

血管支架植入对血管平滑肌细胞的影响

周昌颐 王瑞 沈雳

(复旦大学附属中山医院心内科 上海市心血管病研究所, 上海 200032)

【摘要】 支架植入是冠心病的一种重要治疗方式, 植入过程伴随着血管壁的损伤和机械性能的改变, 进而导致血管平滑肌细胞进行一系列复杂的表型变化, 包括从中膜向内膜的迁移和增殖, 以及从收缩表型转变为合成表型等, 从而导致新生内膜的增殖和支架内再狭窄的发生。恢复血管生理稳态、保持血管平滑肌细胞表型稳定是经皮冠状动脉介入治疗的最终理想, 故探究血管支架植入后血管平滑肌细胞发生的生物反应, 将有助于新一代心血管器械研发, 帮助临床决策的制定。现对血管支架植入对血管平滑肌细胞的生物学影响进行综述。

【关键词】 血管平滑肌细胞; 药物洗脱支架; 生物可吸收支架; 表型转换

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2023.04.003

Impact of Vascular Stent Implantation on Vascular Smooth Muscle Cells

ZHOU Changyi, WANG Rui, SHEN Li

(Department of Cardiology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Cardiovascular Disease Research Institute of Shanghai, Shanghai 200032, China)

【Abstract】 As an essential treatment of coronary artery disease, stent implantation always accompanies damaging to the vascular wall and mechanical properties altering, which in turn lead to complex changes of phenotypic switching in vascular smooth muscle cells, including its proliferation and the migration from media to the intimal, as well as the switching from the contractile phenotype to synthetic phenotype, causing the occurrence of neointimal hyperplasia and in-stent restenosis. The ultimate goal of percutaneous coronary intervention is to restore vascular hemostasis and maintain the stable contractile phenotype. Therefore, exploring the biological response of vascular smooth muscle cells after vascular stenting will promote the development of a newer generation of cardiovascular devices and help make clinical decisions. This article aims at reviewing the biological effects of vascular stent implantation on vascular smooth muscle cells.

【Key words】 Vascular smooth muscle cells; Drug-eluting stent; Bioresorbable stents; Phenotype switch

药物洗脱支架 (drug-eluting stent, DES) 在经皮冠状动脉介入治疗中的应用, 显著降低了血运重建后不良事件的发生率, 但支架内再狭窄和支架内新生动脉粥样硬化等晚期并发症仍旧影响支架植入患者的远期预后^[1]。近年来被寄予厚望的生物可降解支架 (bioresorbable stents, BRS) 仍未能减少支架相关并发症的发生^[2], BRS 吸收过程中局部降解产物的聚集, 使其存在独特于 DES 的血管交互机制。血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cells, VSMC) 是动脉血管中膜的主要细胞成分, 支架植入后与支架表面直接接触, 其增殖、迁移、凋亡等生物学行为与不良事件的发生密切相关。因此, 更好地理解支架植入对 VSMC 行为的影响, 将有助于现有器械的优化和改进, 并为未来创新治疗手段的开拓提供理论基础。现就血管支

架植入对 VSMC 的影响做简要综述。

1 VSMC 的表型

生理情况下动脉血管中膜中的 VSMC 形态细长, 呈长梭形, 似纺锤, 主要表达细胞骨架蛋白家族, 如肌动蛋白、平滑肌肌球蛋白重链和平滑肌细胞特异性抗原^[3], 此时 VSMC 细胞周期停滞、增殖和迁移能力低下, 主要参与动脉的收缩与舒张, 从而调节器官和组织的血流量, 故称其为收缩表型^[4]。收缩表型并不是 VSMC 分化的终末, 在包含丝裂原和各种生长因子的血清等刺激下, VSMC 能够重编程、去分化, 重新进入细胞周期, 开始增殖^[5]。

具有增殖能力的 VSMC 形态转变为菱形, 迁移能力增强, 并且上调了与细胞外基质相关蛋白的表达水平, 呈现合成表型。一般将 VSMC 从收缩表型去分化

成为合成表型的这一过程称为表型转换^[6]。VSMC 的表型转换促进了肺动脉高压^[7]和动脉瘤^[8]等疾病的发生发展,合成表型的 VSMC 能够合成、分泌过量细胞外基质,增加动脉血管的硬度,并且能够迁移至血管内膜后过度增殖导致内膜增厚,以及血管腔狭窄^[9]。

血管支架植入诱导 VSMC 成为表达 c-Kit 的干细胞表型,参与血管修复^[10],并且通过哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)通路^[11]、Yes 相关蛋白(Yes-associated protein, YAP)通路^[12-13]将自身转化为合成表型,导致新生内膜过度增殖。

近年来随着单细胞测序技术的蓬勃发展,从病理性血管组织中鉴定出了更多 VSMC 亚群^[14],提示 VSMC 具有高度的异质性,但其与支架植入后并发症的关系尚未完全阐明。一般认为 VSMC 还具有以下表型:(1)间充质细胞样表型:VSMC 收缩能力下降,增殖能力增强,高表达间充质细胞具有的标志物,如 SCA1、CD34 及 CD44;(2)纤维细胞样表型:VSMC 更多参与到细胞外基质蛋白的分泌过程,高表达胶原蛋白(如 COL1A1)及蛋白聚糖(如 DCN、BGN),与间充质细胞样表型的 VSMC 一同导致新生内膜过度增殖和血管僵硬^[15];(3)巨噬细胞样表型:通过获得巨噬细胞标志蛋白(如 LGALS3、CD45 及 CD68),VSMC 能够吞噬脂质并继续分化为泡沫细胞^[16];(4)成骨表型:成骨相关的转录因子(如 MSX2、RUNX2 及 SOX9)被激活,合成分泌含生物矿化相关碱性磷酸酶的囊泡至细胞外胶原纤维致使钙盐沉积,最终导致血管钙化^[4];(5)脂肪细胞样表型:功能类似棕色脂肪细胞^[17]。目前鲜有研究验证 VSMC 的表型在支架植入后的变化,尚需进一步明确不同表型是否参与了支架植入后血管修复的过程。

2 机械作用的影响

血管中膜的 VSMC、胶原纤维及弹性纤维是血管壁主要的承力结构,维持着血管的弹性和张力。血管支架植入后管壁被拉伸,产生强周向应力。细胞表面的整合素、非选择性阳离子通道和一些 G 蛋白耦联受体可将这些机械性牵拉信号转导至细胞内,使黏着斑激酶(focal adhesion kinase, FAK)、血小板衍生生长因子受体 α 等发生磷酸化,进而通过 Rho、MAPK 及 PI3K/Akt 等通路,激活 p53,促使 DNA 片段化,使 VSMC 发生细胞凋亡^[18]。机械性牵拉还能通过升高胞内活性氧水平激活 NOTCH 信号通路,促进 VSMC 增殖和表型转换^[19]。

FAK 是传导细胞外机械信号的关键分子,其作为一种酪氨酸激酶,能够通过其 C 端的黏着斑靶向结构

域接受来自血小板衍生生长因子受体和整合素的信号,进而从细胞质向细胞核穿梭。FAK 蛋白的 N 端能够与 S 期激酶相关蛋白 2(S-phase kinase-associated protein 2, SKP2)相互作用促进 SKP2 的泛素化降解,在被外界信号激活后,VSMC 胞内的 FAK 更多定位于细胞质,细胞核中 FAK 依赖的蛋白酶体途径对转录因子 GATA4 和 SKP2 的降解作用减少,使核内 GATA4 直接结合 cyclin D1 基因启动子区域,促进 cyclin D1 蛋白表达,继而与 SKP2 结合,使 VSMC 进入细胞周期^[20]。另外,FAK 还可通过表观遗传学途径调控 VSMC 表型。核内 DNMT3A 的泛素化降解同样受 FAK 调控,FAK 出核能够增加收缩相关基因启动子中的 DNA 甲基化程度,阻碍收缩相关基因表达,使 VSMC 发生去分化^[21]。血管支架植入伴随着血清中血小板衍生生长因子等化学信号的刺激及血管壁牵拉传递的机械信号刺激,而 FAK 是两种刺激的共同下游关键蛋白分子,针对其活性的调控将有望成为防止支架植入对血管壁损伤的靶点之一。

3 抗增殖药物的影响

DES 使用涂层控制抗细胞增殖药物的释放,主要目的是抑制新生内膜的过度增殖。新生内膜主要由 VSMC 及细胞外基质如蛋白多糖、胶原等成分构成。动物模型的 DES 植入后新生内膜组织进行单细胞测序分析结果表明,内皮细胞仅占总细胞数的 10%^[22],故抑制 VSMC 增殖应是抗支架内再狭窄的主要靶点。

微管抑制剂紫杉醇促使 VSMC 静止于 M 期,阻止其增殖和迁移,是较早应用于 DES 的抗细胞增殖药物,但部分研究表明其支架内血栓发生率相较于其他 DES 高^[23],现已少用。

目前广泛应用于 DES 涂层的是大环内酯类抗增殖药物雷帕霉素及其类似物(如 sirolimus、everolimus、zotarolimus 和 biolimus A9),主要结合细胞存活和增殖的关键调控蛋白 mTOR 复合体中的 mTORC1^[24],进而抑制 mTOR 通路,促进 VSMC 向收缩表型转换。

雷帕霉素的应用显著降低了支架内再狭窄率,但却提高了支架内新生动脉粥样硬化发生率^[25]。新生动脉粥样硬化定义为支架周围新生内膜内出现带有 CD68 抗原的泡沫状巨噬细胞簇,伴或不伴钙化、纤维粥样斑块、薄纤维帽粥样斑块和血栓形成破裂^[26],但 DES 引起新生动脉粥样硬化的机制尚未完全阐明。通过谱系追踪技术构建的动脉粥样硬化小鼠模型表明,VSMC 可以通过表型转换成为表达 CD68 表面抗原的巨噬细胞样 VSMC^[27],利用单细胞技术等分析方法表明其占小鼠动脉粥样硬化斑块中泡沫细胞总量的 30%~70%^[4,28]。目前,支架植入后的新生动脉粥样

硬化中泡沫细胞的来源尚不明确, VSMC 向巨噬细胞样表型转换是否受到抗增殖药物涂层的支架影响也缺乏严格的实验证据, 仍需要进一步探索。

近年来也有许多研究尝试在 DES 上应用新型的抗增殖药物。比如以传统毒性药物砒霜制成的三氧化二砷 DES, 能够通过阻断 VSMC 中的 YAP/ROCK 通路, 调节其表型, 达到抑制新生内膜的形成、抗支架内再狭窄的效果^[13]。

4 聚乳酸及其降解产物的影响

聚乳酸是应用最为广泛的 BRS 骨架和可降解涂层材料, 其最终降解产物为二氧化碳和水被血管壁所吸收, 支架梁局部被结缔组织填充修复, 而聚乳酸在降解过程中产生的中间产物乳酸可能影响 VSMC 表型, 从而导致不良事件的发生。内源性乳酸是哺乳动物细胞有氧糖酵解的产物, VSMC 在钙化培养基中培养时, 乳酸含量与有氧糖酵解的关键酶 PFKFB3 的含量均增加^[29]。同时, 其他研究^[30-31]提示, 有氧糖酵解的关键酶乳酸脱氢酶和丙酮酸激酶在 VSMC 增殖过程中也发挥重要作用, 提示 Warburg 效应参与介导调控 VSMC 表型。外源性的高乳酸环境能够促进 VSMC 发生表型转换, 增强 VSMC 细胞的增殖及迁移能力^[32], 同时抑制 BNIP3 蛋白调节的线粒体自噬, 使线粒体功能受损, 从而诱导其氧化应激, 促进其分化为成骨表型^[33]。一些动物实验和临床研究表明, 聚乳酸 BRS 植入后新生动脉粥样硬化进展明显, 支架内血管段钙化进展迅速^[34]。以上研究提示聚乳酸及其降解产物影响 VSMC 的糖代谢过程, 通过 Warburg 效应改变表型, 促进增殖并且转化为巨噬细胞样表型以及成骨表型, 进而介导支架内再狭窄和新生动脉粥样硬化等不良事件的发生。

5 镁、锌及稀土元素的影响

镁合金因其优越的力学性能和抗栓能力, 成为继聚乳酸之后又一理想的 BRS 骨架材料。镁离子在人体中含量丰富, 且是钙的天然拮抗剂, 在体外试验中能够抑制高磷诱导的 VSMC 成骨分化, 近年来有研究认为提高钙化易感患者血清中的镁浓度可能有助于预防血管钙化^[35]。

在添加有雷帕霉素和镁离子的培养基中体外培养家兔 VSMC 和家兔内皮细胞时, 发现将镁离子浓度从 1 mM 提高至 3 mM 并不影响雷帕霉素对家兔 VSMC 增殖、迁移的抑制作用, 但却能显著恢复家兔内皮细胞的增殖和迁移能力^[36]。铈、钕、钇和镱等元素的体外试验^[37]结果表明, 这些稀土元素添加至镁合金中只能使 VSMC 上调炎症相关基因的表达, 但并不引起 VSMC 凋亡。另外, 一项临床前研究^[38]表明, 镁基

BRS 与 DES 相比, 新生动脉粥样硬化发生率显著降低。以上研究共同说明, 镁合金不仅具有良好的生物相容性, 而且可能抑制 VSMC 向成骨表型转换, 是具有良好前景的 BRS 骨架材料。

与镁类似, 锌基支架对新生内膜形成也呈明显的抑制作用^[39], 能够诱导 VSMC 产生线粒体融合, 提高 VSMC 的最大和基础耗氧量^[40], 以及通过激活半胱天冬酶凋亡信号通路促进 VSMC 凋亡^[41]。在高糖环境中, 锌离子上调 VSMC 中的 TNFAIP3, 抑制 VSMC 向成骨表型分化^[42]。锌具有出色的生物相容性和理想的降解速率, 但其机械强度较低, 近年来才开始将其作为 BRS 材料研究, 仍需要优化和寻找具有更强机械性能的锌合金。

6 总结与展望

VSMC 在支架植入后血管壁愈合、组织重塑及最终支架内再狭窄和新生动脉粥样硬化形成中发挥着核心作用。在这些过程中, VSMC 经历了复杂的变化, 由收缩型转换为合成型, 获得了高增殖和迁移的能力。同时, 许多关于 VSMC 异质性的研究在体外分离鉴定出更多的 VSMC 亚群, 通过鉴定这些可由特定基因/蛋白表征的不同 VSMC 表型, 可更好地阐明 VSMC 在支架植入后血管修复中的作用, 有助于设计预防支架相关不良事件的个体化治疗手段。通过对裸金属支架失败机制的研究, DES 得以发展, 并成功抑制了再狭窄的发生, 但却使新生动脉粥样硬化发生率显著提高。BRS 技术的发展旨在通过介入无植入的理念, 完成病变血管生理性功能的恢复, 但其降解过程中的中间产物也影响着 VSMC 的生物学行为, 对血管重构的结局至关重要。因此, 阐明 VSMC 在血管支架植入后发生表型转换的分子机制, 有助于改进血管支架机械支撑物结构、BRS 的分子组成及选择理想的涂层药物, 或许将引领介入领域的下一场技术革命。

参 考 文 献

- [1] Torii S, Jinnouchi H, Sakamoto A, et al. Drug-eluting coronary stents; insights from preclinical and pathology studies [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2020, 17 (1): 37-51.
- [2] Stone GW, Kimura T, Gao R, et al. Time-varying outcomes with the absorb bioresorbable vascular scaffold during 5-year follow-up: a systematic meta-analysis and individual patient data pooled study [J]. *JAMA Cardiol*, 2019, 4 (12): 1261-1269.
- [3] Shen M, Quertermous T, Fischbein MP, et al. Generation of vascular smooth muscle cells from induced pluripotent stem cells: methods, applications, and considerations [J]. *Circ Res*, 2021, 128 (5): 670-686.
- [4] Basatemur GL, Jørgensen HF, Clarke MCH, et al. Vascular smooth muscle cells in atherosclerosis [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2019, 16 (12): 727-744.
- [5] Miano JM, Fisher EA, Majesky MW. Fate and state of vascular smooth muscle cells in atherosclerosis [J]. *Circulation*, 2021, 143 (21): 2110-2116.

- [6] Petsophonsakul P, Furmanik M, Forsythe R, et al. Role of vascular smooth muscle cell phenotypic switching and calcification in aortic aneurysm formation [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2019, 39(7):1351-1368.
- [7] Zhang JR, Sun HJ. MiRNAs, lncRNAs, and circular RNAs as mediators in hypertension-related vascular smooth muscle cell dysfunction [J]. *Hypertens Res*, 2021, 44(2):129-146.
- [8] MacFarlane EG, Parker SJ, Shin JY, et al. Lineage-specific events underlie aortic root aneurysm pathogenesis in Loews-Dietz syndrome [J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(2):659-675.
- [9] Chakraborty R, Chatterjee P, Dave JM, et al. Targeting smooth muscle cell phenotypic switching in vascular disease [J]. *JVS Vasc Sci*, 2021, 2:79-94.
- [10] Yan W, Li T, Yin T, et al. M2 macrophage-derived exosomes promote the c-KIT phenotype of vascular smooth muscle cells during vascular tissue repair after intravascular stent implantation [J]. *Theranostics*, 2020, 10(23):10712-10728.
- [11] Jain M, Dhanesha N, Doddapattar P, et al. Smooth muscle cell-specific fibronectin-EDA mediates phenotypic switching and neointimal hyperplasia [J]. *J Clin Invest*, 2020, 130(1):295-314.
- [12] Huang C, Zhao J, Zhu Y. Drug-eluting stent targeting Sp-1-attenuated restenosis by engaging YAP-mediated vascular smooth muscle cell phenotypic modulation [J]. *J Am Heart Assoc*, 2020, 9(1):e014103.
- [13] 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*, 2021, 6(2):375-385.
- [14] Yap C, Mieremet A, de Vries CJM, et al. Six shades of vascular smooth muscle cells illuminated by KLF4 (Krüppel-like factor 4) [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2021, 41(11):2693-2707.
- [15] Wirka RC, Wagh D, Paik DT, et al. Atheroprotective roles of smooth muscle cell phenotypic modulation and the TCF21 disease gene as revealed by single-cell analysis [J]. *Nat Med*, 2019, 25(8):1280-1289.
- [16] Li Y, Zhu H, Zhang Q, et al. Smooth muscle-derived macrophage-like cells contribute to multiple cell lineages in the atherosclerotic plaque [J]. *Cell Discov*, 2021, 7(1):111.
- [17] Shamsi F, Piper M, Ho LL, et al. Vascular smooth muscle-derived Trpv1⁺ progenitors are a source of cold-induced thermogenic adipocytes [J]. *Nat Metab*, 2021, 3(4):485-495.
- [18] Chen J, Zhou Y, Liu S, et al. Biomechanical signal communication in vascular smooth muscle cells [J]. *J Cell Commun Signal*, 2020, 14(4):357-376.
- [19] Zhang Z, Huang J, Wang Y, et al. Transcriptome analysis revealed a two-step transformation of vascular smooth muscle cells to macrophage-like cells [J]. *Atherosclerosis*, 2022, 346:26-35.
- [20] Jeong K, Murphy JM, Ahn EE, et al. FAK in the nucleus prevents VSMC proliferation by promoting p27 and p21 expression via Skp2 degradation [J]. *Cardiovasc Res*, 2022, 118(4):1150-1163.
- [21] Jeong K, Murphy JM, Kim JH, et al. FAK activation promotes SMC dedifferentiation via increased DNA methylation in contractile genes [J]. *Circ Res*, 2021, 129(12):e215-e233.
- [22] Cornelissen A, Guo L, Fernandez R, et al. Endothelial recovery in bare metal stents and drug-eluting stents on a single-cell level [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2021, 41(8):2277-2292.
- [23] Bundhun PK, Wu ZJ, Chen MH. Is there any significant difference in stent thrombosis between sirolimus and paclitaxel eluting stents? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(5):e2651.
- [24] Lenz KD, Klosterman KE, Mukundan H, et al. Macrolides; from toxins to therapeutics [J]. *Toxins (Basel)*, 2021, 13(5):347.
- [25] Borovac JA, D'amario D, Vergallo R, et al. Neointimal hyperplasia after drug-eluting stent implantation: a novel clinical and therapeutic challenge [J]. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*, 2019, 5(2):105-116.
- [26] Otsuka F, Byrne RA, Yahagi K, et al. Neointimal hyperplasia: overview of histopathologic findings and implications for intravascular imaging assessment [J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(32):2147-2159.
- [27] Pan H, Xue C, Auerbach BJ, et al. Single-cell genomics reveals a novel cell state during smooth muscle cell phenotypic switching and potential therapeutic targets for atherosclerosis in mouse and human [J]. *Circulation*, 2020, 142(21):2060-2075.
- [28] Wang Y, Dubland JA, Allahverdian S, et al. Smooth muscle cells contribute the majority of foam cells in ApoE (apolipoprotein E)-deficient mouse atherosclerosis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2019, 39(5):876-887.
- [29] Niu J, Wu C, Zhang M, et al. κ -opioid receptor stimulation alleviates rat vascular smooth muscle cell calcification via PFKFB3-lactate signaling [J]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13(10):14355-14371.
- [30] Jain M, Dhanesha N, Doddapattar P, et al. Smooth muscle cell-specific PKM2 (pyruvate kinase muscle 2) promotes smooth muscle cell phenotypic switching and neointimal hyperplasia [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2021, 41(5):1724-1737.
- [31] Zhou Q, Xu J, Liu M, et al. Warburg effect is involved in apelin-13-induced human aortic vascular smooth muscle cells proliferation [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(9):14413-14421.
- [32] Yang L, Gao L, Nickel T, et al. Lactate promotes synthetic phenotype in vascular smooth muscle cells [J]. *Circ Res*, 2017, 121(11):1251-1262.
- [33] Zhu Y, Han XQ, Sun XJ, et al. Lactate accelerates vascular calcification through NR4A1-regulated mitochondrial fission and BNIP3-related mitophagy [J]. *Apoptosis*, 2020, 25(5):321-340.
- [34] Jinnouchi H, Torii S, Sakamoto A, et al. Fully bioresorbable vascular scaffolds: lessons learned and future directions [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2019, 16(5):286-304.
- [35] Ter Braake AD, Vervloet MG, de Baaij JHF, et al. Magnesium to prevent kidney disease-associated vascular calcification: crystal clear? [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2022, 37(3):421-429.
- [36] Fedele G, Castiglioni S, Maier JA, et al. High magnesium and sirolimus on rabbit vascular cells—An in vitro proof of concept [J]. *Materials*, 2021, 14(8):1970.
- [37] Weng W, Biesiekierski A, Li Y, et al. A review of the physiological impact of rare earth elements and their uses in biomedical Mg alloys [J]. *Acta Biomater*, 2021, 130:80-97.
- [38] Nicol P, Bulin A, Castellanos MI, et al. Preclinical investigation of neointimal hyperplasia in magnesium-based bioresorbable scaffolds versus thick-strut drug-eluting stents [J]. *EuroIntervention*, 2020, 16(11):e922-e929.
- [39] Lin S, Ran X, Yan X, et al. Corrosion behavior and biocompatibility evaluation of a novel zinc-based alloy stent in rabbit carotid artery model [J]. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 2019, 107(6):1814-1823.
- [40] Bagshaw ORM, Moradi F, Moffatt CS, et al. Bioabsorbable metal zinc differentially affects mitochondria in vascular endothelial and smooth muscle cells [J]. *Biomater Biosyst*, 2021, 4:100027.
- [41] Guillory RJ 2nd, Kolesar TM, Oliver AA, et al. Zn(2+)-dependent suppression of vascular smooth muscle intimal hyperplasia from biodegradable zinc implants [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2020, 111:110826.
- [42] Henze LA, Estepa M, Pieske B, et al. Zinc ameliorates the osteogenic effects of high glucose in vascular smooth muscle cells [J]. *Cells*, 2021, 10(11):3083.

收稿日期:2022-10-11