

第二节 经导管药物灌注术

- 经导管药物灌注术（Intraarterial infusion, IAI）通过介入放射学的方法，建立可由体表到达靶动脉的通道（导管），再由该通道注入药物达到局部治疗的一种方法

一、基本原理

（一）方法

- 经皮穿刺动脉内插管至靶动脉，再以等量于静脉给药的药物剂量甚至较小的剂量动脉内灌注，就能使靶器官药物浓度提高和通过各种方法延长药物与病变的接触时间，而外周药物浓度不增加，达到提高疗效和减少副作用的目的

(二) IAI的药代动力学特点

- 分布 I 相是指在药物分布达到平衡之前的一段时相，此时药物的分布是由局部血流量决定的。分布 II 相又称为快速再分布相，出现于注药后数分钟以至数小时，它除受器官血流灌注量的影响外，尚受药物的脂溶性和蛋白结合性影响
- IAI是经由供血动脉给药，药物首先进入靶器官，其分布 I 相较静脉注药有了极大改变，使靶器官药物分布量不受血流分布的影响

- 外周血浆的最大药物浓度 ($C_{\max}$) 和血浆药物浓度-时间曲线下面积 (AUC)，为药代动力学研究的重要参数，其值过高将增加药物的毒副作用发生的机会，过低则影响疗效
- IAI时由于靶器官的首过代谢和首过提取作用，使 $C_{\max}$ 和AUC较以同等的量和注速经静脉注射者降低

- $R_t = 1 + \text{表面总体清除率} / \text{肿瘤血流量}$
- IAI时减少靶器官的血流能提高其药物接受量(R_t)。由此产生动脉阻滞化疗性IAI的概念
- 实验表明, 采用减少靶器官血流的方法, 可进一步提高局部药物接受量6-7倍, 同时 $C_{\max}$ 和AUC值变小, 靶器官的药物浓度在较长时间内保持比其他部位高13-15倍

（三）首过效应（First Pass Effects）

- 指药物第一次通过靶器官时被提取和代谢的现象，也包括其他一些效应
- 药物经静脉注射后经漫长的途径到达靶器官时，已经有相当数量的药物与血浆蛋白或脂质结合，使具有生物活性的游离药物量减少，从而药效降低
- 顺铂经静脉给药后2小时，98%与血浆蛋白结合，仅2%的游离药物发挥抗癌作用

- TAI时药物直接进入靶器官，其药物分布量不受血流分布的影响，局部浓度高。动脉灌注可数十倍增加局部的药物浓度，并延长肿瘤细胞与高浓度药物的接触时间，减轻药物全身毒副反应，其治疗效果优于静脉内化疗，多选用三联用药
- TAI时靶器官的有活性的游离药物量增加

（四）层流现象

- 由于药液的比重与血液不同（通常比重较小），当药液进入血管后并不能很快和血液混合，特别在卧位给药时，药液常在血柱的上层流动，优先进入向人体腹侧开口的血管或优先分布于靶器官的腹侧部分

- 静脉注射时也有层流现象，但是药物在较长的流程中，特别时到达肺循环后，已经与血液充分混合。
- 动脉内灌注时，导管已经深入靶动脉，药物流程短，与血液难以快速混合，受层流现象影响较大。

■ 克服层流现象方法：

- 采用脉冲式注射，使药物团状注入血管，药物在短时间取代血液充满血管腔
- 使导管端与靶器官之间有较长距离，使其在较长流程中与血液混合
- 使药物与血液比重接近
- 注射药物时采取坐位或立位

■ 利用层流现象：

- 有目的使药物优先流入靶器官
- 在胰腺癌、胃癌动脉灌注化疗时，将导管置于胸主动脉下段给药（腹腔干开口于腹主动脉腹侧，漂流于腹主动脉的药物优先进入靶血管）

二、器材与方法

（一）器材

- 1、常规器材：穿刺针、导管、导丝
- 2、特殊器材：灌注导管、球囊阻塞导管

（二）方法

- 1、一次冲击性IAI(one shot): 指在较短时间内，通常30分钟至数小时将药物注入靶动脉，然后拔管结束治疗的方法。

药物载体：通过药物载体进行药物配制以提高疗效。

(1) 多糖溶液：中分子右旋糖酐（Dextran 40）、50% 等渗盐水配制。

(2) 脂类载体：导向趋化作用（恶性肿瘤对脂类微粒的亲和性，在瘤区停留较长时间）。

(3) 碘油：油包水（W/O）型乳剂：油水比例2:1，乳化。
碘油 + 非离子造影剂 + 丝裂霉素或阿霉素粉剂。

2. 动脉阻滞化疗 (arterial stasis chemotherapy)

- 包括一系列使靶血管血流减少后再行IAI的方法，目的是进一步提高病变区药物浓度和延长药物停留时间，减少正常组织的药物接受量。

(1) 球囊导管阻塞法

(**Balloon occlusion arterial infusion, BOAI**)

- 是将专用的球囊阻塞导管插入靶动脉，然后用稀释的造影剂膨胀球囊使其阻断动脉血流，再行化疗药物灌注的方法

(2) 动脉升压化疗灌注

(Hypertension chemotherapy)

- 是利用肿瘤动脉对血管活性物质反应不良的特点，先灌注少剂量升压药物使正常组织血管收缩，血流量减少，而肿瘤血管床被动扩张，血流量相对增加，再行化疗药物灌注。

(3) 可降解淀粉微球和生物降解白蛋白微球阻滞法：二者之一注入靶动脉后，可暂时减少动脉血流，再行化疗灌注。

3. 长期药物灌注

(long term arterial infusion)

- 长期IAI是相对于一次冲击性灌注而言，导管留置时间较长，一般在48小时以上，灌注可为持续性或间断性
- (1) 普通导管留置法：简便。缺点：患者行动不便、护理要求高、并发症多，如血栓形成、感染、导管阻塞、脱落。

(2) 经皮导管药盒系统植入术：克服了普通导管留置法的不足，患者行动方便、生活质量提高、便于门诊治疗和制定长期的化疗方案。

4. IAI与动脉栓塞术的配合：IAI常与动脉栓塞术的联合应用，达到局部化疗和肿瘤缺血的双重作用，以提高疗效。灌注化疗+化学性栓塞术（携带药物微球、碘油乳剂）。灌注化疗+栓塞术（明胶海绵、PVA颗粒）。

5.血流重分布 (Blood flow redistribution)

- 当导管不能超选择性插入肿瘤供血动脉和肿瘤有多重血供时，先将非靶血管或多余的肿瘤供血动脉栓塞，使肿瘤血供由单一血管提供并防止药物灌入非靶器官，以提高药物灌注效率和减少并发症。

三、常用化疗药物

（一）细胞周期非特异性药物

作用特点呈剂量依赖性，疗效与剂量成正比，提高药物浓度比提高药物与肿瘤接触时间更重要。如阿霉素（ADM）、丝裂霉素（MMC）、顺铂、卡铂等。适用于一次性冲击IAI。

（二）细胞周期特异性药物

作用特点是时间依赖性，当药物达到一定剂量时，延长与病灶接触时间，疗效增加。如5-氟尿嘧啶（5-Fu）。适用于持续性IAI，注射时间8-15D（药盒系统）。

四、临床应用

（一）恶性肿瘤。

（二）动脉血栓的溶栓治疗。

（三）缺血性病变的灌注治疗。

（一）恶性肿瘤

1. 适应证

适应于动脉导管能抵达的实体肿瘤；术前辅助化疗；各种恶性肿瘤切除术后的预防性化疗。

2. 禁忌证

恶病质，WBC低于 $3 \times 10^9/L$ ，感染，严重心肝肾功能不全。

3. 术前准备

4. 器材准备

5. 操作技术

- 超选择性肿瘤供血动脉插管，采用一次性冲击疗法，或保留导管一周，连续性灌注，或用球囊导管阻断肿瘤血管，再灌注化疗药，或采用植入式导管药盒系统灌注化疗。

6. 术后处理

- 补液、利尿、对症治疗。

7. 并发症

- 插管相关并发症、化疗药物副反应。肺癌可发生脊髓损伤截瘫、尿潴留和相关肌肉皮肤坏死。胰腺癌可发生急性胰腺炎。

8. 疗效评价

(二) 动脉血栓的溶栓治疗

1. 适应证

- 血栓形成或血栓脱落所致的动脉栓塞。

2. 禁忌证

- 已知出血倾向者，消化性溃疡活动性出血，近期脑出血者，严重高血压，超过溶栓最佳时机，严重心、肝、肾功能不全等。

3. 术前准备

4. 器材准备

5. 操作技术

- 将导管直接植入靶器官闭塞动脉的血栓内注入高浓度溶栓药，如尿激酶、链激酶、组织纤维蛋白溶酶原激活剂、蝮蛇抗栓酶。

- **小剂量慢速滴注法：**尿激酶5000U/h，观察血管开通情况和凝血酶原时间（<正常2倍），再减量2000单位尿激酶/min，维持2小时。24小时无效停止。
- **大剂量快速滴注法：**4000U/min，总量50-80万单位尿激酶，见大部分溶解后，以1000-2000单位尿激酶/min维持4—8小时。

- 6. 注意事项
- 7. 术后处理
- 8. 并发症
- 9. 疗效评价

（三）缺血性病变的灌注治疗

1.适应证

- ①蛛网膜下腔出血所致脑血管痉挛
- ②急性非闭塞性肠系膜血管缺血
- ③动脉粥样硬化、糖尿病、雷诺病引起的肢体缺血性病变
- ④药物、损伤、冻伤引起的周围血管痉挛
- ⑤血管介入操作引起的各器官供血动脉的痉挛

2.相对禁忌证

- 已知出血倾向者，严重心、肝、肾功能不全等。

3.操作技术

- 超选择性插管至痉挛动脉，造影确认病变部位，灌注罂粟碱（60mg/h）、妥拉苏林（15—25mg/次）和前列腺素。

4. 疗效

- 脑血管痉挛有效率66.7—80%。
- 急性肠缺血的死亡率从70—80%下降到46%。
- 肢体缺血性的有效率45—72.8%。

5. 并发症

- 肠穿孔等。