

药物洗脱支架引起的去内皮化与支架内血栓形成机制的研究新进展

王欣, 崔源源, 赵福海

(中国中医科学院西苑医院心血管病研究中心, 北京市 100091)

[关键词] 药物洗脱支架; 内皮修复延迟; 支架内血栓形成

[摘要] 药物洗脱支架(DES)因其显著的低支架再狭窄(ISR)发生率,在动脉粥样硬化性疾病中广泛应用。但是,大量研究发现,置入DES的患者发生支架内血栓形成的风险呈上升趋势。相关研究表明,支架内血栓形成的发生与支架血管内皮损伤紧密相连。损伤的内皮层可引起血小板黏附聚集、支架梁异位或支架内新生动脉粥样硬化形成。因此,本文就DES引起的内皮损伤和支架内血栓形成的具体相关机制以及目前研究的生物可降解支架对防御支架内血栓形成的作用做一简要概述。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

New progress in the study of DES-induced deendothelialization and stent thrombosis

WANG Xin, CUI Yuan-Yuan, ZHAO Fu-Hai

(Cardiovascular Disease Center, Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China)

[KEY WORDS] Drug eluting stent; Delayed endothelial repair; Stent thrombosis

[ABSTRACT] Drug eluting stents (DES) have dramatically decreased the rate of in-stent restenosis, which are widely used in patients with atherosclerosis. However, as research continues, increasing evidences have demonstrated that the risk of DES-related stent thrombosis (ST) has tended to increase, which is closely associated with delayed endothelium coverage. Impaired endothelium could induce platelet adhesion and aggregation, incomplete stent apposition, or neoatherosclerosis development. Thus, we will discuss the detailed mechanisms for the DES-related deendothelialization and ST, and the effects of biodegradable stents on vascular endothelium.

药物洗脱支架(drug eluting stent, DES)因其显著的低再狭窄(in-stent restenosis, ISR)发生率,从而在动脉粥样硬化性疾病中广泛应用^[1-2]。然而,由于目前DES常用的洗脱药物(如雷帕霉素、紫杉醇)多为抗肿瘤药物,这些药物在抑制血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)增殖的同时,也不可避免地阻碍了血管内皮细胞的修复愈合^[3],从而引起支架节段内皮细胞覆盖减少,血管内皮功能损伤,使支架血管段发生病理性改变。研究表明,DES置入后,长期内皮修复延迟可引起支架处血管壁呈病理性改变,包括内皮细胞包被减少、血小板黏附聚集、炎性细胞浸润等等^[4-6]。上述过程可导致支架梁长期

暴露、异位,甚至引起支架内新生动脉粥样硬化形成,增加支架内血栓形成的发生风险。目前积极探索的生物可降解支架期望改善生物材料与血管的生物相容性,克服血管病理性改变,利用生物可降解的特性以求恢复血管内皮功能,减轻支架内血栓形成发生风险。因此,本文就DES引起支架内血栓形成的具体机制,以及目前研究的生物可降解支架对血管内皮的影响作一简要概述。

支架内血栓形成以时间为界可分为四类:①急性支架内血栓形成,即血栓发生时间在术后24 h内;②亚急性支架内血栓形成,即血栓发生时间在术后24 h至30天内;③晚期支架内血栓形成,血栓

[收稿日期] 2016-05-09

[修回日期] 2016-11-05

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(81473530);中国中医科学院西苑医院课题项目[XYKY-MP(2013)-(30)];中国中医科学院基本科研业务费自主选题项目(ZZ0708106)

[作者简介] 王欣,住院医师,研究方向为冠心病的介入治疗,E-mail 为 coolwang1979@163.com。通讯作者赵福海,主任医师,研究方向为冠心病的介入治疗,E-mail 为 xahappysea@aliyun.com。

发生在术后 30 天至 1 年内;④极晚期支架内血栓形成,血栓发生在介入术 1 年后。病理学研究发现,DES 置入后支架血管内皮损伤所引起的血小板黏附聚集,是引起急性/亚急性支架内血栓形成的主要因素;晚期/极晚期支架内血栓形成则与内皮修复延迟所引起的复杂的血管病理改变相关,包括长期支架梁裸露、支架梁异位和支架内新生动脉粥样硬化形成等^[4,7]。

1 急性/亚急性支架内血栓形成

正常的血管内皮层是循环血液和血管壁内皮下组织之间的天然屏障,对抑制血小板黏附聚集,减少炎性细胞浸润,防止血栓形成发挥了关键性作用。Timmers 等^[8]报道了 1 例 PCI 术后 3 h 内突发急性胸痛而死亡的病例。经 OCT 检查发现,该患者介入部位大部分支架梁裸露,且支架梁周围聚集有红色血栓,以致左冠状动脉闭塞。Elmariah 等^[9]也报道了 1 例非 ST 段抬高型心肌梗死患者置入 DES 后数分钟内出现胸痛症状,OCT 检查也证实了该患者裸露的支架梁聚集有血栓块。Geisler 等^[10]采用观察性研究发现,随访 3 个月介入后残余血小板聚集是发生早期支架内血栓形成(介入时间<3 个月)的独立危险因素。表明介入后内皮层损伤,诱发血小板聚集,与急性/亚急性支架内血栓形成密切相关。

作为抗血栓形成的重要介质,正常的血管内皮细胞可合成分泌一氧化氮(nitric oxide, NO)和前列环素,经环磷酸腺苷(cAMP)和环磷鸟苷,抑制血小板黏附聚集,发挥抗血小板作用。Moore 等^[11]利用外源性探针技术观察麻醉小鼠肺血管胶原诱导的血小板聚集情况,证实内源性 NO 和外源性 NO 供体通过提高 cAMP 浓度,减少血栓素 A₂,从而抑制血小板聚集,发挥抗血栓形成作用。经外界刺激(如机械损伤、炎性刺激或氧化应激),损伤的内皮细胞合成分泌 NO 减少,活性氧(reactive oxygen species, ROS)产生增多,内皮细胞相关的组织因子途径抑制物降低,失去对组织因子-因子 VIIa-依赖性 FXa 介导的血栓抑制作用^[4,12-13];另外,内皮下胶原暴露,循环血液中的 von Willebrand 因子与暴露的胶原结合,使 von Willebrand 因子结构改变,进而能够与血小板表面的膜糖蛋白 I b 结合,从而使血小板黏附在胶原暴露处,诱导血栓形成。

血小板聚集是形成早期支架内血栓形成的关键因素,血小板本身的代谢速度很快,但迅速的血栓形成与血小板“放大反应”相关。有些研究者认

为该“放大反应”是多种相关机制的重叠,包括 von Willebrand 因子和胶原在内的黏附蛋白及二磷酸腺苷、凝血酶和血栓素 A₂ 在内的可溶性血小板激动剂,通过受体-特异性血小板激活信号通路,诱导血小板形态改变和颗粒分泌,最终触发“inside-out”信号过程,导致整合素 α II b β 3 配体结合功能激活。配体介导的整合素 α II b β 3 诱导血小板黏附、聚集和触发“outside-in”信号,再次形成血小板传播、额外的颗粒分泌、稳定血小板黏附聚集和血块凝固过程^[14]。血小板活化也参与了一系列快速的正反馈环路,放大初始活化信号、增强血小板募集和提高血栓的稳定性。有些研究者认为活化的血小板分泌的颗粒物质是“放大反应”的罪魁祸首:网罗循环血液中的血小板参与聚集反应,甚至维持、稳定和延长血栓形成过程^[15]。另外,暴露在内皮下的胶原能够增加血小板 NADPH-氧化酶活性,后者使得血液中更多的非活性血小板募集到新生血栓上,该机制被认为是通过非活性的血小板外核苷酸酶进一步增强二磷酸腺苷的生物活性产生的^[16]。Ozturk 等^[17]认为血小板某些指标升高,尤其是血小板分布宽度和血小板平均体积升高,与急性支架内血栓形成有一定的相关性。这也是建议 DES 置入后患者延长抗血小板治疗的主要原因。基于以上认识,支架血管内皮损伤是急性/亚急性支架内血栓形成发生的始动因素,激活的血小板是急性/亚急性支架内血栓形成发生的关键环节。

2 晚期/极晚期支架内血栓形成

尽管积极的双联甚至三联抗血小板治疗对抑制血小板黏附聚集,预防支架血栓形成发挥了关键性作用。但是长期的血管内皮愈合延迟因失去其血管“屏障作用”,导致循环血液内的物质不断地刺激内皮及内皮下组织,引起血管壁一系列复杂的病理变化。此时的支架内血栓形成发生机制有别于早期支架内血栓形成。Geisler 等^[10]采用观察性研究发现,介入后残余血小板聚集是发生早期支架内血栓形成(介入时间<3 个月)的独立危险因素,但是,经多因素分析,晚期血栓(介入时间>3 个月)并不受介入后残余血小板聚集的影响,提示除了血小板介导的机制外,DES 诱导的血栓形成还涉及其他的致栓机制,如支架梁裸露、支架梁异位和支架内新生动脉粥样硬化形成等因素有关。

在置入 DES 的患者中,血管内皮修复延迟和纤维蛋白沉积超过 30 天,是发生晚期/极晚期支架内

血栓形成的关键病理机制,这一认识已经得到血管超声检查和病理学研究的证实。对于死于晚期/极晚期支架内血栓形成的患者多因支架血管新生内膜破裂致血栓形成而引起,且该部位有明显的内皮修复不全。Finn 等^[12]通过形态学参数研究发现,在血管造影所示的支架血管横截面中,裸露支架梁数量>总横截面支架梁 30%,是发生晚期/极晚期支架内血栓形成的独立危险因素。

2.1 裸露支架梁和支架梁异位

支架梁异位,又称支架贴壁不全(incomplete stent apposition,ISA),表现为支架内至少有一个支架梁未与血管壁贴合(不包括覆盖在血管侧枝的支架梁)^[18]。Parodi 等^[19]通过前瞻性、多中心、非随机试验证实,晚期/极晚期支架内血栓形成组裸露支架梁和贴壁不良的支架梁数目较多,支架梁异位距离较大,证明裸露支架梁和支架梁异位与晚期/极晚期支架内血栓形成之间的紧密性。Foin 等^[20]对 48 位 PCI 术后患者行 OCT,随访 6 月发现,支架梁异位距离小于 100 μm ,支架梁包埋完全;而支架梁异位距离较大(>100 μm),裸露支架梁比例较高,推测支架血管内皮修复延迟和血管血液流速紊乱影响支架梁正常贴壁。在支架血管段横截面中,与贴壁较好的支架梁相比,ISA 发生支架内血栓的风险明显升高,而持续性 ISA 形成的主要机制与支架血管段内皮修复延迟相关^[6]。

组织病理学研究表明,血管内皮化不全,引起持续性慢性炎症细胞浸润,诱发支架贴壁不全,是导致支架内血栓形成的重要过程之一^[21-22]。持续的内皮修复延迟,血液中的炎症细胞通过受损内皮层浸润到内膜下区域,致支架血管壁处于长期高敏反应。活化的炎症细胞经分泌细胞因子促进黏附分子表达和平滑肌细胞迁移,诱导血管壁动脉粥样样扩张,引发或加重晚期获得性 ISA 或血栓形成^[12]。从极晚期支架内血栓形成患者吸出的血栓中发现,其含有大量的中性粒细胞、淋巴细胞、肥大细胞和嗜酸性粒细胞,这些浸润细胞与 IVUS 提示的血管重构具有紧密的相关性。

2.2 支架内新生动脉粥样硬化形成

正常的血管内皮功能对抑制动脉粥样硬化起到了重要的防御作用,支架血管内皮愈合是支架血管功能恢复的重要过程。目前研究表明,血管内皮功能不全及随后的炎症细胞浸润能够引起支架血管段再次发生动脉粥样硬化,认为是发生晚期支架再狭窄和晚期/极晚期支架内血栓形成的重要病理

机制之一^[23-24]。Imai 等^[25]从极晚期支架内血栓形成患者的血栓吸出物中发现了含有动脉粥样硬化内膜和薄纤维帽的碎片。Higo 等^[26]利用血管造影检查证明 DES 置入病变血管 10 个月,富含脂质、黄色动脉粥样硬化性新内膜形成。血管镜显示,黄色新内膜区为巨噬细胞/泡沫细胞浸润,或是含有脂质的物质堆积。颜色的强弱程度提示纤维帽的厚度和坏死核心的大小,也提示支架置入后支架血管呈现动态变化。

研究发现,支架内新生动脉粥样硬化发生率在 DES 和金属裸支架(BMS)中分别是 35%和 10%^[27]。有研究者提出,药物支架中药物载体——聚合物,是导致炎症反应的主要原因。但是,近期结果发现,持续性聚合物 DES(DP-DES)也许不会导致极晚期支架内血栓形成的发生^[28]。临床试验表明,在较大的血管中,与 DP-DES 比较,可降解聚合物 DES(BP-DES)并未表现出较好的安全性和较低的极晚期支架内血栓形成发生率,将持续性聚合物认定为是导致极晚期支架内血栓形成的关键因素尚为时过早^[29]。Kang 等^[30]为了进一步分析极晚期支架内血栓形成发生的病理机制,对 33 例置入 DES 或 BMS 并发生极晚期支架内血栓形成的患者进行 OCT 检查,结果发现 DES 和 BMS 患者发生极晚期支架内血栓形成的平均时间为 61.5 个月和 109.1 个月;合并 DES 和 BMS 患者,支架内血栓形成发生率为 94%,支架内新内膜破裂发生率为 70%,ISA 发生率为 42%,其中,18%的 ISA 部位发生支架血管内膜破裂。证实支架内动脉粥样硬化伴内膜破裂是发生绝对极晚期支架内血栓形成的重要机制,与聚合物的关系较小。这也揭示,DES 引起的血管内皮修复延迟才是导致支架内血栓形成的始发因素。

2.3 晚期/极晚期支架内血栓形成的相关机制研究

DES 能引起血管内皮细胞长期损伤,最初表现为两个基本功能的改变:渗透性和活性物质释放。血管内皮细胞之间的钙黏素/连环蛋白复合物是维持内皮细胞整体性的关键蛋白。蛋白酶活化受体 1 诱导 Caveolin-1 磷酸化,加强 Caveolin-1 与 β -和 γ -连环蛋白结合,使复合物重组,连接相关肌动蛋白微丝丢失;相应地,连环蛋白与血管内皮的钙黏素结合减弱,导致内皮层“屏障作用”失调^[31],使血液中更多的物质(如白细胞)“渗入”内皮下层。内皮细胞的另一功能——胞吞作用,主要由 Caveolin-1 调控。活化的内皮细胞引起 Caveolin-1 表达上调,运输脂蛋白的 Caveolae 增多增大,使更多的血浆脂蛋白运输至基底膜,导致内皮下脂质沉淀。活性物

质释放表现为受伤的内皮细胞分泌细胞黏附分子和单核细胞趋化蛋白 1 等活性物质,后者可触发 T 淋巴细胞和单核细胞募集、渗入、归巢至内皮下,不断吞噬脂质物质,刺激巨噬细胞变为泡沫细胞^[32]。基于巨噬细胞和 T 细胞为主的炎症细胞对纤维帽的削弱作用,可加快斑块降解,引发斑块侵蚀或破裂^[22,24]。说明血管内皮防固作用丢失,会再次引起动脉粥样硬化过程。

在炎症环境下,活化的白细胞可引起血管促凝状态,但是引起该过程的具体机制仍未清楚。经研究发现,活化或凋亡的炎性细胞以出芽方式释放微颗粒,该过程被称为“胞外分泌”,在促凝机制中具有关键性作用。活化的中性粒细胞脱颗粒释放的微颗粒在其外膜小叶上暴露磷脂酰丝氨酸,激活补体经典通路和 fixC4 和 fixC3 片段,引起血凝。另外,活化的中性粒细胞脱颗粒释放的微颗粒包含 $\alpha\text{M}\beta 2$ (巨噬细胞抗原 1, Mac-1),经中性粒细胞表面的 Mac-1 和血小板膜上的糖蛋白 $\text{Ib}\alpha$ 结合,诱导血栓形成^[33]。单核细胞源性微颗粒具有多重病理作用:分泌组织因子 (tissue factor, TF)、活性蛋白 C、血栓调节蛋白和单核细胞源性微颗粒相关 TF,致使促凝血活性增加 50~100 倍^[34];单核细胞源性微颗粒与 TF 结合成复合物,可与中性粒细胞相互作用,转换成具有促凝性质的物质;也能够将细胞分泌的细胞间黏附分子 1 转移至内皮细胞下,募集其他的单核细胞浸润到斑块内,参与斑块的发展^[35];也可被血栓内活化的血小板捕获,诱发 TF 聚集,最终增加纤维蛋白沉积,稳固血栓。基于以上认识,说明炎性细胞的促凝活性作用是后期血栓形成的重要条件。

3 可降解支架的出现

为改善第一、二代 DES 所引起的内皮修复延迟和血管慢性炎症反应,某些学者认为以生物可吸收聚合物为基础的 DES 或许有利于支架内皮修复从而增强临床安全性。Kereiakes 等^[36]利用以铂铬为支架平台的可吸收聚合物支架 (SYNERGY 支架) 观察对支架血管内皮的影响,结果发现,与持续聚合物-依维莫司支架 (DP-EES) 比较,SYNERGY 支架发生病变血管重建、绝对/可能支架内血栓形成的发生率不劣于 DP-EES,以可吸收聚合物为基础的 DES 具有显著的柔韧性,更有利于治疗复杂病变。Palmerini 等^[37]将入组的 85490 例患者随访 1 年发现,与 DP-DES 和 BMS 比较,BP-BES 表现出较低的心脏死亡/心肌梗死发生率、靶血管血运重建。通过大规模的 Meta 分

析发现,与 BMS 和第一代 DES 比较,BP-BES 表示出较好的临床结果;与第二代 DP-DES 比较,主要心血管危险事件的发生率相似。可见生物可降解支架的出现有望改善内皮修复延迟的难题。

4 总结

血管内皮修复延迟是发生介入术后不良反应的始动因素,内皮细胞修复延迟不仅易引起支架内血栓形成,而且,可引发支架病变处再次发生动脉粥样硬化事件。因此,若不能在根本问题上解决导致动脉粥样硬化的原因——血管内皮修复,是无法改善动脉粥样硬化的。生物可降解支架理论上克服了永久性支架的缺点,提供临时血管支撑,在完成血管病变狭窄的任务后降解吸收。但是,在支架降解之前,支架血管内皮层需修复完整,且能够有效地发挥血管内皮屏障功能。因此,无论是生物可降解支架或是永久性支架,及时的血管内皮愈合才是评价生物支架优良的最后标准。

[参考文献]

- [1] Katsanos K, Kitrou P, Spiliopoulos S, et al. Comparative effectiveness of plain balloon angioplasty, bare metal stents, drug-coated balloons, and drug-eluting stents for the treatment of infrapopliteal artery disease: Systematic review and Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials[J]. J Endovasc Ther, 2016, 23(6): 851-863.
- [2] Wexberg P, Jordanova N, Strehlow C, et al. Time course of prothrombotic and proinflammatory substance release after intracoronary stent implantation[J]. Thromb Haemost, 2008, 99(4): 739-748.
- [3] Habib A, Karmali V, Polavarapu R, et al. Sirolimus-FKBP12.6 impairs endothelial barrier function through protein kinase C- α activation and disruption of the p120-vascular endothelial cadherin interaction[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2013, 33(10): 2425-431.
- [4] Lüscher TF, Steffel J, Eberli FR, et al. Drug-eluting stent and coronary thrombosis: biological mechanisms and clinical implications [J]. Circulation, 2007, 115(8): 1051-058.
- [5] Ozaki Y, Okumura M, Ismail TF, et al. The fate of incomplete stent apposition with drug-eluting stents: an optical coherence tomography-based natural history study[J]. Eur Heart J, 2010, 31(12): 1470-476.
- [6] Brener SJ, Prasad AJ, Khan Z, et al. The relationship between late lumen loss and restenosis among various drug-eluting stents: a systematic review and meta-regression analysis of randomized clinical trials[J]. Atherosclerosis, 2011, 214(1): 158-162.
- [7] Feres F, Costa JR, Abizaid A. Very late thrombosis after drug-eluting stents [J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2006, 68(1): 83-88.

- [8] Timmers L, Belkacemi A, Agostoni P, et al. Optical coherence tomography imaging of acute stent thrombosis after Stentys stent implantation[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61(17): e165.
- [9] Elmariah S, Jang IK. Acute stent thrombosis: technical complication or inadequate antithrombotic therapy? An optical coherence tomography study[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2012, 5(2): e3-4.
- [10] Geisler T, Zürn C, Simonenko R, et al. Early but not late stent thrombosis is influenced by residual platelet aggregation in patients undergoing coronary interventions[J]. *Eur Heart J*, 2010, 31(1): 59-66.
- [11] Moore C, Tymvios C, Emerson M. Functional regulation of vascular and platelet activity during thrombosis by nitric oxide and endothelial nitric oxide synthase[J]. *Thromb Haemost*, 2010, 104(2): 342-349.
- [12] Finn AV, Joner M, Nakazawa G, et al. Pathological correlates of late drug-eluting stent thrombosis: strut coverage as a marker of endothelialization[J]. *Circulation*, 2007, 115(18): 2 435-441.
- [13] Juni RP, Duckers HJ, Vanhoutte PM, et al. Oxidative stress and pathological changes after coronary artery interventions[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61(14): 1 471-481.
- [14] Li Z, Delaney MK, O'Brien KA, et al. Signaling during platelet adhesion and activation[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2010, 30(12): 2 341-349.
- [15] Palabrica T, Lobb R, Furie BC, et al. Leukocyte accumulation promoting fibrin deposition is mediated in vivo by P-selectin on adherent platelets[J]. *Nature*, 1992, 359(6398): 848-851.
- [16] Krötz F, Sohn HY, Pohl U. Reactive oxygen species: players in the platelet game[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004, 24(11): 1 988-996.
- [17] Ozturk C, Balta S, Demirkol S, et al. Increased platelet indices in acute stent thrombosis[J]. *Angiology*, 2014, 65(8): 744.
- [18] Attizzani GF, Capodanno D, Ohno Y, et al. Mechanisms, pathophysiology, and clinical aspects of incomplete stent apposition[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(14): 1 355-367.
- [19] Parodi G, La Manna A, Di VL, et al. Stent-related defects in patients presenting with stent thrombosis: differences at optical coherence tomography between subacute and late/very late thrombosis in the mechanism of stent thrombosis (MOST) study[J]. *EuroIntervention*, 2013, 9(8): 936-944.
- [20] Foin N, Gutiérrez-Chico JL, Nakatani S, et al. Incomplete stent apposition causes high shear flow disturbances and delay in neointimal coverage as a function of strut to wall detachment distance: implications for the management of incomplete stent apposition[J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2014, 7(2): 180-189.
- [21] Siqueira DA, Abizaid AA, Costa JR, et al. Late incomplete apposition after drug-eluting stent implantation: incidence and potential for adverse clinical outcomes[J]. *Eur Heart J*, 2007, 28(11): 1 304-309.
- [22] Cook S, Ladich E, Nakazawa G, et al. Correlation of intravascular ultrasound findings with histopathological analysis of thrombus aspirates in patients with very late drug-eluting stent thrombosis[J]. *Circulation*, 2009, 120(5): 391-399.
- [23] Park SJ, Kang SJ, Virmani R, et al. In-stent neoatherosclerosis: a final common pathway of late stent failure[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 59(23): 2 051-057.
- [24] Nakazawa G, Otsuka F, Nakano M, et al. The pathology of neoatherosclerosis in human coronary implants bare-metal and drug-eluting stents[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 57(11): 1 314-322.
- [25] Imai M, Kadota K, Goto T, et al. Incidence, risk factors, and clinical sequelae of angiographic peri-stent contrast staining after sirolimus-eluting stent implantation[J]. *Circulation*, 2011, 123(21): 2 382-391.
- [26] Higo T, Ueda Y, Oyabu J, et al. Atherosclerotic and thrombogenic neointima formed over sirolimus drug-eluting stent: an angioscopic study[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2009, 2(5): 616-624.
- [27] Nakazawa G, Granada JF, Alviar CL, et al. Anti-CD34 antibodies immobilized on the surface of sirolimus-eluting stents enhance stent endothelialization[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2010, 3(1): 68-75.
- [28] Duarte JH. Coronary artery disease: durable-polymer drug-eluting stents might not lead to very late stent thrombosis[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2015, 12(1): 3.
- [29] Kaiser C, Galati S, Jeger R, et al. Long-term efficacy and safety of biodegradable-polymer biolimus-eluting stents: main results of the Basel Stent Kosten-Effektivitäts Trial-PROspective Validation Examination II (BASKET-PROVE II), a randomized, controlled noninferiority 2-year outcome trial[J]. *Circulation*, 2015, 131(1): 74-81.
- [30] Kang SJ, Lee CW, Song H, et al. OCT analysis in patients with very late stent thrombosis[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2013, 6(6): 695-703.
- [31] Kronstein R, Seebach J, Grossklaus S, et al. Caveolin-1 opens endothelial cell junctions by targeting catenins[J]. *Cardiovasc Res*, 2012, 93(1): 130-140.
- [32] Simionescu M. Implications of early structural-functional changes in the endothelium for vascular disease[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007, 27(2): 266-274.
- [33] Hirahashi J, Hishikawa K, Kaname S, et al. Mac-1 (CD11b/CD18) links inflammation and thrombosis after glomerular injury[J]. *Circulation*, 2009, 120(13): 1 255-265.
- [34] Shantsila E, Kamphuisen PW, Lip GY. Circulating microparticles in cardiovascular disease: implications for atherogenesis and atherothrombosis[J]. *J Thromb Haemost*, 2010, 8(11): 2 358-368.
- [35] Angelillo-Scherrer A. Leukocyte-derived microparticles in vascular homeostasis[J]. *Circ Res*, 2012, 110(2): 356-369.
- [36] Kereiakes DJ, Meredith IT, Windecker S, et al. Efficacy and safety of a novel bioabsorbable polymer-coated, everolimus-eluting coronary stent: the EVOLVE II Randomized Trial[J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2015, 8(4): e002372.
- [37] Palmerini T, Biondi-Zoccai G, Della RD, et al. Clinical outcomes with bioabsorbable polymer- versus durable polymer-based drug-eluting and bare-metal stents: evidence from a comprehensive network meta-analysis[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(4): 299-307.

(此文编辑 文玉珊)