

·综述 General review·

近距离放射治疗球囊治疗下肢动脉硬化闭塞症研究进展

项以力, 虞希祥, 朱邦选, 谢林钦

【摘要】 近距离放射治疗球囊(BTB)是一种治疗下肢动脉硬化闭塞症(ASO)的新型球囊,为提高下肢 ASO 介入干预后近期和远期通畅率提供了新方法。BTB 治疗原理是在采用球囊进行经皮腔内血管成形术(PTA)的同时联合放射线进行血管内近距离放射治疗(IVBT),进而抑制血管内膜增生。IVBT 所用 β 射线穿透性较弱, γ 射线穿透性较强,各自均有利弊。10 多年来,BTB 在外周血管领域进行了一系列临床试验研究。虽然这些试验研究的综合结论目前尚无定论,但 BTB 临床应用前景非常值得期待。

【关键词】 近距离放射治疗球囊;下肢动脉硬化闭塞症;血管内近距离放射治疗;支架内再狭窄

中图分类号:R543.4 文献标志码: 文章编号:1008-794X(2020)-07-0739-04

Brachytherapy balloon for the treatment of arteriosclerosis obliterans of lower extremity: recent research progress XIANG Yili, YU Xixiang, ZHU Bangxuan, XIE Linqin. Department of Interventional

Vascular Surgery, Wenzhou Municipal People's Hospital, Wenzhou, Zhejiang Province 325000, China

Corresponding author: YU Xixiang, E-mail: yudsa@126.com

【Abstract】 Brachytherapy balloon(BTB) is a newly-developed balloon that is used for the treatment of arteriosclerosis obliterans(ASO) of lower extremity. It provides a new method to improve the short-term and long-term vascular patency rates of lower extremity ASO after interventional treatment. The therapeutic mechanism of BTB is simultaneous performance of percutaneous transluminal angioplasty(PTA) with balloon and intravascular brachytherapy(IVBT) to inhibit intimal hyperplasia. IVBT can emit β rays and γ rays. The penetrability of β ray is weak and the penetrability of γ ray is strong. Each of them has its own advantages and disadvantages. In the past 10 years more, a series of clinical trials on BTB have been conducted in the peripheral vascular field. The prospect of clinical application of BTB is very worthy of expectation, although the comprehensive conclusions of these studies have not been conclusive. (J Intervent Radiol, 2020, 29: 739-742)

【Key words】 brachytherapy balloon; arteriosclerosis obliterans of lower extremity; intravascular brachytherapy; in-stent restenosis

下肢动脉硬化闭塞症(arteriosclerosis obliterans, ASO)通过经皮腔内血管成形术(PTA)治疗或联合植入支架治疗后出现血管再狭窄甚至闭塞,一直是临床难题。近年出现一些新型球囊,不同于传统普通球囊仅靠简单物理作用治疗下肢 ASO,它们将传统 PTA 与先进的物理、显微手术、药理功能相结合,形成系列创新的 PTA 系统,目前在下肢 ASO 临床治疗上已颇有成效,例如切割球囊在治疗下肢静脉移植物狭窄和膝下动脉顽固性狭窄、药物涂层球囊在治疗股腘动脉狭窄等方面均有较好表现^[1-3]。同

样,近距离放射治疗球囊(brachytherapy balloons, BTB)在提高下肢 ASO 介入治疗后近期和远期通畅率方面的表现,也非常值得临床期待。

1 BTB 原理机制

血管内近距离放射治疗(intravascular brachytherapy, IVBT)的目的,是使放射线直接作用于血管狭窄部位,抑制血管内膜增生,从而阻止血管或移植物发生再狭窄^[4-5]。BTB 是在普通球囊行 PTA 的同时,联合应用 γ 或 β 射线进行 IVBT 的一种新型球

囊。IVBT 主要通过血管内插入一球囊导管(球囊内含有放射源玻璃粉、胶体、液体等)或一电线(尖端具有放射性)传递 γ 或 β 射线,这些放射源会在目标血管段置放一段时间,以对血管壁进行照射,抑制血管内膜增生^[6]。但兼顾疗效、安全性的最佳置放时间和辐射剂量,还有待研究。

2 IVBT 射线特点

IVBT 射线有多种类型,但各自在外周血管腔内应用时均有局限性。 β 放射源能产生高能量粒子,这种粒子在极短距离内便迅速失去活性,产生有限穿透。因此,整个目标动脉壁要想接受均等辐射剂量,辐射源必须位于血管腔中间位置^[4,6]。而且 DeCunha 等^[7]研究显示, β 射线辐射剂量很容易被斑块、支架、导丝等物质阻挡并呈不同程度降低,即使 β 放射源位于血管腔中间也会因血管内各种物质存在导致血管内膜所受辐射剂量存在较大差异。为了解决这方面问题,新近研制出一射线递送系统,其导丝输送通道位于中间,放射源呈环形包绕在导丝通道外侧,解决了因导丝遮挡引起的辐射剂量衰减问题^[8]。但如果相应地应用 γ 放射源,其产生的射线能完全穿透动脉壁,一直越过动脉外膜,那么与 β 射线相比就不需要如此精确地计算放射源置放位置,然而操作者需要采取复杂和昂贵的防辐射措施防止 γ 射线伤害^[4,6]。测量 γ 射线剂量时放射源与测量点距离多在 1 cm 甚至更远,但放射源与血管内膜距离往往在 1 cm 内,因为距离小了会存在低能二次辐射的散射和自吸收,这引起的剂量扰动使理论计算变得困难^[6],因此准确测量血管内膜所受 γ 射线剂量是一难题。此外,有临床试验研究表明 γ 射线具有促进受损血管重塑的功效^[9],这一功效可能在维持血管通畅性上起到一定的正面作用。

3 临床应用

3.1 治疗计划

众所周知,辐射损伤引起的血管改变呈剂量依赖性。例如治疗恶性肿瘤的高剂量辐射可能导致动脉弹性下降、动脉瘤形成、10~20 年后出现动脉硬化加速情况^[10-12]。Thalhammer 等^[13]报道一项股腘动脉粥样硬化病变治疗研究,发现接受过 IVBT 的病变动脉直径与未接受过 IVBT 的病变动脉相比会显著增加。除了过高剂量辐射会给血管带来损伤外,低剂量辐射也可刺激血管内膜增生(尤其是在支架边缘的内膜增生),这引起一种特征性管腔变窄现

象,称为边缘效应^[4]。因此,合适的治疗计划(treatment planning, TP)是确保 IVBT 成功和安全的重要因素。TP 目标是将最佳辐射剂量递送至病变目标区域,同时将周围正常组织所接受的辐射程度维持在可接受水平^[7]。如何选择合适的辐射剂量有待进一步研究,这也是临床疗效受限的主要不利因素之一。目前尚未见明确的临床试验研究对比相同剂量 β 和 γ 射线对血管的影响,临床试验设计中对射线关注更多集中在剂量上而非种类上。

3.2 临床研究结果

相关心血管领域研究发现,IVBT 在冠状动脉狭窄、药物洗脱支架内再狭窄治疗方面有着积极作用^[14-16],为外周血管 ASO 介入治疗提高近期和远期通畅率提供了新思路。

Krueger 等^[17]报道一项 IVBT 降低病变血管 PTA 治疗后再狭窄的前瞻性小样本临床随机对照试验研究,30 例接受 PTA 股腘动脉狭窄患者随机分为试验组($n=15$,接受 14 Gy γ 射线照射)和对照组($n=15$,未照射 γ 射线),结果显示试验组、对照组狭窄程度平均变化在 6 个月时分别为 $(-10.6\pm 22.3)\%$ 、 $(39.6\pm 24.6)\%$ ($P<0.001$),12 个月时分别为 $(-2.0\pm 34.2)\%$ 、 $(40.6\pm 32.6)\%$ ($P=0.002$),24 个月时分别为 $(7.4\pm 43.2)\%$ 、 $(37.7\pm 34.5)\%$ ($P=0.043$),试验组 6 个月 ($P=0.006$)、12 个月 ($P=0.042$)时靶病变再狭窄率与对照组相比显著降低;表明采用 γ 射线行 IVBT 可有效降低下肢 ASO 患者 PTA 后近中期病变血管再狭窄发生。Zehnder 等^[18]对比分析 100 例股动脉 ASO 患者 PTA 后再狭窄治疗,随机分为试验组($n=51$ 例,PTA 联合 12 Gy γ 射线照射)、对照组($n=49$,单纯 PTA),术后 1 年患者再狭窄率分别为 23%、42% ($P=0.028$),表明 ASO 患者病变血管 PTA 后发生再狭窄,接受再次治疗时应用 γ 射线行 IVBT 联合 PTA,同样可降低病变血管近中期内再狭窄发生。Pokrajac 等^[19]在一项多中心随机对照试验研究中将 134 例股腘动脉初次狭窄患者随机分为试验组($n=67$,PTA 联合 18 Gy γ 射线照射)、对照组($n=67$ 例,单纯 PTA),术后 12 个月再狭窄率分别为 41.7%、67.1% ($P<0.05$),表明 γ 射线行 IVBT 联合 PTA 可降低病变血管近中期再狭窄发生。以上研究显示,BTB 治疗下肢 ASO 患者在近中期内可有效降低 PTA 术后病变血管再狭窄发生率。但是 Mitchell 等^[20]通过一项 meta 分析结果认为,BTB 治疗下肢 ASO 患者 PTA 术后病变血管再狭窄远期疗效并不理想。

关于下肢 ASO 患者支架内再狭窄治疗一直是

临床难题之一。Therasse 等^[21]在一项临床随机对照试验研究中通过应用 14 Gy 射线外照射预防股浅动脉支架植入术后再狭窄,结果不成功。Yeo 等^[22]报道单中心激光、斑块旋切联合 PTA 治疗股动脉支架内再狭窄研究,结果未能取得令人满意的效果。Werner 等^[23]报道一项临床队列研究,90 例股腘动脉段支架植入术后再狭窄/闭塞患者均接受 PTA 联合 IVBT(13 Gy β 射线照射)治疗,术后 6、12 个月初级通畅率分别为 95.2%、79.8%,临床症状改善率分别为 67.0%、62.2%;随访期间出现 2 例急性血栓闭塞,均在停用氯吡格雷后;认为对支架植入术后支架内再狭窄/闭塞患者行球囊扩张联合 IVBT 治疗安全有效。但该研究不足之处是缺乏随机对照、患者选择和治疗上存在偏倚。HO 等^[5]在一项回顾性队列研究中收集 35 例(42 枚)支架内再狭窄患者,均接受 PTA 联合 IVBT(20 Gy γ 射线照射)治疗,1 年时初级通畅率、辅助初级通畅率、再次通畅率分别为 75.2%、89.1%、89.1%,2 年时分别为 63.7%、80.6%、85.6%,发生早期血栓闭塞 2 例,晚期血栓闭塞 5 例,死亡 1 例(继发于急性冠状动脉综合征);结论认为支架内再狭窄患者接受 PTA 后再辅助 IVBT 是有效的。不难看出,应用 BTB 治疗下肢 ASO 患者支架内再狭窄可取得不错的临床效果,但尚缺乏与其他治疗方式对比的随机对照试验研究进一步验证该术式的优越性。

BTB 在下肢 ASO 患者 PTA 后病变血管再狭窄、支架内再狭窄临床应用中取得了不错疗效,但对其综合评价结果还有待商榷。Andras 等^[4]2014 年报道一 meta 分析,汇集 8 项临床试验研究 1 090 例患者,将 PTA 联合 IVBT 治疗股腘动脉病变(试验组)与传统 PTA 治疗(对照组)进行比较,随访时间 6 个月至 5 年不等,结果显示试验组 24 个月累积通畅率优于对照组($OR=2.36, 95\%CI=1.3\sim4.10, n=222, P=0.002$);试验组再狭窄率在 6 个月时($OR=0.27, 95\%CI=0.11\sim0.66, n=562, P=0.004$)、12 个月时($OR=0.44, 95\%CI=0.28\sim0.68, n=375, P=0.0002$)、24 个月时($OR=0.41, 95\%CI=0.21\sim0.78, n=164, P=0.007$)均优于对照组;试验组靶病变血管重建率(TLR)在 6 个月时($OR=0.51, 95\%CI=0.27\sim0.97, P=0.04$)明显优于对照组,12 个月、24 个月时两组差异无统计学意义;但对照组闭塞率在超过 3 个月时($OR=11.46, 95\%CI=1.44\sim90.96, n=363, P=0.02$)低于试验组,低于 1 个月时或在 12 个月时两组间差异无统计学意义;试验组踝-肱指数(ABI)在 12 个

月时($MD=0.08, 95\%CI=0.02\sim0.14, n=100, P=0.02$)优于对照组,但 24 h、6 个月时两组间差异均无统计学意义;两组间健康相关生活质量(HRQOL)评分、并发症数、截肢数、心血管疾病死亡数、无痛行走距离、最大行走距离差异均无统计学意义。从该 meta 分析结果中不难看出,BTB 治疗股腘动脉 ASO 较传统 PTA 在累积通畅率、再狭窄率、TLR、ABI 等方面有较好表现,但两者间仍有一些对比参数差异无统计学意义,BTB 甚至在闭塞数方面表现不佳。由于 BTB 辅助 PTA 治疗股腘动脉病变临床疗效仍有限,该 meta 分析尚无法得出,BTB 对股腘动脉病变治疗要显著优于传统 PTA。

4 结语

由于部分临床相关研究结果的评估和报道存在不一致性,BTB 辅助治疗下肢 ASO 后在近期、中期和远期通畅率方面是否有更好表现的证据变得有限。之所以存在研究结果不一致,这与不同手术操作者应用 BTB 时对放射时间控制、病变部位单位时间内接受辐射剂量不同有关,同时与 BTB 本身存在的客观问题(如辐射剂量衰竭迅速、辐射剂量不易精准测量、边缘效应等)也有很大关系。辐射诱导、抑制细胞增殖作用强度不仅取决于施加剂量,还取决于血管壁特征,如内膜斑块、夹层数量。对 BTB 疗效和安全性综合评估,还需要对更多临床研究结果数据,如 HRQOL、保肢率、远期随访结果、其他技术(药物涂层球囊、冰冻球囊、切割球囊)等进行对照分析,制定出合理的 BTB 应用规范。拥有统一的规范和标准、充分的随机对照试验、健康经济学和成本效益等方面数据,有助于明确评估 BTB 是否值得在临床上广泛应用。目前 BTB 还存在一些不足和改进空间,根据现有最佳证据,虽不建议常规应用于下肢 ASO 治疗,但仍相信其临床应用前景非常值得期待。

[参考文献]

- [1] Davies MG, Anaya-Ayala JE. Endovascular techniques in limb salvage: cutting, cryo, brachy, and drug-eluting balloons[J]. *Methodist Debakey Cardiovasc J*, 2013, 9: 69-72.
- [2] 项以力,杨 镛. 球囊扩张治疗下肢动脉硬化闭塞症的研究进展[J]. *中国血管外科杂志(电子版)*, 2015, 7: 306-309.
- [3] 项以力,张温凯,杨 镛. 药物涂层球囊和无涂层球囊治疗股腘动脉缺血性疾病疗效及安全性 meta 分析[J]. *介入放射学杂志*, 2017, 26:500-507.
- [4] Andras A, Hansrani M, Stewart M, et al. Intravascular brachy-

- therapy for peripheral vascular disease[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2014, 2014: Cd003504.
- [5] Ho KJ, Devlin PM, Madenci AL, et al. High dose-rate brachytherapy for the treatment of lower extremity in-stent restenosis[J]. J Vasc Surg, 2017, 65: 734-743.
 - [6] Nath R, Amols H, Coffey C, et al. Intravascular brachytherapy physics: report of the AAPM radiation therapy committee task group no.60. American Association of Physicists in Medicine[J]. Med Phys, 1999, 26: 119-152.
 - [7] DeCunha J, Janicki C, Enger SA. A retrospective analysis of catheter-based sources in intravascular brachytherapy[J]. Brachytherapy, 2017, 16: 586-596.
 - [8] Decunha JM, Enger SA. A new delivery system to resolve dosimetric issues in intravascular brachytherapy[J]. Brachytherapy, 2018, 17: 634-643.
 - [9] Hagenaars T, Lim A Po IF, van Sambeek MRHM, et al. Gamma radiation induces positive vascular remodeling after balloon angioplasty: a prospective, randomized intravascular ultrasound scan study[J]. J Vasc Surg, 2002, 36: 318-324.
 - [10] Dixon SR, Grines CL, Safian RD. Coronary artery pseudoaneurysm after balloon angioplasty and intracoronary beta-radiation for in-stent restenosis[J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2004, 61: 214-216.
 - [11] Pavlisa G, Rados M, Ozretic D, et al. Endovascular treatment of a ruptured radiation-induced aneurysm in a patient previously treated by Yttrium-90 brachytherapy[J]. Acta Neurol Belg, 2010, 110: 276-278.
 - [12] 梁志, 李毅, 戢炳金. 超声弹性成像技术用于头颈部放射治疗前后血管弹性检测的相关研究[J]. 中国医学装备, 2019, 16: 52-55.
 - [13] Thalhammer C, Alvarez E, Husmann M, et al. Long term follow-up after endovascular brachytherapy of femoro-popliteal arteries[J]. Clin Hemorheol Microcirc, 2015, 61: 251-257.
 - [14] Williams DO, Sobieszczyk P. Coronary brachytherapy 2016[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2016, 9: 1266-1268.
 - [15] Negi SI, Torguson R, Gai J, et al. Intracoronary brachytherapy for recurrent drug-eluting stent failure[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2016, 9: 1259-1265.
 - [16] Varghese MJ, Bhatheja S, Baber U, et al. Intravascular brachytherapy for the management of repeated multilayered drug-eluting coronary stent restenosis[J]. Circ Cardiovasc Interv, 2018, 11: e006832.
 - [17] Krueger K, Zaehring M, Bendel M, et al. De novo femoropopliteal stenoses: endovascular gamma irradiation following angioplasty: angiographic and clinical follow-up in a prospective randomized controlled trial[J]. Radiology, 2004, 231: 546-554.
 - [18] Zehnder T, Von Briel C, Baumgartner I, et al. Endovascular brachytherapy after percutaneous transluminal angioplasty of recurrent femoropopliteal obstructions[J]. J Endovasc Ther, 2003, 10: 304-311.
 - [19] Pokrajac B, Pötter R, Wolfram RM, et al. Endovascular brachytherapy prevents restenosis after femoropopliteal angioplasty: results of the Vienna-3 randomised multicenter study[J]. Radiother Oncol, 2005, 74: 3-9.
 - [20] Mitchell D, O'callaghan AP, Boyle EM, et al. Endovascular brachytherapy and restenosis following lower limb angioplasty: systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials[J]. Int J Surg, 2012, 10: 124-128.
 - [21] Therasse E, Donath D, Elkouri S, et al. Results of a randomized clinical trial of external beam radiation to prevent restenosis after superficial femoral artery stenting[J]. J Vasc Surg, 2016, 63: 1531-1540.
 - [22] Yeo KK, Malik U, Laird JR. Outcomes following treatment of femoropopliteal in-stent restenosis: a single center experience[J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2011, 78: 604-608.
 - [23] Werner M, Scheinert D, Henn M, et al. Endovascular brachytherapy using liquid beta-emitting rhenium-188 for the treatment of long-segment femoropopliteal in-stent stenosis[J]. J Endovasc Ther, 2012, 19: 467-475.

(收稿日期:2019-08-30)

(本文编辑:边 皓)