

· 实验研究 ·

不同途径门脉靶向给药治疗鼠肝硬化门脉高压的可行性研究

吴汉平 梁惠民 郑传胜 冯敢生

【摘要】 目的 探索合适的门脉局部给药治疗门脉高压症的途径。方法 采用四氯化碳(CCl_4)诱发的鼠肝硬化门脉高压模型。将哌唑嗪分别从下腔静脉、门静脉、肝动脉输注和脾直接穿刺给药,比较 4 种途径给药后门脉压(PVP)、下腔静脉压(ICVP)、平均动脉压(MAP)和心率(HR)的变化情况。结果 哌唑嗪经门脉、肝动脉和脾脏注入使 PVP 平均下降 18.6%、18.6%和 14.8%,三者无明显差别,明显高于下腔静脉注入,后者平均下降 10.3%。经门脉、肝动脉和脾脏注入使 MAP 下降分别为 12.4%、14.5%和 18.9%,明显低于下腔静脉注入,后者使 MAP 下降 24.1%。4 种途径对心率的影响无差别。结论 哌唑嗪经肝动脉和脾脏注入同样具有经门脉注入治疗门脉高压的优点,即降门脉压作用强,对全身血流动力学影响小,肝动脉植泵注入扩血管性降门脉压药物是临床上可采用的药物治疗门脉高压的方法。

【关键词】 高血压; 门静脉; 治疗; 肝动脉给药; 哌唑嗪

The feasible study of vasodilators in portal vein targeting infusion for treating portal hypertension WU Hanping, LIANG Huiming, ZHENG Chuansheng, et al. Department of Interventional Radiology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, 430022, China

【Abstract】 **Objective** To find out the ideal portal vein targeting injection routes for portal hypertension treatment. **Methods** 28 cirrhotic rat models with portal hypertension induced by CCl_4 were divided into 4 groups: inferior caval vein injection group, portal vein injection group, hepatic artery injection group, spleen injection group. The changes in portal vein pressure(PVP), inferior caval vein pressure(ICVP), mean artery pressure(MAP) and heart rate(HR) were monitored before and after prazosin injection. **Results** After intraportal, intra hepatic arterial or spleen injection of prazosin, larger decrease in PVP and lesser effects on MAP than intravenous injection had been induced. The effect on HR showed no difference among these four groups. **Conclusions** Hepatic artery and spleen prazosin administration have the same advantages on treatment of portal hypertension as those of intraportal infusion, that is the greater decrease on portal vein pressure, the lesser effects on systemic hemodynamics. Vasodilation drugs for hepatic artery infusion through percutaneous port catheter system by hepatic artery implantation would be an ideal method for portal hypertension treatment.

【Key words】 Hypertension; portal vein; Treatment; Hepatic artery injection; Prazosin

目前已有多种治疗肝硬化门脉高压的药物应用于临床。但由于它们为全身给药,存在用药剂量大,对全身血流动力学影响大,降门脉压效果差等缺点。随着介入放射学的发展,门脉局部给药已成为可能。我们已有实验发现,门脉局部给予扩血管药物较全身给药具有降压效果强,对全身血压影响小等优点。本文通过不同的途径注入哌唑嗪,以期找到更合适的门脉靶向给药途径。

材料和方法

一、动物与实验模型的制作

健康雄性 SD 大鼠 28 只,体重 180~245g,平均 210g。按 0.3ml/100g 体重皮下注射 60% CCl_4 油溶液(中性菜籽油稀释),双侧下腹部皮下交替注射,每 3d 注射 1 次,首次剂量加倍,共 20 次,同时饮用 10% 乙醇,即可复制成肝硬化门脉高压模型。

二、实验分组与方法

上述动物随机平均分成 4 组:下腔静脉给药组、门脉给药组、肝动脉给药组和脾脏给药组。下腔静

脉给药组给药部位为下腔静脉,门静脉给药组注药部位为肠系膜上静脉,肝动脉给药方法为胃十二指肠动脉逆行插管给药,脾脏给药方法为脾脏直接穿刺给药。给药剂量为哌唑嗪 40μg/kg,每次给予的药物均稀释至 1ml,用匀速输液泵 10min 内注完。

实验鼠在戊巴比妥钠 30mg/kg 腹腔麻醉下,行一侧颈总动脉插管,接压力换能器监测动脉压曲线,记录平均动脉压(MAP),依动脉压曲线算出心率(HR);开腹暴露门静脉主干和下腔静脉,用 8 号头皮针穿刺门静脉主干和下腔静脉,接换能器,分别测门脉压(PVP)和下腔静脉压(ICVP),并计算出门脉-下腔静脉压差(PVP-ICVP)。再行下腔静脉、肠系膜上静脉、胃十二指肠动脉插管或脾脏穿刺为注药用,接输液泵。各导管内分别注射肝素 25 万 U,以防凝血。上述操作完毕,将动物放置 30min 使其恢复生理状态才开始注药。自注药开始每 5min 记录一次观察指标参数直至注药完后 40min。

三、统计方法
计算出各组的观察指标的改变率(注药后观察值-注药前观察值)/注药前观察值×100%],用 $\bar{x} \pm s$ 表示,实验结果采用 SAS 软件 ANOVA 过程行方差分析,并用 SNK 法比较组间差别。

结 果

经 4 种途径注入哌唑嗪对肝硬化大鼠 PVP、ICVP、PVP-ICVP、MAP 和 HR 的影响见表 1。
由表 1 可见,哌唑嗪经门静、肝动脉和脾脏给药使 PVP 和 PVP-ICVP 下降的程度明显大于下腔静脉给药,且对 MAP 的影响较后者弱。4 种途径给药对 HR 的影响无明显差别。

讨 论

用药物降低门脉压预防食管胃底静脉破裂出血

是临床上治疗肝硬化门脉高压症较为重要的方法,但常用的药物因全身给药存在降门脉压效果差且不良反应大等缺点^[1,2]。我们的实验研究发现,经门脉局部靶向给予扩血管药具有降门脉压作用强、对血压和心率影响小的优点,是较理想的降门脉压给药途径^[3]。采用门脉植入导管药盒系统(植泵术)定期往门脉内给予降门脉压的药物是临床上实现门脉局部给药的较理想方法。直接门脉植泵有以下方法:①门静脉直接植管;②脐静脉再通门脉植管;③经皮肝穿门脉植管;④经颈静脉肝脾静脉肝内穿刺门静脉植管。前 2 种方法需外科手术,创伤较大;后 2 种方法为介入方法,虽创伤较小,但并发症较多,且操作技术难度大,不便临床推广。门脉局部给药除了门脉直接给药的方法外,尚有肝动脉给药和脾动脉给药的间接门脉给药途径。采用介入的方法经股动脉或锁骨下动脉行肝动脉或脾动脉植管无论是操作难度还是并发症均小于门脉直接植管,尤其是介入法肝动脉植管目前在临床上已用于晚期肝脏肿瘤的化疗^[4]。

本实验研究发现,哌唑嗪经肝动脉注入和经门脉注入一样具有较强的降门脉压作用,明显强于下腔静脉给药,且对 MAP 和 HR 的影响小于下腔静脉途径给药。脾脏给药降门脉压作用弱于门静脉和肝动脉给药,对 MAP 的影响较后两种途径稍强,但三者无统计学差别。说明经肝动脉或脾动脉给予降门脉压药治疗门脉高压症是可行的,同样具备门脉局部靶向给药的优点。

肝动脉给予扩血管药物降门脉压的可能机制是:①通过对肝脏微循环的研究表明,肝动脉经过胆管周围丛与门脉末梢在肝窦前进行吻合,而且在肝硬化发生过程中,纤维间隔中肝动脉小分支与门静脉小分支发生吻合,形成肝动脉-门静脉瘘。这些均表明在肝硬化时,药物经肝动脉注入可以达到门脉

表 1 4 种途径给药对门脉和全身血流动力学影响($\bar{x} \pm s, n = 7$)

	下腔静脉给药组	门静脉给药组	肝动脉给药组	脾脏给药组
PVP 改变率(%)	- 10.33 ± 3.67	- 18.62 ± 5.14	- 18.60 ± 5.30	- 14.78 ± 4.15 *
ICVP 改变率(%)	5.05 ± 35.84	4.71 ± 23.59	- 3.17 ± 12.33	6.63 ± 22.33
PVP-ICVP 改变率(%)	- 11.88 ± 5.92	- 22.83 ± 7.47	- 23.03 ± 6.10	- 18.90 ± 4.35 *
MAP 改变率(%)	- 24.08 ± 7.18	- 12.43 ± 3.62	- 14.53 ± 6.73	- 19.90 ± 8.74 * *
HR 改变率(%)	- 0.06 ± 4.25	- 0.02 ± 3.34	- 3.10 ± 3.61	- 0.175 ± 2.92

* 组间比较(SNK 法)示:门静脉给药组、肝动脉给药组与脾脏给药组无统计学差别
* * 组间比较(SNK 法)示:门静脉给药组、肝动脉给药组和脾脏给药组无统计学差别;门静脉给药组和脾脏给药组无统计学差别。
万方数据

的末梢分支使其扩张(哌唑嗪可以作用于门脉血管床的 α_1 受体使门脉及肝窦扩张)^[5]。②门脉阻力增加部位主要在肝窦,药物经肝动脉注入必然经过肝窦,使肝窦扩张,阻力降低。此外,扩血管药物经肝动脉注入可以扩张肝动脉,增加肝动脉血流,从而增加肝脏的血供,有利于改善肝功能。脾动脉给予扩血管药物降门脉压机制为:药物经脾动脉注入后,可以经脾实质及脾静脉回流入门静脉。但回流量的多少与门脉高压时脾静脉的血流方向有关,若脾静脉为逆肝血流,则药物可以经脾静脉-肾静脉分流或脾静脉-胃短静脉-胃底食管静脉等途径流入腔静脉,从而使降门脉压作用减弱而对全身血流动力学的不良反应影响增强。此外,扩血管药物尚可以扩张脾动脉,增加脾脏血流量,从而增加门脉血流量,不利于门脉高压的治疗,故脾动脉给予降门脉药物治疗门脉高压不及肝动脉给药理想。

综上所述,扩血管性降门脉压药物经肝动脉注入同样具有经门脉注入治疗门脉高压的优点,即降门脉压作用强,对全身血流动力学影响小,肝动脉植泵注入扩血管性降门脉压药物是临床上理想的药物治疗门脉高压的途径。

参 考 文 献

1. 丁惠国. 门脉高压的内科治疗. 临床内科杂志, 1994, 11: 18-21.
2. Bosch J. Medical treatment of portal hypertension. Digestion, 1998, 59: 547-555.
3. 钱骏. DDPH 在介入治疗兔肝硬化模型门脉高压中的作用. 放射学实践, 1998, 13: 1-3.
4. 李彦豪. 关于经皮血管内导管药盒系统植入术. 放射学实践, 1999, 14: 198-199.
5. 梁扩寰. 肝硬化门脉高压症的发病机理和内科诊治现状与展望. 中华消化杂志, 1991, 11: 1-2.

(收稿日期: 2002-02-08)

· 消息 ·

血栓治疗新进展

一种新型旋切抽吸系统

动脉粥样硬化是侵犯人类健康的主要疾病之一, 他使人体血管管腔狭窄、不规则、血流缓慢, 最后血栓形成、管腔闭塞, 造成局部缺血, 如心肌梗死、脑卒中或肢体坏死。

最初的研究为手术剥脱或搭桥及内科溶栓治疗, 这些方法或者创伤大, 或者效果不佳。近年来采用旋切抽吸加溶栓、球囊扩张与支架术等综合措施取得了一些进展。

虽然在旋切方面作了许多器械研究, 但成功的不多, 许多研究未能进入临床应用, 少数用于临床也只限于粉碎血栓, 不能同时抽吸, 以致造成远端血管栓塞, 即使粉碎也仅限于新鲜血栓, 而且必须同时作溶栓治疗, 而溶栓又带来出血并发症。对陈旧血栓由于产生机化, 附着在血管壁上, 更不起作用。

瑞士 Straub 公司研究制造的一种新型旋切抽吸导管(Roterax catheter)通过实验研究后, 已应用于临床, 并经欧洲 CE 认可, 取得证书。

自从 Schmitt 最早于 1999 年在 Cardiovasc Intervent Radiol 发表以来, 瑞士的 Zollikofer、德国的 Zeller、Vorwerk、法国的 Henry、Zana 及奥地利的 Berczi 等均先后发表论文对此予以肯定。

理想的取栓器应符合以下条件: 操作简单、可控性好、能粉碎新鲜与陈旧的血栓, 同时将碎屑运走、不造成远端栓塞、不损伤血管内膜、术后残留狭窄少、无需再溶栓治疗。Straub Rotarax 导管已达到上述理想要求。对新鲜血栓抽吸速度为 1cm/s, 陈旧血栓达 1cm/3~4s。将血栓打碎至 100~500 μ m, 以 1.5ml/s 速度抽走, 而失血量仅 80~90ml/min。目前治疗组中包括病期长达 20 周, 长度为 40cm, 年龄最高至 91 岁的高龄患者。

至今, 只要导丝能通过狭窄部位, 技术成功率可达到 100%, 术后踝臂指数从 0.41~0.43 改善为 0.64~1.11, 3 个月后仍能达到 0.52~1.07。早期成功率为再狭窄 < 50% 的达 84%, 其中同侧治疗达 96%, 跨侧者 20%(因为导管不够长之故)。3 个月再狭窄率为 20%, 各种并发症占 32%, 但除个别情况外均无需外科处理也无永久损害。

所有临床研究均肯定这一导管的应用。该公司根据应用情况正在进一步改进, 如导管柔顺性更好, 外径从 8F 改为 6F, 可以盘曲, 并加长, 以便应用于对侧肢体与透析瘘栓塞治疗。更进一步的研究为 5F 与 4F 导管的开发, 并应用于冠状动脉的治疗。

CE 认证条件之一为该导管的使用必须取得技术操作证书, 国内南京医科大学一附院李麟荪教授已取得该项资格证书, 并将在国内建立该技术与培训(中国)中心, 我国医师经该中心培训并取得证书后方可对病人进行治疗。

作者: 吴汉平, 梁惠民, 郑传胜, 冯敢生
作者单位: 430022, 武汉, 华中科技大学同济医学院附属协和医院介入放射科
刊名: 介入放射学杂志 ISTIC PKU
英文刊名: JOURNAL OF INTERVENTIONAL RADIOLOGY
年, 卷(期): 2002, 11(2)
被引用次数: 0次

参考文献(5条)

1. 丁惠国 门脉高压的内科治疗[期刊论文]-临床内科杂志 1994
2. Bosch J Medical treatmeant of portal hypertension 1998
3. 钱骏 DDPH在介入治疗兔肝硬化模型门脉高压中的作用 1998(01)
4. 李彦豪 关于经皮血管内导管药盒系统植入术[期刊论文]-放射学实践 1999(03)
5. 梁广襄 肝硬化门脉高压症的发病机理和内科诊治现状与展望 1991

相似文献(10条)

1. 期刊论文 黄秋学. 聂基锋. 董会娟. 刘从贵 门脉高压症急性大出血临床治疗方法选择和转换 -中国误诊学杂志 2008, 8(34)

门脉高压症急性大出血是出血量大而凶猛, 处理不当病死率很高的一种疾病, 也是内科和外科共同治疗的一种疾病, 治疗方法不同, 则效果不同. 自2000年以来, 根据我们收住院患者总结其效果, 简要报告如下.

2. 期刊论文 段宏宪 TIPS治疗门脉高压及其并发的消化道出血2例 -世界华人消化杂志2000, 8(z1)

目的观察经颈静脉肝内门体分流术(TIPS)治疗肝硬化门脉高压及消化道出血的临床疗效. 方法采用TIPS治疗肝硬化门脉高压观察其近期疗效、并发症. 结果 2例患者门静脉建立有效分流, 成功率100%. 门静脉压由5. 4kPa及5. 2kPa分别降至3. 2kPa和2. 8kPa, 分流后食管静脉曲张1例消失, 术后腹水1例消失、1例减少, 术后2例患者出血均停止, 术后1例患者并发肾功能衰竭, 最后死亡. 结论 TIPS可迅速降低门静脉压力, 近期疗效满意, 中期疗效欠佳, 术后可出现腹水再现、肾功能衰竭、支架狭窄闭塞、肝性脑病等.

3. 期刊论文 孔中字. KONG Zhong-yu 限制性分流与断流联合手术治疗门静脉高压症 -中国普通外科杂志2006, 15(1)

目的探讨限制性分流与断流联合手术治疗门静脉高压症的效果. 方法对39例门静脉高压症患者行断流加肠腔静脉限制性分流术的临床疗效进行回顾性分析. 结果患者术后自由门静脉压力水平下降8 cm H₂O, 且皆保持门静脉的向肝血流, 术后随访6~24个月, 39例患者有1 8例肝功能有不同程度恢复, 1例在围手术期有短暂的肝性脑病发作, 3 8例患者腹水消失, 食管胃底静脉曲张消失好转率82. 1%, 无再出血发生. 结论断流限制性分流联合应用, 既能保持一定的门静脉压力及门静脉肝脏供血, 又能防止上消化道出血, 降低肝性脑病发生率, 是治疗门静脉高压症的较为理想的手术方法.

4. 期刊论文 葛勤利. 杨玉捷. 万新海 善得定治疗门脉高压性胃病伴出血52例 -世界华人消化杂志2000, 8(z1)

目的观察善得定治疗门脉高压性胃病(PHG)伴出血的疗效及反应. 方法 PHG伴出血患者52例, 男37例, 女15例, 随机分为善得定治疗组和垂体后叶素对照组, 其中治疗组21例, 对照组31例, 两组间各项资料无显著性差异(P>0. 05). 治疗组首剂给予善得定0. 1mg+生理盐水20 mL静注, 然后每小时25 μg持续静滴24 h; 对照组给予垂体后叶素每小时5~6单位, 持续静滴24 h. 疗效判定标准: 用药12 h内无活动性出血者为显效; 12 h~24 h内无活动性出血者为有效; 24 h以上继续出血者为无效. 结果善得定治疗组的有效率为90. 5%, 垂体后叶素对照组的有效率为71%, 前者显著高于后者(P<0. 05). 善得定组有面色潮红、口干1例, 恶心1例, 腹胀1例, 副作用发生率14. 3%; 垂体后叶素组有恶心5例, 腹痛2例, 胸闷3例, 腹泻3例, 副作用发生率为41. 9%. 善得定组不良反应发生率明显低于垂体后叶素组(P<0. 05). 结论善得定在治疗PHG引起的上消化道出血病例中较垂体后叶素更有效, 副作用低, 应广泛临床应用.

5. 期刊论文 聂晚频 肝内胆管结石合并门静脉高压症的治疗 -世界华人消化杂志2001, 9(6)

肝内胆管结石与门静脉高压症都是临床处理上较为复杂的问题, 两者合并更增添了处理上的难度[1-13]. 肝内胆管结石合并门静脉高压症的发生率约占肝内胆管结石就诊人数的10%左右. 临床上以胆石胆道梗阻和肝硬化门静脉高压为特点. 有关肝内胆管结石合并门静脉高压症的治疗的报道甚少, 且尚无统一一定论[4]. 一旦处理不当, 常可产生严重后果, 轻则影响治疗效果, 加重患者的痛苦, 重则可能危及患者的生命. 肝内胆管结石合并门静脉高压症总的治疗原则是控制胆道感染, 解除胆道梗阻, 降低门静脉压力, 改善肝脏功能. 但临床上由于其复杂性, 难以决定是先处理胆道疾患还是先处理门静脉高压症, 是一次手术同时处理二者还是行分期手术治疗等. 举棋不定则有可能延误治疗甚至危及患者的生命. 因此, 应在充分认识本病治疗中的问题及全面评估患者情况的前提下, 选择适当的手术时机和手术方式.

6. 期刊论文 陈文光. 赵维东. 屈海艳 西沙必利、奥美拉唑、心得安配伍治疗门脉高压胃病92例 -陕西医学杂志 2007, 36(5)

资料与方法

1 临床资料 选取我院2000年6月至2005年9月诊治的肝硬化门脉高压性胃病患者177例. 其中男127例, 女50例, 年龄35~70岁, 平均42岁, 所有患者均为临床确诊为肝硬化门脉高压, 具有消化不良, 反酸, 腹胀, 腹痛等症状. 胃镜检查示: 食管, 胃底静脉曲张, 胃黏膜充血, 水肿, 糜烂, 排除消化性溃疡和消化系统占位性、器质性病变, 并发全身性疾病, 如心, 肺, 肾功能不全, 内分泌代谢性疾病, 除外两周内受过其他胃动力药物, 抗酸药物、扩血管药物治疗者.

7. 期刊论文 胡军红 胰源性门脉高压症147例分析 -中国误诊学杂志2007, 7(9)

胰源性门静脉高压症(PPH)亦称区域胰源性门脉高压症, 占肝外型门脉高压症的5%, 我院自1995-01~2006-12收治13例PPH并复习国内2005~2006年间7篇文献报道的134例分析如下.

8. 期刊论文 李庆芝 区域性门脉高压症的诊治和误诊原因分析 -中国误诊学杂志2005, 5(14)

对我院1996-03-2004-06区域性门脉高压13例诊治及误诊原因分析如下.

1对象和方法

1. 1对象本组男8例, 女5例, 年龄17~72岁, 平均38. 5岁, 病程8 d~10 a. 其中有呕血、黑便8例, 恶心、呕吐、腹胀3例, 慢性腹痛、腹泻、消瘦2例. 既往有慢性胆囊炎、胆石症病史7例, 有反复发作急性胰腺炎3例, 有长期饮酒史2例, 有慢性胰腺炎史1例, 有胰腺癌家族史1例.

9. 期刊论文 [焦建中](#). [赵夏夏](#). [李晓云](#). [王秀丽](#). [文娟](#) [选择性脾动脉栓塞术治疗门脉高压性脾功能亢进的临床体会](#) -中

[国医师杂志](#)2006, 8(2)

目的研究选择性脾动脉栓塞术治疗门脉高压性脾功能亢进的临床体会. 方法采用Seldinger技术经股动脉插管至脾动脉, 用40%碘化油、明胶海绵条及自体头发碎屑行脾脏50%~70%栓塞治疗. 结果术后2月, 脾脏明显缩小, 白细胞、血小板回升, 凝血酶原时间缩短, 腹部B超示: 门静脉、脾静脉直径缩小, 血流量较治疗前增加. 讨论选择性脾动脉栓塞术治疗门脉高压性脾功能亢进, 近期疗效较好, 是一种安全、有效的治疗手段.

10. 期刊论文 [田明顺](#). [郭玉军](#). [武长军](#). [刘庆贺](#) [经颈静脉肝内门体分流术治疗门脉高压食管静脉曲张出血18例分析](#) -

[中国误诊学杂志](#)2008, 8(4)

目的: 观察经颈静脉肝内门体分流术(TIPS)治疗门脉高压食管静脉曲张出血18例的临床结果. 方法: 对18例确诊的门脉高压食管静脉曲张并反复呕血, 便血患者行TIPS治疗, 并进行随访观察, 全部病例经CT及内镜检查. 结果: 术前门脉主干压由 (4.10 ± 0.75) kPa下降至 (2.35 ± 0.65) kPa ($P < 0.001$), 造影见食管胃底曲张静脉消失, 随访3~50个月, 除2例发生胃黏膜糜烂出血, 1例十二指肠溃疡出血, 其他无出血; 3例术后1个月出现肝性脑病; 3例术后3个月~1 a出现不同程度的分流道狭窄, 球囊成形后再通. 2例因肝功衰竭, 1例因合并肝癌死亡. 结论: TIPS能有效地降低门脉压, 控制并预防食管胃底静脉曲张破裂出血, TIPS远期疗效有待观察.

本文链接: http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_jrfsxzz200202012.aspx

授权使用: qkahy(qkahy), 授权号: 667738ec-c1e2-4662-9beb-9e38015e96b2

下载时间: 2010年11月24日