

· 基础研究 ·

丹蒞片预防兔动脉粥样硬化支架置入术后 再狭窄的作用及机制研究

王 贺 李志海 邱承杰 司春婴 解金红 陈玉善 罗明华 朱明军 关怀敏

摘要 目的 观察丹蒞片对兔动脉粥样硬化金属裸支架置入术后再狭窄的作用及可能机制。**方法** 30 只日本大耳白兔术前 3 天予阿司匹林肠溶片 25 mg/d, 行球囊损伤加高脂喂养制备兔腹主动脉粥样硬化, 4 周后动脉造影显示共 24 只腹主动脉狭窄 >30%, 病变处置入金属裸支架后随机分为常规治疗组、丹蒞片组、空白对照组 3 组, 每组 8 只。常规治疗组: 给予阿司匹林肠溶片 [50 mg/(kg·d)]、氯吡格雷片 [25 mg/(kg·d)] 和瑞舒伐他汀钙片 [1 mg/(kg·d)] 灌胃, 丹蒞片组: 在常规治疗的基础上加丹蒞片 [0.5 g/(kg·d)] 灌胃, 空白对照组予以等剂量生理盐水灌胃; 均连续灌胃 4 周。4 周后行光学相干断层成像 (OCT) 检查, 血脂、炎症因子指标的检测。处死动物后取材行 HE 染色、Western blot 检测 p-AKT 蛋白表达。**结果** PCI 术后 4 周, 常规治疗组和丹蒞片组与本组术前及空白对照组同期比较 TG、TC、LDL-C、Hs-CRP 及 TNF- α 均显著降低 (均 $P < 0.01$), 丹蒞片组与常规治疗组比较 TC 水平降低 ($P < 0.05$)。OCT 和 HE 染色分析显示常规治疗组和丹蒞片组与空白对照组比较, 内膜增生均匀对称、新生内膜的过度增生和管腔狭窄程度减轻 (均 $P < 0.01$); 丹蒞片组的作用优于常规治疗组, 但两组差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。Western blot 显示与空白对照组比较, 常规治疗组和丹蒞片组 p-AKT 蛋白表达均显著性降低 (均 $P < 0.01$), 丹蒞片组与常规治疗组比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** 丹蒞片预防兔腹主动脉粥样硬化金属裸置入后的支架内再狭窄, 可能与降低炎症反应、通过 AKT 信号通路而发挥作用。

关键词 动脉粥样硬化; 支架; 支架内再狭窄; 丹蒞片

Roles and Mechanism Study on Danlou Pill for Preventing In-Stent Restenosis of Atherosclerosis Rabbits WANG He, LI Zhi-hai, QIU Cheng-jie, SI Chun-ying, XIE Jin-hong, CHEN Yu-shan, LUO Ming-hua, ZHU Ming-jun, and GUAN Huai-min Heart Center, First Affiliated Hospital, Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou (450000)

ABSTRACT Objective To observe roles and possible mechanism of Danlou Pill (DLP) for preventing bare metal stent (BMS) in-stent restenosis (ISR) of atherosclerosis rabbits, and to study potential mechanisms. **Methods** Abdominal aorta atherosclerosis model was established in 30 Japanese big ear rabbits by balloon injury and high-fat diet feeding after they took aspirin (25 mg/d) for 3 days. Four weeks later arteriography showed abdominal aorta atherosclerosis >30% occurred in 24 rabbits. After implanting bare metal stents, the rabbits were randomly divided into 3 groups, the blank control group, the conventional treatment group, and the DLP group, 8 in each group. Rabbits in the conventional treatment group were administered with aspirin [50 mg/(kg·d)], clopidogrel [25 mg/(kg·d)], and rosuvastain [1 mg/(kg·d)] by gastrogavage. Rabbits in the DLP group were additionally administered with DLP [0.5 g/(kg·d)] by gastrogavage. Equal volume of normal saline was administered to rabbits of the blank control group. The administration lasted for 4 successive weeks. Rabbits were examined by abdominal aorta (op-

基金项目:国家自然科学基金面上项目 (No. 81273949/H2902, No. 81473507/H2902); 河南省科技攻关项目 (No. 122102310191); 河南省教育厅高等学校重点科研项目 (No. 14A320051)

作者单位: 河南中医药大学第一附属医院心脏中心 (郑州 450000)

通讯作者: 关怀敏, Tel: 13603847890, Email: guanhuaimin2004@aliyun.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20171125.289

tical coherence mography, OCT) 4 weeks later. All stent-implanted arteries in these animals were evaluated by histology. Blood lipids and inflammatory factors were detected as well. HE staining was performed after sampling. p-AKT protein expression was detected by Western blot. Results At post-PCI 4 weeks, TG, TC, LDL-C, Hs-CRP, M and TNF- α all significantly decreased in the conventional treatment group and the DLP group, when compared with pre-PCI in the same group as well as the blank control group at the same time point ($P < 0.01$). Moreover, TC levels were lower in the DLP group than in the conventional treatment group ($P < 0.05$). OCT and HE staining analyses showed as compared with the blank control group, the hyperplasia of neointima was symmetric, the degrees of neointima hyperplasia and luminal stenosis were attenuated (all $P < 0.01$). The effects of DLP was superior to those of the conventional treatment group, but with no statistical difference between the two groups ($P > 0.05$). Western blot showed that p-Akt expression significantly decreased in the conventional treatment group and the DLP group, as compared with the blank control group (all $P < 0.01$), but with no statistical difference between the former two groups ($P > 0.05$). Conclusion DLP could prevent ISR after implanting bare metal stents possibly by lowering inflammatory reactions and inhibiting AKT signal pathways.

KEYWORDS atherosclerosis; stent; in-stent restenosis; Danlou Pill

支架内再狭窄(in-stent restenosis, ISR)仍是经皮冠状动脉介入(percutaneous coronary intervention, PCI)术后较为严重的并发症,发生率约为12%^[1]。尽管药物洗脱支架(drug-eluting stent, DES)显著降低了ISR的发生率。然而,“真实世界”的研究表明ISR的发生率仍然在3%~25%之间^[2]。ISR是指PCI术后冠状动脉造影发现支架置入段及支架边缘5 mm内管腔丢失 $\geq 50\%$ 。内膜过度增殖是ISR发生的主要机制之一,引起ISR的最重要的病理生理机制是血管平滑肌细胞在血管损伤后的增殖及由中膜向外膜迁移,从而导致的新生内膜形成;但其具体的机制目前仍尚不清楚^[3]。主要危险因素包括糖尿病、冠状动脉管腔直径小、长病变和复杂病变、患者对支架的金属材质过敏、支架置入后膨胀不全、断裂、支架未能完全覆盖病变等因素。目前ISR的治疗方法主要有普通球囊成形术、血管腔内放射治疗、切割球囊、药物球囊、DES支架置入等,其适应证、治疗效果、并发症等方面均不完全相同^[4]。中医学认为冠心病的基本病机是“本虚标实”。痰浊和瘀血作为病理产物是重要的致病因素,并且贯穿于疾病发生、发展的全过程。中医学认为支架只是解决局部病变,冠心病患者的体质与病机没有改变,仍与痰瘀痹阻有关^[5]。心血瘀阻、痰阻心脉患者,冠脉支架术后发生再狭窄的频率高、程度重^[6]。近年来针对痰浊血瘀这一基本病机,研究发现化痰活血法能减少支架内再狭窄的发生,但其具体机制并不清楚。本实验观察丹萎片对兔腹主动脉粥样硬化金属裸支架(bare metal stent, BMS)置入后再狭窄的作用以及可能的机制。

材料与方法

1 动物 健康、雄性日本大耳白兔30只,普通级,购自于河南康达实验动物有限公司,体重2.0~2.5 kg,许可证号:SCXK(豫)2010-0001。检疫观察喂养1周。在本院动物饲养并进行模型制备。饲养环境:温度23~25℃,相对湿度为50%~60%,光照周期为12 h:12 h。本实验遵守国家有关实验动物保护与使用准则。

2 试剂与药物 小鼠抗兔p-AKT多克隆抗体(Cell signaling公司,批号:4691p)、HRP标记羊抗兔二抗(武汉博士德公司,批号:BA1054)、BCA蛋白定量试剂盒(上海碧云天生物技术研究所,批号:P00100)、阿司匹林肠溶片(德国拜耳公司,100 mg/片,批号:BJ24813),制备为50 mg/mL混悬液、硫酸氢氯吡格雷片(法国赛诺菲-安万特公司,75 mg/片,批号:6A906),制备为25 mg/mL混悬液、瑞舒伐他汀钙片(阿斯利康药业有限公司,10 mg/片,批号:131982),制备为2 mg/mL混悬液、丹萎片(药物组成:瓜蒌、薤白、葛根、川芎、丹参、赤芍、泽泻、黄芪、骨碎补、郁金,由吉林康乃尔有限责任公司提供原料药),制备为0.2 g/mL混悬液。兔肿瘤坏死因子- α (TNF- α)试剂盒由上海西唐生物科技有限公司提供(批号:AK0016)。

3 仪器 数字减影血管造影机(西门子)以及光学相干断层显像设备(lightlab),凝胶数字成像分析仪(UVItec, Silver UVipro)、蛋白质电泳与转膜装置(Bio-Rio)、PH测定仪(Thermo Scientific, Eutech-PH700)、酶标仪(Molecular Devices, Spectra MaxM3)、硬组织切片机(德国Leica公司,1600)等。

4 模型制备 参照既往研究方法造模过程包括

两部分^[7]。(1)腹主动脉球囊损伤加高脂喂养建立动脉粥样硬化模型:30 只日本大耳白兔术前 3 天予阿司匹林肠溶片 25 mg/d,术前 24 h 禁食。10% 乌拉坦 10 mL/kg 耳缘静脉麻醉,右股动脉处备皮,消毒、铺巾。切开右股动脉周围皮肤,钝性分离右股动脉,行股动脉穿刺术。予以 1 000 IU 肝素抗凝,借助导丝插入 4F 桡动脉鞘管。在导丝引导下插入球囊导管,使球囊位于肾动脉以下,腹主动脉上段,球囊直径与血管直径比约为 1.2:1.0,深度约 10 cm,10 atm 下球囊扩张,维持压力为 10 atm,缓慢回拉至入口处,抽空囊内液体,使压力降为零再送入球囊导管,重复 2 遍后撤出球囊导管及导丝,拔出鞘管,压迫血管 10 min 后加压包扎,逐层缝合创口。术后第 2 天高脂(普通饲料加 2% 胆固醇及 0.02% 蛋氨酸)喂养 4 周。(2)兔腹主动脉粥样硬化形成后置入 BMS:首先行腹主动脉造影确定动脉粥样硬化狭窄。动脉造影麻醉、备皮和穿刺等同前,于股动脉置入的桡动脉鞘管内推入造影剂,数字减影血管造影机下显示血管的管腔和血流情况。造影确定腹主动脉狭窄 >30% 处,为拟处理靶病变。桡动脉鞘管逆行插入带 BMS 的球囊导管,使 BMS (3.5 × 18.0 mm) 位于腹主动脉粥样硬化病变处,球囊扩张维持压力为 6 atm 扩张 30 s,复查造影显示支架充分血管贴壁后,拔出球囊导管,缝合股动脉及皮肤;造模过程详见图 1。所有手术过程均为无菌操作,两次术后给予肌肉注射青霉素 80 万 IU,1 次/d,共 5 d 预防感染。

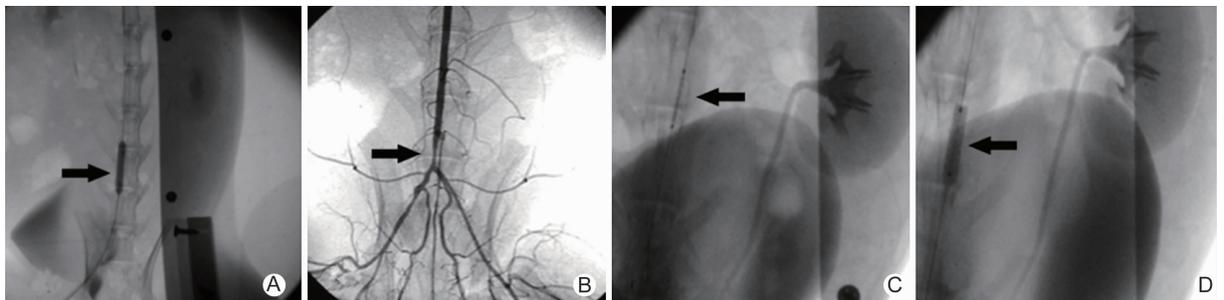
5 分组及干预方法 24 只兔子支架置入后随机分为 3 组:(1)空白对照组(8 只):予生理盐水,灌胃剂量[3 mL/(kg·d)],连续 4 周。(2)常规治疗组(8 只):给予药物混悬液,给药剂量阿司匹林肠溶片[50 mg/(kg·d)]、氯吡格雷片[25 mg/(kg·d)]和瑞舒伐他汀钙片[1 mg/(kg·d)],连续 4 周。(3)丹蔘片组(8 只):在常规治疗组治疗的基础上加丹蔘片混悬液按[0.5 g/(kg·d)]灌胃,连续 4 周。

实验过程中兔子因体质虚弱、血栓等原因共死亡 5 只。空白对照组兔子死亡 3 只,常规治疗组和丹蔘片组兔子均各死亡 1 只。

6 光学相干断层扫描、标本的采集及病理学检查 BMS 置入后 4 周行光学相干断层扫描技术(optical coherence mography, OCT)检查,经鞘管向动脉内注射含肝素的生理盐水。插入 OCT 导管,再冲洗置换出管腔内的血液,然后重新充满生理盐水,通过 OCT 标记斑块远端、近端图像(速度 1 mm/s、15 帧/s)录像。同一血管段测量多个病变处及其相应的参考部位,参考部位取自病变最狭窄处的血管段。测量指标:(1)最小管腔直径(mm):测量支架内最狭窄处血管的直径。(2)新生内膜厚度(mm):测量支架每个金属丝到达血管内膜的垂直距离,取其平均值。(3)新生内膜面积(mm²):以支架为外边界,以内膜为内边界,测量其间的总面积,即支架内膜增生的面积。(4)管腔面积(mm²):血管腔的实际面积,边界为血管内膜。(5)支架面积(mm²):以支架为边界,测定所包含的面积。(6)狭窄程度(%)=新生内膜面积/支架面积×100%。OCT 扫描后,处死动物,取出靶血管,PBS 反复冲洗后,10% 中性甲醛液中固定,乙醇脱水后,石蜡包埋。HE 染色后在光镜下观察血管的内膜、内弹力板、中膜、外膜的变化。

7 血清学指标的检测 支架置入前及术后 4 周,动物处死前,抽取腹主动脉血液,4 ℃ 超低温离心机 3 000 r/min、15 min 状态下离心,取血清后 -80 ℃ 保存。全自动生化分析仪检测血脂(TC、TG、LDL-C、Hs-CRP),酶联免疫法检测 TNF-α 水平。

8 Western blot 检查 p-Akt 蛋白表达 支架置入 4 周后,将动物处死,将部分组织置于液氮中保存。取组织 100 mg 左右研磨后,移至 1.5 mL 离心管中,加 0.5 mL 细胞裂解液后,水浴加热 10 min,12 000 r/min 离心 10 min,取上清。使用 BCA 蛋白定



注:A 为腹主动脉球囊损伤;B 为造影显示腹主动脉动脉狭窄模型成功;C 为 BMS 支架定位;D 为支架释放成功;箭头所指为腹主动脉狭窄处

图 1 兔腹主动脉球囊损伤构建动脉粥样硬化狭窄、BMS 置入模型过程

量试剂盒检测蛋白浓度。取 50 μg 总蛋白经聚丙烯酰胺变性凝胶电泳分离蛋白后, PVDF 转膜, 5% 脱脂奶粉的 TBST 缓冲液封闭, 加一抗 4 ℃ 过夜, 再加辣根过氧化物酶标记的二抗室温孵育, 洗膜后, 显色, 凝胶成像系统分析结果, 以 β-actin 为内参。蛋白表达水平以 p-Akt 的条带与 β-actin 的光密度比值表示。

9 统计学方法 采用 SPSS 21.0 软件包进行统计处理。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示; 符合正态分布者, 多组均数比较采用方差分析, 方差分析两两比较时用 LSD 法。P < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1 各组兔术前和术后 4 周血脂、炎症因子水平比较(表 1) 术前各组各项指标比较, 差异无统计学意义(P > 0.05)。PCI 术后 4 周, 常规治疗组和丹莪片组与本组术前及空白对照组同期比较 TG、TC、LDL-C、Hs-CRP 及 TNF-α 均显著降低(均 P < 0.01), 丹莪片

组与常规治疗组比较 TC 水平降低(P < 0.05)。

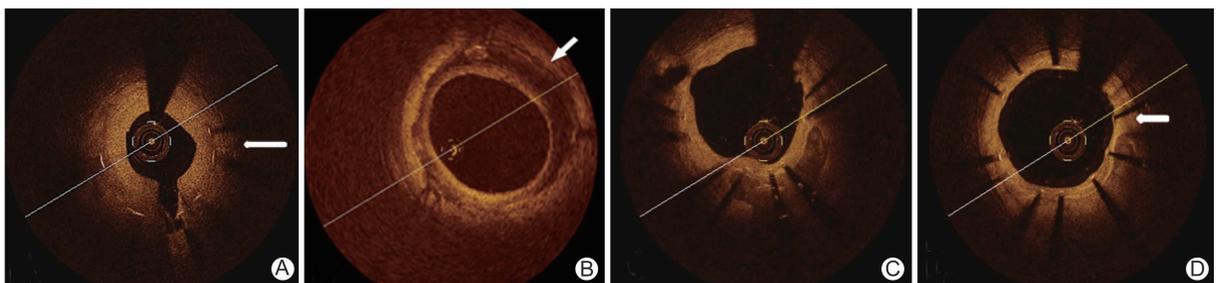
2 各组兔 PCI 术后靶向血管 OCT 结果比较(图 2, 表 2) PCI 术后 4 周 OCT 检查示各组支架均完全内皮化, 无局部瘤样扩张、支架贴壁不良等。与空白对照组比较, 常规治疗组和丹莪片组均能显著抑制新生内膜的增生和支架内再狭窄(P < 0.05, P < 0.01), 丹莪片组低于常规治疗组, 差异无统计学意义(P > 0.05)。

3 各组兔腹主动脉支架的病理学比较(图 3, 表 3) 所有支架标本均可见支架小梁基本分布于血管内膜下, 有不同程度的内膜增生, 主要以内膜增殖为主, 平滑肌细胞的增殖和迁移不显著, 未见支架内血栓、支架内皮化不全等情况。空白对照组中血管内膜增生显著, 管腔不规则、狭窄明显。常规治疗组和丹莪片组与空白对照组比较, 内膜增生均匀对称、新生内膜过度增生和管腔狭窄程度减轻(均 P < 0.01); 丹莪片组作用优于常规治疗组, 但差异无统计学意义(P > 0.05)。

表 1 各组兔术前和术后 4 周血脂及炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	n	TG(mmol/L)	TC(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)	Hs-CRP(mg/L)	TNF-α(mg/L)
空白对照	术前	8	5.40 ± 1.18	6.36 ± 1.40	5.30 ± 0.99	6.40 ± 0.69	60.97 ± 12.34
	术后 4 周	5	4.50 ± 1.21*	6.13 ± 2.42	5.15 ± 0.66	6.68 ± 1.50	67.52 ± 4.75
常规治疗	术前	8	5.00 ± 1.06	6.24 ± 1.22	4.59 ± 0.73	5.67 ± 1.33	62.48 ± 4.74
	术后 4 周	7	2.61 ± 0.45* [△]	3.63 ± 0.83* [△]	2.88 ± 0.69* [△]	4.38 ± 1.18* [△]	51.05 ± 6.02* [△]
丹莪片	术前	8	5.03 ± 0.99	6.20 ± 1.08	3.52 ± 1.00	6.51 ± 0.69	62.15 ± 6.70
	术后 4 周	7	2.19 ± 0.29* [△]	2.33 ± 0.51* [△] [▲]	2.01 ± 0.88* [△]	3.56 ± 1.02* [△]	50.07 ± 11.56* [△]

注:与本组术前比较, *P < 0.01; 与空白对照组同期比较, [△]P < 0.01; 与常规治疗组同期比较, [▲]P < 0.05



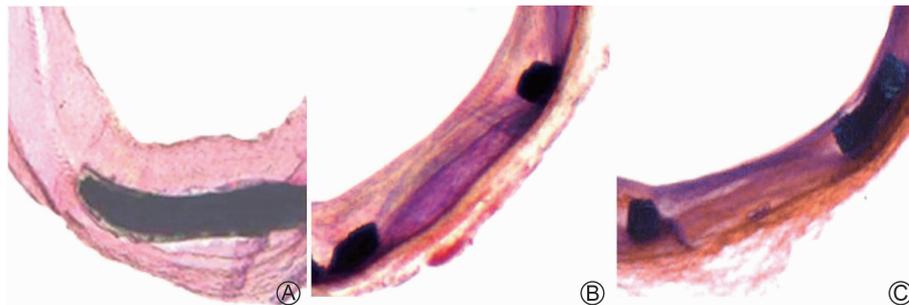
注: A 为对照组内内膜过度增生, 管腔狭窄; B 为空白对照组中除内膜的增生, 新生动脉粥样硬化斑块的形成; C 为常规治疗组, 血管部分内膜有轻度的增生, 管腔不规则, 但无明显狭窄; D 为丹莪片组内膜无显著性增生, 内皮化完整

图 2 各组兔 PCI 术后 4 周 OCT 结果

表 2 各组兔 PCI 术后 4 周靶血管 OCT 结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	最小管腔直径 (mm)	新生内膜厚度 (mm)	新生内膜面积 (mm ²)	支架面积 (mm ²)	管腔面积 (mm ²)	再狭窄率 (%)
空白对照	5	1.70 ± 0.24	0.45 ± 0.11	1.11 ± 0.11	7.16 ± 0.25	6.03 ± 0.36	40.60 ± 10.01
常规治疗	7	2.81 ± 0.23**	0.31 ± 0.08*	0.86 ± 0.18**	6.97 ± 0.62	6.67 ± 1.08**	22.14 ± 2.85**
丹莪片	7	3.04 ± 0.26**	0.26 ± 0.05**	0.78 ± 0.15** [△]	7.13 ± 0.33	6.72 ± 0.42**	18.29 ± 4.64**

注:与空白对照组比较, *P < 0.05, **P < 0.01; 与常规治疗组比较, [△]P < 0.05



注:A 为空白对照组,内膜和中层显著增厚;B 为常规治疗组,内膜有轻度增生,中膜无显著增生;C 为丹蒺组,内膜和中膜无显著增生

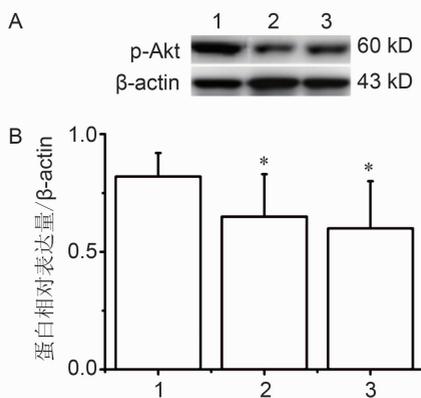
图 3 各组兔 PCI 术后 4 周病理学结果 (HE, ×200)

表 3 各组兔 PCI 术后 4 周靶血管病理学结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	新生内膜厚度 (mm)	新生内膜面积 (mm ²)	支架面积 (mm ²)	管腔面积 (mm ²)
空白对照	5	1.12 ± 0.41	2.53 ± 0.52	6.16 ± 0.29	4.53 ± 0.85
常规治疗	7	0.62 ± 0.24 *	1.71 ± 0.22 *	5.97 ± 0.42 *	6.07 ± 0.48 *
丹蒺片	7	0.54 ± 0.26 * [△]	1.64 ± 0.32 *	6.13 ± 0.53 *	5.92 ± 0.54 *

注:与空白对照组比较, *P < 0.01; 与常规治疗组比较, [△]P < 0.05

4 各组 p-Akt 蛋白表达比较 (图 4) 3 组腹主动脉支架内的组织中均有 p-Akt 蛋白表达。与空白对照组比较,常规治疗组和丹蒺片组蛋白表达明显降低 (均 P < 0.01),丹蒺片组与常规治疗组比较,差异无统计学意义 (P > 0.05)。



注:A 图为 Western blot 蛋白条带;B 图为蛋白相对浓度;1 为空白对照组;2 为常规治疗组;3 为丹蒺片组;与空白对照组比较, *P < 0.01

图 4 各组兔 p-Akt 蛋白表达比较

讨 论

全球每年超过 150 万的患者接受 PCI,药物涂层支架和裸支架在 6 个月后的平均 PCI 术后 ISR 率分别是 8.9% 和 29%,内膜增生是 ISR 最主要的原因。再狭窄的机制目前认为支架的置入血管势必引发血管

壁局部损伤,引起内皮剥脱,内皮下胶原暴露于血液,血小板黏附并释放血小板因子,纤维蛋白原开始沉积,炎症细胞激活,多种细胞因子及生长因子释放,加速了血管平滑肌细胞的分化和增生;可以在介入治疗后的短短数周就快速形成增厚的新生内膜,并引发胸痛等不适症状^[8,9]。

随着近年来生活方式的改变,恣食厚味,脾失健运,痰浊内生,痹阻脉络,瘀血内停,阻滞心脉在 AS 的发病机制中愈发常见。针对动脉粥样硬化病因病机特点,治疗强调“痰瘀相关,以痰为主”。支架术后内皮损伤,痰浊流窜经脉,因其黏涩,附着于动脉壁上形成有形之痰,导致血液凝滞,产生瘀血,近而再发 ISR。中医学理论认为现代技术的支架置入并未改变冠心病患者的体质与病机。丹蒺片作为痰瘀同治的代表药物,具有降低血脂,改善 AS 血管内皮细胞功能、减少内皮细胞凋亡;促进内皮祖细胞的迁移、增殖、黏附的作用^[10,11]。而本研究结果显示在支架置入后炎症反应增加,但经过药物治疗后明显好转。病理学检查显示常规治疗和丹蒺片具有降低支架内新生内膜的增生、管腔的狭窄率等作用。在常规治疗的基础上联合丹蒺片治疗优于常规治疗组。尽管常规治疗组和丹蒺片组间差异无统计学意义,但不排除是使用丹蒺片剂量较低的原因。

研究表明 PI3K/Akt 信号通路参与 VSMC 增生、病理性新生血管生成、炎症细胞聚集等,促进支架内再

狭窄的发生 VSMC 是 AS 纤维斑块及粥样斑块的主要细胞成分, PI3K/Akt 信号通路是 VSMC 生存与增殖所必需, 激活 PI3K/Akt 信号通路可以启动细胞增殖; 干扰 PI3K/Akt 信号通路则可以抑制细胞增殖, 此外, PI3K/Akt 信号通路在 VSMC 迁移中也发挥重要作用^[12]。本实验通过蛋白定量 p-Akt 结果显示药物治疗能够抑制表达, 尽管丹莪片组优于常规治疗组, 但二者差异无统计学意义。影像学检查及病理学检查显示常规药物治疗及丹莪片治疗能过抑制 ISR, 推测可能通过抑制 AKT 而发挥作用。但其具体机制需要更深入地研究。

参 考 文 献

- [1] Mohan S, Dhall A. A comparative study of restenosis rates in bare metal and drug-eluting stents [J]. *Int J Angiol*, 2010, 19(2): e66-e72.
- [2] Bosiers M, Deloose K, Keirs K, et al. Prevention and treatment of in-stent restenosis [J]. *J Cardiovasc Surgery*, 2010, 51(4): 591-598.
- [3] Curcio A, Torella D, Indolfi C, et al. Mechanisms of smooth muscle cell proliferation and endothelial regeneration after vascular injury and stenting: Approach to therapy [J]. *Circulation*, 2011, 75(6): 1287-1296.
- [4] Alfonso F, Byrne RA, Rivero F, et al. Current treatment of in-stent restenosis [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(24): 2659-2673.
- [5] 曾垂义, 朱明军, 王振涛. 动脉粥样硬化病因病机浅议 [J]. *辽宁中医药大学学报*, 2006, 8(5): 24-25.
- [6] 陈浩, 苏伟, 龚少愚, 等. 动脉粥样硬化中医“瘀毒”病因病机的研究进展 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2011, 9(9): 1104-1106.
- [7] Nakazawa G, Nakano M, Otsuka F, et al. Evaluation of polymer-based comparator drug-eluting stents using a rabbit model of iliac artery atherosclerosis [J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2011, 4(1): 38-46.
- [8] Kim MS, Dean LS. In-stent restenosis [J]. *Cardiovasc Therapeutics*, 2011, 29(3): 190-198.
- [9] Amatruda CM, Bona Casas C, Keller BK, et al. From histology and imaging data to models for in-stent restenosis [J]. *Int J Artif Organs*, 2014, 37(10): 786-800.
- [10] 杨振, 洪铁, 刘玉梅, 等. 丹莪片对高脂血症及血管内皮损伤大鼠的保护作用 [J]. *世界中西医结合杂志*, 2010, 5(6): 491-494.
- [11] 王富江, 张鹏, 于春泉, 等. 丹莪片对心血管疾病的作用及相关成分的生物网络关系的探讨 [J]. *中草药*, 2015, 46(5): 774-777.
- [12] Morello F, Perino A, Hirsch E, et al. Phosphoinositide 3-kinase signaling in the vascular system [J]. *Cardiovasc Res*, 2009, 82(2): 261-271.

(收稿: 2016-06-06 修回: 2017-11-15)

责任编辑: 李焕荣

英文责编: 张晶晶

中国中西医结合杂志社微信公共账号已开通

中国中西医结合杂志社已经开通微信公共账号, 可通过扫描右方二维码或者搜索微信订阅号“中国中西医结合杂志社”加关注。本杂志社将通过微信不定期发送《中国中西医结合杂志》、*Chinese Journal of Integrative Medicine* 的热点文章信息, 同时可查看两本期刊的全文信息, 欢迎广大读者订阅。

