

## • 实验研究 Experimental research •

## 不同途径肝内微囊移植对肝功能及肝血流影响的对比研究

艾昭东, 王 维, 高 峰, 容鹏飞, 郑 微, 董 琼, 刘 晟

**【摘要】 目的** 探求经门静脉及肝动脉途径肝内移植微囊对肝功能及门脉血流的影响。**方法** 将海藻酸钠在无菌条件下制作成为直径 50 ~ 500  $\mu\text{m}$  的微囊。将健康雄性犬 20 只随机分为 V 组和 A 组, V 组为经门静脉移植组, 再分为 V1、V2 组, A 组为经肝动脉移植组, 再分为 A1、A2 组; 每组动物 5 只; V1、V2、A1、A2 组分别移植微囊 16 000 个/kg、32 000 个/kg、32 000 个/kg、48 000 个/kg。微囊移植术前、术中及术后经 B 超检测动物肝脏血流动力学改变; 术前及术后预设时间抽血检测肝功能。**结果** A 组术中、术后门静脉血流速度无明显改变; V 组移植术中门脉血流减慢, 但较快恢复; 术后 1 周及以后组间差异无统计学意义。两组术后 ALT、AST 短期内均不同程度升高, 24 h 达峰值, V 组升高幅度较 A 组大; 相同移植途径、随移植量增加 ALT、AST 升高更明显; 2 周后 ALT、AST 逐渐恢复; 组间差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。**结论** 大剂量微囊肝内移植可造成对肝脏的明显损害, 经肝动脉肝内移植损伤相对较小。

**【关键词】** 微囊; 移植; 肝动脉; 门静脉; 肝功能

中图分类号: R73-36 文献标志码: B 文章编号: 1008-794X(2011)-07-0555-04

**The impact of intrahepatic microcapsule transplantation on the liver function and liver blood flow: a comparative study of different transplantation approaches** AI Zhao-dong, WANG Wei, GAO Feng, RONG Peng-fei, ZHENG Wei, DONG Qiong, LIU Sheng. Department of Radiology, Hunan Provincial Tumor Hospital, Changsha 410013, China

Corresponding author: LIU Sheng, E-mail: liu0320@xy3yy.com

**【Abstract】 Objective** To compare the impact of intrahepatic microcapsule transplantation on the liver function and liver blood flow between via portal vein approach and via hepatic artery approach. **Methods** Twenty healthy male dogs were randomly and equally divided into four groups: A1, A2, V1 and V2. For group V1 and group V2, the microcapsules were implanted into portal vein through percutaneous transhepatic approach under ultrasonographic guidance, while for group A1 and group A2, the microcapsules were implanted into hepatic artery through hepatic artery catheterization. The quantity of microcapsules implanted into group A1 and group A2 was 32 000 microcapsule/Kg and 48 000 microcapsule/Kg respectively, while for group V1 and group V2 was 16 000 microcapsule/Kg and 32 000 microcapsule/Kg respectively. Before, during and after the microcapsule transplantation ultrasonography was performed to determine the hepatic blood flow rate as well as the diameter of the portal vein. ALT, AST and the main serum liver fibrosis indexes were measured before and after the transplantation. Samples of the livers were pathologically examined before and after the operation. The results were compared between each group. **Results** No significant changes in blood flow rate of main portal vein was found after the transplantation in both group A1 and group A2. In both group V1 and group V2 the blood flow of main portal vein became slow during the procedure but recovered quickly. No significant difference in portal blood flow rate existed between each group one week after the operation ( $P > 0.05$ ). Shortly after the transplantation the ALT and AST levels showed an increase of different degree in all dogs, which reached its peak at 24 hours after the operation. The increase in ALT and AST levels was most sharp in group V2 while most minor in group A1. The ALT and AST levels gradually returned to normal two weeks later. The difference in ALT and AST levels between every group was significant ( $P < 0.01$ ). **Conclusion** Intrahepatictrans-

作者单位: 410013 长沙湖南省肿瘤医院放射科(艾昭东);  
湘雅三医院放射科(王 维、容鹏飞、郑 微、董 琼、刘 晟);  
湘雅三医院超声科(高 峰)。

通信作者: 刘 晟 E-mail: liu0320@xy3yy.com

plantation with large dose of microcapsules can cause damage to the liver. The damage caused by intrahepatic transplantation of microcapsules via hepatic artery approach is relatively less severe. (J Intervent Radiol, 2011, 20: 555-558)

【Key words】 microcapsule; transplantation; hepatic artery; portal vein; liver function

胰岛细胞移植是治疗 1 型糖尿病较为理想的方法。近年来大量研究表明肝脏是理想的移植部位<sup>[1-4]</sup>。肝内胰岛移植的途径主要有经门静脉、经肝动脉移植。

移植足够数量的活胰岛是移植成功的关键。在非人类灵长类动物的实验中,有人认为植入的新生猪胰岛的量要达 50 000 IEQ/kg 才能使得糖尿病猴较长时间脱离胰岛素<sup>[5]</sup>。但是肝内大剂量胰岛细胞移植会对肝脏产生明显损伤作用。

本研究采用大剂量与胰岛大小相仿、具有良好的生物相容性的海藻酸钠微囊经肝动脉及经门静脉肝内移植,以模拟大剂量胰岛及微囊化异种胰岛移植,比较其对肝脏损伤的差别。

## 1 材料与方法

### 1.1 研究对象及分组

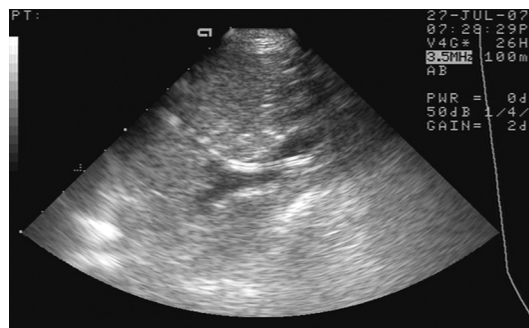
健康雄性成年犬 20 只(体重 10 ~ 13 kg),均为清洁级合格动物,随机分为 A 组和 V 组,A 组为经肝动脉移植组,分为 A1、A2 组,V 组为经门静脉移植组,分为 V1、V2 组,每组动物 5 只。A1 组移植微球量为 32 000 个/kg,A2 组移植量 48 000 个/kg,V1 组移植量 16 000 个/kg,V2 组移植量 32 000 个/kg。

### 1.2 实验方法

1.2.1 微囊的制备 1.5%(w/v) 海藻酸钠 (Sigma 公司提供)灭菌溶液,经自制的静电微囊发生器(专利号:ZL 02 2 77 032.1)制作直径 50 ~ 500  $\mu\text{m}$  的微囊。光学显微镜下计数。

1.2.2 门静脉组微囊移植 实验动物麻醉后,彩色多普勒超声(彩超)引导下经皮经肝穿刺门静脉右支分支,穿刺成功后经穿刺针置入导丝及穿刺针外鞘(图 1),经鞘管注入微囊,注入过程中彩超监测门脉血流速度,视移植剂量及门脉血流速度调整注入速度,微囊注入完毕,拔除留置针鞘时,先将留置针鞘从门静脉退至肝实质内,以明胶海绵条封堵针道以防出血。术后动物密切观察 4 h。

1.2.3 肝动脉组微囊移植 采用 Seldinger 技术,经股动脉穿刺置鞘,将 4 F 导管选择性插管至肝固有动脉,经导管缓慢注入微囊,移植过程中彩超监测



超声引导下门脉右支穿刺示:右门静脉分支及主干内见留置针声像

图 1 微囊门静脉移植组

门脉血流速度。微囊注入方法同上,移植完毕后拔管、拔鞘,穿刺部位压迫止血、后加压包扎。

1.2.4 观察指标 移植术前,术中,术后 1、6、12、24、36、48 周彩超监测动物肝脏的门脉主干直径及血流速度。移植术前及术后 24 h 及术后 1、2、4、6、9、12、24、36、48 周抽血 2 ml 检测 ALT、AST。

### 1.3 统计学处理

所有数据经 SPSS12.0 for windows 统计软件包处理,统计学分析方法采用多因素多水平重复测量资料的方差分析法,数据均以  $\bar{x} \pm s$  表达,以  $\alpha = 0.05$  为检验水准。

## 2 结果

### 2.1 移植前、后彩超检测门脉主干血流速度改变

A 组,移植术中门脉主干管径及血流速度无明显变化。V 组移植术中可见门脉速度减慢,其中 V1 组门脉无扩张,微囊移植后 30 min 门脉主干血流速度恢复术前水平。V2 组移植术中可见门脉管径扩张,微囊移植后 30 min 门脉血流速度仍然减慢,术后 1 周门脉管径及血流速度基本恢复至术前水平。移植前、移植后 B 超检测门脉主干血流速度改变见表 1,组间差异无统计学意义( $P > 0.05$ )

### 2.2 移植前后 ALT、AST 变化

2.2.1 ALT 变化 各组移植前后 ALT 值的变化见表 2。

A 组和 V 组间 ALT 值变化差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。不同途径,相同微囊量组 V2 组、A1 组比较,两组间 ALT 值差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。

**表 1** 各组移植后门脉主干血流速度变化(s)(cm/s)

组别	A1组	A2组	V1组	V2组
术前	24.2 ± 4.43	21.4 ± 4.39	25.0 ± 4.0	22.0 ± 6.0
术后				
1周	25.8 ± 4.32	23.0 ± 3.87	27.6 ± 4.03	24.4 ± 5.27
6周	24.8 ± 3.96	21.6 ± 3.87	23.6 ± 5.27	18.6 ± 3.13
12周	23.6 ± 4.15	22.0 ± 3.53	23.4 ± 5.41	22.8 ± 5.35
24周	23.8 ± 5.63	22.4 ± 4.50	24.0 ± 4.63	22.6 ± 4.92
36周	23.8 ± 4.65	21.6 ± 4.72	22.2 ± 2.49	19.8 ± 5.84
48周	25.4 ± 6.06	24.8 ± 4.54	24.4 ± 4.61	19.4 ± 4.72

**表 2** 移植前后不同时间各组 ALT 变化(u/L)

时间	A1组	A2组	V1组	V2组
术前	30.00 ± 7.90	26.40 ± 10.40	11.00 ± 3.00	27.80 ± 6.61
术后				
1 d	135.40 ± 44.77	239.40 ± 37.63	181.0 ± 107.31	318.0 ± 77.62
1周	51.60 ± 10.69	74.60 ± 53.21	39.80 ± 17.96	89.00 ± 8.27
2周	34.00 ± 8.33	33.40 ± 11.56	25.20 ± 10.64	44.00 ± 7.51
4周	26.40 ± 6.58	19.60 ± 8.73	15.80 ± 5.67	35.60 ± 6.91
6周	29.40 ± 9.23	18.60 ± 11.58	16.80 ± 1.30	33.80 ± 8.75
9周	36.00 ± 8.24	25.40 ± 14.77	20.80 ± 2.38	31.00 ± 7.81
12周	33.80 ± 5.37	24.80 ± 4.49	20.80 ± 6.72	34.20 ± 11.25
24周	30.20 ± 9.96	30.00 ± 13.21	23.00 ± 5.65	41.20 ± 5.21
36周	36.20 ± 5.26	39.60 ± 8.87	28.60 ± 17.54	46.40 ± 8.26
48周	40.6 ± 8.96	36.6 ± 11.08	32.4 ± 14.48	53.2 ± 11.48

### 2.2.2 AST 变化 各组移植后 AST 变化见表 3。

A 组 AST 术后 24 h 亦升高,但升高幅度不如 V 组显著,V2 组上升幅度最大,组间差异有统计学意义( $P < 0.02$ )。不同途径,相同微囊数量 V2 组与 A1 组间、V1 与 V2 组间差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

**表 3** 移植前后不同时间各组 AST 变化(u/L)

时间	A1组	A2组	V1组	V2组
术前	34.60 ± 6.95	50.40 ± 15.07	41.00 ± 8.03	55.40 ± 18.47
术后				
1 d	147.80 ± 56.46	223.20 ± 117.36	241.60 ± 120.93	421.40 ± 141.93
1周	52.60 ± 12.74	51.00 ± 13.91	42.20 ± 12.57	56.60 ± 29.04
2周	45.40 ± 21.05	51.40 ± 25.45	43.20 ± 11.03	45.00 ± 19.78
4周	42.80 ± 15.05	81.40 ± 26.61	46.80 ± 16.28	38.80 ± 7.72
6周	38.80 ± 10.54	50.60 ± 16.62	42.80 ± 11.05	43.40 ± 11.84
9周	43.00 ± 10.67	49.80 ± 15.73	41.40 ± 6.87	48.00 ± 16.41
12周	43.40 ± 10.40	56.20 ± 20.41	65.80 ± 45.69	99.00 ± 91.39
24周	49.00 ± 3.46	54.40 ± 17.51	49.80 ± 17.02	62.60 ± 14.32
36周	48.80 ± 10.87	66.80 ± 12.09	55.00 ± 14.01	61.00 ± 15.58
48周	46.32 ± 8.58	63.8 ± 7.22	58.2 ± 8.52	62.8 ± 12.33

## 3 讨论

肝脏是胰岛移植最理想部位。肝脏具有门静脉及肝动脉 2 组供血系统。门脉系统具有压力低、血流速度慢等特点;肝动脉压力大,血流速度快;肝门脉系统血管床面积远大于肝动脉系统。肝脏具有强大的代偿及再生能力<sup>[6]</sup>。

胰岛细胞移植的途径有经肝脏门静脉移植及经肝动脉移植。本实验采用上述 2 种途径肝内大剂

量微囊移植,模拟大剂量胰岛细胞及微囊化异种胰岛细胞移植,以比较其对肝功能及门脉血流的不同影响。

本实验是在既往实验基础上进行的进一步研究<sup>[7-8]</sup>。我们采用高纯度海藻酸钠制做的微囊生物相容性好<sup>[7-11]</sup>。

胰岛细胞作为外来物移植入肝内,长期存留于肝脏门脉或肝动脉系统及肝窦中,阻塞血管系统,必将引起肝脏损害。本实验移植微囊后 24 h,各组动物 ALT、AST 短时间内显著增高,相同途径 ALT、AST 升高的幅度与移植量呈正相关;相同剂量下,经门静脉移植组较经肝动脉移植组升高的幅度更大;各组间差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。各移植组 ALT、AST 升高反映了微囊对肝脏的损害;微囊经门静脉或肝动脉移植后停留于血窦及窦前血管内,引起相应区域肝细胞缺血缺氧导致损伤。相同途径下移植微囊量越大,阻塞的血管越多,对肝脏的损害程度越大。相同剂量下经门静脉移植对肝脏损伤更大;且门静脉 32 000 个/kg 移植对肝脏的损害大于经肝动脉 48 000 个/kg 移植;因门脉压力低,血流速度慢,相同剂量的微囊经门脉移植后致血管阻塞的区域更大,且门静脉为肝脏的优势供血血管,故对肝脏的损害更大。移植术后肝脏代偿机制启动,血流得到部分代偿改善,1 周后 ALT、AST 明显下降、恢复。微囊移植 4 周后各组 ALT、AST 又轻度上升,48 周后仍明显高于术前水平,表明微囊移植后对肝脏的影响时间较长。

B 超监测 A1、A2 组动物移植前、移植中、移植后门静脉血流速度无明显差异,说明经肝动脉移植对肝脏门脉血流动力学的干扰小,不会对受体的门静脉系统产生明显影响。经门静脉移植组,术中门脉流速明显降低,其中 V2 组门脉直径亦明显扩张,术后 1 周血流流速稍高于术前水平,为术后出现代偿性高灌注<sup>[7]</sup>,术后 6 周后门脉流速接近术前水平。门静脉是肝脏的主要供血血管,B 超监测术中门静脉血流动力学改变,亦反映经门静脉移植对肝脏整体血流干扰更大,与门静脉压力低、血流速度缓慢有关。移植 1 周后,门脉血流速度各组间差别无统计学意义,为肝脏的强大代偿调节作用所致。

### [参考文献]

- [1] Shapiro AM, Lakey JR, Ryan EA, et al. Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-

- free immunosuppressive regimen[J]. N Engl J Med, 2000, 343: 230 - 238.
- [2] Osama Gaber A, Chamsuddin A, Fraga D, et al. Insulin independence achieved using the transmesenteric approach to the portal vein for islet transplantation[J]. Transplantation, 2004, 77: 309 - 311.
- [3] Ryan EA, Lakey JR, Paty BW, et al. Successful islet transplantation: continued insulin reserve provides long-term glycemic control[J]. Diabetes, 2002, 51: 2148 - 2157.
- [4] Owen RJ, Ryan EA, O'Kelly K, et al. Percutaneous transhepatic pancreas[J]. Radiology, 2003, 229: 165 - 170.
- [5] Cardona K, Korbitt GS, Milas Z, et al. Long-term survival of neonatal porcine islets in nonhuman primates by targeting costimulation pathways[J]. Nat Med, 2006, 12: 304 - 306.
- [6] 吴在德, 吴肇汉. 外科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 537.
- [7] 高峰, 王维, 李瑞珍, 等. 肝内不同途径移植微囊对门静脉血流动力学影响的实验研究[J]. 中南大学学报(医学版), 2008, 33: 38 - 42.
- [8] 段美红, 姜建威, 刘 晟, 等. 经门静脉及肝动脉植入微囊对肝纤维化影响的对比研究[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2009: 55 - 60.
- [9] 叶 斌, 王维, 刘 晟, 等. 经肝动脉移植微囊化新生猪胰岛细胞治疗糖尿病的实验研究[J]. 湖南医科大学学报, 2002, 27: 4 - 6.
- [10] 王维, 罗贤明, 刘 晟, 等. 经肝动脉肝内移植异种胰岛细胞治疗糖尿病的实验研究[J]. 中华放射学杂志, 1999, 33: 159 - 163.
- [11] 叶 斌, 王维, 刘 晟. 糖尿病犬经肝动脉肝内移植微囊化猪胰岛细胞的安全性和有效性[J]. 介入放射学杂志, 2006, 15: 607 - 610.

(收稿日期:2010-12-10)

## ·书 评·

### 评《介入放射学——临床与并发症》

李麟荪教授的又一新作《介入放射学——临床与并发症》要出版了,书还未出版他就将全文刻成光盘先寄给我们,要我俩作个书评,因此,我们有幸先读了。

记忆中李教授是上世纪 80 年代初就活跃在介入放射事业中,1985 年在杭州举办的全国放射学术大会上,我们在同一会上作报告,他报道的是选择性支气管动脉造影及药物灌注术,这是国内最早的一篇肺癌介入治疗的论文(此文发表在《中华医学杂志》1986 年 66 卷 4 期 P214)。此后他先后主编出版了《临床介入放射学》、《临床介入治疗学》、《介入放射学—非血管性》、《介入放射学—基础与方法》、《介入放射治疗—患者必读》、《介入放射学(教材)》等多部著作,可谓是介入高产作家,是值得介入同行好好学习的。

介入放射学从技术引进层面在 20 世纪 90 年代中期达到一个顶峰,应用范围涵盖全身各器官各系统,学术气氛姹紫嫣红,新思维、新技巧、新材料、新产品、新的从业者共筑第一个“介入盛世”。伴随琅琅盛世的“介入失误”、不良事件、意外、以及医疗纠纷、甚至医疗技术和责任事故也若隐若现、似有似无。介入放射学作为带有强烈技术色彩的应用型临床学科,并发症也必然是重要的组成要素。虽然并发症反映的是应用技术的不良结果,而背后却是体现应用技术中理论的可靠性和科学性、技术路线的规范性、以及运用该项技术者掌握该学科及相关学科知识的深度和执行能力。通读全书,我们不难触摸到李教授的良好用心!

这本书中的临床知识部分浅显直白,简明扼要,既帮助读者理解掌握,也便于随时查找参考。而各系统并发症的详细叙述并配有大量实例也是本书的一大特点。尽管有的“并发症”是介入初期才有的,现在可能不会再有,但作为一种教训还是值得提供深思的。

文中引经据典作了许多深入探讨,很有价值。可惜的是:如果参考文献在文中备有相应角注则会对读者更有益。此外,由于编者众多,各人写作的特点、风格、措词与繁简程度均有明显差异。

李教授是第一代中国介入医师的优秀代表,曾几何时,在“介入放射学”的大旗下,建立和发展中国的介入放射学是他的梦,也是我们的梦、我们的路。幸运的是在这条满赋光荣和理想的科学大路上,我们始终一起前进,希望明天会更好。

肖湘生 单 鸿