

• 实验研究 Experimental research •

¹²⁵I 放射性粒子气管支架对犬气管及周围组织放射性损伤的实验研究

张梦琦, 魏 宁, 祖茂衡, 徐 浩, 巢惠民

【摘要】 目的 探讨于实验犬气管内放置 ¹²⁵I 放射性粒子气管支架后气管及周围组织(食管、主动脉弓、肺组织)的放射性损伤情况。**方法** 选取健康成年杂种犬 24 只,随机分为实验组和对照组,每组 12 只,在 X 线透视下经口行气管支架置入术,实验组支架装有 2 排共 8 颗 0.7 mCi(25.9 MBq) ¹²⁵I 放射性粒子,对照组为相同排列方式无放射性的空粒子。术后 2、3 和 4 个月分别抽取各组犬 4 只,复查影像学及实验室检查,处死后取支架留置段气管及周围组织(食管、主动脉弓、肺组织)行病理学检查。**结果** 观察过程中无实验动物死亡,实验犬呼吸、进食和发声均正常,SPECT/CT 随访观察到实验组有 1 只犬发生 1 颗粒子脱落。两组实验犬气管组织随观察时间延长损伤程度加重,4 个月损伤严重程度高于 3 个月组,3 个月损伤严重程度高于 2 个月组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。但实验组和对照组各亚组间对比,损伤程度相似,差异无统计学意义($P>0.05$)。所有实验犬支架留置段在各观察期内食管、主动脉弓及肺组织均无明显损伤,两间无明显差异,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** ¹²⁵I 放射性粒子支架在实验犬气管中置入是可行的、安全的。

【关键词】 犬;气管支架;放射性粒子;放射性损伤

中图分类号:R562.1 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2020)-11-1120-06

Radiation damage of ¹²⁵I seed tracheal stent to the dog's trachea and surrounding tissues: an experimental study ZHANG Mengqi, WEI Ning, ZU Maoheng, XU Hao, CHAO Huimin. Department of Radiology, Binhu Hospital, Hefei, Anhui Province 230601, China

Corresponding author: WEI Ning, E-mail: weiningjieru2006@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the radioactive damage to the trachea and surrounding tissues, including esophagus, aortic arch and lung tissue, caused by the implantation of ¹²⁵I seed tracheal stent in the experimental dogs. **Methods** A total of twenty-four healthy grown-up dogs were randomly divided into experimental group ($n=12$) and control group ($n=12$). Transoral tracheal stent implantation was conducted under fluoroscopic guidance. The stent used for the dogs of experimental group was loaded with 8 ¹²⁵I seeds of 0.7 mCi(25.9 MBq) which were arranged in 2 rows, while the stent used for the dogs of the control group was loaded with 8 non-radioactive empty seeds which were arranged in the same pattern as above described. In both groups, every four experimental dogs were selected each time at 2, 3 and 4 months after the implantation of stent, the dogs were sacrificed after imaging and laboratory examinations, the stent indwelling segment of trachea and surrounding tissues(esophagus, aortic arch and lung tissue) were collected and sent for pathological examinations. **Results** During postoperative observation period, no death occurred and all experimental dogs had normal breathing, eating and voicing. Follow-up SPECT/CT showed that falling-off of one seed was observed in one dog of experimental group. In both groups, the damage degree of tracheal tissue was aggravated with the passing of observation time. The damage severity at 4 months was higher than that at 3 months, similarly, the damage severity at 3 months was higher than that at 2 months; the differences were statistically significant ($P<0.05$). But no statistically significant differences in the damage degree existed between the corresponding subgroups of the experimental group and the corresponding subgroups of the control

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2020.11.013

作者单位: 230601 合肥市滨湖医院放射科(张梦琦、巢惠民); 徐州医科大学附属医院介入科(魏 宁、祖茂衡、徐 浩)

通信作者: 魏 宁 E-mail: weiningjieru2006@163.com

group ($P>0.05$). During each observation period, the stent indwelling segment of trachea, the aortic arch and the lung tissue showed no obvious damage in all the experimental dogs, and the differences between each period was not statistically significant ($P>0.05$). **Conclusion** The implantation of radioactive ^{125}I seed tracheal stent in the experimental dogs is feasible and safe. (J Intervent Radiol, 2020, 29: 1120-1125)

【Key words】 dog; tracheal stent; radioactive seed; radioactive damage

气管支架置入术作为一种急救措施,能够迅速缓解患者呼吸困难的症状^[1],但单纯的气管支架只能姑息性解除或改善患者的呼吸障碍,并没有对原发疾病治疗, ^{125}I 放射性粒子组织间植入对肿瘤的治疗作用已被临床证实。本研究将成熟的气管支架置入技术和 ^{125}I 放射性粒子组织间植入技术进行整合,旨在通过动物实验评估 ^{125}I 放射性粒子气管支架的可行性、安全性,为其临床应用提供动物实验基础。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物 由徐州医科大学动物实验中心提供的健康成年杂种犬 24 只,雌雄不限,犬龄 18~24 个月,平均体重(12.98 ± 1.53) kg。实验犬随机分为两组,即实验组(12 只)和对照组(12 只),每组再随机分为 3 个亚组(2 个月组、3 个月组、4 个月组),每亚组 4 只。

1.1.2 仪器和设备 ① ^{125}I 放射性粒子密封籽源由宁波君安药业科技有限公司提供,半衰期为 59.6 d,放射源表观活度为 $0.7\text{ mCi}\pm 5\%$ ($25.9\text{ MBq}\pm 5\%$)。对照组空粒子,其大小、形状与 0.7 mCi 粒子一致,无放射性。②南京微创医学科技有限公司提供的镍钛记忆合金气管支架。③美国 GE 公司生产的 INNOVA 4100 型 DSA 机。

1.2 方法

1.2.1 植入方法 均匀缝制 2 排 4 列共 8 个粒子鞘于气管支架上,将 ^{125}I 放射性粒子(对照组为空粒子)装入粒子鞘中并置入 75%乙醇溶液浸泡 30 min,随后将支架装载入支架置入器中备用。给予实验犬腹腔注射 3% 戊巴比妥钠(1 mL/kg)进行全麻。在 DSA 透视下将超滑导丝和单弯导管配合经犬口送入气管、主支气管,交换加强导丝,在导丝引导下插入支架置入器,在 X 线的监视下将支架中段定位于实验犬气管中段,左旋安全锁螺栓,固定后手柄并缓慢后撤前手柄释放支架。

1.2.2 观察指标 ①一般情况及影像学检查:观察实验犬能否存活、有无呼吸困难、咳嗽程度及持续

时间、有无发声异常、进食异常等一般情况。行 DSA-CT 并进行气管三维重建明确支架位置和扩张情况,SPECT/CT 观察粒子有无脱落及放射性活度是否均匀。术后观察期满 2、3 和 4 个月时,复查 DSA-CT 和 SPECT/CT 了解气管及粒子位置变化。②组织病理学检查:观察期满 2、3 和 4 个月时处死实验犬,肉眼观察气管、食管、主动脉弓的变化。行石蜡包块和 HE 染色,用光镜观察。对损伤严重程度根据改进后 Schmidt 评分标准^[2]进行评分。炎症:以高倍视野计,每 5 个炎症细胞计 1 分, >35 个计 4 分。细胞坏死:以高倍视野计,每 5 个坏死细胞计 1 分,同时存在局灶融合坏死计 3 分,同时见广泛融合坏死计 4 分。水肿:胞质内含粉红色颗粒为轻度计 1 分,胞质内粉红色颗粒少、甚至消失为中度计 2 分,胞质内无粉红色颗粒为重度计 3 分。出血:无出血计 0 分,有出血计 1 分。气管、食管分为黏膜层、黏膜下层、肌层和外膜,血管分为内膜层、中膜层和外膜,各组织各层评分累加。③电镜下观察:在活体取粒子中央部位大小约 1 mm^3 实验犬气管标本送电镜室,观察气管壁超微结构的病理变化。

1.3 统计学方法

所有计量资料采用均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示。多组间均数比较用单因素方差分析,两组均数的比较采用 t 检验;按检验水准 $\alpha=0.05$, $P<0.05$ 认为差异有统计学意义。统计软件采用 SPSS 25.0。

2 结果

2.1 实验犬一般情况

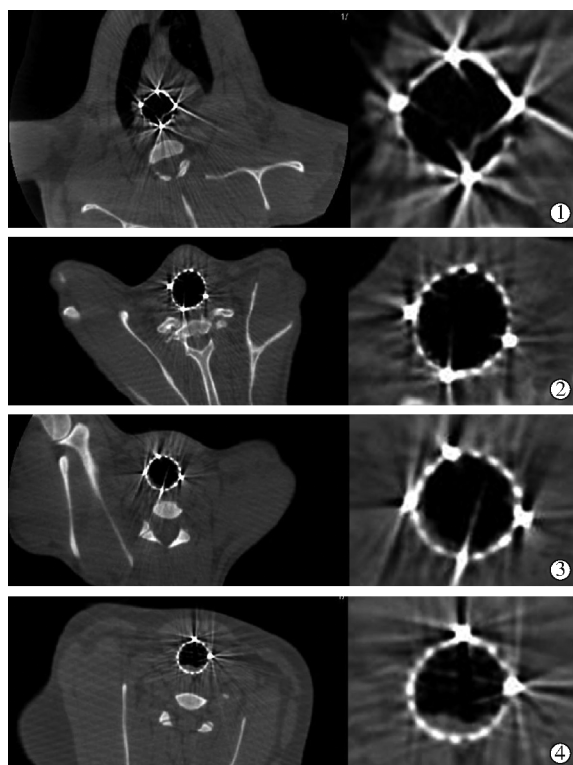
所有实验犬均成功置入气管支架,支架置入成功率 100%,围手术期及随访观察期间无动物死亡。所有实验犬均正常饮食、活动,发声无改变,活动或休息时无喘鸣,体重无减轻。

2.2 DSA-CT 检查结果

气管中段金属支架影,支架 0、3、6、9 点可见点状金属更高密度影,周围见伪影。随观察期延长,胸腔内软组织密度影逐渐增厚(见图 1)。

2.3 SPECT/CT 检查结果

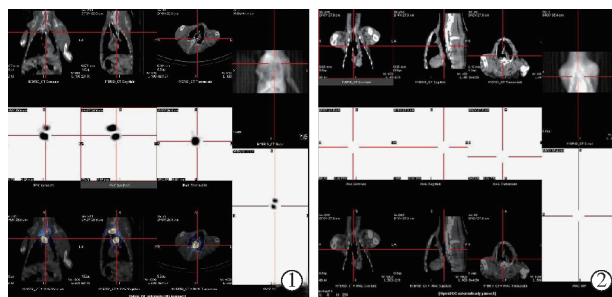
实验组可示粒子周围放射性浓聚影,对照组则



①后立即行 DSA-CT 气管内壁光滑;②观察期满 2 个月气管腔内壁见点状软组织密度影;③观察期满 3 个月气管腔后壁见少许线样软组织密度影;④观察期满 4 个月气管腔后壁见新月形软组织密度影

图 1 支架置入后 DSA-CT 及局部放大图

无(见图 2)。SPECT/CT 随防观察到实验组有 1 例发生粒子脱落,粒子位于胃前壁内,复查时发现粒子已排出,其他实验犬均未发现粒子掉落。



①实验组 SPECT/CT 粒子周围放射性浓聚影图;②对照组 SPECT/CT 无放射性浓聚影

图 2 SPECT/CT 检查结果图

2.4 组织肉眼观察

2.4.1 气管组织 两组实验犬气管损伤程度随观察时间延长发生变化,两组间无明显差异。2 个月时气管支架剥离顺利,管腔无明显增厚,气管黏膜上皮连续,无穿孔及坏死,气管软骨环完整,未见破坏,气管内壁可见少许充血;3 个月时支架剥离稍困难,气管腔内见少量增生组织,与支架连为一体,气管软骨环完整,未见破坏,气管壁可见充血;4 个月时支架剥离

困难,气管内明显增生组织,可见少许淡黄色脓液,气管壁明显充血水肿,气管软骨环完整,未见破坏。

2.4.2 周围组织 食管外膜光整,内部黏膜连续,未见出血、水肿、分泌物或溃疡形成;主动脉弓血管内膜、外膜均完整,无增厚、出血、坏死;肺组织无肿大,形态规则,呈浅红色,质柔软呈海绵状,富有弹性。

2.5 光镜下组织观察

实验组与对照组病理改变相似。2 个月时气管黏膜层、黏膜下层可见少量炎性细胞浸润,高倍视野下大部分 10 个炎性细胞部分坏死细胞,无显著水肿,胞质内含粉红色颗粒,可见少许红细胞浸润。气管肌层和外膜结构完整,无炎症、出血、细胞坏死及水肿。3 个月时气管黏膜可见少许肉芽组织增生。黏膜层、黏膜下层可见部分炎性细胞浸润,高倍视野下大部分 > 10 个炎性细胞,可见局灶性融合坏死及出血。胞质内粉红色颗粒少。4 个月时气管黏膜见肉芽组织增生。气管黏膜、黏膜下层大量炎性细胞浸润,高位视野下 > 35 个炎性细胞,可见广泛融合坏死,见红细胞浸润,胞质内粉红色颗粒更少,甚至消失。支架置入后各观察期食管、主动脉弓、肺组织均无明显异常(见图 3)。

2.6 损伤评分及对比

两组实验犬气管组织的损伤程度随观察时间延长损伤加重,4 个月组损伤严重程度高于 3 个月组,3 个月组损伤严重程度高于 2 个月组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。但实验组和对照组各亚组间对比,损伤程度相似,差异无统计学意义($P > 0.05$)。结果见附表 1。

表 1 24 只实验犬气管损伤评分

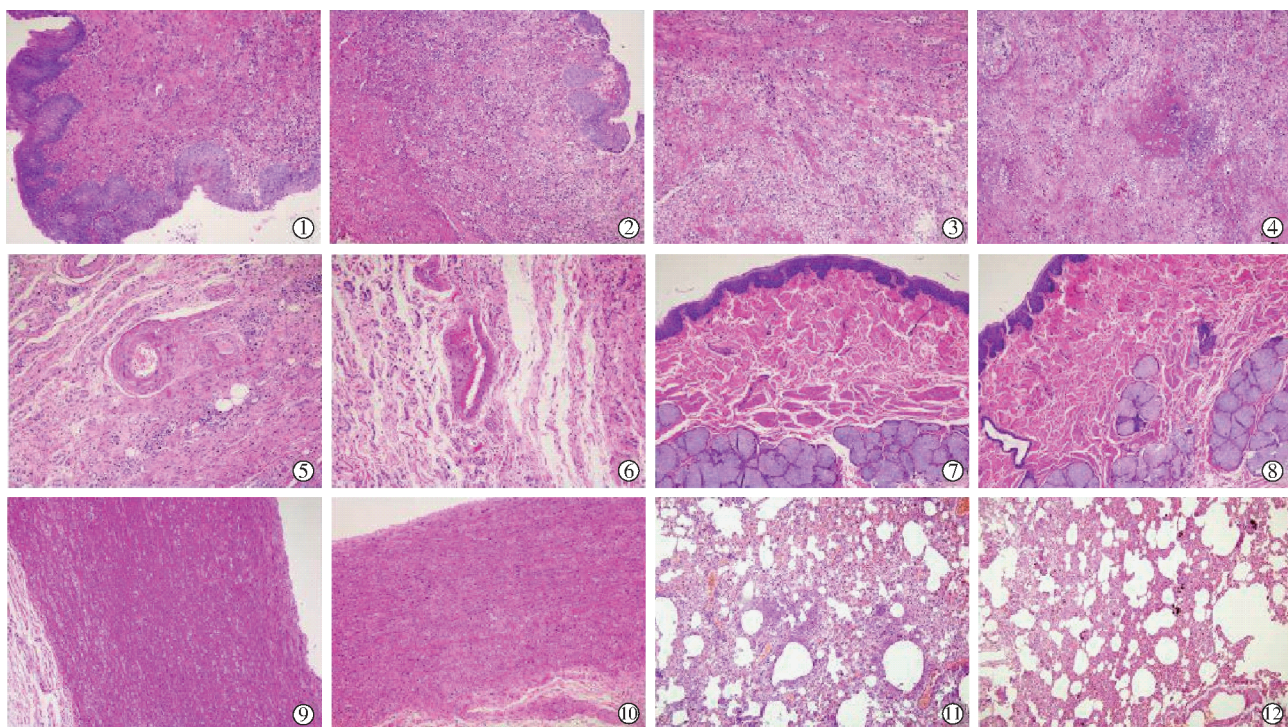
组别	2 个月组	3 个月组	4 个月组
实验组	8.50±1.29	16.75±1.71	28.25±1.71
对照组	7.25±1.89	16.50±2.65	32.50±5.45
P 值	0.317	0.879	0.187

2.7 电镜下组织观察

随观察期延长,实验犬气管标本细胞变形加重。细胞内有异物进入,细胞行使吞噬功能,细胞核不圆润、不饱满,严重变形,细胞内有大量空泡结构,未见有大量高尔基体和内质网(见图 4)。

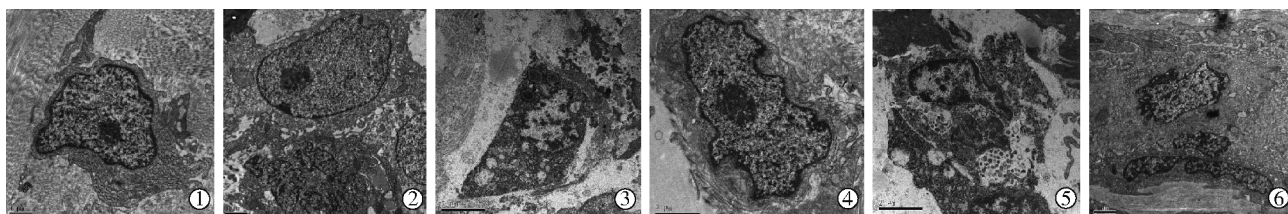
3 讨论

近年来, ^{125}I 放射性粒子组织间植入在各种恶性肿瘤的治疗中应用广泛^[3],郭金和等^[4]将食管内照射支架置入晚期食管癌病变狭窄部位,取得了较好



①2 个月实验组气管组织;②2 个月对照组气管组织;③3 个月实验组气管组织;④3 个月对照组气管组织;⑤4 个月实验组气管组织;⑥4 个月对照组气管组织;⑦2 个月实验组食管组织;⑧2 个月对照组食管组织;⑨3 个月实验组主动脉组织;⑩3 个月对照组主动脉组织;⑪4 个月实验组肺组织;⑫4 个月对照组肺组织

图 3 气管、周围组织病理(×100, HE)



①2 个月实验组;②2 个月对照组;③3 个月实验组;④3 个月对照组;⑤4 个月实验组;⑥4 个月对照组

图 4 实验犬气管电镜检查结果(×10000)

的临床效果。苏鲁等^[5]对比了附有 ^{125}I 放射性粒子的食管支架和普通食管支架, 其生存期为 10.5 个月, 明显高于普通支架的 4.4 个月, 充分证明了其扩张食管改善吞咽困难和对肿瘤进行组织间放疗的双重作用。大量的临床资料研究证实了 ^{125}I 粒子在临床应用的安全性和有效性, 为本实验研究提供了可靠的理论依据。但气管支架和 ^{125}I 放射性粒子的有机融合是否安全、可行, 以及能否取得比普通气管支架更高的临床疗效, 尚需临床和基础实验验证。

临床常用的 ^{125}I 放射性粒子活度约在 0.4~1.1 mCi, 粒子的剂量可能影响其放射性损伤的大小。有报道称胆管壁的放射性损伤随着放射活度的增加也从黏膜表面到肌层到外膜逐渐加重, 放射性活度达到 10 mCi 时胆管出现全层坏死穿孔^[6]。而朱世宏^[7]研究表明支架放射活度高达 13.1 mCi (4.85×

108 Bq) 时放射损伤可达平滑肌层和气管软骨膜, 而外膜不受损伤。李义生等^[8]研究表明粒子活度是影响粒子植入治疗食管鳞癌的预后因素之一, 而 0.5~0.7 mCi 最为安全可靠, 可明显改善患者预后, 所以本实验选用的 ^{125}I 放射性粒子活度为 0.7 mCi 是符合实验要求的。而且 ^{125}I 放射性粒子植入恶性肿瘤的疗效不仅取决于粒子的放射性活度, 还与粒子的种类、周边匹配剂量 (matched peripheral dose, MPD) 和肿瘤病理类型有关^[9], 本实验的 MPD 在 40Gy 左右, 在临床应用过程中, 可根据肿瘤的分布采用计算机三维治疗计划系统 (TPS) 制定治疗计划, 依据 TPS 所制定的剂量计算出所需粒子数量及总活度^[10]。 ^{125}I 放射性粒子的放射性呈距离衰减, 有效范围为 17 mm, 所以本实验选择在 18 mm×50 mm 支架排放上两排粒子, 每排 4 个均匀排列, 尽量使

放射性活度分布均匀。装载支架过程中发现原来装普通支架的鞘内放入带有粒子的支架会比较困难,但考虑到大部分肿瘤患者置入支架时气管狭窄程度较高,且肿瘤组织脆弱易出血,固认为支架鞘直径可以根据患者气管狭窄程度在适当的范围内增宽。考虑到安全和配合问题,在临床实践时可考虑使用魏宁等^[11]报道的局麻下“双管法”支架释放技术,先放置“通气导管”于一侧支气管内以保障患者被动供氧通气,缓解呼吸困难^[12]。在结合术前 CT、气管三维等影像学检查的基础上,于 DSA 透视下精准定位,释放自膨式支架。如有支气管镜配合置入将缩短患者透视时间,且更加安全,但操作复杂,对操作者操作技能要求很高。

本实验较长的观察期为 120 d,为 ^{125}I 放射性粒子 2 个半衰期,在整个实验期间可发现,随着时间的延长,气管壁损伤的程度逐渐加重,层次逐渐加深,但在最长的观察期时都没有发生气管壁全层坏死或穿孔。另外,实验组较对照组气管的损伤程度并无明显区别,考虑气管壁的损伤可能主要由金属支架置入后对气管壁的持续外力作用和慢性刺激作用致气管壁黏膜受损和肉芽组织过度增生,而 ^{125}I 放射性粒子的放射性损伤较小。诸多文献报道, ^{125}I 放射性粒子植入肿瘤病灶周围或中心时,通过微型放射源持续释放低能量的 χ 射线和 γ 射线,抑制和杀灭进入活跃期的肿瘤细胞,从而有效控制局部肿瘤的发展^[13-17]。由于单个粒子放射量小、放射距离短,在对肿瘤组织进行持续性、小剂量、长时间照射的同时,对周围正常组织不造成损伤或仅有微小损伤,临床应用较为安全、可靠。本实验也进一步证明了此观点,但是考虑到组间差异和个体差异,此结论仍需进一步动物实验进行探讨。

本实验在术后及观察期满时均行 SPECT/CT 检查,SPECT 的 γ 相机探头可以探测从患者体内发射的 141 keV γ 射线,而 ^{125}I 放射性粒子发出的 γ 射线能量为 27~35 keV,在全身骨显像时粒子发出的 γ 射线可被探测。本实验中所有粒子均有显像,并且探测到 1 例粒子掉落,其定位清楚。国内外鲜有相关文献报导,张宏涛等^[18]在病例报告中用 SPECT/CT 检测了浅表组织植入粒子,并质疑粒子植入相对较深的位置成像效果是否会受到影响,本研究证明并无影响。对于恶性气管狭窄粒子支架置入术后患者来说,SPECT/CT 不仅能起到评估粒子植入的剂量分布和检测粒子是否掉落的作

用,还能早期发现恶性肿瘤转移灶,应该获得更多临床医生的关注。希望相关临床研究能继续探索,充分利用 SPECT/CT 的影像诊断功能和临床指导效用。

本实验中 1 只实验犬粒子掉落于胃中,有 CT 证明粒子附于胃壁内,并且在第 2 次复查时消失,可能的原因是随消化道排出体外。考虑可能是粒子掉落于气管中,实验犬咳嗽并吞咽入消化道。粒子装载和释放过程,粒子鞘本两端均有开口,且粒子鞘内径大于粒子直径,粒子在外力作用下确实容易脱落,可以考虑使用生物胶在其放入粒子鞘后固定于鞘内,使其与粒子鞘和支架粘为一体。使用涂层式放射性物质作为放射源或使用具有放射性的材料编织支架,这些只是笔者的设想,有待临床和基础进一步实验。

目前关于 ^{125}I 放射性粒子气管支架的临床和基础实验研究均较少,考虑到其极高的临床应用价值,应该受到临床和材料研究者的广泛关注,将 ^{125}I 放射性粒子气管支架与可回收支架、药物洗脱支架、生物降解材料支架等新型支架进行多方面的整合,可能会制造出更具有临床价值的新产品,有待进一步大量实验研究。

综上所述,在常用临床剂量下, ^{125}I 放射性粒子气管支架对实验犬气管及粒子辐射范围内的周围组织所产生的放射性损伤较轻, ^{125}I 放射性粒子气管支架在实验犬气管中置入是安全的、可行的,SPECT/CT 可以评估粒子植入的剂量分布和检测粒子是否掉落。

[参考文献]

- [1] 魏宁,徐浩,祖茂衡,等.气管支架置入术在老年重症气管恶性狭窄患者治疗中的应用[J].中华老年医学杂志,2013,32:1316-1318.
- [2] 王娟,王建华,张建波,等.放射性 ^{125}I 粒子对家兔正常门静脉早期放射性损伤的实验研究[J].中国微创外科杂志,2010,10:650-654.
- [3] Ma JQ, Luo JJ, Gu JY, et al. Malignant obstructive jaundice treated with intraluminal placement of iodine-125 seed strands and metal stents: an analysis of long-term outcomes and prognostic features[J]. Brachytherapy, 2018, 17: 689-695.
- [4] 郭金和,滕举军,朱光宇,等.食管内照射支架治疗食管癌的临床对照研究[J].中华放射学杂志,2007,41:1120-1123.
- [5] 苏鲁,梁武,潘洪珍,等.碘-125 粒子支架治疗晚期食管癌的疗效研究[J].中华消化内镜杂志,2004,21:28-31.
- [6] 孙坚,何贵金,张申众,等. ^{109}Pd 放射性支架持续照射犬胆管放射性损伤的动物实验研究[J].中国实验动物学杂志,2002,

- 12:276-278.
- [7] 朱世宏. ^{125}I 放射性气管支架的实验研究[D]. 解放军军医进修学院, 2005.
- [8] 李义生, 周国志. COX 模型对术中 ^{125}I 粒子植入治疗中晚期食管鳞癌预后因素的分析[J]. 现代肿瘤医学, 2012, 20: 2503-2507.
- [9] 王 皓, 王俊杰, 姜玉良, 等. 3D 打印模板联合 CT 引导 ^{125}I 粒子治疗盆腔复发直肠癌的剂量学分析[J]. 中华医学杂志, 2016, 96:3782-3786.
- [10] 包凯沪, 顾建平. 腔内放射性粒子条的应用回顾及展望[J]. 中华介入放射学电子杂志, 2018, 6:352-355.
- [11] 魏 宁, 傅宇飞, 徐 浩, 等. 局部麻醉和通气导管辅助下气管支架置入术治疗恶性气管狭窄[J]. 中华放射学杂志, 2014, 48: 930-933.
- [12] 陈启鸿, 徐 浩. 通气导管辅助下 ^{125}I 支架置入术治疗恶性气道狭窄 24 例[J]. 介入放射学杂志, 2017, 26:1118-1121.
- [13] 王俊杰. 精准时代的放射性粒子植入治疗[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2018, 38:1-3.
- [14] Pickett B, Pouliot J. The effect of the radial function on I-125 seeds used for permanent prostate implantation[J]. Med Dosim, 2004, 29: 204-209.
- [15] 王 辉, 王 萍, 宋丽红, 等. CT 引导下 ^{125}I 粒子植入治疗中晚期肺癌近期疗效观察[J]. 中国实用医刊, 2010, 37:32-33.
- [16] 张福君, 李传行, 焦德超, 等. 放射性 ^{125}I 粒子植入对兔坐骨神经放射性损伤的实验研究 [J]. 中华放射学杂志, 2008, 42: 888-892.
- [17] Liu B, Zhou T, Geng J, et al. Percutaneous computed tomography-guided iodine-125 seeds implantation for unresectable pancreatic cancer[J]. Indian J Cancer, 2015, 52: E69-E74.
- [18] 陈宝明, 贾喜花. 同机 CT 引导 ^{125}I 粒子植入治疗左额复发淋巴瘤后 SPECT/CT 显像一例[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2017, 37:41-42.
- (收稿日期:2019-09-08)
(本文编辑:俞瑞纲)

欢迎投稿 欢迎订阅 欢迎刊登广告