

- 5 Wakaman R et al. Circulation, 1995; 91: 1533
- 6 Joseph et al. J Am Coll Cardiol, 1995; 25 (6): 1451~ 1456
- 7 Andrew J et al. Circulation, 1996; (94): 2364
- 8 Yukio Ozaki et al. Prog Cardiovas Dis, 1996; XXX (2): 129~ 140
- 9 Fischell T A et al. Am J Cardiol, 1996; 78(3A): 45~ 50
- 10 Carter A J et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1998; 41(1): 127~ 133

(收稿日期 1999-03-14)

## 核素内照射治疗在血管成型术后预防再狭窄的研究进展

厦门市第一医院核医学科(厦门, 361000) 苏新辉 王荣福\* 综述 刘秀杰\*\* 审校

**摘要:** 血管成型术后发生再狭窄严重影响术后的远期疗效,是目前临床上急需探讨和解决的一大难题。放射性核素内照射治疗预防血管成型术后再狭窄经动物实验和初步临床应用已取得了一定效果,有望成为一种在临床上防治血管成型术后再狭窄的可行、有效新方法。

**关键词:** 放射性核素 血管成型术 内照射治疗 预防 狭窄

经皮冠状动脉成型术(PTCA)应用于临床近20年,已成为治疗心肌梗塞有效方法之一,但在术后6个月左右冠状动脉再狭窄的发生率高达30%~50%,限制了其在临床上应用,是目前急需探讨和解决的问题。

多年来,人们就血管成型术后再狭窄进行了大量的预防研究,其中最多的是药物预防的基础和临床研究,许多药物在动物实验中显示了对狭窄具有良好的预防作用,但在临床实验中却没有明显的效果,这可能与药物在冠状动脉的局部浓度不足有关。近年来,用基因治疗预防再狭窄也未取得突破性进展,主要由于血管成型术后再狭窄的分子生物学机制尚未完全明确,实践中很难找到理想的基因,且基因转移到靶细胞内效率也较低,故不易产生相应的效应。介入放射学的兴起,人们开始在血管内放置支架预防血管成型术后再狭窄,结果表明可降低再狭窄发生率30%,但支架同时作为一种异物在血管内留置,还存在着移动,有可能刺激血管内膜增生和导致血栓形成而造成血管再狭窄(15%

~30%)。最近,不少学者在血管成型术中用放射性核素进行近距离、短时间和大剂量照射,初步动物实验和临床应用研究结果令人满意。

### 1 核素内照射治疗预防血管成型术后再狭窄的机制及方法

血管成型术后再狭窄的形成类似于术后瘢痕过度增生的组织病理过程。近年来,研究者用放射性核素内照射治疗预防血管成型术后再狭窄获得满意结果。其机制是通过高度选择性聚集在病变部位的放射性核素或其标记物所发射出的射线或很短的 $\beta$ 粒子或 $\alpha$ 粒子,对血管成型术部位进行集中照射,在局部产生足够的电离辐射生物效应,阻碍核酸、蛋白质的合成,从而影响细胞的分裂,致细胞坏死,达到抑制或破坏血管成型术再狭窄发生的目的,而邻近正常血管辐射吸收剂量很低。此法简便、快速、副反应少和疗效好,能抑制新生内膜形成和改善血管重塑,从而降低再狭窄的发生率<sup>[1,2]</sup>。

\* 北京医科大学第一医院核医学科(北京, 100034)

\*\* 中国医学科学院阜外医院核医学科(北京, 100037)

治疗方法有:制成带状样经导管送至治疗部位进行血管内照射<sup>[2,3]</sup>,本法操作简单易行,但常常呈偏心性,血管壁受照射不均匀;用特殊方式把放射性核素置入不锈钢支架(Palmaz-Schatz支架),即放射性支架<sup>[4,5]</sup>,尔后植入血管内进行照射,放射性支架的抗血管弹性回缩作用和放射治疗抑制新生内膜形成和改善血管重塑作用,此法虽是一种很好的治疗方法,但是支架放置后可变形,使剂量不均匀,且费用大,现尚处于研究之中;最近报道将放射性核素经导管直接注入球囊内<sup>[6]</sup>,此法操作简单,费用低,易于推广普及,目前认为是较理想的方法,但如何确定合理照射剂量和保证血管壁受到均匀照射有待于进一步深入临床研究

## 2 放射性核素的种类

### 2.1 $\gamma$ 射线

<sup>192</sup>Ir能量为 0.308 MeV,半衰期  $T_{1/2}$  为 74.2d,可将它注入尼龙丝制成放射性带状样经导管送至治疗部位进行血管内照射<sup>[7]</sup>。此法简单、方便,但放射源在血管内中心定位不准确,血管壁受到不均匀照射,加之 $\gamma$ 射线电离作用弱,血管壁要达到有效照射量所需剂量大或照射时间延长,同时 $\gamma$ 射线穿透力强,治疗中为了减少病人全身和医生不必要的辐射损害,需要有特殊防护设施,因此 $\gamma$ 射线放射源的临床应用受到限制

### 2.2 $\beta$ 粒子

其电离作用强,低活度放射源就可使局部组织获得高照射剂量率,同时 $\beta$ 粒子穿透力弱,对受照部位周围正常组织和工作人员辐射损害相对小。目前使用的 $\beta$ 粒子放射源有<sup>90</sup>Y、<sup>32</sup>P和<sup>188</sup>Re等。其中,<sup>90</sup>Y的能量为 2.27 MeV, $T_{1/2}$ 为 2.67d,在组织中的平均射程为 4mm,最大射程为 1cm,对周围正常组织损害大;<sup>90</sup>Y脱落进入血液,其在肝和骨髓聚集量高,对肝、骨髓损害大;<sup>32</sup>P的能量为 1.711 MeV, $T_{1/2}$ 为 14.3d,在组织中的平均射程为 2

~ 3mm,最大射程为 8mm,制备简单,但一旦脱落进入血液,对骨髓有明显抑制作用;<sup>188</sup>Re的能量为 2.12MeV, $T_{1/2}$ 为 16.9h,是目前普遍认为一种理想的放射性治疗核素

## 3 照射时机和照射剂量

实验研究观察到,血管成型术前或术后行血管内照射都能有效抑制血管内膜增生<sup>[4~7]</sup>,血管成型术后 48小时进行照射,其抑制新生内膜增生的效果明显,比术前或术后立即照射好<sup>[8]</sup>,这可能是在这段期间细胞增殖分裂最活跃,因而对射线最敏感。研究发现,血管平滑肌细胞的增殖在血管壁受到损伤后(即血管成型术后)立即发生,48小时达高峰,但临床上要在术后间隔一段时间再行照射有一定困难,因此提出在术中进行较大剂量照射,效果如何目前尚未见有报道。Weinberger等人<sup>[9]</sup>报告,观察 10、15和 20Gy的<sup>192</sup>Ir血管内照射后 30天的疗效,结果提示剂量应大于 10 Gy,才能有效地抑制血管成型术后新生内膜形成,防止血管再狭窄,剂量过低不仅不能抑制血管内膜增生,反而有促进作用。Conrado等人<sup>[10]</sup>认为剂量也不宜过大,否则可使后期并发症增加:对 22例血管成型术后的病人用<sup>192</sup>Ir照射,剂量分别为 18、20和 25Gy,平均照射时间 580±226s(160~929s),1个月后发现 25 Gy组病人出现亚急性完全闭塞和假性动脉瘤等并发症。Mazur等人<sup>[20]</sup>报道,同样用<sup>192</sup>Ir照射,剂量为 25 Gy,照射时间 600s,在随访期间却无并发症发生。Arbab-Zadeh等人<sup>[11]</sup>研究发现,放射源处于血管中央比不在血管中央更能明显减少照射剂量分布的不均匀性。Carter等人<sup>[4]</sup>分别用 5.5、18.5、37、111、222、851kBq的<sup>32</sup>P Palmaz-Schatz支架在猪冠状动脉球囊损伤模型进行量效研究:置入 28天后组织学检查发现高剂量组(111~851kBq)的新生内膜主要由纤维素、红细胞及炎性细胞组成,低剂量组(5.5~18.5kBq)的新生内膜主要由平滑

肌细胞组成,中剂量组的新生内膜扩大,由平滑肌细胞和基质蛋白组成;高、低剂量组的新生内膜面积和血管狭窄面积百分率分别为  $17.3 \pm 0.67 \text{mm}^2$  (26.0 ± 12.0)% 和  $1.63 \pm 0.97 \text{mm}^2$  (26.0 ± 7.0)%, 对照组为  $2.40 \pm 0.87 \text{mm}^2$  和 (37.0 ± 12.0)%。结果证明,放射性支架明显抑制了新内膜的增生 ( $P \leq 0.01$ ),并减轻血管狭窄 ( $P \leq 0.01$ ),但中剂量组的新内膜生成 ( $4.65 \pm 1.50 \text{mm}^2$ )及管腔狭窄 [(64.0 ± 16.0)%] 比对照组严重 ( $P \leq 0.01$ ),提示放射线与血管壁相互作用复杂,量效关系并不完全一致。

#### 4 临床应用

Teirstein等人<sup>[12]</sup>将55例放置血管内支架后再狭窄和刚放置血管内支架后的患者随机分成照射组和对照组,6个月后采用冠状动脉造影及血管内超声进行复查,结果显示照射组受照部位血管平均最小内径明显大于对照组 ( $2.43 \pm 0.78 \text{mm}$  对  $1.85 \pm 0.89 \text{mm}$ ,  $P < 0.02$ ),照射组血管再狭窄发生率 (17%) 明显低于对照组 (54%),未发现与照射有关的严重并发症。Waksman等人<sup>[3]</sup>观察了130例放置血管内支架后再狭窄病人行血管内照射的结果,经随访6个月,所有患者均未发现再狭窄和心脏事件等并发症,其中4例有症状复发的患者经冠状动脉造影亦未见治疗部位血管再狭窄迹象。Conrado等人<sup>[1]</sup>报道,对21例(22支冠状动脉)血管成型术后病人行<sup>192</sup>I血管内照射,6个月后冠状动脉造影显示20条动脉通畅,血管开放率达90.5%,血管平均内径由  $1.40 \pm 0.27 \text{mm}$  增加到  $1.62 \pm 0.80 \text{mm}$ ;在6~14个月随访中,却发现高剂量组(25Gy,9例)中2例在1个月左右发生亚急性完全闭塞,1例发生假性动脉瘤。研究者认为这是放射源未位于受照血管中央,导致血管一侧受照剂量过大,而另一

侧过低所致。Verin等人<sup>[2]</sup>用纯 $\beta$ 射线放射源<sup>90</sup>Y对15例术后病人进行血管内照射,6个月后冠状动脉显示血管开放率仅达60%,失败的原因可能是冠状动脉粥样硬化血管在气囊扩张术后呈偏心性,使局部血管壁照射剂量不均匀。

#### 6 前景及展望

放射性核素内照射治疗预防血管成型术后再狭窄为临床解决术后再狭窄开辟了一个新领域,但这方面工作尚有许多问题有待于进一步深入研究解决,主要有(1)照射剂量:射线与血管壁相互作用很复杂,剂量与疗效之间的关系并非完全一致,须明确临床上究竟需要多大剂量才能真正有效抑制血管内膜增生,同时尽可能减少对周围正常组织损伤;(2)最佳照射时间:研究显示在血管成型术后48小时照射效果最佳,但在临床上要在术后48小时再进行血管内照射却很困难;(3)最优治疗方式:采取何种方式才能使血管壁受到均匀照射;(4)血管内照射的远期效果如何评价。

#### 参考文献

- 1 Conrado JA et al. *Circulation*, 1997; 96 727
- 2 Verin V et al. *Circulation*, 1997; 95 1138
- 3 Waksman R et al. *Circulation*, 1995; 92 1388
- 4 Carter AJ et al. *Circulation*, 1996; 94 2364
- 5 Larid JR et al. *Circulation*, 1996; 93 529
- 6 Giedd KN et al. *Circulation*, 1997; 96 1-220
- 7 Waksman R et al. *Circulation*, 1997; 96 1-219
- 8 Waksman R et al. *Circulation*, 1995; 91 1533
- 9 Weinberger G et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phy*, 1996; 36 767
- 10 Mazur W et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phy*, 1996; 36 777
- 11 Arbab-Zadeh A et al. *Circulation*, 1997; 96 1-219
- 12 Teirstein PS et al. *N Engl J Med*, 1997; 336 1697

(收稿日期:1998-10-12)