

冠状动脉支架材料与炎症反应★

马丽娟, 高明宇

Coronary stent material and inflammatory reaction

Ma Li-juan, Gao Ming-yu

Abstract

OBJECTIVE: To evaluate the correlation of cardiovascular stent material with the inflammatory response.

METHODS: Using "coronary artery disease, coronary stent implantation, inflammation mediation, scaffold" in Chinese for the search terms, the Chinese Journal Full-text databases (CNKI: 2005/2009) and the Medline database (Pubmed: 1995/2008) were retrieved by computer. After excluding review articles, totally 45 articles were retrieved. According to the inclusion criteria, 32 articles selected by the author were involved in further analysis.

RESULTS: Rapamycin-eluting stents have excellent biocompatibility and low incidence of restenosis. It is an ideal material for cardiovascular stents. The clinical application of cardiovascular stent biocompatibility showed that drug-eluting stents in clinical application are not affected by age, sex and lesion site. Coated stents can be confirmed to reduce the inflammatory response and the incidence of restenosis after stent implantation, and have an advantage in reducing adverse cardiac events.

CONCLUSION: In addition to anti-proliferative properties, as compared with bare metal stents, drug-eluting stents have significant anti-inflammatory properties and then reduces the incidence of restenosis. Rapamycin-eluting stents is a good cardiovascular scaffold.

Central Hospital of
Liaoning Electric
Power, Shenyang
110015, Liaoning
Province, China

Ma Li-juan★, Master,
Associate chief
physician, Central
Hospital of Liaoning
Electric Power,
Shenyang 110015,
Liaoning Province,
China
wangxu@sia.cn

Received: 2010-03-01
Accepted: 2010-04-21

Ma LJ, Gao MY. Coronary stent material and inflammatory reaction. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu. 2010;14(21):3887-3890. [http://www.crter.cn http://en.zglckf.com]

摘要

目的: 评价心血管支架材料与炎症反应的关系。

方法: 以“冠状动脉疾病, 冠状动脉支架置入, 炎症介导, 支架材料”为检索词, 在中国期刊全文数据库(CNKI: 2005/2009)及 Medline 数据库(Pubmed: 1995/2008)中采用电子检索方式进行文献初检, 排除综述类文献, 共检索到 45 篇文献, 由作者按纳入标准筛选后, 共纳入 32 篇文章进一步分析总结。

结果: 雷帕霉素药物涂层支架生物相容性良好, 再狭窄发生率低, 是较理想的心血管支架材料。有关心血管支架材料生物相容性的临床应用显示, 药物涂层支架在临床应用中无年龄、性别和病变部位的影响, 从评估标准上可以证实涂层支架可降低支架置入后的炎症反应及再狭窄发生率, 在降低心血管事件发生方面也具有优势。

结论: 除了抗增殖的特性, 与金属裸支架相比, 药物涂层支架的抗炎特性显著, 可通过其抗炎作用降低再狭窄发生率。雷帕霉素药物涂层支架是一种良好的心血管支架材料。

关键词: 冠状动脉疾病; 冠状动脉支架; 支架置入; 炎症介导; 支架材料

doi:10.3969/j.issn.1673-8225.2010.21.020

马丽娟, 高明宇. 冠状动脉支架材料与炎症反应[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2010, 14(21):3887-3890. [http://www.crter.org http://cn.zglckf.com]

0 引言

心血管疾病是目前西方国家引起死亡的主要原因, 这一状况在将来相当长的时间内仍会持续存在。在心血管疾病中, 冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)则是引起死亡的最主要原因。1999年Ross^[1]明确指出动脉粥样硬化是一种炎症性疾病。炎症反应是冠状动脉粥样硬化的主要发病机制之一, 经皮腔内冠状动脉成形和冠状动脉支架置入(percutaneous coronary intervention, PCI)是冠状动脉血运重建的一种有效方法, PCI对于冠心病的治疗, 尤其是急性冠脉综合征的治疗, 产生了里程碑式的意义, 随着

介入技术的开展, 发现支架置入后也存在明显的炎症反应。冠状动脉支架置入后的炎症反应是促进新生内膜增生和再狭窄发生的重要因素^[2-3]。国内外多项临床研究均显示, 患者血中炎症标记物水平与介入治疗后再狭窄密切相关^[4-7], 因此, 分析不同的冠状动脉支架材料与炎症反应的关系以选择更为优良的冠状动脉支架则显得更为重要。

本文的主要目的是评价冠状动脉支架材料的性能及与炎症反应的关系。

1 资料和方法

1.1 纳入标准 ①冠状动脉支架的材料学特征。

辽宁电力中心医院, 辽宁省沈阳市
110015

马丽娟★, 女
1974年生, 辽宁省
沈阳市人, 汉族,
2008年辽宁中医
药大学毕业, 硕士,
副主任医师, 主要
从事心血管内科的
研究。
wangxu@sia.cn

中图分类号:R318
文献标识码:B
文章编号:1673-8225
(2010)21-03887-04

收稿日期: 2010-03-01
修回日期: 2010-04-21
(20100428010/G·Y)

②冠状动脉支架材料与炎症反应的关系。

1.2 排除标准 ①研究对象为感染性疾病、出血性疾病、白血病、严重肝病、严重肾功能不全及肿瘤患者的文献。②为了避免坏死组织对炎症递质水平的影响,排除研究对象为急性心肌梗死2周内患者的文献。③综述类文献。

1.3 资料提取策略 以“冠状动脉疾病,冠状动脉支架置入,炎症介导,支架材料”为检索词,在中国期刊全文数据库(CNKI: 2005/2009)及Medline数据库(Pubmed: 1995/2008)中采用电子检索方式进行文献初检。

1.4 检索结果及评价 共检索到45篇文献,由作者按纳入标准筛选后,共纳入32篇文章。

2 结果

2.1 不同材料冠状动脉支架置入后相关炎症表达与细胞因子水平的变化 罗彤等^[8]将实验分为4组,即A组(L316不锈钢裸金属支架组)、B组(605L钴铬金属支架组)、C组(聚丙交酯复合乙交酯涂层605L支架组)和D组(聚丙交酯复合乙交酯涂层605L雷帕霉素洗脱支架组),对每只猪于左前降支和右冠状动脉各置入同种支架1枚,至4周时取支架段冠状动脉切片染色、镜检,测量冠状动脉壁炎症面积与新生内膜面积,分析其相关性。新生内膜面积D组显著小于其他各组,A、B、C组间差异无显著性意义。中位炎症面积D组也显著小于其他各组A、B、C组差异无显著性意义。双变量相关分析显示,炎症面积与新生内膜面积间成显著正相关。提示炎症可促进冠状动脉支架置入后新生内膜的增生,雷帕霉素洗脱支架可减少支架置入后的炎症反应。

赵慧强等^[9]将不稳定型心绞痛患者随机分为雷帕霉素洗脱支架组($n=30$)和普通支架组($n=32$),分别于支架置入前,置入后即刻,置入后6 h取冠状静脉窦血测定白细胞介素6、P-选择素、细胞间黏附分子1浓度;而白细胞介素6、P-选择素、细胞间黏附分子1、C-反应蛋白分别于置入前、置入后即刻、6 h、24 h、7 d、1个月取肘静脉血检测。冠状静脉窦血样显示雷帕霉素支架组P选择素、白细胞介素6、细胞间黏附分子1浓度在置入前、置入后即刻与普通支架组无明显差异,在置入后6 h明显低于普通支架组差异有显著性,外周静脉血样显示白细胞介素6、P-选择素、C-反应蛋白、细胞间黏附分子1在置入后6 h、24 h、7 d时雷帕霉素支架组与普通支架组比较差异有显著性意义,P-选择素在置入后1个月时雷帕霉素支架组高于普通支架组。雷帕霉素洗脱支架对冠心病患者介入后炎症的产生有抑制作用,抑制支架置入后的炎症反应可能也是其抗狭窄的机制之一。

周旭晨等^[10]将小型雄性家猪随机分为雷帕霉素支架组($n=7$)、紫杉醇支架组($n=9$)及裸支架组($n=8$),1个月后进行随访定量冠状动脉造影测定各组冠状动脉支架节段内和支架内的最小管腔直径,参照管腔直径、管腔狭窄百分比,计算出晚期管腔丢失进行对比分析。塑料包埋法进行支架血管切片,测定管腔增生面积及血管壁单核细胞趋化因子1、肿瘤坏死因子 α 、P-选择素、血管细胞间黏附因子1的表达。裸支架组中冠状动脉支架节段内和支架内的管腔丢失明显高于雷帕霉素支架组和紫杉醇支架组,且再狭窄率高。雷帕霉素支架组及紫杉醇支架组冠状动脉支架节段内和支架内管腔丢失低于裸支架组,且明显抑制内膜增生($P < 0.01$)。但只有雷帕霉素支架组明显下调单核细胞趋化因子1、肿瘤坏死因子 α 、P-选择素和血管细胞间黏附因子1的表达。雷帕霉素和紫杉醇药物涂层支架对小型猪冠状动脉炎症性狭窄均有较好的抗内膜增殖作用,但在管腔丢失指标及抑制内膜增生方面雷帕霉素优于紫杉醇药物涂层支架,有可能是通过直接或间接抗炎机制达到的。

贡军丽等^[11]将稳定型心绞痛患者分为3组,A组:冠状动脉三支血管正常($n=15$);B组:单支血管病变狭窄50%~70%,未行支架置入者($n=15$);C组:单支血管狭窄>70%,并置入支架1枚及以上者($n=20$)。A组健康者冠状动脉造影前后通过造影导管各采血1次;B、C组患者分别于支架置入前即刻、及置入后30 min采集冠状动脉血6 mL,分别测内皮素1、血小板源性生长因子、肿瘤坏死因子,PCI后30 min血管内皮因子(肿瘤坏死因子、内皮素1、血小板源性生长因子)均显著高于置入前,血管内皮因子肿瘤坏死因子、内皮素1、血小板源性生长因子)可能参与动脉硬化形成,PCI可能损伤血管内皮,导致血管内皮因子水平的升高。

陆程翔等^[12]将稳定型心绞痛分为支架组和造影组,每组30例,分别于支架置入前、置入后30 min,1,3 d采集肘静脉6 mL,测定血清FasL、超敏C-反应蛋白、血管紧张素II(Ang II)的水平,支架组中反映炎症状态的指标超敏C-反应蛋白在支架置入后30 min高于置入前,并以置入后1 d为高峰期;反映内膜细胞增殖和凋亡的指标血管紧张素II、FasL在支架置入后30 min均高于置入前,其中血管紧张素II于支架置入后持续增高,而FasL支架置入后1 d达到高峰。支架组置入后30 min,1,3 d各指标水平高于同期造影组,支架置入在早期即能够诱发明显的炎症反应,并能通过促使血管紧张素II水平增高及Fas-FasL系统激活,使得支架置入后的内膜细胞增殖和凋亡在相当一段时间内维持于高水平。

其他文献分析如下:

作者及发表的杂志	实验分组	冠心病类型	相关炎症细胞因子检测方法及时点	实验结果	实验结论
艾力曼·马舍木提等 ^[13] 《中国介入心脏病学杂志》	分为药物涂层支架组 (n=15) 和金属裸支架组 (n=11)	稳定型心绞痛	2种支架置入前后 15 min 分别在冠状动脉循环内抽取 15 mL 动脉血, 测定局部血浆组织因子水平	支架置入前在冠状动脉入口处与病灶下方冠状动脉循环内组织因子基线水平差异无显著性意义, 但置入前及支架置入后 15 min 高于正常值 3 倍	稳定型心绞痛患者冠状动脉循环血内存在大量的组织因子。涂层支架和金属裸支架均不引起冠状动脉内部、早期血浆水平的改变
冯克福等 ^[14] 《中国介入心脏病学杂志》	分为合并糖尿病组 (n=31) 和非糖尿病组 (n=56)	稳定型心绞痛	分别于支架置入前、置入后 24 h 和 1 个月抽取肘静脉血 5 mL, 测定超敏 C-反应蛋白、可溶性 CD40 配体、细胞间黏附因子 1 和基质金属蛋白酶 9	糖尿病组超敏 C-反应蛋白在支架置入后 24 h 浓度达到高峰, 基质金属蛋白酶 9 在置入后持续升高, 1 个月时达到高峰, 与置入前、置入后 1 个月相比, 差异具有显著性意义; 两组可溶性 CD40 配体、细胞间黏附因子 1 在支架置入前后均无明显变化	冠状动脉支架置入后各种炎症因子的表达存在差异, 其中基质金属蛋白酶 9 在冠心病合并糖尿病患者支架置入后存在较长时间持续增高的现象, 其可能与糖尿病患者支架置入后不良事件增加有关
王子超等 ^[15] 《心脑血管病防治》	自身前后对照 (n=45)	不稳定型心绞痛	分别于支架置入前、置入后 2, 14 h 取外周静脉血 4.5 mL, 测定 C-反应蛋白(CRP)与白细胞介素 2 水平	雷帕霉素洗脱支架置入后 C-反应蛋白水平逐渐升高, 白细胞介素 2 水平逐渐降低; 本组患者 Cypher 支架与 Firebird 支架对 C-反应蛋白与白细胞介素 2 的影响无显著性差异	C-反应蛋白与白细胞介素 2 均可作为冠状动脉支架置入后炎症反应弱弱的指标, 两者具有一定的相关性
卢长青等 ^[16] 《河南医学研究》	行 PCI 的冠心病组 (n=83) 中药涂层支架 (n=43)、裸金属支架 (n=40), 未行 PCI 的冠心病组 (n=35)	稳定型心绞痛	分别于支架置入前和置入后 48, 72 h, 2 周后取静脉血 2 mL, 测定血浆 C-反应蛋白水平	支架置入后 48, 72 h, 较单纯进行冠状动脉造影的冠心病患者血浆 C-反应蛋白显著升高, 置入后 2 周接近置入前水平, 但药物涂层支架与裸金属支架相比, 可明显降低血浆 C-反应蛋白升高的幅度	冠状动脉内支架置入可显著升高血浆 C-反应蛋白水平, 但药物涂层支架可明显降低血浆 C-反应蛋白水平, 表明药物涂层支架可明显抑制支架置入后诱发的急性炎症反应

2.2 支架置入后炎症反应的证据 实验研究表明在 PCI 后的炎症反应中糖蛋白配体 P-选择素、白细胞亚家族黏附分子 Mac-1 (巨噬细胞分化抗原 1)、细胞间黏附分子 1 和细胞因子白细胞介素 8 等对白细胞黏附和支架内再狭窄具有重要的作用。Tanguay 等^[17]在猪的冠状动脉模型中发现在支架置入前服用 P-选择素抗体的实验组血小板和中性粒细胞的黏附较对照组明显减少, 且支架内再狭窄发生率较对照组减少 35%。大量临床研究证实, 在支架置入后炎症标记物如 C-反应蛋白、P-选择素、L-选择素、细胞间黏附分子和血管细胞黏附分子等水平越高, 再狭窄的发生率越高^[18]。Walter 等^[19]研究表明, 在 PCI 后 C-反应蛋白水平升高者再狭窄率明显升高, 且 C-反应蛋白水平与高危冠状动脉事件具有独立相关性。Dibra 等^[20]研究表明, 支架置入后患者 6 个月随访期间, C-反应蛋白升高者再狭窄发生率较高, 提示支架置入后炎症反应的程度直接影响 PCI 的预后。Aggarwal 等^[21-22]研究发现, 可溶性白细胞分化抗原 40 配体 (sCD40L) 在支架置入后 10 min、白细胞介素 6 在支架置入后 1 h 较术前均明显升高, 认为 sCD40L 和白细胞介素 6 参与支架置入后早期炎症反应, 并推测白细胞介素 6、sCD40L 可能对支架置入后全身炎症反

应的促发起关键作用, 可以作为支架置入后早期炎症反应的标记物。此外, Feldman 等^[23]研究发现 PCI 后支架内再狭窄的患者置入后半年基质金属蛋白酶 9 仍维持较高水平, 明显高于无再狭窄的患者。

3 讨论

冠状动脉支架的出现标志着冠心病治疗进入一个新的阶段, 但支架内再狭窄 (instent restenosis, ISR) 仍是目前临床上的主要并发症之一。内膜增生是 ISR 发生的主要机制, 之前的许多研究表明炎症通过内膜增生在再狭窄过程中起着重要的作用。药物涂层支架的出现是冠心病介入治疗领域的又一次革命, 最近基于紫杉醇和雷帕霉素药物涂层支架的临床试验表明药物支架可以显著降低介入治疗再狭窄的发生。除了抗增生作用外, 药物涂层支架还有抗炎的特性, 尤其是雷帕霉素及衍生物的涂层支架^[24-27]。由于局部和全身炎症反应的强度和持续时间与内膜增生有关, 因此药物支架的治疗效果可能与再狭窄的炎症机制有关。新近的研究提示雷帕霉素能降低平滑肌细胞肿瘤坏死因子 α 的合成及抑制炎症介质如细菌脂多糖刺激平滑肌细胞释放的肿瘤坏死因子

$\alpha^{[26]}$ 。因此,能有效释放雷帕霉素的支架其主要机制是抑制平滑肌细胞炎症细胞因子的表达。实际上,对于冠心病患者,雷帕霉素涂层支架具有显著的抗增殖、抗炎作用,并可以减少内膜的形成^[24-25]。

雷帕霉素是一种天然大分子环状内酯抗生素,同时具有强免疫抑制作用,常用于治疗肥厚性心肌病心脏移植、肝、肾移植时的免疫反应。在1999年通过美国FDA审批上市用于肾移植。并且在低剂量时是一种没有细胞毒性的强抗炎药物;它可以通过阻止细胞由G₁期向S期的转化而抑制平滑肌的增生和迁移;还可阻止细胞因子(如白细胞介素2、白细胞介素4、白细胞介素7、白细胞介素15)诱导的T细胞的增殖。将其涂在血管支架上,可显示出其显著的预防再狭窄作用。紫杉醇是从太平洋紫杉科树木树皮中提出的,应用于治疗肿瘤。抗肿瘤的机制是作用于细胞的微管系统,可诱发不正常的微管蛋白纤维合成,形成稳定的无功能的微管,因此打断了依赖微管解聚所进行的细胞过程^[28]。早期的研究通常认为雷帕霉素具有微弱的抑制细胞因子产生的作用,主要是通过阻断白细胞介素2的激活,对T细胞的浸润有抑制作用^[29]。但最近的研究发现,雷帕霉素具有较强的抗炎作用。在再狭窄过程中可抑制许多促炎因子、黏附因子基因的产量调控,下调各种炎症因子的表达,在缺乏粒细胞的条件下,亦可下调由内皮细胞、平滑肌细胞炎症因子的产生^[30]。研究显示,雷帕霉素涂层支架与裸露的支架相比,其血管壁细胞因子单核细胞趋化因子1和白细胞介素6的表达降低^[31]。多个大型临床实验(RAVEI、SIRIUS、E-SIRIUS实验)也证实其与裸支架相比能有效降低再狭窄率的发生。

总之,目前已有大量的研究表明,炎症在动脉粥样硬化的发生、发展过程中起着重要的作用,提示动脉粥样硬化是一种炎症性疾病。也有许多证据表明炎症通路在冠心病的不同阶段发挥着作用。尽管关于再狭窄的具体机制目前仍未完全明确,之前的许多研究表明炎症在再狭窄的发生中起着重要的作用,药物涂层支架可通过其抗炎作用降低再狭窄发生率。除了抗增殖特性,与金属裸支架相比,药物涂层支架的抗炎特性显著^[32]。但近年来药物支架置入后迟发性血栓形成引起了研究者的关注,研制现有药物涂层支架的换代产品,开发生物可降解药物支架是材料学和医学研究者面临的主要课题。

4 参考文献

[1] Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999; 340(2): 115-126.
 [2] Gaspardone A, Versaci F. Coronary stenting and inflammation. *Am J Cardiol.* 2005;96(12A):65L-70L.
 [3] Schillinger M, Minar E. Restenosis after percutaneous angioplasty: the role of vascular inflammation. *Vasc Health Risk Manag.* 2005;1(1): 73-78.
 [4] Gaspardone A, Crea F, Versaci F, et al. Predictive value of C-reactive Protein after successful coronary-artery stenting in patients with stable angina. *Am J Cardiol.* 1998;82(4):515-518.

[5] Hojo Y, Ikeda U, Katsuki T, et al. Interleukin-6 expression in coronary Circulation after coronary angioplasty as a risk for restenosis. *Heart.* 2000;84(1):83-87.
 [6] Inoue T, Uchida T, Yaguchi I, et al. Stent-induced expression and activation of the leukocyte intergrin Mac-1 is associated with neointimal Thickening and restenosis. *Circulation.* 2003;107(13):1757-1763.
 [7] 付剑云, 苏又苏, 吴京兰, 等. 冠脉支架术前、术后血清SCD40L水平与再狭窄的关系[J]. *实用全科医学*, 2007, 5(3): 193-195.
 [8] 罗彤, 高润霖, 阮英勃, 等. 健康小型猪冠状动脉支架置入术后血管壁炎症反应与新生内膜增生的关系[J]. *中国医学科学院学报*, 2009, 31(3):365-369.
 [9] 赵慧强, 郭文怡, 贾国良, 等. 雷帕霉素洗脱支架对冠心病患者介入术后炎症因子的影响[J]. *中国循环杂志*, 2005, 20(2): 98-101.
 [10] 周旭晨, 曾定尹, 关启刚, 等. 雷帕霉素与紫杉醇药物洗脱支架对小型猪早期冠状动脉炎症性狭窄治疗的定量冠状动脉造影研究[J]. *中国循环杂志*, 2006, 21(4): 262-265.
 [11] 贡军丽, 王瑛, 杨德琼, 等. 冠状动脉介入治疗后相关细胞因子含量的变化及其意义[J]. *心血管康复医学杂志*, 2008, 17(5): 428-430.
 [12] 陆程翔, 陈炳煌, 江宏飞, 等. 冠状动脉支架置入早期炎症及内膜增殖反应的指标变化[J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2008, 12(35): 6811-6814.
 [13] 艾力曼·马合木提, Nicolas Meneveau, 刘晶明, 等. 药物涂层支架与金属裸支架对稳定型心绞痛患者局部冠状动脉循环组织因子水平早期影响的比较[J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2008, 16(3): 155-158.
 [14] 冯克福, 严激, 马礼坤, 等. 冠心病合并糖尿病患者冠状动脉支架术后炎症因子的变化及临床意义[J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2008, 16(3): 159-162.
 [15] 王子超, 刘静, 高传玉, 等. 冠状动脉雷帕霉素洗脱支架置入术对患者血清CRP及IL-2水平的影响及临床价值[J]. *心脑血管病防治*, 2008, 8(1): 31-32.
 [16] 卢长青, 邱春光, 宋文翔, 等. 冠脉内置入药物涂层支架与金属裸支架对血浆C反应蛋白水平影响的对比观察[J]. *河南医学研究*, 2007, 16(4): 311-313.
 [17] Tanguary JF, Geoffroy P, Sirois MG, et al. Prevention of in-stent restenosis via reduction of thrombo-inflammatory reactions with recombinant P-selectin glycoprotein ligand-I. *Thromb Haemost.* 2004;91(6):1186-1193.
 [18] Drachman DE, Simon DI. Inflammation as a mechanism and therapeutic target for in-stent restenosis. *Curr Atheroscler Rep.* 2005;7(1): 44-49.
 [19] Walter DH, Fichtlscherer S, Sellwig M, et al. Preprocedural C-reactive protein levels and cardiovascular events after coronary stent implantation. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37(3): 839-846.
 [20] Dibra A, Mehilli J, Braun S, et al. Inflammatory response after intervention assessed by serial C-reactive protein measurements correlates with restenosis in patients treated with coronary stenting. *Am Heart J.* 2005;150(2):344-350.
 [21] Aggarwal A, Schneider DJ, Terrien EF, et al. Increase in interleukin-6 in the first hour after coronary stenting: an early marker of the inflammatory response. *J Thromb Thrombolysis.* 2003;15(1): 25-31.
 [22] Aggarwal A, Blum A, Schneider DJ, et al. Soluble CD40 ligand is an early initiator of inflammation after coronary intervention. *Coron Artery Dis.* 2004;15:471-475.
 [23] Feldman LJ, Mazighi M, Scheuble A, et al. Differential expression of matrix metalloproteinases after stent implantation and balloon angioplasty in the hypercholesterolemic rabbit. *Circulation.* 2001;103(25): 3117-3122.
 [24] Li JJ, Zhang YP, Wang C, et al. Impact of direct sirolimus eluting stent implantation on the early systemic inflammatory response compared with complementary stent implantation. *Coron Artery Dis.* 2008;19: 293-298.
 [25] Li JJ. Inflammatory response, drug-eluting stent and restenosis. *Chin Med J (Engl).* 2008;121(6):566-572.
 [26] Adkins JR, Castresana MR, Wang Z, et al. Rapamycin inhibits release of tumor necrosis factor-alpha from human vascular smooth muscle cells. *Am Surg.* 2004;70: 384-387.
 [27] Nuhrenberg TG, Voisard R, Fahlsch F, et al. Rapamycin attenuates vascular wall inflammation and progenitor cell promoters after angioplasty. *FASEB J.* 2005;19:246-248.
 [28] Rowinsky EK, Donehower RC. Paclitaxel(taxol). *N Engl J Med.* 1995;332(15):1004-1014.
 [29] Gummert JF, Ikonen T, Morris RE. Newer immunosuppressive drugs: a review. *J Am Soc Nephrol.* 1999;10(6):1366-1380.
 [30] Nuhrenberg TG, Voisard R, Fahlsch F, et al. Rapamycin attenuates vascular wall inflammation and progenitor cell promoters after angioplasty. *FASEB J.* 2005;19(2):246-248.
 [31] Oberhoff M, Herdeg C, Baumbach A, et al. Stent-based antirestenotic coatings(Sirolimus/paclitaxel). *Catheter Cardiovasc Interv.* 2001;55(3):404-408
 [32] Li JJ, Li J, Nan JL, et al. Coronary restenotic reduction of drug-eluting stenting may be due to its anti-inflammatory effects. *Med Hypotheses.* 2007;69(5):1004-1009.