

## · 综述 ·

## 血管内放射治疗防止血管成形术后再狭窄的研究现况和展望

王日胜 霍勇

本文就血管内放射治疗防止血管成形术后再狭窄的研究现况及所面临的新的挑战综述如下。

## 一、已揭晓的临床试验结果

(一)  $\gamma$  源内照射试验 (1) Scripps(冠脉内照射抑制支架术后增殖研究)是一个双盲、安慰剂对照、随机设计的临床试验,共收录 55 例 PTCA 后再狭窄的患者,26 例患者经再次 PTCA + stent 术后即刻接受  $^{192}\text{Ir}$  放射性导线血管内放射治疗,29 例患者经再次 PTCA + stent 术后则应用假源行安慰剂对照。术后 6 个月复查冠脉造影显示:靶病变狭窄程度在治疗组支架两端为 16.7%,支架内为 8.3%,对照组支架两端 53.6%,支架内 35.7%;提示血管内放射治疗可显著地降低支架术后再狭窄的发生率,降低程度达 77%。

为期 2 年的随访结果:治疗组靶病变再次血运重建率显著地低于安慰剂对照组,分别为 15.4% 和 44.5%。非靶病变的血运重建率两组相似,两组资料中均有 2 例患者死亡,观察终点总的临床事件中(死亡、心肌梗死、靶病变再次血运重建率)治疗组为 23.1%,显著地低于对照组 51.7%。与对照组相比,治疗组的再狭窄率(支架内和支架两端)降低了 69%,而单纯支架内再狭窄率降低了 77%。

3 年的初步结果:24 例患者中,15 例复查了冠状动脉造影均未见动脉瘤、假性动脉瘤及恶性肿瘤的发生(患者术后 3 年冠状动脉造影的随诊率明显低于术后 6 个月);再次需行血运重建的患者与 2 年时相比,两组均无差异;3 年时,非靶病变的再次血运重建率均为 25%。提示:血管内放射治疗并不能使再狭窄的发生滞后,再狭窄的发生时间仍在术后 2~9 个月。

(2) WRIST(华盛顿放射治疗预防支架内再狭窄试验)旨在评价支架内再狭窄的放射治疗有效性。所用的放射源是  $^{192}\text{Ir}$ 。6 个月时,冠脉造影和临床资料显示:治疗组再狭窄率为 19%,对照组为 58%;与对照组相比,治疗组的再次血运重建率降低了 79%,主要心血管事件(死亡、Q 波心肌梗死及需要

再次血运重建术)减少了 63%;应用 IVUS 分析发现治疗后的靶血管中 53% 可见病变组织消退。

(3) GAMMA-1 研究是一个多中心、随机、双盲的临床试验,利用手推送  $^{192}\text{Ir}$  源的方式治疗支架内再狭窄。靶血管的吸收剂量经 IVUS 评定后为 8~30 Gy,共入选 250 例患者。最后报道 6 个月时的冠脉造影结果:治疗组支架内再狭窄率明显降低,为 21.6%,而对照组为 52%;亚组资料分析显示病变长度 < 30 mm 者再狭窄率降低 70%,病变长度在 30~45 mm 者再狭窄率降低 48%;如放射源未能充分覆盖靶病变可观察到边缘效应(即靶病变两端出现明显的再狭窄)。

(4) ARTISTIC 研究(自体冠状动脉支架内再狭窄的放射治疗研究)是一个随机双盲的临床试验,应用长 30 mm 直径 0.014 英寸的  $^{192}\text{Ir}$  放射性导丝治疗自体冠脉支架内再狭窄。在早期研究的 26 例患者 6 个月时的冠脉造影结果显示:再狭窄率仅为 10%,管腔丢失指数为 0.12,主要的心脏不良事件较低,为 15%。

(5) ARREST 研究(血管成形术后再狭窄的放射治疗试验)是一个多中心的研究,采用  $^{192}\text{Ir}$  放射性导丝,血管壁参照点的吸收剂量借助 IVUS 确定。早期完成的 25 例患者均为初次 PTCA 或再狭窄病变只行球囊扩张术后即行血管内放射治疗,虽然其可行性和安全性得到证实,但是冠脉造影显示再狭窄率为 45%,究其原因可能是靶血管外膜的吸收剂量较低(< 8 Gy)。

(6) Condado 等第一个进行的冠脉内放射治疗的临床试验是应用  $^{192}\text{Ir}$  线状源对有不稳定心绞痛的 21 例患者的 22 处病变在行常规球囊成形术后进行放射治疗,处方剂量为 20Gy 和 25 Gy(距源中心 1.5 mm 处),实际剂量范围为 19~55 Gy(在管腔表面),个别病例剂量高达 92 Gy。

血管造影随访 30~60 d 之间 2 支血管出现亚急性性血栓形成,1 支血管出现假性动脉瘤,2 支血管治疗部位管腔显著扩大;平均 8 个月的随访结果,除闭塞血管外其余 20 支血管血流良好,再狭窄率为 28%,管腔丢失指数为 0.19;在 10 处病变(45%)可

见血管正性重塑形(positive remodelling)。1 年内发生的临床事件包括心肌梗死 1 人,再次 PTCA 4 人,7 例患者仍有心绞痛。最近 2 年和 3 年的冠脉造影结果显示,再狭窄率为 28%,管腔丢失指数为 0.25。新发现 3 例动脉瘤。4 年时,尚未再观察到与放射治疗相关的不良临床证据。

(二)β 源内照射试验 (1) BERT 研究(β 射线防止再狭窄的试验)是利用<sup>90</sup>Sr/Y 源,在 5F 无居中装置的导管中设置由水驱动的 12 个点源,沿导丝推送到靶血管病变部位(Novoste 系统)。在最初 2 个中心的 23 例患者中,21 例患者成功地接受了该治疗,预计吸收剂量是 12 Gy、14 Gy 和 16 Gy,治疗时间不超过 3.5 min,治疗病变是 PTCA 后无并发症者。在随访中发现:6 个月时有 2 例患者,9 个月时有 1 例患者接受了靶病变再次血运重建术。接着扩大了样本含量,共计 84 例患者入选。6 个月时冠脉造影结果显示:再狭窄率为 17%,管腔丢失指数较低,为 9%。尽管如此,至少有 6 例患者需再次血运重建术,原因是靶病变附近的边缘效应。

(2) PREVENT 研究(血管内照射抑制内膜增殖试验)是一个前瞻性、随机的、双盲的、多国家和多中心的研究,旨在评价 Guidant β 源内照射系统用于 PTCA 或支架术后即刻放射治疗的安全性。应用的是<sup>32</sup>P 放射性导丝。初步的结果显示:与对照组相比,治疗组靶血管管腔丢失较低,分别为 4.8% 和 51.3%。靶病变的再次血运重建率较低,分别为 4% 和 18%。但是,缘于边缘效应的增加,靶血管的再次血运重建率,治疗组和对照组相似,分别为 24% 和 29%。

(3) BETA WRIST 研究是第一个评价 β 源内照射防止支架内再狭窄的临床试验。50 例支架术后的患者接受具有居中装置的<sup>90</sup>Y 源内照射,并与 γ 源内照射的 WRIST 研究相比较。结果显示 2 组资料无明显差异,提示 β 源和 γ 源内照射对防止支架内再狭窄效果相同。

(三)放射性支架 关于放射性支架的临床试验结果提示:放射性支架并不能降低再狭窄率。

IRIS 研究是应用<sup>32</sup>P Paimaz-Schatz 支架(Isotent, Inc., San Carlos, CA)降低支架术后再狭窄的第一个可行性研究。30 例初次 PTCA 或冠脉再狭窄的患者接受放射性支架(放射性活度 0.5~1.0 μCi,平均 0.69 μCi)术。30 d 时,未发现任何不良事件;6 个月时,冠脉造影显示再狭窄率为 31%,临床资料示靶病变再次血运重建率为 21%。IVUS 分析显示多数支

架内弥漫病变,血管横截面积较支架植入时狭窄了 41%。

IRIS 研究的一个扩展研究使支架的放射性活度提高到 0.75~1.5 μCi,平均 1.14 μCi。25 例患者的资料显示:总的再狭窄率较普通支架高。

Heidelberg 研究中,支架的放射性活度为 1.5~3.0 μCi,再狭窄率亦未降低,靶血管的重建率达 36%。在剂量-效应研究中,认为支架的放射性活度 >6 μCi 时,即可预防支架内再狭窄,但发现支架边缘的再狭窄率高达 36%~44%,造影结果称之为“糖纸包裹现象”。应用更高活度(20 μCi)的放射性支架能否消除“糖纸包裹现象”尚待进一步研究。

## 二、已回答的问题

(一)血管内放射治疗防止血管成形术后再狭窄的有效性 从血管内放射治疗防止血管成形术后再狭窄的研究里程来看,早期的动物实验到近年的大规模临床试验,无论是应用 β 源还是 γ 源均证实了该治疗手段的有效性、安全性和可行性。

(二)确保靶血管有效的吸收剂量的重要性 近年的研究表明,血管外膜在再狭窄形成的机制中亦起重要作用,血管内放射治疗应该能使靶血管外膜达到有效的吸收剂量,在行血管内放射治疗时,应以靶血管外膜作为剂量参照点。通常由于靶血管的部位、直径及病变长度不同,这就决定了血管内放射治疗实际应用的灵活性和可变性。目前认为靶血管外膜的吸收剂量不应 <8 Gy。

## 三、临床试验中发现的新问题和新启示

(一)血管壁假性动脉瘤等不良事件的发生 在 Condado 等人的试验中,在 22 处治疗的病变共发现 4 处有假性动脉瘤和动脉瘤的发生,究其原因可能与靶病变的剂量高达 92 Gy 有关。假性动脉瘤和动脉瘤的发生是由于血管壁不能耐受过高剂量造成的。虽然已揭晓的临床试验认为血管内放射治疗是安全的,但是临床试验均需认真的、长期的及系统的监察。

(二)血管内放射治疗的边缘效应 目前认为边缘效应的发生是放射源未完全覆盖靶病变造成的,故有人提出行血管内放射治疗时,放射源不仅要完全覆盖靶病变而且较病变要长 5 mm,这有待进一步评定。

(三)血管内放射治疗后晚期动脉血栓形成 已有资料表明,支架术后血管内放射治疗 6 个月后期晚期动脉血栓形成率达 14%,只行 PTCA 后血管内放射治疗者为 3%,总的血栓形成率约为 9%,目前

多认为晚期动脉血栓形成的主要原因是放射治疗延迟了靶血管内皮化,当然还需进一步研究来证实,目前推荐的预防办法是加强和延长抗血小板、抗凝治疗。

(四) 血管内放射治疗的安全性和放射防护  
目前,血管内放射治疗新器械的问世将大大地改进这方面的问题。但是尤其是在应用  $\gamma$  源时,做好个人防护亦必不可少。

四、临床上合理应用血管内放射治疗所面临的问题

(一) 选择放射源 目前用于血管内照射的放射源有  $\beta$  源和  $\gamma$  源两种,两者的生物学效应无差异,但其射线的穿透性有很大不同。Shirish 认为用于血管内照射理想的放射源应符合以下条件 (1) 在其周围几毫米范围内均有适当的剂量分布,也就是说剂量随距离衰减得不能太快 (2) 放疗范围以外的组织受照剂量应在可接受范围内 (3) 周围环境在放射线下的暴露程度应是很低或可控的 (4) 每 10 Gy 的吸收剂量治疗时间不大于 10 min (5) 有较长的半衰期以便多次使用。

能否做到  $\beta$  源和  $\gamma$  源混和使用还尚待进一步的研究评定

(二) 放射治疗方式的选择 固态源可采用导线作载体或制成串珠状点源(如  $^{192}\text{Ir}$ 、 $^{32}\text{P}$ 、 $^{90}\text{Y}$ 、 $^{90}\text{Sr}/\text{Y}$ )等,液态源可用球囊(如  $^{186}\text{Re}$ 、 $^{188}\text{Re}$ 、 $^{90}\text{Y}$ 、 $^{32}\text{P}$ )载用,气态源(如  $^{133}\text{Xe}$ )亦可用球囊载用,最常用的放射治疗方式是放射性导丝,放射性支架多采用离子植入技术植入  $^{32}\text{P}$ 。已报道的  $^{32}\text{P}$  放射性支架临床试验结果显示:再狭窄率未降低,靶血管的重建率较高,在剂量-效应研究中,当支架的放射性活度  $> 6 \mu\text{Ci}$  时,发现支架边缘的再狭窄率高达 36% ~ 44% (“糖纸包裹现象”)。应用更高活度(20  $\mu\text{Ci}$ )的放射性支架能否消除“糖纸包裹现象”尚待进一步研究。放射性液体(多含  $^{32}\text{P}$ 、 $^{90}\text{Y}$ 、 $^{186}\text{Re}$ 、 $^{188}\text{Re}$ )充盈球囊是将放射源溶于特定液体中充盈普通血管扩张球囊置于靶病变处达到局部照射的目的,该措施的可取之处就是放射源与血管壁的距离很小,为保证血管壁外膜的有效吸收剂量创造了条件,提高放射源的活度,照射时间可缩短至 1 ~ 2 min,其临床应用前景较好,我们的动物实验已证实了其有效性、安全性和可行性。

总之,放射治疗方式一定要以简便、易操作、便于防护及安全可靠为原则。

(四) 放射源的装置 居中装置的作用在于使血管壁在各个方向上获得相同剂量的照射。对于直

径较大的血管,如无居中装置则可能导致在血管壁一侧剂量过大而另一侧达不到有效剂量,其结果是既达不到照射效果又造成放射性损伤。另外,占据血管腔的粥样斑块多为偏心分布,所以即使是理想的居中装置在此情况下也只能使射线在管腔内各向同性,而对于血管壁特别是外膜则仍不能均匀照射。目前应用的居中装置主要有节段性球囊和螺旋状球囊,另外应用放射性液体充盈球囊本身也可获得理想的居中效果。

(五) 放射剂量优化的检测 缘于放射治疗效应应具有两面性,即低剂量照射可促进内膜增殖(具体机制尚不清楚),大剂量或治疗范围扩大可致不良反应。目前认为:寻找最小的有效剂量,明确不同性质的病变,是否需要不同的处方剂量等将是今后工作的方向。这一切都需要有一个准确的检测手段,血管内超声的应用研究可望解决这一难题。

#### 五、血管内放射治疗的应用前景

(一) 提高介入治疗的远期疗效,扩大介入治疗的适应证 受血管成形术后再狭窄的限制,以往一些患有血管成形术后再狭窄率高的病变(多支血管病变、多处病变、长病变、小血管病变、闭塞病变、糖尿病患者的血管病变)的患者常需接受外科手术治疗,血管内放射治疗的临床应用无疑可使他们重返导管室接受介入治疗,预计在今后的 5 年里,大约 50% PTCA 后的患者将采用血管内放射治疗。

(二) 合理的费/效比,易被患者接受 以前支架的应用一方面作为 PTCA 后的补救性措施如急性血管闭塞, C 型以上的血管撕裂或弹性回缩明显的结果;另一方面就是为了降低再狭窄率。血管内放射治疗的临床应用即可减少支架的应用数量,与支架相比血管内放射治疗的本身费用较小,更重要的是可以降低靶血管的再次血运重建的费用。目前的研究提示如果放射性液体球囊能应用于临床,血管成形术的费用将会大幅度的下降。

(三) 在基础理论研究领域,有助于对血管成形术后再狭窄机制的研究 目前,虽然对血管成形术后再狭窄的机制进行了深入细致的探讨,但是对其确切的形成机制还尚未阐明,可取的是现在找到了防止血管成形术后再狭窄的手段,那么,我们可以顺藤摸瓜,通过研究血管内放射治疗防治血管成形术后再狭窄的机制来探讨血管成形术后再狭窄的形成机制。

#### 参 考 文 献

- molecule mRNA and cell surface expression by ionizing radiation. Exp Cell Res, 1998, 238 :148-154.
2. Liermann D, Bottcher HD, Kollath J, et al. Prophylactic endovascular radiotherapy to prevent intimal hyperplasia after stent implantation in femoropopliteal arteries. Cardiovasc Intervent Rad, 1994, 17 :12-16.
  3. Schwarz RS, Holmes DR, Topol EJ. The restenosis paradigm revisited: An alternative proposal for cellular mechanisms. J Am Coll Cardiol, 1992, 20 :1284-1293.
  4. Mintz GS, Popma JJ, Pichard AD, et al. Arterial remodeling after coronary angioplasty. A serial intravascular ultrasound study. Circulation, 1996, 94 :35-43.
  5. Sabate M, Serruys PW, van der Giessen WJ, et al. Geometric vascular remodeling after balloon angioplasty and beta-radiation therapy: A three-dimensional intravascular ultrasound study. Circulation 1999, 99 :152-155.
  6. Amols HI, Zaider M, Weimberger J, et al. Dosimetric considerations for catheter-based beta and gamma emitters in the therapy of neointimal hyperplasia in human coronary arteries. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1996, 36 :13-21.
  7. Teirstein PS, Massullo V, Jani S, et al. Two-year follow-up after catheter-based radiotherapy to inhibit coronary restenosis. Circulation, 1999, 99 :243-247.
  8. King SB, Willoams DO, Chougule P, et al. Endovascular beta-radiation to reduce restenosis after coronary balloon angioplasty. Results of the beta energy restenosis trial (BERT). Circulation, 1998, 97 :2025-2030.
  9. Moses J. US IRIS trials low-activity <sup>32</sup>P stent. Advances in Cardiovascular Radiation Therapy III, Washington, DC, 1999 (Abstr.).
  10. Vodovotz Y, Bhargava B, Collins SD, et al. Endovascular radiation increases thrombosis rate decreased luminal thrombi and thrombus area. Cardiovascular Radiation Therapy III, Washington, DC, USA, 1999 (Abstr.).
  11. 王日胜, 霍勇. 血管成形术后血管壁细胞表型改变与再狭窄形成. 中国介入心脏病杂志 2000 8 :107-109.
  12. Wang Risheng, Huo Yang. A experimental study of endovascular brachytherapy using liquid <sup>32</sup>P filled bolloon catheter. CMJ, 2000, 113 :12-14.



作者: 王日胜, 霍勇  
作者单位: 北京大学第一医院心内科  
刊名: 介入放射学杂志 ISTIC PKU  
英文刊名: JOURNAL OF INTERVENTIONAL RADIOLOGY  
年, 卷(期): 2001, 10(2)  
被引用次数: 2次

参考文献(12条)

1. Heckman M, Douwes K, Peter R Vascular activation of adhesion molecule mRNA and cell surface expression by ionizing radiation 1998
2. Liermann D, Bottcher HD, Kollath J Prophylactic endovascular radiotherapy to prevent intimal hyperplasia after stent implantation in femoropopliteal arteries 1994
3. Schwarz RS, Holmes DR, Topol EJ The restenosis paradigm revisited: An alternative proposal for cellular mechanisms 1992
4. Mintz GS, Popma JJ, Pichard AD Arterial remodeling after coronary angioplasty. A serial intravascular ultrasound study 1996
5. Sabate M, Serruys PW, van der Giessen WJ Geometric vascular remodeling after balloon angioplasty and beta-radiation therapy: A three-dimensional intravascular ultrasound study 1999
6. Amols HI, Zaider M, Weimberger J Dosimetric considerations for catheter-based beta and gamma emitters in the therapy of neointimal hyperplasia in human coronary arteries 1996
7. Teirstein PS, Massullo V, Jani S Two-year follow-up after catheter based radiotherapy to inhibit coronary restenosis 1999
8. King SB, Willoams DO, Chougule P Endovascular beta-radiation to reduce restenosis after coronary balloon angioplasty 1998(97)
9. Moses J US IRIS trials low-activity 32P stent 1999
10. Vodovotz Y, Bhargava B, Collins SD Endovascular radiation increases thrombosis rate decreased luminal thrombi and thrombus area 1999
11. 王日胜, 霍勇 血管成形术后血管壁细胞表型改变与再狭窄形成[期刊论文]-中国介入心脏病学杂志 2000
12. Wang Risheng, Huo Yang A experimental study of endovascular brachytherapy using liquid 32 P filled balloon catheter 2000

引证文献(2条)

1. 李永秋 颈动脉球囊扩张血管成形术后再狭窄之对策——PCS基因转移治疗颈动脉球囊扩张血管成形术后再狭窄实验研究[学位论文]博士 2004
2. 刘建民, 黄清海, 洪波, 许奕, 赵文元, 张珑, 周晓平, 王文仲 血管内支架治疗颅内动脉瘤和动脉狭窄的安全性和有效性[期刊论文]-第二军医大学学报 2002(12)