

◇临床医学◇

腹主动脉瘤组织原纤维蛋白-1 表达水平及其对患者生存结局的影响

吴少芳

(天门市第一人民医院手术室,湖北 天门 431700)

摘要:目的 探讨腹主动脉瘤组织原纤维蛋白-1(FBN1)表达水平及其对患者生存结局的影响。方法 收集45例腹主动脉瘤(AAA)患者主动脉瘤组织和29例正常腹动脉血管壁组织,免疫组织化学染色检测组织基质金属蛋白酶(MMP9)、FBN1蛋白表达定位,蛋白质免疫印迹法检测组织FBN1、MMP9蛋白表达水平,实时荧光定量PCR检测组织FBN1、MMP9 mRNA表达水平。对45例AAA患者进行随访,分析FBN1表达与患者病理资料及生存结局的关系。结果 FBN1、MMP9主要表达于动脉瘤组织巨噬细胞或平滑肌细胞,主动脉瘤组织FBN1、MMP9蛋白阳性表达率86.7%、93.3%均高于正常动脉壁组织34.5%、48.3% ($\chi^2=21.467, 19.450, P<0.001$)。主动脉瘤组织FBN1、MMP9 mRNA相对表达量分别为(1.89±0.19)和(2.29±0.31),正常动脉壁组织分别为(0.79±0.15)和(1.32±0.12),主动脉瘤组织FBN1、MMP9 mRNA相对表达量高于正常动脉壁组织($t=26.317, t=16.061, P<0.001$),差异有统计学意义;主动脉瘤组织FBN1、MMP9蛋白表达量分别为(1.08±0.11)和(1.02±0.10),正常动脉壁组织分别为(0.29±0.06)和(0.39±0.07),主动脉瘤组织FBN1、MMP9蛋白表达量高于正常动脉壁组织($t=35.376, t=19.548, P<0.001$)。对照组FBN1与MMP9表达无相关性($P>0.05$),AAA组FBN1与MMP9表达呈正相关($r=0.861, P<0.05$),差异有统计学意义。主动脉瘤破裂及瘤体直径>8.0 cm患者FBN1表达水平高于瘤体直径≤8.0 cm者,差异有统计学意义($P=0.047$)。FBN1阴性患者5年生存率为87.2%,FBN1阳性患者5年生存率为48.1%,FBN1阴性组5年生存率高于阳性组($\chi^2=17.081, P<0.05$)。结论 腹主动脉瘤组织FBN1表达显著升高,FBN1表达越高,患者生存率越低,FBN1可以作为AAA患者生存结局的评估指标之一。

关键词:腹主动脉瘤;基质金属蛋白酶-9;原纤维蛋白-1;生存率

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2018.05.008

Expression level of FBN1 in abdominal aortic aneurysm and its effect on survival outcome of patients

WU Shaofang

(Operation Room, Tianmen First People's Hospital, Tianmen, Hubei 431700, China)

Abstract: Objective To explore the expression level of fibrillin-1 (FBN1) in abdominal aortic aneurysm and its effect on survival outcome of patients. **Methods** A total of 45 abdominal aortic aneurysm (AAA) patients' aortic aneurysm and 29 normal abdominal artery vessel wall tissue were collected. The expression level and localization of matrix metalloproteinases-9 (MMP9) and FBN1 protein were detected by immunohistochemical staining, the MMP9 and FBN1 protein expression levels were detected by Western blotting, and the FBN1 and MMP9 mRNA expression levels were detected by real-time fluorescence quantitative PCR. Forty-five cases of AAA patients were followed up. The relationship between FBN1 expression and pathological data, survival outcome were analyzed. **Results** MMP9 and FBN1 were mostly expressed in the macrophages or smooth muscle cells, and the positive expression rates of MMP9 and FBN1 in aortic aneurysm tissues were significantly higher than those in normal arterial wall tissues [(86.7% vs 34.8%), (93.3% vs 48.3%), respectively] ($\chi^2=21.467, 19.450, P<0.001$). FBN1, MMP9 mRNA relative expressions in aortic tumor tissue were (1.89±0.19), (2.29±0.31), respectively, while those in normal arterial wall tissue were (0.79±0.15), (1.32±0.12), respectively. FBN1, MMP9 mRNA relative expressions in aortic aneurysm were significantly higher than those in the normal arterial wall tissue ($t=26.317, t=16.061, P<0.001$). FBN1, MMP9 protein expression levels in aortic aneurysm tissues were (1.0±0.11), (1.02±0.10), respectively, while those in normal arterial wall tissue were (0.29±0.06), (0.39±0.07), respectively. FBN1, MMP9 protein expression levels in aortic aneurysm were significantly higher than those in the normal arterial wall tissue ($t=35.376, t=19.548, P<0.001$). There was no correlation between the expressions of FBN1 and MMP9 in the control group ($P>0.05$), and the expression of FBN1 was significantly positively correlated with the expression of MMP9 in the AAA group ($r=0.861, P<0.05$). FBN1 expression level in patients with aortic aneurysm rupture and tumor diameter >8.0 cm was significantly higher than that in patients with tumor di-

iameter ≤ 8.0 cm ($P=0.047$). The 5 year survival rate of FBN1 negative patients was 87.2%, the 5-year survival rate of FBN1 negative group was 48.1%, the 5 year survival rate of FBN1 negative group was significantly higher than that of the positive group ($\chi^2 = 17.081, P < 0.05$). **Conclusions** The expression of FBN1 in abdominal aortic aneurysm is significantly increased. The higher FBN1 expression, the lower the survival rate. FBN1 can be used as one of the evaluation indicators of AAA patients' survival outcome.

Keywords: abdominal aortic aneurysm; matrix metalloproteinase-9; fibrillin-1; survival rate

腹主动脉瘤^[1] (abdominal aortic aneurysm, AAA)是一种主动脉扩张性疾病,随着主动脉扩张程度的增加,动脉破裂的风险显著升高,该病也是一种潜在的致死性疾病。临床调查显示^[2]65岁以上人群AAA发生率为2.4%~10.1%,且随着病情的进展,动脉逐渐扩张并最终破裂;若不进行处理,病死率高达90%。本研究检测AAA组织原纤维蛋白-1(Fibrillin-1, FBN1)、基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)表达水平,并进一步分析FBN1与患者生存预后的关系,旨在为AAA的发病及预后评价提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 经天门市第一人民医院医学伦理委员会批准,选择2009年5月至2012年5月在天门市第一人民医院心血管外科行手术治疗的45例AAA患者作为AAA组,男28例,女17例,年龄45~69岁,平均(58.9±4.8)岁;动脉瘤直径4.5~12.5 cm,平均(7.4±1.1) cm。另选择同期在医院行腘动脉人工血管旁路移植术或腹动脉-股动脉移植术的29例患者作为对照组,男19例,女10例,年龄51~73岁,平均(59.1±5.2)岁。两组患者术前均未接受特殊治疗,术后经病理学证实;患者及近亲属同意,并签署知情同意书。两组患者性别、年龄等一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,见表1。

表1 两组患者一般资料比较

组别	例数	性别/例		年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)
		男	女	
对照组	29	19	10	59.1 ± 5.2
AAA组	45	28	17	58.9 ± 4.8
$t(\chi^2)$ 值		(0.083)		0.169
P 值		0.774		0.866

1.2 试剂与仪器 TRIzol RNA提取试剂盒购自美国Invitrogen公司, M-MLV逆转录酶购自美国Promega公司,免疫组化试剂盒购自瑞士罗氏公司,免疫组化检测试剂盒购自福州迈新公司,二氨基联苯胺(DAB)显色液、PBS缓冲液购自上海拜力生物科技有限公司,通用型ECL化学发光显影试剂盒购

自上海杰美基因医药科技有限公司,BCA蛋白浓度测定试剂盒购自美国Thermo公司, PVDF膜、磷酸缓冲盐溶液(PBS)购自美国Santa Cruz公司。鼠抗人FBN-1单克隆抗体、兔抗人MMP9单克隆抗体、鼠抗人GAPDH单克隆抗体、辣根过氧化物酶标记的马抗鼠IgG二抗购自美国购自Sigma公司。Real-time PCR仪购自瑞士Roche公司,采用Pharmacia Biotech公司图像分析系统,YS100普通光学显微镜购自日本尼康公司。

1.3 方法

1.3.1 样本采集 AAA组术中取少量腹主动脉瘤前壁组织,对照组取少量腹前动脉血管吻合处动脉壁组织,将取出的样本组织采用4%多聚甲醛固定、脱水,常规石蜡包埋,制成4 μ m的连续切片,置于-80 $^{\circ}$ C保存待检。

1.3.2 免疫组织化学染色 按照免疫组化检测试剂盒说明书进行染色,采用二甲苯、梯度乙醇脱蜡至水,PBS冲洗3次,加入浓度为3%的过氧化氢甲醇液以消除内源性过氧化酶,再加入3%山羊血清封闭液。依次加入FBN1单克隆抗体、MMP9单克隆抗体、GAPDH单克隆抗体,4 $^{\circ}$ C孵育过夜。PBS冲洗3次,滴加二抗,37 $^{\circ}$ C孵育50 min。DAB显色,苏木素复染、封片。随机选择5个400倍视野进行观察,计算阳性细胞与细胞总数百分比。染色评分同时参考阳性细胞染色强度和数量,阳性细胞染色:无阳性细胞代表0分,0 < 阳性细胞 $\leq 25\%$ 代表1分,25% < 阳性细胞 $\leq 50\%$ 代表2分,50% < 阳性细胞 $\leq 75\%$ 代表3分,阳性细胞 > 75%代表4分。根据染色强度评分:无染色代表0分,轻度染色代表1分,中度染色代表2分,重度染色代表3分。染色强度 \times 阳性细胞所占百分比作为总分,总分 ≤ 3 分代表阴性, > 3分代表阳性。

1.3.3 蛋白质免疫印迹法(Western Blot) 取50 g组织样本,手术剪充分剪碎,将组织加入蛋白提取液,打成匀浆,4 $^{\circ}$ C旋转过夜,15 000 r \cdot min⁻¹离心50 min,提取上清液,加入BCA蛋白浓度测定试剂盒检测蛋白浓度。采用聚丙烯酰胺凝胶,每个泳道加入30 μ g总蛋白上样,常规方法转移至PVDF膜,再加入5%脱脂牛奶封闭2 h。分别加入FBN1单克

隆抗体、MMP9 单克隆抗体、GAPDH 单克隆抗体, 4 ℃ 封闭过夜。PBS 充分洗涤, 再加入 1:5 000 稀释的二抗 37 ℃ 孵育 2 h。PBS 冲洗后加入按照 ECL 化学发光显影试剂盒显影, 以 GAPDH 作为内参照, 分析目的条带的光密度值(OD 值)。

1.3.4 实时荧光定量 PCR (Quantitative Real-time, RT-PCR) 采用 TRIzol RNA 提取试剂盒从组织中提取总 RNA, 紫外分光光度法检测总 RNA 浓度。取 1 μg 总 RNA, 按照 GeneAmp PCR 试剂盒说明书逆转录成 cDNA; 合成体系: 逆转录缓冲液 3 μL, RNA 逆转录模板 1 μL, 逆转录酶 2 μL, 上、下游引物各 1 μL, 加入双蒸水补充至总反应体系为 20 μL, 37 ℃ 金属浴反应 50 min 合成 cDNA。将 cDNA 置于 PCR 反应体系中进行扩增, 引物委托金斯瑞生物科技有限公司合成(见表 2)。PCR 反应体系: PCR 试剂混合液 12.5 μL, DEPC 8 μL, cDNA 2.5 μL, 上下游引物 1 μL, 总反应体系 25 μL; 反应条件: 95 ℃ 预变性 1 min, 95 ℃ 变性 30 s, 55 ℃ 退火 30 s, 72 ℃ 延伸 1 min, 40 个循环后 72 ℃ 5 min, 溶解曲线条件为 55 ~ 95 ℃, 将 PCR 产物置于琼脂糖凝胶电泳分离扩增片段, 以 GAPDH 为内参照进行校正, 分析目的基因相对表达量。

表 2 引物序列及扩增片段长度

引物	引物序列(5'~3')	长度/bp
FBN1	上游: 5'-GGGTCAAAGATCACGTGCACAG-3'	176
	下游: 5'-TTGTCAAAGCAGACGGAGGTC-3'	
MMP9	上游: 5'-GCTGGTGTATGTGAAGTTTCAAG-3'	317
	下游: 5'-CCGTTTACAGGTGTGCCTCAAATCG-3'	
GAPDH	上游: 5'-GGTGAACCTGCGTCTCAAGC-3'	219
	下游: 5'-GTCGGTGGTGAAGATCGTC-3'	

1.4 随访 对 45 例 AAA 患者进行电话或门诊随访, 随访从术后第 2 天开始, 生存分析的截尾数据为主动脉瘤原因之外的死亡或失访, 完全数据为随访时间内主动脉瘤相关死亡, 截止日期为随访结束或患者死亡、失访之日。

1.5 统计学方法 采用 SPSS19.0 统计学软件包对数据进行处理。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用成组 *t* 检验; 计数资料以百分率(%)的形式表示, 采用 χ^2 检验或 Fishers 确切概率法分析; 采用回归分析 FBN1 与 MMP9 的相关关系; 生存分析采用 Kaplan-Meier 法, 两组生存资料比较为 Log-Rank 检验; 以 *P* < 0.05 表示差异有统计学意义。

2 结果

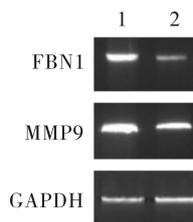
2.1 主动脉瘤组织和正常动脉壁组织正常 FBN1、

MMP9 蛋白表达 免疫组织化学染色结果显示, FBN1、MMP9 主要表达于动脉瘤组织巨噬细胞或平滑肌细胞, FBN1、MMP9 呈阳性表达时, 细胞质和细胞核可见大量蓝色或深蓝色颗粒; 主动脉瘤组织 FBN1、MMP9 蛋白阳性表达率均高于正常动脉壁组织 (*P* < 0.05) 差异有统计学意义, 见表 3, 图 1。

表 3 主动脉瘤组织和正常动脉壁组织 FBN1、MMP9 蛋白表达/例(%)

组别	例数	FBN1		MMP9	
		阳性	阴性	阳性	阴性
主动脉瘤组织	45	39(86.7)	6(13.3)	42(93.3)	3(6.7)
正常动脉壁组织	29	10(34.5)	19(65.5)	14(48.3)	15(51.7)
χ^2 值		21.467		19.450	
<i>P</i> 值		<0.001		<0.001	

2.2 主动脉瘤组织和正常动脉壁组织 FBN1、MMP9 mRNA 表达水平 RT-PCR 试验显示: 主动脉瘤组织 FBN1、MMP9 mRNA 相对表达量分别为 (1.89 ± 0.19) 和 (2.29 ± 0.31), 正常动脉壁组织分别为 (0.79 ± 0.15) 和 (1.32 ± 0.12), 主动脉瘤组织 FBN1、MMP9 mRNA 相对表达量高于正常动脉壁组织 (*t* = 26.317, *t* = 16.061, *P* < 0.001.), 差异有统计学意义, 见图 2。

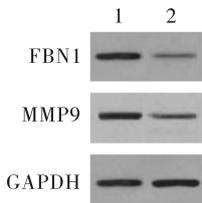


注: 1. 主动脉瘤组织; 2. 正常动脉壁组织。

图 2 主动脉瘤组织和正常动脉壁组织 FBN1、MMP9 mRNA 表达水平

2.3 主动脉瘤组织和正常动脉壁组织 FBN1、MMP9 蛋白表达水平 Western Blot 检查显示: 主动脉瘤组织 FBN1、MMP9 蛋白表达量分别为 (1.08 ± 0.11) 和 (1.02 ± 0.10), 正常动脉壁组织分别为 (0.29 ± 0.06) 和 (0.39 ± 0.07), 主动脉瘤组织 FBN1、MMP9 蛋白表达量高于正常动脉壁组织, 差异有统计学意义 (*t* = 35.376, *t* = 19.548, *P* < 0.001), 见图 3。

2.4 FBN1、MMP9 在 AAA 组和对照组组织中表达的相关性 对照组中, FBN1 与 MMP9 表达无明显相关性 (*r* = 0.061, *P* = 0.782), AAA 组中, FBN1 与 MMP9 表达呈明显正相关 (*r* = 0.861, *P* < 0.05), 见图 4。



注:1. 主动脉瘤组织;2. 正常动脉壁组织。

图3 主动脉瘤组织和正常动脉壁组织 FBN1、MMP9 蛋白表达水平

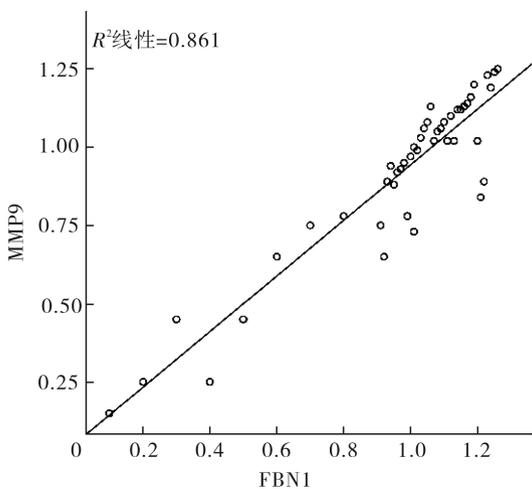


图4 AAA 组 FBN1 与 MMP 表达水平的线性回归分析

2.5 主动脉瘤组织 FBN1 表达与临床病理特征的关系 主动脉瘤组织 FBN1 表达水平与年龄、性别、抽烟史、糖尿病、高血压、冠心病等未见统计学意义 ($P > 0.05$), 主动脉瘤破裂及瘤体直径 > 8.0 cm 患者 FBN1 表达水平显著高于瘤体直径 ≤ 8.0 cm 者 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.6 主动脉瘤组织 FBN1 表达与患者生存率的关系 本研究随访至 2016 年 6 月 30 日, 随访 37 ~ 70 个月, 中位随访时间 49.6 个月。生存曲线分析显示, FBN1 阴性患者 5 年生存率为 87.2% (95% CI: 54.0% ~ 72.2%), FBN1 阳性患者 5 年生存率仅为 48.1% (95% CI: 31.2% ~ 56.7%)。两组生存资料经 Log-Rank 检验, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见图 5。

3 讨论

目前对于 AAA 的发病机制依然不清楚, 研究证实^[3-4] 动脉壁胶原纤维和弹力纤维含量降低是其病理基础, 表现为动脉壁 MMP 表达异常。张宇等^[5] 报道称 MMP9 过表达能够抑制胶原纤维蛋白原合成, 导致主动脉中层胶原组织含量减少, 最终诱导动脉瘤发生。FBN1 是构成微纤维结构的主要糖蛋白, 亦是细胞外基质的主要组成部分。研究发

表4 主动脉瘤组织 FBN1 表达与临床病理特征的关系/例(%)

病理特征	例数	阳性(n=39)	阴性(n=6)	χ^2 值	P 值
年龄				0.128	0.720
>60 岁	27	23(85.2)	4(14.8)		
≤ 60 岁	18	16(88.9)	2(11.1)		
性别				0.058	0.809
男	28	24(85.7)	4(14.3)		
女	17	15(88.2)	2(11.8)		
瘤径				—	0.047
≤ 8.0 cm	11	7(63.6)	4(36.4)		
> 8.0 cm	19	18(94.7)	1(5.3)		
破裂	15	14(93.3)	1(6.7)		
抽烟史				0.031	0.860
是	24	21(87.5)	3(12.5)		
否	21	18(85.7)	3(14.3)		
糖尿病				0.865	0.352
是	15	12(80.0)	3(20.0)		
否	30	27(90.0)	3(10.0)		
高血压				0.224	0.636
是	19	17(89.5)	2(10.5)		
否	26	22(84.6)	4(15.4)		
脑血管病				—	0.065
是	14	10(71.4)	4(28.6)		
否	31	29(93.5)	2(6.5)		
冠心病				0.296	0.586
是	11	9(81.8)	2(18.2)		
否	34	30(88.2)	4(11.8)		

注:表中无 χ^2 值的为精确概率检验。

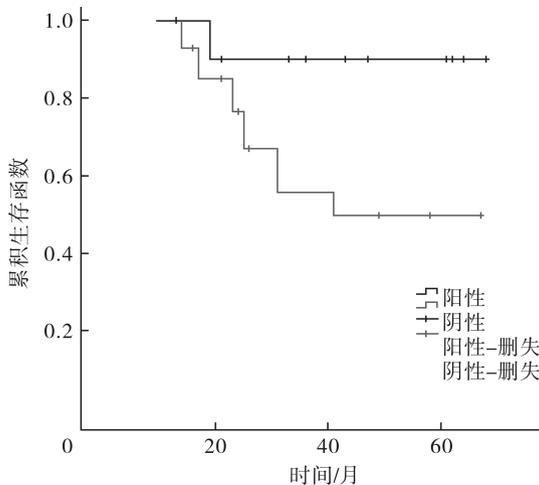


图5 FBN1 阳性、阴性表达主动脉瘤患者生存曲线

现^[6] FBN1 突变能够影响 MMP9 的表达, 并引起结缔组织结构、功能异常。龙浏城等^[7] 报道称 FBN1 基因多态性可能是中国汉族人群主动脉综合征遗传易感因素之一。研究证实^[8], 胶原和弹力蛋白等动脉壁细

胞外基质成分改变是导致 AAA 发病的主要病理基础。在动脉瘤形成过程中,大量血栓会附着血管壁,加之血管壁本身存在的粥样硬化,最终诱发动脉瘤^[9]。吕民等^[10]报道称动脉壁弹力膜发生改变,导致血管壁无法耐受收缩压期高血管压力,而导致动脉扩张,至疾病后期随着血管壁不断硬化,甚至出现破裂风险。MMP9 在动脉瘤的形成中发挥关键作用, MMP9 过表达能够降解动脉壁中层胶原和弹力蛋白,从而诱发 AAA。国外研究称^[11]炎性细胞浸润是 MMP9 过表达的启动因子,随着过表达的 MMP9 降解弹力蛋白,其降解产物又会进一步趋化白细胞,导致局部组织炎性浸润,最终促进 AAA 形成和破裂。本研究显示 MMP9 在巨噬细胞中表达,提示巨噬细胞参与的炎性反应可能与 AAA 的发生有关。张蓉等^[12]证实 AAA 血管壁 MMP9 表达显著升高,其参与的慢性炎性反应能够介导血管重塑病理过程。

FBN1 是细胞外基质微纤维的主要组成成分,体外实验证实^[13]细胞及结缔组织弹力纤维外周分布大量的 FBN1。FBN1 表达异常所引起的血管中层膜弹力网络结构缺损被认为是血管疾病的主要诱因。罗明尧等^[14]报道称马方综合征是一种 FBN1 基因突变所引起的遗传性疾病,患者组织 FBN1 表达异常。由于马方综合征常伴有升主动脉瘤的形成,因此有学者认为^[15]FBN1 可能与主动脉瘤的发生有关。郭俊等^[16]报道称腹主动脉瘤的发生与马方综合征的致病基因 FBN1 基因相关,动脉血管壁 FBN1 表达上调,能够增加血管壁的硬度和降低血管弹性。此外 FBN1 除了增加细胞外基质蓄积外,还能增加平滑肌组织的厚度,促进主动脉瘤增大。本研究亦证实, FBN1 主要表达于动脉瘤组织巨噬细胞或平滑肌细胞,提示 FBN1 可能增加了动脉壁的厚度,进而诱发 AAA 形成。进一步分析显示,主动脉瘤组织 FBN1、MMP9 蛋白及 mRNA 相对表达量显著高于正常动脉壁组织,说明 FBN1、MMP9 与 AAA 发病有关,两者可以作为诊断和预测 AAA 的潜在指标之一。

本研究在相关性分析中发现 AAA 组 FBN1 与 MMP9 表达呈明显正相关;有研究称^[17]慢性炎性反应会诱导局部结缔组织、血管组织 FBN1 异常表达,这种表达水平的改变也许正是调控 MMP9 表达信号途径。在接下来的研究中,我们会进一步分析 FBN1 与 MMP9 之间的调控机制,以更好的解释两者在 AAA 之间的联系。另外本研究发现主动脉瘤破裂及直径 >8.0 cm 患者 FBN1 表达水平显著高于瘤体直径 ≤8.0 cm 者。AAA 的瘤径增加,其病理基础为动脉壁弹性降低、硬度增加,这与 FBN1 促进局部纤维

组织增生、MMP9 降解胶原蛋白一致。随着瘤径的增加导致动脉壁压力增加,最终引起主动脉瘤破裂。刘杰等^[18]亦报道称 AAA 的瘤体直径增加会增加脑血管病的发生风险,对于行手术治疗的 AAA 患者,术中处理需要给予足够重视。在生存结局方面, FBN1 阴性组 5 年生存率显著高于阳性组,说明 FBN1 高表达是影响患者生存率的独立危险因素,术中检测组织 FBN1 表达能够为预测患者生存结局提供参考。

综上所述,腹主动脉瘤组织 FBN1 表达显著升高, FBN1 表达越高,患者生存率越低, FBN1 可以作为 AAA 患者生存结局的评估指标之一。然而需要注意的是,由于病例数的限制,本研究所纳入的 AAA 组和对照组病例数偏少,可能会导致结果出现偏倚。接下来我们将继续增加病例数,以验证本研究结果。

(本文图 1 见插图 5-1)

参考文献

- [1] APARÍCIO P, MANDALTSI A, BOAMAH J, et al. Modelling the influence of endothelial heterogeneity on the progression of arterial disease: application to abdominal aortic aneurysm evolution [J]. *Int J Numer Method Biomed Eng*, 2014, 30(5): 563-586.
- [2] RENAPURKAR RD, SETSER RM, O'DONNELL TP, et al. Aortic volume as an indicator of disease progression in patients with untreated infrarenal abdominal aneurysm [J]. *Eur J Radiol*, 2012, 81(2): e87-e93.
- [3] HINCHLIFFE RJ. Comments regarding 'Plasma levels of matrix metalloproteinase-9: a possible diagnostic marker of successful endovascular aneurysm repair' [J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2012, 43(2): 173.
- [4] ENNIS T, JIN J, BARTLETT S, et al. Effect of novel limited-spectrum MMP inhibitor XL784 in abdominal aortic aneurysms [J]. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2012, 17(4): 417-426.
- [5] 张宇, 邢立举, 翟秀伟. 基质金属蛋白酶-2 和基质金属蛋白酶-9 在大鼠脑动脉瘤形成的作用及其机制 [J]. *中华实验外科杂志*, 2015, 32(12): 3066-3070.
- [6] 吴炜, 卢超霞, 张抒扬, 等. 汉族 FBN1 基因突变所致马凡综合征一家系心血管表现的性别差异 [J]. *基础医学与临床*, 2013, 33(5): 601-604.
- [7] 龙浏城, 向定成, 肖华, 等. 原纤维蛋白-1 基因多态性与汉族人群散发性急性主动脉综合征的相关性 [J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2016, 24(6): 305-310.
- [8] KOOLE D, HURKS R, SCHONEVELD A, et al. Osteoprotegerin is associated with aneurysm diameter and proteolysis in abdominal aortic aneurysm disease [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012, 32(6): 1497-1504.
- [9] 王颖, 杨鑫, 李正茂. 分析探讨血管腔内修复术治疗复杂型腹主动脉瘤的近期疗效 [J]. *安徽医药*, 2015, 19(8): 1573-1574.
- [10] 吕民, 孙大军, 陈丽波. p38 丝裂原活化蛋白激酶对腹主动脉瘤组织基质金属蛋白酶表达的影响 [J]. *中华实验外科杂志*, 2015, 32(9): 2234-2236.