

• 实验研究 •

自制支气管封堵器介入性肺叶切除实验研究

罗庆华, 甘万崇, 胡文极, 张云枢

【摘要】 目的:探讨运用自制支气管封堵器行介入性肺叶切除的可行性。**方法:**健康犬 12 只随机分成 3 组, 每组 4 只, A、B 组行靶肺支气管肺泡灌注平阳霉素-碘化油乳剂, A 组用支气管封堵器堵塞靶支气管, B 组用骨水泥堵塞靶支气管, C 组为空白对照组。分别于术后 28d 及 56d 取肺组织, 测定肺纤维化的程度。**结果:**A、B 组动物均示肺不张形成, 组织病理学显示靶肺呈纤维化改变; A、B 组非靶肺与 C 组双肺均未见明显纤维化。**结论:**通过支气管肺泡灌注平阳霉素-碘化油乳剂后堵塞靶支气管可达到介入性肺叶切除目的, 其中使用国产支气管封堵器比骨水泥行介入性肺叶切除术更方便, 是一种安全简便的方法。

【关键词】 放射学, 介入性; 放射摄影术; 肺纤维化; 实验, 动物

【中图分类号】 R815; R814.41 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2007)07-0762-03

Experiment Study of Self-made Bronchial Occlusive Equipment for Interventional Pulmonary Lobectomy in Dogs LUO Qing-hua, GAN Wan-chong, HU wen-ji, et al. Department of Medical Imaging, the Affiliated Taihe Hospital of Yunyang Medical College, Hubei 442000, P. R. China

【Abstract】 Objective: To study the feasibility of interventional pulmonary lobectomy (IPLT) in dogs used self-made bronchial-occlusive equipment. **Methods:** 12 healthy dogs were divided into three groups randomly ($n=4$ for each). In group A and B, pingyangmycin and lipoidal emulsion (PLE) was injected into the target lung via bronchial catheter. Bronchial occlusive equipment in Group A and polymethylmethacrylate (PMMA) in Group B was used to obstruct the target bronchus. Group C was the control group. The experimental animals were sacrificed on the 28th and 56th day respectively, the lung tissue was sent for pathological examination. The degree of pulmonary fibrosis were measured under microscope. **Results:** Atelectasis and pulmonary fibrosis were revealed in the target lung both in Group A and B. Pulmonary fibrosis was not found in non-target lung of Group A and B as well as group C. **Conclusion:** IPLT could be obtained after injection of PLE into the target lung in combination with occlusion of the target bronchus. Using self-made bronchial occlusive equipment was a safe and efficient approach for IPLT, which was more convenient than using PMMA.

【Key words】 Radiology, interventional; Radiology; Pulmonary fibrosis; Laboratory, animal

肺纤维化是一类以细胞外基质过量沉积为特征的结缔组织疾病, 最终导致肺结构破坏和肺功能丧失。通过介入方法, 即介入性肺叶切除, 使局部肺组织纤维化, 失去气体交换功能, 达到类似外科肺切除的效果^[1]。本研究通过动物实验观察自制支气管封堵器介入方法行肺叶切除的可行性。

材料与方法

健康犬 12 只, 雌雄不限(武汉大学医学院实验动物中心提供), 体重 12~15 kg。所用药物及设备包括平阳霉素(天津太河制药有限公司), 带膜钛合金支气管封堵器(与南京微创公司联合研制, 图 1)、骨水泥、肺 Collagen-III 免疫组化试剂盒(武汉博士德公司定

制)、5F 球囊导管, Philips 1050C 心脏血管造影机、Leica Q500IW 型彩色图像分析仪等。

12 只犬随机分为 3 组, A、B 组为模型组, C 组为空白对照组。模型组犬用 3% 戊巴比妥钠(30 mg/kg)麻醉, 将其仰卧固定于手术台上, 在心脏血管造影机引导下将导管插入右下肺(靶肺)支气管内, 注入对比剂确认导管位置无误后, A 组用支气管封堵器堵塞靶肺支气管, 并通过内导管将平阳霉素-碘化油乳剂(Pingyangmycin lipiodol emulsion, PLE)通过内导管向远端肺叶缓慢注入, 使其均匀地弥散到右下肺至肺叶填满; B 组通过导管向远端肺叶缓慢注入 PLE, 靶肺叶填满后用骨水泥堵塞靶肺支气管。术后进行胸部 X 线片检查, 了解有无肺部感染及靶肺叶堵塞的情况。

3 组动物分别于术后 28 天和 56 天各处死 2 只。立即取出犬双肺, 用 10% 的甲醛固定液固定 24 h, 从肺尖到肺底每隔 10~15 mm 取肺组织块, 共 30 块, 再用 10% 的甲醛固定液固定 12h, 乙醇梯度脱水, 二甲

作者单位: 442000 湖北, 鄖阳医学院附属太和医院医学影像中心 MR 室(罗庆华、张云枢); 430060 武汉, 武汉大学人民医院放射科(罗庆华、甘万崇); 442008 湖北, 鄖阳医学院附属东风医院放射科(胡文极)

作者简介: 罗庆华(1972-), 男, 湖北人, 硕士, 主治医师, 主要从事医学影像诊断工作。

苯透明,石蜡包埋,连续切片(厚 $5\ \mu\text{m}$)。采用 HE 染色和肺 Collagen-III 免疫组化染色来定性、定量分析肺纤维化程度。

观察肺不张和支气管封堵器情况。比较模型组与对照组间的肺纤维化差异。用 SPSS 11.0 软件包,统计方法采用方差分析和 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有显著性意义。

结 果

1. 动物基本情况

模型组术后出现食欲减退,均未见明显呼吸困难,术后第 2 周基本恢复正常。均无明显感染现象发生。

2. 胸部 X 线片

模型组术后 28 天胸片示碘油弥散均匀(图 2),靶肺部分不张,封堵器位置无移动。术后 56 天靶肺不张较前更明显,碘油沉积(图 3);非靶肺未见碘油沉积。

3. 形态学观察

肺大体形态改变:A 组靶肺苍白,体积缩小,硬度明显增加,表面结节样改变及条索状凹沟,切开堵塞处的支气管,示封堵器与支气管壁连接紧密,封堵器两端有肉芽组织形成(图 4),邻近支气管壁无异常改变;B 组靶肺体积缩小,硬度增加,骨水泥堵塞处支气管腔变窄,可见瘢痕组织形成;C 组双肺呈粉红色,表面光滑,

弹性良好。

光镜观察:A、B 组靶肺泡结构破坏,肺泡壁显著增厚,肺间质纤维化(图 5),毛细血管腔闭塞,肺血管数量减少,肺小动脉管壁增厚(图 6);堵塞处的支气管壁有纤维结缔组织增生,封堵器两端肉芽组织增生。非靶肺无改变。

肉眼观察:封堵器爬膜现象明显,表面光洁,未见变色和腐蚀,无断裂和塌陷,封堵器外形同置入前一致。高倍显微镜下观察:封堵器表面示有气道黏膜上皮覆盖,金属丝未见蚀斑和裂缝。

4. 肺纤维化评价

HE 染色和免疫组化结果(表 1)均显示 A、B 组靶肺出现纤维化改变,非靶肺无明显变化。经方差分析,A、B 组靶肺与非靶肺、靶肺与对照组差异均有极显著性意义($P < 0.01$),非靶肺与对照组差异无显著性意义($P > 0.05$)。各组内在 28 天和 56 天时 Collagen-III 表达值经 t 检验,差异均无显著性意义($P > 0.05$)。

讨 论

支气管封堵术是支气管腔内介入治疗方法之一。国外采用支气管镜肺减容术(bronchoscopic lung volume,BLVR),通过纤维支气管镜将病变区的靶肺支气管堵塞,使靶区萎陷达到肺减容的目的。目前支

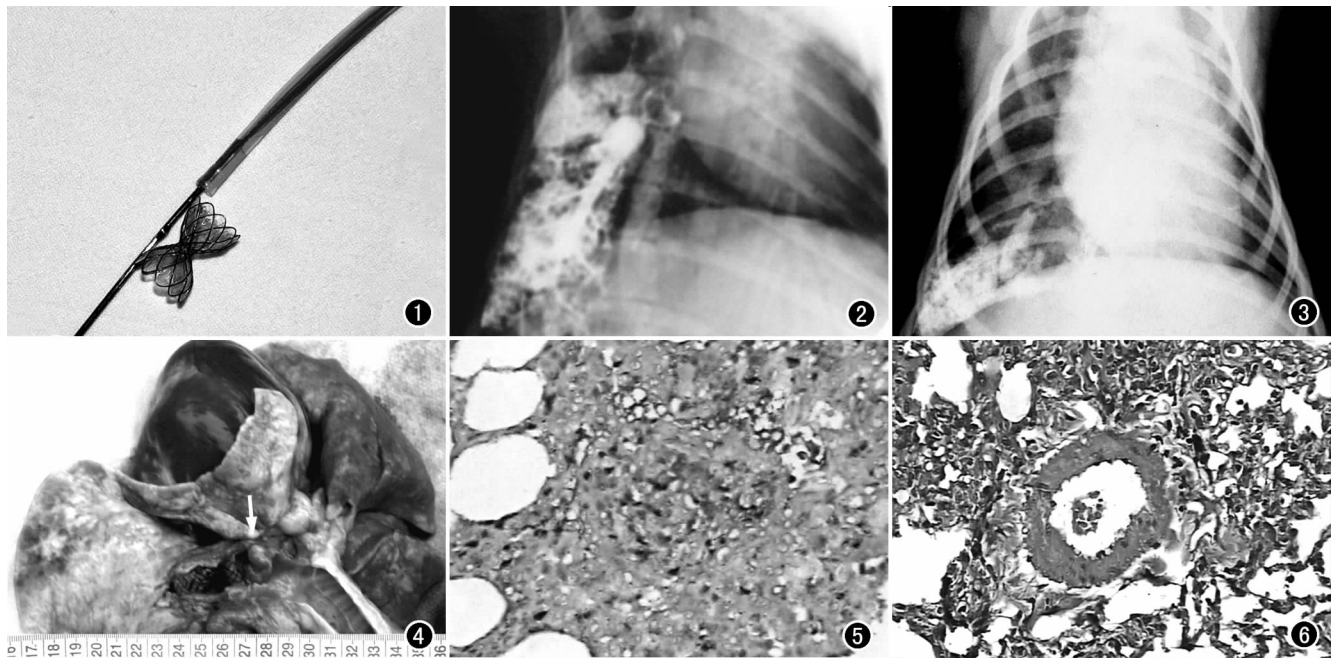


图 1 带膜钛合金支气管封堵器和置入器(体外释放开后)。图 2 A 组术后 28 天,胸片示右下肺体积缩小,碘油弥散均匀。图 3 B 组术后 56 天,胸片示右下肺体积明显缩小,肺不张形成(箭)。图 4 A 组术后 56 天,大体标本示支气管封堵器固定良好,周围有肉芽组织增生和爬膜现象(箭),靶肺体积缩小,表面示有结节。图 5 A 组术后 28 天,镜下示靶肺纤维化明显($\times 200$, III 型胶原纤维)。图 6 A 组术后 56 天,镜下示靶肺纤维化明显,肺泡结构破坏,肺小动脉管腔变窄、管壁增厚($\times 200$, HE)。

表 1 模型组与对照组肺 Collagen-Ⅲ 免疫组织化学表达值的测量结果

时间	A 组表达值		B 组表达值		C 组表达值
	靶肺	非靶肺	靶肺	非靶肺	
28 天	0.398±0.013*	0.269±0.018	0.394±0.016*	0.271±0.015	0.270±0.026
56 天	0.401±0.014*	0.266±0.019	0.403±0.012*	0.268±0.014	0.264±0.026

注: * 与对照组比较, $P < 0.01$; 各组内 28 天和 56 天相比较, $P > 0.05$ 。

气管镜肺减容术有两种方法:一种是直接通过纤支镜用堵塞材料(如生物胶)堵塞靶区支气管使靶肺萎缩^[2],或通过支气管镜使支架到达靶肺支气管,该支架为镍钛合金材料,其内有一单向通道硅胶阀门,靶区肺内的气体及分泌物只出不进,从而使过度膨胀的肺组织萎陷^[3]。两种方法术后效果比较好,但部分病例肺减容效果不够理想,可能与栓塞材料或与活瓣密封不良有关。Snell 等^[4]报道有患者出现靶肺萎陷不全现象,原因可能同靶肺与非靶肺的旁路通气有关。因此选择更好的堵塞材料和改进堵塞方法是解决以上问题的关键。

国内董永华等^[5]行兔的经皮气管穿刺选择性支气管栓塞肺减容术,取得明显的肺减容效果,但实验中 1 只动物的栓塞物骨水泥返流到气管水平导致动物死亡,说明实验还有不足之处。因此寻求一种方法让堵塞物骨水泥能尽可能小甚至不移动,同时尽可能完全封堵靶区肺支气管,以便能更好地达到肺减容的实验目的,有待进一步临床研究。研制一种置入方便、封堵效果好且安全性高的支气管封堵器,有着重要的临床应用价值。

利用平阳霉素具有致肺纤维化的作用,有作者^[1]通过向靶肺叶灌注 PLE 使靶肺叶毁损、萎缩、纤维化,并堵塞靶叶支气管,使靶肺失去气体交换功能,达到类似外科肺切除目的,成功制作了功能性肺叶切除动物模型。

碘化油易与平阳霉素混合成乳剂,靶肺灌注剂以碘化油为载体,可起到示踪、缓慢释放药物和堵塞肺叶间通气的作用。平阳霉素与博来霉素成分相近,均可引起肺间质纤维化,是经典的制作肺纤维化模型的药物^[6]。

本实验采用靶肺灌注 PLE 并用支气管封堵器堵塞靶支气管,术后 28 天和 56 天肺泡几乎完全塌陷,肺间质纤维化程度严重。靶支气管堵塞处有肉芽组织形成,封堵器表面爬膜现象明显,这表明封堵器固定良好。封堵器能阻塞靶支气管,邻近肺组织未见明显纤维化改变,表明其具有类似屏障作用,能有效防止 PLE 沿气道弥散。平阳霉素有明显致肺纤维化作用,通过向靶肺叶灌注 PLE 并堵塞靶支气管,靶肺叶毁

损、萎缩、纤维化,使靶肺失去气体交换的功能,能有效解决靶肺与非靶肺的旁路通气问题。平阳霉素致靶肺纤维化,破坏肺泡细胞及支气管上皮细胞,肺组织失去分泌黏液和其它活性物质作用;另外,平阳霉素还具有抗感染的作用,能有效防止靶肺感染。采用本实验方法,能有效解决靶肺萎陷不全、无菌性肺脓肿等问题。

本实验所采用的封堵器为钛合金材料,是近年来被广泛应用于人体置入器的新型医用材料,具有优越的理化稳定性和良好的组织相容性。术后 8 周封堵处支气管黏膜表面有大量鳞状上皮,未见溃疡和坏死,增生的黏膜上皮覆盖于封堵器上,有效防止靶肺气道阻塞不全的问题;封堵器两端肉芽组织增生,其远期效果有待进一步观察。

本实验 B 组中应用骨水泥作为堵塞材料,也能达到实验目的,但存在骨水泥注入时不能瞬时凝固,易流动,靶点定位不准,不易通过细导管注射等缺点,有时出现封堵不全或 PLE 逆流至非靶肺,导致实验失败甚至动物死亡等。因此,在实验过程中要精细操作,仔细观察,防止 PLE 返流是实验成功的关键。

参考文献:

- [1] 甘万崇,游玉峰,尹文化,等. 功能性肺叶切除动物模型血气分析及形态学研究[J]. 中华胸心血管外科杂志, 2005, 21(4): 225-227.
- [2] Ingenito EP, Berger RL, Henderson AC, et al. Bronchoscopic Lung Volume Reduction Using Tissue Engineer Principles[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2003, 167(5): 771-778.
- [3] Toma TP, Hopkinson NS, Hillier J, et al. Bronchoscopic Volume Reduction with Valve Implants in Patients with Severe Emphysema[J]. Lancet, 2003, 361(9361): 931-933.
- [4] Snell GI, Holsworth L, Borrill ZL, et al. The Potential for Bronchoscopic Lung Volume Reduction Using Bronchial Prostheses[J]. Chest, 2003, 124(3): 1073-1080.
- [5] 董永华,董伟华,李惠民,等. 支气管栓塞肺减容术实验研究的初步报告[J]. 第二军医大学学报, 2004, 25(9): 985-988.
- [6] Starcher B, Kuhn C. Combining Histology and Biochemical Measurements of Connective Tissue Components in Small Samples of Lung: Application to Bleomycin-induced Fibrosis in the Mouse[J]. Exp Lung Res, 2003, 29(3): 179-194.

(收稿日期: 2007-01-18 修回日期: 2007-03-18)