

廖健, 张晓琴, 王敏, 等. 双源 CT 诊断兔急性肺栓塞实验研究[J]. CT 理论与应用研究, 2015, 24(6): 769-775. doi:10.15953/j.1004-4140.2015.24.06.01.

Liao J, Zhang XQ, Wang M, et al. Dual-source CT in the diagnosis of acute pulmonary embolism rabbit experimental study[J]. CT Theory and Applications, 2015, 24(6): 769-775. (in Chinese). doi:10.15953/j.1004-4140.2015.24.06.01.

双源 CT 诊断兔急性肺栓塞实验研究

廖健¹, 张晓琴²✉, 王敏, 张凯, 董宇清, 云峰

1. 内蒙古医科大学研究生学院, 呼和浩特 010110

2. 内蒙古自治区人民医院影像医学科, 呼和浩特 010017

摘要: 目的: 应用双源 CT 探讨新西兰兔耳缘静脉注入明胶海绵制造急性肺动脉栓塞 (PE) 模型的可行性。方法: 新西兰兔 24 只随机分为实验组 ($n=22$ 只, 按栓塞后检查时间分为 2 h、1 d、3 d 和 7 d 组) 与对照组 ($n=2$ 只)。实验组 22 只采用经耳缘静脉快速注射明胶海绵栓子制成急性 PE 模型, 栓塞前后均行 CTPA 及肺灌注检查, 检查结束后全部处死。对照组 2 只新西兰兔经耳缘静脉注入等渗盐水后立即处死。全部行病理检查。结果: 22 只实验组新西兰兔制模成功 20 只, 其中有 2 只分别因为栓塞过量和麻醉过量而未取得数据, 模型制备成功率为 90%。以肺叶为单位, 在 CT 图像上分析 100 个肺叶影像表现, 可见栓塞后 2 h 组对应的肺叶纹理稀疏 12 叶; 1 d 及 3 d 组对应肺叶呈磨玻璃改变 22 叶; 7 d 组对应肺叶实变 3 叶。DEPI 均呈现低灌注。病理检查发现: 2 h 组相应肺组织呈鲜红色, 未见结构破坏及肺泡渗出; 1 d 组对应肺组织呈水肿、淤血、出血及炎细胞浸润改变; 3 d 组部分肺组织轻度梗死, 对应肺组织呈深红色, 肺泡间隔增宽, 大量炎细胞浸润; 7 d 组肺泡腔被渗出物填充, 对应肺组织呈暗红色, 实变坏死。实验组共发现 3 只新西兰兔肺动脉管腔内含明胶海绵。结论: 经新西兰兔耳缘静脉注射明胶海绵制作急性肺栓塞动物模型操作简单, 成本低廉, 成功率较高, 是肺栓塞影像学研究较容易制作的实验模型。

关键词: 肺动脉栓塞; CT 肺动脉成像; 肺灌注; 动物模型

doi:10.15953/j.1004-4140.2015.24.06.01 中图分类号: R 445, R 563.5 文献标志码: A

肺动脉栓塞 (pulmonary embolism, PE) 是指内源性及外源性栓子堵塞肺动脉主干及其分支引起肺循环障碍的临床及病理生理综合征^[1], 据文献报道, 欧美国家 PE 患者如有相关临床症状但是却没有得到及时诊断和治疗, 死亡率可达 30%^[2], 如能早期正确诊断并及时治疗, 可将死亡率降至 10%。近年来我国 PE 患者发病率逐年升高, 属于第三位常见的心血管疾病, 仅次于冠心病和高血压。因此早期诊断 PE, 降低患者的死亡率, 改善预后是临床一个重要的研究课题。由于 PE 的临床表现及实验室检查 (血浆 D 二聚体测定) 特异度低, 易造成临床的误诊及漏诊。尸体解剖资料显示, PE 临床表现不典型, 实验室检查不敏感, PE 的临床漏诊率高达 67%, 假阳性率为 63%, 诊断正确率仅 9%^[3]。

随着 CT 设备不断的更新换代, 其空间分辨率和时间分辨率的不断提高, 诊断 PE 的敏感性和特异性已分别达到 83%~100%、89%~97%^[4], CT 肺动脉成像 (computed

收稿日期: 2015-09-29。

基金项目: 内蒙古自治区自然科学基金 (2013MS1153)。

tomographic pulmonary angiography, CTPA) 已可替代 DSA 检查用于肺栓塞的诊断和随访。双能量肺灌注成像是客观反映肺实质血流分布情况的方法, 能更敏感地检测出肺栓塞导致的灌注缺损^[5], 在远段肺动脉的评价上能弥补常规 CTPA 的不足。在临床工作上, 常常不能获得病理学诊断, 诊断主要依靠 CTPA 发现肺动脉内充盈缺损来确诊。因此, 通过建立动物模型来研究影像诊断技术的可靠性有着很重要的应用价值。

以往的制模基本是通过介入的方式将栓子(明胶海绵或自体血栓)注入新西兰兔股静脉或上腔静脉, 让栓子随着血流随机栓塞肺动脉, 因为兔股静脉及腔静脉管壁菲薄易脆, 实验较难成功。本文通过对新西兰兔耳缘静脉注入明胶海绵这一简单易行的方法, 创新了制模的方法, 并与 CTPA、双能量肺灌注成像技术(DEPI) 及病理进行对照研究, 验证该实验影像模型的可行性及准确性。

1 方法

1.1 模型制作

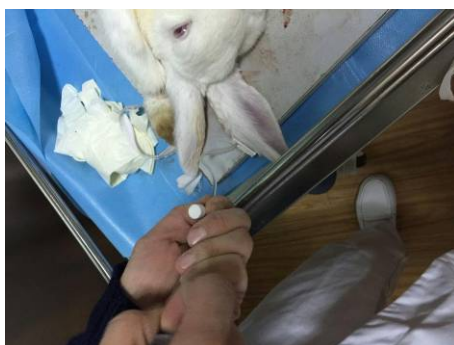
用氯胺酮 2 mL 肌肉注射新西兰兔, 麻醉满意后, 暴露兔耳缘静脉, 局部消毒, 经皮穿刺扩张的耳缘静脉, 插入 20 G 套管针, 行 CTPA、DEPI 检查后, 将明胶海绵制成 $2 \times 2 \times 10$ mm 的条形栓子, 用 5 mL 注射器快速将 2 条明胶海绵栓子推入套管针, 用压力注射器快速推注 10 mL 生理盐水, 体表观察明胶海绵进入耳缘静脉主干。术毕, 固定套管针。



(a) 肌注氯胺酮麻醉后异常扩张的耳缘静脉



(b) 制作明胶海绵栓子



(c) 经扩张的耳缘静脉注入明胶海绵栓子



(d) 固定实验兔, CT 扫描

图 1 实验流程

Fig.1 Preparation process

1.2 影像学检查

(1) 将麻醉满意后的兔取仰卧位，固定四肢于自制的木板架上，连接双筒高压注射器与套管针；

(2) CTPA 及 DEPI 检查：采用西门子双源 CT 于栓塞前后均进行 DEPI 及 CTPA 检查。栓塞前均行胸部平扫，以确定兔为健康新西兰兔，并与栓塞后进行影像比较。扫描范围从肺尖到肺底。平扫参数：管电压 120 kV，管电流 130 mAs，机架旋转时间为 0.5 s/r，螺距为 1.4，准直器宽 32 层 × 0.6 mm，扫描视野为 255 × 255 mm，层厚为 0.75 mm。CTPA 及 DEPI 扫描参数：管球 A 管电压 140 kV，管电流 51 mAs；管球 B 管电压 80 kV，管电流 183 mAs，机架旋转时间为 0.33 s/r，螺距 0.9 mm，准直器宽度 32 层 × 0.6 mm，扫描视野 260 mm，层厚 0.75 mm。对比剂选用 350 mg 碘海醇，剂量 2 mL/kg，注射流速 1.8~2.0 mL/s，注射对比剂完毕后以相同速率注射 10 mL 等渗盐水。栓塞前后扫描参数相同。

(3) DEPI：使用西门子工作站上双源肺灌注成像软件 (Lung PBV) 进行数据分析。多平面重建综合观察。仅选择 100% 灌注模式用以显示肺灌注状态，可以避免解剖图像对 DEPI 结果分析的影响。选择灌注伪彩为灰阶 16 bit 和正电子发射断层成像彩虹 (PET Rain-bow) 16 bit。选择窗宽为 -1 000 HU，窗位为 -400 HU。栓塞前后都进行 DEPI 成像，以更好地分析灌注情况。

1.3 肺组织解剖

实验组新西兰兔分别于栓塞后 2 h、1 d、3 d 和 7 d 行影像学检查后处死，按病理取材要求解剖取出双肺，在生理盐水中轻轻投洗双肺表面的血渍，放入 10% 甲醛溶液中浸泡固定标本，而后将新西兰兔肺叶石蜡包埋，连续切片，用光镜观察 HE 染色后切片，并记录肺动脉主干及分支有无明胶海绵栓子以及各肺叶肺泡腔的病理改变。

2 结果

2.1 栓塞成功率

22 只兔栓塞模型中成功制模 20 只，成功率 90%，2 只在制模的过程中死亡，稍低于宋光义等报道的制模成功率^[6]。其中一只为初始模型，为验证实验方案可行，注入 4 条明胶海绵，分析原因是发生呼吸衰竭而死亡，解剖后发现肺动脉主干栓塞；另一只因麻醉过量，致循环衰竭而死亡。

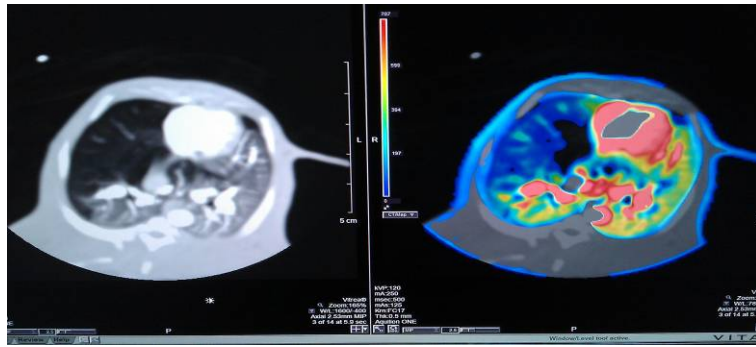
表 1 肺栓塞模型兔影像学表现
Table 1 Pulmonary embolism model rabbit imaging findings

组别	影像表现			DEPI: 灌注缺损	右心增大
	肺叶纹理稀疏	肺叶磨玻璃表现	肺叶实变		
2h 组	12 叶			12 叶	0 只
1d 组		13 叶		13 叶	5 只
3d 组		9 叶		9 叶	4 只
7d 组			3 叶	3 叶	2 只

2.2 CT 表现、大体解剖及病理学检查

以肺叶为单位，分析 100 个肺叶 CT 平扫、CTPA 及 DEPI 表现（见表 1）。

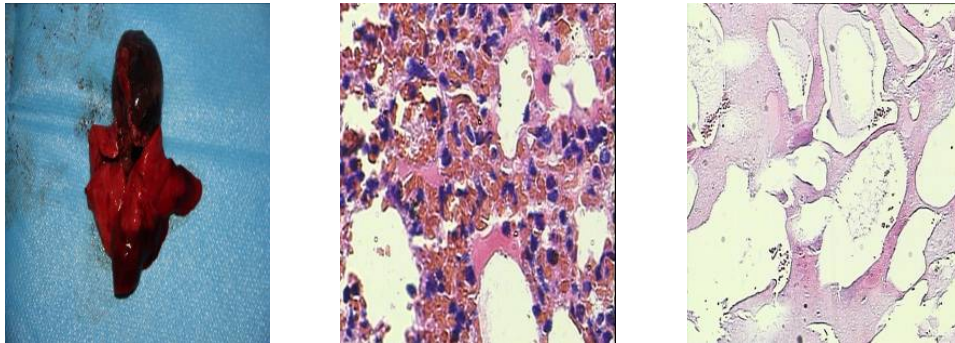
大体解剖及病理结果：2h 组可见肺组织呈鲜红色，镜下未见结构破坏及肺泡渗出；1d 组肺组织呈水肿、淤血、出血，镜下炎细胞轻度浸润；3d 组肺组织呈深红色，部分肺组织轻度坏死，镜下肺泡间隔增宽，大量炎细胞浸润，部分肺组织轻度坏死；7d 组肺组织呈暗红色实变坏死，肺动脉内可见长条形血栓，镜下肺泡腔被渗出物填充。



(a) 右肺中下叶纹理稀疏 (b) 右肺中下叶灌注缺损

图 2 同一只兔栓塞后影像表现

Fig.2 The same rabbit's images findings after the embolization



(a) 栓塞后大体标本 (b) 40 倍光镜下，肺泡腔内重度淤血 (c) 10 倍光镜下，肺组织内的明胶海绵

图 3 同一只栓塞兔病理改变

Fig.3 The same rabbit's pathological change after embolism

3 讨论

PE 是常见的血管性病变，亚段及以上水平肺栓塞常常会造成患者致命性伤害，因此及时正确的诊断为临床提供准确的思路非常重要。随着 CT 设备不断的更新换代，CT 的时间分辨率和空间分辨率日益提高，CTPA 检查成为诊断 PE 的重要影像手段，但远端肺动脉栓塞仍为 CTPA 的盲点，DEPI 可以显示远端肺小动脉栓塞所致的灌注缺损，但病理改变如何，目前研究报道较少。因此，对肺栓塞的影像表现及病理改变对照进行研究有重要意义。

本研究成功用新西兰兔经耳缘静脉注射明胶海绵制备肺栓塞模型，为进一步实验研究打下良好的基础。

3.1 实验动物的选择

犬或者猪因其躯体大、不易驯服、暴躁、饲养护理繁琐等缺点使其在今后的 PE 动物实验中的应用受到极大限制；然而具有体积小、性格温顺、生命力顽强等特点的新西兰兔在众多实验动物中作为首选。更为关键的因素是兔的纤溶系统也较其他动物更接近于人的纤溶系统^[8]，并且其无论是肺整体形态和肺各叶段分布的情况以及血管形态与人类的肺结构极其相似，因此，新西兰兔为研究血管疾病特别是 PE 的不二选择^[7]。

3.2 栓子的制备

在众多 PE 动物实验中，血凝块、微粒子、明胶海绵、玻璃体、胶原蛋白及气体等均曾经作为 PE 模型的栓子，目前被公认的最符合自身生理变化要求的栓塞物还是自体血栓，但是自体血栓的制备过程复杂，且栓子溶解较快，较容易影响模型的稳定性与制备的成功率。明胶海绵属于质轻软而多孔且没有表面抗原海绵状物，具吸水性，虽经较重的揉搓，不致崩碎，在水中不溶，进入血管后随着血液流动致血栓形成，制作出来的动物模型稳定。故本实验采用明胶海绵作为栓子。

3.3 新西兰兔肺栓塞模型的制造

以往制模实验解剖难度大，股静脉及腔静脉组织结构决定其穿刺难度大，又因术后伤口易并发感染。本实验模型的制造较以往有很大不同，采用从兔耳缘静脉注入明胶海绵，这在以往的模型制作方法中未出现过。因氯胺酮有良好的扩张血管的药理作用，而且有较好的剂量安全窗（2 mL 就可以达到较好的麻醉效果），故本研究采用氯胺酮麻醉，既能达到满意的麻醉效果，又能达到扩张血管的作用，使得实验可以顺利进行。

在实验中我们发现，应用水合氯醛腹腔注射麻醉，其剂量较难掌握，极易造成兔呼吸肌麻痹而死亡，且扩血管的效果远不及氯胺酮。

注入栓子时，将栓子搓实呈条状，然后用压力注射器快速注入家兔耳缘静脉，因耳缘静脉有周围皮肤组织包裹保护，故不易破裂。注入明胶海绵后迅速推注 10 mL 生理盐水，防止明胶海绵在未到达肺动脉前停滞于外周血管。本次实验组共发现 3 只新西兰兔肺动脉管腔内含明胶海绵，阳性率较低，分析可能有两个原因：①明胶海绵随血液流动的过程中，被血流打散，进入亚段肺动脉；②病理取材不满意。

3.4 制模方式的局限性

90% 以上 PE 栓子来源于下肢深静脉^[9]，而本实验制模方式采用耳缘静脉注入栓子，未模拟人体下肢深静脉血栓的病理生理过程^[10]，因此从耳缘静脉注入明胶海绵的制模方式其病理生理过程与从下肢深静脉注入明胶海绵的病理生理过程是否相似，还有待实验进一步证实。

总之，采用此方法建立的 PE 实验动物模型在操作上简便易行，便于进行影像检查。

参考文献

- [1] 陆再英, 钟南山. 内科学[M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 79-87.
Lu ZY, Zhong NS. Internal medicine[M]. 7 ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2008: 79-87. (in Chinese).
- [2] García-Sanz MT, Pena-álvarez C, López-Landeiro P, et al. Symptoms, location and prognosis of pulmonary embolism[J]. Revista Portuguesa de Pneumologia, 2014, (to appear).
- [3] 王辰. 肺栓塞[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2003.
Wang C. Pulmonary embolism[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2003. (in Chinese).
- [4] Mayo J, Thakur Y. Acute pulmonary embolism: From morphology to function[J]. Seminars in Respiratory Critical Care Medicine, 2014, 35(1): 41-49.
- [5] 吴颂红, 徐英进, 宋利宏, 等. 家兔急性肺血栓栓塞模型的制备及其影像表现[J]. 医学影像学杂志, 2007, 17(5): 462-464.
Wu SH, Xu YJ, Song LH, et al. Preparation of pulmonary artery embolism and imaging demonstrated in rabbits[J]. Journal of Medical Imaging, 2007, 17(5): 462-464. (in Chinese).
- [6] 宋光义, 胡茂青, 刀永功, 等. 家兔急性周围型肺栓塞影像模型的制备[J]. 实用放射学杂志, 2007, 23(2): 243-247.
Song GY, Hu MQ, Dao YG, et al. Preparation of pulmonary artery embolism in rabbits[J]. Journal of Practical Radiology, 2007, 23(2): 243-247. (in Chinese).
- [7] 张龙江, 吴新生, 赵艳娥, 等. 双源 CT 双能量肺灌注成像诊断急性肺栓塞的初步临床研究[J]. 临床放射学杂志, 2009, 28(4): 474-478.
Zhang LJ, Wu XS, Zhao YE, et al. Dual energy perfusion imaging using dual source CT in the diagnosis and clinical application of pulmonary embolism[J]. Journal of Clinical Radiology, 2009, 28(4): 474-478. (in Chinese).
- [8] Pallela VA, Thakur ML, Consigny RS, et al. Imaging thromboembolism with Tc-99m-labeled thromboembolism receptor analogs TP-1201 and TPI-1300[J]. Thrombosis Research, 1999, 93(40): 191-202.
- [9] Washington L, Goodman LR, Gonyo MB. CT for the thromboembolic disease[J]. Radiologic Clinics of North America, 2002, 40(4): 751-771.
- [10] Sullivan DM, Watts JA, Kline JA. Biventricular cardiac dysfunction after acute massive pulmonary embolism in the rat[J]. Journal of Applied Physics, 2001, 90(5): 1648-1656.

Dual-source CT in the Diagnosis of Acute Pulmonary Embolism Rabbit Experimental Study

LIAO Jian¹, ZHANG Xiao-qin^{2✉}, WANG Min,
ZHANG Kai, DONG Yu-qing, YUN Feng

1.Inner Mongolia Medical University Graduate School, Huhhot 010110, China

2.Department of Medical Imaging, Inner Mongolia People's Hospital, Huhhot 010017, China

Abstract: Study the feasibility of manufacturing the model of acute pulmonary embolism by injecting gelatin sponge from New Zealand rabbit ear margin vein by dual-source CT. Methods: 24 New Zealand rabbits divided into two groups: experimental group ($n=22$) and control group ($n=2$). In experimental group, we injected gelatin

sponge into rabbit's ear margin vein, and divided them into 2 hours, 1 day, 3 days, 7 days group. All proceed CTPA and lung perfusion examination before and after embolization. After the inspection, all rabbits put to death. Control group injected isotonic saline into rabbit's ear margin vein. After the inspection, all rabbits put to death. All groups put to pathological examination. Results: In the experimental group, 20 New Zealand rabbits molding success, 2 rabbits have not obtained data because of embolization excess and anesthesia excess, the success rate of 90%. Analysis on CT images of 100 lung lobes, In 2 hours group, there are 12 lung lobes texture sparse; in 1d and 3d groups there are 22 lung lobes in ground-glass attenuation; in 7d group there are 3 lung lobes consolidation. DEPI show low perfusion in experimental group. Pathological examination revealed: The lung tissue in 2 hours group was bright red, no structural damage and alveolar exudates; In 1 day group the lung tissue was edema, congestion, hemorrhage and inflammatory cell infiltration; The lung tissue in 3 day group was deep red, the alveolar interval broaden, a large number of inflammatory cells infiltration, some lung tissue necrosis; The lung tissue in 7 day group was dark red, lung tissue necrosis, the alveolar cavity is filled with exudates. The experimental group was found three New Zealand rabbit pulmonary artery lumen with gelatin sponge. Conclusions: Injection of gelatin sponge By the New Zealand rabbit ear margin vein production of acute pulmonary embolism animal model is simple operation, low cost, and high success rate. It is a experimental model which relatively easy to make in imaging studies of pulmonary embolism.

Keywords: PE; CTPA; DEPI; animal models



作者简介：廖健（1988—），男，内蒙古医科大学在读硕士研究生，主要从事 CT 诊断与研究，Tel:18650963690, E-mail:627593940@qq.com; 张晓琴[✉]（1963—），女，内蒙古自治区人民医院影像医学科主任、主任医师、硕士研究生导师，主要从事胸腹部 CT 影像诊断及介入治疗，Tel:13948610666, E-mail: xiaoqin1498@163.com。