

药物支架材料特征与置入后再内皮化及晚期血栓形成的评价☆

彭峰林

Material characteristics, re-endothelialization and late stent thrombosis of drug eluting stent

Peng Feng-lin

Abstract

OBJECTIVE: To evaluate the difference and mechanisms underlying the re-endothelialization and late stent thrombosis in different types of drug eluting stents, to explore the research and development direction of new drug eluting stent.

METHODS: A computer-based online search was performed for articles published from January 1993 to April 2010 with the key words of "intravascular stent, re-endothelialization, drug eluting stent, late stent thrombus" in English and Chinese. Studies regarding re-endothelialization and late stent thrombus of drug eluting stent were included. The repetitiveness or Meta papers were excluded. Totally 33 articles mainly focus the difference and mechanisms underlying the re-endothelialization and late stent thrombosis in different types of drug eluting stents.

RESULTS: Re-endothelialization is different in several kinds of drug eluting stents. Vascular smooth muscle cell antiproliferative drug eluting stents are widely used in the clinical practice, but the delayed endothelialization may lead to late thrombosis, thereby affecting the clinical efficacy and application. Other kinds of drugs eluting stent exhibited higher restenosis rate than vascular smooth muscle cell antiproliferative drug eluting stents. To solve incomplete stent endothelialization of drug eluting stent is a key issue of improving drug stent.

CONCLUSION: Ideal coating drugs can effectively inhibit vascular intimal hyperplasia, but also induce vascular endothelium to well cover stent, thus preventing the emergence of late thrombosis.

Department of Physical Education, Guangxi Normal University, Guilin 541004, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Peng Feng-lin☆, Doctor, Associate professor, Department of Physical Education, Guangxi Normal University, Guilin 541004, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China pengflin@tom.com

Received: 2010-03-30
Accepted: 2010-06-22

Peng FL. Material characteristics, re-endothelialization and late stent thrombosis of drug eluting stent. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu. 2010;14(29):5447-5450. [http://www.crter.cn http://en.zgckf.com]

摘要

目的: 评价不同种类药物支架再内皮化和晚期血栓形成方面的差异及机制, 探讨药物支架研发的方向。

方法: 以“血管内支架, 内皮化, 药物支架, 晚期血栓”为中文关键词; 以“intravascular stent, re-endothelialization, drug eluting stent, late stent thrombus”为英文关键词, 采用计算机检索 1993-01/2010-04 相关文章。纳入与药物支架内皮化及晚期血栓相关的文章; 排除重复研究或 Meta 分析类文章。以 33 篇文献为主重点讨论了不同种类药物支架的内皮化与晚期血栓形成差异及机制。

结果: 不同种类的药物支架再内皮化存在差异, 抗血管平滑肌增殖类药物支架在临床上应用最为广泛, 但由于其内皮化延迟可能导致晚期血栓的出现, 影响其临床疗效和应用。其他种类药物支架的再狭窄率比抗血管平滑肌增殖药物支架高。解决药物支架内皮化不全是改善药物支架的一个中心。

结论: 理想的涂层药物既能有效抑制血管内膜增生、又能使血管内皮良好覆盖支架, 以防止晚期血栓的出现。

关键词: 内皮化; 晚期血栓; 血管再狭窄; 药物支架; 血管内支架

doi:10.3969/j.issn.1673-8225.2010.29.032

彭峰林. 药物支架材料特征与置入后再内皮化及晚期血栓形成的评价[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2010, 14(29):5447-5450. [http://www.crter.org http://cn.zgckf.com]

0 引言

血管内支架是治疗心血管疾病的重要器械, 已在生物组织工程科学及临床治疗方面引起了高度的关注。血管内支架是用来支撑体内管道狭窄的一种管状结构, 血管内支架置入的目的就是防治动脉狭窄。然而支架置入后血栓形成、血管再狭窄问题仍难以得到很好的解决, 术后再狭窄率相当高^[1], 所以在组织工程和生命科学研究中, 防止置入后再狭窄问题就成为了研究的热点。

20世纪90年代, 随着组织工程学和生命科学的发展, 将药物浸泡或喷涂在支架表面而制成药

物支架, 解决了裸金属支架置入后血栓形成的问题, 但药物支架也存在内皮化延迟而引发血管再狭窄。所以药物支架置入后再内皮化是成功与否的关键环节, 再内皮化及晚期血栓形成机制的探索, 对于改进药物支架的制备工艺和临床应用有重要的意义, 本文将重点探讨不同药物支架置入后再内皮化与晚期血栓形成的机制, 并对不同种类药物支架的作用进行评价。

1 资料和方法

1.1 入选标准 纳入标准: ①组织工程学与血管内支架的相关文献。②血管内支架置入后内皮化

广西师范大体育学院, 广西壮族自治区桂林市 541004

彭峰林☆, 男, 1969年生, 湖南省双峰县人, 汉族, 2007年华南师范大学运动人体科学专业毕业, 博士, 副教授, 主要从事运动生理及运动医学的教学与科研工作。 pengflin@tom.com

中图分类号: R318
文献标识码: B
文章编号: 1673-8225 (2010)29-05447-04

收稿日期: 2010-03-30
修回日期: 2010-06-22
(20100622003/M-Y)

的相关文献。③ 药物支架应用与进展的相关文献。排除标准：重复研究或Meta分析类文章。

1.2 资料提取策略 由本文作者检索Pubmed数据库(网址http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed)；维普数据库(网址http://www.cqvip.com/)。检索时间范围：1993-01/2010-04。中文关键词：血管内支架，内皮化，药物支架，晚期血栓；英文关键词：“intravascular stent，re-endothelialization，drug eluting stent，late stent

thrombus”。

1.3 对纳入文献的评价 经检索共查到相关文献80余篇。阅读标题、摘要、全文后，排除内容重复、普通综述后筛选纳入33篇文献进行评价。

2 结果

2.1 抗血栓形成药物支架

作者及发表杂志	药物	实验方法	实验结果	实验结论
Hårdhammar PA, et al ^[2] . 《Circulation》	肝素	随机、对照研究，裸金属支架与肝素涂层支架置入猪冠状动脉，检测血栓闭塞发生率	普通支架组血栓闭塞发生率 33.3%，肝素涂层支架血栓闭塞发生率为 0	高活性的肝素涂层支架能消除亚急性血栓形成
李研等 ^[3] , 《心脏杂志》	肝素	随机、对照研究，普通支架与肝素涂层支架置入冠心病患者，检测术前及术后血浆内皮素 1 和丙二醛水平	支架置入后不同时间点肝素支架组的内皮素 1 和丙二醛水平均低于普通支架组	肝素支架通过降低术后内皮素 1 和丙二醛水平，防止术后急性血管痉挛和(亚)急性血栓形成
王显，等 ^[4] , 《中国循证心血管医学杂志》	水蛭素、紫杉醇	随机、对照研究，金属裸支架、紫杉醇支架、紫杉醇水蛭素复合物微孔载药支架(心衡支架)置入新西兰白兔。术后 4、12 周分别进行血管造影并计算支架内晚期丢失。处死动物后剖取覆盖支架的腹主动脉段，光镜下观察血管内皮化状况	与紫杉醇支架相比，心衡支架大剂量组的新生内膜厚度也显著减少 ($P=0.17$)，而心衡支架小剂量组在两个时期内新生内膜厚度均无显著改变(P 值分别为 0.68、0.92)	水蛭素复合物支架置入血管后的新生血管内膜较单纯紫杉醇支架更少
Kim SS, et al ^[5] . 《Circ J》	阿昔单抗	多中心随机研究，比较了阿昔单抗涂层支架与对照的裸金属支架置入患者后血管内膜增生面积及一些临床症状	阿昔单抗涂层支架组内膜增生面积显著少于对照组($P=0.001$)。另外心脏事件发生率显著低于对照组($P=0.3$)，阿昔单抗涂层支架组非致死性心肌梗死低于对照支架组($P=0.16$)	阿昔单抗涂层支架是安全的，能抑制内膜增生

2.2 抗血管平滑肌细胞增殖和迁移药物支架

作者及发表杂志	药物	实验方法	实验结果	实验结论
Park SJ, et al ^[6] . 《N Engl J Med》	紫杉醇	多中心、随机、三盲，不同剂量紫杉醇洗脱支架、裸金属支架置入冠状动脉病变患者，4-6 个月后血管造影	紫杉醇组支架处血管狭窄度及管腔直径丢失明显低于裸金属支架对照组	紫杉醇洗脱支架有效抑制再狭窄和内膜增生
Mehilli J, et al ^[7] . 《Circulation》	雷帕霉素	随机、对照动物研究，支架置入后 3、7、14、28 d 处理实验兔，电镜观察内皮细胞的覆盖情况	雷帕霉素组内皮覆盖明显低于裸金属支架组	雷帕霉素引起再内皮化延迟
李璇，等 ^[8] , 《东南大学学报》	川芎嗪	单中心、随机、对照动物研究，免疫组化方法测定增殖细胞核抗原、电镜观察内皮细胞的覆盖情况	术后 28 d 川芎嗪组内皮细胞覆盖较雷帕霉素组完全	川芎嗪洗脱支架可以抑制增殖细胞核抗原增殖、迁移并促进凋亡，但不影响血管内皮愈合

2.3 抗炎性药物支架

作者及发表杂志	药物	实验方法	实验结果	实验结论
张志辉，等 ^[9] , 《心脏杂志》	地塞米松	回顾分析 83 例接受地塞米松涂层支架置入患者的即刻疗效和临床随访结果	1 例(1%)为地塞米松涂层支架内再狭窄，3 例(10%)为普通金属支架内的再狭窄，地塞米松支架内再狭窄发生率显著低于普通支架($P < 0.05$)	地塞米松涂层支架近期安全有效
Wang L, et al ^[10] . 《Coron Artery Dis》	甲基强的松龙	随机对照实验，金属裸支架与甲基强的松龙支架置入猪冠状动脉，4 周后进行病理组织形态分析及免疫组化分析	甲基强的松龙支架组内膜增生显著少于裸金属支架组($P=0.0019$)，巨噬细胞含量也显著少于裸金属支架组($P=0.072$)	甲基强的松龙可以有效地减少巨噬细胞浸润和血管支架内新生内膜增生

2.4 促内皮愈合/抑制内膜增殖药物支架

作者及发表杂志	药物	实验方法	实验结果	实验结论
韩雅玲, 等 ^[11] , 《中国动脉硬化杂志》	雌二醇	随机、对照研究, 裸金属支架、磷酸胆碱涂层支架和 17 β -雌二醇洗脱支架置入兔腹主动脉, 评价内膜增生程度。免疫组织化学染色法分析各时相支架段血管内膜Ⅶ因子阳性率以评估其再内皮化程度	雌二醇洗脱支架组新生内膜面积较裸金属支架组减少 36%($P < 0.01$), 2 周时雌二醇洗脱支架组内皮化率明显高于裸金属支架组及磷酸胆碱涂层支架组	雌二醇洗脱支架可明显减少血管内支架植入后的内膜增生, 加速支架段血管的再内皮化, 具有良好的对抗再狭窄的应用前景
徐尚华, 等 ^[12] , 《中国循证心血管医学杂志》	二烯丙基三硫化物	随机、对照研究, 二烯丙基三硫化物支架按剂量分别为对照组和大中小剂量组, 置入犬左冠状动脉。术前、术后即刻及术后 6 个月冠状动脉造影观察动脉狭窄程度; 术后 6 个月病理学分析测定管腔面积、内弹力板包绕面积, 并计算内膜面积和面积狭窄率	大剂量组平均内膜厚度小于中剂量组、小剂量组和对照组($P < 0.001$); 大、中剂量组内膜面积相似, 但显著小于小剂量组和对照组($P < 0.001$)。大、中剂量组的面积狭窄率相似, 但显著小于小剂量组和对照组($P < 0.001$)	二烯丙基三硫化物包被支架呈剂量依赖性抑制新生内膜增生, 6 个月内预防再狭窄疗效明显

3 小结

3.1 药物支架种类 按药物涂层的功能分类: ①抗血栓形成药物支架, 涂层药物主要有肝素、水蛭素、阿昔单抗等。②抗血管平滑肌增生和迁移药物支架, 涂层药物主要有紫杉醇、雷帕霉素、川芎嗪、大黄素和姜黄素等。③抗炎性药物支架, 涂层药物主要有地塞米松、聚氨基甲酸酯, AGL-2043 等。④促内皮愈合/抑制内膜增生药物支架, 主要有 17 β -雌二醇、二烯丙基三硫化物等。

抗血栓形成药物涂层支架主要采用了一些抗凝血药物, 支架置入后抗凝血药物缓慢释放, 抑制凝血系统激活, 加强对已激活凝血酶的抑制, 防止血小板黏附等机制来减轻支架与血液的作用, 从而防止动脉痉挛、抵抗血栓的形成和抑制血小板沉积^[13-14], 这是抗血栓形成药物支架的主要特点。抗血栓形成药物支架也具有预防平滑肌细胞增殖的作用, 但这种作用有限^[15]。

抗组织增生药物支架是目前临床应用较多的支架, 主要利用涂层药物对细胞的增殖和迁移的抵制作用, 抵制平滑肌细胞的增殖和迁移, 从而阻止或减轻再狭窄。目前最常用的抗增生药物为紫杉醇和雷帕霉素及其衍生物。雷帕霉素为脂溶性药物, 能够有效地阻止细胞因子转移以及抑制组织增生^[16], 它能够抑制平滑肌细胞增殖。雷帕霉素作用于细胞周期中 G₁ 期的转折位点之前, 既阻止细胞的增殖, 同时又不破坏健康的细胞。研究还发现雷帕霉素不仅可有效地防止内膜增生, 又可降低炎症细胞的活性^[17]。血管受损时, 位于平滑肌细胞上的蛋白质受体 FKBP 活性上调, 雷帕霉素只选择性地作用于活性上调的 FKBP 蛋白质受体, 并且与雷帕霉素目的物 (target of rapamycin, TOR) 关键调节激酶的细胞结合, 形成雷帕霉素-FKBP-roTOR 复合物, 使细胞周期终止于 G₁ 的晚期, 从而限制了新生内膜的增生^[18]。由于雷帕霉素具有高选择的作用机制, 因此在限制新生内膜增生的同

时, 对血管损伤部位及支架置入部位的重新内皮化影响不大^[19]。紫杉醇的主要作用是促使微管蛋白装配成微管, 抑制其解聚, 从而使微管稳定化但排列异常, 使纺锤体失去正常功能, 阻断细胞的有丝分裂, 导致细胞死亡。紫杉醇能够有效地阻止平滑肌细胞的增殖和迁移^[20], 体内和体外的研究表明它能够有效地阻止或者减轻再狭窄^[21-22]。该类型支架能有效阻止支架置入血管平滑肌增生引发的狭窄, 但会引起不同程度的支架内皮化延迟。

抗炎性药物支架主要利用涂层药物的抗炎作用, 抑制支架置入后引起的局部炎症反应。地塞米松和甲基强松龙常用来制备这一类药物支架。研究表明在细胞环境下, 地塞米松和甲基强松龙有明显的抑制人类平滑肌细胞的增生和支架置入后血管局部炎症反应的作用, 并有减少血小板内膜增生, 抑制白细胞在局部的黏连、聚集, 减少血小板生长因子的释放, 抑制核蛋白生成的作用, 而核蛋白是细胞生长不可缺少的部分, 从而使细胞生长停滞, 抑制成纤维细胞和巨噬细胞连接铁蛋白, 而影响细胞外基质的合成^[23]。

促内皮愈合药物支架利用涂层药物对血管内皮的修复功能, 及时修复支架置入中引起的剥脱内皮和损伤内皮, 从而降低再狭窄的发生。17 β -雌二醇是这一类支架中常见的涂层药物, 雌二醇不仅可以抑制内膜增殖, 同时具有加速内皮细胞修复的作用^[24]。二烯丙基三硫化物涂层支架可显著增加诱导型一氧化氮合酶表达, 并提升一氧化氮产量, 提示二烯丙基三硫化物涂层支架可能是抑制内膜增生的一个重要机制^[25]。可逆转血管损伤后内膜中 Bcl-x1 的高表达, 促进细胞凋亡, 可能是二烯丙基三硫化物涂层支架抑制内膜增生的另一个重要机制^[26]。

3.2 不同药物支架置入后再内皮化的差异 支架置入血管后会造血管内皮的损伤, 引起血管内皮细胞功能紊乱, 使平滑肌细胞增殖的血管活性物质增多, 并且内皮对平滑肌细胞的接触抑制丧失, 进一步促进平滑肌细胞增殖、迁移并分泌大量细胞外基质, 形成过度增生的新生内膜^[27],

表现出支架置入后的再狭窄。解决再狭窄的一个关键环节就是加速支架置入后的再内皮化,但由于采用的涂层药物不同,不同药物支架内皮化也存在时程和机制上的差异。肝素涂层支架可以提高内皮细胞的黏附率和增殖能力,联合纤维结合素和碱性成纤维因子可以提高肝素的促内皮化作用^[28]。细胞因子、雌二醇、抗体等可加速血管支架再内皮化^[29-31]。抗平滑肌增生药物支架置入明显减少支架内再狭窄的发生^[32-33],但是抗增生药物在抑制血管平滑肌细胞过度增殖的同时,也抑制了血管内皮层的生长,影响血管损伤处的自然愈合^[4],临床上置入抗血管平滑肌增生药物支架可能导致亚急性、迟发性血栓形成,甚至影响血管的内皮功能。辛伐他汀、地塞米松等抗炎性药物支架置入后对内皮化的影响尚不十分清楚,有待进一步的实验研究。

3.3 药物支架研发的方向 目前制约药物支架应用的主要原因是支架内皮化不全引起的内皮下组织裸露,进而造成血栓形成,所以加速药物支架内皮化是药物支架研发的一个中心问题。药物支架的研发可从以下几个方面考虑:①涂层药物的研发:理想的药物应能有效抑制血管内膜增生、又能使血管内皮良好覆盖支架,在药物被完全洗脱以后,对支架局部内膜增生的抑制效果消失,支架骨架能够被完全内皮化,平滑肌细胞也不再增生,而药物本身又不具致栓性。这一方面需要加强新药的研究,同时要加强药物的剂量与药代动力学方面的研究,此外还要探索多药联合释放的机制和疗效研究。②支架平台的改良:传统的金属支架(主要是不锈钢)本身具有致栓性,新型的钴铬合金支架具有更好的操作性和可视性,但仍未解决致栓性。理想的支架平台应具有支架的作用但又可在一定时间内降解。③药物释放载体研发:目前主要的药物支架都是通过永久性多聚物释放药物,其生物相容性常可导致局部的慢性炎症或高敏反应,甚至溃疡形成,以及内皮长期不愈合,从而诱发支架血栓形成。研发药物释放形体的原则为:随着药物释放,药物形体也完全被分解;或对金属支架进行加工,使药物直接依附在支架上。

总之,药物支架的研发既要注重安全性,又要关注疗效。随着组织工程研究及制造工艺水平的提高,一定能生产出理想的新型药物支架,为患者提供更好的疗效。

4 参考文献

- [1] Daemen J, Wenaweser P, Tsuchida K, et al. Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice: data from a large two-institution cohort study. *Lancet*. 2007;369(9562):667-678.
- [2] Hårdhammar PA, van Beusekom HM, Emanuelsson HU, et al. Reduction in thrombotic events with heparin-coated Palmaz-Schatz stents in normal porcine coronary arteries. *Circulation*. 1996;93(3):423-430.
- [3] 李妍,李志立.肝素涂层支架植入术对冠心病患者血浆内皮素、丙二醛水平的影响及临床意义[J].心脏杂志,2000,12(3):205-208.

- [4] 王显,赵怀兵,胡大一,等.紫杉醇水蛭素复合物微孔载药支架对兔腹主动脉内膜的影响[J].中国循证心血管医学杂志,2009,1(2):103-106.
- [5] Kim SS, Hong YJ, Jeong MH, et al. Two-year clinical outcome after abciximab-coated stent implantation in patients with coronary artery disease. *Circ J*. 2010;74(3):442-448.
- [6] Park SJ, Shim WH, Ho DS, et al. A paclitaxel-eluting stent for the prevention of coronary restenosis. *N Engl J Med*. 2003;348(16):1537-1545.
- [7] Mehilli J, Kastrati A, Wessely R, et al. Randomized trial of a nonpolymer-based rapamycin-eluting stent versus a polymer-based paclitaxel-eluting stent for the reduction of late lumen loss. *Circulation*. 2006;113(2):273-279.
- [8] 李璇,陈忠,马根山,等.川芎嗪洗脱支架预防支架内再狭窄的实验研究[J].东南大学学报:医学版,2008,27(2):102-105.
- [9] 张志辉,李伟杰,王海昌,等.地塞米松涂层支架临床应用的观察[J].心脏杂志,2007,19(2):192-199.
- [10] Wang L, Salu K, Verbeken E, et al. Stent-mediated methylprednisolone delivery reduces macrophage contents and in-stent neointimal formation. *Coron Artery Dis*. 2005;16(4):237-243.
- [11] 韩雅玲,梁明,康建,等.雌激素洗脱支架植入兔主动脉对内膜增生及内皮化的影响[J].中国动脉硬化杂志,2005,13(6):729-733.
- [12] 徐尚华,洪江,李庚山,等.二烯丙基三硫化物包被支架预防冠状动脉内膜损伤后再狭窄的实验研究[J].中化心血管病杂志,2004,32(8):747-750.
- [13] Alt E, Beilharz C, Prerer D, et al. Biodegradable stent coating with polylactic acid, hirudin and porstacyclin reduces restenosis. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29 (Supp A):238-240.
- [14] Christensen K, Larsson R, Emanuelsson H, et al. Coagulation and complement activation. *Biomaterials*. 2001;22(4):349-355.
- [15] Ahn YK, Jeong MH, Kim JW, et al. Preventive effects of the heparin-coated stent on restenosis in the porcine model. *Catheter Cardiovasc Interv*. 1999;48(3):324-330.
- [16] Sehgal SN. Rapamune (Sirolimus, rapamycin): an overview and mechanism of action. *Ther Drug Monit*. 1995;17(6):660-665.
- [17] 邱洪,高润霖,唐智荣,等. Mytrolimus 药物洗脱支架预防支架内再狭窄的实验研究[J].中华心血管病杂志,2005,33(6):561-564.
- [18] 李忠红,衣为民,彭长农.西罗莫司洗脱支架治疗支架内再狭窄[J].中国介入心脏病学杂志,2005,13(5):299-302.
- [19] 张善春,郑刚.西罗莫司涂层支架[J].心血管病学进展,2004,25(2):108-110.
- [20] 马丽君,张广增,刘素艳.冠状动脉涂层支架的药物选择及其应用评价[J].中国煤炭工业医学杂志,2004,7(9):802-803.
- [21] Sollott SJ, Cheng L, Pauly RR, et al. Taxol inhibits neointimal smooth muscle cell accumulation after angioplasty in the rat. *J Clin Invest*. 1995;95(4):1869-1876.
- [22] Axel DI, Kunert W, Göggelmann C, et al. Paclitaxel inhibits arterial smooth muscle cell proliferation and migration in vitro and in vivo using local drug delivery. *Circulation*. 1997;96(2):636-645.
- [23] Apetrei E, Ciobanu-Jurcu R, Rugină M, et al. C-reactive protein, prothrombotic imbalance and endothelial dysfunction in acute coronary syndromes without ST elevation. *Rom J Intern Med*. 2004;42(1):95-102.
- [24] Abizaid A, Albetral M, Ormiston J, et al. IMPACT Trial: angiographic and intravascular ultrasound observations of the first human experience with mycophenolic acid-eluting polymer stent system. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2005;66(4):491-495.
- [25] 葛晓敏,周玉杰,谢英,等.二烯丙基三硫化物涂层支架对冠状动脉损伤后血管壁内 iNOS 蛋白表达及 NO 水平的影响[J].第四军医大学学报,2006,27(11):975-977.
- [26] 葛晓敏,周玉杰,李艳芳,等.二烯丙基三硫化物涂层支架对冠状动脉损伤后细胞凋亡和凋亡相关基因蛋白 Bcl-X1 表达的影响[J].北京医学,2006,28(5):292-294.
- [27] 陈玉岚,孙晓靖,张向阳,等.不同类型冠状动脉支架置入与宿主的生物相容性反应[J].中国组织工程研究与临床康复,2008,12(35):6931-6934.
- [28] 王亚莉,赖应龙.心血管支架置入后血管内皮损伤的修复与再内皮化[J].中国组织工程研究与临床康复,2009,13(9):1727-1730.
- [29] Dorafshar AH, Angle N, Bryer-Ash M, et al. Vascular endothelial growth factor inhibits mitogen-induced vascular smooth muscle cell proliferation. *J Surg Res*. 2003;114(2):179-186.
- [30] Ikeda Y, Fukuda N, Wada M, et al. Development of angiogenic cell and gene therapy by transplantation of umbilical cord blood with vascular endothelial growth factor gene. *Hypertens Res*. 2004;27(2):119-128.
- [31] Cho HJ, Kim TY, Cho HJ, et al. The effect of stem cell mobilization by granulocyte-colony stimulating factor on neointimal hyperplasia and endothelial healing after vascular injury with bare-metal versus paclitaxel-eluting stents. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(2):366-374.
- [32] Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, et al. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med*. 2002;346(23):1773-1780.
- [33] Park SJ, Shim WH, Ho DS, et al. A paclitaxel-eluting stent for the prevention of coronary restenosis. *N Engl J Med*. 2003;348(16):1537-1545.