

平阳霉素碘油乳剂在血管介入治疗中的应用

李彦豪 曾庆乐 陈勇

平阳霉素(pingyangmycin, PYM)是链霉菌类的抗肿瘤抗生素,主要性质与国外博莱霉素(bleomycin, BLM)相似。BLM是由13种所占比例各不相同的成分组成的复合物,A2占70%。PYM即是其单一组分A5的提取物^[1]。

动物实验和临床应用发现,PYM全身用药达一定剂量时可产生严重的间质性肺炎和肺纤维化。病理研究证实原因与PYM引起的早期肺泡毛细血管病变有关^[2]。梁杰等^[3]以PYM对兔耳后静脉注射,发现耳后静脉管壁在观察期内随时间推移呈进行性破坏,最终于管腔内血栓形成。赵吉虹等^[4]的实验取得类似结果。提示PYM对血管内皮存在着非特异抑制和破坏作用。

富血管肿瘤是经血管途径介入治疗的适应证。一般治疗方法为选择性靶动脉化疗栓塞,剂型以碘油(lipiodol, LP)和化疗药物乳剂为主。LP沉积于血管内,携带化疗药物持续产生作用。PYM和LP充分乳化后制成平阳霉素碘油乳剂(PLE),能使PYM在血管内较长时间滞留以充分发挥其抑制和破坏作用及抗肿瘤作用,对于恶性肿瘤的生长与转移起到一定控制作用,对于良性富血管性肿瘤则起到抑制杀伤肿瘤血管内皮,阻塞血管腔而达到治疗目的。

为验证PLE仍具有祛血管作用,笔者于实验初期对19只新西兰大白兔双侧耳廓后动脉(PAA)分别灌注PLE(右耳为实验组)和泛影葡胺碘油乳剂MDL(左耳为对照组),拟观察不同时期兔双耳大体及耳廓后动脉组织学变化,比较两组血管组织学变化的差异性。结果为实验组兔耳轮廓呈缺血性梗死表现,耳廓后动脉光镜下见内膜破坏、血栓形成及再通现象,对照组兔耳轮廓及耳廓后动脉则呈一过性改变,随时间延长迅速恢复正常。提示PLE对兔耳动脉具有祛血管作用,可作为一种动脉栓塞剂,其栓塞作用较缓慢且呈渐进性^[5]。

PLE具有祛血管作用,在血管介入中主要用于富血管恶性肿瘤等方面的经靶动脉的单纯栓塞和栓塞化疗。其乳剂配制方法为以离子型或非离子型

造影剂2~10ml溶解PYM8~40mg,按0.5:1~1:1比例加入相当量超液化碘油(lipiodol, LP),反复抽吸使之充分乳化。良性肿瘤单纯灌注PLE,恶性肿瘤加用卡铂200~300mg、阿霉素20~40mg或吡柔吡星20~40mg混匀灌注,尽量使PLE在肿瘤区域完全填充。PLE使用适应证为富血管肿瘤,本文根据自身实践经验将富血管肿瘤分为良恶性及不同类别和其栓塞后病理改变分项加以阐述^[6]。

一、PLE对恶性肿瘤的作用

富血管恶性肿瘤与正常血管在病理生理上存在着较大差异。肿瘤供血动脉主干往往增粗,管径增宽,血流量大,血流速度增快。分支则增多,管腔粗细不均,走行扭曲不规则,常有中断现象。管壁内缺乏肌层及弹力层,缺乏神经调节。瘤组织内缺乏单核巨噬细胞和淋巴细胞。对血管舒缩药反应差,对经血管途径进入的物质廓清速度缓慢。此为PLE治疗恶性肿瘤发挥其祛血管作用的组织学基础。

(一)原发性肝癌 PLE用于原发性肝癌主要是进行TACE治疗^[7]。使用时多与卡铂、表阿霉素或吡柔吡星联合灌注。通过对11例原发性肝癌肝动脉注入PLE,并以同期18例原发性肝癌肝动脉灌注丝裂霉素碘油乳剂(MLE)作为对照,结果显示,PLE组和MLE组栓塞后肿瘤血管均明显减少($P < 0.01$),而前者较后者减少更显著($P < 0.01$,表1)。栓塞后1~3个月复查两组肿瘤体积均明显缩小($P < 0.05$),但两组之间则无明显差异($P > 0.05$,表2)。故此认为,PLE对原发性肝癌肿瘤血管有祛血管作用,其强度大于MLE。祛血管同时伴随肿瘤体积缩小。至于栓塞后肿瘤体积变化不明显之原因可能与观察期较短、观察例数较少有关。因此,尚需进一步长期观察大组病例验证祛血管作用和临床疗效之相关关系。

(二)肾癌 PLE作为一种祛血管药物曾用于肾癌的术前栓塞治疗。5例肾癌经肾动脉造影均显示为富血管肿瘤,PLE栓塞后可见在肿瘤血管中沉积。栓塞后3d手术切除患侧肾,术中见患侧肾水肿,但5例患者中4例肾动脉仍有搏动,肾静脉亦未

表 1 原发性肝癌祛血管作用对照表

	PLE 组瘤血管支数		MLE 组瘤血管支数		栓塞前后差值	
	术前	术后	术前	术后	PLE 组	MLE 组
$\bar{x} \pm s$	16.9±9.4	8.2±6.4	11.6±3.0	9.2±2.9	8.7±5.2	2.4±3.1
<i>t</i> 值	5.548		3.241		4.110	
df	10		17		27	
<i>P</i> 值	<0.01		<0.01		<0.01	

瘤血管支数以 DSA 照片动脉期 1mm 直径的肿瘤血管为标准

表 2 原发性肝癌临床疗效对照表

	PLE 组肿瘤体积(cm ³)		MLE 组肿瘤体积(cm ³)		栓塞前后差值(cm ³)	
	术前	术后	术前	术后	PLE 组	MLE 组
$\bar{x} \pm s$	260.4±201.8	122.6±111.3	258.9±185.8	166.1±139.6	137.8±165.4	92.9±150.9
<i>t</i> 值	2.763		2.617		0.752	
df	10		17		27	
<i>P</i> 值	<0.05		<0.05		>0.05	

见萎缩。病理结果提示 5 例肿瘤组织均有大部坏死 ,伴随瘤内出血等改变。认为 PLE 可用于晚期肾癌的 TAE 治疗 ,但不能单独作为肾癌术前的灭能物质 ,尚需与其他栓塞剂配合才能达到控制术中转移、易于手术切除之目的。

(三)骨肿瘤 共对 3 例下肢骨肉瘤及 1 例上肢恶性骨巨细胞瘤进行了术前栓塞。栓塞后摄平片见瘤组织内 PLE 沉积。栓塞后局部红肿明显 ,其中 2 例于栓塞后 1 周手术行保留肢体病灶切除。1 例瘤体附近皮肤出现水泡 ,继之坏死而于栓塞后两周切除病灶。3 例均显示瘤内组织不完全坏死。

二、PLE 对良性肿瘤的作用

(一)肝海绵状血管瘤 CHL 组织学上由大片相互吻合、大小不一的薄壁血窦构成 ,血流速度缓慢。内膜衬以单层幼稚血管内皮 ,管壁缺乏肌层及弹力层 ,缺乏神经调节。药物碘油乳剂经肝动脉灌注时易于在血窦中长时间沉积。6 例资料完整的巨大肝海绵状血管瘤经肝动脉 PLE 栓塞 ,见 PLE 均匀地沉积于肿瘤血窦并长时间停留。随访 1~6 个月 CT 或 B 超检查显示肿瘤直径栓塞前后相比 ,统计学上有明显差异(表 3)。观察期内未出现严重并发症 ,未见 1 例复发。其中 1 例术前伴有右上腹疼痛者术后未缓解 ,因可疑肝癌行手术切除 ,术后病理见瘤组织大片坏死。总体显示 PLE 对肝海绵状血管瘤具有较好的疗效及安全性。

(二)子宫肌瘤 子宫肌瘤为富血管肿瘤 ,常合并肌壁肥大 ,动脉造影显示大于 72mm 以上的肌瘤内可见大量粗细不均、分布紊乱的血管网 ,形同乱麻团状 ,肌瘤邻近血管被推移成弧形 ,实质期肌瘤呈染色均匀、边缘清晰的团状。PLE 可沉积于子宫肌瘤

之紊乱的血管网内。推测 PLE 治疗子宫肌瘤的原理为 :1. 发挥 PLE 的祛血管作用 ,使肌瘤丰富的肿瘤血管床广泛闭塞 ,继发肌瘤和子宫缺血性萎缩。2. 子宫及肌瘤的雌激素受体在过程中被破坏 ,可减少复发的机会。本疗法对雌激素等分泌水平的影响尚在进一步研究中。3. PLE 回流入盆腔淤血的静脉 ,对其起硬化治疗作用。4. 其抗肿瘤性对代谢活跃的肌瘤细胞有无直接的抑制作用尚待研究。本组对 25 例症状性子宫肌瘤患者进行选择性子宫动脉 PLE 灌注 ,其中 18 例随访 3~12 个月 ,术后 1 个月子宫体积平均缩小 40% ,临床症状明显改善。不良反应主要为术后下腹部疼痛、少量阴道出血 ,多于术后 2~3d 内症状消失。结果显示对于药物难以控制及手术后复发的症状性子宫肌瘤 ,PLE 子宫动脉栓塞为可行的非手术疗法。

表 3 肝海绵状血管瘤栓塞前后肿瘤直径对比表

编号	肿瘤直径(cm)	
	术前	术后
1	6.2	2.0
2	5.3	0
3	8.4	2.0
4	5.0	2.5
5	7.1	6.5
6	8.6	2.2
$\bar{x} \pm s$	6.8±1.5	2.5±2.1
<i>P</i> 值	<0.05	

(三)皮肤血管瘤 皮肤血管瘤及肢体血管瘤手术切除具有较高的危险性 ,且切除后较易复发。其组织学上分海绵状血管瘤、草莓状血管瘤、蔓状血管瘤及混合性血管瘤 4 类。前两者适合于局部穿刺注入 PLE ,其治疗机理类似于肝海绵状血管瘤。后

者可经供血动脉途径注入 PLE 治疗。本组 13 例巨大皮肤血管瘤(颜面部 9 例、胸壁 1 例、上下肢皮肤共 3 例) ,其中 4 例经皮穿刺局部瘤腔 ,9 例经供血动脉单纯注射 PLE ,见 PLE 可在瘤腔内持续沉积。栓塞后随访 3 ~ 12 个月 ,瘤体缩小平均 60%(表 4)。副作用为栓塞后局部无菌性炎症 ,血管瘤组织及附近明显肿胀 ,部分患者甚至暂时影响功能。因此认为 PLE 经供血动脉栓塞可作为巨大皮肤血管瘤的治疗方法之一。

表 4 12 例皮肤血管瘤临床资料

编号	部位	方式	沉积情况	随访时间(月)	瘤体缩小率(%)
1	眼眶	经皮	优	3	60
2	眼眶	经皮	优	10	50
3	面颊	经血管	优	3	60
4	面颊	经血管	良	6	40
5	口唇	经血管	良	6	50
6	外耳	经血管	优	3	60
7	外耳	经血管	良	4	60
8	头皮	经皮	优	3	40
9	头皮	经血管	优	6	60
10	前胸壁	经皮	良	8	80
11	上臂	经血管	中	12	50
12	手指	经血管	中	10	80
13	大腿	经血管	差	10	70

沉积情况 优 > 75% ,50% < 良 ≤ 75% ,25% < 中 ≤ 50% ,差 ≤ 25%

(四) 椎体血管瘤 1 例 先行手术治疗 ,术中出血严重 ,止血后中止手术 ,经 PLE 动脉内灌注栓塞治疗 ,术后半年复查显示椎体密度增高 ,成骨明显 ,网栅状改变消失。

三、栓塞后病理改变

12 例良恶性肿瘤包括原发性肝癌 3 例、肾癌 4 例、成骨肉瘤 1 例、恶性骨巨细胞瘤 1 例、肝海绵状血管瘤 1 例、肾血管平滑肌脂肪瘤 1 例、子宫多发平滑肌瘤 1 例于 PLE 栓塞后进行了二期切除。将手术标本多部位取材 ,重点观察术后瘤体病理变化。结果显示 12 例标本肿瘤血管血栓形成 4 例 ,增生狭窄 3 例 ,管壁坏死残留轮廓 5 例。肿瘤组织均发生凝

固性坏死。坏死部位位于中心 4 例 ,边缘 1 例 ,中心及边缘均有 7 例。坏死率为 100% 者 1 例 ,75% 以上者 8 例 ,50% ~ 75% 者 1 例 ,25% ~ 50% 者 2 例。肿瘤周边坏死假包膜形成 4 例。概括讲 PLE 栓塞后病理变化瘤血管为血栓形成、管腔狭窄或管壁坏死。瘤组织呈凝固性坏死 ,瘤周假包膜形成。

四、不良反应

PYM 的常见不良反应为发热、呕吐 ,较严重的并发症为肺纤维化。本研究使用剂型为 PYM 的超乳化碘油乳剂 ,其发热、呕吐等不良反应 PYM 类似。发热反应发生率 76% ,热程为于 37℃ ~ 38.5℃ 之间 ,热程维持 2 ~ 3 d。呕吐反应发生率为 82%。均经对症治疗可缓解。因血管介入治疗中 PYM 所用剂量明显低于毒性剂量 ,故尚未见肺纤维化并发症的发生。PLE 的一个具有共性的并发症为栓塞后疼痛 ,多发生于良性肿瘤如肝海绵状血管瘤、子宫肌瘤或血管瘤的栓塞之中。原因可能为良性肿瘤相对乏血 ,而 PLE 为末梢栓塞剂 ,栓塞后组织缺血较明显且侧支循环难以建立。部分病例疼痛程度较剧 ,持续时间较长 ,需用止痛剂止痛。后期实验证明减少 PYM 剂量或加用利多卡因可达到预防或缓解疼痛的效果。

总之 ,PLE 本身可作为一种栓塞剂 ,具有祛血管作用 ,适应于富血管良恶性肿瘤的经供血动脉途径的栓塞治疗 ,其栓塞性质较缓慢且呈渐进性。

参 考 文 献

1. 王文锦. 平阳霉素作用机制和临床应用. 中国肿瘤临床 ,1992 ,19 : 223-224.

2. 金洪 ,田庆麟 ,姚汉德 ,等. 国产平阳霉素诱发肺损伤后的病理与生化改变初步探讨. 中华病理学杂志 ,1992 ,21 : 278-280.

3. 梁杰 ,程立新 ,郝新光. 平阳霉素对血管硬化作用的实验研究. 实用美容整形外科杂志 ,1997 ,8 : 215-216.

4. 赵吉虹 ,赵怡芳 ,陈新明 ,等. 平阳霉素与鱼肝油酸钠对血管硬化作用的比较研究. 华西口腔医学杂志 ,1997 ,15 : 97-98.

5. 曾庆乐 ,李彦豪 ,陈勇 ,等. 平阳霉素碘油乳剂兔耳动脉灌注的实验研究. 临床放射学杂志 ,2000 ,19 : 1-4.

6. 曾庆乐 ,李彦豪 ,陈勇 ,等. 平阳霉素碘油乳剂动脉灌注在富血性肿瘤介入治疗中的应用. 介入放射学杂志 ,1999 ,8 : 213-215.

(收稿 2000-06-20)

作者：李彦豪， 曾庆乐， 陈勇
作者单位：第一军医大学南方医院介入治疗科
刊名：介入放射学杂志 ISTIC PKU
英文刊名：JOURNAL OF INTERVENTIONAL RADIOLOGY
年，卷(期)：2001， 10(1)
被引用次数：27次

参考文献(6条)

- 王文锦 平阳霉素作用机制和临床应用 1992(01)
- 金洪, 田庆麟, 姚汉德 国产平阳霉素诱发肺损伤后的病理与生化改变初步探讨 1992
- 梁杰, 程立新, 郝新光 平阳霉素对血管硬化作用的实验研究 1997(04)
- 赵吉虹, 赵怡芳, 陈新明 平阳霉素与鱼肝油酸钠对血管硬化作用的比较研究 1997(02)
- 曾庆乐, 李彦豪, 陈勇 平阳霉素碘油乳剂兔耳动脉灌注的实验研究[期刊论文]-临床放射学杂志 2000
- 曾庆乐, 李彦豪, 陈勇 平阳霉素碘油乳剂动脉灌注在富血性肿瘤介入治疗中的应用 1999(04)

引证文献(26条)

- 杜冰洋, 李勇猛, 高丽君 子宫动脉栓塞治疗子宫肌瘤的临床观察[期刊论文]-中国妇幼保健 2008(33)
- 王振虹, 毕卫群, 王燕 超选择性肝动脉栓塞治疗肝血管瘤的临床观察[期刊论文]-青岛大学医学院学报 2008(6)
- 张俊恩, 邓劲松, 崔青阳 肝血管瘤应用平阳霉素碘油乳剂栓塞治疗的疗效分析[期刊论文]-实用放射学杂志 2008(4)
- 花村, 周广德, 滕君, 张奎阳 碘油平阳霉素乳剂联合利多卡因浸泡明胶海绵栓塞治疗子宫肌瘤的临床观察[期刊论文]-介入放射学杂志 2008(3)
- 罗道首, 欧陕兴, 郭元星 肝尾叶巨大海绵状血管瘤一例[期刊论文]-放射学实践 2007(9)
- 姜永继, 郑平, 林莉, 曾发, 廖尔权 平阳霉素碘油乳剂栓塞治疗子宫肌瘤的临床应用[期刊论文]-现代医药卫生 2007(20)
- 潘德君, 孙功能, 孟祥荣, 李光玉, 武德华 肝脏巨大血管瘤经肝动脉栓塞治疗的临床应用[期刊论文]-中外健康文摘 • 医药卫生版 2007(4)
- 方主亨, 陈良生, 杨厚林, 林秋萍 肝血管瘤介入栓塞治疗16例报告[期刊论文]-福建医药杂志 2007(3)
- 吴清海, 周建丰 选择性动脉栓塞在肝海绵状血管瘤中的应用[期刊论文]-实用医学杂志 2006(8)
- 张玲玲, 吕洪章, 宋玉勤 肝海绵状血管瘤的选择性肝动脉栓塞治疗[期刊论文]-内蒙古医学杂志 2006(6)
- 陈波, 肖越勇 不同栓塞剂介入治疗肝海绵状血管瘤的疗效[期刊论文]-中国医学影像学杂志 2005(2)
- 陈平有, 陈娥, 牛贤奎, 徐圣康, 徐霖 平阳霉素介入治疗口腔颌面部血管瘤的临床研究[期刊论文]-郧阳医学院学报 2005(3)
- 陈萍, 胡世峰, 刘楚芹, 朱明星, 冯钢 经皮导管子宫动脉栓塞术治疗子宫肌瘤[期刊论文]-中国基层医药 2004(4)
- 李立照, 黄皖生, 张永辉, 李月梅 经子宫动脉介入治疗子宫腺肌病的近期疗效探讨[期刊论文]-影像诊断与介入放射学 2004(3)
- 马占龙, 汤继军, 杨海明 肝血管瘤介入治疗中不同栓塞方法的疗效分析[期刊论文]-医师进修杂志 2004(5)
- 李立照, 吴敬斌, 容浩, 王广生, 王艺兵, 张永辉, 葛小兵, 李洁华 子宫动脉栓塞治疗子宫肌瘤的临床研究[期刊论文]-现代医药卫生 2004(8)
- 徐高峰, 李娟 平阳霉素碘油乳剂联合地塞米松治疗体表海绵状血管瘤[期刊论文]-实用医技杂志 2004(12)
- 毛淑萍, 陆爱凤 超选择子宫动脉栓塞术治疗子宫肌腺病19例临床分析[期刊论文]-南华大学学报(医学版)

2004(2)

19. [刘伟](#), [陈根生](#), [陈洪波](#), [姚红响](#), [曾群](#), [汪望月](#) [肝海绵状血管瘤的肝动脉栓塞治疗及并发症分析](#)[期刊论文]-[介入放射学杂志](#) 2004(5)
20. [郑渤伟](#), [肖国文](#), [张宝丰](#), [孔棣](#) [平阳霉素碘油乳剂治疗肝海绵状血管瘤8例分析](#)[期刊论文]-[中华临床医学研究杂志](#) 2003(11)
21. [郑渤伟](#), [张宝丰](#), [孔棣](#) [动脉导管介入治疗肝肿瘤进展](#)[期刊论文]-[中国中西医结合外科杂志](#) 2003(4)
22. [穆春华](#), [陈家焱](#), [田荣](#), [韩松](#), [吴成中](#) [选择性子宫动脉栓塞治疗子宫肌瘤的临床研究](#)[期刊论文]-[中国基层医药](#) 2003(11)
23. [马占龙](#), [杨海明](#), [韩莉](#) [肝血管瘤的介入治疗](#)[期刊论文]-[青海医药杂志](#) 2003(9)
24. [梁善言](#), [张强](#), [王树厚](#), [王浩洲](#), [吴越](#), [吴红军](#), [栾贻涛](#), [张文斌](#) [动脉栓塞治疗子宫肌瘤三种栓塞剂动物实验比较研究](#)[期刊论文]-[实用放射学杂志](#) 2002(10)
25. [欧仕洪](#), [颜学贤](#), [文星](#), [唐黎明](#), [杨洪斌](#), [李玲](#) [肾血管平滑肌脂肪瘤介入治疗](#)[期刊论文]-[介入放射学杂志](#) 2002(5)
26. [庄文行](#), [罗鹏飞](#), [陈晓明](#), [邵培坚](#), [张良明](#), [李伟科](#) [经导管子宫动脉栓塞治疗子宫肌瘤](#)[期刊论文]-[实用医学杂志](#) 2001(9)

本文链接: http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_jrfsxzz200101025.aspx

授权使用: qkxb11(qkxb11), 授权号: be6b16bb-f056-4cb3-98a1-9e360154d956

下载时间: 2010年11月22日