中有重要作用^[32],能诱导炎症反应,损伤内皮细胞。TNF- α 等细胞因子能诱导 VCAM-1 和 E-selectin 的表达上调^[33]。Satoshi Kokura 等^[34]用热疗(42℃,1h)预处理人动脉内皮细胞,再用 TNF- α 刺激细胞,发现与没有进行热预处理的对照组相比,热疗显著减弱了 VCAM-1 和 E-selectin 的表达上调。

通常细胞在高温条件下会产生保护细胞的热休克蛋白(HSP)。S. Kokura 等还观察到热疗(42℃,1h)后 3~24h 内,内皮细胞中 HSP70 和 HSP32 的含量显著增加。另有研究显示,Hsp70 和 Hsp32 可以通过抑制 NF- κ B 的激活减少促炎症基

因的表达,减弱炎症反应^[35-36]。Kohn 等^[37]报道了 HSP 通过抑制 IKK 的活性减少了 ICAM-1 的表达。IKK 也与 NF- κ B 的激活及内皮细胞黏附分子的产生有关。因此,Kohn 等提出假设:热疗可以增加内皮细胞 HSP 基因的表达,从而抑制 TNF- α 诱导产生的 E-selectin 和 VCAM-1 的表达上调。

5 热疗对血管的影响

热疗时,血管的物理特性可能会受到一定的影响。Athanasios 等^[38]用 16 只长白猪的降主动脉连续切片制成筒状主动脉样本,其中 8 只对照组样本放在(37.0 \pm 0.5)℃生理盐水中,8 只实验组样本放在(40.0 \pm 0.5)℃生理盐水中,各保持 15min,使用单轴紧张器进行主动脉壁弹性性能测试。结果表明,实验组的劲度模量显著下降($P<0.05$),并且中应变水平形变和高应变水平形变都优于对照组,说明体外加温可提高降主动脉管壁的弹性性能。

Atienza 等^[39]测试了不同温度对人的颈动脉和主动脉的影响。将动脉移出体外,在不同温度下(17,27,37,42℃)测试外部压力直径曲线,通过热机械分析得出膨胀系数和劲度。结果表明,膨胀系数取决于内部压力,在低压力时膨胀系数是负值,也就是加热使血管管腔收缩,而当血管收缩至接近阈值的时候,膨胀系数又变成正值。因此,他们认为动脉的机械性能受内部压力和温度的影响。

总之,热可以在一定程度上提高血管的机械性能,对血管基本没有损伤作用。

6 展望

目前,磁诱导热疗技术得到医学界的普遍认可。冠脉支架磁感应升温预防和治疗 PTCA 术后再狭窄是一种全新的医学方法。该方法通过外加磁场诱导血管内的支架升温抑制平滑肌细胞的过度增殖和迁移,从而抑制再狭窄。因此,它仅利用热能即可达到治疗目的,不会对环境造成污染,是一种“绿色治疗”方法。此外,该方法不需重新植入支架或热籽,并且支架置入后可反复加热治疗,可减轻患者的痛苦及经济负担。目前应用的支架材料都具备在交变磁场下升温条件,并随着材料科学的发展,一定会有更多适宜磁诱导升温的支架进入临床,从而可实现根据不同的症状设定不同的居里点以达到治疗目的。但目前尚没有理想的磁感应治疗系统,所以研发理想的磁热疗设备以便做动物体内实验是有必要的。这种设备应该可以降低外加磁场的频率,减小外加磁场对患者的刺激,使磁诱导热疗更加安全可靠。这样支架置入后将不需因再狭窄而再次置入支架或治疗,使支架介入治疗成为更有效治疗冠心病的方法。

参考文献 (References)

- [1] Kitazume H, Kubo I, Iwama T, et al. Long-term angiographic follow-up of lesion patent 6 months after percutaneous coronary angioplasty [J]. *American Heart Journal*, 1995, 129(3): 441-444.
- [2] Cannon C P, Bhatt D L. Clinical trials update from the annual scientific session of the American college of cardiology 2006 [J]. *The American Journal of Cardiology*, 2006, 98(12A): 36Q-41Q.

- [3] Welt F G, Rogers C. Inflammation and restenosis in the stent era[J]. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 2002, 22(11): 1769–1776.
- [4] 李春江, 李耀平, 刘健, 等. 加热对血管平滑肌细胞影响的实验研究[J]. *航空航天医药*, 2001, 12(1): 67–72.
Li Chunjiang, Li Yaoping, Liu Jian, et al. *Aerospace Medicine*, 2001, 12(1): 1–5.
- [5] 王锐, 赵凌云, 刘继光, 等. 磁感应靶向热疗抑制冠状动脉置入后再狭窄的可能性研究 [J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2009, 13(13): 2539–2543.
Wang Rui, Zhao Lingyun, Liu JiGuang, et al. *Journal of Clinical Rehabilitative Tissue Engineering Research*, 2009, 13(13): 2539–2543.
- [6] Floren M G, Gunther R W, Schmitz-Rode T. Noninvasive inductive stent heating: Alternative approach to prevent in-stent restenosis?[J]. *Investigative Radio*, 2004, 39(5): 264–270.
- [7] Guarda E, Fajuri A, Dulin J, et al. The collagen of the restenosis post angioplasty with stent: Is its origin in intima adventitia [J]. *Revista Medica de Chile*, 2001, 129(11): 1241–1247.
- [8] 赵彦华. 冠状动脉成形术后再狭窄的研究[J]. *中华现代临床医学杂志*, 2008, 6(1): 21–22.
Zhao Yanhua. *Chinese Journal of Current Clinical Medicine*, 2008, 6(1): 21–22.
- [9] Ferns G A A, Avades T Y. The mechanisms of coronary restenosis: Insight from experiments models[J]. *International Journal of Experimental Pathology*, 2000, 81(2): 63–88.
- [10] Donners M M, Daemen M J, Cleutjens K B, et al. Inflammation and restenosis: Implications for therapy[J]. *Annals of Medicine*, 2003, 35(7): 523–531.
- [11] Sardella G, Mariani A, Alessandro M, et al. Early elevation of interleukin-1 beta and interleukin-6 levels after bare or drug-eluting stent implantation in patients with stable angina [J]. *Thrombosis Research*, 2006, 117(6): 659–664.
- [12] Welt F G, Tso C, Edelman E R, et al. Leukocyte recruitment and expression of chemokines following different forms of vascular injury[J]. *Vascular Medicine*, 2003, 8: 1–7.
- [13] Drachman D E, Simon D I. Inflammation as a mechanism and therapeutic target for in-stent restenosis [J]. *Current Atherosclerosis Reports*, 2005, 7(1): 44–49.
- [14] Slavin L, Chhabra A, Tobis J M. Drug-eluting stents preventing restenosis[J]. *Cardiology in Review*, 2007, 15(1): 1–12.
- [15] Janero D R, Ewing J F. Nitric oxide and postangioplasty restenosis: Pathological correlates and therapeutic potential[J]. *Free Radical Biology and Medicine*, 2000, 29(12): 1199–1221.
- [16] Horlitz M, Sigwart U, Niebauer J. Fighting restenosis after coronary angioplasty: Contemporary and future treatment options [J]. *International Journal of Cardiology*, 2002, 83(3): 199–205.
- [17] Dimmeler S, Haendler J, Rippmann V, et al. Shear stress inhibits apoptosis of human endothelial cells[J]. *FEBS Letters*, 1996, 399: 71–74.
- [18] Li C J, Zheng Y F, Zhao L C. Heating NiTi stent in magnetic fields and the thermal effect on smooth muscle cells[J]. *Key Engineering Materials*, 2005, 288–289: 579–582.
- [19] 李春江, 李耀平, 刘健, 等. 加热 NiTi 合金血管支架的实验研究[J]. *航空航天医药*, 2001, 12(2): 63–64.
Li Chunjiang, Li Yaoping, Liu Jian, et al. *Aerospace Medicine*, 2001, 12(2): 63–64.
- [19] Floren M G, Gunther R W, Schmitz-Rode T. Noninvasive inductive stent heating: Alternative approach to prevent in-stent restenosis?[J]. *Investigative Radio*, 2004, 39(5): 264–270.
- [20] Camille B, Eric D, Faouzi A, et al. Effect of local heating on restenosis and in-stent neointimal hyperplasia in the atherosclerotic rabbit model: A dose-ranging study[J]. *European Heart Journal*, 2008, 29: 402–412.
- [21] Josef D, Jiri P, Jan F, et al. Endovascular brachytherapy potentialized by hyperthermia in the prevention of vascular restenosis a case report[J]. *Cardiovascular Radiation Medicine*, 2001, 2: 205–207.
- [22] Orihara K, Biro S, Hamasaki S, et al. Hyperthermia at 43°C for 2h inhibits the proliferation of vascular smooth muscle cells, but not endothelial cells[J]. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 2002, 34: 1205–1215.
- [23] Motoi O, Naoyuki H, Yoshiaki A. Thermal treatment attenuates neointimal thickening with enhanced expression of heat-shock protein 72 and suppression of oxidative stress[J]. *Circulation*, 2004, 109: 1763–1768.
- [24] de Graaf R, Kloppenburg G, Kitslaar P J, et al. Human heat shock protein 60 stimulates vascular smooth muscle cell proliferation through Toll-like receptors 2 and 4 [J]. *Microbes and Infection*, 2006, 8(7): 1859–1865.
- [25] Gordon F, Sedigheh S, Shahida S. Heat shock protein 27: Its potential role in vascular disease[J]. *International Journal of Experimental Pathology*, 2006, 87: 253–274.
- [26] Chen B, Zhou M, Xu L X. Study of vascular endothelial cell morphology during hyperthermia[J]. *Journal of Thermal Biology*, 2005, 30: 111–117.
- [27] 冉娜, 杨泽然, 冯振中, 等. 热疗对血管内皮细胞增殖和迁移的影响及其在肿瘤热疗中的意义[J]. *实用肿瘤学*, 2005, 20(2): 144–147.
Ran Na, Yang Zeran, Feng Zhenzhong, et al. *Journal of Practical Oncology*, 2005, 20(2): 144–147.
- [28] Visintin R, Amon A. The nucleolus: The magician's hat for cell cycle tricks[J]. *Current Opinion in Cell Biology*, 2000, 12(3): 372–377.
- [29] 贾思远, 罗向东, 齐洁. 热应激对血管内皮细胞增殖的影响及其机制初探[J]. *创伤外科杂志*, 2003, 5(3): 211–213.
Jia Siyuan, Luo Xiangdong, Qi Jie. *Journal of Traumatic Surgery*, 2003, 5(3): 211–213.
- [30] Xu L X, Chen B, Zhou M. Change of individual vascular endothelial calcium during hyperthermia [J]. *Journal of Thermal Biology*, 2006, 31(4): 302–306.
- [31] Kiang J G., Kano E, Habara Y, et al. Heat shock increases cytosolic free Ca^{2+} exchange in human epi-dermoid A 431 cells [J]. *American Journal of Physiology*, 1992, 263(1): C30–C38.
- [32] Lusinskas F, Gimbrone M. Endothelial-dependent mechanisms in chronic inflammatory leukocytes recruitment [J]. *Annual Review of Medicine*, 1996, 47: 413–421.
- [33] Osborn L. Leukocyte adhesion to endothelium in inflammation [J]. *Cell*, 1990, 62(1): 3–6.
- [34] Nakabe N, Kokura S, Shimozawa M, et al. Hyperthermia attenuates TNF- α -induced up regulation of endothelial cell adhesion molecules in human arterial endothelial cells[J]. *International Journal of Hyperthermia*, 2007, 23(3): 217–224.
- [35] Rakonczay Z, Jr, Takacs T, Mandi Y, et al. Water immersion pretreatment decreases pro-inflammatory cytokine production in cholecystokinin-octapeptide-induced acute pancreatitis in rats: Possible role of HSP72[J]. *International Journal of Hyperthermia*, 2001, 17: 520–535.
- [36] Takács T, Rakonczay Z, Jr Varga I S, et al. Comparative effects of water immersion pretreatment on three different acute pancreatitis models in rats[J]. *Biochemistry and Cell Biology*, 2002, 80(2): 241–251.
- [37] Kohn G, Wong H R, Bshesh K, et al. Heat shock inhibits tnf-induced ICAM-1 expression in human endothelial cells via I kappa kinase inhibition[J]. *Shock*, 2002, 17(2): 91–97.
- [38] Athanasios T. Effect of temperature increase on the distensibility of porcine thoracic aorta[J]. *Artificial Organs*, 2005, 29(11): 887–891.
- [39] Atienza J M, Guinea G V, Rojo F J, et al. The influence of pressure and temperature on the behavior of the human aorta and carotid arteries[J]. *Revista Española de Cardiología*, 2007, 60(3): 259–267.

(责任编辑 朱宇)