

文章编号:1005-6947(2005)01-0020-04

· 实验研究 ·

## <sup>103</sup>Pd 钯支架预防犬胆管损伤后狭窄的实验研究

何贵金<sup>1</sup>, 张宏<sup>1</sup>, 许书河<sup>2</sup>, 戴显伟<sup>1</sup>, 姜卫国<sup>3</sup>, 高红<sup>4</sup>

(中国医科大学附属第二医院 1. 普通外科 3. 病理科 4. 小儿外科实验室, 辽宁 沈阳 110004; 2. 中国原子能研究院, 北京 100050)

**摘要:**目的 探讨<sup>103</sup>Pd(<sup>103</sup>钯)支架及胆管内放射对胆管损伤后狭窄的预防作用。方法 健康犬12只,随机分为2组:(1)实验组( $n=6$ ),即<sup>103</sup>Pd支架组,实验术中经胆总管末端开口,将Forgort气囊导管插入胆总管内,进行球囊扩张术,然后用11F医用推送器将<sup>103</sup>Pd支架送至目标的胆管段。(2)对照组( $n=6$ ),实验方法同实验(1)组,但采用普通支架植入。术后30d,用 $\gamma$ 计数器进行胆管及周围组织放射性测定、免疫组织化学测定、组织病理学和胆管造影检查。计算机图像分析胆管组织形态学的变化。结果 普通支架组术后30d胆管损伤处,胆管黏膜断裂,内膜增生及管腔狭窄。<sup>103</sup>Pd支架组:胆管内放射治疗后30d与普通支架组比明显减少胆管内膜增生厚度( $P<0.01$ )。胆管狭窄面积百分比,普通支架组为 $(60\pm 21.6)\%$ ,<sup>103</sup>Pd支架组为 $(31.6\pm 9.5)\%$ ( $P<0.01$ ),<sup>103</sup>Pd支架组胆管腔面积比普通支架组明显增加( $P<0.01$ )。结论 在球囊扩张致胆管损伤术后即刻应用<sup>103</sup>Pd支架胆管腔内放射植入及行内照射治疗,可有效地预防犬的胆管损伤术后30d胆管内膜增生和胆管狭窄。

**关键词:**胆管/损伤;胆管狭窄/预防和控制;支架

中图分类号:R575.63;618

文献标识码:A

## Experimental study on the use of <sup>103</sup>Pd radioactive stent in the prevention of post-traumatic bile duct stricture in dogs

HE Gui-jin<sup>1</sup>, ZHANG Hong<sup>1</sup>, XU Shu-he<sup>2</sup>, DAI Xian-wei<sup>1</sup>, JIANG Wei-guo<sup>3</sup>, GAO Hong<sup>4</sup>

(1. Department of General Surgery 3. Department of Pathology 4. Laboratory of Pediatric Surgery, The Second Affiliated Hospital, China Medical University, Shenyang 110004, China; 2. Atomic Energy Research Institute of China, Beijing 100050, China)

**Abstract: Objective** To investigate the preventive effects of <sup>103</sup>Pd radioactive stent on stenosis after bile duct injury in dogs. **Methods** Twelve healthy dogs (15 ~ 20 kg) were randomly divided into <sup>103</sup>Pd radioactive stent group ( $n=6$ ) and control group ( $n=6$ ). Immediately after balloon dilatation injury to the bile duct, the <sup>103</sup>Pd radioactive stent (experiment group) or the ordinary stent (control group) was positioned into the target segment. The dogs were killed one month later. The injured bile duct segments were dissected free from the dogs, and were examined radionucleonically, immunohistochemically and pathologically. Muscular proliferation area and lumen area were determined by computer-assisted picture analysis system. **Results** In the control group, 30 days after ductal injury, the mucosa of the bile duct was fractured, the mucosa was proliferated and the lumen stenosed. Compared with the control group, <sup>103</sup>Pd radioactive stent significantly reduced muscular proliferation area ( $P<0.01$ ), decreased percentage of stenosis area [ $(60\pm 21.6)\%$  vs  $(31.6\pm 9.5)\%$ ], and increased bile duct lumen area ( $P<0.01$ ). **Conclusions** <sup>103</sup>Pd radioactive stent is feasible and effective in reducing muscular proliferation and preventing stenosis 30 days after balloon dilatation injury to the bile duct in dogs.

**Key words:** BILE DUCTS/inj; BILE DUCTS STENOSIS/prev; STENTS

**CLC number:** R575.63; 618

**Document code:** A

收稿日期:2004-05-24; 修订日期:2004-11-11。

作者简介:何贵金(1964-),男,辽宁沈阳人,中国医科大学附属第二医院副主任医师,主要从事肝胆胰方面的研究。

通讯作者:何贵金 电话:024-83956512(0),13940428075(手机); E-mail:23318199@163.com。

近年来,采用金属内支架治疗食管、气管、胆管、血管等良、恶性狭窄已在临床得到广泛应用<sup>[1]</sup>,特别是对于胆管良、恶性疾病等引起胆管狭窄的患者,不仅可以解决狭窄问题,而且为进一步的治疗,如放射治疗,特别是腔(管)内的近距离治

疗创造了条件或提供了途径,现已在临床得到广泛应用。但是术后7%~42%的再狭窄率限制了它在临床的应用<sup>[2,3]</sup>。胆管内放射是近年发展起来的治疗方法,目前国外正在进行随机临床研究<sup>[4]</sup>。本研究通过犬肝外胆管再狭窄动物模型,观察了胆管内放射对犬肝外胆管球囊损伤后新生内膜形成的影响,期望为将这一技术应用于临床提供动物实验基础。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

1.1.1 实验动物 健康本地雄性犬12只,体重15~20kg,均由中国医科大学第二临床学院动物室提供。随机分为普通支架组和<sup>103</sup>Pd支架组,各6只。

#### 1.1.2 实验器械

1.1.2.1 普通支架 由中国科学院沈阳金属研究所研制的镍钛记忆合金支架,用直径0.25mm的镍钛记忆合金丝,单丝编织成3mm×40mm的螺旋状支架,经过定形、焊接、热处理、酸洗、清洗、吹干、检验等工序制成成品。

1.1.2.2 <sup>103</sup>Pd支架 用上述镍钛记忆合金支架将<sup>103</sup>Pd由加速器将质子打入<sup>103</sup>Rh并释放1个中子生成 $[^{103}\text{Rh}(p, h)^{103}\text{Pd}]$ ,<sup>103</sup>Pd含量经化学方法提纯<sup>103</sup>Pd。<sup>103</sup>Pd的能量在21~23keV,释放低能量 $\gamma$ 射线,半衰期为17d,衰变后转为稳定态的<sup>103</sup>Rh。<sup>103</sup>Pd支架由中国原子能研究院同位素研究所提供,采用化学电镀方法将上述<sup>103</sup>Pd电镀于支架上,通过含<sup>103</sup>Pd电镀液的浓度及电镀时间控制支架表面<sup>103</sup>Pd的量以达到金属支架释放低能量 $\gamma$ 射线所需浓度。本实验共制作10个<sup>103</sup>Pd支架,<sup>103</sup>Pd的放射性活度为3.4mci。

1.1.2.3 普通球囊导管和附件 (4.5~5.0)mm×100mm球囊(美国美敦力公司生产);超软导线(0.3556mm×190cm)和球囊压力泵(佳腾公司)。

### 1.2 实验方法

动物模型<sup>[5]</sup>及支架植入:用846麻醉药,按体重0.1~0.15mL/kg肌肉注射。待动物进入麻醉状态后,采用右上腹纵行切口逐层进入腹腔,寻找

到幽门,在其下2~3cm处切开十二指肠壁,找到胆总管末端开口,插入球囊导管,于犬胆总管内,通过压力泵向球囊内注入生理盐水,维持压力5cmH<sub>2</sub>O,造成犬胆管黏膜撕裂,损伤胆总管后抽出囊内液体,使压力为零。重复上述损伤过程2次,然后退出球囊导管,用11F释放器将普通镍钛记忆合金支架或<sup>103</sup>Pd支架从胆总管末端开口处释放到胆总管内。两组动物术后继续喂养,直到30d后同时处死。

### 1.3 观测项目

1.3.1 胆管组织形态学分析 两组动物处死后,取出胆管用10%福尔马林溶液固定后制备成切片HE染色,通过计算机图像分析软件测定以下指标:两组动物总胆管腔面积,胆管内膜厚度,残余胆管腔面积,狭窄程度 $[(1 - \text{残余管腔面积}) / \text{总管腔面积}]$ ,胆管腔周长。

1.3.2 内膜增殖分析 采用免疫组织化学检查法,细胞增殖判断用羊抗人增殖细胞核抗原(PCNA)(Dako公司)。方法:常规ABC法,DAB显色。结果判断:细胞核中有棕黄色颗粒的为阳性细胞,高倍镜下计数单位视野阳性细胞所占百分比,3次计数求平均值。

1.3.3 血细胞计数 分别于术前、术后30d病理取材前通过股静脉抽取外周血,测定白细胞、红细胞和血红蛋白浓度。

1.3.4 血液及植入支架胆管段极其周围组织放射性的测定 取材时截取病灶周围组织和病变胆管(带支架)组织,采用 $\gamma$ 射线计数器测定放射性。

### 1.4 统计学方法

所有数据均用平均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用单因素方差分析作统计学处理, $P < 0.05$ 为差异有显著性, $P < 0.01$ 为差异有极显著性。

## 2 结果

### 2.1 胆管组织学分析

30d时,同普通支架组比较,<sup>103</sup>Pd支架组胆管最大内膜厚度显著减少( $P < 0.01$ )。普通支架组和<sup>103</sup>Pd支架组胆管最大狭窄面积百分比分别为 $(56.54\% \pm 22.32)\%$ 和 $(23.47\% \pm 15.65)\%$ ( $P < 0.01$ )(表1)。<sup>103</sup>Pd支架组胆管腔周长及胆

管腔面积均比对照组明显增加 ( $P < 0.01$ ) (表 2)。

**表 1** 胆管内放射对球囊扩张术后 30d 形态学的影响

组别	<i>n</i>	胆管(支)	最大内膜厚度 (mm)	胆管狭窄程度 (%)
普通支架组	6	6	1.86 ± 0.14	54.73 ± 21.64
<sup>103</sup> Pd 支架组	6	6	0.78 ± 0.12	17.61 ± 14.52
<i>P</i> 值	-	-	<0.01	<0.01

**表 2** 胆管内放射对球囊扩张术后胆管腔狭窄的影响

组别	<i>n</i>	胆管(支)	胆管腔周长 (mm)	胆管腔面积 (mm <sup>2</sup> )
普通支架组	6	6	6.94 ± 1.37	3.48 ± 1.75
<sup>103</sup> Pd 支架组	6	6	9.66 ± 1.58	5.31 ± 1.94
<i>P</i> 值	-	-	<0.01	<0.01

## 2.2 病理形态学分析

30d 时,两组胆管出现明显内膜增生,主要为梭形细胞,这些细胞趋向于沿长轴纵向排列或与胆管腔的轴线垂直。但<sup>103</sup>Pd 支架组内膜增生比普通支架组显著减轻。

## 2.3 免疫组织化学实验结果

PCNA 阳性细胞表现为细胞核棕黄色弥散分布或颗粒样分布。手术后 30d 时,<sup>103</sup>Pd 支架组犬胆管壁 PCNA 阳性细胞表达率为 33.33%,而普通支架组 PCNA 阳性细胞表达率为 83.33%, ( $P < 0.01$ ) (表 3)。

**表 3** <sup>103</sup>Pd 支架组和普通支架组犬胆管组织平滑肌细胞 PCNA 表达

组别	<i>n</i>	PCNA 蛋白表达				蛋白阳性 表达率
		表达 (+++)	表达 (++)	表达 (+)	表达 (-)	
<sup>103</sup> Pd 支架组	6	0(0/6)	0(0/6)	2(2/6)	4(4/6)	33.33
普通支架组	6	0(0/6)	2(2/6)	3(3/6)	1(1/6)	83.33
<i>P</i> 值	-	-	-	-	-	<0.01

## 2.4 血细胞计数

两组动物在实验前、实验后 30d 从股静脉取血进行全血细胞检测,结果表明全过程全血细胞数量没有改变(表 4)。

**表 4** 两组犬血 WBC 数量比较

组别	<i>n</i>	WBC(×10 <sup>9</sup> /L)
普通支架组	6	11.9 ± 1.78
<sup>103</sup> Pd 支架组	6	11.8 ± 1.64
<i>P</i> 值	-	>0.05

## 2.5 血液及植入支架胆管段及其周围组织放射性测定结果

用 γ 射线计数器测定两组血液、植入支架胆管段及其周围组织放射性,血液及包绕植入支架胆管段的邻近组织亦均无放射性。

## 3 讨论

本世纪初,Wickham 和 Wilham<sup>[6]</sup>首次利用近距离放射治疗瘢痕瘤,以后放射的生长抑制作用成功地应用于其它良性增生疾病。Wiedermann<sup>[7]</sup>首先在小型猪再狭窄动物模型中应用 192Ir 放射源照射猪冠状动脉,结果明显抑制了新生内膜形成。目前国内尚无应用放射性支架治疗胆管狭窄的报道。我院肝胆外科于 1994 年应用镍钛记忆合金支架为胆道内支撑治疗胆管良、恶性狭窄,取得一定疗效,但是其缺陷是,随着支架留置时间的延长,支架周围的结缔组织增生以及肿瘤细胞的生长,支架内腔阻塞的情况越来越严重,造成胆管再狭窄,严重地影响临床治疗效果。

目前人们通过一定手段将放射源输送到肿瘤部位(体内或体腔内)或狭窄部位高剂量集中照射,增强对肿瘤细胞的杀伤作用<sup>[8]</sup>。本研究就是应用放射性核素<sup>103</sup>Pd 支架植入胆管狭窄部位通过内照射抑制结缔组织的增生以及胆管内膜增生,以防胆管再狭窄。本实验结果表明,以球囊扩张胆管 30d 后,<sup>103</sup>Pd 支架胆管组胆管最大内膜厚度和狭窄面积均显著低于普通支架组 ( $P < 0.05$ );而胆管腔周长和管腔面积均明显大于普通支架组 ( $P < 0.05$ )。说明胆管内放射有效地预防内膜的增生,对胆管狭窄具有明显的抑制作用。

本研究采用<sup>103</sup>Pd 作为放射源是利用其释放 γ 射线而能量只有 21 ~ 23 keV,半衰期 17d,衰变后处于稳定态的<sup>103</sup>Rh(<sup>103</sup>铷),<sup>103</sup>Rh 对人体没有毒性作用;而且经化学电镀方法可以使<sup>103</sup>Pd 均匀分布

于支架表面,此方法比较容易控制在支架表面的量。<sup>103</sup>Pd 属于低毒性的核素,附在支架表面是牢固的,不被血液冲刷脱落,两组动物全程血细胞数均无明显变化。

<sup>103</sup>Pd 支架治疗胆管狭窄明显的优点是操作简单,可通过腔镜植入。本实验选择在术后即刻给予放射治疗,结果提示在球囊扩张术后即刻进行照射是可行和有效的。<sup>103</sup>Pd 应用剂量低,没有放射性感染,而且植入胆管腔内可持续照射,为治疗胆管狭窄提供了一个新方法。

#### 参考文献:

- [1] Weissman JL. Old Problems, new techniques: The interventional radiologist and the lacrimal apparatus [J]. *Radiology*, 2003, 212(27): 305-306.
- [2] 翟仁友,戴定可,于平. 金属内支架治疗恶性梗阻性黄疸的临床研究[J]. *中华放射学杂志*, 1997, 31(3):

734-736.

- [3] 秦仁义. 可扩张的金属胆道支架在胆道狭窄中的应用 [J]. *国外医学外科学分册*, 1994, 4(2): 206-207.
- [4] Eschelmann DJ, Shapiro MJ, Bonn J, *et al.* Malignant biliary duct obstruction: long-term experience with Gianturo stents and combined modality radiation therapy [J]. *Radiology*, 2001, 200(67): 717-724.
- [5] Guber S, Rudolph R. The Myofibroblast [J]. *Surg Gynec Obst*, 1987, 146(57): 397.
- [6] Wickham JG, Wilham C. Intracoronary irradiation markedly reduces restenosis after balloon angioplasty in a porcine model [J]. *J Am Coll Cardiol*, 1994, 23(5): 1491-1498.
- [7] Wiedermann JG, Marboe C, Amols H. Intracoronary irradiation markedly reduces restenosis after balloon angioplasty in a porcine model [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2000, 23(36): 1491-1498.
- [8] 高黎,徐国镇,肖光莉,等. 鼻咽癌外照射及近距离治疗的前瞻性随机分组研究 [J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 1997, 69(5): 206-211.

文章编号:1005-6947(2005)01-0023-01

## · 病例报告 ·

# 阑尾黏液性囊肿致肠坏死 1 例

段建学,周勇,谢兴安

(重庆市垫江县人民医院 普通外科,重庆 垫江 408300)

**关键词:**阑尾黏液性囊肿/并发症;肠坏死/病因学;病例报告

**中图分类号:**R735.36; R574

**文献标识码:**D

**患者** 男,54岁。因腹部阵发性绞痛伴肛门停止气便 1d 入院。体查:体温 38.9℃,血压 80/50mmHg。中度脱水貌,脉搏细弱,四肢湿冷,心率 124次/min。右下腹穿刺抽出血性液体。白细胞  $14.0 \times 10^9/L$ ,中性粒细胞 0.94。腹部 X 线平片见小肠扩张有大小长短不等多个液气平面。诊断:

(1)绞窄性肠梗阻;(2)感染性休克。急诊剖腹探查:见腹腔内约 1000mL 淡红色液体。阑尾长 11cm,与周围组织无粘连。阑尾近端大小如常,末端呈纺锤状囊性肿大,约 7cm × 3.5cm × 3cm 大小(术后剖开见其内有淡黄色胶冻状物)。阑尾肿大的远端嵌入盆底,形成带状压迫回肠末段系膜,导致末段回肠约 1.2m 缺血绞窄坏死。常规切除坏死肠段行肠吻合术及阑尾切除术。术后痊愈出院。病理报告:阑尾黏液潴留囊肿回肠壁组织出血坏死。

**讨论** 有学者认为阑尾黏液性囊肿(AMC)的形成是由于阑尾腔梗阻,阑尾黏膜不断分泌黏液,阑尾腔内压力增高致阑尾壁黏膜细胞变扁所致,也有认为是阑尾的新生肿物,在阑尾切除术中的发现率为 0.07%~0.3%,女性多见,男女比例为 1:3。阑尾黏液性囊肿临床少见,本例以绞窄性肠梗阻就诊更属罕见。术后追问病史患者入院半年前感觉右下腹部包块伴隐痛未予重视。因此对以右下腹痛及包块为主诉的患者应警惕本病的存在。

**收稿日期:**2004-11-08。

**作者简介:**段建学(1973-),男,重庆垫江人,重庆市垫江县人民医院主治医师,主要从事胃肠外科临床方面的研究。

**通讯作者:**段建学