

## • 实验研究 Experiment research •

## 介入微创治疗巨脾-脾亢新技术的实验研究

王志军, 王茂强, 李功杰, 段峰, 王仲朴, 刘凤永, 宋鹏, 汪维阳

**【摘要】 目的** 应用在球囊导管阻断脾动脉主干下作脾动脉分支“铸型式”栓塞术, 观察健康长白猪脾脏栓塞后影像学、病理学、血象、生化及免疫功能的变化, 评估该方法的安全性及效果。**方法** 对实验组进行了在球囊导管阻断脾动脉主干下经微导管用  $\alpha$ -氰基丙烯酸正丁酯(NBCA)作脾动脉铸型栓塞术。对照组, 行常规经导管选择性脾动脉栓塞术, 栓塞材料为 PVA 颗粒和明胶海绵碎粒。栓塞后观察两组动物栓塞脾脏影像学、病理学及实验组动物生化、血象、免疫功能的变化。**结果** ①实验动物组, 在球囊导管阻断脾动脉主干 30 min 后、脾动脉铸型栓塞术后 4 周复查脾脏 CT 平扫显示脾脏体积均较栓塞前明显缩小 ( $P < 0.05$ ); 血管造影显示, 术后脾动脉主干完全闭塞, 未见侧支循环建立。②病理检查: 与实验组相比, 对照组术后组织淤血性、出血性坏死更明显; 栓塞 4 周后脾脏铸型栓塞处明显萎缩。③实验室检查: 实验组栓塞前后血常规、生化、免疫球蛋白无明显变化 ( $P > 0.05$ )。**结论** ①在球囊阻断脾动脉主干下, 用微型导管和组织胶-碘油乳剂栓塞脾动脉具有血管铸型效果, 栓塞后脾脏明显萎缩, 栓塞效果确实。②与常规经导管栓塞脾动脉术相比, 新栓塞技术术后反应较轻。③铸型栓塞术后可以避免因侧支循环的建立而影响治疗效果。

**【关键词】** 实验研究; 巨脾; 脾亢; 动脉, 治疗性栓塞术; 介入放射学

中图分类号: R551.1 文献标识码: B 文章编号: 1008-794X(2007)-05-0339-05

**Experimental study of a new micro-invasive endovascular technique for treatment of megalosplenism and hypersplenism** WANG Zhi-jun, WANG Mao-qiang, LI Gong-jie, DUAN Feng, WANG Zhong-pu, LIU Feng-yong, SONG Peng, WANG Wei-yang. Department of Interventional Radiology, The General Hospital of PLA, Beijing 100853, China

**【Abstract】 Objective** To investigate the imaging, pathological, hematocytic and immunological changes pre-and post swine splenic arterial embolization, using a coaxial microcatheter balloon occlusion technique through the trunk of the splenic artery to form the "cast-like" embolization of the splenic arterial branches; with further evaluation of the potential utility and safety for management of megalosplenism-hypersplenism. **Methods** Swines in experimental group were treated with a coaxial microcatheter technique using a balloon catheter to occlude the trunk of the splenic artery with emulsion of N-butyl 2-cyanoacrylate and iodized oil to form the cast-like embolization. Swines in control group were treated with the routine method, using the PVA particles and gelfoams for the selective transcatheter embolization of the splenic artery. The imaging, pathologic, hematologic, and immunologic changes were observed for the two groups. **Results** (1) In the experiment group, CT plain scan showed size decrease of spleen after 30 minutes of balloon occlusion of the splenic artery ( $P < 0.05$ ) and conspicuous shrinkage after four weeks of cast-like embolization ( $P < 0.05$ ). (2) In the experiment group, selective celiac arterial angiography performed at 1, 4, 8, 12 weeks after the treatment showed that the tiny vascular recanalizations of the occluded splenic arteries was found after four weeks and complete occlusion of the splenic trunk without collateral branches in 3 animals. In the control, the splenic artery was visualized after 4 weeks without establishment of collateral branches. (3) Pathologic findings included: at the first week after the embolization, the splenic parenchyma presented with congestion and coagulation of the white pulp and red pulp. At the fourth week after the cast-like embolization, the embolic spleen appeared as yellow-brown with shrinkage without any remained normal structures. At the 8th and 12th

作者单位: 100853 北京 解放军总医院介入医学科(王志军、王茂强、段峰、宋鹏、王仲朴、刘凤永); 解放军第三〇七医院放射科(李功杰); 湖北省宜昌市第二人民医院(汪维阳)

通讯作者: 王茂强

weeks, atrophy of the embolic spleen occurred more obviously with diffuse fibrosis. In the control, the infarct and hemorrhagic necrosis of spleen were found more severe than those of the experimental animals at the first and fourth weeks after the embolization and simultaneously multi-focus infarct, granulation and loss of the normal structures in the parenchyma. **Conclusions** Transcatheter selective splenic arterial embolization with emulsion of N-butyl 2-cyanoacrylate and iodized oil, through a balloon catheter occluding the trunk of the splenic artery, is an effective new method for treatment of megalosplenism and hypersplenism and still more with less side effect together with prevention of recanalization and collateral circulation formation. (J Intervent Radiol, 2007, 16: 339-343)

**【Key words】** Experimental; Megalosplenism; Hypersplenism; Arteries therapeutic blockade; Interventional radiology

临床实践发现,对巨脾合并区域性门静脉高压症患者作外科治疗前,先行经导管脾动脉主干球囊阻断术。术者在开腹后发现,阻断脾动脉后脾脏体积明显缩小(肉眼比较、未做精确测量)。根据用球囊阻断脾动脉后能使脾脏体积明显缩小这一现象,我们提出了血管内栓塞术治疗巨脾-脾亢的新方法或者改良技术:在球囊导管阻断脾动脉主干下作脾动脉“铸型式”栓塞术。通过此新技术,观察健康长白猪脾脏栓塞后影像学、病理学、血象、生化及免疫功能的变化,评估脾动脉铸型式栓塞术方法的安全性及效果,为临床应用提供理论依据。

## 1 材料和方法

### 1.1 材料

1.1.1 实验动物 由解放军总医院动物实验中心提供的健康长白猪 7 头,雌性 4 头,雄性 3 头,体重  $(50 \pm 4)$  kg。用猪麻合剂诱导麻醉(1 ml/10 kg),给予猪麻合剂、氯胺酮术中维持麻醉,根据角膜反射、呼吸节律(12 ~ 16 次/min)控制麻醉深度,并密切观察心率及呼吸变化。

1.1.2 主要仪器及试剂 血管造影机(LCV Plus,美国 GE 公司)、CT 检查机(德国西门子公司)、 $\alpha$ -氰基丙烯酸正丁酯(德国贝朗公司)、法国产超液化碘油、PVA 颗粒(500 ~ 700  $\mu$ m,美国 Boston 公司)、4F 普通导管、加强导丝、球囊导管(BDW-8-4)、3F 微型导管 SP(日本 Terumo 公司)。

### 1.2 方法

将实验动物编号后按随机数字法分成两组,实验组 5 头,对照组 2 头。

1.2.1 实验组 在球囊导管阻断脾动脉主干下,作脾动脉分支铸型栓塞。

全麻后,对实验猪行上腹部 CT 平扫,从外周静脉采血,检查血常规、生化(肝功能、淀粉酶)、免疫学(血 IgG、IgA、IgM)指标。行分离后直视下穿刺股

动脉,置入 7 F 动脉鞘后,常规行经腹腔动脉选择性脾动脉造影术。经导管交换入加强导丝至脾动脉,交换撤出造影导管,将球囊插入至脾动脉主干。扩张球囊,在球囊导管阻断脾动脉血流 30 min 后复查脾脏 CT 平扫、血管造影。撤出加强导丝,插入 3 F 微型导管至阻断的脾动脉远侧,作铸型式栓塞,栓塞剂为法国产超液化碘油与  $\alpha$ -氰基丙烯酸正丁酯(NBCA)乳化剂,比例为碘油:NBCA 为 3:1,注入量 1.5 ~ 2 ml。透视下见脾动脉分支充盈后即停止注入,先撤出微型导管;经球囊导管注入对比剂再次确认栓塞成功后撤出球囊导管。栓塞后 30 min 复查腹腔动脉造影。

1.2.2 对照组 常规行腹腔动脉、选择性脾动脉造影(具体同上)后,用 3 F 微型导管避开脾动脉胰分支、胃网膜左动脉分支后,再用 PVA 颗粒约 0.05 g、明胶海绵数粒行脾动脉栓塞。

1.2.3 术后观察及处理 术后用庆大霉素 3 d (剂量为 8 万 u/d),肌肉注射。术后观察生命体征变化。第 1、3、5 天抽血查血常规、生化指标。此后每周复查 1 次血常规。实验组于术后第 1、4、8、12 周分别在麻醉状态下放血处死动物各 1 头;对照组于术后 1、4 周分别处死 1 头,处死前对实验组动物作脾脏 CT 平扫、脾动脉血管造影及抽血检查,对照组动物仅作脾动脉血管造影。对动物标本 H-E 染色后,观察光镜下病理情况。

### 1.3 统计方法

使用 STATA7.0 软件包进行统计分析,计量资料数据以均数  $\pm$  标准差,脾脏体积(层厚、层距为 5 mm)变化,使用 CT 扫描机自带软件 AW4.2 版本测得,实验组处理前后采用配对精确  $t$  检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 血管造影

**2.1.1 实验组** 在阻断脾动脉 30 min 后经球囊导管注入对比剂显示其流速减慢,对比剂在脾实质内滞留;做铸型栓塞术后,脾动脉血流被完全阻断,栓塞剂滞留在脾动脉主干及分支血管内。术后 1、4、8、12 周脾动脉主干基本闭塞,未见侧支循环建立(图 1)。

**2.1.2 对照组** 栓塞术后 4 周可见血管内再通,但未见侧支循环建立。

## 2.2 CT 检查

实验组在球囊导管阻断脾动脉主干 30 min 后行上腹部 CT 平扫,与球囊导管阻断前相比,脾脏体积明显缩小(35% ~ 38%,  $P < 0.05$ )。栓塞术后 4 周复查脾脏 CT 平扫显示脾脏体积较栓塞前明显缩小(55% ~ 57%,  $P < 0.05$ ),见图 2。

## 2.3 病理学

**2.3.1 实验组** 栓塞后 1 周以凝固性、淤血性坏死为主,表现为脾脏被膜增厚,其白髓、红髓大部分结构破坏,局部完全消失。脾窦消失,脾小梁结构欠清楚。栓塞后 4 周铸型栓塞处脾脏明显萎缩,脾脏被

膜及小梁增宽;红、白髓明显萎缩,甚至结构消失;局部可见肉芽组织反应。至 12 周显示白髓、红髓、交界区脾脏正常结构基本消失,脾脏内呈现广泛纤维化。脾内血管可见紫色残存的组织胶,主要位于一些较大的血管内(图 3~6)。

**2.3.2 对照组** 与实验组相比,脾脏被膜增厚,白髓、红髓完全破坏,组织淤血性、出血性坏死更明显。脾窦消失,脾小梁结构欠清楚。栓塞后 4 周脾脏被膜及小梁增宽;红、白髓结构完全消失,局部区域肉芽组织形成。

## 2.4 实验室检查

实验组动物处死前血常规、生化、免疫学各项指标与术前相比无显著性差异( $P > 0.05$ )。

## 2.5 并发症

实验组栓塞术后存活 4 头,死亡 1 头。病理检查示:胰腺细胞广泛凝固性坏死,细胞结构消失,其间可见残留部分胰腺细胞。血淀粉酶 6 500 U/L,脂肪酶 4 082 U/L。



图 1 铸型栓塞术后 4 周脾动脉血管造影:脾动脉主干完全闭塞,脾动脉主干内可见少许再通细小动脉(↑)

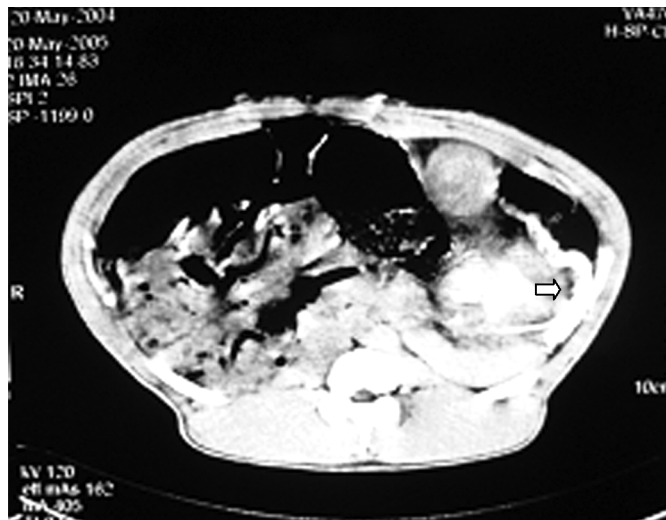


图 2 铸型栓塞术后 4 周脾脏 CT 平扫显示:脾脏铸型栓塞段明显萎缩(→)

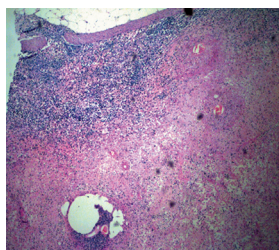


图 3 脾脏铸型栓塞术后 1 周:脾脏白髓、红髓大部分结构破坏,局部完全消失

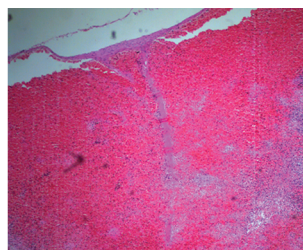


图 4 脾脏常规栓塞后 1 周:白髓、红髓完全破坏,组织淤血性、出血性坏死更明显

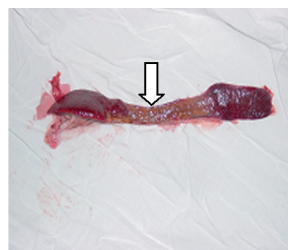


图 5 脾脏铸型栓塞术后 4 周:脾脏铸型栓塞区明显萎缩变细,呈淡黄褐色(↓)

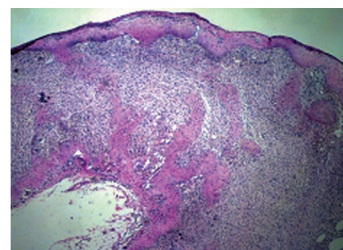


图 6 脾脏铸型栓塞术后 4 周:脾脏被膜及小梁增宽;红、白髓明显萎缩,甚至结构消失



### 3 讨论

随着介入器材和技术的不断发展和完善,脾动脉栓塞术已经成为常用介入放射学技术,术式有脾动脉主干栓塞术、全部脾动脉分支栓塞术、部分性脾脏栓塞术<sup>[1-4]</sup>。由于栓塞后脾脏可以通过胃短动脉、胃网膜左动脉等途径获得血供,不至于造成较大范围脾脏梗死,因此脾动脉主干栓塞术不适宜脾功能亢进的治疗。全脾栓塞术(全部脾脏实质梗死)可通过用末梢栓塞剂或小颗粒栓塞材料注入脾动脉的末梢小分支实现,疗效与外科脾脏摘除相似,惟术后反应较重,发生脾脓肿、脾脏破裂概率较高。部分性脾动脉栓塞术可适度控制栓塞范围、保留部分脾脏,在获得治疗效果的同时降低并发症,但部分性栓塞的范围以 60% ~ 70% 为宜,一般不宜超过 80%。同时,部分脾动脉栓塞虽然技术简单易行,但存在栓塞后反应较重(栓塞后综合征)、有形成脾脏脓肿和发生脾脏破裂的风险,因此临床医师在选择用介入方法治疗这类患者时应特别慎重。本实验通过将经导管脾动脉分支铸型式栓塞术与传统脾动脉栓塞术进行对照研究后发现,新方法或者改良技术具有一定的临床意义。

#### 3.1 在球囊阻断脾动脉下栓塞脾动脉分支的优点

本实验显示,用球囊阻断脾动脉主干后,使脾脏血流急剧减少、甚至中断,复查 CT 平扫显示脾脏体积较前缩小明显,此与作者在临床实践中观察到的现象相一致。当脾脏体积缩小后,在阻断脾动脉血流下实施栓塞更有利于控制栓塞范围、避免误栓胰腺动脉分支、减少栓塞剂用量,栓塞脾脏后的“有效梗死”体积随之减少,可减轻因栓塞后组织坏死吸收的不良反应,降低因巨脾栓塞后发生脓肿、液化、坏死和破裂的危险性。另外,由于脾脏体积缩小,脾窦储血量大幅度减少,此状态下作脾动脉栓塞可大幅度减少血细胞在脾脏的破坏。

#### 3.2 选择用组织胶栓塞脾动脉分支的优点

NBCA 是最常用的、具有独特作用的永久性液体栓塞剂,常用于动静脉畸形、动静脉瘘、血管动脉瘤等,最近有报道用于治疗内脏动脉瘤、肾脏创伤。与其他常用栓塞剂(如明胶海绵、PVA、线段等)相比,配制比例适当的组织胶更易到达脾动脉的末梢分支、闭塞血管彻底、不易建立侧支,因此能使栓塞后已缩小的脾脏体积不再增大。另外,机体对组织胶的反应较其他栓塞剂轻,可减轻脾脏栓塞后炎症反应的程度<sup>[5-7]</sup>。本实验栓塞术后血管造影及脾脏组织镜下病理显示,术后 4 ~ 12 周铸型栓塞段脾脏明

显萎缩,NBCA 分布在脾动脉主干及其较大分支血管内。血管造影显示脾动脉主干闭塞,未见侧支循环建立,证实上述推断。

#### 3.3 两组技术比较

为了观察用常规栓塞技术与改良的血管铸型式技术栓塞脾动脉后脾脏实质坏死类型、分布、炎症反应的差别,在实施实验时设立了对照组。从栓塞的机制推断,血管“铸型”式栓塞术造成脾脏实质的节段形或扇形梗死,术后充血、细胞溶解及炎症反应程度较轻;常规脾动脉栓塞术造成的缺血、组织自溶、炎症反应、液化等程度较重。实验组动物病理检查结果支持以上理论推测,即铸型式栓塞后脾脏以凝固性坏死(梗死)为主,炎症反应不严重,栓塞区体积缩小明显。

有报道,经导管行 NBCA 栓塞血管可引起肝、胃肠道消化道黏膜坏死<sup>[8,9]</sup>。因此,临床工作中为了避免血流因素引起的异位栓塞、组织坏死(如胃肠黏膜、皮肤等),一些学者建议在行 NBCA 栓塞前,先行钢圈栓塞以减慢血流,再行 NBCA 栓塞<sup>[8,10,11]</sup>。而对无法行钢圈栓塞(如血管异常迂曲、血管过细)通过改变 NBCA 与超液化碘油的比例、调节注射速度来控制 NBCA 栓塞程度,防止组织坏死<sup>[12]</sup>。本研究发现,在球囊导管阻断血流的情况下,经导管栓塞脾动脉,仍有一头长白猪死于急性坏死性胰腺炎。分析认为,猪脾动脉胰腺分支,可能如肾动脉一样,为单支血供,或者侧支循环很少,不丰富,因此栓塞术后侧支循环不易建立,进而引起胰腺缺血坏死。对于上述推断,仍需进一步验证。

综上所述,我们认为:①在球囊阻断脾动脉主干下,用微型导管和组织胶-碘油乳剂栓塞脾动脉具有血管铸型效果,栓塞后脾脏明显萎缩,栓塞效果确实。②与常规经导管栓塞脾动脉术相比,新栓塞技术术后反应较轻。③铸型栓塞术后可避免因侧支循环建立而影响治疗效果。由于时间限制,对照组动物观察不够充分;阻断脾动脉后能使健康动物的脾脏缩小,但能否使肿大的脾脏缩小尚不清楚。

#### [参考文献]

- [1] N' Kontchou G, Seror O, Bourcier V, et al. Partial splenic embolization in patients with cirrhosis: efficacy, tolerance and long-term outcome in 32 patients [J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2005, 17: 179 - 184.
- [2] Madoff DC, Denys A, Wallace M, et al. Splenic arterial interventions: anatomy, indications, technical considerations and

- potential complications [J]. Radiographic, 2005, 25: S191 - S211.
- [3] Bessoud B, Denys A, Calmes JM, et al. Nonoperative management of traumatic splenic injuries: is there a role for proximal splenic artery embolization[J]. AJR, 2006, 186: 779 - 785.
- [4] Uflacker R, Selby JB, Chavin K, et al. Transcatheter splenic artery occlusion for treatment of splenic artery steal syndrome after orthotopic liver transplantation [J]. Cardio Vasc Interv Radiol, 2002, 25: 300 - 306.
- [5] 陆文彬, 刘一之, 金永海. CAVM 栓塞剂 NBCA 混悬液配比浓度的基础和临床研究[J]. 介入放射学杂志, 2002, 11: 445 - 448.
- [6] Kim BS, Do HM, Razavi M. N-Butyl Cyanoacrylate Glue embolization of splenic artery aneurysms[J]. JVIR, 2004, 15: 91 - 94.
- [7] Calvo WJ, Baruch B. Europium Fluorescence to Visualize N-Butyl 2-Cyanoacrylate in embolized vessels of an arteriovenous malformation swine model[J]. AJNR, 2001, 22: 691 - 697.
- [8] Chao CP, Paz-Fumagalli R, Walser EM, et al. Percutaneous protective coil occlusion of the proximal inferior mesenteric artery before N-butyl cyanoacrylate embolization of type II endoleaks after endovascular repair of abdominal aortic aneurysms[J]. J Vasc Interv Radiol, 2006, 17: 1827 - 1833.
- [9] Ishimaru H, Murakami T, Atsuka Y. N-butyl 2-cyanoacrylate injection via pancreatic collaterals to occlude splenic artery distal to large splenic aneurysm after proximal coil embolization [J]. AJR, 2004, 182: 213 - 215.
- [10] Hiro K, Shunro M, Yasunari Y et al. Transportal Intravascular Sclerotherapy with N-Butyl-2-Cyanoacrylate for Gastric Varices [J]. JVIR, 2004, 15, 505 - 509.
- [11] William KJ, Michael KD, Victoria Y, et al. N-Butyl Cyanoacrylate Embolization for control of acute arterial hemorrhage [J]. JVIR, 2004, 15: 689 - 695.
- [12] Parildar M, Oran I, Memis A. Embolization of visceral pseudoaneurysms with platinum coils and N-butyl cyanoacrylate [J]. Abdom Imaging, 2003, 28: 36 - 40.

(收稿日期:2006-08-01)

## ·消 息·

## 林贵-刘子江优秀介入论文奖评选结果公告

## 2005 年度林贵-刘子江优秀介入论文

2005 年度林贵-刘子江优秀论文奖在南京微创医学科技有限公司的大力支持下,经本人申请,专家评审,评选出一、二、三等奖 9 名,现将评选结果公布如下。

- 一等奖 韩新巍 暂时性蘑菇状内支架与经鼻经食管腔引流管置入治疗食管-胃吻合口瘘
- 二等奖 邓 刚 经椎体成形术治疗脊椎恶性肿瘤  
吴 刚 咽喉、食管入口的解剖学观测对高位食管内支架置入的临床意义
- 三等奖 何仕诚 再次椎体成形术的应用  
张继方 rt-PA 动脉内溶栓治疗急性脑梗死的临床研究  
江 森 锁骨下动脉造影在肺咯血动脉栓塞治疗中的临床意义  
陈 玮 CT、“C”臂引导下经椎间盘内电热治疗疗效分析  
张庆桥 溶栓导管治疗下肢深静脉血栓形成的临床应用  
孙 军 可脱微弹簧圈栓塞术治疗颅内动脉瘤

## 2006 年度林贵-刘子江优秀介入论文

2006 年度林贵-刘子江优秀论文奖在南京微创医学科技有限公司的大力支持下,经本人申请,专家评审,评选出一、二、三等奖 9 名,现将评选结果公布如下。

- 一等奖 王永利 血管成形术后内膜细胞表型转化和迁移的实验研究
- 二等奖 李永东 颅内巨大或大型动脉瘤的血管内治疗三种技术的比较  
秦永文 膜瘤型室间隔缺损的介入治疗
- 三等奖 祖茂衡 布-加综合征介入治疗-导丝贯穿法行下腔静脉和肝静脉成形术  
韩新巍 Budd-Chiari 综合征:下腔静脉阻塞合并血栓的可回收内支架设计与应用  
卢 伟 Damage to Liver Function after TACE of Anticancer Drugs in Hepatocellular Carcinoma;Evaluation of Two Kinds of Anticancer Drugs  
狄镇海 双球囊导管成形术治疗结肠吻合口良性狭窄  
李家开 CT 引导下经皮穿刺活检术在骨骼病变诊断中的应用  
徐高峰 应用覆膜支架介入救治颈动脉破裂并假性动脉瘤