

雌激素洗脱支架植入兔腹主动脉对内膜增生及内皮化的影响

韩雅玲¹, 梁明¹, 康建¹, 齐岩梅²

(1. 沈阳军区总医院全军心血管病研究所心内科, 辽宁省沈阳市 110016; 2. 辽宁省金秋医院心内科, 辽宁省沈阳市 110015)

[关键词] 病理学与病理生理学; 雌激素洗脱支架抑制血管内膜增生; 免疫组织化学染色法; 雌激素; 支架; 内膜增生; 内皮化

[摘要] 目的 评价雌激素洗脱支架对在体兔腹主动脉内膜增生及内皮化的影响。方法 雄兔高脂喂养制成高脂血症模型后分三组, 分别于腹主动脉植入裸金属支架、磷酸胆碱涂层支架和 17 β 雌二醇洗脱支架, 前两种支架作为对照。每组 18 只, 各组于术后 2、4 及 12 周取出 6 只兔的支架段腹主动脉, 测算支架处血管腔面积、新生内膜厚度和面积及管腔狭窄百分比以评价内膜增生程度。应用免疫组织化学染色法分析各时相支架段血管内膜 (D) 因子阳性率以评估其再内皮化程度。结果 3 组不同支架植入后导致的血管损伤积分在各时相基本相同 (2.17 \pm 0.22、2.18 \pm 0.21 和 2.17 \pm 0.19, $P > 0.05$); 各组支架植入 2 周时血管内膜已经增厚, 在 12 周时管腔狭窄均 $< 50\%$, 但 12 周时雌二醇洗脱支架组新生内膜面积较裸金属支架组减少 36% ($P < 0.01$), 磷酸胆碱涂层支架组与裸金属支架组相比无明显差别; 2 周与 12 周时新生内膜面积比在雌二醇洗脱支架组、磷酸胆碱涂层支架组、裸金属支架组分别为 0.77、0.61 和 0.61 ($P < 0.01$)。2 周时雌二醇洗脱支架组内皮化率明显高于裸金属支架组及磷酸胆碱涂层支架组 (78.4% \pm 2.3% 比 61.4% \pm 3.4% 及 62.8% \pm 2.9%, $P < 0.01$), 4 周时各组血管内膜均接近完全内皮化。结论 雌二醇洗脱支架可明显减少血管内支架植入后的内膜增生, 加速支架段血管的再内皮化, 具有良好的对抗再狭窄的应用前景。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

Effects of 17 β -Estradiol Eluting Stent Implantation on Neointima Proliferation and Re-Endothelialization of Abdominal Aorta in Rabbits

HAN Ya-Ling¹, LIANG Ming¹, KANG Jian¹, and QI Yan-Mei²

(1. Department of Cardiology, General Hospital of Shenyang, the Institute of Cardiovascular Research, PLA, Shenyang 110016; 2. Department of Cardiology, Jinqiu Hospital of Liaoning Province, Shenyang 110015; China)

[KEY WORDS] Estradiol; Stents; Neointima Proliferation; Endothelialization; Restenosis; Rabbits

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the effect of 17 β -estradiol (17 β -E₂) eluting stent implantation on neointima proliferation and re-endothelialization of abdominal aorta in rabbits. **Methods** Male rabbits were divided into 3 groups after hyperlipemia feed. 17 β -E₂ eluting stents, phosphorylcholine (PC) coated metal stents and bare metal stents were implanted in each groups. The stented aortas tissue of 6 rabbits were removed at 2 weeks, 4 weeks and 12 weeks from each group respectively. Lumen area, thickness and area of neointima at different time after stent implantation were measured by computer image analysis technique. Immunohistochemistry was used to detect the positive rate of factor (D) expression of the arterial intima at different time in order to assess re-endothelialization degree. **Results** The mean injury scores were similar in three groups (2.17 \pm 0.22, 2.18 \pm 0.21 and 2.17 \pm 0.19, $P > 0.05$). The neointima areas had increased at 2 weeks after stent implantation, and the lumen loss rates were less than 50% at 12 weeks in three groups. At 12 weeks neointima area reduced 36% in 17 β -E₂ eluting stent group compared with that of bare metal stent group, and had no difference between PC coated and bare metal stent groups. The ratio of neointima area at the time of 2 week and 12 week was compared within each group, and the results showed that the 17 β -E₂ group had significantly higher ratio than other two groups (0.77, 0.61 and 0.61, respectively, $P < 0.01$). At the time of 2 week the re-endothelialization rate in 17 β -E₂ eluting stent group was obviously higher than PC coated stent and bare metal stent groups (78.4% \pm 2.3% vs 61.4% \pm 3.4% and 62.8% \pm 2.9%, $P < 0.01$), and nearly complete re-endothelialization were found at 4 weeks after stent implantation procedure in three groups. **Conclusions** 17 β -E₂ eluting stent has ideal effect in preventing restenosis by inhibition of neointima proliferation as well as acceleration of re-endothelialization of treated arteries.

[收稿日期] 2005-01-11 [修回日期] 2005-11-16

[作者简介] 韩雅玲, 医学博士, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 主要从事冠心病的介入治疗及研究, E-mail 为 hanyal@mail.sy.ln.cn. 梁明, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向为冠心病的诊断和治疗。康建, 副主任医师, 研究方向为血管平滑肌细胞生物学行为。

经皮冠状动脉支架植入术是治疗冠心病的主要方法之一, 但术后较高的再狭窄率影响了其长期临床效果^[1,2]。近年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雷帕霉素和紫杉醇, 临床观察证实其

具有良好的抑制再狭窄作用^[3]。但这两种涂层药物在抑制血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)增殖的同时,也抑制了损伤动脉的愈合及内皮化,术后为预防支架内亚急性血栓常需强化抗血小板药物治疗9~12个月,且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。有关雌激素洗脱支架的研究国内尚未见报道,本研究旨在通过在体兔的实验研究评价雌激素洗脱支架的效用性及安全性。

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;全自动生化仪(Olympus AU400);超薄切片机(2035型,Leica公司,德国);光学显微镜(BX61, Olympus公司,日本);高清晰数码显微图像分析系统(IDA-2000,中科院北京空海科技有限公司);德国西门子Coroskop-Plus型血管造影仪;多管放射免疫计数器(DFM-96型,合肥众成机电技术公司);动物实验专用的磷酸胆碱(phosphorylcholine, PC)涂层支架(3.5 mm × 18 mm)及裸金属支架(未涂任何药物的普通金属支架,3.5 mm × 18 mm)均由英国太平洋医疗器械有限公司惠赠;17 β -雌二醇(17 β -estradiol, 17 β -E₂)购自Sigma公司;血脂测量试剂盒购自温州伊利康生物技术有限公司;¹²⁵I雌二醇磁性微粒子放射免疫分析药盒购自北京科美东雅生物技术有限公司。

1.2 高脂血症动物模型的建立

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物化学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, HDLC)及低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)采用直接法,甘油三酯(triglyceride, TG)采用GPO-PAP法。当日开始喂高脂饲料(在饲料中加入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

17 β -E₂ 100 mg溶于无水乙醇5 mL中,将PC涂

层支架浸入含有17 β -E₂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17 β -E₂的乙醇溶液20 μ L至支架表面,干燥10 min,制成17 β -E₂洗脱支架,据文献[4]经上述处理后支架表面17 β -E₂剂量为2.54 μ g/mm²。于17 β -E₂洗脱支架植入兔腹主动脉术后1 h、12 h、24 h、48 h各处死1只动物,应用放射免疫法测量支架表面残余17 β -E₂剂量。实验动物分为裸金属支架、PC涂层支架、17 β -E₂洗脱支架三种不同支架组,每组各18只。参照文献[5]所述方法将支架植入腹主动脉:兔麻醉后穿刺右股动脉送入导引钢丝,将6F指引导管送入腹主动脉,用直径3.5 mm球囊携带支架植入腹主动脉,球囊与支架植入处血管直径之比为1.1~1.2:1。充盈球囊至8 atm,持续10 s,待支架完全贴壁后撤出球囊,造影示血管通畅。兔清醒后送回笼中继续喂养。术前3天喂服阿司匹林(25 mg/d)直至处死,术中静注肝素钙1 000 u,术后常规用青霉素800 ku肌注,每天2次,共3天。于术后2周、4周及12周每组各处死6只兔,取其支架覆盖段腹主动脉用于分析,处死前复查血管造影,以直径法目测支架内狭窄程度。

1.4 标本制备及形态学观察

每份靶血管段标本非连续切取2段长度为3~5 mm的血管,置于10%甲醛溶液中固定,环氧树脂包埋,间断均匀切片,切片厚度5 μ m,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。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,逐步测算血管腔面积、新生内膜厚度和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 π 。按Kornowski等^[6]报道方法计算血管损伤积分,0分为内弹力膜完好,1分为内弹力膜撕裂,2分为内弹力膜和中膜撕裂,3分为外弹力膜撕裂。取测定平均值,评估三组的血管损伤程度。

1.5 免疫组织化学染色

间断均匀切片环氧树脂包埋的组织,厚度3~5 μ m,按文献[7]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,严格按照试剂盒操作步骤进行(II)因子定性测定。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(II)因子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: $\Sigma E / \Sigma T \times 100\%$ 。

1.6 统计学处理

采用SPSS 10.0统计软件。数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,高脂喂养前后血脂水平比较用 t 检验,组间比较

采用方差分析(ANOVA), $P < 0.05$ 为有显著性差异。

2 结果

高脂喂养 3 周时裸金属支架组 1 只实验兔不明原因死亡, 立即补充 1 只入该组并存活至实验终点, 其余实验兔全部存活至终点。

2.1 兔高脂喂养后血脂水平变化及形态学改变

高脂喂养 6 周后所有实验兔血清 TC、TG、LDLC 水平均较高脂喂养前明显升高, 但血清 HDLC 无显著变化(表 1, Table 1)。镜下观察腹主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(图 1, Figure 1)。

表 1. 兔高脂喂养前后血脂水平比较

Table 1. Rabbit's blood lipid levels before and after hypercholesterol diet ($\bar{x} \pm s$, $n = 61$, mmol/L)

指标	喂养前	喂养后
TC	1.63 ± 0.12	22.15 ± 1.79 ^a
TG	1.24 ± 0.31	2.17 ± 0.51 ^a
LDLC	0.67 ± 0.17	20.76 ± 1.29 ^a
HDLC	0.64 ± 0.11	0.66 ± 0.14

a 为 $P < 0.01$, 与高脂喂养前比较。

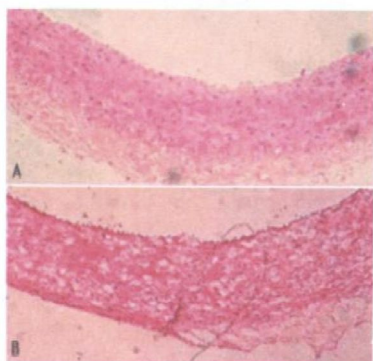


图 1. 高脂喂养前后兔腹主动脉形态学观察 (HE 染色, $\times 100$) A 为高脂喂养前, B 为高脂喂养后。

Figure 1. Vascular morphology changes before and after fed with hypercholesterol diet

2.2 支架植入情况及支架表面残余 17β -雌二醇含量测定

所有支架均顺利植入, 血管造影示全部支架段覆盖血管在不同时间点血流均保持通畅, 管腔丢失率 $< 50\%$, 无支架内血栓形成, 损伤侧下肢无缺血坏疽。支架表面残余 17β -E₂ 含量在 1 h、12 h、24 h、48 h 分别为 8.91 μg 、4.76 μg 、2.19 μg 和 0.81 μg 。

2.3 支架段内动脉平均损伤积分

在裸金属支架组、PC 涂层组和 17β -E₂ 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 2.17 ± 0.22、2.18 ± 0.21 和 2.17 ± 0.19 ($P > 0.05$)。

2.4 血管形态学变化

3 种不同类型支架植入后血管内膜均显著增厚, 各组支架段内横截面观察到的血管新生内膜均以支架金属丝断面周围增生最为明显, 可见大量 VSMC 及细胞外基质。 17β -E₂ 组新生内膜中 VSMC 和细胞外基质含量少于对照组(图 2, Figure 2)。

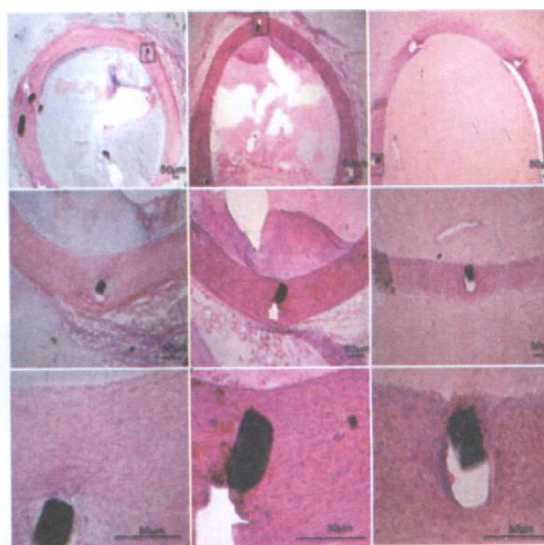


图 2. 12 周时兔腹主动脉横截面 (HE 染色, 由上至下分别为 $\times 40$, $\times 100$, $\times 400$) 左为裸金属支架组, 中为 PC 涂层支架组, 右为 17β -E₂ 洗脱支架组。

Figure 2. Photomicrographs of histological sections 12 weeks after delivery of stent

2.5 血管图像分析

支架植入 2 周、4 周及 12 周三组血管内弹力膜内横截面积均无显著性差异; 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; 17β -E₂ 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 17β -E₂ 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。2 周与 12 周时新生内膜面积的比值在 17β -E₂ 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 0.77、0.61 和 0.61, $P < 0.01$)。见表 2 (Table 2)。

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 ($\bar{x} \pm s$, $n=6$)

Table 2. Lumen area, thickness and area of neointima at different time after stent implantation

	内横		新生内膜	新生内膜	管腔面积
	截面积(mm ²)	厚度(μm)	面积(mm ²)	面积(mm ²)	(mm ²)
2周					
裸金属支架	10.11 ± 1.08	99.8 ± 11.9 ^b	1.10 ± 0.13 ^b	9.02 ± 1.14	
PC 涂层支架 1	0.17 ± 0.95	96.5 ± 13.4 ^b	1.06 ± 0.15 ^b	9.11 ± 1.27	
17β-E ₂ 洗脱支架	10.05 ± 0.98	79.4 ± 16.3 ^{ab}	0.87 ± 0.17 ^{ab}	9.18 ± 1.84	
4周					
裸金属支架	9.96 ± 0.97	158.7 ± 22.6	1.69 ± 0.30	8.27 ± 1.23	
PC 涂层支架	10.25 ± 0.99	151.4 ± 26.5	1.65 ± 0.28	8.60 ± 1.44	
17β-E ₂ 洗脱支架	9.94 ± 1.06	104.1 ± 23.9 ^a	1.13 ± 0.23 ^a	8.81 ± 2.19	
12周					
裸金属支架	10.15 ± 0.99	165.8 ± 19.4	1.78 ± 0.21	8.37 ± 1.01	
PC 涂层支架	9.97 ± 0.95	162.6 ± 20.4	1.74 ± 0.22	8.24 ± 1.08	
17β-E ₂ 洗脱支架	10.18 ± 1.07	103.7 ± 21.2 ^a	1.14 ± 0.23 ^a	9.04 ± 1.95	

a 为 $P < 0.01$, 与 PC 涂层支架和裸金属支架组比较; b 为 $P < 0.01$, 与 4 周和 12 周比较。

2.6 血管内皮化程度

支架植入后 2 周, 各组动脉内膜近腔面可见有较多 $\alpha 1$ 因子阳性细胞, 呈不连续线性排列。各组支架植入后 4 周, $\alpha 1$ 因子阳性细胞进一步增加, 呈连续性排列, 血管内膜接近完全内皮化。2 周时 17β-E₂ 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% ± 2.3% 比 61.4% ± 3.4% 和 62.8% ± 2.9%, $P < 0.01$), 4 周时各组间无明显区别 (98.5% ± 1.3% 比 97.6% ± 1.6% 和 98.3% ± 1.4%, $P > 0.05$)。见图 3 (Figure 3)。

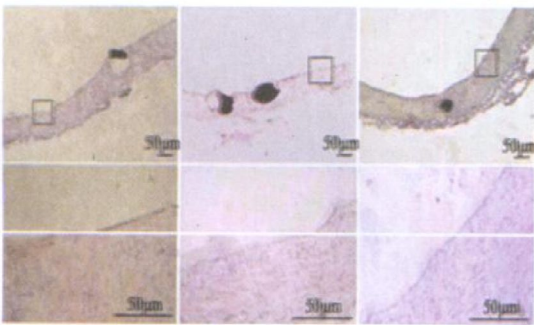


图 3. 2 周时血管内皮 $\alpha 1$ 因子免疫组织化学染色 (上图为 × 100, 下图为 × 400) 左为裸金属支架组, 中为 PC 涂层支架组, 右为 17β-E₂ 洗脱支架组。

Figure 3. Immunohistochemistry for endothelial factor $\alpha 1$ expression 2 weeks after delivery stent

3 讨论

药物洗脱支架是当今冠心病治疗领域的研究热点, 目前临床已经应用和正在进行实验研究的数十种涂层药物的疗效参差不齐。动物实验结果提示大多数药物洗脱支架在抑制内膜增生的同时, 也抑制了损伤动脉的愈合及内皮化。因此开发一种既能抑制新生内膜增生, 又能促进损伤动脉内皮化的涂层药物成为当前及今后该领域研究的方向。雌激素具有复杂多样的生理作用, 体外研究已证实雌激素能够抑制 VSMC 的增殖和迁移, 而作用于内皮细胞时则可促进其增殖和迁移^[8]。New 等^[4]采用 PC 包被支架携带 17β-E₂ 植入猪冠状动脉, 4 周时 17β-E₂ 洗脱支架组较裸金属支架组降低了 40% 的内膜增生。本研究结果亦证实, 在三组血管损伤程度基本相同的情况下, 17β-E₂ 局部应用对支架植入后内膜增生有明显抑制作用, 12 周时 17β-E₂ 洗脱支架组较裸金属支架组内膜增生降低了 36% ($P < 0.01$), 与 New 等报道的结果相似。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 17β-E₂ 洗脱支架, 高浓度 17β-E₂ (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。

机械损伤是导致 PCI 术后 VSMC 大量增殖、迁移及分泌细胞外基质的主要原因^[9]。据报道血管损伤早期, 雌激素能促进血管内皮细胞释放 NO、加速损伤血管的再内皮化; 同时, 雌激素还可抑制损伤局部的炎症反应及损伤后 VSMC 丝裂素活化蛋白激酶的激活, 通过这些途径起到抑制新生内膜形成的作用^[10]。Chandrasekar 等^[11]发现对幼猪行经皮腔内血管成形术后, 于冠状动脉内仅给予单剂量 17β-E₂ (600 μg) 注射, 即可有效抑制血管内膜增生。本研究通过 PC 涂层支架携带雌激素在局部缓慢释放, 2 周时发现 17β-E₂ 洗脱支架组较裸金属支架组新生内膜面积降低了 20% (表 2), 推测雌激素可能通过上述机制发挥有益作用。

内皮化的速度是影响内膜增生程度的一个重要因素^[12]。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^[13]。刘军等^[14]研究证实雌激素可促进兔髂动脉球囊损伤后内皮细胞增

殖,加快内皮修复并提高损伤内皮功能。Krasinski 等^[15]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。Strehlow 等^[16]发现雌激素能够提高小鼠骨髓及外周血中内皮祖细胞数量,促进内皮祖细胞在损伤动脉处着床、生长,从而促使损伤血管内皮化。本研究结果发现,支架术后早期 2 周时 17 β -E₂ 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、局部给予雌激素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 17 β -E₂ 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 0.77、0.61 和 0.61, $P < 0.01$)。17 β -E₂ 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 17 β -E₂ 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。

17 β -E₂ 洗脱支架植入后,动物体内的雌激素水平会有一定的波动,有研究认为雌激素水平的改变会增加血栓形成的风险。本研究动物最长观察到术后 12 周,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 17 β -E₂ 洗脱支架安全、有效,具有良好的潜在临床应用前景。研究采用 PC 包被支架携带 17 β -E₂ 参照了 New 等报告的方法,操作简单、方便,体外 PBS 缓冲液中 17 β -E₂ 由支架表面洗脱半衰期约 5~7 h^[3]。本研究在观察支架表面残余 17 β -E₂ 剂量时选择了 4 个时间点,初步证实 17 β -E₂ 支架植入 48 h 后支架表面仍残留较高浓度的 17 β -E₂(0.82 μ g,相当于正常雄兔血浆 17 β -E₂ 总量的 5~10 倍)。支架的带药技术是影响药物洗脱支架疗效的重要因素,因此值得对 17 β -E₂ 洗脱支架的体内药代动力学进行进一步深入研究,以便为改进

涂层技术、延长 17 β -E₂ 从载体上的释放时间及选择合适的局部应用剂量提供实验依据。

[参考文献]

- [1] Schofer J, Schluter M. Coronary restenosis after implantation of drug-eluting stents. *Minervae Cardioangiol*, 2005, **53** (1): 43-48
- [2] Doucet S, Schalij MJ, Vrolix MC, Hilton D, Chenu P, de Bruyne B, et al. Stent placement to prevent restenosis after angioplasty in small coronary arteries. *Circulation*, 2001, **104** (17): 2 029-033
- [3] Sousa JE, Serruys PW, Costa MA. New frontiers in cardiology: drug-eluting stents: Part I. *Circulation*, 2003, **107** (17): 2 274-279
- [4] New G, Moses JW, Roubin GS, Leon MB, Colombo A, Iyer SS, 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. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2002, **57** (2): 266-271
- [5] Levitt AB, Robinson K, Chronos NA, Daum W. External heating of stents by radio waves: pilot studies in rabbit aorta. *Cardiovasc Radiat Med*, 2003, **4** (3): 133-138
- [6] Komowski R, Hong MK, Tio FO, Bramwell O, Wu H, Leon MB. In-stent restenosis: contributions of inflammatory responses and arterial injury to neointimal hyperplasia. *J Am Coll Cardiol*, 1998, **31** (1): 224-230
- [7] 蒋海鹰,沈明,冯德云. 环氧树脂包埋半薄切片脱脂新方法. 湖南医科大学学报, 2000, **25** (1): 85-86
- [8] Geraldes P, Sirois MG, Bernatchez PN, Tanguay JF. Estrogen regulation of endothelial and smooth muscle cell migration and proliferation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2002, **22**: 1 585-590
- [9] 韩雅玲,王效增,康建,孟子敏. 大鼠颈动脉球囊损伤后再狭窄形成过程中内膜增生及血管重塑作用的研究. 第四军医大学学报, 2004, **25** (9): 788-790
- [10] Tostes RC, Nigro D, Fortes ZB, Carvalho MH. Effects of estrogen on the vascular system. *Braz J Med Biol Res*, 2003, **36** (9): 1 143-158
- [11] Chandrasekar B, Tanguay JF. Local delivery of 17 β -estradiol decreases neointimal hyperplasia after coronary angioplasty in a porcine model. *J Am Coll Cardiol*, 2000, **36** (6): 1 972-978
- [12] 王玉英,胡涛,贾国良,王海昌,田琼,李寰. 银杏叶提取物对豚鼠静脉内皮细胞增殖的影响. 第四军医大学学报, 2004, **25** (13): 1 179-181
- [13] Bhatia V, Bhatia R, Dhindsa S. Drug-eluting intracoronary stents: have we got the magic bullet. *J Postgrad Med*, 2003, **49** (3): 291-296
- [14] 刘军,李庚山,李建军,李艳,赵志明,王晶. 雌激素对兔髂动脉球囊内皮剥脱术后内皮增殖的影响. 中国动脉硬化杂志, 2003, **11** (5): 423-425
- [15] Krasinski K, Spyridopoulos I, Asahara T, van der Zee R, Isner JM, Losordo DW. Estradiol accelerates functional endothelial recovery after arterial injury. *Circulation*, 1997, **95** (7): 1 768-772
- [16] Strehlow K, Werner N, Berweiler J, Link A, Dimagl U, Priller J, et al. Estrogen increases bone marrow-derived endothelial progenitor cell production and diminishes neointima formation. *Circulation*, 2003, **107**: 3 059-065

(此文编辑 文玉珊)