

## ·实验研究 Experimental research·

## 多模态显影栓塞微球制备及体外显影实验

赵 玮, 何晓峰, 梅雀林, 王 丹, 赵凌云, 王伟中, 李 梅, 王 俊

**【摘要】** 目的 开发一种具备 X 线/CT/MR 下多模态显影能力的明胶栓塞微球。方法 采用乳化交联法制备单一携带固态纳米  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  颗粒的明胶栓塞微球, 光学显微镜观察微球形态、粒径、分散度; 热重分析法检测微球内  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  纳米颗粒载药量; X 线、CT、MR 检测评估多模态显影能力; 利用兔心血及人血管内皮细胞行微球溶血试验及体外细胞毒性试验; 观察微球弹性、溶胀特点及消毒方法。结果 最优化微球合成条件为  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  与明胶质量比为 2 : 1。该微球外观圆整、分散性好、成球率高(最高 77.0%)、载药率高(最高 73.27%)、粒径适中为  $(199.78 \pm 142.90) \mu\text{m}$ , 具备 X 线/CT/MR 下多模态显影能力, 最优化微球 CT 值最高可达  $(1\ 028.0 \pm 69.5) \text{Hu}$  (浓度 25 mg/ml), MR  $T_2$  值下降约 50% (浓度 4 mg/ml)。溶血试验及细胞毒性试验溶血率及吸光值与对照组相比, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。微球在酸性溶液中表现出溶胀特性, 在无乙醇中无溶胀现象。结论 以固态  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  纳米颗粒为显影材料, 明胶为聚合物材料, 采用乳化交联法可成功制备载药量高、形态规则、表面光滑、不易聚集、X 线/CT/MR 下多模态显影能力更强、生物安全性高、消毒方便的栓塞微球。

**【关键词】** 多模态显影; 微球; 栓塞; 体外实验

中图分类号: R735.7 文献标志码: A 文章编号: 1008-794X(2017)-12-1102-07

**The preparation of multimodal imaging embolization microspheres and its visualization experiment *in vitro*** ZHAO Wei, HE Xiaofeng, MEI Quelin, WANG Dan, ZHAO Lingyun, WANG Weizhong, LI Mei, WANG Jun. Department of Interventional Radiology, Nanfang Hospital, First School of Clinical Medicine, Southern Medical University, Guangzhou, Guangdong Province 510515, China

Corresponding author: HE Xiaofeng, E-mail: ozonotherapy@126.com

**【Abstract】 Objective** To develop a kind of gelatin microspheres which is capable of being visualized on radiography, CT and MR examinations. **Methods** Emulsion chemical cross-linking method was used to prepare gelatin microspheres that carried only solid  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  nanoparticles. Optical microscope was adopted to observe the morphology, particle diameter and the dispersity of the gelatin microspheres. Using thermogravimetric analysis method, the loading rate of  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  nanoparticles encapsulated in the gelatin microspheres was calculated. The multimodal visualization ability of the gelatin microspheres was evaluated by radiography, CT and MR examinations. The blood in rabbit heart and human vascular endothelial cells were used to make microsphere hemolysis test and *in vitro* cytotoxicity test. The elastic characteristics and the swelling characteristics of the gelatin microspheres were determined, and the sterile technique was tested. **Results** The optimal synthesis condition of microspheres was to use 2 : 1 of  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ -to-gelatin quality ratio, under this situation, the microspheres showed a roundness appearance with satisfactory dispersion, the spherulization rate was high (up to 77%), the drug loading rate was very high (up to 73.27%), the particle diameter was moderate ( $199.78 \pm 142.90 \mu\text{m}$ ), and the microspheres had multimodal visualization ability for radiography, CT and MR examinations. The optimization CT value of microspheres could be up to  $(1\ 028.0 \pm 69.5) \text{Hu}$  (when concentration = 25 mg/ml). Hemolysis test and *in vitro* cytotoxicity test showed that no

DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2017.12.009

基金项目: 广东省医学科学技术研究基金(A2015176)

作者单位: 510515 广州 南方医科大学南方医院(第一临床医学院)介入诊疗科(赵 玮、何晓峰、梅雀林); 清华大学材料科学与工程先进材料教育部重点实验室(王 丹、赵凌云); 广州军区广州总医院介入治疗中心(王伟中)、骨科(李 梅)、放射科磁共振室(王 俊)

通信作者: 何晓峰 E-mail: ozonotherapy@126.com

statistically significant differences in the hemolysis rate and absorption value existed between the study group and the control group ( $P>0.05$ ). In acid solution, the microspheres exhibited swelling characteristics, while in ethanol the microspheres showed no swelling phenomenon. **Conclusion** Using solid  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  nanoparticles as visualization material as well as gelatin as polymer materials, a special gelatin microspheres can be prepared with emulsion chemical cross-linking method. This kind of microspheres carries the following features: high drug loading, regular in shape, smooth surface, not easy to agglomerate, stronger multimodal visualization ability (radiography, CT and MR), high biological safety and convenient disinfection. (J Intervent Radiol, 2017, 26: 1102-1108)

**【Key words】** multimodal visualization; microsphere; embolization; *in vitro* experiment

动脉栓塞术是介入放射学重要组成部分, 完成于 DSA 机 X 线透视引导下, CT、MR 是其疗效的主要影像学评估手段, 而栓塞材料选择直接影响评估效果。栓塞微球表面光滑、不易聚集、粒径统一, 逐渐成为临床认可的新型栓塞材料<sup>[1-3]</sup>, 但均不具备 X 线、CT 和 MR 下多模态显影能力。Horak 等<sup>[4]</sup>于 1987 年报道首个 X 线下显影球形颗粒; Namur 等<sup>[5]</sup>2007 年率先报道 MR 显影微球; Bartling 等<sup>[6]</sup>2011 年、Stampfl 等<sup>[7]</sup>2012 年、Kim 等<sup>[8]</sup>2016 年分别报道采用甲基丙烯酸酐氧乙基-三碘苯甲酸表面包被 150 nm  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  颗粒、Embozene 微球内嵌入碘与硫酸钡及氧化铁的混合物、海藻酸钠微球内载入金纳米棒和磁簇实现 DSA、CT、MR 下多模态显影, 但均存在制备方法复杂、成分复杂的缺点。为应对以上问题, 本实验采用生物相容性高、价廉易得的明胶作微球制备材料, 以美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准临床应用的  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  纳米颗粒作唯一显影物质, 假设当载入  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  纳米颗粒达到一定浓度时微球即有可能具备多模态显影能力, 并通过检测该微球表征、多模态显影能力、生物安全性验证该假设。

## 1 材料与方法

### 1.1 试剂与仪器

明胶 (A 型)、 $\text{Fe}_3\text{O}_4$  (平均粒径 20 nm)、液体石蜡、油酸山梨坦 (司盘 80, 化学纯)、戊二醛 (50%)、丙酮 (分析纯)、氨基乙酸, 均购自上海麦克林生化科技公司。其它仪器包括 JJ-1A 精密数显电动搅拌器、恒温水浴锅、制冰机、布氏漏斗、奥林帕斯 BX-51 显微镜、莱卡 DMi4000 倒置显微镜、飞利浦 F-D20 DSA 机、西门子 SOMATOM Definition 双源 CT 机、GE HDx 3.0T MR 机。

### 1.2 微球合成

参照文献报道方法<sup>[9]</sup>并对实验条件进行预实验改进, 采用乳化化学交联法制备微球。①水相配制:

精密称取 A 型明胶 1 g 并研磨; 纳米  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  颗粒按预实验结果, 将其按投料质量比 (纳米  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  颗粒: 明胶) 分为 3 组 (a 组 1:1, b 组 2:1, c 组 3:1), 再加入 5 ml 0.9% 氯化钠溶液, 置于 10 ml 注射器内, 并于 40℃ 恒温水浴锅内静置 30 min, 充分溶解待用。②油相配制: 烧杯内加入 30 ml 轻质液体石蜡及 0.5 ml 司盘, 将烧杯置于 60℃ 恒温水浴锅, 搅拌器 800 rpm 转速下反应 5 min。③待水相、油相配制试剂准备完毕, 将水相制备的混合悬液用 10 ml 注射器缓慢加入油相制备的烧杯内, 将烧杯置于 60℃ 恒温水浴锅, 400 rpm 转速下反应 10 min 后, 迅速将烧杯移至 0~4℃ 冰浴槽, 继续以 400 rpm 转速搅拌 15 min, 用移液枪缓慢 (10 min 内) 加入交联剂戊二醛 200  $\mu\text{l}$ , 继续在 0~4℃、转速 400 rpm 条件下反应 120 min, 微球交联成形。④取适量微球, 显微镜下观察粒径, 再加入丙酮 20 ml, 继续在 0~4℃、500 rpm 转速下搅拌 3 min, 然后将混合液置于 0~4℃ 冰箱静置 30 min, 待混悬液分层后用移液枪移除上层乳剂, 加入丙酮 10 ml, 置于 0~4℃ 冰箱静置 24 h。⑤取出烧杯, 移液枪除上清液, 加入 75 mg/ml 氨基乙酸 10 ml, 浸泡 30 min, 去除残留戊二醛, 随后将微球置于 40  $\mu\text{m}$  滤纸、布氏漏斗真空抽滤, 以丙酮及去离子水反复冲洗抽滤, 再将得到湿微球置于 37℃ 真空干燥箱内, 干燥 4 h 得到干燥微球待用。

### 1.3 微球表征测定

将合成的微球置于显微镜下观察、摄影, 随机选取 500 枚微球测量粒径, 采用 SPSS 软件制作粒径分布图。将 a、b、c 组微球按设计投料量, 每组重复合成 3 次, 得到 9 个微球样本 (a1、a2、a3、b1、b2、b3、c1、c2、c3), 成球率测定公式: 成球率 = 最后所获微球质量 / 总投料量。载药率测定采用热重法 (TGA), 检测显影物质微球内  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  纳米颗粒含量。

### 1.4 微球 X 线、CT 显影能力检测

X 线显影能力检测: a、b、c 组每组称取 25 mg

微球,加入盛有 1 ml 去离子水 EP 管中,DSA 机下以 125 kV、1 125 mA、FOV 300 mm 透视摄片,观察显影效果;CT 显影能力测定:每组各取 3 个样品,每个样品取 25 mg 加入盛有 1 ml 去离子水 EP 管中,CT 机下以电压 120 kV、电流 350 mAs、层厚 1 mm、螺距 0.6 扫描,取试管底部微球分布均匀的同位置测 CT 值,感兴趣区(ROI)面积 0.04 cm<sup>2</sup>。根据表征、X 线及 CT 显影能力确定最优化微球。

### 1.5 微球 MR 显影能力检测

取最优化微球,称取 1、2、3、4 mg 微球分别加至 90℃ 1%琼脂糖溶液(1 ml)中,反复混摇并冷却,将微球混悬于琼脂糖溶液;采用临床用 3.0T MR 机及膝部线圈扫描(T<sub>2</sub>-mapping 序列扫描,激励次数均为 8 次,TR 1 000 ms,TE 5.6~45 ms,FOV 20 mm,层厚 3 mm,层间距 1 mm),并通过 T<sub>2</sub>-mapping 后处理软件 Functool 检测 T<sub>2</sub> 值。

### 1.6 实验用微球材料生物安全性测试

取最优化微球进行兔心血及人血管内皮细胞生物安全性测试。①急性溶血试验:设试验材料组、阴性对照组(0.9%氯化钠溶液)及阳性对照组(蒸馏水),试验微球分为 1 mg/ml、3 mg/ml、6.25 mg/ml、12.5 mg/ml、25 mg/ml、50 mg/ml 浓度组,参照国家医用有机硅材料生物学评价试验方法(GB/T 16175-2008)进行测试。②体外细胞毒性试验:设试验材料组、阴性对照组(细胞培养基)、阳性对照组(5% DMSO 溶液),参照同上方法进行测试,选取血管内皮细胞等作为试验对象;将对数生长期细胞稀释至 1×10<sup>4</sup> 个/ml,注入无菌 96 孔板后,材料组分别加入 1、3、6.25、12.5、25 和 50 mg/ml 浓度栓塞微球,阴性对照组加入 200 μl 细胞培养基,阳性对照组加入 5%

DMSO 溶液 200 μl;37℃培养 1、3、7 d 后,倒置显微镜下观察细胞形态,并向各孔中加入 CCK-8 溶液 20 μl,继续培养 4 h,于 450 nm 处测定吸光度;计算细胞相对增殖率(RGR),并将 RGR 值转化成 6 级,评定材料毒性。RGR(%)=(材料组吸光度-空白组吸光度)/(阴性对照组吸光度-空白组吸光度)×100%。

### 1.7 微球在微导管内通过性检验

取最优化微球,选取粒径 40~100 μm、100~300 μm、300~500 μm、500~700 μm、700~1 000 μm 微球,分别注入微导管,观察微球通过性。

### 1.8 微球在强酸及无水乙醇中稳定性观察

称取 50 mg 最优化微球,分别置于 6 mol/L 盐酸溶液及无水乙醇中 3 h、12 h、24 h,显微镜下观察其形态变化。

### 1.9 统计学分析

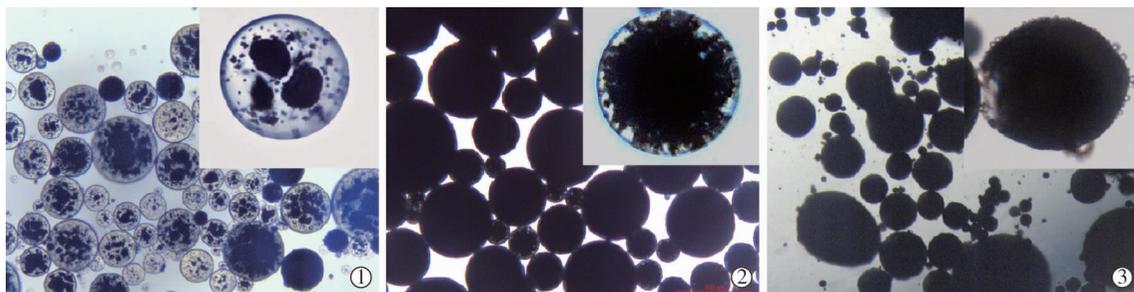
采用 SPSS 23.0 软件进行统计学分析。微球 CT 值、T<sub>2</sub>WI 信号强度值、成球率、载药量均为计量资料,符合正态分布,以均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,多组间比较用单因素方差分析,多组间两两比较用 LSD-*t* 检验, $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 携带 Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 纳米颗粒明胶微球表征测定

光学显微镜观察显示,随着合成时 Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 纳米颗粒投料量及 a、b、c 组质量比增加,微球内纳米铁含量逐渐增高,a、b 组微球均形态规则、表面光滑、无聚集现象,c 组微球形态不规则,分布不均匀,且有聚集现象(图 1)。

成球率检测显示,a1、a2、a3 组分别为 59.3%、



镜下图像 50×(右上角 400×):①A、B 组 Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 纳米颗粒在明胶微球内簇状分布;②C 组 Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 纳米颗粒完全充填明胶微球

图 1 携带 Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 纳米颗粒明胶微球表征测定结果

53.6%、54.8%,b1、b2、b3 组分别为 77.0%、72.6%、75.8%,c1、c2、c3 组分别为 52.6%、57.9%、48.7%,b 组成球率最高。

载药量检测显示,微球内 Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 纳米颗粒含量

在 a、b、c 组分别为 483.4 mg/1 000 mg、732.7 mg/1 000 mg、673.4 mg/1 000 mg,微球内 Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 纳米颗粒含量曲线提示 b 组载药率最高,为 73.27%(图 2)。

粒径分布图制作显示,a、b、c 组粒径分别为

(154.55±101.02) μm、(199.78±142.90) μm、(180.84±181.56) μm(图 3),提示粒径分布离散程度随 Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 纳米颗粒含量增加而增大,c 组离散程度最大,与图 1 镜下所见吻合。

### 2.2 微球 X 线、CT 显影能力检测

X 线下显影能力检测显示,b、c 组微球显影能力明显强于 a 组(图 4);CT 显影能力检测显示,a 组 a1、a2、a3 样本 CT 值分别为(671.0±77.1) Hu、(533.6±26.6) Hu、(504.6±45.4) Hu,b 组 b1、b2、b3 样本 CT 值分别为(1 028.0±69.5) Hu、(901.0±70.9) Hu、(978.6±84.7) Hu,c 组 c1、c2、c3 样本 CT 值分别为(946.9±51.5) Hu、(889.7±108.3) Hu、(955.5±19.3) Hu,提示 b、

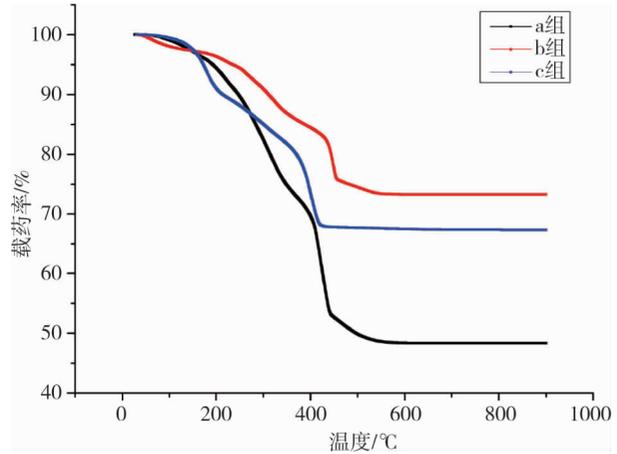


图 2 热重法检测微球内 Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 纳米颗粒含量

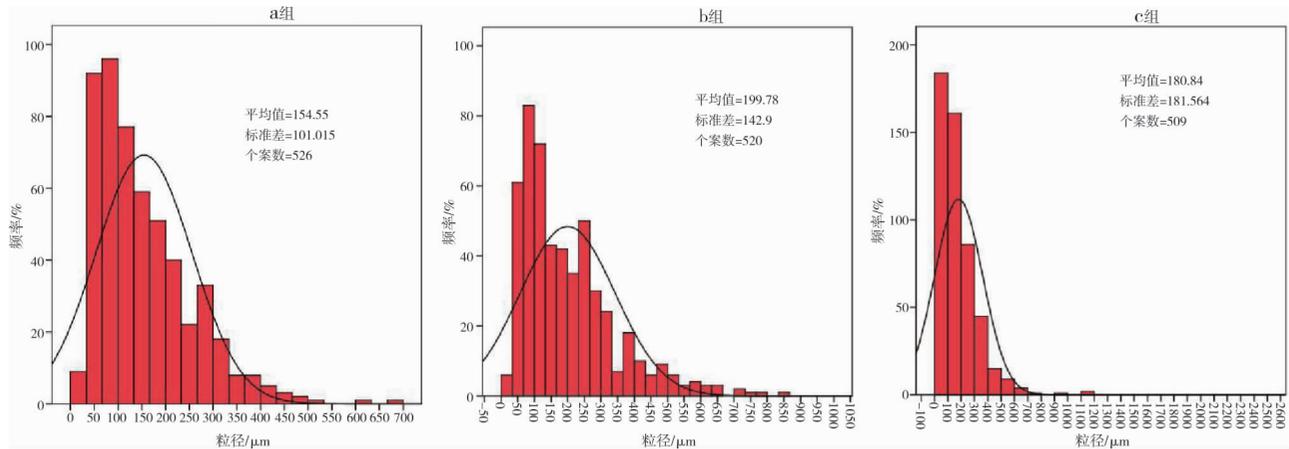
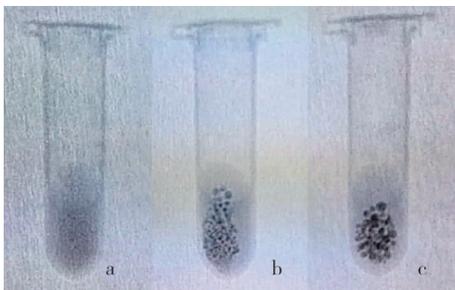


图 3 3 组微球粒径分布图、平均粒径及标准差



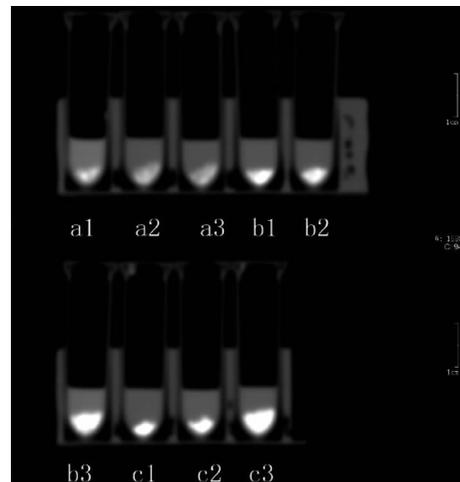
注: DSA 机以 125 kV、1 125 mA、FOV 300 mm 透视摄片

图 4 微球 X 线显影能力检测结果影像

c 组 CT 值高于 a 组(图 5)。微球表征、X 线及 CT 显影能力检测提示,b 组微球成球率高、载药率高,形态规则、粒径分布集中,为最优化微球,其合成条件为 Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 与明胶质量比为 2 : 1。

### 2.3 微球 MR 显影能力检测

取最优化微球进一步检测 MR 显影能力,结果见图 6,T<sub>2</sub>-mapping 后处理软件 Functool 检测对照组、1、2、3、4 mg/ml 微球组 T<sub>2</sub> 值分别为(147.92±2.92)、(130.61±11.92)、(110.28±31.82)、(85.94±30.64)、



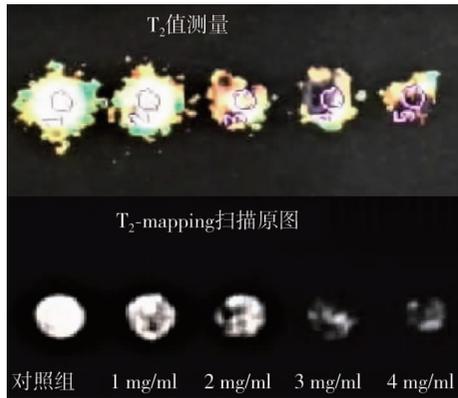
注: CT 机以电压 120 kV,电流 350 mAs,层厚 1 mm,螺距 0.6 扫描

图 5 微球 CT 显影能力检测结果影像

(75.88±38.08),T<sub>2</sub> 值随微球浓度增高而逐渐下降,4 mg/ml 组 T<sub>2</sub> 值下降约 50%。

### 2.4 微球材料生物安全性测试

急性溶血试验显示,1、3、6.25、12.5、25、50 mg/ml



注: MR T<sub>2</sub>-mapping 序列扫描, 激励次数均为 8 次, TR 1 000 ms, TE 5.6~45 ms, FOV 20 mm, 层厚 3 mm, 层间距 1 mm。可见随着浓度增高, MR 成像信号逐渐降低

图 6 微球 MR 显影能力检测结果影像

浓度组间溶血率及与阴性对照组比较, 差异均无统计学意义( $P>0.05$ ), 最优化微球无明显溶血作用(图 7)。体外细胞毒性试验显示, 1、3、6.25、12.5 mg/ml 浓度组(96 孔板中加入 25、50 mg/ml 浓度微球时因微球完全覆盖孔板, 故从试验中剔除)最优化微球材料的细胞毒性反应分级均为 1 级(图 8), 对血管内皮细胞无明显毒性反应, 符合国家制定的医用生物材料相容性标准。

### 2.5 微球在微导管内通过性检验

最优化微球在微导管内通过性检验显示, 直径  $>700 \mu\text{m}$  微球无法通过 2.7 F 微导管(内径约  $900 \mu\text{m}$ ), 间接提示微球变形能力较差(图 9)。

### 2.6 微球在强酸及无水乙醇中稳定性观察

显微镜下观察最优化微球在强酸及无水乙醇

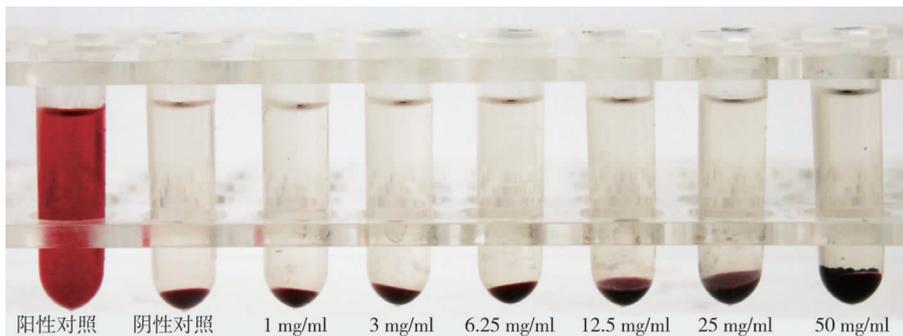
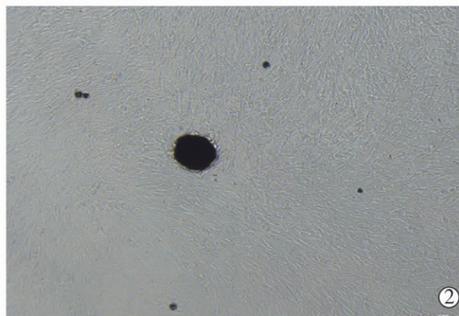
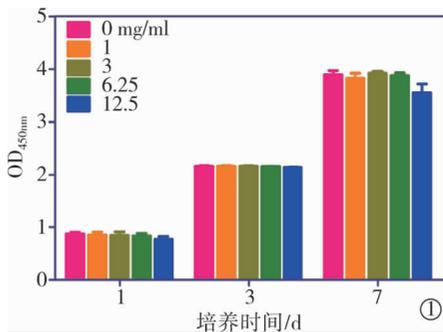


图 7 急性溶血试验结果



①不同浓度微球组间及与对照组(0 mg/ml)吸光值差异无统计学意义( $P>0.05$ ); ②显微镜观察见最优化微球材料周边极个别内皮细胞呈圆形, 未见细胞溶解

图 8 体外细胞毒性试验结果



微球经显微镜测量, 直径  $>700 \mu\text{m}$  微球无法通过 2.7 F 微导管

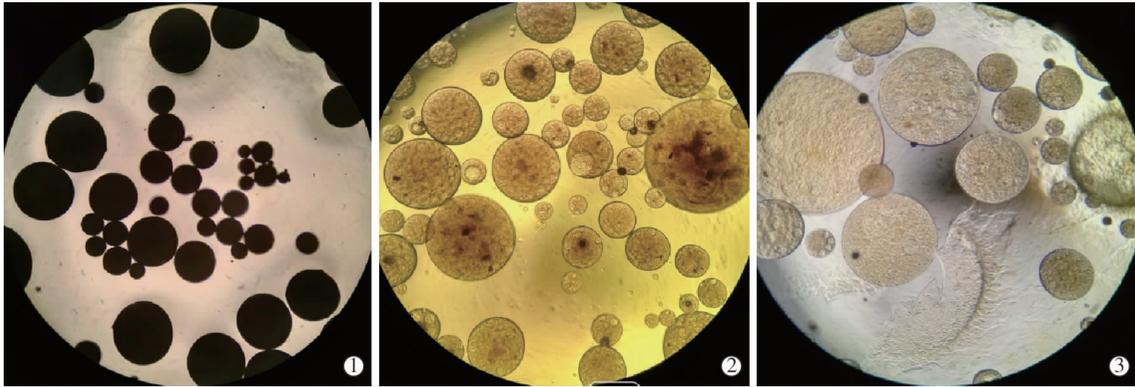
图 9 微球在微导管内通过性检验结果

无变化, 提示无水乙醇消毒法可作为微球消毒的可行方法; 微球内部携带的  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  纳米颗粒在酸性环境中随反应时间增加逐渐溶解, 且微球逐渐溶胀、崩解, 提示在肿瘤栓塞后缺氧酸性环境中可能进一步加强栓塞作用(图 10)。

### 3 讨论

本实验结果验证了实验前假设, 即在明胶微球内仅装载一种固态显影材料—— $\text{Fe}_3\text{O}_4$  纳米颗粒, 可

中的稳定性, 结果显示其形态、结构在无水乙醇中



镜下图像 50x:①加入盐酸前;②③加盐酸后 1 h、12 h 显微镜下可见最优化微球内携带  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  纳米颗粒逐渐溶解,微球体积逐渐溶胀,12 h 后微球出现崩解现象

图 10 微球在强酸中稳定性观察

实现微球 DSA、CT 及 MR 下多模态显影。采用明胶作为凝聚物材料,是因为明胶是一种制备微球的良好天然聚合物材料,有良好的生物相容性,不易在机体内蓄积,生物降解性好,无有害物质形成<sup>[10]</sup>,乳化交联法是制备明胶微球的简单易行、成熟的方法<sup>[11]</sup>。采用固态  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  纳米颗粒作为显影材料,是因为在预实验中易溶于水的显影药物合成明胶微球时所得均为不含药空白球,但固态  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  纳米颗粒与明胶颗粒混合并置于  $40^\circ\text{C}$  水浴 30 min,即可获得均匀混悬液,成功制得高载药量 (732.7 mg/1 000 mg) 微球,这是本实验的主要贡献之一。文献报道乳化交联法制备明胶载药微球要求药物难溶于水,药物只有与凝聚物混悬才能随其分散成球、被凝聚物包裹,从而形成含药微球<sup>[12]</sup>。本实验结果与该结果一致。分析原因可能是易溶于水的药物,在含有大量水的明胶凝聚物中不能很好混悬,或在微球合成过程中被某个试剂洗脱,具体原因有待进一步研究。

关于微球粒径分布,本实验结果显示乳化交联法制得的微球粒径分布范围相对较大,微球制备后还需用标准筛进行筛选。Shirasu 多孔玻璃膜 (SPG) 乳化法是一种液滴微流控技术,制得的微球粒径分布较之更集中<sup>[8]</sup>,有待于后续研究中尝试。

本实验结果显示,最优化微球 X 线、CT 及 MR 下显影能力可能较文献报道的金纳米棒和磁簇复合微球<sup>[8]</sup>更高;25 mg 微球经 X 线摄片及 CT 测得的 CT 值 ( $1\ 028.0 \pm 69.5$ ) Hu 较文献报道  $142.44$  Hu<sup>[8]</sup> 明显提高,但差异也可能与两项研究中测量方法不同有关;文献报道中采用微球混悬于糖琼脂中再行 CT 扫描<sup>[8]</sup>,本实验中微球沉积于 EP 管底部,测得的 CT 值是堆积微球 CT 值,此乃本实验不足;微球 MRI 负性增强效果较文献报道<sup>[6-8]</sup>更显著,原因可能是微球纳米  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  含量较高。本实验在行微球 MR 扫描

及  $T_2$  值检测时面临一些困难,由于实验微球粒径为百微米级,将其混悬于糖琼脂中无法实现完全均匀悬浮,故在检测时可出现不同区域和层面 MRI 值波动较大,还需进一步探索。

本实验微球聚合物材料及显影材料均具备良好的生物安全性,且成分单一,生物安全性评价显示其可作为血管内栓塞材料。该微球可用无水乙醇浸泡消毒,使用方便,在酸性环境下具备溶胀、崩解特性,提示在肿瘤栓塞后缺氧酸性环境中可能进一步加强栓塞作用。但在微导管通过性检验中发现,粒径  $>700\ \mu\text{m}$  微球很难通过 2.7 F 微导管,提示微球形变能力较差;因实验条件限制,未行弹性模量检测。此外,该微球在 0.9% 氯化钠溶液中悬浮性不佳,需进一步解决悬浮问题。该多模态显影微球在动物体内的显影效果,尚需进一步研究。

本实验结论认为,以固态  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  纳米颗粒为显影材料,明胶为聚合物材料,采用乳化交联法可成功制备载药量高、形态规则、表面光滑、不易聚集、X 线/CT/MR 下多模态显影能力更强、生物安全性高、消毒方便的栓塞微球。

#### [参考文献]

- [1] Wang YX, De Baere T, Idee JM, et al. Transcatheter embolization therapy in liver cancer: an update of clinical evidences[J]. Chin J Cancer Res, 2015, 27: 96-121.
- [2] 史博, 杨东强, 郝晓光, 等. 海藻酸钠微球与碘化油栓塞治疗兔 VX2 肝转移瘤对比研究[J]. 介入放射学杂志, 2016, 25: 896-899.
- [3] 吴志远, 丁晓毅, 黄蔚, 等. 门脉粒子支架联合载药微球栓塞治疗肝癌 7 例[J]. 介入放射学杂志, 2017, 26: 161-165.
- [4] Horak D, Metalova M, Svec F, et al. Hydrogels in endovascular embolization. III. Radiopaque spherical particles, their preparation

- and properties[J]. *Biomaterials*, 1987, 8: 142-145.
- [5] Namur J, Chapot R, Pelage JP, et al. MR imaging detection of superparamagnetic iron oxide loaded tris-acryl embolization microspheres[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2007, 18: 1287-1295.
- [6] Bartling SH, Budjan J, Aviv H, et al. First multimodal embolization particles visible on X-ray/computed tomography and magnetic resonance imaging[J]. *Invest Radiol*, 2011, 46: 178-186.
- [7] Stampfl U, Sommer CM, Bellemann N, et al. Multimodal visibility of a modified polyzene-F-coated spherical embolic agent for liver embolization: feasibility study in a porcine model [J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2012, 23: 1225-1231.
- [8] Kim DH, Li W, Chen J, et al. Multimodal imaging of nanocomposite microspheres for transcatheter intra-arterial drug delivery to liver tumors[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 29653.
- [9] 顾梦洁, 王欢, 胡新, 等. 明胶微球制备方法的改进[J]. *实验室研究与探索*, 2015, 34: 57-60.
- [10] 徐军, 陈子扬, 单鹏, 等. 明胶微球的制备[J]. *中国生物制品学杂志*, 2012, 25: 230-232.
- [11] 万祎, 马宇, 陈晓理, 等. 新型肝动脉化疗栓塞剂的制备及生物学特性研究[J]. *四川大学学报·医学版*, 2011, 42: 119-124.
- [12] 刘颖. 基于明胶的纳米材料制备及性能研究[D]. 南京: 南京理工大学, 2011.

(收稿日期:2017-05-05)

(本文编辑:边 皓)

## ·病例报告 Case report·

### 部分型肺静脉畸形异位引流介入治疗 1 例

张峰, 池魁, 刘阳, 孙欢欢, 张楠, 张金文, 毕伟

【关键词】 部分型肺静脉异位引流; 先天性心血管疾病; 介入治疗

中图分类号:R543 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2017)-12-1108-02

**Successful treatment of partial anomalous pulmonary venous connection with interventional transcatheter closure: report of one case.** ZHANG Feng, CHI Kui, LIU Yang, SUN Huanhuan, ZHANG Nan, ZHANG Jinwen, BI Wei. *Department of Vascular Surgery, Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei Province 050000, China*

Corresponding author: ZHANG Feng, E-mail: 79933882@qq.com (*J Intervent Radiol*, 2017, 26: 1108-1109)

【Key words】 partial anomalous pulmonary venous connection; congenital heart disease; interventional therapy

#### 临床资料

患者女, 55 岁。主因间歇胸闷, 胸痛, 呼吸困难, 向右后背放射 1 年, 加重 2 个月, 伴剑突下憋胀而就诊, 门诊查 CTA 示左肺上静脉异位引流至左侧无名静脉, 右心增大; 部分型肺静脉畸形异位引流症(图 1)。入院后检查: 心界略大, 各瓣膜听诊区未闻及杂音。彩超示: 左室舒张功能减低(Ⅲ度), 二尖瓣中度反流, 无房间隔缺损。DSA 造影(图 2), 经右股静脉穿刺, 猪尾导管配合超滑导丝经下腔静脉、上腔静脉至左无名静脉, 通过垂直静脉超选至左肺上静脉, 造影可见对比剂由左上肺静脉经垂直静脉异位引流至左无名静脉, 部分对比剂

汇入左心房。选择直径 16 mm 先健公司 cera PDA 封堵器, 由 10 F 推送装置, 精确定位后释放于左无名静脉与垂直静脉分叉处(图 3), 封堵垂直静脉。再次经左锁骨下静脉造影: 对比剂经无名静脉、上腔静脉汇入右心房, 垂直静脉不显影。术中患者无不适, 无心律失常, 术后恢复良好, 胸闷、胸痛症状消失, 术后平卧 24 h 后正常下地活动, 3 d 出院, 术后半个月复查彩超, 左室舒张功能正常, 二尖瓣反流消失, 垂直静脉无分流。术后 2 个月复查患者无不适。术后 3 个月复查彩超, 无肺动脉高压表现。

#### 讨论

部分型肺静脉畸形异位引流是由于在胚胎发育过程中, 肺芽内脏静脉丛的肺静脉发育异常, 与或不与左心房相连, 而同时其与体循环相连的交通支没有闭合, 而形成的血管畸形。

DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2017.12.010

作者单位: 050000 石家庄 河北医科大学第二医院血管外科  
通信作者: 张峰 E-mail: 79933882@qq.com