

·实验研究 Experimental research·

一种改良的大鼠胃十二指肠动脉逆行给药方法

管 阳, 刘凤永, 樊庆胜, 付金鑫, 陈现现, 李 鑫, 袁宏军, 王茂强

【摘要】 目的 探讨改良大鼠胃十二指肠动脉逆行给药方法的安全性和可行性, 提出一种更简单、安全的肝动脉插管技术。**方法** Sprague-Dawley 大鼠 20 只随机分为 A 组和 B 组, 每组 10 只; A 组行改良胃十二指肠动脉逆行插管, B 组(对照组)行传统插管。分别记录手术时间、术中术后意外情况, 观察术后大鼠状态。术前、术后即时、术后 1 周复查 CT 平扫。**结果** A 组与 B 组手术时间差异有统计学意义($P=0.042$); 两组给药成功大鼠术后活动状态和饮食饮水无明显差异; 两组给药成功大鼠 CT 平扫未见明显差异, 术后即时肝脏碘油沉积, 胃肠道无碘油, 术后 1 周可见部分碘油清除。**结论** 改良大鼠胃十二指肠动脉逆行插管技术简便易行, 是一种高效、安全的给药方法。

【关键词】 动物实验; 肝动脉插管技术; 介入放射学; 大鼠

中图分类号: R735.7 文献标志码: A 文章编号: 1008-794X(2018)-04-0349-04

Modified retrograde administration of drugs through gastroduodenal artery in experimental rats

GUAN Yang, LIU Fengyong, FAN Qingsheng, FU Jinxin, CHEN Xianxian, LI Xin, YUAN Hongjun, WANG Maoqiang. Department of Interventional Radiology, General Hospital of Chinese PLA, Beijing 100853, China

Corresponding author: LIU Fengyong, E-mail: fengyongliu@aliyun.com

【Abstract】 Objective To discuss the safety and feasibility of a modified retrograde administration of drugs through gastroduodenal artery in experimental rats, and to introduce a simpler and safer technique for hepatic artery catheterization. **Methods** A total of 20 Sprague-Dawley rats were randomly divided into group A and group B with 10 rats in each group. The rats of group A were treated with modified gastroduodenal artery retrograde catheterization (study group) and the rats of group B were treated with traditional catheterization method (control group). The time spent for the operation, the intraoperative and postoperative occurrence of accidents, and the postoperative status of the rats were documented. Plain CT scan was performed before, immediately after and one week after the treatment for all rats. **Results** Statistically significant difference in the time spent for the operation existed between group A and group B ($P=0.042$). No obvious differences in postoperative activity, eating and drinking existed between the rats of the two groups, in these rats the administration of drugs was successfully accomplished. Plain CT scan indicated that no obvious differences in imaging findings between the two groups were observed. Plain CT scan performed immediately after the treatment showed that lipiodol deposition was observed in the liver, which was partially removed in one week. No lipiodol deposition was detected in gastrointestinal tract. **Conclusion** Technically, the modified gastroduodenal artery retrograde catheterization in rats is simple and easy. It is a highly effective and safe method of drug administration. (J Intervent Radiol, 2018, 27: 349-352)

【Key words】 animal experiment; hepatic artery catheterization technique; interventional radiology; rat

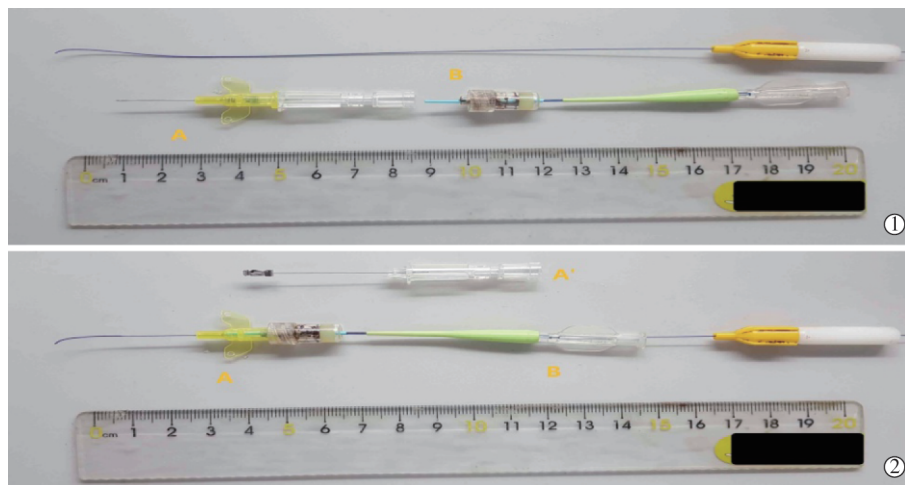
DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2018.04.013

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81671800)、北京市自然科学基金面上项目(7172204)

作者单位: 100853 北京 解放军总医院介入放射科

通信作者: 刘凤永 E-mail: fengyongliu@aliyun.com

肝癌一直是肿瘤治疗中的难点和重点,随着近年介入放射学技术发展,介入方法在肝脏肿瘤治疗中越来越重要。临床治疗有效、安全和经济要求提高,使得各种新型药物材料如纳米颗粒、载药微球等不断开发,而新材料、新药物应用的临床前动物实验是评价安全性、有效性的重要环节。大鼠肝癌模型在临床前介入治疗实验研究中经常使用,传统大鼠肝动脉给药方式为经胃十二指肠动脉逆行插管^[1],需游离胃十二指肠动脉及肝总动脉并夹闭肝总动脉。导丝导引经胃十二指肠动脉直接插管至肝固有动脉给药方法,可避免游离肝总动脉及夹闭肝总动脉,减少肝脏缺血时间,提高给药效率及成功率。本研究介绍一种改良的大鼠胃十二指肠动脉逆行给药方法,旨在提供更简单、安全、高效的肝动脉插管技术。



①静脉留置针芯;②自制 0.014 英寸导丝(带导丝扭控器),长约 20 cm

图 1 24 G 静脉留置针

1.2 经胃十二指肠动脉逆行给药方法

A 组($n=10$)实验大鼠:经腹腔注射 1%戊巴比妥(3 mL/kg),完全麻醉后将腹部毛发剔除,仰卧位固定于操作台,医用聚维酮碘消毒手术区域,沿腹正中线胸骨柄下作长约 5 cm 切口,找到胃十二指肠动脉并确定肝固有动脉位置;游离胃十二指肠动脉约 2 cm,穿入 2 根 4-0 慕斯缝线并分别置于远端和近端,远端结扎外科结,近端备用;将蘸有利多卡因医用棉签轻柔涂抹游离的胃十二指肠动脉,24 G 静脉留置针自远端穿刺胃十二指肠动脉,见留置针鞘内回血后向前稍送一小段距离,缓慢抽出部分针芯,同时将近端缝线系一活结固定留置针鞘;完全抽出针芯,将长约 20 cm 自制带导丝扭控器的 0.014 英寸导丝导入留置针鞘内,直视下见导丝导入肝固有动脉,小心解开近端缝线活结,将静脉留置针鞘

1 材料与方法

1.1 实验动物分组与器材

本研究经解放军总医院实验动物福利伦理委员会审查通过。取 Sprague-Dawley (SD) 雄性大鼠 20 只(北京维通利华实验动物公司),体重(301.7 ± 12.4) g,随机分为 A 组和 B 组,各组 10 只,分笼饲养于无特定病原体(SPF)级环境。实验器材包括大鼠外科操作台(解放军总医院实验动物中心)、小动物用剃毛器、2 mL 注射器、24 G 静脉留置针(台湾柏朗公司)、4-0 慕斯手术缝线、自制长约 20 cm 带导丝扭控器的 0.014 英寸导丝(图 1)、外科手术刀、动脉夹、玻璃分针、蚊式止血弯钳、缝合针(角针)、持针钳、医用棉签、1%戊巴比妥、医用聚维酮碘、0.9%氯化钠溶液、盐酸利多卡因、超液化碘油(法国 Guerbet 制药公司)、青霉素等。

沿导丝推入肝固有动脉,再次将近端缝线系一活结固定留置针鞘,取出导丝(图 2①②)。B 组($n=10$)实验大鼠:在 A 组操作基础上不使用导丝,不将留置针鞘推入肝固有动脉,直接用静脉留置针穿刺胃十二指肠动脉,同时游离肝总动脉并用动脉夹夹闭(图 2③)。两组均经留置针鞘注入超液化碘油(0.9%氯化钠液 1:4 稀释)0.1 mL,为避免药物反流,推注过程缓慢轻柔,结束后继续推注 0.2 mL 0.9%氯化钠溶液,给药完成后静置片刻,退出留置针鞘,同时将近端缝线结扎外科结;确认无出血迹象后逐层关腹。术后每日肌内注射青霉素钠 80 万 U,连续 3 d。

以上所有操作均由同一具有相关操作经验的术者进行。分别记录整个手术时间(min)、术中术后意外情况(有或无),观察术后大鼠状态(活动状态、

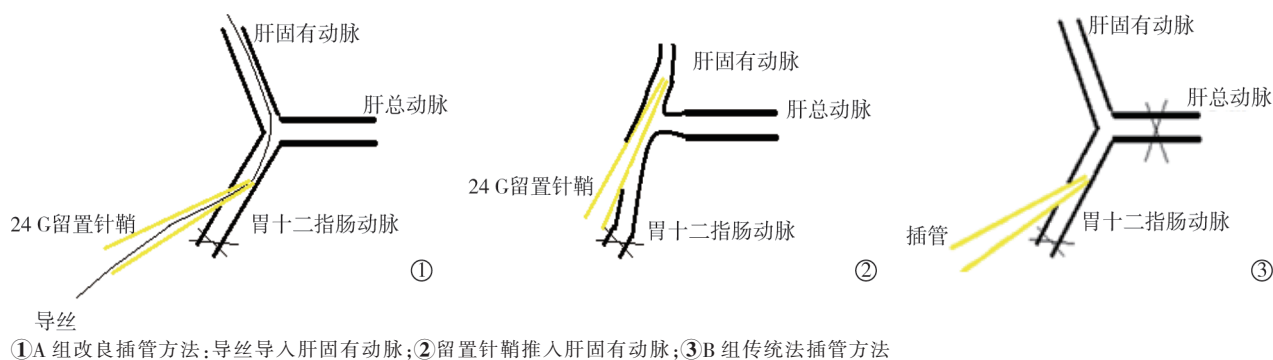


图 2 两组经胃十二指肠动脉逆行给药示意图

饮食饮水正常或异常)。两组大鼠分别于术前、术后即时、术后 1 周接受 CT 平扫检查。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 17.0 软件进行数据处理,以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,计量资料比较用独立样本 t 检验,双侧检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

A 组大鼠经改良胃十二指肠动脉逆行给药过程均成功(10/10),手术时间为平均(24.7 ± 9.7) min。B 组给药成功 8 例(8/10),手术时间为平均($33.2\pm$

5.5) min,给药失败 2 例中 1 例因穿刺入动脉假腔注射碘油致假腔破裂、碘油进入腹腔,1 例因留置针鞘进入胃十二指肠后推送阻力大、进入距离较短,注射碘油时留置针鞘弹出动脉,再次结扎后尝试再次穿刺失败。A 组与 B 组手术时间差异有统计学意义($P=0.042$)。A 组、B 组给药成功大鼠术后活动状态均正常,饮食饮水均减少,未见明显差异。A 组、B 组给药成功大鼠 CT 平扫未见明显差异性,术后即时均可见碘油沉积于肝脏内,胃肠区域未见沉积,术后 1 周均可见部分碘油清除(图 3)。

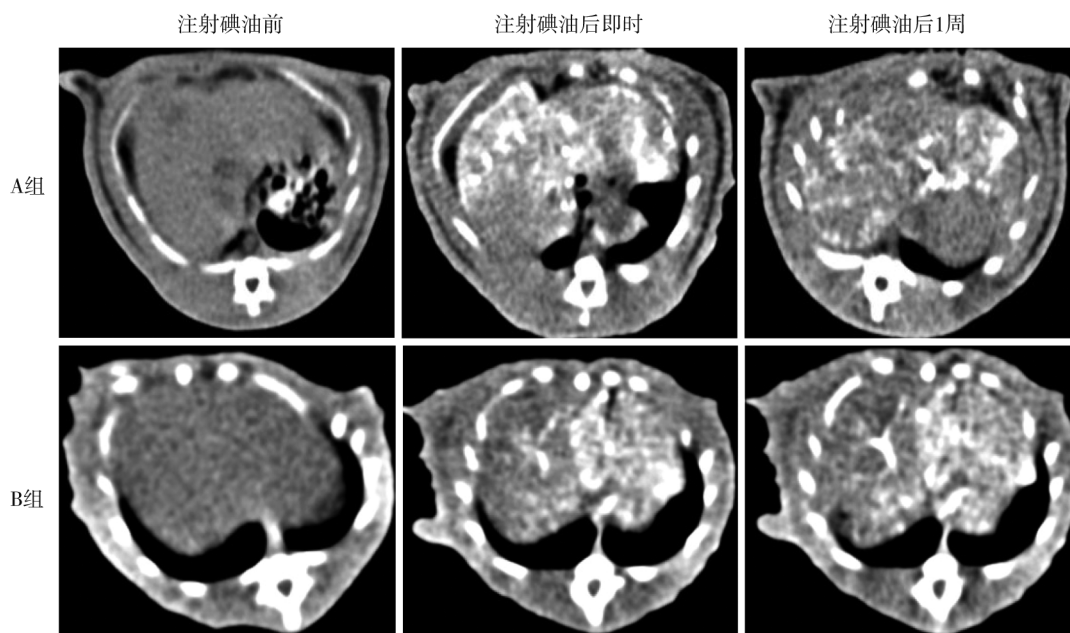


图 3 两组给药成功大鼠注射碘油前后 CT 平扫影像

3 讨论

介入治疗是中晚期肝癌重要治疗方法^[2],随着近年新型载药材料如纳米颗粒、载药微球等发展^[3-4],临床应用前新型药物安全性、有效性动物实验研究有重要价值。大鼠肝癌模型可重复性强、稳定性好,是介入治疗研究较常用模型之一^[5-8]。大鼠腹腔动脉

及胃十二指肠动脉走行较固定,变异较少^[9],因此经胃十二指肠动脉逆行肝动脉给药途径是介入实验中较常用给药方法。但大鼠体型较小,操作有一定难度,需要术者有丰富的手术经验。

改良胃十二指肠动脉逆行给药方法的思路,源于临床介入手术中改良 Seldinger 穿刺技术^[10]。空腔

导管无论由何种材料制作,面临的问题是若所用材料太软,轴传导力不好,不能将推送力度传递至管腔头端,致使导管某段无法进入目标位置并出现弯曲;若材料太硬,轴传导力较好,则势必增加导管头端损伤,甚至穿破血管壁的风险。该问题只有在导丝导引下才得到较完美解决,既可增加轴传导力,又避免损伤或穿破血管壁。将导管推送至目标位置,这是 Seldinger 技术精髓所在。本研究 B 组虽有 8 例插管给药成功,但术中推送静脉留置针鞘过程难易不一,在大鼠胃十二指肠动脉未痉挛、走行较直情况下,静脉留置针鞘沿血管走行方向较易推入血管腔目标位置,但在大鼠胃十二指肠动脉痉挛或走行迂曲、静脉留置针鞘方向与血管走行方向偏差较大情况下,推送较困难,阻力较大。本研究显示导丝不仅导引静脉留置针鞘顺利进入肝固有动脉,还可在穿刺伊始通过导入导丝判断穿刺针头是否进入胃十二指肠动脉真腔,若进入动脉外层筋膜层或夹层,导丝导入困难或很易穿出筋膜层外,此时采用导丝导引较无导丝导引可缩短操作时间、降低意外风险,提高成功率。由于导丝能将鞘管导入至肝固有动脉,可在不夹闭肝总动脉、有一定动脉血液流通情况下将药物注入肝内,较之夹闭肝总动脉给药方法避免了游离肝总动脉过程,减少了肝脏动脉缺血时间。本研究中两组给药成功大鼠术后饮食饮水均减少,可能与注射碘油后肝功能指标升高、食欲下降有关;术后 CT 平扫碘油沉积于肝脏程度与夹闭肝总动脉方法无明显区别,说明改良肝内给药方法可行、安全,能够缩短操作时间。传统胃十二指肠动脉逆行肝动脉插管大多需借助显微外科设备,以显微剪剪开胃十二指肠动脉一部分,揭起开口后插入细管至(或不至)肝固有动脉,并夹闭肝总动脉^[11]。本研究 B 组插管方法虽不完全相同于传统胃十二指肠动脉逆行肝动脉插管,但有一致性,且能建立较平衡的实验因素对照。总体上,改良的大鼠胃十二指肠动脉逆行给药方法与传统插管给药方法相比,有如下优点:①插管过程更容易,几乎无损伤、穿破血管壁或造成动脉夹层可能;②直接在肝固有动脉给药,给药位置更深入和准确,减少了肝脏动脉缺血时间;③可不使用显微外科设备,降低了操作难度,节省了研究成本。

实验中应注意的几个细节:①辨认和游离大鼠胃十二指肠动脉时,动作一定要轻柔、有耐心。大鼠胃十二指肠动脉周围附有网膜系膜及一些细小血管分支,动作粗鲁易造成细小血管分支断裂出血,

继而引起胃十二指肠动脉痉挛收缩而增加插管难度,涂抹利多卡因对缓解痉挛、扩张胃十二指肠动脉有一定效果。②大鼠胃十二指肠动脉与相应肠系膜静脉伴行,游离动脉导入慕斯缝线时务必仔细,切勿将肠系膜静脉一并结扎,导致肠系膜静脉回流受阻,引起实验动物出现致命并发症,甚至死亡,进而影响实验结果,导致实验失败。③大鼠肝乳头叶遮盖肝固有动脉及肝总动脉,需分离其系膜和韧带,将肝乳头叶移向一侧,此过程动作要更轻柔,因为大鼠肝脏较易破损,牵拉系膜和韧带过猛可导致肝乳头叶撕裂,进而出血引起实验意外。由于大鼠样本数量所限,本研究可能有一定局限性。今后应加大实验样本量,进一步完善研究。

[参考文献]

- [1] 许卫国, 杨建勇, 李鹤平, 等. 建立大鼠肝动脉插管途径的方法学研究[J]. 介入放射学杂志, 2007, 16: 264-265.
- [2] Benson AB 3rd, D'Angelica MI, Abbott DE, et al. NCCN Guidelines Insights: hepatobiliary cancers, version 1. 2017[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2017, 15: 563-573.
- [3] You Y, Wang Z, Ran H, et al. Nanoparticle-enhanced synergistic HIFU ablation and transarterial chemoembolization for efficient cancer therapy[J]. Nanoscale, 2016, 8: 4324-4339.
- [4] McDevitt JL, Mouli SK, Tyler PD, et al. MR imaging enables measurement of therapeutic nanoparticle uptake in rat N1-S1 liver tumors after nanoablation[J]. J Vasc Interv Radiol, 2014, 25: 1288-1294.
- [5] Li X, Zheng CS, Feng GS, et al. An implantable rat liver tumor model for experimental transarterial chemoembolization therapy and its imaging features[J]. World J Gastroenterol, 2002, 8: 1035-1039.
- [6] Jin Y, Tong DY, Shen JJ, et al. Establishment of experimental implantation tumor models of hepatocellular carcinoma in Wistar rats[J]. Tumor Biol, 2014, 35: 9079-9083.
- [7] Choi JW, Kim HC, Baek SY, et al. A metastatic hepatoma model of rats using the 13762-MAT-B-III cell line: basic characteristics and potential as a tool for interventional oncology experiments[J]. Anticancer Res, 2015, 35: 1333-1338.
- [8] Cho HR, Choi JW, Kim HC, et al. Sprague-Dawley rats bearing McA-RH7777 cells for study of hepatoma and transarterial chemoembolization[J]. Anticancer Res, 2013, 33: 223-230.
- [9] 向贤宏, 李鹤平, 陈伟, 等. Wistar 大鼠腹腔干及其分支动脉的实验解剖学特征[J]. 世界华人消化杂志, 2008, 16: 2988-2991.
- [10] Verel D. A modified Seldinger needle[J]. Clin Radiol, 1973, 24: 65-66.
- [11] 王于, 李鹤平, 连帆, 等. 胃十二指肠动脉逆行肝动脉插管技术在动物实验中的应用[J]. 世界华人消化杂志, 2008, 16: 4088-4092.

(收稿日期:2017-05-13)

(本文编辑:边 倩)