

• 实验研究 Experimental research •

放射性覆膜金属支架制备方法的研究

董 生, 袁 正, 吴胜伟, 李文新

【摘要】 目的 探索 ^{32}P 放射性覆膜金属支架的制备方法。方法 通过比较聚乙烯醇和聚氨酯以及不同制备工艺制作的放射性膜材料在生理盐水中的 ^{32}P 放射性物质的泄漏率;测量不同聚氨酯涂膜工艺和同一膜不同部分的质量和放射性计数率,测量每部分单位质量的放射性计数率,评价支架膜上放射性物质的均匀性;比较旋转滴涂法和浸涂法在支架上涂膜的不同效果。结果 聚乙烯醇中放射性物质在生理盐水中泄漏率达 90%, 聚氨酯能有效降低放射性物质在生理盐水中的泄漏, 在其表面再涂聚氨酯涂层, 泄漏率处于本底水平;不同聚氨酯膜中的放射性物质分布百分差率差异没有统计学意义(非参数检验 Mann-Whitney test 方法, $U = 10.0$, $P = 0.602 > 0.05$), 同一膜材料中放射性物质分布平均百分差率为 11.76%;旋转滴涂法在支架上形成的膜层不均匀, 出现穿孔现象, 而浸涂法可形成均匀的膜层。结论 以聚氨酯作为覆膜材料, 能有效减低 ^{32}P 放射性物质的泄漏, 同时放射性物质在膜材料中的分布亦较均匀。

【关键词】 金属支架; 聚氨酯膜; 放射性; ^{32}P ; 制备

中图分类号: R197.39 文献标志码: B 文章编号: 1008-794X(2010)-12-0968-04

Preparation of ^{32}P radioactive covered metal stent: an experimental study in vitro DONG Sheng, YUAN Zheng, WU Sheng-wei, LI Wen-xin. Department of Radiology, the Affiliated Changzheng Hospital, No. 2 Military Medical University, Shanghai 200003, China

Corresponding author: DONG Sheng, E-mail: dongsheng2828@hotmail.com

【Abstract】 Objective To optimize the preparation technique of ^{32}P radioactive covered metal stent. Methods The ^{32}P radioactive material leakage rate in saline of polyvinyl alcohol membrane and polyurethane membrane was calculated respectively. The ^{32}P radioactive material disposition homogeneity in different polyurethane membranes and in different portions of polyurethane membrane was determined separately. Polyurethane membrane homogeneity by drop-coating and dip-coating on metal stent was evaluated respectively. The results were statistically analyzed. Results The ^{32}P radioactive material leakage rate in saline of polyvinyl alcohol membrane was 90%, but the ^{32}P radioactive material leakage rate of polyurethane membrane was very low. No significant difference in the ^{32}P radioactive disposition homogeneity existed between different polyurethane membranes (Mann-Whitney Test, $U = 10.0$, $P = 0.602 > 0.05$), and the mean difference in different portion of polyurethane membrane was 11.76%. The polyurethane membrane on stent covered by dip-coating technique was homogeneous, but the membrane was not homogeneous, even with perforation, if covered by drop-coating technique. Conclusion The polyurethane membrane on metallic stent which is covered by dip-coating technique can decrease the ^{32}P radioactive material leakage in saline, and the distribution of the radioactive material in such a membrane is quite homogeneous. (J Intervent Radiol, 2010, 19: 968-971)

【Key words】 metal stent; polyurethane membrane; radioactivity; ^{32}P ; preparation

覆膜金属支架在肿瘤性病变所致腔道狭窄、梗阻性病变的治疗中发挥着巨大作用,但是单纯覆膜

支架在应用于病变部位后,由于肿瘤组织的不断增殖会出现再狭窄^[1-2]。而肿瘤细胞因其分裂活跃而对射线较敏感,可以在接受足够的辐射剂量后受到破坏和抑制,因而利用放射性物质的局部照射可以破坏和抑制肿瘤组织的生长^[3-5],以达到缓解症状的目的。将放射性物质结合在覆膜金属支架上制成放射性覆膜支架,既能对狭窄的腔道起到机械支撑从而

基金项目:国家自然科学基金(30270418);上海科委纳米专项基金资助(0452nm037)

作者单位:200003 上海 第二军医大学长征医院(董 生);南京军区南京总医院(袁 正);中国科学院上海医用物理研究所(吴胜伟、李文新)

通信作者:董 生 E-mail: dongsheng2828@hotmail.com

实现改善临床梗阻症状、提高生活质量的目的,又能通过射线对肿瘤组织的抑制作用起到缓解病情、提高生存期的作用^[6]。本研究对放射性覆膜支架的制备方法进行了初步探讨,为后续放射性覆膜金属支架的研制工作奠定基础。

1 材料与方法

1.1 主要材料

³²P-磷酸钠口服液(北京原子高科核技术应用有限公司);³²P 磷酸铬胶体(北京原子高科核技术应用有限公司);生理盐水(上海华源长富药业集团有限公司);聚氨酯(江苏法尔胜有限公司提供);无水氯化钙(AR,上海光铎科技有限公司);氯化铬(CP,昆山市年沙助剂厂);十二水合磷酸氢二钠、氢氧化钠(AR,上海科昌精细化学品公司)。四氢呋喃溶液(AR,中国医药集团上海化学试剂公司);聚乙烯醇(PVA:江苏法尔胜有限公司提供)

电动搅拌机(JB200-D 型,上海标本模型厂);离心机(LXJ64-01 型,河北吴桥电机厂);放射免疫 γ 计数器(SN-684 型,上海原子核研究所日环仪器一厂)。

1.2 研究方法

1.2.1 支架涂膜材料的选择 取 ³²P-磷酸钠口服液 20 μ l,加入 8%聚乙烯醇水溶液 1 ml,搅拌均匀,用此溶液在玻璃棒上涂覆一层,将其放在塑料管中测量其计数率,然后加入 2 ml 生理盐水浸泡,每隔一定时间取出玻璃棒测量液相的计数率。

用同样的方法制备 ³²P-PVA 的水溶液,在玻璃棒上涂覆,然后再在上面用 1%聚氨酯-四氢呋喃溶液涂覆一层。同样放在管中用生理盐水浸泡检测其泄漏率。

取 ³²P-磷酸钠口服液 20 μ l,加入 2 滴饱和 CaCl_2 溶液,搅拌均匀,然后加入 8%聚乙烯醇水溶液 1 ml,搅拌均匀,用此溶液在玻璃棒上涂覆一层,同样的放在管中用生理盐水浸泡检测其泄漏率。

1.2.2 支架表面涂膜工艺的比较 取 ³²P 磷酸铬胶体约 0.25 ml,置入指形管中,加 H_2O 稀释到约 0.9 ml。取上述的胶体 8 μ l 加入四氢呋喃 100 μ l,搅拌均匀,然后再在其中加入 5%的聚氨酯-四氢呋喃溶液 800 μ l,搅拌均匀。用此溶液分别在 4 支玻璃棒上涂覆一层,记为 A、B、C、D。然后将 4 支玻璃棒分别用下面的工艺进行处理:A 表面涂覆一层 ³²P-聚氨酯(PU)溶液,晾干后用电炉 180℃烤至透明,然后再在外面涂一层 1%聚氨酯-四氢呋喃溶液;B 表面涂上一层 ³²P-PU 溶液,再涂一层 1%聚氨酯溶液,用电炉

180℃烤至透明,再涂一层 1%聚氨酯溶液,同样用电炉 180℃烤至透明;C 用电炉 180℃将涂层烤至透明,然后再在其上涂 2 层 1%聚氨酯溶液,后用电炉 180℃烤至透明;D 方法同 C。

将上述 4 支玻璃棒放在 4 个试管中,用放免计数器分别测量其计数率,然后再分别在试管中加入生理盐水 2 ml 浸泡,每隔一定的时间取出玻璃棒用放免计数器测量生理盐水的放射性计数率。

1.2.3 支架膜涂层放射性物质均匀性的研究 取 ³²P-磷酸钠口服液 50 μ l 放在离心管中,依次加入饱和 Na_2HPO_4 溶液 2 滴和 1 mol/L NaOH 溶液 2 滴,搅拌均匀,再加入饱和 CrCl_3 溶液 2 滴,玻璃棒搅拌、离心。然后弃去上清液,再用去离子水洗涤离心 2 次,四氢呋喃溶液洗涤离心 1 次,弃去上清液。分别加入四氢呋喃 500 μ l 和 8%聚氨酯-四氢呋喃溶液 600 μ l,搅拌均匀。

用上述由 ³²P-磷酸钠口服液用 CrCl_3 沉淀后制备的放射性膜材料溶液,用其在 50 mm \times 200 mm 玻璃片上成膜,放置在通风柜中过夜。然后将其分成大致相同的 5 片揭下,分别测量每片的质量和放射性计数率,计数每片膜单位质量的放射性计数率,用非参数检验 Mann-Whitney test 方法检验不同膜单位质量的放射性计数率,由此评价支架膜上放射性物质的均匀性。

1.2.4 支架表面涂膜方法的研究 用旋转滴涂法和浸涂法 2 种方法制备涂膜支架,比较 2 种方法制备的覆膜支架的覆膜效果。具体方法如下。

1.2.4.1 旋转滴涂法:将支架套在电动搅拌器的转杆上,开动搅拌器,用吸管吸取上述 ³²P-PU 溶液,沿支架长度方向均匀滴加在支架上,然后再用玻璃棒沿支架长度方向轻贴在支架上将膜层刮平。待支架表面干后再用同样的方法在支架表面用 1%的聚氨酯-四氢呋喃溶液涂上一层,最后放在电炉上烤干。

1.2.4.2 浸涂法 将支架套在电动搅拌器的转杆上,然后把它浸到上述装有放射性膜溶液的小烧杯中,使支架完全浸没在溶液中,稍停片刻,将套有支架的转杆取出,固定在电动搅拌器上,开动搅拌器,用玻璃棒沿支架长度方向轻贴在支架上将多余的膜溶液刮去。待支架表面干后再用同样的方法在支架表面用 1%的聚氨酯-四氢呋喃溶液涂上一层,最后放在电炉上烤干。

2 结果

2.1 结果发现,直接用 ³²P-磷酸钠口服液和 PVA 做

成的膜材料 1 d 后的泄漏率接近 90%，若将 ^{32}P -磷酸钠口服液用 CaCl_2 溶液沉淀后再和 PVA 做成膜材料，其 1 d 后的泄漏率为 42% 左右。而在放射性 PVA 膜外再涂上一层聚氨酯层后，材料的泄漏率 1 d 后为 30% 左右，虽仍然较大，但其降低泄漏率的作用仍非常明显。

2.2 采用不同涂膜工艺制成的玻璃棒放在生理盐水中浸泡后放射性物质的泄漏率随时间的变化如图 1 所示。

从图 1 可以看出，用 3 种不同的制备工艺所制备的聚氨酯膜材料在生理盐水中的泄漏率都很低，基本上都处于本底水平，说明实验中所采用的制备方法是可靠的。但 C、D 是同一种制备工艺条件下仍可能存有误差。

2.3 从表 1 可以看出，用本研究所采用的方法制备的支架膜材料中，放射性物质分布的平均百分差率为 $(11.76 \pm 7.93)\%$ ，范围为 3.60% ~ 29.80%，中位数为 9.40%，相同方法制备的不同膜材料（1 号膜和

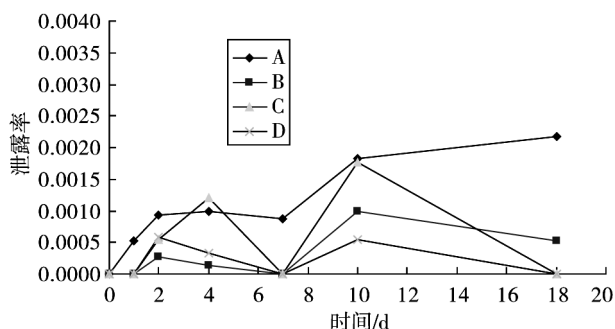


图 1 不同涂膜工艺涂膜的玻璃棒放射性物质的泄漏曲线

2 号膜)两者的百分差率差异没有统计学意义 ($U = 10.0$, $P = 0.602$, > 0.05), 可以认为本实验方法制备的支架膜材料上放射性物质分布均匀。

2.4 滴涂法制备的支架，表面放射性膜材料分布不均匀，且支架表面有些部分有穿孔现象；浸涂法制备的支架，表面光滑平整，磷酸铬胶体均匀分布在支架表面并且支架无穿孔发生。

表 1 支架表面覆膜中放射性物质的分布

参数	1	2	3	4	5
质量 (mg)	17.2/6.4	15.2/4.7	22.5/9.3	27.7/4.7	29.5/3.3
计数率 (cpm)	578 012/722 496	526 838/585 284	773 068/783 802	794 938/680 972	813 420/443 002
单位质量计数率 (cpm/mg)	33 605/112 890	34 660/124 528	34 359/84 280	28 698/144 888	27 574/134 243
百分差 (%)	5.7/6.0	9.1/3.6	8.1/29.8	9.7/20.6	13.2/11.8

注：斜线上方为 1 号膜材料，下方为 2 号膜材料

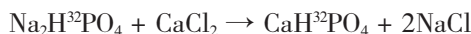
3 讨论

^{32}P 只发射 β 射线，其平均能量为 0.695 meV，半衰期为 14.26 d。在组织中的平均射程为 4 mm，其能量皆在浓聚部吸收，对局部组织产生辐射损伤^[7-8]。在预防血管的支架植入术后再狭窄方面也有研究^[9-13]。

在本研究中，为考察制备的支架中放射性物质与膜层的结合程度，模拟体内使用情况下放射性物质的泄漏情况，我们将制备的支架膜材料放在生理盐水中浸泡以考察其泄漏情况。从上面的实验可以看出，用 PVA 溶液和 ^{32}P -磷酸钠口服液混合制备支架其泄漏率非常高，无法使用，而当在其外表面再涂上一层 1% 的聚氨酯-四氢呋喃后，放射性物质的泄露率得到明显改善，分析原因主要是聚氨酯材料不溶于水，因此聚氨酯材料能很好的阻止放射性物质的泄漏，同时由于聚氨酯材料还具有很好的弹塑性及生物相容性^[14-16]，因而以后的工作均选取聚氨酯作为放射性支架的膜材料。

我们还观察了 $\text{Na}_2\text{H}^{32}\text{PO}_4$ 和将 $\text{Na}_2\text{H}^{32}\text{PO}_4$ 沉淀为 $\text{CaH}^{32}\text{PO}_4$ 后放射性物质在 PVA 膜中泄漏的情

况，结果发现用 CaCl_2 沉淀后，在生理盐水中放射性物质的泄露率有较明显降低，主要是在放射性 $\text{Na}_2\text{H}^{32}\text{PO}_4$ 溶液中加入 CaCl_2 后，会有白色的 $\text{CaH}^{32}\text{PO}_4$ 沉淀产生：



用 $\text{CaH}^{32}\text{PO}_4$ 制备的膜材料，沉淀物在复合材料中分布均匀，制备的膜材料表面光滑，没发现有大颗粒聚集。但是，将此支架放在生理盐水中浸泡时，发现支架泄漏率仍然较大，显然仍然不能满足临床应用的要求。分析其原因，可以发现 $\text{CaH}^{32}\text{PO}_4$ 虽然是沉淀，但其溶度积常数偏大 ($K_{\text{sp}} = 1.0 \times 10^{-7}$)，也就是说，在水中还是有比较多量的 $\text{CaH}^{32}\text{PO}_4$ 溶解在其中，因而在支架放在生理盐水中浸泡时，有部分 $\text{CaH}^{32}\text{PO}_4$ 通过聚氨酯膜的孔隙溶解到水中，从而表现出高泄漏率。因此，如若采取沉淀的方法，还需对沉淀的条件进行探讨，以得到溶解度更小的沉淀。另外，碳纳米管 (CNTs) 具有很大的比表面积，吸附能力强，可以将生成的沉淀物吸附在其表面，这样当此膜材料放在生理盐水中浸泡时，可能会有助于

减少沉淀物的泄漏。另外一方面,纳米级的 CNTs 在聚氨酯中均匀混合后,有些 CNTs 填充到聚氨酯材料中的空隙中,可能亦会阻碍放射性物质从聚氨酯膜中泄漏,所以,在以后的研究中,还可尝试用碳纳米管-聚氨酯复合膜来降低放射性物质的泄漏。

放射性支架的放射性物质分布的均匀性非常重要,因为放射性不均匀可能导致瘘道的形成和再狭窄或梗阻的发生。研究中,我们观察了所制备放射性膜材料内的放射性物质分布的均匀性,我们所制备的不同膜放射性物质的分布百分差率的差异没有统计学意义($P > 0.05$),说明我们这种方法的可重复性较好,本身制作的方法也很简单。膜材料中放射性物质的分布百分差率平均为 11.76%,考虑到实际测量时仪器的系统误差等因素,可以认为同一支架膜材料中不同部分放射性物质分布基本均匀。在支架表面涂膜方法的研究中,用滴涂法制备支架时,由于滴加膜溶液的速度及滴加的部位在手工操作的时候都无法很好的得到控制,因而制备所得的支架表面放射性膜材料分布不均匀。同时在滴加膜溶液时,溶液中所含的四氢呋喃对原来支架上的膜材料有溶解作用,致使制备所得的支架表面有些部分有穿孔现象。而在用浸涂法制备支架时,由于支架是均匀地浸泡在膜溶液中,提拉出来后多余的溶液会由于重力的作用而脱落下来,并在电动搅拌机旋转的过程中,形成均匀的膜层。实际所制备的支架表面光滑平整,磷酸铬胶体均匀分布在支架表面并且支架无穿孔发生。

通过本研究可以看出,用聚氨酯作为覆膜材料,能有效减低放射性物质的泄漏,同时将磷酸钠沉淀为磷酸钙并在膜材料外侧再涂抹一层聚氨酯保护层均是阻止放射性物质泄漏的有效措施,为后续研究打下基础。

[参考文献]

[1] Siersema PD, Hop WC, Van Blankenstein M, et al. A

comparison of 3 types of covered metal stents for the palliation of patients with dysphagia caused by esophagogastric carcinoma: a prospective, randomized study[J]. *Gastrointest Endosc*, 2001, 54: 145 - 153.

[2] McGrath JP, Browne M, Riordan C, et al. Expandable metal stents in the palliation of malignant dysphagia and oesophageal-respiratory fistulae[J]. *Ir Med J*, 2001, 94: 270 - 272.

[3] 何贵金,隋东明,于发强,等. 103 钷胆管放射性支架释放的 γ 射线诱导胆管癌细胞凋亡的研究 [J]. *中国普通外科杂志*, 2007, 16: 642 - 664.

[4] 高东升,陈润芬,黄定九,等. 放射性 ^{32}P 支架对边缘部位血管内膜细胞增殖与凋亡的影响[J]. *中华心血管病杂志*, 2003, 31: 124.

[5] 何贵金,鞠光,高沁怡,等. 大胆管腔内放射对 BCL-2 基因表达的影响及其与平滑肌细胞凋亡的关系[J]. *中国普通外科杂志*, 2005, 14: 591 - 594.

[6] 郭金和,滕皋军,何仕诚,等. 食管内照射支架的研制及临床应用的初步结果[J]. *中华放射学杂志*, 2004, 38: 916 - 920.

[7] 高东升,陈润芬,黄定九. 放射性支架对血管局部表达 PDGF 的影响[J]. *心脏杂志*, 2003, 15: 4 - 6.

[8] 龚新宇,周玉杰,陈郁生,等. ^{32}P 放射性同位素液体球囊血管内照射防治血管损伤后再狭窄的研究[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2004, 6: 116 - 118.

[9] 高东升,陈润芬,毛家亮,等. 化学镀法制备 ^{32}P 放射性支架预防血管成形术后再狭窄的实验研究[J]. *上海医学*, 2002, 25: 693 - 695.

[10] 高东升,陈润芬,毛家亮,等. 新型 ^{32}P 支架对再狭窄的预防作用及其机制[J]. *中华核医学杂志*, 2003, 23: 44 - 46.

[11] 任晓庆,黄定九,黄钢,等. 低剂量放射性支架抑制血管内膜增生的实验研究[J]. *中华核医学杂志*, 2001, 21: 355 - 357.

[12] 朱佳政,杨丙凡,金小海,等. ^{32}P 离子注入血管内支架的研制[J]. *同位素*, 2001, 14: 238 - 240.

[13] 郑衍平,何明利,王东明. ^{32}P 血管内放射治疗预防冠状动脉球囊成形术后再狭窄的疗效及其剂效关系[J]. *中华心血管病杂志*, 2003, 31: 581 - 583.

[14] 傅皓,李赛,李洁华,等. 生物降解型聚氨酯在医学中的应用[J]. *生物医学工程学杂志*, 2003, 20: 348 - 351.

[15] 李洁华,谢兴益,何成生,等. 医用聚氨酯生物相容性研究新进展[J]. *生物医学工程学杂志*, 2002, 19: 315 - 319.

[16] 胡国栋. 聚氨酯的血液相容性评价[J]. *国外医学·生物医学工程分册*, 2002, 25: 271 - 273.

(收稿日期:2010-07-14)