

生物可降解镁合金支架的目前研究和展望

李振宁¹ 杨巍²

(1. 哈尔滨医科大学附属第四医院, 黑龙江 哈尔滨 150000; 2. 哈尔滨医科大学附属第四医院心内科, 黑龙江 哈尔滨 150000)

【摘要】 1977 年进行的经皮冠状动脉腔内成形术开启了冠心病介入治疗的新时代。随后经历了金属裸支架、药物洗脱支架和生物可降解支架。聚合物材料可降解支架因径向支撑力不足, 降解产物对血管壁产生较持续的炎症等问题, 并非完美。近年来发现可降解镁合金具有良好的生物相容性。基础实验和临床试验证实了其安全性和持久性。现论述可降解镁合金支架的优缺点, 并展望以 WE43 镁合金为基础, 三氧化二砷为药物涂层, 实现药物靶向释放的新型支架。

【关键词】 可降解; 镁合金支架; 生物相容性; 新型支架

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2021.05.010

Current Research and Prospects of Biodegradable Magnesium Alloy Stents

LI Zhenning¹, YANG Wei²

(1. The Fourth Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150000, Heilongjiang, China; 2. Department of Cardiology, The Fourth Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150000, Heilongjiang, China)

【Abstract】 In 1977, percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA) opened a new era of interventional treatment for coronary heart disease. Then we went through bare metal stent, drug eluting stent and biodegradable stent. Polymer biodegradable stent is not perfect because of the lack of radial support and the continuous inflammation of the vascular wall caused by the degradation products. In recent years, it has been discovered that magnesium alloys have good biocompatibility. Basic tests and clinical trials have confirmed their safety and durability. This article reviews the advantages and disadvantages of degradable magnesium alloy stent, and prospects a new stent based on WE43 magnesium alloy and arsenic trioxide as the drug coating to achieve targeted drug release.

【Key words】 Biodegradable; Magnesium alloy stent; Biocompatibility; New stent

Gruntzig^[1] 于 1977 年首次应用经皮冠状动脉腔内成形术 (percutaneous transluminal coronary angioplasty, PTCA) 治疗了 5 例难治性心绞痛患者, 开启了冠心病介入治疗的新时代。然而, 单纯 PTCA 会造成血管内皮损伤; PTCA 后还有血栓形成、血管弹性回缩和血管急性闭塞等问题。球囊扩张后的冠状动脉弹性回缩会引起 30%~50% 的再狭窄率。为解决上述问题, 冠状动脉支架应运而生。最初使用金属裸支架能起到持续支撑狭窄段血管的作用, 解决了 PTCA 后血管弹性回缩的问题^[2]。但金属裸支架相当于异物贴在血管壁上, 刺激血管平滑肌增殖、迁移和分泌, 仍有 20%~50% 的再狭窄率^[2]。为了抑制金属裸支架导致的平滑肌细胞的增殖, 诞生了药物涂层支架。但药物也会延迟血管内皮细胞的愈合, 增加支架内急性血栓形成

的风险。另外, 研究发现, 冠状动脉支架内再狭窄最多见于术后前 6 个月^[3], 支架长期存在体内会影响血管收缩功能和血管重塑, 因此生物可降解支架就脱颖而出。生物可降解支架主要有可降解聚合物材料支架 (包括聚乙二醇酸/聚乳酸、聚左旋乳酸和聚羟基酸酯等) 和可降解金属材料支架 (如生物可降解镁合金支架和生物可降解铁支架)^[4]。然而, 聚合物材料支架的缺点比较突出, 如径向支撑力不足, 降解产物对血管壁产生较持续的炎症^[5], 因此, 聚合物材料支架并不完美, 而可降解金属支架有较强的支持力。目前发现可降解金属支架的材料中最具有潜力的是镁合金, 已经在实验中的可降解镁合金材料有 AE21 (2% 铝, 1% 稀土元素)、AM60 (6% 铝, 0.3% 锰)、WE43 (4% 钕, 0.6% 锆, 3.4% 稀有金属)、铈钇镁合金支架

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (81871459)

通信作者: 杨巍, E-mail: hydyangwei@tom.com

(5.2%~9.9% 铈, 3.7%~5.5% 钇) 和镁锌锂合金支架等^[6]。

1 可降解镁合金的生物相容性

镁影响许多细胞功能, 包括钾和钙离子的转运, 并调节信号转导、能量代谢和细胞增殖^[7]。镁合金表面带有负电荷, 具有低血栓源性, 也是生理性钙拮抗剂, 故可有效地预防各种缺血再灌注造成的钙超载损伤^[8]。Anisimova 等^[9]发现, 经等通道转角挤压处理后的 WE43 镁合金会使人前列腺癌细胞(LNCaP 细胞) 和人乳腺癌细胞(MDA-MB-231 细胞) 的活力和增殖能力下降。赵辉等^[10]将新型 WE43 镁合金支架植入到犬的冠状动脉或股动脉, 植入 1、2、3 周后检测血液中肿瘤坏死因子- α 、白介素(IL)-6、IL-8 和血清镁水平。发现植入后 1~3 周, 肿瘤坏死因子- α 、IL-6 和 IL-8 水平不断下降。植入后 2 周和 3 周的各项炎症因子水平较植入后 1 周显著下降。植入前后血镁浓度无明显变化。Fei 等^[11]探究了镁合金 NZ20 (Mg-2Nd-Zn)、ZN20 (Mg-2Zn-Nd) 和 Mg-10Li 提取物对背根神经节神经元的影响, 结果发现 ZN20 和 Mg-10Li 提取物对背根神经节神经元的神经毒性可忽略不计。Yahata 等^[12]通过扫描电子显微镜观察到, 与镁合金 AZ31、AZ61、AZ91 和 Mg 接触的血小板几乎无黏附, 用流式细胞术技术中 PAC-1 抗体检测 GPIIb/IIIa, 发现血小板也几乎未激活。Wang 等^[13]将食管癌细胞(Eca109)、肌成纤维细胞(L929)和食管鳞状细胞(Het-1A)种植在处理后的 Mg-Zn-Y-Nd 合金表面, 共同培养 4 h、1 d 和 3 d, 发现镁合金对其有抑制作用。由此可见镁合金具有良好的生物相容性, 且有抑制细胞过度增生的潜力。

2 可降解镁合金支架的动物实验研究

2003 年, Heublein 等^[14]将 20 枚 AE21 镁合金支架植入到 11 头家猪冠状动脉内, 未发生血栓栓塞和支架断裂等重大事件。在第 10~35 天, 由于新生内膜的形成, 血管管腔直径减少约 40%。在第 35~56 天, 支架降解导致的机械完整性丧失, 血管重塑使血管管腔直径再扩大了约 25%。镁合金 AE21 的主要问题是降解太快, 完全降解的时间约为 89 d。

2004 年, di Mario 等^[15]将 Lekton Magic 支架(实验组)和 Lekton Motion 支架(316L 不锈钢支架, 对照组)植入到 33 头猪的冠状动脉内。4 周后, 造影结果显示, 实验组的血管直径大于对照组(1.49 mm vs 1.34 mm)。在随后的 2 个月中, 对照组的血管直径变化不大(12 周随访: 1.33 mm), 而实验组表现出明显的血管重塑, 由 4 周时血管直径的 1.49 mm 增加到 12 周时的 1.68 mm ($P<0.001$), 表明镁合金降解会对血管平滑肌有抑制作用, 加速血管内皮化。

2006 年, Waksman 等^[16]将 Lekton Magic 支架和

Lekton Motion 支架植入到猪的冠状动脉内, 第 3 天时镁合金支架完整, 第 28 天时镁合金支架开始降解。无支架颗粒栓塞、血栓形成、过度炎症和纤维蛋白沉积。第 28 天和第 3 个月, 镁合金支架的新生内膜面积分别为 (2.44 ± 0.88) mm² 和 (1.16 ± 0.19) mm², 与不锈钢支架相比明显减少 [(5.03 ± 1.50) mm² 和 (1.72 ± 0.68) mm², $P<0.001$ 和 $P=0.02$]。定量冠状动脉造影结果表明, 第 3 个月与第 28 天相比, 镁合金支架的狭窄段面积百分比和直径百分比比较不锈钢支架有明显改善。

3 可降解镁合金支架的临床研究

Zartner 等^[17]报道了 1 例 26 周早产儿, 15 d 前在结扎动脉导管时, 不慎将左肺动脉结扎。经手术松解结扎的左肺动脉后, 左肺动脉仍呈完全闭塞状态。随后采用杂交手术, 将一枚直径 3.0 mm×10.0 mm 的可降解镁合金支架植入到患儿的左肺动脉中。植入后第 2 天, 血清镁的最高水平为 1.7 mmol/L (正常值为 0.38~1.20 mmol/L), 48 h 内降至正常水平。其他电解质参数保持在正常范围内。术后第 7 天, 血管造影显示左上肺叶过度狭窄动脉得到完全灌注, 支架远端血栓溶解。术后第 33 天, 右心室收缩压明显下降。在第 5 个月时, 支架完全降解, 左肺灌注持续存在。Peeters 等^[18]采用可吸收镁合金支架治疗下肢严重缺血的患者, 除 1 例患者在手术后第 24 天死于肺炎外, 其余患者存活。术后 1 个月的随访中, 89% (17/19) 的患者下肢血流恢复正常。术后 3 个月, 仍有 68% (13/19) 的患者保持正常血流, 4 例部分狭窄, 2 例无血流。原发性临床通畅率为 89.5% (17/19), 保肢率为 100%。这些患者血液样本的参数未发生重大变化。支架在第 6 周时几乎完全降解。原发性通畅率和保肢率提示, 可吸收金属支架 (absorbable metal stent, AMS) 在严重下肢缺血患者中具有潜在的应用前景。Zartner 等^[19]回顾性观察了可吸收镁合金支架在婴儿血管狭窄中的应用, 15 枚可降解镁合金支架植入到年龄在 15 d~7.6 岁的 9 例患儿中, 其中有 8 枚植入到狭窄的肺静脉中, 5 枚植入到狭窄的肺动脉中, 1 枚植入到狭窄的头臂动脉, 1 枚植入到无名静脉中。所有患儿在支架植入后临床症状均有改善。随着支架降解, 镁合金支架在 30~48 d 后失去完整性 (平均 42 d)。植入 2.5 个月, 动脉内支架 ($n=6$) 与原始支架直径相比, 支架最小和最大直径分别为原始的 89% 和 99%, 肺静脉内支架最小和最大直径分别为原始的 66% 和 77%。

2007 年, Erbel 等^[20]进行了一项名为“PROGRESS-AMS”的非随机、连续和多中心的临床试验, 来评估 AMS 的有效性和安全性。AMS 由 Biotronic 公司用 WE43 研发, WE43 由镁 (>90%)、钆、钇和稀土元素等成分组成。

对 8 个中心的 63 例患者(平均年龄 61.3 岁)的冠状动脉单发病变进行了研究,随访冠状动脉造影和血管内超声 4 个月,临床评估 6 个月和 12 个月。结果显示,缺血再灌注后 4 个月靶病变血运重建率为 23.8%,1 年后靶病变血运重建率为 45%,支架内晚期管腔丢失(late lumen loss, LLL)为 (1.08 ± 0.49) mm。

2016 年,Haude 等^[21]公布了一项名为“BIOSOLVE-I”试验的 3 年临床试验结果,该试验采用 WE43 为基础表面,紫杉醇为药物涂层的第一代药物洗脱可吸收金属支架(DREAMS)。成功植入到 46 例患者的 47 个冠状动脉病变中,临床随访时间为第 1、6、12 和 36 个月。6 个月靶病变失败率为 4.3%,6 个月和 12 个月的 LLL 分别为 (0.65 ± 0.50) mm 和 (0.52 ± 0.39) mm。与 AMS 相比,DREAMS 所带来的支架内晚期管腔丢失减少。在此基础上,Biotronic 公司又研发了以 WE43 为基础,抗增殖能力更强的雷帕霉素为药物涂层的第二代药物洗脱可吸收支架(DREAMS 2G),进行了“BIOSOLVE-II”试验^[22],6 个月的靶病变失败率为 3%,支架内 LLL 为 (0.44 ± 0.36) mm ($n = 112$),新生内膜面积从“BIOSOLVE-I”试验中的 0.3 mm^2 减少到“BIOSOLVE-II”中的 0.08 mm^2 。从 42 例患者中可得到 6 个月和 12 个月的配对数据支架内 LLL 分别为 (0.37 ± 0.25) mm 和 (0.39 ± 0.27) mm, $P = 0.446$ 。说明 DREAMS 2G 在这 42 例患者中表现出持续的良好性^[23]。

2018 年,尽管在“BIOSOLVE-III”^[24]试验中有更多的 type B2/C 型和中重度钙化等复杂病变,但与“BIOSOLVE-II”的 LLL 的结果几乎相同 [(0.39 ± 0.39) mm vs (0.39 ± 0.27) mm]。无支架内血栓形成,支架在 1 年内几乎完全降解,在 6 个月时通过光学相干断层成像已不能清晰可辨。“BIOSOLVE-III”试验为第二代 AMS 的安全性和持久性能提供了进一步的证据。

4 可降解镁合金的缺点

镁合金在体内的降解速度太快,制约着其在临床的应用^[25]。镁合金降解过程中会释放氢气和生成氢氧化镁,大量释放的氢有可能在植入部位形成气腔,这可能影响周围组织的愈合^[26]。另外大量氢气进入血液,会发生气体栓塞等危害事件。水环境中的氢氧化镁集聚在镁表面并形成保护层,但当水环境中氢氧化镁浓度升高到 30 mmol/L 以上时,氢氧化镁开始转化成高溶性氯化镁,从而失去保护作用,使得腐蚀不断进行,体液内氯化物含量为 150 mmol/L,故在体内可观察到镁合金表面发生严重点蚀^[27]。另外,在这些临床试验中,可降解镁合金支架植入的患者,首选的是年轻无复杂冠状动脉病变和弥漫性病变的患者。在钙化的

病变和分叉病变中,不推荐可降解镁合金支架^[28]。药物洗脱支架植入后,阿司匹林和氯吡格雷双联抗血小板治疗至少 6~12 个月来预防晚期支架内血栓形成^[29]。然而关于生物可降解支架植入后双联抗血小板治疗最佳持续时间还不清楚^[30]。生物可降解镁合金支架试验结果仅在动物实验或人类小群体中得到,仍需大规模、随机和对照试验来证实^[31]。

5 三氧化二砷的生物安全性

三氧化二砷具有极小的毒性,被美国 FDA 批准用于治疗急性早幼粒细胞白血病^[32]。有研究报道,对肝脏、乳腺、骨肉瘤和卵巢癌等多种实体肿瘤具有抗肿瘤作用^[33]。

Yang 等^[34]将三氧化二砷的药物洗脱支架植入到兔的髂动脉中,与对照组相比,内膜厚度减少 50%,绝对新生内膜面积减少 53%,绝对管腔面积增加 46%。三氧化二砷不仅可诱导血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cells, VSMCs)的细胞周期,还可诱导 VSMCs 的凋亡。实验兔动脉组织中三氧化二砷水平远高于血清中的三氧化二砷水平,支架植入后 7 d 几乎检测不到其在血清中的浓度。

Zhao 等^[35]将涂有三氧化二砷的药物洗脱支架植入兔的颈动脉中,1 个月后与对照组相比,内膜增生率较低,再狭窄率为 10%,3 个月后内膜厚度无进一步增加。测定不同浓度的三氧化二砷(0、2、4、6、8 和 10 μM)对 VSMCs 在 1、2 和 3 d 的细胞活力的影响,发现随着三氧化二砷浓度的增加,VSMCs 活力显著下降,并促进细胞凋亡。Zhao 等^[36]也发现,三氧化二砷可显著提高原代猪冠状动脉内皮细胞的活力、增殖、黏附和扩散,这是内皮化的关键。理想的血管支架应能抑制支架内再狭窄,又能促进快速的内皮化。

Zhang 等^[37]将涂有三氧化二砷的药物洗脱支架植入到 40 例患者的病变冠状动脉中,随访 1 年,随访结果表明主要心血管不良事件发生率为 15.0% (6/40),靶病变血运重建率为 15.0% (6/40),心绞痛复发率为 32.5% (13/40),支架内血栓形成率为 0%。

6 展望

冠状动脉疾病的患病率高,由此导致的死亡在世界全因死亡中占主要方面^[38]。随着科学的不断进步,医疗技术也在飞速发展。本着对患者伤害最小和受益最大化原则,冠状动脉介入治疗也在一步步探索着。一代代支架向着更安全和有效的方向更新换代。现如今,支架表面的抗增殖药物还是以紫杉醇和雷帕霉素为主,未实现靶向释放。将来设计一种以 WE43 为基础成分,添加其他元素使其具有更好的径向支撑力、抗拉强度、延展率和生物相容性,延长降解时间,使其降

解速度与血管的修复相匹配。在支架完全降解后,血管完成修复,真正实现血运重建。抗增殖药物为三氧化二砷,实现药物的靶向释放,改进制造工艺和微观结构,增强支架的机械稳定性,提高抗增殖药物利用率的支架。这种支架经过基础和临床试验后,或许会给患者带来更大的益处。

参考文献

- [1] Gruntzig A. Transluminal dilatation of coronary-artery stenosis [J]. *Lancet*, 1978, 1(8058):263.
- [2] Liang C, Hu Y, Wang H, et al. Biomimetic cardiovascular stents for in vivo re-endothelialization [J]. *Biomaterials*, 2016, 103:170-182.
- [3] Colombo A, Karvouni E. Biodegradable stents: "fulfilling the mission and stepping away" [J]. *Circulation*, 2000, 102(4):371-373.
- [4] 韩欣宇, 杨魏. 生物可降解镁合金支架研究现状和进展 [J]. *医学综述*, 2015, 21(6):981-983.
- [5] Garg S, Serruys PW. Coronary stents; looking forward [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 56(10 suppl):S43-S78.
- [6] 陈华, 赵仙先. 生物可降解镁合金支架研究现状 [J]. *介入放射学杂志*, 2011, 20(1):62-64.
- [7] Saris NE, Mervaala E, Karppanen H, et al. Magnesium. An update on physiological, clinical and analytical aspects [J]. *Clin Chim Acta*, 2000, 294(1-2):1-26.
- [8] 肖健勇, 刘寅. 镁合金可吸收金属支架的研究进展 [J]. *天津医药*, 2011, 39(3):285-287.
- [9] Anisimova N, Kiselevskiy M, Martynenko N, et al. Cytotoxicity of biodegradable magnesium alloy WE43 to tumor cells in vitro: bioresorbable implants with antitumor activity? [J]. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 2020, 108(1):167-173.
- [10] 赵辉, 雷民. 新型可吸收镁合金支架在血管内应用及生物相容性 [J]. *中国组织工程研究*, 2016, 20(8):1165-1170.
- [11] Fei J, Wen X, Lin X, et al. Biocompatibility and neurotoxicity of magnesium alloys potentially used for neural repairs [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2017, 78:1155-1163.
- [12] Yahata C, Mochizuki A. Platelet compatibility of magnesium alloys [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2017, 78:1119-1124.
- [13] Wang S, Zhang X, Li J, et al. Investigation of Mg-Zn-Y-Nd alloy for potential application of biodegradable esophageal stent material [J]. *Bioact Mater*, 2020, 5(1):1-8.
- [14] Heublein B, Rohde R, Kaese V, et al. Biocorrosion of magnesium alloys: a new principle in cardiovascular implant technology? [J]. *Heart*, 2003, 89(6):651-656.
- [15] di Mario C, Griffiths H, Goktekin O, et al. Drug-eluting bioabsorbable magnesium stent [J]. *J Interv Cardiol*, 2004, 17(6):391-395.
- [16] Waksman R, Pakala R, Kuchlakanti PK, et al. Safety and efficacy of bioabsorbable magnesium alloy stents in porcine coronary arteries [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2006, 68(4):607-619.
- [17] Zartner P, Cesnjevar R, Singer H, et al. First successful implantation of a biodegradable metal stent into the left pulmonary artery of a preterm baby [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2005, 66(4):590-594.
- [18] Peeters P, Bosiers M, Verbist J, et al. Preliminary results after application of absorbable metal stents in patients with critical limb ischemia [J]. *J Endovasc Ther*, 2005, 12(1):1-5.
- [19] Zartner PA, Schranz D, Mini N, et al. Acute treatment of critical vascular stenoses with a bioabsorbable magnesium scaffold in infants with CHDs [J]. *Cardiol Young*, 2020, 30(4):493-499.
- [20] Erbel R, di Mario C, Bartunek J, et al. Temporary scaffolding of coronary arteries with bioabsorbable magnesium stents; a prospective, non-randomised multicentre trial [J]. *Lancet*, 2007, 369(9576):1869-1875.
- [21] Haude M, Erbel R, Erne P, et al. Safety and performance of the DRUG-Eluting Absorbable Metal Scaffold (DREAMS) in patients with de novo coronary lesions: 3-year results of the prospective, multicentre, first-in-man BIOSOLVE-I trial [J]. *EuroIntervention*, 2016, 12(2):e160-e166.
- [22] Haude M, Ince H, Abizaid A, et al. Safety and performance of the second-generation drug-eluting absorbable metal scaffold in patients with de-novo coronary artery lesions (BIOSOLVE-II): 6 month results of a prospective, multicentre, non-randomised, first-in-man trial [J]. *Lancet*, 2016, 387(10013):31-39.
- [23] Haude M, Ince H, Abizaid A, et al. Sustained safety and performance of the second-generation drug-eluting absorbable metal scaffold in patients with de novo coronary lesions: 12-month clinical results and angiographic findings of the BIOSOLVE- II first-in-man trial [J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(35):2701-2709.
- [24] Haude M, Ince H, Kische S, et al. Safety and clinical performance of a drug eluting absorbable metal scaffold in the treatment of subjects with de novo lesions in native coronary arteries: pooled 12-month outcomes of BIOSOLVE- II and BIOSOLVE- III [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2018, 92(7):E502-E511.
- [25] Moravej M, Mantovani D. Biodegradable metals for cardiovascular stent application: interests and new opportunities [J]. *Int J Mol Sci*, 2011, 12(7):4250-4270.
- [26] Seitz JM, Durisin M, Goldman J, et al. Recent advances in biodegradable metals for medical sutures: a critical review [J]. *Adv Healthc Mater*, 2015, 4(13):1915-1936.
- [27] 廖赓, 王勇平, 何耀华, 等. 可降解镁合金腐蚀及生物相容性 [J]. *国际骨科学杂志*, 2011, 32(3):158-160, 169.
- [28] Devito F, Zito A, Dachille A, et al. Bioresorbable vascular scaffolds: design, clinical trials, and current applications [J]. *Coron Artery Dis*, 2016, 27(2):151-158.
- [29] Ang HY, Bulluck H, Wong P, et al. Bioresorbable stents: current and upcoming bioresorbable technologies [J]. *Int J Cardiol*, 2017, 228:931-939.
- [30] Stanetic BM, Iqbal J, Onuma Y, et al. Novel bioresorbable scaffolds technologies: current status and future directions [J]. *Minerva Cardioangiol*, 2015, 63(4):297-315.
- [31] Wiebe J, Nef HM, Hamm CW. Current status of bioresorbable scaffolds in the treatment of coronary artery disease [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64(23):2541-2551.
- [32] Huang W, Zeng YC. A candidate for lung cancer treatment: arsenic trioxide [J]. *Clin Transl Oncol*, 2019, 21(9):1115-1126.
- [33] Zhang L, Zhou Y, Kong J, et al. Effect of arsenic trioxide on cervical cancer and its mechanisms [J]. *Exp Ther Med*, 2020, 20(6):169.
- [34] Yang W, Ge J, Liu H, et al. Arsenic trioxide eluting stent reduces neointima formation in a rabbit iliac artery injury model [J]. *Cardiovasc Res*, 2006, 72(3):483-493.
- [35] Zhao Y, Zang G, Yin T, et al. A novel mechanism of inhibiting in-stent restenosis with arsenic trioxide drug-eluting stent: enhancing contractile phenotype of vascular smooth muscle cells via YAP pathway [J]. *Bioact Mater*, 2020, 6(2):375-385.
- [36] Zhao Y, Du R, Zhou T, et al. Arsenic trioxide-coated stent is an endothelium-friendly drug eluting stent [J]. *Adv Healthc Mater*, 2018, 7(15):e1800207.
- [37] Zhang S, Zhang Y, Li S, et al. Efficacy of arsenic trioxide drug-eluting stents in the treatment of coronary heart disease [J]. *Exp Ther Med*, 2017, 13(4):1634-1636.
- [38] Iqbal J, Gunn J, Serruys PW. Coronary stents: historical development, current status and future directions [J]. *Br Med Bull*, 2013, 106:193-211.

收稿日期:2020-10-15