

犬无水酒精门静脉栓塞有效性与安全性的观察^①

吕明德^② 梁力建 黄洁夫 叶维基 彭宝岗 杨清水

(中山医科大学附属第一医院肝胆外科,广州,510080)

提 要 门静脉栓塞是治疗原发性肝癌的有效手段之一。我们改进以往经导管栓塞的技术,设计简便的穿刺注射无水酒精法对 28 只正常犬作选择性门静脉栓塞,探讨这一新技术的有效性与安全性。实验结果表明,只要酒精注射剂量选择适当,能收到预期的栓塞效果,栓塞后肝组织损害相对较轻,谷丙转氨酶的升高于 1 周内恢复正常;仅 1 只因血栓延伸发生局部异位栓塞,提示穿刺注射点应避免靠近门脉分支的汇合部。

主题词 门脉系统; 栓塞,治疗性; 穿刺术; 醇,乙; 狗

中图分类号 R657.3

门静脉栓塞(PVE)是治疗原发性肝癌的重要手段之一,它可阻止癌瘤经门静脉肝内转移,与肝动脉栓塞联合运用使癌瘤完全坏死,通过非栓塞肝叶的代偿性肥大改善肝功能储备力。但经导管的 PVE 技术上要求较高而且不易成功,是其缺点。改进栓塞途径使之简便易行,可使 PVE 广泛地应用于临床。本实验设计穿刺注射无水酒精法,初步探讨这一新栓塞方法的栓塞效果、并发症、栓塞肝叶病理组织学改变以及对肝功能的影响。

1 材料与方 法

1.1 对象与分组

健康杂交成犬 28 只,性别不限,体重 7.5~14.5kg。根据预实验结果,按酒精门脉内注射剂量随机分为:A 组(0.25ml/kg, $n=7$),B 组(0.5ml/kg, $n=11$),C 组(1.0ml/kg, $n=7$)。另取 3 只不作栓塞仅手术切取肝脏作门静脉系统造影和解剖。

1.2 门静脉穿刺栓塞术

在 3%戊巴比妥(1.0ml/kg)腹腔麻醉下,经上腹正中切口开腹。探查肝脏肉眼见无病变后,显露肝裂间门静脉左支。距左外、中叶为目标,用 22 号注射针在距离左外、中叶

根部 1cm 处用 22G 细针穿刺门静脉,抽得回血后以每 20s 推进 1ml 的均匀速度注入 95%酒精,注射完毕拔针后用纱垫轻压穿刺点片刻。

1.3 观察项目

1.3.1 门静脉造影和解剖 术后 30min 取 B 组犬 2 只,术后 1h 取 A、C 组犬各 1 只重新开腹开胸,切取全肝。经门静脉主干插管轻轻推注掺入碘油的 76%泛影葡胺悬混剂作门静脉造影后,解剖肝内门脉系统。术后第 1、3 天,第 1、2、3、4 周分别取 A、B 组各 1~2 只,术后第 2、4 周取 C 组 1 只在腹腔麻醉下按上法行门静脉造影和解剖。

1.3.2 病理组织学检查 术前及术后上述时相分批切取肝脏,分别取栓塞和非栓塞肝叶组织固定于 10%福尔马林溶液内,切片作苏木素-伊红染色,在光镜下行病理组织学检查。

1.3.3 血液检查 术前及术后第 1、3 天,第 1、2、4 周抽血测白细胞(WBC)、谷丙转氨酶(ALT)、总胆红素(TBIL)、白蛋白(A)和球蛋白(G)。

2 结 果

^① 广东省科委基金资助课题

^② 第一作者,1951 年出生,男,副教授

2.1 一般情况

经术后观察 4 周, A 组全部存活。B 组 1 只因伤口感染裂开于第 5 天死亡。C 组 4 只在手术当天麻醉未醒的状态下死于呼吸衰竭, 占该组 57.1%。各组存活动物实验中精神状态、食欲、活动度等一般情况良好。

2.2 肝内门静脉系统造影与解剖

22 只犬门静脉左支一般呈水平方向走向左外侧, 14 例(63.6%)在其行程中顺次分出乳头叶支、尾叶支、方叶支(1~2 支)后, 呈扇形同时分出左中叶支与左外叶支, 其分支点距方叶支的起源点 0.5~3.0cm, 平均 1.8cm。8 例(36.4%)方叶支或该叶的其中 1 支与左中、外叶支在同一起始点被分出。

术后 30min 及 1h 门脉造影显示各血管支通畅, 仅 C 组 1 只左外叶分支内有节段性不完全缺损阴影, 解剖见该门脉支内堆积条状红细胞碎屑, A 组与 B 组则见左支内这种碎屑细小呈散在分布。自术后第 1 天开始发现形成栓塞, 栓塞范围依无水酒精注射量不同而异(图 1)。A 组(0.25ml/kg)1 个肝叶支+1 个肝段支栓塞 2 例, 仅 1 个肝段支栓塞 2 例, 肝叶内段支不完全栓塞 1 例。B 组(0.5ml/kg)2 个肝叶支栓塞 4 例, 1 个肝叶支+2 个肝段支栓塞 2 例, 3 个肝段支栓塞 1 例。C 组(1.0ml/kg)2 例均为 2 个肝叶支+方叶的 1 个段支栓塞, 这 2 例方叶段支与左中、外叶支在同一起始点发出。

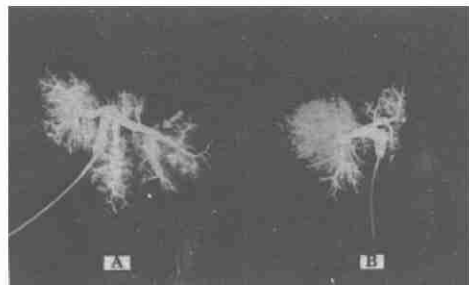


图 1 不同剂量栓塞剂术后造影像

A 无水酒精注射量 0.25ml/kg, 门静脉造影显示仅在外叶上段支栓塞(箭头)。B 无水酒精注射量 0.5ml/kg, 门静脉造影显示左外、中叶完全栓塞

A 组 1 例于第 4 周造影未显示栓塞, 解剖门脉时仅发现左中叶及方叶支的血管壁上散在附着数个微小血栓。B 组 1 例发生邻叶支异位栓塞, 该例方叶支起源点距左中、外叶支起始处 2cm, 距穿刺点 1cm, 但血栓的起始部自穿刺点向肝门侧延伸近 1cm, 致使左中外叶完全栓塞同时方叶部分栓塞。各级均未发现门脉右支栓塞或血栓形成。

2.3 病理组织学检查

术后第 1 天栓塞门脉内可见结构松散的暗红色血栓, 易与血管壁分离。第 1 周后已形成致密血栓, 与血管壁的粘连时间越长越紧密, 至第 3、4 周时见栓子带灰白色, 已经机化。栓塞肝叶外观呈暗红色瘀血、水肿改变, A 组多为斑片状, B、C 组则为全叶性, 肉眼未见明显坏死灶。在光镜下对栓塞肝叶作大切片观察, 术后第 1 天肝窦瘀血, 部分肝细胞水肿变性。汇管区胆管及肝动脉未见异常, 门脉内可见典型的血栓结构, 血管壁中性白细胞浸润, 呈局灶性内膜炎改变。形成血栓的门脉周围肝细胞见灶性凝固性坏死, 小叶中央静脉周围也可见少量坏死灶, 坏死灶大小不等, 相当于 1/4~1 个小叶(图 2)。A 组栓塞血管的数量较少, 上述病变也较轻, B、C 组之间无明显差异。第 3 天坏死灶较第 1 天增多, 约占肝叶面积 10%。小叶中央静脉周围肝细胞遥浆浓染, 细胞索变狭, 呈萎缩性改变, 包膜见纤维素性炎症。第 1 周门脉血栓与凝固性坏死灶开始机化, 纤维组织增生, 随时间增长日益明显, 至第 4 周时已完全机化, 部分血管可见再通。肝窦瘀血与肝细胞水肿仍存在, 并见脂肪变性。非栓塞叶病理组织学检查与术前无明显改变。

2.4 血液检查

ALT 于术后第 1 天急剧升高, A、B、C 组的平均值分别到达 200、150、120IU/L, 与酒精注射量有关。第 3 天迅速下降, 至第 1 周时各组已恢复至术前水平。WBC 的动态变化趋势与 ALT 相仿。TBIL、A、G 等检验值手术前后无明显差异。

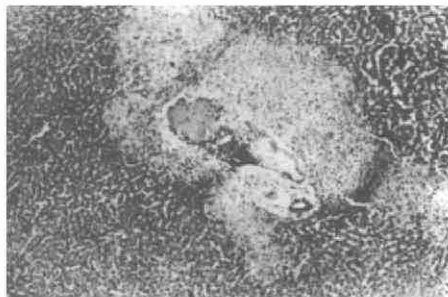


图2 栓塞后肝叶病理组织学像

栓塞后第1天病理组织学检查。汇管区门静脉内血栓形成,周围见肝细胞局灶性凝固性坏死,胆管与肝动脉未见异常。小叶中央静脉周围肝细胞索结构大部保持正常,邻近汇管区也可见小块坏死灶(右下角)。(HE染色,5×4)

3 讨论

由于原发性肝癌主要经门静脉肝内转移以及癌瘤本身一部分血供来自门静脉,使得PVE在肝癌治疗中占有重要地位。临床应用已表明它与其他手段联合运用能显著提高疗效^[1~4]。目前采用的经导管法PVE操作复杂,且不易做到选择性插管,是PVE尚未在国内广泛开展的原因之一。我们设计穿刺注射无水酒精法,并认为它可能具有临床实用价值,其依据是:①临床B超扫查可清楚显示肝内门静脉至少1~2级(肝叶、肝段级)分支,在B超导向下穿刺并不困难,可做到高选择性栓塞。②无水酒精粘度小,适合于经细口径穿刺针注射。③操作简便,设备要求不高,易于推广。

无水酒精作为一种永久性栓塞剂的同时对组织细胞具有毒性的作用。栓塞效果与安全性都依赖于无水酒精的用量。本实验0.25ml/kg副作用最小,但常不能达到完全栓塞或不形成栓塞。1.0ml/kg栓塞最完全,对肝功能一过性损害也最大。值得注意的是,一次较大剂量的无水酒精血管内注射后所产生的急性中毒效应。犬的血液中酒精浓度的平均致死量为5.5mg/dl,对门脉内注入

0.76~2.0ml/kg无水酒精后30min可测得血中酒精浓度达0.6~1.0mg/ml,为正常水平的6~10倍^[5]。本实验1.0ml/kg组7只犬手术当天有4只死亡,估计是急性酒精中毒附加麻醉因素而呼吸抑制所致。0.5ml/kg既能基本达到栓塞同时对肝组织病理损害不大,肝功能障碍能够在短时期内恢复正常,表明只要剂量选择得当,无水酒精门脉内注射是一种安全的栓塞方法。犬与人类的肝脏解剖不同,因此在临床上栓塞1个肝段或肝叶所需的最佳注射剂量仍需要认真地摸索。

关于无水酒精注入门脉后栓塞形成的时间,Kokudo^[5]和神纳敏夫^[6]在动物实验中采用导管法在阻断区域门脉支血流的情况下推注无水酒精,都造成了注药后的瞬间栓塞,栓塞区域肝组织颜色变白。这是由于血流阻断后高浓度酒精直接接触血管内皮和迅速渗入到肝实质细胞里通过其脱水和蛋白变性、凝固作用导致的急性血管闭塞和肝组织凝固性坏死。本实验穿刺注射无水酒精后30min到1h血管仍见通畅,形成完全栓塞需要24h时,栓塞区域肝组织仅镜下见到散在灶性凝固性坏死。我们推测注药时门脉血流由于未被阻断,无水酒精的浓度被流动的血液稀释,除一部分进入肝实质外,更多的是混合于血液中,通过破坏血细胞、凝固血浆蛋白逐渐形成血栓和刺激管壁组织继发血管炎症而实现栓塞的。穿刺注射形成的是慢性栓塞,能收到栓塞效果而且对肝实质细胞的直接损害作用相对较轻,这可能是本法的另一个优点。

局部异位栓塞是穿刺注射法可能发生的并发症。B组1例血栓的起始部距穿刺点向肝门侧延伸近1.0cm,造成邻叶门脉支不完全栓塞,异位栓塞率4%。由于本法可发生栓塞范围的局部扩展,提示应用时选择预定栓塞血管支的穿刺点应至少距与其他门脉支汇合部1cm以上。

80%的原发性肝癌合并肝硬化,肝脏的血流动力学可有异常改变,肝组织的形态与功能也已有一定程度的损害。在上述情况下

穿刺注射无水酒精门静脉栓塞术对肝脏产生的病理、生理、生化学等一系列影响,还有待深入研究,以进一步评价该法的临床实用价值。

(本研究得到病理教研室胡瑞德教授的指导与协作,特致深切的谢意)

参 考 文 献

- 1 Nakao N, Miuras K, Takahashi H, et al. Hepatocellular carcinoma: combined hepatic, arterial and portal venous embolization. *Radiology*, 1986,161: 303
- 2 小菅智男,幕内雅敏,高山忠利,等. 門脉枝塞栓術による肝癌手術適應の擴大. 日本消化器外科学会雑誌,1989,22: 1289
- 3 Hirohashi K, Kinoshita H, Iwasa R, et al. Pre-operative portal vein embolization for hepatocellular carcinoma. *J Jpn Surg Soc*,1991,92: 1316
- 4 潘承恩,李志超,刘治保,等. 肝动脉门静脉化疗栓塞治疗原发性肝癌的进展. 普外临床,1992,7: 299
- 5 Kokudo N, Nomura Y, Koyama H, et al. Experimental transcatheter hepatic subsegmentectomy using absolute ethanol in dogs. *Jpn J Surg*,1990,20: 602
- 6 神纳敏夫,中村建治,松岡利幸,他. 经門脈的肝組織内エタノール注入による選擇的肝区域硬化療法、Selective segmental sclerotherapyの試み—肝癌治療を目指して. 日本消化器病学会雑誌,1988,85: 755

(1993-09-07 收稿 1994-10-25 修回)

PORTAL VEIN EMBOLIZATION WITH ETHANOL INJECTION IN DOGS: OBSERVATION ON ITS EFFICACY AND SAFETY

Lu Mingde Liang Lijian Huang Jiefu Ye Weiji Peng Baogang Yang Qingshui
(Department of Hepatobiliary Surgery, First Affiliated Hospital,
Sun Yat-Sen University of Medical Sciences, Guangzhou, 510080)

Portal vein embolization is one of effective treatments for hepatocellular carcinoma. The authors improved the embolic routes, which used to be via catheterization, and devised a simple method of puncturing the vessel with absolute ethanol injection. Twenty-eight of normal dogs underwent selective portal vein embolization by the new technique to investigate its efficacy and safety. The results showed if a dose of ethanol was choiced properly, expected embolism could be obtained. Furthermore, the histologic damage to liver was relatively slight and elevated levels of alanine amino transferase returned to normal within one week after the procedure. Only one case occurred local over-embolism caused by extended thrombus, indicating that selection of a puncture poin should not be near to the confluence of vessels.

Subject headings portal system; embolization, therapeutic; punctures; alcohol, ethyl; dogs