

· 基础研究 ·

# 钨气体肺通气显像在家兔急性肺栓塞模型制备中的作用\*

蒋仁容, 汤小惠<sup>△</sup>

(第三军医大学新桥医院核医学科, 重庆 400037)

**摘要:**目的 探讨颈静脉插管、聚酯海绵栓子制备实验家兔急性肺栓塞模型的可行性; 研究实验家兔钨气体(Technegas)肺通气显像的技术方法, 初步评价肺通气显像的成像质量。**方法** 20 只实验组家兔抽签法随机分为 2 h 组、24 h 组、3 d 组和 7 d 组 4 个实验组, 每组 5 只, 另设 2 只作为对照组。每只实验组家兔经颈静脉插管注入 4 个聚酯海绵栓子, 术后按设定时间分组行 Technegas 肺通气显像, 显像结束后行病理解剖; 对照组插管注入生理盐水, 于第 1 天和第 3 天对照观察。**结果** 24 h 组 1 只家兔术中死亡, 19 只建模成功, 成功率 95%。实验组及对照组家兔均顺利完成 Technegas 肺通气显像, 肺轮廓显像均清楚。实验组家兔处死后共解剖肺动脉 285 支, 发现栓子 74 个, 栓塞肺动脉 61 支。**结论** 颈静脉插管、聚酯海绵栓子制备实验家兔急性肺栓塞模型, 其操作简便、重复性好、成功率高。实验家兔 Technegas 肺通气显像经改良后简单易行, 成像质量满意。

**关键词:**肺栓塞; 动物模型; 肺通气显像

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.33.020

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2012)33-3512-03

## The role of Technegas pulmonary ventilation imaging in establishing rabbit models of acute pulmonary embolism\*

Jiang Renrong, Tang Xiaohui<sup>△</sup>

(Department of Nuclear Medicine, Second Affiliated Hospital of Third Military Medical University, Chongqing 400037, China)

**Abstract: Objective** To explore the feasibility of creating rabbit acute pulmonary embolism model by jugular vena catheter using polyester sponge for emboli. To study the methods of Technegas pulmonary ventilation imaging and preliminary evaluate the image quality. **Methods** Twenty experimental rabbits were randomly divided into 2 groups, that is, the experimental group ( $n=20$ ), and the control group ( $n=2$ ). The rabbits of experimental group were further equally randomized into 4 subgroups, 2-hour group, 24-hour group, 3-day group and 7-day group. The animal model was prepared by jugular vena catheter using polyester sponges as emboli. Pulmonary ventilation imaging was performed after the operation, then the rabbits were killed at the corresponding time points and the pulmonary tissue were pathological inspected to search and record the numbers and location of emboli. The control group rabbits were injected physiological saline solution via catheter after operation, and killed at 1 day and 3 days respectively. **Results** One rabbit died during the operation, and the left 19 of 20 rabbits were made as acute pulmonary embolism model successfully. Totally 285 pulmonary arteries were anatomized after Technegas imaging. 74 emboli were found and 61 pulmonary embolisms were made. All of the 19 rabbits were undergoing pulmonary ventilation imaging with different time and got clear images respectively. **Conclusion** The method of creating rabbits acute pulmonary embolism by jugular vena catheter using polyester sponges as emboli is simple and with high successful rate. The method for Technegas pulmonary ventilation imaging used in the research is simple and the image quality is satisfactory.

**Key words:** pulmonary embolism; animal model; pulmonary ventilation imaging

肺栓塞(Pulmonary Embolism, PE)是一类严重影响人类健康的肺血管栓塞性疾病, 具有发病率、漏诊率、误诊率及病死率高的特点, 目前国内对肺栓塞的诊断和治疗不够规范<sup>[1]</sup>。文献报道, 肺栓塞占肺血管疾病的第一位, 发病率还在逐年上升, 但其漏诊率可高达 70%, 未治疗的总病死率在 30% 左右<sup>[2-3]</sup>, 发病高危因素可能包括蛋白 C 基因复合杂合突变等<sup>[4]</sup>。放射性核素显像在肺栓塞诊断、疗效评价方面具有一定优势。目前, 关于肺栓塞的研究多为临床回顾性分析, 缺少肺栓塞的基础性研究<sup>[5-6]</sup>, 动物模型的建立是进行肺栓塞基础研究的关键。本研究拟经颈静脉插管、聚酯海绵为栓子建立实验家兔急性肺栓塞模型, 建模后行钨气体(Technegas)肺通气显像, 研究动物肺通气显像的技术方法, 初步评价家兔肺通气显像的成像质

量, 现报道如下。

### 1 材料与方法

**1.1 实验动物** 健康实验家兔 22 只, 兔龄 4~6 个月, 质量 2.5~3.2 kg, 平均(2.78±0.14)kg, 雌雄不限, 由第三军医大学实验动物中心提供, 符合医学实验动物标准。实验组 20 只实验家兔按抽签法随机分为 2 h 组、24 h 组、3 d 组和 7 d 组, 每组各 5 只, 另外 2 只作为对照组。

**1.2 麻醉** 首先按 0.1 mL/kg 抽取速眠新 II 注射液(长春军需大学兽医研究所), 家兔股部肌内注射, 回抽注射器无回血后注射, 然后通过耳缘静脉以 0.5 mL/kg 缓慢推注 3% 戊巴比妥钠(自配)。实验中根据需要追加初始戊巴比妥钠 1/4~1/2 的量继续手术。

\* 基金项目: 重庆市自然科学基金资助项目(CSCT2009BB4146)。

<sup>△</sup> 通讯作者, Tel: (023)68774699; E-mail: xiaohui\_tang@yahoo.com.

**1.3 肺栓塞模型制备** 家兔麻醉后,颈部水平向上固定于手术台上,双侧颈部手术区剪毛、脱毛处理,聚维酮碘消毒铺巾,于颈旁线处切开长约 2 cm 的纵行切口,逐层切开皮肤及皮下结缔组织,钝性分离肌肉,暴露并游离颈内静脉约 1.5 cm(封 3 图 1A),远心端和近心端各放置一根缝线(封 3 图 1B)。眼科剪紧贴静脉壁稍成角度剪开一小口,16G 套管针从出血点沿颈静脉方向进针,回血后拔出针芯,结扎远心端。将套管轻轻向颈静脉内推送,直至全部插入静脉内,套管与颈静脉用缝线固定(封 3 图 1C)。实验组家兔通过注射器注入 4 个 2 mm×2 mm×10 mm 的备用聚酯海绵栓子,每个栓子辅以 5 mL 生理盐水分次注入,每次间隔 1 min,最后快速注入 10 mL 生理盐水,使栓子回流至心脏随血液循环到达肺动脉,栓子阻塞肺动脉形成急性肺动脉栓塞模型。注入栓子后拔出套管,结扎两端静脉,缝合肌肉、皮肤并消毒(封 3 图 1D)。3 d 组和 7 d 组实验家兔注入栓子后腹腔注射青霉素 3 万 U,预防感染。对照组 2 只家兔相同方法插管后注射器注入 10 mL 生理盐水,不另作其他处理,于第 1、3 天对照观察。

**1.4 肺通气显像** Technegas 发生器连接通气管道备用(封 4 图 2A),与 Technegas 发生器连接单向通气管道(封 4 图 2B),通气管道末端与自制密闭面罩相连(封 4 图 2C)。家兔头部罩自制单向通气管道面罩吸入锝气体(封 4 图 2D),每吸入 30 s 松开 10 s,整个过程持续 6~10 min;实验中同时采用 16 L/min 氩气加压通气,使锝气体更易到达家兔肺部,持续监测肺部放射性计数,达到实验要求即停止通气。美国 GE 公司 Infinia 双探头 SPECT/CT 显像,配低能高分辨通用型准直器,能峰 140 keV、窗宽 20%、矩阵 256×256、放大倍数(Zoom)2.0。平面显像采集前位、后位、左侧位、右侧位、左前斜、右前斜、左后斜、右后斜 8 个体位,每个体位采集计数 300 K。完毕后行断层采集,探头旋转 360°,每 6°采集一帧,每帧采集 30 s,共采集 60 帧,Zoom 2.0。

**1.5 病理检查** 显像结束后耳缘静脉注入 50 mL 空气处死家兔,进行病理解剖。剖胸暴露心脏和肺,观察有无胸膜粘连,胸腔有无积液。取出心脏和肺,气管注水使肺膨胀,剪开心腔及沿肺动脉剪开直径大于或等于 1.5 mm 的各级肺动脉,观察并记录栓子所在的位置及数目;标记肺梗死区域并取材,10% 甲醛固定 7 d 后常规石蜡包埋、切片,HE 染色后光镜下观察栓塞肺组织的病理学改变。

## 2 结果

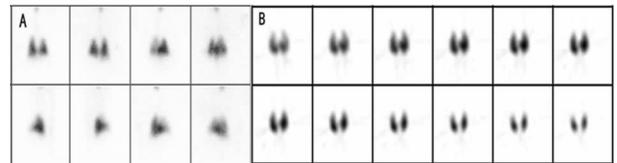
**2.1 一般情况** 对照组 2 只家兔术后未出现明显异常反应。实验家兔 24 h 组 1 只术中因急性右心衰竭死亡,从实验组剔除。19 只家兔术后存活,共注入 72 个聚酯海绵栓子。11 只家兔在注入栓子后 5~10 min 出现呼吸急促、心率加快、胸廓动度增大,均持续 10 min 左右后好转;另 8 只呼吸、心跳平稳,未出现异常反应。家兔术后均按设定的时间分组完成 Technegas 肺通气显像,完毕后处死家兔进行肺动脉解剖及取材做病理学检查。

**2.2 肺通气显像** 对照组 2 只及实验组 19 只家兔肺通气平面及断层显像均正常。肺通气 8 个体位平面显像可见气道略显影,肺内放射性分布均匀,无明显放射性浓聚或减低区(图 3A);断层显像肺轮廓显示清楚,放射性分布均匀,未见明显放射性减低或缺损区(图 3B)。图 3A 中第一排左至右依次为前位、后位、右前斜位和左后斜位;第二排从左至右依次为右侧

位、左侧位、左前斜位和右后斜位。

**2.3 病理解剖** 剪开心脏及解剖叶肺动脉、段肺动脉及分支至直径大于或等于 1.5 mm 处,2 只对照组家兔未见明显异常。2 h 组、24 h 组及 3 d 组家兔胸膜未见明显粘连,胸腔未见明显积液;7 d 组可见胸膜与栓塞后梗死区肺组织有粘连,胸腔内有少量积液。栓塞后 3 d,双肺下叶淤血、出血,呈暗红色(封 4 图 4A),肺动脉解剖见右肺动脉内聚酯海绵栓子(封 4 图 4B)。19 只实验组家兔共解剖 285 支动脉,发现栓子 74 个,栓塞肺动脉 61 支。74 个栓子右肺发现 27 个、左肺 38 个,心脏发现栓子 6 个,上腔静脉发现栓子 3 个。61 支栓塞动脉右肺发现 25 支(40.98%),左肺 36 支(59.02%);栓塞动脉中叶肺动脉 25 支(40.98%),段肺动脉 15 支(24.59%),亚段或以下动脉 21 支(34.43%)。

镜下所见,对照组家兔肺组织结构完整,动脉管腔内未见血栓等栓塞物,局部肺组织无淤血、出血等异常改变,肺组织内可见少量炎症细胞浸润。不同时间分组的实验组家兔病理改变不相同,但栓塞部位肺组织动脉管腔内均可见聚酯海绵栓子,中间有血栓形成,周围肺组织有出血及炎症细胞浸润(封 4 图 4C)。栓塞后 2 h 组、24 h 组家兔肺组织局部有充血、散在出血,肺组织内多量炎症细胞浸润,与周围肺组织无明显粘连。栓塞后 3 d 组、7 d 组可见局部肺组织严重淤血、出血,呈片状,并有不同程度实变。栓塞动脉周围肺组织散在出血,小血管管腔内血栓形成,伴大量炎症细胞浸润。



A: Technegas 肺通气 8 个体位平面显像,气道略显影;B: Technegas 肺通气断层显像。

图 3 Technegas 肺通气显像

## 3 讨论

国外早期多选择犬、小型猪等体积较大的动物来建立肺栓塞模型<sup>[7]</sup>,但具有难以驯养、价格昂贵等缺点,限制了其进一步应用<sup>[8]</sup>。小鼠肺栓塞模型主要用于自体纤溶的基础研究<sup>[9]</sup>。结合文献报道家兔的纤溶系统比犬和猪更接近于人的纤溶系统<sup>[6]</sup>,采用家兔建立急性肺栓塞动物模型更能模拟肺栓塞发生、发展的病理、生理过程,且易于饲养。本研究中病理解剖及病理切片也证实,家兔肺脏大体结构、肺段分布以及血管形态与人类极为相似,是研究肺血管疾病尤其是急性肺栓塞比较理想的实验动物。

在栓塞物的选择方面,自体血凝块、硅胶、可脱离球囊及胶原蛋白等都有相关文献报道<sup>[10]</sup>。但自体血凝块不易制备,加压注射时易脆裂,且血栓易溶解,可能造成建模失败或模型不稳定<sup>[11]</sup>。其他栓塞物制备过程复杂,且成本较高,难以作为常规应用。课题组采用聚酯海绵作为栓塞物,其容易获得,可以随意剪裁成不同的大小,易于从导管注射,聚酯海绵栓子堵塞血管后主要起到网架作用,能快速促使血栓形成并栓塞肺动脉。本研究中,将聚酯海绵剪成 2 mm×2 mm×10 mm 的条柱状,大小合适,既不堵塞心腔和肺动脉主干,又不会只栓塞肺动脉远端,仅有 1 只实验家兔在术中因多个栓子同时阻塞右心室导致急性右心衰竭死亡,余全部建模成功。从病理检查结果来

看,聚酯海绵栓子主要栓塞在叶肺动脉,段动脉及以下动脉栓塞较少,此结果利于影像学研究;同时,病理切片结果显示聚酯海绵栓塞后的病理表现与血栓栓塞的病理表现相似。

Technegas 是一种用铟标记的纳米级碳颗粒形成的放射性粉雾剂,具有直径细微(20~50 nm)、大小均匀、末梢气管渗透能力强等优点;且一旦沉积在肺内,20 min 内不会重新分布,适合进行多平面显像及断层显像<sup>[12]</sup>。本研究证实,Technegas 肺通气显像操作简便,价格相对低廉且成像质量好。但是本实验中的家兔不同于人类可以自主呼吸,使制备的铟气体顺利进入肺内且达到实验要求是成功进行肺通气显像的关键。由于家兔呼吸较浅快,不易吸入铟气体,实验中通过使家兔剧烈运动后呼吸变深,然后戴封闭单向管道面罩与铟气体发生器连接进行控制呼吸,加大实验气体进入肺内总量,同时持续监测家兔肺部的放射性计数,达到实验要求即可停止,本实验结果证实,此方法家兔可以吸入足够量的铟气体,8 个体位平面及断层显像显示肺轮廓清楚,放射性分布均匀,成像质量较为满意。

总之,本实验虽然极力模仿制备肺动脉栓塞模型,但由于实验是将体外栓子注入肺动脉内,所制备的肺栓塞模型与病理状态下的血栓自然脱落引起的急性肺动脉栓塞,在栓子形态及影像表现上存在一定差别。尽管如此,本研究以聚酯海绵作为栓塞物制备的家兔急性肺栓塞模型,仍可作为研究急性肺栓塞比较理想的动物模型,同时实验家兔 Technegas 肺通气显像成像质量令人满意,可为肺栓塞的影像学研究打下较好的基础。

#### 参考文献:

- [1] 叶小群,况九龙,齐协飞,等. 急性肺栓塞 30 例诊治分析[J]. 第三军医大学学报,2009,31(21):2165-2165.
- [2] Sipola P, Hedman M, Jakala P, et al. Prevalence of pulmonary embolism in patients with suspected cardioembolic ischemic stroke[J]. J Thorac Imaging, 2011, 26(1): 32-35.
- [3] Reid JH, Coche EE, Inoue T, et al. Is the lung scan alive and well? Facts and controversies in defining the role of

lung scintigraphy for the diagnosis of pulmonary embolism in the era of MDCT[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2009, 36(3): 505-521.

- [4] 叶絮,刘晓力,冯莹,等. 蛋白 C 基因复合杂合突变导致的肺栓塞及家系研究[J]. 南方医科大学学报,2012,32(1): 409-412.
- [5] 刘春萍,陈杭薇,田巍. 国内近 13 年肺栓塞文献回顾分析[J]. 中国全科医师杂志,2008,7(4): 243-246.
- [6] Pipavath SN, Godwin JD, Godwin. Acute pulmonary thromboembolism; a historical perspective[J]. AJR Am J Roentgenol, 2008, 191(3): 639-641.
- [7] Blachere H, Latrabe V, Montaudon M, et al. Pulmonary embolism revealed on helical CT angiography; comparison with ventilation-perfusion radionuclide lung scanning[J]. Am J Roentgenol, 2000, 174(4): 1041-1047.
- [8] 伍燕兵,王辰,庞宝森. 犬多发性肺动脉微小血栓栓塞的病理及呼吸循环功能改变[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2002, 25(4): 217-220.
- [9] 郑睿,刘杰,万钧,等. 小鼠急性肺血栓栓塞模型的建立与比较[J]. 重庆医学,2012,41(5): 428-431.
- [10] Runyon MS, Gellar MA, Sanapareddy N, et al. Development and comparison of a minimally-invasive model of autologous clot pulmonary embolism in Sprague-Dawley and Copenhagen rats[J]. Thromb J, 2010, 8: 3.
- [11] Lacoursière L, Millward S, Veinot JP, et al. Percutaneous removal of pulmonary artery emboli with Hydrolyser catheter in pigs[J]. Can Assoc Radiol J, 2001, 52(2): 118-125.
- [12] 李蓓蕾,陈绍亮. 肺通气显像剂——Technegas 的制备及与其他显像剂的比较[J]. 国外医学:放射医学核医学分册,2002,26(5): 210-212.

(收稿日期:2012-04-07 修回日期:2012-07-17)

(上接第 3511 页)

- [3] Cottrell JA, O'Connor JP. Pharmacological inhibition of 5-lipoxygenase accelerates and enhances fracture-healing[J]. J Bone Joint Surg Am, 2009, 91(11): 2653-2665.
- [4] Wixted JJ, Fanning PJ, Gaur T, et al. Enhanced fracture repair by leukotriene antagonism is characterized by increased chondrocyte proliferation and early bone formation; a novel role of the cysteinyl LT-1 receptor[J]. J Cell Physiol, 2009, 221(1): 31-39.
- [5] 柳景红. 接骨续筋丸治疗骨折后期临床观察及其机理研究[J]. 中华中医药学刊, 2007, 25(1): 92-94.
- [6] 王正国. 新世纪道路交通事故的发生趋势[J]. 中华创伤杂志, 2002, 18(6): 325-328.
- [7] Probst A, Spiegel HU. Cellular mechanisms of bone repair[J]. J Invest Surg, 1997, 10(3): 77-86.
- [8] Einhorn TA, Majeska RJ, Rush EB, et al. The expression of cytokine activity by fracture callus[J]. J Bone Miner

Res, 1995, 10(8): 1272-1281.

- [9] Wang H, Li X, Tomin E, et al. Thrombin peptide (TP508) promotes fracture repair by up-regulating inflammatory mediators, early growth factors, and increasing angiogenesis[J]. J Orthop Res, 2005, 23(3): 671-679.
- [10] 贝朝涌,林卓锋,杨志,等. NGF 对骨折愈合影响的研究[J]. 中国修复重建外科杂志, 2009, 23(5): 570-576.
- [11] Thompson, Z, Miclau, T, Hu, D, et al. A model for intramembranous ossification during fracture healing[J]. J Orthop Res, 2002, 20(5): 1091-1098.
- [12] Wixted JJ, Fanning P, Rothkopf I, et al. Arachidonic acid, eicosanoids, and fracture repair[J]. J Orthop Trauma, 2010, 24(9): 539-542.

(收稿日期:2012-04-11 修回日期:2012-09-29)