

· 实验研究 Experimental research ·

CT 引导下经皮穿刺肝内乙醇注射的实验研究

康德强, 田建明, 相成, 张峰, 左长京, 臧婷臻, 史丽静, 袁小东, 田媛, 李士建

【摘要】 目的 探讨在 CT 引导下经皮穿刺肝内不同剂量、不同浓度与不同温度乙醇注射对兔肝脏损伤的情况。方法 取健康新西兰兔 54 只,以随机分组进行肝内乙醇注射,各组分别于术后次日、1 周、2 周取材病理检查,并于术前及术后 1、3、7、10 和 14 d 耳缘取血生化检查与影像学观察。结果 乙醇浓度与注射总量对兔肝内凝固灶大小均有影响,两者之间存在交互作用。病理光镜检查肝内灶呈典型凝固性坏死。生化检查肝功能损害呈一过性。结论 该方法对肝脏损伤小,安全、可行。

【关键词】 乙醇;穿刺术;CT 引导;动物实验

Experimental research of percutaneous intrahepatic ethanol injection under CT guidance *KANG De-qiang, TIAN Jian-ming, XIANG Cheng, ZHANG Feng, ZUO Chang-jing, ZANG Ting-zhen, SHI Li-jing, YUAN Xiao-dong, TIAN Yuan, LI Shi-jian* Radiology Department, Changhai Hospital of Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

【Abstract】 Objective To study percutaneous ethanol injection caused liver injures on rabbits with different doses, concentrations and temperatures. **Methods** The experiment was carried out in 54 New Zealand rabbits under randomized dividing groups with the purpose of observing the microscopic pathologic changes after 1 day, 1 week, 2 weeks of ethanol injection and the blood sampling biochemical with imaging changes, 1, 3, 7, 10, 14 days before and after injection. **Results** Both total ethanol dose and concentration can cause different size of necrosis on rabbits liver tissue with the interactions between them. Pathologic changes in rabbits liver appeared to be typical coagulative necrosis. The injuries causes by ethanol injection were transient and repairable after a short period. **Conclusions** Percutaneous ethanol injection causes mild injures to the liver. The method is safe and practicable. (J Intervent Radiol 2005, 14: 526-529)

【Key words】 Ethanol; Intervention; CT guidance; Animals experiment

经皮穿刺乙醇注射(PEI)对于肝癌的疗效已为临床所公认,特别是对于小肝癌(<3 cm)的疗效更是可与外科手术相媲美^[1]。自 1983 年日本学者杉甫等采用超声介入注射无水乙醇治疗肝癌以来,PEI 有了很大的发展。本研究通过动物实验探讨该方法的安全性及可行性。

材料与方 法

一、实验动物

取健康雌性新西兰兔 54 只,兔龄 3~4 个月,体

重 2.5~3.0 kg,均由第二军医大学实验动物中心提供。以完全随机设计将实验兔分为 9 个小组,再将每 3 个小组随机配对分作 3 个大的区组。区组 1 在实验结束后次日取材,区组 2 和区组 3 分别在观察 1 周及 2 周后取材。每个区组内所包含的 3 个小组给予的乙醇注射量分别为 0.5、1 和 2 ml;每个小组内的 6 只实验兔分别给予生理盐水、25%、50%、75% 乙醇、无水乙醇,以及 60℃无水乙醇。

二、检查设备与方法

实验兔术前禁食 24 h,以 3% 戊巴比妥钠按 1 ml/kg 耳缘静脉麻醉,采取仰卧位固定于自制“V”形动物板上,用 SIEMENS Somatom Plus 4 螺旋 CT 机按准直器宽度 1 mm、重建层厚 2 mm 进行平扫,以肝中叶或肝左叶较厚实处中心作为穿刺点,最短最佳途

基金项目 国家自然科学基金(30270419)

作者单位 200433 上海 第二军医大学长海医院放射科

通讯作者 田建明
万方数据

径拟定进针路线,精确测量进针角度及深度。穿刺点皮肤常规消毒,用 22G Chiba 针按拟定方案穿入肝脏,回吸无血液及胆汁后缓慢注入乙醇。注射完毕 1 h 后再对实验兔实行三期增强扫描,采用造影剂优维显,注射速率为 1.5 ml/s,总量 2 ml/kg,增强扫描延迟时间分别为动脉期 5 s,门脉期 15 s,平衡期 50 s。

三、观察指标

①术后实验兔一般情况的观察。②乙醇注入前后影像学观察。③手术当天以及术后 1、3、7、10 和 14 d 作肝功能检查。④标本取材后肝脏整体形态、色泽及质地观察。⑤病理学检查,包括大体标本以及 HE 染色光镜检查。

四、统计学处理

采用 SAS 6.12 软件包进行统计分析,肝内凝固灶大小影像与病理比较采用两样本 t 检验,不同乙醇浓度、剂量与凝固灶大小关系采用两因素不同水平析因设计方差分析,检验水准 $\alpha = 0.05$, $P < 0.05$ 表示两者有显著差异。

结 果

一、术后实验兔一般情况观察

本次实验观察到术后实验兔一般情况良好,通常于术后 1 h 内苏醒,起初部分兔精神紧张,活动少,无进食,呼吸稍显急促,但一般均可于第 2~3 d 恢复正常,未出现意外死亡。

二、术中及随访影像学所见

乙醇注射后 0.5 ml 及 1.0 ml 组未出现明显并发症,个别兔有少量乙醇沿针道漏出于肝包膜下。在 2.0 ml 组上述并发症出现较多,乙醇进入胆道较多时可见局部胆管扩张显影。手术完毕 CT 平扫肝内乙醇呈低密度,边界并不清晰,与正常肝脏之间存在一移行带。乙醇弥散边缘在增强扫描中的门脉期较易观察,表现为局部无增强的低密度灶。随着随

访时间的延长,病灶边缘逐渐清晰,约在 1 周左右可与正常肝组织形成清楚分界(图 1)。

三、术后次日、1 周及 2 周病理取材所见

乙醇注射后次日取材组可见到注射局部肝组织轻度肿胀、质感较硬,注射点处肝表面呈乳白色星芒状,与周围正常肝组织分界不清。光镜下可见坏死的组织细胞碎屑,邻近肝组织颗粒样变性,两者无明显分界(图 2)。经过连续观察,1 周左右大体观察肝内凝固灶与周围正常组织分界逐渐清晰,边缘可见充血、出血及水肿带(图 3),镜下坏死肝细胞核染色质溶解,呈凝固性坏死表现,坏死灶周围肉芽组织增生、炎细胞浸润,伴新生毛细血管网与少量纤维结缔组织形成(图 4)。2 周后坏死组织液化呈一片嗜红染无结构物质,其境界更加清晰,周围充血带消失,病理切片上炎性肉芽组织层逐渐为纤维组织所替代,毛细血管和成纤维细胞向坏死灶内延伸(图 5)。

四、各组实验兔 EPI 后肝内坏死灶范围影像学及病理学对照观察结果

(一)实验模型方差分析及不同浓度与剂量析因分析 实验模型方差分析结果 $F = 74.92$, $P < 0.001$,该模型有统计学意义。析因分析结果不同乙醇浓度(A)与不同乙醇注射量(B)对于肝内凝固灶大小均有影响($P < 0.01$),且 A、B 之间存在交互作用。

(二)影像与病理对照 t 检验与相关分析 对乙醇注射后肝内坏死灶大小 CT 测量值与大体病理实际值的比较进行两样本 t 检验,结果 $t = 0.408$, $P > 0.05$,两者无明显差异。2 种测量方法经过直线相关分析,得出相关系数 $r = 0.873$, $P < 0.05$,两者呈显著正相关(表 1)。

五、加热 60℃ 无水乙醇与常温下无水乙醇弥散范围的影像学比较结果

经统计学两因素析因分析表明,加热与常温无水乙醇所致凝固灶大小有显著差异($P < 0.05$),各

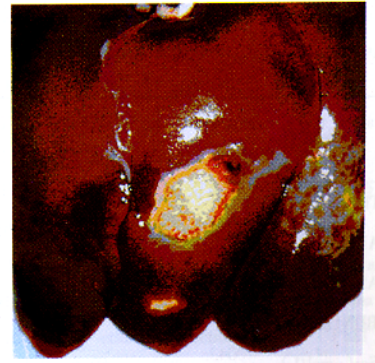
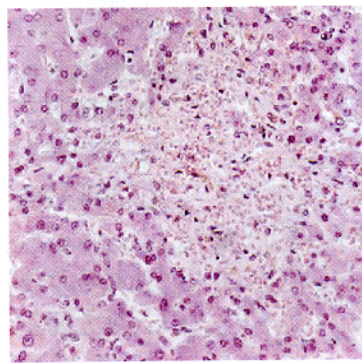
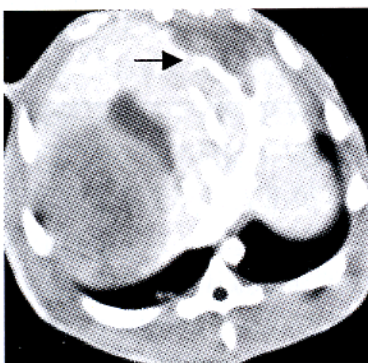


图 1 术后 1 周坏死灶呈低密度无强化(门脉期) 图 2 术后 1 d 坏死周围肝细胞颗粒样变性 HE $\times 400$ 图 3 术后 1 周 坏死灶周围水肿伴充血出血带

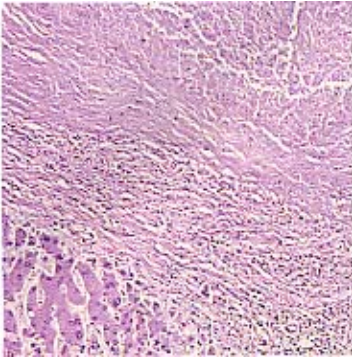


图 4 术后 1 周 坏死周围炎细胞浸润 HE×100

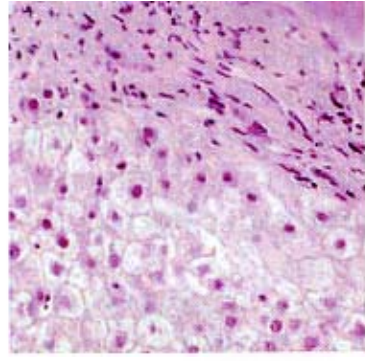


图 5 术后 2 周 坏死周围纤维组织增生 HE×400

表 1 乙醇浓度与用量对凝固灶大小影响的对照观察 (cm²)

乙醇浓度	注入 0.5 ml		注入 1.0 ml		注入 2.0 ml	
	CT	病理	CT	病理	CT	病理
生理盐水	0	0	0	0	0.11 ± 0.05	0
25%	0	0	0.15 ± 0.07	0	0.23 ± 0.11	0.32 ± 0.14
50%	0.14 ± 0.09	0	0.41 ± 0.23	0.25 ± 0.10	0.46 ± 0.18	0.58 ± 0.23
75%	0.32 ± 0.16	0.41 ± 0.20	0.85 ± 0.34	0.67 ± 0.23	1.10 ± 0.44	1.33 ± 0.58
无水乙醇	0.36 ± 0.22	0.34 ± 0.15	0.70 ± 0.18	0.82 ± 0.34	1.32 ± 0.42	1.26 ± 0.37

注:数据表示方法为均数 ± 标准差

剂量组加热所致凝固灶范围大于未加热者。两种温度乙醇在肝内产生的坏死面积均随注射剂量加大而增加,不同剂量组间存在显著差异 ($P < 0.05$) 表 2。

表 2 温度对乙醇弥散范围的影响 (cm²)

组别	乙醇弥散范围		
	注入 0.5 ml	注入 1.0 ml	注入 2.0 ml
常温	0.36 ± 0.22	0.70 ± 0.18	1.32 ± 0.42
60℃	0.56 ± 0.18	1.12 ± 0.25	1.85 ± 0.39

注:数据表示方法为均数 ± 标准差

六、连续动态取血生化检查肝肾功测定结果

外周静脉血常规检测,白细胞在术后 3 d 内出现反应性升高,术后 1 周迅速下降至术前水平,其后没有再出现波动。肝功能指标中,丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 天冬氨酸氨基转移酶 (AST) 在乙醇注射后轻度升高,以术后第 3 天最为明显,多在术前值 2 倍

左右,以后逐渐下降,约在 2 周左右恢复至术前水平。对肾功能指标尿素氮 (BUN) 肌酐 (Scr) 则无明显影响表 3。

讨 论

一、乙醇损毁作用机制

无水乙醇具有脱水、凝固蛋白的作用,注入正常肝脏后可直接导致肝细胞的变性坏死,肝内毛细血管内皮损伤、坏死脱落,引起血栓形成,血管闭塞^[2]。同时中性粒细胞、淋巴细胞浸润和成纤维细胞增生,继而发生纤维化。

二、CT 引导下经皮穿刺的安全性与有效性

CT 成像对肝内解剖结构显示清晰,穿刺治疗过程中可有效避开胆囊、胆管、血管和邻近重要脏器,是理想的穿刺引导工具^[3]。对于乙醇注射后在病灶

表 3 不同时间肝肾功能的变化

生化项目	EPI 前	EPI 后 (d)				
		1	3	7	10	14
TB (μmol/L)	0.3 ± 0.2	0.4 ± 0.1	0.5 ± 0.2	0.5 ± 0.3	0.4 ± 0.2	0.4 ± 0.1
ALT (U/L)	21.8 ± 7.2	41.7 ± 11.4	58.3 ± 15.1	25.3 ± 10.8	22.7 ± 9.6	20.7 ± 8.5
AST (U/L)	24.8 ± 7.8	39.8 ± 9.5	57.6 ± 13.7	28.5 ± 12.4	24.2 ± 10.3	21.2 ± 6.7
BUN (mmol/L)	7.1 ± 3.5	8.5 ± 2.6	8.2 ± 3.1	7.3 ± 2.8	6.5 ± 3.0	6.8 ± 3.3
Scr (μmol/L)	69.6 ± 9.8	65.5 ± 7.9	64.1 ± 8.8	64.0 ± 8.3	62.0 ± 10.2	59.0 ± 9.1

注:数据表示方法为均数 ± 标准差

内的弥散范围,CT 图像上可以很好的观察,能准确判断乙醇的用量是否充足。在对本次实验肝内坏死灶大小影像与病理的对照观察中,两种方法的测量值呈显著正相关,说明通过 CT 检查能准确、可靠的反映出 PEI 治疗后肝内改变。

三、肝内穿刺乙醇注射应注意的事项

在确定穿刺点、测量穿刺角度和深度后,不可 1 次进针至预先测量的深度,以免因穿刺方向不准确而损伤邻近重要结构。应在 CT 监控下分 2~3 次分步穿入肿瘤区,每次进针至一定深度后需作 CT 扫描监控,以观察穿刺的方向并测量还需进针的深度,如方向偏离则需做调整。

穿刺针不宜太粗或太细,一般以 22G 左右为宜。太粗会导致组织损伤大、易出血,还可能由于针道太粗使注入的乙醇沿针道返流至肝包膜外,影响疗效。穿刺针太细则不易把握穿刺方向,给准确穿入预定位置带来困难^[4]。

除乙醇用量外,注射速率对肝内乙醇弥散范围与产生的坏死灶大小及并发症的产生也会有明显影响^[5]。注射速率慢,坏死范围局限;反之,则并发症明显增多,如乙醇沿针道外漏至肝包膜下可引起剧烈疼痛,或经血管进入循环后引起不良反应。一般注入速率掌握在 1 ml/min 左右,拔针时应继续按压进针点 3 min 以减少乙醇自针道溢出。

四、乙醇温度、浓度、剂量对肝内坏死灶大小的影响

本次实验观察到,在 PEI 治疗后 1~3 d 乙醇弥散边缘与正常肝脏间分界不清,存在移行带,考虑这可能与部分乙醇沿针道漏出及坏死灶周围充血水肿和部分乙醇进入小血管有关^[6]。由于缺少纤维结缔组织间隔,该表现与肿瘤内乙醇注射不同。随着时间的延长、炎性水肿的消退,1 周左右坏死边缘逐渐显现。在低浓度乙醇 0.5 ml 组及 1.0 ml 组中部分病灶影像学上可测量范围而病理取材未发现,主要是由于坏死灶太小(< 3 mm)取材时难以检出;以及经过一段时间病灶经损伤修复自行消失有关。通过大体病理与影像学连续观察,坏死灶大小改变 2 周后较 1 周前有缩小的趋势,但经统计学两样本 *t* 检验两者无明显差别($P > 0.05$),可能是样本量较小的原因^[7]。

乙醇的弥散范围随着浓度的提高、注射总量的增加而扩大,对肝脏损毁作用增强。乙醇用量与肝内坏死范围呈正相关,加大用量可提高 PEI 效果。不同浓度引起的肝内坏死有所差别,高浓度乙醇(>

75%)疗效优于低浓度乙醇(< 50%)。但无水乙醇与 75%乙醇间疗效差别无统计学意义。提示在进行 PEI 治疗时应使用 75%浓度以上的乙醇并保证乙醇的用量充足,是提高效果的关键。

此外,通过该实验还可观察到加热无水乙醇(60℃)在肝内产生凝固灶的范围要大于常温下无水乙醇,经统计学分析两者差异有显著性($P < 0.05$)。加热无水乙醇注射能增加凝固灶大小的可能机制是:①乙醇属有机溶剂,挥发能力较强,加热后更为明显。组织内注射后因其挥发性,局部气压较高,迫使乙醇沿组织、细胞间隙向远处弥散。②加热乙醇注入组织后,与细胞、组织间液发生对流散热,流向四周。③高热溶液的热损伤效应和乙醇的凝固效应具有协同作用。细胞受热损伤后细胞膜通透性增加,药物进入细胞增多,细胞结构更容易被乙醇破坏;反之细胞受乙醇破坏后,其对热损伤的耐受性减低,两者相互促进^[8]。从治疗角度考虑,这种在不增加乙醇用量、不增加并发症的同时又能扩大凝固范围的方法在临床小肝癌的 PEI 治疗上具有重要的应用价值^[9]。

[参 考 文 献]

- [1] Shiina S, Yasuda H, Muto H, et al, percutaneous ethanol injection in the treatment of liver neoplasms, *AJR*, 1987, 149: 949.
- [2] Antonio G, Luciano T, Giorgio D, et al, Ultrasound-guided percutaneous ethanol injection under general anesthesia for the treatment of hepatocellular carcinoma on cirrhosis: long-term results in 268 patient, *European Journal of Ultrasound* 2000, 12: 145-154.
- [3] 左长京, 王培军, 田建明, 等, CT 引导下肝脏肿瘤乙醇注射治疗的技术及价值探讨, *临床放射学杂志* 2002, 21: 553-556.
- [4] 王培军, 左长京, 田建明, 等, CT 引导下经皮穿刺乙醇介入治疗肾上腺良性功能性肿瘤, *中华放射学杂志* 2001, 35: 837-841.
- [5] Antonio G, Luciano T, Giampiero F, et al, One-Shot Percutaneous Ethanol Injection of Liver Tumors Under General Anesthesia: Preliminary Data on Efficacy and Complications, *Cardiovasc Intervent Radiology*, 1996, 19: 27-31.
- [6] Christoph D, Marianne G, Gilles M, et al, Ablation of Hepatocellular Carcinoma by Percutaneous Ethanol Injection: Imaging Findings, *Cardiovasc Intervent Radiology*, 1997, 20: 204-210.
- [7] Vehmas T, Tapani E. Echogenicity of Experimental Liver Ethanol Injections, *Ultrasound in Med. & Biol.*, 1995, 21: 1137-1141.
- [8] 牟 玮, 巫北海, 周代全, 等, 经皮穿刺加热无水乙醇注射治疗肝癌的实验研究, *第三军医大学学报* 2002, 24: 1127-1128.
- [9] Takahiro Y, Yuko M, Kazuhiko I, et al, Percutaneous hot water injection therapy (PHOT) for treatment of hepatocellular carcinoma: a comparison with percutaneous ethanol injection therapy (PEIT), *International Hepatology Communications*, 1995, 3: 305-309.

CT引导下经皮穿刺肝内乙醇注射的实验研究

作者: 康德强, 田建明, 相成, 张峰, 左长京, 臧婷臻, 史丽静, 袁小东, 田媛, 李士建, [KANG De-qiang](#), [TIAN Jian-ming](#), [XIANG Cheng](#), [ZHANG Feng](#), [ZUO Chang-jing](#), [ZANG Ting-zhen](#), [SHI Li-jing](#), [YUAN Xiao-dong](#), [TIAN Yuan](#), [LI Shi-jian](#)

作者单位: 200433, 上海, 第二军医大学长海医院放射科

刊名: [介入放射学杂志](#) [ISTIC](#) [PKU](#)

英文刊名: [JOURNAL OF INTERVENTIONAL RADIOLOGY](#)

年, 卷(期): 2005, 14(5)

被引用次数: 4次

参考文献(9条)

1. [Shiina S. Yasuda H. Muto H](#) [percutaneous ethanol injection in the treatment of liver neoplasms](#) 1987
2. [Antonio G. Luciano T. Giorgio D](#) [Ultrasound-guided percutaneous ethanol injection under general anesthesia for the treatment of hepatocellular carcinoma on cirrhosis: long-term results in 268 patient](#) 2000
3. 左长京, 王培军, 田建明 [CT引导下肝脏肿瘤乙醇注射治疗的技术及价值探讨](#)[期刊论文]-[临床放射学杂志](#) 2002
4. 王培军, 左长京, 田建明 [CT引导下经皮穿刺乙醇介入治疗肾上腺良性功能性肿瘤](#)[期刊论文]-[中华放射学杂志](#) 2001
5. [Antonio G. Luciano T. Giampiero F](#) [One-Shot Percutaneous Ethanol Injection of Liver Tumors Under General Anesthesia: Preliminary Data on Efficacy and Complications](#) 1996
6. [Christoph D. Marianne G. Gilles M](#) [Ablation of Hepatocellular Carcinoma by Percutaneous Ethanol Injection: Imaging Findings](#) 1997
7. [Vehmas T. Tapani E](#) [Echogenicity of Experimental Liver Ethanol Injections](#) 1995
8. 牟玮, 巫北海, 周代全 [经皮穿刺加热无水乙醇注射治疗肝癌的实验研究](#)[期刊论文]-[第三军医大学学报](#) 2002
9. [Takahiro Y. Yuko M. Kazuhiko I](#) [Percutaneous hot water injection therapy \(PHOT\) for treatment of hepatocellular carcinoma: a comparison with percutaneous ethanol injection therapy \(PEIT\)](#) 1995

引证文献(4条)

1. 赵国鸣 [CT导向下囊内注射无水乙醇治疗肝囊肿效果观察](#)[期刊论文]-[中国临床新医学](#) 2010(4)
2. 耿起, 齐连君, 陈博昶, 高明 [CT引导下经皮穿刺无水乙醇治疗肝癌90例](#)[期刊论文]-[武警医学](#) 2010(1)
3. 任方远, 李康印, 刘斌, 牛娟琴, 张乘龙, 郝晓东, 高崎炜 [CT引导下经皮穿刺注入Fe203纳米磁流体热疗兔VX2肝肿瘤](#)[期刊论文]-[第四军医大学学报](#) 2008(16)
4. 邵成伟, 田建明, 左长京, 赵起, 吕桃珍 [CT引导下乙醇消融术治疗肝转移瘤](#)[期刊论文]-[介入放射学杂志](#) 2007(3)

本文链接: http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_jrfsxzz200505020.aspx
授权使用: qkxb11(qkxb11), 授权号: 1a1d0a16-5c39-4904-84c9-9e2f015896ff

下载时间: 2010年11月15日