

DOI: 10.13210/j.cnki.jhmu.20250422.003

网络出版地址: <https://link.cnki.net/urlid/46.1049.R.20250422.1525.006>

一种犬创伤性气管狭窄模型的建立及3D打印支架对气管狭窄的影响

杨泽华¹, 吴海洪¹, 刘凯¹, 石翠翠², 李亚清¹✉

(海南医科大学附属海南医院(海南省人民医院)1.呼吸与危重症医学科;2.临床病理科,海南海口 570311)

[摘要] **目的:**采用氩离子束凝固术(argon plasma coagulation, APC)烧灼气管模拟创伤性气管狭窄(tramatic tracheal stenosis, TTS),并观察气管在支气管镜下和大体解剖学的变化。此外,探讨了3D打印硅酮支架植入对TTS的治疗作用,以期为临床治疗TTS提供1种新的治疗策略。**方法:**9只比格犬随机分为3组,每组3只。对照组:比格犬全麻后,通过支气管镜观察气管腔;模型组:比格犬全麻后使用APC烧灼进行造模;3D打印支架治疗组:比格犬全麻后使用APC烧灼进行造模,在第21天植入3D打印硅酮支架。在第1、7、14、21、28天用支气管镜观察气管腔。第28天通过苏木精-伊红染色法和马松染色评估病理特征。**结果:**APC烧灼气管的方法可以建立比格犬TTS模型。在第28天,模型组的狭窄程度约为92%~99%,3D打印支架治疗组中狭窄程度约为28%~36%。3组之间的组织病理学特征不同。**结论:**APC烧灼气管建立比格犬TTS模型相对简单、可靠、成本低。3D打印支架可以明显缓解TTS的狭窄程度。

[关键词] 创伤性气管狭窄;氩离子束凝固术;动物模型;3D打印支架;治疗

[中图分类号] R318.08;R562.12 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2097-5953(2026)07-0481-07

A model of trauma tracheal stenosis in beagle and the effect of 3D printed stents on tracheal stenosis

YANG Zehua¹, WU Haihong¹, LIU Kai¹, SHI Cuicui², LI Yaqing¹✉

(1. Department of Respiratory and Critical Care Medicine; 2. Department of Clinical Pathology, Hainan Affiliated Hospital of Hainan Medical University (Hainan Provincial People's Hospital), Haikou 570311, China)

[Foundation Project]: This study was supported by the Key Research and Development Project of the Science and Technology Department of Hainan Province (ZDYF2022SHFZ281)

[Author]: YANG Zehua, E-mail: yangzehua52@163.com.

[Correspondence to]: LI Yaqing, Ph.D., Chief Physician, E-mail: lidocor03@126.com.

Received: 2025-02-05 **Revised:** 2025-03-24

JHMU, 2026;32(7):481-487

View from specialist: It is creative, and of certain scientific and educational value.

[Abstract] Objective: To investigate the effects of Argon Plasma Coagulation (APC) on simulated tracheal traumatic stenosis (TTS), we observed the resulting tracheal changes through bronchoscopy and gross anatomical assessment, and further explored the use of 3D printed silicone stent implantation as a novel clinical treatment strategy for TTS. **Methods:** Nine Beagles were randomly divided into three groups, with three Beagles in each group. The control group underwent bronchoscopy to observe the tracheal lumen following general anesthesia. In the model group, modeling was performed using APC cauterization after general anesthesia. The 3D-printed stent treatment group also underwent modeling with APC cauterization after general anesthesia, and 3D-printed silicone stents were implanted on the 21st day. The tracheal lumen was observed *via* bronchoscopy on days 1, 7, 14, 21, and 28. Pathological features were assessed using the hematoxylin-eosin staining method and Masson staining on day 28. **Results:** APC cauterization of the trachea allowed for modeling of TTS in Beagles. At day 28, the degree of stenosis was approximately 92%~99% in the model group and 28%~36% in the 3D-printed stent-treated group. Histopathologic features were different between the three groups. **Conclusions:** APC cauterization of the trachea to establish a model of TTS in beagle dogs is relatively simple, reliable, and inexpensive. 3D printed stents can significantly alleviate the degree of stenosis in traumatic airway stenosis.

[基金项目] 海南省科技厅重点研发项目(ZDYF2022SHFZ281)

[作者简介] 杨泽华, E-mail: yangzehua52@163.com。

[通讯作者] 李亚清, 博士, 主任医师, E-mail: lidocor03@126.com。

[收稿日期] 2025-02-05 **[修回日期]** 2025-03-24 **网络出版时间:** 2025-04-22 16:54:53

[Key words] Traumatic tracheal stenosis; Argon ion beam coagulation; Animal models; 3D printed stents; Treatments

创伤性气管狭窄 (traumatic tracheal stenosis, TTS) 是临床常见的呼吸系统疾病, 由气管损伤后增生性肉芽和瘢痕形成引起, 常表现为气管腔狭窄, 可导致不同程度的呼吸困难和生活质量下降, 造成严重的疾病负担^[1]。随着气管插管和切开在危重病人救治中的广泛应用, TTS 的发病率呈现上升趋势^[2]。TTS 病程长, 治疗后效果明显, 但容易再次狭窄^[3]。

在 TTS 的实验研究中, 通常需建立动物疾病模型。以往研究通过不同的方法建立了兔和犬的 TTS 模型, 包括气管切开、化学损伤、尼龙刷刮等^[4]。Li 等^[5]还利用气囊气管插管和金属支架植入建立 TTS 的犬模型, 并比较了两种方法的特征。然而, 这些方法与临床情况不相似或成本过高。氩离子束凝固术 (argon plasma coagulation, APC) 可以精确控制损伤范围。利用 APC 烧灼气管建立比格犬 TTS 模型, 可以有效模拟临床情况, 建立良好的动物模型^[6]。

TTS 目前有外科手术、球囊扩张、冷冻治疗和支架植入等治疗方法, 但可能出现支架移位和术后再狭窄等并发症^[7]。因此, 寻求有效且具有较低并发症风险的治疗方法具有重要意义。近年来, 3D 打印技术的快速发展为 TTS 的治疗提供了新的解决思路^[8]。3D 打印支架作为一种创新治疗手段, 因其形态可定制、材料选择多样、药物释放可控等优势, 被认为在气管重建中具有巨大潜力^[9]。在本研究中, 采用 APC 处理比格犬构建 TTS 模型, 并探索 3D 打印支架在治疗 TTS 中的作用。

1 材料与方法

1.1 材料

9 只成年雄性比格犬 (体重 10~12 kg, 月龄 12 个月) 购自南京柴门生物科技有限公司, 在实验前对动物进行适应性喂养 1 周, 实验的主要操作由同一名研究人员进行。动物处理和实验程序由海南医科大学附属海南医院医学伦理委员会批准 (医伦研 2022 第 634 号)。所有方法按照相关指南和法规进行 (GB/T 35823-2018)。术前进行支气管镜检查以排除先天性气管异常的比格犬。3D 打印硅酮支架由西安交通大学制备。

1.2 创伤性气管狭窄模型的分组和建立

将 9 只成年雄性比格犬随机分为 3 组, 每组 3 只。所有比格犬麻醉前禁食 12 h (过夜), 注射麻醉药前 15 min 皮下注射 0.1 mg/kg 阿托品, 臀部肌肉注射 15 mg/kg 的舒泰 50。观察犬的浅表反射, 如睫毛运动、角膜反射, 对疼痛刺激无反应, 表明犬处于麻醉状态。麻醉后, 将每只犬以仰卧位固定在实验台上。

对照组: 3 只比格犬在全身麻醉后, 经硬镜支气管镜 (珠海视新医用科技有限公司, 中国) 观察气管腔的情况, 不做其它处理; 模型组: 3 只犬处于全身麻醉状态时, 使用 APC (功率 30 W, 流量 2 L/min) 在距离隆起 4~5 cm 处进行环状烧灼 (3~5 s); 3D 打印支架治疗组: 3 只犬同模型组处理, 在第 21 天通过支架植入器放置 3D 打印硅酮支架 (图 1)。在第 1、7、14、21、28 天用支气管镜观察气管腔情况。

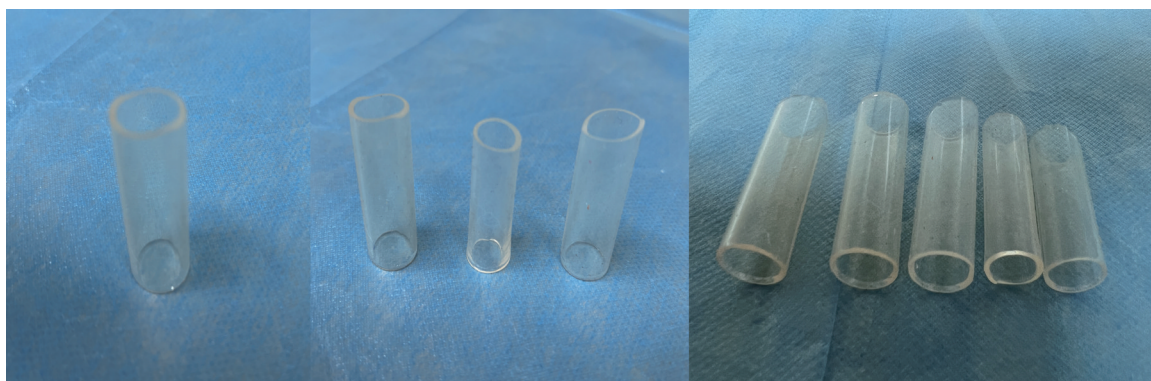


图 1 3D 打印硅酮支架

Fig 1 3D printed silicone stent

1.3 术后管理

术后观察3组犬有无呼吸困难、咳嗽、进食异常。3组犬分别于第1、7、14、21、28天行支气管镜检查,如有大量分泌物,则进行侧卧及吸痰处理。采用支气管镜观察气管壁和气管腔的变化。通过ImageJ图像处理软件计算支气管镜截图的气管腔相对面积。通过以下公式计算狭窄程度:狭窄程度=(S-s)/S×100%。其中“s”为术后气管腔相对面积,“S”为术前相对面积^[10]。本研究采用Cotton-Myer分级系统来评估气管狭窄的程度。Myer-Cotton分级系统如下:Ⅰ级,管腔阻塞0~50%;Ⅱ级,管腔阻塞51%~70%;Ⅲ级,管腔阻塞71%~99%;Ⅳ级,气道完全闭塞(100%)^[11]。

1.4 气管解剖学

实验结束时,实施安乐死,沿颈部前部解剖颈前肌和软组织,切下狭窄段气管进行解剖结构分析。

1.5 气管组织的病理学分析

空白对照组、模型对照组和3D打印支架治疗组取距离隆起4~5 cm部位的气管组织,将样品用10%的福尔马林固定24 h,将固定的组织脱水,包埋在石蜡中并切片,组织切片用苏木精-伊红染色法和马松染色评估病理特征。

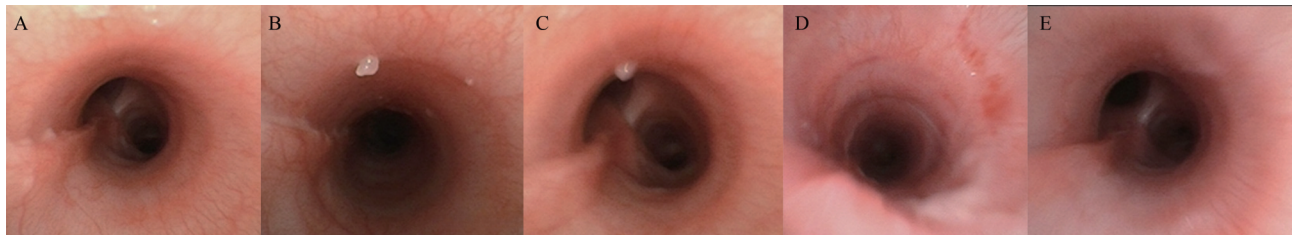
1.6 统计学处理

采用SPSS 26.0和GraphPadPrism9软件进行数据统计分析。针对符合正态分布的计量资料,以($\bar{x} \pm s$)表示。采用t检验进行两组间数据比较,而对于多组数据之间的比较,采用单因素方差分析。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 APC建立创伤性气管狭窄模型

对照组第1、7、14、21、28天气管镜下:气管结构完整,气管腔内无异常分泌物及狭窄,气管壁无充血,黏膜表面完整。见图2。



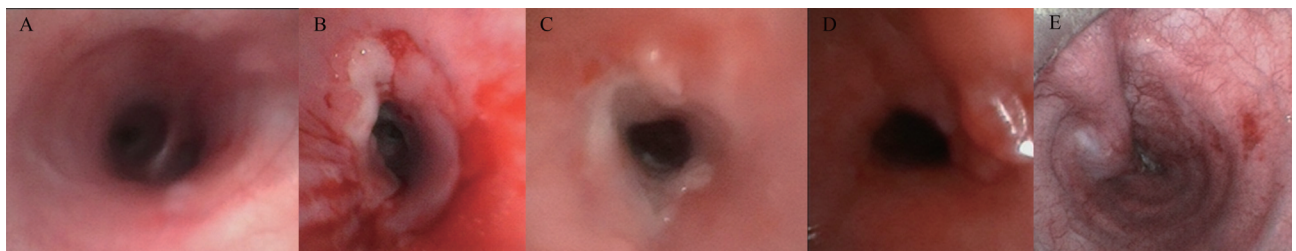
A:第1天气管形态;B:第7天气管形态;C:第14天气管形态;D:第21天气管形态;E:第28天气管形态

图2 对照组在不同时间点的支气管镜下载图

Fig 2 Bronchoscopic screenshots of the control group at different time points

模型组造模前气管结构完整,无明显异常(图3A);第7天烧灼处出现白色坏死物质,气管壁明显充血(图3B);第14天肉芽增生,坏死物质吸收,气

管狭窄形成(图3C);第21天坏死物质吸收,但肉芽组织继续增生(图3D);在第28天,气道狭窄程度约为92%~99%(表1)。



A:第1天气管形态;B:第7天气管形态;C:第14天气管形态;D:第21天气管形态;E:第28天气管形态

图3 模型组在不同时间点的支气管镜下载图

Fig 3 Bronchoscopic screenshots of the model group at different time points

2.2 3D打印硅酮支架打印改善气道狭窄的作用

3D打印支架治疗组造模前气管腔完整,无明显异常(图4A);第7天烧灼处出现白色坏死物质,气管腔呈不规则狭窄(图4B);第14天肉芽增生,坏死物质吸收(图4C);第21天肉芽组织继续增生,植入

3D打印硅酮支架(图4D);在第28天,气道狭窄程度约为28%~36%,支架端口气管壁轻度充血水肿(表1)。

对于模型组,与第7天相比,第14、21、28天的气管狭窄程度存在明显差异($P < 0.05$),第21天和

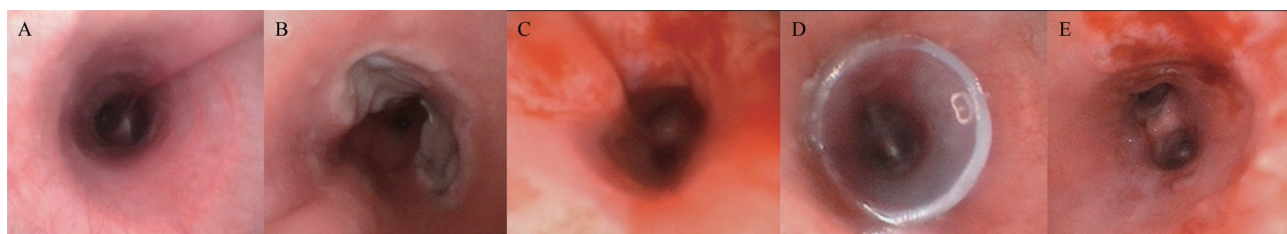
表 1 对照组、模型组和 3D 打印支架治疗组狭窄程度 (n=3,%)
Tab 1 Degree of stenosis in control, model and 3D printed stent treatment groups (n=3,%)

组别	第 1 天	第 7 天	第 14 天	第 21 天	第 28 天
对照组 1	0	0	0	0	0
对照组 2	0	0	0	0	0
对照组 3	0	0	0	0	0
模型组 1	0	62	81	96	99
模型组 2	0	73	82	88	97
模型组 3	0	65	76	83	92
3D 打印支架治疗组 1	0	67	79	87	36
3D 打印支架治疗组 2	0	71	87	91	28
3D 打印支架治疗组 3	0	64	78	85	33

第 28 天之间狭窄程度差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 对于 3D 打印支架治疗组, 与第 7 天相比, 第 14、21 天的气管狭窄程度存在明显差异 ($P < 0.05$); 与第 21 天相比, 第 28 天的气管狭窄程度明显下降 ($P < 0.05$), 见图 5。

2.3 气管标本一般情况

对照组 (图 6A) 的气管腔完整通畅, 无明显异常; 模型组 (图 6B) 的气管腔明显狭窄, 肉芽组织增生明显; 3D 打印支架治疗组 (图 6C) 的气管腔呈 I 级狭窄。



A: 第 1 天气管形态; B: 第 7 天气管形态; C: 第 14 天气管形态; D: 第 21 天植入支架气管形态; E: 第 28 天气管形态

图 4 3D 打印支架治疗组在不同时间点的支气管镜下截图

Fig 4 Bronchoscopic screenshots of the 3D printed stent treatment group at different time points

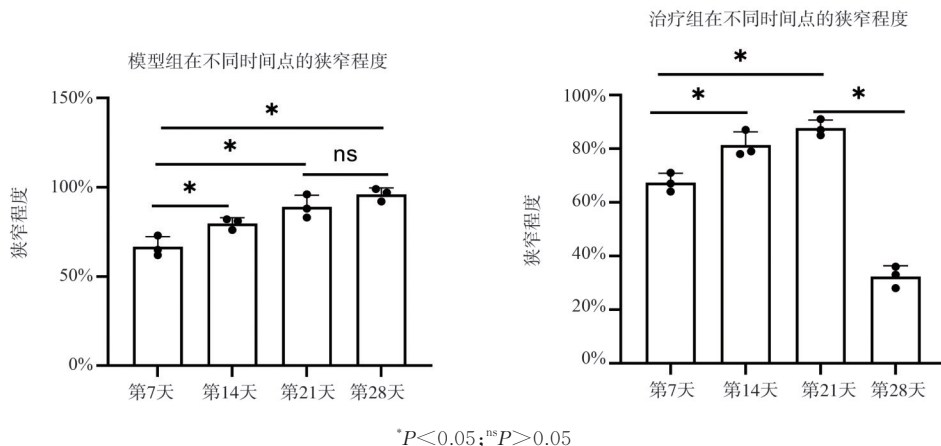


图 5 模型组和治疗组在不同时间点的狭窄程度

Fig 5 Degree of stenosis at different time points in the model and treatment groups

2.4 气管标本病理特征

对照组 (图 7A) H&E 染色支气管见黏膜层、黏膜下层及外膜层 3 层结构, 组织结构均匀; 黏膜层局灶纤毛柱状上皮缺失, 黏膜下层未见纤维组织及平滑肌组织增生, 外膜层未见特殊。无炎性细胞浸润; 黏液腺数量和分布正常; 软骨细胞无损伤。经过马松染色 (图 7D) 后未见纤维组织异常增多。

模型组 (图 7B) H&E 染色支气管衬覆纤毛柱状上皮, 黏膜下层增厚, 向腔内突出, 纤维组织、平滑

肌组织、小血管及黏液腺增生, 血管腔内含大量红细胞, 固有层见较多淋巴细胞浸润。软骨细胞无损伤。马松染色 (图 7E) 显示纤维组织明显增多。

3D 打印支架治疗组 (图 7C) H&E 染色支气管衬覆纤毛柱状上皮, 黏膜层轻度纤维组织及软骨组织增生, 黏膜下见淋巴细胞浸润, 软骨膜完整, 软骨细胞无明显损伤。马松染色 (图 7F) 纤维组织增多, 但比模型对照组少。

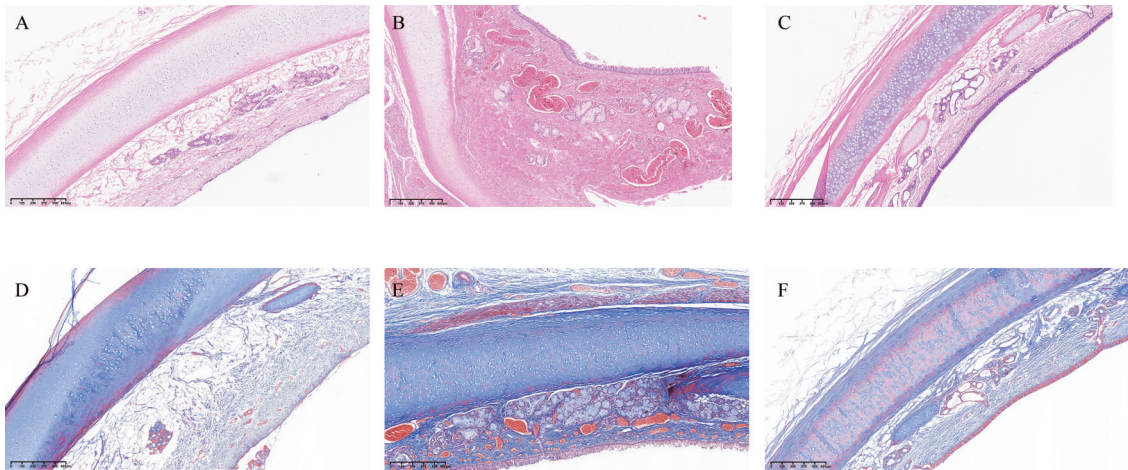
对照组的气管纤维组织占比最少, 治疗组的气



A:对照组气管形态;B:模型组气管形态;C:3D打印支架治疗组气管形态

图6 第28天对照组、模型组和3D打印支架治疗组气管组织

Fig 6 Tracheal tissue of control, model and 3D printed stent treatment groups on day 28



A:对照组 H&E 染色;B:模型组 HE 染色;C:3D 打印支架治疗组 H&E 染色;D:对照组 MASSON 染色;E:模型组 MASSON 染色;F:3D 打印支架治疗组 MASSON 染色

图7 第28天对照组、模型组和3D打印支架治疗组气管组织病理

Fig 7 Histopathology of trachea in control, model and 3D printed stent treatment groups on day 28

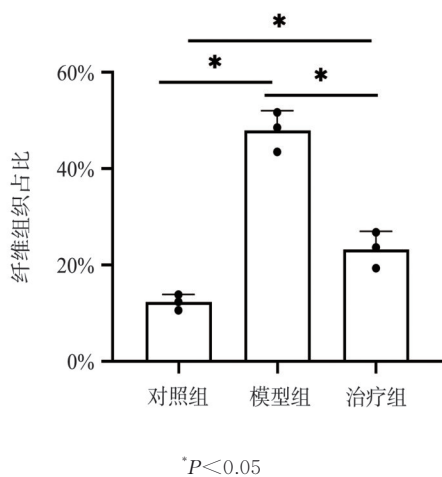


图8 第28天对照组、模型组和3D打印支架治疗组气管组织中纤维组织占比

Fig 8 Percentage of fibrous tissue in tracheal tissue of control, model and 3D printed stent treatment groups on day 28

管纤维组织较模型组的占比更低,见图8($P<0.05$)。

3 讨论

随着机械通气和内镜介入治疗的发展,气管插管、气管切开、球囊扩张和气管支架在危重病人救治中被广泛应用,TTS的发生率呈逐年上升趋势,会导致呼吸困难、窒息,甚至危及生命^[12]。TTS患者生存期较长,生活质量受损严重,对治疗效果和生活质量的要求较高^[13]。目前治疗主要集中在外科手术或内镜介入治疗上,但这些治疗都有不可避免的并发症^[14]。所以,探索有效且具有较低并发症风险的治疗方法具有重要意义。在探索过程中,通常需要进行动物实验并进行TTS模型的构建。

虽然建立TTS模型的方法很多,但存在成本过高或者不能很好模拟临床实际等问题。采用气囊气管插管建立TTS模型需要连续插管24h,并且对麻醉的要求较高^[15]。由于该方法插管时间长、袖带

压力过大,容易造成气管软骨缺血和气管环软化;通过金属支架植入建立 TTS 模型则需要选择直径合适的支架,支架直径过小容易移位甚至咳出,直径过大对气管壁的压迫过大^[5]。并且金属支架成本昂贵,动物对金属支架的敏感性可能存在差异。

本研究发现模型组中通过 APC 建立 TTS 模型,结果显示,第 21 天狭窄程度约为 83%~96%,呈 III 级狭窄;第 28 天狭窄程度约为 92%~99%,呈 III 级狭窄,气管壁明显增厚,纤维组织、小血管及黏液腺增生,固有层见较多淋巴细胞浸润。与第 7 天相比,第 14、21、28 天狭窄程度明显上升($P < 0.05$),但第 21 天和第 28 天狭窄程度差异无统计学意义($P > 0.05$)。说明通过 APC 建立 TTS 模型是可行的,并且在第 21 天完成造模是最适宜的。气管镜下截图揭露了狭窄形成的过程,气管腔狭窄形成可能与伤口预后的过度修复、异常修复和纤维化等有关^[16]。3D 打印支架治疗组中,与第 7 天相比,第 14 天和第 21 天狭窄程度明显上升($P < 0.05$)。在第 21 天狭窄程度约为 85%~91% 时植入 3D 打印硅酮支架,1 周后取出支架后狭窄程度约 28%~36%,黏液腺和纤维组织增生低于模型对照组。第 28 天比第 21 天狭窄程度明显下降($P < 0.05$),说明 3D 打印硅酮支架可以明显缓解 TTS 程度。

当前医学研究已证实,硅酮支架在 TTS 的治疗中展现出较好的疗效^[17,18]。3D 打印技术的应用使得支架的设计能够针对患者的具体解剖特征进行个性化定制^[19]。这种定制化的 3D 打印支架不仅提高了与患者气道的匹配精度,而且增强了其顺应性,从而有效降低了支架移位和肉芽组织增生等潜在并发症的风险^[20]。因此,3D 打印硅酮支架在 TTS 的临床治疗中,展现出了巨大的应用潜力和治疗优势。随着 3D 打印技术的不断进步,这一技术将为 TTS 患者提供更为精准和个性化的治疗方案,进一步改善治疗效果和患者的生活质量。

目前的工作还存在一些局限性。首先,比格犬的样本量相对较小;其次,本研究仅探索了 3D 打印硅酮支架对气管狭窄的影响,而未探讨其他材料的打印支架对 TTS 的影响。进一步的研究需要更全面地探索不同材料打印出的支架对 TTS 的影响,一些具有生物相容性和生物降解性的材料,如聚己内酯等^[21]。最后,模型中气管狭窄的程度存在不可控和不可预测性,如何创建更稳定和均匀的模型仍然是一个重大挑战。

利用 APC 构建的犬 TTS 模型相对简单、可靠、成本低。完成犬 TTS 动物模型的时间约为 21 d。

3D 打印硅酮支架可以明显缓解 TTS。这为临床治疗 TTS 提供了一种新的治疗策略。

作者贡献度说明:

杨泽华:数据整理、统计学分析、论文撰写;吴海洪、刘凯:资料收集、实验操作;石翠翠:病理分析;李亚清:研究设计、经费支持、研究指导、论文修改

所有作者声明不存在利益冲突关系。

参考文献

- Kossyvaki V, Anagnostopoulos N, Kaltsakas G, et al. The value of dyspnea and spirometry in detecting relapse of benign tracheal stenosis [J]. *Respiration*, 2022, 101 (2): 174-183.
- Conforti S, Licchetta G, Reda M, et al. Management of COVID-19-related post-intubation tracheal stenosis [J]. *Front Surg*, 2023, 10: 1129803.
- Gelbard A, Shyr Y, Berry L, et al. Treatment options in idiopathic subglottic stenosis: Protocol for a prospective international multicentre pragmatic trial [J]. *BMJ Open*, 2018, 8(4): e022243.
- Zhang G, Wang J, Zeng Y. A modified rabbit model of tracheal stenosis and a household endoscope. More simplicity and accessibility [J]. *Acta Cir Bras*, 2020, 35 (11): e351104.
- Li F, Li P, Cai Z, et al. Establishment of two canine models of benign airway stenosis and the effect of mitomycin C on airway stenosis [J]. *Int J Pediatric Otorhinolaryngol*, 2022, 159: 111205.
- Mangla L, Vadala R, Kadli SK, et al. Tracheobronchial amyloidosis: An uncommon disease with a common presentation [J]. *Respirol Case Rep*, 2020, 8(7): e00630.
- Aydogmus U, Kis A, Ugurlu E, et al. Superior strategy in benign tracheal stenosis treatment: Surgery or endoscopy [J]. *Thoracic Cardiovasc Surg*, 2021, 69 (8): 756-763.
- Natale G, Reginelli A, Testa D, et al. The use of 3D printing model as tool for planning endoscopic treatment of benign airway stenosis [J]. *Translat Cancer Res*, 2020, 9(3): 2117-2122.
- Wang C, Yang Y, Ji J, et al. 3D-printed bioresorbable stent coated with dipyridamole-loaded nanofiber for restenosis prevention and endothelialization [J]. *Int J Bioprint*, 2022, 8(2): 543.
- Lin H, Ainiwaer M, Jiang Z, et al. Comparative evaluation of mechanical injury methods for establishing stable tracheal stenosis animal models [J]. *Sci Rep*, 2024, 14 (1): 2383.
- Li J, Zhou Y, Liu Z, et al. Multimodality endoscopic ap-

- proach for benign central airway stenosis in pediatric tuberculosis: A case report[J]. *Risk Manag Healthc Policy*, 2023, 16: 225-229.
- 12 Fayzullin A, Vladimirov G, Kuryanova A, et al. A defined road to tracheal reconstruction: Laser structuring and cell support for rapid clinic translation[J]. *Stem Cell Res Therapy*, 2022, 13(1): 317.
- 13 Bibas BJ, Cardoso PFG, Salati M, et al. Health-related quality of life evaluation in patients with non-surgical benign tracheal stenosis[J]. *J Thoracic Dis*, 2018, 10(8): 4782-4788.
- 14 Emam W, Mostafa Y, Madkour A, et al. Bronchoscopic management as an alternative treatment in non-operable benign tracheal stenosis [J]. *Int J Clin Pract*, 2021, 75(5): e14058.
- 15 Su Z, Li S, Zhou Z, et al. A canine model of tracheal stenosis induced by cuffed endotracheal intubation [J]. *Scientific Rep*, 2017, 7(1): 45357.
- 16 Li A, Gu L, Mu J, et al. GATA6 triggers fibroblast activation and tracheal fibrosis through the Wnt/ β -catenin pathway[J]. *Cell Signalling*, 2023, 105: 110593.
- 17 Chen DF, Chen Y, Zhong CH, et al. Long-term efficacy and safety of the dumon stent for benign tracheal stenosis: A meta-analysis [J]. *J Thoracic Dis*, 2021, 13(1): 82-91.
- 18 Hakkenbrak NAG, Truijers M, Thomassen I. Thoracic endovascular aneurysm repair and tracheal stenting for respiratory failure due to a thoracic aortic aneurysm: A case report[J]. *Vascular Endovasc Surg*, 2022, 56(5): 514-516.
- 19 Ji S, Guvendiren M. 3D printed wavy scaffolds enhance mesenchymal stem cell osteogenesis [J]. *Micromachines*, 2019, 11(1): 31.
- 20 Shan Q, Huang W, Shang M, et al. Treatment of aerodigestive fistulas with a novel covered metallic Y-shaped segmented airway stent customized with the assistance of 3D printing[J]. *Annals Translat Med*, 2021, 9(13): 1051.
- 21 Qian Y, Zhao X, Han Q, et al. An integrated multi-layer 3D-fabrication of PDA/RGD coated graphene loaded PCL nanoscaffold for peripheral nerve restoration [J]. *Nature Commun*, 2018, 9(1): 323.

[本文编辑] 朱昊