文章编号:1000-5404(2005)04-0337-03

论著

肺减容术对肺气肿兔膈肌生物力学的影响

李东亮,王如文,蒋耀光,谭群友,龚太乾 (第三军医大学大坪医院全军胸外科中心,重庆 400042)

提 要:目的 探讨肺减容术对肺气肿兔膈肌生物力学特性的影响。**方法** 新西兰大白兔40只,10只为正常对照组,30只熏香烟加气管内滴入弹性蛋白酶方法制备肺气肿模型,10只行双肺减容术(肺减容组),10只仅做正中切口开胸(假手术组),10只为肺气肿未做手术(肺气肿未手术组)。饲养16周全部活杀取膈肌条测定其抗拉强度、屈服强度、断裂伸长率等生物力学特性。**结果** 与正常对照组相比,肺气肿未手术组和假手术组膈肌条的抗拉强度,屈服强度,断裂伸长率较正常对照组显著降低($P<0.05$),而肺减容组较对照组无显著差异($P>0.05$),较肺气肿未手术组和假手术组显著升高($P<0.05$)。**结论** 肺减容术是治疗慢性阻塞性肺气肿的有效方法,它除可能通过恢复肺的弹性回缩外还能通过恢复肺气肿膈肌生物力学特性而改善肺功能。

关键词:肺减容术;阻塞性肺气肿;膈肌;生物力学
中图法分类号:R337.2;R563.3;R655.3 **文献标识码**:A

Effects of lung volume reduction surgery on diaphragmatic biomechanics in emphysematous rabbits

LI Dong-liang, WANG Ru-wen, JIANG Yao-guang, TAN Qun-you, GONG Tai-qian (Thoracic Surgery Center, Institute of Surgery Research, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400042, China)

Abstract: Objective To investigate the effects of lung volume reduction surgery (LVRS) on the diaphragmatic biomechanics in emphysematous rabbits. **Methods** A total of 40 New Zealand White rabbits were divided into four groups ($n=10$ in each group). Other 30 rabbits were induced into pulmonary emphysema with smok and elastase. The other 10 served as the normal controls. In the LVRS group, bilateral lung volume reduction was performed in 10 emphysematous rabbits. In the sham operation group, sternotomy was performed in 12 emphysematous rabbits. Twelve emphysematous rabbits in the emphysema group were treated non-operatively. Parameters of diaphragmatic biomechanics were measured at 16 weeks after operation. **Results** Tensile strength, the yield strength, and elongation at the rupture of diaphragm were decreased significantly in the emphysema and sham operation group as compared with those in the normal control group ($P<0.05$), but those parameters at the rupture of diaphragm in the LVRS group were similar to those in the normal control group and significantly increased as compared with those of the emphysema and sham operation group ($P<0.05$). **Conclusion** LVRS, an effective method to treat pulmonary emphysema, can improve the lung function by recovering both pulmonary elastic recoil and the mechanical characteristics of the diaphragm.

Key words: pulmonary emphysema; lung volume reduction surgery; diaphragm; biomechanics

肺减容术(lung volume reduction surgery, LVRS)是近年来外科治疗重度肺气肿的一种新方法。随着国外许多医疗中心临床和基础研究的发展,证明LVRS治疗慢性阻塞性肺气肿疗效确切。LVRS治疗肺气肿的机制可能与其改善余肺的弹性和膈肌的疲劳有关,但其作用机制尚不十分清楚。我们通过烟熏加气管内滴入弹性蛋白酶方法建立阻塞性肺气肿大白兔模型,对比研究LVRS对膈肌生物力学的影响。

1 材料与方法

1.1 实验动物及分组

雄性新西兰大白兔(大坪医院野战外科研究所实验动物中心提供)40只,体质量1.5~1.75 kg。实验动物分组:大白兔48只分为4组,正常对照组、肺气肿未手术组,双侧肺减容组和假手术组。每组10只。对照组室温常规喂养,余3组均制成阻塞性肺气肿模型。

基金项目:重庆市科技攻关项目(20033301),第三军医大学科研基金(2001)
Supported by the Key Program of the Scientific Committee of Chongqing (20033301) and the Scientific Research Foundation of Third Military Medical University (2001)
作者简介:李东亮(1969-),男,山西省忻州市人,硕士,主治医师,主要从事肺疾病外科治疗的基础与临床方面的研究。电话:(023)68719545
通讯作者:王如文,电话:(023)68757234
收稿日期:2004-09-09;**修回日期**:2004-12-09

1.2 仪器及试剂

自制烟雾熏箱，小动物呼吸机（成都泰盟科技有限公司），3.5 mm气管插管，手术器械，小动物肺功能测定系统（北京鑫奥成科技有限公司），微机控制电子万能实验机（RG-5A 深圳市瑞格尔仪器有限公司），猪胰弹性蛋白酶（德国 SURVA 公司），速眠新（长春军需大学兽医研究所）。

1.3 肺气肿动物模型的制作

熏香烟加气管内滴入猪胰弹性蛋白酶方法造成大白兔阻塞性肺气肿。末次气管内滴入弹性蛋白酶1月后，经肺功能、CT扫描和病理检查符合肺气肿动物模型要求。肺气肿未手术组继续饲养16周后活杀取材。

1.4 双侧肺减容术

肺气肿兔用速眠新0.2 mg/kg肌肉注射麻醉，麻醉平稳后，固定于手术台上。行气管切开插管，呼吸机辅助呼吸，纯氧吸入，维持潮气量25 ml，频率40～50次/min。双侧胸部脱毛消毒、铺无菌单，经胸骨正中切口，4号丝线和7号丝线双重结扎右肺上叶肺门，完整移除右上肺叶，同时切除左上肺叶上外侧肺组织；肺切除总量约为双肺组织的25%。置胸腔闭式引流管，仔细观察胸腔无出血后，逐层关胸。兔有自主呼吸后即拔除气管插管。观察约5 min，胸腔引流管在无气体引流出后拔除。术后肌注青霉素抗感染治疗3 d。按上述方法只做正中胸骨劈开，剪开双侧纵隔胸膜，不做肺减容术为假手术对照。术后16周活杀取材。

1.5 膈肌条制备及其生物力学测定

各组新西兰大白兔用速眠新0.2 mg/kg肌肉注射麻醉后开腹将肋膈肌原位剪下，从中心腱至肋骨端，顺肌纤维方向制成5 mm宽肌条置于37 ℃恒温水浴槽中备用。肌条固定于万能实验机，肋骨端用夹子固定于可上下调节高度的支架上，中心腱一端用夹子连接传感器，调节固定端与传感器距离至刚好记录不到张力，在0～10 N应力范围内对膈肌条进行预调共5次，然后测定膈肌条的抗拉强度，屈服强度，断裂伸长率。

1.6 统计学处理

计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示，用SPSS10.0软件行各组间单因素方差分析。

2 结果

30只兔肺气肿模型中，死亡3只，余30只分为3组，假手术组死亡1只，双肺减容组术后死亡2只。膈肌抗拉强度，屈服强度，断裂伸长率，肺气肿未手术组和假手术组膈肌条与正常对照组相比明显降低（$P<0.05$），而双侧肺减容组较对照组无显著差异（$P>0.05$），但双侧肺减容组上述3项指标均较肺气肿组和假手术组明显升高（$P<0.05$）（表1）。

表1 各实验模型组膈肌条生物力学检测结果（$\bar{x} \pm s$）

Tab 1 Results of diaphragmatic biomechanics in all groups（$\bar{x} \pm s$）

Group	n	Tensile stength (MPa)	The yield stength (MPa)	Elongation at rupture(%)
Control	10	2.76±0.32	2.71±0.21	499.12±51.47
Non-operation	10*	0.86±0.08★△	0.95±0.04★△	298.47±39.94★△
Sham operation	9	1.49±0.21★△	1.06±0.08★△	242.19±26.96★△
LVRS	8	2.22±0.28	2.35±0.19	530.15±54.44

★：$P<0.05$，*vs* control；△：$P<0.05$，*vs* LVRS

3 讨论

慢性阻塞性肺疾病（chronic obstructive pulmonary disease，COPD）是临床上常见的一组以小气道进行性气流阻塞为特征的疾病，据1997年统计在我国15岁以上人口中，COPD患者约2 500万人。美国患COPD达1 600万人，1997年其死亡率位居全美第4位，预计在2020年将成为全球第三大致死病因[1]，可见COPD正日渐成为一种严重威胁人类健康和生命的重要疾病之一。终末期肺气肿目前尚无有效的治疗方法，外科治疗仅局限于少数病人行肺移植，由于供体有限，手术要求高及费用昂贵而受到限制。肺减容手术（LVRS）为治疗终末期肺气肿提供了一种有前景的新的治疗方法[2]。

肺减容治疗慢性阻塞性肺气肿的机理可能与切除部分无功能的肺组织改善余肺弹性和恢复膈肌功能有关。近年来国外学者研究发现肺气肿对膈肌收缩功能有明显的影响，膈肌收缩的初长度与肺气肿的程度有关，肺气肿时膈肌处于不利的长度—张力状态，易发生膈肌疲劳[3]。在正常状态下，当肺总量位处于最佳状态时，呼气肌才处于最佳初长状态，产生的呼气力量最大。呼气后当在残气位处于最佳状态时，吸气肌处于最佳初长状态，所产生的吸气力量最大。临床上膈肌收缩的效能与其本身的形状及长度有密切关系。在同样的收缩强度下，若膈肌初始位置越向上弯曲，所产生的胸腔负压就越大，吸气量越大。重度肺气肿患者由于肺过度充气，膈肌纤维处于长度-张力曲线的不利初长状态，膈肌低平，曲率半径增加，膈肌收缩力减弱。Begin等[4]认为除上述肺气肿导致膈肌改变外，还与营养不良、高CO_2、低O_2、低磷血症、低血流灌注、吸气流速增加、潮气量加大、膈肌和胸廓之间的配合失调等因素有关。近期研究发现，氧自由基堆积亦在膈肌疲劳的发生中起重要作用，并证明膈肌过度剧烈收缩及缺血再灌注均能产生大量氧自由基，引起肌肉组织的损害[5]。

本实验通过烟熏加气管内滴入弹性蛋白酶方法建立阻塞性肺气肿大白兔模型，经病理学检查呈典型的肺气肿表现，肺功能结果也显示此组大白兔存在着明显的气流受限，表明阻塞性肺气肿模型的复制是成功的。为证实阻塞性肺气肿对膈肌功能的影响和肺减容术的治疗效果，测定了正常对照组、肺气肿未手术组、肺气肿假手术组及双侧肺减容手术组膈肌生物力学变化，结果发现肺气肿未手术组和假手术组膈肌的抗拉强度，屈服强度，断裂伸长率明显降低，而双侧肺减容组与对照组比较上述3项指标均无显著差异（$P>0.05$），较肺气肿组和假手术组明显升高（$P<0.05$）。

说明 LVRS 去除了无功能的或很少功能的肺组织，使剩余的肺实质恢复较好的弹性回缩力，肺总量和残气量减少，膈肌抬高恢复肌纤维初长度使膈肌收缩力增加，潮气量也随之增加[6]。进而使通气血流比例以及血流动力学均得到明显改善；跨膈压及胸内负压增大，小气道周围肺组织的弹性牵拉力增强，使小气道扩展，纠正肺气肿长期低氧血症，恢复膈肌的抗拉强度，屈服强度，断裂伸长率等生物力学特性。

综上所述，肺减容术治疗慢性阻塞性肺气肿之所以疗效确切，与其明显恢复肺气肿膈肌生物力学特性密切相关，其具体分子机制有待进一步探讨。

参考文献：

[1] Viegi G, Scognamiglio A, Baldacci S, *et al*. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease (COPD)[J]. Respiration, 2001, 68(1): 4 - 19.

[2] Iwasaki A, Yosinaga Y, Kawahara K, *et al*. Evaluation of lung volume reduction surgery (LVRS) based on long-term survival rate analysis[J]. Thorac Cardiovasc Surg, 2003, 51(5): 277 - 282.

[3] Orozco-Levi M. Structure and function of the respiratory muscles in patients with COPD: impairment or adaptation[J]? Eur Respir J Suppl, 2003, 46(1): 41s - 51s.

[4] Begin P, Grassino A. Chronic alveolar hypoventilation helps to maintain the inspiratory muscle effort of COPD patients within sustainable limits[J]. Chest, 2000, 117(5 Suppl 1): 271S - 273S.

[5] Callahan L A, She Z W, Nosek T M. Superoxide, hydroxyl radical, and hydrogen peroxide effects on single-diaphragm fiber contractile apparatus [J]. J Appl Physiol, 2001, 90(1): 45 - 54.

[6] Gelb A F, McKenna R J Jr, Brenner M, *et al*. Lung function 5 yr after lung volume reduction surgery for emphysema[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2001, 163(7): 1562 - 1566.

（编辑　陈聪连）

（上接 336 页）

诊断为 GD，给予糖皮质激素及他巴唑治疗，患者血小板升至正常，甲亢症状缓解，病情得到改善。其余 7 例先诊断甲状腺疾病的患者，GD 的应用他巴唑，HT 的应用甲状腺素治疗，患者甲亢或甲减症状虽有改善，但复查甲状腺抗体仍高，并且又出现血小板减少或贫血，待诊断 ITP 或 AIHA 后加用糖皮质激素，患者血液系统表现好转，甲状腺抗体也下降。其中 2 例血小板减少曾一度怀疑是他巴唑所致，停用他巴唑，但血小板仍低，行骨髓及血小板抗体检查后才得到确诊。

3　讨论

ITP、AIHA、GD、HT 是临床较常见的疾病，它们的发生都与自身免疫功能紊乱有关。自身免疫性血液病和自身免疫性甲状腺疾病共存的机制目前尚不明确。对二类患者 T 淋巴细胞亚群研究显示二者均存在 $CD4^+/CD8^+$ 细胞平衡失调[1,2]，提示 T 淋巴细胞亚群的紊乱在疾病中可能发生重要作用，进而影响细胞因子网络[3]，破坏正常的细胞和体液免疫。遗传因素在其中也起了一定的作用[4]。我们的 9 例患者未检测淋巴细胞亚群变化，但所有患者均有分别针对两系的自身抗体升高。当甲状腺机能紊乱合并贫血或血小板减少时多认为是由于甲状腺疾病代谢紊乱致机体营养缺乏，细胞寿命缩短或治疗甲状腺疾病的药物所致，因而，有些病例可能未及时做进一步检查，但因 ITP、AIHA、GD、HT 均属自身免疫性疾病，也可能因存在共同的发病基础而重叠存在。文献[5]报道 242 例 ITP 患者中有 9 例并发自身免疫性甲状腺疾病，另外也有 ITP/AIHA 分别合并 GD/HT 的个别报道[6-8]，有作者指出单独应用治疗一种疾病的药物病情不容易改善或易反复[5]。我们的 9 例患者诊断血液系统自身免疫性疾病合并甲状腺自身免疫性疾病是明确的，有两例未使用过治疗甲状腺药物而先出现血小板减少，其余的病例在坚持应用治疗甲状腺药物的情况下同时应用免疫抑制剂，患者的病情也得到了改善，也说明血液系统表现并非药物所致。由此可见，两个系统的自身免疫性疾病重叠存在可能并不罕见，报道较少可能与未予重视及未行相关检查有关，应引起临床医生的重视，以使更好的指导临床用药，尤其对于应用他巴唑治疗甲亢时出现血小板减少或贫血以及难治性的 ITP，进行血液及甲状腺抗体的相关检查就更有意义。

关键词：自身免疫性疾病；特发性血小板减少性紫癜；自身免疫性溶血性贫血；毒性弥漫性甲状腺肿；桥本甲状腺炎

中图法分类号：R593.2　　文献标识码：B

参考文献：

[1] 宋　强，宋素芹，李　杰，等. 特发性血小板减少性紫癜患者外周血 T 淋巴细胞亚群及 HLA-DR 的变化[J]. 山东医科大学学报，1997，35(3)：225 - 227.

[2] 王　雯，王　非，马瑞欣，等. 自身免疫性甲状腺病 CTLA-4 基因外显子 1A/G49 多态性研究[J]. 免疫学杂志，2001，17(2)：116 - 118.

[3] Abdel-Raheem M M, Potti A, Kobrinsky N. Severe Evans's syndrome secondary to interleukin-2 therapy: treatment with chimeric monoclonal anti-CD20 antibody[J]. Ann Hematol, 2001, 80(9): 543 - 545.

[4] Ringold D A, Nicoloff J T, Kesler M, *et al*. Further evidence for a strong genetic influence on the development of autoimmune thyroid disease: the California twin study[J]. Thyroid, 2002, 12(8): 647 - 653.

[5] 韩智娟，开松海，谢双峰，等. 特发性血小板减少性紫癜 242 例临床分析[J]. 新医学，2003，34(6)：366 - 367.

[6] 张俊凯，宋金龙，高福兰. 儿童桥本甲状腺炎伴发特发性血小板减少性紫癜 1 例[J]. 新医学，2001，32(2)：98 - 99.

[7] 李海燕，殷东风. 特发性血小板减少性紫癜伴甲状腺机能亢进症 1 例[J]. 现代医药卫生，2003，19(4)：515 - 516.

[8] 周　宇，宋铁霞. 甲亢合并自身免疫性溶血性贫血 1 例[J]. 海南医学，2002，13(1)：96，90.

（编辑　栗　嘉）