

• 实验研究 Experimental research •

大鼠胃十二指肠动脉逆行给药的研究

赵 航, 郭思敏, 马中翔, 张 昊, 陈妙玲, 武春雪, 韩建军

【摘要】 目的 比较大鼠胃十二指肠动脉逆行给药的新方法和传统方法的优缺点。**方法** 30 只 Wistar 大鼠随机分为 A、B 两组, 每组各 15 只。A 组用新方法, B 组用传统方法。比较两组大鼠手术成功率、手术用时、术中意外、大鼠术后恢复及 7 d 生存情况。**结果** A 组成功 14 只, 用时 (22.8 ± 0.51) min, 其中 1 只因在注射药物时手抖针头扯破血管致给药失败。B 组成功 8 只, 用时 (32.5 ± 0.55) min, 其中 5 只因胃十二指肠动脉过于纤细, 无法将血管准确的剪开 $1/3 \sim 1/2$ 致插管失败; 另外 2 只因针鞘滑出血管致实验失败。A 组 14 只术后 10 min 左右苏醒, 1~2 h 开始活动, 8~10 h 开始进食饮水, 24~36 h 基本与正常大鼠无异。B 组 8 只术后 10 min 左右苏醒, 3 h 左右开始活动, 12 h 左右开始进食饮水, 36 h 后状态接近正常大鼠, 但 7 d 内进食饮水量明显不及 A 组大鼠, 两组手术成功的大鼠 7 d 内皆存活。**结论** 新方法操作简单, 成功率高, 可重复性强。

【关键词】 胃十二指肠动脉逆行给药技术; 动物实验; 介入放射学; 大鼠; 肝动脉化疗栓塞术

中图分类号: R730.5 文献标志码: A 文章编号: 1008-794X(2023)-05-0456-03

Retrograde administration of drugs via gastroduodenal artery in rats: an experimental study ZHAO

Hang, GUO Simin, MA Zhongxiang, ZHANG Hao, CHEN Miaoling, WU Chunxue, HAN Jianjun. Department of Intervention, Shandong Provincial Cancer Hospital, Jinan, Shandong Province 250000, China

Corresponding author: HAN Jianjun, E-mail: hanjianjun@sdfmu.edu.cn

【Abstract】 Objective To compare the advantages and disadvantages between the retrograde administration of drugs via gastroduodenal artery (a new method of drug infusion) and the conventional method. **Methods** A total of 30 Wistar rats were randomly and equally divided into group A ($n=30$) and group B ($n=30$). The new method was employed in group A, while the conventional method was used in group B. The surgical success rate, time spent for operation, intraoperative accident, postoperative recovery, and 7-day survival were compared between the two groups. **Results** In group A, successful drug infusion was accomplished in 14 rats, and the mean time spent for operation was (22.8 ± 0.51) min. In one rat, the injection of drug failed because the needle tore the blood vessel due to the operator's hand trembling. In group B, successful drug infusion was accomplished in 8 rats, and the mean time spent for operation was (32.5 ± 0.55) min. In 5 rats the catheterization failed because the gastroduodenal artery was too thin to be cut by its $1/3$ to $1/2$ diameter, and in other 2 rats the drug infusion failed as the needle sheath slipped out of the blood vessel. In group A, 14 rats woke up about 10 min after surgery, started moving within 1-2 h after surgery, started eating and drinking within 8-10 h after surgery, and became basically no different from normal rats within 24-36 h after surgery. In group B, 8 rats woke up about 10 min after surgery, started moving about 3 h after surgery, started eating and drinking about 12 h after surgery, and became basically no different from normal rats about 36 h after surgery, but the intake of water within 7 d was significantly less than that of the rats in group A. All the rats having successful operation in both groups survived within 7 days. **Conclusion** The retrograde administration of drugs via gastroduodenal artery is a new method of drug infusion, it is simple to operate with high success rate and high repeatability. (J Intervent Radiol, 2023, 32: 456-458)

【Key words】 retrograde administration of drug via the gastroduodenal artery; animal experiment; interventional radiology; rat; hepatic arterial chemoembolization

DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2023.05.009

基金项目: 国家重点研发计划(2018YFE0126500), 山东省自然科学基金(ZR2021MH060)

作者单位: 250000 山东济南 山东省肿瘤医院介入科

通信作者: 韩建军 E-mail: hanjianjun@sdfmu.edu.cn

介入治疗发展取决于新材料、新技术、新药物的开发及应用,而临床前动物实验是评价其安全性、有效性的重要一步。肝癌动物模型在探索介入治疗新方法中有着重要作用^[1-3]。经导管动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)已成为治疗不可切除或难以切除原发性肿瘤的主要方法,胃十二指肠动脉逆行给药是动物 TACE 实验成功的基础。一些大型动物(如猪、狗、兔等)模型由于价格昂贵和较长的成长周期,使得大鼠成为动物实验最佳的选择。大鼠模型不但具有时间和经济效益,还可以达到相对较大的样本量以符合必要的统计学要求。本研究介绍大鼠胃十二指肠动脉逆行给药技术。

1 材料与方法

1.1 实验动物与器材

Wistar 雄性大鼠 30 只(北京维通利华实验动物公司),体重 300 g 左右。实验器材包括异氟烷、气麻机、大鼠外科操作台、小动物用剃毛器、医用棉签、医用碘伏、一次性外科手术刀、眼科弯镊、眼科剪、玻璃分针、4-0 慕斯手术缝线、显微血管夹、1 mL 注射器、26 G 留置针、34 G 注射针头、缝合针、持针钳、0.9%氯化钠溶液、青霉素等。本研究经山东省肿瘤医院实验动物福利伦理委员会审查通过。

1.2 实验方法

30 只 Wistar 大鼠随机分为 A、B 两组,每组各 15 只。

A 组用新方法:找到胃十二指肠动脉,用玻璃分针配合手术刀将其从结缔组织中分离,放入一根丝线置于胃十二指肠动脉远端,不结扎。用显微血管夹夹闭胃十二指肠动脉远端,注意放在丝线以远,再用显微血管夹夹闭肝总动脉。牵拉丝线使胃十二指肠动脉伸直且富有一定张力,将 34 G 针头刺入胃十二指肠动脉,缓慢推注造影剂(代替药物)。注射完毕后,拔出针头,按压 5 min。移除胃十二指肠动脉显微血管夹和丝线,再移除肝总动脉的显微血管夹。腹腔注入些许青霉素,关腹。

B 组用传统方法:找到胃十二指肠动脉,用玻璃分针配合手术刀将其从结缔组织中分离,并用丝线在其远端结扎。显微血管夹夹闭肝总动脉。在胃十二指肠动脉近端放一根丝线,备用,用眼科剪将血管剪开 1/3~1/2,26 G 留置针针芯拔出,用针鞘插入剪开口,近端丝线活结将针鞘固定,经针鞘打药,拔出针鞘,结扎胃十二指肠近端丝线,移除肝总

动脉显微血管夹。腹腔注入青霉素,关腹。分别记录两组大鼠手术成功率,手术用时,术中意外、大鼠术后恢复及 7 d 生存情况。大鼠胃十二指肠动脉逆行给药技术主要分为两个大步骤,同时也是两大难点,分别为寻找胃十二指肠动脉和胃十二指肠动脉插针。

2 结果

传统方法和新方法都可以成功经胃十二指肠动脉将药物注入肝脏。DSA 显示造影剂先显示出肝动脉,后聚集在肝脏。A 组成功 14 只,用时(22.8 ± 0.51) min,其中 1 只因在注射药物时手抖针头扯破血管致给药失败。B 组成功 8 只,用时(32.5 ± 0.55) min,其中 5 只因胃十二指肠动脉过于纤细,无法将血管准确的剪开 1/3~1/2 致插管失败;另外 2 只因针鞘滑出血管致实验失败。A 组 14 只和 B 组 8 只术后恢复存在较大差异,A 组术后 10 min 左右苏醒,1~2 h 开始活动,8~10 h 开始进食饮水,24~36 h 基本与正常大鼠无异。B 组术后 10 min 左右苏醒,3 h 左右开始活动,12 h 左右开始进食饮水,36 h 后状态接近正常大鼠,但 7 d 内进食、饮水量明显不及 A 组大鼠,可能与胃十二指肠动脉结扎有关。为在肉眼下更直观地观察实验效果,用墨水代替造影剂,将墨水经胃十二指肠动脉注入肝脏,结果肝动脉被墨水填充,而门静脉依旧为暗红色,大体肝脏因墨水的注入而发黑,术后将老鼠安乐死。传统方法相对新方法来说,手术要求高,操作难度大,对老鼠伤害大,成功率低。虽然手术成功率与手术熟练程度相关,但传统手术方法难度较大。

3 讨论

本研究对大鼠胃十二指肠动脉插管方法进行了一些改进,成功重复了传统插管方式并有一定的创新。新方法的优势在于方法简单、操作方便,成本低廉,成功率高、术后恢复快^[4-6]。

十二指肠动脉逆行给药技巧有以下 3 点:①分离 Glisson 系统内三种管道,用手术刀配合玻璃分针分离。单纯钝性分离有时难以将血管分离(特别是胃十二指肠动脉与下方的门静脉分支),加大力量又会扯断血管,这时需要配合手术刀轻轻划开结缔组织。但动作要轻柔,因为手术刀一旦碰到血管将导致难以止住的动脉出血从而致手术失败。②插针时要向后、向上牵拉胃十二指肠远端的丝线,以提供张力并把胃十二指肠动脉拉起来与下面的肝门静脉分离,同时注意针管与血管的夹角尽量小。提

供张力是为针头可以顺利插入血管而不至于将血管推开,拉起动脉与门静脉分离是为了避免刺破门静脉,尽量减小夹角是为了避免将动脉扎穿。③推注动作要缓慢,扎血管前双手要充分放松,以免双手发抖。使用新方法时,当感觉到针头有刺入感时,停止进针,缓慢推注药物,时刻注意针头刺入部位是否有渗出,一旦出现渗出,立刻减慢注射速度;持针方式应用四指持针管,大拇指负责推注药物,此方式持针最稳且拇指有力(药物混合碘油且针头过细,导致阻力较大)利于推注。

1977 年 Lindell 等^[7]首次使用肉眼直视下侵入性大鼠胃十二指肠动脉插管技术,开启了大鼠肝脏给药的新途径,并大量用于 TACE 的研究。现在大鼠的介入操作主要有 4 种血管入路:胃十二指肠动脉、颈动脉、股动脉和尾动脉。其中胃十二指肠动脉入路是应用时间最长、技术最成熟的血管入路。后来胃十二指肠动脉血管入路也被改良,有研究者运用留置针直接穿刺胃十二指肠动脉,亦有研究者加入导丝增加导管的支撑力。但这些改良方法不能从根本上改变传统方法的不足,即夹闭肝总动脉后,使胃十二指肠动脉变得异常纤细,很难将其剪开 1/3~1/2,稍有不慎便会将其全部剪断或开口太小难以插管。尽管 26 G 留置针较为纤细,但还是比夹闭肝总动脉后的胃十二指肠动脉粗,难以插管;导管过于柔软,操作空间狭小,加入导丝后操作难度也很大;导管管径过大,血管壁柔软,很难将其准确地插入动脉;术后将大鼠胃十二指肠动脉结扎对大鼠伤害大,且只能进行一次手术,与临床癌症患者需要多次 TACE 治疗的现状不符。

新方法的优、劣势在于:34 G 针头非常纤细,可以较为准确地插入变细的血管;不用结扎胃十二指肠动脉,且纤细的针头对血管伤害较小,这就使得

术后按压止血后,胃十二指肠动脉再通得以实现;此法对大鼠伤害小,更重要的是可以符合临床上癌症患者需要多次 TACE 治疗的现状;不用自制任何设备,所有必用器械易购买且廉价。但此方法需要手法柔和,因为一定程度的抖动会刺穿或扯开血管。

随着临床对治疗的有效性、安全性和经济性的要求不断提高,各种新型材料及药物,如纳米颗粒、载药微球、放射性微球等不断研发,临床前动物实验的重要性越发的突出。大鼠胃十二指肠动脉逆行给药的技术是众多科研项目的必备技能。本研究期望可以为后续各种临床前及动物试验做铺垫。

[参考文献]

- [1] 杨英,李焱,汪偲宁,等.介入专科医师规范化培训探索[J].介入放射学杂志,2021,30:956-960.
- [2] Benson AB,D'Angelica MI,Abbott DE,et al. Guidelines insights: hepatobiliary cancers,version 2. 2019[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2019, 17: 302-310.
- [3] Nishiofuku H,Cortes AC,Ensor JE,et al. Factors impacting technical success rate of image-guided intra-arterial therapy in rat orthotopic liver tumor model[J]. Am J Transl Res, 2019, 11: 3761-3770.
- [4] Sheu AY,Zhang Z,Omary RA,et al. Invasive catheterization of the hepatic artery for preclinical investigation of liver-directed therapies in rodent models of liver cancer[J]. Am J Transl Res, 2013, 5: 269-278.
- [5] 管阳,刘凤永,樊庆胜,等.一种改良的大鼠胃十二指肠动脉逆行给药方法[J].介入放射学杂志,2018,27:349-352.
- [6] 初金哲,王黎洲,张帅,等.改良的经大鼠胃十二指肠动脉逆行肝动脉插管实验研究[J].介入放射学杂志,2016,25:798-802.
- [7] Lindell B,Aronsen KF,Rothman U. Repeated arterial embolization of rat livers by degradable microspheres[J]. Eur Surg Res, 1977, 9: 347-356.

(收稿日期:2022-10-15)

(本文编辑:新宇)