

· 实验研究 ·

曲尼司特对兔髂动脉损伤后内膜增殖及血管重构的影响

顾水明 魏盟 张昀昀 陆志刚 潘晔生 陈万春

【摘要】 目的 探讨曲尼司特对兔髂动脉球囊损伤后内膜增殖及血管重构的影响。方法 24 只新西兰大白兔随机分为假手术组、对照组和用药组。用球囊导管对用药组和对照组兔行髂动脉损伤。用药组于术前 3 d 开始用曲尼司特(每天 300 mg/kg),术后 28 d 取病变血管苏木精-伊红和弹力纤维染色并免疫组化检查,以计算机图像分析血管内膜、中膜厚度、管腔面积、平均动脉面积(外弹力膜内横截面积 EEL)的变化,计算增殖细胞核抗原(PCNA)增殖指数(PI)。结果 曲尼司特显著减少内膜厚度,增加血管腔面积和平均动脉面积,对中膜厚度无明显影响。曲尼司特使内膜 PCNA 阳性细胞百分比降低。结论 曲尼司特能抑制兔髂动脉球囊损伤后内膜增殖,促进代偿性血管扩张。其抑制内膜增生可能与抑制血管平滑肌细胞增殖有关。

【关键词】 曲尼司特;再狭窄;增殖;血管;重构

Effects of tranilast on neointimal proliferation and remodeling of rabbit iliac artery after balloon injury

GU Shui-ming, WEI Meng, ZHANG Yun-yun, et al. Department of Cardiology, Shanghai Sixth People's Hospital, Shanghai 200233, China

【Abstract】 **Objective** To evaluate the effect of tranilast on neointimal proliferation and remodeling of rabbit iliac artery after balloon injury. **Methods** Twenty four rabbits were randomly divided into 3 groups including sham-operated group, control group, and treatment group. Balloon catheter was used to induce injury to the iliac artery of rabbits in control group and treatment group. Tranilast was given to the rabbits in treatment group (300 mg·kg⁻¹) once a day from 3 days before operation to 28 days after operation, and then local vessels were harvested for pathological analysis and immunohistochemical staining. Automatic image analysis system was used to detect the changes of intimal thickness, medial thickness, luminal area, external elastic lamina (EEL) cross-sectional area and the proliferation index of proliferating cell nuclear antigen (PCNA).

Results The intimal thickness was decreased in treatment group compared with control group. The luminal area and EEL cross-sectional area were significantly larger in treatment group than those in control group. No significant difference was found between treatment group and control group in medial thickness. The proliferation index of PCNA was significantly reduced in treatment group compared with control group. **Conclusions** Tranilast significantly inhibited neointimal hyperplasia and prompted compensatory artery dilation during remodeling of rabbit iliac artery after balloon injury. The effect on neointimal hyperplasia may be partly attributed to the inhibition of vascular smooth muscle cell proliferation.

【Key words】 Tranilast; Restenosis; Proliferation; Vascular; Remodeling

冠状动脉(冠脉)成形术后再狭窄是血管对球囊损伤的过度愈合反应,其中心环节是血管平滑肌细胞(VSMC)增殖致新生内膜过度增生^[1]。局部血栓形成^[2]及血管的重构也参与再狭窄形成^[3]。迄今,尚无理想药物能防治再狭窄的形成。

曲尼司特[N-(3',4'-二甲氧基肉桂酰)氨茴酸],是一种抗过敏药物,临床上主要用于支气管哮喘、过敏性鼻炎等过敏性疾病的治疗。文献报道曲尼司特能有效治疗成纤维细胞增殖性疾病如皮肤瘢痕等。近年研究发现该药能有效防治冠脉成形术后再狭窄^[4]、抑制大鼠颈动脉球囊损伤后内膜的增生^[5]。

本研究探讨曲尼司特对兔髂动脉球囊损伤后内膜增殖、血管重构的影响,旨在为其临床防治冠脉成形术后再狭窄提供理论和实验依据。

材料与方法

一、实验分组、用药方法

新西兰大白兔(复旦大学放射医学研究所提供) 24 只 , 体重 2.0~2.5 kg , 雌雄不拘。随机分为假手术组、对照组、曲尼司特(中国药科大学制药厂提供)组 , 每组 8 只。对照组行血管内膜损伤 , 用药组行血管内膜损伤并于内膜损伤前 3 d 开始灌胃给曲尼司特(300 mg·kg⁻¹·d⁻¹) , 持续至术后 28 d。

二、血管内膜损伤

以 3% 戊巴比妥钠 1 ml/kg 经兔耳缘静脉注射麻醉 , 固定四肢及头部 , 双后肢内侧剪毛 , 常规消毒皮肤 , 用手触摸股动脉搏动最明显部位 , 沿股动脉走行方向剪开皮肤及皮下组织 , 钝性分离股动脉 , 结扎远端 , 用线拉法阻断其近端血流 , 在两线间的血管壁上剪一小切口 , 进行逆行插入球囊导管(导管直径 1.2 mm , 球囊直径 2.5 mm , 球囊长度 20 mm , Cordis 公司产品) , 插入深度为 10~15 cm , 连接手推式压力注射器 , 向球囊内注入肝素生理盐水 , 使球囊膨胀 , 并维持 4~6 kPa。缓慢回拉导管直至切口处 , 抽空球囊内液体使压力降至零 , 再将导管送入重复上述过程 3 次。退出导管 , 结扎动脉 , 缝合皮肤。假手术组不行球囊血管内膜损伤手术 , 余手术步骤同前。对照组和用药组均行血管内膜损伤。

三、标本获取与血管形态学定量分析

所有动物于血管内膜损伤后 28 d 处死 , 分离并剪下髂动脉置于 10% 甲醛中固定 24 h , 常规石蜡包埋 , 制成 6 μm 厚的切片 , 分别用苏木精-伊红(HE)染色 , 弹力纤维染色后镜检。将病理切片图像输入计算机 , 采用 HPIAS-1000 病理图像分析系统(武汉清平影像技术有限公司生产)进行图像分析 , 计算血管腔面积、内膜及中膜厚度、外弹力膜围绕面积(平均动脉面积)。

四、免疫组化染色

应用单克隆增殖细胞核抗原(PCNA)抗血清(福州迈新生物技术公司产品 , SP 法)进行常规免疫组化染色。选取高倍视野 , 每张切片随机选 6 个视野 , 分别计数每个视野中血管内膜的细胞数和 PCNA 阳性细胞数 , 求出百分数(PI)(PCNA 阳性细胞数/总细胞数×100%) , 取平均值。

五、统计学处理

所有数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示。3 组间比较采用方差分析 , 2 组间比较用 *q* 检验。以 *P* < 0.05 为差异有显著性。

结 果

一、血管形态学定量分析

对照组血管内膜损伤后 28 d 与假手术组比较 , 内膜厚度显著增加 , 血管腔面积增加 , 平均动脉面积增加 , 而中膜厚度无明显变化。与对照组比较 , 曲尼司特组内膜厚度显著减少 , 腔面积增加 , 平均动脉面积增加 , 而中膜厚度无明显改变。曲尼司特组与假手术组比较内膜厚度增加 , 腔面积减少 , 平均动脉面积增加 , 而中膜厚度无明显改变 , 见表 1。

表 1 各组间血管形态学定量分析

| 组别 | 内膜厚度 (μm) | 中膜厚度 (μm) | 血管膜面积 (10 ³ μm ²) | 平均动脉面积 (10 ³ μm ²) |
|-------|---------------|--------------|---|--|
| 假手术组 | 51.6±3.8 | 133.1±16.5 | 48.5±8.7 | 139.7±11.5 |
| 对照组 | 123.6±9.2** | 136.7±15.6 | 21.3±1.8* | 241.7±19.6** |
| 曲尼司特组 | 92.5±6.1***## | 138.5±7.6 | 39.4±3.1*## | 298.3±21.3***## |

与假手术组比较 * :*P* < 0.05 , ** :*P* < 0.01 ; 与对照组比较 # :*P* < 0.05 , ## :*P* < 0.01

二、各组内膜 PCNA 阳性细胞百分比比较

血管内膜损伤后 28 d PCNA 阳性细胞数百分数假手术组为(10.2±2.5)% , 对照组为(56.3±4.3)% , 曲尼司特组为(28.7±3.1)%。对照组 PCNA 阳性百分数较假手术组明显增加(*P* < 0.01) , 而曲尼司特组较对照组明显减少(*P* < 0.01) , 曲尼司特组较假手术组增加(*P* < 0.05)。

讨 论

经皮冠状动脉成形术(PTCA)是治疗冠心病的重要手段 , 但 30%~50% 的患者于术后 6 个月内在成形术部位血管可发生再狭窄。药物涂层支架尽管使再狭窄率有所降低 , 但由于价格贵、远期疗效及安全性未确定 , 限制了其临床应用 , 因此 , 对再狭窄发生机制及防治的研究一直是研究的热点。

大量研究发现再狭窄的主要机制为 VSMC 增殖至内膜增生、局部血栓形成、细胞外基质形成。近年来已有较多的证据表明血管成形术后动脉重构在再狭窄发生中起重要作用^[3]。

本研究结果显示球囊血管损伤后 , 内膜增厚 , 血管腔面积减少 , 而平均动脉面积增加 , 内膜 PCNA 阳性细胞百分比增加。进一步证实了血管内膜增殖及血管重构参与再狭窄的形成。

TREAT-2^[4]临床研究已显示曲尼司特(600 mg·kg⁻¹·d⁻¹)可降低冠脉成形术后再狭窄率 15%~30%。Ohlstein^[5]等研究结果表明曲尼司特(300 mg

$\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$)可抑制大鼠颈动脉球囊损伤后新生内膜形成。本研究显示曲尼司特($300\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$)使球囊血管损伤后内膜厚度减少,血管腔面积及平均动脉面积扩大。与 Eliot 等研究结果一致。提示,曲尼司特可能通过抑制新生内膜增生,抑制血管重构而使再狭窄率降低。

本研究还显示,曲尼司特使球囊血管损伤后内膜 PCNA 阳性细胞百分比减少,即曲尼司特可抑制内膜细胞增殖。已有较多研究显示曲尼司特能抑制 VSMC 增殖、迁移、胶原蛋白合成。我们既往研究也显示曲尼司特能抑制 PDGF 诱导的大鼠 VSMC 增殖^[6]。表明该药可能通过抑制细胞增殖、迁移及基质胶原合成而抑制内膜增生。c-myc 基因在血管平滑肌细胞异常增殖中起重要作用,研究表明 c-myc 基因在血管球囊成形术后血管壁异常表达增加,应用反义 c-myc 可抑制血管损伤后内膜增生。因而,曲尼司特可能通过抑制动脉细胞 c-myc 表达而抑制新生内膜增生。

已有研究显示血管外膜成纤维细胞也在新生内膜形成和血管重构中起重要作用。球囊血管损伤后外膜细胞可转化为成肌纤维细胞,并不断使损伤血管收缩,从而导致成形术后动脉重构和后期血管腔的缩窄。已有研究认为 TGF β 1 表达上调是外膜成纤维细胞转化成成肌纤维细胞的起始信号。曲尼司特可抑制 TGF β 1 诱导的胶原和葡糖胺合成和不依赖 TGF β 1 的成纤维细胞表型改变。据此推测,曲尼司特可能通过成纤维细胞表型改变而影响血管重构。

本研究还显示,曲尼司特组与假手术组比较内膜厚度增加,腔面积减少,平均动脉面积增加。表明该药不能完全抑制血管内膜损伤所致的内膜增生和血管重构。这与 TREAT-2^[4]临床研究结果一致。

其原因可能为曲尼司特用药时间太晚,需在术前更早些时间用药或该药仅部分地影响血管损伤后再狭窄过程。

根据 Fukuyama 等^[7]研究报道,结合其他曲尼司特体内研究,本研究应用曲尼司特的剂量为 $300\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 。在兔中该剂量的血浆浓度与患者每日口服 600~900 mg 曲尼司特所达的血浆浓度一致。

总之,该药价格便宜,临床使用不良反应小,对其防治再狭窄有一定的应用前景,有待临床和实验研究进一步证实。

参 考 文 献

- 1 Bailey SR. Coronary restenosis: a review of current insights and therapies. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2002, 55: 265-271.
- 2 Walsh K, Smith RC, Kim HS. Vascular cell apoptosis in remodeling, restenosis, and plaque rupture. *Circ Res*, 2000, 87: 184-188.
- 3 Maeng M, Olesen PG, Emmertsen NC, et al. Time course of vascular remodeling, formation of neointima and formation of neoadventitia after angioplasty in a porcine model. *Coron Artery Dis*, 2001, 12: 285-293.
- 4 Tamai H, Katoh K, Yamaguchi T, et al. The impact of tranilast on restenosis after coronary angioplasty: the Second Tranilast Restenosis Following Angioplasty Trial (TREAT-2). *Am Heart J*, 2002, 14: 506-513.
- 5 Ohlstein EH, Romanic AM, Clark LV, et al. Application of in vivo and ex vivo magnetic resonance imaging for evaluation of tranilast on neointima formation following balloon angioplasty of the rat carotid artery. *Cardiovasc Res*, 2000, 47: 759-768.
- 6 顾水明,陈万春,金立仁. 曲尼司特对大鼠主动脉平滑肌细胞增殖的影响. *上海医学*, 1998, 21: 392-394.
- 7 Fukuyama J, Ichikawa K, Hamano S, et al. Tranilast suppresses the vascular intimal hyperplasia after balloon injury in rabbits fed on a high-cholesterol diet. *Eur J Pharmacol*, 1996, 318: 327-332.

(收稿日期 2003-11-24)

曲尼司特对兔髂动脉损伤后内膜增殖及血管重构的影响

作者: 顾水明, 魏盟, 张昀昀, 陆志刚, 潘峰生, 陈万春
作者单位: 200233, 上海市第六人民医院心内科
刊名: 介入放射学杂志 **ISTIC PKU**
英文刊名: JOURNAL OF INTERVENTIONAL RADIOLOGY
年, 卷(期): 2004, 13(2)
被引用次数: 1次

参考文献(7条)

1. Bailey SR [Coronary restenosis: a review of current insights and therapies](#) 2002
2. Walsh K. Smith RC. Kim HS [Vascular cell apoptosis in remodeling, restenosis, and plaque rupture](#) 2000
3. Maeng M. Olesen PG. Emmertsen NC [Time course of vascular remodeling, formation of neointima and formation of neoadventitia after angioplasty in a porcine model](#) 2001
4. Tamai H. Katoh K. Yamaguchi T [The impact of tranilast on restenosis after coronary angioplasty: the Second Tranilast Restenosis Following Angioplasty Trial \(TREAT-2\)](#) 2002(14)
5. Ohlstein EH. Romanic AM. Clark LV [Application of in vivo and ex vivo magnetic resonance imaging for evaluation of tranilast on neointima formation following balloon angioplasty of the rat carotid artery](#) 2000
6. 顾水明, 陈万春, 金立仁 [曲尼司特对大鼠主动脉平滑肌细胞增殖的影响](#) 1998
7. Fukuyama J. Ichikawa K. Hamano S [Tranilast suppresses the vascular intimal hyperplasia after balloon injury in rabbits fed on a high-cholesterol diet](#) 1996

相似文献(5条)

1. 期刊论文 宿燕岗, 沈建颖, 王现, 姚瑞明, 贾剑国, 孙爱军, 王克强, 邹云增, 葛均波, SU Yangang, SHEN Jianying, WANG Xian, YAO Ruiming, JIA Jianguo, SUN Aijun, WANG Keqiang, ZOUYunzeng, GE Junbo [曲尼司特对犬颈动脉球囊损伤模型的抗狭窄作用 -中国临床医学2008, 15\(6\)](#)
目的:通过球囊损伤犬颈动脉模型观察曲尼司特对颈动脉损伤后再狭窄的作用。方法:9只犬被随机分为对照组(n=5)及曲尼司特干预组(50 mg·kg⁻¹, n=4), 颈总动脉损伤前2周及术后4周进行分组干预。通过测定血浆Ang I 及Ang II 水平、糜酶(chymase)mRNA表达水平、颈动脉细胞增殖核抗原(PCNA)阳性率及颈动脉各层厚度观察曲尼司特对犬颈动脉损伤后狭窄的作用。结果:两组血浆Ang I、Ang II 水平及颈动脉外/中膜厚度无明显改变(P>0.05);但曲尼司特组较对照组的糜酶mRNA表达(A值分别为0.425±0.114比0.708±0.083)、颈动脉各层PCNA阳性率(内膜:0.45±0.05比0.57±0.12, 中膜:0.54±0.05比0.61±0.02, 外膜:0.25±0.10比0.36±0.08)及颈动脉内/中膜厚度(0.518±0.044比0.576±0.028)均明显降低, P<0.05。结论:曲尼司特通过糜酶途径对犬颈动脉球囊损伤后的再狭窄具有抑制作用。
2. 学位论文 宋宝国 [自体静脉移植再狭窄的实验研究](#) 2002
该课题从两方面探讨了对自体静脉移植后再狭窄的预防方法。实验一比较了四种常用的保存液对静脉血管收缩/舒张功能的影响, 旨在观察何种液体对静脉血管的内皮细胞及平滑肌细胞的功能损伤最小。采用静脉血管灌流槽张力测定模型, 静脉血管分别在四种液体(WB、NSS、PSS、及UWS液)中保存3小时后, 测量其对去甲肾上腺素(NE)、KCl、罂粟碱、及钙离子导入剂A23187的收缩/舒张反应。结果发现, 保存于WB液及NSS液中的静脉短期的收缩/舒张功能的受损程度显著高于保存于PSS液及UWS液中的静脉。提示后二者在保护静脉血管内皮细胞及平滑肌细胞的功能方面为较优的选择。
3. 期刊论文 徐超, 江洪, 姚园, 王腾, XU Chao, JIANG Hong, YAO Yuan, WANG Teng [曲尼司特抑制大鼠胸主动脉球囊损伤后再狭窄 -心脏杂志2006, 18\(3\)](#)
目的探讨曲尼司特对大鼠球囊损伤血管新生内膜增殖反应的干预作用及对细胞周期调控因子表达的影响。方法术后14 d处死动物, HE染色法观察形态学变化;用免疫组化方法鉴定各组p27的表达;另外用流式细胞术测定平滑肌细胞各期(G1期, S期, G2/M期)百分比。结果①假手术组无新生内膜形成, 模型组内膜增生显著, 曲尼司特组内膜增生减轻[(0.32±0.05)mm² vs (0.14±0.01)mm², P<0.01]。②免疫组化化学染色显示, 模型组新生内膜处p27低表达, 曲尼司特组新生内膜p27表达强烈(20.8±1.7 vs 10.5±0.7, P<0.01)。③流式细胞术显示, 与模型组相比, 曲尼司特组平滑肌细胞处于增殖期的细胞比例明显降低[(27.5±1.1)% vs (13.5±1.5)%, P<0.01]。结论曲尼司特能抑制血管平滑肌细胞增殖, 其抗增殖机制可能与细胞周期调控和上调p27相关。
4. 学位论文 林梓卿 [动脉损伤后血管各层炎症细胞浸润、粘附因子的表达及曲尼司特的干预效应](#) 2004
目前冠状动脉介入治疗已经成为冠心病治疗的主要手段之一, 广泛应用于临床。但其高达30%~50%的再狭窄率严重影响了其远期疗效。关于再狭窄防治的研究已经成为心血管研究中的一个重要课题。该实验拟采用兔髂动脉球囊损伤模型, 通过免疫组化方法了解动脉内膜损伤后血管各层炎症细胞的浸润、细胞粘附因子的表达, 以了解他们在再狭窄形成过程中的作用和曲尼司特对上述指标的干预效应, 寻找有希望的抗再狭窄药物。结论1. 动脉内膜损伤后, 血管各层增生, 增厚, 尤以外膜、内膜明显, 外膜发生得更早, 而内膜增生的高峰较晚。各种炎症细胞, 浸润程度升高, 以巨噬细胞, 中性粒细胞为主, 以外膜浸润更早, 更为显著。2. 动脉内膜损伤后, P选择素, VCAM-1在血管各层均有明显表达, 早期以内膜为主, 后期则集中在外膜。3. 曲尼司特可降低血管各层的增生, 增加管腔面积, 可减少巨噬细胞, 中性粒细胞, 肥大细胞的浸润以及P选择素, VCAM-1在血管内膜、外膜的表达, 但对T淋巴细胞的表达无影响。
5. 学位论文 刘宗军 [曲尼司特洗脱支架的研制及其预防猪冠状动脉新生内膜增殖的作用](#) 2006
第一部分: 曲尼司特对VSMC和EC生长及分子机制的影响目的: 观察曲尼司特对血管平滑肌细胞(VSMC)和内皮细胞(EC)生长的影响及其分子机制, 为曲

尼司特应用于药物支架提供生物学基础。

方法：以培养的猪髂动脉平滑肌细胞和内皮细胞株为模型，应用活细胞计数进行细胞增殖和迁移检测，计算半数抑制浓度（IC50），以雷帕霉素作为对照。以流式细胞仪分析曲尼司特作用24小时后VSMC细胞周期的变化和细胞凋亡率（FITC标记的Annexin-V），以western-blotting检测细胞p21和p53蛋白的表达。

结果：10%的胎牛血清条件下，曲尼司特显著抑制VSMC的增殖和迁移（在3.125mg/L~100mg/L范围内与剂量正相关），半数抑制浓度（IC50）为75.6μmol/l。曲尼司特（75.6μmol/l）作用VSMC24h后，G1期细胞数显著减少（24%vs51%，P<0.01），细胞凋亡率36.7%。western-blotting检测表明曲尼司特（75.6μmol/l）使VSMC的p21和p53蛋白显著表达，而在对照组无表达。曲尼司特对VSMC增殖的抑制作用较雷帕霉素弱，而曲尼司特对EC增殖的抑制作用较雷帕霉素更弱。二者（IC50）对VSMC的迁移抑制作用无显著性差异；半数抑制浓度雷帕霉素（36.9nmol/l）较曲尼司特（75.6μmol/l）更显著地抑制了EC迁移数目。

结论：曲尼司特浓度依赖性抑制VSMC的生长，阻滞细胞在G1期，其抑制作用主要通过细胞凋亡的方式。曲尼司特抑制平滑肌细胞增殖与细胞周期蛋白p21和p53的表达有关。与雷帕霉素比较，曲尼司特对VSMC增殖的抑制作用虽较雷帕霉素弱，但其对EC增殖和迁移的抑制作用更弱，有助于曲尼司特洗脱支架再内皮化的过程。

第二部分：支架涂层聚合物材料的体外生物相容性研究目的：观察支架涂层聚合物材料对血管EC生长和血液相容性的影响。方法：将TES涂层材料（PLGA）和RES的涂层材料（PEB和PBS）均匀喷涂在培养皿底层制成聚合物膜，将PIEC接种于聚合物膜和316L不锈钢片上。培养24小时，光镜和扫描电镜观察细胞形态学，以活细胞计数试剂测定细胞增殖和迁移。扫描电镜观察PRP在聚合物膜上作用1小时后血小板形态学的改变，测定健康人血液在聚合物膜上作用1小时后的红细胞溶血率，凝血活酶时间（APTT），凝血酶原时间（PT），纤维蛋白原测定（FiB）和凝血酶时间（TT）。

结果：1. 动脉内皮细胞在涂层材料膜上生长良好，细胞形态正常。EC在涂层材料PEB膜和PLGA膜上生长24小时的细胞增殖率分别为69.5%和69.3%，而316L不锈钢片仅为10.8%；PEB较PBS和316L不锈钢的细胞增殖和迁移数目显著增加。2. 吸附在外涂层聚合物膜表面的血小板保持了良好的自然形态，没有出现伪足或团聚等被激活的现象。3. 涂层材料对红细胞溶血率均小于5%，表明上述材料对红细胞相容性均良好。4. APTT在外涂层材料PEB膜较内涂层材料PBS膜和316不锈钢片均显著延长（P<0.01），这表明外涂层材料具有良好的抗凝血作用。

结论：PEB和PLGA对血管内皮细胞具有较好的相容性。相对于316L不锈钢片和单纯的内涂层材料，涂层材料PEB具有优良的抗血小板黏附能力和抗凝血作用。提示了涂层材料PLGA和PEB具有优良的生物相容性。

第三部分：曲尼司特涂层支架的制备及体外释放度研究

目的：探索曲尼司特涂层支架的制备方法，考察药物涂层在体外的释放行为和物理化学性能，为曲尼司特涂层支架的进一步动物试验和临床研究提供基础。

方法：1. 将制备的曲尼司特涂层支架，以37℃磷酸缓冲液（pH7.4）为释放介质，在恒温台式水浴振荡器中，进行曲尼司特涂层支架（片）体外释放度测定。2. 考察PLGA中LA/GA比例、控释层厚度、含药率等因素对药物体外释放行为的影响。3. 考察涂层在FTIR和X-ray方面行为、丙烯酸树脂对涂层液接触角以及涂层结合力方面的影响。

结果：1. 曲尼司特涂层支架中曲尼司特的释放速度随控释层厚度增加而减慢，随PLGA中GA比例的增加以及含药层中曲尼司特的含量增加而加速，曲尼司特在涂层中以扩散方式释放。2. 曲尼司特未与PLGA发生化学作用，在涂层中两者为物理混合；曲尼司特在含药层中主要是以晶体的形式分散，无定型形式曲尼司特少；丙烯酸树脂预涂层可以增加药物涂层液在不锈钢表面的润湿程度和铺展性，可以增加药物涂层液在不锈钢表面的剥离力以及结合强度；扫描电镜发现支架表面药物涂层光滑/平整，支架扩张后未发现支架涂层有翘起、开裂和剥脱现象。

结论：制备的曲尼司特涂层支架具有较理想的物理化学性能，在体外药物主要是以扩散的方式进行，且涂层的体外释放行为可以通过控释层厚度、聚合物类型以及含药层药物含量等因素的调节加以控制。

第四部分：曲尼司特洗脱支架对猪冠状动脉新生内膜增殖的影响

目的：评价TES和URES在小型猪冠状动脉模型的有效性和生物相容性。

方法：制备曲尼司特洗脱支架，涂层包埋曲尼司特药物剂量为300 μg或600 μg。将15只微型猪随机分为5组：裸支架组（n=3, 6枚支架），聚合物涂层支架组（n=3, 6枚支架），曲尼司特洗脱支架组[低剂量（300 μg）组：n=3；600 μg剂量（600 μg）组：n=3各6枚支架]和雷帕霉素洗脱支架组[载Rap200 μg，n=3，6枚支架]。在小型猪冠状动脉分别植入过度扩张（支架血管直径比为1.2-1.3：1）的裸支架，聚合物涂层支架、曲尼司特涂层支架和雷帕霉素洗脱支架形成冠状动脉损伤模型。术后第30天复查冠状动脉造影术，并比较五组支架：支架血管段的损伤积分、支架内皮化、支架内面积、管腔面积、内膜面积和内膜平均厚度（同时观察支架边缘段5mm以内组织）。

结果：1、五组冠状动脉大小和血管损伤积分程度无显著差异。2、术后30天300 μg剂量组和600 μg剂量组的内膜面积及内膜平均厚度均显著小于裸支架组和聚合物涂层支架，600ug剂量组显著小于300 μg剂量组，而600 μg剂量组和雷帕霉素组无显著差异。曲尼司特洗脱支架300ug剂量组和600 μg剂量组的新生内膜面积分别较裸支架减少了41%和53%，新生内膜平均厚度分别减少了56%和65%。300 μg剂量组曲尼司特洗脱支架组的支架内皮化较雷帕霉素组显著改善。3. 改进涂层材料的雷帕霉素洗脱支架表面被纤维组织和内皮细胞覆盖，未发现支架内血栓和支架周围炎症反应。

结论：1. 曲尼司特洗脱支架在小型猪冠状动脉模型植入是安全可行的，显著减少了30天支架内新生内膜的增殖，支架内皮化较雷帕霉素洗脱支架改善；2. 而雷帕霉素洗脱支架在有效抑制支架内再狭窄的同时，具有较好的生物相容性。

引证文献(1条)

1. 韩红彦, 江洪, 徐超 曲尼司特抑制血管平滑肌增生中P27的表达[期刊论文]-武汉大学学报（医学版） 2008(5)

本文链接: http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_jrfxszz200402023.aspx

授权使用: qkxb11(qkxb11), 授权号: 62481598-d6ea-4d74-aa38-9e2b009be20b

下载时间: 2010年11月11日