

·实验研究 Experiment research·

PVA 颗粒与中药白芨栓塞犬肾动脉的对比研究

徐 伟, 王宏辉, 马东营, 王凯冰, 叶远树

【摘要】 目的 研究中药白芨颗粒及 PVA(polyvinyl alcohol)颗粒分别部分栓塞实验犬肾动脉后的造影表现及病理变化,观察两者之间对肾脏影响有无差别,探讨应用白芨颗粒替代 PVA 颗粒用作栓塞剂的可行性。方法 采用 Seldinger 技术,对 25 只健康家犬进行超选择性肾动脉部分栓塞,左肾用白芨颗粒,右肾用 PVA 颗粒。2 周后,再次行双肾动脉造影观察血管栓塞情况。术后取病理,对比观察肾脏组织病理变化,将病理结果予以定量,综合评价脏器损伤。结果 双侧肾动脉部分栓塞后两种处理对于肾组织损伤无明显差别,采用配对 *t* 检验, $P > 0.05$ 。结论 选择上述两种栓塞剂,对肾组织损伤效果一致。中药白芨颗粒具有良好的血管栓塞作用,使用方便、安全,是一种较理想的末梢型血管栓塞剂。

【关键词】 中草药;聚乙稀醇;白芨;栓塞;病理;肾动脉

中图分类号:R692.16 文献标识码:B 文章编号:1008-794X(2008)-06-0424-04

Comparative study of renal arterial embolization with PVA particals and Bletilla Striata of Chinese traditional medicine XU Wei, WANG Hong-hui, MA Dong-ying, WANG Kai-bing, YE Yuan-shu. Department of Radiology, The Second Affiliated Hospital, Harbin Medical University, Harbin 150086, China

【Abstract】 Objective To study the angiographic images and pathological changes of renal arterial embolization with polyvinyl alcohol (PVA)particals and Bletilla Striata. To observe the influences of the drugs respectively to kidney, and discuss the possibility of displacing PVA particals with Bletilla Striata. **Methods** Adopting the Seldinger technique, the left renal arteries were embolized partially with Bletilla Striata, and the right renal arteries partially with PVA particals in 25 dogs. After two weeks, the bilateral renal arterial embolization were reconfirmed by angiography, and pathological changes of the kidney tissues were compared and quantitatively analyzed alone with integral weighted method, for the evaluation of damaged organs. **Results** The samples of bilateral partial renal arterial embolized tissues were compared with matched T-Test between Bletilla Striata group and PVA particals group, showing no difference of kidney tissue changes after two kinds of treatments($P > 0.05$). **Conclusions** Experimental comparative study suggested that Bletilla Striata and PVA particals were equivalent in damage effects. Bletilla Striata is safe, simple and effective as a potential and reasonable peripheral embolization agent.(J Intervent Radiol, 2008, 17: 424-427)

【Key words】 Chinese herb medicine; Polyvinyl alcohol; Bletilla Striata; Embolization; Pathology; Renal artery

多年来,研究理想的血管栓塞剂一直是介入治疗的重要课题。目前使用的栓塞剂种类较多,其中 PVA 颗粒栓塞作用肯定并为临床所认同,但其价格昂贵,在国内较难普遍采用。近来研究认为,兰科多年生草本植物白芨具有良好的栓塞效果^[1]。本试验

采用白芨颗粒及 PVA 颗粒分别部分栓塞犬双侧肾动脉模型,研究不同栓塞剂引起的肾脏病理改变。为应用白芨颗粒替代 PVA 颗粒作进一步的基础实验研究,从而为临床寻找适合中国国情、行之有效的栓塞剂提供理论依据。

基金项目:国家中医药管理局中医药科学技术专项课题(编号:04-05ZP25)

作者单位:150086 哈尔滨医科大学附属第二医院放射线科
通讯作者:王宏辉

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物及设备 实验动物是健康纯系的

家犬,雌雄不限,体重(20 ± 2) kg,由哈尔滨医科大学动物实验中心提供。栓塞剂为 Cook 公司生产的 PVA 颗粒,颗粒平均直径 500 ~ 700 μm。白芨颗粒为黑龙江省中医药大学中医制剂室炮制,颗粒平均直径 500 ~ 700 μm。病理试剂由上海化学试剂研究所提供。导管为 Cook 公司生产的 4 F 猪尾导管和 4 F Cobra 管,对比剂为 Ultra vist(R)370。实验设备是德国 SIEMENS 公司的 Angiostar Plus 型 DSA 机,日本产 BX50 显微图像摄影仪。

1.1.2 白芨栓塞剂的制作 本实验参照使用中药词典中白芨的炮制方法^[2],稍作改进。主要制备方法为:①水煎中药白芨茎块;②将煎出液过滤、离心、浓缩;③加入无水乙醇脱水、脱色;④将脱水后的白芨絮状物干燥,抽滤至干,挥干乙醇,至烘干箱内低温烘干,研磨成 500 ~ 700 μm 大小的粉剂;⑤装入安瓶,封口后在 15 lb(约 668.6 kPa)/cm² 高压蒸气下灭菌半小时,贮存备用。

1.2 方法

1.2.1 动物模型的制备 选择健康家犬 25 只,体重(20 ± 2) kg,雌雄均可。应用配对法,即左肾用白芨颗粒,右肾用 PVA 颗粒。采用 3%戊巴比妥钠溶液 40 mg/kg 对犬进行腹腔注射麻醉,成功后仰卧位固定于台上,下腹部备皮,消毒。采用 Seldinger 技术穿刺右侧股动脉,置入导管鞘。选用 4 F 猪尾导管,用导丝配合经右侧髂内动脉进入腹主动脉,在约平第一腰椎处手推对比剂观察左、右肾动脉起始及走行,在超滑导丝帮助下选用 4 F Cobra 导管反复调整导丝头端使之进入左肾动脉,成功后跟进导管,导管进入肾动脉后再次造影,观察肾动脉分支,

借助超滑导丝超选择性进入左肾动脉上极动脉,注射对比剂无反流,即可注射栓塞剂。

应用自制的 500 ~ 700 μm 白芨颗粒,电视监视下栓塞左肾上极动脉,栓塞要求完全阻断上极动脉分支。栓塞后即行造影复查(图 1),如果上极动脉供血区无供血,对比剂残留在上极动脉主干说明栓塞成功。同法应用 PVA 500 ~ 700 μm 颗粒栓塞家犬的右肾上极动脉。

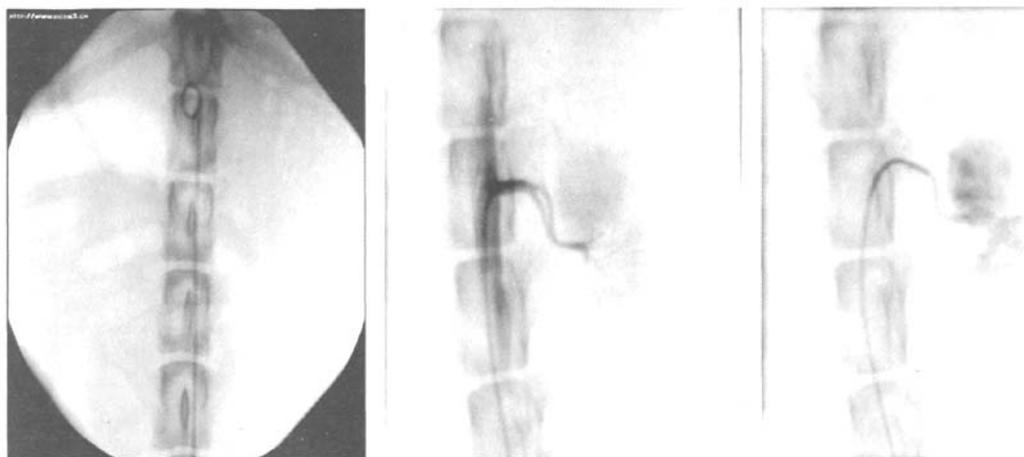
2 周后,再次行双肾动脉造影观察血管栓塞情况。用急性出血法处死动物后,剖腹取出双肾,用 4%甲醛固定标本,石蜡切片,HE 染色,光镜下观察肾脏组织病理变化。

1.2.2 观察指标及测定方法 观察指标及测定方法包括动物的一般状态、光镜观察肾脏组织的病理形态。参照心脏损伤病理观察积分加权法^[3]的标准,对肾组织进行病理观察,病理观察及病理加权记分标准如下。

1.2.2.1 在 1 个低倍视野(100 倍)内观察坏死情况:无坏死(-)3 分。轻度坏死:见到 1 个坏死灶(+)2 分。中度坏死:见到 2 ~ 3 个坏死灶(++)1 分。重度坏死:大于 3 个坏死灶(+++)0 分。

1.2.2.2 平均在 1 个低倍视野(100 倍)内观察出血情况:无出血(-)3 分。轻度出血:见 1 个血管出血(+)2 分。中度出血:见 2 ~ 3 个血管出血(++)1 分。重度出血:大于 3 个血管出血(+++)0 分。

1.2.2.3 变性(混浊肿胀、黏液性变、空泡性变、胶原纤维性变等)情况:变性细胞所占观察心肌细胞:无变性(-)3 分。轻度变性:占 10%(+)2 分。中度变性:占 10% ~ 30%(++)1 分。重度变性:大于 30%(+++0 分。



a 栓塞前腹主动脉造影,观察左、右肾动脉起始及走行 b 超选择性进入左肾动脉上极动脉造影 c 栓塞左肾动脉上极动脉后行造影复查

图 1 实验犬左肾动脉上极栓塞过程

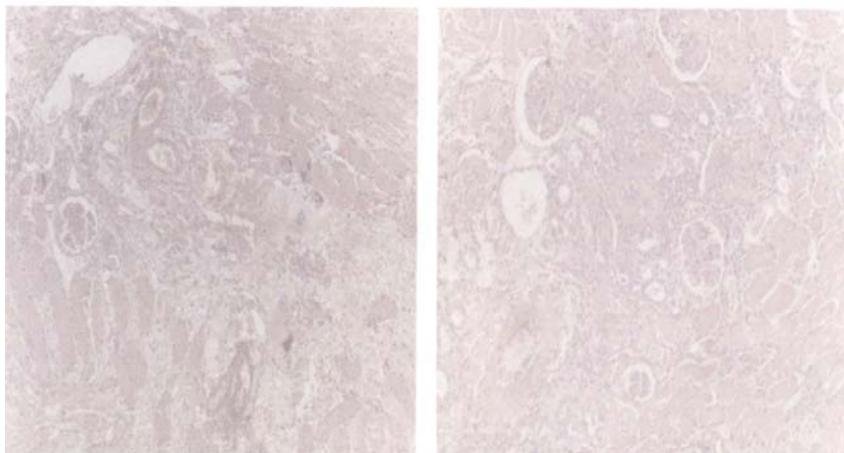
1.2.2.4 炎性细胞浸润(含中性粒细胞、淋巴细胞、浆细胞等)情况:在 0.5 cm × 0.8 cm 切片范围内,炎性细胞浸润面积:无炎性细胞浸润(-)3 分。轻度浸润:在 1 个 400 倍视野之内(+)2 分。中度浸润:大于 1 个 400 倍视野,小于 2 个 400 倍视野(++)1 分。重度浸润:大于 3 个 400 倍视野(+++)0 分。

1.2.2.5 充血情况:无充血,扩张的血管直径与正常血管直径比:小于 1,(-)3 分;轻度充血,2 倍,(+)2 分;中度充血,2 ~ 3 倍,(++)1 分;重度充血,大于 3 倍,(+++0 分。病理观察由同一名经验丰富的病理科教授进行,认真做好纪录,采用累计加分法,分值越低,损伤程度越严重;反分值越高,损伤程度越轻微。最终得出肾组织病理结果积分表,以利于进行对比评价。

1.3 统计学处理

本实验两组数据比较采用配对 T 检验, $P < 0.05$ 差异有统计学意义。统计分析使用 SPSS12.0 生物统计软件完成。

2 结果



a 左肾:髓皮质高度扩张充血,有局灶性出血,内多处梗死灶。大量中性粒细胞浸润,并有少量钙化
b 右肾:皮质区间质增生、纤维化,有局灶性出血,肾皮质区内有梗死灶。小管上皮坏死。局灶性炎细胞浸润

图 2 两侧不同栓塞剂栓塞后病理变化

3 讨论

白芨在祖国医学用于止血、生肌、抗炎,取得了满意的临床疗效。近来黎维勇等^[9]用于血管栓塞和肿瘤栓塞介入治疗。末梢性血管栓塞剂是影响肿瘤栓塞疗效的重要因素。多年来国内外学者研制了多种栓塞物质,它们在显示有效性的同时也表现出许多不足。即使是目前最常用的碘化油,也不是一种理想的血管栓塞剂。中草药白芨的有效成分——黏

2.1 动物栓塞实验结果

栓塞后犬精神不振,进食减少,活动减少,犬吠声增多,体重略有下降,穿刺处出现轻微血肿。未见任何毒性反应及中毒死亡现象。除 1 只犬术后伤口感染,1 ~ 4 d 白细胞急剧升高;其余实验动物术后白细胞、血小板及红细胞计数均无明显变化。

2.2 肾组织病理所见

2.2.1 大体病理所见 2 周后栓塞犬的左、右动脉可见到肾脏外观颜色由鲜红色变为灰白色,栓塞部位肾脏表面不光滑,凹凸不平。

2.2.2 光镜观察肾组织的病理变化 PVA 组与白芨组光镜下均可见皮质区间质增生、纤维化,有局灶性出血,肾皮质区内有梗死灶。大量中性粒细胞浸润。小管上皮坏死,呈钙化样。PVA 组与白芨组的病理结构变化相似。

2.3 积分加权法病理定量结果

将病理加权记分数值带入 SPSS12.0 生物统计软件,计算出 $P > 0.05$,说明各组对于肾组织的损伤无差别。

液质,它具有抗炎、抗肿瘤、促凝血等作用^[9]。作为血管栓塞剂,白芨颗粒主要栓塞末梢小动脉,栓塞牢靠,不易形成侧支循环,维持时间较长,可达 5 周左右,它可被降解吸收,允许重复栓塞治疗。另外,堵塞在较大口径血管内的白芨颗粒,在血流的冲击和溶解下,可产生“迁徙”现象,到达更细的分支内,产生更均匀、彻底的栓塞^[4-6]。白芨颗粒不透 X 线,便于操作,克服了许多液态栓塞剂(如无水乙醇等)可透

X 线、不易监视操作的缺点。关于白芨栓塞血管的机制,可能为:①作为一种黏滞性的胶状物,能机械性堵塞小血管及造成血管内膜损伤。②促进局部红细胞凝集、缩短凝血时间及凝血酶原时间,从而促使继发性血栓形成^[7]。另外,白芨颗粒比普通碘化油的黏滞性低,易经小口径导管注射,使用方便。

我们选择狗作为实验对象是因为狗的肾脏血供与人的解剖结构相似,而且狗易获得,易饲养,对手术耐受好。手术后 2 周再次行血管造影,检查栓塞部位的血供情况,证明栓塞效果确切。然后用急性出血法处死动物,采用此方法,动物十分安静,对脏器无损伤,提高实验数据的准确性^[8]。切取双侧肾脏,观察病理变化。大体病理所见肾脏的外观颜色由鲜红色变为灰白色,这是因为肾组织致密,出血量少,渗出的红细胞崩解后,血红蛋白溶于组织液而被吸收。栓塞部位肾脏表面不光滑,凹凸不平。这说明肾动脉分支被阻断后,相应组织的血供明显减少,处于缺血状态。光镜观察肾组织的病理变化,PVA 组与白芨组光镜下均可见皮质区间质增生、纤维化,有局灶性出血,肾皮质区内有梗死灶。大量中性粒细胞浸润。小管上皮坏死,呈钙化色。PVA 组与白芨组的病理结构变化相似。

我们在病理结果定量分析中应用了积分加权法是一个应用量的概念对实验动物病理多种指标进行综合分析的具体方法。所有获得的病理结果,参照心脏损伤病理观察积分加权法的标准,采用积分加权法打分,得到肾损伤病理观察积分,应用 *T* 检验进行统计学处理。两个样本均数比较结果为 $P > 0.05$,证实这两种栓塞剂栓塞,对于肾组织的损

伤无差别。

通过对不同栓塞剂的对比研究,有效地将实验性研究与临床应用科学地结合起来。本实验证实了白芨的栓塞原理与 PVA 相仿。中药白芨颗粒具有良好的血管栓塞作用,使用方便、安全,是一种较理想的末梢型血管栓塞剂。同时也将为临床开发新型的栓塞剂提供更有价值的理论依据。

[参考文献]

- [1] 冯敢生, 郑传胜, 周汝明, 等. 中药白芨栓塞肝动脉治疗肝癌的对比研究[J]. 临床医学影像杂志, 1996, 7: 209 - 211.
- [2] 万立夏. 白芨胶粉的制备和应用[J]. 淮海医药, 2003, 21: 71.
- [3] 黎维勇, 杜端明, 冯敢生, 等. 白芨微球的研制及其肝动脉栓塞实验研究[J]. 同济医科大学学报, 1999, 28: 62 - 65.
- [4] 冯敢生, 李欣, 郑传胜, 等. 中药白芨提取物抑制肿瘤血管生成机制的试验研究[J]. 中华医学杂志, 2003, 83: 412 - 416.
- [5] Zheng C, Feng G, Liang H. Bletilla striata as a vascular embolization agent in the interventional treatment of primary hepatic carcinoma[J]. Chin Med J (Engl) 1998, 111: 1060 - 1063.
- [6] Qian J, Zheng ZS, Wu HP, et al. The application of Bletilla striata in the interventional therapy of hepatocellular carcinoma: a comparative study using ACI rats[J]. Chin J Hepatol, 2005, 13: 143 - 144.
- [7] 郑传胜, 冯敢生, 张彦舫. 中药白芨胶作为血管栓塞剂的实验研究[J]. 中华放射学杂志, 1998, 32: 188 - 191.
- [8] 姚贞久, 戴洪修, 杨德义, 等. 血余炭栓塞犬肾动脉的病理组织学改变[J]. 中国辐射卫生, 2007, 16: 31 - 33.

(收稿日期:2007-11-23)

PVA颗粒与中药白芨栓塞犬肾动脉的对比研究

作者: [徐伟](#), [王宏辉](#), [马东营](#), [王凯冰](#), [叶远树](#), [XU Wei](#), [WANG Hong-hui](#), [MA Dong-ying](#),
[WANG Kai-bing](#), [YE Yuan-shu](#)
作者单位: [哈尔滨医科大学附属第二医院放射线科, 150086](#)
刊名: [介入放射学杂志](#) **ISTIC PKU**
英文刊名: [JOURNAL OF INTERVENTIONAL RADIOLOGY](#)
年, 卷(期): 2008, 17(6)
被引用次数: 0次

参考文献(8条)

1. [冯敢生](#), [郑传胜](#), [周汝明](#) [中药白芨栓塞肝动脉治疗肝癌的对比研究](#) 1996
2. [万立夏](#) [白芨胶粉的制备和应用](#)[期刊论文]-[淮海医药](#) 2003
3. [黎维勇](#), [杜端明](#), [冯敢生](#) [白芨微球的研制及其肝动脉栓塞实验研究](#) 1999
4. [冯敢生](#), [李欣](#), [郑传胜](#) [中药白芨提取物抑制肿瘤血管生成机制的试验研究](#)[期刊论文]-[中华医学杂志](#) 2003
5. [Zheng C](#), [Feng G](#), [Liang H](#) [Bletilla striata as a vascular embolization agent in the interventional treatment of primary hepatic carcinoma](#)[期刊论文]-[Chinese Medical Journal\(English Edition\)](#) 1998
6. [Qian J](#), [Zheng ZS](#), [Wu HP](#) [The application of Bletilla striata in the interventional therapy of hepatocellular carcinoma:a comparative study using ACI rats](#)[期刊论文]-[Chinese Journal of Hepatology](#) 2005
7. [郑传胜](#), [冯敢生](#), [张彦舫](#) [中药白芨胶作为血管栓塞剂的实验研究](#)[期刊论文]-[中华放射学杂志](#) 1998
8. [姚贞久](#), [戴洪修](#), [杨德义](#) [血余炭栓塞犬肾动脉的病理组织学改变](#)[期刊论文]-[中国辐射卫生](#) 2007

本文链接: http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_jrfsxzz200806013.aspx

授权使用: qknfy(qknfy), 授权号: dd9a6d29-9080-454b-a80d-9df7017d57ce

下载时间: 2010年9月20日