

·实验研究 Experimental research·

次高温热球囊及冷冻球囊血管成形术的初步研究

王 燕, 李志伟, 段 峰, 王茂强

【摘要】 目的 探讨用次高温热球囊及冷冻球囊处理动脉狭窄模型的可行性及最佳效果参数。方法 取动脉粥样硬化性狭窄动物模型,采用热球囊及冷冻球囊扩张颅内动脉粥样硬化狭窄段。将符合研究条件的实验对象(6 头长白猪)分为 A 组(热球囊,42 ~ 50℃,扩张 10 min)、B 组(热球囊,42 ~ 50℃,扩张 20 min)和 C 组(冷冻球囊,-10℃,扩张 2 min),每组 2 头。DSA 下导入球囊至血管狭窄段,在 X 线透视下,向球囊注入载热液体或氧化亚氮介质扩张球囊,同时用高灵敏温度测量仪实时测量球囊局部靶血管壁所承受的热、冷负荷。血管成形术后 4 周行病理学检查,动物处死前均行血管造影。观察局部血管对次高温、浅低温的反应及演变过程。**结果** A、B、C 组的血管横断面积分别为(263 653.76 ± 251 422.46)μm²、(348 123.68 ± 199 871.47)μm²和(260 960.68 ± 141 244.12)μm²,B 组大于 A 组和 C 组($P = 0.0037$);每高倍镜视野内膜平滑肌细胞数目及管腔狭窄指数分别为(289 ± 34)个和 0.49 ± 0.18、(330 ± 105)个和 0.78 ± 0.17、(232 ± 66)个和 0.57 ± 0.19,B 组亦高于 A 组和 C 组($P = 0.0001$);中膜面积及内膜面积分别为(545 198.09 ± 64 574.07)μm²和(178 497.16 ± 83 903.75)μm²、(543 880.64 ± 66 129.98)μm²和(84 640.09 ± 55 330.06)μm²、(640 743.85 ± 262 858.74)μm²和(263 897.40 ± 268 037.66)μm²,C 组大于 A 组和 B 组($P = 0.0001$);内膜/中膜面积比(代表内膜增生程度)及内膜增生指数分别为 0.34 ± 0.19 和 0.25 ± 0.11、0.16 ± 0.10 和 0.13 ± 0.07、0.42 ± 0.50 和 0.24 ± 0.19,B 组低于 A 组和 C 组($P = 0.0001$)。**结论** 局部导入“次高温”或“浅低温”均可抑制平滑肌细胞增殖、移行和分泌基质,从而可能会降低血管成形术后远期再狭窄率,最佳效果参数为次高温 42 ~ 50℃,扩张时间 20 min。

【关键词】 动脉粥样硬化;热球囊;冷冻球囊;经皮经腔血管球囊成形术

中图分类号:R543.5 文献标志码:B 文章编号:1008-794X(2013)-08-0663-07

Percutaneous transluminal angioplasty by using sub-hyperthermia balloon or freezing-balloon: a preliminary study WANG Yan, LI Zhi-wei, DUAN Feng, WANG Mao-qiang. Department of Interventional Radiology, General Hospital of Chinese PLA, Beijing 100853, China

Corresponding author: WANG Mao-qiang, E-mail: wangmq@vip.sina.com

【Abstract】 Objective To investigate the feasibility of percutaneous transluminal angioplasty by using sub-hyperthermia balloon or freezing-balloon in experimental animals, and to discuss the optimal thermal parameters. **Methods** Six pigs with atherosclerotic stenosis were used in this study. The pigs were randomly divided into three groups: group A, B and C. The percutaneous transluminal angioplasty by using sub-hyperthermia balloon or freezing-balloon was employed to treat the stenotic arterial segment. Sub-hyperthermia balloon (42℃ - 50℃) dilatation (10 min) was used in the pigs of group A, while sub-hyperthermia balloon (42℃ - 50℃) dilatation (20 min) was adopted in the pigs of group B. For the pigs of group C, freezing-balloon(-10℃) dilatation(2 min) was conducted. The thermal energy was introduced into the target vessels by using balloon that was filled with liquid medium of certain temperature and nitrous oxide gas under fluoroscopic guidance and the temperature upon the target vessel's wall was monitored by high

sensitive intra-cavity temperature measurement system. Angiography was carried out just before the animal was sacrificed. The specimens were collected and sent for pathologic examination to observe the vascular reaction to sub-

基金项目:东莞市科技局重大课题(2008105150059)

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2013.08.012

作者单位:100853 北京解放军总医院介入放射科(王燕、段峰、王茂强);东莞康华医院肝胆外科(李志伟)

通信作者:王茂强 E-mail: wangmq@vip.sina.com

hyperthermia and hypothermia. **Results** The arterial transverse section areas in group A, B and c were ($263\ 653.76 \pm 251\ 422.46$) μm^2 , ($348\ 123.68 \pm 199\ 871.47$) μm^2 and ($260\ 960.68 \pm 141\ 244.12$) μm^2 , respectively. The arterial transverse section area of group B was significantly larger than that of group A as well as of group C ($P = 0.003\ 7$). The intimal smooth muscle cell numbers microscopically determined under high magnification in group A, B and C were (289 ± 34), (330 ± 105) and (232 ± 66) respectively, and the luminal stenosis indexes in group A, B and C were (0.49 ± 0.18), (0.78 ± 0.17) and (0.57 ± 0.19) respectively. Both the intimal smooth muscle cell numbers and the luminal stenosis index of group B were higher than that of group A as well as of group C ($P = 0.000\ 1$). The arterial medium areas of group A, B and C were ($545\ 198.09 \pm 64\ 574.07$) μm^2 , ($543\ 880.64 \pm 66\ 129.98$) μm^2 and ($640\ 743.85 \pm 262\ 858.74$) μm^2 respectively, and the neointimal areas of group A, B and C were ($178\ 497.16 \pm 83\ 903.75$) μm^2 , ($84\ 640.09 \pm 55\ 330.06$) μm^2 and ($263\ 897.40 \pm 268\ 037.66$) μm^2 respectively. The sizes of the two areas of group C were larger than those of group A and group B ($P = 0.000\ 1$). The intima-to-medium area ratio, as an indication of the degree of intimal proliferation, of group A, B and C was (0.34 ± 0.19), (0.16 ± 0.10) and (0.42 ± 0.50) respectively, while the intima hyperplasia index of group A, B and C was (0.25 ± 0.11), (0.13 ± 0.07) and (0.24 ± 0.19) respectively. The above values of group B were significantly lower than those of group A and group C ($P = 0.000\ 1$). **Conclusion** The local application of sub-hyperthermia and the hypothermia can effectively inhibit the proliferation, migration and secretion of the vascular smooth muscle cell, therefore the long-term re-stenosis rate after angioplasty can be possibly reduced. The optimal temperature is 40°C to 45°C , and the recommended dilatation time is 20 min. (J Intervent Radiol, 2013, 22: 663-669)

【Key words】 atherosclerosis; hyperthermia balloon; freezing balloon; percutaneous transluminal balloon angioplasty

血管狭窄、阻塞性疾病严重危害人类健康,原因多数继发于动脉硬化,其余见于大动脉炎、旁路移植术后人工血管再狭窄、医源性血管狭窄等。与传统外科手术治疗相比,介入治疗开通血管阻塞具有一定的优势,表现在创伤小、技术成功率较高、住院时间短、并发症发生率低、疗效优良、可重复应用及不影响其他治疗方法等。但是,目前存在的主要问题是术后管腔再狭窄,金属支架植入的疗效优于单纯经皮腔血管球囊成形术(PTA),但仍然有20%~50%患者术后最终发生有重要临床意义的再狭窄、肢体缺血或阻塞症状复发,影响中-远期疗效^[1]。PTA和支架植入术后局部血管平滑肌细胞过度增殖、移行、分泌大量基质是造成再狭窄的最主要原因。近年研究发现用浅低温/次高温处理血管狭窄段内膜可降低再狭窄发生率,直接抑制/灭活局部平滑肌细胞(SMC),从源头上阻断内膜增生的发生,以期获得预防或降低血管腔再狭窄率的效果,同时最大限度地减少对非靶部位血管壁的影响。但在何种参数(温度范围、作用时长等)下可以取得最佳疗效尚不明确,我科应用次高温热球囊及冷冻球囊扩张狭窄血管模型,得出初步的实验结果,现总结如下。

1 材料与方法

1.1 实验动物及模型建立

10头实验用长白猪(SCXK(京)2009-0012)由解放军总医院(301医院)实验动物中心提供,雌雄不限,体重60~75 kg。采用血管内膜热空气损伤法对猪的髂内动脉造成特定条件的损伤,然后以高脂饲料喂养2个月,通过血管造影及病理学检查证实动脉粥样硬化性狭窄形成(图1a),成功建立血管狭窄模型6头。

1.2 实验方法及步骤

1.2.1 实验方法 动物术前1天禁食水,按每25 kg体重肌肉注射盐酸氯胺酮注射液(20 ml:1 g)及1支咪达唑仑注射液(1.5 ml)麻醉。麻醉后气管插管,观察动物角膜反射、疼痛刺激反应、心率、血压及呼吸等生命体征。

1.2.2 实验步骤 应用精确数字化制导技术,在实时高分辨率影像和高灵敏腔内温度测量仪监测下,以微小球囊和携温度介质向实验动物的“靶”血管导入“次高温”或“浅低温”(图1b)。造模成功后,盐酸戊巴比妥25 mg/kg肌肉注射麻醉后,以仰卧位固定于血管造影床上,气管插管,耳缘静脉处开通静

脉通路,葡萄糖氯化钠注射液维持静脉通路,右侧腹股沟区备皮,碘伏消毒,铺无菌孔巾,在腹股沟搏动最明显处作一与动脉走向一致的 4.0 ~ 5.0 cm 的皮肤切口,钝性分离皮下组织及肌肉,充分暴露股动脉,采用改良 Seldinger 技术穿刺股总动脉,导入 4 F 血管鞘,经血管鞘插入肝动脉导管至对侧髂内动脉行血管造影,优维显 370 对比剂用量为 3 ml/s,总量 9 ml,压力 300 psi,用普通肝素 1 250 u。导入 4 F 动脉鞘,采用 V18 微导管系统通过闭塞段,导入 (4 ~ 10 F) 球囊导管。在球囊导管导丝腔内导入热敏导丝,热敏导丝另一端连接射频治疗仪实时监测温度;在球囊导管球囊腔内注入热介质(热水与对比剂混合液,温度 62 ~ 65℃),此时实时温度监测显示球囊内壁温度为 42 ~ 45℃。反复扩张 2 ~ 3 min,抽空原热介质后重新注入新的热介质以维持温度恒定,总时间 10 min、20 min(温度每下降 5℃,需要 20 s)。同样,采用改良 Seldinger 技术穿刺股动脉,导入 8 F 导管鞘(规格 2.67 mm)应用 PolarCath 外周扩张系统(PolarCath 系统)由一次性导管、一氧化二氮盒和 PolarCath 膨胀装置以及可重复使用的 PolarCath 电源模块系统。应用一次性球囊导管(规格:外径/球囊长度/导管长度 8.0 mm × 40 mm × 120 mm)及导丝(0.035 英寸)通过闭塞段,插到病变目标,连接 PolarCath 膨胀装置至导管和 PolarCath 电池座,插入一氧化二氮盒,使用氧化亚氮气体扩张非顺应性球囊至 8 atm,同时将球囊冷却至 -10℃,维持 20 s,连接电脑控温系统和液氮罐后按冷冻球囊导管标准操作进行扩张。反复扩张,总时间 2 min。



1a 髂内动脉造影显示:管壁 1b 球囊导管扩张后造影(粗箭不光滑,局部狭窄,可见充盈头);钛夹标记靶血管(细箭头)造影缺损及斑块形成(箭头所示) 显示:热球囊扩张术后,血流恢复通畅,局部充盈缺损消失

图 1 球囊导管扩张前后靶血管造影表现

1.2.3 采取靶血管标本 动物在热球囊及冷冻球囊处理靶血管术后 4 周,肌内注射盐酸戊巴比妥 25 mg/kg 麻醉,仰卧位固定于手术台,静脉推注

100 ml 空气处死动物,原造模切开部位切 4.0 ~ 5.0 cm 的皮肤切口,钝性分离皮下组织及肌肉,充分暴露髂内动脉,以造模术中钛夹标记处寻找处理的靶血管,每份血管标本取前、中、后 3 段的病理切片各 3 张行苏木精-伊红(HE)染色。

1.2.4 标本的制作及病理形态学分析 取髂内动脉钛夹标记处靶血管前、中、后段血管组织置于 4% 中性甲醛中固定 24 h,经梯度乙醇脱水后石蜡包埋,制成 3 μm 切片,进行 HE 染色镜检。将病理切片图像输入计算机,应用光学显微镜和 CMIAS 多功能真彩色病理图像分析系统观察血管管腔、内膜、中膜及内外弹力板的形态学变化,测量血管管腔横断面积、内膜及中膜面积,计算内膜/中膜(I/M)比值,内膜增生指数及管腔狭窄指数,观察不同温度处理后血管内膜增生程度等变化。

1.3 观察指标

饲养期间观察动物反应(精神、饮食等)、动物肢体活动以及创面愈合情况。

光镜下观察测量内膜及中膜横断面积,分别测量血管内膜和中膜横断面的面积,以内弹力膜区别内膜和中膜,计算 I/M 比值,表示内膜增生程度。

应用光学显微镜和 CMIAS 多功能真彩色病理图像分析系统测量增生内膜面积及中膜横断面的面积,增生内膜中每高倍镜视野 SMC 的数目,以内膜面积/(内膜面积 + 中膜面积)为内膜增生指数(正常组为 0),管腔面积/(内膜面积 + 管腔面积)为管腔狭窄指数(正常组为 1)。

1.4 统计学分析

采用 CHISS 统计软件(2004)进行统计学分析,若数据满足正态分布及方差齐性,采用 Bartlett 方差齐性检验。完全随机设计的方差分析(ANOVA)即 *F* 检验。采用 SNK-*q* 检验法进行组间比较,如不满足正态分布或虽满足正态分布,但方差不齐,用 Kruskal-Wallis *H* 检验。 $P < 0.01$ 为差异有统计学意义。

2 结果

应用光学显微镜和 CMIAS 多功能真彩色病理图像分析系统对热球囊及冷冻球囊处理后靶血管的参数进行计算与分析,见表 1、表 2。

2.1 PTA 后 4 周行 DSA 及病理检查结果

B 组的血管横断面积大于 A 组和 C 组 ($P = 0.003 7$);B 组每高倍镜视野内膜 SMC 数目及管腔狭窄指数均高于 A 组和 C 组 ($P = 0.000 1$);中膜面积

表 1 热球囊及冷冻球囊处理靶血管 4 周后 4 项参数比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	中膜面积(μm^2)	管腔面积(μm^2)	新生膜面积(μm^2)	新生膜 SMC(个)
热球囊处理				
A 组	545 198.09 \pm 64 574.07	263 653.76 \pm 251 422.46	178 497.16 \pm 83 903.75	289 \pm 34
B 组	543 880.64 \pm 66 129.98	348 123.68 \pm 199 871.47	84 640.09 \pm 55 330.06	330 \pm 105
冷球囊处理				
C 组	640 743.85 \pm 262 858.74	260 960.68 \pm 141 244.12	263 897.40 \pm 268 037.66	232 \pm 66

注:SMC = 平滑肌细胞

表 2 热球囊及冷冻球囊处理靶血管 4 周后 3 项参数比较

组别	内膜/中膜比值	内膜增生指数	管腔狭窄指数
热球囊处理			
A 组	0.34 \pm 0.19	0.25 \pm 0.11	0.49 \pm 0.18
B 组	0.16 \pm 0.10	0.13 \pm 0.07	0.78 \pm 0.17
冷球囊处理			
C 组	0.42 \pm 0.50	0.24 \pm 0.19	0.57 \pm 0.19

注:根据定义内膜增生指数及管腔狭窄指数正常组为 0 和 1

及内膜面积 C 组均大于 A 组和 B 组 ($P = 0.000 1$); B 组 I/M 比值及内膜增生指数均低于 A 组和 C 组 ($P = 0.000 1$),见表 1、表 2。

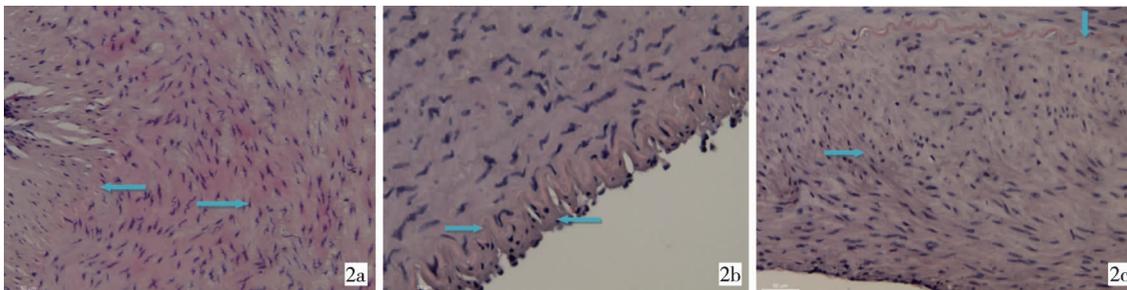
2.3 热处理及冷处理靶血管标本病理形态学变化

2.3.1 血管狭窄模型 可见动脉管腔狭窄甚至闭塞;内膜细胞明显减少,体积增大,排列紊乱,部分

脱落至管腔;内弹力膜局灶性断裂或消失;中膜明显增厚,细胞排列紊乱,弹力纤维明显增生,与常规纤维斑块不同,脂质沉积不明显。见图 2a。

2.3.2 热球囊组 可见管腔不规则,轻度狭窄;局部内膜增厚,内皮下结缔组织轻度增生,内弹性膜局部断裂、结构不清;中膜细胞排列紊乱,弹力纤维轻度增生。基本病变与狭窄模型组相似,但病变较之减轻。见图 2b。

2.3.3 冷冻球囊组 管腔略不规则,局部轻度狭窄;内膜局部增厚,内皮下结缔组织增生,内弹力膜局部断裂、结构不清;中膜细胞排列紊乱,弹力纤维增生。基本病变与狭窄模型组相似,但病变较之减轻,较热球囊组严重。见图 2c。



2a 狭窄模型标本:动脉管腔狭窄,内皮细胞排列紊乱,部分脱落至管腔;内弹力管壁内膜(←)和中膜结构(↑)均基本正常,内弹力膜(→)完整连贯,清晰可见;下结缔组织增生,内弹力膜局部断裂、结构不清(↓);中膜细胞排列紊乱(↑),弹力纤维轻度增生(HE, × 20)

2b 热球囊处理后,动脉管腔基本规则,局部轻度狭窄;内膜局部增厚(→),内皮膜局灶性断裂(←);中膜明显增厚,细胞常,内弹力膜(→)完整连贯,清晰可见;下结缔组织增生,内弹力膜局部断裂、结构不清(↓);中膜细胞排列紊乱(↑),弹力纤维轻度增生(HE, × 40)

2c 冷球囊处理后,动脉管腔略不规则,局部轻度狭窄;内膜局部增厚(→),内皮膜局灶性断裂(←);中膜细胞排列紊乱(↑),弹力纤维轻度增生(HE, × 20)

图 2 球囊扩张前后靶血管狭窄段不同病理表现

3 讨论

1964 年, Dotter 等^[2]首次提出经皮血管扩张术, 1974 年 Grüntzig 等^[3]首次开发了用于扩张治疗的球囊导管,临床观察结果表明 PTA 术后 1 年血管再狭窄率为 10% ~ 40%, 3 年为 30% ~ 50%^[4]。PTA 术后血管内皮受损,内弹力层遭到破坏,中膜断裂,血小板聚集到损伤部位,形成血栓的同时可释放多种血管活性因子及有丝分裂生长因子,进而导致血管痉挛及 SMC 增殖并向内膜下迁移,最终导致血管内膜增生,管腔再狭窄。为了克服 PTA 术后不足,管腔内支架问世,实验研究开始于 20 世纪 60 年代末期,

临床应用研究自 20 世纪 80 年代逐步发展起来^[4]。虽然,金属支架植入的疗效优于单纯 PTA,实现了血运重建,患者缺血症状改善明显,但术后仍会并发较高的再狭窄率,并且支架植入术具有一定的局限性,小血管病变相对大血管病变而言,新生内膜组织比血管管径大很多,最终导致较高的再狭窄率,不易植入支架^[5-6]。

研究证实,血栓、炎症和平滑肌增生是支架内再狭窄的 3 个重要阶段,其中血管内膜增生是再狭窄的最主要机制。目前,血管内膜异常增生被认为是造成血管内再狭窄的主要原因^[5],此外,血管再狭窄的危险因素还包括年龄、性别、吸烟史、高血压及

糖尿病等基础病史,研究发现男性高龄患者血管再狭窄多见,长期吸烟可能会改变血管壁成分和代谢,影响血管壁对损伤的反应或改变血液成分影响再狭窄过程,糖尿病患者血管病变多表现为弥漫性病变,且远端血管病变和完全闭塞发生率较高^[7],针对这种弥漫性病变,我们的经验是 PTA 及支架植入术均不首选,应首先考虑全身用药,如长期应用抗凝药物治疗、激素及改善微循环等对症治疗。

PTA 和血管内支架植入术后再狭窄发生率较高,治疗棘手,临床患者经皮冠状动脉成形术(PTCA)后再狭窄发生时间主要在 3~6 个月,其中发生在 1 个月内的占 13%,4 个月内的占 53%,1 年后仅占 3.4%^[8]。这一规律与在大鼠动物模型上观察到的内膜增生具有相同的趋势,即内膜增生在术后早期就已达到高峰,这也提示对于接受 PTCA 的患者,应在早期积极给予抑制内膜增生的防治措施^[8]。本实验中,我们取造模成功后介入干预治疗 4 周的病理标本,探索不同温度处理对内膜增生的影响。

目前,对血管成形术后再狭窄的防治研究主要集中在动脉狭窄、阻塞性病变方面,方法有改进支架构型(改变支架表面电场)、覆膜支架、药物涂层(洗脱)支架、生物可降解(可吸收)支架、切割球囊、激光成形、放射治疗(内、外照射)、药物治疗、局部基因治疗、热球囊成形治疗、冷冻球囊成形治疗等^[9-11]。寻求预防血管成形术后血管再狭窄已成为当前临床和基础医学领域的前沿课题,国内外有关该项目的研究包括全身用药(长期用抗凝药物、血管紧张素 II 抑制剂、钙通道阻滞剂、激素等)、局部用药[(如用球囊导入和支架涂层携带抗凝剂^[9,12]、抑制炎症反应(激素)剂、刺激内皮细胞增殖、抑制 SMC 增生、特异性抗体、固体乙醇等]、生物技术(局部导入血小板糖蛋白 II b/III a 受体抗体,阻止血小板凝集,局部导入血管内皮细胞生长因子加速内皮化,在受损伤的血管内膜表面或金属支架表面种植人工孵化的内皮细胞,阻止细胞外基质降解,阻止 PDGF- β 刺激 SMC,将抗病毒剂特别敏感的基因片段导入局部 SMC 促使其凋亡等)、放射治疗(外照射、内照射、携带放射线支架^[13]、放射性液体充盈球囊^[14])、被覆膜支架、转基因支架^[15-16]等,取得了一些成就,其中覆膜支架、药物涂层(洗脱)支架、腔内照射等在降低再狭窄发生率方面有一定成效,但距预期疗效尚有较大差距,同时也存在一些问题,如发现药物洗脱支架植入后有内皮化延迟,并认为可能是晚期血栓形成的原因。有些研究虽然周期长达

10 余年,但目前仍仅限于实验阶段^[17-27]。其中,以杀灭或抑制局部 SMC 的放射治疗、局部基因治疗疗效最肯定,最具有实际应用前景,但存在一些问题,目前多仅限于实验阶段,而且多数工作属于初步研究,距离完全克服金属支架植入后再狭窄现象尚有遥远的路程。

近年发现,次高温(42℃~50℃)及浅低温(-10℃~15℃)冷冻处理可阻止血管回缩,促进动脉血管 SMC 凋亡、阻止内膜增生,已在治疗下肢动脉粥样硬化阻塞方面获得初步成功,前景良好。术后 14 个月通畅率达 83%。Samson 等^[28]报道冷冻球囊成形的技术成功率达 96%,术后 12 个月通畅率达 82%。Banerjee 等^[29]报道两家医院治疗 27 例复杂性外周动脉狭窄患者,技术成功率为 100%,随访 14 个月通畅率 75%。我们认为对于复杂性狭窄,联合支架植入、冷冻治疗具有明显优势。2009 年 Laird 等^[30]报道 102 例多中心冷冻治疗股-腘动脉狭窄,技术成功率为 85%,9 个月通畅率为 70%。另外,Jefferies 等^[31]报道用冷冻球囊成形治疗肾动脉支架植入后再狭窄,Orsi 等^[32]报道用冷冻球囊治疗输尿管-肠管吻合口狭窄,Lanciego 等^[33]报道治疗鼻泪管狭窄等。虽然,冷冻球囊已在国外成功应用于外周血管病变及生理管腔狭窄,疗效较为乐观,但缺点是治疗费用比较昂贵,增加患者的费用^[28]。所以,本组实验借鉴目前已广泛应用于临床的微波/射频治疗术中的实时温度监测技术和恒温技术,将射频治疗针更换为微细导丝以进行实时温度监测,利用射频治疗仪的循环系统达到球囊充盈的携带温度介质恒温的目的,将传统的单纯机械性扩张管腔狭窄模式改进为机械性扩张联合“次高温”或“低温”损伤 SMC 的模式。寻求热处理最佳参数组合以期达到最佳扩张效果。

浅低温(-10~15℃)冷冻球囊局部处理可有效预防 PTA 后血管“回弹”、促进动脉血管壁 SMC 凋亡、阻止内膜增生、降低再狭窄的发生率^[34-37]。最近文献报道,冷冻球囊局部处理在治疗下肢动脉粥样硬化阻塞方面已获得初步成功,具有良好的应用前景^[10-11,30,37]。与超低温(-40℃~-120℃)促使组织凝固性坏死、继发炎症反应不同,与细胞坏死是不可控、不受调节的具有明显炎症反应的致命性损伤不同,浅低温主要治疗温度范围为-15℃~-5℃,是可控的、可调节的,不伴有明显炎症反应的良性损伤,主要依赖启动细胞(主要是 SMC)凋亡、阻止细胞增生。

本实验之所以选择髂内动脉为病变血管,基于猪的髂动脉供血与人类形似,利用猪髂动脉建立动脉粥样硬化模型为预防和治疗金属支架植入术后管腔再狭窄提供了动物实验依据,并且介入治疗后并发症少。热球囊的温度控制是应用精确数字化制导技术,在实时高分辨率影像和高灵敏腔内温度测量仪监测下,以微小球囊和携热能液体介质向实验动物的“靶”血管导入热能,具体包括热能的传输、监测(血管内表面和血管周围)和恒温技术;同时应用 PolarCath 系统实现靶血管冷冻疗法,液体冷冻剂(氧化亚氮)从高压容器中排出,通过导管腔到达球囊;进入球囊之后,液体转变为气体,膨胀球囊。这一蒸发过程导致温度显著下降;冷冻球囊具有双重效应:机械性扩张、释放冷冻能量作用于血管壁。通过体外输送液化状态的一氧化二氮至球囊,一氧化二氮在气化过程中带走大量热量,从而可以使球囊表面温度降低到使接触组织发生不可逆损伤的程度。通过调节液态一氧化二氮的流量和流速可以控制球囊的冷冻温度和冷冻范围。

本实验冷冻球囊处理组冷处理作用时间设定为 2 min,是基于文献报道^[27]:在离体实验中,牛的主动脉经-10℃、冷冻 0、60、120 s 后,SMC 和内皮细胞均有明显凋亡现象:SMC 显著凋亡时间以持续 60 s 作用明显,内皮细胞以 120 s 为显著。实验结果显示,在 I/M 比值、内膜增生指数、管腔狭窄指数方面,热处理时间 20 min 均优于 10 min。热球囊组及冷冻球囊组比较,在 I/M 比值、内膜增生指数、管腔狭窄指数、内膜面积及管腔面积方面,热球囊组优于冷冻球囊组。

本实验结果表明,热球囊较冷冻球囊在抑制局部 SMC 增殖、移行和分泌基质方面占一定的优势,但由于本组实验存在不足之处,即猪髂内动脉粥样硬化性狭窄模型建立程度控制不佳,血管狭窄程度不一致,另一方面,由于实验动物数有限及观察时间仍偏短,可能会对实验结论造成了一定的影响。

[参 考 文 献]

- [1] 刘大男,何作云,吴立荣,等.球囊损伤后血管重塑中内皮依赖性因子的作用及其相互关系[J].中国生物医学工程学报,2011,30:287-292.
- [2] Dotter CT, Judkins MP. Transluminal treatment of arteriosclerotic obstruction. Description of a new technic and a preliminary report of its application[J]. Circulation, 1964; 654 - 670.
- [3] Grüntzig A, Hopff H. Percutaneous recanalization after chronic arterial occlusion with a new dilator-catheter (modification of the Dotter technique) (author's transl)[J]. Dtsch Med Wochenschr, 1974, 99: 2502 - 2510.
- [4] 徐克,姜宏.管腔内支架治疗的新进展[J].引进国外医药技术与设备,1998,4:86-91.
- [5] Regar E, Serruys PW, Bode C, et al. Angiographic findings of the multicenter Randomized Study With the Sirolimus - Eluting Bx Velocity Balloon - Expandable Stent (RAVEL): sirolimus - eluting stents inhibit restenosis irrespective of the vessel size[J]. Circulation, 2002, 106: 1949 - 1956.
- [6] 王晓东.不同种类冠状动脉支架生物相容性与置入后血管再狭窄[J].中国组织工程研究与临床康复,2009,13:1699-1702.
- [7] 徐铁民,徐梅.经皮腔内冠状动脉成形并支架置入后血管再狭窄的预防及治疗[J].中国组织工程研究与临床康复,2009,13:4317-4320.
- [8] 焦延景,邱龄,肖传实,等.大鼠颈动脉球囊损伤后血管平滑肌细胞增生性衰老的实验研究[J].中西医结合心脑血管病杂志,2008,9:1055-1057.
- [9] Herrmann HC, Buchbinder M, Clemen MW, et al. Emergent use of balloon - expandable coronary artery stenting for failed percutaneous transluminal coronary angioplasty [J]. Circulation, 1992, 86: 812 - 819.
- [10] Lumsden AM, Davies MG, Peden EK. Medical and endovascular management of critical limb ischemia [J]. J Endovasc Ther, 2009, 16(2 Suppl 2): II 31 - II 62.
- [11] Shammass NW. Restenosis after lower extremity interventions: current status and future directions[J]. J Endovasc Ther, 2009, 16(Suppl 1): I170 - I182.
- [12] Nakamura T, Brott BC, Brants I, et al. Vasomotor function after paclitaxel-coated balloon post-dilation in porcine coronary stent model[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2011, 4: 247 - 255.
- [13] Hehrlein C, DeVries JJ, Arab A, et al. Failure of a novel Balloon - Expandable - Emitting (103Pd) stent to prevent edge effects[J]. Circulation, 2001, 104: 2358 - 2362.
- [14] 赵卫东,陈英茂,王所亭.放射性充液球囊的剂量学研究[J].中华放射医学与防护杂志,2002,22:298-299.
- [15] Zhang LH, Luo T, Zhang C, et al. Anti-DNA antibody modified coronary stent for plasmid gene delivery: results obtained from a porcine coronary stent model [J]. J Gene Med, 2011, 13: 37 - 45.
- [16] 王沛,张平洋,马小五,等.靶向超声介导 VEGF 基因转染防止血管再狭窄的实验研究 [J].中国超声医学杂志,2009,25:625-628.
- [17] 周俊,陆国平,戚文航.核因子 KB 的反义和诱骗性寡核苷酸对大鼠球囊损伤后血管狭窄和新生内膜形成的影响[J].中国动脉硬化杂志,2003,11:314-318.
- [18] Zargham R. Preventing restenosis after angioplasty: a multistage approach[J]. Clin Sci (Lond), 2008, 114: 257 - 264.
- [19] Fattori R, Piva T. Drug-eluting stents in vascular intervention [J]. Lancet, 2003, 361: 247 - 249.
- [20] Stankovic G, Colombo A, Presbitero P, et al. Randomized

- evaluation of polytetrafluoroethylene-covered stent in saphenous vein grafts: the Randomized Evaluation of polytetrafluoroethylene COVERed stent in Saphenous vein grafts (RECOVERS) Trial [J]. *Circulation*, 2003, 108: 37 - 42.
- [21] Saito T, Iguchi A, Tabayashi K. Irradiation inhibits vascular anastomotic stenosis in a canine model [J]. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*, 2009, 57: 406 - 412.
- [22] Lim SY, Jeong MH, Hong SJ, et al. Inflammation and delayed endothelialization with overlapping drug-eluting stents in a porcine model of in-stent restenosis[J]. *Circ J*, 2008, 72: 463 - 468.
- [23] Douis H, Shabir S, Lipkin G, et al. Drug-eluting stent insertion in the treatment of in-stent renal artery restenosis in three renal transplant recipients [J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2008, 19: 1757 - 1760.
- [24] Wytenbach R, Corti R, Alerci M, et al. Effects of percutaneous transluminal angioplasty and endovascular brachytherapy on vascular remodeling of human femoropopliteal artery: 2 years follow-up by noninvasive magnetic resonance imaging [J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2007, 34: 416 - 423.
- [25] Zeller T, Sixt S, Rastan A, et al. Treatment of reoccurring in-stent restenosis following reintervention after stent-supported renal artery angioplasty [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2007, 70: 296 - 300.
- [26] Krueger K, Bendel M, Zaehring M, et al. Endovascular gamma irradiation for the prevention restenosis after angioplasty of femoropopliteal de novo stenoses [J]. *Eur Radiol*, 2006, 16: 399 - 406.
- [27] Yiu WK, Cheng SW, Sumpio BE. Direct comparison of endothelial cell and smooth muscle cell response to supercooling and rewarming[J]. *J Vasc Surg*, 2007, 46: 557 - 564.
- [28] Samson RH, Showalter DP, Lepore M Jr, et al. CryoPlasty therapy of the superficial femoral and popliteal arteries: a reappraisal after 44 months' experience[J]. *J Vasc Surg*, 2008, 48: 634 - 637.
- [29] Banerjee S, Brilakis ES, Das TS, et al. Treatment of complex superficial femoral artery lesions with PolarCath cryoplasty [J]. *Am J Cardiol*, 2009, 104: 447 - 449.
- [30] Laird JR, Dawson DL. The role for cryoplasty in the treatment of infrainguinal artery disease: case studies [J]. *J Endovasc Ther*, 2009, 16(2 Suppl 2): II 116 - II 128.
- [31] Jefferies JL, Dougherty K, Krajcer Z. First use of cryoplasty to treat in-stent renal artery restenosis[J]. *Tex Heart Inst J*, 2008, 35: 352 - 355.
- [32] Orsi F, Penco S, Matei V, et al. Treatment of ureterointestinal anastomotic strictures by diathermal or cryoplastic dilatation[J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2007, 30: 943 - 949.
- [33] Lanciego C, Navarro S, Velasco J, et al. Randomized comparison of nasolacrimal cryoplasty versus plastic lacrimal stenting in the management of epiphora in adults [J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2009, 20: 1588 - 1596.
- [34] Grassl ED, Bischof JC. In vitro model systems for evaluation of smooth muscle cell response to cryoplasty [J]. *Cryobiology*, 2005, 50: 162 - 173.
- [35] Tatsutani KN, Joye JD, Virmani R, et al. In vitro evaluation of vascular endothelial and smooth muscle cell survival and apoptosis in response to hypothermia and freezing [J]. *Cryo Letters*, 2005, 26: 55 - 64.
- [36] Balasubramanian SK, Venkatasubramanian RT, Menon A, et al. Thermal injury prediction during cryoplasty through in vitro characterization of smooth muscle cell biophysics and viability [J]. *Ann Biomed Eng*, 2008, 36: 86 - 101.
- [37] Yiu WK, Cheng SW, Sumpio BE. Synergistic effect of cool/thaw cycles on vascular cells in an in vitro model of cryoplasty [J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2008, 19: 925 - 930.

(收稿日期:2012-12-09)

(本文编辑:侯虹鲁)

· 消 息 ·

第三届全国儿科介入放射学研讨会暨 2013 儿童血管瘤与血管畸形综合诊治研讨会及广东省第一次儿科影像学学术大会通知

为推动我国儿科介入放射事业的发展,普及并规范儿童血管瘤与血管畸形综合诊治,由中华医学会放射学分会介入放射学组及儿科放射学组联合主办,广东省放射学分会介入学组、儿科学组与广州市妇女儿童医疗中心介入 & 血管瘤科承办,《介入放射学杂志》、《中华介入放射学电子杂志》编辑部协办,第三届全国儿科介入放射学研讨会暨 2013 儿童血管瘤与血管畸形综合诊治研讨会及广东省第一次儿科影像学学术大会,将于 2013 年 9 月 27 日至 29 日在广州举行。本次会议以专家讲座与病例讨论为主,届时将邀请国内著名专家作专题讲座,就国际、国内该领域的最新研究进展进行广泛交流。会议同期将举办国家级继续教育项目:1、儿童血管瘤与血管畸形综合诊治进展学习班[2012-09-04-065(国)];2、儿童植入式输注系统(输液港)规范化培训[2013-06-02-027(国)]。参会代表将获得国家级继续教育学分 12 分。会议详情请登录网站:<http://cspir2013.med330.cn/>; <http://www.fejr.org/>; <http://www.gd-radiology.org/>; 咨询注册邮箱: E-mail: cspir2012@gmail.com。