

<Review>

인공혈관 개선을 위한 연구 동향
Research for Improving of Artificial Vascular Graft이미희^{1,2} · 박한기³ · 박영환³ · 박기동⁴ · 박종철^{1,2*}Mi Hee Lee^{1,2}, Han-Ki Park³, Young Hwan Park³, Ki Dong Park⁴, and Jong-Chul Park^{1,2*}¹BK 21 연세의과학사업단, ²연세대학교 의과대학 의학공학교실, ³연세심혈관 병원 흉부외과, ⁴아주대학교 분자공학부¹Brain Korea 21 Project for Medical Science, Yonsei University College of Medicine, Seoul 120-752, Korea²Department of Medical Engineering, Yonsei University College of Medicine, Seoul 120-752, Korea³Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Yonsei Cardiovascular Research Institute, Yonsei Cardiovascular Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seoul 120-752, Korea⁴Department of Molecular Science and Technology, Ajou University, Suwon 443-749, Korea

(Received November 9, 2007/Accepted November 16, 2007)

Although vascular bypass grafting remains the mainstay for revascularization for ischemic heart disease and peripheral vascular disease, many patients don't have healthy vessels suitable for harvest. By focusing on the three main contemporary graft types, expanded polytetrafluoroethylene (ePTFE), Dacron and Polyurethane (PU), accumulated clinical and experimental experience of almost half a century was available. However, there is a tendency to develop stenosis in these grafts. The main cause of graft failure is the formation and growth of intimal hyperplasia around the anastomoses. In this paper, we review progress in generating synthetic intimal hyperplasia resistant surfaces by (1) cell seeding for endothelization in graft lumen, (2) anti-thrombosis agent, and (3) anti proliferative agent.

Key words: Vascular graft, Intimal hyperplasia, Endothelize, Anti-thrombosis, Anti-proliferation

서 론

고령화 사회의 도래 및 식습관의 변화로 인해 심장 및 혈관질환이 증가하고 있으며 치료방법으로 혈관이식술의 빈도가 전세계적으로 증가하고 있는 추세이다. 혈관이식술을 위한 이식혈관으로는 자가혈관의 이식이 가장 이상적이지만, 혈관 채취의 어려움 및 재발 환자의 이식에 한계가 있는 등의 제한적인 단점 때문에 이식혈관을 대체하기 위한 인공혈관들이 개발되고 있는 실정이다.¹⁾

혈관이식수술 환자 중 30~50%만이 자가혈관을 이용하여 시술 받고 있으며 대체로 합성 인공혈관을 이용하여 시술되고 있다. 이러한 합성 인공혈관으로는 주로 고분자 재료를 이용한 woven polyethylene tetraphtalate(Dacron), expanded polytetrafluoroethylene(ePTFE), polyurethane 등이 많이 사용되고 있으며 안정화된 혈관 재건을 위한 연구들이 시행되고 있다.^{2,3)} 하지만 기술의 발전에도 불구하고 인공혈관 이식으로 인한 실패율과 사망률이 정맥 이식의 경우 5년 사이에 30~50%, 동맥이식의 경우 10년 사이에 50% 이상 발생하고 있다. 인공혈관 이식을 실패로 유도하는 가장 큰 원인은 혈관 재흡착 또는 혈관폐색이다.

혈관 이식술 중 5~10% 일어나는 초기(30일 이하) 이식 재흡착은 일반적으로 수술중의 기술적인 문제와 본래 혈관의 문제로 인하여 일어나며, 중기(3~24개월)와 후기(2년 이후)에는 일반적으로 혈관 내막과형성증(intimal hyperplasia)에 의하여 발생한다.⁴⁾

혈관은 내피세포(endothelial cell)로 구성된 내막(intima)층과 평활근세포(smooth muscle cell)와 탄성조직으로 구성된 중막(media), 그리고 섬유아세포(fibroblast)의 결합조직으로 된 외막(adventita)의 3층으로 구성되어있다(Figure 1).

내막과형성증은 내막에 평활근세포가 증식하게 되어 세포외기질(extracellular matrix,ECM)의 양이 증가하여 내막이 두꺼워지는 현상이다. 혈관은 손상이 가해지면 subendothelial matrix가 노출되면서 혈소판이 부착하여 집적되어 활성화된다. 활성화된 혈소판은 다양한 cytokine과 chemokine을 분비하여 중막의 평활근세포가 내막으로 이동할수 있도록 하며, 평활근세포는 MMP(metalloproteinase)와 같은 단백질 분해 효소를 분비하여 기질을 가수분해 시킨다. 가수분해된 기질 사이로 여러 chemikine과 cytokine에 의해 평활근세포는 내막으로 이동하고 내막에서 평활근세포가 증식하여 여러 세포외기질 등과 함께 재구성되어 내막은 두꺼워지게 된다(Figure 2).⁵⁾ 현재 인공혈관 개발에 있어서 주요 목적이 되고 있는 분야로 혈관 이식실패의 주요 원인인 내막과형성증의 생성을 저해시키기 위한 연구

*책임연락저자: parkjc@yuhs.ac

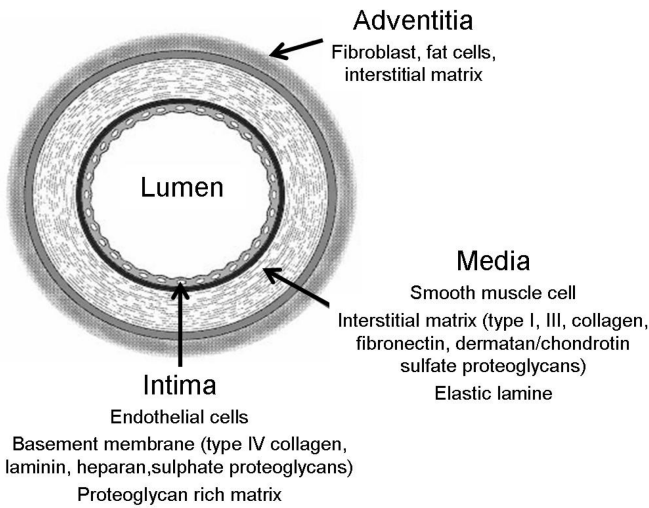


Figure 1. Normal vessel structure.

가 활발하게 진행되고 있다.

이 논문에서는 인공혈관의 개발에 있어서 내막과형성증으로 인한 이식 실패를 감소시키기 위해 연구되고 있는 현재의 연구 동향에 대하여 조사하였다.

세포이식을 이용한 인공혈관의 개발

합성 인공혈관은 혈관내부의 혈소판 응집이 잘 일어나며, 이에 의해 혈관 문합 부분에서 내막과형성증이 빈번하게 발생하게 된다. 합성 인공혈관으로 이용되고 있는 Dacron과 ePTFE는 혈전형성을 잘 일으키는 재료 중 하나이며 polyurethane (PU) 역시 문합 부위에서 분해되는 현상을 일으키는 단점을 가

지고 있다. 또 다른 단점 중 하나는 인공혈관이 생체 내에 이식되었을 때 혈관 안쪽으로 혈관의 내막과도 같은 혈관내피세포의 부착도가 낮다는 것이다.^{6,7)}

혈관내피세포는 혈관이 선택적 투과성을 가지도록 하여 혈관의 구조를 유지하도록 하며, 혈액 중 혈소판의 응집을 막아주며, 평활근 세포의 이동과 증식에도 관여하여 혈관의 생리적인 기능을 조절하는 요소 중 하나이다.⁸⁾ 이러한 단점을 극복하기 위해 혈관을 이식하기 전에 실험관내에서 합성혈관에 자가 혈관내피세포를 이식하여 증식시킨 후 이식하는 방법이 시도되어 왔다. 하지만 배양상태에서 성장한 혈관내피세포는 분화된 형태를 잃어버리는 경향이 있으며, 이식된 후에도 혈류에 의해 세포 부착능이 저해된다.⁹⁾ 또한 환자의 혈관으로부터 자가 혈관 내피 세포를 채취하여 실험관내에서 인공혈관에 내피를 형성할 만큼의 혈관내피 세포를 증식시키는 방법에 한계가 있다.¹⁰⁾

이에 대한 대안으로 혈관세포의 유래가 되는 줄기세포와 전구세포를 인공혈관에 적용하는 방법이 연구되고 있다. 줄기세포와 혈관내피전구세포(endothelial progenitor cell, EPC)는 다양한 곳에서 분리가 가능하며 특별한 세포로의 분화도 가능하다. 또한 혈관내피전구세포는 자기재생 능력과 높은 증식능 및 분화능을 가지고 있는 것으로 알려져 있으며 혈관내피세포가 손상된 후 혈관내피세포의 회복을 위해서 혈관내피전구세포가 신생혈관세포형성에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다.(Figure 3).^{11,12)}

혈관내피전구세포는 가장 활발히 연구되고 있는 것으로 골수와 혈액에서부터 분리 가능하다. 혈관전구세포는 혈관에서 손상 반응부위에 이동하여 혈관재생에 관여한다. 혈관내피전구세포와 혈관내피세포는 분화단계에서 세포표면에 VEGFR2, Tie-

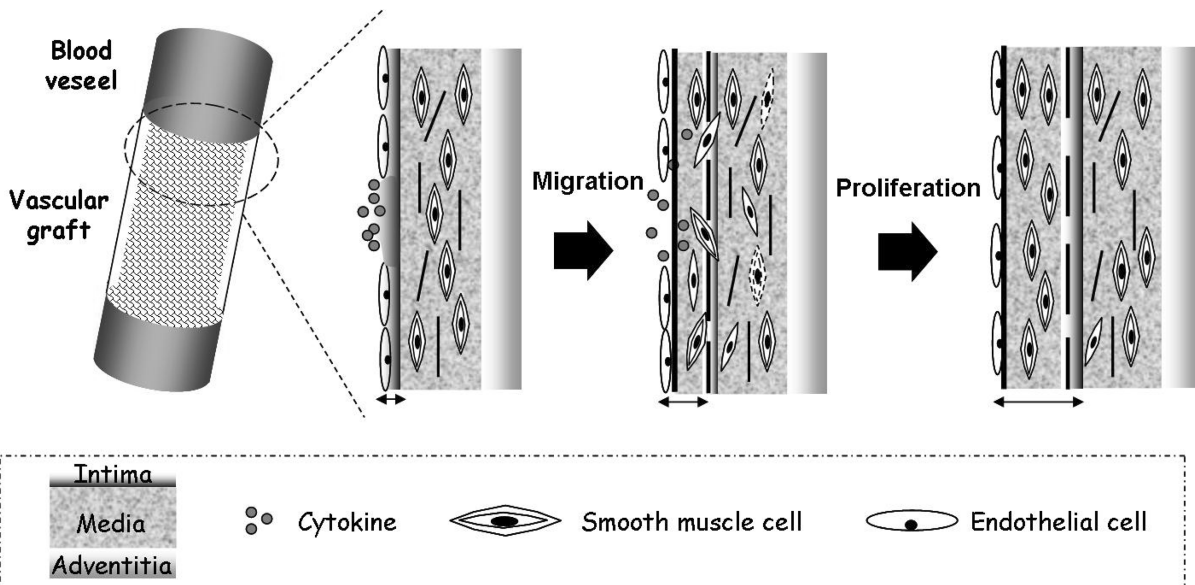


Figure 2. Mechanism of intimal hyperplasia. Cytokine produced from platelets acts as a chemoattractant encouraging smooth muscle cells to migration from the media into neointima and proliferate there. Platelet-derived growth factor (PDGF) also stimulates collagen and proteoglycan synthesis. Metalloproteinases (MMPs) facilitate the migration and proliferation of smooth muscle cell by remodeling the extracellular matrix.

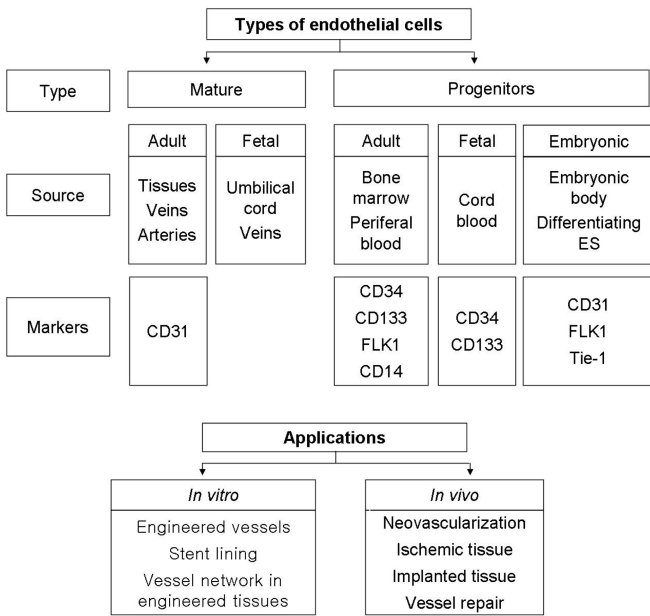


Figure 3. Endothelial cells and their progenitor cell for vascular graft application.

2, vascularendothelial (VE)-cadheria, CD34, CD146, selectin, CD31(PECAM), von Willebrand factor, VEGFR1와 같은 유사한 표지인자를 발현하고 있다. 또한 이러한 표지인자를 가지고 있는 혈관내피세포를 인공혈관재료에 직접 in vitro에서 배양하거나, 배양된 인공혈관을 in vivo로 이식하였을 때 혈관내피세포로의 분화와 세포생존 및 증식이 좋았음이 보고되었다.¹³⁾

또 다른 응용 방법으로 혈관을 이식한 후 혈액에서 순환하는 CD34+ 혈관내피전구세포를 포획할 수 있도록 세포표지인자인 CD34+ sequence 중 활성이 큰 DNA peptide ligand 또는 CD34 antibody를 인공혈관에 직접 코팅하는 방법이 연구되고 있다.^{14,15)}

세포를 합성 또는 천연 고분자 중합체에 이식하는 방법 또한 중요하며 이를 위해 인공혈관에 세포를 이식하는 방법으로 “One-stage seeding”과 “Two-stage seeding” 기술이 연구되고 있다. One-stage seeding 방법은 장막이나 지방으로부터 혈관내피세포를 채취하여 이식조직에 즉시 넣어줌으로써 수술 중에도 이용할 수 있는 간단한 방법으로 이용된다. 또 다른 방법인 Two-stage seeding법은 환자로부터 얻은 혈관내피세포를 시험관내에서 충분한 양을 증식시켜서 이식조직에 충분한 양을 넣어줌으로써 인체에 이식된 후에 혈류에 의해 손실되어도 그 기능을 유지할 수 있도록 한다.

이와 더불어 인공혈관 중합체에 세포 부착능을 개선시키기 위하여 혈관내피세포에 특이적으로 부착하는 단백질을 인공혈관 루멘에 코팅하는 방법이 연구되고 있다. 이러한 단백질로는 알부민, 알부민-헤파린 접합체, 콜라겐, 엘라스틴 지지체, 파이브로넥틴, 젤라틴, 피브린-젤라틴, 라미닌 등의 세포외기질과 짧은 RGD 펩타이드를 사용하여 세포 친화적인 표면으로 개질하

고 있다.¹⁶⁾

조직공학 분야에서 적용 가능한 세포의 배양 및 분리를 위해서는 여전히 기술적인 노력이 필요로 하며, 줄기세포를 인체에 이식하였을 때 일어날 수 있는 세포 증식과 분화과정에 대한 이해도 더욱 필요하다.

혈액 응고 억제인자를 이용한 인공혈관의 개발

앞에서 언급한 듯 고분자 재료의 이식 후 가장 문제가 되는 것은 혈소판의 부착과 트롬빈의 흡착으로 인해 cytokine과 chemokine이 분비하여 평활근세포의 이동과 증식을 유도하는 것이다.

내막과형성증의 발단은 합성고분자 표면에서 정전기적, 소수적 상호작용에 의하여 혈소판 및 혈액세포의 응집과 트롬빈 등의 여러 단백질 흡착에서 시작된다고 말할 수 있다.¹⁷⁾ 트롬빈의 발생과 혈소판의 활성화는 내막과형성증의 직접적으로 관여하고 이로 인한 재흡착은 혈액응고반응의 빈도를 증가시킴으로 혈액의 흐름을 감소시키게 된다.

혈전증을 예방하기 위하여 고분자 재료 자체에 혈액세포와 단백질들이 흡착하지 못하도록 관련 억제자를 코팅하거나 중합하는 방법들이 연구되고 있다. Poly(Ethylene oxide)(PEO)는 단백질과 세포 부착을 방해하는 중합체로 친수적인 표면을 형성하며, 알부민은 혈액의 혈소판 부착을 저해하는 것으로 알려져 있다. 이러한 재료들은 분자수준에서 단백질과 세포 부착을 조종하는 엔탈피와 엔트로피를 감소시키거나 제거함으로써 고분자표면에 단백질과 세포의 부착을 억제시키도록 한다.¹⁸⁾

또 다른 방법으로는 혈관내피세포로부터 분비되어 혈관의 혈전증을 예방하게 하는 물질을 고분자재료에 결합시킴으로써 혈액을 응고시키는 인자인 트롬빈과 피브리노겐의 생성을 억제시키는 방법이다. 헤파린은 혈장 단백질분해효소를 억제하여 트롬빈의 활성을 억제시킨다. 트롬보모듈린은 생성된 프롬빈을 불활성화시키는 것보다 활성화된 단백질C를 생성함으로써 트롬빈의 발생을 저해한다. 이러한 물질을 결합시키는 것이 고분자재료에 혈관내피세포의 역할을 대체하는 방법이라고 할 수 있다.¹⁹⁾

다음으로는 혈소판의 활성을 억제하는 방법으로 혈액과 접합하는 인공혈관에 혈소판의 반응을 차단할 수 있는 약물을 혼합하는 방법이다. 이미 항응고제와 항혈소판제의 기전은 많이 연구되어 왔으며, 심장병이나 과다출혈의 치료방법으로 이용되어 왔다.^{20,21)}

여러 연구에 따르면 항혈소판제를 직접 고분자 중합체에 고정하는 방법들이 응용되어왔다. 아스피린(aspirin)은 혈소판에 의해 thromboxane A₂을 합성하는 arachidonic acid pathway를 방해함으로써 혈소판 응집을 방해한다.^{22,23)} 또한 prostaglandin(PGE₁, PGD₂)와 Prostacyclin(PGI₂)는 adenylate cyclase를 자극하여 세포외의 cAMP를 생성하게 하여서 혈소판 활성을 억제한다.^{24,25)} 또 다른 약물로는 abciximab 등의 약물로 활성화된 혈소판의 수용체인 platelet glycoprotein IIb/IIIa (GPIIb, IIIa)을 차단하여 피브리노겐과 혈소판이 응집하는 것을

Table 1. Thrombo-resistant materials

Inhibition methods	Materials
Inhibiting protein and cell adsorption	1. Poly(ethylenoxide)(PEO) surfaces 2. Albumin-coated surfaces 3. Pyrolytic carbon-cated surfaces 4. Phosphorylcholine surfacess 5. Elastin-inspired polymer surfaces
Inhibiting thrombin and fibrin formation	1. Heparin 2. Direct thrombin inhibitors : hirudin, argatroban 3. Thrombomodulin
Inhibiting platelet activation	1. Antiplatelet drug : Prostaglandins 2 (PGE1, PGD2), Prostacyclin(PGI2), Dipyridamole, Aspirin, Salicylicacid, Abciximab, Prostacyclin analog iloprost 2. Materials that release and generate nitric oxide : Diazeniumdiolate([N(O)NO] ⁻) group

방지한다.²⁶⁾ 또 다른 방법으로는 혈소판의 부착과 활성을 방지하며 평활근 세포의 증식을 억제시키도록 혈관내피세포에서 분비하는 NO(Nitric oxide)를 발생하도록 diazeniumdiolate group를 고분자 중합체에 파생시키는 방법이 연구되었다(Table 1).²⁷⁾ 표면에서 유도되는 혈전 형성의 위험을 제거하기 위한 다양하고 혁신적인 시도들이 혈액접촉 필름의 개발에 국한되어 이루어지고 있으나, 이러한 시도들이 인공혈관으로 이용되기 위해서는 재료의 개발과 더불어 표면과학, 콜로이드 과학, 화학 등 여러 학문의 공동연구가 필요하다.

평활근 세포 증식 억제를 이용한 인공혈관의 개발

혈관에 손상이 가하여 지거나 인공혈관을 이식 하면 혈관 문합 부위에서 혈관내피세포가 손상 된다.²⁸⁾ 이와 더불어 손상된 조직부분에서 평활근세포가 1시간 이내에 세포사멸을 겪기 시작한다. 혈관내피층과 중막의 손상후에 세포사멸을 차단하게 되면 내막과형성증은 억제할 수 있다.²⁹⁾ 또한 결국 내막이 두꺼워지는 것은 중막의 평활근세포가 내막으로 이동하고 증식 함으로써 세포외기질 단백질들과의 결합의 결과로 결국은 혈관협착을 유도하는, 즉 평활근세포의 증식과 이동이 중요과정 중 하나이다.³⁰⁾ 그래서 평활근세포의 이동과 증식을 억제하는 약물의 적용이 연구되고 있다.

Paclitaxel은 세포내 미세관의 분해를 억제함으로써 세포 증식을 억제하는 효과를 가지고 있으며, 고분자 재료를 paclitaxel 용액에 담그거나 생분해성 고분자 파티클을 만들어 적용시켜서 동물에 이식하였을 때 효과적으로 내막과형성증을 억제한다는 결과가 보고되었다.³¹⁻³⁵⁾ 이와 비슷한 경로에 작용하는 dipyridamole³⁶⁾도 역시 고분자 중합체에 적용하였을 때 내막과형성증의 억제효과를 보였다.

Interferon-gamma(IFN-γ)는 세포의 증식 기작 중 mTOR (mammalian target of rapamycin) 경로를 활성화시킴으로 혈관 평활근세포의 증식을 유도하고 내막 확장을 유도하도록 직접 작용한다.³⁷⁾ Rapamycin은 면역억제제로써 mTOR의 활성화를 억제할 수 있는 효과를 가지고 있다.^{38,39)} 이 역시도 고분자 재료에 코팅하거나 포접하여 동물에 이식한 결과 혈관 문

합부위의 내막과형성증가 감소된 결과를 보였다.⁴⁰⁻⁴²⁾ 또한, sirolimus,⁴³⁾ tranilast,⁴⁴⁾ malononitrilamides⁴⁵⁾도 같은 효과를 보였다. 이 이외에도 평활근 세포의 증식 및 이동을 저해하는 물질은 인공혈관에 적용 가능한 후보물질이 될 수 있을 것이다.

약제가 인공혈관에 적용되기 위해서는 몇 가지 조건이 따른다. 세포증식 억제제의 효과가 평활근 세포에서만 작용 해야 한다. 즉, 내막과형성증의 주요원인인 평활근 세포의 중막에서 내막으로의 이동을 차단하거나, 내막에서의 증식을 억제해야 한다. 만약 약물이 혈관내피세포의 증식에도 억제를 하게되면 정상적인 혈관의 재건이 이루어지지 못 할 것이다. 또한 실제 이식하였을 때 평활근 세포의 증식을 억제할 수 있는 약물의 농도를 찾아야 한다. 현재 in vitro에서는 평활근 세포의 이동과 증식을 억제하는 약물들은 많이 개발되고 있다. 하지만 실험관 내에서의 적용농도와 인체에서의 반응농도는 다르므로 인공혈관에 적용시키기 위한 농도를 찾아야 한다. 마지막으로, 약물을 인공혈관에 적용시키는 방법이다. 현재 약물을 인공혈관에 적용하는 방법으로 인공혈관은 이식 전에 약물에 담그는 방법이나, 생분해성 고분자를 이용한 파티클을 만들어 적용하는 local delivery system이 이용되고 있다. 내막과형성증은 주로 본래의 혈관과 인공혈관 사이의 문합 부분에서 이루어진다. 혈관의 문합 부위에서 국부적으로 적용시킬 수 있는 방법 또한 더욱 개발되어야 할 것이다.

맺음말

생물학적으로 안전한 생체재료의 개발이 활발히 전개됨에 따라 인공장기를 만드는 연구가 활발히 진행되고 있다. 조직공학은 조직에 특이한 세포를 체외에서 지지체에 심어 생체 내에 이식함으로써 생체의 기능을 유지, 향상 또는 복원하는 것을 목적으로 한다. 더불어 생체재료 과학이 발달하면서 인공 혈관의 이식 실패율을 낮추기 위한 새로운 재료의 개발과 응용방법들이 활발히 연구되고 있다. 하지만 보다 나은 재료 및 효과적인 약제의 개발에도 불구하고 이것을 인공혈관 재료에 적용하는 기술이 발전하지 않는다면 큰 발전이 없을 것이다. 즉, 내막과형성증을 유도하는 다양한 경로를 차단하기 위해서 위에서 언

급한 방법들을 적용하여 영구적으로 인공혈관 내에서 전달 될 수 있도록 하는 것이 앞으로 해결 해야 할 과제이다. 또한 임상적용을 위하여 효과적인 인공혈관의 개발은 효과적인 혈관대체물 및 인공보철물의 개발과 더불어 영구적으로 적용할 수 있는 인공혈관체계가 구축되어야 할 것이다.

감사의 글

본 연구는 보건복지부 보건의료기술진흥사업의 지원에 의하여 이루어진 것임 (A050082).

참고문헌

- J. A. McKee, S. S. Banik, M. J. Boyer, N. M. Hamad, J. H. Lawson, L. E. Niklason, and C. M. Counter, "Human arteries engineered in vitro," *EMBO Rep.*, **4**, 633-638 (2003).
- M. S. Conte, M. Belkin, G. R. Upchurch, J. A. Mannick, A. D. Whittemore, and M. C. Donaldson, "Impact of increasing comorbidity on infrainguinal reconstruction: a 20-year perspective," *Ann. Surg.*, **233**, 445-452 (2001).
- M. S. Conte, "The ideal small arterial substitute: a search for the Holy Grail?," *FASEB J.*, 43-45 (1998).
- M. S. Conte, "Molecular engineering of vein bypass grafts," *45A*, 74A~81A (2007).
- A. C. Newby and A. B. Zaltman, "Molecular mechanisms in intimal hyperplasia," *J. Pathol.*, **190**, 300-309 (2000).
- N. R. Tai, H. Salacinski, A. Edwards, G. Hamilton, and A. M. Seifalian, "Compliance properties of conduits used in vascular reconstruction," *Br. J. Surg.*, **87**, 1480-1488 (2000).
- M. Szycher, "Surface fissuring of polyurethanes following in vivo exposure" in ASRM STP 859, A.C. Fraker, D. G. Griffin (Ed.), American Society of Testing and Materials, Philadelphia, 1983, pp. 308-321.
- P. Y. Ao, W. J. Hawthorne, M. Vicaretti, and J. P. Fletcher, "Development of intimal hyperplasia in six different vascular prostheses," *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.*, **20**, 241-249 (2000).
- M. Pasic, W. Muller-Glauser, B. Odermatt, M. Lachat, B. Seifert, and M. Turina, "Seeding with omental cells prevents late neointimal hyperplasia in small-diameter Dacron graft," *Circulation*, **92**, 2806-2616 (1995).
- P. DiMuzio and T. Tulenko, "Tissue engineering applications to vascular bypass graft development: The use of adipose-derived stem cell," *J. Vasc. Surg.*, **45**, A99-103 (2007).
- E. Miller-Kasprzak and P. P. Jagodzinski, "Endothelial progenitor cells as a new agent contributing to vascular repair," *Arch. Immunol. Ther. Exp.*, **55**, 247-259 (2007).
- S. Levenberg, "Engineering blood vessels from stem cells: recent advances and applications," *Curr. Opin. Biotechnol.*, **16**, 516-523 (2005).
- K. M. Sales, H. J. Salacinski, N. Alobaid, M. Mikhail, V. Balakrishnan, and A. M. Seifalian, "Advancing vascular tissue engineering: the role of stem cell technology," *Trends. Biotechnol.*, **23**, 461-467 (2005).
- J. I. Rotmans, J. M. Heyligers, H. J. Verhagen, E. Velema, M. M. Nagtegaal, D. P. de Kleijn, F. G. de Groot, E. S. Stroes, and G. Pasterkamp, "In vivo cell seeding with anti-CD34 antibodies successfully accelerates endothelialization but stimulates intimal hyperplasia in porcine arteriovenous expanded polytetrafluoroethylene grafts," *Circulation*, **112**, 12-18 (2005).
- J. Hoffmann, A. Paul, M. Harwardt, J. Groll, T. Reeswinkel, D. Klee, M. Moeller, H. Fischer, T. Walker, T. Greiner, G. Ziemer, and H. P. Wendel, "Immobilized DNA aptamers used as potent attractors for porcine endothelial precursor cells," *J. Biomed. Mater. Res. A*, (2007).
- D. S. Vara, H. J. Salacinski, R. Y. Kannan, L. Bordenave, G. Hamilton, and A. M. Seifalian, "Cardiovascular tissue engineering: state of the art," *Pathol. Biol.*, **53**, 599-612 (2005).
- D. J. Lyman, K. G. Klein, J. J. Brash, B. K. Fritzingler, J. D. Andrade, and F. S. Banoma, "Platelet interaction with protein coated surfaces," *Thromb. Diath. Haemor. Proc.*, **42**, 6 (1970).
- S. W. Jordan and E. L. Chaikof, "Novel thromboresistant materials," *J. Vasc. Surg.*, **45**, 104A-115A (2007).
- A. Schomig, F. J. Neumann, A. Kastrati, H. Schuhlen, R. Blasini, and M. Hadamitzky, "A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents," *N. Engl. J. Med.*, **334**, 1084-1089 (1996).
- A. G. Kidane, H. Salacinski, A. Tiwari, K. R. Bruckdorfer, and A. M. Seifalian, "Anticoagulant and antiplatelet agents: their clinical and device application(s) together with usages to engineer surfaces," *Biomacromolecules*, **5**, 798-813 (2004).
- W. Paul and C. P. Sharma, "Acetylsalicylic acid loaded poly(vinyl alcohol) hemodialysis membranes: effect of drug release on blood compatibility and permeability," *J. Biomater. Sci-Polym.*, **8**, 755-764 (1997).
- S. C. Vasudev, T. Chandy, and C. P. Sharma, "Development of chitosan/polyethylene vinyl acetate co-matrix: controlled release of aspirin/heparin for preventing cardiovascular thrombosis," *Biomaterials*, **18**, 375-381 (1997).
- G. Joseph and C. P. Sharma, "Prostacyclin immobilized albuminated surfaces," *J. Biomed. Mater. Res.*, **21**, 937-945 (1987).
- T. Chandy and C. P. Sharma, "The antithrombotic effect of prostaglandin-E1 immobilized on albuminated polymer matrix," *J. Biomed. Mater. Res.*, **18**, 1115-1124 (1984).
- T. Chandy, G. S. Das, R. F. Wilson, and G. H. R. Rao, "Surface-immobilized biomolecules on albumin modified porcine pericardium for preventing thrombosis and calcification," *Int. J. Artif. Organs.*, **22**, 547-558 (1999).
- A. B. Fontaine, J. J. Borsa, S. Dos Passos, E. K. Hoffer, R. D. Bloch, and F. Starr F., "Evaluation of local abciximab delivery from the surface of a polymer-coated covered stent: in vivo canine studies," *J. Vasc. Interv. Radiol.*, **12**, 487-492 (2001).
- P. H. Groves, A. P. Banning, W. J. Penny, A. C. Newby, H. A. Cheadle, and M. J. Lewis, "The effects of exogenous nitric-oxide on smooth-muscle cell proliferation following porcine carotid angioplasty," *Cardiovasc. Res.*, **30**, 87-96 (1995).
- J. Fingerle J, Y. P. T. Au, A. W. Clowes, and M. A. Reidy, "Intimal lesion formation in rat carotid arteries after endothelial denudation in absence of medial injury," *Arteriosclerosis*, **10**, 1082-1087 (1990).
- N. Beohar, J. D. Flaherty, C. J. Davidson, R. C. Maynard, J. D. Robbins, and A. P. Shah, "Antirestenotic effects of a locally delivered caspase inhibitor in a balloon injury model," *Circulation*, **109**, 108-113 (2004).
- R. F. Neville and A. N. Sidawy, "Myointimal hyperplasia: basic science and clinical considerations," *Semin. Vasc. Surg.*, **11**, 142-148 (1998).
- E. K. Rowinsky and R. C. Donehower, "Paxlitaxel(taxol)," *N. Engl. J. Med.*, **332**, 1004-1014 (1995).
- B. H. Lee, J. E. Lee, K. W. Lee, H. Y. Nam, H. J. Jeon, Y. J. Sung, J. S. Kim, H. J. Lim, J. -S. Park, J. Y. Ko, and D. J. Kim, "Coating

- with paclitaxel improves graft survival in a porcine model of haemodialysis graftstenosis," *Nephrol. Dial. Transplant.*, **22**, 2800-2804 (2007).
33. H. J. Lim, H. Y. Nam, B. H. Lee, D. J. Kim, J. Y. Ko, and J. S. Park, "A novel technique for loading of paclitaxel-PLGA nanoparticles onto ePTFE vascular grafts," *Biotechnol. Prog.*, **23**, 693-697 (2007).
34. U. Westedt, M. Kalinowski, M. Wittmar, T. Merdan, F. Unger, J. Fuchs, S. Schaller, U. Bakowsky, and T. Kissel, "Poly(vinyl alcohol)-graft-poly(lactide-co-glycolide) nanoparticles for local delivery of paclitaxel for restenosis treatment," *J. Control. Release.*, **119**, 41-51 (2007).
35. T. Masaki, R. Rathi, G. Zentner, J. K. Leypoldt, S. F. Mohammad, G. L. Burns, L. Li, S. Zhuplatov, T. Chiranthavath, S. J. Kim, S. Kern, J. Holman, S. W. Kim, and A. K. Cheung, "Inhibition of neointimal hyperplasia in vascular grafts by sustained perivascular delivery of paclitaxel," *Kidney Int.*, **66**, 2061-2069 (2004).
36. W. Zhu, T. Masaki, A. K. Cheung, and S. E. Kern, "Cellular pharmacokinetics and pharmacodynamics of dipyridamole in vascular smooth muscle cells," *Biochem. Pharmacol.*, **72**, 956-964 (2006).
37. M. L. Rose, "Interferon-r and intimal hyperplasia," *Circ. Res.*, **101**, 542-545 (2007).
38. S. O. Marx and A. R. Marks, "Bench to bedside: the development of rapamycin and its application to stent restenosis," *Circulation*, **104**, 852-855 (2001).
39. J. B. Easton and P. J. Houghton, "Therapeutic potential of target of rapamycin inhibitors," *Expert. Opin. Ther. Targets*, **8**, 551-564 (2004).
40. B. H. Walpoth, M. Pavlicek, B. Celik, B. Nicolaus, T. Schaffner, U. Althaus, O. M. Hess, T. Carrel, and R. E. Morris, "Prevention of neointimal proliferation by immunosuppression in synthetic vascular grafts," *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, **19**, 487-492 (2001).
41. C. Cagiannos, O. R. Abul-Khoudoud, W. DeRijk, D. H. Shell 4th, L. K. Jennings, E. A. Tolley, C. R. Handorf, and T. C. Fabian, "Rapamycin-coated expanded polytetrafluoroethylene bypass grafts exhibit decreased anastomotic neointimal hyperplasia in a porcine model," *J. Vasc. Surg.*, **42**, 980-988 (2005).
42. S. Kawatsu, K. Oda, Y. Saiki, Y. Tabata, and K. Tabayashi, "External application of rapamycin-eluting film at anastomotic sites inhibits neointimal hyperplasia in a canine model," *Ann. Thorac. Surg.*, **84**, 560-567 (2007).
43. M. Kanko, E. Ozbudak, A. Ozerdem, A. Aksoy, M. Kilic, and K. T. Berki, "Effect of sirolimus in the prevention of adhesions around intraabdominal prosthetic graft," *World J. Surg.*, **30**, 1648-1652 (2006).
44. F. Karakayali, N. Haberal, H. Tufan, N. Hasirci, O. Basaran, S. Sevmis, A. Akdur, A. Kiziltay, and M. Haberal, "Evaluation of neointimal hyperplasia on tranilast-coated synthetic vascular grafts: an experimental study," *J. Invest. Surg.*, **20**, 167-173 (2007).
45. S. Schrepfer, T. Deuse, K. R. Sultan, M. Haddad, R. Boger, T. Munzel, H. Schafer, M. P. Pelletier, R. C. Robbins, and H. Reichenspurner, "Inhibition of restenosis development after mechanical injury: a new field of application for malononitridamides?" *Cardiology*, **108**, 128-137 (2007).