

## ·实验研究 Experimental research·

## 胆管内照射支架应用的实验研究

陈 旭, 朱光宇, 滕皋军, 李国昭, 何仕诚, 冷德嵘, 郭金和

**【摘要】 目的** 探讨实验犬胆管内照射支架置入的可行性和安全性。**方法** 选择比格犬 36 只,分成实验组 27 只和对照组 9 只。实验组按放置粒子剂量分为 A、B 和 C 亚组,每组 9 只。A 组每颗粒子剂量为 11.1 MBq,放置 2 颗;B 组为 22.2 MBq,放置 2 颗;C 组为 33.3 MBq,放置 2 颗。采用经皮胆囊穿刺胆总管支架置入法,手术前后定期复查血液生化指标,并于术后 2、4、6 个月,各组分别取实验犬各 3 只,摄肝区平片、CT 扫描及 ECT 粒子显像等影像方法观察内照射支架。实验犬处死后取支架及周围组织标本,分别行肉眼、光学显微镜及电子显微镜观察。**结果** 36 只实验犬胆总管内照射支架均释放到位,释放过程顺利,未出现放射粒子脱落现象。术后复查血象和免疫指标未见明显变化。ECT 复查未发现放射源泄漏。解剖实验犬未发现胆管穿孔、出血等并发症。6 个月时实验组粒子附近胆管壁增厚最明显,与对照组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),各实验组之间差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。实验组和对照组胆总管内径在观察期内均表现为随时间延长管腔逐渐变窄,6 个月时各实验组管腔内径与对照组比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。6 个月内实验组支架周围的肝脏、胰腺、门静脉及十二指肠与对照组肉眼、光镜所见基本一致。电镜下仅表现为胆管壁肌层增生,成纤维细胞增生等。**结论** 实验犬胆总管内照射支架置入术可行、安全,其对犬胆管及其周围的正常脏器组织造成损伤轻微。

**【关键词】** 胆管; 支架; 近距离放疗  $^{125}\text{I}$  粒子

中图分类号:R735.7 文献标志码:B 文章编号:1008-794X(2012)-05-0399-06

**The implantation of irradiation stent in biliary duct: an experimental study in animals** CHEN Xu, ZHU Guang-yu, TENG Gao-jun, LI Guo-zhao, HE Shi-cheng, LEN De-rong, GUO Jin-he. Department of Radiology, Zhongda Hospital, Southeast University, Nanjing 210009, China

Corresponding author: GUO Jin-he, E-mail: jinheguo@sina.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the feasibility and safety of the placement of irradiation stent in biliary duct in beagles. **Methods** A total of 36 experimental beagles were randomly divided into study group ( $n = 27$ ) and control group ( $n = 9$ ). The beagles in the study group were equally subdivided into three subgroups (group A, B and C) with nine beagles in each subgroup. Two 0.3 mci (11.1 MBq) particles were used in the beagles of group A, while two 0.6 mci (22.2 MBq) particles and two 0.9 mci (33.3 MBq) particles were employed in the beagles of group B and group C, respectively. All the irradiation stents were placed into the common bile duct through percutaneous transhepatic biliary puncture. The biochemical indexes of blood were regularly checked before and after the surgery. The plain radiography of hepatic region, CT scan and ECT imaging were performed in 3 beagles of each subgroup and control group at 2, 4 and 6 months after the treatment in order to observe the condition of the inserted biliary stent. All the experimental beagles were sacrificed. The stents with the surrounding tissues were collected and sent for macroscopic, optical and electronic microscopic examinations. **Results** The irradiation stents were successfully placed into the common bile duct in all 36 beagles, no dropping of  $^{125}\text{I}$  seeds occurred. No marked changes of haemogram and immune index were observed after the procedure. No

radioactive source leaking was detected by ECT. Autopsy found no severe complications such as bile duct perforation, bleeding, etc. At six months, in the beagles of the study group the biliary duct wall near to  $^{125}\text{I}$

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2012.05.011

基金项目:江苏省卫生厅医学科技发展基金资助(H200937);

作者单位:210009 南京 东南大学附属中大医院放射科(陈旭、朱光宇、滕皋军、李国昭、何仕诚、郭金和);南京微创医学科技有限公司(冷德嵘)

通信作者:郭金和 E-mail: jinheguo@sina.com)

seeds became distinctly thickened. The difference in the wall thickness between the study group and the control group was statistically significant ( $P < 0.05$ ), but no significant difference in the wall thickness existed among three subgroups ( $P > 0.05$ ). During the observation period of six months, the inside diameter of the common bile duct became gradually narrowed in both study group and control group, and no significant difference in the inside diameter of the common bile duct existed among the subgroups and the control group ( $P > 0.05$ ). The macroscopic and optical findings of the liver, pancreas, portal vein and duodenum in the vicinity of the stent were basically the same in both the study group and the control group. Electronic microscopic examination revealed muscular layer hyperplasia and fibroblast hyperplasia of the bile duct wall. **Conclusion** The implantation of irradiation stent in biliary duct in experimental dogs is technically feasible and safe, although the procedure may probably cause some minor damage to the biliary duct and surrounding organs. (J Intervent Radiol, 2012, 21: 399-404)

**【Key words】** biliary duct; stent; brachytherapy;  $^{125}\text{I}$  seed

恶性胆管梗阻是临床常见消化系统疾病,导致胆管梗阻的恶性肿瘤多起病隐匿,恶性程度高,一旦临床出现黄疸疾病均已属晚期,常失去手术机会<sup>[1]</sup>。近年来随着介入技术的发展,经皮肝穿刺胆道引流术(PTCD)及经皮胆道支架置入术,由于创伤小,退黄效果肯定,已成为失去手术机会患者的首选方法<sup>[2]</sup>。但是普通支架植入对肿瘤本身无任何治疗作用,且容易发生再狭窄<sup>[3]</sup>。 $^{125}\text{I}$  粒子组织间植入对恶性肿瘤的治疗作用已被临床证实<sup>[4]</sup>,能否将其与胆管支架结合,使胆管支架在解除胆管梗阻同时对肿瘤起到抑制作用。本研究旨在探索胆管内照射支架的可行性、安全性,为临床胆管内照射支架的应用提供理论基础。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验动物及分组

36 只健康实验用比格犬,体重( $10.3 \pm 2.7$ )kg,由计算机随机分成实验组 27 只和对照组 9 只。实验组按放置粒子剂量分为 A、B 和 C 亚组,每组 9 只。

### 1.2 材料

**1.2.1  $^{125}\text{I}$  放射性粒子** 由上海欣科公司提供的 CIAE-6711 型  $^{125}\text{I}$  密封粒子,长 4.8 mm、圆柱直径 0.8 mm。共制作三种剂量  $^{125}\text{I}$  粒子:分别为 11.1 MBq、22.2 MBq、33.3 MBq,有效照射距离为 1.5 ~ 2.0 cm,半衰期为 59.6 d。

**1.2.2 实验用胆管内照射支架** 根据实验犬胆总管解剖特点,制作长 20 mm、直径 3 mm 的镍钛合金网状支架。按照组别不同,分别将不同剂量的  $^{125}\text{I}$  粒子装填入 2 根直径为 1 mm 的中空聚四氟乙烯膜缝制成的管腔内,A 组每颗粒子剂量为 11.1 MBq,放置 2 颗;B 组为 22.2 MBq,放置 2 颗;C 组为 33.3 MBq,放置 2 颗。然后将此管对称缝合到网状支架中部,将装填好

粒子的支架压缩至胆管支架释放器内(直径 5 F)。

### 1.3 治疗计划系统(treatment plan system,TPS)

由北京天航科霖科技发展有限公司提供(注册号:国食药监(准)字 2009 第 3700398 号)。本实验中 TPS 功能主要是计算胆道周围组织吸收剂量。

### 1.4 经皮胆管穿刺胆总管支架置入术

实验犬术前 24 h 禁食,12 h 禁水,检查血象、肝功能及免疫球蛋白。用戊巴比妥钠(30 mg/kg)进行静脉麻醉,麻醉后固定在 DSA 手术台上,在超声引导下,于剑突下 1 cm 用 18 G 穿刺针直接穿刺胆囊,拔出针芯见金黄色胆汁流出后注入 10 ml 对比剂,见胆囊、胆囊管及胆总管上段显影,沿穿刺针引入 0.038 英寸泥鳅导丝,退出穿刺针,再沿导丝置入 5 F 导管鞘,退出导管鞘心,调整导管鞘并在泥鳅导丝协调配合下,将导管鞘引入胆总管,退出导丝,将胆管内照射支架经导管鞘推送入胆总管内,并行常规造影。撤出导管鞘前先将其头端调整至胆囊管内,用明胶海绵条封堵胆囊管,再后撤导管鞘于胆囊内,在尽量抽吸完胆囊内胆汁后直接拔出导管鞘。术后观察实验犬进食及活动情况。

### 1.5 术后检测指标

术后 2、4、6 个月,分别取 A、B、C 及对照组犬各 3 只进行以下指标观察。

**1.5.1 影像学检查** 麻醉后摄肝区平片、CT 扫描、经皮穿刺胆管造影及 ECT 显像观察内照射支架,以了解粒子有无丢失、支架有无移位、是否通畅及放射性核素有无泄漏等情况。

**1.5.2 血常规、肝功能及免疫指标检查** 了解不同剂量粒子在不同时间内对实验犬造血系统及免疫系统的影响。

**1.5.3 病理观察** ①肉眼观察:麻醉后取 10% KCl 经

前肢静脉推注处死实验犬,即刻开腹,取犬胆管支架周围胆管组织,支架两端分别包括 10 mm 左右正常胆管组织;放射粒子周围 20 mm 范围内的肝、门静脉及肠道等组织。②光学显微镜观察:按照组织距放射粒子由近到远的方法分别对放射粒子周围 20 mm 范围内的肝脏、门静脉、局部肠管及胆管进行取材,固定、包埋、切片、HE 染色等处理,用光学显微镜(放大 100 ~ 400 倍)观察。③电子显微镜观察:取材组织、器官同光镜观察,所取组织经固定、包埋、修块、超薄切片、铅铀双染等处理,用 H-600 电镜(放大 10 000 ~ 20 000 倍)逐片进行观察。

## 1.6 统计学处理方法

采用 SPSS13.0 统计软件,用方差分析和 LSD-*t* 检验比较实验组和对照组犬实验前后及不同剂量组血常规、肝功能、外周血免疫指标及支架置入后胆管壁厚度与管腔直径, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 支架释放情况

所有犬的胆管支架均顺利释放到位,释放过程中未出现  $^{125}\text{I}$  粒子移位、脱落现象。术后即刻胆管造影示胆管通畅(图 1)。

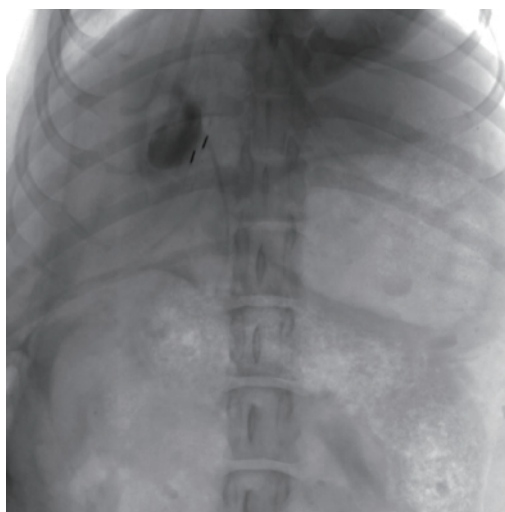


图 1 胆道支架释放到位胆管通畅

### 2.2 影像学检查

2.2.1 胆管粒子支架摄片及 CT 扫描 除 B 组和对照组各有 1 只犬在术后 6 个月出现支架略向胆总管远端移位约 5 mm 外,其余犬的支架未发生移位及脱落等现象。支架上的放射性  $^{125}\text{I}$  粒子均未发现脱落。

2.2.2 胆管造影 术后 2 个月时 4 组犬胆管内对比剂通过顺利,支架上下端无明显狭窄;4 个月时各组胆管造影示对比剂通过较顺利,但个别犬支架上

端有不同程度扩张;6 个月时各组胆管造影发现对比剂通过不畅,支架上端胆管扩张程度较 4 个月时显著,但上述变化在实验组与对照组间差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。所有实验犬胆管造影均未出现对比剂外溢等征象。

2.2.3 ECT 显像  $^{125}\text{I}$  粒子的  $\gamma$  射线集中在支架区域。

### 2.3 血常规、肝功能及外周血免疫指标

术前各组犬的血常规、肝功能及外周血免疫指标差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。术后 2、4、6 个月时 4 组实验犬的血液生化及免疫功能指标见表 1。

### 2.3 病理结果

2.3.1 肉眼观察 术后 2、4、6 个月,所有实验组支架内的  $^{125}\text{I}$  放射粒子均未见锈蚀、变形、脱落。实验组支架部位的胆管及邻近的十二指肠、肝脏、门静脉及胰腺解剖结构清晰,均未见出血、感染及坏死。6 个月时 C 组和对照组分别有 2 只和 1 只实验犬支架内可见胆汁淤滞。随着时间的延长,各实验组及对照组胆总管内径及管壁厚度测量结果见表 2。实验组各组间 2、4、6 个月时的管壁增厚(见图 2)厚度差异无统计学意义( $P$  值均  $> 0.05$ ),而三者与对照组间均有差别。与对照组比较,C 组 6 个月的管壁厚度差异有统计学意义( $F = 6.214, P = 0.035$ ,图 2)。C 组 2 个月与 6 个月间差异有统计学意义( $P = 0.013$ )。另外,实验组各组间及与对照组比较,2、4、6 个月的差异均无统计学意义( $P$  值均  $> 0.05$ )。



图 2 术后 6 个月 C 组肉眼观察,胆管壁增厚显著。

2.3.2 光镜观察 术后 2、4、6 个月,实验组支架邻近的肝脏、门静脉、胰腺、局部肠管及胆管组织与对照组在光镜下所见基本相似,上述器官组织切片下组织结构清晰,层次分明,未见明显的炎症、坏死反应。



表 1 各组实验犬 2、4、6 个月时的血液生化及免疫功能指标 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	白细胞		免疫指标		总胆红素 (mol/L)	直接胆红素 (mol/L)	丙氨酸氨基 转移酶(u/L)	天冬氨酸氨 基转移酶(u/L)
	( × 10 <sup>9</sup> /L )	IgG( g/L )	IgA( g/L )	IgM( g/L )				
对照组								
2个月( <i>n</i> = 3 )	13.51 ± 2.56	4.73 ± 0.50	0.26 ± 0.10	13.7 ± 0.16	2.17 ± 0.42	1.90 ± 0.64	32.78 ± 6.99	49.33 ± 9.95
4个月( <i>n</i> = 3 )	11.78 ± 1.10	4.51 ± 0.97	0.25 ± 0.05	1.23 ± 0.22	1.97 ± 0.29	1.68 ± 0.54	35.83 ± 5.31	40.67 ± 9.56
6个月( <i>n</i> = 3 )	12.83 ± 1.40	4.98 ± 0.81	0.25 ± 0.01	1.20 ± 0.16	1.97 ± 0.23	1.68 ± 0.54	39.00 ± 6.08	41.00 ± 7.21
A 组								
2个月( <i>n</i> = 3 )	11.71 ± 1.48	4.50 ± 0.72	0.26 ± 0.04	1.45 ± 0.21	2.31 ± 0.92	1.57 ± 0.52	37.00 ± 6.00	48.89 ± 8.61
4个月( <i>n</i> = 3 )	12.67 ± 2.43	4.41 ± 0.61	0.23 ± 0.06	1.43 ± 0.22	2.47 ± 0.40	1.73 ± 0.56	35.50 ± 6.89	43.00 ± 3.61
6个月( <i>n</i> = 3 )	9.03 ± 1.70	5.17 ± 0.38	0.23 ± 0.06	1.58 ± 0.33	2.06 ± 0.61	1.70 ± 0.36	37.33 ± 2.89	43.67 ± 7.57
B 组								
2个月( <i>n</i> = 3 )	13.27 ± 2.30	4.54 ± 0.54	0.25 ± 0.05	1.38 ± 0.29	2.26 ± 0.43	1.63 ± 0.91	35.22 ± 7.74	40.89 ± 9.01
4个月( <i>n</i> = 3 )	11.08 ± 1.69	4.38 ± 0.55	0.26 ± 0.04	1.47 ± 0.18	2.27 ± 1.02	1.18 ± 0.55	30.67 ± 6.56	44.17 ± 11.39
6个月( <i>n</i> = 3 )	11.40 ± 1.67	4.14 ± 0.22	0.21 ± 0.04	1.40 ± 0.23	2.40 ± 0.44	1.40 ± 0.62	40.00 ± 5.57	43.00 ± 21.17
C 组								
2个月( <i>n</i> = 3 )	12.67 ± 2.49	4.53 ± 0.75	0.24 ± 0.04	1.58 ± 0.26	2.23 ± 0.59	1.68 ± 0.58	31.22 ± 9.20	48.33 ± 7.28
4个月( <i>n</i> = 3 )	12.23 ± 2.46	5.09 ± 0.50	0.21 ± 0.06	1.51 ± 0.27	2.40 ± 0.43	1.82 ± 0.82	36.33 ± 8.89	48.83 ± 8.91
6个月( <i>n</i> = 3 )	11.80 ± 1.87	4.64 ± 0.96	0.31 ± 0.07	1.67 ± 0.34	2.23 ± 0.83	1.93 ± 0.72	40.67 ± 12.66	55.00 ± 2.65

表 2 各组胆总管内径及管壁厚度 (mm,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	2个月(每组3只)		4个月(每组3只)		6个月(每组3只)	
	管壁厚度	管腔内径	管壁厚度	管腔内径	管壁厚度	管腔内径
对照组						
实验组	0.8 $\pm$ 0.1	3.6 $\pm$ 0.2	1.9 $\pm$ 0.5	3.0 $\pm$ 0.2	2.7 $\pm$ 1.1	2.9 $\pm$ 0.4
A组	0.8 $\pm$ 0.1	3.5 $\pm$ 0.3	2.3 $\pm$ 0.6	2.9 $\pm$ 0.3	4.4 $\pm$ 0.6	2.8 $\pm$ 0.3
B组	0.9 $\pm$ 0.1	3.6 $\pm$ 0.3	2.6 $\pm$ 0.7	3.1 $\pm$ 0.5	5.4 $\pm$ 0.8	2.3 $\pm$ 0.4
C组	0.9 $\pm$ 0.1	3.8 $\pm$ 0.4	3.2 $\pm$ 0.4	2.7 $\pm$ 0.4	5.5 $\pm$ 0.9	2.3 $\pm$ 0.4

观察期内, 各组胆管壁组织镜下形态基本相似。以 C 组 6 个月时胆管壁增厚程度显著, 其表面上皮萎缩, 皱襞粗短, 黏膜下纤维组织及成纤维细胞增生、胶原化, 实验组胆管黏膜下可见肌层增生, 对照组变化不明显(图 3)。C 组 2 只实验犬及对照组 1 只实验犬局部肝组织汇管区小胆管增生, 出现“淤胆”现象(图 4)。

2.3.3 电镜观察 术后 2、4、6 个月, C 组在较高剂

量照射下, 胆管壁各层黏膜结构仍可见, 但上皮细胞损伤, 细胞表面胞膜界不清, 粗面内质网扩张。实验组纵行平滑肌增生, 对照组变化不明显。观察期内, 不同活度放射粒子的实验组胆管周围肝脏、胰腺、十二指肠及门静脉组织变化与对照组相近。但在 B 组和 C 组 6 个月时, 部分切片中观察到部分肝细胞变性, 其内见少量脂滴, 局部内质网扩张, 核膜皱折, 十二指肠及胰腺组织内均可见线粒体肿胀、

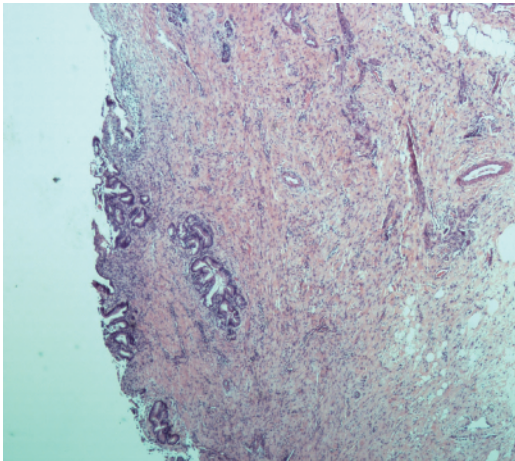


图 3 术后 4 个月 C 组胆管壁增厚, 胆管上皮萎缩, 皱襞粗短, 肌层增生(HE,  $\times 400$ )

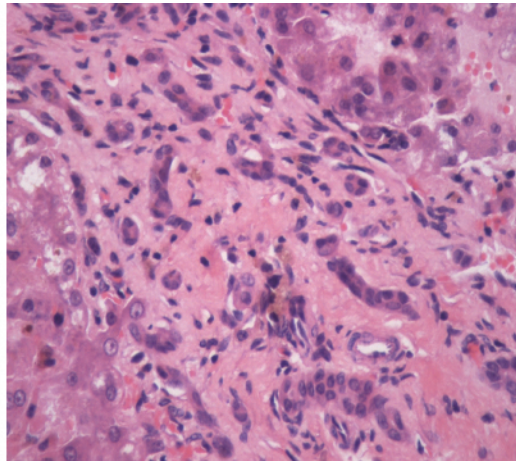


图 4 术后 6 个月 C 组胆管周围肝组织, 汇管区小胆管增生, 肝细胞“淤胆”(HE,  $\times 400$ )

空化、嵴稀疏(图 5)。

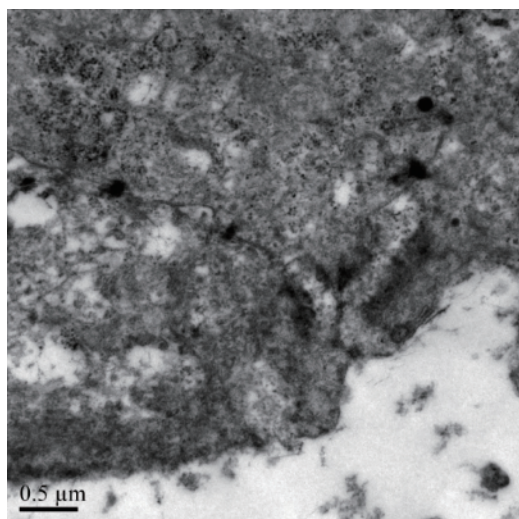


图 5 术后 6 个月实验组胆管上皮损伤, 电镜观察上皮细胞内粗面内质网扩张( $\times 10\ 000$ )

### 3 讨论

胆道恶性梗阻的临床处理主要包括两方面,即解除胆道梗阻和针对导致胆道恶性梗阻的病因治疗。如果条件允许,外科手术切除仍是根治的主要手段,但此类患者就诊时病情往往较重,已失去手术机会或仅能进行姑息性的胆肠吻合手术暂时解除胆道梗阻症状,其远期效果往往很差。即便是能耐受手术的患者,病灶的手术切除率也仅为 15% ~ 20%, 患者终因肿瘤的局部复发或进展以及肝功能衰竭而死亡<sup>[5]</sup>。

经皮肝穿刺胆管支架置入术以其创伤小、并发症少、临床疗效确切等优点已成为临床上治疗恶性胆道梗阻的重要手段。这种介入治疗方式能够实现胆汁的充分内引流,患者术后恢复快,为后续治疗创造了条件<sup>[6]</sup>。

但是胆管支架置入仍是一种姑息性的治疗措施,肿瘤的生长将难以避免的造成支架再狭窄和黄疸复发<sup>[3]</sup>。同时,Prat 等<sup>[7]</sup>观察了 101 例不能切除的恶性胆总管狭窄患者,通过多元分析认为肿瘤大小是唯一的预后因素。Fortner 等<sup>[8]</sup>也认为肿瘤大小直接影响患者生存期。因此,在支架置放的同时如何积极控制肿瘤生长成为提高疗效的关键问题<sup>[9]</sup>。目前国内外已有学者报道在胆管支架置入的同时,联合  $^{125}\text{I}$  粒子腔内局部放疗,取得了较好的临床疗效,且未出现严重并发症<sup>[10]</sup>。然而,在置放胆管支架的同时又要组织间植入  $^{125}\text{I}$  粒子,无疑增加了手术的危险性及复杂程度。能否把支架与  $^{125}\text{I}$  粒子结合起来,兼顾放射粒子与支架的优势,实现一次手术两

种治疗,从而不仅解除梗阻,又可以抑制肿瘤组织生长,达到安全有效的治疗目的。

近年来,已有学者将粒子与支架相结合用于空腔脏器肿瘤的治疗。戴真煜等<sup>[11]</sup>将胆道支架联合支架旁  $^{125}\text{I}$  粒子条植入治疗恶性胆道梗阻,结果所有患者未发生与手术相关的严重并发症,术后梗阻性黄疸症状逐步改善。Guo 等<sup>[12]</sup>设计了捆绑  $^{125}\text{I}$  放射粒子的食管内照射支架,进行了一系列的动物实验及临床试验并取得了成功,结果表明捆绑有放射性  $^{125}\text{I}$  粒子的食管内照射支架对正常食管及周边组织的损伤有限,可以有效延缓支架的再狭窄发生时间,延长食管癌患者的生存时间。在该食管内照射支架基础上,郭金和等<sup>[13]</sup>设计出了胆管内照射支架,并用于恶性胆道梗阻患者的临床治疗,结果表明该胆管内照射支架的再狭窄率明显降低,患者平均生存时间及中位生存时间明显延长。但是  $^{125}\text{I}$  粒子对胆道肿瘤组织持续照射的同时,周围的正常组织究竟有无放射损伤以及损伤程度如何,这一问题难以在患者术后得到评估。刘军楼等<sup>[14]</sup>及蔡振寨等<sup>[15]</sup>分别阐述了在胰胆管塑料支架的基础上,设计了与  $^{125}\text{I}$  粒子结合的放射性胰胆管支架并置入猪胰胆管。但是上述实验随访时间短,实验动物数量有限,而且未作超微结构的病理检查,难以对上述问题得出结论。我们的实验通过对比格犬的胆道内照射支架周围组织的光镜电镜检查,得出了结论。

本研究依据  $^{125}\text{I}$  粒子有效作用半径,模拟临床胆管内照射支架上粒子排列间距,将  $^{125}\text{I}$  粒子固定到胆管支架上进行动物实验,以研究置入内照射支架后周边正常组织的损伤程度。

本实验在内照射支架置入前后均对实验犬的血象及免疫指标进行了检测及随访,结果表明放射粒子植入后血液的生化指标及免疫指标均未出现明显异常; $^{125}\text{I}$  粒子有效照射距离仅为 1.7 ~ 2.0 cm,且射线的强度与距离的平方成反比,术后复查 ECT 粒子显像主要目的是了解  $^{125}\text{I}$  放射粒子的辐射范围及有无泄漏,结果表明其辐射仅覆盖支架所在的区域。依据  $^{125}\text{I}$  的放射半径及犬的胆管支架 CT 和 ECT 扫描片可以证实邻近的肝脏、门静脉、局部肠管及胆管均在其辐射范围内,但肉眼观察未发现上述脏器出现渗出、出血及坏死,光镜下实验组与对照组所见基本相似,电镜下有轻微损伤。

有研究表明胆管的射线耐受剂量可达到 75 Gy<sup>[16]</sup>。刘军楼等<sup>[14]</sup>及蔡振寨等<sup>[15]</sup>将不同剂量的放射性胰管支架通过内镜植入猪胰管,结果表明支



架置入部胰胆管纤维组织损伤很小。本实验用临床常用活度 11.1 ~ 33.3 MBq 的  $^{125}\text{I}$  放射粒子,在粒子层面 10 ~ 20 mm 范围,考虑到 2 颗粒子的交互作用,经 TPS 计算 6 月内正常组织接受的最高照射剂量为 24.734 Gy,明显小于胆管组织的耐受剂量(图 6)。结果同样表明粒子的持续照射对正常胆管黏膜所造成的改变,实验组的光镜、电镜结果与对照组相比无明显差异。6 个月相同时间段内实验组与对照组胆管内径的变化差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ),但实验组及对照组分别有 2 只和 1 只犬出现“淤胆”现象,术后造影亦提示 6 个月时个别犬肝内胆管扩张,结合病理结果考虑是由于 6 个月时支架部位的胆管壁组织增生、包裹支架,造成支架一定程度上的通而不畅所引起。

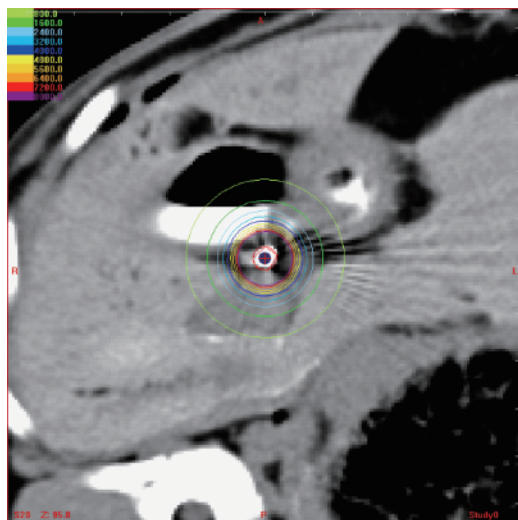


图 6 粒子照射范围及剂量效果图

动物实验说明胆管内照射支架手术方式可行,置入后未见放射源泄漏、未见血液系统及免疫系统异常、支架置入部位的胆管组织及其周围的肝脏、门静脉、局部肠管及胰腺组织的肉眼和光、电镜观察结果与对照组未见明显区别,仅在较高粒子剂量、长时间照射时表现为超微结构水平上的轻度损伤。因此,胆管内照射支架的临床应用是可行的、安全的。这无疑为胆管内照射支架在恶性胆管梗阻治疗方面的安全使用提供了重要的理论依据。

#### [参考文献]

- [1] Soulez G, Gagner M, Therasse E, et al. Malignant biliary obstruction: preliminary results of palliative treatment with hepaticogastrostomy under fluoroscopic, endoscopic, and laparoscopic guidance[J]. Radiology, 1994, 192: 241 - 246.
- [2] 黄祥忠,高峰,沈炜,等.经皮肝穿刺胆道引流术及胆管内支架植入术在恶性梗阻性黄疸治疗中的应用[J].介入放射学杂志,2009,18: 930 - 933.
- [3] Bethge N, Sommer A, Gross U, et al. Human tissue responses to metal stents implanted in vivo for the palliation of malignant stenoses[J]. Gastrointest Endosc, 1996, 43: 596 - 602.
- [4] Merrick GS, Butler WM, Galbreath RW, et al. Five-year biochemical outcome following permanent interstitial brachytherapy for clinical T1-T3 prostate cancer[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2001, 51: 41 - 48.
- [5] Shin HR, Oh JK, Masuyer E, et al. Epidemiology of cholangiocarcinoma: an update focusing on risk factors[J]. Cancer Sci, 2010, 101: 579 - 585.
- [6] Guo JH, Teng GJ, Zhu GY, et al. Self-expandable esophageal stent loaded with  $^{125}\text{I}$  seeds: initial experience in patients with advanced esophageal cancer[J]. Radiology, 2008, 247: 574 - 581.
- [7] Prat F, Chapat O, Ducot B, et al. Predictive factors for survival of patients with inoperable malignant distal biliary strictures: a practical management guideline[J]. Gut, 1998, 42: 76 - 80.
- [8] Fortner JG, Klimst RD, Senie RT, et al. Tumor size is the primary prognostic indicator for pancreatic cancer after regional pancreatectomy[J]. Ann Surg, 1996, 223: 147 - 153.
- [9] 刘长富,郭志,司同国,等.恶性梗阻性黄疸支架再梗阻的多因素分析[J].介入放射学杂志,2009,18: 850 - 852.
- [10] Shinohara ET, Guo M, Mitra N, et al. Brachytherapy in the treatment of cholangiocarcinoma [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2010, 78: 722 - 728.
- [11] 戴真煜,姚立正,李文会,等.经皮胆道支架联合支架旁  $^{125}\text{I}$  粒子条植入治疗恶性胆道梗阻[J].介入放射学杂志,2011,20: 706 - 708.
- [12] Guo JH, Teng GJ, Zhu GY, et al. Self-expandable stent loaded with  $^{125}\text{I}$  seeds: feasibility and safety in a rabbit model[J]. Eur J Radiol, 2007, 61: 356 - 361.
- [13] 郭金和,朱光宇,朱海东,等.胆管内照射支架的研制及临床应用的初步结果[J].中华医学杂志,2011,91: 2310 - 2313.
- [14] 刘军楼,许国铭,刘岩,等.放射性塑料胆管支架的实验研究[J].中华消化杂志,2007,27: 797 - 800.
- [15] 蔡振寨,刘岩,刘军楼,等.猪胰管内植入  $^{125}\text{I}$  放射性胰管支架的实验研究[J].中华内科杂志,2008,47: 300 - 303.
- [16] Kubota Y, Takaoka M, Kin H, et al. Endoscopic irradiation and parallel arrangement of Wallstents for hilar cholangiocarcinoma [J]. Hepatogastroenterology, 1998, 45: 415 - 419.

(收稿日期:2011-11-20)

(本文编辑:侯虹鲁)

[1] Soulez G, Gagner M, Therasse E, et al. Malignant biliary obstruction: preliminary results of palliative treatment with hepaticogastrostomy under fluoroscopic, endoscopic, and