

## • 实验研究 Experiment research •

## 犬急性大块肺动脉栓塞动物模型的建立

路军良, 杨 宁, 杨建平, 马俊山, 赵士军

【摘要】 目的 制作一种适合器械栓塞试验使用的犬急性大块肺栓塞动物模型。方法 7 只杂种犬, 体外制作动物自体血栓, 采用经皮股静脉穿刺置入导管, 选择性插入一侧肺动脉中央分支动脉后注入制作好的自体血凝块, 栓塞一侧肺动脉中央分支动脉, 栓塞前后检测血气、肺动脉压及肺动脉造影。实验存活动物于 12 h 后处死, 取两侧肺组织进行病理检查。结果 1 只注射血栓时造成两侧肺栓塞死亡, 1 只在栓塞 12 h 后肺动脉有部分再通; 其余各只均成功栓塞至靶肺动脉的中央分支动脉。结论 该方法制作急性大块肺栓塞的动物模型是可行和可重复的, 可以为相关试验提供急性大块肺动脉栓塞动物模型。

【关键词】 动物模型; 肺动脉栓塞

中图分类号: R543.2 文献标识码: B 文章编号: 1008-794X(2008)-03-0204-04

**The establishment of animal model of acute massive pulmonary embolism** LU Jun-liang, YANG Ning, YANG Jian-pin, MA Jun-shan, ZHAO Shi-jun. Department of Radiology, Chinese Academy of Medical Sciences Beijing Union Medical College Hospital, Beijing 100730, China

【Abstract】 **Objective** To find a way of establishing the model of acute massive pulmonary embolism in dog. **Methods** Seven dogs were selected with self-clots made outside the body transferring through a 10 F guiding catheter into the central branch of pulmonary artery via the femoral vein approach on one side and then under pressure monitor of pulmonary artery until the very branch of pulmonary artery was occluded. Blood gas and pulmonary arterial pressure were tested before and after the embolization. Pulmonary artery pressure was continuously monitored together with the examinations of angiography. The bilateral lung specimens were resected for histological examination 12 hours in average after the embolization for comparative study. **Results** One animal died of cardiogenic shock after clots injection; the other one presented with tachycardia and premature ventricular beat causing partial recanalization 12 h later. The others were occluded successfully in central branch of pulmonary artery and the pulmonary arterial pressure reached above 50 mmHg after occlusion. Pathologic examination showed the formation of red and mix thrombi within the vascular lumens. **Conclusions** This method for making acute massive pulmonary embolism animal model was reliable, feasible and reproducible, and could provide an animal model of acute massive pulmonary embolism for other correlative experiments. (J Intervent Radiol, 2008, 17: 204-207)

【Key words】 Animal model; Pulmonary embolism

长期以来利用自体血凝块制作肺栓塞的动物模型存在一定困难, 尤其是急性大块肺动脉栓塞动物模型的建立就更加困难, 主要是因为血凝块早期溶解, 造成肺动脉栓塞通常是短期的, 而且在大多数情况下不产生肺梗死。本研究的主要目的是在正常杂种狗成功建立急性大块肺动脉栓塞的动物模

型, 以期能为相关试验提供合适的动物模型。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验动物

选用杂种健康成年犬 7 只, 体重 18 ~ 24 kg, 雌雄不限。

### 1.2 实验方法

1.2.1 实验动物置备 实验犬术前禁食 12 h, 3%戊巴比妥钠 (30 mg/kg) 肌注麻醉。

1.2.2 血栓制作 Seldinger 法穿刺左侧股动脉, 成功后留置 5 F 导管鞘, 抽出 5 ml 动脉血后废弃, 然

作者单位: 100730 北京协和医院放射科 (路军良、杨 宁); 河北冀州人民医院 (杨建平、路军良); 唐山丰润区人民医院 (马俊山、赵士军)

通讯作者: 杨 宁

后使用 5 支 20 ml 注射器抽取犬自体新鲜动脉血 100 ml,最后顺导管推注生理盐水 150 ml 加青霉素 80 万 u, 每支注射器内与 1.2 ml 氨基己酸混匀,在室温下静置 30 min,待其自凝后放入 70℃水浴箱内水浴 10 min,然后放入冰箱冷藏备用。

1.2.2 动物模型制备 颈部切开暴露颈静脉后穿刺留置 5 F 导管鞘,插入 5 F Crobra 导管至肺动脉,用作术中肺动脉压力监测,右股静脉 Seldinger 法穿刺成功后引入 10 F 导管鞘,插入 10 F 导引导管,在超硬亲水导丝引导下超选入右肺动脉 (5 只犬),左肺动脉 (1 只犬)。取出冰箱冷藏备用的血栓,切成大小约为 10 mm × 10 mm × 40 mm 长条状,弃除血清后装入 10 ml 注射器。注射器注射乳头用剪刀修剪,并把乳头内径扩大到 3 mm 左右,经修剪后的注射器注射出的血栓呈圆柱状,直径可达 10 mm,反复经 10 F 导引导管注入栓子,栓塞时肺动脉压维持在 6.67 ~ 8.00 kPa (50 ~ 60 mmHg),一旦肺动脉平均压低于 6.67 kPa,再注入栓子,直至栓塞至肺动脉中央分支血管为止。

1.2.3 观察指标

1.2.3.1 血流动力学及血气指标: 栓塞前及栓塞后动态连续观察肺动脉压变化情况; 栓塞后 5、30 min,1,2,4 和 12 h 采血进行血气学相关指标检测。

1.2.3.2 影像学检查: 分别于栓塞前及栓塞后即刻,30、60 min,2,4,6 h 及处死前行肺动脉造影。

1.2.3.3 肺脏解剖及病理: 本组犬分别于 12 h 后采

用过量静脉内注射戊巴比妥钠溶液处死,处死前静脉给予肝素 5 000 u,制作病理标本。

1.3 统计学处理

采用重复测量设计资料的方差分析进行统计学处理,计量资料采用  $\bar{x} + s$  表示,α 水准取 0.05,  $P < 0.05$  有统计学意义,所有数据的处理和运算均是使用 PRISM 统计软件 (GraphPad, San Diego, CA, USA) 完成。

2 结果

2.1 症状和体征

7 只动物均于栓塞后出现呼吸浅快,15 min 后基本恢复正常水平,3 只伴打鼾,1 只在栓塞后死亡,1 只栓塞后心率加快,并伴有室性早搏,其他动物栓塞前后心率变化无明显差异。

2.2 实验性急性大块肺动脉栓塞的血流动力学及血气改变

急性栓塞后肺动脉压迅速升高,在栓塞停止后肺动脉压随时间的延长而逐渐降低,但所有实验动物在栓塞 6 h 后肺动脉压仍能维持在 30 mmHg 以上,与栓塞前对比仍有明显统计学差异, ( $P < 0.01$ , 表 1)。栓塞前后血氧饱和度下降变化有明显差异, ( $P < 0.05$ ), 但 5 h 后基本恢复至接近正常水平; 氧分压栓塞前后下降变化较血氧饱和度明显, ( $P < 0.01$ ), 恢复也较慢, 栓塞后 12 h 恢复至接近正常水平; 氧合血红蛋白变化基本同血氧饱和度一致 (表 2)。

表 1 肺动脉压变化表 (mmHg)

栓塞前	栓塞后即刻	15 min	30 min	1 h	2 h	4 h	6 h	12 h
18 ± 4.83	54.5 ± 3.11	52.3 ± 2.22	50.3 ± 2.22	45.8 ± 4.43	42.3 ± 2.63	39.8 ± 1.71	35.3 ± 4.50	30.8 ± 4.11

表 2 肺动脉栓塞前后实验动物各指标改变

指标	栓塞前	栓塞后即刻	栓塞后				
			1 h	2 h	3 h	5 h	12 h
SpO <sub>2</sub> (%)	100	89.1 ± 8.9	95.4 ± 2.4	97.3 ± 1.7	98.8 ± 0.9	99.1 ± 0.4	99.9 ± 0.3
PO <sub>2</sub> (mmHg)	91.2 ± 6.6	61.2 ± 13.4	67.5 ± 6.7	70.3 ± 4.5	71.2 ± 6.0	75.7 ± 6.6	82.3 ± 8.5
氧合血红蛋白 %	90.2 ± 0.5	81.2 ± 6.7	86.3 ± 0.8	88.6 ± 0.7	88.7 ± 1.5	89.4 ± 0.7	89.6 ± 1.3

2.3 心电图改变及影像学表现

栓塞后心率增快,但差异无统计学意义,R 波下降,S 波下降加深,ST 段抬高,T 波明显抬高,栓塞后很快 R,S 波及 T 波即可开始恢复,大约 25 min 左右可恢复至接近正常心电图。

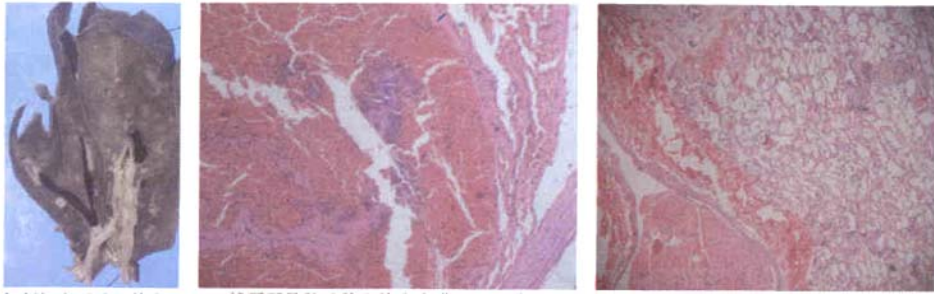
血管造影可见血栓栓塞至肺动脉中央分支血管的二级分支血管以上,栓塞之肺动脉血管内可见

不规则充盈缺损,血管远端闭塞,远端肺动脉分支消失。1 只动物在栓塞 12 h 后处死前行血管造影可见血管部分再通。

2.4 解剖及病理所见

解剖可见栓塞侧肺脏呈弥漫性充血肿胀,颜色呈暗红 (图 1),栓塞侧肺动脉血管主干内可见血栓充填,标本切面可见肺动脉内充满暗红色血栓。镜

下可见肺动脉血管内充满红色血栓及含蛋白样物质的混和血栓,血管周围肺组织内可见渗出性改变 (图 2)。



解剖标本可见气管旁肺 a 镜下可见肺动脉血管内充满红色血栓及含蛋白样物质的混和血栓,血管周围肺组织内可见渗出性改变  
动脉中央血管内充满暗 白色样物质的混和血栓  
红色血栓

图 1 栓塞后解剖标本

图 2 栓塞后肺动脉及肺组织病理改变

### 3 讨论

目前肺栓塞动物模型制作方法的报道已经不少,总结其方法主要有以下几方面。在动物选择方面,根据其研究的目的不同可以选择不同的动物,狗和猪等大型动物多用于一些影像学、血流动力学及一些治疗方法的临床应用前评价的研究方面<sup>[1,2]</sup>,而兔和大鼠等小动物多用于病理生理及一些静脉给药治疗肺栓塞的实验研究<sup>[3,4]</sup>,

在选择栓塞剂方面,主要利用一些体外异物如微粒子、玻璃体、球状物、明胶海绵等<sup>[5]</sup>,这些多用于对肺栓塞的基础病理生理及影像学研究。而对一些药物及祛栓治疗用的栓塞物必须要求是血凝块,而血凝块的制作有自体血凝块和异体血凝块 2 种<sup>[6-9]</sup>,自体血凝块是目前公认的最客观、最真实、最理想的栓子,因为其形成的过程与血管内血栓形成的过程相似。然而由于实验动物缺乏相应的血栓形成易患因素,自体血凝块在动物体内很容易自溶,因此目前在制作自体血凝块时经常加入凝血酶及氨基己酸等一些促凝血药物<sup>[7,9]</sup>,以期能使血栓更稳定,但经实验观察,此种方法制作的血栓自溶率还是很高。季颖群等<sup>[10]</sup>在一组肺栓塞模型制作研究中通过将自体血凝块予以不同温度的热处理,以期使纤维蛋白发生最低限度的变性,避免血块溶解,又能最大限度的保证血凝块原有性质,客观真实的模拟肺栓塞过程。实验结果证明 70℃水浴 10 min 的自体血凝块制备的急性肺栓塞模型最持久,稳定,与人类急性肺栓塞的病理生理过程和病理改变相比有一致性。本实验就参照该法,并结合其他血栓制作方法,即在血凝块形成过程中加入 6 氨基己酸以使血凝块更加稳定以制作本试验需要之血栓。

利用自体血凝块制作肺栓塞动物模型的制备方法目前主要可以分为 2 种,即体内血栓形成法和体外血栓形成法,前者由于其高自溶率及不易控制而未得到广泛应用<sup>[11,12]</sup>。而目前最常采用的是利用体外血栓形成法,体外制备血凝块后利用股静脉或颈静脉穿刺局部插入导管鞘后,把制作好的血栓利用导管鞘注射进去。此法比较简便,制作血栓的成功率也较高,也很接近临床肺动脉栓塞时血栓脱落的情况,但其栓塞的靶动脉不易控制,往往在形成大块肺栓塞时,动物死于两侧肺动脉栓塞,动物死亡率较高<sup>[8,13]</sup>。

目前大块肺动脉栓塞动物模型的制作一直是个难题,相关的报道也不多,尤其利用导管选择性栓塞靶动脉制作急性大块肺动脉栓塞的方法。考虑主要为未能制作出不易自溶的体外血栓及把有效直径的血栓注入到靶动脉。一般方法注入到靶动脉后的血栓由于直径较小而是从血管的远端较细血管叠加上,当远端血管堵塞后栓塞近段主干将会有很大困难,本实验通过改进血栓注射方法,通过把专用注射器乳头扩大后注射出的血栓直径可较未扩大注射器注射出的血栓直径增大 3 倍以上,本实验利用大口径导管超选入靶血管后可以定向栓塞,可以控制栓塞的程度。我们在栓塞中总结的经验就是注射血栓速度不宜太快,肺动脉压可以控制在 50 ~ 60 mmHg,这样就可以避免血栓反流至对侧肺动脉及肺动脉压上升过快而导致动物死亡。

利用本方法制作急性大块肺动脉栓塞模型比较安全可行,可以为一些针对治疗急性大块肺动脉栓塞治疗方法的实验研究提供动物模型,尤其是为目前正在开展研究的大量肺动脉祛栓器械临床前

的测试提供了较好的动物模型,其优点就是肺动脉栓塞的可控性强,安全,成功率高,动物模型的制作更有利于标准化操作。缺点就是操作比较复杂,有一定的技术难度,对设备和操作者要求均较高,因此不建议把其作为一种常规肺动脉栓塞模型的制作方法。

#### [参考文献]

- [1] 米宏志,王金城,房芳.肺栓塞时肺灌注显像与肺动脉造影对比动物实验研究[J].心血管病杂志,2001,2:103-105.
- [2] Dias-Junior CA, Tanus-Santos JE. Hemodynamic effects of sildenafil interaction with a nitric oxide donor compound in a dog model of acute pulmonary embolism[J]. Life Sci, 2006, 79: 469-474.
- [3] 刘秀文,汤仲明,梁心平,等.重组葡激酶对兔实验性肺栓塞的溶栓作用[J].药学报,1998,33:801-806.
- [4] Deywer NA. Experimental pulmonary embolism: effects of the thrombus and attenuation of pulmonary artery injury by low-molecular-weight heparin[J]. J Vasc Surg, 2006, 44: 914.
- [5] Altes TA, Mai VM, Munger TM, et al. Pulmonary embolism: comprehensive evaluation with MR ventilation and perfusion scanning with hyperpolarized helium-3, arterial spin tagging, and contrast-enhanced MRA[J]. JVIR, 2005, 16: 999-1005.
- [6] Stein PD, Sabbah HN, Basha MA, et al. Mechanical disruption of pulmonary emboli in dogs with a flexible rotating-tip catheter (Kensey catheter)[J]. Chest, 1990, 98: 994-998.
- [7] Wildberger JE, Klotz E, Ditt H, et al. Multislice computed tomography perfusion imaging for visualization of acute pulmonary embolism: animal experience[J]. Eur Radiol, 2005, 15: 1378-1386.
- [8] Kucher N, Windecker S, Banz Y, MD, et al. Percutaneous catheter thrombectomy device for acute pulmonary embolism: in vitro and in vivo testing[J]. Radiology, 2005, 236: 852-858.
- [9] 李永忠,李坤成,蒋涛,等.三维增强磁共振肺动脉血管造影诊断急性肺栓塞的试验研究[J].中华放射学杂志,2000,34:223-227.
- [10] 季颖群,高鹤立,张中和.家兔自体血凝块制备肺栓塞模型的探讨[J].实验动物科学与管理,2001,18:1-4.
- [11] Deywe R, Nicholas A. Experimental pulmonary embolism: effects of the thrombus and attenuation of pulmonary artery injury by low-molecular-weight heparin[J]. J Vasc Surg, 2006, 44: 914.
- [12] 崔宝奎,钟梅.实验性肺栓塞模型的制备[J].医学综述,2003,9:220-221.
- [13] 陈永利,张敬霞,袁志明,等.实验性急性血栓性肺栓塞动物模型的建立[J].天津医科大学学报,2003,9:4-6.

(收稿日期:2007-11-02)

作者：[路军良](#), [杨宁](#), [杨建平](#), [马俊山](#), [赵士军](#), [LU Jun-liang](#), [YANG Ning](#), [YANG Jian-ping](#), [MA Jun-shan](#), [ZHAO Shi-jun](#)

作者单位：[路军良, LU Jun-liang \(100730, 北京协和医院放射科; 河北冀州人民医院\)](#), [杨宁, YANG Ning \(北京协和医院放射科, 100730\)](#), [杨建平, YANG Jian-ping \(河北冀州人民医院\)](#), [马俊山, 赵士军, MA Jun-shan, ZHAO Shi-jun \(唐山丰润区人民医院\)](#)

刊名：[介入放射学杂志](#) **ISTIC PKU**

英文刊名：[JOURNAL OF INTERVENTIONAL RADIOLOGY](#)

年, 卷(期): 2008, 17(3)

被引用次数: 0次

## 参考文献(13条)

1. 米宏志, 王金城, 房芳 [肺栓塞时肺灌注显像与肺动脉造影对比动物实验研究](#)[期刊论文]-[中华心血管病杂志](#) 2001(02)
2. Dias-Junior CA, Tanus-Santos JE [Hemodynamic effects of sildenafil interaction with a nitric oxide donor compound in a dog model of acute pulmonary embolism](#) 2006
3. 刘秀文, 汤仲明, 梁心平 [重组葡激酶对兔实验性肺栓塞的溶栓作用](#) 1998
4. Deywer NA [Experimental pulmonary embolism: effects of the thrombus and attenuation of pulmonary artery injury by low-molecular-weight heparin](#) 2006
5. Altes TA, Mai VM, Munger TM [Pulmonary embolism: comprehensive evaluation with MR ventilation and perfusion scanning with hyperpolarized helium-3, arterial spin tagging, and contrast-enhanced MRA](#) 2005
6. Stein PD, Sabbah HN, Basha MA [Mechanical disruption of pulmonary emboli in dogs with a flexible rotating-tip catheter \(Kensey catheter\)](#) 1990
7. Wildberger JE, Klotz E, Ditt H [Multislice computed tomography perfusion imaging for visualization of acute pulmonary embolism: animal experience](#) 2005
8. Kucher N, Windecker S, Banz Y [Percutaneous catheter thrombectomy device for acute pulmonary embolism: in vitro and in vivo testing](#) 2005
9. 李永忠, 李坤成, 蒋涛 [三维增强磁共振肺动脉血管造影诊断急性肺栓塞的试验研究](#)[期刊论文]-[中华放射学杂志](#) 2000
10. 季颖群, 高鹤立, 张中和 [家兔自体血凝块制备肺栓塞模型的探讨](#)[期刊论文]-[实验动物科学与管理](#) 2001
11. Deywe R, Nicholas A [Experimental pulmonary embolism: effects of the thrombus and attenuation of pulmonary artery injury by low-molecular-weight heparin](#) 2006
12. 崔宝奎, 钟梅 [实验性肺栓塞模型的制备](#)[期刊论文]-[医学综述](#) 2003(09)
13. 陈永利, 张敬霞, 袁志明 [实验型急性血栓性肺栓塞动物模型的建立](#)[期刊论文]-[天津医科大学学报](#) 2003

## 相似文献(10条)

1. 学位论文 [路军良 国产机械祛栓器械治疗急性肺动脉栓塞的实验研究](#) 2007  
第一部分犬急性大块肺动脉栓塞动物模型的建立。  
目的: 制作一种适合本试验要求的急性大块肺栓塞的动物模型。  
材料与方法: 选择6只杂种犬, 随机选取1只为预试验用; 剩余5只为试验组。首先穿刺一侧股动脉留置导管鞘, 经导管鞘使用20ml注射器抽取20ml犬自体新鲜动脉血共100ml, 每只注射器内与1.2ml氨基己酸(EACA)混匀, 在室温下静置30min, 待其自凝后放入70℃水浴箱内水浴10min, 然后放入冰箱冷藏备用。经股静脉穿刺后置入10F引导导管选择性插入一侧肺动脉中央分支动脉后在动态肺动脉压检测下注入制作好的自体血凝块, 栓塞一侧肺动脉中央分支动脉, 建立急性大块肺栓塞动物模型。并分别于栓塞后即刻, 1小时, 2小时, 3小时, 5小时, 12小时采血测定血气变化; 和动态连续观察肺动脉压变化; 分别于栓塞前及栓塞后行肺动脉造影。试验存活动物于12小时后处死, 处死后迅速开胸取两侧肺组织进行病理取材。  
结果: 栓塞后各栓塞动物呼吸浅快, 主动脉搏压下降, 1只注射血栓时造成两侧肺栓塞死于心源性休克, 其它各只症状持续30~50分钟后均缓解, 1只出现栓塞后心率加快, 并伴有室性早搏; 1只在栓塞12小时后造影可见被栓塞肺动脉有部分再通; 其余各只均成功栓塞至靶肺动脉的中央分支动脉。肺动脉压在肺动脉栓塞后可以迅速升高到50mmHg以上, 在随栓塞停止后会逐渐缓慢下降, 所有动物模型肺动脉压在栓塞6小时后仍能维持在30mmHg以上; 血氧



饱和度、氧分压及氧合血红蛋白含量在栓塞后均迅速降低，在栓塞停止后血气分析显示这些血气指标可缓慢回升，12h后部分可恢复至正常水平；病理可见肺动脉内为红色及混和血栓充填。

结论：本方法制作急性大块肺栓塞的动物模型是成功的，可以作为本试验的动物模型使用。

第二部分：体外栓栓实验。

目的：评测本器械破碎及抽吸血栓的可行性及与单纯导管抽吸对比栓栓效果。

材料与方法：血栓制作同第一部分；试验是在浸在治疗盘中的透明塑料管内进行的，管的一端利用金属丝结扎为90％的狭窄，将在体外制作好的血栓放入管内狭窄的上端，分为两组，试验组为使用栓栓导丝，对照组为单纯使用导管抽吸，每组分别进行10次抽吸，计录每组抽吸时间，抽吸出的液体总数，最后做统计学处理。

结果：试验组平均干预时间为24秒，试验过程中未发生一次血栓阻塞导管现象，可以一次完成栓栓过程，收集的液体平均数量是35毫升；单纯抽吸组平均干预时间为31秒，总共发生血栓阻塞导管10次，收集的液体平均数量为36毫升。

结论：本器械利用栓栓导丝能明显减少了血栓阻塞栓栓导管，可以简化操作过程，缩短栓栓时间。

第三部分：动物体内栓栓的初步实验。

目的：检测本器械在动物体内应用的栓栓效能及操作的可行性和安全性。

材料与方法：杂种犬7只，选用1只为预试验组；剩余6只为试验组。动物模型制作同论文第一部分，分别制作右肺动脉栓塞动物模型4只，左肺动脉栓塞动物模型2只，模型制作成功半小时后开始进行栓栓，入路分别采取经右股静脉3只，左侧股静脉1只，右侧颈内静脉1只。导管到达靶血管并经造影证实后开始栓栓。记录栓栓时间和抽出血流量。并于栓栓即刻行血管造影，肺动脉压测定；血气测定；随机选择一只在栓栓前后及栓栓后行CTPA检查；肺动脉压连续观察2小时；血气分别于栓栓前后及栓栓后即刻及1小时和2小时分别测定一次。动物在栓栓2小时死后开胸取两侧肺组织进行病理取材。

结果：一只在制作模型后栓栓导管尚未进入靶动脉时死于心源性休克，一只在栓栓过程中损伤肺动脉引起出血死亡，其它各只均顺利完成本试验，平均栓栓干预时间为2.4min，收集的血液平均为84ml；血管造影可见中央肺动脉基本通畅，但远端分支内血栓清除欠佳。CT肺动脉重建与血管造影情况基本一致，栓塞肺动脉周围可见有渗出。栓栓后肺动脉压均可在栓栓后大部降至正常水平；血氧饱和度、氧分压及氧合血红蛋白在栓栓后也大部恢复至正常水平；病理切片显示栓栓后被栓塞中央动脉腔通畅，偶可见少量残余血栓，远端细小动脉内可见血栓充盈，血管周围肺组织内可见渗出淤血改变。

结论：本试验证实本器械在急性大块肺栓塞的栓栓治疗中是可行的，基本上是安全的，可以做为治疗急性大块肺动脉栓塞的器械进一步进行改进和研究。

2. 学位论文 蒋燕妮 急性亚段肺动脉栓塞动物模型制备和影像诊断比较研究 2006

目的：1. 运用介入栓塞技术建立一种能用于影像学诊断的猪急性亚段肺动脉栓塞模型，并评价其技术上的可行性和准确性；2. 比较多层螺旋CT肺动脉造影不同层厚对亚段肺动脉栓塞的显示能力；3. 以肺动脉血管铸型标本为金标准，比较多层螺旋CT肺动脉造影、数字减影X线肺动脉造影对亚段肺动脉栓塞的显示能力。

方法：1. 5只家猪经右侧颈外静脉注入若干聚氯乙烯(PVC)栓塞剂(直径2-3mm)，栓塞前后分别做DSPA和CTPA。栓塞成功后24小时内处死动物，取出完整猪肺组织。经肺动脉主干注入适量铸型剂(32. 8%树脂溶液)行血管铸型；2. 5只家猪，均用1. 0mm准直扫描进行CT肺动脉造影，分别用1. 0mm/0. 5mm(层厚/层间距)(A组)，2. 0mm/1. 0mm(B组)，3. 0mm/1. 5mm(C组)重建，记录每只家猪3种不同重建层厚显示亚段肺动脉栓塞的敏感性和阳性预测值；3. 5只家猪，分别进行数字减影X线肺动脉造影、多层螺旋CT肺动脉造影和肺动脉血管铸型，多层螺旋CT肺动脉造影图像分别用1mm、2mm、3mm层厚重建，记录每只家猪3种不同方法检测亚段肺动脉栓子的敏感性和阳性预测值。

结果：1. 5只猪全部成功制作急性亚段肺动脉栓塞模型，在DSPA图像上，亚段肺动脉栓塞表现为相应区域的肺动脉分支数减少；在CTPA图像上，亚段肺动脉栓塞表现为相应肺动脉内的充盈缺损；血管铸型标本上可见相应肺动脉内有栓塞剂，远端分支中断；2. A，B，C组数据显示亚段肺动脉栓塞的敏感性和95%可信区间分别为93. 02% (82. 45-101. 43%)，83. 72% (74. 69-91. 75%)，83. 72% (75. 69-91. 19%)，3组间无显著性差异(P>0. 05)。A，B，C组数据显示亚段肺动脉栓塞的阳性预测值和95%可信区间分别为78. 43% (66. 41-88. 95%)，83. 72% (80. 92-87. 15%)，90. 00% (81. 65-97. 52%)，A组与C组间有显著性差异(P<0. 05)，B组与A组和C组均无显著性差异(P>0. 05)；3. 不同方法显示亚段肺动脉栓子敏感性分别为88% (95%CI，86-90%) (DSPA组)，93% (95%CI，88-97%) (CTPA1mm组)，85% (95%CI，81-89%) (CTPA2mm组)，85% (95%CI，82-89%) (CTPA3mm组)。数字减影X线肺动脉造影、多层螺旋CT肺动脉造影诊断亚段肺动脉栓子的敏感性没有显著性差异(P>0. 05)，CTPA1mm层厚敏感性高于2mm和3mm组(P<0. 05)。不同方法显示亚段肺动脉栓子阳性预测值分别为82% (95%CI，80-86%) (DSPA组)，82% (95%CI，75-87%) (CTPA1mm组)，84% (95%CI，81-87%) (CTPA2mm组)，88% (95%CI，84-92%) (CTPA3mm组)。数字减影X线肺动脉造影、多层螺旋CT肺动脉造影诊断亚段肺动脉栓子的阳性预测值没有显著性差异(P>0. 05)。肺动脉血管铸型标本栓子检出率最高，达100%。

结论：1. 介入栓塞技术制作猪急性亚段肺动脉栓塞模型具有操作简单，栓塞可靠，创伤小易存活等优点，为亚段肺动脉栓塞早期诊断和治疗的研究提供了一种理想的方法；2. 多层螺旋CT肺动脉造影1. 0mm、2. 0mm、3. 0mm重建层厚对亚段肺动脉栓塞均有良好的显示率，可作为四层和四层以上螺旋CT肺动脉造影的成像参数；3. 数字减影X线肺动脉造影、多层螺旋CT肺动脉造影对于急性亚段肺动脉栓塞的诊断没有显著性差异；多层螺旋CT肺动脉造影可以取代数字减影X线肺动脉造影，成为急性肺动脉栓塞诊断的首选且可靠的检查方法。

3. 学位论文 韩京旭 实验性兔肺动脉栓塞中osteoglycin及PICP水平的变化及意义 2009

目的：研究表明肺栓塞导致肺损伤，主要表现在肺血流异常，肺的微循环血管渗透性增加，肺血管阻力明显增高，血管内皮细胞形态功能受损，通透性增加，肺含水量增加从而导致肺氧合功能障碍。但是有关肺栓塞对肺间质的影响甚少见报道。本研究通过HE、透射电镜、Masson染色观察肺形态学变化；酶联免疫法测定肺组织匀浆中osteoglycin (OGN) 和Ⅰ型前胶原羧基端肽 (carboxyterminal propeptide of type I procollagen, P I CP) 的含量表达变化，进一步探讨肺栓塞过程中肺的间质性改变。<br>

方法：选取健康新西兰大白兔48只，体重3. 0~3. 5kg，雌雄不拘。将Berman球囊漂浮导管的球囊置于左下肺动脉开口处，充盈球囊，堵塞左下肺动脉，建立兔肺动脉栓塞模型。随机分为6组：（1）假手术组（n=8），（2）肺动脉栓塞1h组（n=8），（3）肺动脉栓塞4h组（n=8），（4）肺动脉栓塞8h组（n=8），（5）肺动脉栓塞12h组（n=8），（6）肺动脉栓塞24h组（n=8），各组动物分别于相应时间点处死，取左下肺组织留取各种待测标本。通过HE、透射电镜、Masson染色观察肺组织及肺间质形态学变化；采用酶联免疫法测定肺组织匀浆中osteoglycin、P I CP的含量变化。<br>

结果：（1）肺组织病理改变：光镜下HE染色结果显示：肺栓塞后肺组织呈现弥漫性病变，并且随栓塞时间的延长病理改变逐渐加重；透射电镜显示肺栓塞后兔肺组织病理损害显著，Ⅱ型肺泡上皮细胞表面微绒毛数量显著减少，嗜银性板层小体显著减少，线粒体大部分嵴和少部分膜融合，模糊不清或缺失；肺栓塞12h时可见间质胶原纤维增生，24h时质胶原纤维增生更明显。（2）Masson染色结果：假手术组兔肺组织上皮细胞之间、血管周围有少量胶原纤维；肺栓塞1h、4h、8h组与假手术组相似，胶原纤维的量和分布均无显著变化。肺栓塞12h、24h组与假手术组相比较，胶原纤维在肺组织上皮细胞之间、血管周围分布的明显增加。（3）肺组织匀浆中osteoglycin (OGN) 的含量变化：兔肺栓塞后，肺组织匀浆中OGN的蛋白水平逐渐下降。与假手术组比较，栓塞1h、4h、8h组OGN蛋白含量略下降，但无统计学意义（10. 72±1. 06，10. 18±0. 82，9. 79±0. 68，P>0. 05）；栓塞12h、24h组OGN蛋白含量明显下降，有统计学意义（9. 09±0. 43，8. 21±0. 57，P<0. 05）。（4）肺组织匀浆中P I CP的含量变化：兔肺栓塞后，肺组织匀浆中P I CP的蛋白水平逐渐增高。与假手术组相比较，栓塞1h、4h、8h组P I CP蛋白水平略增高，但无统计学意义（2. 95±0. 35，3. 18±0. 52，3. 42±0. 51，P>0. 05. ）；栓塞12h、24h组P I CP蛋白水平明显增高，有统计学意义（3. 86±0. 25，4. 28±0. 32，P<0. 05）。<br>

结论<br>

1. 本实验以新西兰大白兔，通过介入方法使用Berman球囊漂浮导管成功制备肺栓塞动物模型，具有栓塞率高、可控制性强、重复性好的优点，是基础研究的理想动物模型。<br>

2. 光镜下HE染色结果显示：肺栓塞后肺组织呈现弥漫性病变，并且随栓塞时间的延长病理改变逐渐加重；肺透射电镜超微结构变化提示：肺栓塞中存在Ⅱ型肺泡上皮细胞和线粒体等肺实质损害，并且随着栓塞时间的延长可见间质胶原明显增生；Masson染色结果显示：肺栓塞12h、24h组假手术组相比较，胶原纤维在肺组织上皮细胞之间、血管周围分布的量明显增加，提示存在有肺间质性改变。<br>

3. 肺组织匀浆中osteoglycin (OGN)、P I CP含量的变化提示肺栓塞过程中随着栓塞时间的延长胶原降解代谢降低、胶原合成增加，两者共同作用引起肺的间质性改变

4. 期刊论文 [蒋燕妮, 王德杭, 俞同福, 杨正强, 刘圣, 周春高 介入栓塞技术制作猪急性亚段肺动脉栓塞模型 -江苏医](#)

[药](#)2006, 32(5)

目的通过家猪急性亚段肺动脉栓塞模型的制备并与DSA介入下肺动脉造影(DSAPA)和增强多排螺旋CT肺动脉造影(CTPA)及肺动脉血管铸型标本的对照研究,验证介入栓塞技术制作亚段肺动脉栓塞模型的可行性和准确性。方法 5头家猪经右侧颈外静脉注入若干聚氯乙烯(PVC)栓塞剂(直径2~3 mm),栓塞前分别做DSAPA和CTPA,栓塞成功后24 h内处死动物,取出完整猪肺组织,经肺动脉主干注入适量铸型剂(32.8%树脂溶液)行血管铸型。结果亚段肺动脉栓塞,在DSAPA图像上表现为相应区域的肺动脉分支数减少;在CTPA图像上表现为相应肺动脉内的充盈缺损;血管铸型标本相可见相应肺动脉内有栓塞剂,远端分支中断。结论介入栓塞技术制作猪急性亚段肺动脉栓塞模型具有操作简单,栓塞可靠,创伤小,易存活等优点,为亚段肺动脉栓塞早期诊断和治疗提供了一种理想的方法。

5. 学位论文 [王峰 机械法栓治疗急性肺血栓栓塞症实验和临床研究 2006](#)

目的:肺动脉栓塞是1种多发病和常见病,近年来在临床工作中已逐渐被重视。大面积肺动脉栓塞导致血液动力学改变的患者死亡率超过30%,约2/3患者于发病第1小时内死亡。国外尸检研究报告因肺动脉栓塞死亡的患者70%被误诊。所以,对急性肺动脉栓塞患者采取快速有效的诊断与治疗显得尤为重要。介入治疗急性肺动脉栓塞具有创伤小、起效快、死亡率低的优越性,同时可行肺动脉造影确定诊断,故成为临床可选择的治疗方法。目前,国内外对介入治疗的具体方法的治疗效果仅局限于临床回顾性研究,尚无大样本的比较分析。并且还没有1种理想的器械在短时间内能迅速祛除肺动脉内血栓,本课题实验研究利用自体血栓建立犬的急性肺动脉栓塞模型,比较经导管机械法栓(HTD)、经导管肺动脉内局部溶栓和经导管机械法栓联合局部溶栓对血液动力学和影像学改变的影响。依据实验结果,在临床工作中应用HTD血栓消融器治疗急性肺动脉栓塞的病人,比较手术前后的动脉血氧分压和肺动脉平均压,探讨临床疗效,论证HTD血栓消融器是否是目前比较理想的肺动脉血栓祛除器械,为临床规范化治疗急性肺动脉栓塞提高依据。

材料和方法:1.急性肺动脉栓塞动物模型的制作。实验动物为杂种犬,静脉采血50~80ml,加入含凝血酶500单位的平皿中静置,制成10×10×8mm3大小的血块。经股静脉入路,人8F金属鞘于肺动脉,将血块经金属鞘注入,造影观察肺动脉栓塞情况,维持肺动脉压在50~60mmHg。31只杂种犬,有28只成功建立了急性肺动脉栓塞的动物模型。

2.机械法栓治疗急性肺动脉栓塞的实验研究。28只杂种犬经数字法随机分为4组,机械法栓治疗组、局部溶栓治疗组、机械法栓联合局部溶栓治疗组和对照组各7只。用犬的自体血栓建立急性肺动脉栓塞模型,分别采用经导管机械法栓(helix thrombectomy device, HTD)、尿激酶(UK)局部溶栓、机械法栓联合尿激酶及生理盐水治疗。监测肺动脉平均压(PAMP)、主动脉收缩压(SBP)、血气及肺动脉造影情况。术后取动物肺组织行病理检查。

3.HTD血栓消融器在急性肺动脉栓塞中的临床应用。对12例急性肺动脉栓塞的病人行HTD血栓消融术。通过血管造影、临床症状缓解及并发症及肺动脉平均压和血氧分压的变化,探讨HTD血栓消融器的临床疗效。

结果:1.31只杂种犬,有28只成功建立急性肺动脉栓塞模型。

2.动物实验在各组中,肺动脉平均压(PAMP)30min,CTL组为33.5±3.38,UK组29.00±3.96,HTD组29.39±3.17,HTD+UK组

25.24±3.04,q=6.88,p=0.002;60min,CTL组为33.19±3.54,UK组28.79±3.96,HTD组24.44±3.70,HTD+UK组

23.57±4.57,q=8.73,p=0.000;120min,CTL组为31.50±3.75,UK组26.43±4.04,HTD组22.00±3.62,HTD+UK组17.86±3.26,q=17.78,p=0.000。

治疗30min、60min和120min与对照组同时相的PAMP相比均明显降低,差异有统计学意义(P<0.05)。HTD组于治疗后120min与UK组同时相PAMP相比差异有统计学意义(P<0.95)。HTD+UK组治疗后30min和120min较UK组和HTD组同时相的PAMP降低更为明显(P<0.05);治疗60min与UK组差异有统计学意义(P<0.05)。

治疗后的肺动脉造影表现为阻塞的肺动脉血流完全或不完全再通;充盈缺损减小;相应肺组织血流完全或不完全恢复。病理检查:(1)对照组:所见栓塞部位与肺动脉造影结果一致。光学显微镜下,肺动脉血管内可见血栓,肺组织大片出血灶,部分肺泡腔内大量红细胞。(2)治疗组:肺出血轻,肺泡腔内少量红细胞。HTD操作的相应肺动脉内膜轻微损伤。

3.应用HTD血栓消融器治疗12例急性肺动脉栓塞的病人,术后PAMP较术前有明显差异,t值为0.016,p<0.001;术后PaO2较术前有明显增加,t值为-0.023,p<0.001。没有出现血管损伤及肾功能衰竭等并发症。

结论:1.本实验犬的急性肺栓塞模型制作方法简便,可为临床观察肺栓塞病理生理学、影像学和急性肺栓塞的治疗研究提供可靠的实验模型。

2.HTD消融器具有明确的法栓和血管再通能力,对血管内膜损伤轻微,是临床治疗急性肺栓塞可选择的器械之一,尤其在伴有溶栓禁忌的情况下可选择HTD法栓治疗。

3.本实验结果表明经导管肺动脉内局部溶栓可降低肺动脉压,改善血液动力学,具用药剂量少、起效快、并发出血可能性小的优势。

4.HTD消融器法栓联合局部溶栓的疗效明显优于单独经导管肺动脉内局部溶栓或HTD消融器法栓治疗,具较高的安全性。

5.HTD临床应用表明,是比较理想的肺动脉血栓祛除装置,结合局部溶栓,可以在最短的时间内开通肺动脉,减轻右心负荷,抢救病人的生命。

6. 期刊论文 [路军良, 杨宁, 赵士军, 马俊山, 杨建平, LU Jun-liang, YANG Ning, ZHAO Shi-jun, MA Jun-shan, YANG](#)

[Jian-ping 自制机械法栓器械治疗急性大块肺动脉栓塞的实验研究 -介入放射学杂志](#)2008, 17(4)

目的 检测自制机械法栓器在动物体内应用的法栓效能、可行性和安全性。方法 杂种犬7只,采用经股静脉插管至一侧肺动脉主干后注入血栓制作急性大块肺动脉栓塞模型,模型制作成功半小时后开始进行法栓,入路分别采取经右股静脉5只,左股静脉、右侧颈内静脉各1只。记录法栓时间和抽出血流量;并行血管造影,肺动脉压测定;血气测定;动物在法栓2 h后处死。结果 1只犬在法栓过程中损伤肺动脉引起出血死亡,6只均顺利完成本实验。平均法栓干预时间为2.4 min,收集的血液平均为84 ml;法栓后中央肺动脉基本通畅;肺动脉压均可降至正常水平;血气也大部恢复正常水平;病理切片显示法栓后被栓塞中央肺动脉腔通。结论 实验初步证实本器械在急性大块肺动脉的栓治术中是可行的,基本上安全。

7. 期刊论文 [李雯, 时高峰, 王文秀, 白洪忠, 王新举, 张莹, 郝蒙 家兔肺动脉栓塞模型的制备 -河北医药](#)2010, 32(9)

目的 通过建立家兔肺动脉栓塞动物模型,来评价64层螺旋CT诊断肺动脉栓塞的价值。方法 成年健康中国大耳白兔10只,体重2.5~3.5 kg,抽取耳缘静脉血1 ml制备自体血栓,建立肺动脉栓塞模型后进行64排螺旋CT肺血管造影(64-SCTPA)数据采集。结果 10只实验兔其中1只由于栓塞过量未取得数据,其余9只实验兔均成功地制备肺栓塞动物模型。家兔动脉直径相差较大,膈叶动脉与尖叶动脉,心叶动脉及右肺中间叶动脉同为3级动脉,但直径存在较大差异(P<0.05)。CT肺动脉造影共检出肺动脉直径171支,肺动脉直径>3.0 mm 肺动脉45支,2.0~3.0 mm肺动脉 18支,1.5~2.0 mm肺动脉 36支,<1.5 mm肺动脉 72支。家兔叶、段级肺动脉同级动脉直径存在显著差异,并且差异具有统计学意义(P<0.05)。结论 家兔肺栓塞模型是一种方便经济、安全有效的方法,为肺栓塞动物模型的制作提供了一种可行的方案。64SCTPA是一种无创、高敏感性血管成像技术,可清晰显示直径>1.5 mm的5~6级肺动脉分支。用热处理后的自体血凝块夹杂线头标记物作栓塞剂,安全稳定。

8. 学位论文 [王素燕 实验性兔急性肺动脉栓塞血浆中t-PA, PAI-1, vWF水平的变化 2007](#)

目的:肺栓塞(pulmonary embolism, PE)是内源性或外源性栓子堵塞肺动脉及其分支引起肺循环障碍的临床和病理生理综合征。目前对PE的病理生理学改变已进行了广泛深入的研究,其病理生理学变化复杂多变,主要影响呼吸系统、血流动力学及血管内皮功能等,从而产生一系列心肺功能异常及血管内皮功能改变。有文献报道,组织纤溶酶原激活物(t-PA)、纤溶酶原激活物抑制物(PAI-1)可通过对机体纤溶系统功能的调节从而在冠心病、脑卒中等疾病的发病机制中发挥重要作用。在PE的发病过程中,有关t-PA和PAI-1的研究,目前也有少数报道,研究结果不尽相同。血管性血友病因子(vWF)是内皮细胞受到损伤后释放的一种物质,与血小板的激活和促凝血有关,通常被认为是内皮细胞损伤的标志物。本研究通过建立兔急性肺栓塞(APE)的动物模型,检测在APE前后不同时相血浆t-PA、PAI-1、vWF的水平变化,探讨内皮细胞损伤和血液的纤溶系统的功能变化。

方法:选取健康新西兰白兔24只,体重2.5~3.5kg,雌雄不拘。将Berman球囊漂浮导管的球囊置于左下肺动脉开口处,充盈球囊,堵塞左下肺动脉,建立肺动脉栓塞模型。随机分为4组:(1)对照组(n=6),(2)假手术组(n=6),(3)肺动脉栓塞1h组(n=6),(4)肺动脉栓塞2h组(n=6),各组动物分别于栓塞前、栓塞1h、栓塞2h抽取静脉血,抗凝、离心、取上清液,分装后放入-20℃保存,采用酶联免疫法测定t-PA, PAI-1, vWF的含量,采用SPSS 10.0版统计软件处理数据。

结果:(1)血浆中t-PA的含量变化:肺栓塞1h组在栓塞1h的t-PA的含量明显高于栓塞前,对照组,假手术组,有统计学意义(P<0.05)。肺栓塞2h组在栓塞1h、2h时的t-PA的含量均明显高于栓塞前,对照组,假手术组,有统计学意义(P<0.05),尽管在2h时要高于1h,但是1h、2h之间并无统计学意义。

(2)血浆中PAI-1的含量变化:肺栓塞1h组的PAI-1的含量在栓塞1h时升高,与栓塞前,对照组,假手术组比较无统计学意义。肺栓塞2h组在1h、2h时的PAI-1的含量均升高,但是与其他各组之间相比均无统计学意义。(3)血浆中的t-PA/PAI-1:肺栓塞1h组在栓塞1h的t-PA/PAI-1明显高于栓塞前,对照组

，假手术组，有统计学意义(P<0.05)。肺栓塞2h组在栓塞1h、2h时的t-PA/PAI-1均明显高于栓塞前，对照组，假手术组，有统计学意义(P<0.05)，尽管在2h时要高于1h，但是1h、2h之间并无统计学意义。(4)血浆中vWF的含量变化：肺栓塞1h组在栓塞1h的vWF的含量要明显高于栓塞前、对照组、假手术组，有统计学意义(P<0.05)。肺栓塞2h组在1h、2h时的vWF含量均明显高于栓塞前、对照组、假手术组，有统计学意义(P<0.05)，尽管在2h时要高于1h，但是1h、2h之间并无统计学意义。

结论：(1)本实验通过介入方法使用Berman球囊漂浮导管成功制作APE的动物模型，具有可控性强、重复性好的优点，是基础研究的理想动物模型。(2)APE后，血液的纤溶活性升高，表现在栓塞后。t-PA、PAI-1、t-PA/PAI-1 均升高。(3)APE后vWF 的血浆含量升高，内皮细胞受损伤。vWF血浆的早期检测能对内皮细胞的损伤程度起到监测作用，从而对病情的发展有评估作用。

9. 会议论文 [张雪林. 于丽娟 3D DCE MRPA诊断肺动脉栓塞的动物实验及临床应用研究 2007](#)

本文通过三维动态增强磁共振肺动脉血管造影(3D DCE MRPA)的动物实验及临床应用研究，总结肺动脉栓塞(PE)的3D DCE MRPA表现，评价它诊断PE的价值和限度。

10. 学位论文 [邢佳 兔急性肺动脉栓塞MMP-9及TIMP-1的变化及意义 2009](#)

目的：大量研究表明，急性肺栓塞发生、发展的病理生理机制非常复杂，除了栓子直接阻塞肺动脉和神经体液因素导致的血管痉挛，使肺血管床面积减小，引起肺动脉高压，严重者导致右心功能不全，甚至休克、死亡外，亦可引起肺间质的变化，主要表现为间隔内大量出血、淤血、炎性细胞浸润，肺泡间隔增厚，肺泡支架结构破坏，部分肺组织机化等一系列病理生理变化。研究发现，细胞外基质(extracellular matrix, ECM)合成和降解失衡是引起ECM积聚导致肺间质发生变化的重要病理生理因素，而基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)及其抑制物(tissue inhibitor of metalloproteinases, TIMPs)是调节ECM降解的重要体系。MMP-9作为基质金属蛋白酶家族的成员，可降解细胞外基质的大多数成分，TIMP-1可特异性抑制MMP-9的活性。失平衡MMP-9/TIMP-1导致细胞外基质代谢失常，并可能参加肺间质的改变。因此我们建立了急性肺栓塞(APE)模型，通过Masson染色、电镜观察肺组织以及肺间质形态学变化，测定肺组织匀浆中羟脯氨酸(HYP)的表达，ELISA法测定肺组织匀浆中MMP-9及其抑制因子1(TIMP-1)的含量，探讨急性肺栓塞中肺间质的改变。<br>

方法：选取48只健康新西兰兔，体重3.0~3.5kg，雌雄不拘。将Berman球囊漂浮导管堵塞兔左下肺动脉开口处，充盈球囊，堵塞左下肺动脉，建立兔APE模型。动物随机分为6组：(1)假手术组(n=8)，(2)栓塞1h组(n=8)，(3)栓塞4h组(n=8)，(4)栓塞8h组(n=8)，(5)栓塞12h组(n=8)，(6)栓塞24h组(n=8)。实验动物分别在相应时间点处死，取少量左肺组织4%多聚甲醛固定，进行HE、Masson染色观察肺组织以及肺间质形态学变化；4%的戊二醛固定，进行电镜观察组织超微结构变化；液氮冻冻，测定肺组织匀浆中羟脯氨酸(HYP)的表达及用酶联免疫法测定MMP-9、TIMP-1的表达。采用SPSS13.0版统计软件处理数据(P<0.05)。<br>

结果：<br>1 肺组织病理改变：光镜下HE染色示：栓塞后呈弥漫性病变，并随栓塞时间的延长病理改变逐渐加重；透射电镜显示栓塞后超微结构损害显著，II型肺泡上皮细胞表面微绒毛数量显著减少，嗜铁性板层小体显著减少，线粒体大部分嵴和少部分膜融合，模糊不清或缺失；肺栓塞12h、24h时可见间质胶原纤维显著增生。<br>

2 Masson染色在栓塞1h组、4h组、8h组均与假手术组相似，胶原纤维的量和分布均无显著改变，栓塞12h组、栓塞24h组与假手术组相比较，胶原纤维的量和分布明显增加。肺组织匀浆羟脯氨酸(HYP)含量变化：兔肺栓塞后，肺组织匀浆中HYP水平逐渐增高。兔肺栓塞1h、4h、8h组各组分别为(79.52±14.92, 84.04±14.42, 88.33±17.70) μg/g，与假手术组无显著性差异(P>0.05)；兔肺栓塞12h、24h组肺组织HYP含量分别为(113.62±22.20, 139.48±19.61) μg/g与假手术组相比有显著性差异(P<0.05)。<br>

3 肺组织匀浆中MMP-9及其抑制因子1(TIMP-1)的含量变化：肺栓塞4h、8h、12h、24h各组为(3.90±0.55, 4.64±0.56, 5.49±0.85, 6.8±0.64) ng/ml，与假手术组比较MMP-9的含量均有显著增高(P<0.05)；栓塞1h、4h、8h组各组TIMP-1含量分别为(1.24±0.15, 1.30±0.10, 1.36±0.13) ng/ml与假手术组相比无明显差异(P>0.05)，12h、24hTIMP-1含量为(1.53±0.16, 1.80±0.24) ng/ml比以前各栓塞点明显升高(P<0.05)。<br>

4 MMP-9/TIMP-1的比值在假手术组、栓塞1h组、栓塞4h组、栓塞8h组、栓塞12h组、栓塞24h组分别为(2.24±0.11, 2.4±0.11, 2.9±0.21, 3.3±0.22, 3.6±0.26, 3.8±0.19)。与假手术组相比，栓塞1h组、栓塞4h组、栓塞8h组、栓塞12h组、栓塞24h组肺组织中MMP-9/TIMP-1明显升高(P<0.05)。<br>

结论：<br>1、本实验成功建立APE动物模型。本模型经肺动脉造影，具有可控性强、重复性好的优点，为研究肺栓塞的病理生理、血流动力学、药物作用及影像学研究提供了较好的动物模型。<br>

2、光镜下HE染色示栓塞后呈弥漫性病变，并随栓塞时间的延长病理改变逐渐加重；透射电镜示，栓塞12h时肺间质胶原纤维增生，24h时增生更为显著；Masson染色结果显示，随着栓塞时间的延长胶原纤维逐渐增加，羟脯氨酸作为标志物，在栓塞12h时开始表达上调，均提示存在肺间质的改变。<br>

3、实验兔急性肺栓塞引起的肺损伤伴肺组织匀浆中MMP-9、TIMP-1表达均上调，但是以MMP-9增加明显，MMP-9/TIMP-1之间比例失衡。导致大量ECM成分被降解，基底膜严重破坏，有助于中性粒细胞、巨噬细胞等炎症细胞穿透基底膜，导致和加重肺损伤。

本文链接: [http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical\\_jrfsxzz200803016.aspx](http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_jrfsxzz200803016.aspx)

授权使用: qknfy(qknfy)，授权号: 56db10cb-a5d5-4880-a7cc-9df70178f3aa

下载时间: 2010年9月20日