

DDPH 在介入治疗兔肝硬化模型门脉高压中的作用

钱骏¹ 冯敢生¹ 梁惠民¹ 杜端明¹ 郑结胜¹ 钱家庆² 车东媛³

摘要 目的:探索一条利用介入方法能更有效地降低门脉高压的新途径。材料和方法:采取前瞻性研究方法,在 10 只大耳白兔通过门静脉注入白芨混悬液建立肝硬化并门脉高压动物模型,留置引流管并使之肝素化,3 周后经引流管注入 DDPH 溶液,以检验其降低门脉压效果及对全身血压和心率的影响。同时在 10 只肝硬化并门脉高压大耳白兔通过耳缘静脉注入 DDPH 溶液,作为对照组与前者进行比较。结果:采取经门静脉注入 DDPH 溶液的方法能更迅速、安全和有效地降低门脉高压,与全身给药方法相比无副作用,且有部分逆转肝纤维化的作用。结论:DDPH 能较好地发挥其 α_1 -R 阻滞剂和钙拮抗剂作用,降低门脉压效果理想。经门静脉注射 DDPH 溶液是一种崭新的、具有发展前途的治疗肝硬化并门脉高压的可靠方法。

关键词 1-(2,6-二甲基苯氧基)-2-(3,4-二甲氧基苯乙氨基)丙烷盐酸盐 肝硬化 门脉高压

Action of DDPH in the interventional treatment for portal hypertension induced by liver cirrhosis in rabbits Qian Jun, Feng Gansheng, Liang Huimin, et al. Department of Radiology, Xiehe Hospital of Tongji Medical University, Wuhan 430022

Purpose: To explore a new way of utilizing interventional treatment to effectively decrease the portal hypertension. **Materials and Methods:** By means of prospective investigational method, liver cirrhosis and portal hypertension animal models were set up by intraportal vein injection of suspensions of *Bletilla striata* to 10 rabbits. The catheter was remained in the portal vein for infusion of drugs, and filled with heparin solution. 3 weeks later, DDPH solution was injected into the portal vein via the catheter to determine its decreasing effect on portal vein pressure and its influence on peripheral blood pressure and heart rate. In other 10 rabbits, DDPH solution was injected into the ear vein of the cirrhosis liver model animal as control for comparison with the formers. **Results:** The results show that rapid, safe and effective decrease of portal hypertension could be achieved by injection of DDPH into portal vein. It eliminated side effects, compared with injection via peripheral venous administration of DDPH, besides it could partially reverse liver cirrhosis. **Conclusion:** DDPH exerts its α_1 -adrenoreceptor, blocking and calcium antagonistic effects, thereby it could significantly decrease portal hypertension. Via portal vein injection of DDPH is a completely new and reliable method for treatment of liver cirrhosis with portal hypertension. It possesses useful prospect.

Key words 1-(2,6-dimethylphenoxy)-2-(3,4-dimethoxyphenylethylamino) HCL liver cirrhosis portal hypertension

门脉高压症是我国消化系统疾病中最普遍和严重的临床综合征候群,其治疗方案多种,至今尚无一完全解决的方法。我们首次通过介入

方法在肝硬化并门脉高压大耳白兔门静脉注入 1-(2,6-二甲基苯氧基)-2-(3,4-二甲氧基苯乙氨基)丙烷盐酸盐(DDPH)溶液,以发挥其 α_1 -R 阻滞剂及钙拮抗剂作用,达到有效而持久地降低门脉高压的目的,并取得了良好的效果,这为临床上综合治疗肝硬化并门脉高压,尤其是晚期

¹ 430022 武汉市,同济医科大学附属协和医院放射科

² 430030 武汉市,同济医科大学药理教研室

³ 430030 武汉市,同济医科大学病理教研室

注:本课题属国家自然科学基金资助项目

并发食道胃底静脉曲张破裂出血提供了可靠的实验依据。

1 材料和方法

1.1 实验药物及测压装置

1.1.1 白芨微粒

为 120~160 目(0.097~0.125mm)微粒,使用时临时与生理盐水配成 0.4% 混悬液。

1.1.2 DDPH

白色结晶,用生理盐水加温至 70℃ 溶解,配成 0.1% 溶液。

1.1.3 测压装置

采用 Hellige SMR-210 心电监测仪测门脉压,及股动脉压同时还可监测心率。

1.2 门脉高压动物模型的建立

1.2.1 取 2kg 雄性大耳白兔 20 只,麻醉后经剑突下正中切口进入腹腔,选择门静脉近端以留置针穿刺并测门脉压。

1.2.2 经门静脉注入白芨混悬液约 4ml 并维持 10 分钟后测量门脉压。

1.2.3 经穿刺针置留 PE-50 引流管,再拔出穿刺针,用组织粘合剂 IBCA 封合穿刺点。

1.2.4 术后 1 周内经引流管注入肝素液抗凝(250 μ /qd),3 周后部分取肝组织活检送病理切片观察。

1.3 降门脉压实验

1.3.1 研究组(10 例)

麻醉模型动物后测其心率,在股动脉以留

置针穿刺并测压,同时经引流管测门脉压。再经引流管注入 DDPH 溶液 2mg,1min 及 60min 后再次观察上述指标。术后隔日经引流管注入 DDPH 溶液 1mg,于注 DDPH 实验后 2 周测门脉压及心率,部分取肝组织活检送病理切片观察。

1.3.2 对照组(10 例)

采取经大耳白兔耳缘静脉注射 DDPH 溶液方法代替经门静脉注入法,其余步骤相同。

2 结果

2.1 经兔门静脉注入白芨混悬液对门脉压的影响见表 1。

表 1 经兔门静脉注入 0.4% 白芨混悬液对门脉压的影响

正常门脉压(kPa)	注白芨后 10min 门脉压(kPa)	3 周后门脉压(kPa)
0.56 $\pm$ 0.10	0.83 $\pm$ 0.09	0.75 $\pm$ 0.09

由表 1 可见,注白芨混悬液后可使门脉压上升约 40%,效果理想,实验安全(存活率 100%),3 周后门脉压仍维持高水平,与刚注射白芨混悬液后无明显差异($P>0.1$)。

2.2 经兔门静脉注入 DDPH 溶液对门脉压、股动脉压及心率的影响见表 2。

由表 2 可见,经兔门静脉注入 DDPH 溶液可在极短时间内使门脉压迅速下降约 36%,维持时间较长,注 DDPH 实验术后第 2 周时门脉压接近正常值。股动脉压及心率于注射 DDPH

表 2 经兔门静脉注入 0.1% DDPH 溶液 2mg 对门脉压、股动脉压及心率的影响

	未注 DDPH 时	注 DDPH 后 min	注 DDPH 后 60min	注 DDPH 术后 2 周
门脉压(kPa)	0.75 $\pm$ 0.09	0.48 $\pm$ 0.07	0.49 $\pm$ 0.06	0.57 $\pm$ 0.03
股动脉压(kPa)	4.86 $\pm$ 0.12	4.83 $\pm$ 0.06	4.84 $\pm$ 0.06	4.85 $\pm$ 0.04
心率(beats/min)	151 $\pm$ 5	146 $\pm$ 7	147 $\pm$ 6	148 $\pm$ 9

表 3 经兔耳缘静脉注入 0.1% DDPH 溶液 6mg 对门脉压、股动脉压及心率的影响

	未注 DDPH 时	注 DDPH 后 min	注 DDPH 后 60min	注 DDPH 术后 2 周
门脉压(kPa)	0.75 $\pm$ 0.77	0.60 $\pm$ 0.05	0.61 $\pm$ 0.03	0.67 $\pm$ 0.09
股动脉压(kPa)	4.86 $\pm$ 0.06	4.28 $\pm$ 0.10	4.30 $\pm$ 0.08	4.79 $\pm$ 0.10
心率(beats/min)	154 $\pm$ 8	137 $\pm$ 10	138 $\pm$ 7	150 $\pm$ 6

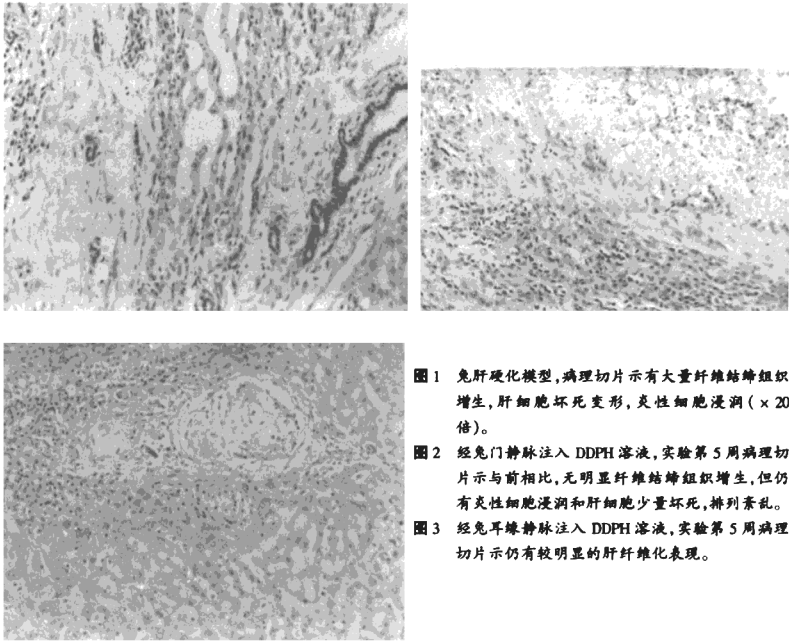


图1 兔肝硬化模型,病理切片示有大量纤维结缔组织增生,肝细胞坏死变形,炎性细胞浸润(×20倍)。
图2 经兔门静脉注入DDPH溶液,实验第5周病理切片示与前相比,无明显纤维结缔组织增生,但仍有炎性细胞浸润和肝细胞少量坏死,排列紊乱。
图3 经兔耳缘静脉注入DDPH溶液,实验第5周病理切片示仍有较明显的肝纤维化表现。

前后无明显改变。

2.3 经兔耳缘静脉注入DDPH溶液对门脉压、股动脉压及心率的影响见表3。

由表3可见,经兔耳缘静脉注入DDPH溶液可在1min内使门脉压下降约20%,但同时使股动脉压下降约12%,心率下降约11%,且注入DDPH溶液术后第2周时门脉压较正常值高20%,降压效果不如研究组,而对股动脉压及心率影响明显高于研究组($P<0.05$)。

2.4 病理结果:经门静脉注白芨混悬液第3周时病理切片上显示有典型的肝纤维化表现如肝细胞呈片状或灶状坏死,炎性细胞浸润和纤维结缔组织增生(图1)。实验第5周时取研究组肝组织活检,病理切片示仍有肝细胞排列紊乱和少量炎性细胞浸润,但无明显纤维结缔组织增生(图2)。而对照组此时病理切片仍有肝纤维化表现,与注射DDPH溶液前相比仅轻微好转(图3)。

3 讨论

3.1 近年来,门脉高压药物治疗发展迅速^[1,2]β-R阻滞剂心得安的使用,开创了门脉高压内科治疗的新领域。此后,α-R阻滞剂哌唑嗪、酚妥拉明及钙拮抗剂如汉防己甲素也成为降低门脉高压的主要药物,但它们并不完全符合理想降低门脉压药物的几个条件^[3]即:①选择性作用于内脏血管床;②能维持有效肝血液灌注;③用药个体差异不大,副作用小。

DDPH具有α₁-R阻滞剂兼钙拮抗剂作

用^[4],其作用特点为:①降低门脉压作用迅速^[5],维持时间较长;②所具有的钙拮抗作用可对抗 α_1 -R阻滞剂作用,副作用小,安全范围广;③量效反应呈剂量依赖性。它与哌唑嗪相比,无“首剂现象”之不良反应,亦无心得安个体差异大之弊端,还避免酚妥拉明降低门脉压的同时增加心率之缺点。另外,本实验证明:它能部分逆转肝纤维化,这是因其具钙拮抗剂作用而促使体内胶原纤维降解而逆转肝纤维化^[6],同时,它对门脉系统的影响较对全身血循环更明显。故DDPH是一种较理想的降低门脉压的药物。

3.2 研究表明:经兔门静脉和经耳缘静脉注入DDPH溶液对门脉压、全身血压和心率的影响有较大差异。前者在注射小剂量DDPH时即可使门脉压迅速降低,对全身血压和心率几乎无影响。而后者用药剂量较大而门脉压下降速度与幅度明显小于前者($P < 0.05$),但对全身血压和心率影响较大,这对于临床上门脉高压病人来说是不利的,因为门脉高压重病患者常常伴有低血压和休克,若全身给药剂量稍大,即可能加重休克,且对于伴有心律减慢患者也是危险的。另外,经兔门静脉间断注入DDPH有可能实现肝纤维化的部分或完全逆转,而全身给药却难以达到这一点。故采取研究组的方法能达到有效治疗肝纤维化并门脉高压的目的。

3.3 临床应用前景展望:近年来,门脉高压症的治疗尤其强调以综合治疗为主,并取得了长足的进步。但门脉高压症合并食道胃底静脉曲张破裂出血却一直是个棘手的问题,紧急手术治疗死亡率高,保守疗法如三腔管压迫止血和加压素注射止血的效果不够确切,经颈静脉肝内门体静脉内支架分流术(TIPS)安全、适应证广,但中远期并发症尚不能完全避免。将本实

验结果运用于临床,如与经皮肝穿门静脉术(PVP)或经皮肝门脉导管药盒系统植入术(PCS)^[7]相结合,置留引流管并注入DDPH溶液对于那些晚期门脉高压患者以及合并食道胃底静脉曲张破裂出血的危重患者来说,不失为一种有效的姑息治疗方案和有益的急救措施。当然,还能通过引流管随时监测门脉压和抽取门脉血进行各种实验室化验检查,有利于对病情的监控。

如何能有效地治疗肝硬化并门脉高压症、提高患者的生存率和生活质量是我们医务工作者急需解决的一个重大课题。随着现代医学技术的发展,尤其是介入放射学技术的不断深化,综合治疗门脉高压症具有广阔的前景和美好的未来。

参考文献

- 1 Sieber CC, Stalder GA. Pathophysiologische und pharmakotherapeutische Aspekte der portalen Hypertonie. Schweiz med Wschr, 1993,123:3.
- 2 丁惠国,于中麟. 门脉高压症的内科治疗. 临床内科杂志, 1994,11:18.
- 3 梁扩寰. 肝硬化门脉高压症的发病机理和内科诊治的现状与展望. 中华消化杂志,1991,11:1.
- 4 倪西平,钱家庆,胡崇家. 1-(2,6-二甲基苯氧基)-2-(3,4-二甲氧基苯乙氨基)丙烷盐酸盐的降压作用. 中国药理学报, 1988,9:64.
- 5 王毅,李绍白,范南,等. 1-(2,6-二甲基苯氧基)-2-(3,4-二甲氧基苯乙氨基)丙烷盐酸盐对大鼠及肝硬化模型犬门静脉血液动力学的影响. 中国药理学与毒理学杂志,1992,6:49.
- 6 钱绍诚. 肝纤维化(肝硬化)的可逆性. 中华消化杂志, 1995,15:251.
- 7 李彦豪,陈勇. 经皮肝门脉导管药盒系统植入术. 中华放射学杂志,1997,31:176.

(1997-10-05 收稿)