文章编号:1000-5404(2007)01-0059-03

论著

应用四环素经纤维支气管镜行微创肺减容术的动物实验研究

戴晓天,杨和平,王海晶,易 斌,熊 玮,胡若兰,段海琳,宋 洁 (第三军医大学西南医院呼吸内科,重庆 400038)

提 要:目的 探讨应用四环素经纤维支气管镜行微创肺减容术的可行性。**方法** 成年杂种犬5只,麻醉后经口插纤维支气管镜入亚段支气管,放入CRE球囊扩张导管,待球囊充起后注入5%四环素混悬液;采用影像学(CT,术后2、4、8、12周)和组织病理学方法(术后12周)检测局部肺组织情况以及Ⅰ型、Ⅱ型胶原表达。**结果** 所有操作过程顺利,未发现技术操作上的困难,没有动物死亡,术后无明显并发症;术后12周CT检查示5只杂种犬局部肺组织均呈密度增高致密影,未见炎性病变影像,病理检查肉眼见肺表面瘢痕组织形成,镜下示阻塞部位失去正常肺组织结构,形成致密纤维结构,Ⅰ型胶原表达阳性,Ⅱ型胶原表达阴性。**结论** 应用四环素经纤维支气管镜行微创手术操作容易,创伤小,并发症少,可用于肺减容治疗。

关键词:纤维支气管镜;肺减容;四环素;治疗
中图法分类号:R562.05;R768.1;R978.14 **文献标识码**:A

Tetracycline for lung volume reduction by fibrobronchoscope

DAI Xiao-tian, YANG He-ping, WANG Hai-jing, YI Bin, XIONG Wei, HU Ruo-lan, DUAN Hai-lin, SONG Jie (Department of Respiratory Diseases, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: Objective To investigate the possibility of tetracycline for lung volume reduction by fibrobronchoscope. Methods Five adult mongrel dogs were anesthetized and fibrobronchoscope was inserted to the subsegmental bronchi through mouth. CRE sacculus dilation catheter was put into local lung inflate sacculus. The suspension of 5% tetracycline was administered to anesthetized dogs. Atrophic constitution of local lung was detected by roentgenographic examination at 2^{nd}, 4^{th}, 8^{th}, 12^{th} week and type Ⅰ, Ⅱ collagens were detected by histopathologic methods at 12^{th} week after tetracycline application. Results Procedure of operation was successful without technical difficulty, no dogs dead and no complications happened. Lung tissue of high density was found at 12^{th} week by CT, but no inflammatory changes. Under microscope, scar tissue was seen, indicating obstructive tissues lost the normal lung structure and formed dense fibrous tissues. Type Ⅰ collagen was positive and type Ⅱ collagen was negtive in lung tissue. Conclusion Operative procedure through fibrobronchoscope to administer tetracycline is easy, with the advantages of less trauma, few complications so that it can be used in lung volume reduction.

Key words: fibrobronchoscope; lung volume reduction; tetracycline; operation

肺气肿是指终末细支气管至肺泡的肺组织腔内持续含气量过多而过度膨胀,伴有肺泡壁弹力组织破坏的病理状态。其发病率和病死率均高,目前针对肺气肿的治疗无突破性进展,相当一部分晚期患者经长期内科支持治疗,疗效不显著。近年来外科肺减容手术(lung volume reduction surgery, LVRS)在临床工作中取得较好疗效,但手术创伤大、术后并发症多。本研究拟通过应用四环素经纤维支气管镜阻塞肺亚段支气管使之萎陷,探讨经纤维支气管镜肺减容术(bronchoscopic lung volume reduction, BLVR)的可行性。

基金项目:第三军医大学西南医院院管课题(2004)
Supported by the Scientific Research Funds by Southwest Hospital of Third Military Medical University (2004)
作者简介:戴晓天(1973-),男,四川省乐山市人,硕士,主治医师,讲师,主要从事慢性阻塞性肺疾病相关感染与控制方面的研究。电话:(023) 68765179,E-mail: daixt1973@yahoo.com.cn
通讯作者:杨和平,电话:(023) 68754121
收稿日期:2006-04-18;**修回日期**:2006-09-30

1 材料与方法

1.1 动物

健康成年杂种犬5只,雌雄不拘,体质量10~15 kg,由本校实验动物中心提供。

1.2 仪器和试剂

纤维支气管镜选用日本奥林巴斯BF-P240型,螺旋CT采用

德国西门子公司 Somato plus 4 型，CRE 球囊扩张导管购自上海波科国际医疗贸易有限公司，四环素购自美国 Ameresco 公司。

1.3 实验方法

1.3.1 手术步骤 杂种犬术前 12 h 禁食，术前 15 min 肌注安定 1～2 mg/kg；肌注氯胺酮 5～10 mg/kg 将动物快速麻醉，塞入牙垫，固定于实验动物架上；经口将纤维支气管镜沿气管插入，将纤维支气管镜经气管插入至肺亚段支气管；通过纤维支气管镜的操作通道放入导丝后，固定导丝，撤出纤维支气管镜；重新插入纤维支气管镜以监视支气管扩张用球囊沿导丝置入部位一致后，拔出导丝；最后将球囊充起后注入 5% 四环素混悬液 20 ml，保留 15 min 后，撤出纤维支气管镜和支气管扩张用球囊。

1.4 观测指标

手术前后对实验动物进行心率、呼吸频率和一般情况观察；术前及术后 2、4、8、12 周 5 个时相点行螺旋 CT 胸部扫描；在最后 1 个时相点处死实验动物，取出肺组织，进行大体观察和组织切片观察，明确 BLVR 手术相应肺组织萎陷情况、有无感染表现。

1.5 免疫组化染色步骤

术后 12 周标本经 10% 甲醛溶液固定，石蜡包埋 5 μm 切片。Ⅰ型胶原、Ⅱ型胶原兔多克隆抗体购自美国 Santa Cruz 公司，工作浓度为 1∶100，S-P 试剂盒及 DAB 显色剂为北京中山生物公司产品，具体步骤按说明书进行，抗原修复方法为柠檬酸缓冲液（pH 6.0）95 ℃加热作用 30 min。0.01 mol/L PBS 代替一抗作阴性对照。结果判断以细胞质及间质内有棕黄色颗粒为阳性。

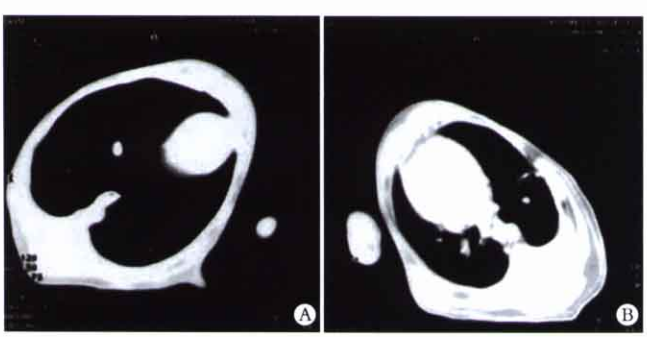
2 结果

2.1 一般情况

术中纤维支气管镜过声门时有一过性的心率、呼吸频率、咳嗽增加，经皮血氧饱和度降低，但可迅速自行恢复；而支气管扩张用球囊充起阻塞肺亚段支气管时，心率、呼吸频率、咳嗽增加，经皮血氧饱和度降低较前更为明显，但可逐渐升高接近正常；术前及术后无变化。所有操作过程顺利，未发现技术操作上的困难；所有实验动物均耐受此手术，没有动物死亡，术后无明显并发症。

2.2 螺旋 CT 扫描结果

随时间延长，阻塞部位肺组织密度逐渐增高，术后第 12 周阻塞部位呈密度增高致密影，未见炎性病变影像，见图 1。

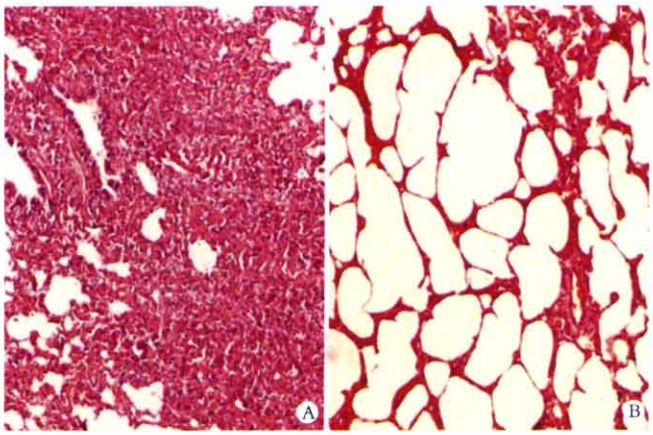


A：术前；B：术后 12 周

图 1 实验狗肺部螺旋 CT 扫描结果

2.3 病理学检查结果

术后第 12 周肉眼见肺表面瘢痕组织形成，病理切片显示阻塞部位正常肺组织结构消失，形成致密纤维结构，周围肺叶肺组织结构正常，无中性粒细胞浸润，无肉芽肿或脓肿形成，见图 2。

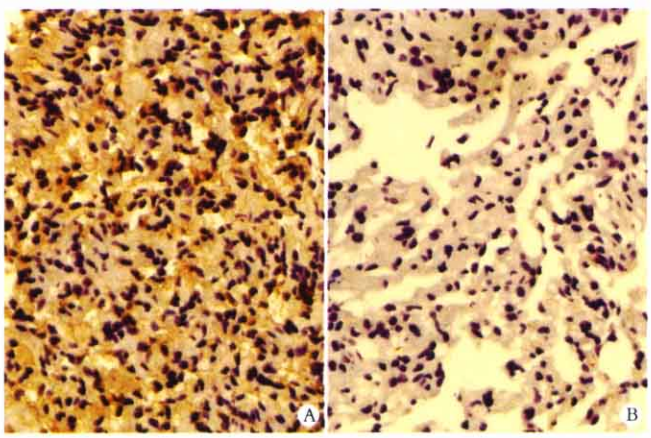


A：术后 12 周实验狗减容肺组织；B：正常狗肺组织

图 2 实验狗肺组织及正常肺组织的光镜观察 （HE×100）

2.4 Ⅰ型Ⅱ型胶原免疫组化染色结果

术后第 12 周肺组织Ⅰ型胶原染色阳性，Ⅱ型胶原阴性，见图 3。



A：Ⅰ型胶原；B：Ⅱ型胶原

图 3 术后 12 周实验狗减容肺组织胶原免疫组化染色结果 （S-P×200）

3 讨论

LVRS 手术原理是切除严重气肿的无功能肺组织，使余下的正常肺组织解放出来，改善气体交换。临床已证实，LVRS 可使肺功能指标得以改善，近期疗效较好。但是，由于肺气肿患者多数高龄体弱，开胸手术创伤及对正常的循环功能和呼吸功能干扰大，术后并发症高，可达 90% 以上，手术死亡率达 7%～10%，很多患者难以接受或承受这种手术，因此 LVRS 研究进

展缓慢，手术推广困难。

目前针对晚期肺气肿内科治疗研究滞缓的现状和外科手术治疗的弊端，内科治疗已开始采用一些除药物治疗以外的主动性措施，如 2000 年国内赵凤瑞等[1]首先报道了 1 例呼吸机治疗难以脱机的晚期肺气肿患者，采用支气管堵塞法后成功脱机的技术方法，术后随访半年，恢复良好。而国外在此领域中的研究开展较早，积累了部分经验。早期，Snell 等[2]和 Wantanabe[3]两个研究组报道了采用单纯机械阻塞的治疗方法，其结果并不能产生持续的生理学指标改善，且并发了气胸、肺炎、出血、无菌脓肿等不良事件。后期，较多研究组对阻塞方法做了各式各样的改进。比如，Fann 等[4]和 Gonzalez 等[5]分别通过置入鸭嘴型和伞型单向阀于显著肺气肿区域，使气体单向外流，导致局部萎陷，Watanabe 塞子的置入可达到相近的效果[6]；通过呼吸弹性套管的真空压力抽吸，可使局部肺组织进入套管，从而达到闭塞作用[7]；也有采用射频开窗的方式，通过增加局部呼出气流以改善肺气肿[8]；Ingenito 等[9]则尝试局部使用药物，从而持续改善肺功能。

本研究应用四环素经纤维支气管镜阻塞肺段或亚段支气管使之萎陷，从而达到肺减容目的。BLVR 所有操作过程顺利，未发现技术操作上的困难，术后无明显并发症；术后 12 周影像学及病理观察，5 只杂种犬局部肺组织均完全萎陷，没有动物死亡。病理学检查证实，术后第 12 周肉眼见肺表面瘢痕组织形成，Ⅰ型胶原染色阳性，Ⅱ型胶原阴性。

BLVR 不但创伤小，而且有其方法的合理性和有效性。可预见的是，BLVR 将改变目前晚期肺气肿的治疗现状，使简单被动的内科处理措施变为积极主动的治疗，这为晚期肺气肿的治疗展示出了美好前景。

参考文献：

[1] 赵凤瑞，郭永庆，刘德若. 支气管堵塞法肺减容治疗肺气肿成功停用呼吸机 1 例[J]. 中华胸心血管外科杂志，2001，17(3)：148.

[2] Snell G I，Smith J A，Silvers A J，*et al*. Bronchoscopic volume reduction：a pilot study[C]. American College of Chest Physicians Meeting，October 21－25，2001.

[3] Wantanabe Y. LVRS with WBA[C]//World Bronchology Conference，Boston MA，June 2－6，2002.

[4] Fann J I，Berry G J，Burdon T A. Lung volume reduction using bronchoscopically deployed endobronchial valve devices [J]. Am J Respir Crit Care Med，2003，167(Suppl)：A532－A547.

[5] Gonzalez X，Dillard D H，Devore L J，*et al*. Evaluation of bronchoscopic and surgical lung volume reduction as single or combined procedures [J]. Chest，2002，122(Suppl)：192S－193S.

[6] Toma T P，Matsuo K，Tamaoki A，*et al*. Endoscopic bronchial occlusion with spigots in patients with emphysema [J]. Am J Respir Crit Care Med，2002，165(Suppl)：B9－B17.

[7] Spiration announces first human use of VALR device during lung surgery [M]. Redmond WA：Spiration，2002：1102－1105.

[8] Lausberg H F，Chino K，Patterson G A，*et al*. Bronchial fenestration improves expiratory flow in emphysematous human lungs [J]. Ann Thorac Surg，2003，75(2)：393－397.

[9] Ingenito E P，Reilly J J，Mentzer S J，*et al*. Bronchoscopic volume reduction：a safe and effective alternative to surgical therapy for emphysema [J]. Am J Respir Crit Care Med，2001，164(2)：295－301.

（编辑　王　红）

关于数字的用法

在各种出版物上数字的用法总的原则是：凡是可以使用阿拉伯数字，而且又很得体的地方均应使用阿拉伯数字。以下两种情况必须使用阿拉伯数字：

1　公历世纪、年代、年、月、日和时刻　　例如：公元前 5 世纪、20 世纪 90 年代、1995 年 6 月 8 日 14 时 30 分。

表示年份要写全称，1995 年不能写成 95 或 95′年；1953－1958 年不能写成 1953－58 年。年月日可以写成 1995-06-08。时刻用“：”分隔的形式。如：13 时 45 分 8 秒可以写成 13：45：08。

2　计数和计量（整数、小数、分数、百分数、均数）包括序数、编号　　4 位和 4 位以上的数字采用三位分节法，不用“千分撇”，节与节之间留半个阿拉伯数字的空隙（如 2 431 改为 2 431）。年份、部分代号，仪器型号等非计量数字不用分节，也不加千分撇。尾数“0”多，5 位以上的数字，可以用“万”“亿”表示，但不得以十、百、千、百万、十亿等汉字表示，例如 3 579 000 可写成 357.9 万但不能写成 3 百 57 万千或 357 万 9 千。

本刊编辑部