

• 论著 •

纤维支气管镜肺减容术在绵羊肺气肿模型中的应用

吴琦 武俊平 范勇 梁春宝 马景良 李萍 华静娜 王咏梅 王金荣 李卫平 任宝香

【摘要】 目的 评价使用纤维支气管镜单向活瓣支架肺减容术治疗肺气肿动物模型的疗效和安全性。**方法** 6 月龄绵羊 6 只,全麻下经纤维支气管镜在肺段局部给予木瓜蛋白酶(75 U/kg)后,机械通气 15~20 min 形成肺气肿模型。通过 CT 确定靶区后,在 X 线造影定位并确定靶支气管后,经纤维支气管镜通过导丝和放送装置在肺气肿亚段放入 1~2 个单向活瓣支架,术后给予 3 d 抗炎治疗。在术前和术后 8 周测量肺功能残气量;术后 8 周处死动物取出完整肺组织,在萎陷区、非萎陷区和对侧正常肺组织分别取材,观察大体及光镜下病理学改变。**结果** 应用纤维支气管镜肺减容术后,动物耐受性较好,术后无明显咳嗽、呼吸困难症状,术后 1 h 动物即可进食、行走。病理观察无肺部炎症、肺脓肿和肉芽肿形成,2 只动物支架处支气管壁少量纤维母细胞和平滑肌及支气管黏膜上皮细胞增生,4 只动物未见明显异常。支架远端肺组织大体标本和光镜下均证实存在肺不张,术后肺功能残气量较术前明显降低(降低 49.5%),手术过程安全、操作简单易行。**结论** 经纤维支气管镜单向活瓣支架肺减容术治疗肺气肿创伤小,支架对于气管壁的刺激小,可以达到外科肺减容术的效果;所做的动物模型为不均一肺气肿,与人类发病类型很相似,故对进一步行临床研究有一定的参考价值;因术后观察时间仅为 8 周,支架远期对气道的损伤及其疗效需要进一步研究。

【关键词】 纤维支气管镜肺减容术; 单向活瓣支架; 肺气肿

Application of bronchoscopic lung volume reduction using one-way flap device in sheep model of heterogeneous emphysema WU Qi*, WU Jun-ping, FAN Yong, LIANG Chun-bao, MA Jing-liang, LI Ping, HUA Jing-na, WANG Yong-mei, WANG Jin-rong, LI Wei-ping, REN Bao-xiang. * Tianjin Institute of Respiratory Disease, Tianjin Haihe Hospital, Tianjin 300350, China

【Abstract】 Objective To evaluate the effectiveness of bronchoscopic lung volume reduction (BLVR) using one-way flap device in sheep model of heterogeneous emphysema. **Methods** Six 6-month sheep (weight: 20–30 kg) were treated with localized papain instillations to generate heterogeneous emphysema, subsequently underwent BLVR using one-way flap device at subsegment. Lung functional residual capacity (FRC) was analyzed before and 8 weeks after operation. Animals were euthanized at the 8-week time point. Lungs were removed en bloc and inflated with a supersyringe to look for areas of gross collapse. Samples were collected from collapsed and noncollapsed areas, fixed in 10% buffered formalin, made paraffin section and stained with hematoxylin-eosin (HE) to observe morphologic change of bronchi. **Results** BLVR was well tolerated without complications, and it reduced lung volumes (change in residual volume 49.5%). There was no evidence of infection, abscess, or granuloma formation, or allergic reaction. Scar tissue, generated by BLVR, replaced hyperinflated lung, improved respiratory function safely and consistently. **Conclusion** BLVR using one-way flap device is a minimally invasive procedure and the stimulus of the devices to walls of bronchi is slight, moreover, the technique may attain effectiveness of surgery. Therefore maybe it will be a perspective treatment of chronic obstructive pulmonary disease.

【Key words】 bronchoscopic volume reduction; one-way flap device; emphysema

纤维支气管镜肺减容术(BLVR)因其微创、并发症少,是目前治疗慢性阻塞性肺气肿中很有前景的治疗方法。初期动物实验研究显示,此方法在阻塞的气道中已成功出现减容效果,并且肺功能得到一定改善。为了进一步探讨国产单向活瓣支架对气管壁的损伤及其对慢性阻塞性肺疾病(COPD)的疗效

与并发症,进行了绵羊肺气肿模型实验,报告如下。

1 材料与方法

1.1 动物模型的建立: 雌性健康 6 月龄绵羊 6 只(天津津南区实验动物饲养站),体重 20~30 kg。用木瓜蛋白酶(北京化学试剂公司)按文献[1]方法复制 COPD 模型。每只动物用质量分数为 5%的戊巴比妥钠 0.2 ml/kg(北京化学试剂公司)、氯胺酮(7.5 mg/kg)和安定(0.25 mg/kg)腹腔注射进行基础麻醉,静脉滴注(静滴)安定和氯胺酮维持麻醉。将羊侧卧于手术台上,靶侧向下,在 P40 型纤维支气管镜(Olympus 公司)引导下经鼻插入 7.5~8.5 号

基金项目:天津市医药卫生基金资助项目(04ky01)

作者单位:300350 天津市海河医院,天津市呼吸疾病研究所(吴琦,武俊平,范勇,梁春宝,马景良,李萍,王咏梅,王金荣,李卫平,任宝香);天津医科大学(华静娜)

作者简介:吴琦(1962-),男(汉族),天津人,教授,主任医师(E-mail: wqw572004@yahoo.com.cn)。

单腔气管插管,经纤维支气管镜钳道插入 5~6F 导管,在靶侧选肺叶支气管深部,每次给木瓜蛋白酶 75 U/kg 后,机械通气 15~20 min。机械通气参数设置为:潮气量 12 mg/kg,呼吸频率 15 次/min,氧流量 6 L/min。每周注射 1 次,连续 4~7 周制成 COPD 模型。

1.2 单向活瓣支架放置:国产单向活瓣支架记忆金属为全程覆膜的 Wallstent,与国外支架设计不同(彩色插页图 1,图 2),推送装置用 ARROW(美国)的 10F 金属鞘管自行改制。通过 CT 确定 COPD 靶区后,经鼻放置气管插管,将纤维支气管镜经气管插管送至靶区支气管开口,在 X 线监视下行支气管造影,定位靶支并确定靶支气管直径后选择支架型号,一般为直径 5~8 mm、长度 8 mm。经纤维支气管镜插入交换导丝并将导丝末端放至靶位远端,撤出纤维支气管镜,将鞘管沿导丝送入靶位,释放支架。在 X 线监视下行支气管造影确定支架周边无渗漏、瓣膜良好后结束手术。待动物苏醒后拔掉气管插管,术后给予左氧氟沙星(200 mg/d)静滴,连续 3 d。

1.3 实验数据收集

1.3.1 功能残气量(FRC)测定:在上述麻醉状态基础上,为消除动物自主呼吸的呼吸幅度对残气增加量的影响,给予动物肌松剂,通过机械通气设定潮气量,使用肺功能测定仪测量,连续测 9 次。

1.3.2 形态学检查:术后 8 周行 CT 检查后处死动物,取全肺充气后肉眼观察萎陷区域,在萎陷区、非萎陷区和对侧正常肺组织分别取材,体积分数为 10%的甲醛固定后制作石蜡切片,苏木素-伊红(HE)染色,光镜下观察支架处支气管壁与正常支气管壁组织形态学及支架远端肺组织病理学改变。

1.4 统计学方法:使用 SAS 9.0 统计软件包,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组内采用配对样本 *t* 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况:6 只建立了 COPD 模型的绵羊共放置支架 10 支,其中 1 支因支架直径选择过小放送后即经气管插管咳出,余 9 支均成功释放。动物均在术中生命体征平稳并能在术后很快苏醒,1 h 后可走动并能进食,治疗后没有低氧血症和严重呼吸困难。

2.2 FRC 的变化(表 1):6 只动物间术前 FRC 差异有显著性,术后 FRC 均明显减少。

2.3 病理形态学观察:1 只出现肺部炎性细胞浸润(彩色插页图 3);2 只支架处支气管壁有少量纤维母细胞和平滑肌及支气管黏膜上皮细胞增生;4 只未

见明显异常,支架金属网处支气管内膜受压(彩色插页图 4)。支架远端 CT 检查、肺组织大体标本和光镜下均证实存在肺不张,肺气肿与肺不张按支气管走行区明显分界。

表 1 绵羊手术前后 FRC 的变化($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Changes of FRC before and after operation in sheep($\bar{x} \pm s$)

例序	术前 FRC(ml)	术后 FRC(ml)
1	108.400±21.687	65.800±24.884
2	154.800±18.579	51.600±18.284
3	109.200±16.946	78.800±19.741
4	129.000± 8.944	39.600±11.104
5	114.000±19.372	56.000± 2.329
6	142.800±20.789	91.200±12.969

注: $t=5.47, P=0.0028, v=5$

3 讨论

COPD 是一种以气流受限为特征的疾病状态,气流受限呈不可逆性,最终可以致残、病死率高。疾病晚期单纯药物治疗对于改善呼吸困难和肺功能状况大多数是无效的。外科肺减容术对于上叶肺气肿和运动能力差的 COPD 患者有益,可以改善患者客观和主观临床指标,但是这种治疗的远期效果仍需进一步证实^[1];同时其还存在致死率高、术后并发症严重、医疗费用高的弊端。所以研究一种有效、微创的治疗方法很有必要。

BLVR 在理论上是在纤维支气管镜下放置活瓣支架,使远端气管空气弥散到肺毛细血管循环中,而近端空气不能进入而引起的肺萎陷^[2,3]。虽然这种方法没有产生具有新功能的肺组织,但它可以改善过度充气肺组织与胸廓之间的失调状态,这种失调状态是导致肺气肿病理生理变化的主要原因^[4]。Leroy 等^[5]进行了单向活瓣支架肺减容术多中心(20 个中心)的随机实验,试图证实这种方法的有效性和安全性,他们预期目标是可以提高患者 1 秒用力呼气容积(FEV1)和 6 min 步行距离。这也提示了该方法已得到国际认可,具有一定前景。

我们在动物模型局部使用木瓜蛋白酶使其产生不均一肺气肿,这与人们所患肺气肿类型更为接近^[6]。研究发现,实验所有模型动物术后 1 h 即可进食,无明显咳嗽和呼吸困难等症状;术后 8 周中实验动物没有出现呼吸困难、发热等反应;术后 FRC 明显减少;放置支架处均出现大体标本和光镜下肺不张;无一只动物出现肺脓肿或由于引流不畅引起的阻塞性炎症;病理证实支架对于气道壁的压迫损伤是很轻微的,不会引起局部组织坏死。这初步显示

BLVR 创伤小、安全、有效,对于治疗阻塞性肺气肿不失为一种好方法。

本实验中还发现,术后动脉氧分压较术前降低,而且 CT 显示术后除在放置支架远端出现肺不张表现外,注射木瓜蛋白酶一侧的肺气肿较术前加重,2005 年 Ingenito 等^[7]在动物实验中也发现了注入木瓜蛋白酶后 8 周肺气肿仍在进展,分析原因可能是由于木瓜蛋白酶对肺组织的持续破坏致肺气肿进一步加重的结果;进展的肺气肿可能是产生低氧血症的主要原因。由于人的肺交通支与羊很相似^[5],本实验结果也证实了交通支对于肺不张的代偿作用有限,故本实验结果对于临床的进一步研究具有一定参考价值。由于观察时间只有 8 周,所以单向活瓣支架的远期疗效及其对气道壁的损伤需进一步证实。

参考文献:

- 1 Sabanathan S, Richardson J, Pieri-Davies S. Bronchoscopic lung volume reduction [J]. J Cardiovasc Surg (Torino), 2003, 44:

101 - 108.

- 2 Trow T K. Lung-volume reduction surgery for severe emphysema; appraisal of its current status [J]. Curr Opin Pulm Med, 2004, 10: 128 - 132.
- 3 Toma T P, Hopkinson N S, Hillier J, et al. Bronchoscopic volume reduction with valve implants in patients with severe emphysema [J]. Lancet, 2003, 361: 931 - 933.
- 4 Ingenito E P, Berger R L, Henderson A C, et al. Bronchoscopic lung volume reduction using tissue engineering principles [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2003, 167: 771 - 778.
- 5 Leroy S, Marquette C H. VENT: international study of bronchoscopic lung volume reduction as a palliative treatment for emphysema [J]. Rev Mal Respir, 2004, 21: 1144 - 1152.
- 6 James I, Gerald J, Thomas A. Bronchoscopic approach to lung volume reduction using a valve device [J]. J Bronch, 2003, 10: 253 - 259.
- 7 Ingenito E P, Tsai L W, Mentzer S J, et al. Respiratory impedance following bronchoscopic or surgical lung volume reduction for emphysema [J]. Respiration, 2005, 72: 406 - 417.

(收稿日期: 2005 - 11 - 02 修回日期: 2006 - 07 - 21)

(本文编辑: 李银平)

• 病例报告 •

成功抢救老年重症哮喘 1 例

刘慧英 王钧 许吉生

【关键词】哮喘, 重症; 老年

患者女性, 97 岁, 因入院前 2 d 受凉后出现气急、气喘症状, 无发热、咳嗽、咳痰, 在单位诊所用氧氟沙星、丁胺卡那霉素静脉滴注(静滴)后未见好转, 入院前 5 h 上述症状加重, 呼吸困难, 需端坐呼吸, 口唇发绀, 烦躁, 于 2005 年 7 月 16 日入院。入院查体: 体温 36.5℃, 呼吸频率 40 次/min, 心率 120 次/min, 血压 170/100 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa), 意识清, 精神差, 急性病容, 端坐呼吸, 烦躁, 对答困难, 双肺闻及哮鸣音, 无湿性啰音, 心律齐, 腹部无异常, 双下肢无水肿。根据 2004 年中华医学会呼吸病学分会哮喘学组公布的《支气管哮喘防治指南》诊断为哮喘急性发作重症哮喘、肺感染、I 型呼吸衰竭(呼衰)。入院后立即给予无创面罩吸氧(5 L/min)、心电监护、动脉血氧饱和度(SaO₂)监测, 急查血红蛋白(Hb)

10 g/L, 白细胞计数 7.1×10^9 /L, 血小板计数 128×10^9 /L, 中性粒细胞 0.89, 淋巴细胞 0.083; 动脉血气分析: pH 7.273, 动脉血二氧化碳分压(PaCO₂) 54.9 mm Hg, 动脉血氧分压(PaO₂) 116 mm Hg, SaO₂ 0.98(吸氧后), HCO₃⁻ 25.6 mmol/L, 血糖 22 mmol/L, 血钠 129 mmol/L, 总蛋白 49 g/L, 白蛋白 31 g/L, 球蛋白 18 g/L, 肝、肾功能正常。心电图为窦性心动过速, 床旁 X 线胸片示支气管病变伴周围感染。立即予甲基泼尼松龙 80 mg 静脉注射, 抗炎、化痰、平喘, 对症治疗。患者仍烦躁不安, 口唇、双手发绀明显, 12 h 后, SaO₂ 下降, 最低 0.60, 经提高氧流量至 8 L/min 后仍未缓解病情, 且患者意识模糊, 血压下降至 70/42 mm Hg, 立即转入重症监护室(ICU), 行有创气管插管、机械通气治疗, 辅助通气容量控制(A/C)模式, 频率 14 次/min, 吸入氧浓度(FiO₂) 1.00, 吸:呼(I:E) 1.0:1.6, 潮气量(V_T) 380 ml, 呼气末正压(PEEP) 5 cm H₂O (1 cm H₂O = 0.098 kPa), 最大吸气峰压

(PIP) 27 cm H₂O, SaO₂ 升到 0.99, FiO₂ 逐渐降至 0.40, 监测心电、血氧和动脉血压(ABP), 给予药物镇静, 胰岛素 50 U 维持, 去甲肾上腺素 4 mg 维持血压, 复查血气分析: pH 7.269, PaCO₂ 41.8 mm Hg, PaO₂ 93.0 mm Hg, 剩余碱(BE) - 8 mmol/L, HCO₃⁻ 19.1 mmol/L, SaO₂ 0.96, 继续抗炎, 平喘, 化痰, 予氨基酸、脂肪乳、水溶性维生素支持治疗, 当天甲基泼尼松龙总量 200 mg, 每日补液 4 000 ml, 及时吸痰, 湿化气道。患者病情缓解至第 3 日血压开始稳定, 代谢性酸中毒纠正, 此时血气分析正常, 初步表明患者脱离危险, 于是改为同步间歇指令通气(SIMV)模式, 甲基泼尼松龙每日 120 mg 维持, 5 d 后开始递减。患者第 5 日咳嗽、咳痰有力, 血气分析指标仍正常, 改为压力支持通气(PSV)模式, 3 h 后拔管改为面罩吸氧, 病情稳定 2 h 后, 抢救成功, 转出 ICU, 回老年病房继续治疗, 10 d 后出院。

(收稿日期: 2006 - 02 - 27)

(本文编辑: 李银平)

作者单位: 312000 浙江省绍兴市第六人民医院重症监护室

作者简介: 刘慧英(1958 -), 女(汉族), 河北人, 副主任医师。

纤维支气管镜肺减容术在绵羊肺气肿模型中的应用

(正文见482页)



图1 自行研制的单向活瓣支架
Figure 1 One-way flap device made in China



图2 放置支架8周后CT示右下叶肺不张
Figure 2 Collapse of right diaphragmatic lobe of lung 8 weeks after treatment with stent shown by CT image

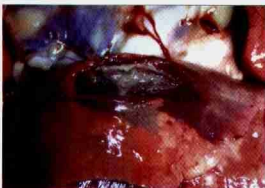


图3 BLVR 术后8周支架远端肺不张区体积缩小及瘢痕组织
Figure 3 General specimen of lung tissue showed the reduced area of collapse in the distant region from the stent 8 weeks after BLVR

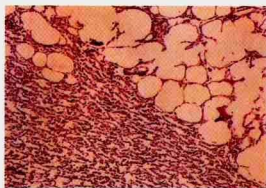


图4 BLVR术后8周显示放置支架治疗区域可见瘢痕组织而在非治疗区域可见肺气肿
Figure 4 Scar tissue in stent-treated site and emphysema in non-stent-treatment site 8 weeks after BLVR (HE, x100)

静脉注射内毒素致大鼠急性肺损伤模型的病理生理学指标评价

(正文见485页)

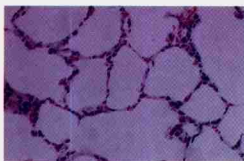


图1 NS组肺组织病理学变化 (HE, x100)
Figure 1 Pathological changes of lung tissue in NS group (HE, x100)



图2 LPS 6 h组肺组织大体观察
Figure 2 General specimen of lung tissue 6 hours after LPS injection

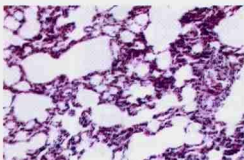


图3 LPS 2 h组肺组织病理学变化 (HE, x100)
Figure 3 Pathological changes of lung tissue 2 hours after LPS injection (HE, x100)

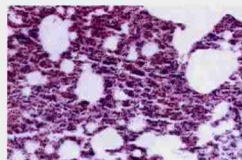


图4 LPS 6 h组肺组织病理学变化 (HE, x100)
Figure 4 Pathological changes of lung tissue 6 hours after LPS injection (HE, x100)