

• 基础与实验研究 •

Transarterial embolization therapy with liquid embolic agent poly-2-hydroxymethyl methacrylate-co-methyl methacrylate for rabbit VX2 liver tumors

ZHANG Qiang¹, LI Bin², LI Xiaoguang^{2*}, GAO Yi¹

(1. Department of Interventional Radiology, Anyang Area Hospital, Anyang 455000, China; 2. Center of Minimally Invasive Treatment, Beijing Hospital, Beijing 100730, China)

[Abstract] **Objective** To explore the feasibility and efficiency of liquid embolic agent poly-2-hydroxymethyl methacrylate-co-methyl methacrylate (HEMA-MMA) in transarterial embolization therapy for rabbit VX2 liver tumors. **Methods** Liver VX2 tumor rabbit models were inoculated with the method of percutaneous CT-guided implantation of small fragment of tumor into the left lobe of liver, and were embolized after 21 days inoculation. One model was embolized with the mixture of HEMA-MMA and carbonyl iron powder to evaluate the diameters of embolized vessels. The remaining models were treated with pure HEMA-MMA subsegmental embolization or selective embolization (SSE or SE). Plain CT scans immediate postoperation, on the 1st day and 3rd day after operation were performed, while enhanced CT scans on the 7th, 14th, 28th and 42nd day after operation were performed. Residual tumor was defined as delayed enhancement around the necrotic zone. When detected residual tumor or metastasis, the model was followed up for another 7 days and then was harvested for histopathological examination. If there was no residual tumor nor metastasis 42 days after operation, which meant complete necrosis, the liver was harvested for histopathological examination. Transaminase and bilirubin was performed preoperation and on the 1st, 3rd, 7th, 10th and 14th day after operation. **Results** Eleven rabbits were successfully inoculated VX2 tumors. Embolization agent entered into tumor vessels with inner diameter of 30—300 μm . Five rabbits underwent SSE, and the other 5 were embolized with SE. The embolic agent demonstrated high density and obviously deposited in surrounding zone of tumor on CT images immediate after operation, while density of the surrounding zone decreased accompanied on 1st day CT images after operation. Density of the tumor decreased and became homogeneous on 3rd day CT images. In group A, no residual tumor nor metastasis were detected during follow-up period, whereas complete coagulative necrosis of the total tumor was observed on histopathologic images. In group B, residual tumors were found in 4 rabbits on the 14th day after operation, located in the periphery of the tumor, and coagulative necrosis was also observed; necrosis and non-enhancing were found in the remaining 1 rabbit, while multiple metastases occurred in the lung and liver. During follow-up, liver enzymes increased and reached maximum 3 days after operation and gradually declined and recovered to normal 7 days after operation. **Conclusion** HEMA-MMA can be used as embolic agent for embolization of rabbit VX2 liver tumors, which can enter tumor vessels with diameter of 30—300 μm . Subsegmental embolization with HEMA-MMA may induce complete necrosis of VX2 liver tumor in rabbit models.

[Key words] Poly-2-hydroxymethyl methacrylate-co-methyl methacrylate; Embolization, therapeutic; Liver neoplasms; Rabbits

DOI: 10.13929/j.1672-8475.201802024

[第一作者] 张强(1980—),男,河南开封人,博士,主治医师。研究方向:血管及肿瘤介入治疗。E-mail: hnzhangqiang2082@sina.com

[通信作者] 李晓光,北京医院肿瘤微创治疗中心,100730。E-mail: xglee88@126.com

[收稿日期] 2018-02-25 [修回日期] 2018-05-21

甲基丙烯酸羟乙酯共聚物液体栓塞剂栓塞 治疗兔 VX2 肝肿瘤

张 强¹, 李 彬², 李晓光^{2*}, 高 毅¹

(1. 河南安阳地区医院介入科, 河南 安阳 455000; 2. 北京医院肿瘤微创治疗中心, 北京 100730)

[摘要] **目的** 探讨甲基丙烯酸羟乙酯共聚物液体栓塞剂(HEMA-MMA)栓塞兔 VX2 肝肿瘤的可行性及有效性。**方法** 采用 CT 引导下“体外预装示踪一步植入技术”制作兔肝 VX2 肿瘤模型, 21 天后行肿瘤栓塞治疗。将少量炭基铁粉与栓塞剂混合, 栓塞 1 只模型, 测量其进入血管的内径, 对其余肿瘤模型应用 HEMA-MMA 进行栓塞。A 组栓塞终点为肝亚段栓塞(门静脉分支显影), B 组栓塞终点为肿瘤染色消失, 保留肝左动脉主干, 各 5 只。术后即刻及第 1、3 天行 CT 平扫, 术后第 7、14、28、42 天行增强 CT 扫描, 明确有无残余瘤及转移。发现残余瘤或转移时, 再随访 1 周, 处死实验兔取材。若术后观察 42 天无残余瘤及转移, 则视为肿瘤完全栓塞坏死, 处死实验兔取材, 行病理学检查。于术前 1 天和术后第 1、3、7、10、14 天抽取耳缘静脉血, 检测转氨酶及胆红素。**结果** 11 只实验兔造模成功。栓塞剂可进入内径 30~300 μm 的肿瘤动脉内。术后即刻 CT 显示肿瘤周边高密度, 术后第 1 天肿瘤周边密度减低, 中心区密度升高, 术后第 3 天肿瘤肿胀, 密度均匀, 低于正常肝组织。增强 CT 示 A 组肝内病变均完全坏死, 无强化, 术后观察 42 天无残余瘤及转移, 肿瘤与肝组织分界清, 肿瘤完全坏死机化, 周边可见纤维组织包裹; B 组术后第 14 天 4 只存在肝内残余瘤, 位于肿瘤周边, 坏死区为凝固性坏死, 1 只肝内病变坏死无强化, 但肺及肝内均见多发转移。术后兔转氨酶逐渐升高, 第 3 天达到高峰, 7 天后逐渐好转。**结论** HEMA-MMA 可用于栓塞治疗兔 VX2 肝肿瘤, 可进入内径为 30~300 μm 的肿瘤血管; 采用该栓塞剂进行肝亚段栓塞, 可使肿瘤完全坏死。

[关键词] 甲基丙烯酸羟乙酯-甲基丙烯酸甲酯聚合物; 栓塞, 治疗性; 肝肿瘤; 兔

[中图分类号] R-332; R817 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1672-8475(2018)07-0434-05

以碘油为载体的 TACE 是治疗肝肿瘤的重要方法之一, 但碘油密度高, 易产生伪影, 影响术后观察病灶^[1-2]。近年来, 各类型颗粒栓塞剂在肝肿瘤栓塞治疗领域的应用逐渐增多^[3], 但有其缺点。液体栓塞剂均质, 易通过微导管, 可随血流进入肿瘤血管内并沉积, 彻底栓塞肿瘤毛细血管床。目前常用的液体栓塞剂为 α -氰基丙烯酸正丁酯(N-butyl-2-cyanoacrylate, NBCA)和乙烯-乙醇共聚物(ethylene vinyl alcohol copolymer, Onyx), 多用于栓塞神经系统肿瘤、头颈部及脊柱的富血供肿瘤^[4-5]。甲基丙烯酸羟乙酯共聚物(poly-2-hydroxymethyl methacrylate-co-methyl methacrylate, HEMA-MMA)为非黏附性液体栓塞剂, 已用于治疗脑及脊髓动静脉畸形^[6-7], 而国产 HEMA-MMA 栓塞剂的应用已有相关研究^[8-9]。本研究应用国产 HEMA-MMA 栓塞治疗兔 VX2 肝肿瘤模型, 观察其可行性及有效性。

1 材料与方法

1.1 实验材料 新西兰大白兔 12 只(北京协和医院实验动物中心提供), 雌雄不限, 3 个月龄左右, 体质量 3.0~3.5 kg。液体栓塞剂 HEMA-MMA(浙江欧贝

特医疗器械有限公司, 批号: 120501, 包装剂量: 2 ml), 穿刺系统(Terumo 4F 及 5F 穿刺鞘套装), 微导管套装(Progreat Terumo, Cook, ASAHI 3 种微导管), 炭基铁粉(ISP 公司), Siemens Artis Zeego DSA 机及 Siemens Prospective 2013A CT 机。

1.2 动物模型制作 采用 CT 引导下“体外预装示踪一步植入技术”^[9-10]于兔肝左叶外侧段种植肝肿瘤。2 周后行增强 CT 扫描, 电压 80 kV, 电流 120 mA, 经耳缘静脉注射对比剂碘海醇(350 mgI/ml), 剂量 1.5 ml/kg 体质量; 若肿瘤种植成功, 21 天后行栓塞治疗。

1.3 肝肿瘤栓塞 将兔全身麻醉后保定于治疗床, 于隐动脉置管^[11], 以微导管超选择至肝左动脉。栓塞前注入 20%乙醇 0.30 ml 置换微导管内对比剂及生理盐水, 栓塞剂推注速度 0.30 ml/min。根据栓塞终点不同分为 A、B 两组。A 组: 栓塞终点为门静脉显影(肝亚段栓塞), B 组: 栓塞终点为肿瘤染色消失, 肿瘤供血动脉主干通畅。记录 2 组栓塞剂用量。

检测栓塞血管水平: 取 1 只荷瘤兔, 将 HEMA-MMA 与 0.5 mg 炭基铁粉混合振荡 30 min, 之后进行栓塞操作。术后即刻 CT 扫描, 并处死动物进行取材。

将标本采用 4% 多聚甲醛固定、石蜡包埋,行亚甲蓝及 HE 染色,于光学显微镜(Olympus BX40)下观察,测量有栓塞剂进入的血管的内径。

1.4 随访及疗效评价 术前 1 天和术后第 3、7、10、14 天分别取耳缘静脉血,检测转氨酶及胆红素。

术后即刻及第 1、3 天行 CT 平扫,术后第 7、14、28、42 天行增强 CT 扫描,采用 Siemens Syngo 系统分析图像。

术后增强 CT 扫描示密度均匀一致、边界清楚的无强化区为肿瘤完全坏死;若完全坏死区周围出现延迟强化,则为肿瘤未完全坏死,存在残余活性肿瘤(残余瘤)。

若 CT 发现残余存活肿瘤或肿瘤转移,继续随访 7 天,之后处死实验兔取材。若术后 42 天无残余瘤及转移,则为完全栓塞,处死实验兔取材。

2 结果

11 只实验兔造模成功。CT 平扫肿瘤为低密度,增强扫描动脉期呈“环状”强化,延迟扫描呈“向心性强化”。A 组和 B 组各 5 只。

羰基铁粉示踪的栓塞剂亚甲蓝染色呈深蓝色,HE 染色为褐色或棕黄色。检测栓塞血管水平发现,栓塞剂可进入内径 30~300 μm 的动脉内(图 1)。

A 组肿瘤最大径(1.76 ± 0.35)cm,栓塞剂用量 0.21~0.46 ml,平均(0.35 ± 0.05)ml;术后即刻 CT 扫描,栓塞剂沉积于肿瘤周边,呈高密度,中心区相对低密度;术后第 1 天 CT 平扫,肿瘤周围区密度减低,

中心密度升高;术后第 3 天肿瘤肿胀,密度均匀,但较正常肝组织低,术后第 7 天增强 CT 扫描,肿瘤区为低密度的无强化区;术后第 42 天随访无残余瘤及转移。大体标本见坏死肿瘤与正常肝组织分界清楚;病理示完全坏死区、周围机化组织及正常肝组织分界清楚;完全坏死区表现为红染无结构,包裹的机化组织显示为层状分布的纤维组织及纤维细胞(图 2、3)。

B 组肿瘤最大径(1.89 ± 0.38)cm,栓塞剂用量 0.23~0.45 ml,平均(0.28 ± 0.06)ml。术后平扫及增强 CT 表现与 A 组相似。术后第 14 天 4 只兔肝内存在残余瘤,位于肿瘤周边,坏死区为凝固性坏死;1 只肝内病变坏死无强化,但肺及肝内均见多发转移瘤。坏死区为凝固性坏死,仍可见坏死肿瘤细胞及瘤团轮廓;残余存活肿瘤细胞大小不等,核大深染,呈粗颗粒状(图 4)。

A、B 组实验兔术后均出现食欲差、活动少,3~5 天缓解,术后转氨酶及胆红素逐渐升高,第 3 天达高峰,7 天后逐渐好转,14 天基本恢复至术前水平(表 1)。

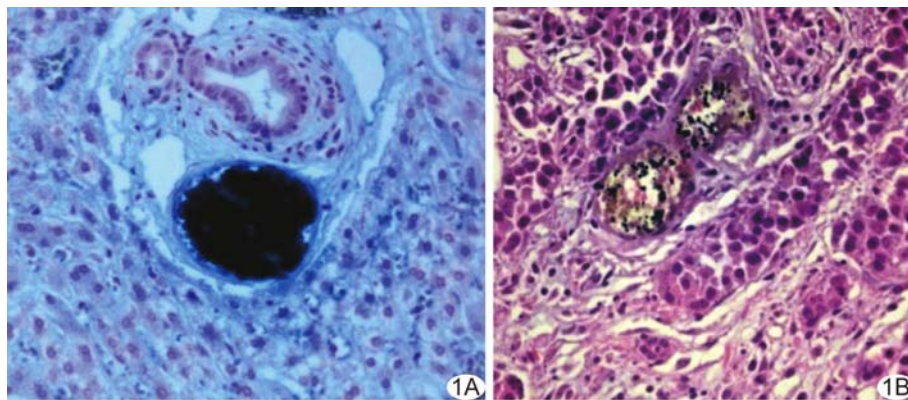


图 1 栓塞剂用于栓塞兔 VX2 肝肿瘤时进入血管水平的检测 A. 栓塞血管内径约 100 μm (亚甲蓝, $\times 100$); B. 栓塞血管内径约 30 μm (HE, $\times 400$)

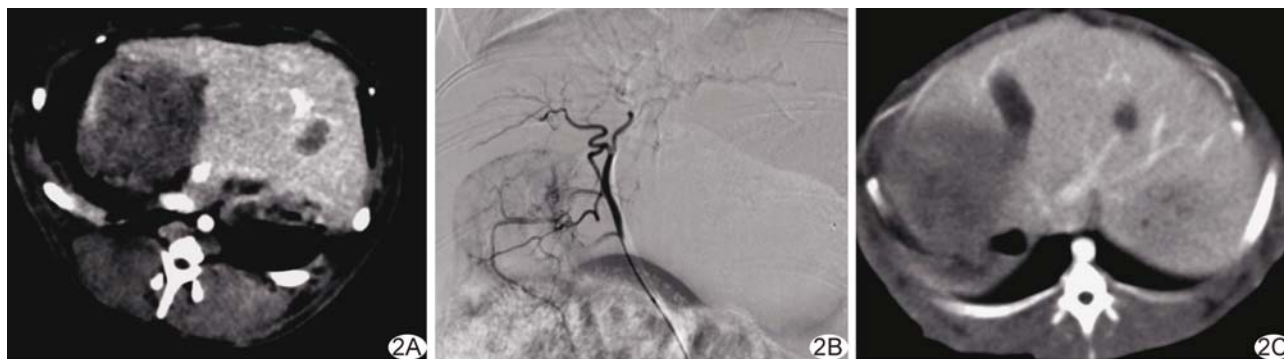


图 2 肝亚段栓塞治疗兔 VX2 肝肿瘤 A. 术前 CT 示肝左叶环状强化,约 1.98 cm $\times$ 1.69 cm; B. 超选择肝左动脉栓塞; C. 术后第 42 天增强 CT 扫描示病变缩小,约 1.01 cm $\times$ 0.86 cm

表 1 栓塞前后 VX2 肝肿瘤兔肝功能改变 ($\bar{x} \pm s$)

时间	谷丙转氨酶(U/L)	谷草转氨酶(U/L)
栓塞前 1 天	29.35±6.06	25.95±7.76
栓塞后		
第 3 天	148.43±21.72	213.50±29.76
第 7 天	85.23±8.98	60.48±6.36
第 10 天	50.30±6.23	29.70±2.19
第 14 天	27.90±3.93	28.60±1.46

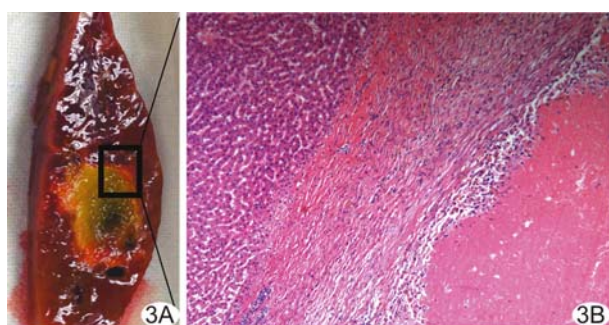


图 3 术后病理 A. 大体标本见病变与周围组织分界清楚; B. 肿瘤完全坏死区、包裹的纤维化组织及正常肝组织间分界清楚(HE, ×100)

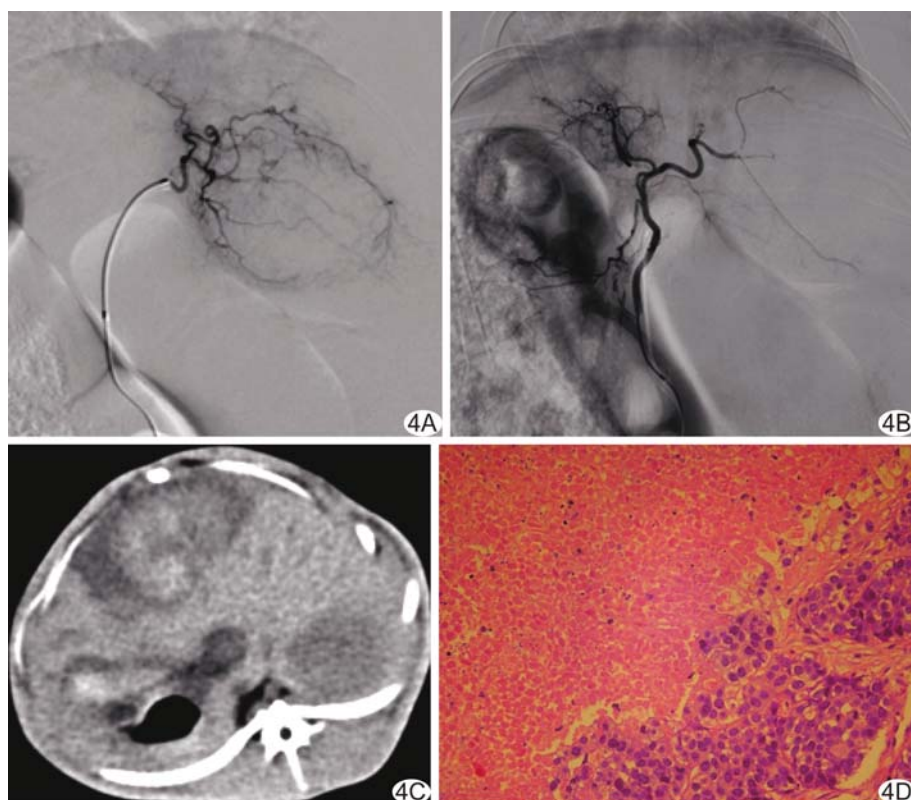


图 4 保留肿瘤供血动脉主干栓塞兔 VX2 肝肿瘤 A. 微导管进入肝左动脉造影示肿瘤呈类圆形染色; B. 术后染色消失, 肝左动脉主干通畅; C. 术后第 1 天 CT 平扫示肿瘤周围区密度减低, 中心区域密度升高; D. 病理示肿瘤部分凝固性坏死, 可见细胞轮廓及坏死的瘤细胞团, 残余肿瘤核大深染(HE, ×400)

3 讨论

本实验采用国产 HEMA-MMA 栓塞兔 VX2 肝肿瘤模型, 结果显示该栓塞剂可进入内径 30~300 μm 的肿瘤血管, 采用该栓塞剂对肝肿瘤模型进行亚段栓塞, 可使肿瘤完全坏死; 在保留供血动脉主干通畅的情况下, 也可使肿瘤部分坏死。笔者既往尝试以该栓塞剂栓塞肾肿瘤模型, 将肾动脉及肾包膜动脉完全栓塞, 发现可使肾肿瘤完全坏死^[9]。肝脏由肝动脉及门静脉双重供血, 肝肿瘤主要由肝动脉供血, 但位于肿瘤周围区域的病变门静脉可能参与供血, 故本研究采用亚段栓塞法和保留供血动脉主干通畅的方法观察 HEMA-MMA 栓塞肿瘤的有效性和安全性。

HEMA-MMA 为非黏附性液体, 由 HEMA-MMA、20%乙醇、碘海醇及注射用水组成, 遇生理盐水或血液时聚合物从溶液中析出而形成凝胶, 达到栓塞目的。HEMA-MMA 不透 X 线、黏度低, 可通过微导管反复栓塞, 流动性好, 聚合时间 3~5 min, 聚合前可随血流进入血管远端, 聚合物栓塞持久, 且对血管壁无损害, 生物相容性良好。Nakakuma 等^[12]报道, 碘

油可进入 20~200 μm 的肿瘤供血动脉, HEMA-MMA 与之相当, 故可作为栓塞剂, 栓塞肿瘤血管。

碘油进入人体后始终为液态, 若病变存在动静脉瘘, 易通过瘘口发生异位栓塞; 而 HEMA-MMA 兼具固体栓塞剂的特点, 出导管与血液接触后, 随血液流动而逐渐凝固, 异位栓塞风险较碘油更低。另外, HEMA-MMA 对兔肝功能的影响为一过性, 不予保肝药的情况下, 肝功能多于术后 1 周恢复。

其他液体栓塞剂如 NBCA、Onyx 已用于栓塞治疗神经系统肿瘤, 如脑膜瘤、脑富血供转移瘤、副神经节瘤及脊柱转移瘤的术前栓塞或姑息性栓塞^[4-5]。也有学者^[13]应用热碘油进行肝肿瘤栓塞实验, 但会损伤肿瘤供血动脉主干, 难以在临床应用。为预防导管堵塞, 以 HEMA-MMA 为栓塞剂时, 需要以 20%乙醇进

行冲管,目前认为浓度 $<30\%$ 的乙醇不会引起严重血管损害^[14]。

本研究的不足:①样本量较小;②受兔 VX2 肿瘤模型自身限制,兔肝动脉细小,且易痉挛,尽管使用 2.2F、甚至 1.9F 微导管,仍难以完全超选择栓塞;给予硝酸甘油后血管痉挛有时仍难以解除,对载瘤动脉远端血流产生影响,而栓塞剂需血流为载体,故影响栓塞效果;③未设置栓塞剂对照组。

总之,HEMA-MMA 可用于栓塞兔 VX2 肝肿瘤,其可进入内径为 $30\sim 300\ \mu\text{m}$ 的肿瘤血管;采用该栓塞剂进行肝亚段栓塞,可使肿瘤完全坏死。

[参考文献]

- [1] Miyayama S, Yamashiro M, Nagai K, et al. Evaluation of tumor recurrence after superselective conventional transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: Comparison of CT and gadoxetate disodium-enhanced MRI. *Hepatol Res*, 2016, 46(9):890-898.
- [2] 李玉泽,任克,王强,等. CT 灌注扫描评价兔 VX2 腹腔移植瘤放疗疗效. *中国医学影像技术*, 2013, 29(3):321-324.
- [3] Van Rosmalen BV, Rjs C, Bieze M, et al. Systematic review of transarterial embolization for hepatocellular adenomas. *Br J Surg*, 2017, 104(7):823-835.
- [4] Alaraj A, Dashti R, Mehta NK, et al. Augmentation of n-butyl cyanoacrylate embolization of cranial, head, and neck tumors by simultaneous infusion of 5% dextrose solution. *J Neurointerv Surg*, 2015, 7(6):463-470.
- [5] Michelozzi C, Januel AC, Cuvinciuc V et al. Arterial embolization with Onyx of head and neck paragangliomas. *J Neurointerv Surg*, 2016, 8(6):626-635.
- [6] Aikawa H, Kazekawa K, Tanaka A, et al. Clinicopathological investigation of AVMs embolized with HEMA-MMA. A new non-adhesive liquid material. *Interv Neuroradiol*, 2001, 7 (Suppl 1):175-180.
- [7] Kawaguchi T, Kawano T, Kaneko Y, et al. Transarterial embolization with HEMA-MMA of variant convexity-superior sagittal sinus dural arteriovenous fistula—case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 2000, 40(7):366-368.
- [8] 张国栋,刘作勤,赵成如,等. 国产甲基丙烯酸-2-羟基乙酯共聚物的研制. *实用放射学杂志*, 2008, 24(4):553-556.
- [9] 张强,郭子义,李彬,等. 甲基丙烯酸羟乙酯共聚物液体栓塞剂栓塞兔 VX2 肿瘤可行性及有效性的实验研究. *中华放射学杂志*, 2016, 50(3):223-228.
- [10] 含笑,胡茂能,吴鸿峰,等. 建立改良法兔 VX2 肝癌模型及肝动脉联合门静脉插管的应用. *中国介入影像与治疗学*, 2017, 14 (11):690-693.
- [11] 张强,郭子义,李彬,等. 隐动脉置管在兔肝肾动脉介入治疗中的应用. *介入放射学杂志*, 2015, 24(12):1090-1094.
- [12] Nakakuma K, Tashiro S, Hiraoka T, et al. Studies on anticancer treatment with an oily anticancer drug injected into the ligated feeding hepatic artery for liver cancer. *Cancer*, 1983, 52(12):2193-2200.
- [13] 独建库,李冠海,何伟华,等. 经皮瘤内注射联合肝动脉灌注热碘油治疗兔肝 VX2 瘤. *实用医药杂志*, 2013, 30(1):43-45.
- [14] 张强,王立志,李晓光,等. HEMA 共聚物液体栓塞剂经动脉栓塞兔肾的实验研究. *中国介入影像与治疗学*, 2015, 12(4):242-245.

消 息

《中国介入影像与治疗学》网站的域名为 www.cjiit.com,作者投稿请登录本刊网站(www.cjiit.com)主页,点击左上角“作者登录”进入,第一次投稿需完成作者注册;专家审稿请点击“审稿登录”进入。

为了便于广大作者、读者查阅本刊文献,本站提供从 2004 年起的过刊和现刊的全文检索。