

• 专 论 Special comment •

新一代药物洗脱支架及其抗血栓形成的作用

欧阳墉, 欧阳雪晖, 张学军, 王智勇

【摘要】 本文旨在使介入放射学科医师,特别是从事经皮冠状动脉介入治疗的心内科医师,对多种新一代药物洗脱支架 (drug-eluting stents, DESs) 及其抗血栓形成的作用或降低支架内血栓形成 (stent thrombosis, ST) 发病率的功效有更多的认知。为此,通过近期文献复习和研发产业/市场调研后,对第 1 代 DESs 并发 ST 的主要相关因素作了扼要的回顾性分析。继而,对近年来从技术革新和材料的更新/改进着手,成功研发出具有抗血栓形成作用的多种新一代 DESs,包括支架平台材料和构型、载入药物、载体和载药技术的更新或改进等,依序以图文相结合的方式进行了综合性阐述。此外,对生物全降解性 DESs 的研发和前景也作了简要的探讨。

【关键词】 经皮冠状动脉介入治疗; 药物洗脱支架; 纳米材料和纳米技术; 全降解性药物洗脱支架; 支架内血栓形成

中图分类号: R979.1 文献标志码: A 文章编号: 1008-794X(2014)-05-0369-07

The new generation drug-eluting stents and their effects of anti-thrombosis OUYANG Yong, OUYANG Xue-hui, ZHANG Xue-jun, WANG Zhi-yong. Department of Interventional Radiology, People's Hospital of Inner Mongolia Autonomous Region, Huhhot 010017, China

Corresponding author: ZHANG Xue-jun, E-mail: zhxj0208@sohu.com

【Abstract】 This paper aims to make a comprehensive review about the new generation drug-eluting stents and their effects of anti-thrombosis to decrease stent thrombosis (ST), which are very helpful for interventional radiologists, especially for cardiologists who are engaged in percutaneous coronary interventional therapy. Based on the review of recently published academic papers and the investigation of the manufacturers and market of stent, the main factors related to ST complication which is associated with new generation drug-eluting stents are retrospectively and briefly analyzed. Besides, a variety of new generation drug-eluting stents with anti-thrombosis effect that are being successfully developed recently with new technology and new materials, including the renewal or improvement of the stent platform, loaded drug, carrier and its loading technology, etc. are comprehensively described in this paper in a combination way of vivid pictures with corresponding essay. In addition, the development and the prospect in clinical application of biodegradable drug-eluting stents are also briefly discussed in this paper. (J Intervent Radiol, 2014, 23: 369-375)

【Key words】 percutaneous coronary intervention; drug-eluting stent; nanomaterial and nanotechnology; biodegradable drug-eluting stent; in-stent thrombosis

20 世纪末至 21 世纪初,第一代药物洗脱支架 (drug-eluting stents, DESs) 问世,当时经美国 FDA 批准用于冠状动脉的第一代 DESs 有西罗莫司洗脱支架 (sirolimus-eluting stent SES) 和紫杉醇洗脱支架

(paclitaxel-eluting stent, PES)。然而,随着经皮冠状动脉介入治疗的发展和第一代 DESs 的普及应用,支架内血栓形成 (stent thrombosis, ST),特别是晚期和超晚期支架内血栓形成 (late stent thrombosis, LST; very late stent thrombosis, VLST),发病率渐见增多,虽然文献报道其发病率并不高 (LST 0.1% ~ 0.6%, VLST 0.9%),但其病死率可高达 40%,致使第一代 DESs 的临床应用安全性和远期疗效备受质

DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2014.05.001

作者单位: 010070 呼和浩特市内蒙古自治区人民医院介入放射科(欧阳墉、欧阳雪晖、张学军),心脏介入科(王智勇)

通信作者: 张学军 E-mail: zhxj0208@sohu.com

疑^[1-2]。近年来,在第一代 DESs 并发 ST 的机制研究基础上,国内外研发产业从技术革新和材料的更新/改进着手,研发出具有抗血栓形成作用的多种新一代 DESs,其中多数通过了多中心临床试验或注册研究并进入商售市场。笔者通过近期文献和研发产业/市场的深入调研后,于本文中先对第一代 DESs 并发 ST 的主要相关因素作了扼要的回顾性分析,继而对目前国内外市售的具有抗血栓形成作用的多种新一代 DESs 的研发现状,包括支架平台材料和构型、载入药物、载体和载药技术的更新/改进以及纳米材料和纳米技术的应用等,依序以图文相结合的方式进行了综合性阐述。此外,对生物全降解性 DESs 的研发和前景也作了简要的探讨。

1 第一代 DESs 并发 ST 的主要相关因素

第一代 DESs (SES 和 PES) 的支架内血栓形成机制尚未能完全明确,涉及许多因素,目前认为有下列 3 个主要相关因素:① 载入药物所致的靶血管再内皮化延迟以及凝血和纤溶系统失衡:主要是由于载入的抗增殖药物(西罗莫司、紫杉醇)在抑制血管平滑肌细胞增殖和迁移的同时,也抑制了血管内皮细胞再生,并通过影响内皮祖细胞的数量和功能,进一步延缓靶血管的再内皮化过程,导致第一代 DESs 植入术后的以“再内皮化不全和纤维素持续沉积”为特点的延迟修复,增加了 LST 和 VLST 的风险^[1-2]。从 Ikenaga 等^[3]和 Guagliumi 等^[4]通过光学相干断层成像、血管镜和血管超声成像对植入第一代 DESs 的冠状动脉病变患者活体观察、Nakazawa 等^[5]对 174 例植入第一代 DESs 的冠状动脉病变死亡患者尸检结果、以及张琳等^[6]的动物实验研究,都得到了充分证实。同时,易于穿透血管壁并滞留于血管壁组织内的西罗莫司或紫杉醇,还可促进纤溶酶原激活物抑制剂(plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1)的高表达,和组织型纤溶酶原激活剂(tissue type plasminogen activator, t-PA)的低表达,从而导致机体凝血和纤溶系统稳态平衡的破坏,也构成第一代 DESs 植入术后并发 ST 的潜在因素^[7-9]。② 载药涂层引起靶血管组织的过敏反应或(和)炎性反应:第一代 DESs 的载药涂层皆为非降解性高分子共聚物,长期滞留于血管壁组织可引起过敏反应或(和)炎性反应,最终导致 ST。Nakazawa 等^[5]和 Nebeker 等^[10]在植入第一代 DESs 的冠状动脉病变死亡患者尸检中均发现靶血管局部组织有大量 CD45 阳性淋巴细胞和嗜酸粒细胞浸润,从组

织上得到了证实。③ 支架平台材料和构型以及其植入技术:第一代 DESs 的支架平台皆由支撑力(径向强度)较低和弹性模量较大(柔顺性较差)的医用不锈钢(316LSS)制成,植入迂曲钙化的狭窄血管后,本身就易引起贴壁不良和支架局部扩张不全,直接影响血管的再内皮化;此外,由于初期制作技术和工艺的限制,第一代 DESs 的 316LSS 支架平台构型也不够精细(如支架杆直径较大、间距较小),支架植入术后继发的异常血液流变学变化将促进局部的血小板凝聚而形成血栓,尤其于支架杆落叠处(2 倍支架杆厚度)更为明显^[11]。Wilson 等^[12]对猪冠状动脉串联植入第一代 SES 和 PES 的实验结果证实,支架杆重叠段明显的慢性炎性反应、内皮化延迟和纤维素沉积最终导致局部血管修复延迟和 LST,并认为是由于重叠段局部血管壁组织蓄积了双倍剂量的药物和聚合物所致。临床实践也证实:对弥漫性长狭窄的冠状动脉病变患者施行第一代 DESs 串联植入治疗,将增加 LST 和再狭窄的风险^[13]。

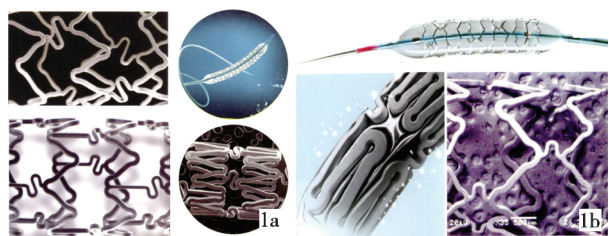
2 新一代 DESs 的研究和开发现状

综上所述,国内外学者主要从下列 3 个关键因素着手研究和开发:① 支架平台材料和构型的更新或改进;② 载入药物的更新;③ 载体和载药技术的更新或改进。但是,对上述 3 方面都作了更新或改进的新一代 DESs 为数很少,多数只对其中 1 个或 2 个因素作了更新或改进;所以,各种新一代 DESs 抗血栓形成的作用或降低 ST 发病率的功效程度不一。

2.1 支架平台材料和构型的更新或改进

现今市售的新一代 DESs 仍然采用金属/合金支架平台,但已有不少新一代 DESs 采用钴合金材料取代 316LSS,如钴铬合金(cobalt-chromium alloy, CoCr)、铂铬合金(platinum-chromium alloy, PtCr)等。与 316LSS 比较,CoCr 具有更好的物理和机械性能,如更高的拉伸强度和屈服强度(约高出 316LSS 3 倍)、较低的弹性模量、较高的密度和非铁磁性等;因此,应用现今计算机辅助设计的精密机械和自动化激光切割加工等技术,则可用更纤细、径向强度更高的 CoCr 支架梁构建多节段连接更好的开环型支架^[14]。新一代 DESs 采用这种更细、更强和更柔顺的 CoCr 支架平台,不仅便于输送到位、利于 X 线下追踪(可视性好)和 MRI 随访,而且可降低 ST 发病率。例如,Firebird 2 SES (Microport, 上海)由于采用了 CoCr TANGO™ 支架平台,较之其第一代

Firebird SES(采用 316LSS MUSTANG™ 支架平台), 支架梁厚度由 0.004 5 英寸减小为 0.003 4 英寸, 金属覆盖率(MCE)由 15%降为 11.6%~13.7%, 但径向强度提高了 15%、柔顺性增加 34%, 多中心前瞻性临床注册(5 084 例)研究结果还证实 Firebird 2 SES 植入术后 1 年和 2 年的 LST 和 VLST 分别下降至 0.54%和 0.64%^[15](图 1)。除 Firebird 2 SES 以外, 目前商售的新一代 DESs 中采用 CoCr 支架平台者还有: Endeavor DES 和 Resolute DES (Medtronic, US); Xience V DES 和 Xience PRIME DES (Abbott, US); 部分国产新一代 DESs, 如 Tivoli SES、Noya SES 和 Helios SES 等。钴合金中之 PtCr 的物理和机械性能更优于 CoCr, 但由于价格昂贵而较少应用。新近研发的 PROMUS™ Element™ DES (Boston Scientific, US), 是目前唯一以 PtCr 支架为平台的新一代商售 DES, 具有更薄的支架梁厚度(0.003 2 英寸)和新颖构型(如更短节段以反式双螺旋连接、支架梁顶端的巢式设计), 与上述用 CoCr 支架平台的新一代 DESs 比较, PROMUS™ Element™ DES 的径向强度高出 80%, 弹性回缩减少 30%, X 线下可视性更好(铂密度是钴或铬的 2 倍以上), 并具有更佳的柔顺性和输送性能, 更有利于降低 ST 风险(图 2)。



1a Firebird 2 DES CoCr 1b Firebird DES 316LSS TANGO 支架, 支架梁厚度 MUSTANG 支架, 支架梁厚度 0.003 4 英寸 MCE 11.6% 0.004 5 英寸 MCE 15%

图 1 Firebird 2 DES 与 Firebird DES 比较

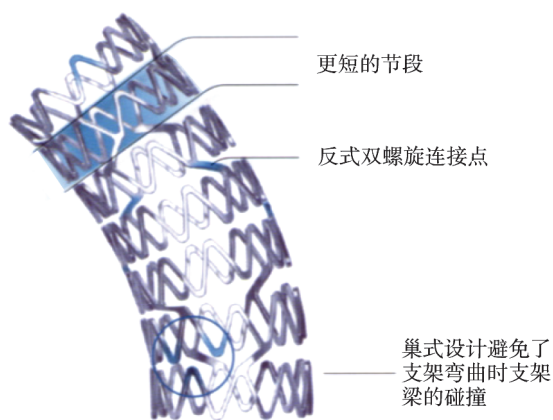


图 2 PROMUS™ Element™ PtCr DES

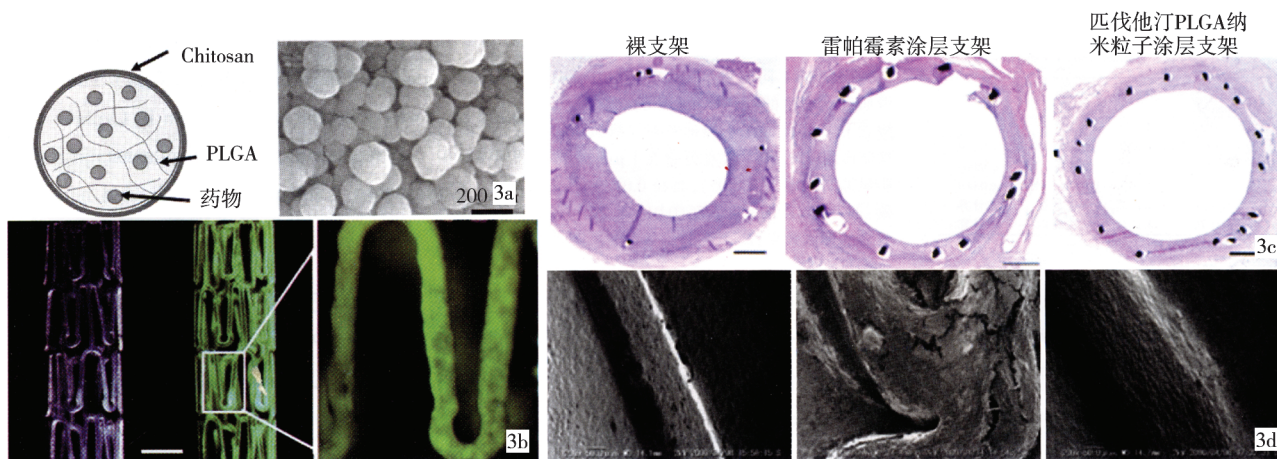
2.2 载入药物的更新

第一代 SES 和 PES 所载入的抗增殖药物(西罗莫司、紫杉醇), 虽已有研究证实其延迟血管内皮细胞再生并增加 ST 的风险, 但新一代 DESs 中多数仍采用它们作为载入药物。仅有少数新一代 DESs 应用了西罗莫司的衍生物, 如依维莫司(everolimus)、佐他莫司(zotarolimus 或 ABT-578)、拜尔莫司(biolimus A9)、他克莫司(tacrolimus)和吡美莫司(pimecrolimus)等; 与西罗莫司比较, 它们具有更强的亲脂性而有利于发挥药物的局部作用, 临床应用也观察到植入这类载有新药的新一代 DESs 的患者, 其血管再内皮化延迟现象减轻, LST 和 VLST 的发病率皆显著降低^[16]。目前, 市售的有: Xience V 和 Xience PRIME 依维莫司洗脱支架; Endeavor 和 Resolute 佐他莫司洗脱支架; PROMUS™ Element™ 依维莫司洗脱支架等。另外, 新型降血脂、防治动脉粥样硬化的他汀类药物, 特别是对人冠状动脉平滑肌细胞增殖有更强抑制作用的匹伐他汀(pitavastatin), 近年已被用于聚乳酸-羟基乙酸共聚物(PLGA)纳米粒(NP)涂层 DES 的载入药物^[14], 动物实验结果显示其血管再内皮化过程和内膜增生程度皆优于第一代 SES, 有利于降低 ST 风险(图 3)。

2.3 载体和载药技术的更新或改进

目前, 依据载体和载药技术上的不同, 新一代 DESs 可分为聚合物载药涂层 DES、无聚合物载体 DES 和两者相结合的混合型载体 DES, 其中少数新一代 DESs 应用纳米材料/技术对涂层载体或载药技术作了更新或改进。

2.3.1 聚合物载药涂层 DES 新一代 DESs 的聚合物载药涂层作了以下更新或改进: ① 改用可降解性聚合物作为载药涂层, 如聚乳酸(PLA)、聚左旋乳酸(PLLA)、聚右旋/左旋乳酸(PDLLA)、PLGA 等, 并多采用非对称性药物涂层工艺(涂于支架杆的血管壁面), 更有效的作用于血管壁组织, 抑制其内膜增生; 而且, DES 植入 6~9 个月后聚合物可完全降解为二氧化碳和水, 只留下金属/合金裸支架, 减少了聚合物载体引发的局部血管壁组织的过敏反应或(和)炎性反应, 从而降低 ST 的发生风险。例如: 采用可降解性聚合物载药涂层的 biolimus A9 DES (Biosensors International 公司, 新加坡) 与第一代 DESs 相比较, 可明显减少对血管再内皮化的延缓作用, 2 年的 ST 发病率降低 74%; 采用可降解性聚合物载药涂层的 EXCEL SES(吉威公司, 山东)的多中心注册研究(CREATE)5 年结果证实: 0~1 年、>1 年和 0~5 年的 ST 发病率分别下降为 0.5%、0.6%



3a PLGA NP 模式图及电镜下所见 ($\phi 200$ nm); 3b 球扩式 SS Multilink 支架覆以 PLGA NP 涂层; 3c 3 种支架置入猪冠脉 28 d 后的内膜增生比较; 3d 支架置入 7 d 后扫描电镜下见裸支架和匹伐他汀 PLGA NP 涂层支架上有内皮细胞被覆, 雷帕霉素涂层支架上见炎症细胞和纤维细胞黏附

图 3 匹伐他汀 PLGA 纳米粒子涂层支架

和 1.1%^[17-18](图 4)。目前,采用可降解性聚合物载药涂层的新一代 DESs 商售产品还有 PROMUSTM ElementTM 依维莫司洗脱支架以及不少国产新一代 DESs, 包括: BuMA SES; Helios SES; Cordimax SES; Tivoli SES; Noya SES 等。② 改用生物相容性更好的高分子共聚物作为载药涂层, 例如: Firebird 2 SES 采用的苯乙烯-异丁烯-苯乙烯共聚物 (poly styrene-b-isobutylene-b-styrene, SIBS) 涂层; Xience V 和 Xience PRIME DES 采用的丙烯酸/氟多聚物涂层; Endeavor DES 采用的亲水磷酸胆碱(PC)多聚物涂层以及 Resolute DES 采用的 BioLinx 多聚物涂层 (含亲水乙烯基吡咯酮外涂层和亲脂中间层)(图 5)等。上述各种多聚物载药涂层虽然都不可降解,但具有更好的生物相容性,不仅具有较少的炎症反应和低血栓风险,而且可延长药物的释放时间^[19]。

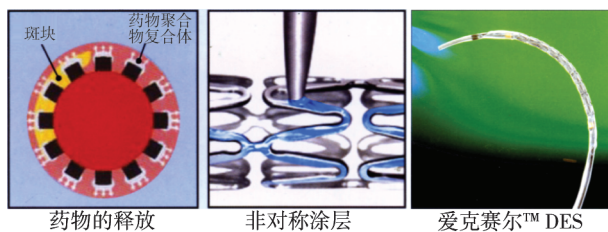


图 4 EXCEL 可降解聚合物 DES

2.3.2 无聚合物载体 DES 近年来有些研发产业摒弃高分子共聚物载药涂层,而在支架杆表面用激光雕钻出多数凹槽(孔)或以化学腐蚀法形成多数微小盲孔,再以共价键、结晶或化学沉淀等方法将药物直接存储于其中,并通过小孔孔径大小或表面张力来控释药物。与第一代聚合物载药涂层 DES 相比较的动物实验证实:无聚合物载体 DES 表面附着

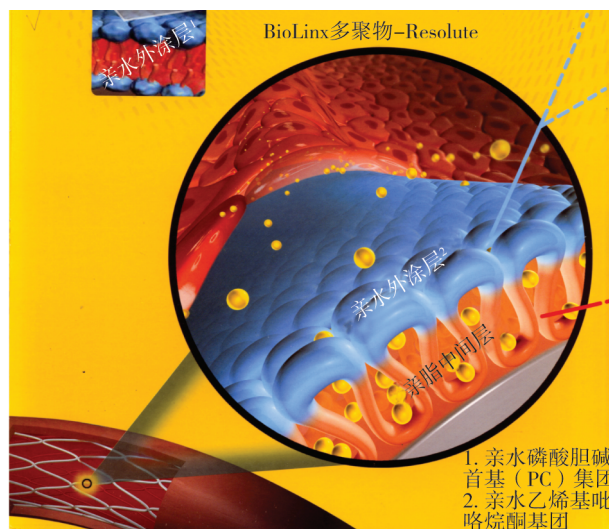
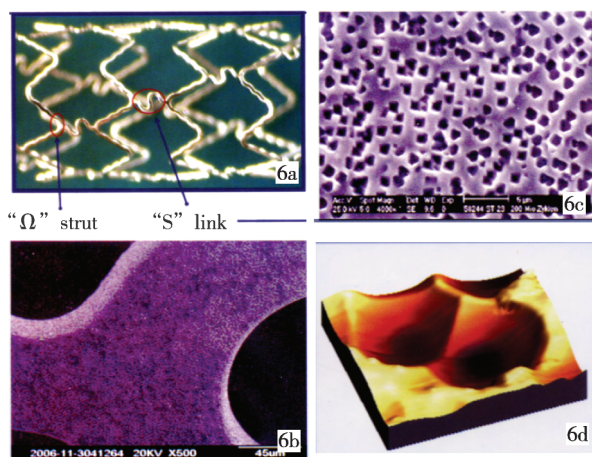


图 5 Resolute 多聚物涂层 DES

的纤维蛋白和炎症细胞减少,能更持久的抑制内膜增生,促进修复,降低 ST 发病率^[20];但是, Zhang 等^[21]对 167 例随机植入无聚合物载体 PES 或可降解性载药涂层 SES 患者的随访观察,发现两组支架植入术后 1 年的 ST 发病率无明显差异。目前,新一代无聚合物载体 DES 的商售产品有: Resolute DES; 垠艺 (Yinyi) 无聚合物载体 PES (辽宁生物医学材料研发中心,大连)(图 6)等。

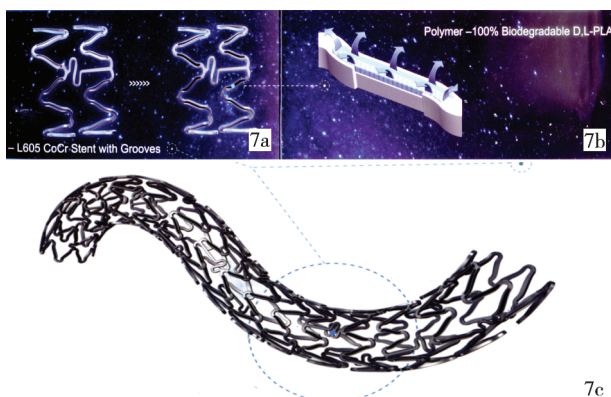
2.3.3 混合型载体 DES 其药物载入方式是上述两种载药技术的结合,如新一代 Firehawk 靶向 SES (Microport, 上海),其构型是在 CoCr 支架杆的外侧壁(近血管壁面)上雕刻出的凹槽中充填可降解的 PLLA 载药涂层,以达到减少西罗莫司的载入量和靶向作用于血管壁的目的,而且由于药物涂层仅限于支架杆外表面槽内,无药涂层的各个表面保持裸



6a 支架平台;6b 光镜下的支架梁表面;6c、6d 电镜下支架梁表面微小盲孔和载药状况

图 6 垠艺(Yinyi)PES

支架的物化特性;从而在明显抑制内膜增生的同时,可减小对血管再内皮化延迟的不良影响,降低 ST 的发病率^[22](图 7)。

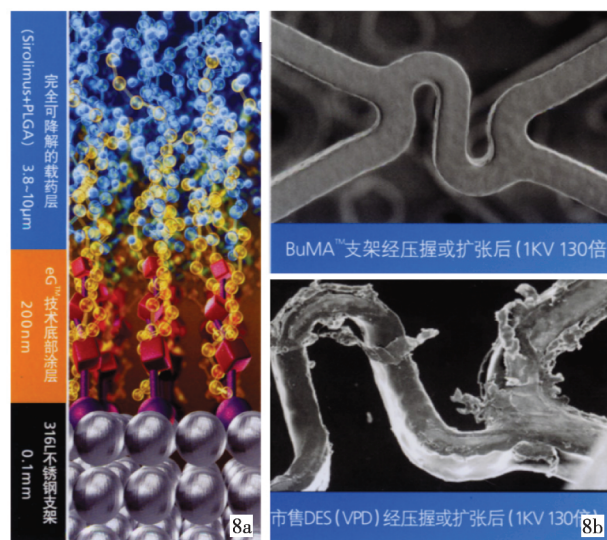


7a 支架梁凹槽;7b 凹槽中充填载药的 PDLLA;7c 其全貌

图 7 Firehawk 靶向 SES

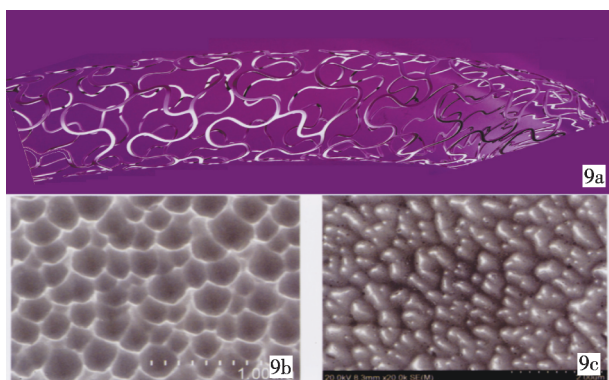
2.3.4 纳米材料/技术在新一代 DESs 的载体或载药技术上的应用 纳米材料由于其固有的纳米效应而呈现与同质块体材料明显不同的物化特性,如更大的比表面积和更强的表面结合能、材料强度和硬度增高的同时兼有超塑性和超延展性等;而且,纳米材料与高分子聚合物以纳米技术制备成的纳米复合材料,还可发生改性而获得所需求的物化性能。因此,纳米材料/技术已被广泛用于现代医疗和新兴生物医学工程^[14,23]。然而,时至今日,纳米材料/技术尚未见有作为新一代 DESs 支架平台材料的报道,仅被用于少数新一代 DESs 的涂层载体或载药技术上,例如:新一代 DESs 中之 BuMA SES(赛诺公司,天津),采用电化学接枝技术在支架表面建立了一层纳米级(100 ~ 200 nm)厚度的聚甲基丙烯酸丁酯(polybutyl methacrylate, PBMA)底涂层,由于纳米

材料表面效应而增强了载药涂层的牢固度,减少了支架装载或扩张过程中的涂层龟裂或脱落,同时还可抑制金属支架的重金属离子释放而减少炎症反应,皆有利于支架植入术后的再内皮化和降低 LST 的发生概率;动物实验(与第一代 SES 比较)和临床研究(与 Endeavor DES 比较)均表明 BuMA SES 植入术后的再内皮化过程明显优于对照组,其后在 116 例急性冠状动脉综合征患者的临床应用研究中,9 个月随访结果表明国产 BuMA SES 与进口的 Xience V DES 相当^[24](图 8)。还有新一代 Nanoplus SES(乐谱公司,北京)之药物载体为布满于支架杆表面的纳米级微孔,由于纳米材料的表面效应而使其具有更大的比表面积和更强的表面结合能,从而可高效载药、牢固吸附并缓慢释放,降低 ST 的发生概率^[23](图 9)。此外,近年还有两组应用纳米材料或应用纳米技术改性材料作为新一代 DESs 的涂层载体的动物实验研究报道^[14]: 其一是 2012 年熊筱伟等对 Firebird 2 SES 的多聚物涂层载体 SIBS 进行纳米技术改性后制备成的一种新型 SIBS SES,另外一个同是同年赵钢等研发出的载有匹伐他汀的 PLGA 纳米粒涂层 DES(见图 3),两者均经动物实验证实抑制内膜增生的同时并不延迟(甚而可促进)血管再内皮化过程,从而可降低并发症 ST 的风险;但是,两者的临床应用以及其长期疗效和安全性,还有待进一步的研究。



8a 中间之纳米级 PBMA 8b 支架经压缩/扩张后镜下所见:底涂层将支架(下层)和载 BuMA SES 表面光滑(上),市售 DES 药涂层(上层)牢固结合 表面龟裂(下)

图 8 BuMA SES

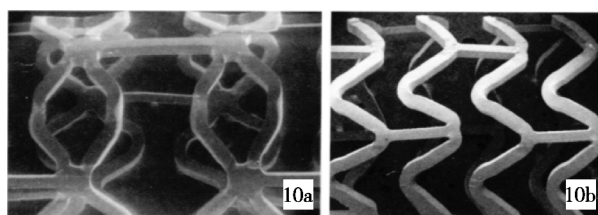


9a 其全貌(纳米级微孔深度 150 nm, 直径 400 nm); 9b、9c 电镜下所见之纳米级微孔和载药状况

图 9 Nanoporus SES

3 生物全降解性药物洗脱支架的研发和前景

前述的新一代 DESs 植入后, 虽然能更长久的使狭窄的冠状动脉保持再通, 但其金属/合金支架平台将作为金属异物终身残留于靶血管壁组织中, 成为体内一永久性安全隐患; 因此, 生物全降解性药物洗脱支架 (bio-degradable drug-eluting stent, BDES) 的研究和开发, 一直是国内外研发机构/产业的研究热点。近年来, 采用可降解性高分子共聚物材料, 已研发出多种 BDES, 主要包括: 以 PLLA 为支架平台和载有依维莫司的 PDLLA 涂层制成的 BVS BDES; 以聚碳酸酯(PC)为支架平台载有西罗莫司的 ReZolve BDES; 以及以 BHA 水杨酸为支架平台载有西罗莫司的 BTI BDES 等。它们之中, 以 BVS BDES 较为成熟, 已成功地进行了动物实验和临床试验研究, 并初步应用于冠状动脉狭窄患者且有较长期的随访观察结果。例如: 经改良后的 BVS BDES (Revision 1.0 和 1.1 型, Abbott, US), 可使其在降解时间不变的条件下径向强度得以较长时间保持不变, 提供更持久和均匀的支撑力和药物释放, 近年已完成冠状动脉狭窄患者的临床试验研究评估; 植入术后 2 年随访观察到支架完全降解、血管功能明显恢复、无靶血管血运重建和 ST 事件出现, 且随访至 4 年时仍未见 ST 发生, 初步证实了其临床应用疗效和安全性^[14,25](图 10)。但是, 与以金属/合金支架为支架平台的新一代 DESs 相比较, BDES 的径向强度仍显不足、且 X 线下可视性差而不利于监测和准确到位, 有待进一步研究予以解决。采用生物医用镁合金或铁基合金研发成的可降解(或可吸收)性支架(bio-degradable stent, BDS), 近年也取得了不少进展。然而, 近年完成的 PROGRESS-AMS 临床试验结果表明^[26]; 镁合金 BDS



10a Revision 1.1 10b Revision 1.0

图 10 BVS BDES

于植入术后 4 个月即降解完毕, 1 年随访期间虽无 ST 形成, 但靶血管血运重建率高达 45%; 血管内超声检查和血管造影证实是由于支架过快降解使靶血管得不到足够支撑力而致早期弹性回缩所致, 并指出为减少内膜增生, 支架必须携带抗增殖药物。采用铁基合金制成的 BDS, 经动物实验研究表明其有良好的生物相容性和安全性, 但其降解速度过慢, 点蚀状降解方式又易使支架径向强度降低, 且为铁磁性材料(MRI 相容性差), 故迄今尚未进入临床试验研究^[14]。因而, 目前采用生物医用镁合金或铁基合金制备成载药的 BDES 的条件尚不够成熟, 更需将来深入的研究和开发。

[参考文献]

- [1] Holmes DJ, Kereiakes DJ, Garg S, et al. Stent thrombosis[J]. J Am Coll Cardiol, 2010, 56: 1357 - 1365.
- [2] 丁雪燕, 刘凤璇, 秦永文. 冠状动脉西罗莫司洗脱支架植入术后晚期及超晚期支架内血栓形成的临床研究[J]. 介入放射学杂志, 2012, 21: 1023 - 1027.
- [3] Ikenaga H, Dai K, Ishihara M. Very late stent thrombosis after sirolimus-eluting stent implantation observed using optical coherence tomography and coronary angiography [J]. J Invasive Cardiol, 2010, 22: 557 - 558.
- [4] Guagliumi G, Sirbu V, Musumeci G, et al. Examination of the in vivo mechanisms of late drug-eluting stent thrombosis: findings from optical coherence tomography and intravascular ultrasound imaging [J]. JACC Cardiovasc Interv, 2012, 5: 12 - 20.
- [5] Nakazawa G, Finn AV, Vorpahl M, et al. Coronary responses and differential mechanisms of late stent thrombosis attributed to first-generation sirolimus-and paclitaxel-eluting stents [J]. J Am Coll Cardiol, 2011, 57: 390 - 398.
- [6] 张琳, 张瑞岩, 朱政斌, 等. 国产雷帕霉素洗脱支架和裸支架植入后血管再内皮化实验研究[J]. 介入放射学杂志, 2009, 18: 616 - 619.
- [7] Wang HJ, Huang H, Chuang YC, et al. Paclitaxel induces up-regulation of tissue factor in human aortic endothelial cells[J]. Int Immunopharmacol, 2009, 9: 144 - 147.
- [8] 鄂亚军, 贺能树, 范海伦. 西罗莫司局部缓释对成形术后血管壁 PAI-1 及 t-PA 表达的影响[J]. 介入放射学杂志, 2011, 20:

- 885 - 889.
- [9] Ma Q, Zhou Y, Nie X, et al. Rapamycin affects tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor I expression: a potential prothrombotic mechanism of drug-eluting stents[J]. *Angiology*, 2012, 63: 330 - 335.
- [10] Nebeker IR, Virmani R, Bonnett 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(RADER)project[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 47: 175 - 181.
- [11] 欧阳墉. 管腔内支架治疗术后血液流变学变化[J]. *当代医学: 中国介入放射学*, 2008, 2: 373 - 376.
- [12] Wilson GJ, Nakazawa G, Schwartz RS, et al. Comparison of inflammatory response after implantation of sirolimus - and paclitaxel - eluting stents in porcine coronary arteries [J]. *Circulation*, 2009, 120: 141 - 149.
- [13] Takamiya Y, Miura S, Tsuchiya Y, et al. Angiographic late lumen loss at the site of overlap of multiple Cypher™ sirolimus-eluting stents: ALSOCE study [J]. *J Cardiol*, 2011, 57: 187 - 193.
- [14] 欧阳墉, 张学军, 欧阳雪晖. 管腔内支架的研发现状和展望 [J]. *介入放射学杂志*, 2013, 22: 441 - 446.
- [15] 葛均波. Two-year follow-up data from Firebird 2TM cobalt-chromium alloyed sirolimus-eluting stent redistry trial (FOCUS) [C]. 东方心脏病学会会议(OCC), 上海, 2012.
- [16] Torre Hernandez JM, Alfonso F, Gimeno F, et al. Thrombosis of second-generation drug-eluting stents in real practice results from the multicenter Spanish registry ESTROFA - 2 (Estudio Espanol Sobre Trombosis de Stents Farmacoactivos de Segunda Generacion - 2) [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2010, 3: 911 - 919.
- [17] Barlis P, Regar E, Serruys PW, et al. An optical coherence tomography study of a biodegradable vs. durable polymer-coated limus-eluting stent: a LEADERS trial sub-study [J]. *Eur Heart J*, 2010, 31: 165 - 176.
- [18] Han YL, Zhang L, Yang LX, et al. A new Generation of biodegradable polymer-coated sirolimus-eluting stents for the treatment of coronary artery disease: final 5-year clinical outcomes from the CREATE study [J]. *EuroIntervention*, 2012, 8: 815 - 822.
- [19] Garg S, Serruys P. Benefits of and safety concerns associated with drug-eluting coronary stents [J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2010, 8: 449 - 470.
- [20] Tada N, Virmani R, Grant G, et al. Polymer-free biolimus a9-coated stent demonstrates more sustained intimal inhibition, improved healing, and reduced inflammation compared with a polymer-coated sirolimus-eluting cypher stent in a porcine model [J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2010, 3: 174 - 183.
- [21] Zhang L, Yuan J, Liu G, et al. One-year clinical outcome of a randomized trial of polymer-free paclitaxel-eluting stents versus biodegradable polymer-based rapamycin-eluting stents in patients with coronary heart disease [J]. *J Interv Cardiol*, 2012, 25: 604 - 610.
- [22] Qian J, Xu B, Lansky AJ, et al. First report of a novel abluminal groove filled biodegradable polymer rapamycin-eluting stent in de novo coronary artery disease: results of the first in man FIREHAWK trial[J]. *Chin Med J*, 2012, 125: 970 - 976.
- [23] 欧阳雪晖, 欧阳墉, 张学军. 纳米材料/技术及其在医学中的应用[J]. *介入放射学杂志*, 2012, 21: 529 - 535.
- [24] 陈小林, 韩超, 罗芳, 等. 新型国产 BuMA 支架在急性冠脉综合征的应用研究[J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2013, 21: 104 - 107.
- [25] Dudek D, Onuma Y, Ormiston JA, et al. Four-year clinical follow-up of the ABSORB everolimus-eluting biodegradable vascular scaffold in patients with de novo coronary artery disease: the ABSORB trial [J]. *EuroIntervention*, 2012, 7: 1060 - 1061.
- [26] Waksman R, Erbel R, Di Mario C, et al. Early-and long-term intravascular ultrasound and angiographic findings after bioabsorbable Magnesium stent implantation in human coronary arteries[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2009, 2: 312 - 320.

(收稿日期:2012-12-12)

(本文编辑:侯虹鲁)