

• 实验研究 Experimental research •

小剂量体外放疗预防兔气管金属支架置入术后
再狭窄效果观察

李宗明, 张全会, 韩新巍, 焦德超, 任克伟, 路慧彬

【摘要】 目的 探讨体外小剂量放疗预防气管金属支架置入术后再狭窄的有效性。**方法** 选用 4 月龄新西兰大耳白兔 32 只, 体质量 2.5~3.0 kg。采用气管切开联合尼龙毛刷刮擦黏膜方法制备良性气管狭窄动物模型。X 线透视下置入镍钛合金裸支架。根据生物等效剂量(BED)随机分为 20 Gy 组、30 Gy 组、40 Gy 组和对照组, 每组 8 只; 20 Gy 组以分割剂量 7 Gy/d 照射 2 次, 30 Gy 组以分割剂量 7 Gy/d 照射 3 次, 40 Gy 组以分割剂量 8 Gy/d 照射 3 次, 每 2 次照射间歇 5 d, 对照组不体外放疗。体外放疗后 4、8 周每组处死 4 只实验兔, 处死前行胸部 CT 扫描, 记录气管狭窄程度。**结果** 气管狭窄模型制作 4 周, 存活 30 只, 2 只分别死于肺部感染、气管黏膜水肿所致呼吸衰竭, 补做 2 只均存活; 气管狭窄率为 42%~85%。体外放疗 4、8 周平均气管狭窄率, 20 Gy 组分别为 (46.7±4.8)%、(52.9±3.6)%, 30 Gy 组分别为 (36.2±4.7)%、(39.8±4.5)%, 40 Gy 组分别为 (31.9±5.7)%、(34.8±5.2)%; 对照组置入气管支架 4、8 周后平均气管狭窄率为 (65.5±2.6)%、(80.7±3.8)%。实验组各组气管平均狭窄率均小于对照组, 差异有统计学意义(均 $P<0.05$); 20 Gy 组气管平均狭窄率大于 30 Gy 组、40 Gy 组, 差异有统计学意义(均 $P<0.05$); 30 Gy 组气管平均狭窄率大于 40 Gy 组, 差异无统计学意义($P>0.05$)。40 Gy 组 1 只实验兔体外放疗后死于气管穿孔所致纵膈感染。**结论** 体外放疗可有效抑制气管支架置入术后黏膜肉芽组织增生。推荐应用 30 Gy 分次照射方案。

【关键词】 体外放疗; 动物模型; 良性; 气管狭窄; 支架; 肉芽组织增生

中图分类号: R332, R562 文献标志码: A 文章编号: 1008-794X(2022)-02-0162-05

The effect of small-dose external radiotherapy in preventing airway restenosis in experimental rabbits after tracheal metal stent implantation LI Zongming, ZHANG Quanhui, HAN Xinwei, JIAO Dechao,

REN Kewei, LU Huibin. Department of Interventional Radiology, First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan Province 450052, China

Corresponding author: HAN Xinwei, E-mail: hanxinwei2006@163.com

【Abstract】 Objective To assess the effect of small-doses external radiotherapy in preventing airway restenosis in experimental rabbits after tracheal metal stent implantation. **Methods** Thirty-two 4-months old New Zealand big ear rabbits with body mass of 2.5-3 kg were used for this study. The benign tracheal stenosis animal model was established by using tracheotomy combined with nylon-brush scraping method. Under X-ray guidance, the bare nickel-titanium alloy stent was implanted in the trachea. Based on the bioequivalent dose (BED), the rabbits were randomly and equally divided into 20 Gy group, 30 Gy group, 40 Gy group and control group with 8 rabbits in each group. Twice radiotherapy with fractionated dose of 7 Gy/d was adopted for the rabbits of the 20 Gy group, 3 times of radiotherapy with fractionated dose of 7 Gy/d were adopted for the rabbits of the 30 Gy group, 3 times of radiotherapy with fractionated dose of 8 Gy/d were adopted for the rabbits of the 40 Gy group; the interval between two radiotherapy procedures was 5 days. No external radiotherapy was conducted for the rabbits of the control group. Every 4 rabbits from each group were sacrificed each time at 4 weeks and 8 weeks after the treatment. Before execution, chest CT scan was performed to evaluate the degree of tracheal stenosis. **Results** Four weeks after modeling, 30 rabbits survived, one rabbit died of pulmonary infection and another rabbit died of respiratory failure caused by tracheal mucosal edema. Two supplementary

DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2022.02.010

基金项目: 河南省科技攻关计划项目/省部共建青年项目(SB201902005)

作者单位: 450052 郑州大学第一附属医院介入科、郑州大学介入治疗研究所、河南省介入治疗与临床研究中心

通信作者: 韩新巍 E-mail: hanxinwei2006@163.com

tracheal stenosis models were established. The tracheal stenosis ratio ranged from 42% to 85%. The post-radiotherapy 4-week and 8-week mean tracheal stenosis ratios in 20 Gy group were $(46.7 \pm 4.8)\%$ and $(52.9 \pm 3.6)\%$ respectively, which in 30 Gy group were $(36.2 \pm 4.7)\%$ and $(39.8 \pm 4.5)\%$ respectively, in 40 Gy group were $(31.9 \pm 5.7)\%$ and $(34.8 \pm 5.2)\%$ respectively, and in control group were $(65.5 \pm 2.6)\%$ and $(80.7 \pm 3.8)\%$ respectively. The mean tracheal stenosis ratio in all three experimental groups was obviously smaller than that in the control group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The mean tracheal stenosis ratio in 20 Gy group was remarkably larger than that in 30 Gy group and in 40 Gy group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The mean tracheal stenosis ratio in 30 Gy group was larger than that in 40 Gy group, but the difference was not statistically significant ($P > 0.05$). One experiment rabbit in 40 Gy group died of mediastinal infection due to tracheal perforation after external radiotherapy. **Conclusion** External radiotherapy can effectively inhibit the proliferation of mucosal granulation tissue after tracheal stent implantation, and 30Gy fractional irradiation scheme is recommended. (J Intervent Radiol, 2022, 31: 162-166)

【Key words】 external radiotherapy; animal model; benign lesion; airway stenosis; stent; granulation tissue proliferation

良性气管狭窄是一种临床危重急症,可导致阻塞性肺炎和肺不张,甚至呼吸衰竭而危及生命。文献报道主要病因包括支气管内膜结核、气管切开或气管插管后、支气管袖状切除术后、外伤、肺移植、气道淀粉样变、结节病和肉芽肿等^[1-2]。治疗方法包括外科切除狭窄段,但手术技术要求高、创伤大、并发症多,难以广泛开展^[3]。呼吸内镜下治疗需多次进行^[4],住院时间长、花费高。气管支架应用可快速解除狭窄、缓解呼吸困难,但长期留置可引起气管黏膜肉芽组织增生,致使气管再狭窄^[5]。为解决这一难题,本研究开展动物实验,探讨小剂量体外放疗对气管支架置入后肉芽组织增生的抑制作用。

1 材料与方法

1.1 实验动物和分组

选用郑州大学动物中心提供的新西兰大耳白兔 32 只(雌雄不限),体质量 2.5~3.0 kg,气管狭窄模型制备成功后置入镍钛合金裸支架(8 mm×20 mm),根据生物等效剂量(BED)随机分为 4 组:3 个实验组(20 Gy 组、30 Gy 组、40 Gy 组,气管支架置入后

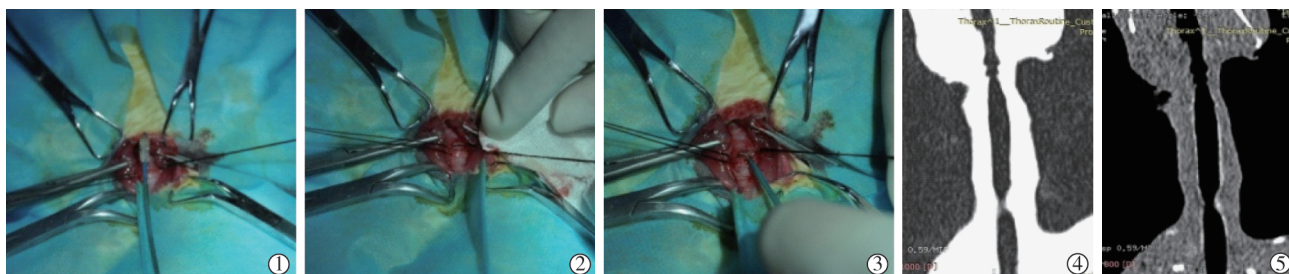
接受相应剂量体外放疗)和对照组(支架植入后不体外放疗),每组各 8 只。

1.2 气管狭窄模型制备

实验兔经 0.6 mL 速眠新(2%,同方药物集团公司)肌肉注射麻醉后,固定于实验板上,颈部备皮,常规消毒铺巾;依次切开颈部皮肤、皮下肌肉组织,暴露气管,软骨环间横向切开气管,送入毛刷于气管切开下方 1 cm 处环形刮擦破坏气管黏膜(图 1①②③);逐层缝合包扎。术后静脉滴注头孢噻唑钠(四川华蜀动物药业公司),4 mg/d,连用 3 d。1 个月后胸部 CT 扫描了解气管狭窄情况(图 1④⑤)。

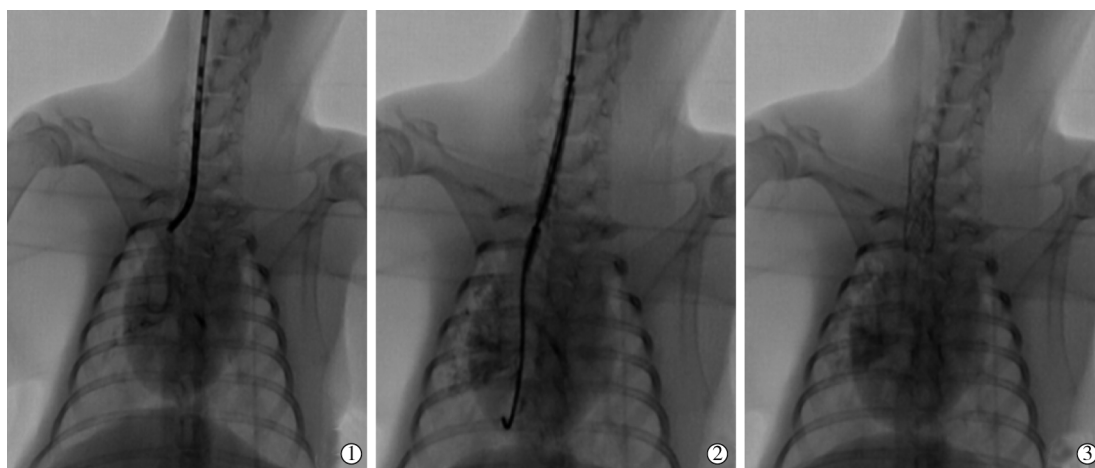
1.3 气管支架置入

气管狭窄模型兔同样肌肉麻醉后固定于实验板上,转移至 DSA 检查床(德国 Siemens 公司),置入牙垫,通过口腔送入 5 F 造影导管(德国 Cook 公司)和 0.035 英寸水膜导丝(日本 Terumo 公司),两者配合进入左侧或右侧下叶支气管内完成气管造影;退出导管,沿导丝送入 8 mm×20 mm 镍钛合金裸支架及其输送系统(南京微创医学科技公司),准确定位于气管狭窄处释放支架,退出支架输送系统(图 2)。



①制备气管狭窄模型用的毛刷;②软骨环间横向切开气管;③毛刷破坏气管黏膜;④⑤术后 1 个月行胸部 CT 扫描,肺窗和纵膈窗示气管狭窄模型制备成功

图 1 气管狭窄动物模型制备过程



①导管进入气管完成造影;②送入气管支架及其输送系统;③气管支架置入完成

图2 气管支架置入过程

1.4 体外放疗

支架置入 3 d 后进行体外放疗,此时气管支架完全膨胀,位置稳定。考虑到 X 线照射次数与麻醉次数,采用立体定向放疗(fractionated stereotactic radiation therapy, FSRT)。实验兔同样肌内麻醉后固定于实验板,置于体外放疗模拟定位机(美国 Varian 公司)上,以支架各方向外扩 1 cm 为照射野,并在体表做标记;转移实验兔至直线加速器(美国 Varian 公司)治疗床,调整机头垂直,按先前确定的照射野摆位(图 3);20 Gy 组以分割剂量 7 Gy/d 照射 2 次,30 Gy 组以分割剂量 7 Gy/d 照射 3 次,40 Gy 组以分割剂量 8 Gy/d 照射 3 次,每 2 次照射间歇 5 d,对照组不体外放疗。体外放疗后静脉滴注头孢噻呋钠(四川华蜀动物药业公司)4 mg/d,连用 3 d。

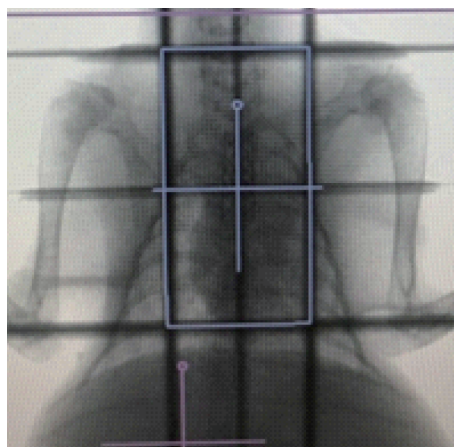


图3 实验兔气管支架置入后体外放疗

1.5 狭窄程度判定和分级

实验组各组实验兔分别于体外放疗后 4、8 周,对照组实验兔支架置入后 4、8 周接受胸部 CT 扫描;实验组各组分别处死 4 只兔,取出气管并纵向

剖开,记录气管狭窄情况;取支架处气管组织标本,进行病理检查。胸部 CT 软组织窗测量气管最狭窄处及正常气管管腔内径。狭窄率 $= (1-s/S) \times 100\%$,其中 s 为最狭窄处气管横断面积, S 为正常段气管横断面积。根据 Myer-Cotton 标准^[6],气管狭窄程度分为: I 度狭窄,狭窄率 $\leq 50\%$; II 度狭窄,狭窄率 $51\% \sim 70\%$; III 度狭窄,狭窄率 $71\% \sim 99\%$; IV 度狭窄,完全闭锁。

1.6 统计学分析

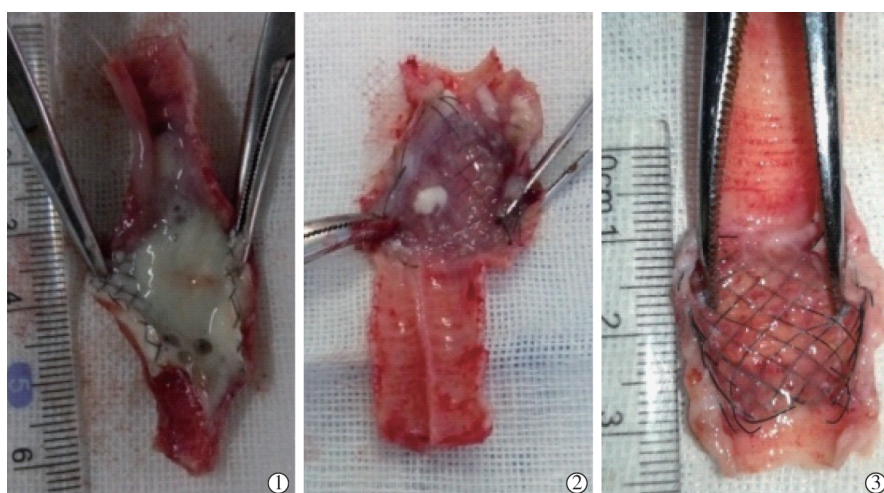
采用 SPSS 21.0 软件进行统计学分析。组间单因素比较用方差分析,组内比较用 t 检验,检验水准定位 $\alpha=0.05$,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

气管狭窄模型制备 4 周后存活 30 只兔,2 只分别死于肺部感染、气管黏膜水肿所致呼吸衰竭,补做 2 只均存活。40 Gy 组 1 只实验兔于放疗后 3 d 死于气管穿孔所致纵隔感染,解剖可见气管内大量脓性分泌物(图 4①),其余实验兔均存活至各自观察点,未出现气管支架移位和气管出血等并发症。模型制作后 4 周,气管狭窄率为 $43\% \sim 85\%$,平均 $(63.1 \pm 10.6)\%$ 。其中 I 度狭窄 4 只(12.5%), II 度狭窄 18 只(56.3%), III 度狭窄 10 只(31.3%)。

实验兔处死后气管大体标本情况见图 4②③。病理检查发现实验组肉芽组织增生明显轻于对照组(图 5)。

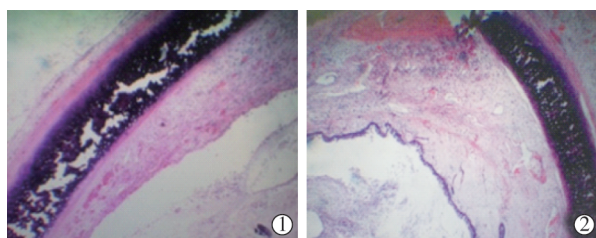
各组气管狭窄率对比显示,体外放疗 4、8 周后,实验组各组气管平均狭窄率均小于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);20 Gy 组气管平均狭窄率大于 30 Gy 组、40 Gy 组,差异均有统计学意义



①实验组(40 Gy 组)1 只兔死亡后解剖见气管内大量分泌物;②(30 Gy 组)外照射 1 个月后,解剖见支架上缘少量肉芽组织增生;③对照组支架置入后 1 个月,解剖见支架上缘肉芽组织增生明显多于实验组

图 4 实验兔气管大体标本

($P < 0.05$);30 Gy 组气管平均狭窄率大于 40 Gy 组,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。但 40 Gy 组有 1 只实验兔因气管穿孔导致纵隔感染,死于体外放疗后 3 d。



①实验组体外放疗后气管黏膜内少量纤维素增生,伴有炎性细胞浸润;②对照组气管黏膜内大量纤维素增生,胶原蛋白沉积,伴有大量炎性细胞浸润,程度明显重于实验组

图 5 实验组和对照组支架处气管黏膜病理改变(HE×10)

表 1 各组实验兔 4、8 周时气管狭窄情况 $\bar{x} \pm s, \%$

组别	4 周气管狭窄率	8 周气管狭窄率
实验组-20 Gy 组	46.7±4.8	52.9±3.6
实验组-30 Gy 组	36.2±5.7	39.8±4.5
实验组-40 Gy 组	31.9±5.7	34.8±5.2
对照组	65.5±2.6	80.7±3.8

3 讨论

目前治疗气管良性狭窄手段包括气管切除袖状吻合、气管镜下局部注药、激光消融、冷冻治疗、光动力治疗、近距离放疗、球囊扩张以及支架植入等。气管支架植入可快速解除狭窄,缓解症状。但支架植入后黏膜肉芽组织增生可导致气管再狭窄和支架取出困难,因此良性气管狭窄支架植入治疗备受争议^[7]。

气管再狭窄是气管支架植入术后常见和严重

的并发症,也是需要取出支架的主要原因之一。文献报道气管支架植入后再狭窄率为 6.8%~40%,支气管支架植入后再狭窄率为 25%~40%,而良性气管狭窄支架植入后再狭窄多发生于支架植入后 1 年内^[8]。支架作为气管内持续扩张的异物,是刺激肉芽组织形成的起始因素。在支架刺激下,各种炎性细胞相互作用并诱导成纤维细胞和毛细血管增生,炎症早期成纤维细胞作为结缔组织的重要来源,在炎症后期产生胶原并最终形成瘢痕,导致气管再狭窄。肉芽组织增生多见于支架上下两端,原因是支架两端持续刺激气管黏膜,使肉芽组织过度生长造成管腔狭窄^[9]。因此本研究中以支架各方向外扩 1 cm 为照射野。

对于错失外科手术的恶性肿瘤患者,放疗是一种重要的姑息性治疗方法。放疗也可用于良性疾病治疗,主要用于心血管支架植入后腔内近距离放疗和瘢痕治疗^[10]。Harari 等^[11]报道采用小剂量 X 线照射治疗 6 例因气管插管所致喉肉芽组织增生患者,随访 36 个月未出现肉芽组织增生。Kennedy 等^[12]报道采用高剂量近距离放射治疗 2 例肺移植患者,随访 6 个月未见肉芽组织增生。Brenner 等^[13]报道采用高剂量(10 Gy)近距离放射治疗 6 例良性气管狭窄患者,随访 15 个月时 1 例出现中度再狭窄,5 例为轻度狭窄;随访 30 个月时 5 例完全恢复,1 例部分恢复。

本研究制备良性气管狭窄动物模型后置入镍钛合金裸支架,以分割照射法予高剂量体外放疗,单纯支架置入作为对照组,结果发现 30 Gy 组、40 Gy

组对气管黏膜肉芽组织增生的抑制效果优于 20 Gy 组,30 Gy 组与 40 Gy 组的效果无显著差异,但 40 Gy 组内有 1 只实验兔在体外放疗后死亡,解剖发现气管穿孔导致纵隔感染。因此,本研究推荐临床上采用 30 Gy 体外放疗分次照射方案预防气管支架植入后肉芽组织增生。

本研究尚存在样本量不足的缺陷。目前关于放疗对预防气管支架植入后再狭窄效果的研究还处于摸索阶段,对 X 线照射方式(体外照射/近距离照射)、照射剂量(高剂量/低剂量)的选择均需要进一步研究。

[参 考 文 献]

- [1] 王 勇,朱海东,郭金和. 支架植入治疗恶性气管狭窄的研究进展[J]. 介入放射学杂志, 2015, 24:172-176.
- [2] Oberg CL, Holden VK, Channick CL. Benign central airway obstruction[J]. Semin Respir Crit Care Med, 2018, 39: 731-746.
- [3] 林 锐,吴 刚,韩新巍. 大气道良性严重狭窄的内支架暂时性置入治疗[J]. 介入放射学杂志, 2013, 22:137-140.
- [4] 蔡 博,张云辉. 良性气道狭窄的研究现状与进展[J]. 中国医药科学, 2020, 10:66-69, 73.
- [5] 王 勇,陆 建,陈 荔,等. ^{125}I 粒子气管支架与普通气管支架治疗食管癌所致恶性气道梗阻的对照研究[J]. 介入放射学杂志, 2020, 29:159-164.
- [6] Myer CM 3rd, O'Connor DM, Cotton RT. Proposed grading system for subglottic stenosis based on endotracheal tube sizes. [J]. Ann Otol Rhinol Laryngol, 1994, 103(4 Pt 1): 319-323.
- [7] 申 楠,季洪健,冯建聪. 气道内支架在良性气道狭窄中的应用进展[J]. 介入放射学杂志, 2016, 25:367-370.
- [8] 马兰红,贾 莉,王晓雯. 良性中央呼吸道狭窄 12 例病因分析机气管镜介入治疗疗效分析[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2020, 35:1727-1730.
- [9] 李培培,何 杰,李小燕,等. 丝裂霉素 C 对良性气道狭窄干预效果的荟萃分析[J]. 国际呼吸杂志, 2020, 40:667-674.
- [10] 梁志忠,丘新才,古伟光,等. 调强放疗治疗良性气道狭窄及文献复习[J]. 国际呼吸杂志, 2013, 33:1065-1068.
- [11] Harari PM, Blatchford SJ, Coulthard SW, et al. Intubation granuloma of the larynx: successful eradication with low-dose radiotherapy[J]. Head Neck, 1991, 13: 230-233.
- [12] Kennedy AS, Sonett JR, Orens JB, et al. High dose rate brachytherapy to prevent recurrent benign hyperplasia in lung transplant bronchi: theoretical and clinical considerations[J]. J Heart Lung Transplant, 2000, 19: 155-159.
- [13] Brenner B, Kramer MR, Katz A, et al. High dose rate brachytherapy for nonmalignant airway obstruction: new treatment option[J]. Chest, 2003, 124: 1605-1610.

(收稿日期:2021-01-14)

(本文编辑:边 信)