

· 综述 ·

Research progress in biodegradability metal for cardiovascular stent

LI U Heng-quan, ZHANG Yong, ZHU Sheng-fa, WENG Ya-jun, XU Li, HUANG Nan*
(School of Materials Science and Engineering, Key Laboratory for Advanced Technologies of Materials
of the Ministry of Education, Southwest Jiaotong University, Chengdu 610031, China)

ABSTRACT The essentiality of developing and researching biodegradability metal for cardiovascular stent was emphasized in this paper. The present issue was stated in investigating biodegradability cardiovascular stent, including compare and analysis physical chemistry property, biocompatibility and resistant corrosion character for magnesium and pure iron, gradually the probability of developing biodegradability metal was argued. It was proved that the property on resistant corrosion of metal were enhanced considerably when gas or rare earth metal was implanted into surface of metal, the factors influence ion distributing density, exit estate and implantation depth were implantation technics and variety ions, above all effect degradable velocity possibly. It was available approach to develop biodegradability metal for cardiovascular stent evidently.

KEY WORDS Stent; Biodegradability; Surface modification; Biocompatibility; Resistant corrosion

心血管可降解金属材料的研究进展

刘恒全, 张 勇, 朱生发, 翁亚军, 徐 莉, 黄 楠*

(西南交通大学材料科学与工程学院, 材料先进技术教育部重点实验室, 四川 成都 610031)

[摘 要] 着重介绍了治疗心血管疾病中开发、研究金属类可降解材料的重要性, 通过国内外研究可降解心血管材料所出现的问题进行了综述, 特别对镁和纯铁的理化性质、生物相容性、耐腐蚀性能进行了比较和分析, 论证了研制可降解金属材料的可能性。研究证明: 对医用金属表面进行气体注入或稀土金属注入能在一定程度上提高金属在体内的抗蚀能力, 通过合理的注入工艺和控制注入离子在金属中的分布密度、存在状态、注入深度, 将可能有效的控制金属离子释放速率, 这为研究和开发可降解心血管金属材料提供一条有效途径。

[关键词] 支架; 可降解; 表面改性; 生物相容性; 耐腐蚀性

[中图分类号] R54 [文献标识码] A [文章编号] 1672-8475(2008)04-0306-06

0 引言

心血管疾病是21世纪威胁人类健康和生命的首要原因之一, 血管支架植入术是临床普遍开展的治疗手段之一^[1], 人们设计和制作了各种材料和不同类型的血管支架并对其进行大量实验研究, 而当前应用于临床的各种支架均存在各自的缺点。金属支架在血管内长期存留可能引起血管的慢性损伤, 后期可造成血

管中层萎缩、动脉瘤形成及反应性的内膜增生, 最终导致血管再狭窄的发生^[2]。有研究表明^[3], 术后血管再狭窄(in-stent restenosis, IRS) 的发生率高达30%~50%, 严重影响治疗效果。由于支架植入血管后主要在损伤愈合的特定时间内对血管起力学支撑作用(对于冠状动脉支架一般在半年内), 因此理想的血管内支架, 应该给予病变阶段足够的机械支撑且在愈合后被有机体逐步吸收^[4]。然而, 目前研究和报道较多是有机物、大分子高聚物生物可降解心血管材料的, 但临床证明有机生物可降解心血管材料力学性能达不到临床要求, 在手术过程需要加热使支架膨胀撑开, 严重损伤血管壁; 回弹率较高, 对血流有阻碍作用; 支架在体内可视性差, 造影困难^[5]。而金属类可降解材料的研究相对较少, 主要是因为金属材料在体内的腐蚀速率难

[基金项目] 本课题受国家自然科学基金(30670565)资助。

[作者简介] 刘恒全(1977-), 男, 四川资阳人, 在读博士。研究方向: 从事生物材料表面改性及评价的研究。E-mail: swjtu_liu@126.com

[通讯作者] 黄楠, 西南交通大学材料科学与工程学院, 材料先进技术教育部重点实验室, 610031。E-mail: nhuang@263.com

[收稿日期] 2007-09-26 [修回日期] 2007-11-23

以得到有效控制,不能有效评价材料在动物体内腐蚀降解行为对组织、细胞和血液的影响^[6]。但随着表面技术的迅速发展,通过对心血管植入材料表面改性来提高材料组织相容性、血液相容性、力学性能及抗腐蚀行为,为开发性能优良的新型生物可降解材料(biodegradable materials)提供了有效方法。

1 医用可降解金属材料的要求

金属材料是生物医学材料中应用最早的,由于金属具有较强的强度和韧性,适合于修复或替代人体硬组织。一般生物医用材料要求材料必须符合“医用级”标准,即满足无毒、无热源反应、不致畸、不致癌、不引起过敏反应或干扰机体的免疫机制,不损害邻近组织和具有良好的血液相容性(hemocompatibility)等条件。其二是溶出物及可渗出物含量低。由于材料在制作和加工过程后不可避免地会残留一些添加剂、中间产物、残余单体等小分子杂质,成为体液中的溶出物、渗出物,其中不少会引起严重的生理反应,例如,高分子材料中残留的甲醛会引起皮炎,聚氯乙烯单体具有麻醉作用从而会引起四肢的血管收缩产生疼痛感,甲基丙烯酸酯单体进入人体循环则会引起肺功能障碍等^[7]。其三是具有良好的生物稳定性,即耐生物老化性。实验表明生物稳定性好的生物医学材料长时间在体内埋植可形成稳定结构状态,其周围发生纤维芽细胞为主的增殖反应,再随纤维组织的增厚而开成具有良好生物相容性的生物组织被膜。另外还发现生物稳定性好的材料的组织反应弱。其四是良好的机械性能,包括具有良好的强度、弹性、耐疲劳和耐磨性、尺寸和界面的稳定性、易成型加工等。另外还包括材料便于灭菌、消毒等等。

以上的要求是对生物医用材料的一般性的基本要求,也是对生物医用材料的安全性评价和科学管理的基本依据之一,对于各种类别的材料和专门应用的场合还会有着具体的要求。理想的支架材料应具备以下的特点^[8]: 生物相容性好; 可降解,其降解产物对人体无害; 有一定的力学强度; 材料降解速度与细胞的功能发挥尽可能相匹配; 材料本身具有引导或诱导组织再生的能力。心血管可降解金属材料除了要具备前面介绍的一般性要求外,还有一些特殊要求及需要注意和考虑的问题^[9]: 抗腐蚀性,毒性低或无毒性。在应用中,还要注意和其他型材料复合使用时的性质差异、加工工艺对材料性能影响、抗凝血或溶血、抗感染及材料疲劳等问题^[10]。

2 心血管可降解金属材料

2.1 镁基可降解心血管材料 在体内众多的金属离子中,镁的含量居第四位,它主要分布于细胞内参与一系列新陈代谢过程,包括骨细胞的形成,加速骨愈合等^[11],成人每日需要量超过350 mg,利用镁及其合金的腐蚀特性开发医用可降解金属材料应该是安全的。同时还可以解决目前临床广泛应用的降解高分子材料强度、刚度和稳定性较低等问题。通常临时植入器械要求90~360天的服役时间,若以镁或镁合金制作的降解冠状动脉支架(筋宽在70~80 μm,质量在300 mg以内),术后需180~360天的服役时间,由此估算镁或镁合金在降解速率应控制在0.1 mm/a以内。研究表明^[4]:纯镁在模拟体液中的降解速率约为0.2~1 mm/a,按上述估算制造镁合金支架的降解速度可能偏大,若能通过提高镁合金的耐蚀性能来降低腐蚀速率,可以达到植入器械降解周期的要求。

镁是一种非常活泼的金属,Mg的标准电势较负(-2.37 V),在有电解质或杂质存在时,极易形成电偶腐蚀,也正是利用镁的易腐蚀性,可以将其发展成为可降解金属植入材料,通过腐蚀逐步被有机体吸收代谢,适合于制备心血管降解植入器械。研究表明^[12],纯镁长时间在37℃的0.9% NaCl模拟生理环境中浸泡,纯镁中的杂质含量、其加工处理状态及溶液pH值变化等因素都会严重影响纯镁的腐蚀行为。随着浸泡时间延长,纯镁的开路电位均趋于稳定。99.9%纯镁具有较低的开路腐蚀电位,而99.95%高纯镁具有相对较高的开路电位,特别经过锻造和热轧等变形加工后,其开路电位明显提高,而经过长时间高温热处理后纯镁的开路电位又有所降低。即低纯度铸态镁具有较高的腐蚀速率,而经过轧制后纯镁具有最小的腐蚀速率。镁在酸性、弱碱性溶液中都不耐蚀。镁作为生物材料植入人体后,由于有机体对pH值的调节和新陈代谢,植入体周围的pH值可以趋于平衡。但由于镁不断腐蚀,在其表面局部仍能保持较高的pH值,避免了试样的快速腐蚀降解,使试样稳定地缓慢腐蚀降解^[13]。因此溶液pH值的升高可使试样的腐蚀速率减慢,对腐蚀可以起到适当的控制作用。Witte等^[14]最近研究比较了镁合金在动物体内外的腐蚀速率,发现镁合金在动物体内缓慢腐蚀降解,腐蚀速率远低于模拟环境下的腐蚀速率约4个数量级,这说明金属材料在体内环境中的抗蚀性更易于我们研究降解镁血管内支架在体内的可控性。

植入金属材料的生物相容性与其抗腐蚀性密切相关^[15],腐蚀不仅降低或破坏金属材料的机械性能,还

会导致金属离子释放进入周围机体组织,影响细胞内的生物化学反应,同时腐蚀产物和腐蚀电流在体内还会激活组织,影响有机体的新陈代谢。要发展满足生物体需要的可降解金属医用镁合金材料,尚需要深入研究镁及镁合金在生物体内外的腐蚀规律及机制,以及由此对生物体产生的各种影响。

2.2 铁基可降解心血管材料 铁是构成人体的微量元素之一,同时也是人体中含量最高的微量金属元素。身体里的铁有75%是存在于血液中血红蛋白内,约3%存在于肌红蛋白内,它是人体维持生命、进行细胞呼吸活动的催化剂,如果能把人身体里所含有的铁全部提炼出来,其质量还不到5 g。研究表明,成人每日铁需要量约1 mg,混合型膳食铁平均吸收量约1%。因此纯铁基可降解心血管植入器械不仅与有机体有好的生物相容性和血液相容性,而且其降解进入组织的铁离子又是人体所需的营养元素,使用铁基材料作为体内可降解材料是安全可靠的^[16]。对一支15~20 mg血管支架而言,若能够在90~180天保持良好的力学性能,可以达到支撑作用;且能控制好其降解速率(0.1 mm/a),降解产物离子成为人体所必须补充的铁。然而,铁基降解材料的研究和临床应用国内外均少有报道,主要基于铁基材料的力学性能较差(抗拉强度(b) 180~230 MPa,伸长率() 30%~50%,屈服极限(0.2) 100~170 MPa,断面收缩率() 70%~80%,冲击韧度(k) $1.6 \times 10^6 \sim 2 \times 10^6$ J/m²,硬度(HB) 50~80 HBS,从而导致材料加工和在体内服役行为难以达到合金类工程材料的预期要求,其二是铁基材料在体内腐蚀降解速率难以得到有效控制。

纯铁与316L具有类似的血液相容性,有研究表明^[17],纯铁表面在动态凝血时间、溶血率、体外动态血小板血栓形成及表面黏附血小板数量等指标上都趋于相同。本课题组通过血小板实验来比较了纯铁和316L不锈钢的血液相容性。结果表明,在相同的实验条件下,在短时间点(15 min)单位表面积纯铁和316L不锈钢黏附的血小板数量基本相同,血小板形态一致,说明两种材料对血小板激活程度相同。而在长时间点的比较中发现,纯铁表面开始出现腐蚀,血小板形态与316L不锈钢也不一样。两类材料的LDH实验的数据可以得到单位面积上黏附的血小板个数接近相同。

纯铁作为植入材料最关键的是其提高耐腐蚀性,这一因素直接影响到金属材料在体内与生物组织免疫反应,如蛋白质吸附、促进内皮化、材料与组织的排异反应等^[18]。本课题组对纯铁和316L不锈钢在PBS

溶液中做极化来观察其腐蚀的差别。如图1所示,纯铁在磷酸盐缓冲液(phosphate buffer solution, PBS)中的自然腐蚀电位为-0.449 V,而316L不锈钢为-0.290 V,纯铁在体内模拟液的开路腐蚀电位为316L不锈钢的一倍。说明在常温条件的PBS溶液中,纯铁比316L的热稳定性差。从电化学的角度来看,腐蚀电位愈低,腐蚀速率愈快。而在实际的腐蚀行为中,在体内的腐蚀速率是体外实验腐蚀速率的3~5倍^[15]。从极化曲线中可以看到,到纯铁的点腐蚀电位较316L不锈钢小,且随着电位的增大,纯铁的曲线斜率上升趋势加快,在电解液中观察到纯铁表面析出大量气泡,在显微镜下观察其表面发现大量的蚀孔、蚀坑及大量铁锈。

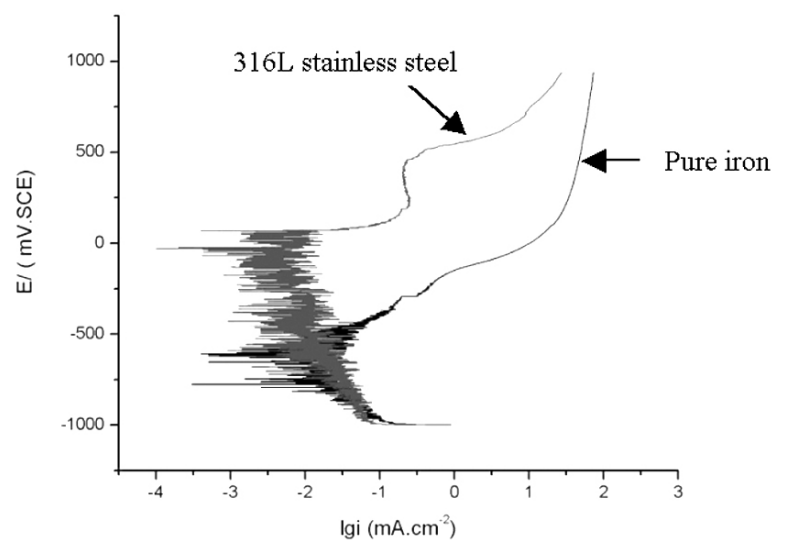


图1 纯铁和316L不锈钢在PBS溶液中的极化曲线

2.3 心血管可降解金属材料出现的问题 可降解金属心血管支架虽是治疗管道狭窄疗效极好的医疗植入器械,但目前并没有大量应用于临床,除了结构设计方面还需进一步优化外,最主要的还是支架材料的腐蚀性和生物相容性问题,还包括可降解金属材料的在体内中、长期的服役行为不能预测,这种器械在体内失效影响因素太多,而体外人为因素很难预测。研究表明血管再狭窄的主要原因是血管重构、血管弹性回缩、平滑肌细胞增殖和血管基质迁移。血管支架通过限制血管的弹性回缩和血管重构可以防止血管再狭窄,但由于血管成形、金属支架植入导致的血管持续性损伤和长期异物刺激引起血管内膜增生、血管平滑肌细胞增殖迁移,这些使血管再狭窄的发生率仍然较高^[19]。

镁合金类血管支架在前几年进行过研究并已生产成品,而这类支架仍存在力学性能较差、降解速率过快而导致手术失败的问题。有人曾在镁合金进行表面改性的方式来提高镁合金的耐腐蚀性并提高生物相容

性,也有提出在镁合金上固定肝素等生物活性分子来提高其生物活性,但作为长期植入且与血液接触的金属材料,药物固定量和药物与支架着结合力成为研究的主要难题^[20]。可降解金属材料腐蚀体外研究的主要缺点就是未能将释放腐蚀产物的种类、浓度和数量与生物相容性之间建立起直接联系。而细胞培养法存在着没有循环系统参与、新陈代谢速度缓慢等缺点,只作为一种研究金属腐蚀对生物相容性影响作用的方法,只能得到可参考研究结果。另外,金属腐蚀产生的金属固体颗粒或者溶解于模拟生理溶液的金属离子对成纤维细胞、癌细胞、淋巴细胞、嗜中性粒细胞和巨噬细胞等产生明显的影响^[21];宿主植入体间相互作用的变化,金属半抗原部分的免疫致敏作用(特殊的免疫活化作用),化学趋向性造成的非特异免疫抑制作用,以及化学致癌作用^[22],金属降解成离子后在体内的存在形式及含量对组织、细胞和血液的作用是非常大的。

3 可降解金属材料的表面改性

随着材料表面改性技术的发展,利用离子注入机把各种离子加速成具有几十伏至万伏能量的束流,并注入固体材料的表面层,这种改性方式能引起金属表层成分和结构的变化以及原子环境和电子组态等微观状态的扰动,因此导致金属各种物理、化学、机械性能的变化,对金属材料表面进行离子注入不仅能提高材料力学性能,还能提高植入器械在体内抗腐蚀能力。有研究表明^[23]:Ti 离子注入到铁的表面可生成 Fe-Ti-C 非晶态表面相,可提高其钝化能力。已发现 Ti 离子注入能加速铁、低合金钢在缓冲溶液及酸溶液中的钝化并能降低其临界电流密度和钝化电流密度。用 Ti 及其他多种元素离子注入纯铁,其在 pH=7.3 的醋酸缓冲溶液中腐蚀电化学行为,如图 2 所示,注 Ti 纯铁样品的临界电流密度是未注入铁样品的 1/10,但发现最好的效果是先用混合离子束对其表面制作 Ti 或 Cr 薄膜层加用 N 或 Ar 离子注入,可大幅降低其在 0.1 mol/L 的 NaCl 溶液中的腐蚀速率,仅为未经处理的 1/10 ~ 1/100。Ti、C、(Ti+C) 离子注入对 H13 钢的研究表明:离子注入后均能提高其在醋酸缓冲溶液中的耐腐蚀性能,但(Ti+C) 双重离子注入的效果最好。由于注入离子而造成的晶粒细化、表面平整化、杂质缺陷等效应对耐腐蚀性的影响,Bonan^[24]及其合作者在这方面最先开展了工作,他们发现注入氮可以影响铁的阳极溶解,降低晶间腐蚀,提高氧化层在中性介质中的防护特性,也推迟了蚀点的成核。由于 N⁺ 注入造成晶粒细化和表面平整化,可以有效的减缓晶间腐蚀,

同时注入造成的表面平整效应有效的缓解了阳极颗粒的溶解势;从氮化物的角度去考虑。Ebersbach^[25]等人用离子渗氮工艺在表面形成大量的 Fe₄N、Fe₂₋₃N 沉淀,并给出了 Fe₄N 和 Fe₂₋₃N 在 0.1 mol/L H₂SO₄ 溶液中的阳极极化曲线,发现 Fe₂₋₃N、Fe₄N 的腐蚀速度明显低于纯铁。通过离子注入铈、镧等微量稀土元素的方式改变可降解心血管材料的的腐蚀性,提高了材料的生物相容性。

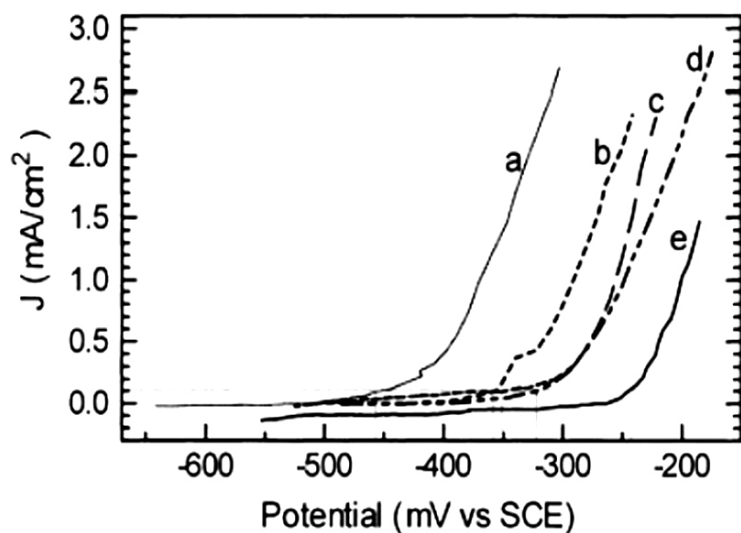


图2 几种注入方式材料在 0.1 N NaCl 中的腐蚀曲线。(a) H13 steel ,(b) pure Ti coating ,(c) Ti coating implanted by C⁺ ,(d) Ti coating implanted by Ti⁺ ,(e) (Ti,C) coating in 0.1 N NaCl

这些表面改性方法可通过工艺精确控制材料表面层原子状态及分布情况,在一定程度上可以提高材料的抗蚀性,同时也可以提高材料的生物相容性。另一种表面改性方法利用物理气相沉积(PVD)或化学气相沉积(CVD)在心血管材料上沉积一层生物相容性好的薄膜,如对于成型血管支架表面沉积钛及钛氧薄膜能有效的提高材料的生物相容性,通过磁控溅射在支架表面制备 TiN、SiC、Ti、TiO₂、TaN 等薄膜,这类薄膜覆盖在支架表面可以提高材料表面的抗凝血性能,增强材料的血液相容性^[26]。在支架表面喷涂药物是改善支架抗凝和促内皮化的有效方法,可以控制薄膜厚度、支架单位面积上载药量,可以达到很好改性效果^[27]。即在材料表面喷涂一层生物活性高分子药物^[28],这类支架是在金属支架表面被覆一薄层生物可降解物质的涂层,使其既具有金属支架机械强度大的理化性质,又具有生物可降解物质血栓源性小、炎症反应轻微和内膜增殖减少的特性,提高了支架的生物相容性,并可作为药物运输的载体^[29]。

4 展望

随着血管内支架的广泛应用,金属材料性能及类型上的研究将会取得新的进展,支架的制作工艺也逐步趋向完善。由于用于制作血管内支架的金属材料与机体的亲和性、生物相容性均较差,人们在优化材料整体性能的同时,将通过表面涂层载荷药物局部释放防止血管再狭窄的发生。因此,研究心血管可降解金属器械是将来发展的趋势,其良好的生物相容性、力学性能、有机体可吸收性,防止血管再狭窄等其他材料难有的优点将越来越受到人们的青睐,对可降解金属材料的研究和研制也将受到更多学者的关注,在生物材料中这类可降解金属材料将具有广阔的发展潜力和市场空间。

[参考文献]

- [1] Popma JJ, Califf RM, Topol EJ. Clinical trials of in-stent restenosis after coronary angioplasty. *Circulation*, 1991, 84(3):1426-1436.
- [2] Machecourt J, Danchin N, Lablanche JM, et al. Risk factors for stent thrombosis after implantation of sirolimus-eluting stents in diabetic and nondiabetic patients: the EVASTENT Matched Cohort Registry. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 50(6):501-508.
- [3] Sheiban I, Meliga E, Moretti C, et al. Long-term clinical and angiographic outcomes of treatment of unprotected left main coronary artery stenosis with sirolimus-eluting stents. *Am J Cardiol*, 2007, 100(3):431-435.
- [4] Colombo A, Karvouni E. Biodegradable stents: "fulfilling the mission and stepping away". *Circulation*, 2000, 102(4):371-373.
- [5] Rab ST, King SB, Roubin GS, et al. Coronary aneurysms after stent placement: a suggestion of altered vessel wall healing in the presence of anti-inflammatory agents. *J Am Coll Cardiol*, 2001, 18(6):1524-1528.
- [6] Gianetti J, Volpi E, Sbrana S, et al. Identification of platelet hyper-reactivity measured with a portable device immediately after percutaneous coronary intervention predicts in-stent thrombosis. *Thrombosis Research*, 2007, 10:1010-1016.
- [7] Kudo T, Chandra FA, Ahn SS. Long-term outcomes and predictors of iliac angioplasty with selective stenting. *J Vasc Surg*, 2005, 42(3):466-475.
- [8] Bondi-Zoccai GG, Sangiorgi GM, Antoniucci D, et al. Testing prospectively the effectiveness and safety of paclitaxel-eluting stents in over 1000 very high-risk patients: design, baseline characteristics, procedural data and in-hospital outcomes of the multicenter Taxus in Real-life Usage Evaluation (TRUE) Study. *Int J Cardiol*, 2007, 117(3):349-354.
- [9] Punshon G, Vara DS, Sales KM, et al. Interactions between endothelial cells and a poly(carbonate-silsesquioxane-bridge-urea) urethane. *Biomaterials*, 2005, 26(32):6271-6279.
- [10] Reddy PR, Vaitkus PT. Risks of noncardiac surgery after coronary stenting. *Am J Cardiol*, 2005, 95(6):755-757.
- [11] Geng YJ, Henderson LE, Levesque EB, et al. Fas is expressed in human atherosclerotic intima and promotes apoptosis of cytokine-primed human vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1997, 17(10):2200-2208.
- [12] Rodriguez AE, Granada JF, Rodriguez Alemparte M, et al. Oral rapamycin after coronary bare-metal stent implantation to prevent restenosis: the Prospective, Randomized Oral Rapamycin in Argentina (ORARII) Study. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 47(8):1522-1529.
- [13] Albiero R, Adamian M, Kobayashi N, et al. Short- and intermediate-term results of (32) Radioactive beta-emitting stent implantation in patients with coronary artery disease: the Milan Dose-Response Study. *Circulation*, 2000, 101(1):18-26.
- [14] Witte F, Kaese V, Haferkamp H. In vivo corrosion of four magnesium alloys and associated bone response. *Biomaterials*, 2005, 26(17):3557-3563.
- [15] Rudd AL, Breslin CB, Florian M. The corrosion protection afforded by rare earth conversion coatings applied magnesium. *Corrosion*, 2000, 42:275-299.
- [16] Kathuria YP. The potential of biocompatible metallic stents and preventing restenosis. *Mater Sci Eng A Struct Mater*, 2006, 417(1-2):40-48.
- [17] Peuster M, Hesse C, Schloo T, et al. Long-term biocompatibility of a corrodible peripheral iron stent in the porcine descending aorta. *Biomaterials*, 2006, 27(28):4955-4962.
- [18] Jim MH, Yiu KH, Chow WH. In-stent restenosis in idiopathic isolated ostial left main coronary artery stenosis. *Int J Cardiol*, 2007, 114(3):e111-113.
- [19] Krig A, Leibig M, Rieber J, et al. Randomized comparison of dexamethasone-eluting stents with bare metal stent implantation in patients with acute coronary syndrome: Serial angiographic and sonographic analysis. *Am Heart J*, 2007, 153(6):979.e1-8.
- [20] Mshkel GJ, Moore AL, Markwell S, et al. Long-term outcomes after management of restenosis or thrombosis of drug-eluting stents. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 49(2):181-184.
- [21] Rao SV, Shaw RE, Brindis RG, et al. Patterns and outcomes of drug-eluting coronary stent use in clinical practice. *Am Heart J*, 2006, 152(2):321-326.
- [22] Nikol S, Huehns TY, Hofling B. Molecular biology and post-angioplasty restenosis. *Arteriosclerosis*, 1996, 123(1-2):17-31.
- [23] Long M, Rack HJ. Iron alloy in total joint replacement materials science perspective. *Corrosion*, 2005, 26:2557-2560.
- [24] Bonan R, Bhat K, Lefevre T, et al. Coronary artery stenting after angioplasty with self-expanding parallel wire metallic stents. *Am Heart J*, 1991, 121(5):1522-1530.
- [25] Ebersbach U, Henny F, Winckler U, et al. Winckler et al. Ion beam nitriding of high purity iron surfaces. *Thin Solid Films*, 1994, 112(1):29-40.
- [26] Zhou HF, Yang P, Zhao AS, et al. Improving thromboresis-

tance of Ti-O films by phosphorus-doping: Fabricating conditions, characteristics and antithrombotic behavior. Surface & Coatings Technology, 2006, 72(7):196-208.

[27] Mahapatro A, Johnson DM, Patel DN, et al. The use of alkanethiol self-assembled monolayers on 316L stainless steel for coronary artery stent nano medicine applications: an oxidative and in

vitro stability study. Nano medicine, 2006, 2(3):182-190.

[28] Park SJ. Asian paclitaxel-eluting stent clinical trial- ASPECT. Transcatheter cardiovascular therapeutics 2001 meeting, 2001.

[29] Katuria YP. Some aspects of drug eluting stents. Int J Cardiol, 2007, 119(3):380-383.

《中国介入影像与治疗学》杂志征订启事

《中国介入影像与治疗学》杂志于2004年创刊,是由中国科学院主管,中国科学院声学研究所主办,中国工程院医药卫生工程学部协办的国家级学术期刊,主编为张金山教授、蒋学祥教授、李彦豪教授。刊号:ISSN 1672-8475, CN11-5213/R。本刊是中国核心期刊(遴选)数据库全文收录期刊、中国科技论文与引文数据库统计源期刊、中国期刊全文数据库全文收录期刊、荷兰《医学文摘》收录源期刊、俄罗斯《文摘杂志》收录源期刊。

本刊以报道介入影像与治疗学、介入超声学、介入材料学、药物学与护理学等方面的临床研究、基础研究以及医、工、理结合的成果与新进展为主,在学术上追求高起点、创新性;在技术上追求先进性、实用性和规范化;信息报导上追求真实性、时效性、可读性。

本刊为双月刊,80页,大16开本,铜版纸,彩色印刷。每册定价16元,全年6期,定价96元。订户可随时向邮局订阅(邮发代号:80-220),或向本刊编辑部订购。地址:北京市海淀区罗庄南里宏嘉丽园1-301 中国介入影像与治疗学编辑部,邮编:100088。由邮局汇款,汇款时请注明“杂志订费,年期至年期,每月份”。

编辑部联系电话:010-82050373

传真:010-82050374

E-mail: ciat@mail.ioa.ac.cn

网址:www.ciat.com.cn



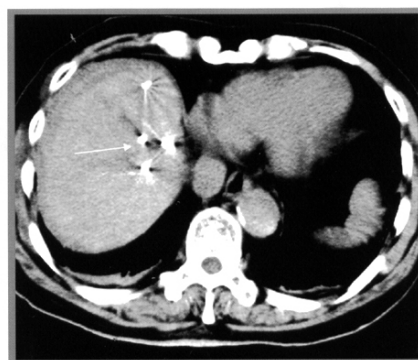
中国核心期刊(遴选)数据库全文收录期刊
中国科技论文与引文数据库统计源期刊
中国期刊全文数据库全文收录期刊
俄罗斯《文摘杂志》收录源期刊
荷兰《医学文摘》收录源期刊

ISSN 1672-8475
CN 11-5213/R

中国介入影像与治疗学

ZHONGGUO JIERU YINGXIANG YU ZHILIAOXUE

CHINESE JOURNAL OF INTERVENTIONAL IMAGING AND THERAPY



ISSN 1672-8475



9 771672 847057

Volume 5
2008 No 3

2008年 第3期
第5卷

中国科学院声学研究所