



# 兔肝动脉插管两种穿刺途径的对照研究

刘文贵, 马 坤, 汪有锦, 沈湘蕾, 汪 维

(南京中医院大学附属江苏省中医院介入科, 南京 210029)

**【摘要】** **目的** 探讨实验兔肝动脉插管的路径和方法。**方法** 将新西兰白兔30只随机等分为外周静脉注射、肝动脉灌注、肝动脉碘化油栓塞、肝动脉明胶海绵颗粒栓塞及肝脏直接穿刺注射5组, 每只兔均给予临床等效剂量的榄香烯注射液。肝动脉插管均采用Seldinger操作技术, 按照实验兔编号的奇偶数分别穿刺耳动脉或股动脉, 一种途径失败可转换另一种穿刺途径。记录穿刺置管及肝动脉插管的操作时间、成功率及并发症信息。抽取所有实验兔给药后多时段的静脉血用于药代动力学分析。**结果** 穿刺兔耳动脉和股动脉的成功率分别为55.6% (5/9, 单侧2只, 两侧3只)和88.9% (16/18, 单侧12只, 两侧4只), 经兔耳动脉和股动脉行肝动脉插管的成功率分别为0% (0/5)和100% (16/16), 操作时间分别为 $28.4 \pm 13.6$ 和 $33.9 \pm 19.6$  min。除肝脏直接穿刺组及股动脉穿刺组各因麻醉意外死亡1只及动脉穿刺失败后予安乐死1只外, 无其他死亡实验兔。全麻后的实验兔外周血管明显收缩, 经兔耳静脉短期内多次采血困难, 实验中改良为经颈静脉取血23只(23/27)。**结论** 经兔耳动脉行肝动脉插管的可行性低, 经股动脉插管为介入医师的首选途径; 兔颈静脉取血具有先天的解剖优势及更高的实验价值。

**【关键词】** 肝动脉; 插管术; 颈静脉; 介入放射学; 兔

**【中图分类号】** R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2016) 12-0014-06

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2016.12.004

## Comparison of two hepatic artery catheterization routes in rabbits

LIU Wen-gui, MA Kun, WANG You-jin, SHEN Xiang-lei, WANG Wei.  
(Department of Interventional Radiology, Jiangsu Province Hospital of TCM,  
Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, China)

**【Abstract】** **Objective** To explore the feasibility of transauricular arterial access for hepatic artery catheterization in rabbits. **Methods** Thirty healthy New Zealand White rabbits were randomly divided into 5 groups ( $n = 6$  in each group): transauricular vein injection group, transarterial infusion group, transarterial lipiodol group, transarterial gelfoam group and transhepatic puncture group. Every rabbit was prescribed elemene (20 mg/kg) via different access in 6 minutes. All the rabbits of hepatic artery catheterization were divided into two groups according to their serial number: transauricular arterial access group (odd,  $n = 9$ ) and transfemoral arterial access group (even,  $n = 9$ ). The arterial access could be changed each other due to the failure of one technique. The catheterization time, success rate and survival rate were compared between the two groups. Venous blood collection via auricular vein or jugular vein for pharmacokinetics was performed in each rabbit. **Results** Technical success rates of hepatic artery catheterization were 0% (0/9) and 88.9% (16/18) for transauricular and transfemoral arterial access, respectively. The time duration of transauricular and transfemoral access groups was  $28.4 \pm 13.6$  and  $33.9 \pm 19.6$  minutes, respectively ( $P > 0.05$ ). The survival rates of the

[基金项目] 江苏省中医院科研项目(No. Y14024)。

[通讯作者] 刘文贵(1971), 男, 副主任医师, 硕士, 介入放射学, E-mail: wengui914@sina.com。

transauricular and transfemoral access groups were 100% (9/9) and 88.9% (16/18), respectively. Blood samples were collected via auricular vein in 4 and jugular vein in 23 rabbits. **Conclusions** Hepatic artery catheterization via transauricular arterial access is technically not feasible, while transfemoral access is simple and suitable in rabbits. Blood collection via the jugular vein may be a more reliable and valuable method for pharmacokinetic studies in rabbits.

**【Key words】** Hepatic artery; Catheterization; Jugular vein; Interventional radiology; Rabbit

介入医学在本世纪得到了飞速发展,经肝动脉向肝脏给予各种类型的药物或栓塞剂已成为介入放射学临床工作中最重要最常见的内容之一,基础研究中复制经肝动脉给药的动物模型,用于探索新的方法和技术,制定合理的治疗方案及评价与治疗相关的不良后果也越来越受到医学界的重视<sup>[1-5]</sup>。但是由于实验动物的体型、血管的管径及解剖均明显区别于人类,对实验动物的动脉插管或静脉取血难度往往更大,因此,此类实验研究中如何完成实验动物的肝动脉插管是实验成败的关键步骤之一<sup>[1]</sup>。实验兔是介入放射学基础研究中最常用的实验动物,无论是早期还是近期的国内外研究,对实验兔最常用的肝动脉插管途径是分离股动脉后穿刺插管<sup>[1-7]</sup>,有些作者则在开腹后直接穿刺肝动脉<sup>[8]</sup>或穿刺胃十二指肠动脉后逆行肝动脉插管<sup>[9-11]</sup>,甚至有作者发明了引导式实验动物血管插管装置经胃十二指肠动脉逆行肝动脉插管<sup>[12]</sup>或其他新型插管装置<sup>[1]</sup>,新近更是有作者尝试穿刺隐动脉<sup>[13]</sup>,这些技术均费时费力。2014 年《介入放射学杂志》刊载了一篇经兔耳动脉行肝动脉插管的研究<sup>[14]</sup>,其报道的插管技术具有“操作简便、时间短、成功率高、创伤小”等优点,本研究将对照分析经兔耳或股动脉穿刺行肝动脉插管的应用优势。

## 1 材料和方法

### 1.1 实验动物与实验环境

1.1.1 实验动物:清洁级新西兰兔 30 只,雌雄不限,体质量 2.6~3.2 kg,购自南京安立默科技有限公司(合格证号:SCXK【苏】2010-0002),实验兔符合国家有关实验动物保护规范和管理条例,动物实验研究符合赫尔辛基宣言。

1.1.2 实验环境:所有实验均在本院介入手术室(DSA 导管室)进行,需要喂养的实验兔由南京医科大学实验动物中心饲养。实验动物使用许可证号:江苏省中医院 SYXK(苏)2012-0046。

### 1.2 仪器与试剂

1.2.1 仪器:自制木质手术台 3 张(图 1)、静脉留置针、常规开腹手术器械、精细手术器械(精细镊

子、手术剪、玻璃分针等)、介入器械(泰尔茂穿刺套件、2.7F progeat 微导管套件等)、GE128 排螺旋 CT 机(美国)、岛津平板数字减影(DSA)机(日本)等。

1.2.2 试剂:2%戊巴比妥钠溶液(现场配制)、肝素(12500 U/mL)、碘佛醇 300 造影剂(江苏恒瑞)、榄香烯注射液(大连金港)、青霉素 G 钠 80 万 U/支、40% 甲醛溶液、生理盐水等。

### 1.3 动物实验

1.3.1 分组:将 30 只实验兔随机等分为外周静脉注射、肝动脉灌注、肝动脉碘化油栓塞、肝动脉明胶海绵颗粒栓塞及肝脏直接穿刺注射 5 组,每组 6 只。将肝动脉插管实验兔根据其编号分为经耳动脉穿刺组(奇数,  $n=9$ )和股动脉穿刺组(偶数,  $n=9$ ),记录两种途径穿刺插管的时间。一种途径失败可采用另一种方法。肝脏穿刺注射组在 CT 定位下进行(图 1)。每只兔均经不同的途径或方式在约 6 min 内<sup>[5]</sup>给予临床等效剂量的榄香烯注射液(20 mg/kg 体质量)。拟经兔耳缘静脉留置针分别抽取给药后的 5、15、30、60、120 及 180 min 的静脉血用于肝功能及药代动力学分析。

1.3.2 实验操作:所有实验兔禁食、禁水 12 h,均予一侧耳缘静脉留置针(22G),以 2%戊巴比妥钠溶液经留置针推注麻醉。静脉给药组经此留置针注射榄香烯,肝脏穿刺组经穿刺针直接注射榄香烯。另一侧耳缘静脉留置 18 G 静脉针用于取血。动脉组均用泰尔茂(日本)穿刺套管针行动脉穿刺,外套管留作后续插管的鞘,以 2.7F Progreat 微导管(日本)行肝动脉插管。

1.3.3 经耳动脉入路<sup>[14]</sup>:实验兔麻醉后,俯卧位固定于手术台上,兔耳局部乙醇消毒。以泰尔茂穿刺套管针经皮穿刺兔耳动脉,成功后退出针芯,外套管留做鞘,少量肝素抗凝,再经鞘引入微导管及导丝(图 2),并尝试选择性肝动脉插管,记录操作时间。

1.3.4 经股动脉入路<sup>[2]</sup>:实验兔麻醉后,仰卧固定于手术台上,于右侧腹股沟区备皮、消毒、铺巾,沿股动脉走行方向切开皮肤,分离筋膜及肌层,暴露股动脉鞘,小心钝性分离出股动脉长约 1.5~2 cm,

近端及远端分别穿手术缝线备用。提起近端缝线以暂时阻断血流,用血管钳轻轻托起股动脉,再用显微剪将股动脉剪开一小口,见有鲜红色血液流出,用泰尔茂穿刺套管针经股动脉破口轻轻旋转着穿刺入股动脉(图 3),成功后退出针芯,经留置鞘管引入微导管套件进入腹主动脉后,再尝试选择插管入肝动脉并造影确认(图 3),记录动脉插管时间。给药后拔除导管及鞘的同时结扎股动脉近、远端,逐层缝合并包扎切口。需要留作饲养的实验兔经静脉注射青霉素 G 钠 80 万 U 后送去动物房饲养,一周后再次取血及解剖肝脏行病理学分析。

1.3.5 统计学方法:将实验数据录入 Excel 工作表,对其中的连续性变量进行均数  $\pm$  标准差(SD)的描述性统计分析,而对分类数据则行百分数表达。使用 SPSS 软件包对数据进行统计学处理,结果取  $P < 0.05$  为有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般资料

组间实验兔在性别、体质量方面无统计学差异  $P > 0.05$ 。肝脏直接穿刺组 1 只实验兔在 CT 扫描定位前行补充麻醉后意外死亡;股动脉穿刺组死亡 2 只,1 只因麻醉意外,另 1 只行双耳及两侧股动脉穿刺失败后予安乐死。无其他死亡实验兔。

### 2.2 经耳动脉插管

穿刺兔耳动脉的成功率(微导管经耳动脉进入腹主动脉内)为 55.6% (5/9),其中穿刺单侧耳动脉 2 只,穿刺两侧耳动脉 3 只(其余 4 只穿刺两侧耳动脉后均未能置管成功),平均用时  $17.3 \pm 8.4$  min;经兔耳动脉行肝动脉插管的成功率为 0% (0/5),插管平均时间为  $28.4 \pm 13.6$  min。术中实验兔耐受良

好,出血在 1 mL 以内,9 只兔均予适当补液后转入股动脉穿刺组。

### 2.3 经股动脉插管

穿刺兔股动脉的成功率为 88.9% (16/18),其中穿刺单侧股动脉 12 只,穿刺两侧股动脉 4 只,平均用时  $24.5 \pm 11.9$  min;经兔股动脉行肝动脉插管的成功率为 100% (16/16),平均插管时间为  $9.4 \pm 2.7$  min。穿刺及插管平均时间为  $33.9 \pm 19.6$  min。单侧穿刺出血均在 2 mL 以内,置管成功后均及时经导管补充 5% 葡萄糖溶液 40 mL,动物耐受良好。

### 2.4 外周静脉取血

全麻后的实验兔耳部动静脉血管均明显收缩(图 4),无法按照文献介绍的方法短期内经耳缘静脉多次采血,因此实验中课题组及时改良取血途径,行兔耳静脉(18 只)或股静脉(5 只)穿刺在颈静脉内(图 4)取血 23 只(23/27)。

## 3 讨论

随着介入医学的飞速发展及其在临床的广泛应用,对于相应的动物实验的要求也随之提高。模拟临床操作技术及给药途径的基础研究尤其是对一些新药、新技术的开发研究越来越受到医学界的关注,而动物实验是连接基础研究和临床研究的中间关键环节。在我国,这些年对中药注射剂的研究更是方兴未艾,其局部用药的毒性、有效性及与浓度的相关性等指标也需要在动物实验中确认。因此,介入医师应该发挥自身独特的技术与设备优势,将临床技能和动物实验有机地结合起来,通过不断地改良与创新,以期能使动物实验最大限度地模拟临床并最终服务于临床。

实验兔及其 VX2 肝癌模型是少数建立在较大



图 1 实验兔全麻后固定于自制木质操作台上,CT 扫描定位后行肝脏穿刺直接注射药物。

Fig. 1 Transhepatic puncture performed under CT guidance.

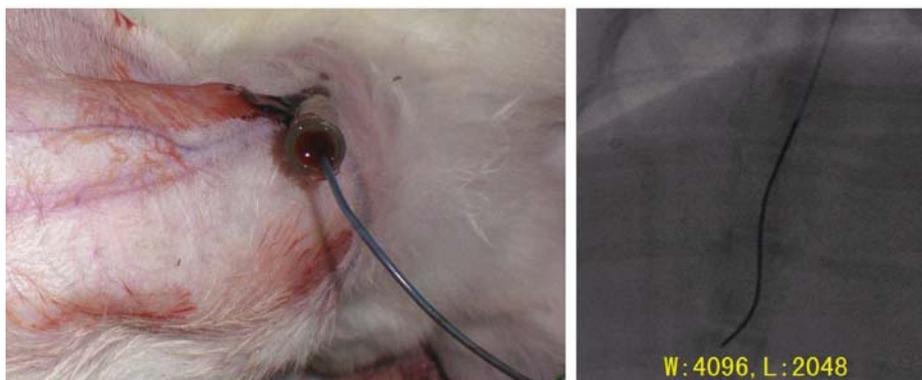


图2 经兔耳动脉穿刺行肝动脉插管,导丝头端成形后容易找到肝动脉开口,但因其与腹主动脉成锐角关系,微导管无法跟进致插管失败。

Fig.2 Hepatic artery catheterization via the auricular artery.

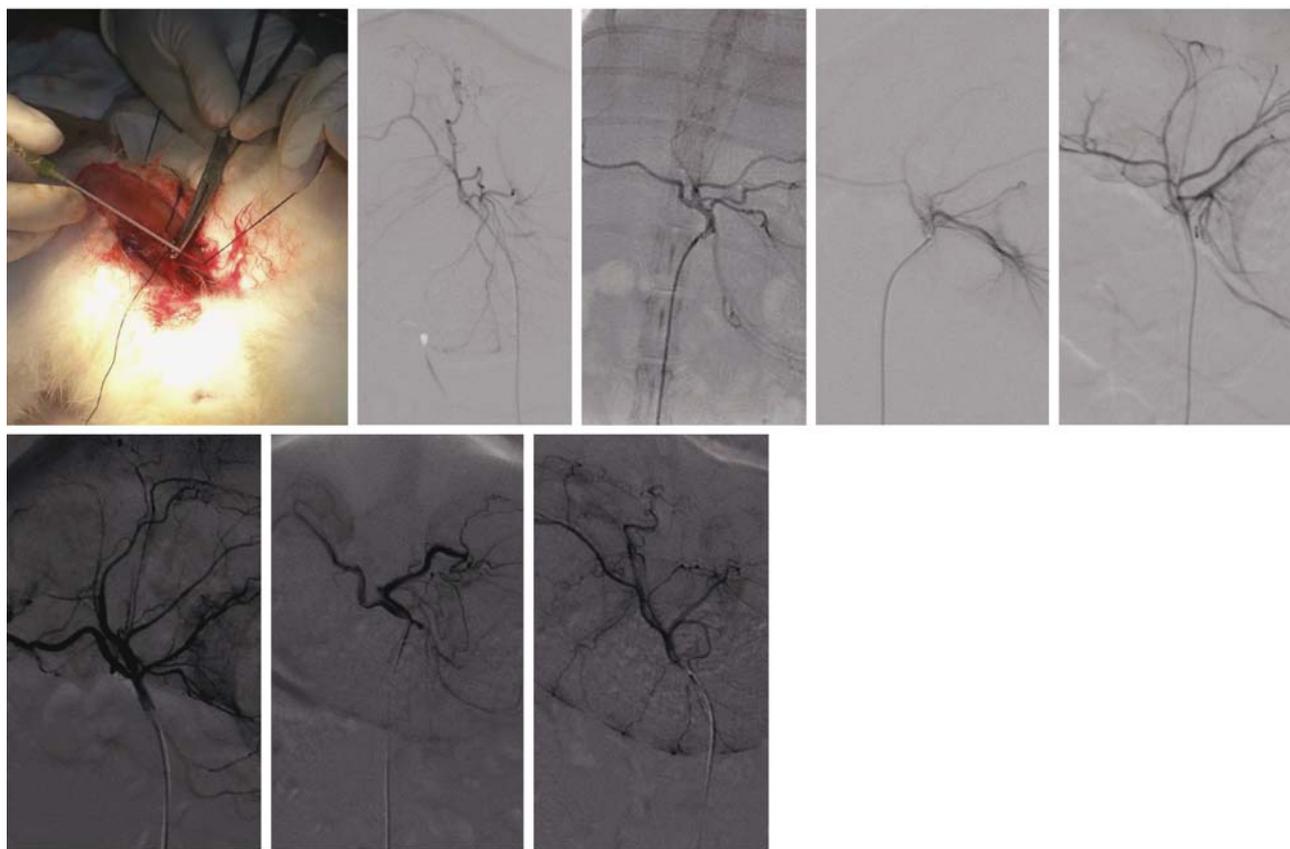


图3 经股动脉途径行肝动脉插管,可见所有腹腔干均与腹主动脉成钝角,微导管容易插管。

Fig.3 Hepatic artery catheterization via the femoral artery.

动物体内且适于进行动静脉插管实验研究的动物模型<sup>[1,2]</sup>,肝动脉插管途径的建立成功与否是相关实验研究是否成功的重要保障。和常用的经股动脉、肝动脉及胃十二指肠动脉穿刺途径相比,武贝等<sup>[14]</sup>报道的经兔耳动脉行肝动脉插管具有操作简便、时间短、成功率高、创伤小等优点,但笔者通过对9例实验兔的反复操作无一例插管成功,分析可

能的原因:(1)武贝等<sup>[14]</sup>使用的是1.8 F微导管,而本课题组使用的是2.7 F微导管。由于使用了相同的穿刺鞘管,尽管2.7 F微导管略粗,但均能通过此鞘管进入血管,而且2.7 F导管比1.8 F导管具有更好的操控性能,因此本因素导致穿刺插管失败的可能性不大;(2)武贝等<sup>[14]</sup>使用的麻醉药是苯巴比妥钠,本课题组使用的是戊巴比妥钠。虽然麻醉药

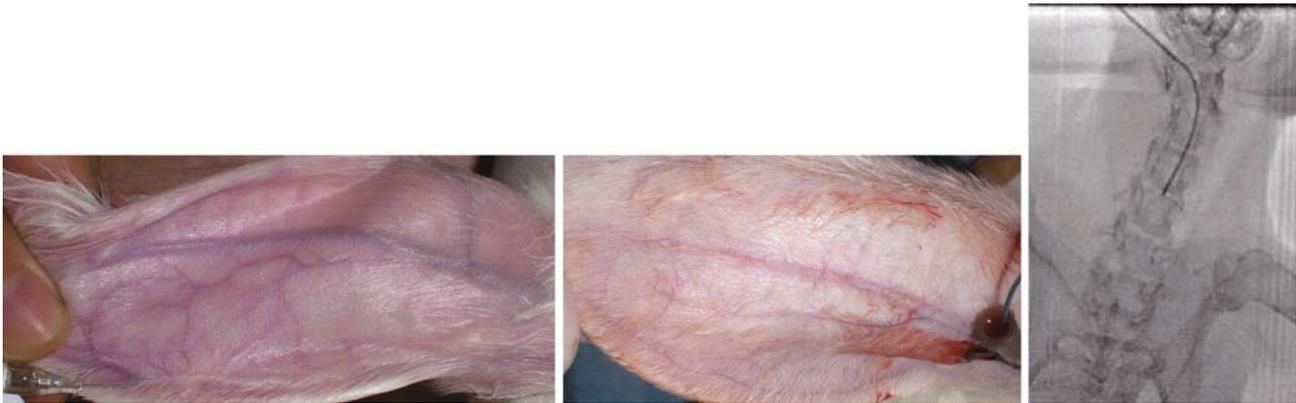


图 4 全麻后的实验兔耳部血管收缩明显,耳缘静脉呈细线状,取血困难,改由颈静脉内取血。

Fig. 4 Venous blood collection via the jugular vein.

物可明显影响血管的收缩程度,但本研究过程中已尽可能排除了这种影响,包括采用浅麻、半麻或全麻下插管;(3)操作医师的学习曲线。笔者已有 17 年的临床肝动脉插管经验,研究团队成员也都具有 6 年以上的临床介入经历,且具有给大鼠颈动脉插管的丰富经验<sup>[15]</sup>,因此基本上也能排除这个因素。

通过回顾文献及本课题组的操作经历,笔者初步认为经耳动脉行肝动脉插管的不可行性,理由如下:(1)本研究团队采用的穿刺套件及插管方法均与原作者类似;(2)到目前为止,国内外尚没有其他作者能复制这种简单易行的肝动脉插管方式;(3)本研究及其他文献报道的兔肝动脉与腹主动脉的位置关系,基本上都是近心侧为锐角,远心侧为钝角(图 3),经兔耳动脉插管不符合力学原理;(4)微导管配套的微导丝头端很软,即使如武贝等<sup>[14]</sup>报道的将其塑形成“J 形头”,其支撑力很难引导微导管经锐角进入肝动脉内;(5)即使微导管进入腹腔干开口,导丝远端的较硬部分很难完成锐角拐弯,很容易将导丝软头端及导管牵扯出,从而无法完成超选择插管;(6)武贝等<sup>[14]</sup>参考的技术来源是 Karnabatidis 等<sup>[16]</sup>对新西兰兔和猪的插管研究,其实验所选择插管的动脉包括外周动脉、冠状动脉、肺动脉及脑动脉,都没有肝动脉与腹主动脉的锐角解剖现象。

目前兔肝动脉的插管方法主要有 2 种:经股动脉插管或开腹直视下行肝动脉或胃十二指肠动脉插管。开腹直接插管具有创伤大、操作时间长、失败率高、很难超选择插管、需要一定的外科基础、需要较长的预实验时间等缺陷,而经股动脉穿刺具有创伤小、动物耐受性好、手术时间短、出血少等优点<sup>[17]</sup>,因此,经股动脉穿刺插管应作为介入科大夫

的首选路径。根据笔者长期的临床经验及对实验兔穿刺插管的经历,总结如下肝动脉插管要点:(1)对实验兔宜行渐进性麻醉以避免麻醉意外,又可避免过早全麻后的血管异常收缩;(2)兔股动脉很细,分离后如试图直接用穿刺针穿刺很难一次成功,而一旦穿刺失败,动脉血涌出很难再找到原穿刺口,动物会因大出血而死亡;(3)穿刺股动脉时沿剪好的股动脉破口轻轻旋转着进针,避免对动脉造成多余的创口;(4)泰尔茂穿刺套管远端缩细,需将缩细端剪去,2.7 F 微导管才能顺利通过,但穿刺时需用缩细头的穿刺套管以保证穿刺顺利及减少对血管的损伤,再通过导丝引入无缩细头的鞘管;(5)更换鞘管后迅速将微导管套件送入鞘管内,将丝线以活结固定鞘管于股动脉以免其滑出;(6)实验兔术前均接受了较长时间的禁食禁水,加上术中有少量出血,插管成功后及时通过导管补充 40~50 mL 的葡萄糖溶液很有必要,也可经耳缘静脉留置针多次少量补液。对于需造影或给予药物的实验兔更需予水化处理;(7)用于人体介入治疗的微导管较长,行实验兔操作时只有短段进入体内,优点是操作者可站在远离实验兔的铅屏后面减少辐射,缺点是导管的体外部分受力扭曲后容易牵拉出体内部分,操作时需将手术用血管钳或镊子压在靠近实验兔的微导管上以避免其大范围受力扭转;(8)有些作者建议先用 4F 鞘及 4F Cobra 导管至腹腔干附近再导入微导管系统进行选择性插管<sup>[17]</sup>,笔者觉得毫无必要。实验兔腹主动脉较细,可为微导管系统提供足够的支撑力,再利用微导管及微导丝头端的塑形功能,加上腹腔干的钝角开口,努力后均能插管成功(本研究中使用的均是临床使用后回收消毒的穿刺针及微导管套件);(9)兔肝动脉细小,轻微刺激即易

导致血管痉挛甚至闭塞,所以插管时动作要轻柔,可先用少量造影剂“冒烟”以确定血管走向。超选择插管前可预防性地给予少量利多卡因或罂粟碱以减少痉挛,操作中尽量避免导丝进入过长,要靠双手对导管导丝的密切配合完成超选择插管;(10)术毕撤出导管及鞘管后,实验兔股动脉切口的上方和下方均需结扎以避免出血,然后逐层缝合伤口;(11)术毕留作饲养的实验兔需经静脉注射青霉素 G 钠 80 万 U 或其他抗生素适量后送去动物房饲养。

药物的药代动力学实验往往需要短时间内分时段多次抽取动物的静脉血或摘取动物的脏器做成匀浆进行检测,但不管使用何种麻醉剂,全麻后的实验动物循环系统均受到明显抑制,外周血流减少,血管明显萎缩,很难按时按量地完成抽血;脏器的匀浆检测更是受到时间、费用、取材部位等因素的影响而很难得到可靠的数据。对于一些挥发性的药物如榄香烯等,外周取血或以脏器匀浆测定其药代动力学更是不可靠。为了克服这些难点,本研究团队创新性地将微导管经耳静脉送入颈静脉,兔耳或猪耳的特殊解剖为本实验的创新提供了可能。如果经耳静脉插管失败,还可经分离好的股静脉插管以补救。下一步我们计划尝试将导管插入肝静脉口取血以代替制取肝脏匀浆,并用于和经颈静脉取血的对比。这样的创新相信会给很多研究者带来便利或新的思路,笔者需要提醒同道的是行耳部血管穿刺插管时,如引入微导管困难,可改变实验兔耳部甚至头部的的位置,以便减少血管的夹角而顺利引入导丝导管。

综上所述,经股动脉行实验兔肝动脉插管仍然是介入医师的首选路径,具有操作相对简单、成功率高、动物耐受性好、手术时间短、出血少等优点;经兔耳动脉行肝动脉插管的可行性尚需进一步验证。经兔耳静脉或股静脉行颈静脉插管将明显提高药代动力学的可靠性。

#### 参考文献:

- [ 1 ] 刘鸿,冯巧灵,张玮,等.兔 VX2 肝癌模型的数字减影血管造影影像分析及改良肝动脉插管术[J].北京大学学报(医学版),2013,45:649-653.
- [ 2 ] 林继宗,王晨虎,陈署贤,等.兔肝 VX2 肝癌经肝动脉化疗栓塞后碘油沉积及血管变化的研究[J].中华实验外科杂志,2014,31:753-756.
- [ 3 ] 翁文采,张文俊,王峰,等.动脉灌注 3-溴丙酮酸对兔移植性直肠肿瘤的作用[J].介入放射学杂志,2015,24:616-620.
- [ 4 ] 钱亨,陈茂振,高峰,等.经肝动脉碘化油/无水乙醇混合剂栓塞消融术治疗兔 VX2 肝癌的实验研究[J].介入放射学杂志,2014,23:706-710.
- [ 5 ] Tanaka K, Maeda N, Osuga K, et al. In vivo evaluation of irinotecan-loaded QuadraSphere microspheres for use in chemoembolization of VX2 liver tumors [J]. J Vasc Interv Radiol, 2014, 25: 1727-1735.
- [ 6 ] 朱应合,徐克,韩金铃,等.经兔肝动脉自体骨髓干细胞移植治疗肝硬化的研究[J].中华放射学杂志,2008,42:1321-1326.
- [ 7 ] 刘鑫,熊玲,徐锐,等.临时阻断兔肝循环肝动脉灌注的初步观察[J].中华肿瘤杂志,2015,37:91-94.
- [ 8 ] 任建庄,郑传胜,冯敢生,等.槐耳清膏联合化疗栓塞对兔 VX2 肝癌肝功能、VEGF 及 MVD 的影响[J].世界华人消化杂志,2009,17:449-453.
- [ 9 ] 王于,谭国胜,向贤宏,等.肝脏肿瘤动物模型建立方法和 TAE 技术改进的研究[J].临床放射学杂志,2009,28:722-724.
- [ 10 ] 孙振纲,陈孝平,黄志勇,等.肝动脉灌注碘油羟基磷灰石纳米粒对兔 VX2 肝肿瘤细胞凋亡、增生及血管形成的影响[J].中华医学杂志,2007,87:409-413.
- [ 11 ] 廖晓锋,易继林,张伟杰,等.兔肝癌肝动脉栓塞后肿瘤血管生成的变化[J].中华实验外科杂志,2004,21:753-756.
- [ 12 ] 刘鸿,周恩亮,姜恒,等.引导式实验动物血管插管装置在家兔肝动脉插管术中的应用[J].第二军医大学学报,2012,33:889-892.
- [ 13 ] 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[J].介入放射学杂志,2015,25:1090-1094.
- [ 14 ] 武贝,高扬,席玮,等.经兔耳动脉与经股动脉插管行肝动脉造影的比较研究[J].介入放射学杂志,2014,23:329-332.
- [ 15 ] 汪有锦,姚群立,方芳,等.7.0T 磁共振灌注和弥散加权成像的缺血半暗带实验研究[J].中华医学杂志,2010,90:1773-1777.
- [ 16 ] Karnabatidis D, Katsanos K, Diamantopoulos A, et al. Transarterial arterial or venous access for cardiovascular experimental protocols in animals [J]. J Vasc Interv Radiol, 2006, 17: 1803-1811.
- [ 17 ] 许卫国,谭国胜,彭秀斌,等.兔肝动脉插管技术的方法学及 DSA 表现[J].世界华人消化杂志,2009,17:2612-2615.

[修回日期]2016-07-30