

聚丙烯腈多块共聚物肾动脉栓塞的实验研究

顾伟中 Daniel P.Link* Henry Tesluk* Ken Blashka*

摘要: 聚丙烯腈(PAN)可作为一种新型的治疗用栓塞剂。本研究旨在检测 PAN 的二种液态制剂和其固态微粒制剂(微粒直径 100~400 微米)的栓塞效果。将 18 只白兔平均分成三组,分别用上述的一种制剂进行单侧肾动脉栓塞。PAN 对所有被栓塞的肾脏均能造成梗塞。采用血管造影和病理检查观察其梗塞效用,结果表明 PAN 是一个可靠而有效的肾动脉栓塞剂。

关键词: 肾动脉 栓塞术 聚丙烯腈

Experimental Renal Embolization: Preliminary Results With Polyacrylonitrile-Based Multi Block Copolymers

Gu Wei-Zhong, et al. Department of Radiology,
Shanghai Railway Hospital, Shanghai 200072

ABSTRACT: Preparations of polyacrylonitrile (PAN) are now being considered as possible new therapeutic embolization agents. This study evaluated two different liquid PAN formulations and a solid particle form (particle diameters, 100-400 μ m). Eighteen rabbits underwent unilateral renal embolization with one of the three different preparations (n=6 in each group). PAN was effective in causing infarcts in all embolized kidneys, which were documented with both angiograms and pathologic findings. These preliminary results show that PAN may have promise as an effective agent for clinical renal embolizations.

Key words: Renal artery Embolization Polyacrylonitrile (PAN)

液态或微粒的聚丙烯腈(Polyacrylonitrile, PAN)制剂可作为栓塞剂使用。PAN 的基质是一种亲水性的聚合物。每条聚合链包含许多硬块(hard block)和软块(soft block),硬块带有腈基团,软块带有亲水性基团。硬块在 PAN 的水凝胶中形成晶状结构,而软块的亲水性基团为丙烯酸(acrylic acid)的衍生物^[1]。硬块和软块间不同比例的组合,可制成十分坚硬的工业塑料,乃至十分柔软的水凝胶^[1,2]。用二甲基亚砷(dimethyl sulfoxide, DMSO)作为溶剂的液态 PAN 在遇到血液时,其中的 DMSO 迅速与血中的水份交换, PAN 的硬块逐发生凝固。最初,在注入血管内 PAN 团块的表面形成一层薄膜,随着 DMSO 的不断弥散, PAN 团块就变硬并堵塞血管。在上述变化的早期, PAN 团块尚柔软而易于变形,在血流冲击下可分散并进入较小血管。本研究旨在检测 PAN 的两种液

态制剂和一种固化微粒制剂的栓塞效用。

材料和方法

注射用 PAN 由厂方提供(Kingston Technologies; Dayton, NJ),包括 10%和 5%二种液态制剂和 100~400 μ m 的固化微粒制剂。

选用 18 只新西兰白兔,体重 2.0~3.5kg,随意分成 3 组,每组 6 只。用 Helothane 经面罩吸入麻醉。切开股动脉,插入 F₃ 导管,在导管经过右肾动脉开口处时,任其自然弹入右肾动脉内。第 1 组注入 10% PAN 胶 0.2ml,第 2 组注入 5% PAN 胶 0.2ml,第 3 组注入 PAN 的固化微粒 10mg。均用 OT 针筒注射。第 1、2 组在注 PAN 胶前先用 DMSO 灌注导管,注 PAN 胶后再用 DMSO 冲洗导管。栓塞前后 5

作者单位: 200072 上海铁路局中心医院放射科

* University of California, Davis Medical Center

分钟注射 Renografin60 1ml 作 DSA。术后 1~5 周再对栓塞肾作 DSA。然后处死动物,取出肾脏作大体及显微镜检查。另外取用 2 只兔子,注入微粒后即予解剖,检查肺部有无栓塞。

在血管造影片上,按肾动脉栓塞水平分为 3 类:主肾动脉栓塞(MAB),叶间动脉或弓形动脉的节段性肾动脉栓塞(SAB),累及小叶间动脉的外周肾动脉栓塞(PAB)。同一肾脏同时出现不同水平栓塞时一并予以统计。尸解后肾脏标本用福马林液固定,选取病变部位组织制取 6 微米厚的石蜡切片,行 HE 染色。

结 果

一、血管造影表现

栓塞前血管造影片均示正常。用投影放大 X 线片的方法,并以 F₃ 导管内径(0.56mm)作参照,测量 10 例肾脏的血管管径,得出主肾动脉为 $1.49 \pm 0.45\text{mm}$,叶间动脉为 $0.60 \pm 0.15\text{mm}$,弓形动脉为 $0.40 \pm 0.07\text{mm}$ 。

注栓塞剂后造成肾动脉不同水平的堵塞,在造影片上有不同的表现。主肾动脉栓塞(MAB)表现为主肾动脉截断或局部内腔变窄(图 1),节段性肾动脉栓塞(SAB)在造影片上肾动脉分支表现为“枯枝”状,或表现为节段性肾染色缺损(图 2),外周肾动脉栓塞(PAB)在造影片上肾实质呈斑驳状染色(图 3)。有时在同一肾脏内可同时见到不同水平栓塞的改变。

栓塞后 5 分钟造影片上,10%凝胶组 6 例肾脏均有 MAB 改变,其中 4 例肾脏尚有局部的 SAB 改变。5%凝胶组 6 例肾脏均有 SAB 表现,其中 3 例肾脏尚见主肾动脉变窄,1 例肾脏有局部 PAB 改变。微粒组 6 例肾脏均呈 PAB 改变,其中 1 例尚有局部 SAB 表现。

尸解前造影,10%及 5%凝胶组均以 MAB 及 SAB 为主要改变。微粒组表现为 SAB 或

二、大体病理改变

10%和 5%凝胶组的肾脏,其外表和切面均示缺血和较大面积的梗塞。微粒组肾表面呈白色斑驳状梗塞区,切面见肾皮质有散在梗塞灶(图 4)。

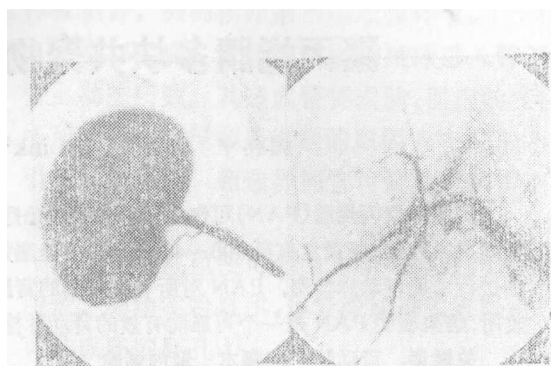


图1 右肾 DSA。a 注 10%PAN 前,血管显示正常。b 注 PAN 后 5 分钟,右肾动脉主干完全堵塞。

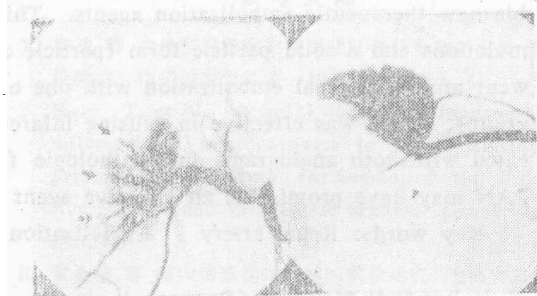


图2 右肾 DSA。如果叶间动脉和/或弓形动脉栓塞,则显示为“枯树”征(a)或肾的节段性染色缺损(b)



图3 注入 PAN 固化微粒后右肾 DSA。肾呈斑驳状染色,表示小叶间和/或更小动脉的弥漫性栓塞。

三、显微镜检查

18例实验肾脏均显示有弥漫或大片的梗死区,表现为核染色消失,细胞破碎。PAN在HE染色下呈深蓝色,显示为无定形结构,其周围无炎症反应(图5)。10%凝胶组的肾标本切片,4/6例可在主肾动脉中见到PAN,微粒组仅可在肾髓质和肾皮质区内见到栓塞物,5%凝胶组在上述部位中均可发现栓塞物。另2例注射微粒后立即解剖的肺组织标本中无栓塞剂发现。



图4 微粒组栓塞肾的大体形态。a.外表呈斑状状。
b.切面上皮质有灶性梗塞。

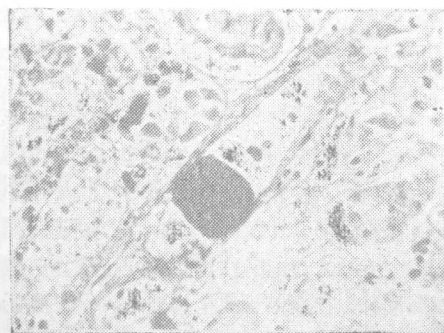


图5 微粒栓塞肾的显微镜切片。微粒位于皮质深部十分小的动脉内。(HE, X40)

讨 论

理想的栓塞剂应与人体组织有良好的相容性,使用方便,能根据需要而有效地产生不同管径血管的栓塞。当前在临床和实验中使用多种栓塞材料,如明胶海绵,钢圈,可脱离球囊等,

近期文献上也有 Vilan^[3], EVAL^[4]等新型栓塞材料的报道。PAN和EVAL都能溶于DMSO,遇水时DMSO与水分子交换,PAN即凝固而变为固体。EVAL在3例颅内动静脉畸形病员中已取得成效^[4],此初步经验表明凝胶类制剂可用于临床栓塞治疗。

本研究表明,PAN可产生持久的栓塞效用。大体上,10%凝胶产生近侧较大血管的栓塞,微粒造成远侧细小血管的栓塞,5%凝胶的栓塞水平大致界于二者之间。因此,调整凝胶浓度有助达到预期的栓塞要求。PAN对肾组织无不良作用,有良好的组织相容性。同时PAN制剂可经细至F₃的导管注射,不会像IBC那样发生导管与血管壁的粘连。

PAN尚有一个潜在的优点,它能吸收溶于水的分子,诸如造影剂,抗生素和化疗药物。这种吸收特性和它们向外释放弥散的速率值得作进一步的研究。

作为PAN溶剂的DMSO最近在美国已获准用于某些临床工作,如膀胱灌注治疗间质性膀胱炎,加入新鲜血小板中作为冻结时的保护剂。DMSO小剂量使用时几乎没有毒性作用^[6]。有报道DMSO可引起实验猫的动脉痉挛^[6],这或许反可增强PAN的栓塞效果。Taki等^[4,7]根据在神经损伤时静注DMSO的经验,认为对DMSO神经组织不具毒性。即使使用大剂量的高浓度DMSO,其毒性作用(半致死量19~28g/kg)也远低于无水酒精(半致死量13.7g/kg)等其它类溶剂。因此DMSO可作为PAN的溶剂而安全地用于人体。

PAN仅是水凝胶族中的一个制剂,水凝胶族具有广泛的特性可资利用^[8]。本文仅对水凝胶作为栓塞剂使用的一个探索性的研究。

参 考 文 献

1. Stoy VA. New type of hydrogel for controlled drug delivery. J Biomater Appl 1989; 3:553.
2. Chvapil M, Droegemuller W, Meyer T, et al.; New synthetic laminaria. Obstet Gynecol 1982; 60:729.
3. Peregrin JH, Kaspar M, Haco M, et al. New

- occlusive agent for therapeutic embolization tested in dogs. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1984; 7:97.
4. Taki W, Yonekawa Y, Iwata H, et al. A new liquid material for embolization of arteriovenous malformations. *AJNR* 1990; 11:163.
 5. Doppman JL, Aven W, Bowman RL, et al. Arapid polymerizing polyurethane for transcatheter embolization. *Cardiovasc Radiol* 1978; 1:109.

6. Herschler R, Jacob SW. The case of dimethyl sulfoxide. In: Lasagna L, ed. *Controversies in therapeutics*. Philadelphia: Saunders, 1980; 519.
7. Marshall LF, Camp PE, Bowers BSN. Dimethyl sulfoxide for the treatment of intracranial hypertension: a preliminary trial. *Neurosurgery* 1984; 14:659.
8. Sprinck L, Vacik J, Kopecek J; Biological tolerance of ionogenic hydrophilic gels. *J Biomed Mater Res* 1973; 7:123.

肝动脉化疗并栓塞治疗肝癌并发急性胰腺炎 2 例

卢小军 吴锦章 朱松英 高发年 顾永传 程永德

肝动脉化疗并栓塞治疗肝癌并发急性胰腺炎,虽不多见,但病情凶险,易致死亡。现将我们遇到的 2 例报告如下:

〔例 1〕患者女,53 岁。院外体检 B 超发现肝内占位性病变,经 CT、MRI 检查诊断为“原发性肝癌”,于 1992 年 12 月 6 日来院治疗。查体无阳性体征发现。肝肾功能、心电图等检查均正常。12 月 10 日行选择性肝动脉造影及肝动脉化疗性栓塞。造影后经导管推注 ADM40mg,VP16 200mg,MMC 微囊 40mg 及 40% 碘化油乳剂 20ml。术后重复肝动脉造影,示导管头退至肝总动脉,肝固有动脉、胃十二指肠动脉及其分支明显增粗。操作过程顺利,术后 14 小时患者出现剧烈上腹部疼痛,呼吸急促,36 次/分,口唇紫绀,血压测不到,意识淡漠,心率 140 次/分,律齐,腹平坦,腹部无压痛,肝脾未及,诊断性腹腔穿刺。血白细胞 $7.6 \times 10^9/L$,血清淀粉酶 1264 卡拉维单位,血 $Ca^{2+} 1.6 mmol/L$, $K^+ 4.5 mmol/L$, $Na^+ 143 mmol/L$,血气分析: pH 7.129, $PaCO_2 5.28 kPa$, $PaO_2 15.14 kPa$ ($FIO_2 3L$ 分/), $HCO_3^- 13.1 mmol/L$, $BE -15.9 mmol/L$,给予积极的抗休克,纠正酸中毒,强心、利尿、扩血管等抢救,症状不见好转,终因并发急性左心衰竭、急性肾功能不全、ARDS 等多脏器功能衰竭而死亡。

〔例 2〕患者男,68 岁。胃癌术后 2 年出现上腹疼痛,B 超检查见肝内多发性占位。于 1989 年 7 月 4 日入院。查肝功、AFP 均正常,CEA 62.8 毫微克,诊断胃癌术后肝转移。于 7 月 19 日第一次行肝动脉灌注化疗与栓塞治疗。手术顺利,术后无不良反应,肝脏明显缩小。8 月 24 日第二次行肝动脉化疗栓塞。导管超选择进入肝动脉后,注入顺铂 70mg、5-Fu 1000mg,丝裂霉素 8mg,碘化油 10ml。术中病人即感上腹隐痛。当日下午和晚上病人出现上腹部阵发性剧痛,体温 $38.6^\circ C$,

呕吐一次咖啡色胃内容物约 100ml,第二天查血白细胞 $34.4 \times 10^9/L$,尿淀粉酶 7166 单位,大便隐血 +。经禁食、补液、解痉镇痛止血等治疗 10 余天,病情渐缓解,血像,尿淀粉酶渐降至正常。但上腹痛仍间歇性发作。10 个月后因癌肿广泛转移,全身衰竭而死亡。

讨论: 肝动脉栓塞并发急性胰腺炎国内尚少报道。胰腺头部及体部主要由胰十二指肠上下动脉供血,其中胰十二指肠上动脉由胃十二指肠动脉发出。例 1,肝动脉栓塞性化疗前,肝固有动脉直径约 2.9mm,栓塞后肝固有动脉直径增粗至 5.1mm,胃十二指肠动脉及其分支亦明显增粗,显然由于药物微囊及碘化油乳剂致肝动脉远端栓塞后,近端肝动脉内压力增高,使导管头退至肝总动脉,从而有可能致药物微囊及碘化油乳剂反流入胃十二指肠动脉及其分支,引起靶血管外栓塞。因此我们认为,注射栓塞剂时压力不能过大,速度不能太快,同时应密切监视导管头位置与栓塞剂的走向,严防误栓。当肝动脉栓塞后,出现剧烈的腹痛及不明原因的休克时,除应考虑胆囊动脉误栓外,还需警惕急性胰腺炎。

例 2 系胃大部切除术后病人,由于胃切除时结扎胃网膜右动脉和有关血管,而胃网膜右动脉又是胃十二指肠动脉的一个大分支,如果这时注入的栓塞剂返流进入胃十二指肠动脉,栓塞剂可能全部进入胰十二指肠动脉,这样引起急性胰腺炎的机会更多,因此对胃术后病人更需谨慎小心。导管必须超选择进入肝固有动脉,否则不能灌注栓塞剂。栓塞剂的注射压力与速度一定要控制,绝对不能任其反流。

作者单位: 310014 杭州市,中国人民解放军第一一七医院 卢小军、吴锦章、朱松英;上海市,中国人民解放军第八五医院 高发年、顾永传、程永德。