

·综述 General review·

气道内支架:动物实验研究的现状与进展

路慧彬, 韩新巍

【摘要】 近年来介入放射学解决了大量的气道疾病的临床难题,得到了迅速发展和广泛应用。但是由于缺少相关研究和动物实验研究,气道内支架应用的各种并发症越来越多。本文总结了近年来国内外气道介入治疗相关动物实验的研究现状和发展,为开展相关基础研究奠定基础。

【关键词】 气道;动物实验;现状;进展

中图分类号:R562.1 文献标识码:A 文章编号:1008-794X(2009)-01-0072-05

Airway stent: the current situation and recent advances in animal experiments LU Hui-bin, HAN Xin-wei. Department of Radiology, The First Affiliated Hospital, Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China

【Abstract】 In recent years, interventional radiology has effectively solved lots of difficult clinical problems related to airway disorders, and has rapidly developed with the technique being widely practiced in the clinical work. However, the complications caused by airway stent have occurred more and more common, one reason for it is that there are few necessary fundamental studies in animal model. The paper aims to summarize the current situation and progress in animal experiment with regard to airway stent both at home and abroad in order to lay a foundation for promoting relevant basic researches. (J Intervent Radiol, 2009, 18: 72-76)

【Key words】 airway; animal experiment; current situation; progress

由于胸部肿瘤、胸部创伤和炎症的增多,各种气道病变也随之增加,气道狭窄和各种气道瘘的发生率呈逐渐增多趋势。影像学尤其多排螺旋 CT 技术的高速发展,各种气道狭窄和气道瘘的确诊率得到极大提高。近年随着介入放射学的迅速兴起,气道内支架治疗各类气道狭窄和各种瘘得到广泛应用,气管支架的置放与取出技术也渐臻完善。但因缺失相关的基础研究特别是动物实验研究,气道内支架应用的各种并发症日益暴露。本文就气道支架相关动物实验的研究现状与进展综述如下。

1 相关动物气道的解剖

实验动物作为生命科学的重要基础条件和具有生命的精密仪器,已经引起广大科技工作者的高度重视。越来越多的临床研究需要借助动物实验来完成。气道介入也需要动物实验研究,掌握相关动物的气道解剖是实验成功的决定因素。一般选

择的动物有狗、兔、猪、羊等。

1.1 犬的气道解剖^[1]

犬的喉头一般比较短,气管的前端呈圆形,中央段的背侧稍扁平。气管支气管分叉处为钝角,比人类的角度大。在入肺之前,每一支气管干先分成 2 支。不同体长的犬气管解剖也有所差别,郭家武^[2]测量了 120 例云南杂种犬的气管和支气管,得出犬气管长 16 ~ 21 cm,环状软骨下缘前后径 2.3 cm;气管壁由 35 ~ 43 个半环状软骨借其间韧带组织衔接构成。右主支气管较短,管腔内径为 1.3 ~ 1.5 cm,与气管长轴间的夹角为 25° ~ 35°角;左主支气管长 1.0 ~ 1.5 cm,管腔较细,内径 1.0 ~ 1.2 cm,与气管长轴呈 40° ~ 50°夹角。右尖叶二级支气管与气管长轴呈 75° ~ 80°角,与右主支气管同时开口于气管;左尖叶支气管开口距左主支气管根部 1.0 ~ 1.5 cm,左尖叶支气管直径平均 0.65 cm^[3]。在右肺,前支气管进入尖叶,从支气管干另外分出,1 支到心叶,另 1 支到中间叶;在左肺,前支气管先分成 2 支,1 支到尖叶,1 支到心叶。

狗的左肺分 3 叶,即尖叶、心叶和膈叶。右肺要

作者单位:450052 郑州大学第一附属医院放射科,郑州大学介入治疗研究所

通信作者:韩新巍

比左肺大四分之一左右,分为 4 叶,即尖叶、心叶、膈叶和中间叶,分叶多于人类。

1.2 兔的气道解剖^[4]

兔的喉部短小不发达。气管有一系列的单个的气管环构成,兔的气管环约 48 ~ 50 个,气管环呈椭圆形,由呈“C”的环状软骨构成,其缺口有平滑肌连接;兔环状软骨下方的气管前后径为 5.81 mm,左右径为 5.41 mm^[5],长度为 70 ~ 85 mm^[6]。进入胸腔后稍变窄并立即分出 2 支主支气管,右主支气管直径比左侧稍大,分出上叶支气管进入右肺尖叶。对左主支气管解剖结构未作研究。兔的肺不大,右肺较左肺大,右肺 7 ~ 7.5 g,左肺 5 ~ 5.5 g。兔的右肺分 4 叶,左肺分叶各个文献报道不尽相同,有报道 3 叶,也有报道 2 叶,其原因主要是左肺尖叶分为前后两部,有文献把后部当做心叶。兔肺膈叶较大,约占 61%,占据胸腔的后半部。

1.3 猴的气道解剖^[7]

以猕猴为例,气管呈圆管状,从环状软骨到气管叉下缘长约为 9.5~11cm。由 25~27 个气管环构成。气管环与人相似,呈“C”形,背部为膜性壁。上段较下段粗。约在第 6 胸椎水平分出左右主支气管。与人类相似,猕猴的左主支气管较右侧长,右主支气管较直和粗短,分出肺动脉上支气管和肺动脉下支气管。前者即是肺上叶支气管,后者再分出肺中叶和肺下叶支气管。左主支气管只有肺动脉下支气管,又分为肺上、中、下叶支气管。支气管后部和气管一样是有缺口的。阴化龙等^[8]测量了 1 只死亡的懒猴的气管长度为 5.4 cm,由 23 个气管软骨环构成,颈段气管直径为 55 mm,胸段气管直径为 45 mm。

猕猴肺叶是左 3 右 4 叶,左肺分为上、中、下 3 叶,右侧肺多个奇叶,而人类不存在奇叶。

1.4 猪的气道解剖

猪喉部声门裂较狭窄,并且会厌部较肥大。姚振威等^[9]测量了猪离体气管的相关参数,得出气管、支气管一级、二级分支的横径(内径)分别为(21.04 ± 1.05)mm,(10.08 ± 0.43)mm,(3.67 ± 0.27)mm,相当于人体的气管至亚段支气管的管径范围。Ruegamer 等^[10]认为猪是气道支架介入比较理想的实验动物。

2 实验动物的选择

正确选择实验动物是获得正确实验结果和实验成功的基础和关键。因实验目的和研究重点不同选择的动物亦不同。目前气管介入的实验动物主要

有犬、猪等。由于犬与猪的气管与人相差不大,且费用中等,应用较多。林爱军等^[11]和刘兆玉等^[12]用犬研究气管高位支架和不同支架对气管的影响,刘泽红等^[13]用犬研究支架对气管的改变,艾林等^[14]用幼猪做气管内留置自膨式金属内支架研究,Puma 等^[15]用羊研究硅胶支架对气管的影响,Culp 等^[16]用猫研究气管支架治疗气管狭窄等,都达到了预期的实验目的。其他的实验动物还包括兔、猴、马等,兔有口腔较小、喉部狭窄,呼吸道狭长的解剖特点^[17],文献报道 3 kg 左右的兔子气管直径约(4.8 ± 0.2)mm,增加了进行气道内支架置入实验研究的难度^[6]。但是兔子价格低廉,容易饲养,操作容易和安全,如果改进气管支架推送系统,将有很好的应用前景。尽管猴与人类的各种生理解剖有很多的相似性,是最佳的气道内支架的实验动物,但难饲养,实验不安全,花费昂贵,限制了应用。

3 实验方法与周期

3.1 实验方法

虽然不同的实验目的要有不同的实验方法,但是基本原则相同。选择健康成年实验动物,雌雄不限,体重及身长接近平均,以减少个体误差。关于实验动物气道内支架的置入方法,有经内镜(即经硬质气管镜或纤支镜)置入,和喉镜配合 X 线监视置入等。

3.2 实验周期

金属支架置入气道后,内支架网状结构陷入气道壁组织、支架内表面逐渐由气道上皮覆盖,形成所谓的上皮化,完全上皮化一般需要 6 个月形成^[18],所以一般动物实验的周期大多为 6 个月左右。周期过短,观察不到实验指标,过长,并发症过多。最长的实验周期是 Kim 等^[19]用 7 个月的时间观察了自膨式镍钛合金支架在狗的气管内的安全性和有效性,取得了可喜结果。

4 研究现状

4.1 实验研究方向

目前在气道内支架介入方面,国外进行了一定研究,其基础研究起步比较早,1990 年 Fujiwara 等^[20]就狗对气管支架的置入做了实验评估,Tsugawa 等^[21]研究了记忆合金支架对气管软化的临床意义,Yoshimura 等^[22]着重研究记忆合金支架引起的气管内的病理改变及对气管壁的影响等,由于当时记忆合金材料成熟应用,大多数研究都集中在该材料上

面。进入 21 世纪后,随着各种新技术的出现,也产生了各种不同材料的气管支架,如 Göbel 等^[23]和 Sura 等^[24]分别研究陶瓷制品支架和镍钛合金支架引起的气管生理病理变化。近年,韩国气道内支架介入的实验研究工作处于上升趋势,如 Shin 等^[25]研究了地塞米松洗脱支架可以降低气管组织的增生, Hwang 等^[26]研究了气管支气管结合型支架引起的气管组织病理学改变等,处于世界领先水平。

国内有关气道内支架介入的动物实验研究还处于摸索和起步阶段,刘泽红等^[13]用犬研究了 Z 型覆膜与裸支架放置后的病理变化,分析覆膜和不覆膜支架的利弊,得出覆膜气管支架治疗气管狭窄或气管瘘效果好。刘兆玉等^[12]得出了基本相同的结论。林爱军等^[11]经过动物实验后得出高位气管支架不会对声门造成影响,艾林等^[14]用幼猪研究后认为使用低张力大直径的自膨式金属支架可以对生长期患者的气管狭窄性疾病进行治疗。已有的研究都局限在内支架置入正常气道的生物相容性方面,缺乏气道狭窄、气道瘘、阻塞性肺不张等病变的动物模型,相关气道病变的内支架动物实验缺乏。

4.2 实验动物模型的制备

国内气管内支架动物实验都是正常气管解剖环境下对支架发生的影响,缺乏病理状态下对支架作用的研究。Marquette 等^[27]和 Tsakayannis 等^[28]分别破坏幼猪和羊气管环成功制备出了气管良性狭窄的动物模型。但是国内还没有相关气道内支架介入动物模型报道,如气管狭窄、主支气管狭窄、气管食管瘘、阻塞性肺不张和支气管残端瘘等。随着气道内支架介入治疗上述疾病的广泛临床应用,急需动物模型和大量相关的动物实验研究。

5 病理标本的获取

实验动物分别在支架留置一定时间后使用空气栓塞或注射 KCl 溶液处死,取正常气管组织、支架带膜处气管组织和支架不带膜处气管组织用 4% 甲醛溶液固定,按常规洗涤、脱水、透明、石蜡包埋、切片和 HE 染色,光镜下观察形态学变化^[13]。

6 观察指标

不同的实验目的可能观察的指标不尽相同,主要有以下指标。

6.1 总体观察

主要观察实验动物在气管支架置入后能否存活、有无急性呼吸困难、咳嗽程度、咳嗽持续时间、

有无发声异常、有无进食异常等相关指标。支架留置的短期内对于进食、呼吸状况及痰液的排出有无明显影响等。

6.2 病理学改变

6.2.1 大体观察 主要观察支架置入后对气管的影响,气管壁有无增厚、黏膜是否充血、其表面有无增生,黏膜表面有无脓苔,管腔是否狭窄,支架是否被黏膜覆盖、是否有移位等。

6.2.2 镜下所见 气管表面黏膜增生和炎症反应情况,应包括支架覆盖处、交接处、正常处等部位的镜下各种细胞的增生情况,是否对表面的纤毛有损害。

6.2.3 免疫组化 有文献报道用增殖细胞核抗原(PCNA)作为一项指标检测支架置入后气管内膜的增生情况^[12]。检测 PCNA 阳性表达,即可作为定量衡量细胞增生程度的手段。

7 结论

目前各个国家都在开展气管介入方面的动物实验研究,并取得一定成果。现总结一下近年国内外的研究成果。国内中国医科大学相关研究较多,林爱军等^[11]正常犬气管内高位留置支架的实验研究,将支架放在声门下方,得出气管内留置支架是安全的,不会引起急性呼吸困难和窒息的结论。刘兆玉等^[12]作实验犬留置不同类型气管支架的基础研究,将覆膜、部分覆膜和不覆膜支架置放于犬气管内,20 周后取出,发现气管支架覆膜的有无在留置的短期内对于进食、呼吸状况及痰液的排出无明显影响,覆膜段气管内膜组织增生水平要小于不覆膜段,覆膜段的黏膜增殖细胞比率小于不覆膜段,覆膜支架的生物相容性较好。刘泽红等^[13]作实验犬气管支架放置后的病理变化研究,认为覆膜气管支架较不覆膜气管支架生物相容性好,不易引起再狭窄。国外 Puma 等^[15]在羊气管上做了裸支架、硅酮支架和覆膜支架长期对比研究,认为单纯裸支架对气管有损坏,而覆膜支架耐受性好,但是有很高的移位率,相比而言,硅酮支架移位率不高,耐受性也较好。Sura 等^[24]回顾分析了 12 例气管塌陷犬置入镍钛记忆合金支架随访结果,认为支架置入对治疗气管塌陷比较成功,对呼吸功能的改善能够达到数月或者数年之久。德国的 Moritz 等^[29]用 Wallstents 治疗 24 只患气管塌陷的犬,30.4% 的犬是没有症状的,60.9% 是有显著改善症状的。韩国的 Kim 等^[30]也做了类似的研究,认为自膨式支架可以显著的减轻

气管塌陷的临床症状。Hwang 等^[26]用气管支气管一体化覆膜支架置入 20 只正常犬气管内,分别在 4 周和 8 周后取出支架,10 只立即处死,10 只 2 周后再处死,研究得出的结论是:置入和取出一体化支架是可行的,该类型支架也会对犬的气管造成肉芽组织增生和炎症反应,但是在支架取出 2 周后均恢复到正常。也有作者比较不同规格支架对狗气管组织病理学影响,发现支架在狗的气管内被黏膜覆盖的可能性与支架长度呈反比,在一定范围内与钢丝直径呈正比,即支架的扩张性越好,被黏膜覆盖的可能性越大,在支架具有足够支撑力起到扩张支持作用的前提下应尽量选用直径小的钢丝^[31]。

8 目前存在的问题

国内外的动物研究取得了很大的成功,推动了气管介入的发展,但也存在着不足。目前气管支架动物实验研究的主要问题是:①许多实验都是在正常气管内留置支架,而不是在病变气管模型中。正常气管的顺应性要好于病变气管,正常气管壁与支架的作用力较病变气管小,这可能也是影响支架移位的因素。②缺少相应的气管疾病的动物模型:国外报道的也只有气管软化的动物模型,未见有其他的动物模型的出现。③对于支架留置后出现相关并发症出现的时间和程度,未见有详细的报道。④国内的动物实验观察时间最长为 6 个月,还需更长时间观察组织增生变化情况以及气管和支架相互影响的情况。

今后的实验研究中,可探索制作气管疾病的动物模型,在病变的管腔内留置支架,进一步研究其安全性和影响因素。

总之,由于实验动物生长速度快,实验周期短,可以在短时间内模拟人的发育过程,为了解介入材料对机体的影响及本身的物理改变,提供了参考。介入是一门新兴的学科,虽然气道支架置入已显示出在治疗各种原因引起的气道狭窄和瘘方面的优越性,但缺少动物实验的研究支持,仍有不少问题尚未得到解决,随着材料科学和支架制作技术的进一步发展以及动物实验研究的深入,将会研制出更加适合不同疾病的新型气道支架,气道支架置入会达到更好疗效,并使并发症发生率更低。

【参考文献】

- [1] 南开大学实验动物解剖学编写组. 实验动物解剖学[M]. 第 1 版. 北京: 人民教育出版社, 1979: 58 - 60.
- [2] 郭家武. 120 只实验狗的气管、支气管测量及应用[J]. 昆明医学院学报, 1986, 7: 57 - 63.
- [3] 李志勇, 彭亚利, 刘庭忠, 等. 猴喉的解剖观察[J]. 西北国防医学杂志, 1986, 2: 110 - 112.
- [4] 杨安峰. 兔的解剖[M]. 第 1 版. 北京: 科学出版社, 1979: 74 - 76.
- [5] Loewen MS, Walner DL. Dimensions of rabbit subglottis and trachea[J]. Lab Anim, 2001, 35: 253 - 256.
- [6] 柯齐斌, 周青山, 黄海波, 等. 经兔口腔气管插管导管型号和置入深度的确定[J]. 实验动物科学与管理, 2002, 19: 43 - 45.
- [7] 叶智彰, 彭燕章, 张耀平. 猕猴解剖[M]. 第 1 版. 北京: 科学出版社, 1985: 159 - 168.
- [8] 阴化龙, 陶书长, 轩庆丰, 等. 獭猴体解剖构造的初步研究[J]. 郑州牧专学报, 1985, 1: 10 - 17.
- [9] 姚振威, 沈天真, 李滢雄, 等. 离体猪肺的气管、支气管树遮盖表面显示法三维重建[J]. 中国医学计算机成像杂志, 2001, 7: 272 - 274.
- [10] Ruegemer JL, Perkins JA, Azarow KS, et al. Effect of the Palmaz balloon-expandable metallic stent in the trachea of pigs[J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 1999, 121: 92 - 97.
- [11] 林爱军, 郭启勇. 正常犬气管内高位留置支架的实验研究[D]. 沈阳: 中国医科大学, 2003.
- [12] 刘兆玉, 郎旭, 卢再鸣, 等. 实验犬留置不同类型气管支架的基础研究[J]. 介入放射学杂志, 2007, 16: 485 - 488.
- [13] 刘泽红, 仇学明, 杜云翔, 等. 实验犬气管支架放置后的病理变化研究[J]. 东南国防医药, 2005, 7: 343 - 345.
- [14] 艾林, 戴建平, 郭启勇, 等. 幼猪气管内留置自膨胀式金属内支架的初步实验研究[J]. 首都医科大学学报, 2000, 29: 226 - 229.
- [15] Puma F, Farabi R, Urbani M, et al. Long-term safety and tolerance of silicone and self-expandable airway stents: an experimental study[J]. Ann Thorac Surg, 2000, 69: 1030 - 1034.
- [16] Culp WT, Weisse C, Cole SG, et al. Intraluminal tracheal stenting for treatment of tracheal narrowing in three cats [J]. Vet Surg, 2007, 36, 107 - 113.
- [17] 苗明三. 实验动物和动物实验技术[M]. 第 1 版. 北京: 中国中医药出版社, 1997: 103 - 104.
- [18] 陈正贤, 张伟, 郭纪金, 等. 金属类支架治疗器质性气道狭窄的常见并发症及处理分析[J]. 中国实用内科杂志, 2001, 21: 404 - 405.
- [19] Kim JY, Han HJ, Yun HY, et al. The safety and efficacy of a new selfexpandable intratracheal nitinol stent for the tracheal collapse in dogs[J]. J Veterinary Sci, 2008, 9: 91 - 93.
- [20] Fujiwara Y, Sawada S, Tanabe Y, et al. Experimental evaluation of expandable metallic stent placement in the trachea, esophagus and urethra[J]. Rinsho Hoshasen, 1990, 35: 557 - 562.
- [21] Tsugawa C, Nishijima E, Muraji T, et al. A shape memory airway stent for tracheobronchomalacia in children: an experimental and clinical study [J]. J Pediatr Surg, 1997, 32: 50 - 53.
- [22] Yoshimura M, Tsugawa C, Tsubota N. Experimental study of an intratracheal stent made of shape memory alloy [J]. Nippon Kyobu Geka Gakkai Zasshi, 1994, 42: 2054 - 2059.
- [23] Göbel G, Karaiskaki N, Gerlinger I, et al. Tracheal ceramic

rings for tracheomalacia: a review after 17 years [J]. Laryngoscope, 2007, 117: 1741 - 1744.

[24] Sura PA, Krahwinkel DJ. Self-expanding nitinol stents for the treatment of tracheal collapse in dogs: 12 cases (2001-2004) [J]. J Am Vet Med Assoc, 2008, 232: 228 - 236.

[25] Shin JH, Song HY, Seo TS, et al. Influence of a dexamethasone-eluting covered stent on tissue reaction: an experimental study in a canine bronchial model [J]. Eur Radiol, 2005, 15: 1241 - 1249.

[26] Hwang JC, Song HY, Kang SG, et al. Covered retrievable tracheobronchial hinged stent: an experimental study in dogs [J]. J Vasc Interv Radiol, 2001, 12: 1429 - 1436.

[27] Marquette CH, Mensier E, Copin MC, et al. Experimental models of tracheobronchial stenoses: a useful tool for evaluating airway stents [J]. Ann Thorac Surg, 1995, 60: 651 - 656.

[28] Tsakayannis DE, Siddiqui AM, Kozakewich H, et al. The use of expandable metallic stents for acute tracheal stenosis in the growing lamb [J]. J Pediatr Surg, 1998, 33: 1038 - 1041.

[29] Moritz A, Schneider M, Bauer N. Management of advanced tracheal collapse in dogs using intraluminal self-expanding biliary wallstents [J]. J Vet Intern Med, 2004, 18: 31 - 42.

[30] Kim JY, Han HJ, Yun HY, et al. The safety and efficacy of a new self-expandable intratracheal nitinol stent for the tracheal collapse in dogs [J]. J Vet Sci, 2008, 9: 91 - 93.

[31] Sawada S, Tanabe Y, Fujiwara Y, et al. Endotracheal expandable metallic stent placement in dogs [J]. Acta Radiol, 1991, 32: 79 - 80.

(收稿日期:2008-10-27)

·病例报告 Case report·

感染性海绵窦血栓形成长期影像学随访一例

谢 剑, 李明华

【关键词】 海绵窦血栓形成; 动眼神经麻痹; 核磁共振; 上颌窦炎
中图分类号: R743 文献标识码: D 文章编号: 1008-794X(2009)-01-0076-01

Infectious cavernous sinus thrombosis with radiological follow-up of 16 months: a case report XIE

Jian, LI Ming-hua. Department of Diagnostic and Interventional Radiology, Shanghai Municipal Sixth Hospital; Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China (J Intervent Radiol, 2009, 18: 76)

【Key words】 cavernous sinus thrombosis; oculomotor nerve palsy; magnetic resonance imaging; maxillary sinusitis

患者女, 51 岁。无诱因发现视物模糊, 右侧睁眼困难 2 周入院。入院诊断为右动眼神经麻痹。既往有高血压病史和颈椎病史, 无糖尿病史。体检: 神清, 语言流利, 右眼睑不完全性下垂, 眼裂: 左 8 mm、右 4 mm, 右瞳孔直径 0.4 cm, 左瞳孔直径 0.3 cm。右眼向内、上、下均受限, 外展无露白, 无其他异常体征。体温: 36.5℃, 血压: 140/90 mmHg, 心律: 73 次/min, 律齐。实验室检查: 白细胞 10.4 × 10⁹/L, 中性粒细胞 0.80, 淋巴细胞 0.15, 中性粒细胞绝对值 8.4 × 10⁹/L。脑脊液检查(-), 血糖正常。1 周后复查血常规正常。

患者发病后 1 周 MRI 平扫可见右侧海绵窦较对侧略扩大, 内见片状异常信号, 冠状位 T1WI(A)为低信号, T2WI(B)为高信号, 增强后可见强化(C)。另见右侧上颌窦黏膜增厚, T2WI 为高信号。为上颌窦炎症表现(L)。发病后 1 个月患者 MRI 复查, 右侧海绵窦见明显异常信号, T1WI (D)和

T2WI(E)均为低信号, 增强后(F)病灶未见强化。右侧颈内动脉管腔较对侧略为细小。同期 CT 平扫(J)可见病灶为高密度。骨窗未见骨质破坏。诊断为海绵窦血栓形成。予以泼尼松龙治疗, 丹参、苦碟子活血化瘀, 硝苯地平降压, 哌拉西林抗炎以及积极对症处理。右眼向下运动改善, 病情稳定, 予以出院门诊随访。出院后患者继续药物治疗, 病情一直较为稳定, 症状逐步改善。发病后 4 个月 MRI 右侧海绵窦病灶信号又发生变化。T1WI 和 T2WI 均为高信号, 增强后未见强化。头颅 3D-TOF-MRA(K)示病灶位于右侧颈内动脉海绵窦段外侧, 脑 MRA 未见明显异常。同期 CT 检查可见平扫病灶为等密度, 增强后病灶内部无强化。发病后 16 个月患者右侧海绵窦病变基本消失(G-I)。

(收稿日期:2008-06-16)

作者单位: 200233 上海交通大学附属上海市第六人民医院介入影像科
通信作者: 谢 剑

作者: [路慧彬](#), [韩新巍](#), [LU Hui-bin](#), [HAN Xin-wei](#)
作者单位: [郑州大学介入治疗研究所](#), [郑州大学第一附属医院放射科](#), 450052
刊名: [介入放射学杂志](#) **ISTIC** **PKU**
英文刊名: [JOURNAL OF INTERVENTIONAL RADIOLOGY](#)
年, 卷(期): 2009, 18(1)
被引用次数: 0次

参考文献(31条)

1. [南开大学《实验动物解剖学》编写组](#) [实验动物解剖学](#) 1979
2. [郭家武](#) [120只实验狗的气管、支气管测量及应用](#) 1986
3. [李志勇](#), [彭亚利](#), [刘庭忠](#) [狗喉的解剖观察](#) 1986(02)
4. [杨安峰](#) [兔的解剖](#) 1979
5. [Loewen MS](#), [Walner DL](#) [Dimensions of rabbit subglottis and trachea](#) 2001
6. [柯齐斌](#), [周青山](#), [黄海波](#) [经兔口腔气管插管导管型号和置入深度的确定](#)[期刊论文]-[实验动物科学与管理](#) 2002
7. [叶智彰](#), [彭燕章](#), [张耀平](#) [猕猴解剖](#) 1985
8. [阴化龙](#), [陶书长](#), [轩庆丰](#) [懒猴体解剖构造的初步研究](#) 1985(01)
9. [姚振威](#), [沈天真](#), [李渗雄](#) [离体猪肺的气管、支气管树遮盖表面显示法三维重建](#)[期刊论文]-[中国医学计算机成像杂志](#) 2001
10. [Ruegamer JL](#), [Perkins JA](#), [Azarow KS](#) [Effect of the Palmaz balloon-expandable metallic stent in the trachea of pigs](#) 1999
11. [林爱军](#), [郭启勇](#) [正常犬气管内高位留置支架的实验研究](#)[学位论文] 2003
12. [刘兆玉](#), [郎旭](#), [卢再鸣](#) [实验犬留置不同类型气管支架的基础研究](#)[期刊论文]-[介入放射学杂志](#) 2007
13. [刘泽红](#), [仇学明](#), [杜云翔](#) [实验犬气管支架放置后的病理变化研究](#)[期刊论文]-[东南国防医药](#) 2005(07)
14. [艾林](#), [戴建平](#), [郭启勇](#) [幼猪气管内留置自胀式金属内支架的初步实验研究](#)[期刊论文]-[首都医科大学学报](#) 2000
15. [Puma F](#), [Farabi R](#), [Urbani M](#) [Long-term safety and tolerance of silicone and self-expandable airway stents:an experimental study](#) 2000
16. [Culp WT](#), [Weisse C](#), [Cole SG](#) [Intraluminal tracheal stenting for treatment of tracheal narrowing in three cats](#) 2007
17. [苗明三](#) [实验动物和动物实验技术](#) 1997
18. [陈正贤](#), [张伟](#), [郭纪金](#) [金属类支架治疗器质性气道狭窄的常见并发症及处理分析](#)[期刊论文]-[中国实用内科杂志](#) 2001(21)
19. [Kim JY](#), [Han HJ](#), [Yun HY](#) [The safety and efficacy of a new selfexpandable intratracheal nitinol stent for the tracheal collapse in dogs](#) 2008
20. [Fujiwara Y](#), [Sawada S](#), [Tanabe Y](#) [Experimental evaluation of expandable metallic stent placement in the trachea, esophagus and urethra](#) 1990
21. [Tsugawa C](#), [Nishijima E](#), [Muraji T](#) [A shape memory airway stent for tracheobronchodacia in children:an experimental and clinical study](#) 1997
22. [Yoshimura M](#), [Tsugawa C](#), [Tsubota N](#) [Experimental study of an intratracheal stem made of shape memory alloy](#) 1994

23. [Gobel G, Karaiskaki N, Gerlinger I Tracheal ceramic rings for tracheomalacia: a review after 17 years 2007](#)
24. [Sura PA, Krahwinkel DJ Serf-expanding nitinol stents for the treatment of tracheal collapse in dogs: 12 cases \(2001-2004\) 2008](#)
25. [Shin JH, Song HY, Seo TS Influence of a dexamethasone-eluting covered stent on tissue reaction: an experimental study in a canine bronchial model 2005](#)
26. [Hwang JC, Song HY, Kang SG Covered retrievable tracheobronchial hinged stent: an experimental study in dogs 2001](#)
27. [Marquette CH, Mensier E, Copin MC Experimental models of tracheobronchial stenoses: a useful tool for evaluating airway stents 1995](#)
28. [Tsakayannis DE, Siddiqui AM, Kozakewich H The use of expandable metallic stents for acute tracheal stenosis in the growing lamb 1998](#)
29. [Moritz A, Schneider M, Bauer N Management of advanced tracheal collapse in dogs using intraluminal self-expanding biliary wallstents 2004](#)
30. [Kim JY, Han HI, Yun HY The safety and efficacy of a new self-expandable intratracheal nitinol stent for the tracheal collapse in dogs 2008](#)
31. [Sawada S, Tanabe Y, Fujiwara Y Endotracheal expandable metallic stent placement in dogs 1991](#)

相似文献(10条)

1. 学位论文 [张立海 气道内悬挂植入¹²⁵I种子源对家兔气道损伤的动物实验 2006](#)

目的: 研究气道内悬挂固定¹²⁵I放射性粒子持续近距离放疗方法的可行性及放射性粒子对气道损伤情况。为其治疗恶性气道狭窄应用于临床提供实验依据。

方法:

1. 实验动物健康成熟家兔52只。雌雄不拘, 体重2.5~2.8KG随机分为5组。试验组家兔分为4组, 每组12只, 分别为: 1粒组(气道内植入1粒放射性¹²⁵I粒子)、2粒组、3粒组和4粒组。对照组家兔4只, 放置模拟粒子。
2. 将导管放入90~100℃水中浸泡, 使其变软。按课题设计要求数目, 分别将¹²⁵I粒子装入导管前端管腔内。然后将导管放入冰水中冷却, 使导管恢复其弹性, 将粒子固定在导管内。经兔耳缘静脉注射3%的戊巴比妥钠(1mg/kg)麻醉后, 将家兔固定于手术台上, 剪去颈部毛发, 常规消毒, 铺巾。确定环甲膜位置, 将穿刺针垂直刺入气管(进入气管后有落空感, 用注射器抽出气体即证实进入气管)。将穿刺针尖端倾斜, 指向隆凸方向, 沿穿刺针内腔将前端携带粒子的导管插入气管内, 并推向气道深部。粒子悬挂在气道, 距隆突2cm处, 在颈部用手术丝线固定导管。对照组气道内悬挂无放射性模拟粒子。取出时剪断丝线, 直接经环甲膜将导管牵拉出体外。

观察时间和内容: 总观察时间3个月。观察内容: 家兔一般情况, 如饮食、运动、体重、毛发, 血常规和肝功能。试验各组分别于饲养1个月、2个月、3个月时, 采用耳缘静脉注入空气法随机处死4只, 以粒子悬挂处为中心做气管环形切除, 取材长度1cm。组织用10%甲醛溶液固定, 然后石蜡包埋及髓染色。病理切片均经两位具有5年以上的临床病理经验的医师阅片。

结果:

1. 一般情况部分家兔悬挂¹²⁵I粒子后出现咳嗽, 咳嗽症状持续约1周后减轻并逐渐消失。全部家兔无饮食呛咳, 无运动障碍, 无行为异常, 无皮毛脱落和体重下降。未发生种子源移位、脱落, 导管老化、断裂和家兔死亡。血常规及肝功能无明显变化, $P>0.05$ 。
2. 组织病理肉眼观察: 一个月时气管粘膜光滑完整。两个月时粘膜表面充血、散在点状溃疡。三个月时气管粘膜粗糙欠光滑, 无气管软化、坏死及穿孔。镜下改变: 一个月时1粒组和2粒组粘膜下层充血水肿, 散在炎性细胞浸润, 粘膜上皮细胞纤毛粘连、倒伏。3粒组和4粒组粘膜上皮细胞纤毛粘连、倒伏、脱落, 上皮细胞变性、散在坏死、脱落, 粘膜下层淋巴细胞, 嗜酸性粒细胞浸润, 充血水肿更加明显。两个月时各组病理改变相似, 气管粘膜上皮细胞坏死、脱落, 鳞状上皮化生, 纤维肉芽组织增生, 弥漫性嗜酸性粒细胞和淋巴细胞浸润, 血管扩张充血更加明显。三个月时各组变化均为管壁纤维组织增生为主, 散在淋巴细胞浸润。

结论: 放射性¹²⁵I粒子经环甲膜穿刺气管内悬挂术安全可靠、简便易行, 对动物全身无明显影响。放射性粒子对局部气管粘膜可以造成一定损伤, 但未造成气管软化、狭窄和穿孔, 随着时间的延长损伤逐渐减轻, 损伤组织开始修复。提示气管壁组织可以耐受放射性¹²⁵I粒子的持续近距离放疗。因此, 临床可以应用气道内悬挂固定¹²⁵I放射性粒子治疗恶性气道狭窄。

2. 期刊论文 [边巍, 沈策, BIAN Wei, SHEN Che 实验犬放置镍钛合金气道Y形支架的基础研究 -介入放射学杂志 2010, 19\(2\)](#)

目的 观察气道Y形镍钛合金支架放置后气道局部病理改变, 并探讨CT三维重建技术在支架放置术后评价及随访中的应用价值。方法 健康成年家犬12只, 根据CT气道三维重建技术测量所得隆突部位数据研制模具, 并由单支镍钛合金丝编织Y形气道支架, 利用支架释放系统将支架置入家犬气道隆突部位。术后CT随访气道三维重建和纤维支气管镜检查。放置12周后处死动物取出支架段气管行病理学检查。结果 支架成功地置入动物气道隆突部位, 术后12周检查气道通畅, 病理学检查支架已出现上皮化。结论 ①Y形镍钛合金气道支架释放便利, 组织相容性好, 3个月时未见气道再狭窄及排痰困难。②CT三维成像技术作为一种无创、方便、检查方法对于气道支架放置及术后随访有很好的应用价值。

3. 学位论文 [李斌斌 BCG相关组分对哮喘小鼠气道炎症和气道反应性的影响 2008](#)

动物实验证实了完整的卡介苗(bacille calmette-guerin, BCG)对哮喘气道炎症和气道高反应性具有抑制作用, BCG的主要组分核酸(BCG-DNA)和脂多糖(BCG-LPS)的作用有待进一步明确。仅从气道炎症方面对哮喘动物进行评价, 不能完全反映哮喘的病理生理特征。本研究拟在建立无创法检测小鼠气道反应性的基础上, 通过致敏前后不同时间及不同剂量干预, 观察BCG-DNA及BCG-LPS对小鼠哮喘模型气道炎症及气道高反应性(airway

hyperresponsiveness, AHR)的作用。

第一部分 支气管哮喘小鼠气道反应性无创检测方法的建立

目的：目前国内对哮喘小鼠的评价多数仅立足于气道炎性指标，不能完全反映哮喘的病理生理特征。有创检测气道阻力是经典方法，但费时费力，且不能重复进行。无创方法简单方便，且可重复进行，但能否取代有创方法尚需更多的证据。本研究旨在建立无创检测小鼠气道高反应性的方法，并与有创检测方法进行比较。

方法：根据动物模型和气道反应性检测方法不同，动物分为4组：1、无创哮喘组；2、无创对照组；3、有创哮喘组；4、有创对照组。采用卵蛋白(OVA)致敏和激发，建立Balb/c小鼠哮喘模型：实验流程第0、7、14天行腹腔注射致敏，模型组每次给予20 μgOVA+150 μl 1A1(OH)3+50 μl 1NS(100 μg/ml)混悬液；于实验第28、29、30天滴鼻激发，模型组每只每次给予50 μl 10VA-NS(2mg/ml)。对照组给予相应量生理盐水(NS)。实验流程第32天，分别用无创和有创的方法测定气道反应性。哮喘动物雾化吸入0.2~50mg/ml倍增浓度的乙酰甲胆碱(Mch)，测定相应浓度下无创检测指标即增强的呼气间歇(Penh)值或有创检测指标即气道阻力(RI)值等。将小鼠吸入Mch后RI或Penh增加1倍的激发浓度以PC100来表示。每个Mch浓度下的RI和Penh值换算为与激发前吸入NS基础值的百分比，分别以RI%NS和Penh%NS表示。所有动物都进行支气管肺泡灌洗，收集灌洗液(BALF)，涂片染色后分类计数。统计学检验采用SPSS11.0行两组样本均数t检验或相关分析，P<0.05表示差别有统计学意义。

结果：无创哮喘组PC100均≤6.25mg/ml，对照组PC100均≥12.5mg/ml。其Log₂(10PC100)值(5.36±0.84)显著低于对照组(7.97±0.82)(P<0.01)。无创哮喘组从Mch浓度3.12mg/ml开始，其Penh值明显高于对照组。有创哮喘组RI值从Mch浓度0.39mg/ml开始就明显高于相应对照组(P<0.05)。无创组与有创组的Penh%NS值和RI%NS值相关系数R=0.96(P<0.01)。无创哮喘组和有创哮喘组BALF的Eos%分别为54.00±5.96、55.93±5.92，显著高于各自对照组的0.38±0.52、0.63±0.74(P<0.01)。

结论：本研究表明以Penh为主要测定指标的无创方法，可以成功检测哮喘小鼠气道高反应性。

第二部分 BCG相关组分对哮喘小鼠气道炎症和气道反应性的影响

目的：观察不同剂量BCG-DNA和BCG-LPS在不同干预时间对哮喘小鼠气道高反应性及气道炎症的干预作用。

方法：

1. Balb/c雌鼠随机分为哮喘模型组、NS对照组、BCG-DNA干预组、BCG-LPS干预组。其中，哮喘模型采用卵蛋白(OVA)致敏和激发，首次致敏时间为0天，小鼠在第0、7、14天腹腔注射致敏，模型组及各干预组每只小鼠给予20 μgOVA+150 μl 1A1(OH)3+50 μl 1NS(100 μg/ml)混悬液；第28、29、30天滴鼻激发，模型组及各干预组每只小鼠每天给予一次50 μl 10VA-NS(2mg/ml)。对照组则使用相应量NS处理。

2. 干预组根据干预的时间和干预剂量的不同进行随机分组。

1). BCG-DNA干预部分：①. 在致敏前7天干预的分为-7DNA1 μg组、-7DNA100 μg组；②. 在致敏后10天干预的分为10DNA1 μg组、10DNA100 μg组、10DNA1000 μg组；③. 在致敏后17天干预的分为17DNA1 μg组、17DNA10 μg组、17DNA100 μg组。

2). BCG-LPS干预部分则为：①. 在致敏前7天干预的分为-7LPS1 μg组、-7LPS10 μg组、-7LPS100 μg组；②. 在致敏后10天干预的分为10LPS1 μg组、10LPS10 μg组、10LPS100 μg组；③. 在致敏后17天干预的分为17LPS1 μg组、17LPS10 μg组、17LPS100 μg组。

3. 在末次激发48小时后，通过乙酰甲胆碱激发试验测定各浓度级Mch下的Penh值，并用Mch各激发浓度下的Penh值与小鼠激发前吸入NS后的Penh的百分比(Penh%NS)，作为其气道反应性评价指标；测定免疫功能后进行肺泡灌洗，对BALF进行细胞学分析；取相应浓度动物肺组织病理对小鼠气道炎症进行评价。统计学检验采用SPSS11.0单因素方差分析(ANOVA)。

结果：

1. BCG-DNA干预组

(1) 气道反应性：

- 1). -7DNA1 μg组从Mch为3.12~50mg/ml之间的Penh%NS显著低于哮喘组(P<0.05)；
- 2). -7DNA10 μg组和-7DNA100 μg组从Mch为6.25~25mg/ml之间的Penh%NS显著低于哮喘组(P<0.05)；
- 3). 10DNA100 μg组从Mch为12.5~25mg/ml之间的Penh%NS显著低于哮喘组(P<0.05)；
- 4). 10DNA100 μg组从Mch为3.12、12.5~50mg/ml之间的Penh%NS显著低于哮喘组(P<0.05)；
- 5). 17DNA1 μg组在Mch为3.12、12.5mg/ml的Penh%NS显著低于哮喘组(P<0.05)；
- 6). 17DNA1 μg组在Mch为12.5mg/ml之间的Penh%NS显著低于哮喘组(P<0.05)。

(2) 气道炎症：10DNA1 μg、-7DNA10 μg、10DNA100 μg和17DNA100 μg组的BALF细胞分类Eos%分别为：35.34±3.81、27.30±6.91、38.20±6.56、42.17±5.17；显著低于哮喘组的Eos%(48.8±6.12)(P<0.05)；10DNA1 μg组的Eos%显著低于-7DNA10 μg组的Eos%(P<0.05)；-7DNA10 μg组的Eos%显著低于10DNA100 μg、17DNA10 μg、-7DNA1 μg和-7DNA100 μg组的Eos%(P<0.05)。

2. BCG-LPS干预组

(1) 气道反应性：

- 1). -7LPS1 μg组在Mch为25~50mg/ml之间的Penh%NS显著低于哮喘组(P<0.05)；
- 2). -7LPS10 μg、17LPS10 μg和NS组在Mch为3.12~50mg/ml之间的Penh%NS，显著低于哮喘组(P<0.05)；
- 3). -7LPS100 μg和17LPS100 μg组在Mch为12.5~50mg/ml之间的Penh%NS，显著低于哮喘组(P<0.05)。

(2) 气道炎症：-7LPS10 μg组的BALF Eos%为：29.50±4.57，显著低于哮喘组的Eos%(48.80±6.12)(P<0.05)；-7LPS10 μg组的BALF Eos%显著低于-7LPS1 μg、-7LPS100 μg、10LPS100 μg和17LPS100 μg组(P<0.05)；-7LPS1 μg、-7LPS100 μg、10LPS100 μg、10LPS10 μg、17LPS10 μg和17LPS100 μg组的BALF的细胞总数分别为：8.13±0.94、7.03±3.18、9.33±1.95、7.68±1.38、7.81±1.10、8.93±1.02、8.68±2.02、8.97±1.74(×10⁵/ml)；显著低于哮喘组的13.87±1.83(P<0.05)；-7LPS10 μg组的BALF细胞总数显著低于-7LPS1 μg与-7LPS100 μg组(P<0.05)。

结论：BCG-DNA和BCG-LPS能降低哮喘小鼠的气道高反应性，减轻哮喘小鼠的气道炎症，早期(-7天)中小剂量的干预效果更佳。

4. 学位论文 吴玉晶 小儿敷贴疗法治疗儿童哮喘的实验和临床研究 2005

目的：通过动物实验和临床两个方面的研究，观察小儿敷贴粉治疗哮喘发作期的疗效，并探讨其作用机理。

方法：动物实验，采用卵蛋白致敏哮喘大鼠模型，将SD大鼠随机分为正常对照组，中药10天组，中药5天组，中西结合组，西药组，哮喘模型组，观察各组肺组织病理切片情况，各组大鼠气管壁厚度和面积的变化以及各组大鼠气道平滑肌厚度和面积的变化。临床研究中，将19例哮喘发作期寒饮伏肺型患儿做自身前后对照，观察治疗前后患儿症状、体征、疗效和EOS、I_gE的变化。

结果：动物实验发现，用小儿敷贴粉治疗过的大鼠气管壁厚度和气道平滑肌厚度都较模型组有显著改善(P<0.05)。肺组织病理观察提示：小儿敷贴粉可以减少支气管粘膜脱落，炎性细胞浸润，减轻肺组织小灶性炎症变化。各治疗组大鼠气管壁厚度和面积均较模型组明显改善，各治疗组大鼠气道平滑肌厚度和面积均较模型组明显改善。临床治疗一个疗程5天后：中医证候疗效观察总有效率95%，治疗后EOS绝对计数无显著差异(P>0.05)，治疗后I_gE显著下降(P<0.05)。

结论：小儿敷贴粉治疗哮喘儿童发作期寒饮伏肺型疗效确切，通过本组实验和临床研究，将祖国医学“宣肺、化痰、平喘法”的全身周期改为局部敷贴用药，证明了小儿敷贴粉的可靠临床疗效及其具有调节免疫，改善炎性细胞浸润的作用，是治疗小儿哮喘的一种有效药物。

5. 学位论文 许淑云 蛋白激酶C-核因子κB信号途径在支气管哮喘气道平滑肌细胞增殖中的作用的研究 2004

该研究拟通过动物实验和人体细胞实验，评价哮喘大鼠ASMC及被动致敏的人ASMC的增殖特性，探讨PKC及NF-κB是否参与其增殖、NF-κB是否是PKC激活后的下游途径以及抑制其活性对哮喘大鼠气道重建的影响，为进一步明确哮喘发病机制、寻找更有针对性的治疗方法提供理论依据。结论：1.哮喘大鼠ASMC及哮喘血清被动致敏的ASMC增殖活性增加。2. PKC及其亚型PKC-α、NF-κB均参与哮喘大鼠ASMC和被动致敏的ASMC增殖。3. 在哮喘大鼠ASMC增殖和被动致敏的ASMC增殖调控过程中，PKC激活后的下游途径可能是通过NF-κB实现的，即存在着PKC-NF-κB信号途径。4. NF-κB也参与哮喘模型大鼠的气道重建过程，抑制其活性能显著减轻哮喘大鼠气道重建和炎症。综上所述，该课题通过动物实验和人体细胞实验，结果表明PKC、NF-κB参与了哮喘ASMC的增殖调控并存在PKC-NF-κB信号转导途径，从不同环节阻断这一信号途径对于针对性地抑制哮喘气道平滑肌增殖、减轻气道重建可能具有积极意义。

6. 期刊论文 姜之炎, 吴玉晶, JIANG Zhi-yan, WU Yu-jing 小儿敷贴粉对哮喘大鼠气道影响的实验研究 - 上海中医药大学学报 2005, 19(3)

目的:通过动物实验,观察小儿敷贴对哮喘大鼠气道的影响,并探讨其可能的作用机制。方法将SD大鼠随机分为正常对照组、哮喘模型组、中药A组(小儿敷贴外敷,日1次)、中药B组(小儿敷贴外敷,隔日1次)、西药组(灌胃地塞米松)、中西医结合组(小儿敷贴外敷、地塞米松),除正常组外,其余各组均采用卵白致敏哮喘大鼠模型。经用药物后,观察各组肺组织病理切片情况,各组大鼠气道管壁厚度和面积的变化,以及各组大鼠气道平滑肌厚度和面积的变化。结果肺组织病理观察提示,小儿敷贴可以减少支气管黏膜脱落、炎细胞浸润,减轻肺组织小灶性炎症变化;大鼠气道管壁厚度和面积均较模型组明显改善,各药物组大鼠气道平滑肌厚度和面积均较模型组明显改善。结论小儿敷贴可明显降低哮喘大鼠肺部炎症性细胞的浸润。

7. 学位论文 邹晖 血管内皮生长因子及其受体2在支气管哮喘气道平滑肌细胞增殖中作用的研究 2005

目的:气道重建是支气管哮喘(简称哮喘)除气道慢性炎症之外的另一重要特征,气道平滑肌作为气道壁的重要组成部分,其增殖在哮喘气道重建中起着重要作用,是不可逆性气流阻塞、持续性气道高反应性的重要病理基础。因此,探讨气道平滑肌细胞(airway smooth muscle cell, ASMC)增殖的细胞内信号转导途径以明确哮喘发病机制、寻找更有效治疗方法,成为目前国内外哮喘研究的热点。

血管内皮生长因子(VEGF)是最有效的血管生成因子之一,可增加微血管的通透性,特异性的与血管内皮细胞受体结合,促进血管内皮细胞的分裂和增殖,进而导致新生血管的生成。大鼠VEGF基因经过转录后剪切可产生5种不同的转录子,分别编码120, 144, 164, 188和205个氨基酸多肽组成的5种亚型。VEGF通过受体来发挥其作用,目前已知VEGF有3种受体:VEGF受体1(F1k-1),受体2(KDR/F1k-1)和受体3(F1k-4)。这三种受体同属酪氨酸激酶受体,不同的受体可介导VEGF不同的生物学功能。其中KDR/F1k-1与细胞增殖关系密切。

过去认为VEGF生长作用只针对内皮细胞。目前国外研究发现,VEGF不仅对内皮细胞而且对血管平滑肌细胞,上皮细胞,成纤维细胞及肿瘤细胞都有增殖作用。但迄今国内外均无对VEGF及其受体在气道平滑肌细胞增殖中作用的研究。

糖皮质激素已被证实能抑制哮喘气道炎症方面是最有效的药物。而糖皮质激素对哮喘气道重建的影响还在深入的观察之中,研究结果也不甚一致。目前国内外通常是分别研究与哮喘有关的各种影响因子对非哮喘ASMC增殖的影响,但由于非哮喘ASMC和哮喘ASMC的表型和功能状态存在差异,这种在体外分别以单一因子诱导非哮喘ASMC增殖来推断哮喘ASMC体内的增殖特性的方法尚存在一定局限性。故来自哮喘个体的ASMC为研究对象可能更准确地反映体内ASMC增殖的途径。同时,由于哮喘患者的气道平滑肌细胞很难获得,国外研究者把培养的人ASMC和变应性哮喘患者血清孵育,为研究哮喘发病机制提供了一个很好的被动致敏哮喘模型。

因此,本研究拟通过动物实验和人体细胞实验,评价哮喘大鼠ASMC及被动致敏的人ASMC的增殖特性,探讨VEGF及其受体2(KDR/F1k-1)是否参与其增殖,为进一步明确哮喘发病机制、寻找更有针对性的治疗方法提供理论依据。

方法:本研究通过建立大鼠哮喘模型;培养哮喘大鼠ASMC;通过哮喘患者血清被动致敏人气道平滑肌细胞(ASMC),采用流式细胞术分析细胞周期、MTT法及免疫荧光或组织化学技术检测细胞增殖细胞核抗原(PCNA)表达以检测上述细胞增殖活性;RT-PCR技术检测细胞VEGF及其受体2(KDR/F1k-1)mRNA的表达;Western blot检测VEGF及其受体2(KDR/F1k-1)蛋白的表达等方法,评价哮喘大鼠ASMC及被动致敏人ASMC的增殖特性,探讨VEGF及其受体2(KDR/F1k-1)是否参与其增殖,以及糖皮质激素在治疗哮喘气道重建中的作用,以更准确地反映哮喘ASMC增殖的调控机制。

结果:1.大鼠哮喘模型组气道平滑肌的厚度明显大于对照组和地塞米松干预组($P < 0.05$)。给予地塞米松早期治疗的干预组大鼠气道平滑肌增殖较哮喘模型组明显减轻($P < 0.05$)。

2.大鼠哮喘模型组VEGF205, 188, 144mRNA及VEGF蛋白质水平的表达明显高于对照组和地塞米松干预组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),并且与气道壁平滑肌厚度呈正相关(r 分别为0.739, 0.747, 0.744, 0.693; $P < 0.05$)。大鼠哮喘模型组F1k-1mRNA及蛋白质水平的表达明显高于对照组和地塞米松干预组($P < 0.05$),并且与气道壁平滑肌厚度呈正相关(r 分别为0.682, 0.672; $P < 0.05$)。

3.哮喘模型组大鼠ASMC增殖显著高于对照组和地塞米松干预组($P < 0.05$)。哮喘模型组大鼠ASMCVEGF164, 188, 205及其受体F1k-1mRNA,以及VEGF及其受体F1k-1蛋白的表达显著高于对照组和地塞米松干预组($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)。哮喘模型组大鼠ASMC的增殖与哮喘模型组大鼠ASMCVEGF164, 188, 205及其受体F1k-1mRNA的表达呈正相关(r 分别为0.79, 0.86, 0.83, 0.682, $P < 0.05$);和VEGF及其受体F1k-1的蛋白表达呈正相关(r 分别为0.80, 0.77; $P < 0.05$)。

4.哮喘血清被动致敏的人ASMC增殖显著高于对照血清处理的对照组和地塞米松处理的干预组($P < 0.05$)。被动致敏的人ASMCVEGF121, 165, 189及其受体KDRmRNA,以及VEGF及其受体KDR蛋白的表达显著高于对照血清处理组和地塞米松处理组($P < 0.05$)。哮喘血清被动致敏的人ASMC的增殖与哮喘血清被动致敏的人ASMCVEGF121, 165, 189及其受体F1k-1的mRNA表达呈正相关(r 分别为0.73, 0.82, 0.77, 0.70, $P < 0.05$);与VEGF及其受体F1k-1的蛋白表达呈正相关(r 分别为0.69, 0.67; $P < 0.05$)。

5.在无血清的情况下,VEGF在体外可以引起的人气道平滑肌细胞的增殖,并且这种增殖效应可以被抗KDR抗体几乎完全阻断。

6.在大鼠哮喘模型组BALB中VEGF水平,嗜酸粒细胞百分数,气道反应性(PC50),气道血管渗透指数明显高于对照组和地塞米松治疗组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);其VEGF水平与PC50呈反相关($r = -0.68$, $P < 0.01$);其VEGF水平与气道血管渗透指数呈正相关($r = 0.84$, $P < 0.01$);其VEGF水平与气道嗜酸粒细胞百分数呈正相关($r = 0.76$, $P < 0.01$)。

结论:1.慢性哮喘存在气道平滑肌的增厚。2.在体内VEGF及其受体F1k-1参与了哮喘气道平滑肌的增殖的过程。3.哮喘大鼠ASMC及哮喘血清被动致敏的人ASMC增殖活性增加。4.VEGF及其受体2(F1k-1/KDR)参与哮喘大鼠ASMC和被动致敏的人ASMC增殖过程。5.在哮喘气道中高表达的VEGF,与哮喘的嗜酸粒细胞炎症有关,而且致气道反应性增高及气道血管渗透性增高从而导致了气道狭窄。6.地塞米松可通过降低VEGF及受体2(KDR/F1k-1)的表达,减轻气道平滑肌的增殖及气道炎症。7.VEGF通过其受体2直接参与了人ASMC的增殖。其增殖作用是通过其受体2进行的。

综上所述,本课题通过动物实验和人体细胞实验,结果表明VEGF及其受体2(KDR/F1k-1)参与了哮喘气道平滑肌的增殖途径,从此环节阻断这一途径对于针对性地抑制哮喘气道平滑肌增殖、减轻气道重建可能具有积极意义。

8. 期刊论文 张琳,朱铭,李玉华,钟玉敏,孙爱敏,顾晓红 小型猪低剂量MSCT气道重组的实验研究-放射学实践

2007, 22(11)

目的:探讨低剂量多层螺旋CT(MSCT)在气道重组方面的应用价值。方法:分别改变电流(20、50、100和150 mA)和管电压(100和80 kV),对6只小型实验用猪进行6个序列的胸部CT扫描,并采用最小密度投影(MinIP)、表面遮盖显示(SSD)和仿真支气管镜(VB)等后处理技术对气道进行图像重组并评价图像质量,在MinIP和SSD重组图像上测量0~3级支气管管径并与在解剖标本上测量的0~3级支气管管径进行比较。结果:各序列重组图像上0~2级支气管管径测量值与解剖标本比较差异无显著性意义($P > 0.05$),20和50 mA组3级支气管管径测量值与解剖标本比较差异有极显著性意义($P < 0.01$),100 mA、150 mA、100 kV和80 kV组图像上3级支气管管径测量值与解剖标本比较差异无显著性意义($P > 0.05$)。结论:低剂量MSCT气道重组图像能满足诊断需要,适用于诊断儿童气道疾病。

9. 学位论文 李敏 不同潮气量水平及机械通气模式对血流动力学的影响 2008

目的:比较不同潮气量水平对血流动力学的影响,以及双水平气道正压通气模式(BiPAP)和同步间歇指令通气模式(SIMV)对血流动力学的不同影响。方法:①动物实验:五只绵羊镇静麻醉后行气管切开接呼吸机辅助呼吸,实验过程中持续镇静,使实验动物无自主呼吸。在BiPAP模式下,调整吸气压使VT分别维持于6ml/kg, 10ml/kg, 15ml/kg, 20ml/kg水平,其他呼吸机支持条件不变,呼吸机模式改为SIMV后,分别调节VT于6ml/kg, 10ml/kg, 15ml/kg, 20ml/kg。以上各种条件维持20分钟后测量CVP及行血流动力学监测。实验过程中以上支持条件随机选择进行。②临床研究:选取24例因各种原因需行有创机械通气和PiCO监测的患者,根据CI分为其心功能正常组($CI \geq 2.2$ L/min·m²)和心功能低下组($CI < 2.2$ L/min·m²)。在BiPAP模式下,调整吸气压使VT分别维持于6ml/kg, 10ml/kg, 15ml/kg水平,其他呼吸机支持条件不变,呼吸机模式改为SIMV后,分别调节VT于6ml/kg, 10ml/kg, 15ml/kg水平,以上各种条件维持20分钟后测量呼吸力学及血流动力学指标。实验过程中以上支持条件随机选择进行,实验过程中,若出现心率,血压明显下降或者恶性心律失常,则立即结束实验。为排除PEEP的影响,各实验组PEEP均设定在5cmH₂O水平。

结果:①动物实验中,在两种呼吸模式下,CI, ITBVI随着潮气量水平的升高而减小, Pmean, SVRI随着潮气量水平升高而升高,而HR, MAP在各组潮气量水平间无显著性变化。在潮气量水平 ≤ 15 ml/kg时, CI在BiPAP模式下略高,但无统计学差异。②在所有患者, CI, ITBVI随潮气量升高而下降, Pmean, PEEP在3组潮气量水平间均有明显变化, MAP在心功能正常组无明显变化,而在心功能低下组,在15ml/kg组明显下降, HR在各组间均无明显变化。③在心功能正常组,两种呼吸模式下的CI, ITBVI, Pmean及PEEP均无明显差异,而SVRI在BiPAP组高于SIMV组。在心功能低下组患者,在10ml/kg潮气量水平组, CI在BiPAP条件下较高,而在6ml/kg, 15ml/kg潮气量水平组, CI在BiPAP条件下似乎高于SIMV模式($P > 0.05$)。ITBVI亦是在BiPAP条件下较高,但无统计学差异。Pmean在6ml/kg, 10ml/kg, 15ml/kg潮气量组均在SIMV条件下较高,而SVRI, HR及PEEP在各组间均无统计学差异。

结论:①动物实验:在正常心功能条件下, CI亦随着潮气量水平的增加而降低,其主要由于平均气道压升高导致ITP升高,影响静脉回流,使心脏前

负荷降低引起,亦与肺膨胀直接压迫心脏,影响心室舒张与充盈有关.在潮气量水平 $\leq 15\text{ml/kg}$ 时,BIPAP模式对血流动力学的影响相对较小.②在所有患者,随着潮气量水平的升高, P_{mean} , $PEEP_i$ 逐步升高,使ITP升高,影响静脉回流,减少ITBVI.同时由于肺膨胀限制心室舒张和充盈,均使CI降低.MAP的降低明显晚于心功能的下降.在机械通气过程中应设置潮气量于 6ml/kg 左右.③在心功能正常患者,由于心脏的代偿功能,两种呼吸模式对血流动力学的影响无明显差异;在心功能低下患者,由于在BIPAP模式下,相同潮气量水平时平均气道压相对较低,对血流动力学的影响相对较小.

10. 期刊论文 [王丽新, 吴银根. WANG Li-xin, WU Yin-gen 止喘胶囊对哮喘大鼠气道TGF- \$\beta\$ 1信号转导的干预作用 - 上海中医药杂志2005, 39\(8\)](#)

探讨止喘胶囊对哮喘大鼠气道TGF- β 1信号转导的干预作用.通过长期反复给予致敏大鼠吸入不同浓度的卵蛋白,建立大鼠慢性哮喘模型.40只大鼠随机分为5组:正常对照组、模型组、中药组、西药组和中西医结合组.原位杂交技术检测Smad-2mRNA、Smad-7mRNA表达水平.结果:各治疗组均可下调Smad-2mRNA的表达,与模型组比较有显著性差异($P < 0.05$),其中尤以中西医结合组疗效最佳,中药组与西药组效果相当($P > 0.05$).中药组可显著上调Smad-7mRNA表达水平,与模型组比较差异显著($P < 0.05$);而西药组与模型组比较,无显著性差异($P > 0.05$).结论:止喘胶囊能通过下调Smad-2mRNA,上调Smad-7mRNA的表达,阻断TCF- β 1的信号转导,从而阻断哮喘气道重塑的发展.

本文链接: http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_jrfsxzz200901020.aspx

授权使用: qknfy(qknfy), 授权号: 48b087c9-a4a3-4b0f-a44c-9df200e7a30a

下载时间: 2010年9月15日