

文章编号:1004-7220(2013)02-0178-06

大鼠 OSAHS 模型的建立及其上气道 流场特性的数值模拟分析

刘永义¹, 杨照², 卢志明², 高路³, 黄渊柏¹, 何海林⁴(1. 江苏大学附属四院耳鼻咽喉科, 江苏 镇江 212001; 2. 上海市应用数学和力学研究所, 上海 200072;
3. 江苏大学基础医学与技术学院, 江苏 镇江 212013; 4. 镇江市丹徒区医院耳鼻咽喉科, 江苏 镇江 212100)

摘要: **目的** 研究大鼠上气道狭窄动物模型的构建方法及上气道狭窄后气流运动特性。**方法** 将3月龄大鼠32只随机分为对照组和模型组,模型组每只大鼠在麻醉状态下给予0.1 mL透明质酸钠溶液软腭悬雍垂黏膜下注射处理。对照组和模型组在同等环境中饲养3月后,对两组动物分别进行CT扫描及呼吸检测。运用计算流体力学方法对比分析对照鼠和模型鼠上气道流场特性。**结果** (1)模型组较对照组鼻咽部气道最小截面积明显减少,气道明显狭窄($P < 0.05$);(2)模型鼠呼吸急促、呼吸周期不稳定、咽腔呼吸波动较强;(3)在呼吸过程中,对照鼠鼻咽气道壁面最大剪应力分布较分散;而模型鼠鼻咽气道壁面最大剪应力分布较集中。**结论** 软腭黏膜下注射透明质酸钠诱发了上气道狭窄,气道狭窄的动物模型与阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)病理学特征类似。上气道狭窄将导致呼吸困难,呼吸周期延长,且剪应力对咽部组织(特别是软腭及悬雍垂)的损伤作用更强,这加剧了咽部组织的力学重建。

关键词: 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征; 大鼠; CT扫描; 数值模拟; 剪切应力
中图分类号: R 318.01 **文献标志码:** A

Modeling on rat model of OSAHS and its upper airflow characteristics simulation

LIU Yong-yi¹, YANG Zhao², LU Zhi-ming², GAO Lu³, HUANG Yuan-bo¹, HE Hai-lin⁴

(1. Department of Otorhinolaryngology, the 4th Affiliated Hospital of Jiangsu University, Zhenjiang 212001, Jiangsu, China; 2. Shanghai Institute of Applied Mathematics and Mechanics, Shanghai 200072, China; 3. School of Medical Science and Laboratory Medicine of Jiangsu University, Zhenjiang 212013, Jiangsu, China; 4. Department of Otorhinolaryngology, the Hospital of Dantu District, Zhenjiang 212100, Jiangsu, China)

Abstract: **Objective** To study the modeling method of animal model on upper stenosis-airway of rats and its air flow characteristic. **Methods** Thirty-two 3-month old rats were randomly divided into two groups; the control group and the model group. For the model group, sodium hyaluronate of 0.1 mL was injected into mucosa of the soft palate and uvula in each rat under the anesthetic state. After feeding under the same condition for 3 months, CT scans and respiratory experimental examinations were performed on the two groups, respectively. The computational fluid dynamic (CFD) method was then employed to simulate the airflow in upper airway. The flow characteristics were compared between the control rat and the model rat. **Results** (1) The minimum cross-sectional area of pharyngeal in the model group was reduced remarkably than that of the control group, showing that the airway of the model rats was significantly narrower than that of the control rats ($P < 0.05$). (2) The model rats became breathless, and their respiratory period became unsteady. The breath intensity of the model rat on the

收稿日期:2012-05-18; 修回日期:2012-06-28

基金项目:国家自然科学基金资助项目(10972093,10272112)。

通信作者:杨照, E-mail: goyz15@163.com。

pharynx fluctuated more rapidly. (3) The maximum wall shear stress on the pharynx of the control rat was scattered at the respiratory phase while it was concentrated for the model rat. **Conclusions** The injection of sodium hyaluronate into mucosa of the soft palate and the uvula can induce the narrowness of the upper airway in the model rat, which is similar to patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome (OSAHS) in pathology. The narrowness of the upper airway can cause dyspnea and extend respiratory period. The shear stress on the pharynx of the upper stenosis-airway induces stronger damage to the pharynx tissue, especially to the soft palate and uvula, which aggravates reconstruction of the pharynx tissue.

Key words: Obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome (OSAHS); Rats; CT scans; Numerical simulation; Shear stress

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征 (obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome, OSAHS) 是一种涉及多学科、多系统改变的综合病症。该病发病率高、危害大,以睡眠过程中出现鼾声、反复出现呼吸暂停、血氧饱和度下降为主要特征^[1],其发病的原因有待进一步研究。随着计算机技术的发展,数值模拟已成为研究者认识气道内气流运动特性的主要手段之一^[2-6]。目前,学者们多从解剖生理学和力学角度探讨该病的发生原因。Sforza 等^[7]运用头部测量学发现 OSAHS 患者在睡眠期间上气道塌陷临界压的大小与软腭长度等解剖结构密切相关;Mihaescu 等^[8]运用大涡模拟方法对比研究了 OSAHS 患者术前与术后气道流场的特性;王莹等^[9]运用数值计算方法评估鼻腔结构矫正手术对 OSAHS 患者气道流场的影响;Huang 等^[10]基于 OSAHS 患者三维 CT 数据建立了上气道流固耦合数值模型。OSAHS 主要由上气道解剖形态结构和功能异常所致,特别是软腭及悬雍垂等组织增生肥厚导致咽腔气道狭窄,咽腔内气压不足以抵抗周围组织向气道挤压、堆积,咽腔间断闭合阻塞^[11]。本文以 SD 大鼠为研究对象,运用实验手段建立大鼠气道阻塞模型^[12-13],分析大鼠 CT 影像材料并统计鼻咽部气道最小横截面积。运用计算流体力学 (computational fluid dynamics, CFD) 方法对大鼠上气道内的非稳态气流运动特性进行数值模拟,对比分析对照鼠和模型鼠在呼吸过程中上气道流场分布特性。

1 材料和方法

1.1 实验动物分组

以江苏大学动物实验中心提供的 SD 大鼠为实验对象。将体重相近 ((200 ± 10) g) 3 月龄 SD 大鼠雌雄各 16 只按随机数字表法平均分为两组,每组

雌雄各半。第 1 组不给予任何处理作为对照组,第 2 组作为模型组。分别向每只模型鼠腹腔注射喹诺酮 0.2 mL,待大鼠麻醉后,将 0.1 mL 透明质酸钠溶液注射至软腭粘下。两组大鼠雌雄分开饲养,保持食物、饮水等饲养条件相同,从而避免其他因素可能对实验结果的影响。3 个月后,进行呼吸测定、CT 检查。

1.2 实验设备

美国 GE 公司多层螺旋 CT 3.0; MD3000 多道生物信号采样分析系统, ZH 型呼吸压力换能器, ZH-200 型呼吸流量换能器 (淮北正华生物仪器公司)。

1.3 大鼠呼吸检测

3 个月后,将上述两组大鼠依次麻醉后固定于仰卧位,将长约 10 cm、管内径约 0.5 mm 的 PVC 塑料软管由大鼠鼻腔送入鼻咽部,开口处位于软腭后 1 cm 左右,软管另一端密闭连接呼吸压力及流量传感器,传感器再连接至 MD3000 多道生物信号采样分析系统,采样时间间隔 5 ms。每只大鼠测量呼吸前对仪器进行调零,待大鼠呼吸稳定后连续测量 1 min 呼吸曲线。

1.4 CT 数据获取及上气道重建

模型制作完成并饲养 3 月后,以两组大鼠作为研究对象。将大鼠麻醉后固定于俯卧位,执行 CT 薄层扫描,扫描层厚 0.3 mm。如图 1 所示,利用 3D 医学重建软件 MIMICS 10.0 (Materialise 公司,比利时) 建立大鼠上气道流场几何模型。

1.5 数值模拟边界条件

利用 Fluent6.3 (Ansys 公司,美国) 分别模拟了编号为 DS-DZ-CX1 的对照鼠和编号为 DS-CX-ZH 的模型鼠一个呼吸周期的气流运动。为了简化计算模型,设定计算环境为常温、常压和正常湿度条件,

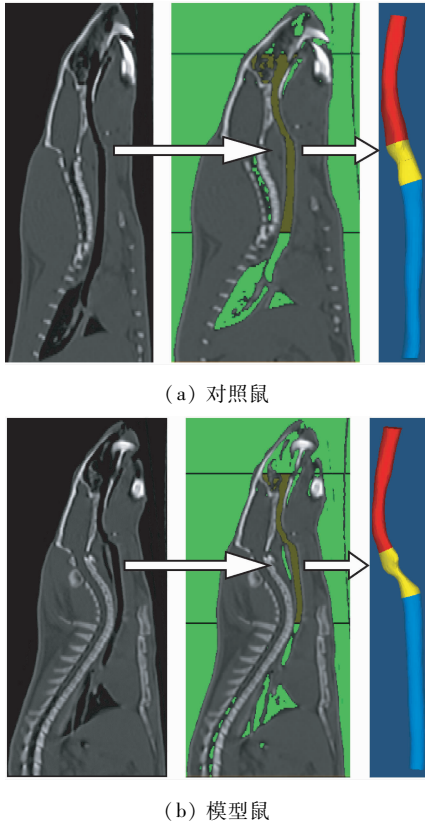


图1 大鼠上气道几何模型比较(红色标记段为鼻腔,黄色段为鼻咽腔,蓝色段为气管)

Fig. 1 Comparison of the upper airway geometry in rats
(a) Control rat, (b) Model rat

忽略传热问题,且不考虑气道周围组织的变形对流场的影响。鼻腔与大气相连,模型进口给定相对总压边界条件 $p = 0 \text{ Pa}$ (参考压力为 101.325 kPa);将呼吸生理仪记录的大鼠呼吸气流量峰值记为 A_0 ,呼吸周期为 T ,呼吸曲线近似为正弦曲线,则模型出口气流流速为 $v = A_0 \cdot \sin(\omega t) / S_{\text{out}}$ 。将 v 写入 Fluent UDF(用户自定义函数),其中 $\omega = 2\pi/T$, S_{out} 表示气道出口面积;壁面采用无滑移不可穿透边界条件。两流动模型均为低雷诺数模型,湍流模型选择 standard $k-\omega$ 模型^[14]。

2 结果

2.1 上气道狭窄模型建模

经过3个月饲养后,模型鼠表现出嗜睡、精神倦怠,在睡眠过程中伴有鼾声。图2(a)、(b)分别为经多导生理记录仪记录的对照鼠和模型鼠鼻咽腔呼吸压力波形。对照鼠呼吸周期稳定在 0.5 s 左右;

而模型鼠呼吸呼吸周期不稳定,最小为 1.0 s ,最大为 1.5 s ,且咽腔呼吸波动较强,这些特征类似 OS-AHS 表现。

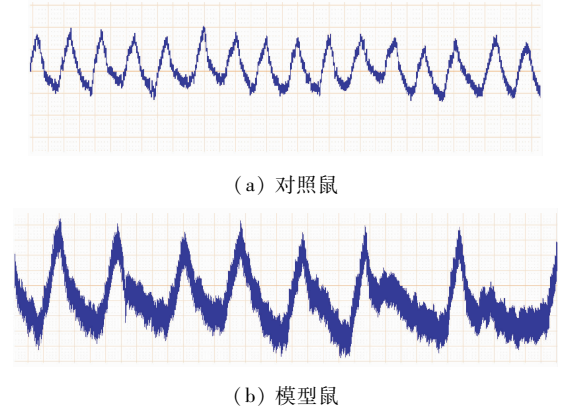


图2 大鼠鼻咽腔压力波形

Fig. 2 Pressure waveform in nasopharynx cavity of the rats
(a) Control rat, (b) Model rat

使用 MIMICS 的面积测量命令直接测量上气道轴向视图平面的横截面积。图3(a)、(b)分别是对照鼠和模型鼠气道最小横截面积检测示意图。图3(a1)、(b1)分别是对照鼠和模型鼠的 CT 矢状位视图。图3(a3)A-A'截面与图3(b3)B-B'截面分别定位于对照鼠和模型鼠鼻咽部最狭窄部位,红色区域表示最狭窄气道截面形状,模型鼠的最狭窄气道面积明显比对照鼠的小。各鼠最小气道横截面积测量皆重复3次,最后取平均值。经统计发现,对照组最小气道横截面积为 $(5.54 \pm 0.14) \text{ mm}^2$,模型组最小气道横截面积为 $(2.85 \pm 0.66) \text{ mm}^2$ ($P < 0.05$),两组数据存在显著差异。

2.3 上气道压力

分别完成对照鼠和模型鼠一个呼吸周期内气流运动模拟后,研究它们呼吸气流最大时咽腔的压力和壁面剪应力分布。

图4(a)、(b)分别为对照鼠和模型鼠吸气最大时咽腔压力分布图。对照鼠咽腔最大压力为 -3.5 Pa ,模型鼠咽腔最大压力为 -2.5 Pa ;图4(c)、(d)分别为对照鼠和模型鼠呼气最大时咽腔压力分布图,对照鼠咽腔最大压力为 3.0 Pa ,模型鼠咽腔最大压力为 0.5 Pa 。在吸气相和呼气相的其他时刻,模型鼠咽腔内气压与外界大气压之差均小于对照鼠。

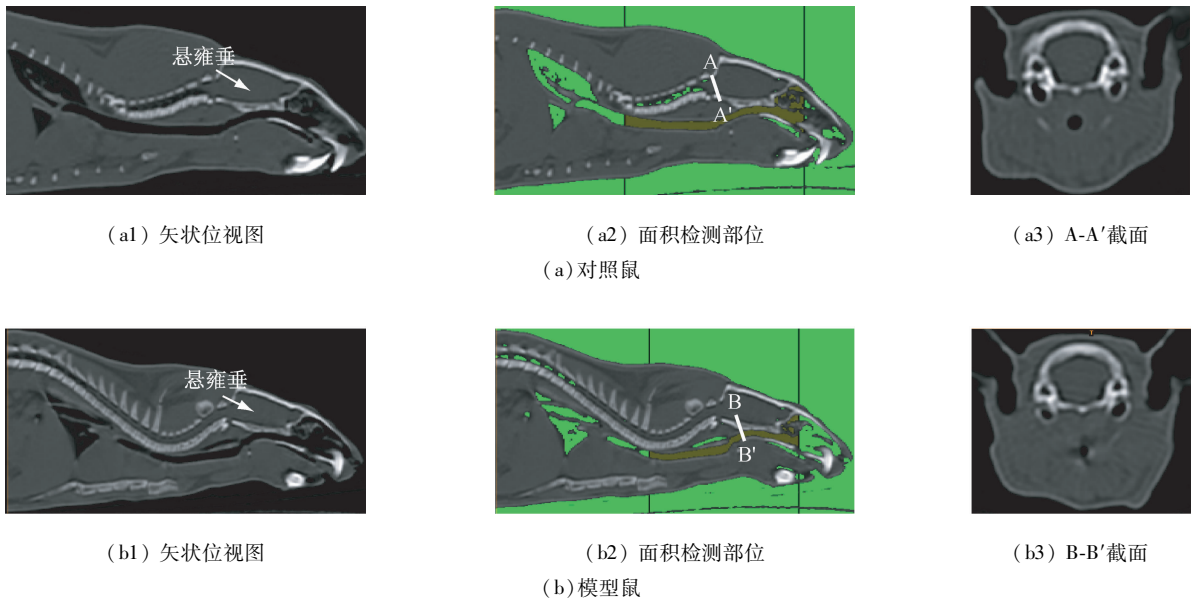


图 3 大鼠鼻咽部最小气道横截面积比较

Fig. 3 Comparison of the minimum cross-sectional area of the pharynx comparison in rats (a) Control rat, (b) Model rat

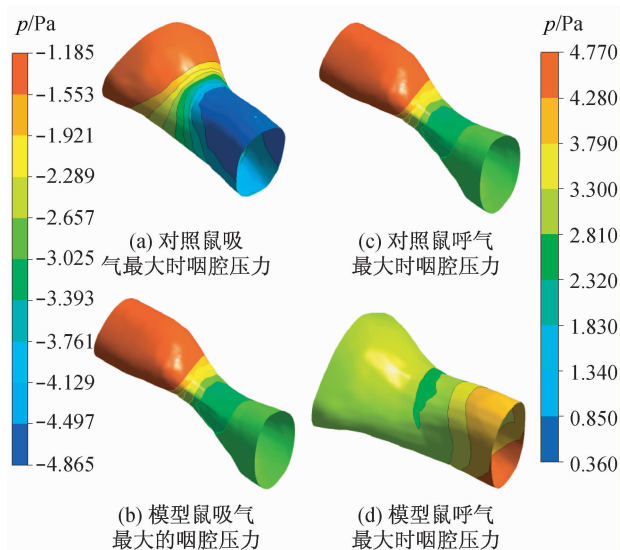


图 4 对照鼠和模型鼠呼吸最大时咽腔压力分布图

Fig. 4 Pressure distributions on the pharynx during a respiratory phase of the control rat and model rat (a) The maximum airflow of the control rat during inspiration, (b) The maximum airflow of the model rat during inspiration, (c) The maximum airflow of the control rat during expiration, (d) The maximum airflow of the model rat during expiration

3.4 上气道壁面剪应力

如图 5 所示(箭头表示气流方向),在呼吸过程

中,对照鼠咽腔壁面剪应力随时间分布不同。图 5 (a)为对照鼠吸气最大时刻咽腔壁面剪应力分布图,最大剪应力为 0.304 Pa,最大剪应力主要集中在靠近软腭悬雍垂的气道壁面;图 5(b)为对照鼠呼气最大时刻咽腔壁面剪应力分布图,最大剪应力为 0.291 Pa,最大剪应力主要分布在咽腔两侧壁。图 6 所示为模型鼠在呼吸过程中剪应力分布图,图 6(a)为模型鼠在吸气相剪应力分布图,最大剪应力为 0.343 Pa;图 6(b)为模型鼠呼气最大时剪应力分布图,最大剪应力为 0.230 Pa。吸气相和呼气相最大剪应力主要集中在靠近软腭悬雍垂的气道壁面。

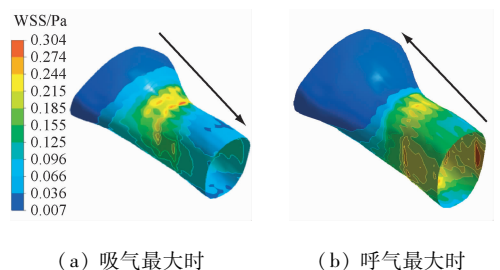


图 5 对照鼠呼吸过程中咽腔壁面剪应力分布图

Fig. 5 Wall shear stress distributions of the control rat during respiration (a) At maximum airflow during inspiration, (b) At maximum airflow during expiration

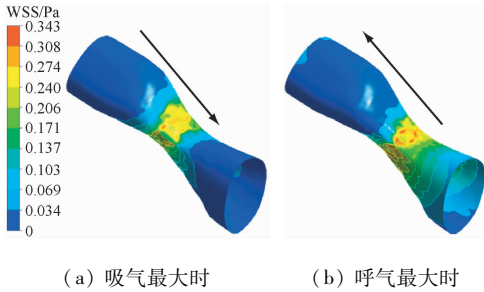


图6 模型鼠呼吸过程中咽腔壁面剪应力分布图

Fig. 6 Wall shear stress distributions of the model rat during respiration (a) At maximum airflow during inspiration, (b) At maximum airflow during expiration

3 讨论

3.1 建模分析

上气道狭窄和塌陷而导致呼吸气流减少或停止是发生阻塞性呼吸低通气或暂停的病理学基础^[14]。文献报道多以间歇性低氧或低负压舱饲养制备 OSAHS 动物模型^[15-18]。本研究采用软腭黏膜下注射透明质酸钠的方法,成功导致了大鼠上气道狭窄,且气道狭窄的动物模型表现出与 OSAHS 类似的病理特征。透明质酸广泛存在于人和动物体内,具有良好的组织相容性^[19, 21],是组成细胞外基质的主要成分之一。透明质酸钠为其钠盐,钠盐水解后生成透明质酸。大鼠局部黏膜下聚集的透明质酸钠吸水后体积增大,可向周围产生膨胀压力支撑周围组织,诱发上气道狭窄,此时模型大鼠表现为急性上气道狭窄。透明质酸钠具有抑制炎症反应、出血,阻止组织黏连及纤维组织过度增生的作用,机体很少对其产生免疫反应^[22]。由于透明质酸可以被透明质酸酶降解,还可以与氧自由基发生反应,在体内代谢成水和二氧化碳,不同组织中的透明质酸半衰期不同,从几分钟到几天不等^[23]。在建模后期,随着透明质酸钠的降解吸收,模型鼠上气道狭窄稍有缓解。但流体剪应力的异常分布和作用已促使咽部组织的力学重建,改变上气道生物组织的某些固有力学性能特征,如组织的顺应性增加、固有刚度下降等,咽部发生塌陷的可能性增加,此时模型鼠表现为上气道慢性阻塞。

3.2 上气道压力分析

OSAHS 患者呼吸阻塞事件发作期咽腔呼吸波

动较强,压力波形不规则,吸气负压持续时间较长^[24]。本研究所建立的模型组大鼠气道还未完全阻塞,模型鼠在呼吸相气道内压与外界大气压之差均小于对照鼠的。模型鼠由于气道狭窄,其吸气和呼气能力均不及健康鼠的。模型鼠出现呼吸周期不稳定、呼吸时间延长、呼吸波动较强等现象,这些异常生理特征已与人的 OSAHS 临床特征极其相似。动物实验进一步证实异常的气道结构对病变的呼吸生理过程的影响。

3.3 上气道壁面剪应力分析

对照鼠在吸气最大时最大剪应力主要分布在靠近软腭悬雍垂的气道壁面,随着呼吸运动进行,该处剪应力逐渐减小,咽两侧壁剪应力逐渐增大,就一个呼吸周期内来看,剪应力在鼻咽部分布趋向均衡;而模型鼠在吸气与呼气气流最大时最大剪应力都集中在靠近软腭悬雍垂的气道壁面。这表明对照鼠气道结构正常,其对剪应力的适时调控能力较强,在一定程度上降低了剪应力对单一组织的长期损伤作用;而模型鼠软腭悬雍垂等组织肥厚导致上气道狭窄,进而呼吸紊乱,它对剪应力的调控能力相对对照鼠的较弱。随着模型鼠呼吸运动交替进行,剪应力对软腭悬雍垂等组织造成的疲劳损伤不断累积,最终加剧了这些组织的固有刚度下降、伸缩性减弱、气道柔顺性增强、变形恢复能力降低,组织的固有力学特征发生异变,显著增加其气道狭窄和塌陷的可能。本研究认为,剪应力异常分布是气道狭窄病理性加重的重要原因。

参考文献:

- [1] 黄任含, 赵雪岩, 荣起国. 睡眠呼吸暂停综合征的生物力学研究进展[J]. 力学进展, 2010, 40(3): 298-308.
- [2] Na Y, Kim K, Kim SK, et al. The quantitative effect of an accessory ostium on ventilation of the maxillary sinus [J]. *Respir Physiol Neurobiol*, 2012, 181(1): 62-73.
- [3] 孙栋, 徐新喜, 李福生, 等. 人体上呼吸道中气流涡结构特征数值仿真研究[J]. 医用生物力学, 2011, 26(3): 262-268. Sun D, Xu XX, Li FS, et al. Simulation study on characteristics of the vortex structure in human upper respiratory tract [J]. *J Med Biomech*, 2011, 26(3): 262-268.
- [4] 林江, 李国能, 胡桂林. 打喷嚏状态下成年男性上呼吸道气流固流动分布特性研究[J]. 工程热物理学报, 2011, 32(6): 981-984.

- [5] 赵秀国,徐新喜,孙栋,等.人体上呼吸道内气溶胶沉积的数值仿真研究[J]. 医用生物力学, 2012, 27(1): 90-95.
Zhao XG, Xu XX, Sun D, et al. Numerical simulation of aerosol deposition in human upper respiratory tract [J]. J Med Biomech, 2012, 27(1): 90-95.
- [6] Tan J, Han D, Wang J, et al. Numerical simulation of normal nasal cavity airflow in Chinese adult: A computational flow dynamics model [J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2012, 269(3): 881-889.
- [7] Sforza E, Bacon W, Weiss T, et al. Upper airway collapsibility and cephalometric variables in patients with obstructive sleep apnea [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2000, 161(2): 347-352.
- [8] Mihaescu M, Mylavaram G, Gutmark EJ, et al. Large eddy simulation of the pharyngeal airflow associated with obstructive sleep apnea syndrome at pre and post-surgical treatment [J]. J Biomech, 2011, 44(12): 2221-2228.
- [9] 王莹,王杰,于申,等.鼻腔结构矫正手术对 OSAHS 患者上气道流场影响的数值分析[J]. 医用生物力学, 2010, 25(4): 266-272.
Wang Y, Wang J, Yu S, et al. Effects of spondylosis on mechanical stability of upper lumbar vertebrae [J]. J Med Biomech, 2010, 25(4): 270-276.
- [10] Huang R, Rong Q. Respiration simulation of human upper airway for analysis of obstructive sleep apnea syndrome [J]. Life Syst Model Intell Comput, 2010: 588-596.
- [11] 黄蓉. 阻塞性睡眠呼吸暂停与临界压 (PCRT)[J]. 国外医学: 呼吸系统分册, 2000, 20(1): 20-22.
- [12] 王璋,司良毅,廖友斌. 大鼠睡眠呼吸暂停综合征动物模型的建立[J]. 中国实验动物学报, 2006, 14(1): 40-43.
- [13] 柳忠禄,王岩,李延忠. 大鼠阻塞性睡眠呼吸暂停综合征动物模型的建立[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2009, 23(2): 31-37.
- [14] Zhang Z, Kleinstreuer C. Low Reynolds number turbulent flows in-locally constricted conduits: A comparison study [J]. AIAA J, 2003, 41(5): 831-840.
- [15] Schwab RJ, Pasirstein M, Pierson R, et al. Identification of upper airway anatomic risk factors for obstructive sleep apnea with volumetric magnetic resonance imaging [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2003, 168(5): 522-530.
- [16] 李兵,赵黎明,修清玉,等. 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征小型猪模型实验研究[J]. 生物医学工程学杂志, 2005, 22(3): 565-569.
- [17] 刘永义,包亚军,刘文华,等. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征模型鼠软腭的力学重建[J]. 医用生物力学, 2004, 19(1): 27-30.
Liu YY, Bao YJ, Liu WH, et al. Mechanical Remodeling in the soft palate of a rat OSAHS model [J]. J Medbiomech, 2004, 19(1): 27-30.
- [18] Neckář J, Szárszoi O, Koten L, et al. Effects of mitochondrial KATP modulators on cardioprotection induced by chronic high altitude hypoxia in rats [J]. Cardiovas Res, 2002, 55(3): 567-575.
- [19] Almendros I, Carreras A, Ramírez J, et al. Upper airway collapse and reopening induce inflammation in a sleep apnoea model [J]. Eur Respir J, 2008, 32(2): 399-404.
- [20] Alberts B, Bray D, Lewis J, et al. Molecular biology of the cell [M]. New York: Garland Science, 2002: 1065.
- [21] 丁小邦,高建华,周广东,等. 脂肪来源细胞和透明质酸钠复合物构建裸鼠皮下软组织[J]. 上海交通大学学报: 医学版, 2007, 27(9): 1104-1107.
- [22] Fernández-Cossío S, Castaño-Oreja MT. Biocompatibility of two novel dermal fillers: Histological evaluation of implants of a hyaluronic acid filler and a polyacrylamide filler [J]. Plast Reconstr Surg, 2006, 117(6): 1789-1796.
- [23] Rzany B, Becker-Wegerich P, Bachmann F, et al. Hyaluronidase in the correction of hyaluronic acid-based fillers: A review and a recommendation for use [J]. J Cosmet Dermatol, 2009, 8(4): 317-323.
- [24] 刘永义,包亚军,刘文华. 等. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者睡眠呼吸暂停事件前后咽腔呼吸压力的分析[J]. 中华内科杂志, 2006, 45(11): 914-917.