论著

文章编号:1000-5404(2008)08-0724-04

金属硅膜支气管封堵器置入犬支气管的封堵效果及安全性研究

刘 政,胡建林,刘 汪,宫 亮,唐春兰,杨和平 (第三军医大学西南医院呼吸内科,重庆 400038)

摘 要:目的 评价研制的金属硅膜支气管封堵器的有效性和安全性。**方法** 取健康杂种犬18条,按随机数字表法分为3组($n=6$),分别经支气管镜置入以镍钛合金丝编织成哑铃状、普通螺栓状、致密螺栓状3种支气管封堵器,一端覆硅胶膜,且每只犬置入相同的封堵器2枚。观察实验动物的耐受性,定期复查血象、支气管镜、胸部CT扫描,8周后观察封堵器附近支气管组织及远端肺组织变化。**结果** 预设的18条犬36只支气管封堵器全部经支气管镜成功置入。观察期内,除1例因误吞哑铃状封堵器致消化道梗阻而死亡外,其余犬耐受性良好;截至封堵第8周,36只封堵器中,脱落共有11只(11/36),其中哑铃状封堵器脱落9只(9/12),普通螺栓状封堵器脱落2只(2/12),致密螺栓状封堵器无脱落(0/12)。胸部CT扫描和组织病理学检查证实,部分封堵的肺叶有萎陷,肺组织表面有瘢痕形成,封堵部位远端肺泡腔缩小,肺间质内有淋巴和单核细胞浸润,并伴有纤维组织增生;2例封堵部位及其周围有轻度阻塞性炎症改变,未出现肺脓肿及坏死。尸检取出的封堵器表面光整,弹性度良好,无变形、扭曲及断裂,所覆的硅胶膜无渗漏破损。**结论** 试制的镍钛合金覆硅胶膜支气管封堵器置入方便,组织相容性好,动物耐受性较好。3种不同的支气管封堵器中,以致密螺栓状封堵器的稳定性最好,有望用于支气管封堵治疗。

关键词: 支气管镜;封堵器;硅膜;镍钛合金

中图法分类号: R-33;R197.39;R562.2 **文献标识码:** A

Development of silicon covered metallic bronchial occlusive device and its efficacy and safety for bronchial closure in dogs

LIU Zheng, HU Jian-lin, LIU Wang, GONG Liang, TANG Chun-lan, YANG He-ping (Department of Respiratory Diseases, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: Objective To assess the efficacy and safety of trial-produced bronchial occlusive device made of silicon covered metal for bronchial closure in dogs. **Methods** Eighteen healthy mongrel dogs were divided into 3 groups ($n=6$ for each group). Dumbbell-like, ordinary screw-like and compact screw-like bronchial occlusive devices made of silicon covered nickel-titanium alloy, were respectively implanted into the target bronchi by bronchoscope. Each dog was inserted two occlusive devices of the same shape. Then the tolerance of dogs and their hemogram were observed, and bronchoscopy and computer tomography scan of chest were performed regularly. Eight weeks later, the changes of bronchial and lung tissues adjacent to occlusive devices were observed. **Results** Procedure of operation was simple and successful. During the observation, except for one dog died from swallowing a dumbbell-like device, the others were well-tolerable. At 8 weeks after operation, 11 pieces of occlusive device (11/36) shed, including 9 dumbbell-like (9/12) and 2 ordinary screw-like devices (2/12). The computer tomography scan and histopathologic examination showed that some of the lung tissues had collapsed, pulmonary alveolus distal to occlusive device collapsed obviously, the lung interstitial was infiltrated by lymphocytes and monocytes, and the hyperplasia of fibrous tissues developed. Obstructive pneumonia developed in 2 cases, but no lung abscess or tissue necrosis. No obvious deformation, twist or rupture of occlusive devices was found, and the membrane of silicon were not damaged 8 weeks after operation. **Conclusion** The bronchial occlusive devices made of silicon covered nickel-titanium alloy can be implanted into the target

基金项目: 第三军医大学西南医院院管课题(SWH2005A011)

Supported by the Scientific Research Funds by Southwest Hospital of Third Military Medical University (SWH2005A011)

作者简介: 刘 政,女,陕西省户县人,硕士研究生,主治医师,主要从事结核病相关感染与控制方面的研究。电话:13389661624, E-mail: angang2006a@sina.com

通信作者: 胡建林,电话:(023) 68765177, E-mail:jianlinhu63@163.com

收稿日期: 2007-10-29;**修回日期:** 2007-11-26

bronchi by bronchoscope conveniently, with good tissue compatibility. The compact screw-like bronchial occlusive device has the best stability and is expected for the treatment of bronchial occlusion.

Key words: bronchoscope; occlusive device; silicon membrane; NiTi alloy

支气管封堵可用于治疗各种支气管瘘、难治性气胸及咯血等,也用于肺减容,治疗肺气肿。支气管封堵治疗不仅效果立竿见影,且有创伤小、并发症少、医疗费用低的潜力。国内外许多学者对此进行了积极探索,但迄今尚没有成熟的可供临床应用的支气管封堵器[1-8]。本研究拟采用具有温度记忆效应的镍钛合金丝和硅胶膜编织制作不同形状的支气管封堵器,并观察用于犬支气管封堵的效果及安全性,以期探索出安全、有效的支气管封堵器。

1　材料与方法

1.1　金属硅膜封堵器的设计和制作

设计了哑铃状、普通型螺栓状和致密型螺栓状 3 种不同的支气管封堵器,均以制作体内支架用的镍钛合金丝编织,以 0.15 mm 直径的镍钛合金丝编织成网眼间距为 1.5 ~ 2.0 mm 的哑铃状和普通螺栓样两种封堵器,以 0.2 mm 直径的镍钛合金丝编织成网眼间距为 0.8 ~ 1.5 mm 致密型螺栓状封堵器。封堵器一端 1/2 ~ 2/3 覆硅胶膜,并成盲端。各种均有不同大小的规格,其最大截面直径 5 ~ 9 mm,长度为 7 ~ 10 mm。镍钛合金有温度记忆效应,在冰水中可将封堵器拉伸变细长以便放入置入器内,而在支气管腔内释放封堵器后,体温的作用可使封堵器恢复原形,达到封堵支气管的作用。致密型螺栓状封堵器因金属丝较粗,网眼间距较小,故较前两种封堵器弹力大。

1.2　仪器

支气管镜选用日本奥林巴斯 BF-P240 型电子支气管镜,螺旋 CT 采用德国西门子公司 Somato Plus 4 型, 导丝和置入器与江苏常州智力医药器械有限公司联合研制。

1.3　实验对象与分组

18 只健康成年杂种犬(第三军医大学实验动物中心提供),体质量 8 ~ 15 kg,雌雄不限,无动物传染性疾病,实验前均亲自喂饲 2 周,使其驯服以配合实验。按随机数字表法分为 3 组, 每组 6 只,分别置入哑铃状、普通螺栓状和致密螺栓状封堵器。每只犬置入的靶支气管均选择 2 处,分别为右肺心叶及左肺膈叶段支气管。

1.4　封堵器的置入

术前 8 ~ 12 h 所有犬禁食,术前缓慢静脉注入 3% 戊巴比妥钠(1 ml/kg)进行麻醉。待动物充分麻醉后, 取仰卧位,四肢固定于犬架上, 用生理盐水浸湿的纱布缠附犬舌,并捏紧轻轻拔出置于嘴边,再将自制的双孔牙垫塞入口中,打结固定并绑缚于实验动物架上。每只犬置入的靶支气管均选择 2 处,分别为右肺心叶及左肺膈叶段支气管。经双孔牙垫其中一孔将支气管镜沿气管逐级伸入靶支气管, 通过支气管镜的活检孔把导丝送入目的支气管远端 2 ~ 3 cm 后,固定导丝,撤出支气管镜后,再次经双孔牙垫另一孔插入支气管镜观察。根据靶支气管腔的内径, 选择相应规格的封堵器(直径一般比支气管内径大 2 ~ 4 mm,事先浸泡于冰水酒精中 30 min),拉细放入置入器内,顺导丝将置入器插入靶支气管,在支气管镜观察下释放封堵器,拔出导丝和置入器。术中随时观察实验动物的呼吸、心率和一般情况。

1.5　术后处理

术后注意观察动物的一般情况(精神、活动、吠叫、进食、体质量、体温等)和呼吸系统表现(有无咳嗽、气道分泌物排出等),2 次/d;并注意有无并发症(发热、肺炎、肺不张、肺脓肿等)的出现。所有犬于封堵术前及术后 5 d,给予青霉素 80 万单位肌注预防感染,2 次/d;术前、术后 3 d 及术后 7 d 静脉采血行光镜下人工白细胞计数检查;术后 2、4、8 周支气管镜复查封堵器放置后的情况;封堵术当天及术后 1、2、4、8 周时,胸部摄片;封堵术当天及术后 8 周行螺旋 CT 胸部扫描;于 8 周后采用 3% 戊巴比妥钠静脉麻醉,并在麻醉状态下采用放血法无痛苦处死动物。尸检及组织学检查:动物处死后,取出肺组织,行大体观察和组织切片观察;切片 HE 染色行光镜检查,观察肺泡萎陷情况以及是否存在感染。观察取出的封堵器的变化。

1.6　统计学分析

采用 SAS 8.2 统计软件对 3 组封堵器的脱落数进行 Fisher 确切概率对比分析。

2　结果

2.1　一般情况

本实验共放置封堵器 36 个,所有放置未发现技术操作上的困难,所有实验动物均耐受此操作,每只犬置入耗时约 40 min。整个随访观察期内,除哑铃状封堵器组有 1 犬,因将封堵器咯出后误吞消化道致梗阻而死亡外,余 17 只犬无死亡。

术中实验动物均未给予吸氧。术后 1 周内, 所有动物均有不同程度的喜卧,活动、吠叫减少,进食量减少,且多数犬体温偏高或正常(犬正常肛温 < 38.8 ℃),除误吞封堵器犬肛温达 40.2 ℃以外,均未超过 39.5 ℃;呼吸频率偏快,静卧时可见腹式呼吸,部分犬有轻度刺激性咳嗽,无气道分泌物排出。1 周后,除误吞封堵器犬,余犬开始逐渐恢复。2 周时基本恢复同术前,体质量未见明显变化。

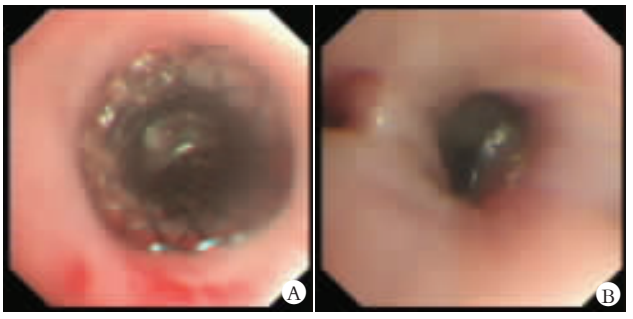
2.2　人工白细胞计数

所有犬人工白细胞计数[健康犬:雄性犬(8.10 ~ 17.7) × 10^9/L,雌性犬:(7.34 ~ 16.9) × 10^9/L]于术后第 3 天较术前偏高或正常;于术后 1 周基本回落至术前,误吞封堵器犬仍高于正常。

2.3　纤维支气管镜检查

术后纤维支气管镜复查,镜下可见封堵器固定良好,本身无扭曲、断裂,紧贴周围支气管黏膜,黏膜无明显充血、水肿、出血及坏死,且有轻度增生;封堵器可向远端轻度移位,致使其虽经胸部影像检查显影,但因支气管镜直径过粗不能伸入腔内,

而未能发现,尤以置入左肺膈叶段或亚段支气管的封堵器为著;2 处(2/36)封堵的支气管管腔内出现少量脓性分泌物;截至第 8 周未见肉芽组织完全覆盖封堵器(图 1)。

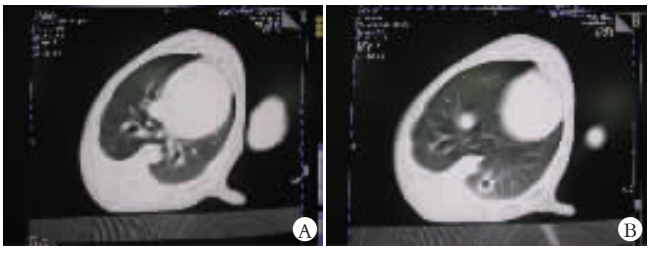


A: 封堵器置入当天; B: 封堵器置入后 8 周

图 1 封堵器置入后在不同时段的支气管镜下改变

2.4 胸部影像学观察

胸部 X 线检查和胸部 CT 扫描,截至封堵第 8 周,36 只封堵器中,脱落共有 11 只(11/36),其中哑铃状封堵器脱落 9 只(9/12),普通螺栓状封堵器脱落 2 只(2/12),致密螺栓状封堵器脱落 0 只(0/12)。经 Fisher 精确概率检验,3 种不同封堵器脱落率差异均非常显著($P<0.01$)。哑铃状封堵器的脱落率最高,其次是普通螺栓状封堵器,致密螺栓状封堵器最低。所以致密螺栓状覆膜支气管封堵器的稳定性最好。封堵器的脱落基本发生在 1 个月之内。封堵术当天及术后 8 周胸部 CT 扫描对比:封堵的肺叶有轻度萎缩,封堵部位及其周围肺组织显示密度增高阴影,封堵部位远端可见少许纤维条索影,少数犬呈轻度阻塞性炎症改变 2 处(2/36),与支气管镜下改变吻合;未见气胸、肺不张、肺脓肿等影像改变(图 2)。

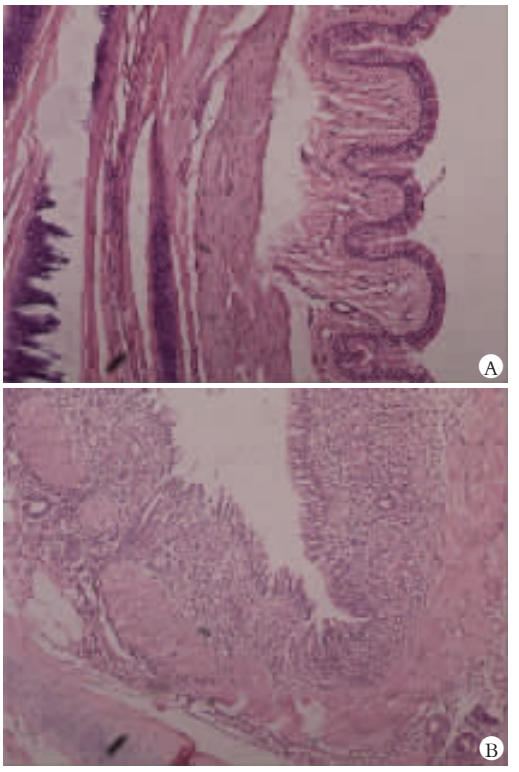


A: 右肺心叶可见封堵器及其远端轻度肺萎陷; B: 左肺膈叶可见封堵器及其远端轻度肺萎陷

图 2 封堵犬术后 8 周的胸部 CT 表现

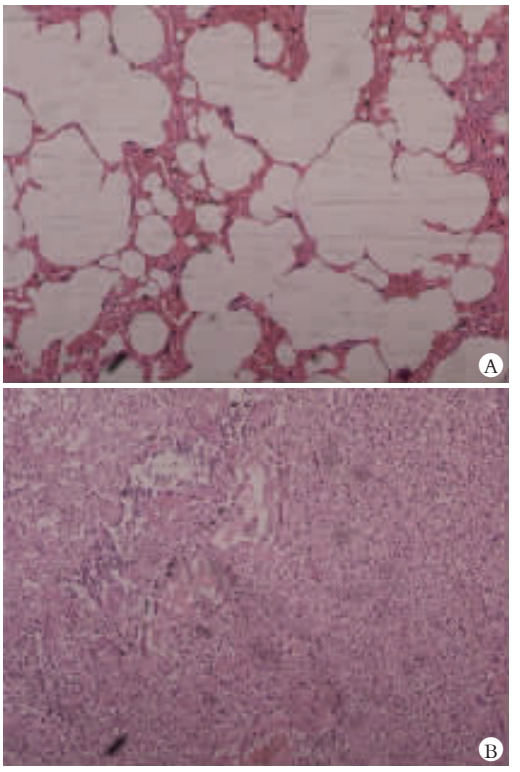
2.5 病理组织学检查

观察期满 8 周,所有动物处死进行尸检,肉眼可见封堵的肺叶有轻度萎缩,质稍韧,表面有不同程度的灰白色瘢痕形成,未见肺脓肿和坏死;封堵器紧贴支气管黏膜,周围的支气管管壁呈轻度环状增生,少许的增生肉芽组织充填于封堵器未覆膜处及开放端,致使二者不易分离;2 处封堵的支气管管腔内可见脓性分泌物。组织切片(HE 染色)检查封堵器周围的支气管壁呈环状增生,其间可见软骨细胞轻度肥大,细胞质增多,黏膜层明显增厚,并伴有纤维结缔组织增生,黏膜下可见以淋巴和单核细胞为主的炎性细胞浸润(图 3);封堵的相应部位可见肺组织萎陷,肺泡腔缩小,肺间质内有淋巴和单核细胞浸润,并伴有纤维组织增生(图 4)。未见组织坏死和脓肿等表现。



A: 正常犬支气管组织; B: 术后 8 周犬封堵部位的支气管组织

图 3 封堵犬及正常犬肺支气管组织的光镜观察 (HE×100)



A: 正常犬肺组织; B: 术后 8 周犬封堵远端(肺泡几近萎陷)

图 4 封堵犬及正常犬肺组织的光镜观察 (HE×100)

2.6 封堵器取出后的情况

将处死动物体内取出的封堵器所附着的肉芽组织及气道内的分泌物,清除干净后,见封堵器表面光整,弹性度良好,无

变色、变形、扭曲及断裂;经注水法证实其所附的硅胶膜均无渗漏破损。

3　讨论

支气管封堵治疗的主要目的是通过封堵靶支气管造成靶区肺萎陷,或形成局灶性纤维化,达到功能性肺切除。因此在重度肺气肿(尤其不均质肺气肿)、支气管胸膜瘘、难治性气胸、顽固性大咯血、耐药性空洞型肺结核等呼吸系统疾病治疗上,它越来越多地受到重视。目前国内外已报道了多种不同支气管封堵器的动物实验及临床应用研究结果,这些封堵器多采用硅酮、不锈钢、镍钛合金等材料制作,形式各异,有鸭嘴状和伞状气管内活瓣装置、朝鲜鼓状封堵器、叠铁饼样封堵器[1-8]等,但因制作工艺复杂、成本高、脱落率高、易导致感染等原因,使应用均受到限制。因此研制出成本低、工艺简单、稳定性高、安全有效的支气管封堵器具有重要意义。

以镍钛(NITI)合金为代表的新型记忆合金,具有优良的组织相容性及耐磨、耐腐蚀性。国内已有学者报道[6,7]采用镍钛合金金属网覆无纺布纤维膜研制而成的支气管封堵器,但该封堵器尚未被广泛应用于临床。本研究将覆硅胶膜的镍钛合金金属网遵循支气管,尤其是支气管软骨环的生理解剖特点,分别制成了 3 种形状容易铸造的封堵器,使其与支气管软骨环紧密嵌合,以嵌顿在支气管内,达到封堵目的。本实验结果说明,哑铃状封堵器虽然能够缓冲封堵支气管远端气体的冲击力,但其与支气管壁接触面积不足,摩擦力小,易脱落;而螺栓状封堵器因其形状更接近支气管,与支气管壁的应力接触面更多,与支气管嵌合更紧密,摩擦力更大,从而较哑铃状封堵器嵌顿更牢固;致密型螺栓状封堵器因金属丝直径较粗、网眼间距较小,故较普通型螺栓状封堵器弹性大,与支气管壁的摩擦力更大,不易脱落,因此更适合永久封堵。本研究每只犬所选取的靶支气管均相同,故封堵器的脱落与否与部位无关。

本实验中,大多数动物虽然出现了一过性的精神不振、食欲欠佳、低热、呼吸频率偏快、腹式呼吸、刺激性咳嗽及白细胞数升高等轻微炎症反应,且少数犬发生了轻度的阻塞性肺部炎症,但是除误吞封堵器的犬死亡外,其余实验动物都能很好的耐受支气管封堵治疗,并于术后 2 周恢复正常。胸部 CT 扫描和组织病理检查均显示肺组织有轻度萎陷,组织切片可见肺泡腔明显缩小, 几近闭合,肺间质内有淋巴和单核细胞浸润, 并伴有纤维结缔组织增生,未发现肺脓肿和坏死。支气管镜下显示封堵器可向远端轻度移位,考虑与封堵后远端的气体被肺组织吸收形成负压有关。尸检后发现封堵器未出现扭曲、断裂,并可见少许的增生肉芽组织充填于封堵器开放端及未覆膜的网眼处。本研究支气管封堵成功的犬,其远端肺泡组织均明显萎陷,而胸部影像学及组织学却未见明显的肺不张,考虑与肺组织本身存在肺泡间孔(Cohn 孔)的解剖因素有关,另外还可能是观察期不够长。

不少患有难治性呼吸系统疾病的患者全身状况较差,且不能耐受手术。外科手术费用高,并发症多,且手术瘢痕带来的自卑心理也影响了患者的生活质量。患者虽不做手术,但每年往往需要住院治疗,而且还需要他人照顾和护理,这对家庭和社会将造成沉重的负担。从医疗经济和疗效看,支气管封堵治疗具有微创、操作简单、并发症少、住院时间短、恢复较快、病死率低及费用低廉等优点;并且对于提高患者的自信心也大有帮助。所以支气管封堵治疗的实施将会给医疗及社会带来重大影响。不久的将来,会有更多的目前认为不适于手术治疗的肺部疾病患者将从中受益。我们所研制的致密型螺栓状封堵器可望为封堵治疗提供一种很好的封堵器材。

参考文献:

[1] 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.

[2] Snell G I, Holsworth L, Fowler S, *et al*. Bronchoscopic lung volume reduction (BLVR) using bronchial prostheses: a pilot safety and efficacy study[J]. J Heart Lung Transplant, 2002, 21(1): 127.

[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(9361): 931-933.

[4] Hopkinson N S, Toma T P, Hansell D M, *et al*. Effect of bronchoscopic lung volume reduction on dynamic hyperinflation and exercise in emphysema[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2005, 171(5): 453-460.

[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] 李　强, 杨晓明, 龚善石, 等. 镍钛合金支气管封堵器的研制及其实验应用[J]. 第二军医大学学报, 2004, 25(7): 697 - 700.

[7] 李　强, 姚小鹏, 顾红军, 等. 镍钛合金支气管封堵器在支气管瘘封堵中的应用[J]. 第二军医大学学报, 2004, 25(7): 743 - 745.

[8] 宋立强, 吴昌归, 史皆然, 等. 自制叠铁饼样镍钛合金气管封堵器结合胸腔闭式引流治疗支气管胸膜瘘 1 例报告[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2007, 11(9): 1768 - 1769.

(编辑　郭建秀)