

·综述 General review·

无水乙醇栓塞治疗血管畸形对心肺功能影响的研究进展

王德明, 苏立新, 范新东

【摘要】 血管畸形的治疗一直以来都是一个棘手的临床课题。目前,主要的治疗方法包括栓塞/硬化治疗、手术切除、激光等,但往往很难获得好的临床效果。无水乙醇因其可以剥蚀病变血管内膜,使蛋白变性,最终达到病变的完全闭塞。无水乙醇栓塞治疗血管畸形虽然已经取得了令人满意的临床效果,但是,由于担心心肺意外的发生,限制了临床医师对这一技术的应用。本文就无水乙醇栓塞治疗血管畸形对心肺血管作用进行综述。

【关键词】 无水乙醇; 血管畸形; 心肺; 栓塞治疗/硬化治疗

中图分类号:R543.6 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2015)-09-0826-04

The effect of ethanol embolization for vascular malformations on cardiopulmonary function: recent progress in research WANG De-ming, SU Li-xin, FAN Xin-dong. Department of Interventional Radiology, Affiliated Ninth People's Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200011, China

Corresponding author: FAN Xin-dong, E-mail: fanxindong@aliyun.com

【Abstract】 The treatment of vascular malformations has been a difficult clinical subject. At present, the main therapeutic methods include embolization/sclerotherapy, surgical excision, laser treatment, etc. However, it is often difficult to obtain a satisfactory clinical effect. As it can induce the vascular endothelial denudation resulting in protein degeneration, ethanol embolization can obtain the effect of complete obliteration of the diseased vascular lumen. Although ethanol embolization of vascular malformations has already achieved satisfactory clinical effect, the fear of cardiac and pulmonary accidents has limited the application of this technique in clinical practice. This paper aims to make a comprehensive review concerning the effect of ethanol embolization for vascular malformations on the cardiopulmonary functions. (J Intervent Radiol, 2015, 24: 826-829)

【Key words】 ethanol; vascular malformation; cardiopulmonary function; embolization/sclerotherapy

血管畸形(vascular malformations)是一种先天性的血管病变,根据病变流速的高低,分为高流速病变和低流速病变,其中临床最常见的分别为动静脉畸形和静脉畸形。目前,对于血管畸形的治疗多数学者推荐的是以栓塞/硬化治疗为主的多学科的综合序贯治疗^[1-4]。无水乙醇作为一种栓塞材料应用于血管畸形的治疗已经有 30 年的历史。因其临床容易获取、价廉、可以被机体代谢而无异物残留,更为重要的是它引起血细胞及内皮细胞的蛋白变性,通

过对病变血管壁的剥蚀作用,进而导致血栓形成,使病变血管发生急性炎症、栓塞和坏死,然后形成瘢痕组织,经过改建从而达到可能治愈病变的目的。对于以往临床治疗效果不理想的动静脉畸形,在使用无水乙醇作为栓塞材料进行治疗后,很多患者临床可以治愈^[5-9]。但是,无水乙醇栓塞治疗血管畸形也会有一些常见并发症,如局部组织肿胀、坏死、神经损伤、肺动脉高压,严重的可以导致心肺循环的恶化、衰竭,甚至患者的死亡^[10-12]。所以,对于使用无水乙醇进行栓塞治疗,需要介入医师具有丰富的临床经验。本文就无水乙醇治疗应用中对心肺功能的影响研究进展进行综述。

1 乙醇血管内注射治疗应用与心肺血管意外

无水乙醇血管内注射治疗过程中引起心血管

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2015.09.021

作者单位: 200011 上海交通大学医学院附属第九人民医院介入放射科(王德明现在哈尔滨医科大学附属第一医院、口腔医院口腔颌面外科工作)

通信作者: 范新东 E-mail: fanxindong@aliyun.com

意外,文献中已经有一些报道^[12-14]。心肺血管意外的主要表现是急性严重的低血压,进而发展为机械分离,需要立即进行心肺复苏。无水乙醇注射引起的心脏骤停与许多因素有关,其中包括肺动脉压和心室收缩力的急性变化。Sidi 等^[15]在猪模型中观察到,当以 $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ (2.5 ml/min) 的速度经中心静脉注射无水乙醇可以引起平均肺动脉压和肺血管阻力急剧升高。在注射后的 3 min 内,平均肺动脉压升高了 1 倍,肺血管阻力增加了 $275 \text{ dyn} \cdot \text{s/cm}^5$,并且无水乙醇的注射量与速度和临床应用是一致的。Shin 等^[16]在 30 例四肢动静脉畸形患者的无水乙醇栓塞治疗中发现,无水乙醇注射后可引起肺动脉压明显升高,其中包括收缩压,舒张压,平均动脉压和肺楔压的变化,当注射的速率高于 0.14 ml/kg 时,会引起右心室收缩及舒张末期容积变化。另外,该研究小组还发现,在 32 例软组织动静脉畸形的 104 次栓塞治疗中,41% 患者在注射后 3 min 内出现平均肺动脉压高于 25 mmHg ,并且 31% 患者在治疗过程中,一直维持肺动脉高压,在治疗结束后 10 h 内恢复到治疗前水平。他们的结论是:每个疗程无水乙醇注射的量低于 $0.5 \sim 1.0 \text{ ml/kg}$,单次注射低于 10 ml ,并没有引起多个疗程中肺动脉压升高的倾向^[17]。为了找到能够预测在无水乙醇栓塞治疗中可能出现严重心肺血管意外的因素,该课题组设计了无水乙醇诱发心肺血管意外的动物实验,研究发现,一些血流动力学参数在心血管意外发生前的无水乙醇注射后明显升高。突然的,急性的注射前后平均肺动脉压差的均值、肺血管阻力的增高和右心室舒张末期容积的降低可能警示心血管意外的出现^[18]。Ko 等^[13]研究了无水乙醇栓塞治疗动静脉畸形中肺动脉压和肺动脉乙醇浓度的关系。他们发现,乙醇注射后肺动脉压力的升高与肺动脉内乙醇浓度密切相关,而肺动脉内乙醇浓度和乙醇注射的量相关。Ko 等^[19]在 23 例动静脉畸形患者 30 次治疗的研究中发现,其中 24 次治疗中,最高平均肺动脉压出现在治疗后麻醉的苏醒期。因此,在麻醉苏醒期监测肺动脉压的变化,必要时给予硝酸甘油,对于预防并发症的发生十分重要。

2 无水乙醇引起的溶血与肺动脉高压

无水乙醇栓塞治疗过程中引起的肺动脉高压的原因目前不是很清楚。但是,推测血管内溶血可能与其发生机制相关^[20]。因为无水乙醇血管内注射破坏红细胞膜,使血液中游离血红蛋白的浓度升高,部分

患者甚至在乙醇栓塞治疗过程中或恢复期会出现血红蛋白尿。血管内溶血与肺动脉高压可能有关系,是源于在一些有慢性血红蛋白尿的患者中,有 10%~30% 会出现肺动脉压升高。这些慢性疾病有:镰状红细胞贫血、珠蛋白合成障碍性贫血(即地中海贫血)、遗传性球形红细胞增多症^[20-21]。这些疾病肺动脉压升高的原因是多因素的,包括微血管血栓、endothelin-1 升高和慢性低氧血症^[21]。而在慢性病贫血和缺铁性贫血中,溶血和游离血红蛋白在肺血管的早期改变过程中起重要作用。溶血与肺动脉高压相关联的机制是肺循环一氧化氮平衡的破坏。生理情况下,血红蛋白位于红细胞内。当红细胞膜破坏时,游离血红蛋白释放。游离血红蛋白的清除机制包括游离血红蛋白与珠蛋白结合、游离血红蛋白氧化成高铁血红蛋白,同时释放的高铁血红素被肝脏清除^[21]。当这些清除体系达到饱和状态时,游离血红蛋白则快速且不可逆地与肺部血管舒张因子一氧化氮结合,使其失活,转变为 NO_3 ,从而导致肺动脉一氧化氮降低,进而导致肺动脉压升高^[20, 22]。

另外,乙醇引起的溶血也会导致红细胞内精氨酸酶的释放,它将 L-精氨酸转变为 L-鸟氨酸^[20]。而 L-精氨酸是在血管内皮一氧化氮合酶作用下生成一氧化氮的前体。一氧化氮生成的减少和失活的增加,使血管由平衡状态转变为收缩状态。

Kielstein 等^[23]研究了肝癌经皮穿刺注射乙醇治疗中,肺动脉高压与一氧化氮代谢产物标志物的关系。分析了经皮注射乙醇前后血中乙醇、游离血红蛋白、血浆亚硝酸盐和 L-精氨酸的差别。发现游离血红蛋白增加的同时,L-精氨酸和亚硝酸盐降低。对称二甲基精氨酸也明显升高。对称二甲基精氨酸通过限制细胞内 L-精氨酸的供应,来减少内皮型一氧化氮合酶的合成^[24]。总之,血管内乙醇水平可以导致急性溶血和游离血红蛋白的释放。而不能被清除的游离血红蛋白引起肺一氧化氮水平迅速降低,最终导致肺血管阻力增加和肺动脉压的升高。

Yata 等^[25]在动物实验中发现,无水乙醇诱导的血管内溶血而形成的细胞碎片作为栓子引起的肺部微小血管的栓塞会引起肺动脉压力的升高,因此,肺部微小血管栓塞可能为无水乙醇栓塞治疗中肺动脉压力升高的原因^[25-26]。

3 乙醇血管内注射对心脏的作用

乙醇在影响血管内皮一氧化氮平衡的同时,还可以引起心肌细胞功能急、慢性的变化。其中急性

饮酒早期作用之一就是引起心肌细胞收缩力的损坏^[27-28]。Child 等^[27]研究急性饮酒对 9 名健康及随后出现传导阻滞的志愿者的作用。当乙醇总量是 61.8 克时,血中平均乙醇浓度维持在 110 mg/dl 超过 60 min。使用超声心动图观察到急性饮酒的志愿者左心室环形收缩的平均速率降低,导致心肌收缩力的降低。而通过代偿性心率升高,受试者的心输出量没有明显变化。

乙醇急性作用下心肌收缩力损害的细胞学机制可能包括:①通过对钙与肌丝相互作用的抑制,而对电机械耦合的直接影响^[29];②与细胞去极化和胞内收缩结构有关的钙离子的瞬间减少^[30];③乙醇,脂肪酸乙酯和活性氧对心肌细胞的直接毒性作用^[31]。另外,乙醇代谢产物的蓄积也是心肌损伤的机制。乙醇破坏了钙离子由肌浆网状结构的释放,妨碍了心脏的兴奋和收缩耦合^[31]。乙醇还可以引起线粒体的损伤,激活促凋亡信号通路,进而损伤心肌细胞,最终导致心脏功能损害。

一些学者应用动物模型来研究乙醇对右心室心肌的急性抑制。Kettunen 等^[28]给狗注入 25%~37.5%乙醇超过 40 min,发现右心室收缩力最高减少了 20%。Sidi 等^[15]证实,当猪静脉内注射乙醇使肺动脉压升高 1 倍时,右心室 dP/dT 持续降低。这 2 项研究都发现,血管内注射乙醇会引起右心室收缩力的明显下降。

心室的相互作用也会导致因乙醇毒性作用引起的心血管的损害。当右心室急性功能异常,右心室压力升高时,室间隔移向左心室,导致左心室舒张末期压力升高,进而出现左心室舒张末容积的降低。这些变化直接导致左心室搏出量降低,血压下降,冠状动脉灌注不足,而冠脉灌注不足进一步损害右心室的收缩能力。总的来说,肺血管阻力迅速升高和右心室收缩力的下降,二者共同作用下导致了心血管级联样的功能衰竭^[32]。

4 肺动脉高压的处理与预防

无水乙醇栓塞血管畸形诱发的肺动脉高压的原因虽然目前不是很清楚,但是,学者在临床实践中的一些经验总结可能会使我们对无水乙醇的安全应用有参考借鉴意义。尽管,肺动脉留置 Swan-Ganz 导管可能会有一些并发症的发生,但是通过 Swan-Ganz 导管监测治疗过程中肺动脉压力的变化是必要的,尤其是当无水乙醇使用总量超过 0.25 ml/kg,或者单次注射量大于 3 ml 时^[17],包括在麻醉的复苏

期^[19]。另外,治疗中使用全麻,并且维持足够的深度,避免疼痛导致的肺动脉压力升高^[17];由于单次注射无水乙醇的量与肺动脉压力的升高明显相关^[19],因此,应该控制单次无水乙醇注射剂量不超过 0.14 ml/kg^[16]。当平均肺动脉压力超过 25 mmHg 时,经肺动脉导管推注或者经静脉持续滴注硝酸甘油可以降低肺动脉压力^[17];也有学者建议,当单次注射无水乙醇剂量大于 5 ml 时,即可静脉持续滴入硝酸甘油^[17]。一旦出现血氧降低,气道阻力增加时,应该立刻停止无水乙醇注射,给与吸氧,正压通气,避免情况继续恶化出现心肺血管意外。虽然,无水乙醇注射的总量未发现与肺动脉的压力升高有关,一个疗程的无水乙醇注射总量最好不要超过 1.0 ml/kg。

无水乙醇栓塞治疗血管畸形已经在临床上取得了令人满意的治疗效果。但是,由于担心它可能引起的罕见的、严重心肺血管的意外,限制了很多临床医师的使用。虽然,有关乙醇血管内注射对心肺功能的影响,已经有了一些研究报道,但是,相关的具体分子机制目前还不是很清楚。因此,研究探讨无水乙醇栓塞治疗血管畸形对心肺影响的分子机制,有利于严重心肺血管意外的早期预防和及时治疗,对于进一步推动无水乙醇在血管畸形栓塞治疗中的应用具有重要的临床意义。

[参考文献]

- [1] Lee BB, Do YS, Yakes W, et al. Management of arteriovenous malformations: a multidisciplinary approach[J]. J Vasc Surg, 2004, 39: 590-600.
- [2] Buckmiller LM, Richter GT, Suen JY. Diagnosis and management of hemangiomas and vascular malformations of the head and neck [J]. Oral Dis, 2010, 16: 405-418.
- [3] Zheng JW, Zhou Q, Yang XJ, et al. Treatment guideline for hemangiomas and vascular malformations of the head and neck [J]. Head Neck, 2010, 32: 1088-1098.
- [4] Lidsky ME, Markovic JN, Miller MJ, et al. Analysis of the treatment of congenital vascular malformations using a multidisciplinary approach[J]. J Vasc Surg, 2012, 56: 1355-1362.
- [5] Yakes WF, Haas DK, Parker SH, et al. Symptomatic vascular malformations: ethanol embolotherapy[J]. Radiology, 1989, 170: 1059-1066.
- [6] Yakes WF. Endovascular management of high-flow arteriovenous malformations[J]. Semin Intervent Radiol, 2004, 21: 49-58.
- [7] Do YS, Yakes WF, Shin SW, et al. Ethanol embolization of arteriovenous malformations: interim results[J]. Radiology, 2005, 235: 674-682.
- [8] 范新东.动静脉畸形的无水乙醇栓塞[J].介入放射学杂志,2010, 19: 344-348.

- [9] 王精兵, 范新东, 程永德. 合理使用无水乙醇栓塞, 提高血管畸形的治愈率[J]. 介入放射学杂志, 2010, 19: 341-343.
- [10] Chapot R, Laurent A, Enjolras O, et al. Fatal cardiovascular collapse during ethanol sclerotherapy of a venous malformation [J]. Interv Neuroradiol, 2002, 8: 321-324.
- [11] Mitchell SE, Shah AM, Schwengel D. Pulmonary artery pressure changes during ethanol embolization procedures to treat vascular malformations: can cardiovascular collapse be predicted? [J]. J Vasc Interv Radiol, 2006, 17: 253-262.
- [12] Wang D, Su L, Fan X. Cardiovascular collapse and disseminated intravascular coagulation as complications of ethanol embolization of arteriovenous malformations in the upper lip: case report and literature review[J]. J Oral Maxillofac Surg, 2014, 72: 346-351.
- [13] Ko JS, Kim JA, Do YS, et al. Prediction of the effect of injected ethanol on pulmonary arterial pressure during sclerotherapy of arteriovenous malformations: relationship with dose of ethanol[J]. J Vasc Interv Radiol, 2009, 20: 39-45.
- [14] Wong GA, Armstrong DC, Robertson JM. Cardiovascular collapse during ethanol sclerotherapy in a pediatric patient[J]. Paediatr Anaesth, 2006, 16: 343-346.
- [15] Sidi A, Naik B, Muehlschlegel JD, et al. Ethanol-induced acute pulmonary hypertension and right ventricular dysfunction in pigs [J]. Br J Anaesth, 2008, 100: 568-569.
- [16] Shin BS, Do YS, Cho HS, et al. Effects of repeat bolus ethanol injections on cardiopulmonary hemodynamic changes during embolotherapy of arteriovenous malformations of the extremities [J]. J Vasc Interv Radiol, 2010, 21: 81-89.
- [17] Shin BS, Do YS, Lee BB, et al. Multistage ethanol sclerotherapy of soft-tissue arteriovenous malformations: effect on pulmonary arterial pressure[J]. Radiology, 2005, 235: 1072-1077.
- [18] Shin BS, Do YS, Cho HS, et al. Cardiovascular effects and predictability of cardiovascular collapse after repeated intravenous bolus injections of absolute ethanol in anesthetized pigs[J]. J Vasc Interv Radiol, 2010, 21: 1867-1872.
- [19] Ko JS, Kim CS, Shin BS, et al. Changes in pulmonary artery pressures during ethanol sclerotherapy for arteriovenous malformations: identifying the most vulnerable period[J]. Clin Radiol, 2011, 66: 639-644.
- [20] Rother RP, Bell L, Hillmen P, et al. The clinical sequelae of intravascular hemolysis and extracellular plasma hemoglobin-A novel mechanism of human disease[J]. JAMA, 2005, 293: 1653-1662.
- [21] Barnett CF, Hsue PY, Machado RF. Pulmonary hypertension: an increasingly recognized complication of hereditary hemolytic anemias and HIV infection[J]. JAMA, 2008, 299: 324-331.
- [22] Villagra J, Shiva S, Hunter LA, et al. Platelet activation in patients with sickle disease, hemolysis-associated pulmonary hypertension, and nitric oxide scavenging by cell-free hemoglobin [J]. Blood, 2007, 110: 2166-2172.
- [23] Kielstein JT, Hesse G, Bahr MJ, et al. Procedure-related pulmonary hypertension in patients with hepatocellular carcinoma undergoing percutaneous ethanol injection—role of ethanol, hemolysis, asymmetric dimethylarginine, and the nitric oxide system[J]. Crit Care Med, 2009, 37: 1483-1485.
- [24] Kielstein JT, Bode-Boger SM, Hesse G, et al. Asymmetrical dimethylarginine in idiopathic pulmonary arterial hypertension [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2005, 25: 1414-1418.
- [25] Yata S, Hashimoto M, Kaminou T, et al. Influence of ethanol-induced pulmonary embolism on hemodynamics in pigs[J]. Ann Card Anaesth, 2013, 16: 245-249.
- [26] Lee BB, Baumgartner I, Berlien HP, et al. Consensus Document of the International Union of Angiology (IUA)-2013. Current concept on the management of arterio-venous management[J]. Int Angiol, 2013, 32: 9-36.
- [27] Child JS, Kovick RB, Levisman JA, et al. Cardiac effects of acute ethanol ingestion unmasked by autonomic blockade[J]. Circulation, 1979, 59: 120-125.
- [28] Kettunen R, Timisjarvi J, Saukko P. The acute dose-related effects of ethanol on right ventricular function in anesthetized dogs[J]. Alcohol, 1992, 9: 149-153.
- [29] Guarnieri T, Lakatta EG. Mechanism of myocardial contractile depression by clinical concentrations of ethanol. A study in ferret papillary muscles[J]. J Clin Invest, 1990, 85: 1462-1467.
- [30] Thomas AP, Sass EJ, Tun-Kirchmann TT, et al. Ethanol inhibits electrically-induced calcium transients in isolated rat cardiac myocytes[J]. J Mol Cell Cardiol, 1989, 21: 555-565.
- [31] Ma H, Yu L, Byra EA, et al. Aldehyde dehydrogenase 2 knockout accentuates ethanol-induced cardiac depression: Role of protein phosphatases[J]. J Mol Cell Cardiol, 2010, 49: 322-329.
- [32] Naik B, Matsumoto AH. Acute cor pulmonale and right heart failure complicating ethanol ablative therapy: anesthetic and radiologic considerations and management[J]. Cardiovasc Interv Radiol, 2013, 36: 1213-1220.

(收稿日期: 2014-12-14)

(本文编辑: 俞瑞纲)