

· 综 述 General review ·

经门静脉药物灌注治疗肝硬化

谢宗贵, 胡元明, 王小珍

Infusion of drug via portal vein for liver cirrhosis XIE Zong-gui, HU Yuan-ming, WANG Xiao-zhen. Department of Radiology, Shenzhen Traditional Chinese Medicine Hospital, Shenzhen 518033, China

【Abstract】 Medication is still the main means for treating liver cirrhosis. However, micro-circulation obstacle in the liver and dynamic abnormality of portal vein flow suggest that liver protecting drugs via peripheral veins can hardly give full requirement for their effect. The authors reviewed a new method of percutaneous transhepatic portal vein implantation of port-catheter system for infusion of drugs in the treatment of liver cirrhosis, with theoretical basis and the outlook of application. (J Intervent Radiol 2005, 14: 551-553)

【Key words】 Liver cirrhosis; portal vein; port-catheter system; Medication

药物治疗仍然是肝硬化的主要治疗手段,但肝硬化患者存在肝脏微循环障碍和门静脉血流动力学异常,提示常规外周静脉应用护肝药物,药物作用难以充分发挥。探讨新的用药方式对进一步提高疗效具有重要的临床价值和迫切性。本文拟对经门静脉留置导管药物灌注治疗肝硬化的理论基础及应用前景加以讨论,以期得到专家学者对此种用药途径的关注和论证,为肝硬化的治疗提供新的手段。

一、肝硬化药物治疗的作用机制及疗效

肝硬化患者肝细胞弥漫性损害,肝功能反复出现异常,需要长期进行药物治疗。目前常用的治疗药物主要有以下几种,作用机制各有不同,用药途径基本是外周静脉,能够一定程度上改善肝功能,促进肝细胞再生,延缓肝硬化进程,简述如下。

(一) 硫普罗宁 (tiopronin) 化学结构是 N(α-巯基丙酰基)甘氨酸,与谷胱甘肽有类似的结构,为人工合成的药物。肝硬化时肝脏组织处于缺血和缺氧状态,引起超氧化物歧化酶(SOD)活性下降,氧自由基增多。氧自由基与肝细胞膜磷脂中的不饱和脂肪酸结合形成脂质过氧化物,脂质过氧化物改变膜磷脂的分子结构及细胞膜的流动性与通透性,导致肝细胞的破坏。硫普罗宁能够有效清除氧自由基,调节体内抗氧化酶体系发挥抗氧化作用,维持体内谷胱甘肽平衡、螯合金属离子,抑制肝细胞线粒体过氧化脂质体形成,保护肝细胞膜的稳定性。硫普罗宁参与肝细胞物质(蛋白质、糖)代谢,促进蛋白合

成,还具有利胆作用,是临床常用的肝功能改善剂和代谢解毒剂^[1,2]。临床常用剂量为 200 mg + 5% ~ 10% 葡萄糖 250 ml,静脉滴注,1 次/d,2 ~ 4 周为一疗程。

(二) 甘利欣 系甘草中的活性成分甘草次酸的左旋构型,是甘草有效成分的第三代提取物。甘利欣通过抑制肝组织中花生四烯酸和前列腺素 E₂,产生较强的与皮质醇类似的非特异性的抗炎作用,减轻肝细胞的炎性水肿和坏死,保护肝细胞和溶酶体膜结构。甘利欣能阻滞钙离子内流,以减轻肝脏细胞的损害,还可增强刀豆素 A(Con-A)诱导的淋巴细胞和 NK 细胞产生 γ-干扰素的能力。甘利欣口服和静脉给药 30 min 后主要分布于肺、肝肾、小肠等,心、脾、肌肉中也有分布^[3]。临床常用剂量 150 ~ 250 mg 静脉滴注,1 次/d,2 ~ 8 周为一疗程。

(三) 还原型谷胱甘肽(GSH) 是由谷氨酸、半胱氨酸和甘氨酸组成的含巯基的三肽物质。GSH 广泛分布于机体各种细胞内,在肝细胞内含量最为丰富。GSH 提供的巯基具有很强的亲和力,通过转甲基及转丙氨基反应结合毒性因子(亲电子物质,氧自由基和过氧化氢)及其代谢产物而使细胞免受损害,保护肝脏的合成、解毒、灭活激素等功能,并促进胆酸代谢,而发挥保护肝细胞的疗效^[4]。临床常用剂量 1200 ~ 1800 mg,静脉滴注,1 次/d,2 ~ 4 周为一疗程。

(四) 丹参注射液 中药丹参系唇科植物,味苦,性微寒,无毒。丹参的有效成分是多种丹参酮和维生素 E。中医认为丹参具有活血化瘀功效。现代药理学研究证明丹参具有改善微循环障碍,纠正血液流变学异常,抗炎、抗凝,提高机体对缺氧的耐

受和免疫功能等多种药理作用。应用丹参能明显降低肝损害动物模型血清转氨酶水平,减少肝组织内三酰甘油含量,减轻间质炎症反应,降低希文球蛋白的水平,能促进已形成的胶原纤维降解和肝纤维化组织的重吸收,预防实验性肝硬化的发生。丹参通过改善肝窦的血液循环,对抗肝硬化内毒素血症等机制,使门静脉阻力下降,降低门静脉压力^[5,6]。临床常用剂量为丹参注射液 20 ml + 5% ~ 10% 葡萄糖注射液 250 ml 静脉滴注,1 次/d,2 ~ 4 周为一疗程,连续 3 ~ 6 个疗程。或每年间歇应用时间达 6 个月。

(五) 黄芪、川芎嗪注射液 常用于肝硬化门脉高压的治疗,此两味中药具有抗纤维化、抗脂质过氧化物损伤、抑制储脂细胞、抑制血小板聚集、改善肝脏微循环等作用,能够促进肝脏代谢,提高机体免疫功能从而间接促进病毒清除,减轻细胞毒反应^[7,8]。临床应用显示较好的疗效,常用剂量黄芪注射液 10 ml + 5% 葡萄糖注射液 250 ml 静脉滴注,1 次/d,2 周为一疗程,连续 4 个疗程;川芎嗪注射液 160 mg + 10% 葡萄糖注射液 250 ml 静脉滴注,1 次/d,2 ~ 4 周为一疗程,连续 2 个疗程。

如上所述,多种中西药物从不同途径对肝硬化患者的肝功能损害起到一定的治疗作用。但总的说来目前药物治疗中远期疗效不肯定,大部分患者会反复出现肝功能异常,逐步发展到肝功能失代偿期。药物治疗存在用药周期长,个体差异大,治疗费用高等问题。所以进一步挖掘中西药物对肝硬化的治疗作用,对用药途径,用药方法进行改进,真正发挥药物的疗效具有重要的临床意义。

二、经门静脉留置导管药物灌注治疗的理论基础、方法和应用前景

近年来肝硬化的病理生理研究阐明了肝脏微循环障碍和血流动力学的变化。肝细胞坏死-再生-假小叶形成过程中,纤维间隔增生压迫门静脉、肝静脉小分支,使肝窦变窄,血窦毛细血管化,门静脉灌注阻力增加,血流变缓,红细胞聚集,继发微小血栓形成,使肝脏微循环障碍逐步加重,形成门静脉高压,肝细胞处于缺血缺氧状态,营养物质摄入和合成、分解代谢等功能明显异常^[9]。门脉高压阶段全身血循环处于高动力状态,门静脉血流量被动增加,但由于肝窦水平阻力增加,门静脉-体静脉侧支循环分流,实际的门静脉对肝组织的血流灌注比正常情况明显减少^[10]。降低门静脉系统后循环阻力,增加门静脉灌注,增加肝组织营养摄取和代谢产物的清除,保护正常肝细胞功能,防止新的肝纤维化形成是肝硬化

治疗的重要环节。

区域性血管内药物灌注疗法是近年来出现的临床用药新方法。药动学研究显示,通过病变靶器官的供血血管内直接给药,病变部位的药物浓度比外周静脉用药者约高 10 ~ 50 倍,药物的首过效应使药物更多地与病变组织结合,发挥治疗作用。区域性药物灌注疗法目前主要应用于肿瘤的动脉灌注化疗,动静脉血栓的直接药物溶栓,起到了良好的治疗作用。肝脏作为人体内最大的代谢器官,药物的首过效应在肝脏表现得非常突出。门静脉系统是肝脏的主要功能血管,供应肝脏 75% 的血液。肝血窦与门脉小分支直接相通,肝细胞在肝血窦内进行营养摄入和物质交换。如前所述,各种药物通过不同的方式保护肝功能,但药物最终的作用靶点均为肝细胞,只有在足够的药物浓度和足够的作用时间两个条件下才能发挥药物的最佳效应,而肝硬化患者肝组织微循环阻力增加,肝组织有效灌注不足,自发性门-体侧支循环开放等因素使药物在肝细胞表面及肝血窦的分布显著减少,难以有效地作用于肝脏组织。门静脉逆肝血流形成的状态下,药物对肝脏的作用会更小。所以改进用药途径成为增加疗效的重要思路之一。

门静脉导管留置术近年来较多地用于原发性肝癌、结肠癌术后门静脉灌注治疗和预防术后复发,也见于门静脉注射胰岛素、猪胰岛细胞植入治疗糖尿病等。多采用手术方法植入导管,未发出血等严重并发症^[11-13]。采用介入放射学方法门静脉系统植入导管-药盒系统仅见少量报道^[14]。通过微创手段建立门静脉用药通道,将药物灌注入门静脉系统,使之直接作用于肝细胞和细胞间质,充分发挥中西药物的改善微循环、保护肝细胞膜、减轻肝细胞炎性反应、降低门静脉压力的治疗作用将是肝硬化药物治疗史上的一次飞跃,也具有现实的理论依据。

梁宗志等^[15]选择乙型肝炎、肝硬化患者 39 例,采用上腹正中小切口(2 ~ 3 cm)经胃网膜右静脉插管到门静脉,连接化疗药盒并埋植于脐上腹直肌右缘皮下,术后通过药盒经门静脉滴注 10% 葡萄糖注射液 500 ml + 维生素 C 注射液 3.0g + 肌苷注射液 0.4 g,连续 5 d。术后 1 周对处于 HBV 复制期的患者,经药盒一次性注入 α -干扰素 20 mIU,第 3 天同等剂量药再给 1 次;处于 HBV 低水平复制期的患者,先给予泼尼松 20 mg,每天 3 次口服,2 周后改为 10 mg,每天 3 次口服,共服药 4 周;停药 4 周后前述方法给与 α -干扰素。结果 39 例患者中 HBsAg 转阴 16

例(41%),HBeAg(22例)转阴16例(72.7%),抗HBe转阴为33例,占84.6%。临床症状明显缓解28例,占87.5%。随访观察1年,HBeAg阳性转阴时间最快为治疗后2周,最长为6个月。作者认为采用经药泵通过门静脉一次性足量给与抗病毒药物,使高浓度抗病毒药物在肝内与病毒充分接触,提高了药物杀灭病毒的疗效,也相对减少了用药量^[15]。我们选择肝硬化合并食管胃底静脉曲张、有消化道出血史或存在出血高危因素的患者,在电视透视和(或)B超引导下于剑突下或右腋前线穿刺门静脉左支或右支进入门静脉系统,先行介入性食管胃底静脉曲张治疗,然后置入4F特制留置导管于肠系膜上静脉近端,导管体外端连接药盒并埋植于剑突下方或右上腹。皮肤切口愈合后开始经药盒注入护肝药物。药盒部位消毒,静脉输液针穿刺药盒,连接输液器,即可行门静脉药物灌注治疗。药物选用中药制剂为主,包括丹参注射液20 ml+生理盐水250 ml,黄芪注射液10 ml+10%葡萄糖250 ml,川芎嗪注射液120 mg+5%葡萄糖250 ml,连续滴注。输液瓶距药盒垂直距离大于60 cm,便于药物滴入,需要时抬高输液瓶,滴注完毕拔针,局部压迫5 min左右,敷以创口贴。每月滴注10 d,连续3个月。初步结果显示介入性门静脉系统药物灌注治疗可在较短时间内使肝功能显著改善,肝纤维化指标透明质酸(HA),层粘连蛋白(LN),IV型胶原(IV-S)显著下降,门静脉压力显著下降,显示了良好的应用前景。虽然国内外尚未见其他类似的报道,经门静脉药物灌注治疗肝硬化的疗效和在肝硬化治疗史上的意义需要更长时间和随机大样本的观察,但从现有肝硬化病理生理学、药动学和介入放射学理论来分析,该方法具有良好的应用前景,值得进一步探讨。

[参 考 文 献]

- [1] 陈长寅,覃宗坦,邱绍勤.硫普罗宁活化慢性乙型肝炎超氧化物歧化酶的初步研究.中华实验和临床病毒学杂志,2000,355-357.
- [2] 唐 琰,高人煮.应用硫普罗宁(凯西莱)治疗慢性肝炎的临床观察.安徽医药,2003,24-25.
- [3] 徐晓玉.甘利欣的药理作用与临床应用杨丽蓉.中国医院用药评价与分析,2003,191-192.
- [4] 栾 玲,张经良.阿拓莫兰治疗病毒性肝炎的临床研究.中国临床药理学与治疗学,2003,351-353.
- [5] 刘腊香,张冬平,刘胜勇,等.复方丹参注射液对肝硬化患者甲襞微循环及肝门静脉血流动力学影响的临床研究.微循环杂志,2002,12:14-16.
- [6] 李 霞,李宪成.丹参与维拉帕米对大鼠肝纤维化、肝硬变防治作用的实验研究.山西医科大学学报,2003,34:18-21.
- [7] 周春霞.复方丹参合黄芪治疗肝炎后肝硬化120例疗效观察.现代中西医结合杂志,2002,11:2111-2112.
- [8] 陈在忠,王 红.川芎嗪抗肝纤维化作用的实验研究.中西医结合肝病杂志,1997,7:158.
- [9] 申耀宗.门静脉高压治疗的新途径-从肝硬化病理生理研究的新进展探讨.中华肝胆外科杂志,2002,8:12.
- [10] 孙雨良编译.增加门脉血流以治疗肝硬化.国外医学外科学分册,2001,28:209.
- [11] 邹利光,陈 垦,戚跃勇,等.TACE联合经门静脉PCS双重化疗栓塞治疗肝癌.第三军医大学学报,2003,25:1464-1464.
- [12] 宋京海,黄美雄,赵 刚.电化学治疗联合化疗泵植入治疗肝转移癌的临床研究.肿瘤防治研究,2003,30:53-54.
- [13] Richard J, Owen T, Edmond A, et al. Percutaneous transhepatic pancreatic islet cell transplantation in type 1 diabetes mellitus: radiologic aspects. Radiology, 2003, 229:165-170.
- [14] 李彦豪,陈 勇.经皮肝门脉导管药盒系统植入术.中华放射学杂志,1997,31:176-179.
- [15] 梁宗志,褚梅群,李 蓉.经门静脉灌注给药治疗乙肝、肝硬变的临床研究(附39例报告).中国综合临床,2001,17:527-518.

(收稿日期 2004-05-31)

作者: 谢宗贵, 胡元明, 王小珍, XIE Zong-gui, HU Yuan-ming, WANG Xiao-zhen
作者单位: 518033, 广州中医药大学深圳附属医院影像科
刊名: 介入放射学杂志 
英文刊名: JOURNAL OF INTERVENTIONAL RADIOLOGY
年, 卷(期): 2005, 14(5)
被引用次数: 3次

参考文献(15条)

1. 陈长寅, 覃宗坦, 邱绍勤 硫普罗宁活化慢性乙型肝炎超氧化物歧化酶的初步研究[期刊论文]-中华实验和临床病毒学杂志 2000

2. 唐琰, 高人焱 应用硫普罗宁(凯西莱)治疗慢性肝炎的临床观察[期刊论文]-安徽医药 2003

3. 徐晓玉 甘利欣的药理作用与临床应用杨丽蓉[期刊论文]-中国医院用药评价与分析 2003

4. 秦玲, 张经良 阿拓莫兰治疗病毒性肝炎的临床研究[期刊论文]-中国临床药理学与治疗学 2003

5. 刘腊香, 张冬平, 刘胜勇 复方丹参注射液对肝硬化患者门微循环及肝门静脉血流动力学影响的临床研究[期刊论文]-中国微循环 2002

6. 李霞, 李完成 丹参与维拉帕米对大鼠肝纤维化、肝硬变防治作用的实验研究[期刊论文]-山西医科大学学报 2003

7. 周春霞 复方丹参合黄芪治疗肝炎后肝硬化120例疗效观察[期刊论文]-现代中西医结合杂志 2002

8. 陈在忠, 王红 川穹嗪抗肝纤维化作用的实验研究 1997

9. 申耀宗 门静脉高压治疗的新途径-从肝硬化病理生理研究的新进展探讨[期刊论文]-中华肝胆外科杂志 2002

10. 孙雨良 增加门脉血流以治疗肝硬化[期刊论文]-国外医学(外科学分册) 2001

11. 邹利光, 陈垦, 戚跃勇 TACE联合经门静脉PCS双重化疗栓塞治疗肝癌[期刊论文]-第三军医大学学报 2003

12. 宋京海, 黄美雄, 赵刚 电化学治疗联合化疗泵植入治疗肝转移癌的临床研究[期刊论文]-肿瘤防治研究 2003

13. Richard J. Owen T. Edmond A Percutaneous transhepatic pancreatic islet cell transplantation in type 1 diabetes mellitus: radiologic aspects 2003

14. 李彦豪, 陈勇 经皮肝门脉导管药盒系统植入术 1997

15. 梁宗志, 褚梅群, 李蓉 经门静脉灌注给药治疗乙肝、肝硬变的临床研究(附39例报告)[期刊论文]-中国综合临床 2001

引证文献(3条)

1. 曲维庆, 张恩宁, 林志军, 徐宗欣, 刘磊 肝动脉灌注化疗与全身化疗治疗胃肠道肿瘤肝转移的对比分析[期刊论文]-现代肿瘤医学 2008(12)

2. 朱悦琦, 程英升, 李明华 经皮经肝穿刺门静脉置管术在良性肝脏及胰腺疾病中的临床应用[期刊论文]-介入放射学杂志 2007(2)

3. 陈树平, 黄云龙, 谢宗贵, 游曼球, 周大桥, 胡元明 食管胃底静脉栓塞联合门静脉药物灌注治疗肝硬化门静脉高压症的初步疗效观察[期刊论文]-中国基层医药 2006(12)