

血管成形术后后装机¹⁹²Ir 内照射对后期血管重塑的影响

向定成¹, 侯友贤², 何建新¹, 龚志华¹, 傅锐斌¹, 易绍东¹, 邱建¹

(中国人民解放军广州军区广州总医院 1. 心血管内科, 2. 放射肿瘤科; 广东省广州市 510010)

[关键词] 放射医学; ¹⁹²Ir 内照射对后期血管重塑的影响; 国产后装机系统¹⁹²Ir 血管内照射; 血管成形术; 血管重塑; 髂动脉; 动物模型

[摘要] 为评价国产后装机系统用于预防外周血管成形术后再狭窄的效果及可行性, 按血管损伤加高脂高胆固醇饲养的标准方法, 建立国产小型猪动脉粥样硬化模型。随机选择双侧髂内外动脉血管成形术后部分血管, 用国产后装机系统进行¹⁹²Ir 血管内照射, 剂量为 20~25 Gy。分别于术后 12 周及 24 周取材进行组织病理学分析, 测量血管重塑指标。结果表明, ¹⁹²Ir 放射治疗组血管内膜及中膜面积均小于对照组 ($P < 0.01$, $P < 0.05$), 残余管腔面积大于对照组 ($P < 0.01$), 而外弹力板下面积两组无显著差异 ($P > 0.05$)。提示利用¹⁹²Ir 后装机系统进行血管内放射治疗通过影响后期血管重塑而具有预防再狭窄的作用。

[中图分类号] R817

[文献标识码] A

Effects of Endovascular Irradiation with ¹⁹²Ir Afterloading System on the Vascular Remodeling after Angioplasty

XIANG Ding-Cheng¹, HOU You-Xian², HE Jian-Xin¹, GONG Zhi-Hua¹, FU Rui-Bin¹, YI Shao-Dong¹, and QIU Jian¹

(1. Department of Cardiology, 2. Department of Tumor and Radiation, Guangzhou General Hospital of Guangzhou Command, Guangzhou, Guangdong 510010, China)

[KEY WORDS] Vascular Angioplasty; Vascular Remodeling; Iliac Artery; Animal Model; Restenosis; ¹⁹²Ir, Endovascular Irradiation

[ABSTRACT] **Aim** To evaluate the effect and feasibility of domestic afterloading system in the prevention of restenosis after vascular angioplasty. **Methods** Atherosclerotic models in domestic microswine were established with the standard method of vascular injury plus hypercholesterol food. Angioplasty with oversized balloon was undertaken in bilateral internal and external iliac arteries in 16 weeks. The target vessels were randomized in to irradiation group and control group. ¹⁹²Ir afterloading system were employed for the endovascular irradiation therapy in irradiation group, and the radiation dose was 20~25 Gy. The target vessels were harvested for the study of vascular remodeling at the end of the 12th week and the 24th week respectively. **Results** The areas of intima and media were smaller, but the residual cavity areas were larger significantly in irradiation group than in control group ($P < 0.01$, 0.05 , 0.01 , respectively). However, there was no significant difference between the two areas beneath external elastic lamina ($P > 0.05$). **Conclusion** Endovascular irradiation with ¹⁹²Ir afterloading system might reduce restenosis by effecting the vascular remodeling after angioplasty.

血管内放射治疗可能是继支架术预防血管成形术后再狭窄的另一有效手段, 但该技术目前还存在许多尚待解决的问题, 其中主要是放射性污染及术者防护、放射源居中和照射剂量的精确定量等^[1,2]。后装机系统常用于肿瘤的腔内放射治疗, 该系统可有效地解决放射性污染、术者防护及照射剂量的精确定量和定位问题^[3]。本研究试图探讨国产

后装机系统用于外周血管成形术后再狭窄的可能性并评价其效果。

1 材料和方法

1.1 动物模型制作

国产 I 号小型猪 6 头(中国农业大学提供, 月龄 6 个月, 体重 23~25 kg), 高脂高胆固醇饲料[饲料配方为胆固醇 4%, 蛋黄粉 10%, 饱和及不饱和脂肪各 6%, 食盐 1%; 基础饲料 25 g/(kg·d)]^[4]饲养 4 周, 最后 3 d 开始添加肠溶阿司匹林 300 mg/d。然后进行第 1 次血管损伤, 肌注氯胺酮复合麻醉(氯胺酮 8 mg/kg, 异丙嗪 4 mg/kg), 切开右侧颈动脉放置 7F 动脉鞘, 经鞘内注射肝素钠 6.25 kU, 用过大大球囊(血管与球囊直径比为 1:1.3)成形术加去内皮方法进行双

[收稿日期] 2002-07-15 [修回日期] 2003-03-12

[基金项目] 广东省重点攻关项目(2km04306s)资助

[作者简介] 向定成, 男, 1964 年出生, 湖北省枝江市人, 医学博士, 心血管内科副主任医师, 曾赴德国作访问学者, 主要从事冠状动脉再狭窄及冠状动脉痉挛的机制及防治研究, 发表论文 30 余篇, 出版专著 2 部; Tel: 020-61653567, Fax: 020-36224894, E-mail: xiangdc@yahoo.com.cn。侯友贤, 男, 1953 年出生, 放射肿瘤科主任医师, 主要从事肿瘤的放射治疗研究。何建新, 男, 1966 年出生, 心血管内科主治医师。

侧髂内、外动脉血管内膜损伤(损伤血管数 $n=24$), 所用球囊导管为 5F 及 6F 外周动脉球囊导管(Cook 及 Metronic 公司生产), 压力 600~800 kPa \times 180 s, 重复 2 次, 然后在 200~400 kPa 压力下从远端向近端拖拉球囊导管, 并重复 2 次。术后继续饲以高脂高胆固醇饲料, 16 周后按上述方法切开左侧颈动脉进行双侧髂动脉造影及球囊成形术, 术中每只动物按随机表法随机选择一侧髂内或髂外动脉作为放射治疗目标血管(放射治疗组, $n=6$)。根据主动脉弓及左右髂动脉分叉角度, 预先将后装机输源管远端塑形, X 光透视下将输源管远段送达并精确定位于成形术的目标血管, 接 HDR-18 型放射治疗后装机(深圳威达公司生产), 系统自动导入 ^{192}Ir 放射源进行内照射, 设定照射剂量 20~25 Gy, 照射血管段长度控制为 20 mm。余扩张血管作为对照组($n=18$)。术后停止高脂高胆固醇饮食, 分别于成形术后 12 周(动物数 $n=3$)及 24 周(动物数 $n=3$)处死动物, 取材用中性福尔马林液固定。

1.2 血管重塑指标测定

将上述组织标本分成每间隔 5 mm 的小段, 石蜡包埋后作厚度 5 μm 的切片, 常规 Hematoxylin-Eosin 染色, 采用 IBAS-2000 图像处理系统, 按作者发表^[5]

以及文献中的方法^[6,7]测量血管损伤积分、残余管腔面积、内弹力板下面积及外弹力板下面积, 然后计算新生内膜面积(新生内膜面积=内弹力板下面积-残余管腔面积)及面积狭窄率[面积狭窄率=(内弹力板下面积-残余管腔面积)/内弹力板下面积], 以及中膜面积(中膜面积=外弹力板下面积-内弹力板下面积)。上述测量均取 4 个节段的平均值。

1.3 统计学处理

采用两样本均数的 t 检验。

2 结果

所有动物均顺利完成全程实验, 无动物死亡。输源管均顺利到达目标血管并完成预定剂量照射。在血管损伤及经高脂高胆固醇饲料饲养 16 周后, 治疗组、对照组血管损伤积分及血管重塑指标测量结果见表 1(Table 1)。其中血管损伤积分及外弹力板下面积在 12 周及 24 周时组间均无显著差异, 12 周时放射治疗组血管中膜面积、新生内膜面积及面积狭窄率均显著低于对照组; 24 周时两组血管中膜面积相对保持稳定, 但对照组血管内膜继续明显增生, 新生内膜面积及面积狭窄率增加(与 24 周放射治疗组及 12 周对照组比较, P 均 <0.01)。

表 1. 放射治疗组和对照组血管重塑指标的比较

Table 1. Comparison of vascular remodeling between irradiation group and control group ($\bar{x} \pm s$)

指 标	12 周末		24 周末	
	对照组($n=9$)	照射组($n=3$)	对照组($n=3$)	照射组($n=9$)
损伤指数	1.89 \pm 0.72	1.92 \pm 0.64	1.90 \pm 0.74	1.90 \pm 0.70
AUEEM (mm^2)	27.33 \pm 11.32	28.26 \pm 7.01	28.12 \pm 12.56	29.02 \pm 8.10
AUIEM (mm^2)	16.61 \pm 9.84	19.63 \pm 6.52 ^a	17.49 \pm 11.10	20.84 \pm 5.92 ^a
中膜面积 (mm^2)	8.63 \pm 1.94	10.72 \pm 3.12 ^a	10.63 \pm 4.10	8.18 \pm 1.77 ^a
残余面积 (mm^2)	9.95 \pm 2.30	15.20 \pm 3.62 ^b	7.20 \pm 1.98	14.75 \pm 4.81 ^b
NIA (mm^2)	6.66 \pm 1.38	4.43 \pm 0.76 ^a	10.29 \pm 2.54	5.09 \pm 0.82 ^b
狭窄率	40% \pm 19%	23% \pm 8% ^a	59% \pm 15%	26% \pm 9% ^b

a: $P < 0.05$, 与对照组比较; b: $P < 0.01$, 与对照组比较。AUEEM: 外弹力板下面积 (area under external elastic membrane); AUIEM: 内弹力板下面积 (area under internal elastic membrane); NIA: 新生内膜面积 (neointimal area)。

3 讨论

3.1 ^{192}Ir 血管内放射治疗对成形术后血管内膜增生和血管重塑的影响

再狭窄的发生实际上是一种血管损伤后的增生反应, 其病理基础主要是早期的弹性回缩、血栓形成以及后期的血管内膜增生和血管重塑^[8]。血管重塑是血管成形术后逐渐发生的血管内膜、中膜增生和血管总面积适应性扩张的结果, 其净效应决定了残

余管腔的狭窄程度。血管内支架及阿司匹林、噻氯匹定和血小板 GPIIb/IIIa 拮抗剂的应用已经使早期弹性回缩和血栓形成的机会大大降低, 但冠状动脉介入治疗后再狭窄率仍在 25% 左右^[8]。因此如何解决后期血管内膜增生和血管重塑问题将是当今预防再狭窄的研究重点。近年来国外已有研究表明, 血管内放射治疗可抑制血管内膜增生^[9], 但对后期血管重塑的研究较少。为此, 本实验在国产小型猪动

脉粥样硬化模型上,观察了利用 ^{192}Ir 后装机系统进行血管内放射治疗对血管成形术后血管重塑的影响。实验结果显示, ^{192}Ir 血管内照射对后期血管重塑有显著影响,其主要表现为:①显著抑制成形术后血管内膜增生,降低内膜面积;②抑制血管损伤后中膜增生反应,降低中膜面积;③对血管总面积无显著影响。上述作用的净效应是增加血管残余管腔面积,从而降低再狭窄率。因此,我们认为在该剂量范围内, ^{192}Ir 血管内照射治疗通过影响成形术后后期血管重塑而具有降低再狭窄率的作用。

本实验结果同时表明,尽管在 12 周及 24 周时光学显微镜下均可见到内弹力板破裂后的中膜增生,但此阶段血管中膜面积相对稳定,说明在血管成形术后 12~24 周期间,血管重塑主要取决于新生内膜的扩大与管腔扩张的净效应,而中膜增生主要在 12 周以内起重要作用。

3.2 国产后装机系统用于血管内放射治疗的可行性分析

后装机是主要用于肿瘤内照射的放射治疗系统,国外临床研究表明,后装机系统应用于外周血管成形术后血管内放射治疗可行性良好,且可有效地降低血管成形术后内膜增生程度,可用于外周血管成形术后预防再狭窄^[10]。最近,国内也有类似的实验研究报告^[11,12],但目前尚处于研究探索阶段,缺乏相应的配套导管传输系统即血管内照射专用输源管。随着血管内放射治疗在预防再狭窄中的地位日渐确立,目前国外许多研究机构及后装机生产厂家正在致力于研制用于血管内尤其是冠状动脉内放射治疗的后装机系统。本实验将用于肿瘤内照射的

国产后装机系统直接用于外周血管内照射,通过对输源管进行适当塑型后可顺利达到目标血管,但操作有一定难度及技巧,不便于直接应用于临床,因此急需尽快研制与国产后装机配套的后装机治疗系统。

[参考文献]

- [1] Hehrlein C, Kubler W. Advantages and limitations of radioactive stents. *Semin Interv Cardiol*, 1997, 2 (2): 109-113
- [2] Nath R, Amols H, Coffey C, Duggan D, Jani S, Li Z, et al. Intravascular brachytherapy physics: report of the AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No. 60, American Association of Physicists in Medicine. *Med Phys*, 1999, 26 (2): 119-152
- [3] Crocker I. Radiation therapy to prevent artery restenosis. *Semin Radiat Oncol*, 1999, 9 (2): 134-143
- [4] 易光辉, 韦立新, 盖鲁粤, 杨和平, 吴孟津, 雷小勇. 球囊损伤后猪粥样硬化猪动脉壁原癌蛋白表达的时相. *中国动脉硬化杂志*, 1997, 5 (1): 27-31
- [5] 向定成, 盖鲁粤, 黄大显. 冠状动脉内植入过大支架——一种新的再狭窄动物模型. *临床心血管病杂志*, 1997, 13 (4): 225-228
- [6] Mintz GS, Hoffmann R, Mehran R, Pichard AD, Kent KM, Satler LF, et al. In-stent restenosis: the Washington hospital center experience. *Am J Cardiol*, 1998, 81 (7A): 7E-12E
- [7] 任彩霞, 常青, 李自成, 李建芝, 唐海兰, 黄华梅, 等. 垂体腺苷酸环化酶激活肽对家兔实验性动脉粥样硬化血管重塑的影响. *中国动脉硬化杂志*, 2002, 10 (6): 465-468
- [8] Schatz RA, Penn IM, Bain DS. Stent restenosis study (STRESS): Analysis of in-hospital results. *Circulation*, 1993, 88: 1-594-599
- [9] Waksman R, Bhargava B, White L, Chan RC, Mehran R, Lansky AJ, et al. Intracoronary beta-radiation therapy inhibits recurrence of in-stent restenosis. *Circulation*, 2000, 101: 1 895-898
- [10] Minar E, Pokrajac B, Ahmadi R, Maca T, Seitz W, Stumpf A, et al. Brachytherapy for prophylaxis of restenosis after long-segment femoropopliteal angioplasty: pilot study. *Radiology*, 1998, 208 (1): 173-179
- [11] 申文江, 王俊杰, 于世平, 黎功, 陈星, 陈明. 兔髂动脉腔内照射预防血管成形术后狭窄实验研究初报. *中华放射肿瘤学杂志*, 1999, 8 (1): 50-52
- [12] 陈明, 刘兆平, 王日胜, 霍勇. ^{192}Ir 血管内放射防止兔球囊血管成形术后狭窄. *中国介入心脏病杂志*, 2000, 8 (3): 155-157

(此文编辑 曾学清)

• 资料 •

2001 年《中国科学技术论文统计源期刊》生物医学类(一)

癌症

安徽医科大学学报

安徽中医学院学报

氨基酸和生物资源

北京大学学报医学版

北京生物医学工程

北京医学

北京中医药大学学报

病毒学报

肠外与肠内营养

成都中医药大学学报

创伤外科杂志

大连医科大学学报

第一军医大学学报

第二军医大学学报

第三军医大学学报

第四军医大学学报

电子显微学报

动物分类学报

动物学报

动物学研究

动物学杂志

耳鼻咽喉—头颈外科

放射学实践

福建医科大学学报

复旦学报医学科学版

肝胆外科杂志

肝脏

高血压杂志

工业卫生与职业病