

• 血管介入 Vascular intervention •

三丙烯微球在部分性脾栓塞治疗继发性脾功能亢进中的临床应用

郝伟远, 虞希祥, 朱国庆, 林永胜, 游梦星

【摘要】 目的 评价三丙烯微球在部分性脾动脉栓塞(PSE)治疗肝硬化脾功能亢进(脾亢)中的临床疗效。方法 30例肝硬化合并脾肿大、脾亢患者行PSE,16例使用明胶海绵,14例使用三丙烯微球。栓塞面积一般在40%~80%。术后随访观察患者外周血白细胞、血小板计数变化及不良反应。结果 6个月后28例患者血白细胞、血小板恢复正常,明胶海绵组有2例复发。三丙烯微球组与明胶海绵组在脾栓塞治疗中疗效无统计学差异($P > 0.05$),但对比明胶海绵组,三丙烯微球栓塞术后疼痛较轻,持续时间缩短,且具有易操作的优点。结论 三丙烯微球用于脾动脉栓塞治疗脾亢有效、易操作,同时能减轻术后不良反应。

【关键词】 三丙烯微球;脾功能亢进;栓塞;栓塞材料;治疗性

中图分类号:R551.1 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2011)-02-0112-04

Clinical application of trisacryl gelatin microsphere in partial splenic embolization for secondary hypersplenism HAO Wei-yuan, YU Xi-xiang, ZHU Guo-qing, LIN Yong-sheng, YOU Meng-xing. Department of Interventional Radiology, the Third Affiliated Hospital, Wenzhou Medical College, Ruian 325200, China

Corresponding author: YU Xi-xiang

【Abstract】 **Objective** To evaluate partial splenic embolization (PSE) with trisacryl gelatin microsphere in treating secondary hypersplenism. **Methods** Thirty patients with hypersplenism were treated with PSE. The patients were randomly divided into two groups. Trisacryl gelatin microsphere used as the embolic material was employed in study group ($n = 14$), while Gelfoam was employed in control group ($n = 16$). The occlusive area was controlled within 50% to 80%. All patients were followed up for six months. After the PSE procedure the peripheral white blood cell (WBC) count and the platelet (PLT) count were determined, and the adverse reaction was observed. **Results** Six months after the treatment, both WBC and PLT counts fell to normal in 28 patients, and recurrence was seen in two patients of control group. No significant difference in clinical therapeutic results existed between two groups. However, the abdominal pain in the patients of study group was obviously mild and lasted shorter than that in the patients of control group. In performing the embolization procedure, the embolic agent trisacryl gelatin microsphere was easily to be managed. **Conclusion** Used as an embolic agent in partial splenic embolization for secondary hypersplenism, trisacryl gelatin microsphere is effective and safe, moreover, it is easy to be operated with fewer postoperative side effects. (J Intervent Radiol, 2011, 20: 112-115)

【Key words】 trisacryl gelatin microsphere; hypersplenism; embolization; embolic material; therapy

脾肿大脾功能亢进(脾亢)的传统治疗方法是脾切除术,但易发生出血和因机体免疫功能减弱而导致严重感染,并发症多、致死率高。随着介入技术的日臻成熟,部分脾栓塞(partial splenic embolization, PSE)因其既治疗了脾亢又保留了脾

脏的免疫功能,创伤小、疗效好,已逐步取代传统的脾切除术应用于临床。目前用于脾动脉栓塞的栓塞剂多选择明胶海绵、PVA颗粒等,我们使用一种新型固体栓塞剂——三丙烯微球(商品名 Embosphere Microspheres)进行脾动脉栓塞,取得满意效果,现将经验总结如下。

1 材料与方法

1.1 临床资料

回顾性分析 2007 年 7 月—2010 年 1 月我科 30 例经临床病史、体检、实验室检查、影像学检查诊断为肝硬化伴脾亢患者资料,其中男 18 例,女 12 例;年龄 26 ~ 67 岁,平均 54 岁。临床检查脾脏呈中重度增大,外周血象三系明显降低,肝功能 Child-Pugh 分级:A 级 18 例,B 级 9 例,C 级 3 例,本组病例不包括血清总胆红素 $> 81.4 \mu\text{mol/L}$ 及肝癌伴肝硬化患者;凝血机制严重障碍者;对于大量腹水患者,术前需经积极的支持治疗使腹水降至中至低量。其中 16 例使用的栓塞剂为经高压消毒、抗生素浸泡、大小约 $1 \text{ mm} \times 1 \text{ mm} \times 1 \text{ mm}$ 的明胶海绵颗粒;14 例使用直径 500 ~ 700 μm 三丙烯微球。两组性别、年龄、Child 分级及术前血白细胞及血小板水平无显著性差异,具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 手术方法 术前保肝治疗,同时术前 3 ~ 5 d 使用抗生素净化肠道。采用 Seldinger 技术,穿刺股动脉后,在 DSA 透视下(GE 血管造影机 LCV),以 4 F ~ 5 F 的 RH 导管选择性插入脾动脉主干造影(对比剂:优维显 370,以每秒 5 ~ 8 ml,总量 15 ~ 30 ml 灌注造影),阅片后将导管头端插入脾动脉远端超过胰背动脉和胰大动脉后于脾门处,在透视监控下,采用低压漂流法技术经导管注入庆大霉素 8 万 ~ 16 万 u + 微球 + 对比剂或混有对比剂的明胶海绵颗粒(微球颗粒较小,可对脾皮质功能区栓塞,而对髓质区很少栓塞,又称脾周栓塞法),待流速减慢后停止注射,10 min 后再行脾动脉 DSA,达到预期栓塞面积后即术毕,如未达到预期面积则行再次栓塞至达到目的为止。根据脾动脉主干血流速度变化及栓塞后造影时外周脾动脉分支的栓塞情况来控制栓塞范围,栓塞面积采用估算法。两组间栓塞范围视脾脏大小、脾亢程度及肝功能状况而定,一般控制在 40% ~ 80%。

1.2.2 术后随访 随访方式以住院观察和门诊复诊为主,两组栓塞术实施后第 7、14 天,4 周,6 个月复查血常规,住院期间逐日观察患者临床表现,每周复查肝功能,4 周后复查腹部 CT、X 线胸片,同时观察发热以及疼痛的程度与持续时间。4 周左右按脾脏缩小程度和血象变化情况评估疗效。6 个月后再出现血小板减少考虑脾亢复发。术后疼痛评估根据主诉疼痛分级法(VRS)来分级^[1]。0 度:无痛。I 度:轻度,可耐受,不影响睡眠,可正常生活。II 度:

中度,疼痛明显,睡眠受干扰,需用一般性止痛、镇静、安眠药。III 度:重度,疼痛剧烈,伴有自主神经功能紊乱,睡眠严重受干扰,需用麻醉性药物。

1.3 统计方法

使用 SPSS16.0 统计软件处理,包括两样本 t 检验、卡方检验、重复测量设计的方差分析等,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 手术成功率

30 例患者均成功完成栓塞治疗,手术成功率 100%。

2.2 脾动脉栓塞术前后及不同栓塞材料对外周血 WBC、PLT 的影响

两种材料术后不同时间所测 WBC、PLT 计数均有明显统计学差异($F_{\text{WBC}} = 129.95, P_{\text{WBC}} = 0.00; F_{\text{PLT}} = 192.26, P_{\text{PLT}} = 0.00$):就临床意义而言,明胶海绵组术后 6 个月 WBC、PLT 水平对比术前有明显统计学差异($t_{\text{WBC}} = 13.03, P_{\text{WBC}} = 0.00; t_{\text{PLT}} = 24.92, P_{\text{PLT}} = 0.00$),微球组术后 6 个月 WBC、PLT 水平对比术前有明显统计学差异($t_{\text{WBC}} = 9.40, P_{\text{WBC}} = 0.00; t_{\text{PLT}} = 17.24, P_{\text{PLT}} = 0.00$)。明胶海绵组与微球组间在脾动脉栓塞术后外周血 WBC、PLT 变化无明显差异($F_{\text{WBC}} = 0.16, P_{\text{WBC}} = 0.69; F_{\text{PLT}} = 1.15, P_{\text{PLT}} = 0.29$):从各个时间点来看,栓塞后 6 个月微球组 WBC 水平与明胶海绵组无统计学差异($t_{6 \text{ 周}} = 0.84, P_{6 \text{ 周}} = 0.41$),余时间点无明显统计学差异($t_{1 \text{ 周}} = 0.14, P_{1 \text{ 周}} = 0.89; t_{2 \text{ 周}} = 0.45, P_{2 \text{ 周}} = 0.66; t_{4 \text{ 周}} = 0.01, P_{4 \text{ 周}} = 1.00$);栓塞后 PLT 水平在各个时间点明胶海绵组与微球组无明显差异($t_{1 \text{ 周}} = 0.42, P_{1 \text{ 周}} = 0.68; t_{2 \text{ 周}} = 0.11, P_{2 \text{ 周}} = 0.92; t_{4 \text{ 周}} = 0.54, P_{4 \text{ 周}} = 0.59; t_{6 \text{ 个月}} = 1.74, P_{6 \text{ 个月}} = 0.10$) (表 1)。

2.3 不良反应

2.3.1 术后疼痛 微球组与明胶海绵组患者术后均有不同程度疼痛,两组患者术后疼痛程度差异有统计学意义($\chi^2 = 5.00, P = 0.03$);两组患者术后疼痛持续时间差异有统计学意义($t = 4.57, P = 0.00$) (表 2)。

2.3.2 发热 术后两组患者均有不同程度发热,体温多在 38 ~ 39℃,有时可达 39℃以上,持续约 3 周。

2.3.3 其他 术后明胶海绵组有 1 例发生脾脓肿,微球组均未发生,两组均未发生顽固性呃逆、胰腺炎、左胸腔积液及左下肺炎和肺不张等。

表 1 两组 PSE 术前后 WBC 和 PLT 变化的比较

($\bar{x} \pm s$)

| 观察时间 | WBC 计数($\times 10^9/L$) | | PLT 计数($\times 10^{12}/L$) | |
|---------|---------------------------|-----------------|------------------------------|--------------------|
| | 明胶海绵组 | 微球组 | 明胶海绵组 | 微球组 |
| 术前 | 2.73 ± 0.36 | 2.77 ± 0.35 | 46.06 ± 6.61 | 47.14 ± 6.50 |
| 术后 1 周 | 8.39 ± 1.71 | 8.30 ± 1.64 | 92.56 ± 11.00 | 94.21 ± 10.52 |
| 术后 2 周 | 6.78 ± 1.10 | 6.95 ± 1.04 | 105.81 ± 12.26 | 105.29 ± 14.85 |
| 术后 4 周 | 5.49 ± 0.69 | 5.49 ± 0.75 | 101.50 ± 9.42 | 103.43 ± 10.04 |
| 术后 6 个月 | 5.65 ± 0.82 | 5.96 ± 1.22 | 100.88 ± 5.80 | 106.64 ± 11.16 |

表 2 两组 PSE 术后疼痛的比较

| 分组 | 疼痛的严重程度 | | | 疼痛平均持续时间(d) |
|------|---------|-----|-----|-----------------|
| | 轻度 | 中度 | 重度 | |
| 明胶海绵 | 2 例 | 9 例 | 5 例 | 7.06 ± 1.84 |
| 微球组 | 7 例 | 5 例 | 2 例 | 4.21 ± 1.52 |

3 讨论

脾脏是人体重要免疫器官,是产生血小板相关抗体和破坏血小板的主要场所,目前针对各种原因引起的脾亢,首选脾动脉栓塞术治疗。临床上多采用较细的颗粒性栓塞物作为 PSE 的栓塞材料,对脾动脉末梢进行栓塞,使栓塞水平达到吻合支以远,甚至脾窦水平,减少因吻合支供血导致脾亢复发的可能^[2]。目前多选择真丝线段、明胶海绵、PVA 颗粒等作为栓塞剂。

我们选用的栓塞材料三丙烯微球是一种新型的球型栓塞剂,由法国 Biosphere Medical 研制,微粒直径在 100 ~ 1 200 μm (规格有 100 ~ 300 μm 、300 ~ 500 μm 、500 ~ 700 μm 、700 ~ 900 μm 、900 ~ 1 200 μm),是一种包裹胶原蛋白的丙烯酸树脂微球,为亲水而不可吸收的栓塞材料,其特点是微球形态均一,表面光滑,不易聚集,易通过微导管,即使直径大于微导管的微球也可以变形通过,能够到达所要栓塞的终末部位^[3]。三丙烯微球已广泛的应用于子宫平滑肌瘤、神经系统肿瘤、骨肿瘤等的栓塞治疗中,显示出优越的栓塞性能和良好的临床疗效^[4]。其在肝癌肝动脉化疗栓塞中,栓塞性能优越,临床疗效确切,不良反应少,是一种优良的肿瘤栓塞剂^[5]。Abdella 等^[6]选择 10 例肝硬化伴脾亢的患者,用三丙烯微球栓塞脾动脉后,经过 6 个月的随访,血小板水平较术前明显提高,认为三丙烯微球用于脾动脉栓塞是有效的。我们采用脾周栓塞法,应用颗粒微球随血流漂至周围,将皮质栓塞,保留了脾脏中心部起免疫功能作用的髓质,这样既保证了治疗脾亢栓塞的充分性又保留免疫功能。其混入对比剂即可注射栓塞,保障了栓塞过程的流畅,理论上讲可明显缩短 PSE 的手术时间。我们认为三丙烯微球使用简易,可操作性明显优越于明胶海绵。

从随访结果看,微球组术后 6 个月外周血 WBC、PLT 水平比术前也明显升高 ($t_{WBC} = 9.40, P_{WBC} = 0.00$; $t_{PLT} = 17.24, P_{PLT} = 0.00$),可以认为三丙烯微球用于脾动脉栓塞是有效的。明胶海绵颗粒为最常用的中期栓塞剂,14 ~ 90 d 就被组织吸收,理论上血管再通后,势必影响疗效,从我们观察结果中,明胶海绵组术后 6 个月 WBC 及 PLT 较术前明显提高 ($t_{WBC} = 13.03, P_{WBC} = 0.00$; $t_{PLT} = 24.92, P_{PLT} = 0.00$)。同时明胶海绵组与微球组疗效统计学无明显差异 ($F_{WBC} = 0.16, P_{WBC} = 0.69$; $F_{PLT} = 1.15, P_{PLT} = 0.29$),原因考虑为明胶海绵颗粒经导管注入后可停留在直径约 1 mm 的脾动脉分支内,因为脾脏为终末供血器官,短时间的栓塞阻断血液供应后即可造成其永久性梗死,而明胶海绵颗粒被机体吸收时部分性梗死早已形成。但本研究未对两组间的远期疗效进行随访跟踪,针对其术后的复发率我们在进一步的随访研究中。

理论上,PSE 疗效与栓塞范围大小呈正相关,栓塞范围小无法取得满意效果,再次栓塞率明显提高,但大范围的栓塞将加大并发症的风险。Iida 等^[7]证实栓塞程度大于 80% 者 2 年后脾脏体积缩小约 80%,而栓塞程度小于 60% 者,在术后的早期阶段脾体积即有明显回升,说明栓塞程度直接影响术后脾脏增生及残脾体积。我们的经验是应根据术前患者 WBC 和 PLT 低下程度,肝功能 Child 分级,患者一般体质等综合因素分析,再决定栓塞范围,一般选择栓塞 40% ~ 80%。对于肝功能 Child C 级及大范围栓塞,是发生 PSE 并发症的危险因素^[8],该类患者对不良反应及并发症的耐受性极差,应适当减少栓塞面积,必要时选择多次栓塞。本组有 3 例肝功能 Child C 级的患者,采用小范围栓塞,未出现严重并发症。所有患者按上述栓塞面积栓塞术后均取得良好的治疗效果,栓塞后 6 个月,血象均回到正常水平。

栓塞方法有 2 种,其一是超选择插管至脾动脉中下极脾支或更远栓塞;其二在脾动脉远端以低压流控法注入栓塞药剂,通过反复造影与栓塞前比较控制栓塞范围。文献报道多选择脾下级的动脉,其

优点是不易弥散引起全腹膜炎,同时左下胸膜腔和肺的反应较轻,另外栓塞范围也易控制。但使用该疗法行脾栓塞时仅做到栓塞下极动脉供血区域的脾组织,是否达到理想栓塞程度不能确定,另外还存在脾栓塞区域分布不均,易致脾亢复发、胰背动脉误栓等问题。目前对于预防过度栓塞、控制栓塞范围等问题,仍在研究中。近年来不透线栓塞剂的研究及开发越来越受到国内外关注^[9],相信其在脾动脉栓塞术中将有较好的应用前景。

脾栓塞后综合征为 PSE 常见的术后反应,主要包括发热、脾区疼痛。尤其是剧烈的疼痛,往往控制不佳而对治疗失去信心。脾脏栓塞后产生的缺血坏死是引起栓塞疼痛的原因,我们发现栓塞后发生栓塞综合征的严重程度除与栓塞水平密切相关外,与所使用的栓塞剂也有一定的关系。微球组患者,我们发现术后疼痛明显较明胶海绵组轻,考虑原因有:①三丙烯微球是包裹胶原蛋白的高亲水性丙烯酸树脂微球,表面附有带电粒子,具有良好的生物相容性,引起的炎症反应较轻。②采用脾外周栓塞,仅对脾皮质功能区栓塞,而对髓质区很少栓塞,故引起栓塞后疼痛相对较轻。而明胶海绵颗粒直径 1 mm 左右,注入脾动脉后进入 1、2 级动脉分支,栓塞水平可达脾窦水平,很快产生脾脏梗死,引起脾周缺血梗死、炎性渗出及脾包膜肿胀,因此其疼痛的出现也一般为中重度疼痛^[10]。对于脾栓塞后综合征我们采用的是对症支持治疗,多取得较好的效果。脾液化坏死性脓肿是最为严重的并发症,为了预防这一严重并发症,一方面我们术前 3~5 d 使用抗生素净化肠道;另一方面,术中严格无菌操作。明胶海绵组有 1 例出现术后脾液化坏死性脓肿,经内科保守治疗后痊愈。其他严重并发症如急性胰腺炎、肝、肾功能衰竭、脾破裂和脾-门静脉血栓形成等都是较严重的并发症。我们的体会是,由于颗粒较小,应选择性插管至脾门动脉再行栓塞,以免误栓胰腺及胃短动脉。在术中避免用力过猛而造成栓塞时的反流。

综上所述,三丙烯微球作为一种新型的栓塞材料,与明胶海绵相比具有良好的栓塞效果,其还具有可操作性强,安全,术后疼痛轻的优点,在临床应用中将有很好的前景,但目前价格昂贵,不宜在低收入患者中普遍开展,其远期疗效仍待进一步的观察。

[参考文献]

- [1] 曹世龙. 肿瘤学新理论与新技术[M]. 上海: 上海科技教育出版社, 1997.
- [2] Tajiri T, Onda M, Yoshida H, et al. Long-term hematological and biochemical effects of partial splenic embolization in hepatic cirrhosis[J]. Hepatogastroenterology, 2002, 49: 1445 - 1448.
- [3] Ohta S, Nitta N, Takahashi M, et al. Degradable gelatin microspheres as an embolic agent: an experimental study in a rabbit renal model[J]. Korean J Radiol, 2007, 8: 418 - 428.
- [4] Spies JB, Allison S, Flick P, et al. Polyvinyl alcohol particles and tris-acryl gelatin microspheres for uterine artery embolization for leiomyomas: results of a randomized comparative study[J]. J Vasc Interv Radiol, 2004, 15: 793 - 800.
- [5] 邵海波, 张曦彤, 李红, 等. 栓塞微球在肝癌介入治疗中的应用[J]. 介入放射学杂志, 2008, 17: 776 - 778.
- [6] Abdella HM, Abd-El-Moez AT, Abu El-Maaty ME, et al. Role of partial splenic arterial embolization for hypersplenism in patients with liver cirrhosis and thrombocytopenia [J]. Indian J Gastroenterol, 2010, 29: 59 - 61.
- [7] Lida T, Sakino I, Akagi K. Prognosis of residual spleen after partial splenic embolization for the treatment of hypersplenism in cirrhosis[J]. Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi, 1998, 58: 152 - 156.
- [8] Hayashi H, Beppu T, Okabe K, et al. Risk factors for complications after partial splenic embolization for liver cirrhosis [J]. Br J Surg, 2008, 95: 744 - 750.
- [9] Saralidze K, van Hooy-Corstjens C, Koole LH, et al. New acrylic microspheres for arterial embolization: Combining radiopacity for precise localization with immobilized thrombin to trigger local blood coagulation[J]. Biomaterials, 2007, 28: 2457 - 2464.
- [10] 曾庆乐, 李彦豪, 陈勇, 等. 使用 PVA 微粒为栓塞剂的部分性脾栓塞术[J]. 临床放射学杂志, 2003, 22: 698 - 700.

(收稿日期: 2010-09-16)