

新型³²P 支架产生“边缘效应”的探讨

高东升 陈润芬 黄定九 李文新 倪幼方

【摘要】 目的 观察一种新型³²P 支架是否形成“边缘效应”。方法 32 只不锈钢支架,其中 16 只经 Ni-P 复合镀法使其载带放射性³²P,平均活度为(13.69 ± 5.55) kBq,另外 16 只以同法镀无放射性的³¹P 作为对照,将 2 种支架配对并随机安排,分别置入 16 只新西兰大白兔(A 组 8 只,直接置入支架;B 组 8 只,球囊损伤血管内皮后再置入支架)的两侧髂动脉中。术后 30 d,通过血管造影和组织图像分析,评价支架边缘部位的管腔变化及血管内膜的增生程度。结果 A 组³²P 支架和对照支架边缘部位的血管造影、组织图像分析结果差异均无显著性(P 均 > 0.05)。B 组³²P 支架边缘部位的血管内径、管腔面积明显小于对照支架,而血管狭窄程度、内膜面积则大于对照支架($P < 0.05$, $P < 0.01$)。结论 放射性支架“边缘效应”的形成是血管损伤和支架边缘活度显著降低共同作用的结果。

【关键词】 内皮,血管;支架;近距离放射疗法;磷放射性同位素;边缘效应;兔

The effect of a new kind of ³²P radioactive stents on the edge stenosis GAO Dong-sheng*, CHEN Run-fen, HUANG Ding-jiu, et al. *Department of Cardiology, Shanghai Chest Hospital, Shanghai 200030, China

【Abstract】 Objective To evaluate whether the implantation of a new kind of ³²P radioactive stents causes edge stenosis in rabbits. **Methods** Sixteen ³²P-β-emitting stents [average activity (13.69 ± 5.55) kBq] made by chemical electroplating, pared with 16 nonradioactive stents, were placed separately, each in the right or left iliac artery of 2 rabbit groups of 8, group A and group B. The rabbits of group B underwent a preparative intravascular balloon dilatation injury in the target arteries. Animals were sacrificed after 30 d and histological analysis and angiography were performed. **Results** There were no significant difference in the results of angiography and histological analysis between radioactive stents and control stents in group A. In group B, the lumen diameter, lumen area of the artery at the edges of radioactive stents were smaller than that of control stent group; but the percentages of edge stenosis, neointimal area were greater than that of control stent group ($P < 0.05$, $P < 0.01$). **Conclusion** The formation of edge restenosis is caused by the combination of stent injury and radioactivity falling off at the edge of the stent; and to lessen the artery injury at the edge of stent and/or to increase the radioactivity may prevent the edge stenosis.

【Key words】 Endothelium, vascular; Stents; Brachytherapy; Phosphorus radioisotopes; Edge effect; Rabbits

研究表明,放射性支架可使支架内再狭窄率大大降低^[1],但损伤内的再狭窄率仍然很高,主要为支架的边缘部位(支架两端至其外侧 5 mm 范围的血管)发生狭窄^[2]。在发生“边缘效应(edge effect)”的血管部位有大量基质胶原,特别是 I 型胶原的沉积,血管内超声检查发现为低回声斑块,这显然与内膜增生有关^[3]。“边缘效应”严重影响放射性支架防治再狭窄形成的作用。其原因目前尚不清楚。笔者采用 Ni-P 复合镀法^[4]制备³²P 支架,观察其是否形成“边缘效应”,并探讨了“边缘效应”的形成机制,现报道如下。

材料与方 法

1. 实验动物。雄性新西兰大白兔 16 只,体重 2.5 ~ 3.0 kg,常规饲料喂养,随机分为 A 组:直接置入支架,B 组:球囊损伤血管内皮后置入支架,每组各 8 只。

2. 放射性支架制备。共 32 只不锈钢支架,直径 3.0 cm,长 16 mm。其中 16 只经复合镀法使其载带³²P(半衰期 14.3

d,平均活度为(13.69 ± 5.55) kBq,由中国科学院上海原子核研究所制备。经反复压缩-扩张 3 次,放射性损失 $< 1\%$;经超声下 15 min、酒精浸泡 48 h 等处理,未检出放射性物质渗漏。另外 16 只以同法镀无放射性³¹P 作为对照。双盲法将 2 种支架配对并随机安排。

3. 髂动脉支架置入术。术前 1 d 口服阿司匹林 25 mg。经静脉注射质量分数为 3% 的戊巴比妥钠(按体重 0.5 ml/kg)麻醉后,右侧颈总动脉插管进行双侧髂动脉造影,数字减影血管造影(DSA)测量髂动脉内径,确定所需球囊内径,使球囊直径与血管直径之比为 1.1 ~ 1.2(所用球囊长度均为 20 mm)。A 组动物直接置入支架,B 组动物置入支架前先用球囊拉伤髂动脉内皮:将球囊送入髂动脉,灌注造影剂扩张球囊,X 线透视下监视球囊扩张,保持一定阻力,缓缓回撤球囊 2 cm,抽空球囊,推送球囊复位后再次行扩张与回撤,反复拖拉 3 次。按事先随机分配的方案,将 2 种支架分别置入两侧髂动脉,扩张压力为 810.6 kPa,时间 30 s。10 min 后再次行髂动脉造影。术后继续常规喂养。术后 3 d 内每天肌注青霉素 80 万 U,庆大霉素 8 万 U。术后 1 个月内口服肠溶阿司匹林 10 mg/d。

作者单位:200030 上海市胸科医院心内科(高东升、倪幼方);上海第二医科大学附属仁济医院心内科(陈润芬、黄定九);中国科学院上海原子核研究所(李文新)

4. 血管造影分析。术后 30 d 再次行髂动脉造影。测量术后即刻和术后 30 d 支架近端及远端边缘的管腔内径(支架边缘指支架两端外侧 5 mm 处), 计算机自动判断狭窄程度。

5. 组织图像分析。术后 30 d 造影结束后, 分离双侧髂动脉, 获取支架边缘部位血管, 制备石蜡切片, HE 染色, 以自动图像分析系统测量以下指标: 管腔面积、内弹力板包绕面积(IEL)和外弹力板包绕面积(EEL), 并计算内膜面积(IEL-管腔面积)。

6. 统计学处理。用 SAS 软件。数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 行配对 t 检验。

结 果

1. 血管造影结果(表 1)示, 术后 30 d A 组和 B 组 2 种支架近端及远端边缘部位血管的内径均比置入后即刻减小(P 均 < 0.01)。A 组在支架置入后即刻及术后 30 d 2 种支架边缘部位的内径及狭窄程度差异均无显著性(P 均 > 0.05)。B 组 ^{32}P 支架两端边缘的内径均显著小于对照支架($P < 0.05$), 而两端边缘的狭窄程度显著大于对照支架($P < 0.05$)。

2. 组织图像分析结果(表 2)示, A 组 2 种支架近端及远端边缘部位血管的管腔面积、内膜面积、IEL 和 EEL 差异均无显著性(P 均 > 0.05)。B 组 ^{32}P 支架两端边缘的管腔面积小于对照支架($P < 0.05$), 内膜面积则大于对照支架($P < 0.01$)。

以上结果表明, A 组 2 种支架均未发生边缘效应, 而 B 组 ^{32}P 支架的两端边缘部位血管发生了“边缘效应”。提示“边缘效应”是活度降低和内皮损伤共同作用的结果。

讨 论

“边缘效应”的发生主要与较高的球囊/管腔比例、较小的参照血管直径、病变时间较长等因素有关^[5]。其原因目前认为主要有以下几点: ①支架置入过程中, 超出支架末端的球囊造成血管损伤, 但该部分血管没有支架覆盖, 导致支架的边缘部位内膜增生^[6]; ② ^{32}P 发射的 β 射线具有穿透力差、照射距离短的特点, 使支架两端的吸收剂量明显降低, 不足以抑制内膜增生^[7]; ③高剂量照射可抑制细胞增殖, 但低剂量照射反而刺激细胞增殖, 促进内膜增生^[8]; ④支架外边缘部位血管的重构作用^[9]; ⑤“地理丢失(geographical miss)”, 即病变的近端或远端在介入治疗时未被照射源完全覆盖^[10]。本研究中所用球囊均为 20 mm, 而支架均为 16 mm, 即球囊仅仅超出支架两端各 2 mm, 球囊对支架两端血管的损伤可以忽略, 故 A 组未产生“边缘效应”。而 B 组由于采用内皮拉伤, 对血管的损伤较大, 可以促使血管平滑肌细胞(SMC)由中膜向内膜迁移并明显增生, 且 B 组 ^{32}P 支架边缘部位的活度明显下降, 对该部位血管壁照射不足, 不但不能抑制细胞增殖, 促使细胞凋亡或细胞死亡, 反而刺激了细胞和内膜的修复和过度增生^[11]。故笔者认为: 血管损伤与活度降低共同导致了放射性支架的边缘部位发生明显狭窄。

Van der Giessen 等^[12]使用一种一半为 ^{32}P 另一半为无放射性的支架, 通过边缘保护技术(STEP)置入小型猪的冠状动脉中, 与无放射性的对照支架比较, 12 周后经造影、血管内超声及组织学观察发现: 在支架放射段与非放射段的接合部, 血管内膜增生明显, 而 ^{32}P 支架及对照支架的两端边缘均未

表 1 2 组支架置入后即刻及术后 30 d 2 种支架边缘部位血管造影结果

时 间	指 标	A 组		B 组	
		^{32}P 支架	对照支架	^{32}P 支架	对照支架
支架置入后即刻	近端边缘血管内径(mm)	2.32 ± 0.16	2.38 ± 0.21	2.55 ± 0.16	2.58 ± 0.14
	远端边缘血管内径(mm)	2.24 ± 0.15	2.34 ± 0.25	2.46 ± 0.17	2.46 ± 0.11
术后 30 d	近端边缘血管内径(mm)	1.98 ± 0.16 (3.78) [△]	2.04 ± 0.14 (3.69) [△]	2.03 ± 0.14 (2.83, 5.35) ^{*△}	2.15 ± 0.10 (4.52) [△]
	远端边缘血管内径(mm)	1.87 ± 0.17 (3.84) [△]	1.98 ± 0.28 (3.88) [△]	1.83 ± 0.12 (2.51, 6.44) ^{*△}	2.00 ± 0.09 (4.76) [△]
	近端边缘狭窄程度(%)	15.54 ± 2.46	15.36 ± 3.21	19.40 ± 1.30 (3.14) [*]	15.20 ± 1.40
	远端边缘狭窄程度(%)	18.64 ± 8.00	16.43 ± 5.16	18.00 ± 4.60 (3.47) [*]	14.80 ± 4.70

注: A 组为直接置入支架, B 组为髂动脉拉伤后置入支架。支架只数均为 8 只。括号内为 t 值。表 2 同。与对照支架比较, $*$ $P < 0.05$; 与支架置入后即刻比较, $^{\Delta}$ $P < 0.01$

表 2 2 组 2 种支架边缘部位组织图像分析结果

组 别	部 位	A 组				B 组			
		管腔面积	内膜面积	IEL	EEL	管腔面积	内膜面积	IEL	EEL
对照支架组	近端边缘	2.73 ± 0.24	0.35 ± 0.18	3.21 ± 0.22	3.54 ± 0.23	2.45 ± 0.20	0.50 ± 0.12	3.18 ± 0.47	3.59 ± 0.52
	远端边缘	2.60 ± 0.63	0.42 ± 0.10	3.19 ± 0.26	3.57 ± 0.22	1.97 ± 0.08	0.52 ± 0.16	2.78 ± 0.85	3.16 ± 0.82
^{32}P 支架组	近端边缘	1.96 ± 0.13	0.47 ± 0.09	2.66 ± 0.17	3.28 ± 0.19	2.23 ± 0.14 (2.73) [*]	0.57 ± 0.09 (4.38) [△]	3.21 ± 0.41	3.67 ± 0.38
	远端边缘	2.12 ± 0.15	0.51 ± 0.14	2.68 ± 0.18	3.17 ± 0.15	1.72 ± 0.11 (2.67) [*]	0.63 ± 0.21 (4.71) [△]	2.73 ± 0.66	3.21 ± 0.75

注: 与对照支架比较, $*$ $P < 0.05$, $^{\Delta}$ $P < 0.01$

见明显狭窄。这与本研究结果一致。故笔者认为预防“边缘效应”发生可采用减轻支架边缘部位血管损伤或(和)适当增加支架边缘的活度。

下列措施可能会预防“边缘效应”发生:①尽量减少对支架边缘部位血管的损伤,如使用方肩球囊、短球囊进行放射性支架置入及自扩张支架等^[13];②采取措施弥补β射线支架两端吸收剂量迅速下降,如使用热末端(hot-end)支架,使用γ射线支架,采用β射线支架和经导管放射治疗相结合的方法等。

参 考 文 献

- 1 高东升,陈润芬,毛家亮,等.新型³²P 支架对再狭窄的预防作用及其机制.中华核医学杂志,2003, 23: 44-46.
- 2 Albiero R, Adamian M, Kobayashi N, et al. Short and intermediate term results of ³²P radioactive β-particle-emitting stent implantation in patients with coronary artery disease: the Milan dose response study. Circulation, 2000, 101: 18-26.
- 3 Carter AJ, Jenkins JS, Bailey LR, et al. Dose rate and cumulative dose effects of ³²P radioactive stents (Abstract). J Am Coll Cardiol, 1999, 33: 20A.
- 4 中国科学院上海原子核研究所.一种³²P 放射性血管支架及其制备方法.发明人:张晓东,李文新,李晴暖.中国专利 CN 01105009. 1.2001-01-10.
- 5 Kim HS, Waksman R, Cottin Y, et al. Edge stenosis and geographical miss following intracoronary gamma radiation therapy for in-stent resteno-

- sis. J Am Coll Cardiol, 2001, 37: 1026-1030.
- 6 Farb A, Shroff S, John M, et al. Late arterial responses (6 and 12 months) after ³²P beta-emitting stent placement: sustained intimal suppression with incomplete healing. Circulation, 2001, 103: 1912-1919.
- 7 Janicki C, Duffan DM, Coffey CW, et al. Radiation dose from a ³²P impregnated wire mesh vascular stent. Med Phys, 1997, 24: 437-445.
- 8 Weinberger J, Amols H, Ennis RD, et al. Intracoronary irradiation: dose response for prevention of restenosis in swine. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1996, 36: 767-775.
- 9 Albiero R, Nishida T, Adamian M, et al. Edge restenosis after implantation of high activity ³²P radioactive β-emitting stents. Circulation, 2000, 101: 2454-2457.
- 10 Sabate M, Costa MA, Kozuma K, et al. Geographic miss: a cause of treatment failure in radio-oncology applied to intracoronary radiation therapy. Circulation, 2000, 101: 2467-2471.
- 11 Carter AJ, Laird JR, Bailey RB, et al. Effects of endovascular radiation from a β-particle-emitting stent in a porcine coronary restenosis model: a dose-response study. Circulation, 1996, 94: 2364-2368.
- 12 Van der Giessen WJ, Regar E, Hartevelde MS, et al. Edge effect of ³²P radioactive stents is caused by the combination of chronic stent injury and radioactive dose fall-off. Circulation, 2001, 104: 2236-2241.
- 13 Lansky AJ, Popma JJ, Massullo V, et al. Quantitative angiographic analysis of stent restenosis in the scripps coronary radiation to inhibit intimal proliferation post stenting (SCRIPPS) trial. Am J Cardiol, 1999, 84: 410-414.

(收稿日期:2003-02-29)

⁹⁰Sr-⁹⁰Y 敷贴治疗带状疱疹 57 例疗效分析

司衍成 毛立亭 胡兵 徐红玉 孙慧卿 蒲伟 贾士铨

带状疱疹由水痘-带状疱疹病毒感染引起,是以沿外周神经分布成簇带状疱疹及神经剧痛为特征的病毒性皮肤病。以往临床上用药物对症处理(止痛、消炎、防止感染),疗效不理想。近年来抗病毒制剂的应用使临床疗效有所改善^[1,2]。笔者用⁹⁰Sr-⁹⁰Y 敷贴治疗了 57 例带状疱疹患者,观察其疗效,现报道如下。

资料与方法

1. 临床资料。⁹⁰Sr-⁹⁰Y 敷贴治疗组 57 例,年龄 27 ~ 81 岁,其中男 32 例,女 25 例。病变部位:头颈部 6 例,面部 2 例,胸背部 18 例,腰腹部 23 例,四肢 8 例。药物治疗组 25 例,年龄 31 ~ 61 岁,病变部位:头颈 1 例,面部 1 例,胸背 7 例,腰腹部 15 例,四肢 1 例。⁹⁰Sr-⁹⁰Y 敷贴治疗组患者均系本院门诊及住院病例,药物治疗组有 10 例来自山东侨联医院门诊。病例选择:①发病在 72 h 内;②初诊时未经任何治疗;③全身免疫功能正常,无心、脑等脏器并发症;④局限性皮疹,无全身泛发,皮疹无感染破溃;⑤治疗期间严禁喝酒及食用辛辣食品、海产品。

2. 治疗方法。①敷贴治疗组:按常规敷贴治疗,每日 1 次,首次剂量为 500 ~ 1 000 cGy/野,第 2 次为 300 ~ 800 cGy/野,第 3 次为 200 ~ 500 cGy/野,视病情可增加 1 ~ 2 次,每次 200 ~ 400 cGy/野,总量在 1 500 ~ 3 500 cGy/野。皮疹表面干痂形成即停止治疗。⁹⁰Sr-⁹⁰Y 敷贴器由中国原子能科学研究院提供,表面吸收剂量率为 2.3 cGy/s,名义活度 1 020 MBq。②药物治疗组:聚肌胞 2 mg,肌肉注射隔日 1 次,VB₂ 500 μg,肌肉注射每日 1 次,泼尼松 5 mg,口服每日 1 次,治疗 20 d,其中有 7 例住院治疗加用病毒唑静脉滴注 500 mg/d,共 5 d。

3. 观察项目。①止痛时间:疱疹急性期神经痛明显减轻或消失的时间,即只有触痛无自主痛;②止疱时间,没有成片新疱出现的时间;③结痂时间:疱疹表面结痂,但疹间仍红肿炎症表现;④痊愈时间,疱疹干痂,疱间皮肤恢复正常;⑤有无后遗症神经痛,色素沉着,瘢痕;⑥凡病变面积 > 200 cm² 者,每周查血常规 1 次,病愈后 1 和 2 个月各复查 1 次。

4. 疗效评价。①无效:止痛、止疱效果不明显,治疗对皮损的发展过程基本无影响,新皮疹成批出现,由小水疱发展到大水疱;②有效:疼痛有所减轻,皮损无新进展,疱疹未发展成大水疱,但炎症仍明显;③显效:止痛、止疱效果明显,疱疹表面结痂,但疱间仍有炎症;④痊愈:疼痛消失,皮疹干痂化,疱间皮肤炎症消失。显效加痊愈例数为总有效例数。

作者单位:255040 淄博市第七人民医院放射科(司衍成、毛立亭、胡兵、徐红玉);淄博市中心医院核医学科(孙慧卿);山东侨联医院皮肤科(蒲伟);山东大学医学院核医学教研室(贾士铨)