文章编号:1000-5404(2010)20-2205-06

论著

PBS/PLA 胸骨可降解材料组织相容性实验研究

华 琨[1],王小威[2],张 维[2],周 建[1],杨秀滨[1],季君晖[2] (100037 北京,北京协和医学院中国医学科学院阜外心血管病医院心脏外科[1];100190 北京,中国科学院理化技术研究所[2])

【摘要】 **目的** 通过与聚乳酸(polylactic acid,PLA)进行对比,了解聚丁二酸丁二醇类聚酯[poly(butyl succinate),PBS]/聚乳酸(PLA)合金材料植入动物体内后组织相容性情况。**方法** 选取 60 只 SPF 级 SD 大鼠,按随机数字表法分为 4 组:Sham 组、PBS/PLA 组、PBS 组和 PLA 组,每组 15 只。每只大鼠背部做 1 个切口,PBS 组植入单纯 PBS 材料,PBS/PLA 组植入 PBS/PLA 合金材料,PLA 组植入 PLA 材料,Sham 组切开皮肤后立即缝合,不做其他处理。植入后 1、4、8、12、16 周后,实验组切取包裹材料的皮下组织,对照组切取切口处皮下组织。主要观察指标:观察切口大体表现;HE 染色后光学显微镜观察组织中性粒细胞、淋巴细胞浸润程度和毛细血管密度;Masson 染色观察材料周围纤维包裹程度;TUNEL 法光镜观察材料对皮下组织凋亡情况。**结果** 第 1、4、8、12、16 周结果提示 PBS/PLA 组与 PBS 组和 PLA 组相比,3 组材料引起的局部炎性细胞浸润和淋巴细胞相似,组织急慢性炎症反应无明显差异;纤维包裹程度 PBS/PLA 组介于 PBS 组和 PLA 组之间($P<0.05$);对于材料引起的局部组织细胞凋亡反应 3 组间也未见明显差异($P>0.05$)。**结论** PBS/PLA 合金材料与 PLA 材料相比组织相容性未见明显差异,PBS/PLA 合金材料具有较好的局部组织相容性。

【关键词】 聚丁二酸丁二醇;聚乳酸;胸骨固定;组织相容性
【中图法分类号】 R318.08;R363.27;R683.1 **【文献标志码】** A

Histocompatibility of PBS/PLA blend as sternal fixation apparatus in rats

Hua Kun[1], Wang Xiaowei[2], Zhang Wei[2], Zhou Jian[1], Yang Xiubin[1], Ji Junhui[2] ([1]Department of Cardiac Surgery, Cardiovascular Institute & Fuwai Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing, 100037; [2]Institute of Physics and Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Beijing, 100190, China)

【Abstract】 Objective To investigate the *in vivo* sternal fixation of poly(butyl succinate) (PBS) and polylactic acid (PLA) alloy material by comparing its biocompatibility of polylactic acid (PLA). Methods Sixty SD rats were randomized into 4 groups ($n=15$). PBS, PLA and PBS/PLA alloy were implanted subcutaneously in the corresponding rat dorsum respectively. Sham group was designed as the control group without any material implantation. In 1, 4, 8, 12 and 16 weeks after implantation, the implanted materials and the surrounding tissues were extracted from the rats, with 3 animal of each time points. The collected implants and surrounding tissue samples were sectioned and stained with hematoxylin and eosin and Masson for histological changes. In addition, the terminal deoxynucleotidyl transferase(TdT)-mediated UTP nick end labeling (TUNEL) apoptosis assay were used for assessment of the subcutaneous tissue apoptosis. Results The PBS/PLA alloy group showed no obvious difference in local acute and chronic inflammation response in contrast with PLA and PBS groups. The thickness of the fiber capsule surrounding the implants in PBS/PLA alloy group was between that of PLA group and PBS group ($P<0.05$). The tissue apoptosis in the 3 groups demonstrated no obvious difference statistically ($P>0.05$). Conclusion In contrast with PLA, the PBS/PLA alloy has an acceptable sound *in vivo* biocompatibility.

【Key words】 biocompatibility; poly(butyl succinate); polylactic acid; sternal fixation

Supported by the National Natural Science Foundation of China(30870620). Corresponding author: Yang Xiubin, E-mail: Xiubinyang@yahoo.com; Ji Junhui, E-mail: jhji@mail.ipc.ac.cn

【基金项目】 国家自然科学基金(30870620)
【通信作者】 杨秀滨,E-mail:xiubinyang@yahoo.com
季君晖,E-mail:jhji@mail.ipc.ac.cn

聚丁二酸丁二醇类聚酯[poly(butyl succinate),PBS]作为一种新型可降解高分子材料目前广泛应用于包装、装饰等行业,然而在生物医学领域却鲜为人知。该材料最早由日本昭和公司采用扩链法生产成功,但由于扩链法引入了毒性较大的异氰酸基团使得该材料无法用于医用领域。2004年,中国科学院理化技术研究所工程塑料国家工程研究中心成功开发了一步法制备PBS,并顺利通过国家生物材料安全性的评估,为其在医学领域的广泛应用提供了可能[1]。PBS材料力学性能优异,具有极佳的柔韧性,非常适合制备捆扎材料[2]。

心脏外科手术最常采用胸部正中切口入径,术后常规使用钢丝捆扎固定胸骨。由于采用钢丝固定常常引起患者胸部切口疼痛、局部炎症反应等诸多不适,为了彻底解决这个问题,从2004年开始,我们开展了应用生物可降解材料替代的研究[3,4]。由于胸骨特殊的解剖特点和力学要求,我们希望制备出一种既具有较大力学强度,同时又拥有良好柔韧性的可降解材料PBS/PLA来替代钢丝,这种新型塑料合金材料的相关力学指标完全可以满足临床胸骨固定的需要。既有较强抗拉力,又有良好柔韧性。我们前期研究发现PBS/PLA合金材料具有良好的细胞相容性,无细胞毒性[5]。本研究旨在探索PBS/PLA合金材料植入动物体内后组织相容性情况,为该材料进入临床使用提供有价值的基础理论依据。

1 材料与方法

1.1 材料

健康2月龄SD大鼠60只,SPF级,体质量250 g左右,雄性,由北京阜外心血管病医院实验动物中心提供。实验过程中对动物的处置参照国家科学技术部2006年发布的《关于善待实验动物的指导性意见》。

PLA材料由美国NATUREWORK公司提供,牌号为NatureWorks® PLA Polymer 2100D。PBS材料由中国科学院理化技术研究所工程塑料国家工程研究中心提供,通过一步法合成,重均分子量(M_w)为2.2×10^5,分子量分布指数(D)为1.27。将PBS和PLA按照1∶1的比例在高速搅拌机内混合均匀,随后通过Φ30布拉本德双螺杆挤出机在温度为155~165 ℃条件下共混挤出,随后在室温下用水冷却后用切粒机切粒,真空60 ℃烘干24 h,密封于铝塑袋中室温避光保存待用[1]。用平板流化机在150 ℃和15 MPa下把所有实验粒料压成平均厚度为0.1 mm的薄膜,并裁成1.0 cm×1.0 cm的样片,获得的样品依次经乙醇、蒸馏水超声波洗涤各1 h,将洗净的将样品浸泡于70%乙醇溶液过夜,次日用灭菌三蒸水浸泡3次每次10 min,无菌条件下晾干,最后在紫外线下照射1 h,置于无菌器皿中备用。

1.2 方法

60只SD大鼠,随机数字表法分为4组:Sham组、PBS组、PBS/PLA组和PLA组,每组15只。10%的水合氯醛(0.2~0.3 ml/100 g)腹腔注射麻醉,将麻醉后的大鼠俯卧位固定于实验台上,背部去毛,碘伏消毒后铺无菌巾,沿脊柱走行方向纵行做一3 cm切口,用手指钝性充分游离切口周围皮下组织,使能轻松放入实验材料,各实验组分别植入对应实验材料后连续缝合手术切口,碘伏消毒切口。Sham组切开皮肤后立即缝合,不做其他处理。所有动物手术后继续饲养。于第1、4、8、12、16周5个时间点从动物背部取出植入材料及周围皮下组织,观察切口大体表现。标本用体积分数为10%的甲醛溶液固定,石蜡包埋,制备组织切片,苏木精-伊红染色和Masson三色染色,通过对炎性细胞、淋巴细胞浸润程度来观察各组材料对局部组织炎症和异物反应的情况和纤维包裹情况,同时组织切片行TUNEL法观察材料对局部组织凋亡反应情况。TUNEL法检测细胞凋亡:具体操作按Roche试剂所附说明书进行。标记反应结束后,AP-Red显色,苏木精轻度复染,二甲苯透明,封片。每批检测均包括阴性对照(只加标记液)。TUNEL结果评价方法:在200倍镜头下,每枚切片选择4处不同视野,辨别凋亡细胞,发生凋亡的细胞其核呈红色,测量每个视野内阳性细胞数和总细胞数,计算细胞凋亡指数(apoptosis index,AI)[6]。

1.3 统计学分析

使用SPSS 13.0软件进行统计学处理,数据以$\bar{x}\pm s$表示,进行相应的单因素方差分析和t检验。

2 结果

2.1 大体观察

60只SD大鼠均进入结果分析,无脱失。植入后1周:大鼠切口部位稍有隆起,局部红肿,无血性或脓性分泌物渗出。Sham组切口打开后可见:皮下组织充血,水肿,组织间稍有黏连;PBS组、PBS/PLA组、PLA组切口打开可见:皮下组织充血、水肿,材料表面光滑,与组织未见明显粘连,未见明显纤维包裹形成。植入后4周:材料植入处皮肤未见红肿,皮肤柔软,无硬结形成。Sham组切口打开后未见明显异常;PBS组、PBS/PLA组和PLA组切口打开后可见材料被一层纤维囊壁所包裹,囊壁为透明、光滑,与材料结合不紧密,较松散。植入后8周:PBS组、PBS/PLA组和PLA组切口处皮肤未见明显异常,无硬结,皮肤柔软,包裹材料的囊壁未见明显增厚,囊壁色白、光滑与材料结合较牢固;Sham组切口处未见明显异常。植入后12和16周:各组情况与植入8周情况相似,未见明显异常。

2.2 组织学观察

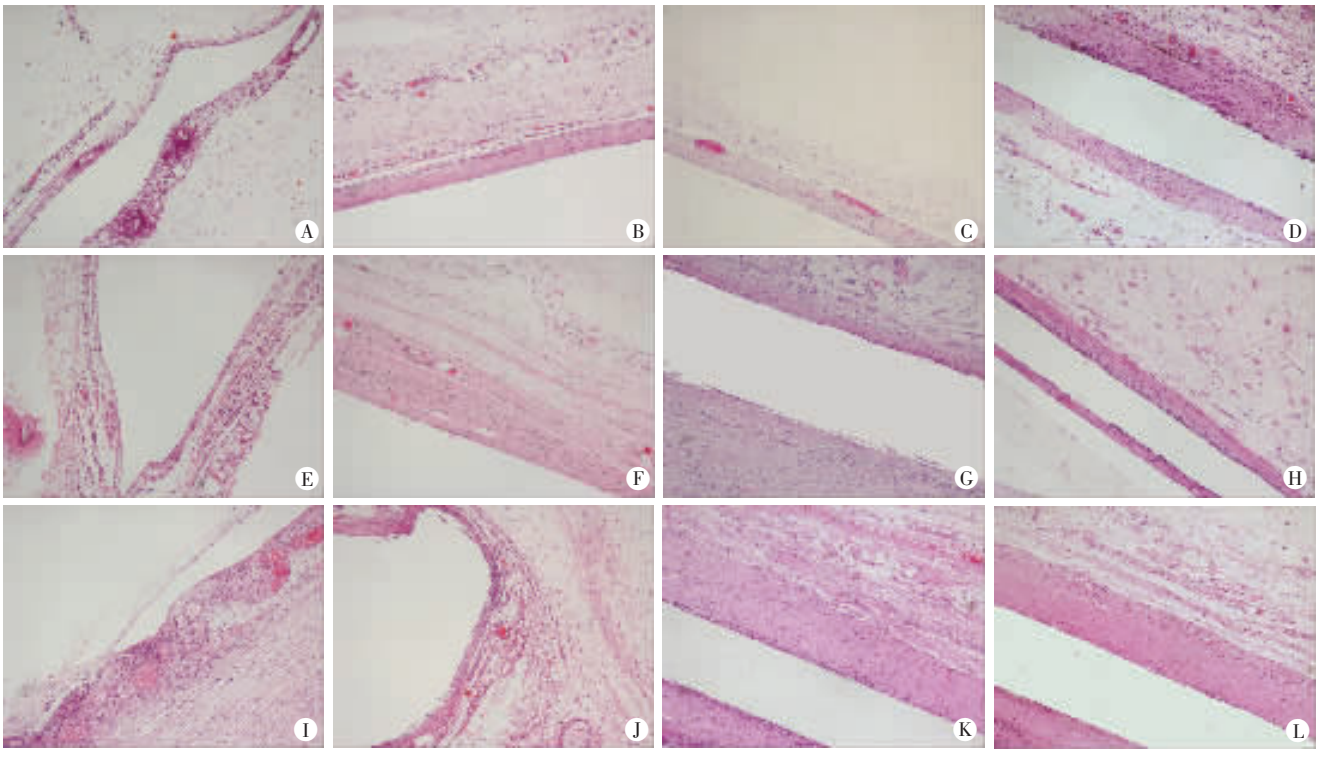
结果见图1。植入后1周:PBS/PLA组合金材料接触面覆盖单层扁平细胞,血管周围可见较多嗜酸粒。PBS组材料周围肉芽组织形成,嗜酸性粒细胞及单核细胞浸润,皮下组织间质水肿。PLA组材料接触面覆盖单层扁平细胞,血管扩张充血,间质水肿,单核细胞、淋巴细胞,少量嗜酸粒及中性粒细胞浸润,可见异物巨细胞。Sham组可见皮下组织充血水肿。实验组间比较未见明显差异,但与Sham组相比可见明显差异。植

入后 4 周：PBS/PLA 合金材料周围薄层纤维组包裹，胶原沉积，小血管扩张，散在少量淋巴细胞，未见嗜酸粒细胞。PBS 材料被纤维组织包裹，胶原沉积，散在淋巴细胞浸润，可见异物巨细胞。PLA 材料周围薄层纤维组织围绕，散在淋巴细胞浸润，可见嗜酸粒细胞。Sham 组未见明显异常。各实验组间未见明显差异，但与 Sham 组相比存在一定炎症反应现象，且材料周围组织均可见被纤维结缔组织包裹。4 周后各实验组与 1 周时相比各种炎性细胞浸润程度有所减低，炎性反应现象有所好转。植入后 8 周：PBS/PLA 组合金材料表面纤维包裹，可见淋巴和异物巨细胞浸润，毛细血管生成。炎症反应程度介于 PBS 材料和 PLA 材料之间。PBS 组材料表面被一层纤维组织覆盖，胶原沉积，较植入后 1 周纤维组织增厚增多，可见散在的淋巴细胞，异物巨细胞，但未见炎性细胞，可见周围毛细血管增生。表明局部组织与材料形成一种慢性炎症反应。PLA 组材料包裹一层圆形未成熟的成纤维细胞，较植入后 4 周，细胞数量稍有减少，可见淋巴细胞和异物巨细胞浸润，较 PBS 组严重，局部毛细血管形成。植入后 12 和 16 周 3 组材料周围仍可见纤维包裹，淋巴细胞核异物巨细胞浸润，未见炎性细胞、毛血管形成，处于慢性炎症反应阶段。3 组材料慢性炎症反应程度相似，未见明显差异。

由图 2 可见：植入后 1 周 3 种材料未见明显纤维增生，植入物局部先形成疏松围绕的包囊，同时伴有炎性细胞浸润。植入后 4 周：包囊逐渐增厚，内层更加致密，胶原成分增多，并见有少量网状纤维，结缔组织与植入材料交织紧密，炎性反应渐轻，局部见微小血管充血并伴有慢性炎症改变。PBS 材料周围主要被网状纤维和伸长的纤维细胞包裹，囊壁的厚度为 (32.33 ± 3.50) μm。包囊内可见少量小血管增生，纤维囊壁较 1 周与材料结合紧密。包裹 PLA 材料的囊壁内含有大量圆形未成熟的纤维细胞，以及小血管的增生，囊壁厚度为 (107.00 ± 7.00) μm，PBS/PLA 材料与纯 PBA 和 PLA 材料相比介于两者之间，囊壁厚度为 (43.00 ± 7.00) μm，囊壁内小血管增生，网状纤维增多。植入后 8 周 3 种材料与组织接触面处细胞明显减少，包囊内纤维组织致密，囊壁厚度较 4 周增加。PBS 材料囊壁的厚度为 (86.00 ± 7.00) μm，PLA 材料的囊壁厚度为 (178.67 ± 7.50) μm，PBS/PLA 合金材料的囊壁厚度为 (100.00 ± 7.00) μm，纤维囊壁与各组材料结合更为紧密。植入后 12 和 16 周 3 种材料表面成形的包囊与 8 周相比包囊厚度有所减小，PBS 组、PLA 组合 PBS/PLA 合金组的囊壁厚度分别是 (71.33 ± 7.50)、(145.33 ± 4.04)、(50.00 ± 7.00) μm。包囊内纤维组织致密。

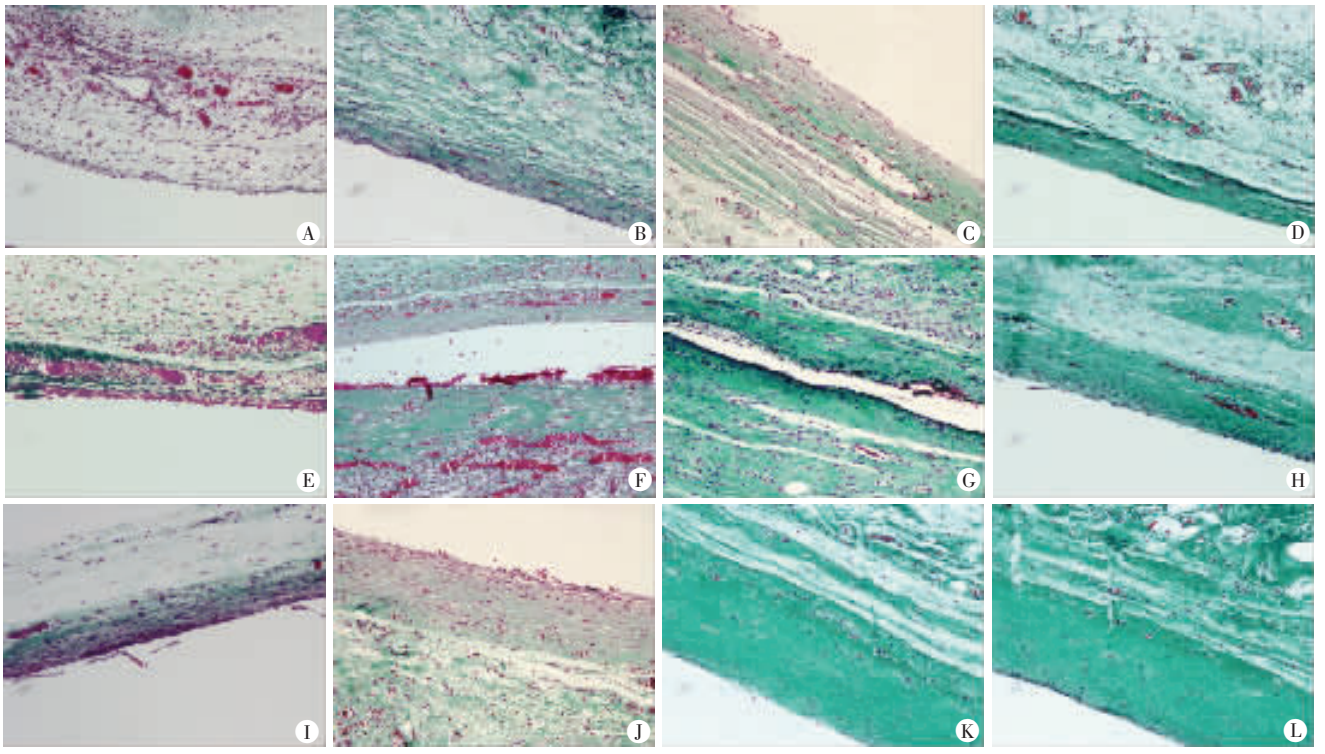
2.3　局部组织凋亡观察

TUNEL 法检测皮下组织凋亡情况，正常细胞的细胞核染色为蓝色，凋亡细胞的细胞核染色为红色。由图 3 可见 PBS/PLA 合金材料组、PBS 组和 PLA 组第 3 周凋亡情况明显好于 1 周，1 周时细胞核染成红色的凋亡细胞数明显多于 3 周时的情况。但是无论是 1 周还是 3 周，PBS/PLA 合金组、PBS 组和 PLA 组 3 组的凋亡程度组间未见明显差异，PBS/PLA 合金组与 PLA 组对于皮下局部组织凋亡情况相似。Sham 组中我们也发现一定的细胞凋亡现象，但与实验组相比程度轻。TUNEL 法检测细胞凋亡本身具有一定假阳性率，阴性对照凋亡情况与 Sham 未见明显差异，说明 Sham 存在的一定凋亡可能是由假阳性和手术损伤共同引起的。PBS/PLA 合金材料和 PBS 材料与 PLA 材料对皮下局部组织凋亡指数 (AI) 的影响无统计学差异 ($P > 0.05$，表 1)。



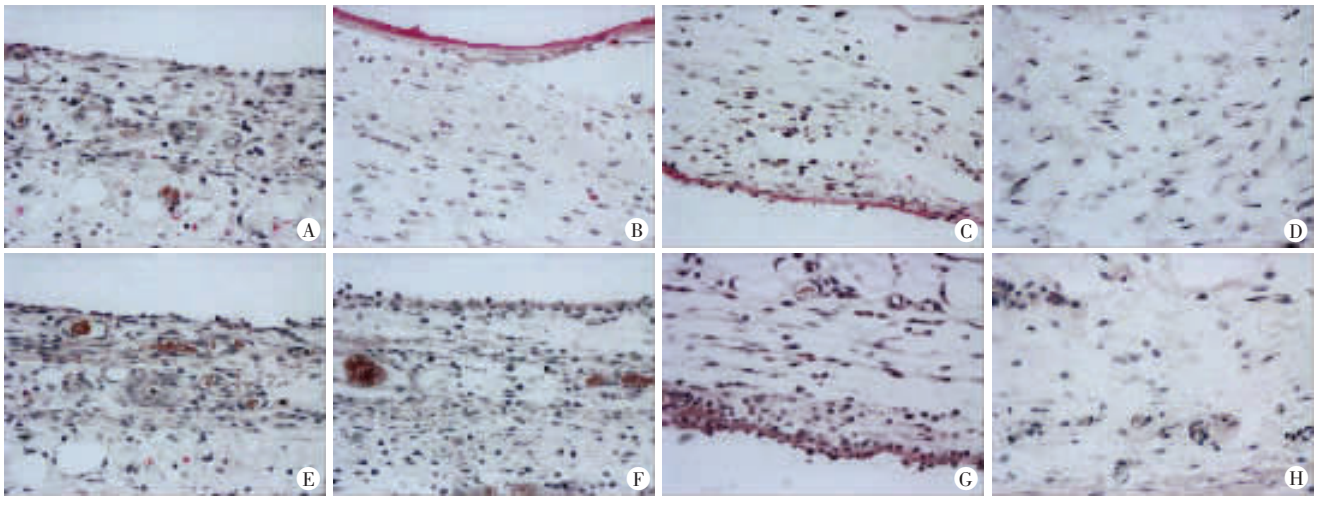
A ~ D：PBS/PLA 组 1、4、8、12 周；E ~ H：PBS 组 1、4、8、12 周；I ~ L：PLA 组 1、4、8、12 周

图 1　各组材料植入大鼠皮下后局部组织炎症反应情况　(HE ×50)



A～D：PBS/PLA组1、4、8、12周；E～H：PBS组1、4、8、12周；I～L：PLA组1、4、8、12周

图2 各组材料植入大鼠皮下后局部纤维包裹情况 （Masson ×100）



A、E：PBS/PLA组1、3周；B、F：PBS组1、3周；C、G：PLA组1、3周；D、H：Sham组1、3周

图3 各组材料对皮下局部组织凋亡反应 （TUNEL ×200）

表1 各组材料在1、3周对皮下局部组织凋亡指数的影响（%，$\bar{x} \pm s$）

组别	n	1周	3周
PBS/PLA组	3	10.32±3.15	8.75±3.25
PBS组	3	9.87±4.10	8.10±2.89
PLA组	3	11.12±3.27	9.03±3.85
Sham组	3	5.11±2.42	4.56±2.73
阴性对照组	3	3.24±1.18	3.89±1.10

3 讨论

在心、胸、血管外科治疗领域，胸部正中切口劈开胸骨为常规手术入路，术后均采用普通钢丝捆扎固定胸骨切口。但是使用钢丝捆扎固定胸骨会带来一系列并发症，如切口疼痛、愈合不良、慢性炎症反应等；严重者甚至需再次手术取出钢丝。这不仅增加了患者再次手术的痛苦，而且还增加了患者的经济负担。因此，寻找新材料替代钢丝已成为临床亟待解决的问题。

PLA材料具有较高的力学强度，并通过美国FDA认证，目前已广泛应用于医学领域。虽然，PLA材料力学强度高，但柔韧性较差，不能满足胸骨固定技术要求[7]。PBS材料虽然柔韧性较好，但力学强度却不及

PLA材料,亦不能完全满足胸骨固定的力学要求。因此,我们将PBS和PLA材料按照一定比例共混制成了一种新型的合金材料,材料同时具有良好的力学性质和柔韧性,非常符合胸骨固定的需要。

作为一种体内植入材料,必须具有良好的生物相容性,这不仅包括细胞相容性,同时包括组织相容性。在我们已经完成的PBS/PLA合金材料细胞相容性和细胞毒性研究中,材料表现了良好的细胞相容性,无细胞毒性[8]。本研究进一步将材料植入动物体内对比PBS材料、PBS/PLA合金材料和PLA材料的局部组织相容性情况,为胸骨捆扎固定材料的选择提供在体实验依据。实验分为4组:PBS组、PBS/PLA组、PLA组和Sham组。设Sham组是为了排除由于手术操作本身引起的偏倚[9]。本实验结果提示:PBS组、PBS/PLA组和PLA组的局部组织相容性无显著差异,与Sham组相比,3组均能引起一定程度的炎症反应。3组材料植入1周后发现急性炎症细胞浸润,毛细血管增生明显,局部组织水肿严重。植入后第4周急性炎症反应较1周明显减轻,炎性细胞明显减少,水肿减轻,毛细血管增生较1周时好转。随着时间改变,8周后急性炎症反应逐渐减轻。12周后局部淋巴细胞和异物巨细胞增多,说明局部组织与材料形成了一种慢性炎症反应。这种慢性炎症反应是机体对于局部异物植入产生的一种正常生理排斥反应,对于局部组织无明显危害[10]。总而言之,3种材料在早期(12周内)均引起的急性炎症反应,但炎症程度均较轻各组间无明显差异,是机体对于异物做出的一种正常的病理生理反应,未见明显严重病理改变。12周以后炎症反应以慢性局部炎症为主,并长期处于这种慢性炎症状态。另外,Masson染色结果表明3种材料表面形成的纤维包裹存在一定差异($P<0.05$),PBS/PLA合金材料局部包裹程度轻于PLA材料,但重于PBS材料组,说明PBS材料对皮下局部组织产生的刺激增生反应要轻于PLA材料,PBS/PLA合金材料则介于PBS和PLA材料两者之间。有研究表明:植入材料表面纤维包裹厚度是材料生物相容性评价中重要的组成部分,适当的纤维包裹是植入材料植入体内后值得关注的一种基本性质之一[11,12]。先前研究提示材料表面包囊太厚会影响生物可吸收材料的降解过程,造成材料不能按期降解长期留存在体内,不能体现可降解材料的优越性,但是如果材料表面纤维包裹太薄又提示该植入材料与局部组织相容性不太理想,不能与周围组织形成良好的相容性,因此国际标准组织对于材料体内植入后纤维囊壁的厚度有一定的要求[13,14]。本实验中PBS/PLA合金材料表面纤维包裹情况虽轻于PLA材料,但是符合国际上对生物可降解材料局部组织刺激反应的要求,因此是适合作为体内植入物运用于医学领域。

TUNEL法被认为目前最为准确的半定量检测组织或细胞凋亡的重要方法。本方法具有灵敏度高快速并能准确的反应细胞凋亡形态特征、染色体定位以及其在组织中的分布、可检测处极少量的凋亡细胞,因而在细胞凋亡研究中被最广泛采用[15,16]。本实验选取PBS/PLA合金材料、纯PBS材料与纯PLA材料进行比较,观察材料对于植入物周边组织细胞凋亡的情况。TUNEL法凋亡结果显示:各实验组材料植入后1周,与Sham组相比皮下组织均出现少量组织细胞凋亡,并持续至3周,随着植入时间改变局部组织凋亡程度逐渐减轻,3周后的组织凋亡严重程度轻于1周。1周时植入部位组织细胞出现少量凋亡,凋亡程度明显低于阳性对照,凋亡的细胞出现核浓缩、边聚的细胞凋亡组织学形态变化。计算AI也可以得出相同结论。众所周知,PLA材料是目前临床使用较为广泛的一种生物可降解材料,以往较多实验已经证明该材料对局部组织具有良好的相容性,对局部组织凋亡反应轻。我们通过实验发现PBS/PLA合金材料和纯PBS材料对局部组织凋亡情况与PLA材料相似,对局部组织细胞凋亡反应较轻,3组间未见明显差异($P>0.05$)。

综上所述,PBS/PLA合金材料与纯PBS材料和纯PLA材料相比,3种生物可降解材料的组织相容性相似,提示3种材料均具有较好的组织相容性。同时,从各组材料对组织细胞凋亡反应情况观察,3种材料亦无明显差异,对局部组织无明显严重凋亡反应出现。因此,PBS/PLA合金材料作为胸骨捆扎固定材料具有良好的应用前景,有望替代钢丝广泛应用与临床,并带来较大的社会和经济效益。

参考文献:

[1] 石峰晖,季君晖. 全生物降解塑料PBS[J]. 降解塑料,2007,2(3):26.
[2] 季君晖. 全生物降解塑料的研究与应用[J]. 塑料,2007,36(2):37-45.
[3] Usui A, Oshima H, Akita T, *et al*. Polydioxane (PDS) cord has insufficient reliability to securely close the sternum[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2006, 131(5):1174-1175.
[4] Luciani N, Anselmi A, Possati G. Adjusting the indication to polydioxane suture for elective sternal closure[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2006, 132(5):1243-1234.
[5] 华琨,王小威,张维,等. PBS/PLA共混材料的制备及其细胞相容性研究[J]. 南方医科大学学报,2010,30(7):1501-1504,1508.
[6] 陈飞,黄宗海,郭雄波,等. 聚醚型聚氨酯人工肛门括约肌材料的组织相容性[J]. 中国组织工程研究与临床康复,2009,13(3):423-426.
[7] 张宗勇,闫玉华. 聚乳酸在生物医学领域中的应用[J]. 生物骨科材料与临床研究,2005,2(5):44-47.

[8] Makela P, Pohjonen T, Tormala P, *et al*. Strength retention properties of self-reinforced poly L-lactide (SR-PLLA) sutures compared with polyglyconate (Maxon) and polydioxanone (PDS) sutures. An *in vitro* study[J]. Biomaterials, 2002, 23(12): 2587-2592.

[9] Peng L, Gao Y, Xue Y N, *et al*. Cytotoxicity and *in vivo* tissue compatibility of poly(amidoamine) with pendant aminobutyl group as a gene delivery vector[J]. Biomaterials, 2010, 31(16): 4467-4476.

[10] Qu X H, Wu Q, Zhang K Y, *et al*. *In vivo* studies of poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyhexanoate) based polymers: biodegradation and tissue reactions[J]. Biomaterials, 2006, 27(19): 3540-3548.

[11] Xu L P, Pan F, Yu G, *et al*. *In vitro* and *in vivo* evaluation of the surface bioactivity of a calcium phosphate coated magnesium alloy[J]. Biomaterials, 2009, 30(8): 1512-1523.

[12] Van-Tienhoven E A, Korbee D, Schipper J, *et al*. *In vitro* and *in vivo* (cyto) toxicity assays using PVC and LDPE as model materials[J]. J Biomed Mater Res A, 2006, 78(1): 175-182.

[13] Shim W S, Kim J H, Park H, *et al*. Biodegradability and biocompatibility of a PH- and thermo-sensitive hydrogel formed from a sulfonamide-modified poly (epsilon-caprolactone-co-lactide)-poly (ethylene glycol) -poly(epsilon-caprolactone-co-lactide) block copolymer[J]. Biomaterials, 2006, 27(30): 5178-5185.

[14] Hudson S P, Padera R F, Langer R, *et al*. The biocompatibility of mesoporous silicates[J]. Biomaterials, 2008, 29(30): 4045-4055.

[15] Eliyahu H, Joseph A, Azzam T, *et al*. Dextran-spermine-based polyplexes—evaluation of transgene expression and of local and systemic toxicity in mice[J]. Biomaterials, 2006, 27(8): 1636-1645.

[16] 王利娜, 姜慧卿, 杨晶, 等. 胆汁性肝硬化大鼠肾细胞凋亡及其机制[J]. 世界华人消化杂志, 2008, 16(24): 2702-2707.

(收稿 2010-09-19 修回 2010-09-28)

(编辑 张 维)

(上接2200页)

正常。痰涂片查抗酸杆菌阴性。抗核抗体谱各项指标均为阴性。结合病史、体检以及影像学结果,考虑"特发性间质性肺炎"可能,2009年12月30日给予甲基强的松龙80 mg静滴(2次/d);3 d后减为80 mg(1次/d),患者喘累有所缓解,但仍然存在低氧血症。为进一步明确诊断,转至心胸外科。1月8日在全麻下经胸腔镜行左下肺活检术,分别于左肺下叶前后基底段各取肺组织一块,病理组织学示硬化性血管瘤(图1)。术后患者左肺未再闻及爆裂音,右肺爆裂音仍存在,一般情况明显好转,术后10 d出院。出院后喘累较前明显缓解,可以从事轻微体力劳动。患者因为经济原因,未随访胸部CT检查。

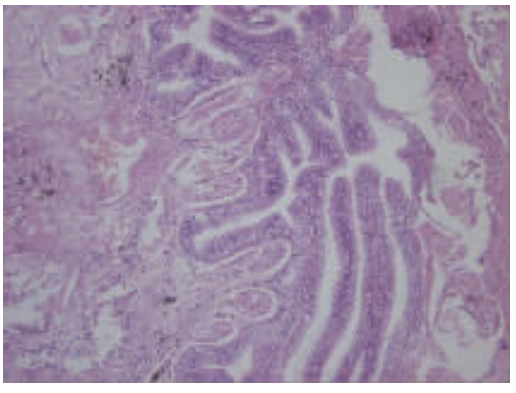


图1 患者肺组织病理学观察示硬化性血管瘤 (HE ×100)

2 讨论

肺硬化性血管瘤(PSH)具有独特的组织学特征,组织来源不明。WHO 1999年对肺肿瘤的分类中,将其列为混杂性肿瘤。组织学上PSH由表面细胞和圆细胞组成,并由这2种细胞形成乳头状、实性片状、多血管区和硬化性间质4种独特的组织学构型,其间往往按不同的比例互相移行混合存在,绝大多数表现为混合型,少数为单纯型[1]。

肺硬化性血管瘤大多为单发,生长缓慢,好发于中青年女性,男女比例约为1:5,发病年龄跨度大,平均46岁。临床上50%~87%患者无症状,少数出现咳嗽、痰中带血及胸痛,87%位于肺周边,很少累及支气管和血管。而本例患者以进行性呼吸困难及双肺弥漫间质改变为表现的十分罕见。PSH常在体检时发现,X线胸片和CT是发现的重要手段,纤维支气管镜检查对其诊断价值不大。影像学表现多为边缘清晰、圆形或类圆形单发软组织结节影,边缘光滑、规则,与周围组织分界清,无卫星病灶,以肺周边多见,密度多均匀,钙化偶见,一般无肿大的肺门及纵隔淋巴结[2]。增强扫描见明显强化,少数呈囊性化表现。Cheung等[3]发现PSH囊变的发生率为37.5%~50%,并推测囊变可能与出血有关。赵金坤等[4]提出空气新月征是PSH少见的特征性表现,并推测其发生机制可能为未分化的肺泡间质细胞不断增生和透明样变,围绕支气管导致远端的空气腔隙扩大,当高度分化的肿瘤细胞出血时,包膜与肿瘤分离所致。本例患者CT表现提示存在圆形透光区,某种意义上是一种空气新月征,也是该患者临床上出现肺部爆裂音的原因。

PSH以肺部结节改变为表现时应与周围型肺癌及其他肺部良性结节相鉴别。PSH以肺部弥漫性间质改变为表现时,应与特发性间质性肺炎、特殊病原菌感染、肺泡细胞癌等疾病鉴别。典型的高分辨率CT影像学对上述疾病均有所提示。对无法确诊的病例,外科肺活检往往成为明确诊断的最终手段。

本病的发病率低,广大医务工作者对其认识不够,临床上易引起误诊、误治。凡肺周围单发结节病灶或弥漫性间质病灶诊断不清时应考虑到本病可能,特别是考虑肺间质性疾病;但激素治疗效果不佳时,应尽量争取肺活检以明确诊断。

参考文献:

[1] 黄必飞,李斐铭. 肺硬化性血管瘤13例临床病理分析[J]. 肿瘤学杂志,2008,14(5):407-409.

[2] 史讯, 张志勇, 张兴伟, 等. 肺硬化性血管瘤的CT表现与病理对照分析:附21例报告[J]. 实用放射学杂志, 2007, 23(3): 311-314.

[3] Cheung Y C, Ng S H, Chang J W, *et al*. Histopathological and CT features of pulmonary sclerosing haemangiomas[J]. Clin Radiol, 2003, 58(8): 630-635.

[4] 赵金坤, 叶兆祥, 白人驹, 等. 肺硬化性血管瘤的MSCT表现[J]. 临床放射学杂志, 2008, 27(11): 1484-1487.

(收稿 2010-05-12 修回 2010-07-05)

(编辑 王小宴)