

## • 实验研究 Experimental research •

## 制作 1% 聚桂醇泡沫硬化剂的最佳液-气比

李 龙, 张 迪, 曾欣巧, 曾庆乐, 陈 勇

【摘要】 目的 观察以不同液-气比制作 1% 聚桂醇泡沫的稳定性, 明确最佳液-气比。方法 根据 Tessari 法, 采用 1% 聚桂醇注射液、室内空气、2 个 10 ml 一次性塑料注射器和 1 个医用硅胶三通旋塞阀分别以 1:1、1:2、1:3、1:4、1:5、1:6、1:7、1:8、1:9 液-气比制作泡沫硬化剂。每种液-气比分别制作泡沫 5 次, 记录泡沫半衰期 (FHT)、泡沫析水时间 (FDT) 和泡沫融合时间 (FCT) 并计算其均值。最佳液-气比定义为上述所有测量指标的中间值。结果 液-气比为 1:1、1:2、1:3、1:4、1:5、1:6、1:7、1:8、1:9 时, 1% 聚桂醇泡沫的 FHT 分别为 184.8、169.3、135.9、110.8、111.5、92.6、76.3、74.7、49.9 s, FDT 分别为 10.6、17.8、14.6、13.7、13.0、12.3、10.7、11.5、12.6 s, FCT 分别为 108.4、79.8、41.8、20.3、10.4、0.0、0.0、0.0 s。结论 采用室内空气、10 ml 一次性塑料注射器和医用硅胶三通旋塞阀、以 Tessari 法制作 1% 聚桂醇泡沫时的最佳液-气比为 1:2。

【关键词】 泡沫硬化剂; 泡沫稳定性; 液-气比; 聚桂醇

中图分类号: R543.6 文献标志码: A 文章编号: 1008-794X(2015)-05-0418-04

**The optimal liquid-to-air ratio for the preparation of 1% lauromacrogol foam sclerosant** LI Long, ZHANG Di, ZENG Xin-qiao, ZENG Qing-le, CHEN Yong. Department of Radiology, Guangdong Provincial Corps Hospital of Chinese People's Armed Police Forces, Guangzhou Medical University, Guangzhou, Guangdong Province 510507, China

Corresponding author: ZENG Qing-le, E-mail: doctorzengqingle@126.com

【Abstract】 **Objective** To investigate the stability of 1% lauromacrogol foam sclerosant prepared with different liquid-to-air ratio in order to find out the optimal liquid-to-air ratio. **Methods** According to Tessari technique, two 10 ml disposable plastic syringes and one three-way plastic stopcock were used to mix 1% lauromacrogol with room air, and liquid-to-air ratios from 1:1 to 1:9 were separately employed to make the preparation of the foam sclerosant. Each kind of liquid-to-air ratio was used to separately make bubbles for 5 times, the foam half-life time (FHT), the foam drainage time (FDT) and the foam coalescence time (FCT) were recorded, and their mean values were calculated. The optimal liquid-to-air ratio was defined as the intermediate values of all the above measured indexes. **Results** When the liquid-to-air ratio was 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8 and 1:9, the FHT of 1% lauromacrogol foam sclerosant was 184.8, 169.3, 135.9, 110.8, 111.5, 92.6, 76.3, 74.7 and 49.9 seconds respectively; the FDT was 10.6, 17.8, 14.6, 13.7, 13.0, 12.3, 10.7, 11.5 and 12.6 seconds respectively; while the FCT was 108.4, 79.8, 41.8, 20.3, 10.4, 0, 0, 0 and 0 seconds respectively. **Conclusion** Based on Tessari technique, the indoor air, two 10 ml disposable plastic syringes and one three-way plastic stopcock are used to prepare 1% lauromacrogol foam sclerosant, and the optimal liquid-to-air ratio is 1:2. (J Intervent Radiol, 2015, 24: 418-421)

【Key words】 foam sclerosant; foam stability; liquid-to-air ratio; lauromacrogol

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2015.05.014

基金项目: 广东省医学科学技术研究基金(A2011458)、广州市科技计划项目(12A382122044)

作者单位: 510507 广州 武警广东省总队医院放射科、广州医科大学附属武警医院医学影像学教研室(李 龙、张 迪、曾欣巧); 510515 广州 南方医科大学南方医院介入治疗科(曾庆乐、陈 勇)

通信作者: 曾庆乐 E-mail: doctorzengqingle@126.com

泡沫硬化疗法治疗下肢静脉曲张具有操作简单、重复性好、价格低廉、安全性好、无需麻醉等特点,因而成为静脉介入治疗领域近 10 多年来最重要的发展之一。大量完全随机对照的临床试验研究表明,传统外科手术(大隐静脉高位结扎加分段剥脱术)、静脉腔内激光消融术、射频消融术和泡沫硬化疗法的临床结果(复发率、静脉临床表现严重度评分、短期疼痛和生活质量)并无明显差异,但泡沫硬化疗法的成本效益最佳。无论是英国国家健康中心(NHS)的结论还是从社会角度,均认为泡沫硬化疗法是下肢静脉曲张治疗最具成本效益的选择<sup>[1]</sup>。

泡沫硬化剂是具有表面活性的液态溶液和气体组成的混合物。临床实践中最受关注的是泡沫特性稳定和对血流的置换能力。泡沫特性可因制作方法不同而发生改变,泡沫中均一的气泡直径意味着较高稳定性。液-气比为 1:4 泡沫的稳定性及对血流的置换能力最佳,Tessari 法制作泡沫具有更好的稳定性和均一性,受到欧洲临床指南推荐应用多年<sup>[2-4]</sup>。目前国内市场上唯一可用于制作泡沫硬化剂的药物为 1%聚桂醇<sup>[5]</sup>,但临床实践中发现 1:4 液-气比制作的 1%聚桂醇泡沫的稳定性并不太理想。为此,我们采用不同液-气比制作 1%聚桂醇泡沫硬化剂并观察其稳定性,以明确最佳液-气比,提高聚桂醇泡沫硬化剂的治疗效果。

# 1 材料与方法

## 1.1 材料

本实验研究所用材料包括 1%聚桂醇注射液(陕西天宇制药有限公司)、10 ml 一次性塑料无菌注射器(西班牙 Becton Dickinson 公司)、医用硅胶三通旋塞阀(德国 B.Braun 公司)。

## 1.2 方法

1.2.1 Tessari 法制作泡沫<sup>[4]</sup> 取 2 个 10 ml 无菌注射器,分别抽取 1%聚桂醇注射液和室内空气,注射液-空气比分别为 1:1、1:2、1:3、1:4、1:5、1:6、1:7、1:8 和 1:9,2 个注射器端口与 1 个三通旋塞阀连接呈 90°角,快速来回推送 2 个注射器内药液 20 次(完成前 10 次推送后将通道阀口尽可能关小),通过由此形成的湍流产生泡沫。

1.2.2 泡沫稳定性指标 泡沫半衰期 (foam half time,FHT),指泡沫析出液体至原制备泡沫液体量一半时所需要时间;泡沫析水时间(foam drainage time,FDT),指泡沫中开始出现肉眼可见水分析出的时间;泡沫融合时间(foam coalescence time,FCT),

指泡沫中可见气泡出现的时间<sup>[6]</sup>。

实验中每种液-气比分别由 5 位人员制作 5 次泡沫,分别记录泡沫稳定性指标,计算其均值。最佳液-气比定义为上述所有测量指标的中间值。所有操作和记录均在室温 25℃下进行。

## 2 结果

不同液-气比制作 1%聚桂醇泡沫的稳定性指标见表 1 和图 1,可见液-气比为 1:2 时 FDT 和 FCT 为最高值,FHT 也处于较高水平。

表 1 不同液-气比制作 1%聚桂醇泡沫的稳定性指标 s

液-气比	FHT	FDT	FCT
1:1	184.8	10.6	108.4
1:2	169.3	17.8	79.8
1:3	135.9	14.6	41.8
1:4	110.8	13.7	20.3
1:5	111.5	13.0	10.4
1:6	92.6	12.3	0
1:7	76.3	10.7	0
1:8	74.7	11.5	0
1:9	49.9	12.6	0

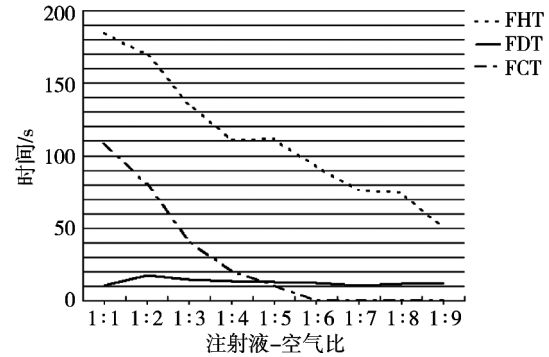


图 1 不同液-气比对 1%聚桂醇泡沫稳定性的影响

## 3 讨论

泡沫硬化剂稳定性越好,即 FHT、FDT 和 FCT 越长,药物与内皮细胞接触面就越大,接触时间也越长,硬化效能就越好。随着泡沫不断析水和融合,小泡沫变成大气泡,药物与内皮接触面越来越小,而且泡沫黏滞性也减低,使药物易被血流冲走。因此,良好的泡沫稳定性是保证泡沫硬化剂硬化效果、减少并发症的关键因素。

泡沫硬化剂制作的每一个环节,如泡沫制作方法、药液本身性质、气体性质、注射器、三通旋塞阀和液-气比等,理论上均有可能影响泡沫的稳定性。第一届欧洲泡沫硬化疗法共识会议推荐了 Monfreux 法、Tessari 法和 Tessari/双注射器套装技术

(Tessari/DSS 法)等 3 种泡沫制作方法<sup>[2-3]</sup>。Tessari 法也称为涡流技术,用 2 个一次性注射器产生泡沫硬化剂;2 个注射器分别注入液体硬化剂溶液和空气,2 个注射器端口与 1 个三通旋塞阀连接并快速相互推注 20 次,通过由此形成的湍流产生泡沫,在完成前 10 次推注后将通道阀口尽可能关小,以产生更加细小和均匀的泡沫。Tessari/DSS 法以 Tessari 基本方法为基础,1 个 10 ml 螺口注射器通过 0.2  $\mu\text{m}$  空气消毒过滤器准确抽取 8 ml 空气,然后去除过滤器,另 1 个注射器精确抽吸 2 ml 硬化剂溶液,两者之间通过 1 个二通接头连接;用手指顶住其中 1 个注射器针栓产生附加阻力并快速来回推送 5 次,再在不附加阻力的状态下重复 7 次推送动作。Monfreux 法至 2006 年第二届欧洲泡沫硬化疗法共识会议时已很少有应用报道,即使有也仅用于 C2 期静脉曲张治疗。欧洲慢性静脉疾病硬化疗法指南(2013 年版)推荐采用 Tessari 法或 Tessari/DSS 法以 1:4 液-气比制作泡沫硬化剂<sup>[4]</sup>。本实验研究选择 Tessari 法制作泡沫硬化剂。

只有具有表面活性的清洁剂类硬化剂才可以产生泡沫。十四烷基硫酸钠、聚多卡醇(乙氧硬化醇)和鱼肝油酸钠同属清洁剂类硬化剂,均可用于制作泡沫硬化剂。十四烷基硫酸钠和聚多卡醇是世界范围内应用最广泛的 2 种硬化剂。研究表明,十四烷基硫酸钠产生泡沫的稳定性是聚多卡醇的 2 倍<sup>[7]</sup>,且硬化剂浓度越高制成的泡沫稳定性越好<sup>[7-11]</sup>。但目前国内市场上唯一可用于制作泡沫硬化剂的药物为聚多卡醇同类产品——1%聚桂醇注射液<sup>[5]</sup>。

为了评价连接阀对泡沫稳定性的影响,Rao 等<sup>[7]</sup>通过 Tessari/DSS 法比较了不锈钢连接阀和 5 个厂家硅胶连接阀以 1:4 液-气比制作 1%十四烷基硫酸钠泡沫和 3%聚多卡醇泡沫的稳定性,结果表明不锈钢连接阀与硅胶连接阀及不同厂家硅胶连接阀制作泡沫的稳定性无统计学差异。因此,本研究采用一次性医用硅胶三通旋塞阀制作泡沫硬化剂。

为了评价制作泡沫所用气体对泡沫稳定性的影响,Peterson 等<sup>[8]</sup>比较了采用 Tessari/DSS 法分别以室内空气、二氧化碳、氧气、77%二氧化碳和 23%氧气混合气体(1:4 液-气比)制作十四烷基硫酸钠泡沫的稳定性,结果表明室内空气所制作泡沫的半衰期是二氧化碳的 3 倍,是二氧化碳和氧气混合气体的 1.5 倍;室内空气所制作泡沫的半衰期在低浓度(0.25%)十四烷基硫酸时与氧气相似,在高浓度(1%)时明显优于氧气。因此,本研究采用室内空气

制作泡沫硬化剂。

为了评价注射器大小对泡沫稳定性的影响,Wollmann<sup>[10]</sup>比较了采用 Tessari/DSS 法分别以 2 ml、5 ml、10 ml 注射器制作聚多卡醇泡沫(1:4 液-气比)的稳定性,结果表明使用注射器容量越小,泡沫恢复为液体和气体的速度越快,或更快地析出液体;认为 20 ml 注射器虽对泡沫制作最佳但容量太大不便操作,10 ml 注射器是次佳选择且便于操作。因此,本研究采用 10 ml 注射器制作泡沫硬化剂。

为了评价一次性注射器硅胶含量对泡沫稳定性的影响,Lai 等<sup>[12]</sup>采用 Tessari/DSS 法和 4 家厂商(Physician Sales and Service、Becton Dickinson、Exelint International、Kendall Monoject)的 3 ml 和 5 ml 注射器(均为硅胶表面涂层,利于注射器柱塞充分运动),制作 0.5%十四烷基硫酸钠泡沫(1:4 液-气比),结果显示 FHT 分别为 186 s、117 s、90 s、70 s;作者认为,不同厂商注射器所制作的 FHT 不同是硅胶含量不同所致。本研究因条件限制,采用 Becton Dickinson 公司注射器制作泡沫硬化剂。

通过回顾分析以上文献,我们对影响泡沫稳定性的因素加以控制,尽可能选择在最优条件下制作泡沫硬化剂。我们采用室内空气、2 个 10 ml 一次性注射器和 1 个三通旋塞阀,以 Tessari 法制作 1%聚桂醇泡沫,结果表明液-气比为 1:2 时制作的 FHT、FDT 和 FCT 最佳。然而,液-气比为 1:2 时 FDT 仅为 17.8 s,这就要求临床实践中需尽可能快速地制备 1%聚桂醇泡沫,并尽可能迅速将其注射入病变血管内,以期发挥最大硬化效能。如前所述,硬化剂药液浓度越高,制作出的泡沫稳定性越佳,因此我们期待更高浓度的硬化剂在国内面市,以更好地开展泡沫硬化治疗。

#### [参考文献]

- [1] Carroll C, Hummel S, Leaviss J, et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of minimally invasive techniques to manage varicose veins: a systematic review and economic evaluation[J]. Health Technol Assess, 2013, 17: 1-141.
- [2] Breu FX, Guggenbichler S. European Consensus Meeting on Foam Sclerotherapy, April, 4-6, 2003, Tegernsee, Germany[J]. Dermatol Surg, 2004, 30: 709-717.
- [3] Breu FX, Guggenbichler S, Wollmann JC. 2nd European Consensus Meeting on Foam Sclerotherapy 2006, Tegernsee, Germany[J]. Vasa, 2008, 37 Suppl 71: 1-29.
- [4] Rabe E, Breu F, Cavezzi A, et al. European guidelines for sclerotherapy in chronic venous disorders [J]. Phlebology, 2013,

- 29: 338-354.
- [5] 李 龙, 陈 勇, 李彦豪. 关于影像引导下下肢静脉曲张泡沫硬化疗法技术操作规范的建议[J]. 中华医学杂志, 2011, 91: 1218-1221.
- [6] Wollmann JC. The history of sclerosant foams: persons, techniques, patents and medical improvements[A]. In: Bergan J, Cheng Van Le (eds). Foam Sclerotherapy: a Textbook[M]. 1st ed. London, UK: Royal Society of Medicine Press Ltd, 2008: 3-11.
- [7] Rao J, Goldman MP. Stability of foam in sclerotherapy: differences between Sodium tetradecyl sulfate and polidocanol and the type of connector used in the double-syringe system technique [J]. Dermatol Surg, 2005, 31: 19-22.
- [8] Peterson JD, Goldman MP. An investigation into the influence of various gases and concentrations of sclerosants on foam stability [J]. Dermatol Surg, 2011, 37: 12-17.
- [9] Van Deurzen B, Ceulen RP, Tellings SS, et al. Polidocanol concentration and time affect the properties of foam used for sclerotherapy[J]. Dermatol Surg, 2011, 37: 1448-1455.
- [10] Wollmann JC. Sclerosant foams Stabilities, physical properties and rheological behavior[J]. Phlebologie, 2010, 39: 208-217.
- [11] Cameron E, Chen T, Connor D, et al. Sclerosant foam structure and stability is strongly influenced by liquid air fraction[J]. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2013, 46: 488-494.
- [12] Lai SW, Goldman MP. Does the relative silicone content of different syringes affect the stability of foam in sclerotherapy? [J]. J Drugs Dermatol, 2008, 7: 399-400.
- (收稿日期: 2014-10-10)  
(本文编辑: 边 皓)

## ·消 息·

# 首届介入放射学科研与论文撰写高级研讨会暨 介入放射学新技术推广和规范化普及学习班通知

经精心筹备,由《介入放射学杂志》编辑部、中华医学会放射学会介入放射学组主办的首届介入放射学科研与论文撰写高级研讨会暨介入放射学新技术推广和规范化普及学习班定于 2015 年 6 月 6 日在湖南长沙市召开。

本届研讨会和学习班特邀数位国内知名专家滕皋军、程永德、郑传胜、程英升、向华、倪才方教授等现场授课,将就科研课题选择、科研设计、论文撰写等方面的常见问题进行深入探讨,旨在提高参会者科研水平、促进本行业学科发展、推广新兴学科技术。参会者既能领略到学科最前沿信息,又可了解最实用学科知识。我们诚挚邀请各位同道积极参与本届研讨会和学习班。具体通知如下:

会议时间:2015 年 6 月 6 日一天

会议地点:湖南长沙市

主办单位:《介入放射学杂志》编辑部、中华医学会放射学会介入放射学组

承办单位:湖南省肿瘤医院

协办单位:南京正大天晴制药有限公司

联系人:金 翔 18652050035