

动物模型在支气管扩张症研究中的应用进展

· 综述 ·

李斌 综述 于红, 刘士远 审核

【中图分类号】R562.22 【文献标识码】A 【文章编号】1000-0313(2012)02-0215-03

支气管扩张症(bronchiectasis,以下简称支扩)是一种支气管树进行性破坏所致的局部或广泛的不可逆转的扩张性疾病^[1]。根据病变支气管的形态改变,临床上常分为柱状、囊状、静脉曲张型、混合型扩张四种类型^[2-3]。支扩的临床症状通常表现为咳嗽、咳痰和咯血,其病程的不可逆进展及反复发作致使病情的控制和治疗有一定难度和局限性。当并发相关血管疾病如咯血,尤其是大咯血时可危及生命,临床上多将 24 h 咯血量 600 ml 以上定义为大咯血,死亡率高达 32%^[4]。支扩在我国是咯血的最常见病因^[5],因此临床对支扩及其所致咯血的病程进展、预防再咯血及疗效评定较为重视。

然而,支扩及其相关血管病变的防治研究仍然不够深入,可供预防干预其病程进展研究的动物模型数量较少。为了研究支扩,曾有细胞组织模拟支扩模型,大鼠、犬及其基因缺陷动物等被用于实验;动物模型在支扩的发病机制、防治措施、诊疗技术及治疗相关药物药理等研究中具有举足轻重的作用。现就动物模型在支扩及咯血中的研究进展综述如下。

动物模型的建立方法

1959 年 Delarue 和 Abelanet 成功建立世界首例支扩动物模型来探索该病发病机制^[6]。1979 年 Cash 等^[7]将铜绿假单胞菌包裹于琼脂小珠中,接种于大鼠肺部,成功模拟出第一个绿脓杆菌慢性肺部感染动物模型。1989 年 Lapa 等^[8]应用叶支气管结扎并向支气管内注射绿脓杆菌的方法建立首例大鼠支扩模型,之后许多急性慢性肺部感染及支气管炎、支扩模型陆续造模成功。2000 年万毅刚等^[9]在 Lapa 的模型基础上简化改进,直接向气管内注射绿脓杆菌建立我国首例支扩动物(大鼠)模型。近年来对支扩发病机制的研究认为遗传因素如肺囊性纤维化、纤毛运动障碍、 α -抗胰蛋白酶缺乏等是发达国家支扩常见的病因,而在发展中国家感染仍是支扩的最常见病因^[10]。

支扩动物模型大体上可分为遗传因素所致和继发因素所致两类。

1. 遗传因素所致支扩模型

鉴于囊性纤维化好发于欧美人群以及其与支扩存在的较密切关系(囊性纤维化多以肺和胰腺受累多见,发生于肺部者可阻塞气道,引起肺部感染及微生物定植,最后引起严重的弥漫性支扩^[11]),国外对囊性纤维化所致的支扩的研究较为多见。

实验动物多为小鼠、大鼠及其基因缺陷动物。有学者使用基因靶向的方法,在胚胎干细胞中敲除内生囊性纤维化跨膜通道调节因子(CFTR)基因,创造出基因缺陷鼠。该研究得出在囊性纤维化患者肺中绿脓杆菌导致慢性感染,CFTR 基因缺陷鼠和非囊性纤维化近交系鼠对绿脓杆菌慢性感染易感性方面不同。该模型为囊性纤维化肺部绿脓杆菌感染、炎症及所致支

扩的研究提供有用的工具^[12]。

2. 继发因素所致支扩模型

支扩中支气管及其周围肺组织的慢性炎症、潜在致病微生物定植和蛋白分解酶相互作用,导致支气管腔扩张和变形,支气管树进行性破坏^[1]。炎症刺激、病原生物感染定植、机械牵拉、狭窄阻塞、免疫机制等多方面因素曾被研究于支扩模型中。所用模型多为粘膜组织学模型、大鼠、小鼠及兔等动物,也有少数学者使用犬、灵长类等较大动物建模。

Delarue 等^[6]以犬为实验动物分别实施三组处理因素:非狭窄性支气管内刺激(①经支气管镜行 20%氢氧化钾支气管内涂液;②支气管内置金属丝网器械刺激支气管内膜;③联合以上两种方法)、支气管相关血管干扰(①支气管动脉和肺动脉吻合术;②肺动脉结扎;③肺动脉不完全狭窄处理)及相关神经因素变化(隔离迷走交感神经干)。该实验形成支扩并认为是相应叶段支气管刺激的结果,支气管相应血管及神经因素的变化是支扩发病机制的重要因素。文献报道有学者通过光纤支气管镜滴注琼脂球包埋的绿脓杆菌,复制出恒河猴慢性绿脓杆菌支扩模型并经病理学证实^[13]。

有学者采用组织学模型观察绿脓杆菌与人体呼吸道黏膜的相互作用。如 Kon 等^[14]用从淋巴腺肥大儿童切取下来的腺组织创建支扩组织学模型。

细菌在肺部疾病动物模型的制备中,可经鼻内、气管内及静脉内的方法注入动物体内。如陈丕仁等^[15]将木瓜蛋白酶滴注进大鼠气管内,成功复制出首例肺气肿动物模型;李鸿雁等^[16]通过喷雾器使家兔鼻内吸入绿脓杆菌悬液建立家兔慢性绿脓杆菌肺炎模型。支扩模型较多采用气管滴注的方法。多数研究表明绿脓杆菌是支扩患者痰培养中的主要菌群,其通过包被含藻酸盐的生物被膜定植于肺部,降低生物体的清除率,从而导致慢性感染直至支扩。绿脓杆菌在支扩病程中起着重要的作用^[17]。

Lapa 等^[8]曾应用叶支气管结扎并向支气管内注射绿脓杆菌的方法建立大鼠支扩模型。万毅刚等^[9]在 Lapae 的模型基础上简化改进(将麻醉的大鼠进行气管切开后插管,以微量进样器从插管中注入绿脓杆菌菌液,然后缝合切口并腹腔注射抗细菌素防止感染),成功建立大鼠支扩模型。

采用与人种源关系较近的大动物研制支扩模型,虽能更真实模拟自然病程,但实验动物成本高,数量少,不易在科研中普及及使用。组织学模拟的支扩模型,不符合生物体整体的真实环境。采用动物气管内注射绿脓杆菌的方法简单易行且可较为真实地反映支扩的自然病程。

Nally 等^[18]在猪的动物模型中发现支扩及咯血与免疫反应有关,但对于其所测得的各类抗体与支扩及咯血的关系未能完全明确。如在肺内注射抗体能否促使动物模型支扩并咯血等。若能根据这一实验结果建立支扩并咯血的动物模型,对支扩咯血的研究将有极大帮助,这一设想有待于进一步实验证实。

作者单位:200003 上海,上海长征医院影像科
作者简介:李斌(1984—),男,内蒙古磴口人,硕士研究生,主要从事胸部疾病影像诊断工作。
基金项目:上海市科委研究计划重点项目(10411952800,10JC1418100)

支气管扩张症的致病机制、治疗进展和影像表现

1. 致病机制

支扩形成演变中涉及多种因素,反复感染和支气管阻塞是引起继发性支扩的基本因素,二者相互影响,形成恶性循环使病情迁延不愈。支扩是在支气管慢性炎症的基础上发展演变的,大量炎性介质发挥了重要作用。在肺部慢性感染疾病中,由生物被膜菌产生的藻酸盐在发病机制中起着重要作用,绿脓杆菌即以生物被膜的形式长期存活于气道中,使得机体免疫系统对其监控、清除能力下降,导致感染的难治性^[19]。绿脓杆菌可产生多种毒素,通过刺激粘液产生,减缓纤毛摆动和损害上皮等途径,引起支气管及其周围肺组织炎症、细支气管壁的破坏及其附近肺组织纤维收缩,最终导致支扩。

2. 支扩的影像诊断

CT 问世前,支扩的诊断主要依靠支气管造影。CT 的出现为支扩的准确及早期诊断提供了一种无创、先进的诊断方法。目前大多数学者认可的支扩 CT 诊断标准为①支气管腔逐渐变细的正常层次消失;②支气管直径大于相伴行的肺动脉直径;③胸膜下 1cm 以内看到支气管;④显示黏液嵌塞的树枝状或叉状扩张的支气管^[20]。

3. 治疗进展

目前支扩主要的治疗手段是清除气道分泌物、抗炎治疗、抗生素治疗等^[21]。

在支扩咯血治疗方面,支气管动脉栓塞为一种安全可靠的方法。然而支扩可致支气管动脉形态、走行等发生变化,亦可使肋间动脉、锁骨下动脉、胸廓内动脉、膈动脉等肺外体循环动脉发出新分支与支气管动脉交通导致咯血。多数情况下,上述肺外体循环供血动脉由于治疗前看不到而在治疗中往往被忽视,可影响栓塞效果或导致治疗后再咯血。因此介入治疗时除选择支气管动脉为靶血管外,更重要的是要阻断其他血供及短路血管。而 CTA 技术是支扩咯血介入治疗前全面发现责任动脉的无创、首选的血管成像方式^[22]。

动物模型对临床诊治的指导意义

学者们利用动物模型来研究支扩的发病机制,探讨其演变过程中相关的病理生理学改变,评验治疗药物的有效性或针对支扩及相关血管病变评价不同的诊断及可能的治疗手段。比如,研究者在犬支扩模型上探讨继发性支扩的致病因素在疾病进程中的作用大小。Kon 等^[23]通过建立大鼠绿脓杆菌皮下气囊炎症模型,阐明绿脓杆菌弹性蛋白酶引发体内炎症的机制。吴其标等^[24]通过大鼠支扩模型探索某中药支扩方剂对支扩模型气道炎症及细胞因子影响,进而评价其治疗疗效。

研究的现状与不足

动物模型在肺支气管慢性感染及支扩的研究中发挥了重要作用,并已在多种动物种类上成功建立。但其在科研应用中的普及、分子层面的病因探讨仍需要标准化的、简易的、优化的建立方法,这将有助于发病机理的进一步探索及新的诊疗方法的提出,最终降低死亡率。

总之,目前动物实验主要应用于发病机制的研究和药理、药物疗效的评价,并已取得一定进展。但是支扩及其相关血管病变的形态学和血流动力学改变以及肺血管改变与支气管咯

血的关系尚存在许多疑问之处,特别是在支气管大咯血的诊断和治疗中。因此对支扩及其相关血管病变影像形态学和异常血流动力学改变的了解显得极为重要,然而目前该方面的研究尚不够深入,需要进一步的动物实验来探索。

参考文献:

- [1] Barker AF. Bronchiectasis[J]. N Engl J Med. 2002; 346(18):1383-1393.
- [2] Eun YK, Robefla RM, Nestor LM. Bronchiectasis: comparison of preoperative thin-section CT and pathologic findings in resected specimens[J]. Radiology, 1995, 195(3):649-654.
- [3] 吴佩军, 顾伟中, 王骥, 等. 支气管扩张症的 HRCT 诊断[J]. 上海医学影像杂志, 2000, 9(6):205-207.
- [4] 朱亚玲, 张洪玉. 咯血[J]. 中国临床医生, 2001, 29(7):18-21.
- [5] 贝春花, 关秉贤, 谢琦, 等. 319 咯血患者的病因诊断分析[J]. 中华急诊医学杂志, 2004, 13(11):755-757.
- [6] Delarue JA, Abelanet RM. Pathogenesis of bronchiectasis an experimental study[J]. Dis Chest, 1959, 35(4):394-408.
- [7] Cash HA, Woods DE, McCullough B, et al. A rat model of chronic respiratory infection with pseudomonas aeruginosa Am Rev[J]. Respir Dis, 1979, 119(3):453-459.
- [8] Lapa e Silva JR, Guerreiro D, Nable B, et al. Immunopathology of experimental bronchiectasis[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 1989, 1(4):297-304.
- [9] 万刚毅, 曹世宏, 毕建军, 等. 大鼠支气管扩张症模型研制[J]. 上海实验动物学, 2000, 20(2):65-68.
- [10] Angrill J, Agustí C, Torres A. Bronchiectas[J]. Curr Opin Infect Dis, 2001, 14(2):193-197.
- [11] 李惠萍, 何国钧. 囊性肺纤维化与支气管扩张症的关系以及在人群中的研究价值[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2004, 27(9):627-629.
- [12] Stotland PK, Stotland D, Stevenson MM. Mouse models of chronic lung infection with pseudomonas aeruginosa: models for the study of cystic fibrosis[J]. Pediatr Pulmonol, 2000, 30(5):413-424.
- [13] Cheung AT, Moss RB, Kurland G, et al. Chronic pseudomonas aeruginosa endobronchitis in rhesus monkeys: II. A histopathologic analysis[J]. J Med Primatol, 1993, 22(4):257-262.
- [14] Kon Y, Tsukada H, Hasegawa T, et al. The role of pseudomonas aeruginosa elastase as a potent inflammatory factor in a rat air pouch inflammation model[J]. FEMS Immunol Med Microbiol, 1999, 25(3):313-321.
- [15] 陈丕仁, 崔立, 侯加法. 慢性阻塞性肺病动物模型的研究进展[J]. 中国实验动物学学报, 2007, 15(3):238-242.
- [16] 李鸿雁, 夏前明, 罗克枢, 等. 老龄家兔慢性铜绿假单胞菌肺部感染的实验研究[J]. 西南国防医药, 2005, 15(2):126-129.
- [17] Sedor J, Hogue L, Akers K, et al. Cathepsin-G interferes with clearance of Pseudomonas aeruginosa from mouse lungs[J]. Pediatr Res, 2007, 61(1):26-31.
- [18] Nally JE, Chantranuwat C, Wu XY, et al. Alveolar septal deposition of immunoglobulin and complement parallels pulmonary hemorrhage in a guinea pig model of severe pulmonary leptospirosis[J]. Am J Pathol, 2004, 164(3):1115-1127.
- [19] 小林宏行. 细菌菌膜的基础与临床[J]. 中国临床药理学杂志, 1999, 15(24):299-307.
- [20] Esheda I, Minski I, Katz R, et al. Bronchiectasis correlation of high-resolution CT findings with health-related quality of life[J].

- Clin Radiol, 2007, 62(2):152-159.
- [21] Tsang KW, Tan KC, Ho PL, et al. Inhaled fluticasone in bronchiectasis: a 12 month study[J]. Thorax, 2005, 60(3):239-243.
- [22] 于红, 李惠民, 刘士远, 等. Multidetector CT angiography with volumetric three-dimensional rendering to evaluate bronchial arteries in primary lung cancer[J]. 中国人民解放军军医学学报(英文版), 2006, 21(3):189-194.

- [23] Kon Y, Tsukada H, Hasegawa T, et al. The role of *Pseudomonas aeruginosa* elastase as a potent inflammatory factor in a rat air pouch inflammation model[J]. FEMS Immuno Med Microbiol, 1999, 25(3):313-321.
- [24] 吴其标, 李素云, 万毅刚, 等. 支扩宁合剂干预对大鼠支气管扩张症模型的影响研究[J]. 中医药学刊, 2004, 22(3):438-440.

(收稿日期:2011-02-28 修回日期:2011-06-24)

幕上囊性室管膜瘤一例

崔恒, 程敬亮, 张勇

【中图分类号】R445.2; R739.41 【文献标识码】D 【文章编号】1000-0313(2012)02-0217-01

病例资料 患者,女,2岁。20余天前无明显诱因出现右上肢抽搐,口吐白沫,持续20 min左右,无发热,无双眼上翻等症状,当地医院按脑炎治疗。10余天前又出现上述症状,按癫痫治疗后,症状消失。患儿自发病以来,神志尚清,大小便正常,体重无明显变化。转诊至我院查体:全身皮肤粘膜无黄染、皮疹及出血点,浅表淋巴结未触及肿大;头颅无畸形,双侧瞳孔等大等圆,直径约3 mm,口唇红润,左侧扁桃体Ⅱ°肿大,颈软,气管居中;生理反射存在,病理反射未引出。实验室检查:白细胞 $15 \times 10^9/L$,红细胞 $4.5 \times 10^9/L$ 。

MRI平扫示左额顶区不规则形长 T_1 长 T_2 囊性信号影(图1a,b),FLAIR序列上与脑脊液等信号,信号均匀,边界清晰,DWI上呈低信号,病灶大小为 $4.7 \text{ cm} \times 4.7 \text{ cm} \times 4.8 \text{ cm}$ 。增强MRI示囊性病灶内部未见明显强化,囊壁呈不规则强化(图1c)。1个月后再MRI复查:病灶大小为 $5.5 \text{ cm} \times 5.6 \text{ cm} \times 6.4 \text{ cm}$,明显大于第一次所见。MRI诊断为囊性胶质瘤或原始神经外胚层肿瘤(PNET)。

手术记录:硬膜下可见囊性占位,大小约 $10 \text{ cm} \times 10 \text{ cm} \times 8 \text{ cm}$,囊壁薄,内容物为淡黄色液体,瘤体与脑组织边界清,瘤体似有包膜,红褐色,血供丰富,质中。病理诊断:(左额顶)室管膜瘤(图1d)。免疫组化结果:LCA(-)EMA(-),CK(-),GFAP(+),Oligo-2(-),Ki-67(约20%+)。

讨论 室管膜瘤(ependymoma)约占颅内肿瘤的5%,其中约8%发生于侧脑室。颅内室管膜瘤主要发生在10岁之前,4~6岁为高发年龄段,约1/3在3岁之前做出诊断^[1]。室管膜瘤常见于脑室系统,大多数情况下生长于后颅窝,尤其是第四脑室的底壁^[2]。其他部位的室管膜瘤少见,文献报道较少,本例发生于额顶叶,且生长速度较快。室管膜瘤起源于室管膜或室管膜残余部位,故少数可位于大脑半球,始于脑室周围白质,随其生长逐渐达大脑凸面。室管膜瘤多属偏良性肿瘤,WHO分级为Ⅱ级。

脑实质内的室管膜瘤一般紧邻脑室,有时可部分突入脑室。肿瘤囊变发生率高,周围常伴水肿;肿瘤实质部分增强扫描呈斑片状不均匀明显强化,囊变部分不强化。脑实质内的室管膜瘤应与偏恶性的胶质瘤相鉴别,后者常伴中心坏死区,周围大片水肿,不规则花环状强化^[3]。大脑半球伴囊变的室管膜

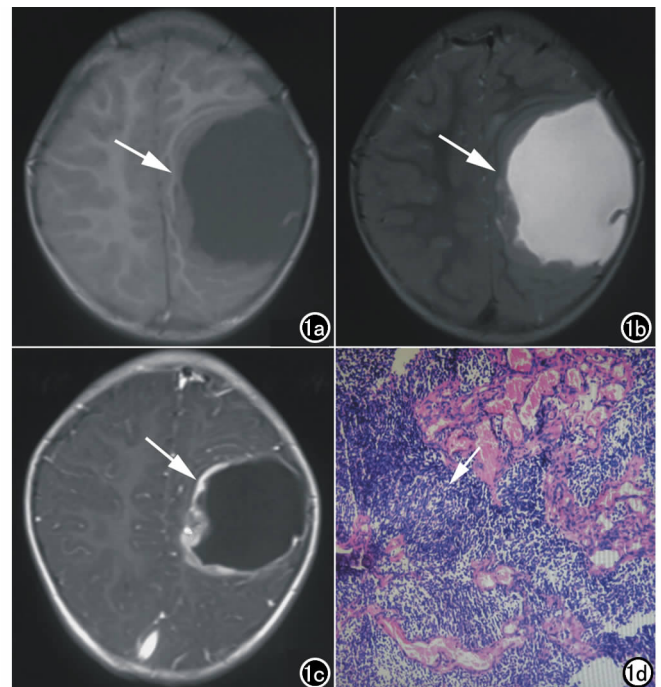


图1 女,2岁,幕上囊性室管膜瘤。a) T_1 WI示左额顶叶病灶呈均匀低信号(箭); b) T_2 WI示病灶呈均匀高信号(箭); c) 增强扫描示囊性病灶内部未见明显强化,囊壁可见不规则强化(箭); d) 病理片镜下示病灶内菊形团结构(箭),中央血管周围可见由含胶质纤维构成的无核区($\times 200$, HE)。

瘤需与脑脓肿鉴别,后者起病急,常伴发热,病灶强化及周围水肿程度常较前者显著,DWI呈高信号^[4];另外,室管膜瘤的囊腔比脑脓肿的大。

参考文献:

- [1] Shim KW, Kim DS, Choi JU. The history of ependymoma management[J]. Childs Nerv Syst, 2009, 25(10):1167-1183.
- [2] Ben Ammar CN, Kochbati L, Frikha H, et al. Primitive intracranial ependymomas. Salah-Azaiz institute experience [J]. Cancer Radiother, 2004, 8(2):75-80.
- [3] Schneider T, Mawrin C, Scherlach C, et al. Gliomas in adults[J]. Dtsch Arztebl Int, 2010, 107(45):799-807.
- [4] Chang SC, Lai PH, Chen WL, et al. Diffusion-weighted MRI features of brain abscess and cystic or necrotic brain tumors: comparison with conventional MRI[J]. Clin Imaging, 2002, 26(4):227-236.

(收稿日期:2011-02-15 修回日期:2011-04-08)