

## • 实验研究 Experimental research •

## 聚合物涂层改性对药物洗脱支架植入后血管内膜修复的作用

熊筱伟, 朱劲舟, 杜润, 史宇航, 荆亚军, 张瑞岩

**【摘要】 目的** 研究雷帕霉素洗脱支架聚合物涂层改性促进血管内皮化及抑制内膜增殖的作用。**方法** 选择 32 只小型猪, 在冠状动脉内随机植入裸支架(BMS)15 枚、新型聚合物涂层支架(Polymer)17 枚、FireBird2 雷帕霉素洗脱支架 (SES-FB2)17 枚和新型聚合物涂层的雷帕霉素洗脱支架 (SES-Plus)15 枚, 分别于植入后 7、28 d 取材, 用扫描电镜分析内皮化程度, 并分别于 28、180 d 取材, 病理分析内膜增生程度。**结果** 扫描电镜分析显示, 与 SES-FB2 组相比, 支架植入后 7 d 和 28 d, SES-Plus 组内皮覆盖率显著增加(分别为  $23\% \pm 11\%$  比  $47\% \pm 21\%$  和  $84\% \pm 21\%$  比  $100\%$ ,  $P < 0.05$ ), 而 BMS、Polymer 和 SES-Plus 三组之间差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。病理分析显示, 支架植入后 28 d 和 180 d, SES-Plus 组和 SES-FB2 组间的新生内膜面积差异无统计学意义[分别为  $(2.28 \pm 0.84) \text{ mm}^2$  比  $(2.08 \pm 0.76) \text{ mm}^2$  和  $(3.19 \pm 0.63) \text{ mm}^2$  比  $(3.06 \pm 1.33) \text{ mm}^2$ ,  $P > 0.05$ ]。**结论** SES-Plus 能有效抑制内膜增生, 具有明显的促进内皮化作用。

**【关键词】** 血管内皮化; 新生内膜; 雷帕霉素洗脱支架; 聚合物

中图分类号: R541.1 文献标志码: B 文章编号: 1008-794X(2012)-08-0655-05

**Effect of the implantation of the new sirolimus-eluting stent with modified polymer on the neointimal repairment: an experimental study in swine** XIONG Xiao-wei, ZHU Jin-zhou, DU Run, SHI Yu-hang, JING Ya-jun, ZHANG Rui-yan. Department of Cardiology the Affiliated Ruijin Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200025, China

Corresponding author: ZHANG Rui-yan, E-mail: zhangruiyan@263.net

**【Abstract】 Objective** To evaluate the effect of the implantation of the new sirolimus-eluting stent (SES) with modified polymer on the neointimal inhibition and re-endothelialization in experimental swine. **Methods** Thirty-two swine were selected for this study. Bare metal stent (BMS,  $n = 15$ ), new-polymer coated stent (Polymer,  $n = 17$ ), Firebird2 sirolimus-eluting stent (SES-FB2,  $n = 17$ ) and new polymer coated SES (SES-Plus,  $n = 15$ ) were randomly implanted in the coronary arteries. At 7 and 28 days after the procedure, sampling was taken respectively for the analysis of in-stent endothelialization extent with scanning electron microscope. At 28 and 180 days after the treatment, sampling was taken respectively and sent for pathological analysis of neointimal proliferation degree. **Results** Scanning electron microscopy showed that at 7 days after stent implantation the endothelialization rates in BMS, Polymer, SES-FB2 and SES-Plus groups were  $42\% \pm 16\%$ ,  $41\% \pm 17\%$ ,  $23\% \pm 11\%$  and  $47\% \pm 21\%$  respectively. The endothelialization rate of SES-FB2 group was significantly lower than that of each of other three groups ( $P < 0.05$ ). At 28 days after stent implantation the endothelialization rate in SES-FB2 group was only  $84\% \pm 21\%$ , while in all the other three groups the endothelialization rate was  $100\%$  ( $P < 0.05$ ). No statistically significant difference in the endothelialization rate existed among BMS, Polymer and SES-Plus groups ( $P > 0.05$ ). Pathologic examination indicated that at 28 days after stent implantation the neointimal area of SES-FB2 and SES-Plus group was  $(2.08 \pm 0.76) \text{ mm}^2$  and  $(2.28 \pm 0.84) \text{ mm}^2$  respectively, while at 180 days after stent implantation the neointimal area of SES-FB2 and SES-Plus group was  $(3.06 \pm 1.33) \text{ mm}^2$  and  $(3.19 \pm 0.63) \text{ mm}^2$  respectively. The differences in neointimal area at 28 and 180 days after stent implantation between SES-FB2 and SES-

Plus group were not significant ( $P > 0.05$ ).

**Conclusion** New polymer coated SES can effectively inhibit neointimal proliferation

DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2012.08.010

作者单位: 200025 上海交通大学医学院附属瑞金医院心内科

通信作者: 张瑞岩 E-mail: zhangruiyan@263.net

and promote vascular endothelialization.(J Intervent Radiol, 2012, 21: 655-659)

【Key words】 vascular endothelialization; neointima; sirolimus-eluting stent; polymer

药物洗脱支架(DES)因其良好的机械性能和生物学效应被誉为经皮冠状动脉介入治疗术(PCI)史上革命性的科技<sup>[1]</sup>。临床试验表明,同传统的裸支架(BMS)相比,第一代 DES[紫杉醇洗脱支架(PES, Taxus)和雷帕霉素洗脱支架(SES, Cypher)]能显著抑制内膜增生,减少支架内再狭窄<sup>[2]</sup>。然而,DES在减少管腔丢失的同时也因抑制内膜形成和支架内不完全内皮覆盖而增加晚期支架内血栓(LST)的风险<sup>[3]</sup>。

越来越多的证据表明,DES常用的非降解高分子涂层聚合物能引起慢性炎症反应,影响内皮覆盖而导致 LST<sup>[4]</sup>。鉴于此而开发的生物可降解聚合物涂层尽管在实验中显示一定的积极效果<sup>[5]</sup>,但其临床应用效果还有待证实。苯乙烯-异丁烯-苯乙烯多聚合物[poly styrene-b-isobutylene-b-styrene, SIBS]因其良好的生物相容性被应用于 Taxus 和国产 SES Firbird2 支架。临床试验证明,微创医疗器械(上海)有限公司生产的 Firbird2 与 Cypher 和 Taxus 具有同等的临床效果,然而,作为其涂层聚合物的 SIBS 在最近的研究中却被发现不尽完美<sup>[6]</sup>。为此,我们对 SIBS 进行了修饰改性以增加其生物相容性,本文旨在通过动物模型评价该新型聚合物涂层雷帕霉素洗脱支架(SES-Plus)抑制内膜增生和促进内皮修复的作用。

## 1 材料与方法

### 1.1 支架材料

实验采用钴铬合金 BMS、新型聚合物涂层支架(Polymer)、SES-Plus(雷帕霉素, 8  $\mu\text{g}/\text{mm}$ )和作为标准对照的 Firbird2 雷帕霉素药物洗脱支架(SES-FB2),均由微创医疗器械(上海)有限公司提供。所有支架尺寸均为 3.0 mm  $\times$  18 mm。

### 1.2 体外药代动力学实验

SES-Plus 的体外释放动力学研究根据文献方法进行<sup>[7]</sup>。即在 37℃下,将 SES-Plus 置于 1.5 ml 含 10% BSA 的中性(pH 7.4)磷酸盐缓冲液(PBS)组成的释放介质中浸泡 28 d。分别在 3 h、1、7 和 14 d 时间点取出支架放入新的释放介质,用高效液相色谱法测定并记录各时间点释放介质中雷帕霉素的水平。结果用雷帕霉素释放总量的质量百分数表示,

并按时间点分析药物释放曲线。

### 1.3 动物模型和手术操作

选取 3 月龄 25 ~ 35 kg 小型猪(上海农学院实验动物养殖场),本实验获上海交通大学动物保护和和使用委员会许可,并遵守美国心脏协会(AHA)有关实验动物的使用规定。术前 3 d 和术后每天直至取材时间点,每只动物经口饲给予 100 mg/d 阿司匹林和 75 mg/d 氯吡格雷。术前每只动物分别给予 1 mg 阿托品和氯胺酮麻醉(20 mg/kg)。经股动脉建立动脉通道后,给予肝素 7 500 u,用数字血管造影机按标准方法行血管造影,以指引导管为参照测定血管直径,按照支架:血管 1.1 : 1 的标准于左前降支和右冠状动脉随机植入 15 枚 BMS,17 枚 Polymer,17 枚 SES-FB2 和 15 枚 SES-Plus 支架。术后及术后 3 d 予以抗生素预防感染。

于术后 7、28 和 180 d 在肝素化下分别麻醉处死动物,立即取出支架段血管,PBS 冲洗后分成两半分别放入 2.5%的戊二醛和 4%甲醛溶液中 4℃固定,制成标本用于电镜和组织病理学分析。

### 1.4 组织病理学分析

血管标本经丙酮脱水固定处理后,用甲基丙烯酸甲酯塑料包埋后聚合,然后在每个支架样品的中心部位用硬组织切片机(EXAKT, Germany)切成 10  $\mu\text{m}$  薄片,磨平抛光后 HE 染色,用光学显微镜观察。利用 AxioVision4.7 (Carl Zeiss MicroImaging, Germany)软件计算并记录每枚支架的以下数据:管腔面积(LA),内弹力膜面积(IEM),新生内膜厚度(NT),新生内膜面积(NA),狭窄面积百分数(PAS)用  $(1-\text{LA}/\text{IEM}) \times 100\%$  表示。并根据 Schwartz 等<sup>[8]</sup>和 Kornowski 等<sup>[9]</sup>的方法计算血管损伤评分和支架周围的炎症评分,比较并分析 4 周和 26 周支架内狭窄变化程度。由两名有经验且对实验组未知的病理学专家参与数据分析。

### 1.5 扫描电镜分析

血管标本经 1%四氧化锇处理后蒸馏水清洗,分别再经不同浓度(50%、70%、80%、90%和 100%)乙醇脱水后真空临界点干燥、喷金。在扫描电镜下分别放大 50 倍和 400 倍观察拍照。并用 Image-Pro Plus System 软件分析 1 周和 4 周后的支架内皮化程度。

## 1.6 数据分析

采用 SPSS11.5 统计软件对数据进行分析,结果用均值  $\pm$  标准差表示。各组间比较采用 one-way ANOVA 和 two-tailed  $t$  检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 药代动力学

SES-Plus 的体外药物释放结果显示,在 3 h、24 h、7 d 和 14 d,药物释放百分数分别为 20.5%、50.9%、66.4%和 85.2%(图 1)。

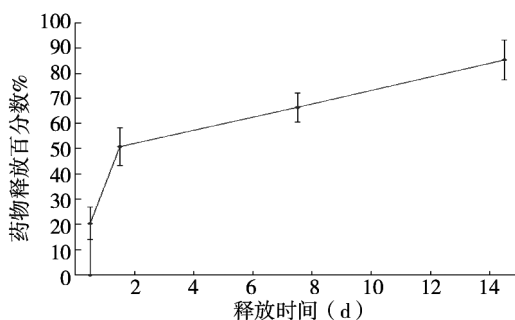


图 1 SES-Plus 体外药物释放曲线图

### 2.2 病理分析

所有实验动物均顺利植入支架,并健康存活至各取材时间点。病理分析显示,各组支架内膜呈典型的平滑肌增生伴纤维化和细胞外基质沉积及不同程度的炎细胞浸润。术后 4 周,BMS、Polymer、SES-FB2 和 SES-Plus 组的 LA 和 NA 分别为  $(3.66 \pm 0.74) \text{ mm}^2$ 、 $(3.45 \pm 1.25) \text{ mm}^2$ 、 $(3.61 \pm 1.05) \text{ mm}^2$ 、 $(3.69 \pm 0.62) \text{ mm}^2$  和  $(2.12 \pm 0.65) \text{ mm}^2$ 、 $(2.28 \pm 1.16) \text{ mm}^2$ 、 $(2.08 \pm 0.76) \text{ mm}^2$ 、 $(2.28 \pm 0.84) \text{ mm}^2$ , NT 和 PAS 分别为  $(0.63 \pm 0.12) \text{ mm}$ 、 $(0.86 \pm 0.44) \text{ mm}$ 、 $(0.61 \pm 0.20) \text{ mm}$ 、 $(0.65 \pm 0.10) \text{ mm}$  和  $0.37 \pm 0.08$ 、 $0.40 \pm 0.23$ 、 $0.31 \pm 0.16$ 、 $0.33 \pm 0.08$ ,各组间差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。植入后 4 周炎症评分显示,SES-FB2 组平均积分较 SES-Plus 组增加 ( $2.04 \pm 0.27$  比  $0.90 \pm 0.22$ ,  $P < 0.05$ ),BMS、Polymer 和 SES-Plus 组之间差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。术后 26 周,与 BMS 组相比,SES-Plus 组的 LA、NT、NA 和 PAS 均有明显减轻 [分别为  $(3.73 \pm 1.45) \text{ mm}^2$  比  $(2.39 \pm 0.85) \text{ mm}^2$ 、 $(0.76 \pm 0.15) \text{ mm}$  比  $(1.26 \pm 0.33) \text{ mm}$ 、 $(3.19 \pm 0.63) \text{ mm}^2$  比  $(4.46 \pm 0.85) \text{ mm}^2$  和  $0.44 \pm 0.11$  比  $0.71 \pm 0.11$ ,  $P < 0.05$ ],而 BMS 与 Polymer 及 SES-FB2 与 SES-Plus 间则差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 1 和图 2。

表 1 四组支架植入术后 4、26 周各指标比较

指标	BMS	Polymer	SES-FB2	SES-Plus
4 周/n	7	8	8	7
损伤积分	$1.50 \pm 0.10$	$1.53 \pm 0.17$	$1.54 \pm 0.09$	$1.42 \pm 0.2$
平均管腔面积( $\text{mm}^2$ )	$3.66 \pm 0.74$	$3.45 \pm 1.25$	$3.61 \pm 1.05$	$3.69 \pm 0.62$
平均内弹力膜面积( $\text{mm}^2$ )	$5.78 \pm 0.58$	$5.73 \pm 0.54$	$5.69 \pm 0.53$	$6.07 \pm 0.52$
平均新生内膜面积( $\text{mm}^2$ )	$2.12 \pm 0.65$	$2.28 \pm 1.16$	$2.08 \pm 0.76$	$2.28 \pm 0.84$
平均新生内膜厚度(mm)	$0.63 \pm 0.12$	$0.86 \pm 0.44$	$0.61 \pm 0.20$	$0.65 \pm 0.10$
狭窄面积百分数(%)	$0.37 \pm 0.08$	$0.40 \pm 0.23$	$0.31 \pm 0.16$	$0.33 \pm 0.08$
炎症积分	$1.01 \pm 0.17$	$0.95 \pm 0.39$	$2.04 \pm 0.27$	$0.90 \pm 0.22^a$
26 周/n	5	6	6	5
损伤积分	$2.15 \pm 0.45$	$2.16 \pm 0.56$	$1.98 \pm 0.35$	$1.84 \pm 0.40$
平均管腔面积( $\text{mm}^2$ )	$2.39 \pm 0.85$	$3.70 \pm 1.12$	$3.94 \pm 1.62^a$	$3.73 \pm 1.45^a$
平均内弹力膜面积( $\text{mm}^2$ )	$6.85 \pm 1.10$	$7.44 \pm 1.16$	$7.00 \pm 0.29$	$6.95 \pm 1.04$
平均新生内膜面积( $\text{mm}^2$ )	$4.46 \pm 0.85$	$3.74 \pm 1.25$	$3.06 \pm 1.33^a$	$3.19 \pm 0.63^a$
平均新生内膜厚度(mm)	$1.26 \pm 0.33$	$0.93 \pm 0.27$	$0.75 \pm 0.17^a$	$0.76 \pm 0.15^a$
狭窄面积百分数(%)	$0.71 \pm 0.11$	$0.51 \pm 0.17$	$0.41 \pm 0.14^a$	$0.44 \pm 0.11^a$
炎症积分	$0.57 \pm 0.25$	$0.43 \pm 0.26$	$0.50 \pm 0.14$	$0.51 \pm 0.12$

<sup>a</sup> 与 BMS 组相比  $P < 0.05$ ; <sup>b</sup> 与 SES-FB2 组相比  $P < 0.05$

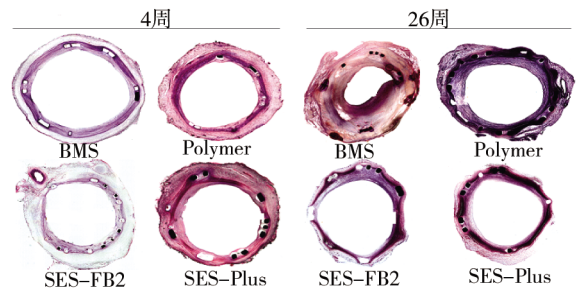


图 2 光镜下支架植入术后 4 周各组内膜增生无差异;术后 26 周,SES-Plus 组内膜增生程度明显减轻(HE,  $\times 10$ )

### 2.3 扫描电镜分析

电镜观察发现,术后 1 周各组血管内支架未完全覆盖,可见随血流方向排列的纤维素样沉积伴不完全内皮覆盖,BMS、Polymer、SES-FB2 和 SES-Plus 组的内皮细胞覆盖率分别为  $42\% \pm 16\%$ 、 $41\% \pm 17\%$ 、 $23\% \pm 11\%$  和  $47\% \pm 21\%$ ,与其他三组相比,SES-FB2 组内皮细胞覆盖率较低,组间差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。各组内皮覆盖及未覆盖区域均有少量血小板黏附,且未覆盖及支架裸露区血小板黏附明显。支架植入 4 周后,除 SES-FB2 组内皮化仅为  $84\% \pm 21\%$  外,其他各组均达 100%,组间差异有统计学意义( $P < 0.05$ ,图 3 ~ 4)。与植入后 1 周相比,植入后 4 周各组血小板黏附有明显减少,但在内皮覆盖下依然可见在内皮化的管腔表面有少量血小板黏附,但未见血栓形成。

## 3 讨论

本研究显示,SES-Plus 与目前临床使用的 SES 相比①具有安全稳定的机械性能和生物学效应,与

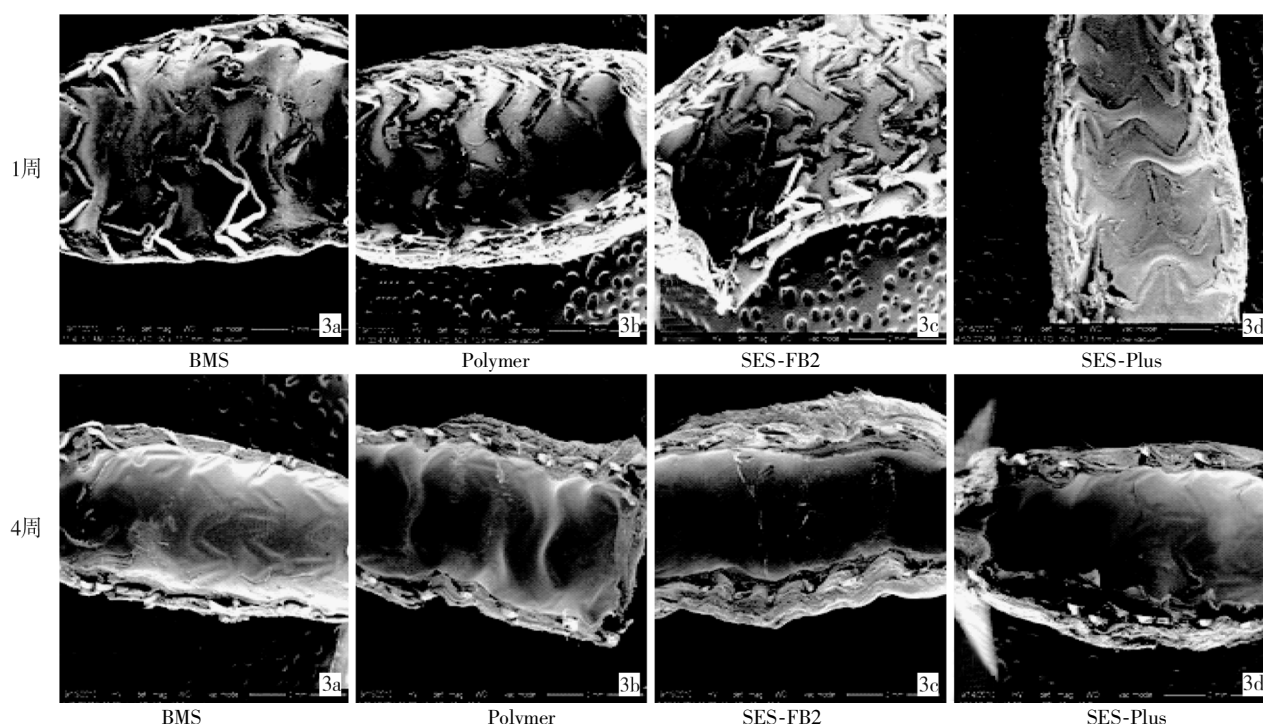
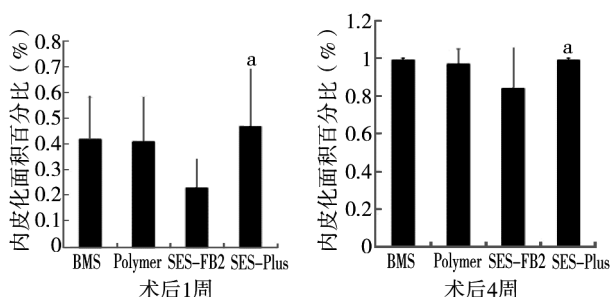


图 3 支架植入后 1 周和 4 周扫描电镜观察各组支架内内皮覆盖照片 ( $\times 50$ )



与 SES-FB2 组相比  $*P < 0.05$ 。

图 4 术后 1 周和 4 周各组内皮化程度

SES 3 d 后 57% 的药物释放量相比<sup>[10]</sup>, SES-Plus 的药物释放具有一定的可控性, 能更长时间保持局部有效的药物浓度; ② 在抑制内膜增生方面与目前临床使用的 SES 作用相似; ③ 能减轻炎症反应, 并对支架植入后内皮化具有一定的促进作用。

### 3.1 DES 和血管反应

尽管 DES 能有效降低 BMS 支架内再狭窄的发生, 但支架植入后期由内膜增生所导致的支架内再狭窄的风险依然存在。长期动物实验观察发现, Cypher 伴有持续的慢性炎症反应和相应的内膜增生, 以及纤维素沉积和炎性细胞浸润 (Cypher 以巨细胞, Taxus 以嗜嗜/嗜酸粒细胞为主) 为特点的不完全修复在两种 DES 植入后持续存在<sup>[11]</sup>, 且炎症反应在药物释放后达到高峰, 不可降解的涂层聚合物的作用是最可能的解释。Suzuki 等<sup>[10]</sup>研究发现, 作为

Cypher 涂层的 PEVA/PBMA [poly (ethylene-co-vinyl acetate)/poly n-butyl methacrylate] 能引起炎症反应, 且呈一定的剂量效应关系, 也更支持这一观点。

大规模临床研究表明, 与 PES 相比, SES 在减小内膜增生抑制再狭窄风险方面有更好的效果<sup>[12-14]</sup>。Shinozaki 等<sup>[15]</sup>用可降解的涂层 PES 研究表明, 与 BMS 相比, 其具有明显的抑制再狭窄作用, 但 3 个月 ( $49\% \pm 4\%$ ) 的狭窄百分数与本研究 6 个月的  $44\% \pm 11\%$  相比不具任何优势。研究表明, 与 Cypher 和 Taxus 相比, 在中国广泛应用的 SES-FB2 并没有表现出不良事件差异<sup>[16-17]</sup>。本研究发现, 在抑制内膜增生方面, 经修饰的 SES-Plus 与 BMS 相比作用明显, 与 SES-FB2 相比无明显区别, 但在炎症反应评估方面, SES-Plus 较轻。

### 3.2 内皮覆盖和 LST

Mcfadden 等<sup>[18]</sup>于 2004 年报道因停用抗血小板治疗所导致的 LST 形成的病例引起了人们对 DES 安全性的普遍关注。既往研究发现, DES 植入后 LST 的主要原因是不完全的内皮覆盖和持续裸露的支架所致, 且更易发生在晚期管腔丢失较少的患者, 一项关于 DES 和 BMS 的荟萃分析也支持 LST 在 DES 组发生高于 BMS 组的观点<sup>[19]</sup>。但也有实验表明, 更大程度的内膜增生并不意味着 LST 风险的降低<sup>[12-13]</sup>。

作为 DES 安全特性的指标, 理想的内皮化不仅

是支架内一层内皮细胞的覆盖,而且包括内皮细胞正常功能的完全恢复<sup>[1]</sup>。众多研究表明,即使在 DES 植入后内皮完全覆盖的 6 个月后依然有持续的内皮功能失调<sup>[20]</sup>。在本研究中,我们也发现,随着时间的延长,内皮化逐渐完成,但存在内皮形态差异和内皮细胞边界模糊不清等问题,且包括 BMS 和 SES-Plus 在内的完全内皮细胞覆盖的管腔内依然有血小板黏附现象。本研究中我们也发现,内皮覆盖区域的血小板黏附与未覆盖区域相比有明显减少,且与 SES-FB2 相比,SES-Plus 内皮细胞的高覆盖率表明其具有明显的促进内皮化作用,提示 SES-Plus 对 DES 植入后早期和晚期发生的血栓均有一定的预防和降低其风险的作用。

### 3.3 研究的局限性

尽管本研究中 SES-Plus 显示出一定的促内皮化和抑制内膜增生的作用,但在支架植入 6 个月后慢性炎症反应依然存在,并且观察时间未再延长。因此,与 SES-FB2 相比,SES-Plus 是否会继续表现出减少 LST 风险或表现出有效的抑制内膜增生作用,还需进一步观察。同时,本研究模型均为血管正常的健康动物,SES-Plus 是否能在有病变的人体具有同样的效果有待于大量的临床试验支持和进一步的探索。

### 参考文献

- [1] Honda Y. Drug-eluting stents. Insights from invasive imaging technologies[J]. Circ J, 2009, 73: 1371 - 1380.
- [2] Moses JW, Leon MB, Popma JJ, et al. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery[J]. N Engl J Med, 2003, 349: 1315 - 1323.
- [3] Camenzind E, Steg PG, Wijns W. Stent thrombosis late after implantation of first-generation drug-eluting stents: a cause for concern[J]. Circulation, 2007, 115: 1440 - 1455.
- [4] Nebeker JR, Virmani R, Bennett CL, et al. Hypersensitivity cases associated with drug-eluting coronary stents: a review of available cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports (RADAR) project [J]. J Am Coll Cardiol, 2006, 47: 175 - 181.
- [5] Tamai H, Igaki K, Kyo E, et al. Initial and 6-month results of biodegradable poly-L-lactic acid coronary stents in humans[J]. Circulation, 2000, 102: 399 - 404.
- [6] Pinchuk L, Wilson GJ, Barry JJ, et al. Medical applications of poly(styrene-block-isobutylene-block-styrene) ("SIBS") [J]. Biomaterials, 2008, 29: 448 - 460.
- [7] Alexis F, Venkatraman SS, Kumar RS, et al. In vitro study of release mechanisms of paclitaxel and rapamycin from drug-incorporated biodegradable stent matrices[J]. J Control Release, 2004, 98: 67 - 74.
- [8] Schwartz RS, Huber KC, Murphy JG, et al. Restenosis and the proportional neointimal response to coronary artery injury: results in a porcine model [J]. J Am Coll Cardiol, 1992, 19: 267 - 274.
- [9] Kornowski R, Hong MK, Tio FO, et al. In-stent restenosis: contributions of inflammatory responses and arterial injury to neointimal hyperplasia [J]. J Am Coll Cardiol, 1998, 31: 224 - 230.
- [10] Suzuki T, Kopia G, Hayashi S, et al. Stent-based delivery of sirolimus reduces neointimal formation in a porcine coronary model[J]. Circulation, 2001, 104: 1188 - 1193.
- [11] Finn AV, Kolodgie FD, Harnek J, et al. Differential response of delayed healing and persistent inflammation at sites of overlapping sirolimus- or paclitaxel-eluting stents [J]. Circulation, 2005, 112: 270 - 278.
- [12] Schömig A, Dibra A, Windecker S, et al. A meta-analysis of 16 randomized trials of sirolimus-eluting stents versus paclitaxel-eluting stents in patients with coronary artery disease [J]. J Am Coll Cardiol, 2007, 50: 1373 - 1380.
- [13] Murakami D, Takano M, Yamamoto M, et al. Advanced neointimal growth is not associated with a low risk of in-stent thrombus. Optical coherence tomographic findings after first-generation drug-eluting stent implantation[J]. Circ J, 2009, 73: 1627 - 1634.
- [14] 杜润, 张瑞岩, 朱政斌, 等. 西罗莫司洗脱支架与紫杉醇洗脱支架抑制血管内膜增生的血管内超声比较[J]. 中国循环杂志, 2009, 24: 111 - 115.
- [15] Shinozaki N, Yokoi H, Kadota K, et al. Initial and follow-up results of the BiodivYsio phosphorylcholine coated stent for treatment of coronary artery disease[J]. Circ J, 2005, 69: 295 - 300.
- [16] Dou KF, Xu B, Yang YJ, et al. Comparison of long-term clinical outcome after successful implantation of Firebird sirolimus- and Taxus paclitaxel-eluting stents in Chinese population: analysis of a large single center registry [J]. Chin Med J, 2010, 123: 810 - 815.
- [17] Chen JL, Gao LJ, Yang YJ, et al. Comparison of the incidence of late stent thrombosis after implantation of different drug-eluting stents in the real world coronary heart disease patients: three-year follow-up results[J]. Chin Med J, 2010, 123: 778 - 781.
- [18] Mcfadden EP, Stabile E, Regar E, et al. Late thrombosis in drug eluting coronary stents after discontinuation of anti-platelet therapy[J]. Lancet, 2004, 369: 1519 - 1521.
- [19] Bavry AA, Kumbhani DJ, Helton TJ, et al. Late thrombosis of drug-eluting stents: a meta-analysis of randomized clinical trials [J]. Am J Med, 2006, 119: 1056 - 1061.
- [20] Fuke S, Maekawa K, Kawamoto K, et al. Impaired endothelial vasomotor function after sirolimus-eluting stent implantation[J]. Circ J, 2007, 71: 220 - 225.

(收稿日期: 2012-04-018)

(本文编辑: 侯虹鲁)