

糖尿病肾病致足细胞损伤特点的研究*

王万兴¹ 王丽晔² 郭思媛² 李 峰^{2△}

(1 天津市武清区中医院 天津 301700 2 北京中医药大学 北京 100029)

摘要 :足细胞是附着在肾小球基底膜外的高度分化的上皮细胞,在维持肾小球滤过屏障完整性及限制血浆蛋白的滤出方面均发挥重要作用。近年来,在糖尿病肾病的研究中发现,足细胞损伤对蛋白尿及肾小球硬化等病理变化均明显相关。本文就糖尿病肾病时足细胞损伤的特点作一简要概述,为以后的相关研究奠定基础。

关键词 :足细胞损伤 糖尿病肾病 特点

中图分类号 :R587.2 文献标识码 :A 文章编号 :1673-6273(2012)19-3774-04

The Research on Characters of Podocytes Injury caused by Diabetic Nephropathy*

WANG Wan-xing¹, WANG Li-Ye², GUO Si-Yuan², LI Feng^{2△}

(1 Tianjin Wuqing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301700, China;

2 Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China)

ABSTRACT: Podocyte is a kind of highly differentiated epithelial cells which attached to glomerular basement membrane. Podocytes play a crucial role in preserving integrity of glomerular filtration barrier and maintaining specific restriction on filtration of plasma protein. In recent years, it was showed that the damage of podocyte is related to proteinuria and glomerulosclerosis in the researching of diabetic nephropathy. This article reviews some papers in order to summarize the characters of podocytes injury caused by diabetic nephropathy and lay the foundation of correlational investigation.

Key words: Podocyte injury; Diabetic nephropathy; Characters

Chinese Library Classification:R587.2 **Document code**: A

Article ID:1673-6273(2012)19-3774-04

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是糖尿病全身性微血管病变表现之一,是糖尿病的严重并发症和主要致死原因之一。研究表明,30%的1型糖尿病和10%的2型糖尿病个体将要发展成为DN。故研究DN的机理并及早进行有效治疗对于患者的预后至关重要。微量蛋白尿是糖尿病肾损害的早期标志之一,研究表明蛋白尿的发生与肾小球血流动力学异常、肾小球肥大、系膜区基质的扩大以及基底膜结构异常和电荷改变等均有关。最新研究认为^[1]肾小球滤过屏障是由内皮细胞表面膜结构、内皮细胞及内皮细胞窗孔、肾小球基底膜(Glomerular Basement Membrane GBM)、足细胞下间隙和足细胞五层结构组成。研究^[2]微观至细胞水平,认为足细胞损伤在DN形成中起重要作用,包括足细胞密度和数量减少、足细胞肥大变性以及足细胞从GBM的分离和凋亡等,损伤过程中还会出现一些特异蛋白结构及功能改变。且研究发现足细胞分子异常直接影响肾功能,加快肾功能损害的进程。现就足细胞生物学特性、其损伤与DN的关系作一简要概述。

1 足细胞的结构特点及生理作用

足细胞是附着在GBM外的高度分化的上皮细胞,即肾小球的脏层上皮细胞。足细胞是由细胞体、主突和足突3部分组成。细胞体中包含细胞核、内质网、线粒体、高尔基复合体和主突一起悬浮在鲍曼囊中;足突是足细胞的标志性特征,通过^[3] $\alpha 1\beta 3$ 整合素复合体和 $\alpha -\beta$ -蛋白聚糖复合体以 β 整合素依赖方式与GBM的主要成分-Ⅱ型胶原和层粘连蛋白相黏附,使其连接于GBM上。已知足细胞的功能主要有:构成肾小球滤过屏障;对抗毛细血管腔内的流体静水压;在肾小球内静水压下降时维持毛细血管腔的开放;合成基质成分;清除肾小囊腔的免疫复合物及其他大分子物质;合成内皮细胞需要的血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)。

2 DN中足细胞损伤的特点

足细胞损伤是DN发病的重要环节之一,足细胞作为肾小球滤过屏障的重要组成部分,是终末分化、增生能力有限的细胞,但易于受损,在DN早期即已出现足细胞损伤,其早期改变包括足细胞胞体流小、假囊形成、阴离子电荷减小,在多种因素的刺激下可导致足细胞丢失、残存足细胞体积增大、足突增生、

* 基金项目 国家自然科学基金面上项目(30873217) 国家自然科学基金青年基金项目(81001501);

国家质量工程中医特色建设项目(TS2067)

作者简介 王万兴(1961-)男 研究方向 糖尿病及其并发症、男科病、不孕不育等中医内科疑难杂症。

Tel :13332015195, E-mail:wangliye10@163.com, wangliye@yahoo.cn。

△通讯作者 李峰 E-mail: lifeng95@vip.sina.com

(收稿日期 2012-03-05 接受日期 2012-04-01)

足细胞覆盖的 GBM 面积增大、GBM 增厚、并出现剩余足细胞敏感性增强而更易丢失的恶性循环。研究发现在糖尿病早期,肾小球体积增大,足细胞及胞核体积增大,但此阶段足细胞数目无明显变化,尿蛋白排泄正常。随着病情逐渐发展,出现微量蛋白尿,此时即出现足细胞损伤,包括足细胞数目减少,残留足细胞肥大、足突增宽等变化,进而使肾小球滤过屏障通透性增加,导致大量蛋白尿发生。

2.1 数量及密度上减少

足细胞是高度分化的细胞,没有再生功能。因此,足细胞数量减少所造成的肾小球滤过屏障破坏将无法修复,而滤过屏障通透性及电荷层的改变,使蛋白漏出增加形成蛋白尿。White 等^[4]应用光镜和电镜对肾活检标本分析后发现,糖尿病患者肾小球容积增大,但平均足细胞数量和足细胞密度明显降低,且患者蛋白尿和足细胞数量及足细胞密度存在明显的负相关,提示糖尿病患者足细胞脱落与蛋白尿产生和加重有关。而 Toyoda 等^[5]研究也证实了这一点,提示足细胞的脱落与蛋白尿及肾损害有关。足细胞密度改变原因为足细胞绝对数目减少和肾小球固有成分增加引起的肾小球体积的增大。但 Vestra^[6]认为足细胞数目减少并非足细胞密度降低的主要原因,并进一步提出足细胞密度降低较单位肾小球足细胞绝对数目减少对 DN 的发生更为重要。关于足细胞脱落的机制目前仍在研究中。既往研究认为凋亡是足细胞丢失的主要原因。Dessapt 等^[7]研究证实,机械力或转化生长因子 $\beta 1$ (TGF $\beta 1$) 可通过下调 $\alpha 3 \beta 1$ 整合素的表达而减少足细胞向 GBM 的附着,导致足细胞脱落并伴随足细胞凋亡的增加。而近来研究多认为丢失的原因并非凋亡。Lemley 等^[8]发现从 GBM 脱落的足细胞仍具有活力, Petermann 等^[9]在体外培养这些脱落细胞发现其具有贴壁能力和微弱的增殖能力。上述研究表明,足细胞的脱落可以在凋亡之前发生,其数量减少的原因可能是足细胞损伤后从 GBM 上脱落所致,也可能是足细胞凋亡引起。足细胞的减少不仅导致蛋白尿,而且与肾小球硬化密切相关。足细胞从 GBM 上剥离后,肾小球存在着高滤过状态,肾小球毛细血管出现塌陷,GBM 与壁层上皮细胞发生黏连,玻璃样变,最终形成肾小球硬化^[10],加重肾损害。

2.2 残存足细胞体积增大及足突增宽

在 DN 发展过程中足细胞的变化方面, Wiggins 等^[11]发现在老龄大鼠中足细胞肥大先于蛋白尿和足细胞丢失出现,提示伴随肾小球足细胞数量和密度减少,残留的足细胞为了覆盖面积增大的 GBM 而代偿性肥大,足突增宽,对损伤的易感性也相应提高,形成恶性循环,使足细胞丢失越发严重,导致 GBM 逐渐裸露,引起滤过膜机械及电荷屏障功能异常^[12]。少量足细胞损伤时,细胞周期素抑制剂 P21、P27 蛋白等表达及活性增加,可通过有限的增殖来代偿缺失的足细胞,但若损伤进一步加重,足细胞从 GBM 上剥脱的与速度超过了足细胞的代偿能力,使 GBM 部分裸露,肾小球滤过膜的完整性将无法维持,大量白^[13]蛋白从滤过膜漏出形成蛋白尿。在足细胞肥大机制方面的研究中, Xu^[14]发现高糖可诱导足细胞周期蛋白依赖性蛋白激酶 (cyclin-dependent kinase, CDK) 抑制剂 p27 (Kip1) 表达上调,使足细胞不能进入细胞周期进行正常的细胞分裂,进而促

进足细胞肥大。而 Petermann 等研究更进一步明确足细胞肥大机理,在 DN 囊内压增高产生的机械力的作用下,细胞周期循环进程被减缓, cyclinD1、A、B1 及 Cdc2 表达减少,而 P21 Cip1、P27 Kip1 及 P57 Kip2 表达增加,使细胞生长阻滞于 G1 期导致细胞肥大。对于足突增宽的研究中最早于 25 年前在糖尿病大鼠身上即发现足细胞足突增宽,后在 1 型糖尿病人身上得到证实。亦有研究发现足突增宽与尿蛋白排泄率直接相关, Pagtalunan 等^[15]发现,早期表现为微量蛋白尿的糖尿病患者即已出现足突明显增宽的现象,足突增宽既是肾小球足细胞肥大、细胞数量和密度降少的代偿结果,又与足细胞相关蛋白异常等诸多因素有关。

2.3 足细胞相关蛋白的异常

足细胞相关蛋白可分为 GBM 区蛋白、顶膜区蛋白、裂孔隔膜蛋白及细胞骨架相关蛋白, DN 时足细胞相关蛋白表达异常,引起足细胞稳定性降低、细胞间信号传导障碍、肾小球滤过屏障功能异常等病理过程,从不同方向引起并加重蛋白尿等肾功能损害的形成及发展。

2.3.1 GBM 区蛋白的异常 足细胞通过 $\alpha 3 \beta 1$ 整合素与 GBM 相连。整合素 (Integrin) 是一类细胞黏附分子,是由 α 、 β 两条肽链以非共价键连接组成的异二聚体,为跨膜糖蛋白,作为细胞上的 ECM 受体,介导细胞黏附和基质到细胞的信号转导,还参与细胞对 ECM 沉积调控^[16]。 $\alpha 3 \beta 1$ 整合素对于毛细血管簇的发生非常重要。 $\alpha 3$ 链缺陷的大鼠在出生时即出现大量蛋白尿, $\beta 1$ 链缺乏,大鼠最终将出现蛋白尿。Adiers 等^[17]发现高糖环境下,足细胞 $\alpha 3 \beta 1$ 整合素表达减少,减少量与病程时间成正相关。Chen 等^[18]研究发现 DN 患者和链脲佐菌素 (STZ) 诱导糖尿病小鼠模型中 $\alpha 3 \beta 1$ 整合素表达亦下降。Kitsiou 等^[19]在培养人的肾小球足细胞研究中,观察到高糖环境下整合素的表达异常和足细胞与 I 型胶原结合程度降低,故推断高糖可通过对 $\alpha 3 \beta 1$ 整合素的抑制作用导致足细胞脱落及肾小球滤过屏障的功能变化。关于整合素 $\alpha 3 \beta 1$ 缺陷导致蛋白尿形成的机制目前尚不完全明确,鉴于 $\alpha 3 \beta 1$ 整合素是 GBM 层粘连蛋白 -521 的主要受体,推测^[20]整合素-层粘连蛋白复合物的损伤将导致足细胞和 GBM 之间的附着作用减弱,进而导致足细胞从 GBM 分离和脱落,足细胞 GBM 完整性遭到破坏,产生蛋白尿。

2.3.2 顶膜区蛋白的异常 Podocalyxin 作为足突顶膜区主要的带负电荷的跨膜蛋白,在组成足突顶端质膜结构及电荷屏障中均是主要物质,对维持足细胞的正常结构和滤过屏障功能中起重要作用。它是一个 CD34 相关性唾液粘蛋白,含大量唾液酸和硫酸盐成分,包括一个黏蛋白区域,一个二硫键形成的球形区域,一个跨膜区域和一个带有大量电荷的胞内区。Podocalyxin 表面电荷具有抗黏附作用,可以防止带负电荷的蛋白分子从裂孔隔膜中漏入原尿中。Podocalyxin 基因缺陷的大鼠不能组装足突和裂孔隔膜,无法滤过原尿。在细胞内, podocalyxin 通过其胞内 I 型 PDZ 区的假定配体与埃兹蛋白 (ezrin) 和 Na / H 交换体调控因子 2 (NHERF2) 复合物中的 PDZ 区结合而连接到肌动蛋白细胞骨架,因此 podocalyxin 对足突的稳定性起着直接作用。DN 可引起 podocalyxin 分泌异常,对足突稳定性及滤过屏障均有影响。曾有研究以高糖刺激体外培养足细胞时

发现 podocalyxin 的表达几乎全部被抑制。Koop 等^[21]通过肾组织活检发现 DN 患者该蛋白表达减少或消失,推断 DN 时 podocalyxin 表达量下降,肾小球滤过电荷屏障减弱,蛋白漏出增多,促进蛋白尿的发生。同时 podocalyxin 的下降导致足突稳定性减弱,进而导致足细胞脱落等一系列后续反应,加重蛋白尿及肾功能损害。

2.3.3 细胞骨架蛋白的异常 足细胞骨架起支撑足细胞作用,在维持其形态和功能上发挥重要作用。骨架蛋白主要包括肌动蛋白 actin α -actinin-1、2、3、4, synaptopodin, nestin, talin, vinculin 和肌球蛋白等。actin、 α -actinin-4 和 synaptopodin 之间联系密切。F-actin 具有极性,可使主突迅速分支、延伸和解体。 α -actinin-4 分子属于 actin 微丝交联蛋白,可将松散的肌动蛋白交联成具有收缩能力的纤维束,对于锚定纤维束至胞浆膜具有辅助作用。研究发现^[22],高糖可使足细胞 α -actinin-4 表达减少,导致足细胞骨架破坏,Goto 等^[23]认为 α -actinin-4 的增加可能干扰了足突末端肌动蛋白微丝与整合素 $\alpha 3 \beta 1$ 二者的平衡,造成肌动蛋白微丝解聚和重分布,从而引起足突融合。synaptopodin 是肌动蛋白结合蛋白,与足突的 actin 微丝相连并正向调节 α -actinin 表达,Menini 等^[24]报道,在糖尿病早期 synaptopodin 表达减少,Asanuma 等^[25]发现 synaptopodin 可通过 RhoA 信号传导通路诱导细胞骨架应力纤维的形成。Nestin 主要表达于足细胞胞浆及初级足突,与波形蛋白、 α -internexin 及其他骨架蛋白相互作用,共同维持足细胞正常形态和功能。

2.3.4 裂孔隔膜蛋白的异常 足细胞呈多突状,细胞间足突相互交替,形成了许多 30~40nm 的裂孔,孔上覆盖一层厚 4~6nm 的裂孔隔膜,即肾小球足突间裂孔隔膜(Glomerular Podocyte slide Diaphragm GPSD)。GPSD 是由 Nephlin、Podocin、CD2 相关蛋白(CD2-associated protein, CD2-AP)等分子组成的复合体样结构。GPSD 是血浆蛋白通过脉管系统的最后屏障,对于维持肾小球滤过屏障结构与功能完整性发挥关键作用。Nephlin 作为粘附因子及信号蛋白,必须附着在有 podocin 组成的脂质筏上^[26,27],两者共同表达或分泌才能将信号传递到胞内 CD2AP,随后通过辅肌动蛋白(ACTN4)与足突上的 α 肌动蛋白(α -actin)相连,快速向细胞内传导信号,以保持足突处于正常功能状态^[28]。当 Nephlin 与其配基结合后,依靠 Src 家族使胞内酪氨酸残基磷酸化,进一步激活 MAPK、AKT 等信号转导途径,从而具备信号传导的功能^[28],若 Nephlin 磷酸化水平降低则影响其与其它 GPSD 分子之间的信号传导,进而引起肾小球通透性改变,导致蛋白尿发生和足细胞形态的改变。Podocin 羧基端可特异结合 Nephlin 形成低聚物,促进 Nephlin 的信号传导,并进一步通过其羧基端与 CD2AP 和 Nephlin 作用,构成蛋白复合体,连接裂孔膜与足突细胞骨架,可能具有离子通道、信号转导功能,在裂孔膜结构组织与功能调节中发挥重要作用^[29]。CD2AP 通过 C 末端可直接与 Nephlin 和 podocin 形成的低聚物作用,将其铺定在足突脂筏中,锚定 Nephlin 胞浆区域到足细胞的细胞骨架,对维持 GPSD 的功能至关重要。综合多项研究表明,高糖可致的 Nephlin、podocin 等多种裂孔隔膜蛋白表达异常,一方面引起 GPSD 蛋白复合体组成发生改变,足突间的分子连接减少或中断,最终导致足突形态改变和产生蛋白

尿,甚至导致足突融合消失,进一步导致蛋白尿排泄增多^[30,31];另一方面,使足细胞与 GBM 相互作用减弱,导致足细胞的剥离、脱落,滤过膜的完整性遭到破坏导致蛋白尿产生。

3 小结

糖尿病肾病的研究在逐渐深入,足细胞损伤在其中的作用也随着研究被揭露,两者之间的密切关系逐渐明朗。足细胞在糖尿病初期已受损,并随着病情发展逐渐加重,通过数量、密度、足突的形态、相关蛋白表达等多方面的异常改变导致 GBM 结构及电荷层完整性受损,进而导致 DN 形成和发展,加快肾小球硬化和肾功能衰竭的进程。糖尿病肾病发病率高,发展快,严重影响患者的生存质量,因此,对足细胞损伤的机制研究须刻不容缓,且需向如何保护足细胞或减轻足细胞损伤的研究中投入更多的时间及精力,以望减轻肾脏损害,延缓肾功能衰竭,并早日将此投入到临床中,改善患者生存质量、延长患者的生存期,为临床做贡献。

参考文献(References)

- [1] Salmon AH, Neal CR, Harper SJ. New aspects of glomerular filtration barrier structure and function: five layers (at least) not three [J]. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2009, 18(3):197-205
- [2] Teiken JM, Audettey JL, Laturus DI, et al. Podocyte loss in aging OVE26 diabetic mice[J]. Anat Rec(Hoboken), 2008, 291(1):114-121
- [3] Zanone MM, Favaro E, Doublier E. Expression of nephrin by human pancreatic islet endothelial cells [J]. Diabetologia, 2005, 48 (9): 1789-1797
- [4] White KE, Bilous RW. Structural alterations to the podocyte are related to proteinuria in type 2 diabetic patients [J]. Nephrol Dial Transplant, 2004, 19(6):1437-1440
- [5] Toyoda M, Najafian B, Kim Y, et al. Podocyte detachment and reduced glomerular capillary endothelial fenestration in human type 1 diabetic nephropathy[J]. Diabetes, 2007, 56(8):2155-2160
- [6] Dalla VM, Masiero A, Roiter AM, et al. Is podocyte injury relevant in diabetic nephropathy studies in patients with type 2 diabetes [J]. 2003, 52(4):1031-1035
- [7] Dessapt C, Baradez MO, Hayward A, et al. Mechanical forces and TGF β reduce podocyte adhesion through $\alpha 3 \beta 1$ integrin downregulation [J]. Nephrol Dial Transplant, 2009, 24 (9):2645-2655
- [8] Lemley KV. Diabetes and chronic kidney disease: Lessons from the Pima Indians [J]. Pediatr Nephrol, 2008, 23 (11):1933-1940
- [9] Petermann AT, Kroft R, Blonski M. et al. Podocytes that detach in experimental membranous nephropathy are viable [J]. Kidney Int, 2003, 64(4):1222-1231
- [10] Komai-Koma M, Jones L, Ogg GS, et al. TLR2 is expressed on activated T cells as a costimulatory receptor [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2004, 101(9): 3029-3034
- [11] Wiggins JE, Goyal M, Sanden SK, et al. Podocyte hypertrophy. "adaptation" and "decompensation" associated with glomerular enlargement and glomerulosclerosis in the aging rat: prevention by calorie restriction[J]. J Am Soc Nephrol, 2005, 16(10):2953-2966.
- [12] Kriz W, Gretz N, Lemley KV, et al. Progression of glomerular diseases: Is the podocyte the culprit [J]? Kidney Int, 1998, 4:687-697
- [13] Petermann A, Hiromura K, Blonski M, et al. Mechanical stress

- reduces podocyte proliferation in vitro [J]. *Kidney Int*,2002,61(1):40-50
- [14] Xu ZG, Yoo TH, Ryu DR, et al. Angiotensin II receptor blocker inhibits p27Kip1 expression in glucose-stimulated podocytes and in diabetic glomeruli [J]. *Kidney Int*,2005,67(3):944-952
- [15] Pagtalunan ME, Miller PL, Jumping Eagle S, et al. Podocyte loss and progressive glomerular injury in type II diabetes [J]. *J Clin Invest*, 1997,99(2):342-348
- [16] Wu C. Roles of integrins in fibronectin matrix assembly [J]. *Histol Histopathol*,1997,12:233
- [17] Adler S. Characterization of glomerular epithelial cell matrix receptors[J]. *Am J Pathol*,1992,141(3):571
- [18] Chen HC, Chen CA, Guh JY, et al. Altering expression of alpha3beta1 integrin on podocytes of human and rats with diabetes [J]. *Life Sci*,2000,67(19):2345-2353
- [19] Kitsiou PV, Tzinia AK, Stetler-stevenson WG, et al. Glucose-induced changes in integrins and matrix-related functions in cultured human glomerular epithelial cells [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2003,284(4):671
- [20] 邢燕, 叶山东. 足细胞与糖尿病肾病关系的若干研究进展[J]. *国际老年医学杂志*, 2011,32(1):39-43
Xing Yan, Ye Shan-dong. Relationship between podocyte and diabetic nephropathy[J]. *International Journal of Geriatrics*,2011,32(1):39-43
- [21] Koop K, Eikmans M, Baelde HJ, et al. Expression of podocyte-associated molecules in acquired human kidney diseases[J]. *J Am Soc Nephrol*,2003,14(8):2063-2071
- [22] Siu B, Saha J, Smoyer WE, et al. Reduction in podocyte density as a pathologic feature in early diabetic nephropathy in rodents: prevention by lipoic acid treatment[J]. *BMC Nephrol*,2006,7:6
- [23] Goto H, Wakui H, Komatsuda A, et al. Renal alpha-actinin-4: purification and puromycin aminonucleoside-binding property [J]. *Nephron*,2003,93(1):27-35
- [24] Menini S, Iacobini C, Oddi G, et al. Increased glomerular cell (podocyte) apoptosis in rats with streptozotocin-induced diabetes mellitus role in the development of diabetic glomerular disease[J]. *Diabetologia*,2007,50(12):2591-2599
- [25] Asanuma K, Yanagida A, Asanuma E, Faul C, et al. Synaptopodin orchestrates actin organization and cell motility via regulation of RhoA signalling[J]. *Nat Cell Biol*,2006,8(5):485-491
- [26] White KE, Bilous RW, Marshall SM, et al. Podocyte number in normotensive type 1 diabetic patients with albuminuria [J]. *Diabetes*,2002,51(10):3083-3089
- [27] White KE, Bilous RW. Diabipsies Study Group. Structural alterations to the podocyte are related to proteinuria in type 2 diabetic patients [J]. *Nephrol Dial Transplant*,2004,19(6):1437-1440
- [28] Saleem M A, O'Hare M J, Reiser J, et al. A conditionally immortalized human podocyte cell line demonstrating nephrin and podocin expression[J]. *J Am Soc Nephrol*,2002,13(2):630-638
- [29] Cooper ME, Mundel P, Boner G. Role of nephrin in renal disease including diabetic nephropathy[J]. *Semin Nephrol*,2002,22(5):398
- [30] Roselli S, Gribouval O, Boute N, et al. Podocin localizes in the kidney to the slit diaphragm area [J]. *Am J Pathol*,2002,160(1):131-139
- [31] Kerjaschki D. Caught flat-footed: podocyte damage and the molecular bases of focal glomerulosclerosis[J]. *J Clin Invest*,2001,108(5):1583-1587

(上接第 3783 页)

- [17] Li G, Liu T. One of possible mechanisms on no-reflow in post-percutaneous coronary intervention: Coronary shock due to micro-coronary stunning[J]. *Med Hypotheses*,2005,65(4):814
- [18] 郝恒剑,李康,李耘,等. 冠状动脉介入治疗后快速进展性冠状动脉狭窄的探讨[J]. *中国介入心脏病学杂志*,2004,8(12):222
Hao Heng-jian, Li Kang, Li Yun, et al. Investigation of rapidly progressive coronary artery stenosis after Coronary intervention [J]. *China J Intervent Cardiol*,2004,8(12):222
- [19] William C. Dillon, MD, Djavid Hadian, MD, Michael E. Ritchie, MD, et al. Refractory No-Reflow Successfully Treated with Local Infusion of High-Dose Adenosine and Verapamil[J]. *Angiology*,2001,52:137
- [20] 马长生. 冠状动脉造影的血流与灌注评价. 见: 马长生主编. 冠心病介入治疗 - 技术与策略[M]. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2004, 13
Ma Chang-sheng. Coronary blood flow and perfusion imaging evaluation [A]. MA Chang-sheng editor. *Percutaneous coronary intervention-Technology and Strategy* [M]. Beijing: People's Health Club, 2004, 13
- [21] Tan WA, Moliterno DJ. TIMI flow and surrogate end points: What you see is not always what you get[J]. *Am Heart*,1998,136:570-573
- [22] Gibson CM, Cannon CP, Murphy SA, et al. Relationship of TIMI Myocardial Perfusion Grade to Mortality After Administration of Thrombolytic Drugs[J]. *Circulation*,2000,101:125-130