DOI: 10.16016/j.1000-5404.1998.05.021

平阳霉素致肺纤维化动物模型高分辨率 CT的评价*

王 健** 黄志兰*** 王 涛*** 吴新淮*** 杨桂兰*** (第三军医大学附属西南医院放射科) 重庆, 400038

提 要 目的:建立具有良好的易行性和可控制性的,能应用于放射影像学研究的肺纤维化动物模型。方法:采用3种给药方法:① 经气管插管平阳霉素滴注;② 支气管插管雾化;③ 平阳霉素肺动脉灌注联合雾化给药。动态观察 HRCT表现,行 HRCT-病理对照研究。结果:动物均耐受了实验;出现了可靠的纤维化病变;早期 HRCT可见支气管血管束周围模糊斑片影、小叶内毛玻璃影、大片状毛玻璃影,以及肺实变,病理对照显示为肺泡炎,肺出血及肺泡腔内渗出;2周后见小叶核增粗,出现胸膜下线、纤维条索影,病理对照显示纤维组织增生。HRCT所见肺内病变分布弥散,可延伸到胸膜下。结论:平阳霉素致犬肺纤维化模型是一种可靠、简单易行、具有良好的重复性及控制性的肺纤维化动物模型方法。

关键词 疾病模型,动物;肺纤维化;平阳霉素

中图法分类号 R363

间质肺纤维化有相似的临床放射学及病理特征,具隐匿性和多样性,有必要对其进行系统的影像学基础研究,本实验目的即建立一个简单易行、有较好的可控制性的肺纤维化的动物模型,将该模型应用于肺纤维化病变的放射影像学研究。

1 材料与方法

取35只满足一级实验用普通动物标准的杂种犬,体重14.3±4.0 kg,分为3个组,采取3种不同的给药方法制作肺纤维化模型。① 经支气管插管滴注组(6只):平阳霉素2.0~2.5 mg/kg;② 支气管内雾化给药组(24只):平阳霉素3.0~5.7 mg/kg;③ 平阳霉素肺动脉灌注联合雾化吸入组(5只):平阳霉素4 mg/kg 另取5只健康杂种犬作对照组,分别在第2周及1月后处死,取心肺标本。建立模型前行 HRCT及拍普通 X线胸片除外肺部病变并做为正常对比资料,给药后定期复查,观察病变分布及各种征象变化规律。对各种征象的观察及评定标准参照 Austin等报导的基本术语标准[1]。HRCT扫描层厚1.5和2.0 mm,间距5~10 mm,俯卧位,高分辨骨算法重建。扫描野为18 cm,显示窗宽1000 HU,窗中心-700 HU。平阳霉素溶于5 ml生理盐水中用氧气作动力雾化给药,肺动脉灌注采用了6F猪尾导管选择性插入一侧肺动脉,肺动脉及肺小动脉造影测压后缓慢灌注。给药后定期复查并处死动物,其间隔时间为:给药后第0(给药的当天)、3、7、14、30、60、120天以及第5、6、8月。在预定时间处死动物,取标本按改良的 Heitzman方法处理,行 HRCT-病例对照研究[2]。

2 结果

2.1 一般情况观察

实验动物均耐受了实验过程。给药后第2天有轻微的咳及发烧,3 d自然缓解消失。肺动脉灌注组动物麻醉苏醒较其他组动物慢。

2.2 HRCT表现及对应病理改变

正常犬肺肺野清晰肺纹理分布均匀,支气管血管束走行自然,边缘锐利,并且由内向外逐渐分支而细,在胸膜下1 cm以内见不到肺纹理显示,与人类肺 HRCT比较,其支气管直径相对较粗,等于或略粗于同层面的血管影。平阳霉素给药后病变产生的速度、严重程度与个体差异外、还与给药途径、相对药物浓度有关。滴注组病变局限而且相对较重;雾化组相对较轻而弥散。平阳霉素给药后各种征像的出现情况见表1

表1 BLM-A5致肺纤维化三个时期 HRCT征象统计(征像出现次数)

Tab 1 The HRCT findings of bleomycin-induced pulmonary fibrosis

Time (t/week)	Numbers of HRCT	Consolidation	Ground glass shadows	Bronchiovascular abnormality	Nodules	Irregular linear shadows	Bronchiolectasis	Pleura thickening
<2	23	11	13	5	13	2	0	2
2~4	19	6	11	9	19	6	0	1
>4	28	10	13	11	25	10	5	2

Above HRCT findings may exist at the same time.

* 国家自然科学基金资助项目,No. 39570227

** 王 健,男,33岁,主治医师,讲师,博士研究生 *** 第四军医大学附属西京医院放射科 西安,710032

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

2.2.1 实变 在 HRCT上表现为密度增高,肺血管纹理被掩盖。边缘不清楚,见图 1 可见空气支气管相,给药后的前 2周最为常见,在各种征象中占约 24%。组织学切片见炎性渗出、大片的纤维化灶。

2.2.2 毛玻璃影 为肺内浅淡的、模糊的密度增高影,病变区内重叠的肺内血管影像仍然可以分辨,见图 2 本实验中各个时期均可见到。病理为肺泡间隔的增厚、肺泡腔内的纤维化灶。

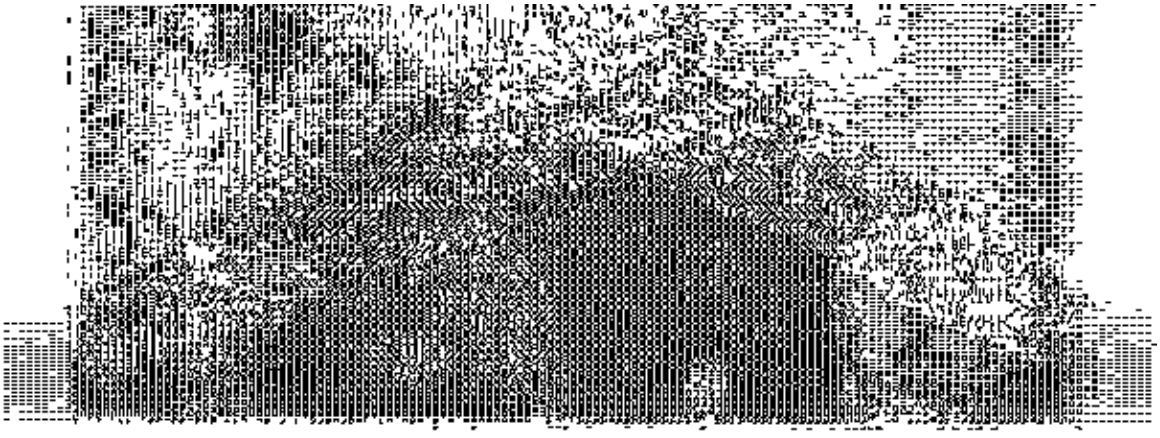


图 1 给药后 1周,高药物浓度、大剂量平阳霉素造成肺的实变

Fig 1 High concentration of bleomycin A5 caused consolidation of the lobule, one week after drug delivery

图 2 给药后 1周,HRCT见右肺毛玻璃影,小叶核增粗,病变在肺野内分布均匀

Fig 2 Ground glass shadows and dense core structures which spread all over of the lobe on HRCT, one week after delivery of beomycin A5

2.2.3 血管支气管束异常 表现为血管影的扩张,边缘不规则或模糊。本实验出现率为 35.7%,各时间段相差不显著($P > 0.05$)但伴随征象不同,在早期均伴有不同程度的实变及毛玻璃影,病变的边缘模糊,而晚期边缘锐利。病理表现为支气管血管束周围纤维增生,水肿及炎性浸润。

2.2.4 结节及微结节影 本实验见直径小于 1 mm,边界锐利或模糊,呈弥漫性分布。在病变的不同时期均可出现,边缘锐利度不同,伴随征象出不同。如病变早期多伴有毛玻璃影及实变出现,结节边缘模糊。反之,则较为清楚。病理见小结节状纤维灶、终末细支气管周围的纤维化。

2.2.5 胸膜增厚 35例中见 5例有明显的叶间胸膜的增厚,其中 4例见于支气管滴注组。本实验见在给药后 2周以内,其构成比为 4.35%,出现率为 8.7%,而在 1月以后略有降低,为 7.1%。病理表现为脏层胸膜的增厚,胸膜下的实变及纤维化。

2.2.6 条索影 主要集中在支气管周围并向周围方向延伸,其中一例见分布主要集中在胸膜下,呈网状,周围可见血管支气管束异常,线影间为密度减低区,类似蜂窝样的改变。对应的病理改变均为纤维条索,见图 3

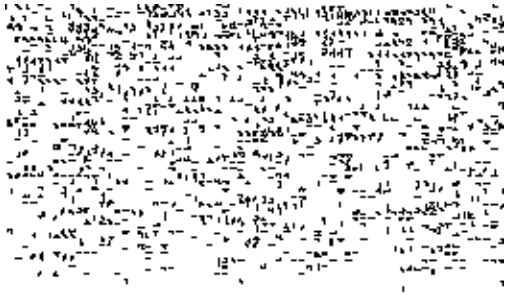


图 3 平阳霉素致犬肺片状纤维化灶
给药后 1月(HE× 40)

Fig 3 Patchy fibrosis induced by bleomycin A5
(1 month after drug delivery)(HE× 40)

3 讨论

文献中肺纤维化模型多采用体型较小的小白鼠或兔等,不适用于放射影像学的研究。本实验建立了犬的疾病模型,它具有:① 动物大小适中,肺内结构显示清楚;② HRCT形态与人类接近,便于将结果向临床过渡;③ 动物耐受力强,实验中所有动物均耐受了处理

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

过程。

按小叶间隔发育程度的不同、大血管和气道之间的关系以及脏层胸膜的厚度不同,常见的哺动物肺分成 3型[3],I 型见于猪、羊,其小叶间隔及次级肺小叶发育完善,胸膜厚;II 型见于兔、犬、猴和猫等,缺乏完整的小叶间隔;III型见于人类及马,形态学上介于前两者之间。对比分析以上 3型肺组织结构,人肺小叶间隔因主要分布在肺底及肺尖的外周,其他大部分区域小叶间隔不能显示,故犬肺在很大程度上接近人体,将其应用于终末气道疾病模型的复制取得了满意的结果[4]。本实验结果也证实犬博莱霉素致肺纤维化模型与人类肺纤维化病变在形态及病变过程上非常相似。

早期肺纤维化动物模型多采用多次静脉注射或腹腔内注射,重复次数多、工作量大[5]。后来采用了经支气管滴注法,主要应用于小白鼠等,个别有应用于兔及猪的报道[6]。也有再联合应用外照射的报导[7]。单独采用一次性犬支气管内滴注及雾化给药的方法尚未见报导。支气管滴注法操作简单,成本低。然而病变范围比较局限,与人类病变的弥漫性分布有差异,因此本研究采用了雾化给药法,结果显示该方法克服了支气管滴注法的弊端,病变分布均匀弥散,简单可靠,同样具良好的控制性、可靠性和易行性。较其他方法有明显的优越性。同时由于采用了氧气作雾化动力,高浓度氧将造成肺泡上皮的损伤,加速肺纤维化的进程。而通过肺动脉灌注的方法稍繁琐,无明显的应用优势。

不同浓度及用药总量对肺纤维化病变的产生速度、病变严重程度及范围有影响。浓度高、用药总量大则病变产生快、纤维化程度重。这与 Balazs[6]所见一致。本实验根据这一现象,大体上控制了肺纤维化模型的严重程度及产生速度。具有较强的可控制性。

模型病变过程接近人类肺纤维化的自然过程,呈进行性及不可逆性。而实变与肺泡炎的毛玻璃影是伴随时间推移而逐渐减轻、消失的。该结果与文献报导的一次性给药所引起的非进行性改变不同[5]。

病理组织学见病变部位及形态与 HRCT所见完全一致。毛玻璃样密度为肺泡炎及炎民生渗出的表现,直接原因是肺泡腔内气体的部分减少及肺泡间隔的增厚。肺泡腔内气体的完全丧失即形成实变。实变与毛玻璃影间病理基础是一致的,仅反映了不同的严重程度。其中间质性炎症、纤维增生也是微结节影、支气管血管束异常的病理基础。肺内的出血可能与平阳霉素所引起的肺毛细血管床的损伤有关。

总之,犬气管或支气管内平阳霉素雾化给药可以很好地复制该病变,完全能够满足影像学研究的目的。

参考文献

1 Austin J M, Muller N L, Friedman P J, *et al*. Glossary of terms for CT of the lungs: Recommendations of the nomenclature committee of the Fleischner society. Radiology, 1996, 200(2): 327

2 Heitzman E R ed. The lung: radiologic-pathologic correlations. St Louis, Mo: Mosby, 1973. 5~10

3 Mclaughlin R F, Tyler W, Canada R O. A study of the subgross pulmonary anatomy in various mammals. Am J Anat, 1961, 108(2): 149

4 Qihang Chen, Klein J S, Gamsu G, *et al*. High-resolution computed tomography of the mammalian lung. Am J Vet Res, 1992, 7(53): 1218

5 Fleischman R W, Baker J R, Thompson G R, *et al*. Bleomycin-induced interstitial pneumonia in dogs. Thorax, 1971, 26(6): 675

6 Balazs G, Noma S, Khan A, *et al*. Bleomycin-induced fibrosis in pigs: Evalution with CT Radiology, 1994, 191(1): 269

7 Zwikler M P, Peters T M, Michel R P. Effects of pulmonary fibrosis on the distribution of edema. Computed tomographic scanning and morphology. Am Respir Crit Care Med, 1994, 149(5): 1266

(收稿: 1998-02-16;修回: 1998-07-16)

(编辑　张大春)

Evaluation of animal model of pulmonary fibrosis induced with bleomycin A5 with HRCT in dogs*

Wang Jian, Huang Zhilan, Wang Tao, Wu Xinhuai, Yang Guilan (Department of Radiology, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400038)

Abstract Objective: To establish a simple and inexpensive animal model of diffuse pulmonary fibrosis for correlative redioactive image studies. Methods: Diffuse pulmonary fibrosis was induced by a single dose of

* This project was supported by the National Natural Science Foundation of China, No. 39570227

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

bleomycin A5 in 35 mongrel dogs. The medicine was respectively administered in the following procedures: ① intrabronchial instilling; ② intrabronchial aerosol ventilation and ③ aerosol ventilation combined with pulmonary perfusion. Sequential HRCT-pathological correlative study was performed at predetermined intervals. **Results**: HRCT demonstrated different changes produced by different procedures of medicine administration and showed good correlation between HRCT features and pathological findings. The lesions in the lung induced by aerosol ventilation was extensive and could be found even at the sub-pleural area. With the procedure of intrabronchial instilling, there were severe selective fibrosis in one lobe. **Conclusion**: It is a simple and inexpensive method to establish animal model of pulmonary fibrosis in dogs with bleomycin A5.

Key words animal model; computed tomography; pulmonary fibrosis; bleomycin A5; dog

经皮二尖瓣球囊成形术并发心脏穿孔的救治

Surgical repair of cardiac perforation complicating percutaneous ballon mitrial valvuloplasty

廖克龙* 王明荣 曾会昌 陈虎平 (第三军医大学附属西南医院胸心外科) 重庆, 400038

我科近年成功抢救2例经皮二尖瓣球囊成形术(PBMV)并发心脏穿孔、急性心包填塞的患者,现报告如下。

病例1,女,39岁,因活动后心悸、气促5年,加重1月收治入院。诊断为风湿性二尖瓣狭窄。1992年11月19日行经皮二尖瓣球囊成形术,房间隔穿刺成功后,患者出现血压下降、心率减慢、心音遥远,伴有躁动、呼吸困难。迅速行心包穿刺抽出大量血液,随后血压测不出,予以心脏按压、肾上腺素、碳酸氢钠、多巴胺等治疗并急送手术室,采用左前外侧切口第四肋间入胸,行左房修补、二尖瓣闭式分离术。术中发现左房与左下肺静脉交界处有1.0 cm破口,予以缝合修补。循环平稳后行二尖瓣闭式扩张术,扩张瓣口面积至3.1 cm^2,心包开窗,关胸。患者恢复顺利,术后20 d痊愈出院。

病例2,女,43岁,活动后心悸、气促1年,加重1月收治入院。诊断为风湿性二尖瓣狭窄,心功能Ⅱ级。于1995年7月11日行二尖瓣球囊成形术。患者术中平稳,术后50 min呕吐1次,术后2 h患者述腹胀、心悸,血压11/7 kPa,心率115次/min,随即血压不能测出,迅速行心包穿刺,先后共抽出1 000 ml血液,部分血液给予自体回输,血压回升并立即送手术室,采用左前外侧切口第四肋间入胸腔,行左房修补。发现左房底部出血,心房破口位置探查不清,横断胸骨延长切口至对侧胸腔,建立体外循环,在辅助循环下抬起心脏,发现破口位于靠近左上肺静脉入口处的左房底部,破口约0.5 cm,予以直接缝合。术中体外循环辅助69 min。患者恢复顺利,术后23 d痊愈出院。

讨论

PBMV因创伤小、疗效可靠,已逐步取代二尖瓣闭式扩张术被广泛采用,然而心脏穿孔、急性心包填塞是其严重的并发症,处理不及时可导致患者死亡。PBMV引起急性心包填塞多因房间隔穿刺过深,伤及左房、左室所致,其中以伤及左房后壁最为多见[1]。本组2例均为左房后壁损伤。PBMV术中患者一旦出现心悸、气促、血压下降、心音遥远等表现,应首先考虑心脏穿孔,急性心包填塞,心包穿刺引流既能协助明确诊断,又能缓解心脏填塞症状,为手术赢得时间。部分裂口较小、症状较轻的患者,经心包穿刺引流后可以治愈[2]。在心包引流后症状无明显缓解者,应积极进行手术治疗,病情紧急时可在导管室开胸止血修补[3]。因心脏裂口多发生在左房、左室,对怀疑左房、左室穿孔者,应选左前外侧切口进行开胸探查修补止血,循环稳定后可经左侧径路行二尖瓣闭式扩张术。对术前不能确定裂口部位者可选正中劈胸骨入路探查,对裂口位置深不易暴露者,可建立体外循环,在体外循环辅助下,抬起心尖可完成修补。

关键词 经皮二尖瓣球囊成形术;心包填塞
中图法分类号 R654.1

参考文献

1 Pan M, Medina A, Suarez D L, *et al*. Cardiac tamponade complicating mitral ballon valvuloplasty. Am J Cardiol, 1991, 68(8): 802
2 Olmos A, Seguel I, Gajardo J, *et al*. Percutaneous mitral valvuloplaty: immediate and late results in 300 patiens. Rev Med Chil, 1994, 122(3): 283
3 Mesa J M, Sobrina N, Larrea J L, *et al*. Left venticular perforation following percutaneous mitral valvuloplasty. Its emergency surgical correctin *in situ*. Rev Esp Cardiol, 1991, 44(1): 55

(收稿: 1998-01-06;修回: 1998-07-21)
(编辑 汪勤俭)

* 廖克龙,男,33岁,主治医师,硕士

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net