

· 论 著 ·

## 冰醋酸高渗盐水混合物作为肝脏射频消融增效剂的病理及 CT 改变的实验研究

蒋宝国<sup>1△</sup>, 徐克<sup>2</sup>, 何东风<sup>2</sup>

(中国医科大学附属:1. 第四医院放射科, 沈阳 110032; 2. 第一医院放射科, 沈阳 110001)

**摘要:**目的 评价冰醋酸高渗盐水(AAHS)作为射频消融增效剂的可行性。方法 将 21 只大耳白兔分为急性期和观察期两组, 观察其 CT 及病理学表现。结果 大体病理表现: 急性期表现为浅黄色凝固坏死周围以充血带; 观察期为白色纤维薄膜所包绕。术后 1 周凝固性坏死区周围有大量炎性细胞浸润, 并可见消融区血管内血栓形成; 术后 3 周坏死区为纤维囊包绕。CT 表现: 术后 1 周消融灶周边明显强化, 术后 3 周消融灶明显减小。观察组 6 例发生与手术相关的并发症。结论 50% AAHS 溶液作为射频消融增效剂虽然可产生相应的并发症, 但随着时间的推移, 并发症可缓解或消失, 因此是安全、可行的。

关键词: 冰醋酸; 高渗盐水; 肝; 病理学; 射频消融

中图分类号: R73-36

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2010)04-0390-03

### An experimental study of CT and pathologic features and evaluating feasibility at Hepatic radio frequency enhanced with hypertonic saline and acetic acid's mixture

JIANG Bao-guo<sup>1</sup>, XU Ke<sup>2</sup>, HE Dong-feng<sup>2</sup>

(1. Department of Radiology, the Forth Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110032, China;

2. Department of Radiology, the First Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, China)

**Abstract: Objective** To evaluate the feasibility of AAHS-enhanced rabbits hepatic radiofrequency in vivo through CT and pathologic features. **Methods** Twenty-one rabbits were assigned to two groups: Group a, i. e. only perform RFA ( $n=5$ ), Group b ( $n=16$ ). Observed the CT and pathologic features of the two groups. **Results** In acute group, there was a hyperemia zone surrounding the coagulative necrosis area, which correlated with formed fabric envelope three weeks later. In follow-up rabbits, there was an enhanced rim peripheral coagulation in contrast CT scan one week after procedure. The coagulation necrosis area diminished after three weeks. Procedure-related complications occurred in six of twelve. **Conclusion** Although combined 50% AAHS injection and RFA have some complications, the complications can relieve or disappear, so this procedure is safe and feasible.

Key words: glacial acetic acid; hypertonic saline solution; liver; pathology; radiofrequency ablation

射频消融(RFA)是通过使组织的局部温度超过 60℃ 以毁损肿瘤的一种治疗肿瘤的方法, 有研究表明射频消融能够有效控制肿瘤<sup>[1]</sup>。但目前射频消融治疗仪所产生的射频毁损区范围有限<sup>[2]</sup>, 对 3cm 以上肿瘤消融不充分, 易于复发<sup>[3]</sup>。因此学者们试图通过一些辅助性措施来改变组织以及肿瘤的基本生理学特性, 从而提高射频消融毁损区范围。使用盐水溶液注射或冰醋酸化学消融似乎最受关注<sup>[4-5]</sup>, 因为这两种辅助性溶液同射频消融联合均较单纯射频消融能产生更大的射频毁损区, 同时又具有微创且可以与射频消融同时、同一穿刺路径进行的特性。那么将冰醋酸和高渗盐水混合溶液同射频消融联合, 在增加射频消融射频毁损区范围的同时, 其病理及 CT 表现如何? 安全性如何? 本研究拟通过在体兔肝脏对高渗盐水冰醋酸混合溶液(AAHS)辅助性射频消融进行实验, 观察其病理及 CT 表现, 评价其应用的安全性。

### 1 材料与方 法

#### 1.1 材 料

1.1.1 实验动物 大耳白兔 21 只, 体重 3~3.5kg, 雌雄不限。

1.1.2 主要实验仪器 射频治疗仪(四川绵阳立得公司生产的 LDRF-120S 多极射频消融仪)、CT 扫描仪(GE 公司的 lightspeed16 螺旋 CT 机)、显微镜(日产奥林巴斯)等。

1.1.3 主要实验药品 速眠新 II 和 2% 戊巴比妥钠注射液、50% AAHS 溶液(自行制备)、Ultravist300(先灵(广州药业有限公司))及组织病理学相应药品等。

#### 1.2 实验方法

1.2.1 溶液制备 将 99.8% 冰醋酸溶于等量 36% 氯化钠溶液中即制得 50% 冰醋酸高渗盐水混合溶液。

1.2.2 实验分组、分期及术前准备 将 21 只兔分为两组: A 组 5 只, 仅进行单纯射频消融实验, 将其中 2 只兔于急性期实验后处死, 取肝脏; 其余 3 只兔射频消融后不立即处死, 观察 1~3 周, 在此期间分别于 1、2、3 周进行 CT 扫描, 并于第 1 周 CT 扫描后处死 1 只兔, 再于第 3 周 CT 扫描后将剩下的 2 只兔处死, 取肝脏。B 组 16 只, 其中 4 只进行急性期实验, 即射频消融联合 50% AAHS 溶液注射后即将兔处死; 另外 12 只进行观察期实验, 同样观察 1~3 周, 于第 1 周 CT 扫描后处死 4 只兔, 再于第 3 周 CT 扫描后将剩下的 8 只兔处死, 取肝脏。术前采用速眠新 II 和 2% 戊巴比妥钠注射液(0.15mL/kg)充分麻醉后, 将兔上腹部和背部毛剔净, 消毒, 铺上 10cm×15cm 金属箔垫, 在该垫上涂上一层导体胶。

1.2.3 注射溶液 开腹直视下于射频消融前将 50% AAHS 溶液通过 2mL 注射器缓慢注射入拟消融的肝叶内, 每种溶液注射量为 1mL, 深度为 0.6cm, 采取上、下、左、右及中间点 5 个

△ 通讯作者, 电话: 13019371352; E-mail: sanjhon@126.com 或 sanjhon2005@yahoo.com.cn.

方向注射。注射速度要缓慢,约为 30s。

**1.2.4 射频消融** 由于兔肝脏左内叶较其他肝叶体积大,因此实验均选取在每只兔的左内叶进行,单纯行射频消融者将电极针植入每只兔肝脏左内叶形成一个射频消融灶;而注射 50%AAHS 溶液者溶液注射后,按照溶液注射同一穿刺路径植入电极针,行射频消融。电极针植入肝脏的深度均为 0.6 cm,子针伸出 2.5mm,射频率率输出均设定为 15w,射频能量输出至第 1 次停止。

**1.2.5 影像学评价** 对每组观察期的每只兔均行 CT 扫描,CT 扫描层厚 1.25mm,螺距 1.0,对整个肝区进行扫描。增强扫描是通过耳缘静脉注射 5mL Ultravist300(1mL/s),延时 13s,27、90s 行三期扫描。两组观察期的 15 只兔,5 只于术后第 1 周行 CT 扫描,然后处死取肝脏,另外 10 只于术后第 1、2、3 周分别行 CT 扫描,于第 3 周 CT 扫描后处死。观察每一个消融区位置、大小、形状及密度变化和是否存在腹腔积液并观察射频消融后 1~3 周影像学动态表现。

**1.2.6 消融区组织学准备** 所有兔处死后将肝脏取出,用甲醛溶液将肝脏固定一段时间,对每组兔的肝脏标本取具有代表性的部分(即消融中心区及边缘区,边缘区邻近的正常肝脏组织)进行石蜡包埋,切片,HE 染色,光镜下观察。

**2 结 果**

**2.1 病理学表现**

**2.1.1 大体病理表现** 将固定好的 B 组急性期兔肝脏沿着经过消融进针点的径线将肝脏剖开,消融区表现为浅黄色的边缘清楚的圆形或卵圆形的颜色改变区,该区周围绕以深颜色的充血带,消融区范围明显大于 A 组,而且形态欠规则(插页 I 彩图 2)。观察期消融区表现为中心的凝固性坏死区被周围的白色纤维薄膜所包绕(插页 I 彩图 3),消融区的范围也明显大于 A 组。在观察期第 3 周处死的 8 只兔的尸检过程中发现 4 只兔腹腔粘连(插页 I 彩图 4),而 A 组 2 只兔未发现腹腔粘连。



(门静脉期)可见肝周腹水。

图 1 B 组部分兔术后 1 周 CT 表现

**2.1.2 镜下病理表现** 两组急性期镜下表现基本相同,即均可见消融中心区的小腔内的肝组织缺失,围绕这一缺损区域的是嗜伊红的凝固性坏死区和周边的充血环,可见中央区细胞形态的改变,这是热消融区的最典型表现<sup>[6]</sup>;包括变性,带有固缩核的皱缩的肝细胞(插页 I 彩图 5)和肝脏充血的周边区以及窦状隙的出血,在消融区和正常肝脏之间有一明显分界,在这一区域以外可见活性的肝组织中包含急性炎性细胞浸润。而术后 1 周的镜下表现为在凝固性坏死区的周围均可见大量炎性细胞浸润,而 B 组炎症反应较 A 组重,且可见消融区血管内

血栓形成(插页 II 彩图 6)。另外,对术后 3 周处死的两组兔的肝脏组织学检查均可见凝固性坏死,坏死区为纤维囊包绕(插页 II 彩图 7)。

**2.2 CT 表现** 手术后 1 周非增强扫描可见在肝区内境界不甚清楚的低密度区,增强扫描该低密度区没有强化,而于动脉期或者门静脉期(多数为门静脉期)可见周边带状的强化带(图 1),病理组织学检查可见该强化带为炎性反应带(插页 II 彩图 6)。B 组可见周边的强化带较宽。随着时间的推移,该强化带逐渐消失,到术后第 3 周时该强化带消失,此时对应的病理组织学检查可见炎性带消失,代之以纤维包膜的形成(插页 II 彩图 7),消融区也逐渐缩小,消融区多数表现为圆形或椭圆形。B 组观察期兔中有 6 只(50%)于消融 1 周后 CT 扫描时发现肝脏边缘局部低密度水样带围绕(图 1),而 A 组肝脏周围未发现腹水;术后 3 周可见所有消融区范围均明显减小,并可见腹水消失(图 2)。



(门静脉期)坏死区缩小,肝周腹水消失。

图 2 B 组部分兔肝周腹水者术后 3 周 CT 表现

**3 讨 论**

临床及实验研究表明,射频消融作为肝脏肿瘤特别是小肝癌的治疗手段在某些程度上等同于外科手术,但是由于目前射频消融仪器消融毁损区范围有限,对于较大肝癌的治疗受到一定的限制,因此通过射频消融同时注射辅助性射频增效剂来增大消融毁损的范围是目前许多射频消融学者关注的焦点之一<sup>[7-9]</sup>。通过对离体猪肝的实验研究,发现使用 50%冰醋酸高渗盐水混合溶液作为射频消融的增效剂,能够较单纯消融或其他浓度的冰醋酸高渗盐水获得更大的毁损范围<sup>[10-11]</sup>。醋酸特别是高浓度的冰醋酸腐蚀性较强,同高渗盐水混合后作为射频消融增效剂,对其病理、CT 表现及安全性评价文献报道较少。本实验结果显示,光镜下观察射频消融急性期消融区表现为凝固性坏死的周边可见较明显的充血带,并可见急性炎性细胞浸润,而随着观察时间的延长,凝固性坏死的范围逐渐缩小,炎性细胞逐渐消失,周边逐渐形成纤维囊包绕凝固性坏死的组织。通过 CT 扫描也发现,射频消融后 1 周凝固性坏死区表现为低密度区,增强扫描周边可见强化带,这一强化带对应的病理表现就是炎性充血带,同时发现 B 组有 50%(6/12)兔肝脏周边可见腹水。而 3 周后 CT 扫描可见凝固性坏死区明显缩小,肝脏周围腹水消失,增强扫描周边未见强化带。因此作者认为 50%AAHS 注射过程中反流所致的少量溶液的外渗以及消融灶距离肝脏边缘较近是引起腹水的主要原因,但是经过一段时间后腹水会消失,不会产生严重后果,本实验 B 组中所有观察期兔无 1 例在观察期内死亡也证明了这一点。B 组中观察期兔中有 4 例发现了腹腔粘连,这 4 例腹腔粘连兔于术后 1 周

CT 扫描时均出现了腹水,而 A 组中 3 例观察期兔未出现腹水,也未见腹腔粘连,因此说明腹腔粘连的产生与上述腹水的产生原因相同。虽然出现了腹腔粘连,但是在观察期中没有发现这 4 只兔进食及活动状态异常的现象,说明腹腔粘连并未引起其他严重的并发症。

同临床上其他射频增效的方法相比,50% AAHS 溶液注射可同射频消融一样经皮注射到靶位置,操作非常简单、容易,微创,且效果显著。通过本次实验,作者注意到虽然 50% AAHS 溶液作为射频消融增效剂能够增加射频毁损区的范围,但同时并发症的发生率也相对较高,达到 50%(6/12),而且本研究是在开腹直视的情况下进行,尚未出现临近脏器损伤的严重并发症。在临床患者的应用过程中多数采用经皮途径,特别是治疗较大肿瘤时使用较大剂量的 50% AAHS 溶液时,反流量也会随之增加,就有可能使周围器官发生损伤,此时在应用该增效剂时就应十分注意严重并发症的产生。作者认为,随着科技的不断进步,很快就会研制出可以控制溶液反流的仪器,那时 50% AAHS 引起的并发症将大大减少,特别是严重的并发症基本可以避免,其作为射频增效剂就会得到临床应用。

综上所述,将射频消融与 50% AAHS 溶液同时注射虽然可产生相应的并发症,但是随着时间的推移,并发症可缓解或消失,因此 50% AAHS 作为射频消融增效剂是安全、可行的。

#### 参考文献:

- [1] Gazelle GS, Goldberg SN, Solbiati L, et al. Tumor ablation with radio-frequency energy[J]. *Radiology*, 2000, 217(3): 633.
- [2] Dupuy DE, Goldberg SN. Image-guided radiofrequency tumor ablation: challenges and opportunities-part II [J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2001, 12(8): 1135.
- [3] Dodd GD, Frank MS, Aribandi M, et al. Radiofrequency

thermal ablation: computer analysis created by overlapping ablations[J]. *Am J Roentgenol*, 2001, 177(4): 777.

- [4] Lee JM, Lee YH, Kim YK, et al. Combined treatment of radiofrequency ablation and acetic acid injection: an in vivo feasibility study in rabbit liver[J]. *Eur Radiol*, 2004, 14(6): 1303.
- [5] Lobo SM, Afzal KS, Kruskal JB, et al. Radiofrequency ablation: modeling the enhanced temperature response to adjuvant nacl pretreatment[J]. *Radiology*, 2004, 230(1): 175.
- [6] Lee JD, Lee JM, Kim SW, et al. MR imaging histopathologic correlation of radiofrequency thermal ablation lesion in a rabbit liver model: observation during acute and chronic stages[J]. *Korean J Radiol*, 2001, 2(3): 151.
- [7] 郑科,王洪林. 肝癌的射频消融联合治疗研究进展[J]. *重庆医学*, 2006, 35(20): 1911.
- [8] 陈翔,王洪林,李贤,等. 射频消融联合表阿霉素对兔肝 VX2 肝癌微血管密度和细胞增殖的影响[J]. *重庆医学*, 2005, 34(12): 1841.
- [9] 崔生达. 射频消融术治疗肝癌的临床疗效与并发症观察[J]. *广东医学*, 2008, 29(7): 1100.
- [10] Goldberg SN, Ahmed M, Gazelle GS, et al. Radio-frequency thermal ablation with NaCl solution injection: effect of electrical conductivity on tissue heating and coagulation-phantom and porcine liver study[J]. *Radiology*, 2001, 219(1): 157.
- [11] 蒋宝国,徐克,何东风. 不同辅助性试剂对肝脏射频消融增效作用的实验研究[J]. *中国临床医学影像杂志*, 2006, 17(1): 21.

(收稿日期:2009-07-10 修回日期:2009-08-15)

(上接第 389 页)

- [3] Rudolph JL, Marcantonio ER, Culley DJ. Delirium is associated with early postoperative cognitive dysfunction[J]. *Anaesthesia*, 2008, 63(9): 941.
- [4] Iohom G, Szarvas S, Larney V, et al. Perioperative plasma concentrations of stable nitric oxide products are predictive of cognitive dysfunction after laparoscopic cholecystectomy[J]. *Anesth Analg*, 2004, 99(4): 1245.
- [5] Rasmussen LS, Larsen K, Houx P, et al. The assessment of postoperative cognitive function[J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2001, 45(3): 275.
- [6] Trzepacz PT, Mittal D, Torres R, et al. Validation of the delirium rating scale-revised-98: Comparison with the delirium rating scale and the cognitive test for delirium[J]. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2001, 3(5): 229.
- [7] Meagher D, Moran M, Raju B, et al. Phenomenology of delirium: Assessment of 100 adult cases using standardised measures[J]. *British Journal of Psychiatry*, 2007, 190(3): 135.

- [8] Trzepacz PT, Mittal D, Torres R, et al. Validation of the delirium rating scale-revised-98: Comparison with the delirium rating scale and the cognitive test for delirium[J]. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2001, 13(5): 229.
- [9] Endoh M, Maiese K, Wagner J. Expression of the inducible form of nitric oxide synthase by reactive astrocytes after transient global ischemia[J]. *Brain Res*, 1994, 651(1): 92.
- [10] 胡华,邓伟,杨辉,等. 奥氮平与氟哌啶醇治疗老年性谵妄的前瞻性随机对照研究[J]. *重庆医学*, 2004, 33(8): 1234.
- [11] Xie ZC, Dong YL, Maeda U, et al. The common inhalation anesthetic isoflurane induces apoptosis and increases amyloid  $\beta$  protein levels[J]. *Anesthesiology*, 2006, 104(5): 988.
- [12] 叶静,翟红珍. 氧化应激与阿尔茨海默病[J]. *中国临床康复*, 2005, 9(9): 117.

(收稿日期:2009-07-18 修回日期:2009-08-09)