

药物洗脱支架载药涂层研究进展

陈文平, 詹红兵*

(福州大学材料科学与工程学院, 福建 福州 350108)

摘要: 药物洗脱支架自 2002 年在欧洲面世以来极大地改变了心血管介入术, 与裸支架单一的机械支撑作用相比, 药物洗脱支架在病灶处释放的药物能显著地降低再狭窄率。支架表面涂层作为一种重要药物靶向输送载体, 能够最大程度地降低药物对系统的毒副作用, 同时在药物的控制释放方面发挥重要的调节作用。涂层材料和制备技术不仅影响支架表面的生物相容性和支架植入过程的表面完整性, 也决定了药物的输送传递方式和释放速率。本文介绍了血管载药支架作为临床治疗器械类产品的结构、技术、应用现状及具体面临的问题, 在此基础上, 分析提炼了相关涂层设计原则, 阐述了近年来涂层材料和覆膜技术的研究进展, 并展望了该领域的发展前景。

关键词: 支架; 药物载体; 药物导向; 药物释放系统; 狭窄

中图分类号: R943

文献标识码: A

文章编号: 0513-4870 (2011) 11-1301-07

Recent developments of drug eluting stent coatings

CHEN Wen-ping, ZHAN Hong-bing*

(College of Materials Science and Engineering, Fuzhou University, Fuzhou 350108, China)

Abstract: Drug eluting stents (DESs) have revolutionized the interventional cardiology over the past decade since the first DES became commercially available in Europe in 2002. Compared to bare metal stents that are deployed to keep the vessel open by mechanical force, DESs have an additional function of reducing restenosis by the action of the drug on the target site. Coatings on the stent surface which ensure the maximum delivery of therapeutic agents to the target site with minimal systematic toxicity, also play an important role in adjusting the drug release profile. Coating material and technology not only affect the surface biocompatibility and the integrity maintenance during the implanting process, but also decide the way of drug delivering and transmitting from the coating. This paper reviews the basic principles of DES coating design, the categories of DES coatings, the commonly used clinical DES coatings and their efficiency in reducing restenosis, and finally provides the future perspectives for DES coatings.

Key words: stent; drug carrier; drug targeting; drug release system; restenosis

虽然经皮腔内血管成形术已被广泛地用于扩大狭窄内径以保证血液的正常循环, 但相当一部分患者在术后出现再狭窄或其他血管堵塞问题^[1]。自从 1987 年 Sigwart 等^[2]首次成功引入支架后, 术后辅助植入支架成为最有效的介入治疗方法之一。支架本身的植入是一种创伤性治疗, 引起人体的自我修复,

在血管处表现为血小板的活化和聚集、附壁血栓形成、血管的重组、炎症反应及内膜增生, 这些都将导致支架再狭窄的发生^[3-5]。

支架植入后的再狭窄治疗方面一个里程碑式的进步就是药物洗脱支架的引入。药物洗脱支架是指在支架上负载药物, 当支架植入到狭窄处后, 能将药物定点释放到狭窄部位, 确保药物在病灶处的最大疗效, 最大程度地降低药物对其他正常器官的毒副作用。这种药物洗脱支架自从 2002 年在欧洲面世后极

收稿日期: 2011-04-22.

*通讯作者 Tel / Fax: 86-591-22866512, E-mail: hbzhan@fzu.edu.cn

大地改变了心血管介入术^[6,7]。

支架表面的涂层不仅作为药物的载体,同时对药物的释放起着控制调节的作用。对于不可降解的涂层,药物一般通过扩散释放;而对于可降解涂层,药物通过涂层降解和扩散释放^[8]。涂层材料和覆膜技术将直接影响支架表面的生物相容性和药物控释性。本文首先介绍了血管载药支架作为临床治疗器械类产品的结构、技术、应用现状及具体面临的问题,在此基础上,分析提炼了相关涂层设计原则,阐述了近年来涂层材料和覆膜技术的研究进展,并展望了该领域的发展前景。

1 临床药物洗脱支架和涂层设计原则

第一代药物洗脱支架是强生公司的心扉 Cypher 支架和波士顿科学公司的 Taxus 支架。心扉支架的表面覆有 3 层,最里层是聚对二甲苯黏结层,中间层是装载雷帕霉素的 PE (聚乙烯)/EVA (醋酸乙烯酯) 混合涂层,最上面一层是不装载药物的 PEVA (聚乙烯-醋酸乙烯酯)/EVA 控释涂层^[9]。Taxus 支架表面是单一的三嵌段共聚物与紫杉醇涂层^[10]。临床试验表明这两种支架在早期是安全有效的,但后期会出现血栓现象。具体原因仍不确切,但专家普遍认为高分子涂层长期暴露在血液中(特别是在药物完全释放后)是引发后期血栓的关键因素。

为提高高分子涂层表面的血液相容性, BioMatrix 支架使用甲基丙烯酸酐胆碱磷脂与十二烷基甲基丙烯酸酯的共聚物涂层装载带有相反电荷的大分子 DNA (5 283 bp)。涂层中含有的胆碱磷脂基团具有良好的血液相容性,可降低外源性支架表面引起的炎症反应^[11]。

为避免高分子涂层带来的后期血栓问题, Cook 公司的 Achieve 支架将裸支架浸泡到紫杉醇的乙醇溶液中并通过蒸发溶剂获得单一的紫杉醇涂层^[12,13],但临床试验发现大部分的紫杉醇在支架植入和膨胀过程中就从基体上剥落,达不到降低再狭窄率的效果。为了解决这一现象, ACS Multi-Link 支架^[14]在 Achieve 支架的基础上再分别浸泡到带相反电荷的明胶溶液和含有戊二醛的硫酸软骨素溶液中,得到交联后的高分子层,使药物释放周期延长至 2 周。Janus CarboStent^[15]支架是将他克莫司直接贮存在支架外表面的刻纹中,并可直接释放至血管壁,但释放动力学测试发现药物释放速率极不稳定,控释性差。

鉴于生物稳定性高分子会带来后期血栓问题,而直接装载药物存在突释现象,均不理想,故生物可降解高分子如聚乳酸-羟基乙酸共聚物 (PLGA) 被尝

试作为涂层材料。Conor Medsystems 公司的 Conor^[16]支架的基体上分布着众多的小孔,利用压电微分散的方法将紫杉醇和 PLGA 的溶液填充到这些小孔中即得到药物涂层,释放动力学表明这种涂层可以在一定程度上实现程控缓释。

基于药物洗脱支架的使用环境和药物装载的功能,作者认为其涂层在设计上应该遵从以下原则:① 涂层具有良好的生物相容性和血液相容性,不会对人体组织、血液及免疫等系统产生不良作用。根据相似相容原理,仿生材料应该能够最大程度的降低外源性材料对人体的副作用;② 涂层与基体有良好的黏结性。涂层制备前一般应对基体表面进行活化处理,提高其表面能促进基体与涂层间的黏结,可以考虑在涂层与基体间添加黏结剂如常用的硅烷偶联剂等。同时,还需综合考虑涂层工艺对其黏结性的影响,如提拉法和喷雾法制备的涂层与基体的黏结性较差,而表面引发聚合的高分子涂层与基体的黏结性较好;③ 涂层具有一定的弹性和强度。支架在进入人体前需要被压缩后才能通过股动脉等输送到狭窄段,而后通过记忆膨胀或球囊扩张的方式以指定的口径撑开狭窄内径。这就要求涂层在收缩扩张的过程中不开裂不剥落,保持其完整性,涂层完整性的破坏会导致炎症反应;④ 涂层在使用过程中保持相对稳定性。主要表现为材料在体液环境下不发生变质或分解导致对人体有害物质的生成,对于可降解性高分子,要求降解产物无毒、无害且易排除;⑤ 药物涂层在制备过程中,涂层材料和药物能保持各自的物理化学性能不变,两者之间不发生反应,不互相影响各自性能的发挥;⑥ 涂层具有很好的药物控释性能。在人体内,药物浓度过低起不到治疗效果,过高对人体产生毒害作用,涂层必须在体液环境下在一定的时间段内持续释放适当浓度的药物才能起到较好的疗效。

2 药物涂层材料

根据以上临床产品分析和涂层设计原则,目前药物洗脱支架的开发和研究应该着力解决的主要问题是支架涂层材料的生物和血液相容性及药物控释方法。为了避免涂层材料带来的炎症反应所导致的后期血栓问题, Minghetti 等^[17]试图将药物直接装载在支架基体表面,通过在支架表面雕刻出许多凹槽,将药物装载到凹槽内。但结果发现这些药物在 24 h 内快速释放,而且,由于这种方法是在支架进入人体前才装载药物会带来许多质量管理规范上的问题。Mani 等^[18]利用紫杉醇固有的黏结性将其直接涂覆到表面处理过的 Co-Cr 合金表面。虽然药物释放动力学发现

释放周期延长至 56 天,但仍然无法实现对药物的程控释放。因此,单纯依靠支架基体表面的雕刻工艺尚无法做到对药物的程控释放,药物洗脱支架上的药物仍需要合适的涂层材料作为其载体,以保证药物的控制释放。目前使用的药物洗脱支架涂层大体上可分为高分子涂层和无机涂层,其中高分子涂层包括生物不可降解、可降解和选择性降解材料。

2.1 生物不可降解高分子材料 Choi 等^[19]利用磷脂高分子 PMBV 和聚乙烯醇之间的可逆共价键合作用合成了一种多层水凝胶用于装载紫杉醇。Chen 等^[20-22]以 Pluronic 嵌段共聚物为胶束核的核壳结构包裹雷帕霉素,并将这些胶束均匀分散在壳聚糖基体中,制成支架。Thierry 等^[23]将 NO 的前体硝普钠溶解在壳聚糖溶液中,再利用壳聚糖和透明质酸间的静电作用形成多层膜,这种膜具有很好的抗血栓性和抗炎作用,透明质酸还能促进伤口愈合。Lin 等^[24]在肝素-胶原涂层上经适度的戊二醛交联法固定抗体 anti-CD34,得到的涂层能选择性地抑制平滑肌细胞生长并促进内皮细胞的黏附和生长。

相对其他生物不可降解性高分子来说,聚氨酯治疗血栓的效果较佳,可用作 DNA、黄嘌呤和硝普钠的药物载体。一般是将这些药物分散在聚氨酯溶液中,通过调整药物浓度来控制药物的装载量和释放动力学。这种涂层力学性能优越,涂层在膨胀前后不开裂、不剥落并能较好的保持其完整性,有效避免由于涂层完整性破坏而引起的炎症反应和再狭窄^[25,26]。

细胞膜外发现的磷酸胆碱 (PC) 具有良好的血液相容性,可用作心血管支架涂膜材料, Biodiv 支架就采用了这种高分子。但标准的 BiodivYsio 药物传输支架采用含亲水性和疏水性交联基团、呈电中性的 PC 聚合物,这种聚合物只能用于装载分子量较小的药物分子,不能装载像 DNA 这样的大分子药物^[27]。Chan 等^[28]采用阳离子改性磷酸胆碱并降低其交联度,产生的孔径足以使 DNA 扩散到内部,这样可以延长释放周期。由于 PC 具有很好的血液相容性,且 PC 衍生物对装载的药物没有特别的限制,引起了人们的广泛兴趣^[29,30]。

生物不可降解性高分子一般是形成多孔膜,通过控制孔径的数量和大小来调整药物的释放动力学。由于不存在可降解高分子自身的降解速率不确定性问题,生物不可降解高分子可以较好地实现体外释放动力学和体内释放动力学的同步测试。常用的生物不可降解性高分子有聚氨酯、透明质酸、水凝胶、磷脂高分子和聚对苯二甲基及其衍生物等,这些高

分子普遍具有良好的力学性能,如强度高、弹性好、能适应支架的收缩膨胀并保持涂层的完整性,同时还具有良好的生物和血液相容性,且能较好地实现对药物释放动力学的调控。但是,用生物不可降解性高分子作为药物洗脱支架涂层材料存在的最大问题是后期血栓的形成。临床研究表明,高分子在体内长达 6 个月后,作为外源性物质与血液的长期接触会引起机体自身的炎症反应,从而导致血栓的堆积形成,最终导致再狭窄^[31]。

2.2 生物可降解高分子材料 目前 PLGA 是研究和应用最为广泛的可降解高分子,通过调整聚乳酸 (PLA) 和聚羟基乙酸 (PGA) 的比例以及反应程度控制其降解速率,因此对所装载的药物有较大的普适性,可装载大分子 DNA,也可装载小分子雷帕霉素、姜黄素和大黄素等^[32-35]。其制备通常是将药物先溶解在 PLGA 溶液中,然后通过提拉或喷雾的方法涂覆到基体表面。虽然酶、自由基和其他的细胞基质也会影响 PLGA 的降解速率,但水解作用是 PLGA 降解的主要机制,并且 PLGA 具有自催化加速自身降解功能。

生物可降解性涂层通过自身的降解来释放包含的药物。可降解高分子面临的最大挑战在于,根据病理学本身的特点,在不同的阶段要求药物的最佳浓度及作用时间不同。降解速率过快,药物在短时间内全部释放出来,导致局部浓度过高,对人体正常细胞和组织产生毒害作用;降解速度太慢,导致药物浓度过低不能起到治疗效果或可降解高分子在体内的长期接触引起炎症反应最终导致血栓的形成。因此,生物可降解性高分子虽然在药物洗脱支架领域是一种理想的材料,但是要实现其理想的降解动力学还需要进一步的研究和探讨。

2.3 生物选择性降解高分子材料 Unger 等^[36]首次将聚碳酸乙烯酯 (PEC) 作为药物洗脱支架的药物载体。这种高分子正常情况下是一种生物稳定性分子,在体内环境中不降解,但与巨噬细胞接触后即可被降解。将 1% 紫杉醇溶解在 PEC 溶液中,在基体表面利用喷雾法制得药物涂层,具备良好的柔韧性。体外实验表明炎症反应阶段产生的巨噬细胞可以降解 PEC 从而释放出包含的药物。

PEC 材料为药物控释工程领域指出了一个新的思路 and 方向,即利用疾病本身的一些特殊性质来控制释放内含的药物。具体而言,利用导致再狭窄阶段血栓形成、炎症反应、细胞增殖和血管重塑等过程的某些特性释放出相应的药物,选择性地作用于病灶

处,是有效降低药物对正常组织的毒副作用和提高药效的最佳途径^[37]。

2.4 无机涂层材料 无机涂层材料因其较佳的血液相容性引起了广泛的关注。目前常用的无机药物涂层材料有 TiO_2 、多孔硅、二氧化钛-硅材料和多孔氧化铝,特别是具有纳米孔的这些无机涂层在药物装载与控释方面有独特的优势^[38]。

TiO_2 纳米管是一种新型的非高分子类生物相容性药物载体,通过控制纳米管的直径可以装载不同分子量的药物,通过改变长度可以调整药物装载量和药物释放动力学^[39-41]。溶胶凝胶法制备的二氧化硅干凝胶能通过水解缩聚将药物在分子水平上引入到无机网络结构中,并在体内降解为 $\text{Si}(\text{OH})_4$,由肾脏排出体外,这种药物装载与分布是很多其他基体做不到的^[42]。

磁性材料亦可用于涂层。胡涛等^[43-45]研究了表面磁性膜医用 316L 不锈钢支架对血管内皮化的影响。采用真空电弧离子镀技术,在此不锈钢支架上沉积接近等原子比的 $(\text{Fe/Pd})_n$ 多层膜,用 X 射线衍射、扫描电镜、电子能谱研究 $(\text{Fe/Pd})_n$ 多层膜的晶体结构、形貌和成分、分析相的转变,并通过体外内皮细胞培养和支架黏附内皮细胞的实验来观察体外支架内皮化的情况、动物体内支架植入实验观察评价血管内皮覆盖及血小板黏附及激活情况。研究表明,医用 316L 不锈钢支架表面磁性膜的最佳结构为“Pd/Fe/Pd”,经扩散热处理后, $(\text{Fe/Pd})_n$ 薄膜从 fcc 结构转变为 fct 结构,薄膜均匀、致密、结合强度良好,有效磁场强度可达 $5 \times 10^{-4} \text{ T}$ 以上,可维持 6 个月;表面磁性膜支架在体外可以促进内皮细胞的黏附、增殖,支架植入后在体内可以促进血管内皮再生,加速支架内皮化,同时抑制血小板黏附及激活。

2.5 存在的主要问题 综合分析以上 4 种药物涂层材料,可知目前该领域存在的主要问题是:① 高分子材料在体内的长期接触会引起炎症反应,导致后期血栓的形成;② 生物可降解性材料的降解速度难以控制,其降解产物和降解引起的支架表面完整性破坏带来的炎症反应也可导致再狭窄;③ 无机涂层材料对药物的装载与控释性有待提高。

3 涂层制备技术

除了药物涂层材料的研究,药物洗脱支架发展的另一个重要因素是涂层制备技术。涂层制备技术的选择不仅要考虑到涂层材料本身性质,还要综合考虑药物在涂层制备过程中的分布和稳定性等问题。目

前常用的涂层制备技术有提拉法、喷雾法、表面聚合法、静电干粉沉积法、喷墨法和电化学自组装等技术。其中,提拉法最为常见,一般是将药物分散在溶液中,通过控制药物浓度和提拉次数调节药物装载量。其优点是操作简单,缺点是制备周期较长,涂层不均匀^[46,47]。为克服这个问题,喷雾法被引入用于制备多层膜。喷雾装置通过对流能快速生成雾化液滴,因此可以在较短时间内制备出与提拉法制备的膜质量相当甚至更好的多层膜^[48,49]。

表面聚合法是将药物固定到活化的高分子表面,一般包含两个过程:先通过聚合的方法在表面引入一个或多个官能团,然后使这些官能团与药物上的官能团发生化学键合,常用的官能团包括氨基、羧基和羟基。表面聚合的方法有很多,如离子引发聚合、化学气相沉积法、物理气相沉积法以及自组装单层膜等^[50-53]。

提拉法、喷雾法和表面聚合法是当前常用的药物涂层制备技术,但临床试验发现这些技术不同程度上存在涂层质量不佳、药物装载量不足等问题。近些年出现了一些新技术,如静电干粉沉积技术、喷墨技术和电化学自组装技术在一定程度上缓解了这些问题。如 Nukala 等^[54]利用静电干粉沉积技术将雷帕霉素包裹在微米颗粒中,利用电场将颗粒沉积到支架表面,并升温熔融,得到均匀的薄膜。其释放曲线与心扉支架相似,但由于包含药物的颗粒是在较高温度下熔融平铺成膜,会影响药物本身或者改变药物载体的生物相容性。人们预计用纳米颗粒装载药物熔融所需要的温度将大大低于微米级颗粒所需的温度。

涂层制备中常见的问题有:① 涂层工艺中使用的有机溶剂会影响药性的发挥。很多高分子涂层的制备都涉及到有机溶剂的使用,残留的有机溶剂在人体内会引起炎症反应;② 涂层制备温度会影响药性的正常发挥。如静电干粉沉积技术需要在较高温度下熔融成膜,这就限制了药物的选择;③ 药物装载量不足。装载量主要受支架尺寸和表面积大小、涂层厚度和单位面积装载量等因素的影响,而药物洗脱支架对涂层力学性能的要求限制了涂层的厚度直接导致药物装载量不足;④ 突释现象。很多高分子药物涂层为了避免有机溶剂或反应中间产物对药性产生影响,一般通过离子聚合、化学气相沉积聚合、电聚合以及原子转移自由基聚合的方法先制得高分子涂层,再通过浸渍扩散的方式装载药物。采用这种方法装载

药物普遍存在突释现象。尽管将药物通过化学键合的方式固定在涂层中可以有效避免突释现象,但其工艺难度较大。

4 前景与展望

药物洗脱支架的基体、拟装载的药物和药物载体选择合适的涂层材料和制备技术是制备药物涂层的关键。由于各种不同的药物和药物载体物理化学性质的差异,没有一种固定的药物涂层制备模式可供复制。就目前已有的药物洗脱支架制备技术以及临床上碰到的问题,药物洗脱支架涂层可能的发展方向是:① 选择性降解高分子为药物洗脱支架涂层材料的发展提供了一个新思路,即利用药物载体对病变部位的特定特征或特定阶段的识别以降解、释放内含的药物、高度选择性地作用于病变部位和病变阶段将是未来靶向药物的理想载体;② 无机涂层材料,如 TiO_2 纳米管、 SiO_2 以及进入临床试验阶段的玻璃态热解碳将有可能成为重要的药物洗脱支架装载平台;③ 为了解决无机涂层药物装载和控释难等问题,可以考虑使无机涂层电荷化,利用自组装法制备多层无机膜,不仅可以调节装载量,还可以装载多种药物。例如,利用电荷化的 TiO_2 纳米管装载药物,再与大分子如 DNA 或其他包含非电性药物的带电体进行自组装,在一个支架上实现多种药物的装载和释放;④ 在溶胶凝胶法制备的无机涂层,如 SiO_2 涂层表面涂覆可降解高分子如 PLGA,得到降解速率不等的无机-有机复合涂层,既可实现药物的有效装载,也可实现药物的控制释放。

References

- [1] Scott NA. Restenosis following implantation of bare metal coronary stents: pathophysiology and pathways involved in the vascular response to injury [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2006, 58: 358–376.
- [2] Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V, et al. Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty [J]. *Eng J Med*, 1987, 316: 701–706.
- [3] Babapulle MN, Eisenberg MJ. Coated stents for the prevention of restenosis: part I [J]. *Circulation*, 2002, 106: 2734–2740.
- [4] Newsome LT, Kutcher MA, Royster RL. Coronary artery stents: part I. Evolution of percutaneous coronary intervention [J]. *Anesth Analg*, 2008, 107: 552–569.
- [5] Daemen J, Serruys PW. Drug-eluting stent update 2007. Part II: Unsettled issues [J]. *Circulation*, 2007, 116: 961–968.
- [6] Ding MH, Li L, Zhang YF. Research progress in drug-loaded coating materials of drug eluting stents and their preparation technology [J]. *Mater Rev (材料导报)*, 2007, 21: 39–42.
- [7] Woods TC, Marks AR. Drug-eluting stents [J]. *Ann Rev Med*, 2004, 55: 169–178.
- [8] Acharya G, Park K. Mechanisms of controlled drug release from drug-eluting stents [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2006, 58: 387–401.
- [9] Leon MB, Abizaid A, Moses JW. Subgroup analysis from the Cypher clinical trial // The CYPHER Stent: A New Gold Standard in the Treatment of Coronary Artery Disease [C]. New York: Cardiovascular Research Foundation, 2003: 54–57.
- [10] Ellis SG, Colombo A, Grube E, et al. Incidence, timing, and correlates of stent thrombosis with the polymeric paclitaxel drug-eluting stent - A TAXUS II, IV, V, and VI meta-analysis of 3,445 patients followed for up to 3 years [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 49: 1043–1051.
- [11] Walter DH, Cejna M, Diaz-Sandoval L, et al. Local gene transfer of phVEGF-2 plasmid by gene-eluting stents - an alternative strategy for inhibition of restenosis [J]. *Circulation*, 2004, 110: 36–45.
- [12] Heldman AW, Cheng L, Jenkins GM, et al. Paclitaxel stent coating inhibits neointimal hyperplasia at 4 weeks in a porcine model of coronary restenosis [J]. *Circulation*, 2001, 103: 2289–2295.
- [13] Lansky AJ, Costa RA, Mintz GS, et al. Non-polymer-based paclitaxel-coated coronary stents for the treatment of patients with de novo coronary lesions - angiographic follow-up of the DELIVER clinical trial [J]. *Circulation*, 2004, 109: 1948–1954.
- [14] Farb A, Heller PF, Shroff S, et al. Pathological analysis of local delivery of paclitaxel via a polymer-coated stent [J]. *Circulation*, 2001, 104: 473–479.
- [15] Bartorelli AL, Trabattini D, Fabbiochi F, et al. Synergy of passive coating and targeted drug delivery: the tacrolimus-eluting Janus CarboStent [J]. *J Interv Cardiol*, 2003, 16: 499–505.
- [16] Finkelstein A, McClean D, Kar S, et al. Local drug delivery via a coronary stent with programmable release pharmacokinetics [J]. *Circulation*, 2003, 107: 777–784.
- [17] Minghetti P, Cilurzo F, Selmin F, et al. Sculptured drug-eluting stent for the on-site delivery of tacrolimus [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2009, 73: 331–336.
- [18] Mani G, Macias CE, Feldman MD, et al. Delivery of paclitaxel from cobalt-chromium alloy surfaces without polymeric carriers [J]. *Biomaterials*, 2010, 31: 5372–5384.

- [19] Choi J, Konno T, Takai M. Controlled drug release from multilayered phospholipid polymer hydrogel on titanium alloy surface [J]. *Biomaterials*, 2009, 30: 5201–5208.
- [20] Chen MC, Tsai HW, Liu CT, et al. A nanoscale drug-entrapment strategy for hydrogel-based systems for the delivery of poorly soluble drugs [J]. *Biomaterials*, 2009, 30: 2102–2111.
- [21] Chen MC, Tsai HW, Chang Y, et al. Rapidly self-expandable polymeric stents with a shape-memory property [J]. *Bio-macromolecules*, 2007, 8: 2774–2780.
- [22] Chen MC, Chang Y, Liu CT, et al. The characteristics and *in vivo* suppression of neointimal formation with sirolimus-eluting polymeric stents [J]. *Biomaterials*, 2009, 30: 79–88.
- [23] Thierry B, Kujawa P, Tkaczyk C, et al. Delivery platform for hydrophobic drugs: prodrug approach combined with self-assembled multilayers [J]. *J Am Chem Soc*, 2005, 127: 1626–1627.
- [24] Lin KQ, Ding X, Qiu FY, et al. *In situ* endothelialization of intravascular stents coated with an anti-CD34 antibody functionalized heparin-collagen multilayer [J]. *Biomaterials*, 2010, 31: 4017–4025.
- [25] Takahashi A, Palmer-Opolski M, Smith RC, et al. Transgene delivery of plasmid DNA to smooth muscle cells and macrophages from a biostable polymer-coated stent [J]. *Gene Ther*, 2003, 10: 1471–1478.
- [26] Kang E, Vedantham K, Long X, et al. Drug-eluting stent for delivery of signal pathway-specific 1, 3-dipropyl-8-cyclopentyl xanthine [J]. *Mol Pharm*, 2009, 6: 1110–1117.
- [27] Beusekom HMM, Whelan DM, Krabbendam SC, et al. Biocompatibility of phosphorylcholine coated stents in a porcine coronary model [J]. *Circulation*, 2000, 83: 338–345.
- [28] Chan KH, Armstrong J, Withers S, et al. Vascular delivery of c-myc antisense from cationically modified phosphorylcholine coated stents [J]. *Biomaterials*, 2007, 28: 1218–1224.
- [29] Lewis AL, Tolhurst LA, Stratford PW. Analysis of a phosphorylcholine-based polymer coating on a coronary stent pre- and post-implantation [J]. *Biomaterials*, 2002, 23: 1697–1706.
- [30] Chim YTA, Lam J KW, Ma Y, et al. Structural study of DNA condensation induced by novel phosphorylcholine-based copolymers for gene delivery and relevance to DNA protection [J]. *Langmuir*, 2005, 21: 3591–3598.
- [31] Windecker SH, Meier B. Late coronary stent thrombosis [J]. *Circulation*, 2007, 116: 1952–1965.
- [32] Pan CJ, Tang JJ, Weng YJ, et al. Preparation and *in vitro* release profiles of drug-eluting controlled biodegradable polymer coating stents [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2009, 73: 199–206.
- [33] Pan CJ, Tang JJ, Weng YJ, et al. Preparation, characterization and anticoagulation of curcumin-eluting controlled biodegradable coating stents [J]. *J Control Release*, 2006, 116: 42–49.
- [34] Xi TF, Gao RL, Xu B, et al. *In vitro* and *in vivo* changes to PLGA/sirolimus coating on drug eluting stents [J]. *Biomaterials*, 2010, 31: 5151–5158.
- [35] Pan CJ, Wang J, Huang N. Preparation, characterization and *in vitro* anticoagulation of emodin-eluting controlled biodegradable stent coatings [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2010, 77: 155–160.
- [36] Unger F, Westedt U, Hanefeld P, et al. Poly(ethylene carbonate): a thermoelastic and biodegradable biomaterial for drug eluting stent coatings? [J]. *J Control Release*, 2007, 117: 312–321.
- [37] Steigerwald K, Merl S, Kastrati A, et al. The pre-clinical assessment of rapamycin-eluting, durable polymer-free stent coating concepts [J]. *Biomaterials*, 2009, 30: 632–637.
- [38] Gultepe E, Nagesha D, Sridhar S, et al. Nanoporous inorganic membranes or coatings for sustained drug delivery in implantable devices [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2010, 62: 305–315.
- [39] Peng L, Barczak AJ, Barbeau RA, et al. Whole genome expression analysis reveals differential effects of TiO₂ nanotubes on vascular cells [J]. *Nano Lett*, 2010, 10: 143–148.
- [40] Peng L, Eltgroth ML, LaTempa TJ, et al. The effect of TiO₂ nanotubes on endothelial function and smooth muscle proliferation [J]. *Biomaterials*, 2009, 30: 1268–1272.
- [41] Peng L, Mendelsohn AD, Latempa TJ, et al. Long-term small molecule and protein elution from TiO₂ nanotubes [J]. *Nano Lett*, 2009, 9: 1932–1936.
- [42] Sotirovska N, Birtles J, Colley K, et al. Sol-gel silica, polymer free, bioabsorbable coating for delivery of paclitaxel from stent [J]. *Cardiovasc Revasc Med*, 2009, 10: 259–260.
- [43] Ma XQ, Yu ZT, Hu T, et al. Preparation and biological effect of Fe/Pd magnetic film on vascular stent surface [J]. *Rare Metal Mater Engin (稀有金属材料与工程)*, 2010, 39: 949–952.
- [44] Hu T, Yu ZT, Zhou L, et al. The effect of superficial magnetic films of 316L medical steel stents on endothelialization [J]. *Rare Metal Mater Engin (稀有金属材料与工程)*, 2009, 38: 1552–1555.
- [45] Hu T, Li ZX, Ma XQ, et al. Deposition of (Fe/Pd)(n) film on medical 316L stainless steel stent surface [J]. *Rare Metal Mater Engin (稀有金属材料与工程)*, 2009, 38: 1437–1440.

- [46] Lvov Y, Decher G, Sukhorukov G. Assembly of thin-films by means of successive deposition of alternate layers of DNA and poly(Allylamine) [J]. *Macromolecules*, 1993, 26: 5396–5399.
- [47] Klugherz BD, Jones PL, Cui X, et al. Gene delivery from a DNA controlled-release stent in porcine coronary arteries[J]. *Nat Biotechnol*, 2000, 18: 1181–1184.
- [48] Chen MC, Liang HF, Chiu YL, et al. A novel drug-eluting stent spray-coated with multi-layers of collagen and sirolimus [J]. *J Control Release*, 2005, 108: 178–189.
- [49] Gong F, Cheng XY, Wang SF, et al. Heparin-immobilized polymers as non-inflammatory and non-thrombogenic coating materials for arsenic trioxide eluting stents [J]. *Acta Biomaterialia*, 2010, 6: 534–546.
- [50] Lahann J, Klee D, Pluester W, et al. Bioactive immobilization of r-hirudin on CVD-coated metallic implant devices [J]. *Biomaterials*, 2001, 22: 817–826.
- [51] Freitas SC, Barbosa MA, Martins CL. The effect of immobilization of thrombin inhibitors onto self-assembled monolayers on the adsorption and activity of thrombin [J]. *Biomaterials*, 2010, 31: 1–9.
- [52] Cho JC, Cheng G, Feng D, et al. Characterization, properties, and drug release of poly(alkylmethacrylate-b-isobutylene-b-alkyl methacrylate) [J]. *Biomacromolecules*, 2006, 7: 2997–3007.
- [53] Okner R, Shaulov Y, Tal N, et al. Electropolymerized tricopolymer based on *N*-pyrrole derivatives as a primer coating for improving the performance of a drug-eluting stent [J]. *App Mater Interf*, 2009, 1: 758–767.
- [54] Nukala RK, Boyapally H, Slipper IJ, et al. The application of electrostatic dry powder deposition technology to coat drug-eluting stents [J]. *Pharm Res*, 2010, 27: 72–81.

欢迎订阅 2012 年《药学报》

《药学报》(CN: 11-2163/R, ISSN: 0513-4870)是由中国药学会主办、中国医学科学院药物研究所承办、国内外公开发行的药学综合性学术期刊。辟有栏目: 述评和综述、研究论文、研究简报、学术动态。本刊自 1953 年创刊以来,一直报道药学领域原始性、创新性科研成果,旨在促进国内外学术交流。刊登论文内容包括药理学、合成药物化学、天然药物化学、药物分析学、药剂学、生药学等。

《药学报》为我国自然科学核心期刊,据中国科学引文数据库的数据统计,在中国科技核心期刊排行表中,《药学报》名列前茅,在药学类期刊中居首位;本刊已被世界主要检索系统收录,为我国药学界高水平的学术刊物,在国际上享有一定知名度。本刊 1999 年荣获首届“国家期刊奖”,2001 年入选中国期刊方阵“双高”(高知名度、高学术水平)期刊;2002 年被评为第二届“国家期刊奖百种重点科技期刊”,并荣获第三届“中国科技优秀期刊奖”二等奖;2002~2009 年连续 8 届荣获“百种中国杰出学术期刊”称号;2008~2010 年获得中国科协精品科技期刊工程项目资助(B类);2011 年荣获第二届中国出版政府奖期刊奖提名奖。

本刊为 128 页,月刊,大 16 开本。每期定价 40 元,全年定价 480 元。国内邮发代码: 2-233,国外代码: M105。欢迎广大作者踊跃投稿,欢迎广大读者订阅。可采用的订阅方式如下:

- 通过当地邮局;
- 通过 E-mail (yxxb@imm.ac.cn) 或从网上 (www.yxxb.com.cn) 下载订阅单,填好后寄至编辑部;
- 通过本刊编辑部,联系人: 李淑芬、张晓晔

电话: 86-10-63165208, 传真: 86-10-63035012

编辑部地址: 北京市先农坛街 1 号《药学报》编辑部

邮编: 100050