

内皮祖细胞在支架术后再内皮化中应用的研究进展

徐义喜 栾天竹[△] 周立君 徐卿璐 黄 杰

(哈尔滨医科大学附属第一医院心内科 黑龙江 哈尔滨 150001)

摘要 经皮冠状动脉介入治疗的应用改善了冠心病患者的临床症状及预后,但现在困扰人们的问题是作为其术后并发症之一的支架内再狭窄发病率仍然很高。大量的研究证实,内膜增生在支架内再狭窄的形成中起主导作用,所以提高受损内膜再内皮化的速度是防止支架内再狭窄的一个重要措施。新近的研究表明,内皮祖细胞能参与损伤后血管内皮修复,促进受损血管内膜的再内皮化,因此,在防止支架内再狭窄中将得到进一步的研究与应用。因此,本文就内皮祖细胞在支架术后再内皮化中应用的研究进展做一综述。

关键词 内皮祖细胞;支架术后再内皮化;支架内再狭窄

中图分类号 R543 **文献标识码** A **文章编号** 1673-6273(2012)19-3778-03

Research of the Application of Endothelial Progenitor Cells in the Stent Reendothelialization

XU Yi-xi, LUAN Tian-zhu[△], ZHOU Li-jun, XU Qing-lu, Huang Jie

(The first affiliated hospital of Harbin Medical University, cardiovascular department, Harbin, Heilongjiang, 150001, China)

ABSTRACT: The application of Percutaneous coronary intervention (PCI) in patients with coronary heart disease improved their clinical symptoms and prognosis, but the puzzled problem is that stent restenosis as the postoperative complications after PCI is still very common. Intimal hyperplasia plays a very important role in in-stent restenosis, so it is essential to improve the impaired endometrial endothelialization to prevent in-stent restenosis. Endothelial progenitor cells (EPCs) with its good application in preventing in-stent restenosis. The latest research indicates that EPCs participate in endothelial repair after injury, and will greatly contribute to the impaired vascular neointima re-endothelialization. Thus, this article focus on the application of Endothelial progenitor cells in the stent reendothelialization.

Key words: Endothelial progenitor cells; Re-endothelialisation; In-stent restenosis

Chinese Library Classification(CLC): R543 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2012)19-3778-03

冠状动脉粥样硬化性心脏病现已成为严重危害人类生命健康的疾病之一。经皮冠状动脉球囊扩张和支架植入成为治疗冠心病的重要手段之一。经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)显著改善了冠心病患者临床症状及预后,但 PCI 术后并发症的发生率仍然较高,其中支架内再狭窄(in-stent restenosis, ISR)是影响经皮冠状动脉介入治疗效果和临床预后的主要原因。内膜增生在支架内再狭窄的形成中起主导作用。新近研究发现,内皮祖细胞可以通过再内皮化促进血管修复,从而在血管损伤反应中起到重要作用。因此,本文就内皮祖细胞在支架术后再内皮化中应用的研究进展做一综述。

1 支架内再狭窄的定义及机制

1.1 支架内再狭窄的定义

血管造影与临床对支架内再狭窄有着不同的定义。血管造

影定义的支架内再狭窄是支架植入段管腔丢失超过 50%,而临床上支架内再狭窄是指病人临床症状的复发及靶器官缺血再次发生。

1.2 支架术后再狭窄的机制

大量研究认为,支架内再狭窄是个复杂的过程,其中有血栓形成、炎症反应、血管平滑肌细胞过度增殖和迁移、基质沉积、血管重塑等多种因素参与,其中内皮细胞损伤是 IRS 的始动因素^[1]。当对血管损伤产生过度反应时,再狭窄就形成了^[2]。支架置入后可以破坏血管内皮细胞的完整性,导致内皮下基质在血液中暴露,进而使血小板的黏附与聚集,最终可形成富含血小板的血栓,血小板粘附可产生单核细胞趋化因子和粘附分子,以及其自身合成和分泌多种细胞因子进一步促进白细胞的浸润,从而导致局部的炎症反应的发生。此后,随着血栓的进一步机化,新生内膜形成在支架内再狭窄的形成中起到了主导作用。大量实验表明,内膜增生主要是指血管平滑肌细胞从收缩型转向合成型,由动脉中层向逐渐的内膜迁移和增殖,同时使分泌的细胞外基质沉积从而形成新生内膜的过程。在这一过程是在多种生长因子和血管活性物质的刺激下进行的。而在 ISR 形成晚期发挥作用主要是血管重塑,由于晚期血管壁中层内大量纤维组织增生,导致顺应性降低,血管壁逐渐硬化,进一步促进 ISR 的发生。总之,支架内再狭窄是个多种因素参与的复杂

作者简介 徐义喜(1982-)男,硕士研究生,医师,主要研究方向:冠心病的诊疗, Tel: 13352500622, E-mail: xuyixi6688@163.com

△通讯作者 栾天竹(1975-)女,教授,主任医师,医学博士,博士后,硕士研究生导师,主要研究方向:冠心病的诊疗,

电话: 045185555058, E-mail: juantianzhu1997@163.com

(收稿日期: 2012-03-08 接受日期: 2012-04-05)

过程,对其进一步的深入研究和探讨有助于帮助我们更好的解决这个制约介入治疗发展的问题。

2 加快支架术后再内皮化的意义

现今,血管再内皮化治疗已成为防治支架内再狭窄的研究的热点。主要原因是由于ISR与血管内皮细胞的功能障碍和损伤关系密切。从细胞的病理生理机制上看,完整的血管内膜具有重要的意义。因为正常的血管内膜由一层连续扁平的血管内皮细胞所覆盖,当血管内膜损伤后使血管平滑肌细胞活化,多种生长因子和血管活性物质的刺激下,从收缩型转向为合成型,进而使血管平滑肌细胞的增生迁移和基质合成。血管平滑肌细胞的增殖程度受受损内膜的血管内皮细胞增殖速率的影响。所以,如果血管内皮细胞覆盖损害的内膜,就会使内膜的增生反应停止。防止再狭窄的一个重要措施是提高受损内膜再内皮化的速度。因此,防治ISR的关键问题是如何能进一步促进损伤部位内皮细胞再生,尽快恢复内膜完整。可见加快支架术后再内皮化在介入治疗中的意义所在。以前认为,支架周边成熟的内皮细胞迁移和增殖至血管损伤部位是实现再内皮化的原因,但是新近研究则发现是内皮祖细胞(endothelial progenitor cell, EPCs)参与了血管修复的过程。

3 内皮祖细胞

3.1 内皮祖细胞概述

内皮祖细胞是一类能增殖并分化为血管内皮细胞的前体细胞,它是一类的细胞,其中包括从成血管母细胞到成熟内皮细胞之间的各个阶段的细胞,具有很强的增殖分化能力,可以向血管新生部位趋化并分化成为成熟内皮细胞^[3]。1997年,Asahara等^[4]在Science杂志上发表了首次证明循环外周血中存在能分化为血管内皮细胞的前体细胞并将其命名为血管内皮祖细胞的文章。随着人们对内皮祖细胞认识的逐渐加深,内皮祖细胞作为干细胞中的一种有着特殊功能和作用的细胞,现已成为研究的热点。

3.2 EPCs来源与表面标志

目前认为,EPCs是一群来源复杂的异质性群体,血管EPCs的发育与岛内的造血干细胞有着十分密切关系。EPCs可以从成人的骨髓、外周血和脐血中分离出来。能够明确识别EPCs的特异性表面标志至今还没有发现,很多研究者使用CD34、血管内皮细胞生长因子受体-2和CD133作为EPCs的表面标志^[5]。

3.3 EPCs的功能

在生理条件下,循环系统EPCs外周血中含量极低,但在局部的血管损伤、创伤、缺血及细胞因子等可刺激EPCs从骨髓中动员进入外周血中,并逐渐迁移到损伤内皮部位。近年来研究表明EPCs具有修复血管损伤和促进血管新生的作用。血管损伤时,骨髓EPCs释放至外周血,参与内皮修复过程,因为其可以分化、增殖、迁移至内皮缺损部位。因此EPCs在临床各种缺血性疾病、血管损伤等方面有着广阔的应用前景^[6-8]。

4 内皮祖细胞在支架术后再内皮化的应用

基于前面提到的加快支架术后再内皮化的意义和内皮

祖细胞的功能,结合其在内皮损伤修复中起到的重要作用,研究者们试用多种不同方案来实现支架术后再内皮化,其中包括通过各种办法增加内皮祖细胞数量并促进其功能,内皮祖细胞移植治疗,内皮祖细胞捕获支架等治疗措施,取得了一定的效果,但同时也存在一些需要解决的问题。

4.1 增加内皮祖细胞数量并促进其功能

多数学者认为,影响EPCs参与修复内皮损伤的三个关键因素是稳定的内环境,足够的数量和相对正常的功能^[9]。研究表明,许多外源性因素和内源性因素能够通过不同的途径影响EPCs的数量和功能。大量研究发现,他汀类药物可呈剂量依赖性地动员EPCs进入外周血。Fuduka等^[10]发现:氟伐他汀能够抑制药物涂层支架所引起的内皮的损伤。他汀类药物治疗后可能增强了EPCs的动员和功能进而抑制PCI术后形成的支架内再狭窄。血管内皮生长因子可诱导EPCs增殖分化,与EPCs表面的血管内皮细胞生长因子受体-2结合相关。Pitchford等^[11]用血管内皮生长因子预处理小鼠,增加了外周血中EPCs的数量,发现血管内皮生长因子是通过血管内皮细胞生长因子受体-2能动员骨髓EPCs。Schrder等^[12]研究发现促红细胞生成素通过还原型辅酶-氧化酶亚单位促进了野生型大鼠的EPCs动员。Masuda等^[13]研究显示外周血循环中EPCs数量变化与体内雌激素水平的变化呈平行关系。Honda等^[14]发现替米沙坦呈剂量依赖性增加EPCs数量。Werner等^[15]研究发现过氧化物酶体增殖剂激活受体激动剂匹格列酮提高其迁移能力及集落形成能力,可增加血糖正常的稳定型冠心病患者外周血循环中EPCs的数量。上述一些因素能增加内皮祖细胞数量并促进其功能,人们正在不断的探索和验证更加有效的方法,来解决循环系统EPCs外周血中含量低的问题。

4.2 内皮祖细胞的移植治疗

血管内皮祖细胞一直是干细胞的研究热点,相关的研究也证明EPCs移植在心血管组织工程和血管新生中有着很好的效果,这为EPCs移植治疗的进一步研究奠定了基础。目前已应用静脉或冠状动脉内输注骨髓源细胞来促进血管的愈合,有研究^[16]发现:血管内损伤的动物模型在输注可产生EPCs的单核细胞后可加速再内皮化和减少新生内膜增生。Huang等^[17]在颈总动脉损伤的家兔体内移植入内皮祖细胞后,发现移植入的内皮祖细胞在进行荧光标记检测后主要位于新生内膜和受损血管管腔表面,其显著抑制内膜的增生,这表明了EPCs自体移植作为介入治疗后预防再狭窄的措施的有效性。Harald等^[18]曾将由CD133抗体构成的复合蛋白和血小板胶原受体糖蛋白-1黏附于受损的血管组织处并促进内皮祖细胞的聚集和分化,使血管损伤处的快速内皮化,预防了血管再狭窄的产生。但有研究^[19]则发现:输注祖细胞能够促进炎症信号转导和平滑肌细胞的增殖,输注的CD133+祖细胞能够增加再狭窄发生率。因此,内皮祖细胞移植在支架术后内皮化治疗中的作用,尚需进一步的探讨及大规模的临床实验来验证。随着对其研究的深入,内皮祖细胞的移植治疗将更好的应用于临床。

4.3 内皮祖细胞捕获支架

冠状动脉内支架的植入目前得到了较广泛的应用,这是一种媒介直接作用于血管损伤部位的新疗法。动物实验^[20]发现:

基因洗脱支架至血管损伤部位通过直接递送裸露的编码血管内皮细胞生长因子受体-2 质粒 DNA, 这样可以明显减少管腔的再狭窄和加速再内皮化。

当在内皮祖细胞被发现后不久, 一种新的冠状动脉支架 GenosBio-engineered R 支架(OrbusNeich) 出现了。该支架表面涂有 CD34 的单克隆抗体, 通过 EPCs 表面的 CD34 抗原与支架表面 CD34 抗体相结合, 可吸引 EPCs 到支架表面, 促进加快再内皮化。HEALING 试验作为用于检验 EPCs 捕获支架的安全性及疗效的临床试验, 其结果显示: 支架置入成功率达 100%, 植入后 1 个月内没有主要心脑血管事件发生; 术后 9 个月主要心脑血管事件的发生率为 6.3%。该临床研究证实该支架是防治支架内再狭窄的安全性。

而一项随机对照试验研究^[21]发现: ST 抬高的心肌梗死患者应用 CD34 涂层支架再狭窄的发生率比标准的裸支架再狭窄的发生率高。这个临床应用结果使人们对内皮祖细胞捕获支架最初概念验证结果提出质疑。这些问题都需要长时间的基础研究以及大规模随机临床对照试验才能逐步的解决。

最近 e-HEALING 研究对 4939 例植入 EPCs 捕获支架后一年的患者的临床结果进行了公布, 主要心血管事件发生率为 8.5%, 再次血运重建及支架内血栓发生率(分别为 5.7% 和 1.1%) 也较低^[22]。最新一项对 EPCs 捕获支架治疗的非选择性患者三年的临床结果评估研究^[23]显示, 在入选后的 405 名患者三年临床观察中, 靶病变失败率 18.3%, 靶病变血运重建发生率 14.2%, 早期支架内血栓只在 2 个患者身上发生, 没有晚期和极晚期支架内血栓。结论表明, 经过 EPCs 捕获支架治疗后三年内安全性。目前为止, 这是第一次评估经过这种新型支架技术治疗的患者长期随访结果。很多的实验证明, 内皮祖细胞捕获支架临床应用的安全性及可行性, 但抗再狭窄作用似乎仍不十分理想。

现在对于内皮祖细胞捕获支架应用于临床中存在着很多的困惑。虽然内皮祖细胞捕获支架的原理不难被理解, 但是由于现在还没有找到能够明确识别 EPCs 的特异性表面标志, 这就难以准确的界定真正的内皮祖细胞。因为成熟内皮细胞和造血干细胞也表达 CD34+, 那么可能捕获到支架表面上的并非全是内皮祖细胞, 而那些不是内皮祖细胞的细胞可能会干扰内皮祖细胞的正常生理功能, 进而影响内皮修复的效果, 甚至也可能会起到导致内膜进一步增生的不良后果, 故有学者称这项技术可能是个“早产儿”, 需要人们更加深入的对其生物学本质加以认识和合理的应用及推广。

5 面临的问题和展望

综上所述, 可见 EPCs 对 PCI 术后内皮损伤的修复有着重要的意义。虽然至今有部分报道取得了令人可喜的成果, 但多数样本量较小。目前存在很多的问题需要及时的解决, 例如: EPCs 尚需寻找更有特异性的表面标记, 如何更好的提高外周血中 EPCs 的数量, 如何更好的使 EPCs 移植治疗应用于临床, EPCs 捕获支架远期临床疗效如何及其远期安全性等多个问题可能将是未来心血管疾病研究中的重点和热点。这些问题都需要长时间的基础研究以及大规模随机临床对照试验才能逐步的解决, 必将会为心血管疾病患者带来更多的受益。

参考文献(References)

- [1] Yuan Jx, Rubin LJ. Pathogenesis of pulmonary arterial hypertension: the need for multiple hits [J]. Circulation, 2005, 111(5):534-538
- [2] Kim MS, Dean LS. In-stent restenosis [J]. Cardiovasc Ther, 2011, 29(3): 190-198
- [3] Morris LM, Klanke CA, Lang SA, et al. Characterization of endothelial progenitor cells mobilization following cutaneous wounding [J]. Wound Repair Regen, 2010, 18(4):383-390
- [4] Asahara T, Mumphara T, Sullivan A, et al. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis [J]. Science, 1997, 275(5302):964-947
- [5] Fadini GP, Baesso I, Albiero M, et al. Technical notes on endothelial progenitor cells: ways to escape from the knowledge plateau [J]. Atherosclerosis, 2008, 197(2):496-503
- [6] Medina RJ, O'Neill CL, Humphreys MW, et al. Outgrowth endothelial cells: characterization and their potential for reversing ischemic retinopathy [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2010, 51(11):5906-5913
- [7] Khoo CP, Valorani MG, Brittan M, et al. Characterization of endothelial progenitor cells in the NOD mouse as a source for cell therapies [J]. Diabetes Metab Res Rev, 2009, 25(1):89-93
- [8] Steinmetz M, Nickenig G, Werner N, et al. Endothelial regenerating cells: an expanding universe [J]. Hypertension, 2010, 55(3):593-599
- [9] Spyridopoulos I, Fichtlscherer S, Popp R, et al. Caffeine enhances endothelial repair by an AMPK-dependent mechanism [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2008, 28(11):1967-1974
- [10] Fukuda D, Enomoto S, Shirakawa I, et al. Fluvastatin accelerates re-endothelialization impaired by local sirolimus treatment [J]. Eur J Pharmacol, 2009, 612(1-3):87-92
- [11] Pitchford SC, Furze RC, Jones CP, et al. Differential mobilization of subsets of progenitor cells from the bone marrow [J]. Cell Stem Cell, 2009, 4(1):62-72
- [12] Schroder K, Kohnen A, Aicher A, et al. NADPH oxidase Nox2 is required for Hypoxia-induced mobilization of endothelial progenitor cells [J]. Circ Res, 2009, 105(6):537-544
- [13] Masuda H, Kalka C, Takahashi T, et al. Estrogen-mediated endothelial progenitor cell biology and kinetics for physiological postnatal vasculogenesis [J]. Circ Res, 2007, 101(6):598-606
- [14] Honda A, Matsuura K, Fukushima N, et al. Telmisartan induces proliferation of human endothelial progenitor cells via PPARgamma-dependent PI3K/Akt pathway [J]. Atherosclerosis, 2009, 205(2):376-384
- [15] Werner C, Kamani CH, Gensch C, et al. The peroxisome proliferators activated receptor-gamma agonist pioglitazone increases number and function of endothelial progenitor cells in patients with coronary artery disease and normal glucose tolerance [J]. Diabetes, 2007, 56(10):2609-2615
- [16] Gulati R, Jevremovic D, Peterson TE, et al. Autologous culture-modified mononuclear cells confer vascular protection after arterial injury [J]. Circulation, 2003, 108(12):1520-1526
- [17] Huang WJ, Xiao FY, Zhang HQ, et al. Effects of endothelial progenitor cells and endothelial outgrowth cells in repair of injured carotid vessel: a comparative study with rabbits [J]. National Medical Journal of China, 2007, 87(44):3143-3147 (下转第 3747 页)

- Wang Jian-zhong. Clinical analysis of flow cytometer [M]. Shanghai: Shanghai Scientific and Technical Publishers, 2004:1
- [14] 宁勇,黄广建,张延龄.胃癌淋巴结微转移的研究进展[J].国际外科学杂志,2009,36(7):478-481
- Ning Yong, Huang Guang-jian, Zhang Xian-ling. Progress on the lymphnode micrometastasis of gastric cancer [J]. International Journal of Surgery,2009,36(7):478-481
- [15] 杨宁,王文秀,赫文,等.免疫磁珠技术检测胃癌患者腹腔微小转移的研究[J].哈尔滨医科大学学报,2006,40(6):486-488
- Yang Ning, Wang Wen-xiu, He Wen, et al. Detection of peritoneal micrometastasis from patients with gastric cancer using immunomagnetic beads technique [J]. Journal of Harbin Medical University, 2006,40(6):486-488
- [16] Mori N, Oka M, Hazama S, Iizuka N, et al. Detection of telomerase activity in peritoneal lavage fluid from patients with gastric cancer using immunomagnetic beads[J]. Br J Cancer,2000,83(8):1026-1032
- [17] Kodera Y, Nakanishi H, Ito S. Quantitative detection of disseminated free cancer cells in peritoneal washes with real-time reverse transcriptase-polymerase chain reaction: a sensitive predictor of outcome for patients with gastric carcinoma [J]. Ann Surg,2002,235(4):499-506
- [18] Klein D. Quantification using real-time PCR technology: applications and limitations[J]. Trends Mol Med, 2002,8(6):257-260
- [19] Pirkko Soundy. Medical Biomethods Handbook [M]. Totowa: Springer eBook, 2005:43-62
- [20] 王尧尧,税朝祥,方秋红.Western 印迹中蛋白质定量分析的替代方法[J].细胞生物学杂志,2007,29:296-298
- Wang Yao-yao, Shui Chao-xiang, Fang Qiu-hong. Alternative methods of western blotting protein quantitative analysis [J]. Chinese Journal of Cell Biology,2007,29:296-298
- [21] 李靖若,牛韵韵,张云汉,等.免疫组化技术应用中的问题及不足[J].医学与哲学,2001,(06):39-40
- Li Jing-ruo, Niu Yun-yun, Zhang Yun-han, et al. Defects and problems in the application of Immunohistochemical technique [J]. Medicine and Philosophy,2001,(6):39-40
- [22] Ishigami S, Sakamoto A, Uenosono Y, et al. Carcinoembryonic antigen messenger RNA expression in blood can predict relapse in gastric cancer[J]. J Surg Res,2008,148(2):205-209
- [23] Tamura N, Iinuma H, Takada T. Prospective study of the quantitative carcinoembryonic antigen and cytokeratin 20 mRNA detection in peritoneal washes to predict peritoneal recurrence in gastric carcinoma patients[J]. Oncol Rep,2007,17(3):667-672
- [24] Katsuragi K, Yashiro M, Sawada T, et al. Prognostic impact of PCR-based identification of isolated tumour cells in the peritoneal lavage fluid of gastric cancer patients who underwent a curative R0 resection[J]. Br J Cancer,2007,97(4):550-556
- [25] Tang Y, Zhu J, Chen L, et al. Associations of matrix metalloproteinase-9 protein polymorphisms with lymph node metastasis but not invasion of gastric cancer[J]. Clin Cancer Res,2008,14(9):2870-2877
- [26] Yingying X, Yong Z, Zhenning W, et al. Role of heparanase-1 in gastric carcinoma invasion [J]. Asian Pac J Cancer Prev,2009,10(1):151-154
- [27] Wang Z, Zhang X, Xu H, et al. Detection of peritoneal micrometastasis by reverse transcriptase-polymerase chain reaction for heparanase mRNA and cytology in peritoneal wash samples [J]. J Surg Oncol,2005,90:59-65
- [28] 赵丹懿,徐惠绵,关一夫,等.胃癌腹腔冲洗液多巴脱羧酶 mRNA 的检测[J].中国肿瘤临床,2008,35(2):85-91
- Zhao Dan-yi, Xu Hui-mian, Guan Yi-fu, et al. Detection of DDC mRNA in Peritoneal Washings of Gastric Cancer [J]. Chinese Journal of Clinical Oncology,2008,35(2):85-91
- [29] Sakakura C, Takemura M, Hagiwara A, et al. Overexpression of dopa decarboxylase in peritoneal dissemination of gastric cancer and its potential as a novel marker for the detection of peritoneal micrometastases with real-time RT-PCR[J]. Br J Cancer,2004,90(3):665-671

(上接第 3780 页)

- [18] Harald FL, Jrgen WR, Karin D, et al. Capture of endothelial progenitor cells by a bispecific protein monoclonal antibody molecule induces re-endothelialization of vascular lesions [J]. JMolMed, 2010,88(7):687-699
- [19] Arnesen H, Lunde K, Aakhus S, et al. Cell therapy in myocardial infarction[J]. Lancet,2007,369(9580):2142-2143
- [20] 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(1):36-45
- [21] Cervinka P. A randomized comparison of Genous stent vs chromi-umcobaalt stent for treatment of ST-Elevation myocardial infarction. A 6-month clinical, angiographic and IVUS follow-up.GENIUS-STEMI trial [R]. Orlando: American College of Cardiology 2009 Scientific Sessions and i2 Summit,2009
- [22] Silber S, Damman P, Klomp M, et al. Clinical results after coronary stenting with the Genous Bioengineered R stent: 12month outcomes of the e-HEALING (Healthy Endothelial Accelerated Lining Inhibits Neointimal Growth) worldwide registry [J]. Euro Intervention,2011,6(7):819-825
- [23] Klomp M, Beijik MA, Damman P, et al.Three-Year Clinical Follow-Up of an Unselected Patient Population Treated with the Genous Endothelial Progenitor Cell Capturing Stent [J]. Journal of Interventional Cardiology,2011,24(5):442-449