

·综述 General review·

血管外膜在血管成形术后再狭窄中的作用

朱虹颖, 嵇再雄, 王建波

【摘要】 血管成形术是治疗血管狭窄、改善患者生活质量的重要手段。然而血管成形术可能会导致内膜过度增生,血管成形术再狭窄已成为临床严重问题。血管外膜由多种类型细胞组成,与血管成形术后再狭窄密切相关。血管损伤后激活的外膜成纤维细胞(AF)可转化为肌成纤维细胞(MF)并向内膜迁移,同时促进产生各种细胞因子和炎性分子,而 AF 衍生的活性氧(ROS)引起的氧化应激也会参与血管炎症,这一炎性反应加剧了血管再狭窄。炎性微环境下,祖细胞分化加剧,脂肪细胞功能失调,引起细胞增殖。本文首次综述了几种外膜细胞如 AF、炎性细胞、祖细胞和脂肪细胞在血管成形术后血管重构和内膜增殖中的关键作用。

【关键词】 血管再狭窄; 血管重塑; 外膜成纤维细胞; 炎性微环境

中图分类号:R654.3 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2023)-03-0293-05

The role of adventitia in the formation of restenosis after angioplasty ZHU Hongying, JI Zaixiong, WANG Jianbo. Department of Biology, College of Fisheries and Life, Shanghai Ocean University, Shanghai 201306, China

Corresponding author: WANG Jianbo, E-mail: jeanbob_wang@163.com

【Abstract】 Angioplasty is an important means for treating vascular stenosis and improving the quality of life of patients. However, angioplasty may induce excessive intimal hyperplasia and post-angioplasty restenosis has become a serious clinical issue. The vascular adventitia is composed of multiple types of cells, which is closely related to the vascular restenosis after angioplasty. The adventitial fibroblasts(AF) activated by vascular injury can transform into myofibroblasts(MF) and migrate to the intima, promoting the production of various cytokines and inflammatory molecules, besides, oxidative stress that is induced by AF-derived reactive oxygen species(ROS) is also involved in the vascular inflammation response, which exacerbates the vascular restenosis. In the inflammatory microenvironment, the differentiation of progenitor cells becomes intensified and the adipocytes are malfunctioned, resulting in the proliferation of cells. This paper aims, for the first time, to make a detailed review about the critical roles of several adventitial cells, including AF, inflammatory cells, progenitors and adipocytes, in the vascular remodeling and intimal proliferation after angioplasty. (J Intervent Radiol, 2023, 32: 293-297)

【Key words】 vascular restenosis; vascular remodeling; adventitial fibroblast; inflammatory microenvironment

血管再狭窄是血管狭窄经球囊扩张后的不良反应。在糖尿病、高血压等病理情况下,血管会逐渐狭窄产生动脉粥样硬化斑块,为此通过球囊扩张或支架植入予以扩张,而球囊和支架使用带来新问题,即血管细胞如血管内皮细胞(vascular endothelial cell, EC)、血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell,

VSMC)、外膜成纤维细胞(adventitial fibroblast, AF)、巨噬细胞等异常增殖和迁移,导致血管再狭窄^[1-2]。这些异常增殖导致血管重构,并共同促进血管成形术后再狭窄发生。目前,大量研究集中在通过调节 VSMC 和 EC 控制新内膜增生。VSMC 和 EC 相互作用参与血管稳定、重塑和功能调节^[3-4]。然而尚无有

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2023.03.021

作者单位: 201306 上海 上海海洋大学水产与生命学院生物系(朱虹颖);上海交通大学医学院附属第六人民医院放射科(嵇再雄、王建波)

通信作者: 王建波 E-mail: jeanbob_wang@163.com

效方法减少患者动脉支架内新内膜增生,血管成形术后远期预后仍无法达到预期。近期研究中发现,外膜细胞在血管重塑中发挥着重要作用,但其作用于血管再狭窄的具体机制尚不明确。

血管外膜作为血管壁最外层,不仅可维持血管结构和张力,在血管重构形成机制中也有着重要作用。研究表明,血管周围生态位是一种特殊微环境,基质细胞和免疫细胞与血管相互作用,监测组织状态^[5]。血管外膜中最丰富的细胞类型是 AF,它会激活肌成纤维细胞(myofibroblast,MF)并响应各种刺激而迁移。炎症反应是血管重塑的重要机制之一,AF 衍生的血管内皮细胞生长因子(VEGF)表达增加,诱导巨噬细胞浸润至受损动脉外膜区域^[6]。外膜中干细胞和祖细胞参与血管壁功能多向分化,血管损伤降低脂联素水平,导致外膜周围脂肪组织向促炎表型转变^[7]。现主要就 AF、炎性细胞以及祖细胞和脂肪细胞在血管成形术后血管重构和内膜增殖方面的关键作用作一综述。

1 AF 活化迁移参与血管再狭窄

AF 作为血管外膜最丰富的细胞,在机械损伤、炎症和缺氧下被激活,通过分泌细胞因子参与血管重塑,引起血管损伤后再狭窄^[8]。腔内介入治疗如球囊扩张或支架植入引起的血管损伤,可导致血管壁结构和功能遭到破坏^[9-10]。外膜会产生适应和修复机制,称为重塑^[11]。根据血管壁结构和下游组织血供的适应性是否良好,可将血管重塑分为适应性重塑和负重重塑^[12]。负重重塑在很大程度上是再狭窄相关管腔丢失的原因,应对机械力损伤,可通过对流和扩散力传导至外膜,使外膜成为损伤的初始传感器^[7]。因此,外膜可能是自外向内地调节血管功能和结构。

AF 促进血管损伤后血管重构是调控血管壁功能和结构的关键。受到机械损伤及其他刺激时,AF 激活向 MF 转化,MF 向中层内膜迁移并增殖,导致血管负重重塑,在此过程中涉及炎性细胞聚集、基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase,MMP)分泌、活性氧(reactive oxygen species,ROS)生成。AF 活化并产生各种功能变化,启动 PI3K/Akt-、PLC/PKC-、mTOR 和 ERK1/2 依赖的信号转导通路^[13-14]。圆柱瘤蛋白(cylindromatosis,CYLD)沉默可抑制转化生长因子(transforming growth factor,TGF)- β 1 和同型半胱氨酸诱导的 AF 向 MF 转分化及单核细胞趋化蛋白(monocyte chemotactic protein,MCP)-1、白细胞介素(IL)-6 分泌和细胞外基质(extracellular matrix,ECM)

产生^[15]。球囊损伤实验表明,损伤 2 d 后活化的 AF 约有 50%表达 TGF- β 1 转录,TGF- β 1 诱导 α -平滑肌肌动蛋白(SMA)表达增加,细胞迁移加快,AF 到达损伤部位,胶原在血管壁中沉积的同时出现 MF^[8,16]。腺病毒转染技术通过 Ad5F35-lacZ 标记外膜细胞显示了损伤血管中 AF 向中膜和内膜迁移。一些研究也显示,晚期糖基化产物会介导糖尿病的血管病变,促进 AF 向 MF 表型分化^[17-18]。

Goel 等^[19]研究表明,AF 优先分泌 III 型和 I 型胶原蛋白,与内侧 VSMC 在结缔组织生长因子(connective tissue growth factor,CTGF)和胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor,IGF)2 介导下完成细胞间信号转导。在正常情况下,由于成纤维细胞与富含胶原的外膜 ECM 间的稳定关系,成纤维细胞是处于未分化状态^[20];当 ECM 稳态被破坏,前胶原和胶原 mRNA 水平增加,细胞迁移增强,促进新血管生成,而后血管重塑^[21-22]。

上述研究成果显示,AF 向 MF 转化并迁移可能是血管介入术后再狭窄的又一关键问题,这一过程也是负重重塑的标志,血管负重重塑导致血管进一步狭窄。

2 炎性细胞在炎性微环境中促进血管再狭窄

血管重塑的重要机制之一是炎症反应,黏附细胞、趋附因子和炎性因子介导炎性细胞向细胞壁浸润、迁移,形成炎性微环境,并刺激血管细胞增殖、血管滋养管形成。在正常血管中,炎性细胞与血管接触但不黏附,而损伤时血管表面表达的黏附分子使炎性细胞与血管壁紧密结合,这表明早期炎症反应可能在启动血管损伤反应及最终确定新内膜形成程度方面发挥重要作用^[23-24]。在机械损伤早期阶段,内皮细胞损伤、血小板活化并分泌大量炎性介质,如 CCL5、IL-1 α 、TGF- β ,这些分子会加剧炎症并诱导疾病由慢性至急性转变,增加动脉粥样硬化斑块的不稳定性;血小板同样通过控制细胞分化和增殖刺激血管炎症和血管重塑^[25-26]。外膜是炎性细胞进出血管壁的活跃区域,血管成形术后 2~3 d 中性粒细胞在损伤部位周围的外膜中聚集,随后 1~7 d 巨噬细胞聚集向外膜浸润^[27]。这与“由内至外”的炎症反应不同,“由内至外”观点认为损伤的内皮细胞、VSMC 及聚集的血小板释放黏附分子、趋化因子,使炎性细胞黏附并迁移进入血管壁,引起炎症反应,刺激血管细胞增殖;而现在“由外至内”的观点提出说明,在损伤后再狭窄的早期即发现炎性细胞聚集,AF 对多种刺激做出响应,由此呈现出一种

促炎状态,在这种状态下趋化因子、黏附分子、促炎因子过度表达,从而加剧炎症反应^[28-30]。

此外,外周巨噬细胞表达的 MMP-9 调节稳态动脉基质含量和再狭窄^[31]。MMP 由许多细胞分泌,包括成纤维细胞、VSMC 和白细胞,并通过 ECM 蛋白降解和表面受体脱落促进血管重塑,这增加了免疫细胞对动脉壁的黏附^[32]。核因子(nuclear factor)- κ B 作为驱动 MMP 表达的转录因子,在 VSMC 中通过 p38-丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)通路促进 MMP 基因表达^[33]。MMP 参与血管修复和重塑,分解 ECM 并促进 AF 向 MF 转换、迁移,使血管壁增厚;过量的 MMP 导致血管滋养管生成。

同时有研究显示,ROS 由 AF NAD(P)H 氧化酶产生,是血管疾病早期发展的传感器和信使,宿主肥大细胞激活和白细胞招募增强了 NAD(P)H 氧化酶的刺激,NAD(P)H 氧化酶介导 MCP-1 和 IL-6 的血管释放,诱导外膜过氧化氢(H_2O_2)与炎症之间产生联系^[30]。在机械拉伸和血管活性因子刺激下, H_2O_2 和释放的细胞因子参与血管氮氧化物异构体早期激活,异常高水平的 H_2O_2 使炎症反应失衡,协同诱导内侧肥大及血管损伤^[34]。血管周围细胞中血管紧张素 II 生成和细胞因子释放可与过量 ROS 起到协同作用,促进形成炎症微环境^[35]。因此,外膜衍生的 ROS 在调节 AF 增殖迁移的同时具有高稳定性、强细胞渗透性的特点,在激活平滑肌细胞中的下游信号转导机制方面也有着重要作用^[30]。

由上所述,炎症反应参与血管形成术后再狭窄,其主要机制可能是通过炎症细胞招募并在 MMP 及 ROS 表达作用下促进细胞增殖,使血管直径进一步减小。

3 祖细胞和脂肪细胞

骨髓源性祖细胞在血管炎症反应和血管修复中发挥着重要作用。血管损伤部位产生炎症信号分子动员骨髓源性祖细胞衍生 CD34 阳性干细胞,这些细胞在缺血条件下向内皮祖细胞分化,促进再内皮化;在炎症信号下转分化为平滑肌祖细胞,使新内膜增殖^[36]。动脉损伤后,外膜细胞增殖并进入内膜,在中膜和外膜间边界处形成血管祖细胞生态位,作为内-外膜界面的祖细胞生态位,对外膜激活做出系列反应,包括增殖分化迁移、参与血管壁再生和修复^[37-38]。由此,这种炎症微环境加剧祖细胞转分化,刺激血管狭窄。

血管周围脂肪组织是由围绕大动脉和静脉、小血管和阻力血管以及骨骼肌微血管的脂肪细胞构成,通过产生大量代谢血管活性脂肪因子发挥内分泌和旁分泌作用^[39]。而衰老、氧化应激和炎症反应增加,以及内皮型一氧化氮合酶和一氧化氮异常,均会导致脂肪细胞功能障碍,使脂肪因子失衡,从而影响血管功能。从脂肪细胞释放的一氧化氮有助于血管舒张,脂肪细胞衍生的补体 3 可通过 JNK 信号通路诱导 AF 迁移和分化,而脂肪细胞外泌体在芒果苷刺激下促进 EC 形成和迁移,抑制细胞凋亡,并改善内皮功能障碍^[40-42]。因此,调节脂肪细胞对外膜细胞的旁分泌作用在血管重塑和血压调节中有重要作用。

4 临床应用

目前,临床上已存在基于外膜进行药物递送的器械。使用 Bullfrog 导管外膜输送西罗莫司可减轻机械损伤血管的炎症反应,从而减轻血管再狭窄^[43]。DANCE 临床试验研究表明,地塞米松外膜直接给药是预防再狭窄的一种安全有效方法^[44]。通过比较内膜、外膜输送以及药物输注球囊(DIB)、直导管(SC)、微量输注导管(MIC)等不同干预方式显示,基于外膜进行 MIC 递送治疗药物更为有效^[45]。这些研究结果提示,外膜在血管再狭窄进程中具有关键作用,是干预治疗的重要靶点。

5 问题及展望

综上所述,既往在体研究显示,AF 在血管损伤时对血管再狭窄的作用可能是通过 ROS、MAPK 信号通路等发挥作用;AF 通过趋化因子、黏附分子分泌作用于白细胞、巨噬细胞等炎症细胞,这种多细胞交互作用加剧了再狭窄发生;在这种炎症微环境下,进一步促进祖细胞转分化和脂肪细胞功能障碍,引起细胞增殖,管腔直径变窄。越来越多实验研究表明,血管外膜是提取、整合、释放血管壁功能关键调节因子的生物处理中心,并具有重要的临床转化价值。

但从具体机制而言,还不能很清楚地解释这种 AF 与炎症细胞的交互作用,对这种炎症交互作用的探讨可能是减轻血管再狭窄的一种有效途径。到目前为止,对动脉重塑及其病理学的基础研究和临床研究大多集中在内膜和中层,探索外膜在许多血管疾病(动脉粥样硬化斑块并发症、再狭窄、冠状动脉移植血管病变和炎症性腹主动脉瘤)发病机制中

的关键作用,可为新治疗策略提供基础。诱导 MF 去分化并影响外膜与其他动脉层间的串扰,也可能是抑制负重塑过程及其后果的另一有效途径。因此,对于血管外膜进一步探索,以及外膜多细胞交互作用机制的研究,将有助于解决血管损伤后再狭窄问题。

[参 考 文 献]

- [1] Indolfi C, Iaconetti C, Gareri C, et al. Non - coding RNAs in vascular remodeling and restenosis[J]. *Vascul Pharmacol*, 2019, 114: 49-63.
- [2] Ren H, Zhuang J, Li X, et al. Avoiding revascularization strategy versus revascularization with drug-coated balloon for the treatment of superficial femoral artery occlusive disease[J]. *J Interv Med*, 2021, 4: 87-93.
- [3] Yan J, Wang WB, Fan YJ, et al. Cyclic stretch induces vascular smooth muscle cells to secrete connective tissue growth factor and promote endothelial progenitor cell differentiation and angiogenesis[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 606989.
- [4] 郑 辉, 郭富强. Rho/Rho 激酶信号通路与支架内再狭窄的研究[J]. *介入放射学杂志*, 2012, 21: 172-175.
- [5] Sbierski-Kind J, Mroz N, Molofsky AB. Perivascular stromal cells: directors of tissue immune niches[J]. *Immunol Rev*, 2021, 302: 10-31.
- [6] Li XD, Hong MN, Chen J, et al. Adventitial fibroblast-derived vascular endothelial growth factor promotes vasa vasorum - associated neointima formation and macrophage recruitment [J]. *Cardiovasc Res*, 2020, 116: 708-720.
- [7] Tesfamariam B. Periadventitial local drug delivery to target restenosis[J]. *Vascul Pharmacol*, 2017: S1537-1891(17)30235.
- [8] Sartore S, Chiavegato A, Faggin E, et al. Contribution of adventitial fibroblasts to neointima formation and vascular remodeling: from innocent bystander to active participant[J]. *Circ Res*, 2001, 89: 1111-1121.
- [9] 何 钰, 王建波, 王 武. 颅内动脉粥样硬化性狭窄支架植入术后再狭窄机制及治疗新进展[J]. *介入放射学杂志*, 2021, 30: 1184-1189.
- [10] 钟继明, 黄学成, 张景昌, 等. 冠状动脉雷帕霉素涂层支架植入术后支架内再狭窄临床预测因素探讨[J]. *介入放射学杂志*, 2017, 26: 874-877.
- [11] Coen M, Gabbiani G, Bochaton-Piallat ML. Myofibroblast-mediated adventitial remodeling: an underestimated player in arterial pathology[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2011, 31: 2391-2396.
- [12] Welten SM, Goossens EA, Quax PH, et al. The multifactorial Nature of microRNAs in vascular remodelling[J]. *Cardiovasc Res*, 2016, 110: 6-22.
- [13] Wang L, Wu T, Si C, et al. Danlou tablet activates autophagy of vascular adventitial fibroblasts through PI3K/Akt/mTOR to protect cells from damage caused by atherosclerosis[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 730525.
- [14] Chen Y, Chen Y, Jiang X, et al. Vascular adventitial fibroblasts - derived FGF10 promotes vascular smooth muscle cells proliferation and migration in vitro and the neointima formation in vivo[J]. *J Inflamm Res*, 2021, 14: 2207-2223.
- [15] Yu B, Liu Z, Fu Y, et al. CYLD deubiquitinates nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase 4 contributing to adventitial remodeling[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2017, 37: 1698-1709.
- [16] 李 彤, 赵明镜, 韩小婉, 等. 血管外膜成纤维细胞在动脉粥样硬化及 PCI 后再狭窄中的作用[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2018, 16: 49-53.
- [17] 徐 芳, 刘 颖, 齐 洁, 等. 阿托伐他汀对 ApoE 基因敲除小鼠血管外膜成纤维细胞表型的影响 [J]. *中国病理生理杂志*, 2016, 32: 1599-1607.
- [18] Kennon AM, Stewart JA Jr. RAGE differentially altered in vitro responses in vascular smooth muscle cells and adventitial fibroblasts in diabetes - induced vascular calcification [J]. *Front Physiol*, 2021, 12: 676727.
- [19] Goel S, Guo LW, Shi XD, et al. Preferential secretion of collagen type 3 versus type 1 from adventitial fibroblasts stimulated by TGF- β /Smad3-treated medial smooth muscle cells[J]. *Cell Signal*, 2013, 25: 955-960.
- [20] Li G, Chen SJ, Oparil S, et al. Direct in vivo evidence demonstrating neointimal migration of adventitial fibroblasts after balloon injury of rat carotid arteries[J]. *Circulation*, 2000, 101: 1362-1365.
- [21] Cai WJ, Koltai S, Kocsis E, et al. Remodeling of the adventitia during coronary arteriogenesis[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2003, 284: H31-H40.
- [22] Xu JY, Shi GP. Vascular wall extracellular matrix proteins and vascular diseases[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2014, 1842: 2106-2119.
- [23] 陈闻东, 楚玉峰, 李晓东, 等. 血管紧张素 II 诱导血管外膜成纤维细胞表达炎症介质[J]. *生理学报*, 2015, 67: 603-610.
- [24] Xing D, Miller A, Novak L, et al. Estradiol and progestins differentially modulate leukocyte infiltration after vascular injury [J]. *Circulation*, 2004, 109: 234-241.
- [25] Fuentes QE, Fuentes QF, Andres V, et al. Role of platelets as mediators that link inflammation and thrombosis in atherosclerosis [J]. *Platelets*, 2013, 24: 255-262.
- [26] 尹 晶, 吴清华, 王 鹏, 等. 下肢动脉硬化闭塞症患者介入术后白细胞介素-8, 白细胞介素-18, 血管内皮细胞生长因子检测及意义[J]. *介入放射学杂志*, 2021, 30: 132-135.
- [27] Okamoto E, Couse T, De Leon H, et al. Perivascular inflammation after balloon angioplasty of porcine coronary arteries[J]. *Circulation*, 2001, 104: 2228-2235.
- [28] Ji J, Xu F, Li L, et al. Activation of adventitial fibroblasts in the early stage of the aortic transplant vasculopathy in rat [J]. *Transplantation*, 2010, 89: 945-953.
- [29] Moos MP, John N, Grabner R, et al. The lamina adventitia is the major site of immune cell accumulation in standard chow-fed apolipoprotein E-deficient mice[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005, 25: 2386-2391.
- [30] Csanyi G, Taylor WR, Pagano PJ. NOX and inflammation in the vascular adventitia[J]. *Free Radic Biol Med*, 2009, 47: 1254-1266.

- [31] Cautivo KM, Steer CA, Molofsky AB. Immune outposts in the adventitia: one foot in sea and one on shore[J]. Curr Opin Immunol, 2020, 64: 34-41.
- [32] Ma Z, Mao C, Jia Y, et al. Extracellular matrix dynamics in vascular remodeling[J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2020, 319: C481-C499.
- [33] Myasoedova VA, Chistiakov DA, Grechko AV, et al. Matrix metalloproteinases in pro-atherosclerotic arterial remodeling[J]. J Mol Cell Cardiol, 2018, 123: 159-167.
- [34] Haurani MJ, Pagano PJ. Adventitial fibroblast reactive oxygen species as autocrine and paracrine mediators of remodeling: bellwether for vascular disease?[J]. Cardiovasc Res, 2007, 75: 679-689.
- [35] Stenmark KR, Yeager ME, El Kasmi KC, et al. The adventitia: essential regulator of vascular wall structure and function [J]. Annu Rev Physiol, 2013, 75: 23-47.
- [36] Inoue T, Croce K, Morooka T, et al. Vascular inflammation and repair implications for re-endothelialization, restenosis, and stent thrombosis[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2011, 4: 1057-1066.
- [37] Tinajero MG, Gotlieb A. Recent developments in vascular adventitial pathobiology: the dynamic adventitia as a complex regulator of vascular disease[J]. Am J Pathol, 2020, 190: 520-534.
- [38] Hoglund VJ, Dong XR, Majesky MW. Neointima formation: a local affair[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2010, 30: 1877-1879.
- [39] Ozen G, Daci A, Norel X, et al. Human perivascular adipose tissue dysfunction as a cause of vascular disease: focus on vascular tone and wall remodeling[J]. Eur J Pharmacol, 2015, 766: 16-24.
- [40] Chang L, Garcia-Barrio MT, Chen Y. Perivascular adipose tissue regulates vascular function by targeting vascular smooth muscle cells[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2020, 40: 1094-1109.
- [41] Zhang YY, Shi YN, Zhu N, et al. PVAT targets VSMCs to regulate vascular remodeling: angel or demon[J]. J Drug Target, 2021, 29: 467-475.
- [42] Man AC, Li H, Xia N. The role of sirtuin1 in regulating endothelial function, arterial remodeling and vascular aging[J]. Front Physiol, 2019, 10: 1173.
- [43] Ang HY, Xiong GM, Chaw SY, et al. Adventitial injection delivery of nano - encapsulated sirolimus (Nanolimus) to injury-induced porcine femoral vessels to reduce luminal restenosis[J]. J Control Release, 2020, 319: 15-24.
- [44] Razavi MK, Donohoe D, D'agostino RB Jr, et al. Adventitial drug delivery of dexamethasone to improve primary patency in the treatment of superficial femoral and popliteal artery disease: 12-month results from the DANCE clinical trial[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2018, 11: 921-931.
- [45] Karanian JW, Peregoy JA, Chiesa OA, et al. Efficiency of drug delivery to the coronary arteries in swine is dependent on the route of administration: assessment of luminal, intimal, and adventitial coronary artery and venous delivery methods[J]. J Vasc Interv Radiol, 2010, 21: 1555-1564.

(收稿日期:2022-01-05)

(本文编辑:边 伟)

欢迎投稿 欢迎订窗 欢迎刊登广告