

·综述 General review·

微透析技术与介入放射学

安 潇, 肖湘生

【摘要】 介入放射学的基础研究特别是经导管动脉内药物灌注术受研究方法的不足而进展缓慢,微透析技术——一种新的精确在体取样技术可能成为有效的解决办法。微透析含微型透析之义,具有用途广、真实性高、偏差小等诸多优势,理应受到介入放射学界的注意及重视。

【关键词】 微透析;介入放射学;动脉内药物灌注术;药物代谢动力学

中图分类号:R53.33 文献标识码:C 文章编号:1008-794X(2007)-09-0642-03

Microdialysis technique and interventional radiology AN Xiao, XIAO Xiang-sheng. Department of Radiology, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China

【Abstract】 Basic research in interventional radiology, including transcatheter artery perfusion especially, is progressing slowly due to lack of proper method. Microdialysis technique, a kind of accurate sampling technique in vivo, may help to solve the problem. Just as its name implies, microdialysis means tiny dialysis with advantages of authenticity, exactness and less error. Furthermore it has been applied widely and should be received with great attention and popularity.(J Intervent Radiol, 2007, 16: 642-644)

【Key words】 Microdialysis; Interventional radiology; Transcatheter artery perfusion; Pharmacokinetics

介入放射学是 20 世纪后半叶医学的重大突破和进展之一。随着现代更先进检测设备不断推出、更细微导丝导管及更坚强耐用支架不断出现,此学科发展更加迅猛。但是介入放射学的基础研究却相对滞后,如作为介入治疗的重要手段之一的经导管动脉内药物灌注术(transcatheter artery infusion, TAI),由于基础药动学实验的匮乏,临床使用大多各凭经验,疗效参差不齐。

1 TAI 导出的问题

依器官的不同,TAI 又可分为气管动脉灌注化疗(bronchial artery infusion chemotherapy, BAI)和肝动脉灌注给药、肠系膜动脉灌注给药、髂内动脉灌注给药、颈内动脉灌注给药等。临床上均有所采用,但是存在着诸多尚无定论的问题。首先,不同脏器的首过效应(指药物第一次循环通过该器官后被代谢和提取的现象)有很大区别。比如 ADM、5-FU、DDP 等化疗药物主要经肝脏生物转化并清除,因此这些药物经肝动脉灌注,可以明显减少肝以外器官

接受的药量,全身不良反应得以减轻,故而应用剂量可以增大,但是经其他动脉灌注时,首过效应比肝脏弱,药物代谢速度可能减慢,全身毒性不一定降低,临床给药时应考虑到这一因素。其次,动脉灌注时器官内正常组织的药物浓度与病灶内药物浓度是不是有所不同,与返回至血循环药物浓度又有多大差别。这实际是 TAI 的核心问题,直接关系到临床实践,如现大多数介入医师主张将灌注的化疗药分别以生理盐水或 5%葡萄糖溶液稀释后,逐一缓慢推注,那么究竟以多大的浓度,推注多长时间才能使肿块局部的药物浓度最高而同时外周血药浓度最低,药物在病灶中的滞留时间又有多长,这种大剂量团注式给药与药盒持续滴注的差异是否明显,对疗效影响的程度能有多大等,都缺乏确实可靠的数据。再则,TAI 给药方案及药物剂量多依据全身化疗方案,但是由于给药途径不同,方案中各药物用量及相互作用理应与全身化疗不同,显而易见,剂量应当有所减少,但到底给予多大剂量即可达到器官内有效的抑瘤浓度,如何调整给药方案及剂量才能取得最佳疗效,这方面研究也相当缺乏。

TAI 之所以存在如此多的疑难问题,关键是难

于测定局部组织间细胞外液的药物浓度,无法准确计算分析动脉给药的药动力学特征。因为目前临床研究常用血药浓度预测和评价化疗药物的抗癌效果,但特殊病理情况可能导致肿瘤组织中药物浓度与血药浓度并不一致,静脉及口服给药即有所不同,TAI 可能更是如此。以 BAI 为例,支气管动脉内给予化学药物治疗肺部恶性肿瘤,其特点是肺内局部药物浓度高,外周血药浓度低,疗效尤其是近期疗效显著,不良反应小。BAI 与常规全身化疗不同就在于给药方式不同从而导致药动力学不同。常规静脉化疗时,药物经体静脉→右心→肺动脉→肺毛细血管网→肺静脉→左心→主动脉→支气管动脉→肺部肿瘤→体静脉,而 BAI 时药物直接进入支气管动脉→肺部肿瘤→体静脉,减少了诸多循环步骤。动脉内给药理论上可能增大了肿瘤局部药物浓度与血药浓度之间的差距,因而增加疗效,减低不良反应,这一推测尚无深入验证。总之上述 TAI 种种药动力学范畴的问题,是以能够测定活体特定组织中药物浓度为根本出发点,故而迫切需要确实可行的在体实时精确取样技术,微透析(microdialysis)恰好正是这样一种技术^[1]。

2 微透析的原理与设备

微透析的原理与普通透析技术相同,即可透过膜的物质顺着浓度梯度通过半透膜进行扩散,只是装置小巧,可以置入各种组织中。微透析管内存在着浓度梯度,通常情况下膜外高于膜内,小分子物质不断扩散穿膜进入管内,达到动态平衡,并被管内灌流液持续带出,从而达到活体组织中取样的目的^[2]。

微透析取样技术是由早期神经化学实验室中灌流取样技术发展和延伸而来。早在 1961 年 Gaddum 就发明了推拉式灌流取样技术并应用于监测脑细胞外神经化学物质,1972 年 Delgado 等人最早报道了组织透析取样技术,20 世纪 80 年代 Ungerstedt 等^[3]进一步发展了此技术,并申请了适用于动物和人体的专利。

目前市售微透析系统基本上是由微透析探针、连接管、灌流液和微量注射泵组成。探针是实际取样装置,按其构造可分为同心圆型、线型等数型,同心圆型常用于脑及血管取样,线型探针则用于皮肤、肌肉、肿瘤及肝等组织,其他类型相对少用。探针的大小、半透膜的长度、内径以及滤过分子量的大小均可根据实际要求选定。使用时在欲取样组织

中植入探针,外接的微量泵使灌流液(与组织间细胞外液性质非常相近的生理溶液)慢速($0.5 \sim 5 \mu\text{l}/\text{min}$)持续灌注探针,由于存在浓度梯度差,组织中的被测物质扩散进入灌流液,平衡后通过测定流出液即透析液中的浓度,即可研究组织间液中待测物的水平及其变化过程^[4]。

微透析技术与多种分析方法进行联用,如高效液相色谱(HPLC)和高效毛细管电泳(HPCE)均能联机直接检测在线分析^[5]。

3 微透析的优势及不足

微透析技术的优势主要有以下几点:①应用广。微透析开始只用于以大鼠为对象的药动力学研究,现在其他的种属包括人都已作为研究对象^[6],可以测定各种各样的药物,以抗生素^[7,8]、抗肿瘤药物^[9,10]报道为多。微透析技术几乎能在体内所有器官和组织中使用,包括心^[11]、肝^[12]、肺^[13]甚至是气道^[14],也可多个位点同时取样,比如监测同一动物体内靶组织和血液中的药物浓度,动物也可用自身做前后对照,这样不仅减低了实验误差,而且实验动物数大大减少。②真实性高。由于灌流液仅限于在透析管内流动,与管外液体没有直接接触,而且微透析探针外径通常只有 $200 \sim 500 \mu\text{m}$,取样窗口 $4 \sim 10 \text{ mm}$,将其埋入体内对周围组织的损伤很小。所以可以最大程度的获得代表机体生理或病理生理情况下的样品,真实地反映取样点目标化合物的浓度^[15]。③偏差小。首先微透析测定的是药物在组织中的游离态浓度(非蛋白结合部分),相比总浓度而言与药物效应更具相关性;其次微透析是一种连续而不间断的取样手段,真正做到对特定组织中细胞外液的物质进行实时监测,这自然有别于处死动物后所取的组织匀浆(此测得的浓度是整个组织所有细胞内、外液浓度的加权平均值)^[4];再次由于微透析探针膜的分离作用,蛋白质和酶等生物大分子的内源性物质不能进入透析液,所以可以直接用 HPLC 等技术进行在线分析测定,无需任何预处理过程,免除了复杂的样品前处理及由此产生的误差,也不会出现酶解反应,提高了样品稳定性,节省了时间^[16-20]。

当然,微透析技术活体取样也有不足之处:①其只能从分子水平上检测细胞间隙的化学物质,不能反映细胞内的化学组成、脑脊液和血液中的化学改变。②微透析回收率不稳定,通常应进行校正。③微透析技术要求探针必须准确插在取样部位,而不能来回移动,因此不适合对很小的脑内神经核进行

采样。

4 微透析在介入放射学的应用前景

微透析这一精确在体实时取样技术能够连续监控靶区域目标化合物的浓度,毫无疑问对 TAI 的代谢动力学研究提供了极大便利。可以通过在线测定病灶组织中游离药物浓度,对比研究外周血药浓度,计算不同化疗方案、不同灌注浓度、不同给药速率的各项药动力学参数,绘制药-时曲线,拟合相关房室或非房室数学模型,为改进介入给药方案提供依据,使动脉灌注能进一步提高局部组织药物浓度并延长作用时间,增加疗效,尽可能减少不良反应。

微透析技术不仅能用于药物学的研究,而且对于经皮介入以及其他血管外微创治疗的特定生化物质也可进行跟踪,故可利用其探索评估射频(radiofrequency)、冷冻(cryotherapy)等介入常用手段对目标区域周围代谢产物的影响,揭示不同的作用机制,同时与磁共振波谱(magnetic resonance spectroscopy, MRS)或正电子发射断层成像(positron emission tomography, PET)检查进行互参^[21],对增进疗效有很大价值。此外,由于微透析取样能被灌注方式所控制,所以某些感兴趣的化合物及药物可加入灌注液,从而直接进入组织中,这种技术多称为反微透析术(reverse microdialysis or retrodialysis),能够对局部化合物的代谢及药物作用情况进行更深入的评价。

总而言之,微透析技术在介入放射学有着广阔的应用前景,遗憾的是目前还没有引起学界内的注意,尚未有相关的研究报道,亟待大力宣传推广。

【参考文献】

- [1] Hocht C, Opezzo JA, Taira CA. Microdialysis in drug discovery [J]. *Curr Drug Discov Technol*, 2004, 1: 269 - 285.
- [2] De Lange EC, De Boer BA, Breimer DD. Microdialysis for pharmacokinetic analysis of drug transport to the brain [J]. *Adv Drug Del Rev*, 1999, 36: 211 - 227.
- [3] Ungerstedt CU, Mj Inarstigen II. Analysis probe[S]. U S Patent. No 4694832, 1987.
- [4] Elmquist WF, Sawchuk RJ. Application of microdialysis in pharmacokinetic studies[J]. *Pharmaceutical Res*, 1997, 14: 267 - 288.
- [5] Davies MI, Cooper JD, Desmond SS. Analytical considerations for microdialysis sampling[J]. *Adv Drug Del Rev*, 2000, 45: 169 - 188.
- [6] Stahl M, Bouw R, Jackson A, et al. Human microdialysis[J]. *Curr Pharmac Biotechnol*, 2002, 3: 165 - 178.
- [7] Herkner, Muller MR, Kreischitz N, et al. Closed-chest microdialysis to measure antibiotic penetration into human lung tissue [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, 165: 273 - 276.
- [8] Marchands T, Dahyotc Y, Lamarche I, et al. Microdialysis study of imipenem distribution in skeletal muscle and lung extracellular fluids of noninfected rats [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2005, 49: 2356 - 2361.
- [9] Zamboi MC, Gervais AC, Egorin MJ, et al. Inter- and intratumoral disposition of platinum in solid tumors after administration of cisplatin[J]. *Clin Cancer Res*, 2002, 8: 2992 - 2999.
- [10] Zhou QY, Gallo JM. In vivo microdialysis for PK and PD studies of anticancer drugs[J]. *AAPS J*, 2005, 7: 659 - 667.
- [11] Bahlmann L, Misfeld M, Klaus S, et al. Myocardial redox state during coronary artery bypass grafting assessed with microdialysis [J]. *Intensive Care Med*, 2004, 30: 889 - 894.
- [12] Nowak G, Ungerstedt J, Wernerman J, et al. Clinical experience in continuous graft monitoring with microdialysis early after liver transplantation[J]. *Br J Surg*, 2002, 89: 1169 - 1175.
- [13] Zeitlinger M, Müller M, Joukhadar C. Lung microdialysis--a powerful tool for the determination of exogenous and endogenous compounds in the lower respiratory tract[J]. *AAPS J*, 2005, 7: 600 - 608.
- [14] Grub BR, Jones JH, Boucher RC. Mucociliary transport determined by in vivo microdialysis in the airways of normal and CF mice [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2004, 286: L588 - L595.
- [15] Rittenhouse KD, Pollack GM. Microdialysis and drug delivery to the eye[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2000, 45: 229 - 241.
- [16] Lunter CE, Scott DO. Sampling living system using microdialysis probe[J]. *Anal Chem*, 1991, 63: 773A - 780A.
- [17] Peter L. Microdialysis-a new and promising method in clinical medicine[J]. *J Int Med*, 1991, 230: 363 - 364.
- [18] Ungerstedt U. Microdialysis-principles and applications for studies in animals and man[J]. *J Int Med*, 1991, 230: 365 - 373.
- [19] Scott DO, Lunte CE. In vivo microdialysis sampling in the bile, blood, and liver of rats to study the disposition of phenol [J]. *Phar Res*, 1993, 10: 335 - 342.
- [20] Benfeldt E, Serup J, Menne T. Microdialysis vs suction blister technique for in vivo sampling of pharmacokinetics in the human dermis[J]. *Acta Derm Venereol*, 1999, 79: 338 - 342.
- [21] Vespa P, Bergsneider M, Hattori N, et al. Metabolic crisis without brain ischemia is common after traumatic brain injury: a combined microdialysis and positron emission tomography study [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2005, 25: 763 - 774.

(收稿日期:2006-09-28)