

• 基础研究 •

## 雌二醇洗脱支架抑制血管内膜增生的实验研究

梁明, 韩雅玲, 康建, 闫承慧, 邓杰, 徐凯

**【摘要】** 目的 观察雌二醇(E<sub>2</sub>)洗脱支架植入对高脂喂饲兔腹主动脉内膜增生的影响,并探讨其可能的机制。方法 雄兔高脂喂饲后分别于腹主动脉植入裸金属支架、磷酸胆碱(PC)涂层支架和 17β-E<sub>2</sub> 洗脱支架,应用 HE 染色、免疫组化染色及蛋白印迹方法观察 17β-E<sub>2</sub> 洗脱支架抑制内膜增生的作用及机制。结果 支架植入术后血管壁 ERK 迅速活化,磷酸化 ERK(p-ERK)在术后 0.5 h 时达峰值。各组支架植入 12 周时血管内膜均明显增厚。E<sub>2</sub> 洗脱支架组新生内膜面积较裸金属支架组减少 36%。支架植入后 0.5 h 时 E<sub>2</sub> 洗脱支架组 p-ERK 表达明显低于裸金属支架组。2 周时 E<sub>2</sub> 洗脱支架组内皮化率明显高于裸金属支架组及 PC 涂层支架组。结论 E<sub>2</sub> 洗脱支架安全、有效,可明显减少实验兔支架植入后的血管内膜增生;与普通裸金属支架对比,E<sub>2</sub> 洗脱支架能够加速支架段血管的再内皮化;丝裂原激活蛋白激酶 ERK1/2 可能介导了支架植入后血管平滑肌细胞的增殖和内膜增生。

**【关键词】** 雌二醇;内皮;血管平滑肌细胞;内膜增生;支架

**【中图分类号】** R329.4

**【文献标识码】** A

**【文章编号】** 1671-5403(2010)05-0454-06

## Estradiol eluting stent inhibits neointimal proliferation in rabbits abdominal aorta

LIANG Ming, HAN Yaling, KANG Jian, et al

Cardiovascular Research Institute, Department of Cardiology, Shenyang General Hospital, Shenyang Military Command, Shenyang 110016, China

**【Abstract】** Objective To evaluate the effects of 17β-estradiol(E<sub>2</sub>)-eluting stents on neointimal proliferation of abdominal aortas in high fat diet fed rabbits and to investigate the possible mechanism. Methods Male high fat diet fed rabbits received implantation of 17β-E<sub>2</sub>-eluting stents, or control phosphorylcholine coated stents or bare metal stents into abdominal aortas as control groups. Histology, immunohistochemistry and Western blot analysis were used to assess the inhibitive effects of E<sub>2</sub>-eluting stents on neointimal proliferation and the possible mechanism. Results Western blot analysis revealed marked increase in ERK phosphorylation in 30 min after deployment of phosphorylcholine-coated or bare metal stents, indicating activation of MAP kinase pathway. Immunohistochemistry showed intense staining of phospho-ERK in the medial smooth muscle cells in stent-implanted region. Extensive neointimal hyperplasia developed 12 weeks after stenting. Neointimal area decreased by 36% in E<sub>2</sub>-eluting stent-implanted animals compared to bare metal stent-implanted animals. In E<sub>2</sub>-eluting stent-implanted animals, significant inhibition of ERK phosphorylation and neointimal thickening were observed and immunohistochemistry of factor V-related antigen demonstrated an accelerated re-endothelialization as compared to the bare metal stent or phosphorylcholine-coated stent-implanted controls. Conclusion E<sub>2</sub>-eluting stents reduce neointimal proliferation and hence prevent restenosis after angioplasty, possibly by inhibiting ERK activation in smooth muscle cells and promoting re-endothelialization.

**【Key words】** estradiol; endothelium; vascular smooth muscle cells; intimal proliferation; stent

药物洗脱支架的临床应用为最终征服再狭窄带来了希望。目前应用较多的支架表面涂层药物是西罗莫司(雷帕霉素)和紫杉醇,2~3年的临床观

察证实具有良好的抑制再狭窄作用<sup>[1-3]</sup>。但这两种涂层药物在抑制了血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cells, VSMC)增生的同时,也抑制了

作者单位:110016 沈阳市,沈阳军区总医院心血管内科

通讯作者:韩雅玲, Tel: 024-23901772, Email: hanyal@mail.sy.ln.cn

损伤动脉的愈合及内皮化,其远期疗效仍需进一步观察。雌激素的心血管保护作用早已引起人们重视,最近多项动物实验研究发现,局部或全身给予雌激素能有效抑制球囊拉伤所致的血管内膜增生,并能加速损伤部位的内皮化,后者可能具有优于现有涂层药物的潜在益处<sup>[4-8]</sup>。本研究旨在通过在兔的实验研究评价雌二醇洗脱支架的效用性及安全性,并探讨其抑制内膜增生的可能机制。

## 1 材料与方法

**1.1 实验动物和材料** 健康纯系日本雄性大耳白兔由沈阳军区总医院动物实验科(全军二级动物实验室)提供,体重2.75~3.25 kg。动物实验专用的磷酸胆碱(phosphorylcholine, PC)涂层支架(规格3.5 mm×18 mm)及裸金属支架(即未涂任何药物的普通金属支架,规格3.5 mm×18 mm)均由英国太平洋医疗器械有限公司惠赠;17 $\beta$ -雌二醇(E<sub>2</sub>)购自Sigma公司。

**1.2 高脂血症实验动物模型建立** 正常日本大耳白兔分笼饲养观察1周,取静脉血,按试剂盒说明在全自动生化仪上测定各项血脂指标,其中总胆固醇(total cholesterol, TC)采用酶法,高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)及低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)采用直接法,甘油三酯(triglycerides, TG)采用GPO-PAP法。当日开始喂饲高脂饲料(饲料中加入15%蛋黄粉、0.5%胆固醇和5%猪油)。持续喂饲3周后,将饲料中胆固醇剔除,继续喂养。6周时复查血脂,并处死3只动物,取其腹主动脉切片观察脂质沉积及动脉粥样硬化程度。

**1.3 支架涂药及植入方法** E<sub>2</sub> 100 mg溶于无水乙醇5 ml中,将PC涂层支架浸入含有E<sub>2</sub>的乙醇中放置5 min,取出后自然干燥5 min,再用移液器取含有E<sub>2</sub>的乙醇溶液20  $\mu$ l至支架表面,干燥10 min,制成E<sub>2</sub>洗脱支架,支架表面E<sub>2</sub>剂量为2.54  $\mu$ g/mm<sup>2</sup><sup>[8]</sup>。于E<sub>2</sub>洗脱支架植入兔腹主动脉术后1, 12, 24, 48 h各处死1只动物,应用放射免疫法测量支架表面残余E<sub>2</sub>剂量。参照文献<sup>[9]</sup>所述方法将支架植入腹主动脉。兔清醒后送回笼中继续喂养。术前3 d始喂服阿司匹林25 mg/d,直至处死。术中静注肝素钙1000 U,术后常规用青霉素80万单位,肌注,2次/d,共3 d。

**1.4 标本制备及形态学观察** 实验兔于支架植入后2, 4, 12周每组各处死3只兔,取其支架覆盖段腹主动脉用于形态学分析;每份靶血管段标本非连续切取2段长度为3~5 mm的血管(剩余部分-80℃

冻存),置于10%甲醛(福尔马林)溶液中固定,环氧树脂包埋,间断均匀切片,切片厚度5  $\mu$ m,苏木素-伊红(HE)染色,光镜下观察VSMC的移行、增殖及内膜厚度变化,拍照以作记录。按照组织学划分,内弹力膜以内为血管内膜,内、外弹力膜之间为中膜。在4倍物镜下将完整的血管横切面HE染色图像摄入计算机图像分析系统中进行图像编辑,用鼠标准确勾出内弹力膜及管腔轮廓,逐步测算血管腔面积、新生内膜厚度、面积及管腔狭窄百分比。其中新生内膜厚度=(内弹力膜周径-管腔周径)/2 $\pi$ 。按Gunn等<sup>[10]</sup>报道的方法计算血管损伤积分,评估3组的血管损伤程度。

**1.5 免疫组织化学染色观察内皮化程度及磷酸化ERK(p-ERK)表达** 间断均匀切片环氧树脂包埋的组织,厚度3~5  $\mu$ m,按文献<sup>[11]</sup>所述方法脱树脂。采用链霉亲和素-生物素过氧化物酶复合物(SABC)法,严格按照SABC试剂盒说明书操作步骤进行因子 $\Upsilon$ 定性测定。每张切片随机选取3个不同视野,计数每个高倍镜下管腔周径(T)及因子 $\Upsilon$ 染色阳性的管腔长度(E)作为内皮化程度的指标。计算再内皮化率的公式为: $\Sigma E/\Sigma T \times 100\%$ 。取术后不同时间点血管样品行冰冻切片,采用常规免疫组化法镜下观察p-ERK着染和细胞定位。

**1.6 Western印迹分析ERK蛋白表达及活化** 将样品研磨匀浆裂解后,用BCA法测定蛋白浓度,每一泳道加入等量蛋白样品,经10%聚丙烯酰胺凝胶电泳(SD-PAGE)分离,电转膜法将蛋白转移到硝酸纤维素膜上,5%脱脂奶粉封闭非特异抗体结合。加一抗(1:500)4℃过夜,加二抗(1:500)37℃孵育2 h。用ECL试剂显影,用GelDoc 2000图像分析仪测定谱带强度。

**1.7 统计学处理** 测定指标结果均采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用SPSS10.0统计软件,组间比较采用方差分析(ANOVA),高脂喂饲前后血脂水平比较采用t检验, $P < 0.01$ 差异有非常显著统计学意义, $P < 0.05$ 示差异具有统计学意义。

## 2 结果

高脂喂饲3周时3只实验兔不明原因死亡,术中2只实验兔因手术操作失误死亡,术后13 d及17 d时裸支架组及E<sub>2</sub>洗脱支架组各有1只实验兔因肺内感染死亡。各组实验兔无因支架内血栓形成,下肢坏疽导致死亡。共补充7只实验兔入各组,实验结束时共有74只实验兔。所有植入支架血管即时造影均通畅,无夹层、穿孔、撕裂及急性血栓形成;不同时期造影复查显示所有植入支架无移位现

象,无动脉瘤及血栓影像。植入前后不同时期通畅的支架区血管直径进行测量,无明显狭窄。在裸金属支架组、PC涂层组和E<sub>2</sub>洗脱支架组,支架植入导致的血管损伤程度基本相同,平均损伤积分依次为2.11±0.22,2.18±0.21和2.20±0.27(P>0.05)。

**2.1 高脂喂饲兔血管壁结构及血浆血脂浓度变化**  
高脂喂饲6周后实验兔血清TC、TG、LDL-C水平较高脂喂饲前明显升高,但血清HDL-C无显著变化(表1)。解剖后肉眼观察血管内膜光滑,未形成明显粥样斑块。镜下观察动脉形态可见弹力纤维结构紊乱,泡沫细胞积聚,胞浆内充满脂肪滴,VSMC增殖,细胞外基质增加,血管腔面的内皮细胞部分有脱落。

**2.2 支架表面E<sub>2</sub>释放特征** 支架表面残余E<sub>2</sub>剂量在1,12,24,48h分别为(8.91±0.64),(4.76±0.87),(2.19±0.23)和(0.81±0.36)μg。体内释放曲线显示24h后E<sub>2</sub>释放速度明显减慢(图1)。

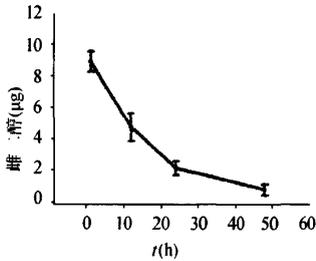


图1 支架表面E<sub>2</sub>洗脱曲线

表1 免高脂喂饲前与高脂喂饲6周后血脂水平的比较 (n=60,mmol/L,x±s)

时间	TC	TG	LDL-C	HDL-C
高脂喂饲前	1.63±0.12	1.2±0.3	0.67±0.17	0.64±0.11
高脂喂饲6周	22.15±1.79*	2.2±0.5*	20.76±1.29*	0.66±0.14

注:TC:总胆固醇;TG:甘油三酯;LDL-C:低密度脂蛋白胆固醇;HDL-C:高密度脂蛋白胆固醇。与高脂喂饲前比较,\*P<0.01

表2 兔腹主动脉支架植入后血管各层面积、厚度及管腔狭窄率 (n=6,x±s)

支架	内弹力层横截面积(mm <sup>2</sup> )			新生内膜厚度(μm)		
	2周	4周	12周	2周	4周	12周
裸金属支架	10.1±1.1	10.0±1.0	10.2±1.0	100±12 <sup>#</sup>	159±23	166±19
PC涂层支架	10.2±1.0	10.2±1.0	10.0±1.0	96±13 <sup>#</sup>	151±26	163±20
E <sub>2</sub> 洗脱支架	10.0±1.0	9.9±1.1	10.2±1.1	79±16 <sup>#*</sup>	104±24 <sup>*</sup>	104±21 <sup>*</sup>

支架	新生内膜面积(mm <sup>2</sup> )			管腔面积(mm <sup>2</sup> )		
	2周	4周	12周	2周	4周	12周
裸金属支架	1.10±0.13 <sup>#</sup>	1.69±0.30	1.78±0.21	9.0±1.1	8.3±1.2	8.4±1.0
PC涂层支架	1.06±0.15 <sup>#</sup>	1.65±0.28	1.74±0.22	9.1±1.3	8.6±1.4	8.2±1.1
E <sub>2</sub> 洗脱支架	0.87±0.17 <sup>#*</sup>	1.13±0.23 <sup>*</sup>	1.14±0.23 <sup>*</sup>	9.2±1.8	8.8±2.2	9.0±2.0

注:与裸金属支架和PC涂层支架比较,\*P<0.01;与4周和12周比较,<sup>#</sup>P<0.01

万方数据

**2.3 血管图像分析** 支架植入2,4及12周后外弹力层横截面积、内弹力层横截面积、新生内膜面积、管腔面积、中膜面积、管腔狭窄程度及内膜与中膜面积比的测定结果见表2。不同时间点3组血管外弹力层横截面积、内弹力层横截面积、中膜面积均无显著差异。2周时各组新生内膜面积均明显小于4周及12周(P<0.01);4周时各组新生内膜面积略小于12周,但均无统计学差异(P>0.05);E<sub>2</sub>洗脱支架组新生内膜面积在各时间点均显著小于裸金属支架组及PC涂层支架组(P<0.01),12周时E<sub>2</sub>洗脱支架组新生内膜面积较裸金属支架组减少36%;PC涂层支架组各时间点内膜面积较裸金属支架组略有减少,但无统计学意义(图2)。2周与12周时新生内膜面积的比值在E<sub>2</sub>洗脱支架组明显高于PC涂层支架组和裸金属支架组(分别为0.74、0.62和0.64)。

**2.4 血管内皮化程度** 支架植入后2周,各组动脉内膜管腔面可见有较多因子Ⅷ阳性细胞,呈不连续线性排列。各组支架植入后4周,因子Ⅷ阳性细胞进一步增加,呈连续线性排列,血管内膜接近完全内皮化。2周时E<sub>2</sub>洗脱支架组内皮化率明显高于裸金属支架组及PC涂层支架组[(78.4±5.2)% vs (60.3±3.7)%和(59.8±4.9)%],P<0.01;图3],4周时各组间无明显区别[(96.5±3.3)% vs (94.6±2.7)%和(95.3±3.1)%],P>0.05]。

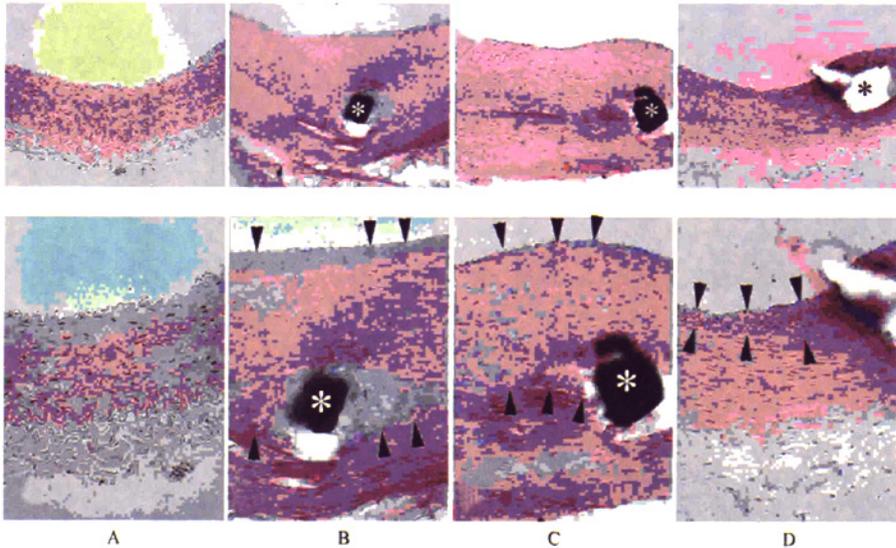


图2 不同支架组血管内膜增生比较

A:正常兔腹主动脉;B:裸金属支架组;C:PC涂层支架组;D:E<sub>2</sub>洗脱支架组 (HE ×400)

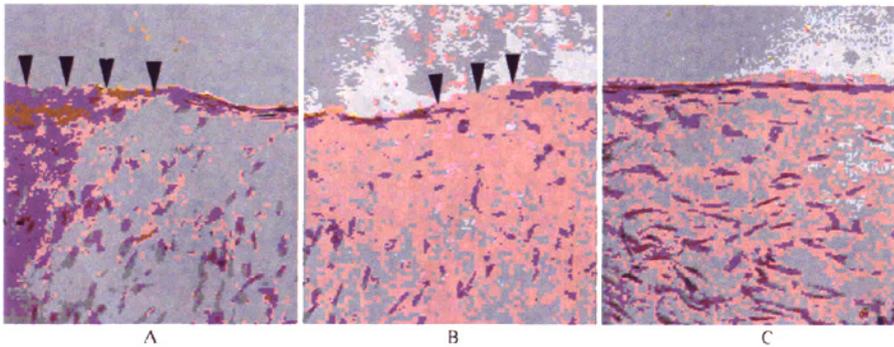


图3 2周时血管内皮因子VEGF免疫组化染色

A:正常兔腹主动脉;B:裸金属支架组;C:PC涂层支架组 (HE ×400)

**2.5 支架植入对血管壁 ERK 活性表达变化的影响** 免疫组化染色及 Western 印迹分析显示正常血管壁几乎无 p-ERK 表达,支架植入后 ERK 迅速活化,植入 0.5 h 时 p-ERK 表达达峰值,24 h 后回落至基础水平,而各时间点血管壁总 ERK 变化不明显(图 4)。支架植入后 0.5 h 时 E<sub>2</sub> 洗脱支架组 p-ERK 表达明显低于裸支架组及 PC 涂层支架组(图 5)。

支架植入 0 0.5 6 12 24 48 (h)

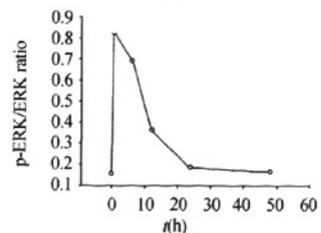
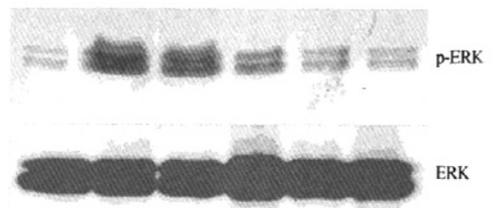


图4 金属支架植入兔腹主动脉后对血管壁 ERK 表达活化的影响

### 3 讨论

雌激素的作用机制非常复杂,本研究重点观察了不同支架植入兔腹主动脉后内膜增殖、血管壁 ERK 活性变化及内皮化速度,以期进一步揭示雌二醇洗脱支架抑制血管成形后再狭窄的机制。

本研究结果证实,在 3 组血管损伤程度基本相同的情况下,E<sub>2</sub> 局部应用对支架植入后内膜增生有明显抑制作用,12 周时 E<sub>2</sub> 洗脱支架组较裸金属支

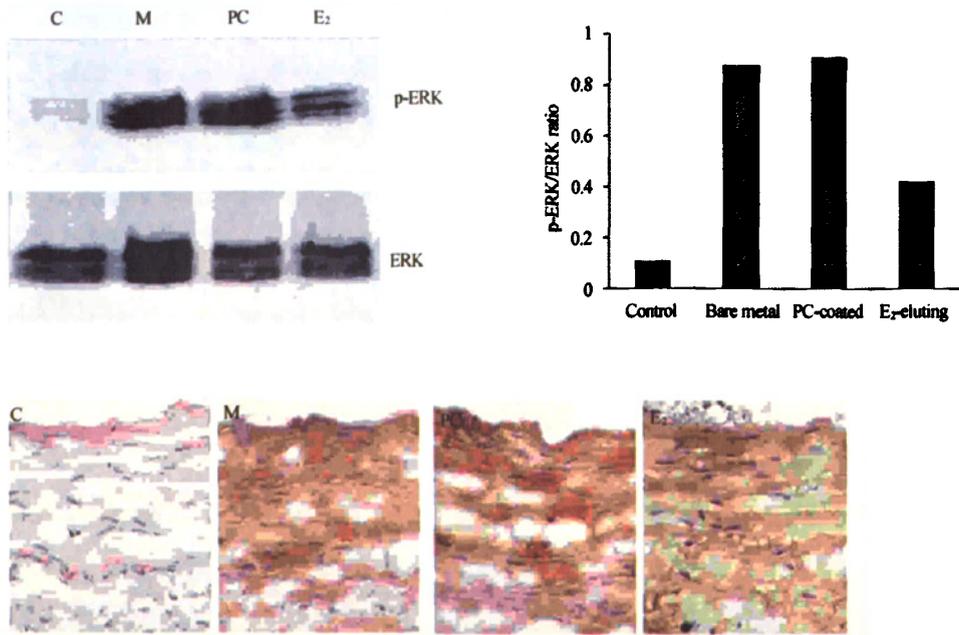


图5 支架植入兔腹主动脉 0.5 h 时血管壁 ERK 活性对比

架组内膜增生降低了 36% ( $P < 0.01$ ), 与 New 等<sup>[8]</sup>报道的结果相似。但 New 等选择的实验猪不分雌雄, 不能排除由于雌雄动物内源性雌激素对实验结果的干扰, 且在同一实验猪的不同冠状动脉分别植入裸金属、PC 涂层和 E<sub>2</sub> 洗脱 3 种支架, 高浓度 E<sub>2</sub> (总量 260 μg) 由支架表面洗脱入血后亦可能对其他两种支架产生干扰。本研究全部选择雄兔, 每只兔腹主动脉仅植入一枚支架, 避免了上述因素的干扰。

体外细胞培养证实 E<sub>2</sub> 可抑制血清诱导的平滑肌细胞 ERK 信号转导通路的激活, 进而抑制 VMSC 的增殖和迁移<sup>[12]</sup>, ERK 包括 ERK1 和 ERK2, 属丝氨酸和(或)苏氨酸蛋白激酶, 丝裂原刺激细胞后, 经典的三级 MAPK 顺序激酶激活后出现 ERK 级联反应, 活化的 ERK 能向细胞核转位, 经过一系列信号传递产生转录因子, 再作用于核内癌基因而发挥促细胞增殖的作用<sup>[13,14]</sup>。Koyama 等<sup>[15]</sup>的研究发现球囊拉伤后, 血管壁 ERK 信号转导通路可在数分钟内迅速活化, 但 1~2 d 后即降至术前水平, 局部应用 ERK 抑制剂 PD98059 可抑制其活化, 并能减少新生内膜形成。由此, Koyama 等推测 ERK 信号转导通路参与了血管损伤后中膜平滑肌的增生修复, 但可能只在急性损伤早期发挥作用。本研究结果显示兔腹主动脉植入支架后也同样伴有血管壁 ERK 的明显活化, 术后 0.5 h 时 p-ERK 表达最强, 24 h 时降至术前水平。其变化趋势与球囊拉伤后相似, 提示 ERK 信号转导通路可能参与了支

架植入早期平滑肌细胞的增生修复反应。

内皮化的速度是影响内膜增生程度的一个重要因素<sup>[16]</sup>。内皮化不良可致局部亚急性或迟发性血栓形成, 导致冠状动脉阻塞; 同时, 内皮化不良还会使 VSMC 直接暴露于血清中的各种刺激因子, 使其持续增殖, 引起迟发再狭窄<sup>[17]</sup>。Krasinski 等<sup>[6]</sup>的实验发现雌激素能促进大鼠颈动脉球囊损伤区的再内皮化和内皮细胞功能的恢复。本实验结果显示, 支架术后早期(2周)时 E<sub>2</sub> 洗脱支架组内皮化程度已经明显高于裸金属支架组及 PC 涂层支架组, 表明以支架为载体、局部给予 E<sub>2</sub> 能够起到加速内皮化的作用。进一步分析各组 2 周与 12 周时新生内膜的比值, 发现 E<sub>2</sub> 洗脱支架组明显高于 PC 涂层支架组和裸金属支架组。E<sub>2</sub> 洗脱支架组血管内膜增生主要发生于术后 2 周, 2 周后增生速度减慢, 可能与该组 2 周时即已产生了明显内皮化有关。而 PC 涂层支架组、裸金属支架组由于内皮化率相对较低, 2 周之后内膜增生仍持续进展。提示 E<sub>2</sub> 在术后早期(2~4 周)产生的良好的内皮化作用是明显减缓内膜增生速度的一个原因。

在本研究中实验动物最长观察到术后 12 周, 发现 E<sub>2</sub> 洗脱支架明显减少支架植入后的血管内膜增生, 观察期间未发现与支架植入直接有关的死亡, 各时间点血管造影及形态学观察均未见动脉瘤及支架内血栓形成, 初步证实 E<sub>2</sub> 洗脱支架安全、有效, 具有良好的临床应用前景, 但仍有许多问题有

待解决。首先, E<sub>2</sub> 局部应用的安全有效剂量、作用时间窗以及 E<sub>2</sub> 代谢衰减后血管平滑肌增殖是否存在反跳现象等仍需进一步明确;其次, 还需进一步改进 E<sub>2</sub> 的涂层技术, 延长 E<sub>2</sub> 洗脱时间。本研究在观察支架表面残余 E<sub>2</sub> 剂量时选择了 4 个时间点, 初步证实 E<sub>2</sub> 支架植入 48 h 后支架表面仍残留较高浓度的 E<sub>2</sub> (0.82 μg, 相当于正常雄兔血浆 E<sub>2</sub> 总量的 5~10 倍), 但还没有测出体内完全洗脱时间。相信随着相关研究的逐步深入, E<sub>2</sub> 洗脱支架将会成为治疗冠心病的一种有效手段。

【参考文献】

[1] Sousa JE, Costa MA, Sousa AG, *et al.* Two-year angiographic and intravascular ultrasound follow-up after implantation of sirolimus eluting stents in human coronary arteries[J]. *Circulation*, 2003, 107(3): 381-383.

[2] Grube E, Silber S, Hauptmann KE, *et al.* TAXUS I: six- and twelve-month results from a randomized, double-blind trial on a slow-release paclitaxel-eluting stent for *de novo* coronary lesions[J]. *Circulation*, 2003, 107(1):38-42.

[3] Tanabe K, Degertekin M, Regar E, *et al.* No delayed restenosis at 18 months after implantation of sirolimus-eluting stent[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2002, 57(1): 65-68.

[4] Yue TL, Vickery-Clark L, Loudon CS, *et al.* Selective estrogen receptor modulator idoxifene inhibits smooth muscle cell proliferation, enhances reendothelialization, and inhibits neointimal formation *in vivo* after vascular injury[J]. *Circulation*, 2000, 102(17 Suppl 3): III 281-III 288.

[5] Wingrove CS, Garr E, Pickar JH, *et al.* Effects of equine oestrogens on markers of vasoactive function in human coronary artery endothelial cells[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 1999, 150(1):33-37.

[6] Krasinski K, Spyridopoulos I, Asahara T, *et al.* Estradiol accelerates functional endothelial recovery after arterial injury [J]. *Circulation*, 1997, 95 (7): 1768-1772.

[7] Chandrasekar B, Tanguay JF. Local delivery of 17-beta-estradiol decreases neointimal hyperplasia after coronary angioplasty in a porcine model[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2000, 36(6):1972-1978.

[8] New G, Moses JW, Roubin GS, *et al.* Estrogen-eluting, phosphorylcholine-coated stent implantation is associated with reduced neointimal formation but no delay in vascular repair in a porcine coronary model [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2002, 57(2): 266-271.

[9] Levitt AB, Robinson K, Chronos NA, *et al.* External heating of stents by radio waves: pilot studies in rabbit aorta [J]. *Cardiovasc Radiat Med*, 2003, 4(3): 133-138.

[10] Gunn J, Arnold N, Chan KH, *et al.* Coronary artery stretch *versus* deep injury in the development of in-stent neointima[J]. *Heart*, 2002, 88(4):401-405.

[11] Malik N, Gunn J, Holt CM, *et al.* Intravascular stents; a new technique for tissue processing for histology, immunohistochemistry, and transmission electron microscopy[J]. *Heart*, 1998, 80(5): 509-516.

[12] Geraldes P, Sirois MG, Bernatchez PN, *et al.* Estrogen regulation of endothelial and smooth muscle cell migration and proliferation[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2002, 22(10): 1585-1590.

[13] Kim S, Izumi Y, Yano M, *et al.* Angiotensin blockade inhibits activation of mitogen activated protein kinases in rat balloon-injured artery [J]. *Circulation*, 1998, 97(17):1731-1737.

[14] Hu Y, Cheng L, Hochleitner BW, *et al.* Activation of mitogen-activated protein kinases (ERK/JNK) and AP-1 transcription factor in rat carotid arteries after balloon injury[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1997, 17(11): 2808-2816.

[15] Koyama H, Olson NE, Dastvan FF, *et al.* Cell replication in the arterial wall; activation of signaling pathway following *in vivo* injury[J]. *Circ Res*, 1998, 82(6): 713-721.

[16] Ong AT, Aoki J, Kutryk MJ, *et al.* How to accelerate the endothelialization of stents [J]. *Arch Mal Coeur Vaiss*, 2005, 98(2):123-126.

[17] Bhatia V, Bhatia R, Dhindsa S. Drug-eluting intracoronary stents: have we got the magic bullet[J]? *J Postgrad Med*, 2003, 49(3): 291-296.

(收稿日期:2009-01-04; 修回日期:2010-06-29)