

- 229P (7): 788- 792
- 13 Yokoyama K et al. J Nucl Med, 1999; 40(5): 229P 15 Lewis JS et al. J Nucl Med, 1999; 40: 177-183
- 14 Jason LJD et al. Eur J Nucl Med, 1998; 25 (收稿日期: 1998-11-20)

## 放射性支架对血管成形术后再狭窄的预防作用

北京医科大学第三医院肿瘤科(北京, 100083) 王俊杰 申文江\* 综述 贾廷珍审校

**摘要:** 自血管内支架问世以来, 经皮穿刺腔内冠状动脉成形术后的再狭窄发生率下降了10%。支架已经成为目前预防再狭窄的主要手段, 但是支架置入后的再狭窄率仍高达20%~30%, 放射性支架的引入为这一领域的研究和应用带来了新的活力。

**关键词:** 放射性血管内支架 血管成形术 血管再狭窄

经导管介入治疗是血管阻塞性疾病最常用的治疗手段之一, 尤其是经皮穿刺腔内冠状动脉成形术(PTCA)是冠状动脉阻塞性疾病非常有效的治疗方法。然而, 由于40%~60%患者在治疗后1年内发生再狭窄, 临床长期疗效受到限制; 血管内支架的安放可使再狭窄发生率降低10%, 但支架置入后再狭窄率仍高达成20%~30%。放射性血管内支架的应用则对预防血管成形术后的再狭窄开辟了新的有效的治疗途径。

### 1 放射性支架

本世纪初, 人们就认识到射线具有抑制结缔组织增生的作用。由于低剂量照射可以有效地预防术后瘢痕和瘢痕瘤的形成, 使人们联想到低剂量照射是否可以用于血管狭窄或阻塞性疾病扩张术后再狭窄的预防, 特别是将支架覆盖一层放射性核素或用放射性核素制成支架, 通过放射性核素持续释放射线来抑制血管平滑肌细胞的增生, 进而达到抑制血管内膜增厚的作用。1989年, Fischell等率先提出放射性支架的概念, 从此开辟了支架治疗的新天地。

由于放射性支架将永久置入人体, 故选择应用的放射性核素应释放射程短, 作用范围局限的 $\beta$ 射线。 $\beta$ 射线具有对血管病变周围正常组织损伤小和易于防护等优点; 而 $\gamma$ 射线的穿透力强, 不易于防护, 使其临床应用受到限制。

#### 1.1 体外试验

体外培养证明, 对平滑肌细胞照射3.0~20.0Gy后1~8天, 剂量与抑制效应呈依赖关系, ED<sub>50</sub>(半数有效剂量)为3.5Gy; 非增殖期平滑肌细胞较增殖期平滑肌细胞具有更强的亚致死性损伤修复能力; 利用DNA片段分析技术并没有发现射线可以诱发平滑肌细胞凋亡。对于射线抑制血管再狭窄的放射生物学基础, 通过对平滑肌细胞和内皮细胞照射后细胞达到融合时间的研究发现: 剂量大于20Gy照射可以引起细胞融合的长期延迟, 而小于20Gy的照射, 根据平滑肌细胞的增殖动力学不同, 可引起1~3年的短期延迟。

#### 1.2 动物实验研究

Laird等<sup>[1]</sup>利用半衰期为14.3天, 放射性活度为5.2 kBq(0.14 Ci)的<sup>32</sup>P放射性支

\* 北京医科大学第一医院肿瘤治疗中心(北京, 100034)

架(直径 5.0mm,长度 20mm)置入小型猪的正常髂动脉内,喂养至术后 28天,重复血管造影并取出髂动脉做病理分析,血管壁总照射剂量为 2.25Gy,血管造影显示血管管腔全部畅通,新生内膜面积减少 37%,管腔狭窄百分比减少 32%;病理学分析显示放射性支架置入后血管的中膜、外膜及周围组织的炎症反应和纤维化没有明显增加;扫描电镜显示这一剂量的照射没有抑制支架表面的内皮形成。由于该实验所设计的血管损伤程度较小,随访时间较短,故这一剂量对于较重的血管损伤反应和长时间的随访是否仍然有效尚不清楚。

Carter 等人<sup>[2]</sup>利用放射性活度为 111~851kBq(3~ 23Ci)的<sup>32</sup>P支架置入猪冠状动脉后研究不同剂量的效应关系,结果发现,3Gy的最低剂量照射组 4周后新生内膜面积、肌层细胞密度和新生内膜厚度均明显低于对照组,其中肌层和新生内膜细胞密度减少与受照射剂量呈反比关系,血栓发生率为 6%,与非放射性支架组比较没有显著差异。分析这种作用机制,是增殖期平滑肌细胞比血管内皮细胞的放射敏感性更高。

Hehrlein 等人<sup>[3]</sup>选用 148kBq(4Ci)和 481kBq(13Ci)两组<sup>32</sup>P支架置入兔髂动脉,结果高剂量组对内膜的抑制作用高于低剂量组,随访 4周时,两组均显示明显的抑制作用,12周时仅 481kBq组仍然有效;放射性支架组的新生内膜平滑肌细胞密度明显下降;扫描电镜显示,148kBq组 4周时内皮完全愈合,而 481kBq组内皮完全愈合需要 4周以上。作者认为,148kBq放射性活度的支架可以达到长期抑制新生内膜形成的目的。

放射性支架的作用机制可能是通过抑制或损伤血管平滑肌细胞的增殖来抑制新生内膜形成;另有学者认为,放射性支架置入血管后建立了一个电子屏障,抑制平滑肌细胞从肌层向内膜迁移<sup>[4,5]</sup>。

### 1.3 临床研究

一般临床应用的放射性支架的活度范围为 18.5~ 111kBq(0.5~ 3.0Ci),<sup>32</sup>P应用较多,其它的放射性支架如<sup>90</sup>Y正在试制当中。

1996年 10月,第一例放射性支架在美国 Kalamazoo 的 Borgess 医学中心置入人体。

IRIS(Isostent for Restenosis Intervention Study)协作组对 32例原发冠脉血管狭窄性疾病患者进行非随机的 18.5~ 37kBq(0.5~ 1.0Ci)<sup>32</sup>P放射性支架置入研究,支架置入术全部成功,没有一例患者发生严重的心脏并发症,随访 30天无一例发生亚急性支架血栓和治疗靶区的再血管化(revascularization),6个月后造影结果显示再狭窄发生率为 31%,而在单纯支架组再狭窄发生率为 41%<sup>[6]</sup>。

IRIS协作组在美国的另外 5个医学中心对 25例病人进行了 27.8~ 55.5kBq(0.75~ 1.5Ci)放射性支架置入的I期临床实验研究,支架的平均放射性活度为 42.2kBq(1.14Ci),结果提示,这一活度下的放射性支架是安全的,没有血栓形成或亚急性血管闭塞<sup>[6]</sup>。Heideberg 和 Milan也证明,111~ 222kBq(3~ 6Ci)的高放射性活度支架是安全的,临床结果于 1998年完成。德国的汉堡也于 1997年 6月开始了 111kBq(3.0Ci)、15mm长的<sup>32</sup>P放射性支架的应用研究。

从早期低放射性活度的放射性支架临床初步应用研究可以看出,这种技术的有效性促使人们进行大规模的临床随机实验,未来的研究将集中在确定减少新生内膜形成和提高远期疗效的安全有效剂量,选择最佳的、适用的、设计新型的放射性支架。

## 2 放射性支架与其它腔内近距离治疗的比较

目前,临床实验应用的血管内近距离治疗方法包括:①放射性支架,如<sup>32</sup>P和<sup>90</sup>Y $\beta$ 射线源;②以导管为基础的后装治疗系统,如<sup>192</sup>Ir和<sup>90</sup>Sr/<sup>90</sup>Y等 $\gamma$ 射线源;③液体充盈球囊

(liquid-filled balloon), 如  $^{186}\text{Re}/^{188}\text{Re}\beta$  射线源。其中,后两种治疗方法需要特殊的导管和

后装设备。表 1 列举了血管内不同放射治疗方法的优缺点

表 1 血管内放射治疗方法的比较

	高剂量后装 $^{192}\text{Ir}$	高剂量后装 $^{32}\text{P}$	手动后装 $^{90}\text{Y}$	手动后装 $^{192}\text{Ir}$	外照射 (电子线)	放射性支架 $^{32}\text{P}$
适用性	不适于冠状动脉	适于所有部位	适于所有部位	适于所有部位	只适于动静脉瘘	不适于动静脉瘘
射线种类	$\gamma$	$\beta$	$\beta$	$\gamma$	$\beta$	$\beta$
导管应用的可行性	不行	可行	可行	可行	不行 (但在正规放疗室内进行)	可行
治疗时间	2~ 4min	短	2.5~ 10min	27~ 43min	< 2min	难确定
放射防护要求	高	低	低	特殊防护设备	无	低
分次照射	不能	不能	不能	不能	能	不能
照射与扩张的关系	不能选择	不能选择	不能选择	不能选择	能选择	不能选择

与其它放射治疗技术比较,放射性支架有以下优点:①从理论上讲,这种支架与放射治疗技术的结合在所有环节都能从根本上有效地阻止血管再狭窄的发生;②放射性支架的置入不需要昂贵的后装设备及研制特殊的导管;③ $\beta$ 放射性支架活度较低,置入过程易于防护,且对周围正常组织影响小;④不需要特殊的放射源居中固定器械,血管壁接受的照射剂量较均匀,且贯穿血管损伤后增殖的全过程;⑤与以导管为基础的后装治疗系统比较, $^{32}\text{P}$ 支架的放射性活度在 18.5~ 185kBq (0.5~ 5.0 Ci)之间,而后装导管的放射性活度在 111~ 7 400MBq (30~ 2 000 mCi)之间;⑥新近研制的 BX<sup>TM</sup>支架没有结合点,柔韧性好,沿支架的剂量分布均匀,与 Palmaz-Schatz 支架比较, BX<sup>TM</sup>支架的最大和最小边缘组织剂量的差异小。

放射性支架面临的问题:①由于存在结合点和支架扩张不均匀 (因技术欠佳或病变特点所致),可能造成照射剂量不均匀;②需要寻找最佳剂量范围,使之能长期有效地抑制内膜增生而不产生明显的副作用;③尚不清楚放射性支架永久置入人体后对人体的远期损伤效应。放射性支架的安全性、有效性需要更深入地进行临床研究。

参 考 文 献

- 1 Laird R et al. Circulation, 1996; 93: 529
- 2 Carter AJ et al. Circulation, 1996; 94: 2365
- 3 Hehrlein C et al. Circulation, 1995; 92: 1571
- 4 Hehrlein C et al. Circulation, 1996; 93: 641
- 5 Rivard A et al. J Am Coll Cardiol, 1997; 29: 238A
- 6 Waksman R et al. Vasc Radiother Monitor, 1998; 1: 17

(收稿日期: 1998-12-21)