

• 实验研究 Experimental research •

载有匹伐他汀的纳米涂层支架的研究

赵 钢, 朱 伟, 陆志刚, 马士新, 和亚萍 魏 盟

【摘要】 目的 探讨新型载有他汀药物的纳米涂层支架的有效性及安全性。**方法** 选用生物可吸收性高分子聚合物聚乳酸-羧基乙酸共聚体(PLGA)为原料制作纳米粒子,并用自行研发的阳离子电镀涂层技术将载有荧光标记物异硫氰酸荧光素(FITC)的 PLGA 纳米粒子均匀涂层于支架表面。先在体外培养人冠状动脉平滑肌细胞及人脐带静脉内皮细胞,比较研究他汀类药物、雷帕霉素和紫杉醇对平滑肌细胞和内皮细胞增殖能力的影响。同时,选择猪作为实验动物行冠状动脉支架植入术,观察载有他汀的纳米涂层支架对内膜增生及内皮再生的影响。**结果** 体外实验发现,在 24 h 内 FITC 从纳米粒子内释放出约 40%,在 30 d 后完全释放。FITC 纳米粒子 56 d 以后从涂层支架完全释放。与其他他汀类药物相比,匹伐他汀对平滑肌细胞增殖有明显的抑制作用($P < 0.001$),并对内皮细胞再生有促进作用($P < 0.05$)。尽管雷帕霉素和紫杉醇也都能抑制平滑肌细胞的增殖,但匹伐他汀可在最低浓度($0.01 \mu\text{mol/L}$)即可达到抑制效果($P < 0.05$)。匹伐他汀纳米粒子涂层支架组与非药物涂层支架组相比内膜增生明显减少($P < 0.01$)。与雷帕霉素支架组相比,匹伐他汀纳米粒子涂层支架组的内膜增生程度相近($P > 0.05$),且炎症、纤维沉积及内皮再生延迟作用均明显减少(P 值均 < 0.01)。**结论** 成功开发载有匹伐他汀纳米粒子涂层支架,初步结果显示该支架既可抑制支架内再狭窄,也可减少支架内血栓形成。

【关键词】 涂层支架;再狭窄;纳米技术;他汀类药物;药物输送系统

中图分类号:R541.1 文献标志码:B 文章编号:1008-794X(2012)-06-0486-06

The preparation of pitavastatin incorporated nanoparticle-eluting stent ZHAO Gang, ZHU Wei, LU Zhi-gang, MA Shi-xin, HE Ya-ping, WEI Meng. Department of Cardiovascular Medicine, the Affiliated Sixth People's Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiatong University, Shanghai 200233, China.

Corresponding author: WEI Meng, E-mail: mrweei@sina.com

【Abstract】 Objective To investigate the safety and effects of pitavastatin-loaded nanoparticles eluting stent in percutaneous coronary artery stent implantation in experimental porcine models. **Methods** The authors developed a novel drug eluting stent (DES) by using nanoparticles, which was made of biological absorbable PLGA material that could be coated on stent by using positive ion electroplating and coating technology. First, the human smooth muscle cells obtained from coronary artery and the human umbilical vein endothelial cells were cultured in vitro to observe the effects of statins on the cellular proliferation, which was compared with the effects of rapamycin and paclitaxel. The effects of statins-loaded nanoparticle eluting stent on intima proliferation and endothelial regeneration were then studied in vivo in experimental porcine by percutaneous coronary artery stent implantation. **Results** The FLAG nanoparticles labeled by FITC were homogeneously coated on the stent by positive ion electroplating and coating technology. The results of in vitro experiment showed that approximately 40% of FITC was released from the nanoparticles within 24 hours, and all the rest was completely released after 30 days. FITC labeled nanoparticles were completely released from coating stent after 56 days. The results of in vitro experiment showed that statins could inhibit the proliferation of smooth muscle cells, but the pitavastatin exhibited the strongest inhibition effect compared with simvastatin, fluvastatin and atorvastatin ($P < 0.001$). Among the drugs tested, pitavastatin was the only drug that could promote the endothelial cell regeneration ($P < 0.05$). Moreover, pitavastatin could exert its inhibitory effect even at the concentration as low as $0.01 \mu\text{mol/L}$ ($P < 0.05$). Therefore, pitavastatin was used to test the

biological effect in vivo by employing statin nanoparticle coated DES in coronary artery stent implantation. The results indicate d

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2012.06.011

作者单位: 200233 上海交通大学附属第六人民医院心内科

通信作者: 魏盟 E-mail: mrweei@sina.com

that pitavastatin nanoparticle loaded DES could significantly reduce the intima proliferation when compared with non-drugloaded nanoparticle DES ($P < 0.01$). The degree of intima proliferation seen in pitavastatin nanoparticle loaded DES was quite the same as seen in Cypher stent ($P > 0.05$). Moreover, the inflammation, fibrosis and endothelial cell regeneration seen in pitavastatin nanoparticle loaded DES were also markedly reduced ($P < 0.01$). **Conclusion** The pitavastatin loaded nanoparticle DES has been successfully developed. The use of this new pitavastatin loaded nanoparticle DES can significantly reduce the incidence of in-stent re-stenosis and thrombosis. (J Intervent Radiol, 2012, 21: 486-491)

【Key words】 eluting stent; restenosis; nanotechnology; statins; drug delivery system

世界上每年进行大约 200 万例经皮冠状动脉(冠脉)介入治疗(PCI),我国 2011 年已达 33 万例,其中大部分(80% ~ 90%)是行支架置入或球囊扩张术。药物涂层支架(drug-eluting stent, DES)虽然比裸支架(bare metal stent, BMS)或球囊扩张后的再狭窄率明显降低,但在迟发性血栓及安全性方面仍存有疑虑,其中支架涂层使用的多聚物及涂层药物是主要原因^[1]。为了克服这些重要的难题,我们开发了更有效、更安全的生物可吸收性纳米粒子聚合物涂层支架。

我们将生物可吸收性高分子聚合物聚乳酸-羟基乙酸共聚体 (co-poly-lactic acid/glycolic acid, PLGA) 制成纳米粒子,应用于心血管疾病包括急性心肌梗死、血管新生、再狭窄、缺血再灌注、肺动脉高压症等的治疗。本文报道他汀纳米涂层支架的研发和应用。

1 材料和方法

1.1 载药纳米粒子的制备

用分子质量平均为 20 000、乳酸与羟基乙酸比为 75 : 25 的 PLGA (PLGA7520; Wako Pure Chemical Industries, Osaka, Japan) 作为纳米粒子的原材料,聚乙烯醇作为分散剂,运用高分子球形晶析法^[2]制备纳米粒子,PLGA 纳米粒子表面包裹脱乙酰壳多糖,采用提纯液中乳化稀释扩散法^[2-3]将荧光标记物异硫氰酸荧光素 (FITC) 或匹伐他汀载入 PLGA 纳米粒子中。

1.2 阳离子电子涂层技术

根据金属镀金原理采用阳离子电镀涂层技术,在支架表面镀上 PLGA 纳米粒子。在无菌条件下,将 15 mm 不锈钢球囊扩张支架(Multilink)分别置丙酮、乙醇、脱盐水在超声波震动下清洗,之后沉浸在浓度为 50 mg/ml 蒸馏水 PLGA 纳米粒子溶液中作为负极侧,用直流电供能器维持 2.0 ~ 10.0 mA 的电流,根据不同需要确定电镀时间。涂层结束后,用脱

盐水冲洗支架,并在真空下隔夜干燥^[3]。该法一次可以涂层纳米粒子聚合物(654.0 ± 167.5) μg ($n = 12$), FITC 或其他汀药物(31 ± 2) μg ($n = 12$)。用扫描电镜观察涂层支架表面,所有支架机械装载于 3 mm 球囊上,球囊支架组合实验前用环氧乙烷消毒。

1.3 体外纳米粒子释放动力学测定^[4]

将 6 颗 FITC 纳米粒子浸入 Tris-EDTA 缓冲液中,分别在 4、7、10、20、30 d 测定缓冲液中 FITC 的浓度,从而确定 FITC 从纳米粒子释放的速度^[5]。同样,将 8 枚 FITC 纳米粒子涂层支架浸入 Tris-EDTA 缓冲液中,分别在 1、3、7、14、28、56 d 测定缓冲液中 FITC 的浓度,得出 FITC 纳米粒子从支架释放的速度。

1.4 药物对平滑肌细胞的增殖作用

本实验将人冠状动脉平滑肌细胞 (Lanza, Walkersville, MD, USA) 置 96 孔培养皿中(每孔 51×10^4 细胞)培养,添加 10 ng/ml PDGF-BB (Sigma) 诱导细胞增殖^[3],采用 MTS 测定法测定各种药物(包括普伐他汀、辛伐他汀、氟伐他汀、阿托伐他汀、匹伐他汀、瑞舒伐他汀、雷帕霉素和紫杉醇)及不同浓度(0.01、0.1、1 $\mu\text{mol/L}$)对细胞生长的作用,并于 4 d 后用甲醇固定进行细胞总数及 5'-bromo-2'-deoxyuridine (BrdU) 阳性细胞计数。

为了探讨支架置入后的再内皮化滴定率,使用经 4 至 8 代传代后的人脐带静脉血管内皮细胞 (HUVEC)^[4]。在 48 孔培养皿中(每孔 7 500 个细胞),添加 10 ng/ml PDGF-BB 以及 0.01、0.1、1 $\mu\text{mol/L}$ 3 种浓度的 6 种他汀类药物及雷帕霉素和紫杉醇,培养 4 d 后,采用常规细胞划痕试验进行细胞迁移率测定,同上方法进行细胞计数。

1.5 动物实验

选用雄性家猪 55 头,体重 25 ~ 30 kg,进行支架置入实验,支架置入前 3 d 起给猪服用阿司匹林 (100 mg/d) 和硫酸氯吡格雷片 (泰嘉 50 mg/d) 至处死为止。手术当日用氯胺酮 (15 mg/kg, 肌肉注射) 和

苯巴比妥(20 mg/kg, 静脉注射)麻醉动物, 之后进行空气机械通气, 颈部皮肤脱毛、备皮、消毒, 分离、穿刺右颈内动脉并留置 8 F 动脉鞘管, 全身给予 100 u/kg 肝素, 采用 Judkins 导管于冠脉内推注硝酸甘油, 随机选择左冠脉前降支(LAD)或回旋支(LCX)直径约 2.5 mm 血管段置入支架, 12 atm 大于 60 s 扩张释放, 在支架置入前、置入后即刻及 4 周后进行数字减影血管造影。将动物随机分成四组, 裸支架组(1 周 3 只; 4 周 8 只; 6 周 3 只), 载有 FITC 的 PLGA 纳米粒子支架组(1 周 3 只; 2 周 3 只; 4 周 8 只; 6 周 3 只), 雷帕霉素涂层支架(美国 Cordis 公司)组(1 周 6 只; 4 周 6 只), 匹伐他汀纳米粒子涂层支架(1 周 6 只; 4 周 6 只)。动物分别在 1、2、4 或 6 周后, 予静脉过度麻醉(苯巴比妥 40 mg/kg)后处死, 解剖分离猪冠状动脉, 分别保留支架置入段冠状动脉及非支架置入段动脉(右冠)。冠状动脉血管用 4% 甲醛溶液在 120 mmHg 压力下冲洗并固定 24 h。在支架中心行支架段切割后包埋于甲基丙烯酸甲酯和甲基丙烯酸丁酯混合物中, 行 Gieson 染色及 HE 染色。染色结果用奥林派斯显微镜连接的数码照相机(HC-2500)拍取并使用 Adobe Photoshop 6.0 和 Scion Image 1.62 软件分析测量。每一支架组织切片上损伤、炎症反应区以及新生内膜区确定后取平均值估算每枚支架的病变情况。

1.6 统计方法

数据以($\bar{x} \pm s$)表示。两组间差异采用非配对 t 检验, 三组及以上的组间差异分析用 ANOVA 和多重比较检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 纳米粒子制备及涂层支架的制作

载药纳米粒子结构见图 1, PLGA 与所载药物被脱乙酰壳多糖外膜包裹, 扫描电镜观察纳米粒子结构完整并有一定粘性, 大小约 200 nm, 图 2 示纳米粒子均匀涂层于支架表面。在荧光显微镜下可见支架金属支撑杆周围、内膜下和中膜层有很强的荧光, 证实纳米粒子的存在(图 3)。从含有 FITC 纳米粒子的培养液中检测到 FITC 的释放物, 证实 24 h 内 FITC 初期破裂约为 40%, 并在 30 d 后逐渐释放(图 4)。在 FITC 纳米粒子从涂层支架的释放实验中, 培养液中也同样发现了初期破裂体, 并在 56 d 后完全释放(图 4), 提示纳米粒子涂层支架具有双重的药物输送功能: ①支架表面电镀的纳米粒子可从支架表面逐渐溶出送达血管壁, ②组织内停留粒

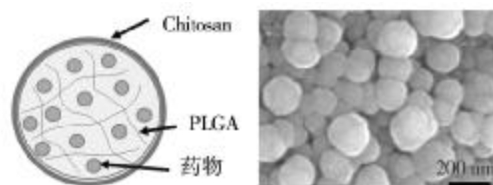


图 1 PLGA 纳米粒子 模式图(左)及电镜下平均直径 200 nm 的 PLGA 纳米粒子(右)

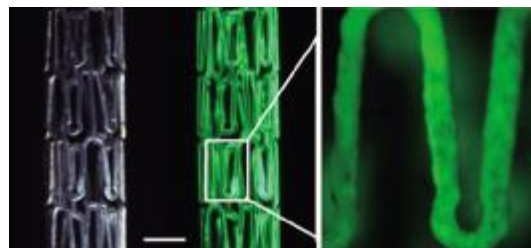


图 2 FITC 封入纳米粒子支架(左), 可见纳米粒子被均匀、薄层的涂层在支架表面(右)

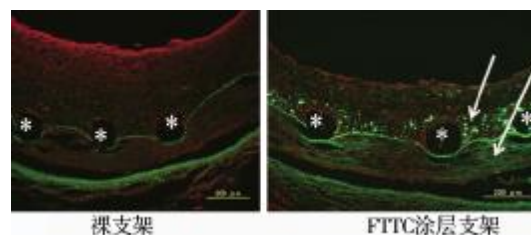


图 3 FITC 纳米粒子涂层支架置入 28 d 后, 支架周围、新的内膜组织、内皮下以及中膜组织都能检测到 FITC 纳米粒子

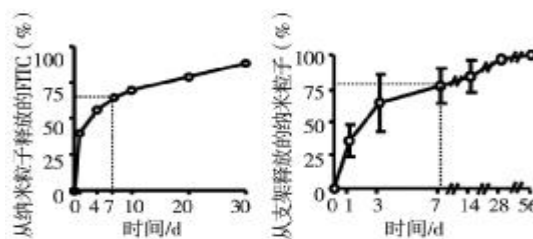


图 4 NP 内的 FITC 释放曲线(左)和支架表面的 NP 释放曲线(右)

子则逐渐释放装载的药物。

2.2 他汀类药物对平滑肌细胞及内皮细胞生长的作用

水溶性的瑞舒伐他汀、普伐他汀对人冠状动脉平滑肌细胞增殖无抑制作用, 而匹伐他汀较氟伐他汀、阿托伐他汀和辛伐他汀有更强的抑制作用(P 均 < 0.01 , 表 1)。6 种他汀中, 仅匹伐他汀有促人脐带动脉血管内皮细胞生长作用($P < 0.05$, 图 5)。雷帕霉素和紫杉醇对内皮细胞生长作用的结果显示, 紫杉醇在 0.01 和 0.1 $\mu\text{mol/L}$ 浓度时均可减少内皮细胞数量(P 值均 < 0.05), 有明显的抑制内皮再生能力, 而雷帕霉

表 1 6 种他汀对人平滑肌细胞增殖的抑制效果 ($n=6$)

药物	IC ₅₀ 值 (nmol/L)	功效比值	95% 可信 区间	P 值
匹伐他汀	193	1	—	—
氟伐他汀	836	0.230	0.119, 0.446	< 0.001
阿托伐他汀	2 512	0.077	0.039, 0.150	< 0.001
辛伐他汀	3 951	0.049	0.023, 0.104	< 0.001
瑞舒伐他汀	未计算	未计算	未计算	未计算
普伐他汀	未计算	未计算	未计算	未计算

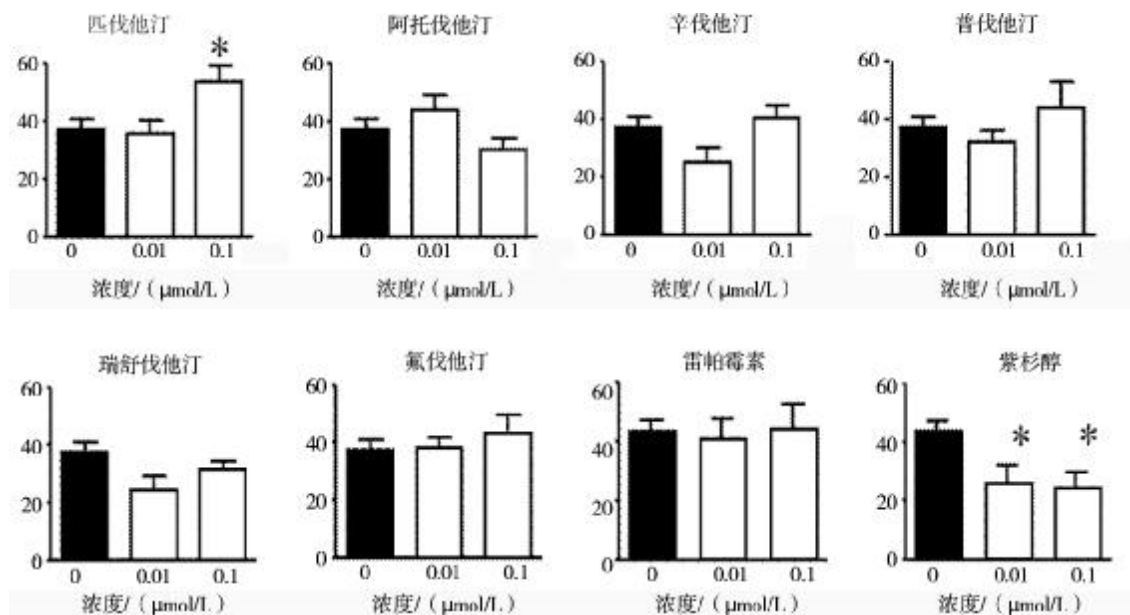


图 5 培养人脐带动脉血管内皮细胞的划痕实验

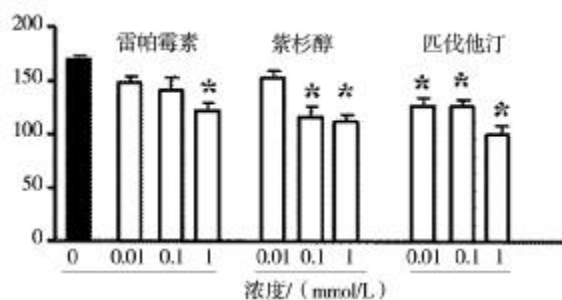


图 6 匹伐他汀、雷帕霉素及紫杉醇对人平滑肌细胞增殖的抑制效果

从以上结果可以看出,匹伐他汀是抑制血管平滑肌细胞增殖并促进内皮再生效果最强的一种药物。因此,我们选择将匹伐他汀作为纳米粒子溶出支架的搭载药物。

2.3 匹伐他汀纳米粒子涂层支架的有效性和安全性评价

支架置入 28 d 后见裸支架内膜增生明显,匹伐他汀 PLGA 纳米粒子涂层支架与雷帕霉素涂层支架有轻度内膜增生,且程度相近(图 7)。另外,对以

素则无此作用(图 5)。匹伐他汀、雷帕霉素和紫杉醇三种制剂在不同浓度(0.01、0.1、1 $\mu\text{mol/L}$)对平滑肌细胞增殖的抑制作用(图 6)。结果显示,紫杉醇在 0.1、1 $\mu\text{mol/L}$ 浓度时均对平滑肌细胞增殖有抑制作用($P < 0.05$);雷帕霉素在 1 $\mu\text{mol/L}$ 浓度时有明显抑制作用($P < 0.05$),而在 0.01、0.1 $\mu\text{mol/L}$ 无效;匹伐他汀在最低浓度(0.01 $\mu\text{mol/L}$)即可达到明显的抑制效果($P < 0.05$)。

上 3 种支架置入 7 d 后的扫描电镜(图 8)见裸支架以及匹伐他汀 PLGA 纳米粒子涂层支架的金属基架上可见内皮细胞层被覆,雷帕霉素涂层支架上可见炎性细胞粘附及纤维细胞出现。进一步对 3 种支架置入 28 d 后的新生内膜、纤维沉积、炎症反应以及内皮再生情况进行定量分析,新生内膜组织在匹伐他汀 PLGA 纳米粒子涂层支架组为 $(1.14 \pm 0.11) \text{mm}^2$,与裸支架组的 $(2.46 \pm 0.12) \text{mm}^2$ 相比明显减少($P < 0.01$),而与雷帕霉素涂层支架组的 $(1.08 \pm 0.10) \text{mm}^2$ 相近($P > 0.05$),即匹伐他汀 PLGA 纳米粒子涂层支架与雷帕霉素涂层支架对支架内再狭窄的抑制效果相同。雷帕霉素涂层支架组分别与裸支架组、匹伐他汀 PLGA 纳米粒子涂层支架组比较,其炎症、纤维沉积及内皮再生延迟均有明显增加(P 均 < 0.01),而这些不良反应在匹伐他汀 PLGA 纳米粒子涂层支架组没有发现。

3 讨论

PCI 是目前治疗冠心病的主要治疗方法之一,

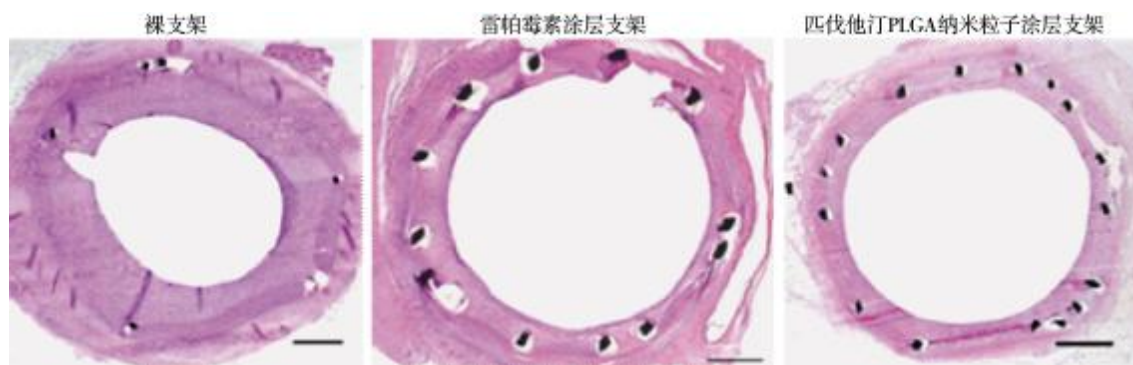


图 7 3 种支架置入 28 d 后的内膜增生比较(HE)

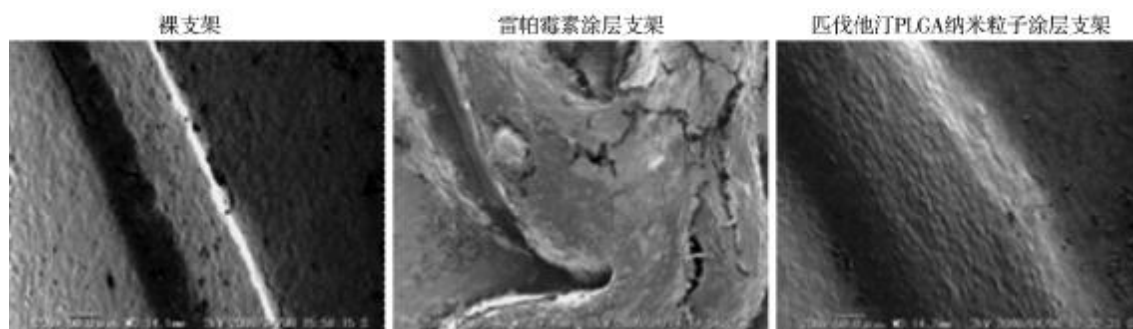


图 8 支架置入 7 d 后扫描电镜见裸支架及匹伐他汀 PLGA 纳米粒子涂层支架的金属基架上可见内皮细胞被覆,雷帕霉素涂层支架上可见炎症细胞黏附及纤维细胞出现($\times 10$)

然而,PCI术后的再狭窄问题是影响其术后患者生活质量(QOL)和预后的最大危险因素。DES的出现使再狭窄率明显降低^[5]。第一代的DES是含有可溶出免疫抑制剂、抗恶性肿瘤药物的支架系统。其初期的临床试验具有明显的抑制再狭窄效果。然而,从2006年后人们逐渐认识到DES由于使用药物或机体非吸收性聚合物存在很大的安全隐患,可导致迟发性血栓、冠脉痉挛等。其原因与血管壁细胞(特别是血管内皮细胞)的修复、再生功能受损有关^[1,6]。另外,在DES植入30 d后到2年内迟发性血栓的发生率在欧美为0.6%/年^[7],日本为0.2%/年^[8],频率虽然不高,但是一旦发作,大多数的病例(70%以上)将会发展为急性冠脉综合征(急性心肌梗死,心源性猝死),因此明显影响了临床预后。为此,临床上为了预防迟发性血栓,常需服用2种以上抗血小板药物,目前正在研发的生物可吸收性纳米粒子聚合物涂层支架更有效、更安全,将避免这些有害因素。在将纳米作为基石的药物输送系统(DDS)领域里,以纳米微粒和核糖体为核心,添加抗癌药物,纳米粒子一连接到细胞膜,就会向细胞内释放出含有的药物,如在纳米粒子表面接种化学修饰物,能选择性的与细胞、组织结合并具有缓释功能。

考虑到生物适应性、亲和性低的聚合物是引起

血管内皮修复、再生不全,迟发性支架内血栓形成的诱因,我们认为机体吸收性良好的高分子PLGA非常适合,PLGA是美国FDA批准使用的辅药,目前主要应用于生物体吸收缝合线、缝合补强材料、骨折固定材料、药物控制释放材料和组织工程等方面。其纳米粒子生理特征具有多样性:①由于PLGA加水后可分解,在生物体内容易被吸收,目前已在临床上使用,安全性已得到确认;②因粉末状PLGA比较稳定,适用于金属表面涂层;③到达目标组织、细胞后,会缓慢释放内载药物;④随着PLGA相对分子质量的改变,其在生物体内的吸收速度(加水分解的速度)也会发生变化,这样就有可能根据相对分子质量控制内载药物的释放速度^[9]。因此,PLGA纳米粒子在医疗器械材料或医药品中具有明显的优势。

关于支架涂层药物,第一代的DES使用了含有抑制平滑肌细胞增殖的免疫抑制剂或抗癌剂,由于这些药物在支架留置后对平滑肌的过度增殖有抑制作用从而抑制了再狭窄。但是,这些药物虽然抑制了平滑肌细胞增殖,但却存在以下问题:内皮细胞再生的延迟,抑制了骨髓源内皮祖细胞,组织因子的发现亢进等对内皮组织修复、再生不全的作用。发现免疫抑制药物和紫杉醇是引起修复、再生不全,迟发性血栓症的主要原因。我们通过体外实

验对血管平滑肌增殖有抑制作用,同时对促进血管内皮再生有较好作用的药物进行了筛选,其中加入他汀类药物的纳米粒子具有较好的血管保护作用。他汀是羟甲基戊二酰辅酶 A(HMG-CoA)还原酶抑制剂,是一类新型降血脂药物,为临床防治动脉粥样硬化的首选药物。许多研究发现全身使用他汀类药物具有多效性,如抑制动脉粥样硬化进展,可使已形成的动脉硬化斑块回缩,抑制支架内再狭窄,可使末梢血中血管内皮前驱细胞数量增加,促进受损血管内皮再生,改善内皮机能等。该类物质目前在世界上应用广泛,具有不依赖降低胆固醇的血管保护作用^[10]。现在临床常用的他汀类药物有普伐他汀、辛伐他汀、氟伐他汀、阿托伐他汀、匹伐他汀、瑞舒伐他汀 6 种。在临床常用剂量下,阿托伐他汀、匹伐他汀、瑞舒伐他汀比普伐他汀、辛伐他汀、氟伐他汀有更好的降低低密度脂蛋白(LDL)的作用。目前,对这些药物对胆固醇的降低作用及多效性是否有差异还在研究中。

我们为了将开发的纳米溶出粒子应用到临床上,要克服的困难和解决的课题还很多。支架搭载少量(20 ~ 30 μg)他汀有可能对安全且低侵袭纳米医疗有所启发。将来,也有可能用于急性冠脉综合征的预防治疗。下一步需要对长期的有效性、安全性进行评价,以及收集药物在体内的动态变化等更详细的数据。为了开展国内的开发研究,医工联合体制及政府的支持是不可缺少的。我们期望与相关机构(医药品、医疗器械生产机构)合作。

[参 考 文 献]

- [1] Serruys PW, Kutryk MJ, Ong AT, et al. Coronary-artery stents [J]. N Engl J Med, 2006, 354: 483 - 495.
- [2] Kawashima Y, Yamamoto H, Takeuchi H, et al. Properties of a peptide containing DL-lactide/glycolide copolymer nanospheres prepared by novel emulsion solvent diffusion methods [J]. Eur J Pharm Biopharm, 1998, 45: 41 - 48.
- [3] Nakano K, Egashira K, Tada H, et al. A third-generation, long-acting, dihydropyridine Calcium antagonist, azelnidipine, attenuates stent-associated neointimal formation in non-human primates[J]. J Hypertens, 2006, 24: 1881 - 1889.
- [4] Kubo M, Egashira K, Inoue T, et al. Therapeutic neovascularization by nanotechnology-mediated cell-selective delivery of pitavastatin into the vascular endothelium [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2009, 29: 796 - 801.
- [5] 王建红, 郭富强. 支架内再狭窄的发病机制研究[J]. 介入放射学杂志, 2008, 17: 754 - 758.
- [6] Lüscher TF, Steffel J, Eberli FR, et al. Drug-eluting stent and coronary thrombosis: biological mechanisms and clinical implications[J]. Circulation, 2007, 115: 1051 - 1058.
- [7] 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[J]. Lancet, 2007, 369: 667 - 678.
- [8] Kimura T, Morimoto T, Nakagawa Y, et al. Antiplatelet therapy and stent thrombosis after sirolimus-eluting stent implantation [J]. Circulation, 2009, 119: 987 - 995.
- [9] Panyam J, Zhou WZ, Prabha S, et al. Rapid endo-lysosomal escape of poly (DL-lactide-co-glycolide) nanoparticles: implications for drug and gene delivery [J]. FASEB J, 2002, 16: 1217 - 1226.
- [10] Takemoto M, Liao JK. Pleiotropic effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2001, 21: 1712 - 1719.

(收稿日期:2012-02-29)

(本文编辑:侯虹鲁)

[1] Serruys PW, Kutryk MJ, Ong AT, et al. Coronary-artery stents