

文章编号:1005-6947(2005)07-0505-04

· 实验研究 ·

经皮选择性肝脏隔离灌注化疗的实验研究

何劲松¹, 王成友¹, 王先明¹, 郭良峰¹, 梁浩晖¹, 詹勇强¹, 周汝明¹, 邱水波¹,
钱文璟¹, 陈积圣²

(1. 中山大学深圳市第二人民医院 博士后工作站, 广东 深圳 518035; 2. 中山大学附属第二医院 普通外科, 广东 广州 510120)

摘要:目的 探讨经皮选择性肝脏隔离灌注化疗的可行性及隔离效果。方法 将12只猪随机分为两组:HAI组6头,进行常规经肝动脉灌注化疗;PSIHP组6头,利用介入放射学方法进行经皮选择性隔离肝脏灌注化疗结合血液灌注。化疗药物选用5-FU。分别检测肝静脉及外周血液中的血药浓度,并对肝组织行病理学检查。结果 HAI组右肝静脉血和外周静脉血浓度峰值分别为(4 082.530 ± 415.213) mg/L, (1 682.230 ± 216.834) mg/L; PSIHP组右肝静脉血、外周静脉血血药浓度峰值分别为(5 321.711 ± 517.318) mg/L, (510.834 ± 52.518) mg/L。两组间有显著性差异($P < 0.01$)。PSIHP组过滤后肝静脉血血药浓度峰值为(1 192.063 ± 114.864) mg/L,碳肾率过滤达到(77.6 ± 0.9)%。PSIHP组灌注区域肝脏组织损害程度比HAI组大。结论 PSIHP是一种简单有效的肝脏隔离灌注化疗技术,与常规经肝动脉灌注化疗相比,不仅可以增加局部血药浓度,更可以降低外周的血药浓度,降低毒副作用。

关键词: 肝肿瘤, 实验性/药物疗法; 灌注化, 局部; 氟尿嘧啶/治疗应用

中图分类号: R735.7; R452

文献标识码: A

Experimental study on percutaneous selective isolated hepatic perfusion chemotherapy

He Jin-song¹, Wang Cheng-you¹, Wang Xian-ming¹, GUO Liang-feng¹, LIANG Hao-hui¹,
ZHAN Yong-qiang¹, ZHOU Ru-ming¹, QIU Shui-bo¹, QIAN Wen-jing¹, CHEN Ji-sheng²
(1. Postdoctoral Research Station, the Second Hospital of Shenzhen City, Sun Yat-sen University, Shenzhen, Guangdong 518035, China; 2. Department of General Surgery, the Second Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510120, China)

Abstract: **Objective** To investigate the feasibility and isolation efficiency of percutaneous selective isolated hepatic perfusion chemotherapy (PSIHP). **Methods** Six pigs underwent the procedure of routine transhepatic arterial infusion (HAI) and 6 underwent PSIHP. 5-FU was used in this study. The drug (5-FU) concentration of blood from hepatic and systemic veins of both groups was observed. Liver tissue was investigated for pathologic changes. **Results** The peak level of 5-FU concentration in blood from right hepatic vein and systemic vein in HAI group was (4082.530 ± 415.213) mg/L and (1682.230 ± 216.834) mg/L respectively. In PSIHP group, the peak level (5-FU) was (5321.711 ± 517.318) mg/L and (510.834 ± 52.518) mg/L, respectively. There was a statistically significant difference between HAI group and PSIHP group ($P < 0.01$). The level of 5-FU concentration in blood from right hepatic vein of PSIHP group (postfiltration) was (1192.063 ± 114.864) mg/L and the filtration rate of charcoal hemoperfusion was (77.6 ± 0.9%). The damage of perfused area of liver tissue was more serious in PSIHP group compared with HAI group. **Conclusions** PSIHP is a simple and feasible method for isolated hepatic perfusion. Compared with HAI, PSIHP can increase the concentration level of chemotherapeutic agents in regional liver, and can even more markedly decrease the drug concentration in systemic circulation and decrease toxic side effects.

基金项目: 广东省深圳市科技局基金资助项目(200104087)。

收稿日期: 2005-02-21; **修订日期:** 2005-04-08。

作者简介: 何劲松(1968-),男,湖南永州人,广东省深圳市第二人民医院副主任医师,博士后,主要从事普外肿瘤方面研究。

通讯作者: 何劲松 电话:0755-83366388-8289(O), 13798468836(手机); E-mail: HJSSUMS@sohu.com。

Key words: Liver Neoplasms, Experimental/durg ther; Perfusion, Rejjional; Fluorouracil/ther use;

CLC number: R735.7; R452

Document code: A

1958年, Creech首次将隔离肝脏灌注(isolated hepatic perfusion, IHP)技术用于治疗肝脏恶性肿瘤^[1],临床应用证明它是一种有效的治疗肝脏恶性肿瘤的技术^[2~4]。但是,采用何种方法既有效又简便地对肝脏进行隔离,一直是该技术研究的方向和重点,直接影响到临床应用。本研究旨在探讨经皮选择性隔离肝脏灌注(percutaneous selective isolated hepatic perfusion, PSIHP)化疗的可行性,并初步评价其隔离效果。

1 材料与方法

1.1 主要仪器

介入放射学器材包括RADIFOCUS 3F微导管, 5F球囊导管(2.2cm)等。德国SIEMENS公司血管造影机, Multistar T. O. P数字减影机。MP-300型血泵购自日本NIPRO公司。YTS-60型活性炭肾过滤器购自河北廊坊爱尔公司。

1.2 动物分组及实验方法

成年猪12头, 50~55kg, 雌雄不拘, 试验前分别圈养于清洁动物间。所有动物在实验前禁食18h, 采用气管插管全身静脉内麻醉。实验动物随机分成两组:(1)经肝动脉灌注化疗组(HAI组, $n=6$):经皮穿刺右股动脉, 用5F RH导管选择性插入肝总动脉, 沿RH管送入微导管, 超选择插入右肝动脉后固定。造影, 以证实为肝脏的选择性灌注, 无返向血流通过门静脉。造影时如发现胃右动脉或胃十二指肠动脉显影(有药物灌注的危险)应行钢丝圈栓塞。(2)经皮选择性隔离肝脏灌注组(PSIHP组, $n=6$):实行改良肝脏隔离, 并结合用于化疗药物清除的活性炭血液灌流(charcoal hemoperfusion, CHP), 除经皮右股动脉穿刺置管同HAI组外, 同时行经皮右颈静脉穿刺, 置入与下腔静脉口径相匹配的球囊导管于肝静脉开口以上肝上下腔静脉内, 泛影葡胺行腔静脉造影, 确认肝上下腔静脉阻断良好, 无造影剂溢漏现象后, 经皮行左股静脉穿刺置特制球囊引流管置入肝下下腔静脉, 备血液转流用。灌流血液经PSIHP-CHP系统滤过后经右颈静脉置入的导管回输(图1)。

图1 PSIHP-CHP灌流系统

1.3 灌注方法及标本采集

化疗药物选用5-氟尿嘧啶(5-FU), 100mg/kg体重, 抽入连接微导管的压力注射器, 调整注射速度, 5min注射完毕。开始注射5-Fu后开腹采集标本, HAI组自第二肝门处穿刺左、右肝静脉分别采集左、右肝静脉血, 自耳缘静脉采集外周静脉血, 用以检测血液中5-FU浓度。PSIHP组穿刺左右肝静脉采集左右肝静脉血, 并自置于右颈静脉的导管鞘内采集过滤后静脉血, 自耳缘静脉采集外周静脉血用以检测各样本血液中的5-Fu浓度。采集血样时间两组均分别为经肝动脉注药后1, 3, 5, 8, 10, 15, 20, 30min。然后以平衡盐溶液继续灌注10min, 拔除各血管插管后立即肝组织备作活检, 彻底止血后关腹饲养。灌注结束时及灌注结束后24h再分别切取左、右肝叶组织, 行常规石蜡切片病理学检查。

1.4 血药浓度测定

采用高效液相色谱法^[5](HPLC, 日本岛津公司产品)。

1.5 统计学方法

两组间均数比较用 t 检验, 多样本均数比较用单因素方差分析, 均数间两两比较用 q 检验, 全部数据均经SPSS10.0软件统计分析。

2 结果

2.1 血药浓度测定

HAI组右肝静脉血、左肝静脉血、外周静脉血血药浓度峰值分别为(4 082.530 ± 415.213) mg/L, (403.762 ± 47.312) mg/L, (1 682.230 ± 216.834) mg/L; PSIHP组右肝静脉血、左肝静脉血、外周静脉血血药浓度峰值分别为(5 321.711 ± 517.318)

mg/L, (328.246 ± 31.842) mg/L, (510.834 ± 52.518) mg/L。两组间右肝静脉血及外周静脉血药浓度峰值比较有显著差异 ($P < 0.01$), 两组右肝静脉血药浓度均高于左肝静脉 ($P < 0.01$)

(附表)。PSIHP 组过滤后右颈静脉血药浓度峰值 (1 192.063 ± 114.864) mg/L, 表示碳肾率过滤 (77.6 ± 0.9)%。

附表 两组灌注后左、右肝及外周静脉血药浓度峰值 (mg/L) 比较

组别	右肝静脉	左肝静脉	外周静脉
HAI 组	4 082.530 ± 451.213 ^{1),3)}	403.762 ± 47.312	1 682.230 ± 216.834 ⁶⁾
PSIHP 组	5 321.711 ± 517.318 ^{2),4),5)}	328.264 ± 31.842	510.834 ± 52.518

注:与外周静脉血比较,1) $P < 0.01$, 2) $P < 0.01$; 与左肝静脉血比较,3) $P < 0.01$, 4) $P < 0.01$; 与 HAI 组右肝静脉血比较,5) $P < 0.01$; 与 PSIHP 组外周静脉血比较,6) $P < 0.01$

2.2 病理检查结果

HAI 组灌注结束及灌注后 24h 右肝(灌注区)均有明显的肝细胞浊肿,可见气球样细胞,肝细胞灶性坏死,可见嗜酸性小体,间质出血现象(图 2);左肝(未灌注肝脏)结构形态正常,肝细胞无变性现象。PSIHP 组灌注结束及灌注后 24h 右肝(灌注

区)均有明显的肝细胞浊肿,肝细胞片状坏死,小叶间炎症细胞浸润,小叶结构破坏,可见嗜酸性小体,含铁血黄素沉着和间质出血现象(图 3);左肝(未灌注肝脏)结构形态正常,肝细胞无变性现象。PSIHP 组右肝的病理变化重于 IHA 组。

图 2 HAI 组肝细胞灶性坏死 (HE × 400)

图 3 PSIHP 组肝细胞片状坏死 (HE × 400)

3 讨论

传统经皮介入 IHP 方法是经股静脉将双球囊导管置于肝静脉开口上、下端的肝段下腔静脉,用于肝静脉回流血的收集,肝静脉血经过灌注后回输体内^[6,7]。但该方法仍需将下腔静脉远端血液经过体外旁路回输到上腔静脉系统,操作较复杂,且较常导致内脏淤血和低血压^[8],同时全肝被隔离灌注,未被肿瘤累及的肝叶在 IHP 时也受到缺血缺氧及高浓度化疗药物的损害。使肝再生及储备功能受到影响,进而限制了 IHP 的时间、频率及药物剂量。本研究采用改良 PSIHP 技术,将药物灌

注导管超选择性插入需行灌注肝叶的供血动脉,利用球囊阻断肝上腔静脉,避免高浓度化疗药物直接进入体循环,且将阻断平面以下腔静脉血直接引入碳肾滤过血路,滤过化疗药后经右颈静脉通路回输体循环,设备较为简单,易于临床开展。

研究表明,在相同药物浓度灌注的情况下,PSIHP 组灌注区域血药浓度明显高于 HAI 组 ($P < 0.05$),提示隔离后灌注药物局限于灌注区域,可能与球囊隔离后肝静脉血流速度减慢,药物积聚达到较高的血药浓度有关,故比单纯经肝动插管灌注化疗可能具有更好的疗效。两组灌注区域血

药浓度明显高于未灌注区域血药浓度,说明两肝叶间化疗药物的交通渗漏较少。两组灌注区域血药浓度均显著高于外周血($P < 0.01$),但外周血药浓度 HAI 组显著高于 PSIHP 组($P < 0.01$),提示,灌注后两组药物主要集中在灌注区域肝脏,但 PSIHP 组经 CHP 过滤后渗漏入系统循环血的药物浓度明显低于 HAI 组,说明 CHP 对药物过滤效果较好。

本研究结果表明,PSIHP 组与 HAI 灌注区域肝脏均有不同程度的损害,表现为肝细胞浊肿、肝小叶结构改变等,但 PSIHP 组灌注肝脏有出血及肝细胞坏死现象,说明隔离灌注能加重灌注区肝脏组织损伤。两组未灌注肝脏未发现明显损伤性病理改变,说明未灌注区肝脏组织未发生损伤。结果提示,PSIHP 能达到较好的灌注效果,比单纯肝动脉灌注化疗具有更佳的治疗效果。本文药代动力学研究表明,在经皮选择性隔离灌注化疗的条件下,使用活性炭灌流可以有效地对肝静脉血中的 5-FU 起到清除作用,在提高局部肝叶化疗药物浓度的同时,可以更加有效地降低周围血液中的化疗药物浓度,从而达到既增强化疗效果又降低全身化疗副作用的目的。

相比传统肝脏隔离灌注技术,本文选择性肝脏隔离灌注技术既能达到传统肝脏隔离灌注化疗的效果,从理论上又具有以下优势:(1)靶向效应更佳,灌注部位更为集中,有利于提高局部药物浓度及疗效;(2)灌注过程中,未被灌注的肝脏其血液供应及回流均不受影响,而且无高浓度化疗药物的毒性损害,避免了正常肝组织的损害,有利于肝组织的再生和肝功能的代偿;(3)操作较传统 IHP

简单,内脏和下腔静脉瘀血程度轻,对血流动力学及肝功能影响小,便于反复多次应用,为重复治疗提供了可靠的保证,具有广泛的临床应用前景。

参考文献:

- [1] Creech JO, Kremenz ET, Winblad JN, Chemotherapy of cancer: Regional perfusion utilizing an extracorporeal circuit [J]. *Ann Surg*, 1958, 148(2): 616 - 632.
- [2] Ku Y, Iwasaki T, Fukumoto T, *et al.* Induction of long-term remission in advanced hepatocellular carcinoma with percutaneous isolated liver chemoperfusion [J]. *Ann Surg*, 1998, 227(2): 519 - 526.
- [3] Ku Y, Tominaga M, Iwasaki T, *et al.* Isolated hepatic perfusion chemo-therapy for unresectable malignant hepatic tumors [J]. *Int J Clin Oncol*, 2002, 7(1): 82 - 90.
- [4] 吕新生. 肝脏隔离灌注化疗治疗肝脏恶性肿瘤[J]. *中国普通外科杂志*, 1999, 8(2): 83 - 84.
- [5] 李香兰, 梁秀秀, 吴玉波, 等. 5-氟脲嘧啶在荷瘤鼠血液及瘤体中的代谢分布[J]. *实用肿瘤学杂志*, 2001, 15(2): 95 - 97.
- [6] Ku Y, Iwasaki T, Fukumoto T, *et al.* Induction of long-term remission in advanced hepatocellular carcinoma with percutaneous isolated liver chemoperfusion [J]. *Ann Surg*, 1998, 227(2): 519 - 526.
- [7] Curley SA, Byrd DR, Newman RA, *et al.* Reduction of systemic drug exposure after hepatic arterial infusion of doxorubicin with complete hepatic venous isolation and extracorporeal chemofiltration [J]. *Surgery*, 1993, 114(2): 579 - 585.
- [8] Ku Y, Fukumoto T, Iwasaki T, *et al.* Single catheter technique of hepatic venous isolation and extracorporeal charcoal hemoperfusion for malignant liver tumor [J]. *Ann J Surg*, 1997, 173(2): 103 - 109.

关于优先处理、录用课题论文的启示

为及时反映全国各地临床医学的新成果、新技术,本刊将对获得国家、省、市等各类科研基金资助、立项课题的来稿,尽快审稿,对可用稿件尽快刊登。敬请全国各地医药科研临床工作者踊跃投稿。投稿时请附相关证明材料、资助项目文件的复印件、单位介绍信,并在稿件左下方脚注中注明基金资助项目名称、编号。