

## · 实验研究 ·

## 肝静脉阻断下给药对门脉血药浓度的影响

沈玉英 丁乙 刘一之 倪才方 金咏梅 朱晓黎

【摘要】 目的 研究暂时性肝静脉(HV)阻断下经肠系膜上动脉(SMA)化疗及肝动脉(HA)化疗的价值。方法 10 条犬,每犬均行 4 组实验并作自身对照。于灌注 5-氟尿嘧啶(5-Fu)以后 0.5、5、10、15、20、30、60 min 抽取门脉血各 5 ml,测定血药浓度,进行药动力学分析。结果 阻断组 5-Fu 的峰浓度及药时曲线下的面积明显高于单纯组,药物总清除率阻断组低于单纯组。肝静脉阻断下肝动脉造影显示阻断区末梢分支增多,肝段浓染明显。结论 暂时性阻断肝静脉经肠系膜上动脉、肝动脉灌注 5-Fu,可以提高门脉及局部肝组织的药物浓度,延长药物作用时间,增强抗肿瘤作用。

【关键词】 药代动力学;肝静脉;肝动脉;门静脉;肠系膜上动脉

**Influence of occlusion of hepatic vein on drug concentration in portal vein during drug administration** SHEN Yu-ying, DING Yi, LIU Yi-zhi, et al. Department of Radiology, No. 4 People's Hospital, Suzhou, Jiangsu Province 215006, China

【Abstract】 **Objective** To evaluate the value of transcatheter chemotherapy through superior mesenteric artery(SMA) and hepatic artery(HA) when hepatic vein(HV) was temporally occluded. **Methods** Altogether ten dogs, each of them was undergone four groups of experiments(A, B, C, D) respectively and subjected under self-control. A: transcatheter infusion of 5-Fu by SMA with HV occlusion(SMAI-THVO). B: only transcatheter infusion of 5-Fu through SMA(SMAI). C: infusion of 5-Fu through HA with HV occlusion(TAI-THVO). D: only infusion of 5-Fu through HA(TAI). 5 ml PV blood, withdrawn each once at 0.5, 5, 10, 15, 20, 30 min. after infusion of drug for each group respectively, was taken for analysis. The high performance liquid chromatograph(HPLC) was used to measure the blood concentration of 5-Fu in PV for pharmacokinetics, and the post-occlusion angiographic changes were analyzed. **Results** The peak concentration(C<sub>m</sub>) of 5-Fu of occlusion groups(A and C) and the area under the curve(AUC) of 5-Fu were greater than those in control groups(B and D),  $A > B > C > D$  ( $P < 0.05$ ). The total value of clearance in occlusion groups(A and C) was lower than that of the control groups(B and D),  $A < B < C < D$  ( $P < 0.01$ ). Hepatic arterial angiography showed more arterial branches and dense shadows of the corresponding hepatic segments with hepatic venous occlusion. **Conclusion** SMAI-THVO and TAI-THVO can markedly increase the blood concentration of 5-Fu in hepatic tissue and portal vein serving as a dual-route therapy with prolongation of anti-cancer effect.

【Key words】 Pharmacokinetics; Hepatic vein; Hepatic artery; Portal vein; Superior mesenteric artery

经导管肝动脉化疗栓塞术(TACE)是治疗肝癌的有效办法,但临床疗效不尽如人意<sup>[1]</sup>。本课题研究肝静脉阻断下经肠系膜上动脉化疗(SMAI-THVO)和经肝动脉化疗(TAI-THVO)时门静脉内血药浓度的情况,为临床多途径治疗肝癌寻找理论依据。

## 材料与方法

## 一、实验动物及器材

成年健康杂种犬 10 条,体重 12 ~ 15 kg。4F

Yashiro 肝管、端孔冠脉扩张球囊导管及深静脉营养管改制的门静脉造影导管。0.035 英寸的超滑导丝。Waters 高效液相色谱仪, LUNAC18 美国 PHE-NOMENEX 公司色谱柱, ANGIOSTAR POLYTRONPLUS 数字减影血管造影机。安模格钠芬(浓度为 65% 泛影葡胺) 5-Fu 注射液。

## 二、分组及统计学设计

根据研究目的分如下 4 组。A 组:阻断肝静脉(HV)经肠系膜上动脉(SMA)灌注 5-Fu(SMAI-THVO);B 组:单纯经 SMA 灌注 5-Fu(SMAI);C 组:阻断肝静脉(HV)经肝动脉(HA)灌注 5-Fu(TAI-THVO);D 组:单纯经 HA 灌注 5-Fu(TAI)。采用自身对照方

法 ,对实验数据进行统计学处理。

三、肝静脉及门静脉置管技术

所有实验犬均采用 3% 戊巴比妥钠( 30 mg/kg ) 静脉麻醉 ,经股静脉送入直径 8 ~ 10 mm 端孔冠脉球囊导管于肝右静脉 ,经端孔造影证实导管位置后 ,造影剂充盈球囊行肝右静脉造影 ,以观察阻断效果 ,并依次作阻断前后 SMA、HA 造影。取腹部正中切开 ,暴露脾静脉 ,经脾静脉置管插入门静脉并造影。固定导管 ,逐层关腹 ,导管尾部留在体外待用并行抗凝处理。

四、5-Fu 给药参数

每条狗给药间隔 2.5 h ,分别灌注 5-Fu ,剂量 20 mg/kg ,注射速度 0.4 mg/s。

五、取血方法

4 组分别在开始注药后 0.5、5、10、15、20、30、60 min 抽门脉血各 5 ml ,置于肝素化离心管内 ,离心取血浆 2 ml 置于 - 20 °C 冰箱保存待测。

六、数据分析及统计方法

Waters 高效液相色谱仪及 LUNAC<sub>18</sub> 美国 PHE-NOMENEX 公司色谱柱测定门静脉内 5-Fu 浓度。将测得的门静脉血浆中 5-Fu 浓度的原始数据输入药动学 3P97 程序处理 ,得到药动学参数。将 4 组 5-Fu 不同时间点的药物浓度计算均数及标准差(  $\bar{x} \pm s$  ) ,并对主要的药动学参数 :药物峰浓度(  $C_{max}$  ) 清除率(  $CLs$  )及生物利用度进行两两比较  $t$  检验 , $P < 0.05$  为有统计意义。

结 果

一、药物浓度时间曲线

将 4 组各时间点上测得的药物浓度均值绘成药物浓度-时间曲线( 以下简称药时曲线 )图 ,图中可见 5-Fu 在 D 组中药物峰浓度最低 ,消除最为迅速 ,而在 A 组中  $C_{max}$  最高 ,消除最为缓慢( 图 1 )。

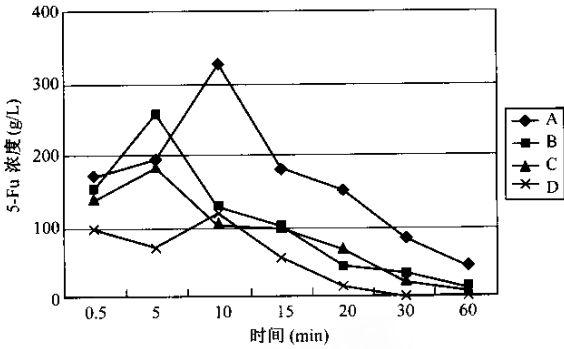


图 1 药物浓度-时间曲线

二、各组门脉 5-Fu 药动学参数

将测得的门脉血浆中 5-Fu 浓度的原始数据应用 3P97 实用药动学软件处理 ,所得的主要药代动力学参数见表 1 ,对各组的各项参数作两两比较  $t$  检验 ,结果表明 :A 组门脉血浆中的 5-Fu  $C_{max}$  最高(  $P < 0.01$  ) ,药时曲线下面积( AUC )最大(  $P < 0.01$  ) ,各组依次为  $A > B > C > D$ 。清除速率常数(  $Ke$  ) ,除了 C 和 D 组间  $P > 0.05$  外 ,其余各组差异均有显著性(  $P < 0.01$  ) ,即  $C > B > A$ 。各组总  $CLs$  以 D 组最快 ,依次为  $D > C > B > A$ 。各组间  $T_{1/2}$  差异无显著性。

三、肝静脉阻断后 ,肝动脉造影表现

局部肝叶轮廓增大 ,与阻断前相比 ,肝动脉末梢分支明显增多 ,实质期肝段浓染明显( 图 2 ) ,浓染持续时间长于未阻断区。

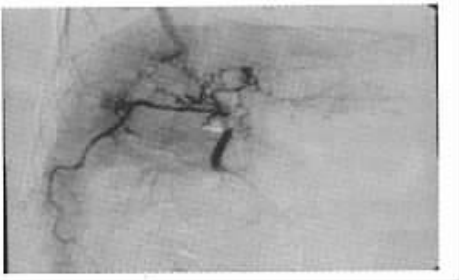


图 2 肝右静脉阻断下肝动脉造影显示动脉分支增多 ,造影剂浓染

表 1 不同给药方法门脉 5-Fu 药动学参数

组别	$C_{max}$ ( mg/L )	AUC ( mg/L × min )	$Ke$ ( $min^{-1}$ )	$Vc$ ( l/kg )	$T_{1/2}$ ( min )	$CLs$ ( l/min )
A	$366.0 \pm 30.4$	$( 59.9 \pm 5.7 ) \times 10^2$	$( 3.94 \pm 0.21 ) \times 10^{-2}$	$( 8.77 \pm 0.76 ) \times 10^{-2}$	$12.61 \pm 1.61$	$( 3.51 \pm 0.32 ) \times 10^{-3}$
B	$260.0 \pm 26.1$	$( 39.9 \pm 3.8 ) \times 10^2$	$( 4.83 \pm 0.32 ) \times 10^{-2}$	$( 10.39 \pm 1.21 ) \times 10^{-2}$	$12.34 \pm 1.13$	$( 5.00 \pm 0.45 ) \times 10^{-3}$
C	$188.0 \pm 18.7$	$( 32.7 \pm 3.2 ) \times 10^2$	$( 6.37 \pm 0.53 ) \times 10^{-2}$	$( 9.18 \pm 0.76 ) \times 10^{-2}$	$10.88 \pm 1.03$	$( 6.10 \pm 0.58 ) \times 10^{-3}$
D	$118.0 \pm 10.6$	$( 27.9 \pm 2.7 ) \times 10^2$	$( 6.67 \pm 0.62 ) \times 10^{-2}$	$( 11.24 \pm 1.11 ) \times 10^{-2}$	$10.40 \pm 1.02$	$( 7.21 \pm 0.68 ) \times 10^{-3}$

$C_{max}$  药物峰浓度    AUC 药时曲线下面积     $Ke$  清除速度常数     $Vc$  表观分布体积     $T_{1/2}$  半衰期     $CLs$  总清除率

## 讨 论

### 一、肝静脉阻断后肝内循环变化

正常情况下肝动脉与门静脉之间的吻合支不开放。当阻断肝静脉后,肝动脉-门静脉吻合支开放,血流方向由正常的肝动脉→肝窦→中央静脉→肝静脉转变为动脉→动-门脉吻合支(肝窦)→门脉<sup>[2,4]</sup>。因此在行 TAI-THVO 时,由于肝动脉-门静脉吻合支的开放,化疗药物进入门脉分支。同时当阻断载瘤区肝静脉后,肝动脉分支轻-中度扩张,阻断区动脉灌注量增加<sup>[5]</sup>,肝肿瘤浸浴在肝动脉门静脉的高浓度化疗药物中,达到了双重化疗的效果。本实验也表明,阻断组门脉内药物峰浓度及药时曲线下面积明显高于单纯 TAI 组( $P < 0.01$ )。

### 二、阻断肝静脉后的影像学变化

1992 年金泽右等<sup>[6]</sup>对 10 例肝脏病变患者进行了载瘤区肝静脉阻断后肝动脉造影研究,结果发现,阻断区域的肝动脉分支(主要为末梢分支)明显增多,肝实质期呈持续性楔状浓染,从而增加了动脉的药物灌注。

### 四、自身对照的应用价值

本实验对每条犬进行 A、B、C、D 4 次实验作自身对照,消除了个体差异,节省了实验时间,提高了动物的利用。每次间隔 2.5 h 灌注 5-FU,药物已经过 10 个半衰期( $T_{1/2} = 12 \text{ min}$ ),基本上排除了药物的蓄积作用,保证了实验的可靠性、科学性。

### 三、SMAL-THVO 的临床意义

经典的药动学理论认为,抗癌药物具有以下特征:①一定范围内,抗癌药的细胞杀伤作用呈浓度依赖性,即局部浓度增加 1 倍,杀死肿瘤细胞数量可增加 10~100 倍。②在达到有效药物浓度后,作用时间愈长,疗效愈好。本实验 SMAL-THVO(A 组)的门脉峰浓度为( $366.0 \pm 30.4$ ) $\mu\text{g/ml}$ ,而 B、C、D 组分别为( $260.0 \pm 26.1$ ) $\mu\text{g/ml}$ 、( $188.0 \pm 18.7$ ) $\mu\text{g/ml}$ 、( $118.0 \pm$

$10.6$ ) $\mu\text{g/ml}$ ,前者明显大于后者( $P < 0.01$ )。同样,前者的 AUC 亦明显高于后者( $P < 0.05$ )。由此可见肝静脉阻断可使门脉的药物利用度提高。另外,阻断组的 CLs 明显低于对照组( $P < 0.01$ ),可见阻断肝静脉可使药物在肿瘤局部及门脉的作用时间延长,从而提高药物抗肿瘤作用。

尽管肝静脉被阻断后,门静脉的向肝血流在肝动脉压力下变为离肝血流,但本实验的药代动力学研究结果表明,阻断肝静脉情况下经肠系膜上动脉灌注 5-FU 时门静脉内的血药浓度仍显著高于单纯经肠系膜上动脉灌注 5-FU,且前者廓清速度明显慢于后者。因此可认为 SMAL-THVO 对肝癌门静脉供血区以及门静脉内癌栓形成的治疗将起积极作用。

暂时阻断载瘤段肝静脉,联合应用肝动脉途径和经肠系膜上动脉途径进行双介入治疗,可显著提高门静脉主干和末梢血药浓度,显著延长药物在局部的作用时间,从而有望进一步提高肝癌治疗的临床疗效。

## 参 考 文 献

- 1 董永华,林贵,郭振华,等. 肝癌介入治疗后患者预后因素的 Cox 回归模型分析. 中华放射学杂志,1996,30:833-835.
- 2 Murata S, Asato M, Itai Y, et al. Alteration of the hepatic circulation with temporary occlusion of the segmental hepatic vein: spiral volumetric CT during arteriportography and arteriography. Radiology, 1994, 193: 439-442.
- 3 Wallace S, Kanazawa S, Konya A, et al. Temporary segmental hepatic venous occlusion for improved diagnosis and treatment of liver tumor[J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 1995, 18(Suppl 1):78.
- 4 王峰,殷朔,王玉林,等. 肝静脉暂时阻断后行肝动脉化疗栓塞术治疗肝癌的疗效分析. 中华肝胆外科杂志, 2000, 6: 40-42.
- 5 Horio K, Kikuchi Y, Tsuda T, et al. Effect of temporary hepatic venous occlusion on hepatic arterial embolization: an experimental study. Investigative Radiol, 1999, 34: 341-347.
- 6 金泽右,道家哲哉,安进光太郎,他. 一时的肝静脉闭塞に伴肝动脉撮影集の変化. 日本医放会杂志, 1992, 52: 1408.

(收稿日期 2003-08-19)

# 肝静脉阻断下给药对门脉血药浓度的影响

作者: 沈玉英, 丁乙, 刘一之, 倪才方, 金咏梅, 朱晓黎  
作者单位: 沈玉英(215006, 苏州市第四人民医院放射科), 丁乙, 刘一之, 倪才方, 金咏梅, 朱晓黎(苏州大学附属第一医院影像中心)  
刊名: 介入放射学杂志 **ISTIC PKU**  
英文刊名: JOURNAL OF INTERVENTIONAL RADIOLOGY  
年, 卷(期): 2004, 13(4)  
被引用次数: 0次

## 参考文献(6条)

1. 董永华, 林贵, 郭振华 肝癌介入治疗后患者预后因素的Cox回归模型分析 1996
2. Murata S, Asato M, Itai Y Alteration of the hepatic circulation with temporary occlusion of the segmental hepatic vein: spiral volumetric CT during arteriography and arteriography 1994
3. Wallace S, Kanazawa S, Konya A Temporary segmental hepatic venous occlusion for improved diagnosis and treatment of liver tumor 1995(z1)
4. 王峰, 殷朔, 王玉林 肝静脉暂时阻断后行肝动脉化疗栓塞术治疗肝癌的疗效分析[期刊论文]-中华肝胆外科杂志 2000
5. Horio K, Kikucni Y, Tsuda T Effect of temporary hepatic venous occlusion on hepatic arterial embolization an experimental study 1999
6. 金泽右, 道家哲哉, 安进光太郎, 他 一时的肝静脉闭塞に伴肝动脉撮影集の変化 1992

## 相似文献(6条)

1. 学位论文 沈玉英 肝静脉阻断对不同给药途径下门脉血药浓度的影响 2001  
目的: 该文通过分析肝静脉(HV)不同通畅状态下经肠系膜上动脉(SMA)和肝动脉(HA)化疗时门静脉(PV)的药代动力学变化, 研究暂时性肝静脉阻断下经SMA化疗及HA化疗的价值. 结论: 暂时性肝静脉阻断下经肠系膜上动脉、肝动脉灌注 $^{59}\text{Fe}$ 可以提高门脉及局部肝组织的药物浓度; 肝动脉-门静脉吻合支的开放可使化疗药物进入门脉分支也起到了动门脉双重化疗的效果; 阻断肝静脉也可延长药物在门脉及局部肝组织的停留时间, 增强抗肿瘤作用.
2. 期刊论文 郑春梅, 张玲, 冯四洲, 赵春华 马利兰在造血干细胞移植预处理方案中的使用及研究进展 - 国外医学(输血及血液学分册) 2003, 26(6)  
马利兰与环磷酰胺联合使用(BuCy)是造血干细胞移植中一种较为常用的预处理方案, 其疗效确切. 但口服马利兰有其固有的缺陷, 如胃肠道刺激, 其吸收率及生物利用度个体间差异很大, 而且会使肝静脉闭塞病的发生率增加. 大量临床研究表明: 静脉使用马利兰(IV Bu)没有肝脏的首过消除效应; 吸收率的个体间差异小; 个体间的药代动力学参数变异小, 且重复率高. IV Bu患者耐受性好, 毒副作用较少, 移植恢复快, 使患者有条件接受其他移植支持治疗(如免疫抑制治疗), 疗效明显较以往提高, 表现出比口服Bu有更多的优势.
3. 学位论文 王峰 暂时阻断肝静脉后行肝动脉化疗栓塞术治疗肝癌的临床及药代动力学研究 1997  
对照单纯经肝动脉化疗栓塞术(TACE), 研究暂时阻断肝静脉后行肝动脉化疗栓塞术(TACE-THVO)治疗原发性肝癌的药代动力学变化及临床疗效. 暂时阻断肝静脉后行肝动脉化疗栓塞术可明显提高肿瘤局部的药物浓度, 延长作用时间, 加倍提高了抗肿瘤的效果, 并且减少并发症, 避免由于TACE引起的肺转移的发生, 还可达到肝动脉、门静脉双重化疗栓塞的效果. 该法在临床上有很好的应用价值.
4. 期刊论文 任贵兵, 黎一鸣, 冯小洲, 杨文彬, 吉鸿 联合利用D-山梨醇清除率和超声多普勒评估肝储备功能初探 - 武警医学 2004, 15(8)  
目的探讨D-山梨醇肝脏清除率和超声多普勒法相结合评估肝储备功能的可行性. 方法分别给30名研究对象(肝硬化患者及非肝硬化者)静脉稳态滴注D-山梨醇注射液, 用酶分光光度法测量其血浆浓度和尿液浓度, 据药代动力学公式得出D-山梨醇肝脏清除率; 结合超声多普勒所测肝静脉总血流量, 计算肝内分流量(率)等指标的变化. 结果肝硬化组肝内分流量(率)明显升高, 与对照组比较有显著性差异( $P < 0.01$ ). 结论D-山梨醇肝脏清除率法可反映肝功能性血流量, 结合超声多普勒测定肝总血流量可推测肝内分流量(率), 它是评估肝储备功能有效的方法.
5. 期刊论文 王峰, 郎志谨, 翟仁友 暂时阻断肝静脉后行肝动脉化疗栓塞术治疗肝癌的药代动力学研究 - 中华放射学杂志 1998, 32(7)
6. 学位论文 刘士辰 经皮局部隔离肝脏灌注化疗合并血液灌流的实验研究 2002  
鉴于该技术的现状, 我们进行了如下方面的研究: (1)通过动物实验, 建立经皮局部隔离肝脏灌注化疗的方法, 以简化该治疗的操作; (2)通过药代动力学的分析, 探讨经皮局部隔离肝脏灌注化疗结合血液灌流(PRIHP-CHP)技术在增加局部肝脏化疗药物浓度和减少全身浓度中的作用; (3)将经皮局部隔离肝脏灌注化疗和暂时阻断肝静脉后肝动脉栓塞术(PRIHP-CHP结合TACE-THVO)相结合, 分析其可行性.

