

• 实验研究 Experimental research •

不同浓度脂肪乳对血流速度影响的实验研究

李 强, 王茂强, 段留新, 宋 鹏, 敖国昆

【摘要】 目的 通过观察动脉灌注不同浓度、不同剂量脂肪乳(LE)对血流速度的影响,探讨 LE 作为载体的作用机制。**方法** 以 20%和 30%LE 进行动脉灌注,剂量分别为 2 ml 和 20 ml,分为 4 组:A 组(20%LE, 2 ml)、B 组(20%LE, 20 ml)、C 组(30%LE, 2 ml)、D 组(30%LE, 20 ml)。用 2 只健康杂种犬,在 DSA 引导下分别置管于肝动脉、脾动脉进行灌注。统计各组从导管头端对比剂显现至脾动脉、肝动脉选定血管显影所需的帧数,并记录造影时间。**结果** 不同浓度和剂量的 LE 灌注后均可减缓血流速度,但减缓的持续时间和最大减缓速度(减缓峰值)有所不同($P < 0.05$)。A 组约 5 min 血流速度恢复正常,B 组需 5 ~ 10 min,C 组需 20 min,D 组需 20 ~ 30 min;流速减缓峰值于 A 组为 18 帧(1.44 s),B 组为 30 帧(2.4 s),C 组为 9 帧(0.72 s),D 组为 14 帧(1.12 s)。**结论** LE 经动脉灌注后均可造成局部血流速度减缓,30%LE 造成流速减缓程度比 20%LE 轻,但其持续时间较长。

【关键词】 脂肪乳;血流速度;介入放射学;实验研究

中图分类号:R73-33 文献标志码:B 文章编号:1008-794X(2009)-06-0526-03

The effect of lipid emulsion of different concentration on blood flow velocity: an experimental study

LI Qiang, WANG Mao-qiang, DUAN Liu-xin, SONG Peng, AO Guo-kun. Department of Radiology, The Second Hospital Affiliated to Chinese PLA General Hospital, Beijing 100091, China

【Abstract】 Objective To investigate the function mechanism of lipid emulsion (LE), used as a carrier, by observing the effect of intra-arterial infusion of LE in different concentration and dosage on blood flow velocity. **Methods** According to the concentration and dosage used in arterial infusion, the experiments were divided into four groups: group A (20% LE, 2 ml), group B (20% LE, 20 ml), group C (30% LE, 2 ml) and group D (30% LE, 20 ml). Two healthy hybrid dogs were used for the study. Under DSA guidance, the 4 F catheter was placed in the splenic artery and in the hepatic artery respectively. DSA frames were counted in order to calculate the time that the contrast took from the catheter tip to the selected tertiary branches of the splenic or hepatic artery. **Results** LE infusion, regardless of its concentration level or its dosage, could reduce the blood velocity. The lasting time and the maximal peak value of the blood velocity reduction were significantly different among groups ($P < 0.05$). The lasting time was 5 minutes, 5-10 minutes, 20 minutes and 20 - 30 minutes among group A, B, C and D, respectively. The peak value of the reduction appeared at the 18th frames (1.44 s), 30th frames (2.4 s), 9th frames (0.9 s) and 14th frames (1.12 s) in group A, B, C and D, respectively. **Conclusion** Intra-arterial infusion of LE can reduce the blood flow velocity. The lasting time of the reduction in 30% LE groups is longer than that in 20% LE groups, while the blood velocity reduction in 30% LE groups is less than that in 20% LE groups. (J Intervent Radiol, 2009, 18: 526-528)

【Key words】 lipid emulsion; blood flow velocity; interventional radiology; experimental study

对无手术指征胰腺癌的治疗是当今临床医学最棘手的问题之一。在非手术治疗胰腺癌的方法中,局部动脉灌注化疗是公认的比较有效的措施^[1]。我们的初步动物实验表明以脂肪乳(lipid emulsion,

LE)为载体进行胰腺区域动脉灌注化疗,能使外周血药浓度下降,胰腺组织浓度增高。本实验旨在通过观察不同浓度、不同剂量 LE 对灌注血管血流速度的影响,探讨 LE 作为载体的作用机制。

作者单位:100091 北京 解放军总医院第二附属医院放射科(李强、敖国昆);解放军总医院 介入放射科(王茂强、段留新、宋 鹏)

通信作者:王茂强

1 材料与方法**1.1 实验动物与材料**

健康杂种犬 2 只,购自我院动物实验室,体重分别为 9.0 kg 和 11 kg。20% 和 30% LE 注射液 (Intralipid®, 国药准字 H19993200),购自华瑞制药有限公司。Philips DSA 装置,RADIFOCUS 导丝(日本 TERUMO 公司),4 F C2 导管(美国强生公司),3 F Progreat 微导管(日本 Terumo 公司)。

1.2 方法

1.2.1 实验分组 LE 有 20%、30% 2 种浓度,灌注剂量有 2 ml、20 ml 2 种。按浓度和剂量组合分为 4 种不同灌注剂量和浓度(组):A(20% LE,2 ml),B(20% LE,20 ml),C(30% LE,2 ml)和 D(30% LE,20 ml)。

1.2.2 实验方法

1.2.2.1 实验组动物经静脉注射 3% 戊巴比妥钠 30 mg/kg 进行麻醉。实验动物经右股动脉穿刺并插入 4 F 动脉鞘(Seldinger 技术插管),以 4 F 眼镜蛇导管头端插入腹腔动脉开口处,4 F 导管尾端接外阀和三通,后者通过造影管连接至高压注射器。

1.2.2.2 4 F 导管置于腹腔动脉开口处造影。根据预实验结果,把高压注射器设定为:4 F 导管造影采用流率 3 ml/s、总量 3 ml、压力保护 700 atm,多次。造影设置为:冠状动脉造影,12.5 帧/s。统计从导管头端对比剂显现至脾动脉、肝动脉选定血管(三级血管分支)显影所需的帧数,作为普通导管造影的对照标准。

1.2.2.3 分别超选择性插入 3 F 微导管于肝、脾动脉起始段,把微导管与连接高压注射器的造影管相接,然后造影。根据预实验结果,把高压注射器设定为:流率 1 ml/s、总量 2 ml、压力保护 700 atm,多次。造影设置为:冠状动脉造影,12.5 帧/s。统计从导管头端对比剂显现至肝、脾动脉选定血管(三级血管分支)显影所需的帧数,作为微导管造影的对照标准。

1.2.2.4 经微导管注入 20% LE 2 ml 后造影,每 1 ~ 2 min 采集 1 次图像。直至血流速度恢复到 LE 注射前。2 h 后,再超选择性插入 3 F 微导管于肝、脾动脉起始段,经微导管注入 30% LE 2 ml 后,造影、采集及统计方法同上。

1.2.2.5 1 d 后再次将 4 F 眼镜蛇导管插入腹腔动脉开口处,造影证实血流速度与术前一致。分别将 3 F 微导管置于肝、脾动脉起始段,经微导管注入 20% LE 20 ml 后,抽出微导管、旋紧外阀。通过置于腹腔动脉开口处的 4 F 导管造影。统计从导管头端对比剂显现至脾动脉、肝动脉选定血管显影所需

的帧数。每 1 ~ 3 min 采集 1 次图像,直至血流速度恢复到 LE 注射前。经微导管注入 30% LE 20 ml 后造影,造影、采集及统计方法同上。

1.3 统计学处理

减慢帧数 = 记录帧数 - 正常帧数;减慢时间(s) = 减慢帧数/12.5。采用 CHISS 统计软件,所测数据均用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间数据比较用成组 t 检验,组间方差不齐或不服从正态分布时,采用 t' 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同浓度和剂量 LE 灌注结果

灌注前行造影确定血流速度,灌注后开始采集。结果表明 LE 灌注后即刻对血流速度产生影响,使血流速度有不同程度的减缓,各组与对照组比较差异均有统计学意义,但 A 组与 C 组、B 组与 D 组、A 组与 B 组、C 组与 D 组的减缓作用之间差异无统计学意义($P > 0.05$)。说明相同浓度、不同剂量的脂肪乳以及相同剂量、不同浓度的 LE 对血流速度的影响均差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

表 1 各组 LE 灌注后造影帧数($\bar{x} \pm s$)

组别	次数	帧数均值	标准差
对照	8	15.50	2.08
A	17	24.57	6.97
C	14	20.75	4.43
B	19	23.82	6.88
D	23	21.00	3.44

注:组间两两比较,A 组、B 组、C 组、D 组与对照组比较, P 值分别为 0.04、0.04、0.01、0.03。A 组与 C 组, $P = 0.63$;B 组与 D 组比较, $P = 0.31$;C 组与 D 组比较, $P = 0.39$;A 组与 B 组比较, $P = 0.19$ 。

2.2 各组时间-血流速度变化曲线

灌注 20% LE 2 ml,约 5 min 后血流速度恢复正常,流速减缓峰值为 18 帧(1.44 s);灌注 30% LE 2 ml 约 20 min 后血流速度恢复正常,流速最多减缓达 9 帧(0.72 s),20% LE 峰值较高。灌注 20% LE 20 ml 5 ~ 10 min 后血流速度恢复正常,流速减缓最大值为 30 帧(2.4 s);灌注 30% LE 20 ml 20 ~ 30 min 后血流速度恢复正常,流速减缓最大值为 14 帧(1.12 s),但两者减缓作用之间差异无统计学意义($P > 0.05$,图 1)。未灌注 LE 前造影显示无反流,灌注 LE 后再造影显示有反流(图 2)。

3 讨论

应用载体(如碘化油、可降解微球)携带化疗药物在栓塞治疗原发性和转移性肝癌方面已获得很大成功,其中栓塞材料的机械性堵塞肿瘤血管和化

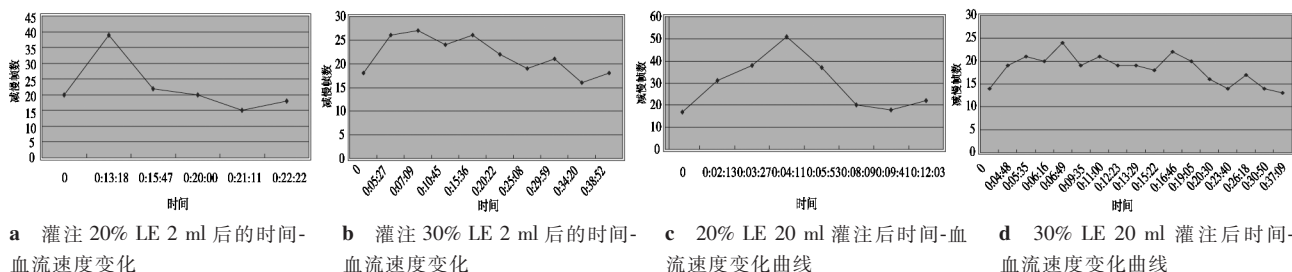


图 1 各组灌注后血流时间示意

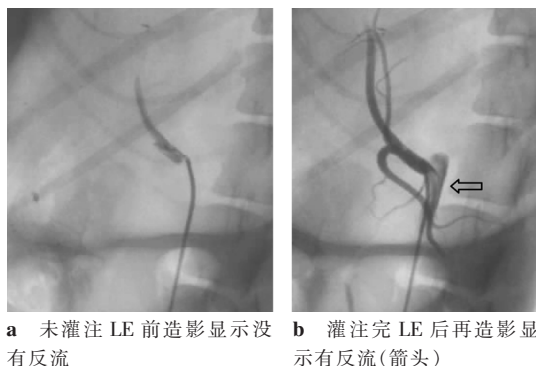


图 2 灌注 LE 前后造影表现

疗药物缓释作用是获得疗效的关键因素。正常胰腺组织对缺血高度敏感,缺血可导致急性胰腺炎的发生并促使急性胰腺炎由水肿型向坏死型发展。胰腺癌多为少血供、由多支细小血管供血,血管破坏闭塞,所以栓塞剂常不能抵达病灶,且易通过侧支血管进入正常胰腺组织,引起灾难性的后果^[2]。故胰腺癌不能象肝癌那样行常规经导管动脉栓塞化疗。虽然单纯动脉内灌注能够增加胰腺区化疗药物浓度,但维持时间短,无栓塞-化疗剂的缓释效应、也不能闭塞肿瘤的滋养血管,因此疗效有一定限度^[3]。

LE 是临床常用的静脉营养药物,能完全被机体代谢和利用,作为药物载体应用于临床对胰腺进行灌注是安全的^[4,5]。由于是亚微型微粒分散体系,LE 具有明显的淋巴系统和单核吞噬细胞系统(mononuclear phagocyte system, MPS)靶向性,即乳剂中的药物可被动靶向至淋巴液及富含 MPS 的脏器组织,可明显提高在肝、脾及淋巴等部位的药物浓度^[6]。LE 颗粒直径大小一般在 200 ~ 500 nm,而胰腺小叶内动脉的管径约 30 ~ 50 μm ,毛细血管管径为 6 ~ 9 μm ,所以对胰腺血管并无栓塞作用,避免了栓塞并发症的出现。

本实验结果表明 20% LE 使血流速度减慢程度明显,而 30% LE 造成血流速度减慢的持续时间更长。结果提示如果用 20% LE 灌注时采用脉冲式推注法,推 2 ml 后停 4 ~ 5 min,然后再推第 2 次,这

样灌注更符合混悬剂的血流动力学特点,使进入靶血管的药物更多,还可减少通过侧支流走的化疗药的量。由于 30% LE 血流速度恢复时间慢,实际操作中不可能灌 2 ml 混悬剂后,间隔 20 min 再灌第 2 次,而且 20 min 时间内在血流的冲刷下,药物浓度将会稀释,所以如果需要用 30% LE 应持续缓慢推注,推注时间应大于 30 min。

20%与 30% LE 制作工艺、理化性质基本相同。两者渗透压略有不同,20% LE 渗透压为 350 mOsm/kg. H_2O ,而 30% LE 渗透压为 310 mOsm/kg. H_2O 。另外,30%浓度的 LE 中三酰甘油所占比率较高。通常情况下,LE 中三酰甘油含量愈多,其颗粒直径愈大,稳定性亦愈差^[7]。两种浓度的 LE 灌注后,血流速度减缓的程度与持续时间不同,可能与两者的渗透压不同以及 30% LE 颗粒直径略大有关。

[参考文献]

- [1] 傅德良,倪泉兴,虞先浚,等. 胰腺区域性动脉灌注治疗胰腺癌的实验研究[J]. 中华医学杂志, 2002, 82: 371 - 375.
- [2] Homma H, Doi T, Mezawa S, et al. A novel arterial infusion chemotherapy for the treatment of patients with advanced pancreatic carcinoma after vascular supply distribution via superselective embolization[J]. Cancer, 2000, 89: 303 - 313.
- [3] 郑家平,叶强,顾伟中. 胰腺癌的血管介入治疗[J]. 介入放射学杂志, 2004, 13: 373 - 375.
- [4] Tamilvanan S, Benita S. The potential of lipid emulsion for ocular delivery of lipophilic drugs [J]. Eur J Pharm Biopharm, 2004, 58: 357 - 368.
- [5] 吴海福,张宏伟,左焕琛,等. 脂肪乳剂对犬急性坏死性胰腺炎自然病程的影响[J]. 中华实验外科杂志, 1995, 12: 129 - 130.
- [6] Nomura T, Koreeda N, Yamashita F, et al. Effect of particle size and charge on the disposition of lipid carriers after intratumoral injection into tissue-isolated tumors[J]. Pharm Res, 1998, 15: 128 - 132.
- [7] 齐可民,江载芳. 脂肪乳剂的研究与应用进展[J]. 国外医学-儿科学分册, 2003, 30: 251 - 253.

(收稿日期:2008-09-09)

不同浓度脂肪乳对血流速度影响的实验研究

作者：[李强](#)，[王茂强](#)，[段留新](#)，[宋鹏](#)，[敖国昆](#)，[LI Qiang](#)，[WANG Mao-qiang](#)，[DUAN Liu-xin](#)，[SONG Peng](#)，[AO Guo-kun](#)

作者单位：[李强,敖国昆,LI Qiang,AO Guo-kun\(解放军总医院第二附属医院放射科,北京,100091\)](#)，[王茂强,段留新,宋鹏,WANG Mao-qiang,DUAN Liu-xin,SONG Peng\(解放军总医院介入放射科\)](#)

刊名：[介入放射学杂志](#) **ISTIC** **PKU**

英文刊名：[JOURNAL OF INTERVENTIONAL RADIOLOGY](#)

年，卷(期)：2009，18(7)

被引用次数：0次

参考文献(7条)

1. [傅德良,倪泉兴,虞先浚 胰腺区域性动脉灌注治疗胰腺癌的实验研究\[期刊论文\]-中华医学杂志](#) 2002
2. [Homma H,Doi T,Mezawa S A novel arterial infusion chemotherapy for the treatment of patients with advanced pancreatic carcinoma after vascular supply distribution via superselective embolization](#) 2000
3. [郑家平,叶强,顾伟中 胰腺癌的血管介入治疗\[期刊论文\]-介入放射学杂志](#) 2004
4. [Tamilvanan S,Benita S The potential of lipid emulsion for ocular delivery of lipophilic drugs](#) 2004
5. [吴海福,张宏伟,左焕琛 脂肪乳剂对犬急性坏死性胰腺炎自然病程的影响](#) 1995(12)
6. [Nomura T,Koreeda N,Yamashita F Effect of particle size and charge on the disposition of lipid carriers after intratumoral injection into tissue-isolated tumors](#) 1998
7. [齐可民,江载芳 脂肪乳剂的研究与应用进展\[期刊论文\]-国外医学-儿科学分册](#) 2003

相似文献(1条)

1. 学位论文 [李强 脂肪乳作为溶剂行胰腺区域性动脉灌注化疗治疗胰腺癌的实验研究](#) 2008

目的：探讨以脂肪乳替代生理盐水作为溶剂行胰腺癌区域性动脉灌注化疗对胰腺的影响及作用机制。

材料和方法：

第一部分通过动物实验，观察脂肪乳替代生理盐水作为溶剂对胰腺的影响及作用机制。用24只健康杂种犬，随机分为4组，每组6只，各组用顺铂剂量均为4mg/kg/体重。实验组以20%脂肪乳为溶剂，剂量分别为2ml/kg/体重(A组)和1ml/kg/体重(B组)。对照组以生理盐水为溶剂，剂量分别为2ml/kg/体重(C组)和1ml/kg/体重(D组)。数字减影动脉造影术(DSA)引导下分别置管至脾动脉起始部，实验组灌注顺铂、脂肪乳混合液，对照组灌注顺铂-生理盐水溶液。分别于给药后即刻、3min、5min、10min、20min、30min、40min、50min、60min采集门静脉血和股静脉血，测定顺铂的血药浓度。60min后处死实验动物，采集胰头、胰体、胰尾、胰周淋巴结、肝、脾、肾、心脏、门静脉、空肠上段组织，测定顺铂的组织内匀浆浓度，并观察组织病理改变。

第二部分观察脂肪乳对血流速度的影响。以20%和30%的脂肪乳作为溶剂行动脉灌注，灌注剂量分别为2ml和20ml，分为4组：I组(20%LE，2ml)、II组(20%LE，20ml)、III组(30%LE，2ml)、IV组(30%LE，20ml)。用2只健康杂种犬，DSA引导下分别置管于肝动脉、脾动脉进行灌注。统计各组从导管开口造影剂出现至脾动脉、肝动脉选定血管出现所需的帧数，并记录造影时间。

结果：

(一)第一部分：

1、顺铂时间-血药浓度曲线变化4组实验犬的时间-血药浓度曲线变化基本相似，至30min处曲线均有一抬高。门静脉血顺铂浓度高于股静脉。同一时间点，大多数脂肪乳组的浓度均值低于生理盐水组。

药-时曲线下面积(AUC)和峰浓度(Cmax)，脂肪乳组明显低于生理盐水组，而清除率(t1/2)脂肪乳组则明显长于生理盐水组，均有统计学差异。

脂肪乳组中，A组和B组脂肪乳剂量相差一倍，B组的混合液中顺铂浓度较高。B组的AUC、Cmax明显低于A组，而t1/2则长于后者，均有显著统计学差异2、组织中顺铂浓度的比较对照组中各组织的顺铂浓度均未测出，实验组中仅胰腺和脾脏能够测定顺铂浓度。其中，B组的胰体、尾中顺铂含量较A组增高(t=2.523，p=0.03；t=2.727，p=0.02)，而胰头和脾脏组织中的顺铂浓度两组无统计学差异。

3、病理检查

病理检查所见：实验组犬胰腺、胰周淋巴结、肝脏、脾脏少量炎细胞浸润，血管扩张充血，血管内见脂肪乳颗粒。其余组织无显著病理变化。

(二)第二部分：

1、不同浓度和剂量的脂肪乳灌注后对血流速度均产生减缓作用，均有统计学差异(p<0.05)。

2、不同浓度和剂量的脂肪乳灌注后对血流速度产生的减缓作用不同，表现为血流速度减缓的持续时间和最大减缓速度(减缓峰值)不同。I组约5分钟血流速度恢复正常，II组须5~10分钟，III组须20分钟，IV组须20~30分钟。流速减缓峰值I组为18帧(1.44秒)，II组为30帧(2.4秒)，III组为9帧(0.72秒)，IV组为14帧(1.12秒)。结果表明，30%脂肪乳造成血流速度减缓程度比20%脂肪乳轻，但持续时间长。

结论：

脂肪乳灌注后造成局部血流速度减慢。脂肪乳作为溶剂比生理盐水作为溶剂可使顺铂在胰腺的浓度显著增高、进入血循环的药物总量减少。进入组织的药物量与脂肪乳内所含顺铂的浓度有关，浓度越高，进入组织内的药物越多。以20%脂肪乳作为溶剂灌注，安全性较好。

本文链接：http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_jrfsxzz200907013.aspx

授权使用：中国科学技术大学(zgkx.jsdx)，授权号：67942b7f-c43c-4d54-ad96-9df6017cd41b

下载时间：2010年9月19日