

- [21] Lü F, Benditt DG, Yu J, et al. Effects of catheter ablation of "asymptomatic" frequent ventricular premature complexes in patients with reduced (<48%) left ventricular ejection fraction[J]. *Am J Cardiol*, 2012, 110(6):852-856.
- [22] Hasdemir C, Ulucan C, Yavuzgil O, et al. Tachycardia-induced cardiomyopathy in patients with idiopathic ventricular arrhythmias: the incidence, clinical and electrophysiologic characteristics, and the predictors[J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2011, 22(6):663-668.
- [23] Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, et al. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial[J]. *N Engl J Med*, 1991, 324(12):781-788.
- [24] Wijnmaalen AP, Delgado V, Schalij MJ, et al. Beneficial effects of catheter ab-

lation on left ventricular and right ventricular function in patients with frequent premature ventricular contractions and preserved ejection fraction[J]. *Heart*, 2010, 96(16):1275-1280.

- [25] Ling Z, Liu Z, Su L, et al. Radiofrequency ablation versus antiarrhythmic medication for treatment of ventricular premature beats from the right ventricular outflow tract: prospective randomized study[J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2014, 7(2):237-243.
- [26] Zhong L, Lee YH, Huang XM, et al. Relative efficacy of catheter ablation vs antiarrhythmic drugs in treating premature ventricular contractions: a single-center retrospective study[J]. *Heart Rhythm*, 2014, 11(2):187-193.

收稿日期:2015-06-02

对抗经皮冠状动脉介入术后冠状动脉再狭窄的研究进展

吕小棉 综述 陈亚丽 审校

(河北医科大学第三医院心血管内科, 河北 石家庄 050051)

Study Advancement on Anti-restenosis after Percutaneous Coronary Intervention

LÜ Xiaomian, CHEN Yali

(Department of Cardiology, The Third Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050051, Hebei, China)

文章编号:1004-3934(2015)06-0708-05

中图分类号:R543.3

文献标志码:A

DOI:10.3969/j.issn.1004-3934.2015.06.013

摘要: 现从几个方面论述对抗经皮冠状动脉介入术后冠状动脉再狭窄的研究进展,比如药物洗脱支架抗再狭窄的机制;药物洗脱支架的发展及抗再狭窄效果的比较;代表未来方向的新型支架;新型药物洗脱支架对再狭窄抑制效果的评估和比较。

关键词: 经皮冠状动脉介入术;对抗再狭窄;研究进展

Abstract: The paper explained research advancement on anti-coronary restenosis of percutaneous coronary interventions from several aspects. For instance, the anti-restenosis mechanism of the drug-eluting stent, the drug-eluting stent development and comparison on anti-restenosis effect, the new-type stents that represent future directions, and lastly the evaluation and comparison on the drug-eluting stent development and anti-restenosis effect.

Key words: percutaneous coronary intervention; anti-restenosis; study advancement

冠心病一直以来是发达国家患病率最高而且病死率最高的疾病,经皮冠状动脉介入术是具有革命性的治疗,冠状动脉支架术被广泛接受得益于1994年的BENESTENT和STRESS研究,另外得益于双联抗血小板治疗保证了手术的安全性。虽然手术的成功率很高,但是仍存在主要的缺点,如支架内再狭窄,对此,目前在加强研究如生物可降解支架、自膨胀支架、没有聚合物的支架、新的药物涂层支架。现综述对抗经皮冠状动脉介入术后再狭窄的研究进展。

1 药物洗脱支架的抗再狭窄机制

在临床上已经证实,抗血小板制剂、抗凝剂、钙通道阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂对于阻止再狭窄没有太大的作用,即使这些制剂在动物模型中可以看到一些作用,但在人类应用中缺乏有效性,部分是由于在损伤位点没有充足的药物浓度或者是缺乏长效的剂量,相似的,口服免疫抑制剂或抗有丝分裂制剂也没有显示良好的效果,相反因为细胞毒作用而出现了很多不良反应。但是药物洗脱支架(DES)[西罗莫

司(雷帕霉素)洗脱支架(SES)或紫杉醇洗脱支架(PES)]取得了史无前例的临床成功,因为在支架上以聚合物形式附着药物如西罗莫司或紫杉醇,并因此在病变局部获得高浓度的药物从而避免了全身的毒副作用。

1.1 西罗莫司

西罗莫司是一种免疫抑制物,同时也是结合于细胞液蛋白的前体药物,它可以集合 immunophilin FK506 结合蛋白 12(FKBP12),它可以调控新生内膜中的平滑肌细胞^[1-2]。这种 FKBP12/雷帕霉素复合物结合特殊的细胞周期调控蛋白,雷帕霉素的哺乳动物作用靶点(mTOR),抑制它的激活,mTOR 在细胞周期中起着重要的作用,调控着从 G1 期到 S 期的转化,在此期间 DNA 的复制开始,导致不可逆转的细胞分化,因此西罗莫司有细胞抑制效果,使细胞周期停留在 G1 晚期^[3]。众所周知西罗莫司的一个作用是抑制丝氨酸/酪氨酸激酶 p70S6K 和上调 P27kip1 水平。然而,在高浓度,西罗莫司以 P27kip1 的机制抑制细胞的迁移;还显示可以抑制胶原的分泌从而影响细胞外基质的形成,更进一步抑制细胞的迁移。除外这些增殖效果,西罗莫司也增加在血管壁的炎症反应,有些研究显示西罗莫司导致巨噬细胞趋化蛋白-1 和白介素-6 的低表达。由于多重机制的效果,SES 减少了新生内膜的厚度^[4]。

1.2 西罗莫司及其衍生物

有 6 个 Limus 相关的药物被使用,SES、Tacrolimus 支架、依罗莫司支架、Biolimus A9 支架、佐它莫司支架(ZES)、Pimecrolimus 支架。Biolimus A9 和佐它莫司是西罗莫司的类似物,Pimecrolimus 是一种子囊霉素,与 Tacrolimus 有相似的结构。

Tacrolimus 与西罗莫司结构相似,是一个对抗再狭窄的备选药物,最近的结果显示,这种药物在对抗再狭窄的长期效果是令人失望的。依罗莫司是另一个 mTOR 的抑制剂,从西罗莫司衍生而来,研究结果显示,对于相同的抗再狭窄效果可以减少药物使用量^[5]。佐它莫司是雷帕霉素的半合成衍生物,具有脂溶性。Biolimus A9 是西罗莫司的类似物,具有高度脂溶性,这是与生物可吸收聚合物相结合的最令人瞩目的进展。Pimecrolimus 其分子结构上与 Tacrolimus 相似,有抗增殖和抗炎作用^[6]。

Limus 相关的药物在目前的 DES 时代是最有用的药物,虽然它们有相似的结构,但它们有不同的细胞靶点,行使独特的治疗特征,西罗莫司和它的类似物是 mTOR 抑制剂,能带来持久的临床益处。Tacrolimus 和 Pimecrolimus 抑制钙调神经(CaN)磷酸酶,通过激

活转化生长因子(TGF- β)抑制血管平滑肌细胞(VSMC)的增殖,另外还有促进细胞凋亡效果。

1.3 紫杉醇

紫杉醇是一种抗肿瘤药物,是一种 diterpenoid 复合物,包含了 8 个紫杉碱环,它可以结合微管蛋白- β 亚单位,可以拮抗细胞骨架蛋白的分解,结果微管的管束和畸变的微管聚集在细胞周期的有丝分裂阶段,导致细胞周期停滞在有丝分裂期(G2/M 期),因此紫杉醇也有细胞周期外的效果,它作为第二信使通过 L-精氨酸依赖的一氧化氮的分泌介导大鼠巨噬细胞杀灭肿瘤细胞的作用,这种作用要求紫杉醇结合巨噬细胞趋化蛋白-1 和蛋白激酶 C,从而诱导白介素-12 的产生,另外,紫杉醇可以矫正肿瘤诱导的免疫失调,并可以调控炎症状态^[7-8]。

2 DES 的发展及抗再狭窄效果的比较

DES 在支架平台、药物及聚合物的发展。

2.1 支架平台

DES 的机械特征对于临床效果来说非常重要,支架丝的结构、厚度和金属特性已经有很大的提高以利于其被顺利地植入从而减少支架对血管的损伤^[9],例如,支架丝被设计得很薄,可以很快地内皮化从而减少血管的损伤,ISAR-STEREO 研究薄的支架丝设计可以减少支架植入术后的再狭窄率。ISAR-STEREO-2 研究也显示了薄的支架丝设计可以明显降低再狭窄率^[10]。另外一个例子是钴铬合金的薄的裸支架和不锈钢的裸支架相比有更好的通过性和低的再狭窄率。

2.2 药物

目前,SES、PES、ZES、依罗莫司洗脱支架(EES)在欧洲和北美被支持,一些新型的 DES 在研究中,如 DNA 的过氧化氢药物、涉及到调控细胞增殖和迁移的关键性转录因子的基因治疗的药物,例如靶目标为 bZIP 蛋白的 c-Jun 的 DNA 酶,早期生长反应-1, GLI-Krupple 级的转录因子 Yin Yang-1 等^[11]。

2.3 聚合物

聚合物为药物的负载和释放提供了一个重要的平台,不同类型的聚合物包括永久性和可降解性的已经被使用,其中研究最多的是 DES,SES(Cypher)、PES(Taxus)使用的是永久聚合物,聚合物有潜在的致炎症作用、致血栓作用、高敏反应,为了避免这些负面效应,采取了一些措施,如用生物可降解聚合物储存和释放药物,通过生物可降解聚合物,药物逐渐释放,最后在和血管壁接触的地方不存在聚合物,避免了持续的炎症反应和致血栓作用。另外的措施是应用没有聚合物的支架,药物被直接附着在支架上。这些措施可以减少致血栓的发生率,但需要延长抗血小板聚集

的药物使用时间,因此带来了出血的风险。

3 代表未来方向的新型支架

3.1 永久性 DES

3.1.1 永久性聚合物负载的 DES

3.1.1.1 Taxus 元素的 PES 和 promus 元素的 EES: 这二者是铂铬合金支架,负载相同的聚合物,但抗增殖药物分别是紫杉醇和依罗莫司。这样的合金材质可以使 DES 增加半径长度并且使它可以做得更薄(0.081 mm),另外其密度比不锈钢或者钴铬合金的支架要大,这提高了薄支架的可视性,其网格的几何形态确保了可以沿着支架的长度同质性释放药物。

3.1.1.2 The Endeavor Resolute ZES: 这种支架是在裸支架基础上负载着佐它莫司,聚合物是享有专利的 Biolinx,这种聚合物由独一无二的亲水的 C19 聚合物、聚乙烯四氢化吡咯、亲水的 C10 聚合物组成,这一特征促进了这种支架的生物相容性,延长了药物释放时间。

3.1.1.3 Xience 最佳 EES: 这种支架有 L605 钴铬合金支架,有相同的药物聚合物被称作 Xience-V EES。这种支架的平台被设计为有更好的柔韧性和通过性,使其更适用于复杂病变。

3.1.1.4 Elixir DESyne Novolimus 药物涂层支架: 这种支架由薄的支架丝(0.081 mm)构成,也是钴铬合金支架,所使用的药物是 Novolimus 和 PMBV,Novolimus 是西罗莫司的类似物,和其有相似的免疫抑制作用,抑制激活的 mTOR 导致细胞周期停滞在 G1-S 期。药物聚合物涂层被应用在整个支架表面,用 $85 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 的浓度分布于支架表面,确保药物在 4~6 周的时间均匀持续地释放。

3.1.2 生物可吸收聚合物涂层的 DES

3.1.2.1 Nevo SES: 这种支架也是钴铬合金,开放的网格支架,在支架丝上有多层激光打好的洞,充当着微型储存库,存储着西罗莫司和可吸收聚合物多聚乳酸复合羧乙酸(PLGA),这种物质可以降解,Nevo SES 支架药物释放和 Cypher SES 相同,而聚合物可以分解吸收。

3.1.2.2 Supralimus SES 和 Infinnium PES: 前者由 316L 不锈钢材质的裸支架负载着西罗莫司和三层可吸收的多聚物,包括多聚乳酸(PLLA)、聚乙烯四氢吡咯(PVP)、PLGA,药物聚合物分为 2 层,基层为 $140 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 西罗莫司并负载着多聚物 PLLA-PLGA-PVP,其外层仅仅是一层 PVP,以阻止不成熟的药物释放,在支架植入后的 2 h 内被完全地吸收,接着是吸收外层,最初的 7 d 释放 50% 的西罗莫司,剩下的在 41 d 释放完毕。

Infinnium PES 在结构上和 Supralimus SES 非常相似,只是抗增殖药物是紫杉醇,其药物释放时间是 48 d。

3.1.2.3 Biomatrix 和 Nobori biolimus 支架: 前者由 316L 不锈钢裸支架负载着 Biolimus,还有可吸收聚合物 PLLA, Biolimus 是西罗莫司的类似物,两者具有相似的抗炎特性,具有亲脂性和亲水性, Biolimus 可以被血管壁很容易的吸收,可以诱导细胞周期停滞在 G0 期,药物混合着 PLLA 聚合物,支架以 $156 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 的浓度负载药物,支架在使用时,药物释放分 2 个阶段,第一个阶段是突然释放,另一个阶段是持续平稳释放,药物和聚合物在 6~9 个月时间被完全吸收。

3.1.3 没有聚合物的 DES

3.1.3.1 Yukon SES: 是 316L 不锈钢支架平台,表面有很多微孔适合药物直接附着于表面,没有聚合物附着。这种微孔支架附着着可溶性西罗莫司,在植入支架 3 周后药物被完全释放。

3.1.3.2 BioFreedom BES: 这种支架的设计与 Yukon SES 支架很相似,只是附着的药物是 Biolimus。

3.1.3.3 Janus Tacrolimus 药物涂层支架: 是一种碳支架上边有微型储槽,药物是 Tacrolimus,是非细胞毒性 T 细胞抑制剂,在 G0 期抑制血管平滑肌细胞的增殖,这些药物被埋在储槽里,支架表面附着 $230 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 的浓度。整个支架还附着着超薄的抗血栓的热分解碳,从而促进了其生物可相容性。

3.1.3.4 生物工程产生的 R 支架和 Combo SES: 前者由 316L 不锈钢 R 裸支架负载单克隆、抗人 CD34 抗体。这些抗体吸引着循环内皮祖细胞以促进形成在支架表面的功能性内皮层,减少再狭窄和晚期支架内血栓,缺点是以 CD34⁺ 标记表型内皮祖细胞是非特异的,并且有可能隐蔽了不想要的细胞包括平滑肌祖细胞,而这些细胞可以促进新生内膜的增殖而导致再狭窄。

3.2 生物可吸收支架

3.2.1 生物可吸收多聚物 DES

3.2.1.1 BVS EES: 这种支架由 PLLA 多聚物产生,在多聚物材质中负载着依罗莫司,既可以包含又可以控制药物的释放,这些多聚物可以逐渐降解,这种支架的机械特征是非常有利的,既有高水平的放射强度又有低的弹性回缩,药物涂层被应用于支架的所有表面,依罗莫司以 $8.2 \mu\text{g}/\text{mm}$ 浓度附着支架上,支架植入后 30 d 释放 80% 的药物,多聚物的降解吸收持续大约 2 年。

3.2.1.2 BTI Ideal SES: 这种支架的平台是由 PLLA 和水杨酸合成,负载着西罗莫司和生物可吸收聚合

物,这种新型支架可以把西罗莫司和水杨酸释放到血管壁。水杨酸是阿司匹林的活性成分,众所周知其具有抗炎和抗血小板特征,聚合物可以降解吸收,所有的西罗莫司在 1 个月内完全释放,而聚合物在 1 年内被降解吸收,在支架吸收的过程中约有 10 μg 的水杨酸直接释放到动脉壁。

3.2.2 没有聚合物的 DES

3.2.2.1 REVA 支架:这种支架是由 L-络氨酸形成的生物可吸收支架,并浸透具有放射活性的碘分子,完全吸收需要大约 3 年,其能作为药物释放介质,以一个协调的吸收率并有一个独特的边与锁的设计,在没有材质变形的情况下支架得到扩张。

3.2.2.2 AMS 支架:这种支架是生物可吸收 WE43 镁合金支架,既有生物相容性又有生物可吸收性,并且其支撑强度与不锈钢材质相似。

4 新型 DES 对再狭窄抑制效果的评估和比较

4.1 PP-DES 与 PES 的比较

新型的 PP(permanent polymer)-DES 以 ZES(en-deavor and resolute) 和 EES(Xience) 支架为代表。作为第二代的 DES, ZES 是钴合金、薄支架丝、附着佐它莫司,其聚合物为生物相容性磷酸化胆碱酯。ENDEAVOR IV 实验显示 ZES 和 PES 相比在安全性和有效性方面有相似的效果,在 3 年的随访中,其抗再狭窄效果相似。但临床安全性方面有了进步,远期发生心肌梗死的概率大大下降^[12]。

依罗莫司是一个很好的药物选择,按照最近的 SPIRIT III 实验, EES 和 PES 相比较在 1 年的随访中有相似的临床效果,和 PES 相比, EES 显著地减少支架植入后管腔的丢失,也减少不良心脏事件的发生率,同时这个实验也显示了 6 个月后不适用抗血小板聚集药物后支架内血栓的发生率^[13]。在 SPIRIT IV 实验, EES 和 PES 相比在没有糖尿病的患者中再狭窄率大大下降,但在糖尿病患者没有显示明显的不同^[14]。COMPARE 实验显示, ZES 和第二代 EES 相比在非选择性患者更安全有效^[15]。但 RESOLUTE 实验显示 ZES 和 EES 相比在安全性和有效性方面差异无显著性^[16]。

4.2 PF(polymer-free)-DES 和 PP-DES 的比较

在家兔动物模型,永久性聚合物的 PES 支架(Cypher)和无聚合物的西罗莫司药物涂层支架引起较少的新生内膜增殖,但可以加速动脉损伤的愈合。ELUTES 研究对 152 例患者做了大约 1 年的随访,证实 PF-DES 能有效地抑制再狭窄的发生,并减少晚期血栓的发生率^[17]。在 2 588 例患者的实验中, John

等^[18]比较了永久性聚合物 SES 和 PF-SES,前者晚期的管腔丢失率是高的。

4.3 比较 BP(biodegradable polymer)-DES 和 PP-DES 和 PF-DES

在 multicenter 随机的 LEADERS 临床实验,比较生物可降解聚合物的 BES 和永久性聚合物的 SES,结果显示前者是安全有效的,光学相干断层扫描(OCT)亚组分析, Barlis 等用 OCT 评估了覆盖支架的组织,结果显示,在 9 个月的随访中, BES 组支架覆盖更完全。在 ISAR-TEST-3 的随机临床试验中^[19], 比较了 PF-DES、BP-DES 和 PP-SES,在为期 1 年的随访中, BP-DES 和 PF-SES 是安全、有效的,和 PP-SES 比较, BP-SES 有相似的抗再狭窄效果,但 PF-SES 有高的管腔丢失,随后 2 年的随访结果显示, PF-DES 持续地抑制内膜的增殖,而 BP-DES 和 PP-DES 有一定程度的晚期管腔丢失,在随访中在这三者中晚期血栓发生率没有显著差异。在 ISAR-TEST-4 研究中^[20],通过比较 BP-DES(雷帕霉素, $n = 1\ 299$)、PP-DES($n = 1\ 034$, 雷帕霉素、Cypher, $n = 662$; 或依罗莫司支架、Xience, $n = 652$), 经过 1 年的随访,结果显示在临床有效性方面 BP-DES 不优于 PP-DES。

4.4 生物可吸收支架

生物可吸收支架避免了长期的金属刺激,可以提供短期的管腔支撑,可以释放药物,随时间可以溶解。和药物涂层金属支架相比,生物可吸收支架可以引起较少的晚期支架内血栓^[21-22]。

生物可吸收支架是 Richard Stack 和 Hideo Tamai 在 2000 年首次提出的,非药物涂层生物可吸收支架 PLLA 有着和裸支架相似的 4 年有效性,而且其柔韧性、安全性良好。在 ABSORB 实验, 12 个月的临床结果显示生物可吸收 PLLA EES,这种支架有多聚 D、L 乳酸,有可接受的晚期支架内管腔丢失、可接受的支架内新生内膜的增殖,这个支架在 2 年内被吸收,但其血管动力被保存,再狭窄和晚期血栓被阻止,足以证明其临床安全性和有效性。另外,在试验中记录到仅有 0.08 mm 的管腔丢失,显著地减少斑块面积,并且有很低的再狭窄发生率。和目前非生物可吸收支架的效果相似。然而,这个实验只是应用在简单病变,需要在复杂病变中检验,在更复杂的病变中这种支架面对血管的弹性回缩应更周全的考虑。因此和传统的药物支架相比总的效果评估还有更长的路要走^[23]。

5 总结和展望

DES 已经广泛应用于冠心病,其优于裸支架的地方是减少再狭窄的发生和重复进行再血管化治疗。然而再狭窄依然是目前的热点问题。DES 经历了支

架平台、聚合物、药物、生物可吸收支架的进展,进步是令人鼓舞的,依然期待着有关再狭窄研究方面的几个大宗临床试验的结果。

[参 考 文 献]

- [1] Sabatini DM, Erdjument-Bromage H, Lui M, et al. RAFT1: a mammalian protein that binds to FKBP12 in a rapamycin-dependent fashion and is homologous to yeast TORs[J]. *Cell*,1994,78(1):35-43.
- [2] Marx SO, Jayaraman T, Go LO, et al. Rapamycin-FKBP inhibits cell cycle regulators of proliferation in vascular smooth muscle cells[J]. *Circ Res*, 1995,76(3):412-417.
- [3] Nourse J, Firpo E, Flanagan WM, et al. Interleukin-2-mediated elimination of the p27Kip1 cyclin-dependent kinase inhibitor prevented by rapamycin[J]. *Nature*,1994,372(6506):570-573.
- [4] Schuler W, Sedrani R, Cottens S, et al. SDZ RAD, a new rapamycin derivative: pharmacological properties in vitro and in vivo[J]. *Transplantation*,1997,64(1):36-42.
- [5] Windecker S, Serruys PW, Wandel S, et al. Biolimus-eluting stent with biodegradable polymer versus sirolimus-eluting stent with durable polymer for coronary revascularisation (LEADERS): a randomised non-inferiority trial[J]. *Lancet*, 2008,372(9644):1163-1173.
- [6] Mullins DW, Walker TM, Burger CJ, et al. Taxol-mediated changes in fibrosarcoma-induced immune cell function: modulation of antitumor activities[J]. *Cancer Immunol Immunother*,1997,45(1):20-28.
- [7] Mullins DW, Burger CJ, Elgert KD. Paclitaxel enhances macrophage IL-12 production in tumor-bearing hosts through nitric oxide[J]. *J Immunol*,1999,162(11):6811-6818.
- [8] Shedden L, Oldroyd K, Connolly P. Current issues in coronary stent technology[J]. *Proc Inst Mech Eng H*,2009,223(5):515-524.
- [9] Nakazawa G, Finn AV, Kolodgie FD, et al. A review of current devices and a look at new technology: drug-eluting stents[J]. *Expert Rev Med Devices*,2009,6(1):33-42.
- [10] Murrell M, Khachigian L, Ward MR. The role of c-jun in PDTC-sensitive flow-dependent restenosis after angioplasty and stenting[J]. *Atherosclerosis*,2007,194(2):364-371.
- [11] Santiago FS, Ishii H, Shafi S, et al. Yin Yang-1 inhibits intimal thickening by repressing p21WAF1/Cip1 transcription and p21WAF1/Cip1-Cdk4-Cyclin D1 assembly[J]. *Circ Res*,2007,101(2):146-155.
- [12] Martin DM, Boyle FJ. Drug-eluting stents for coronary artery disease: a review[J]. *Med Eng Phys*,2011,33(2):148-163.
- [13] Leon MB, Nikolsky E, Cutlip DE, et al. A randomized comparison of the ENDEAVOR zotarolimus-eluting stent versus the TAXUS paclitaxel-eluting stent in de novo native coronary lesions 12-month outcomes from the ENDEAVOR IV trial[J]. *J Am Coll Cardiol*,2010,55(6):543-554.
- [14] Stone GW, Midei M, Newman W, et al. Randomized comparison of everolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents: two-year clinical follow-up from the Clinical Evaluation of the Xience V Everolimus Eluting Coronary Stent System in the Treatment of Patients with de novo Native Coronary Artery Lesions (SPIRIT) III trial[J]. *Circulation*,2009,119(5):680-686.
- [15] Stone GW, Rizvi A, Newman W, et al. Everolimus-eluting versus paclitaxel-eluting stents in coronary artery disease[J]. *N Engl J Med*,2010,362(18):1663-1674.
- [16] Kedhi E, Joesoef KS, McFadden E, et al. Second-generation everolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in real-life practice (COMPARE): a randomised trial[J]. *Lancet*,2010,375(9710):201-209.
- [17] Serruys PW, Silber S, Garg S, et al. Comparison of zotarolimus-eluting and everolimus-eluting coronary stents[J]. *N Engl J Med*,2010,363(2):136-146.
- [18] John MC, Wessely R, Kastrati A, et al. Differential healing responses in polymer- and nonpolymer-based sirolimus-eluting stents[J]. *JACC Cardiovasc Interv*,2008,1(5):535-544.
- [19] Swanson N, de Scheerder I, Chevalier B, et al. Two-year clinical results of a polymer-free, paclitaxel-eluting stent: the ELUTES trial[J]. *EuroIntervention*, 2007,3(1):109-112.
- [20] Byrne RA, Lijima R, Mehili J, et al. Durability of antirestenotic efficacy in drug-eluting stents with and without permanent polymer[J]. *JACC Cardiovasc Interv*,2009,2(4):291-299.
- [21] Mehili J, Byrne RA, Wiecek A, et al. Randomized trial of three rapamycin-eluting stents with different coating strategies for the reduction of coronary restenosis[J]. *Eur Heart J*,2008,29(16):1975-1982.
- [22] Byrne RA, Kastrati A, Kufner S, et al. Randomized, non-inferiority trial of three limus agent-eluting stents with different polymer coatings: the Intracoronary Stenting and Angiographic Results: Test Efficacy of 3 Limus-Eluting Stents (ISAR-TEST-4) Trial[J]. *Eur Heart J*,2009,30(20):2441-2449.
- [23] Colombo A, Sharp AS. The bioabsorbable stent as a virtual prosthesis[J]. *Lancet*,2009,373(9667):869-870.

收稿日期:2015-01-06 修回日期:2015-07-14