

文章编号: 1001-098X(2001)01-0038-04

# 核素内照射防治血管成形术后再狭窄

刘宏莉

(南京东南大学医学院医学影像系, 江苏南京 210009)

**摘要:** 血管介入术后的再狭窄严重影响术后远期疗效。在各种防治再狭窄的方法中,放射性核素血管内照射逐渐成为一种极有前途的新方法,与之相关的设备,剂量以及随之而来的并发症也逐渐为人们所认识。目前看来,此法仍较为可行。

**关键词:** 血管成形术; 再狭窄; 血管内近距离疗法; 放射疗法

中图分类号: R817.8

文献标识码: A

## 1 引言

经皮血管成形术及支架术后的再狭窄仍是目前临床面临的重要课题。迄今,有关再狭窄的机制尚未明了,一般认为再狭窄与血管弹性回缩、内膜增生及血管重构等有关,最近又有学者分别认为单核巨噬细胞及血小板源性的生长因子、血管平滑肌细胞凋亡是这一过程的主要始动因素,同时血管的损伤程度及支架的置入也是其中不可忽视的原因。在过去的近20年内,有关再狭窄的预防和治疗方法层出不穷,但是,几乎所有的方法都未能被前瞻性和随机对照的临床研究所证实。最近,许多动物和临床实验均表明,血管成形术及支架术后使用 $\gamma$ 或 $\beta$ 放射源或植入放射性支架均可降低术后再狭窄率<sup>[1-7]</sup>。

## 2 血管内照射系统及放射源

### 2.1 照射系统的种类

血管内照射系统主要有两类:一类是以导管为基础的系统,在短时间内大剂量照射血管壁;另一类是放射性支架,实行持续低剂量的照射<sup>[8,9]</sup>。以导管为基础的系统包括以下三种:①带放射源的导丝:长度为26~30mm的放射源附着在导丝远端,随导丝沿着导管抵达病变靶部位。这类系统通常使用后装设备手动或自动定位放射源导丝;②放射性粒子源:单一或成串的颗粒样放射源沿导管移动;③放射活性液体充盈球囊:将放射性液体充盈普通的血管扩张球囊<sup>[10]</sup>。放射性支架的活化形式有以下几种:①离子直接植入法:将<sup>31</sup>P原子包埋在金属支架内,然

后通过核反应堆处理,使其转变为<sup>32</sup>P放射性支架;②特定离子轰击法:将支架置于回旋加速器中,然后用重氢核轰击,金属支架上就会带有几种放射性同位素,最后,再用质子轰击,减低其释放的 $\gamma$ 射线量;③其它方法:电子沉积法,一般用于制作 $\gamma$ 射线支架,还有放射性金支架、磷酸胆碱支架等。

尽管放射性支架有较好的抑制内膜增生的效果,但是有人却认为,与以导管为基础的放射系统相比,即使两者释放的累积剂量相同,放射性支架的效果也要逊于前者<sup>[4-6,11-13]</sup>。

### 2.2 放射源的种类

目前用于血管内照射的放射源主要有两种: $\gamma$ 源和 $\beta$ 源。 $\gamma$ 源穿透力强,随距离衰减慢,防护要求高,而且强度较低,照射时间需适当延长。 $\beta$ 源穿透力弱,对周围组织辐射少,而且能量较高,照射时间相对较短,但对于一个偏心性的放射源来讲, $\gamma$ 源好于 $\beta$ 源<sup>[3,6,9,13]</sup>。

## 3 影响放射源剂量的因素

绝大多数冠状动脉粥样硬化的病人的动脉壁内均有钙质的沉积,因此,在进行内照射时会影响放射源剂量的衰减。它对高能量的 $\gamma$ 源(380keV,<sup>192</sup>Ir)无明显影响,但却可使低能量的 $\gamma$ 源(30keV,<sup>125</sup>I)有30%的损失,损失率与钙斑厚度、钙斑与放射源之间的角度有关。对于 $\beta$ 源(2.3MeV,<sup>90</sup>Y),损失可高达80%,影响因素除以上两点外还与钙斑的深度有关,位置越深,损失越大。而血管内原有的支架可使低能量的 $\gamma$ 源和 $\beta$ 源在支架的外膜面剂量降低,而内膜面剂量增高,对于高能量的 $\gamma$ 源则无明显影响。

对于放射性支架,其在体内的剂量分布受到动脉硬化斑块的形状、病变的对称性及其自身的膨胀程度等因素影响<sup>[4,9,14,15]</sup>。

收稿日期: 2000-10-15

作者简介: 刘宏莉(1976-),女,黑龙江拜泉人,南京东南大学医学院硕士研究生。

审校者: 南京东南大学医学院附属中大医院放射科 滕皋军

## 4 内照射的剂量

### 4.1 累积辐射剂量

实验证明,14~20Gy的照射剂量可以抑制动物模型中的内膜增生,而过低剂量的辐射( $<10\text{Gy}$ )可以刺激增生,而且血管成形术后48h实行内照射要比术后立即进行的效果要好。临床研究亦证实,8~25Gy的照射剂量可以获得较好的早期和晚期效果<sup>[3,8,16]</sup>。Serruys PW等<sup>[6,8]</sup>认为,只要不超过引起损害效应的剂量,那么照射量越多,抑制内膜增生越明显。照射剂量过大,可能会导致动脉破裂或动脉瘤形成。

### 4.2 放射剂量率

内照射的效果如何,不仅取决于累积剂量,更重要的还与剂量率和剂量率时间间隔(doserate time interval)这两个参数有关。最近,尚有学者提出了“相反剂量率效应”(inverse dose rate effect):在体外对某一细胞株照射,0.6cGy/min抑制增生的效果要比0.2和2.6cGy/min都好。这就是相反剂量率效应的表现,因为这些细胞在特定剂量率下被选择性地阻滞在放射敏感度较高的 $G_0$ 期,从而有效地阻断了细胞周期,进而抑制了细胞增生<sup>[6,17,18]</sup>。

## 5 血管内照射的副作用

### 5.1 内皮化延迟

血管内照射在抑制内膜增生的同时也导致了血管内皮化的延迟,而且随剂量增加,延迟时间也增加。照射组内皮细胞密度明显低于对照组,高剂量组要比低剂量组更低<sup>[5,11,19]</sup>。

### 5.2 血栓形成

急性血栓发生于介入术中或术后早期,亚急性血栓发生于术后30d之内。这两种情况都有不稳定的临床症状及血管造影表现。晚期血栓是指30d后发生的血栓,病人可以无症状,仅在随访血管造影时表现为管腔完全闭塞。极晚期血栓(late late thrombosis)发生在6个月之后,多为完全闭塞<sup>[20]</sup>。

Vodovotz Y等<sup>[18]</sup>认为,内照射诱导了亚急性血栓的形成,而且随照射剂量的增加,血栓形成率增加,但并不导致管腔狭窄。

晚期血栓形成的机制尚未明了,可能与纤维沉积及血小板聚集,延迟内皮化,血管痉挛及血管反应力下降,支架周围组织的糜烂及动脉夹层的未愈合(unhealed dissection)等因素有关。目前,关于如何

防治晚期血栓尚无定论,有人用延长抗血小板治疗随访6个月后获得了较满意的疗效,也有人认为,使用加快血管愈合的药物或限制支架与内照射治疗同时应用,也可防治晚期血栓。

### 5.3 动脉瘤形成

目前认为,动脉瘤的形成与内照射所致的动脉壁内细胞致死性或亚致死性损伤、动脉壁变薄及动脉夹层(unhealed dissection)延迟愈合等因素有关<sup>[8]</sup>。

### 5.4 边缘效应(edge effect)

Hehrlein C等<sup>[5,11]</sup>首先报道了支架边缘的再狭窄,即边缘效应。他们在兔髂动脉模型中置入放射性支架后有效地抑制了内膜增生,但12周之后支架边缘出现了明显再狭窄。Albiero R等<sup>[7]</sup>在<sup>32</sup>P放射性支架的临床应用中发现,随着支架活性增高,支架内再狭窄率降低,边缘再狭窄率则升高,他们将其形象地比喻为“糖果纸”(candy wrapper)现象,而且认为边缘再狭窄是因为距支架边缘2~3mm处的内膜增生和距其4~10mm处的血管外弹力膜收缩引起的血管重构这两方面因素导致的,而造成这两方面因素的原因主要有两个:其一是由于支架边缘的低剂量辐射,其二是由于支架植入时引起的血管损伤。其实,在传统支架植入后也同样发生了边缘再狭窄,只不过是由于支架内部与边缘处内膜都是增生的,因而血管造影上表现不出来,而放射性支架植入后,仅支架内狭窄被抑制,当然边缘狭窄就会明显了。

边缘再狭窄是易发于支架近端或远端还是两者均易发还不清楚,但是研究发现:球囊-动脉比率(balloon-to-artery ratio)越高即损伤越重的动脉及病变管径越小的动脉越易发生边缘再狭窄<sup>[6,7]</sup>。

目前,针对边缘再狭窄提出了下面几种新措施:使用方肩球囊(square shoulder balloon)或冷末端支架、热末端支架,也可将放射性支架与以导管为基础的系统联合使用。如果球囊诱导的损伤及低剂量辐射是边缘再狭窄的原因,那么就采用方肩球囊加热末端支架联合治疗的方式,这样既减少了损伤又增加了辐射剂量。如果只是损伤部位受低剂量辐射诱导的血管重构造成了边缘再狭窄,那么就只要增加一段非放射性支架,即用冷末端支架就可以了。但如果不仅仅只是由于血管重构,还包括损伤后的愈合过程中的内膜增生,那么单一的冷末端支架就不起作用了。联合治疗即是在放射性支架植入后,再将放射源放在支架以外球囊部分的末端内,目的是保

证受损部位受到合适的辐射。如果联合治疗及热末端支架治疗后仍会出现支架外围的血管重构,我们可以使用自膨式放射性支架<sup>[6]</sup>。

综上所述,血管内照射治疗血管成形术后再狭窄能否改变血管介入的全貌,将取决于它的远期效果和副反应,但是,目前看来,仍是一个较为可行的方法。

#### 参考文献:

- [1] Rubin P, Williams JP, Riggs PN, et al. Cellular and molecular mechanisms of radiation inhibition of restenosis. part I role of the macrophage and platelet-derived growth factor [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1998, 40(4): 929-941.
- [2] Malik N, Francis SE, Holt CM, et al. Apoptosis and cell proliferation after porcine coronary angioplasty [J]. *Circulation*, 1998, 98(14): 1657-1665.
- [3] Teirstein P.  $\beta$ -radiation to reduce restenosis. Too little; too soon? [J]. *Circulation*, 1997, 95(5): 1095-1097.
- [4] Wardeh AJ, Kay IP, Sabate M, et al. Beta-particle-emitting radioactive stent implantation. A safety and feasibility study [J]. *Circulation*, 1999, 100(16): 1684-1689.
- [5] Hehrlein C, Gollan C, Dorges K, et al. Low-dose radioactive endovascular stent prevent smooth muscle cell proliferation and neointimal hyperplasia in rabbits [J]. *Circulation*, 1995, 92(6): 1570-1575.
- [6] Serruys PW, Kay IP. I like the candy, I hate the wrapper the  $^{32}\text{P}$  radioactive stent [J]. *Circulation*, 2000, 101(1): 3-7.
- [7] Albiero R, Adamian M, Kobayashi N, et al. Short-and intermediate-term results of  $^{32}\text{P}$  radioactive  $\beta$ -emitting stent implantation in patients with coronary artery disease. The milan dose-response study [J]. *Circulation*, 2000, 101(1): 18-26.
- [8] Bertrand OF, Lhnert S, Mongrain R, et al. Early and late effects of radiation treatment for prevention of coronary restenosis a critical appraisal [J]. *Heart*, 2000, 82(6): 658-662.
- [9] Allen LIX, Wang R, Yu C, et al. Beta versus gamma for catheter-based intravascular brachytherapy dosi-

metric perspectives in the presence of metallic stents and calcified plaques [J]. *Int J Radiat Biol Phys*, 2000, 46(4): 1043-1049.

- [10] Amols HI, Reinstein LE, Weinberger J. Dosimetry of a radioactive coronary balloon dilation catheter for treatment of neointimal hyperplasia [J]. *Med Phys*, 1996, 23(10): 1783-1788.
- [11] Hehrlein C, Stintz M, Kinscherf R, et al. Pure  $\beta$ -emitting stent inhibit neointima formation in rabbits [J]. *Circulation*, 1996, 93(4): 641-645.
- [12] Taylor AJ, Gorman PD, Farb A, et al. Long-term coronary vascular response to  $^{32}\text{P}$   $\beta$ -particle emitting stents in a canine model [J]. *Circulation*, 1999, 100(23): 2366-2372.
- [13] Taylor AJ, Gorman PD, Hudak C, et al. The 90-day coronary vascular response to  $^{90}\text{Y}$   $\beta$  particle emitting stents in the canine model [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000, 46(4): 1019-1024.
- [14] Fan P, Chiu-Tsao S, Ravi K, et al. Effect of calcium on dose distribution in intravascular brachytherapy [J]. *Am J Cardiol*, 1999, 84(6A): 3p.
- [15] Fan P, Chiu-Tsao S, Ravi K, et al. Effect of stent on radiation dosimetry in an in-stent restenosis model [J]. *Am J Cardiol*, 1999, 84: 10p.
- [16] Serruys PW, Levendag PC. Intracoronary brachytherapy the death knell of restenosis or just another episode of a never-ending story? [J]. *Circulation*, 1997, 96(3): 709-712.
- [17] Carter AJ, Scott D, Bailey L, et al. Dose-response effects of  $^{32}\text{P}$  radioactive stents in an atherosclerotic porcine coronary model [J]. *Circulation*, 1999, 100(14): 1548-1554.
- [18] Vodovotz Y, Waksman R, Kim W H, et al. Effects of intracoronary radiation on thrombosis after balloon overstretch injury in the porcine model [J]. *Circulation*, 1999, 100(25): 2527-2533.
- [19] Costa MA, Sabate M, van der Giessen W J, et al. Late coronary occlusion after intracoronary brachytherapy [J]. *Circulation*, 1999, 100(8): 789-792.
- [20] Waksman R. Late thrombosis after radiation. Setting on a time bomb [J]. *Circulation*, 1999, 100(8): 780-782.

## Endovascular radiation with radioisotope and the restenosis after vascular intervention

LIU Hong-li

(The medical collage of South-east university, Jiangsu Naning 210009, China)

**Abstract** Restenosis after vascular intervention influences the long-term curative effect seriously. Among the ther-

apies for the reduction of restenosis, the endovascular radiation with radioisotopes is a promising new avenue. At present, the relative device, dose and the attendant complications have been gradually recognized. Anyway, it is still a practicable way.

**Key words** angioplasty; restenosis; intravascular brachytherapy; radiation

(上接第 26页)

- [6] Nath R, Anderson LL, Meli JA, et al. Code of practice for brachytherapy physics Report of the AAPM radiation therapy committee task group NO. 56[J]. *Med Phys*, 1997, 24: 1557-1579.
- [7] Wu A, Zwicker D, Sternick ES. Tumor dose specification of I-125 seed implants [J]. *Med Phys*, 1985, 12: 27-31.
- [8] Chen Y, Stanton RE, Holst RJ, et al. Treatment planning for prostate implant with loose seeds [J]. *Med Phys*, 1997, 24: 1141-1145.
- [9] Nath R, Anderson LL, Luxton G, et al. Dosimetry of interstitial brachtherapy sources: Recommendations of the AAPM radiation therapy committee task group NO. 43 [J]. *Med Phys*, 1995, 22: 209-233.
- [10] Williamson JF, Coursey BM, DeWerd LA, et al. Guidance to users of Nycomed Amersham and North American Scientific, Inc, I-125 interstitial sources: Dosimetry and calibration changes: Recommendations of the American Association of physicists in Medicine Radiation Therapy Committee Ad Hoc Subcommittee on low-energy [J]. *Med Phys*, 1999, 26: 570-573.
- [11] Kleinberg L, Wallner K, Roy J, et al. Treatment-related symptoms during the first year following transperineal I-125 prostate implantation [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1994, 28: 985-990.
- [12] Wallner K, Roy J, Harrison L. Low risk of perioperative infection without prophylactic for transperineal prostate brachytherapy [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1996, 36: 681-683.
- [13] Beyer DC, Priestley JB. Biochemical disease-free survival following I-125 prostate implantation [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1997, 37: 559-563.
- [14] Ohono M, Wheeler TM, Scardino PT. The new American Joint Committee on Cancer and International Union Against Cancer TNM classification of prostate cancer [J]. *Cancer*, 1994, 73: 104-114.
- [15] Armstrong JG, Anderson LL, Harrison LB. Treatment of liver metastases from colorectal cancer with radioactive implants [J]. *Cancer*, 1994, 73: 1800-1804.
- [16] Martinez-Monge R, Nag S, Nieroda CA, et al. Iodine-125 brachytherapy in the treatment of colorectal adenocarcinoma metastatic to the liver [J]. *Cancer*, 1999, 85: 1218-1225.
- [17] Chen A, Galloway M, Landreneau R, et al. Intraoperative I-125 brachytherapy for high-risk stage I non-small cell lung carcinoma [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1999, 44: 1057-1063.
- [18] Mittal BB, Nemcek AA, Sider L. Malignant tumors invading chest wall: Treatment with CT-directed implantation of radioactive seeds [J]. *Radiology*, 1993, 186: 901-903.
- [19] Schuricht AL, Spitz F, Barbet D, et al. Intraoperative radiotherapy in the combined modality management of pancreatic cancer [J]. *Am Surg*, 1998, 1043-1049.

## Implantation with $^{125}\text{I}$ seeds for the treatment of tumor

YUE Lu

(Institute of Radiation Medicine, Fudan University Shanghai, 200032, China)

**Abstract** The  $^{125}\text{I}$  with special biological and physical characters is available to interstitial brachytherapy. The  $^{125}\text{I}$  seeds implantation is widely used in treating malignant tumor abroad. Implantation with  $^{125}\text{I}$  seeds is an important and effective method in the treatment of prostate cancer, but it is performed as pilot study in the treatment of other tumors.

**Key words** interstitial brachytherapy; iodine-125; treatment of tumor