

[文章编号] 1000-4718(2008)12-2378-04

前列地尔 Lipo-PGE₁ 干预肝脏血流灌注的实验研究*

李家平¹, 周奇², 王海林³, 谭国胜¹, 陈伟¹, 杨建勇^{1Δ}¹中山大学附属第一医院介入放射科,广东广州 510080;²中山大学附属第一医院黄埔院区外科一区,广东广州 510700;³广州市第一人民医院放射科,广东广州 510045)

[摘要] 目的:探讨前列地尔脂微球(liposome prostaglandin E₁, Lipo-PGE₁)不同用药时间和途径对肝脏血流灌注的作用机制。方法:选取健康成年犬 12 只,经左小隐静脉注射 Lipo-PGE₁ 1 μg/kg,速度均为 0.05 μg·kg⁻¹·min⁻¹。分别于 0 min、5 min、15 min、30 min 后行肝脏 CT 灌注成像(computed tomography perfusion imaging, CTPI)扫描,计算肝动脉灌注量(hepatic arterial perfusion, HAP)、门静脉灌注量(portal vein perfusion, PVP)、总肝灌注量(total liver perfusion, TLP),对照分析不同时间 Lipo-PGE₁ 对肝脏血流灌注的影响。选取健康成年犬 24 只,随机平均分成 4 组:对照组、外周静脉用药组、肝动脉组、肠系膜上动脉组。Lipo-PGE₁ 的用量均为 1 μg/kg、用药速度均为 0.05 μg·kg⁻¹·min⁻¹,0.9%生理盐水用量为 20 mL。各组用药 5 min 后行肝脏 CTPI,比较分析不同途径给予 Lipo-PGE₁ 对肝脏血流灌注的影响。结果:经外周静脉注射 Lipo-PGE₁ 0 min、5 min、15 min、30 min 后 CTPI 测量的 HAP (mL·min⁻¹·mL⁻¹) 分别为:0.22 ± 0.65、0.24 ± 0.65、0.22 ± 0.69、0.22 ± 0.06; PVP (mL·min⁻¹·mL⁻¹):1.22 ± 0.40、1.88 ± 0.59、1.55 ± 0.55、1.29 ± 0.57; TLP (mL·min⁻¹·mL⁻¹) 分别为:1.44 ± 0.42、2.12 ± 0.61、1.77 ± 0.56、1.51 ± 0.58。方差分析显示 HAP 组间比较无显著差异($F=0.249, P>0.05$),而 PVP、TLP 组间比较有显著差异($F=3.812, P<0.05$)、($F=3.805, P<0.05$)。5 min 组 PVP、TLP 增加最为显著,15 min、30 min 时两者仍处于高值水平。对照组和外周静脉组、肝动脉组、肠系膜上动脉组的 HAP (mL·min⁻¹·mL⁻¹) 分别为:0.22 ± 0.06、0.24 ± 0.06、0.31 ± 0.07、0.26 ± 0.05; PVP (mL·min⁻¹·mL⁻¹) 分别为 1.28 ± 0.38、2.33 ± 0.41、2.37 ± 0.55、2.83 ± 0.94; TLP (mL·min⁻¹·mL⁻¹) 分别为:1.50 ± 0.40、2.57 ± 0.42、2.67 ± 0.58、3.09 ± 0.94。方差分析显示 HAP 组间比较无显著差异($F=2.248, P>0.05$),而 PVP、TLP 组间比较有显著差异($F=6.892, P<0.01$)、($F=7.802, P<0.01$)。经肠系膜上动脉给药较其它途径给药 PVP、TLP 增加趋势更为显著。结论:Lipo-PGE₁ 能显著增强肝脏血流灌注,且主要影响门静脉灌注分量,介入技术可为快速改善肝血流灌注提供有效途径。

[关键词] 肝;灌注;前列地尔;介入技术;脂微球-PGE₁

[中图分类号] R364.1 [文献标识码] A

Intervention of Lipo-PGE₁ on liver blood perfusion by different time and medication: a empirical study

LI Jia-ping¹, ZHOU Qi², WANG Hai-ling³, TAN Guo-sheng¹, CHEN Wei¹, YANG Jian-yong¹

¹Department of Interventional Radiology, The First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China; ²The First Surgery Department of Huangpu Branch, The First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510700, China; ³Department of Radiology, The First People Hospital of Guangzhou City, Guangzhou 510045, China. E-mail: jpli3s@medmail.com.cn

[ABSTRACT] AIM: To explore the effect and mechanism of liposome prostaglandin E₁ (Lipo-PGE₁) on liver blood perfusion by different time and medication. METHODS: Twelve healthy adult dogs were injected with Lipo-PGE₁ 1 μg/kg via left small saphenous vein at speed of 0.05 μg·kg⁻¹·min⁻¹. Liver computed tomography perfusion imaging

[收稿日期] 2008-04-30 [修回日期] 2008-09-10

* [基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No. 30270417)

Δ 通讯作者 E-mail: jpli3s@medmail.com.cn.

(CTPI) was performed on 0, 5, 15 and 30 min, and the value of hepatic arterial perfusion (HAP), portal vein perfusion (PVP) and total liver perfusion (TLP) among groups were compared. The impacts of Lipo - PGE₁ on liver haemodynamics at different time were investigated. Twenty - four health dogs were randomly divided into four groups: control group, peripheral vein group, hepatic artery group and superior mesenteric artery group. Liver CTPI was performed at 5 min after 1 μg/kg Lipo - PGE₁ administration in those groups. The values of HAP, PVP and TLP were compared and effects of Lipo - PGE₁ on liver blood flow by different medication were observed. **RESULTS:** The values of liver perfusion (mL · min⁻¹ · mL⁻¹) at 0, 5, 15 and 30 min after 1 μg/kg Lipo - PGE₁ administration via vein were as follows: HAP: 0.22 ± 0.65, 0.24 ± 0.65, 0.22 ± 0.69, 0.22 ± 0.06; PVP: 1.22 ± 0.40, 1.88 ± 0.59, 1.55 ± 0.55, 1.29 ± 0.57; TLP: 1.44 ± 0.42, 2.12 ± 0.61, 1.77 ± 0.56, 1.51 ± 0.58, respectively. No significant difference in HAP among groups was observed, but in PVP and TLP, significant differences ($F = 3.812, P < 0.05$; $F = 3.805, P < 0.05$) among groups were found. The values of PVP and TLP were most obviously increased at 5 min, and the values of PVP and TLP were still on the high level at 15 min and 30 min. The values of liver perfusion (mL · min⁻¹ · mL⁻¹) by different medication were as follows: HAP: 0.22 ± 0.06, 0.24 ± 0.06, 0.31 ± 0.07, 0.26 ± 0.05; PVP: 1.28 ± 0.38, 2.33 ± 0.41, 2.37 ± 0.55, 2.83 ± 0.94; TLP: 1.50 ± 0.40, 2.57 ± 0.42, 2.67 ± 0.58, 3.09 ± 0.94, respectively. No significant difference in HAP among groups ($F = 2.248, P > 0.05$) was found, but in PVP and TLP group, significant differences ($F = 6.892, P < 0.01$; $F = 7.802, P < 0.01$) among groups were observed. In addition, superior mesenteric artery group showed higher value of PVP and TLP than other methods. **CONCLUSION:** Lipo - PGE₁ obviously increases liver blood perfusion, especially for portal vein perfusion. Interventional technology provides an effective pathway to improve hepatic perfusion.

[**KEY WORDS**] Liver; Perfusion; Alprostadil; Interventional technology; Liposome prostaglandin E₁

Lipo - PGE₁ 是将普通 PGE₁ 溶于脂肪油中,经磷脂乳化分散于水相制成平均粒径为 0.2 μm 的脂质微球乳剂,该药理论上对肝脏的保护有着巨大的潜力,是近年来肝血流研究领域中的热点之一^[1-3],但大多数相关文献集中于其在肝内代谢的变化和对肝血管内血流的观察,缺乏基于肝窦微循环水平的血流灌注的检测与分析。我们借助 CT 灌注成像新技术,观察 Lipo - PGE₁ 不同时间和用药途径对肝脏血流灌注的影响,旨在深入探讨 Lipo - PGE₁ 对肝脏保护的作用机制,此类研究在国内外尚未见报道。

材 料 和 方 法

1 研究对象

健康杂种犬 24 只,雄:雌 = 16:8,体重 11.5 - 15.0 kg(中山大学动物实验中心提供),进入本实验室饲养 1 周,单笼喂养观察。动物室光照充足,通风良好,室温控制在 20 - 25 °C,湿度为 50% - 70%,按常规定期消毒。

2 方法

2.1 选取实验犬 12 只,经左小隐静脉注射 Lipo - PGE₁ 均 1 μg/kg,速度均为 0.05 μg · kg⁻¹ · min⁻¹。分别于 0、5、15 和 30 min 后行肝脏 CT 灌注成像,计算 HAP、PVP、TLP 并进行对照分析,观察 Lipo - PGE₁ 对肝血流影响的时效关系。

2.2 选取实验犬 24 只,随机平均分成 4 组:对照

组:经左小隐静脉注射 0.9% NS;外周静脉用药组:经左小隐静脉注射 Lipo - PGE₁;肝动脉组:肝动脉插管注射 Lipo - PGE₁;肠系膜上动脉组:肠系膜上动脉插管注射 Lipo - PGE₁。Lipo - PGE₁ 的用药量均为 1 μg/kg、用药速度均为 0.05 μg · kg⁻¹ · min⁻¹,0.9% NS 为 20 mL。用药 5 min 后行肝脏 CT 灌注成像,计算 HAP、PVP、TLP 并进行对照分析,观察不同途径给予 Lipo - PGE₁ 对肝血流的影响。

3 CT 灌注成像

CTPI 采用 Toshiba Aquilion64 排螺旋 CT 机,选取实验犬同时含有肝脏、脾脏、腹主动脉和门静脉的层面,进行 CT 动态增强扫描(120 kV,150 mAs,层厚 8 mm,扫描时间 1 s,扫描间隔 1 s,连续扫描 82 次),经左小隐静脉高压注射器团注碘普罗胺(Ultravist 300 mgI/mL),量 1mg/kg,流速 2.5 mL · s⁻¹,采用 Vetra2 work station 分析图像,舍弃因呼吸运动和技术因素引起移动较大的层面,分别在腹主动脉、门静脉、肝脏选取感兴趣区(region of interest, ROI)测定 CT 值(HU),取增强的 CT 值(ΔHU)绘制时间 - 密度曲线(time density curve, TDC)。腹主动脉和门静脉的 ROI 与血管管径相似;肝脏的 ROI 沿脏器边缘绘制,可见肝叶的大部分,避开肝内大血管。肝脏血流灌注参数的计算采用非去卷积法。

4 介入方案

术前禁食 12 h,3% 戊巴比妥钠(1 mL · kg⁻¹)静脉麻醉下,常规消毒铺巾,采用常规 Seldinger 技术,

经股动脉穿刺后插入 4F 导管鞘和 4FCobra 管,选择性插管至肝动脉、肠系膜上动脉造影,留管固定准备行 Lipo - PGE₁ 灌注。

5 统计学处理

数据以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,对不同途径给予 Lipo - PGE₁ 和经外周静脉灌注 Lipo - PGE₁ 后不同时间肝血流灌注量的比较采用单因素方差分析 (One - way ANOVA),以双侧 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 经左小隐静脉灌注 Lipo - PGE₁ 0 min、5 min、15 min、30 min 后 CTPI 测量的 HAP ($\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{mL}^{-1}$) 分别为: 0.22 ± 0.65 、 0.24 ± 0.65 、 0.22 ± 0.69 、 0.22 ± 0.06 ; PVP ($\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{mL}^{-1}$) 分别为: 1.22 ± 0.40 、 1.88 ± 0.59 、 1.55 ± 0.55 、 1.29 ± 0.57 ; TLP ($\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{mL}^{-1}$) 分别为: 1.44 ± 0.42 、 2.12 ± 0.61 、 1.77 ± 0.56 、 1.51 ± 0.58 。方差分析显示 HAP 组间比较无显著差异 ($F = 0.249, P > 0.05$), 而 PVP、TLP 组间比较有显著差异 ($F = 3.812, P < 0.05$)、($F = 3.805, P < 0.05$)。其中 5 min 组 PVP、TLP 增加最为显著,且 15 min、30 min 时两者仍处于高值水平,见图 1。

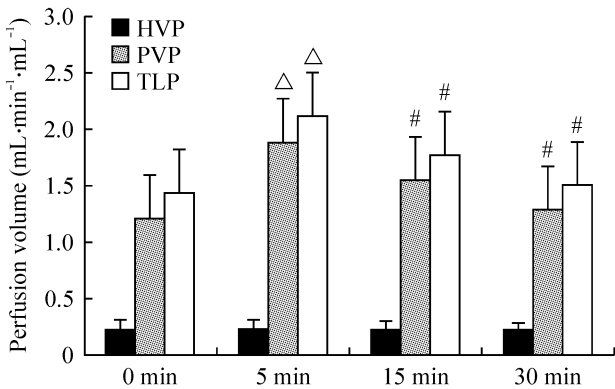


Fig 1 The change of liver perfusion volume by different time after 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ Lipo - PGE₁ administration via left small saphenous vein of dogs. HAP: hepatic artery perfusion; PVP: portal vein perfusion TLP: total liver perfusion. $\bar{x} \pm s, n = 12. \#P < 0.05, \Delta P < 0.01$ vs 0 min group.

图 1 经犬左小隐静脉注射 Lipo - PGE₁ 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 不同时间后肝各血流灌注量变化

2 对照组和外周静脉组、肝动脉组、肠系膜上动脉组的 HAP ($\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{mL}^{-1}$) 分别为: 0.22 ± 0.06 、 0.24 ± 0.06 、 0.31 ± 0.07 、 0.26 ± 0.05 ; PVP ($\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{mL}^{-1}$) 分别为 1.28 ± 0.38 、 $2.33 \pm$

0.41 、 2.37 ± 0.55 、 2.83 ± 0.94 ; TLP ($\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{mL}^{-1}$) 分别为: 1.50 ± 0.40 、 2.57 ± 0.42 、 2.67 ± 0.58 、 3.09 ± 0.94 。方差分析显示 HAP 组间比较无显著差异 ($F = 2.248, P > 0.05$), 而 PVP、TLP 组间比较有显著差异 ($F = 6.892, P < 0.01$)、($F = 7.802, P < 0.01$)。其中经肠系膜上动脉给药较其它途径给药 PVP、TLP 增加更为显著,见图 2。

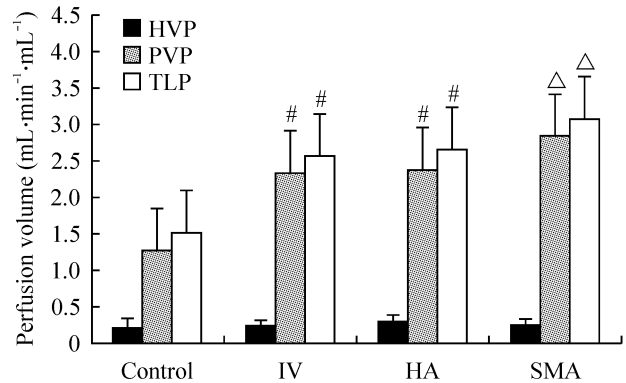


Fig 2 The comparison of liver perfusion volume by different Lipo - PGE₁ medication (1 $\mu\text{g}/\text{kg}$) after 5 min. IV: left small saphenous vein group; HA: hepatic artery group; SMA: superior mesenteric artery group. HAP: hepatic artery perfusion; PVP: portal vein perfusion TLP: total liver perfusion. $\bar{x} \pm s, n = 6. \#P < 0.01$ vs control group; $\Delta P < 0.05$ vs IV group, HA group.

图 2 不同途径给予 Lipo - PGE₁ 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 5 min 后肝各血流灌注量的比较

讨 论

肝功能的发挥依赖于活性肝细胞与血流灌注的相互作用,目前肝脏微循环血流测定方法主要是反射光谱法,但可见光的穿透力很弱,光导纤维的前端与肝表面接触的情况下,只能反映肝表面数微米深度的微循环状况。其它如激光多普勒、H₂ 清除率法和活体显微镜等检查手段的可操作性非常有限。螺旋 CT 具有卓越的时间和空间分辨率,已成功运用于测定心脏、脑及肝脏的血流灌注^[4-7]。本研究运用多层螺旋 CT 灌注成像观察 Lipo - PGE₁ 对肝血流的影响,试图为肝血流动力学的研究开拓新的思路。

本研究显示:经外周静脉推注 Lipo - PGE₁ 后肝血流灌注量存在着动态变化,其中 5 min 时血流灌注量最高,15 min 时仍维持高值水平,30 min 时回落到稍高于用药前的水平。同时发现用药后肝灌注量的变化主要来自于对门脉灌注量的调整,肝动脉灌注量虽有一定的增加趋势,但与用药前比较未见显著

差异。先前有报道^[8,9] PGE₁ 静脉给药对门静脉的血流影响不大,因为普通 PGE₁ 在体内代谢较快,每次通过肺循环近 90% 被灭活,常规剂量难以在肝脏积累达有效浓度,故对肝血流的影响较小。据此临床使用药量大,持续时间长,极易产生静脉炎,血管疼痛,头痛等不良反应。而 Lipo - PGE₁ 一次性静脉推注仅 5 min 后肝血流灌注量即可升至峰值,并且这种有利于肝脏微循环和肝细胞代谢的血流变化可持续较长时间(30 min)。Lipo - PGE₁ 具有靶向聚集于炎症明显的部位和病变血管的特性,对处于病变状态下的肝脏微血管床理论上会积聚更多的前列腺素,但血流灌注量出现高峰的时间是提前还是推迟有待于进一步研究。

本研究发现不同途径给予 Lipo - PGE₁ 后肝脏血流灌注的变化也各有特点:其中经肝动脉给药后肝动脉灌注量明显增加,但对门脉的血流灌注的影响不大。经肠系膜上动脉给药门脉灌注量增加较其它方法更为明显,同时肝动脉灌注量也高于外周静脉给药方式。Lipo - PGE₁ 在大小肠内基本不吸收,因此可以保持较高血药浓度回流至门静脉发挥作用,门脉血流中来自肠系膜上静脉的血流成分内富含大量的肝营养因子,对肝脏正常代谢和损伤修复都意义重大^[10,11]。肝肿瘤的介入治疗常需栓塞肝动脉,在对肿瘤控制的同时不可避免地造成正常肝细胞的缺血缺氧,此时肝脏只能依赖门脉血流满足血流灌注和代谢需要。介入技术可将导管便捷地插入肝动脉或肠系膜上动脉,实现多次、持续灌注给药,对缺血性治疗后肝组织的保护具有积极的临床意义。

[参 考 文 献]

- [1] Seo KY, Chung KY, Km YS, et al. Effect of Lipo - PGE₁ on ischemia - reperfusion injury and endothelin - 1 concentrations after canine partial liver transplantation [J]. *Transplant Proc*, 2003, 35 (1):122 - 125.
- [2] Yang H, Majno P, Morel P, et al. Prostaglandin E (1) protects human liver sinusoidal endothelial cell from apoptosis induced by hypoxia reoxygenation [J]. *Microvasc Res*, 2002, 64(1):99 - 103.
- [3] 杨 扬,蔡常洁,陆敏强,等. 凯时对移植肝脏血流的影响[J]. *中华器官移植杂志*,2004, 25 (1): 10 - 12.
- [4] van der Schaaf I, Wermer MJ, van der Graaf Y, et al. Prognostic value of cerebral perfusion - computed tomography in the acute stage after subarachnoid hemorrhage for the development of delayed cerebral ischemia [J]. *Stroke*, 2006, 37(2): 409 - 413.
- [5] Rumberger JA, Feiring AJ, Lipton MJ, et al. Use of ultrafast computed tomography to quantitate myocardial perfusion: a preliminary report [J]. *Am Coll Cardiol*,1987,9 (1):59 - 69.
- [6] 李家平,陈 伟,杨建勇,等. 肝脏 CT 灌注成像测定肝有效血流量的准确性与可重复性研究[J]. *中华放射学杂志*,2007,41(1):51 - 54.
- [7] 江 利,杨建勇,谢洪波,等. CT 灌注成像对肝硬化血流动力学的临床研究[J]. *中华放射学杂志*,2004,38 (10):1081 - 1086.
- [8] Matsuura Y, Nishi S, Kariya N, et al. The effects of norepinephrine and prostaglandin E₁ on pharmacokinetics of lidocaine in isolated perfused rat liver [J]. *Life Sci*, 2001, 23 (18):2123 - 2129.
- [9] Khandoga A, Biberthaler P, Messmer K, et al. Platelet - endothelial cell interactions during hepatic ischemia - reperfusion *in vivo*: a systematic analysis [J]. *Microvasc Res*,2003,65(2):71 - 77.
- [10] Vorobioff J, Bredfeldt JE, Groszmann RJ. Increased blood flow through the portal system in cirrhotic rats [J]. *Gastroenterology*,1984,87(5):1120 - 1126.
- [11] Starzal TE, Porter KA, Kashiwagi N, et al. The effect of diabetes mellitus on portal blood hepatotrophic factors in dogs [J]. *Surg Gynecol Obstet*,1975,140(4):549 - 562.

欢迎浏览《中国病理生理杂志》2007 年期刊

《中国病理生理杂志》2007 年发表的文章已发送到本刊网站(www. CJPP. net)“过刊浏览”,欢迎广大读者浏览、下载;本刊其它年份发表的文章也将陆续发送到网上,敬请留意。