

## 支气管栓塞肺减容术实验研究的初步报告

董永华<sup>1,2\*</sup>, 董伟华<sup>1,2</sup>, 李惠民<sup>1</sup>, 欧阳强<sup>1</sup>, 刘士远<sup>1</sup>, 肖湘生<sup>1</sup>

(1. 第二军医大学长征医院影像科, 上海 200003; 2. 美国俄亥俄州克利夫兰医学中心放射科, OH 44195, USA)

**[摘要]** 目的: 探讨经皮气管穿刺选择性支气管栓塞肺减容术的可行性和安全性。方法: 成年新西兰兔 5 只, 全麻下行气管穿刺建立通道, 选择性插管至叶或段支气管后, 灌注无水乙醇和碘油的混合液(2.5~4 ml), 其中 3 只同时加用骨水泥封堵支气管腔。术后 1、3、6 周行胸片和 CT 检查, 达 6 周后处死动物, 取气管和全肺作组织学检查。结果: 所有动物气管穿刺和插管均获成功, 气管穿刺点无出血和气肿发生。单纯无水乙醇碘油栓塞的 2 只分别于 1、2 周并发非栓塞区的炎症而提前终止实验。加用骨水泥栓塞的 3 只中, 1 只因骨水泥返流到气管水平而影响呼吸, 于 12 h 死亡; 另 2 只术后随访 6 周末发生异常体征, 未见非栓塞区炎症。胸片和 CT 显示栓塞肺叶或肺段完全不张, 病理显示栓塞区的支气管上皮和肺泡上皮坏死、脱落, 肺组织体积明显萎缩、纤维化并伴有小脓肿形成。结论: 选择性支气管栓塞可以产生明显的肺减容效果, 但可能需要同时封堵支气管腔以防止继发感染; 经皮气管穿刺插管途径安全可行。

**[关键词]** 支气管栓塞; 乙醇; 肺减容术

**[中图分类号]** R 655.3

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 0258-879X(2004)09-0985-04

### Lung volume reduction by bronchial embolization in an animal model: a preliminary report

DONG Yong-Hua<sup>1,2\*</sup>, DONG Wei-Hua<sup>1,2</sup>, LI Hui-Min<sup>1</sup>, OU YANG Qiang<sup>1</sup>, LIU Shi-Yuan<sup>1</sup>, XIAO Xiang-Sheng<sup>1</sup> (1. Department of Radiology, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China; 2. Division of Radiology, The Cleveland Clinic, 9500 Euclid Avenue, Cleveland, OH 44195, USA)

**[ABSTRACT]** **Objective:** To evaluate the feasibility and safety of lung volume reduction by percutaneous trans-tracheal bronchial embolization with ethanol and lipiodol. **Methods:** Percutaneous tracheal puncture using Seldinger technique was performed on 5 adult New Zealand white rabbits under general anaesthesia to obtain an access through which selective lobar or segmental bronchi catheterization and embolization with ethanol and lipiodol emulsion was carried out. Bone cement was added to occlude the bronchial lumen in the other 3 animals. The animals were followed up for 6 weeks by chest X-ray and CT, and the whole lungs and trachea were harvested for histological examination. **Results:** Tracheal puncture and bronchi catheterization were successful in all animals, with no hemorrhage or emphysema at the puncture site. The two animals embolized with ethanol and lipiodol emulsion alone developed inflammation in non-embolized lung field 1 or 2 weeks later, resulting in earlier termination. Of the 3 animals embolized with additional bone cement, one died 12 h later due to reflux of bone cement, while the other 2 were followed up for 6 weeks with no abnormal signs or inflammation in non-embolized lung field. Significant atelectasis was observed at embolized segments or lobes with chest X-ray and CT. Histological examination revealed damage and disruption of the bronchial and alveolar epithelium, severe atrophy and fibrosis of the lung tissue with formation of small abscesses. **Conclusion:** Selective bronchial embolization with ethanol and lipiodol can produce significant lung volume reduction, but it may be necessary to occlude the bronchial lumen simultaneously in order to avoid secondary infection. Percutaneous trans-tracheal puncture and catheterization is safe and convenient for lung volume reduction.

**[KEY WORDS]** bronchial embolization; ethanol; lung volume reduction

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2004, 25(9): 985-988]

\* 外科性肺减容术经历了近 10 年的临床研究, 人们在肯定了其对改善晚期肺气肿患者呼吸功能的同时, 也逐渐认识到由于这类患者本身体质较差, 而手术创伤大, 术后病死率和并发症高, 因而大多数患者不能耐受此类手术<sup>[1-3]</sup>。为此, 人们开始发展微创性肺减容术。

经支气管镜肺减容术是近年来在欧美刚刚兴起的一项处在实验研究阶段的治疗肺气肿的新技

术<sup>[3-8]</sup>, 国内尚未见类似的报道。

作者尝试将一种微创肺减容新方法——经皮气管穿刺无水乙醇碘油选择性支气管肺灌注栓塞用于动物实验研究, 现将结果报告如下。

\* [作者简介] 董永华(1962-), 男(汉族), 博士, 教授, 硕士生导师

\* Corresponding author. E-mail: dongyuhua@yahoo.com

### 1 材料和方法

1.1 实验动物准备 正常成年新西兰兔 5 只, 体质量 3.0~4.5 kg, 平均 3.6 kg, 术前禁食 24 h。经耳缘静脉注入 3% 戊巴比妥钠 (1 ml/kg) 麻醉后, 仰卧位固定动物, 颈部剪毛、消毒、铺单, 在甲状软骨水平下方颈前皮肤切一小口, 用 18G 穿刺针斜行向下方行气管穿刺, 成功后先向气管腔内滴入 1% 利多卡

因约 0.2 ml, 然后用 Seldinger 法置入 4F 导管鞘建立经气管通道。

1.2 肺减容术 透视下经上述气管通道插入 4F Cobra 导管行选择性叶或段支气管插管, 注入无水乙醇和超液化碘油行肺叶或段栓塞, 3 只兔加用骨水泥封堵叶支气管腔 (表 1), 正侧位胸片记录栓塞情况。术后撤去导管和鞘, 使栓塞侧肺处于低位并保持至清醒, 常规饲养, 未用抗生素。

表 1 栓塞部位和栓塞剂、剂量和随访时间

Tab 1 Site, embolus, dose, and follow-up of embolization

| Animal No. | Site of embolization      | Dose of ethanol and lipiodol | Occlusion of the bronchial lumen | Follow-up (t/week) |
|------------|---------------------------|------------------------------|----------------------------------|--------------------|
| 1          | Left dorsal lobar bronchi | 2 ml + 1 ml                  | Without bone cement              | 1                  |
| 2          | Left dorsal lobar bronchi | 2 ml + 0.5 ml                | Without bone cement              | 2                  |
| 3          | Right lower lobar bronchi | 3 ml + 1 ml                  | Bone cement (about 0.5 ml)       | 6                  |
| 4          | Right lower lobar bronchi | 3 ml + 1 ml                  | Bone cement (about 0.5 ml)       | 6                  |
| 5          | Right lower lobar bronchi | 2 ml + 0.5 ml                | Bone cement (about 1 ml)         | -                  |

: Died 12 h later due to reflux of bone cement to tracheal level

1.3 术后评价 肺减容术后 1 周内每天观察动物的饮食活动情况及穿刺部位有无出血和气肿等, 分别在术后 1、3、6 周采用俯卧位行胸部正侧位摄片和 CT 平扫 (如果动物出现严重并发症时则缩短随访时间), 过量麻醉法处死动物, 开胸取气管全长和全肺组织, 记录大体改变, 然后置入 10% 甲醇溶液中固定 24 h 以上。将穿刺部位气管、正常和栓塞肺组织切成约 0.5 cm × 1 cm 大小的组织块, 进行常规脱水、透明、浸蜡及包埋, 然后以 5 μm 厚度切片, H-E 染色, 常规光镜观察并摄片。

慢性斑片状模糊阴影, 纵隔反而右移。2 号兔在 2 周时栓塞区面积进一步缩小, 边界更清晰, 但对侧肺野出现弥漫性斑片状模糊阴影。3、4 号兔为右下叶栓塞。1 周后碘油范围明显缩小, 边界较清, 向后内侧聚拢, 呈致密的条带状, 纵隔明显右移, 右下支气管间断阻塞 (图 1、2), 3 号兔尚可见右胸腔缩小和局部肺野实变及模糊阴影。3 周时碘油范围稍有缩小, 碘油条状带更加致密, 右肺纹理减少, 透亮度增高, 至肋膈角处尚可见明显透亮区、无纹理区。6 周时 CT 显示碘油区进一步缩小。

### 2 结果

#### 2.3 病理表现

2.1 动物基本情况 全组气管穿刺和选择性支气管插管均顺利完成, 穿刺点局部未发生出血和气肿等并发症。透视下栓塞部位及范围显示清晰, 5 号兔注射骨水泥时速度过快, 栓塞剂返流至左侧支气管和气管, 当时反应平稳, 12 h 后死亡。余动物栓塞术后恢复清醒, 呼吸正常, 并开始进食, 但 1、2 号兔分别在术后 1 周和 2 周出现虚弱、呼吸困难、食欲减退等症状, 胸片和 CT 提示非栓塞肺叶的炎症渗出, 故决定提前处死动物。3、4 号兔无异常表现, 未发生感染等并发症, 随访满 6 周后处死。

2.3.1 气管穿刺点 1~3 号兔的气管隐约可见穿刺点小线状瘢痕, 4 号兔未见明显穿刺点痕迹; 镜观局部愈合完全, 未见气管黏膜的损害。5 号兔的气管可见穿刺点及周围淤血, 镜观可见黏膜脱落。

2.2 胸片和 CT 影像表现 1、2 号兔为左下叶背段栓塞, 见支气管碘油铸型。1 周后碘油范围缩小, 边界变清晰, 密度变均匀, 贴于后胸壁, 支气管碘油铸型消失, 2 号兔纵隔左移, 1 号兔可见同侧肺野弥

2.3.2 肺组织大体病理 1~4 号兔栓塞的肺叶或肺段体积明显缩小, 质硬, 呈暗红色, 与对侧正常肺的淡红色成鲜明的对比, 表面凹凸不平, 可见隆起的黄色小颗粒, 切开后栓塞肺组织致密, 可见小囊腔结构, 内含乳白色液体。1 号兔可见同侧非栓塞段肺组织点片状暗红色和深红色斑块, 2 号兔则同侧及对侧非栓塞肺组织均有暗红色和深红色斑块。3、4 号兔的栓塞肺组织缩小更明显 (图 3A), 远端边缘尚可见过度充气呈白色的肺组织, 与栓塞的组织边界清晰, 切开后栓塞的支气管内间断有白色质硬的骨水泥。5 号兔右下叶肿胀实变, 暗紫色, 气管隆突水平见骨水泥堵塞。

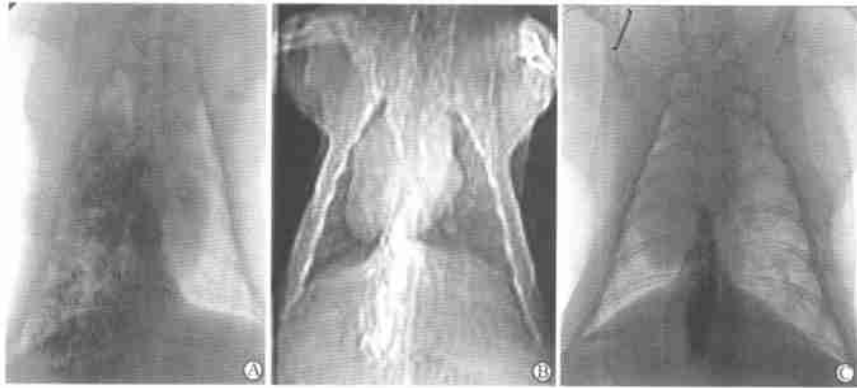


图1 右肺下叶支气管栓塞和封堵

Fig 1 Occlusion and embolization of right lower lobar bronchi

A: The post-embolization film showed the cast of bronchi and lipidol filled lung; B: 1 week later the area of lipidol filled lung decreased; C: 6 weeks later the lipidol filled lung further decreased and up lifted of the diaphragm

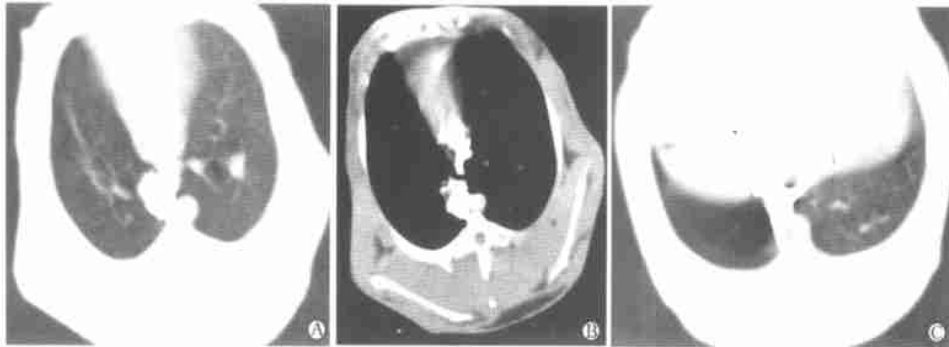


图2 右肺下叶支气管栓塞和封堵6周后

Fig 2 Six weeks after occlusion and embolization of right lower lobar bronchi

A: Mediastinal windowing of CT scan showed the lower lobar atelectasis contract posterior-medially; B: Lung windowing showed compensation emphysema of the right lung and mediastinal shifted to the right; C: The lower section showed almost no bronchovascular bundle

2.3.3 肺组织镜观 1号兔栓塞段肺萎缩, 支气管黏膜上皮及肺泡坏死伴有炎性反应, 肺部分纤维化, 有小脓肿形成, 非栓塞组织内有炎性反应、灶性出血及坏死; 2号兔栓塞段肺萎缩、部分纤维化, 肺小脓肿形成, 间质血管内膜增厚, 管壁增粗, 非栓塞组织

有炎性反应、灶性出血及坏死, 情况与1号兔相似; 3、4号兔肺纤维化伴炎症及软骨化生, 肺泡萎缩, 伴代偿性肺气肿, 有小脓肿形成(图3B); 5号兔肺泡弥漫性炎伴灶性坏死, 气管支气管黏膜严重出血, 黏膜脱落。

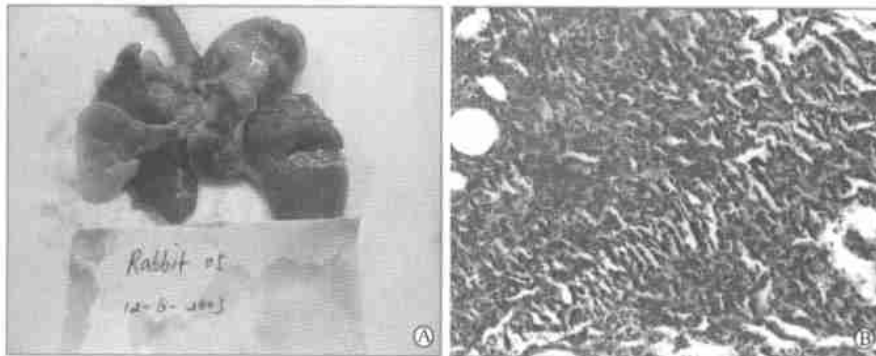


图3 右肺下叶支气管栓塞和封堵6周后肉眼(A)和镜下(B)观察结果

Fig 3 Gross examination (A) and microscopy (B) 6 weeks after occlusion and embolization of right lower lobar bronchi

A: The gross examination showing volume reduction of right lower lobe with yellow dot on the lung surface and lung overinflation at the distal portion; B: Histopathologic study showing the collapsed lung, fibrosis, intima thickening and vessels stenosis

### 3 讨论

微创肺减容的目标是通过非外科手术切除的微创方式达到肺容积减少,在不会造成患者明显损害,或在患者可耐受前提下,通过肺减容来改善患者的呼吸功能。目前微创肺减容术主要有两种:一是物理性的,在支气管腔内植入带单向阀门的闭塞栓,使该肺段的气体只出不进,达到造成肺减容的目的<sup>[2~4]</sup>,至今约有不到30例的临床应用研究;另一种是化学性的,通过灌注化学制剂使肺泡和支气管闭塞而达到肺减容<sup>[5~7]</sup>,目前该研究尚处于试验研究阶段,所用制剂为酶前体和纤维凝胶<sup>[8]</sup>。笔者首先采用了经皮气管穿刺途径和用无水乙醇碘油栓塞的方法尝试肺减容术。

3.1 无水乙醇碘油的减容效果 无水乙醇碘油已成功运用于血管畸形和肾肿瘤等的栓塞,无水乙醇可使组织凝固坏死,碘油可起到使乙醇缓释和影像示踪的作用。本实验结果显示,经过无水乙醇和碘油混合液灌注过的肺段均发生肺不张,容积明显减小,肺组织萎缩和纤维化,没有明显的炎症渗出,显示了无水乙醇碘油栓塞的有效性,同时由于碘油的存在,非常容易随访。但是,本实验结果也显示仅作了无水乙醇碘油灌注2例(1、2号兔)发生了周围非栓塞区的炎症性渗出,导致需要提前中断随访而处死动物;而进行了合适剂量的骨水泥封堵(1例过量发生意外)的2例没有发生类似的感染,由此推测感染的可能途径是在没有栓塞支气管的近端封堵时,灌注到远端支气管的乙醇被远端支气管肺以及近端附近支气管肺所吸收而造成损伤,气道内的细菌趁机进入这些受损的肺组织内造成感染;提示恰当的支气管封堵可以有效防止这种继发感染。另外,3、4号兔也有栓塞区的小脓肿形成,可能与栓塞前未灌洗和未用抗生素有关,也可能是组织坏死形成的无菌性脓肿。至于如何避免脓肿形成,以及这种脓肿对动物以后有无影响,由于本组动物数量有限和随访时间不够长,有待继续作更深入的研究。

3.2 经皮气管穿刺途径的特点 可能是受专科和专业培训背景的影响,目前文献上报道的非手术性肺减容术都是在气管镜导向下进行的。虽然气管镜导向借用了人体的自然通道,有直视的优点,但所能

观察到的只是近端的局部支气管腔,对远端较末梢的细小支气管和肺组织的灌注栓塞程度和范围等难以有效监测和控制。另外,由于人体的咽喉部是非常敏感的区域,同时兼有呼吸和发音的双重功能,在气管插管的情况下,患者失去了发音的功能,就有可能影响医生和患者之间术中的交流和配合。本研究是首次采用经皮穿刺X线导向下进行的选择性肺支气管栓塞术,或称选择性肺减容术。气管穿刺在既往被用于一些特殊情况的通气麻醉,本研究证明,穿刺气管前壁和插管并在此基础上行支气管肺介入的操作是安全可行的,表明这可以成为微创肺减容术插管途径很好的选择之一。该方法虽然具有微小的创伤性,但是避开了敏感咽喉区,使医生和患者的交流不受影响,患者的体位也更接近自然,处于更舒适的位置。本研究初步结果显示,经皮气管穿刺插管途径微创肺减容是安全和方便的;无水乙醇碘油选择性支气管栓塞可以产生明显的肺减容效果,但可能需要同时封堵支气管以防止继发感染以及小脓肿形成。

### [参考文献]

- [1] National Emphysema Treatment Trial Research Group. Patients at high risk of death after lung-volume-reduction surgery[J]. *N Engl J Med*, 2001, 345(15): 1075-1083
- [2] Toma TP. The flexible bronchoscopic approach to lung volume reduction[J]. *Pneumologia*, 2001, 50(2): 97-100
- [3] Toma TP, Goldstraw P, Geddes DM. Lung volume reduction surgery[J]. *Thorax*, 2002, 57(1): 5
- [4] Snell GI, Holsworth L, Borrill ZL, et al. The potential for bronchoscopic lung volume reduction using bronchial prostheses, a pilot study[J]. *Chest*, 2003, 124(3): 1073-1080
- [5] Toma TP, Hopkinson NS, Hillier J, et al. Bronchoscopic volume reduction with valve implants in patient with severe emphysema[J]. *Lancet*, 2003, 361(9361): 931-933
- [6] Sabathan S, Richardson J, Pieri-Davies S. Bronchoscopic lung volume reduction[J]. *J Cardiovasc Surg*, 2003, 44(1): 101-108
- [7] Ingenito EP, Reilly JJ, Mentzer SJ, 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
- [8] Ingenito EP, Berger RL, Henderson AC, et al. Bronchoscopic lung volume reduction using tissue engineering principles[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003, 167(5): 771-778

[收稿日期] 2004-03-04

[修回日期] 2004-07-25

[本文编辑] 邓晓群

