

激光光敏消融动脉粥样硬化斑块

邓永华 余 枢*

(同济医科大学同济医院, 武汉)

摘要: 本文综述了激光光敏消融动脉粥样硬化斑块的研究现状、光敏剂选择性聚集于斑块的机理, 光敏消融机制及其应用前景。

Laser photosensitive ablation of atherosclerosis plaque

Deng Yonghua, Yu Shu

(Tongji Hospital of Tongji Medical University)

Abstract: The present studies of laser photosensitive ablation of atherosclerosis plaque, the mechanism of photosensitizer selective accumulating within atheroma and the mechanism of laser photosensitive ablation, and its application perspective are reviewed.

一、动脉粥样硬化治疗现状

目前, 临床治疗动脉粥样硬化主要是药物及手术治疗, 前者包括各种降血脂药物、抗血小板聚积药、钙离子拮抗剂及扩血管药物等; 后者有球囊导管血管成形、动脉内膜切除及血管旁路移植手术等。这些治疗方法能一定程度地改善病人症状, 防止动脉粥样硬化进一步加重, 但不能消除已形成的粥样硬化斑块。近年来发展的激光血管成形术通过传输激光能量至粥样斑块而对其进行有效的汽化, 为动脉粥样硬化提供了一种富有潜力的治疗手段, 但由于激光血管成形术中存在不能有效地区分粥样硬化斑块及正常血管, 以及粥样斑块组成复杂, 血管分枝点多, 冠状动脉弯曲度大等特点。使在激光照射过程中, 血管穿孔的并发症高^[1]。如何应用激光有效地消融粥样斑块而不损伤正常血管, 目前进行了以下研究: (1) 使用光敏剂(如四环素, 血卟啉衍生物等)以减少激光消融所需的总能量, 增强对粥样斑块的选择性消融, 减轻以至避免对正常血管壁的损伤^[2,3]。(2) 使用纤维血管内窥镜, 在直视下消融病变粥样斑块。(3) 保持激光光纤与血管腔同轴, 减少对血管壁的损伤。(4) 使用带热帽光纤, 减少裸露光纤对血管壁的机械性损伤。(5) 使用短波长激光如准分子激光、氦离子激光。随激光波长的缩短, 激光消融组织的机制由以热消融为主变为以光化学消融为主, 波长短的激光可减少对组织的热损伤。(6) 其它措施如应用超声心动图引导光纤的插入及消融, 以减少机械性损伤所致的穿孔等。本文重点介绍激光光敏治疗动脉粥样硬化的现状及其机制。

* 研究生导师。

二、激光光敏治疗

激光光敏治疗也称光动力学治疗(PDT),它是指组织细胞在有氧、敏化剂及光照下产生的组织改变、损伤或死亡。它是本世纪初Tappeiner观察到在吡啶橙存在下,用足量可见光照射草履虫引起致死性反应这一现象后提出的。60年代,实验发现血卟啉衍生物(Hemaphorphyrin Derivative,即HPD)能选择性聚积于恶性肿瘤组织,在一定波长的光照射后,肿瘤组织能产生特异的荧光及损伤,Lipson等认为HPD加光照能用于恶性肿瘤的诊断治疗。此后国内外对HPD光敏诊治恶性肿瘤进行了广泛研究。同时发现HPD也能选择性聚积于动脉粥样硬化斑块,因而能减少激光消融所需能量,为动脉粥样硬化的治疗提供了新途径。

三、激光光敏治疗动脉粥样硬化的实验研究

(1)四环素光敏疗法,四环素作为抗菌素应用已久,吸收光谱分析在355nm处有最大吸收峰。四环素能选择性聚积于动脉粥样硬化斑块,并且减少激光消融粥样斑块所需能量^[3]。用16 μ g/ml的四环素溶液浸泡尸体粥样斑块2h后,荧光显微镜检查见粥样斑块内有特异的四环素荧光颗粒,正常血管及生理盐水浸泡的斑块未见荧光颗粒;将四环素及生理盐水浸泡过的等量斑块碾碎,离心后做上清液的吸收光谱分析,发现前者有类似四环素溶液的最大吸收峰,而后者无类似吸收峰;用H³标记的四环素孵化正常及粥样硬化血管,发现后者吸收H³四环素的量比前者大四倍。用波长355nm的紫外激光(总能量,脉冲能量,重复频率及能量密度一致)消融四环素及生理盐水浸泡组斑块,四环素浸泡组消融深度(2.2 \pm 0.25mm)大于生理盐水浸泡组消融深度(1.3 \pm 0.55mm), $P<0.017$ ^[3]。

临床观察及动物实验也表明,全身静脉给药,四环素也能选择性聚积于粥样硬化斑块⁵。Lindgren等给2例拟行动脉内膜切除术病人静脉注射1g四环素作为术前用药。术后,将切除的动脉粥样硬化斑块进行荧光显微镜检查,可见斑块内有四环素的特异荧光,而正常血管壁及动脉内膜未见此特异荧光。给实验性动脉粥样硬化兔静脉注射四环素20~40mg/kg体重,24h后处死,取动脉壁荧光显微镜检查,发现四环素也选择性聚积于粥样硬化斑块^[4]。

(2)血卟啉衍生物(HPD),HPD能选择性结合于肿瘤组织而广泛用于激光光敏治疗恶性肿瘤。HPD也同样能选择性结合于动脉粥样硬化斑块,并能敏化一定波长的激光。给动脉粥样硬化兔静脉注射HPD2.5mg/kg,24h后处死,取动脉粥样硬化斑块作荧光光谱测定,可见粥样硬化斑块具有HPD类似的632nm光谱吸收峰^[2,5],而对照组斑块及正常血管内膜无类似HPD的吸收峰。用粥样硬化兔进行开放性氩激光(波长488~514.5nm)血管内膜切除术实验,则术前静脉注射HPD(5mg/kg)组其激光血管内膜切除所需能量(33 \pm 3J/cm²)远小于注射生理盐水组所需能量(103 \pm 14J/cm²), $P<0.01$ ^[2]。

(3)苏丹黑(Sudan black)是脂肪特殊染色剂,动脉粥样硬化斑块的主要组成成分是脂质,故苏丹黑能选择性地聚积于动脉粥样硬化斑块而且减少消融斑块所需的激光能量。离体动脉粥样斑块激光消融试验发现:苏丹黑浸泡组斑块所需能量远小于生理盐水浸泡组,且无血管壁穿孔的并发症^[6]。

四、光敏剂选择性结合于粥样硬化斑块的机理

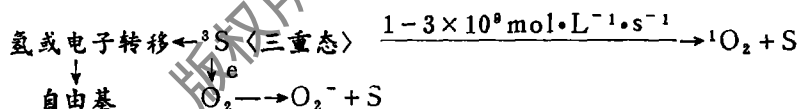
(1) HPD选择性结合于肿瘤、胚胎等新生组织是与这些组织供血丰富及细胞分裂增殖加速有关。动脉粥样硬化斑块的形成过程中, 内皮下平滑肌细胞以及来自血管壁中层, 渗过内弹力板网眼的平滑肌细胞分裂增殖加速, 吞噬大量脂质而形成的泡沫细胞对粥样斑块的形起重要作用, 斑块内这种分裂增殖加速的平滑肌细胞可能对血卟啉的聚积起重要作用^[6]。

(2) 动脉粥样硬化的血管内膜通透性增加, 使光敏剂易于渗入粥样斑块, 光敏剂选择性聚积于粥样斑块为一被动滤过过程。用银标记的血卟啉衍生物实验, Ag-HPD能选择性聚积于粥样斑块, 进一步观察发现Ag-HPD主要分布于细胞间质, 而脂肪细胞、平滑肌细胞及巨噬细胞内并无Ag-HPD沉积^[3]。

(3) 光敏剂与粥样斑块的化学成分选择性结合: 四环素光敏试验发现, 四环素荧光主要见于斑块内矿物盐沉积处, 荧光强度与动脉壁酸性粘液多糖含量有良好相关性^[6]。

五、激光光敏疗法可能机制

敏化剂分子吸收光能后使其能量提高的一种状态叫做激发态, 吸收光能前的状态称为基态。激发态分子根据其电子自旋的不同又分为单线态及三重态二种。处于激发态的分子因含有较高能量而不稳定, 将多余的能量释放转入较低能级激发态或基态, 这一过程称为激发态的衰变或弛豫。激发态分子经二种方式衰变: (1) 激发态分子在 $10^{-8} \sim 10^{-9}$ s内, 从最低激发单线态自发发射一个光子回到基态, 产生荧光, 这种衰变称为辐射弛豫^[8]。利用这一原理, 有敏化剂沉积的粥样斑块在一定波长光照射后产生荧光, 它可用于指示粥样斑块的存在。(2) 激发态分子与其它分子间产生能量转移而不伴有发光, 称为非辐射弛豫。其中与光敏化作用密切相关的激发态分子为三重态。敏化剂的三重态与其它分子直接作用产生氢或电子转移, 产生自由基; 三重态直接转移能量给氧产生单线态氧(1O_2); 三重态也可转移电子给氧产生超氧阴离子与敏化剂的氧化形式^[8];



其中, e 是电子; 1O 是单线态氧; O^- 是超氧阴离子。激发态能量转移产物自由基、单线态氧、超氧阴离子等生物活性成分氧化细胞膜脂质, 产生过氧化脂质, 使细胞膜脆性增加, 细胞膜结构功能破坏, 细胞溶解。肝癌细胞光敏试验发现: 给培养的肝癌细胞血卟啉及光照后, 伴随脂质过氧化物形成而产生的丙二醛含量增加, 单独给血卟啉或光照组丙二醛水平无改变^[8,9]。这说明, 光敏治疗对细胞的损伤是通过氧化细胞膜脂质而实现的。

蛋白质及多肽结构中的色氨酸、组氨酸、酪氨酸、半胱氨酸、二硫键与蛋白质侧链对光敏疗法均敏感^[8], 这些氨基酸的氧化或结构改变影响蛋白质功能。核酸结构中鸟嘌呤碱基也可因光动力学治疗而破坏, 影响DNA的转录及RNA翻译功能, 进一步影响细胞的结构功能, 造成细胞的损伤^[9,10]。

六、影响激光光敏疗法的因素

激光光敏治疗主要取决于以下三个要素: (1) 光敏剂的种类及其进入局部组织的量与组

织中光敏剂的浓度；(2)一定波长的激光照射局部组织，激活光敏剂；(3)组织中有分子状态的氧能形成单线态氧、超氧阴离子等活性成分^[12]。目前，激光光敏治疗中，主要是通过选择适当波长的激光及相应的光敏剂，以取得理想疗效。

1. 激光

在光敏治疗中，激光因具有相干性好，单色性，为一平行光束且能传播高能量，具有适当的波长等特性而明显优于其它光源。激光光敏治疗中，激光的选择取决于所使用光敏剂的种类及治疗的要求。血卟啉衍生物光谱激发峰在620~640nm之间，用波长630nm的氩激光泵浦染料激光及具有类似波长的脉冲金蒸汽激光可获理想光敏作用^[11,12]；四环素吸收光谱分析在355nm波长处有最大吸收峰，用355nm的准分子激光及波长1060nm的Nd:YAG三倍频激光进行光敏试验，能产生理想的消融效果，也有实验表明，光敏剂的光谱吸收峰与激光波长并无一致关系。在黄连素光敏抑癌试验中，黄连素激发光谱为540nm，用320~450nm波长黑光照射可抑制癌细胞生长，而波长540nm的绿光不能抑制癌细胞生长^[13]。使用何种波长激光才能有效地激活光敏剂产生理想光敏作用，有待进一步研究。

激光选择也与治疗部位有关，随激光波长的变短，其组织穿透力下降。治疗深部组织肿瘤时，以选择波长长的激光较理想；相反，浅表性病变如动脉粥样硬化性病变，则以波长短的激光如准分子激光为佳，它可减少血管壁中层、外层的损伤，降低动脉瘤形成和血管穿孔的发生率。

2. 光敏剂

目前进行医学基础研究及临床应用的光敏物质主要有以下几类^[8,9,10,14]：

- (1) 染料类光敏剂 亚甲基蓝、苏丹黑、苏丹Ⅲ、苏丹Ⅳ、玫瑰红及吡啶橙等。
- (2) 色素类敏化剂 血卟啉衍生物、卟吩衍生物、叶绿素降解产物、酞菁、尿卟啉、光卟啉、藻青蛋白、 β -胡萝卜素等。
- (3) 其它 四环素、黄连素、 δ -甲氧补骨脂素、竹红菌甲素等。

在上述光敏物质中，血卟啉衍生物、四环素、藻青蛋白、 β -胡萝卜素等能选择性地聚积于动脉粥样硬化斑块^[15,16]。血卟啉衍生物是目前光敏治疗中应用最广泛，研究最多的光敏剂。血卟啉衍生物经静脉注射后，2~3h血药浓度达高峰，能选择性聚积于粥样斑块，但特异性不高，除斑块外，还分布于肝、脾、肾、新生组织（如肿瘤、胚胎）、肠粘膜、肺、肌肉及皮肤组织中，半衰期约3h，但排泄缓慢，从机体完全排泄完需3~4周，故光敏治疗后需在暗室避光3~4周，否则出现对阳光过敏，产生皮肤粘膜光毒反应。有些病人，在血卟啉光敏治疗后，可发生重度头痛^[12]。四环素特异性也不高，除聚积于斑块组织外，还可长期沉积于骨、牙齿及肿瘤组织中，造成釉质发育不全，牙齿四环素沉着。大剂量应用还可造成肝脏损害及二重感染等副作用。

激光光敏治疗粥样硬化研究中，理想的光敏剂应具备以下特点：(1)能选择性地聚积于动脉粥样硬化斑块；(2)可用穿透人体组织的适当激光，使其激活，产生光敏效应；(3)排泄迅速；(4)除暂时的光毒反应外，光敏剂及其代谢产物无全身组织和器官毒性。

七、展 望

激光光敏治疗可以减少激光消融粥样斑块的能量，增强激光对粥样斑块的选择性消融，这可减少激光血管成形术中血管穿孔及形成动脉瘤的并发症。应用光敏剂后，粥样斑块组织

在光照下产生特异的荧光, 根据这一现象, 可在导管光纤的顶端装一荧光感受器, 在激光消融过程中, 先用小剂量的激光能量激活斑块内的光敏剂, 通过荧光感受器收集荧光信号(代表粥样斑块组织), 送入计算机分析以触发大剂量激光消融粥样斑块。在消融至正常血管及血管中层无荧光信号的组织时, 又自动触发激光消融终止, 这样可减少或消除激光血管成形术的并发症, 为安全有效地治疗动脉粥样硬化提供新的治疗手段。

参 考 文 献

- [1] Isner J M et al., Circulation, 1985, 72 (suppl.2), ii-191
- [2] Pollock Marce et al., J.Am.Coll.Cardiol., 1987, 9, 639
- [3] Douglas et al., Am.J.Cardiol., 1985, 55, 1293
- [4] 汪道文 et al, 四环素的光敏化作用, 中南六省心血管病年会论文集, 1989, 9
- [5] Spears J Richard et al., J.Clin.Invest., 1983, 71, 395
- [6] Abela Georges et al., Am.J.Cardiol., 1982, 50(6), 1199
- [7] Vincent G Michael et al., J.Am.Coll.Cardiol., 1987, 9(2), 178A
- [8] 程极济, 光生物物理学。北京: 高等教育出版社, 1987
- [9] 陈煌清 et al., 中华肿瘤杂志, 1986, 6, 413
- [10] 许德余, 医药工业, 1987, 18(1), 31
- [11] Fercs J A S Carruth, Laser Surg.Med., 1986, 6, 404
- [12] 徐启武, 肿瘤, 1987, 7(3), 131
- [13] 王满霞 et al., J.Tradit.Chin.Med., 1986, 6(2), 125
- [14] 丛众, 肿瘤, 1988, 8(4), 236
- [15] Prince Martin R et al., Circulation, 1988, 78, 338
- [16] Prevesti Louis G et al., J.Vasc.Surg., 1988, 7, 500

作者简介: 邓永华, 男, 1964年4月出生。心血管内科专业硕士研究生。
余 枢, 男, 1931年1月出生。教授。现从事心血管内科。

收稿日期: 1989年11月5日。

· 简 讯 ·

西物所双掺YAG晶体荣获国际专利新产品金奖

西南技术物理研究所1987年通过技术鉴定的高效率低阈值(Nd, Ce):YAG激光晶体(专利申请号: 88104642.6, 公开号: CN1031119A), 由于其大幅度提高了激光效率(平均高达55%), 阈值明显降低, 重复频率使用时稳定性高, 抗紫外辐照能力强, 对冷却条件要求不高等优点, 在参加1990年11月16日至20日广州第二届国际专利及新技术产品展览会上, 经组委会的专家评定, 该产品荣获金奖。

(郝正福 供稿)