

文章编号: 1001-098X(2001)01-0031-03

β 源放射性支架的“糖果纸”样现象

任晓庆

(上海第二医科大学附属仁济医院心内科,上海 200001)

摘要: 临床上 β 源放射性支架出现边端再狭窄,即所谓的“糖果纸”样现象。其产生的机制可能为支架边端放射性活度降低,支架边缘组织损伤过大及支架边缘低剂量辐射刺激组织增生。解决边端再狭窄的对策为应用热、冷端支架及 γ 支架,增加支架端侧的放射性强度,使用钝边球囊安放支架等。

关键词: 再狭窄; 支架; 放射

中图分类号: Q274 R817.8

文献标识码: A

β 源放射性支架已成功应用于临床,其初步效果令人振奋^[1,2]。在放射性支架内,新生内膜增生完全抑制,再狭窄率几乎近于零,随访观察未见辐射所致副作用,但美中不足的是,在支架两端与组织交界处出现了再狭窄,即所谓“边缘效应”或“糖果纸”样现象。

支架端侧再狭窄并非放射性支架所独有,普通支架也可发生^[3],但在普通支架血管造影不易见到,这是因为支架端侧的内膜增殖与支架内部的内膜肥厚相一致,在血管腔内产生圆滑轮廓的缘故。而在放射性支架,由于支架内新生内膜增生完全被抑制,使得支架端侧的内膜增殖更为突出,暴露出所谓的“糖果纸”样现象。

1 β 源放射性支架抑制内膜肥厚的机制

放射性支架预防再狭窄,除其支架本身的机械性作用外,还存在下列可能的机制

1.1 辐射作用抑制平滑肌细胞增殖

通过损伤平滑肌细胞的增殖能力可抑制新生内膜的形成^[4]。研究证实,辐射所引起的细胞周期阻滞是通过 p53 的表达而实现的。P53 蛋白是 DNA 损伤诱导细胞分裂阻滞的重要生物调节分子,当细胞受到电离辐射而致 DNA 损伤后, p53 基因被激活, P53 蛋白水平急剧升高,半衰期延长。P53 蛋白再与其下游效应基因如 CIP1/WAF1, gadd45 及 mdm2 等靶序列结合,从而激活这些基因的转录,使其

mRNA 和蛋白表达水平平均升高,进而调节细胞周期进展,抑制细胞分裂增殖。

许多动物研究^[5,6]表明, β 放射性支架能够抑制支架内新生内膜增殖。然而另一些研究显示,放射性支架可刺激内膜肥厚^[7,8],或促进细胞内胶原沉积。在胆固醇饲养的猪冠脉模型^[9],于放射性支架植入 1 个月后仍有血管新生内膜肥厚,是因为血管仍处于损伤修复阶段。结果提示,放射性支架的低剂量照射刺激及血管损伤修复为动物模型再狭窄的主要原因。

1.2 建立一个“电子束屏障”,抑制平滑肌细胞迁移

常规支架植入,虽然祛除了血管弹性回缩及血管重构等再狭窄因素,但支架对血管壁产生慢性刺激,加速新生内膜增殖,导致支架内再狭窄^[7]。放射性支架的电离辐射作用,在血管壁与支架内腔之间构筑了一个“电子束屏障”,阻止任何平滑肌细胞或成纤维细胞向血管腔迁移^[10]。球囊导管灌注辐射为高剂量,一次性血管内照射,它主要通过抑制平滑肌细胞及成纤维细胞分裂增殖,甚至导致细胞死亡来预防再狭窄;而放射性支架呈连续性低剂量率辐射,它通过“电子束屏障”阻止平滑肌细胞迁移及成纤维细胞的侵入,继而抑制支架内腔的细胞增殖。

1.3 诱导平滑肌细胞凋亡

电离辐射不仅能够抑制平滑肌细胞的分裂增殖,而且能够诱导平滑肌细胞凋亡。电离辐射在预防再狭窄过程中,诱导血管平滑肌细胞凋亡可能是其机制之一。研究认为,在支架植入后早期阶段,放射性支架所在的动脉中膜有更多的凋亡细胞。

2 临床病人边端再狭窄

放射性支架的“糖果纸”样现象首先由 Albiero R 等^[1]提出。他们对 82 例病人放置的 122 个³²P 放

收稿日期: 2000-08-16

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (39970221)

作者简介: 任晓庆 (1963-),男,山东菏泽人,上海第二医科大学附属仁济医院心内科主治医师,医学博士,主要从事辐射抑制血管再狭窄的研究。

审校者: ①上海第二医科大学附属仁济医院心内科 黄定九

②上海第二医科大学附属仁济医院核医学科 黄钢

射性支架的临床预后随访 2 个月,结果支架内再狭窄率在放射性活度 $0.22 \sim 0.44 \text{M Bq}$ 时为 0,放射性活度在 $0.11 \sim 0.22 \text{M Bq}$ 时为 3%,而支架边端再狭窄率分别为 50% 和 41%;血管内超声检查示支架的近端及远端 $1 \sim 3 \text{mm}$ 处内膜增生,支架外侧段血管外弹力膜面积减少,血管发生重构,考虑其原因为支架边端放射剂量减少及球囊与血管直径比率太高,造成组织损伤严重。

3 “糖果纸”样现象产生的机制

3.1 支架边端辐射剂量降低^[11]

由于 β 射线的射程短,在组织中衰减迅速,故支架端侧组织所接受的辐射剂量锐减,而端侧组织所受的损伤刺激又大,极低的辐射剂量不足以抑制损伤增殖反应,从而导致“边缘效应”。

3.2 支架边端组织损伤增大

由于 PTCA 端的球囊长度大于支架,因而在用球囊扩张支架时,支架两端血管较支架内段血管遭受更大的扩张与损伤。血管内膜增生实为损伤刺激反应,故损伤严重的血管段内膜增生更为明显^[12,13]。

3.3 支架边端低剂量辐射刺激组织增生

有研究表明,低剂量辐射可刺激非损伤组织的增生^[8],由于支架邻近组织接受低剂量辐射,故可导致血管内膜增生。这是个最为棘手的难题,因为支架端侧总有一段血管接受较低剂量的辐射。

4 解决“糖果纸”样现象的对策^[14]

4.1 使用钝边球囊释放支架,减少对组织的损伤

如果边缘效应为球囊扩张诱导的支架边端损伤所致,解决的方法应为限制球囊损伤范围。最理想的举措是应用钝边球囊释放支架,以尽可能减少支架以外血管段的损伤范围。

4.2 热端支架

所谓“热端支架”即放射性支架加长,使辐射范围超过球囊损伤区域,使所有损伤血管段均受到足量照射,以抑制内膜增生。

4.3 冷端支架

如果“糖果纸”现象由支架端侧血管负性重构所致,则应加长支架两端非放射区域的长度,即所谓“冷端支架”,以消除损伤区的负性重构。

4.4 复合放射

更为精细有效的方法为复合放射,即植入放射

性支架后,再用核素灌注球囊照射。此方法保证了支架端侧损伤区域得到足够的辐射剂量。

4.5 增加支架端侧的放射性强度

由于支架边端的放射性强度降低,不能有效抑制血管新生内膜增生所造成的支架边端再狭窄。可在制作放射性支架时,增加支架端侧的放射性强度,使支架两端的放射活性高于中心,以使支架端侧组织接受足够的辐射剂量,以消除端侧低剂量所诱导的边缘效应。

4.6 自扩张放射性支架

应用自扩张放射性支架可减少对组织的损伤刺激及阻止血管重构,继以克服边缘效应。

4.7 γ 源支架

由于 γ 射线较 β 射线有更强的组织穿透力,故 γ 源支架对防止端侧再狭窄可能有效。然而, γ 射线对病人、亲属及医务人员可造成辐射,限制了它的临床应用。可选择低能量的 γ 源支架,既可提供有效临床效果,又最大限度地减少环境危害。

参考文献:

- [1] Albiero R, Adamian M, Kobayashi N, et al. Short- and intermediate-term results of ^{32}P radioactive β -emitting stent implantation in patients with coronary artery disease: The Milan dose-response study [J]. *Circulation*, 2000, 101: 18-26.
- [2] Moses JW, Ellis SG, Bailey SR, et al. Short-term (1 month) results of the dose response IRIS feasibility study of a beta-particle emitting radioisotope stent [J]. *J Am Coll Cardiol*, 1998, 31: 350A.
- [3] Hoffmann R, Mintz GS, Dussaillant GR, et al. Patterns and mechanism of in-stent restenosis: a serial intravascular ultrasound study [J]. *Circulation*, 1996, 94: 1247-1254.
- [4] Hehrlein C, Stintz M, Kinscherf R, et al. β -particle-emitting stents in a porcine coronary restenosis model: a dose-response study [J]. *Circulation*, 1996, 94: 2364-2368.
- [5] Hehrlein C, Steintz M, Kinscherf R, et al. Pure β -particle-emitting stents inhibit neointima formation in rabbits [J]. *Circulation*, 1996, 93: 641-645.
- [6] Carter AJ, Laird JR, Bailey LR, et al. Effects of endovascular irradiation from a β -particle-emitting stent in a porcine coronary restenosis model: a dose-response study [J]. *Circulation*, 1996, 94: 2364-2368.
- [7] Farb A, Sangiorgi G, Carter AJ, et al. Pathology of acute and chronic coronary stenting in humans [J]. *Circulation*, 1999, 99: 44-52.
- [8] Weinberger J, Amols H, Ennis RD, et al. Intracoronary irradiation: dose response for the prevention of

restenosis in swine[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1996, 36: 767-775.

[9] Carter AJ, Scott D, Bailey LR, et al. High activity ^{32}P stents promote development of atherosclerosis at six months in a porcine model[J]. *Circulation*, 1997, 96(suppl 1): I-607.

[10] Laird JR, Carter AJ, Kufs WM, et al. Inhibition of neointimal proliferation with low-dose irradiation from a β -particle-emitting stent[J]. *Circulation*, 1996, 93: 529-536.

[11] Janicki C, Duggan DM, Coffey CW, et al. Radiation dose from a phosphorous- 32 impregnated wire mesh

vascular stent[J]. *Med Phys*, 1997, 24: 437-445.

[12] Dussailant GR, Mintz GS, Pichard AD, et al. Small stent size and intimal hyperplasia contribute to restenosis: a volumetric intravascular ultrasound analysis[J]. *J Am Coll Cardiol*, 1995, 26: 720-724.

[13] Ikari Y, Hara K, Tamura T, et al. Luminal loss and site of restenosis after Palmaz-Schatz coronary stent implantation[J]. *Am J Cardiol*, 1995, 76: 117-120.

[14] Serruys PW, Patrick KI. I like the candy, I hate the wrapper: The ^{32}P radioactive stent[J]. *Circulation*, 2000, 101: 3-7.

The problem of the "candy wrapper" for β -particle emitting stent implantation

REN Xiao-qing

(Renji Hospital, Shanghai Second Medical University, Shanghai 200001, China)

Abstract There is an "edge effect" or "candy wrapper" problem at the stent edges for β -particle emitting stent implantation. The mechanism for "candy wrapper" may conclude low activity level of radiation, aggressive injury to vessel at the margins of the stent and neointimal proliferation due to low-dose radiation stimulation. The methods to solve the "candy wrapper" could be proposed (1) the square-shouldered balloon, (2) the cold-end stent, (3) the hot-end stent, (4) a self-expanding radioactive stent, (5) the γ -stent and so on.

Key words restenosis; stent; radiation

文章编号: 1001-098X(2001)01-0033-05

电离辐射对血管内皮细胞影响的研究

陈建伟

(上海第二医科大学附属仁济医院核医学科, 上海 200001)

摘要: 利用放射性核素血管内照射治疗血管再狭窄逐渐受重视,但其作用机制未完全清楚。血管再狭窄是动脉损伤后的愈合反应,内皮细胞参与愈合过程。血管内皮损伤作为血管再狭窄的始动因素,内皮细胞的增殖与凋亡影响和干预再狭窄的过程。电离辐射影响血管内皮细胞的存活、凋亡、增殖、表型、功能等。通过电离辐射对血管内皮细胞影响的研究将有助于再狭窄的防治。

关键词: 电离辐射; 内皮细胞; 再狭窄

中图分类号: Q274 **文献标识码:** A

PTCA(经皮冠状动脉腔内成形术)在治疗阻塞性冠状动脉疾病方面得到了广泛应用,但是成功的PTCA后再狭窄发生率大约为30%~50%^[1-4]。

为了阻止或明显降低再狭窄的发生率,已经采取多种药物治疗方法,但疗效均不显著^[5]。血管内放射性治疗作为一种极有希望的方法正在被越来越多的人所接受。在一些动物实验和初步临床试验中,放射性内照射治疗抑制了血管平滑肌细胞的增殖和新生内膜的增生,取得了可喜的成果。但是,降低的再狭窄的发生率仍不令人满意,有作者^[6,7]推测血管内皮损伤、内皮化延迟是其中重要原因之一。内皮损伤作为

收稿日期: 2000-11-06

作者简介: 陈建伟(1970-),男,江苏武进人,上海第二医科大学附属仁济医院核医学科医师,硕士研究生,主要从事放射性核素抑制血管再狭窄的研究。

审校者: 上海第二医科大学附属仁济医院核医学科 黄钢