

실험견의 대퇴동맥 자가이식후 방사선 외부조사가 내막과형성에 미치는 영향

계명대학교 의과대학 일반외과학교실, ¹병리학교실,
²치료방사선과학교실

이성억 · 손창용 · 박관규¹ · 김옥배² · 조원현

= Abstract =

Effect of External Beam Irradiation on Intimal Hyperplasia in Autografted Femoral Artery of Dog

Song Ok Lee, M.D., Chang-Yong Sohn, M.D., Kwan Gyu Park, M.D.¹
Ok Bae Kim, M.D.² and Won Hyun Cho, M.D.

Department of General Surgery, ¹Pathology and ²Therapeutic Radiology,
Keimyung University School of Medicine

Backgrounds: It is well known that intimal hyperplasia is one of the most important cause of vascular graft failure in angioplasty, autogenous venous graft and prosthetic bypass graft. Clinical trials of drugs including antiplatelet agents, anticoagulant, corticosteroid, cyclosporine and prostaglandin were not satisfactory in suppressing intimal hyperplasia. Seeding of endothelial cell also have been done for this purpose with some success. There are several reports that endovascular low dose irradiation and external beam irradiation might reduce the amount of proliferative neointima after arterial injury.

Methods: In order to evaluate the effect of external beam irradiation on intimal hyperplasia in grafted vessel, femoral artery autografts using external jugular vein were performed in dogs, and studied the morphological finding under microscope and compared intimal hyperplasia between control and radiated groups.

Group I (control) was not irradiated after graft. But experimental groups were irradiated with 6 Mev electron: Group II, 800 cGy on day 1; Group III, 400 cGy on day 1 and day 4 each; and Group IV, 800 cGy on day 4. Radiation efficacy on intimal hyperplasia was histologically assessed by measuring neointimal thickness at the proximal and distal site of grafted vessel at 6 weeks after graft.

Results: Mean neointimal thickness in all irradiated groups were significantly lesser than control group ($p < 0.05$) and not related with irradiating time: Group I (Control), 0.41 ± 0.11 mm; Group II, 0.16 ± 0.10 mm; Group III, 0.19 ± 0.10 mm; Group IV 0.15 ± 0.08 mm. There was no difference in intimal hyperplasia between proximal and distal anastomotic site of grafted vessels in both control and irradiated groups: Control, 0.42 ± 0.11 mm vs 0.40 ± 0.10 mm; Radiated groups, 0.17 ± 0.10 mm vs 0.16 ± 0.09 mm; ($p > 0.05$).

Conclusion: These data suggest that low dose external beam irradiation might suppress intimal hyperplasia in grafted vessel, but further study will be necessary to determine optimal dose and timing of radiation delivery, and its efficacy in long segment bypass graft.

Key Words: Intimal hyperplasia, External beam irradiation

서 론

혈관 성형술이나 동맥우회술의 혈관문합부 및 풍선을 이용한 색전제거술에서 내막과형성이 자가동맥이나 대치혈관에서 혐착 및 폐쇄를 일으키며 문합부 개존율을 떨어뜨려 혈관문합 실패를 초래한다고 알려져 있다.^{1,2,3)} 이와 같은 내막과형성을 방지하기 위해서는 혈관문합부의 내피세포가 손상되지 않도록 주의해야하며, 혈관 손상후 발생되는 내막과형성을 억제하기 위해 항응고제,^{4,5)} 혈압강하제,^{7,8)} 항지방대사제,⁹⁾ 항혈소판제,²⁾ 항염제,¹⁰⁾ 사이클로스포린^{11,12)}같은 약제를 주입하거나 문합시 내막을 산포해주는 임상연구가 시행되고 있으나^{13,14)} 아직 이 문제를 완전히 해결하지 못한 상태이다. 레이저나 스텐트 등의 새로운 방법도 내막과형성을 완전히 억제시키지는 못했으며 재협착의 빈도가 아직도 최소한 30~40%는 된다고 한다.¹⁵⁾

최근 말초혈관의 경피경관 혈관 성형술에서 스텐트 삽입후 혈관내 방사선 조사가 내막과형성을 감소시켰다는 보고와^{16,17)} 혈관 성형술이나 동맥손상등 혈관손상후 외부 방사선 조사가 내막과형성을 억제시켰다는 여러 보고들이 나오고 있다.^{18~20)}

저자는 실험견의 정맥을 동맥에 동종이식 후 혈관문합부에 방사선을 외부조사하는 것이 문합부 내막과형성에 어떤 영향을 미치는지 알아보고 이 영향이 근위부 문합부와 원위부 문합부에서 어떻게 나타나는지를 비교하기 위하여 본 실험을 실시하였다.

재료 및 방법

1) 실험 동물

14마리의 체중 20~25 kg되는 성숙 임전을 암수 구별 없이 사용하였고 각 실험견의 양측 대퇴동맥을 이용하였다.

대조군: 1군-이식후 방사선 외부조사를 하지 않은 대퇴동맥(5마리)

실험군: 2군-이식후 1일째 800 cGy를 투여한 군(4마리)

3군-이식후 1일째와 4일째 각각 400 cGy를 투여한 군(3마리)

4군-이식후 4일째 800 cGy를 투여한 군(3마리)

2) 실험 방법

(1) 혈관내막과형성 유발: 실험 12시간 전부터 물 이외는 급식을 시켰으며 pentobarbital sodium(6 mg/kg)을 정맥 주사후 기관지 삽관을 통해 전신마취를 하였고 분당 2 l의 산소를 공급하였으며 N₂O와 halothane으로 마취를 유지하였다. 술전 cefatrex(20 mg/kg)를 정맥주사하였으며 술중 수액은 lactated Ringer's 용액을 시간당 100 ml로 주입하였다. 공여혈관은 우측 외경정맥을 5 cm 정도 절제하여 해파린 용액(1000 units/100 ml)에 보관하였다. 혈관이식은 양측 대퇴동맥을 각각 두 개의 겹자로 잡고 동맥을 1 cm정도 절단한후 보관중이던 내경정맥을 6~8 prolene 봉합사를 사용하여 단단문합을 실시하였고 실크봉합사로 피부봉합하였다(Fig. 1). 혈관이식후 문합부 및 창상감염을 예방하기 위해 3일간 항생제를 근육주사하였다.

(2) 방사선 외부조사: 이식후 1일째와 4일째 xylazine hydrochloride(Rompun: 동물용 진정 마취제, 1.5 ml/10 kg)를 근육주사하여 진정시킨후 6 Mev(Mega electron volt)전자선으로 양측 대퇴동맥 이식부위에 외부조사하였다.

(3) 광학현미경적 관찰: 이식 6주후에 전신마취하에서 이식혈관을 포함한 상하부 대퇴동맥을 함께 절제하여 0.5% paraformaldehyde-용액에 고정하였다. 광학현미경적 관찰을 위한 표본은 파라핀으로 포매한 후 4 μm두께로 절편을 만들고 hematoxyline &

Fig. 1. Autogenous external jugular vein interposition graft in femoral artery(proximal side was already anastomosed and anterior wall of distal side is anastomosing now).

eosin(H&E), Masson's trichrome, Verhoeff-van Gieson's elastic, factor VIII, actin 염색을 하여 광학현미경하에서 혈관문합부의 평활근 세포와 내탄력판, 내막과 형성정도를 관찰하였다. 내막과형성정도는 내탄력판 위에 형성된 내막가운데 가장 두꺼워진 곳을 광학현미경하에서 대물측미척계(objective micrometer)로 측정하였다.

(4) 통계학적 처리: 대조군과 실험군 사이, 방사선 조사시기 및 조사량에 따른 각 실험군 사이, 그리고 근위부 및 원위부 사이의 통계학적 분석은 T-test와 multiple range test(Scheffe test)를 이용하여 처리하였다.

성 적

1) 실험견의 혈관보존 상태

14마리의 실험견 중 2마리는 이식후 2주 및 3주째에 각각 사망하여 제외하였고 나머지 12마리의 혈관이식 부위는 혈전 형성없이 원위부로 혈류가 잘 유지되고 있었으며 2마리에서 창상감염이 있었으나 이식부위는 잘 보존되어 있었다.

2) 대조군의 형태학적 소견

H&E 염색에서 중막위에 두꺼워진 내막이 관찰되

었고 Trichrome 염색에서는 내막과형성의 아랫부분에서 교원질 섬유의 침착이 관찰되었고 윗부분은 평활근 세포와 섞여 있었다. Elastic 염색에서는 내탄력판위에 형성된 내막과형성을 더 잘 관찰할 수 있었다(Fig. 2). 면역조직화학적 검사에서 평활근에 대한 actin에 양성반응을 보여 내막과형성 부분에 평활근 세포의 분화를 보였고 내피세포를 확인하기 위한 factor VIII 염색에서는 비후된 내막이 대부분 내피세포의 재생으로 덮혀 있었으며 일부는 평활근 세포와 교원질 사이에 흩어져 있는 것을 볼 수 있었다(Fig. 3).

3) 증식된 내막의 두께 측정

이식혈관주위 섬유화로 인해 근위부와 원위부가 함께 절제되지 못하여 구별이 불분명한 9예는 제외하였고, 최대 내막두께를 측정하여 내막과형성의 정도를 비교하였다.

(1) 대조군과 실험군 사이의 비교: 혈관문합부주위의 최대 내막두께는 대조군인 1군이 0.41 ± 0.11 mm, 2군이 0.16 ± 0.10 mm, 3군이 0.19 ± 0.10 mm, 4군이 0.15 ± 0.08 mm로 대조군과 2, 3, 4군 각각의 사이에는 통계적 유의성을 보였고($p < 0.05$) 결과적으로 실

Fig. 2. Trichrome(left) and elastic(right) stain of control group 6 weeks after graft. Collagen fibers are growing into the thickened intima in trichrome stain and marked intimal hyperplasia through the disrupted endothelium is seen in elastic stain(trichrome stain, $\times 400$; elastic stain, $\times 100$).

Fig. 3. Actin(left) and factor VIII(right) stain of control group 6 weeks after graft. Actin stain exhibits thickened intima composed of smooth muscle cell proliferation and factor VIII stain shows well regeneration of endothelial cell layer over the thickened intima(actin stain, $\times 400$; factor VIII stain, $\times 400$).

Fig. 4. Comparison of intimal hyperplasia between control and radiated groups in elastic stain. Radiated graft (left) shows marked reduction of intimal hyperplasia compared with control graft(right)(elastic stain, $\times 400$).

Table 1. Comparison of intimal thickness between control and radiated groups

		Control(mm)	Radiated group(mm)		
		Group 1	Group 2	Group 3	Group 4
Proximal ^a	dog	1	0.5	0.05	0.2
		2	0.2	0.3	0.1
		3	0.6	0.05	0.2
		4	0.3	0.3	0.05
		5	0.5		
Distal ^b	dog	1	0.4	0.1	0.3
		2	0.3	0.1	0.05
		3	0.5	0.1	0.3
		4	0.4	0.2	0.1
		5	0.4		
Mean		0.41±0.11	0.16±0.10	0.19±0.10	0.15±0.08

Group 1 vs group 2, 3, 4: p<0.05, Between group 2, 3, 4: p>0.05

a: Intimal thickness of proximal anastomotic site, b: Intimal thickness of distal anastomotic site

Table 2. Comparison of intimal thickness between proximal and distal anastomotic site

	Control(mm)	Radiated group(mm)
Proximal ^a	0.42±0.11	0.17±0.10
Distal ^b	0.40±0.10	0.16±0.09

Proximal vs distal: p>0.05 in both control and radiated groups

a: Intimal thickness of proximal anastomotic site

b: Intimal thickness of distal anastomotic site

험군 모두에서는 내막파형성이 억제되었음을 알 수 있었다. 방사선 조사 시기에 따른 2, 3, 4군 사이에는 통계적 유의성이 없었다(p>0.05)(Fig. 4)(Table 1).

(2) 근위부와 원위부 문합부의 비교: 근위부와 원위부 문합부의 내막파형성 정도는 대조군이 0.42±0.11 mm와 0.40±0.10 mm였고 방사선 조사군이 0.17±0.10 mm와 0.16±0.09 mm로 양군 모두에서 통계적 유의성이 없었다(p>0.05)(Table 2).

고 찰

내막파형성은 혈관벽의 손상부위에 평활근 세포

의 비정상적 증식과 이동 그리고 세포외의 결체조직의 기질침착이 동반된 것이라고 정의하고 있다.²¹⁾

임상적으로는 여러 가지 동맥성형술, 풍선색전제기술 및 동맥우회술에 이용된 자가 동맥이나 대체혈관에서 초래되는 협착 및 폐쇄가 주로 내막파형성으로 인한 것이고, 이러한 내막파형성을 억제할 수 있다면 더 나은 수술결과를 얻을 수 있을 것으로 생각된다.^{2,3)} 실제로 폐색성 말초동맥 질환에 대한 동맥우회술 후 발생되는 내막파형성은 수술후 예후에 결정적인 영향을 미치며, 적절한 조치를 취하지 않는 경우 서혜부 하방 동맥우회술에서는 20~60%,^{22,23)} 관상동맥성형술 후에는 30~40%의 발생률을 보인다고 한다.^{24,25)}

내막파형성의 형태학적 특징을 Sigel 등은 3단계로 구분하였는데 1~2일째는 파괴된 내피에 특별한 변화없이 급성 염증세포가 침윤되고 혈관벽에는 혈소판이 응집되면서 혈전이 형성되고, 2~7일째는 주로 평활근 세포의 증식으로 내막이 두꺼워지며 14일 이후에는 내막이 세포와 세포외 기질(주로 콜라겐)의 혼합체로 두꺼워진다고 한다.³⁾

이와같이 손상된 혈관벽에서 내막파형성을 일으키는 기전으로는 수술후 혈류의 속도변화, 혈관벽 인장응력(wall shear stress)의 감소, 탄성부조화(compliance mismatch), 갑작스런 혈류 변화 등의 혈역학

적인 원인과,^{26,27)} 혈소판, 백혈구, 응고물질, 보체계 등 혈액내 여러 구성요소와 혈관벽의 구성물질간의 상호작용 및 문합부위 감염 등에 의해 생기는 것으로 밝혀져 있다.²⁸⁾ 최근의 보고에 의하면 이와같은 증식성 변화가 주로 이식편의 내막에 국한되고 대부분 평활근세포로 구성되어 있다고 한다. 즉 내막이 손상되면서 손상된 혈관의 중간층에서 basic fibroblast growth factor(bFGF), platelet derived growth factor(PDGF), transforming growth factor(TGF- β)와 같은 성장인자들이 평활근 세포의 증식을 일으키고,^{29~31)} 내탄력관을 통해 이동하여 손상이 생긴 내막을 대체하며, 평활근 세포에서 분비되는 세포의 기질의 생성 및 축적이 만성적으로 내막파형성을 일으킨다고 한다.^{21,32,33)}

일단 손상이 복구된 후에는 평활근 세포의 증식 및 성장은 억제되거나 안정상태가 된다.³⁴⁾ Clowes등이 시행한 쥐의 경동맥을 이용한 실험에서는 내막의 평활근 세포수는 손상후 2주경에 최고에 이르고 4주쯤 지나면 안정기에 이르게 되는데 이런 기간을 통해 중막층 평활근 세포의 약 30%가 증식한다고 하였다.¹¹⁾ 손상받은 혈관의 내피세포 재생은 4~12주 사이에 일어나며, 만약 재생이 일어나지 않으면 평활근세포의 증식이 계속해서 진행된다.

이런 기전에 의한 내막파형성을 억제시키기 위해 혈관문합시 내막을 산포해 주거나 평활근 세포의 이주 및 증식을 억제하는 약제를 사용하는 임상연구가 시행되고 있으며 최근에는 방사선을 조사하는 방법들이 보고되고 있다. 방사선은 종양혹은 비종양에서의 증식성 질환 치료에 널리 사용되고 있으며 그 기전은 선조세포(progenitor cell)를 죽이거나 그들의 복제 능력을 제한함으로써 세포증식을 억제한다고 알려져 있다.

특히 1,200 cGy 이하의 저용량 방사선조사는 내막 손상이 일어난 혈관에서 빠른 분열을 보이는 중막 층 평활근 세포를 죽이고 섬유아세포에서 콜라겐 합성을 억제하여 내막파형성을 감소시키나, 정상적인 창상 치유과정에는 영향을 미치지 않는다고 한다.^{17,18,35)} 고용량 방사선 조사에 대한 혈관 조직의 영향은 조사량에 비례하여 심해지며, 3,000 cGy 조사시 혈관 내피세포의 변형이 시작되고, 4,500 cGy 조사시 내피 세포의 심한 손상과 함께 내탄력관의 파괴가 나타난다고 한다.³⁶⁾

방사선 조사시기에 대해서 Waksman등은 돼지의 관상동맥을 풍선으로 과도하게 팽창시켜 손상을 입힌 후 저용량 방사선을 혈관내 조사하여 내막파형성을 억제시켰으며 혈관손상 48시간 이후 분열활동이 가장 왕성할 때 시행한 방사선 조사가 내막파형성을 더욱 효과적으로 감소시켰다고 주장하고 있다.³⁷⁾ 저자의 경우 혈관 문합후 1일째, 1일째와 4일째, 4일째 방사선 조사를 시행하였고, 내막파형성은 방사선 조사를 시행한 군들이 조사를 하지 않은 군보다 억제되었지만, 방사선 조사 시기에 따른 차이는 발견할 수 없었다.

방사선 조사량에 대해서는 보고자에 따라 차이가 있고 외부조사 또는 혈관내 조사에 따라 다르나 외부 방사선조사를 실시한 Abbas등의 실험에서는 1,200 cGy를 조사한 군에서 신생내막 증식을 감소시켰다고 보고하고 있고,¹⁸⁾ Mayberg등은 500~750 cGy의 외부 감마 방사선 조사가 평활근 증식과 내막파형성을 현저히 억제함을 보고하였다.²⁰⁾

저자의 경우는 800 cGy의 외부 방사선 조사에 내막파형성이 억제되는 것을 관찰하였다. 반면에 Schwartz등은 돼지 관상동맥에 tantalum wire coil로 손상을 입힌 후 저용량 외부방사선 조사(400~800 cGy)를 실시했으나 내막파형성을 억제시키지 못하고 오히려 내막파형성을 증가시켰다고 보고하였다.³⁸⁾ 이 실험에서는 주로 내피세포의 손상이 심했으며 그리하여 손상부위 내피의 재생에 필요한 시간이 많이 요구되고 내막하 구조물들이 혈류에 노출되는 시간도 길어지는 상황에서 방사선조사는 오히려 내피손상을 증가시키지 않았나 생각되나 정확한 기전은 아직 분명하지 않다. 그러나 본 실험에서는 이식혈관이 방사선 조사로 내막파형성의 속도가 지연되는 동안 손상된 내피세포가 효과적으로 재생되어 내막파형성이 억제되었다고 생각된다.

혈관이식시 우회혈관의 길이가 길 경우나 원위부로의 혈류가 원활하지 못한 경우 원위부에 내막파형성이 특히 많이 형성된다는 보고가 있으나,³⁹⁾ 저자의 경우와 같이 이식혈관의 길이가 짧은 경우에는 근위부 및 원위부의 내막파형성에 차이가 없는 것으로 나타났다. 따라서 향후 원거리의 우회로 조성술시 근위부 및 원위부의 방사선 조사 효과에 대해 새로운 연구가 필요할 것으로 생각되며 방사선 조사량과 시기, 임상적용에 있어서도 좀 더 많은 연

구가 시행되어야 할 것으로 생각된다.

요 약

저자는 혈관문합부에 시행한 저용량 외부방사선 조사가 문합부 내막과형성에 미치는 영향을 알아보기 위하여 실험견의 대퇴동맥에 자가정맥이식을 실시한 후 문합부에 외부방사선조사를 하였고, 이식후 각 실험견의 이식편을 획득하여 문합부 최대 내막 두께를 광학현미경하에서 대물측미척계로 측정하여 방사선조사를 실시하지 않았던 대조군과 비교하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

첫째, 내막과형성 정도는 대조군이 0.41 ± 0.11 mm, 2군이 0.16 ± 0.10 mm, 3군이 0.19 ± 0.10 mm, 4군이 0.15 ± 0.08 mm로 대조군과 각 실험군 사이에는 통계적 유의성을 보여서($p < 0.05$) 저용량 방사선 외부조사로 내막과형성이 억제되었음을 알 수 있었다. 방사선 조사시기에 따른 2, 3, 4군 사이에는 내막과형성정도에 대한 통계적 유의성이 없었다($p > 0.05$).

둘째, 근위부와 원위부 문합부의 내막과형성은 대조군이 0.42 ± 0.11 mm, 0.40 ± 0.10 mm였고 방사선조사군이 0.17 ± 0.10 mm, 0.16 ± 0.09 mm로서 대조군이나 방사선조사군 모두에서 두 부위간에 유의한 차 이를 발견하지 못했다($p > 0.05$).

결론적으로 혈관문합술후 방사선 외부조사가 내막과형성을 억제시키는 것으로 나타났으나, 방사선조사량과 시기 및 우회혈관의 길이에 따른 차이, 임상적용에 대해서는 앞으로 더 많은 연구가 시행되어야 할 것으로 생각된다.

REFERENCES

- Clowes AW, Reidy MA, Clowes MM: Kinetics of cellular proliferation after arterial injury-I, smooth muscle growth in the absence of epithelium. *Lab Invest* '49: 327, 1983
- Radic ZS, O'Malley MK, Mikat EM, Makhoul RG, McCann RL, Cole CW, Hagen PO: The role of aspirin and dipyridamole on vascular DNA synthesis and intimal hyperplasia following deendothelialization. *J Surg Res* 41: 84, 1986
- Sigel B, Swami V, Can A, Parsons RE, Golub RM, Kolecki R, Kitamura H: Intimal hyperplasia producing thrombosis model. *J Vasc Surg* 19(2): 350, 1994
- 박호철, 문익언, 이태석, 주홍재: 저분자량 Heparin이 배양혈관 평활근 세포의 증식에 미치는 영향. *대한맥관외과학회지* 11: 8, 1995
- Norman PE and House AK: Heparin reduces the intimal hyperplasia seen in microvascular vein graft. *Aust N Z Surg* 61(12): 942, 1991
- O'Hara M, Esato K, Harada M, Kouchi Y, Akimoto F, Nakamura T, Wakamatsu T, Zempo N: Eicosapentanoic acid suppresses intimal hyperplasia after expanded polytetrafluoroethylene grafting in rabbits fed a high cholesterol diet. *J Vasc Surg* 13: 480, 1991
- O'Keefe JH, Giorgi LV, McCallister BD: Does diliazem reduce complication or restenosis after coronary angioplasty? A randomized blinded placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 17: 196, 1991
- O'Malley MK, McDermott EWM, Mehigam D, O'Higgins NJ: Role for prazosin in reducing the development of rabbit intimal hyperplasia after endothelial denudation. *Br J Surg* 76: 936, 1989
- Cahill PD, Sarris GE, Cooper AD, Wood PD, Kosek JC, Mitchell RS, Miller DC: Inhibition of vein graft intimal thickening by eicosapentanoic acid: Reduced thromboxane production without change in lipoprotein level or low-density lipoprotein receptor density. *J Vasc Surg* 7: 108, 1988 Role for prazosin in reducing the development of rabbit
- Chervu A, Moore WS, Quinones-Baldrich WJ, Henderson T: Efficacy of corticosteroids in suppression of intimal hyperplasia. *J Vasc Surg* 10: 129, 1989
- 박장상, 이경현, 최희남, 고용복: 흰쥐에서 헤파린과 Cyclosporin A가 동맥 내막의 증식에 미치는 억제효과. *대한맥관외과학회지* 11(1): 1, 1995
- Stoltenberg R, Geraghty J, Steele DM, Kennedy E, Hullett DA, Sollinger HW: Cyclosporine inhibits intimal hyperplasia in rat aortic allografts. *Transplant Proc* 26(5): 2569, 1994
- 박장상: 혈관내피세포 산포의 최근 동향. *대한맥관외과학회지* 9(1): 19, 1993
- 채상철, 도병수, 윤성수, 이원중, 허영수, 서보양, 성언기: 인조혈관내 자가 내피세포 파종시 문합부 내막과형성의 억제효과. *대한맥관외과학회지* 10: 9, 1994
- Kent KM: Restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 61: 67, 1988
- Ludbrook PA: Coronary restenosis: Its mechanism & modification. *Coronary Artery Disease* 4: 225, 1993
- Schopohl B, Leirman D, Pohl LJ, Heyd R, Strassmann G, Bauersachs R, Schulte-Huermann D, Rahl CG, Manegold KH, Kollath J, Bottcher HD: Ir-192

- endovascular brachytherapy for avoidance of intimal hyperplasia after percutaneous transluminal angioplasty and stent. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 36(4): 835, 1996
- 18) Abbas MA, Afshari NA, Stadius ML, Kernoff RS, Fischell TA: External beam irradiation inhibits neointimal hyperplasia following balloon angioplasty. *Int J Cardiol* 44(3): 191, 1994
- 19) Hirai T, Korogi Y, Harada M, Takahashi M: Prevention of intimal hyperplasia by irradiation. An experimental study in rabbits. *Acta Radiol* 37(2): 229, 1996
- 20) Mayberg MR, Luo Z, London S, Gajdusek C, Rasey JS: Radiation inhibition of intimal hyperplasia after arterial injury. *Radiat Res* 142(2): 212, 1995
- 21) Davies MG, Hagen PO: Pathobiology of intimal hyperplasia. *Br J Surg* 81: 1254, 1994
- 22) Fishman JA, Ryan GB, Karnovsky MJ: Endothelial regeneration in the rat carotid artery and the significance of myointimal thickening. *Lab Invest* 32: 339, 1975
- 23) Taylor PR, Wolfe JHN, Tyrrell MR, Mansfield AO, Nicholaides AN, Houston RE: Graft stenosis: Justification for one year surveillance. *Br J Surg* 77: 1125, 1990
- 24) Furchtgott RF, Zawadzki JV: The obligatory role of endothelium in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 288: 373, 1980
- 25) McBride W, Lange RA, Millis LD: Restenosis after successful coronary angioplasty. *N Engl J Med* 318: 1734, 1988
- 26) Clark RE, Apoltolou S, Kardas JL: Mismatch of mechanical properties as a cause of arterial prosthesis thrombosis. *Surg Forum* 27: 208, 1976
- 27) Imperato AM, Bracco A, Kim GE, Zeff R: Intimal and neointimal fibrous proliferation causing failure of arterial reconstructions. *Surgery* 72: 1107, 1972
- 28) Sharefkin JB and Latker C: Early normalization of platelet survival by endothelial seeding of dacron arterial prosthesis in dogs. *Surgery* 92: 385, 1982
- 29) Jawien A, Bowen pop DF, Lidner V: Platelet derived growth factor promotes smooth muscle migration and intimal thickening in a rat model of balloon angioplasty. *J Clin Invest* 89: 507, 1992
- 30) Linder V, Majack RA, Reidy MA: Basic fibroblast growth factor stimulates endothelial regrowth and proliferation in denuded arteries. *J Clin Invest* 85: 2004, 1990
- 31) Majesky MW, Linder V, Twardzik DR, Schwartz SM, Reidy MA: Production of transforming growth factor beta-1 during repair of arterial injury. *J Clin Invest* 88: 904, 1991
- 32) Bowen pope DF, Mart CE, Seifert RA: Sera and conditioned media contain different isoforms of platelet-derived growth factor(PDGF) which bind to different classes of PDGF receptor. *J Biol Chem* 264: 2502, 1989
- 33) Ross R, Glomset JA: The pathogenesis of atherosclerosis. *N Engl J Med* 295: 369, 1976
- 34) Chervu A, Moore WS: A review of intimal hyperplasia. *Surg Gynecol Obstet* 171: 433, 1990
- 35) Enhamre A, Hammer H: Treatment of keloids with excision and postoperative X-ray irradiation. *Dermatologica* 167: 90, 1983
- 36) Zywietsz F, Hahn LS, Lierse W: Ultrastructural studies on tumor capillaries of a rat rhabdomyosarcoma during fractionated radiotherapy. *Acta Anat Basel* 150(1): 80, 1884
- 37) Waksman R, Robinson KA, Crocker IR, Gravanis MB, Cipolla GD, King SB 3rd: Endovascular low dose irradiation inhibits neointima formation after coronary artery balloon injury in Swine. *Circulation* 91: 1533, 1995
- 38) Schwartz RS, Koval TM, Edward WD, Camrud AR, Bailey KR, Browne K, Vliestra RE, Holmes DR Jr: Effect of external beam irradiation on neointimal hyperplasia after experimental coronary artery injury. *J Am Coll Cardiol* 19: 1106, 1992
- 39) Morinaga K, Eguchi H, Miyazaki T, Okadome K, Sugimachi K: Development and regression of intimal thickening of arterially transplanted autologous vein grafts in dog. *J Vasc Surg* 5: 719, 1987