

不同功能残气量对可吸入颗粒物在人体肺腺泡区沉积影响的实验研究



李蓉^{1,2}, 徐新喜¹, 乔杨¹, 赵秀国¹

1. 军事科学院 系统工程研究院 卫勤保障技术研究所(天津 300161)
2. 武警后勤学院 防护医学教研室(天津 300309)

【摘要】 研究可吸入颗粒物在肺腺泡内的沉积规律对于明确肺气肿等常见呼吸系统疾病的诱因和发展, 以及优化临床治疗和预防方案具有重要意义。本文建立了能够模拟终末细支气管和肺腺泡颗粒物沉积的体外实验模型, 在不同功能残气量模式下研究了不同粒径的可吸入颗粒物在肺腺泡内的沉积率。结果表明, 颗粒物直径是影响颗粒物在肺腺泡沉积的重要因素, 1 μm 左右的颗粒物沉积率最高。功能残气量增大, 颗粒物沉积率显著降低。本文研究结果为肺气肿和尘肺等疾病的靶向吸入治疗提供了数据支撑和优化途径, 建立的模型也为研究可吸入颗粒物在肺腺泡内的沉积规律提供了一种可行的体外实验模型。

【关键词】 肺腺泡; 可吸入颗粒物; 沉积; 功能残气量

Experimental research on the effect of functional residual capacity on the deposition of inhalable particles in human alveoli region

LI Rong^{1,2}, XU Xinxi¹, QIAO Yang¹, ZHAO Xiuguo¹

1. Institute of Medical Support Technology, Academy of Military Sciences, Tianjin 300161, P.R.China

2. Department of Military Protective Medicine, Logistics University of Chinese People's Armed Police Force, Tianjin 300309, P.R.China

Corresponding author: XU Xinxi, Email: xuxx1@sohu.com

【Abstract】 Research on the deposition of inhalable particles in the alveoli of the lungs is important to the causes, development for common respiratory diseases such as emphysema, and even the optimization of clinical treatment and prevention programs of them. In this paper, an *in vitro* experimental model was established to simulate the deposition of terminal bronchioles and pulmonary acinus particles. The deposition rate of inhalable particles with different particle sizes in the pulmonary acinus was studied under different functional residual capacity. The results showed that the particle diameter was an important factor affecting the deposition of particles in the lung alveoli. Particles with 1 μm diameter had the highest deposition rate. With the functional residual capacity increasing, particulate deposition rate significantly reduced. The results of this study may provide data support and optimization strategy for target inhalation therapy of respiratory diseases such as emphysema and pneumoconiosis. The established model may also provide a feasible *in vitro* experimental model for studying the deposition of inhalable particles in the pulmonary alveoli.

【Key words】 pulmonary alveoli; inhalable particle; deposition; functional residual capacity

引言

肺腺泡区是人体呼吸的主要功能区域, 可吸入颗粒物(指空气动力学直径 $\leq 10 \mu\text{m}$ 的空气悬浮颗粒物)在肺腺泡区的沉积会影响呼吸功能, 易导致肺气肿、尘肺等肺部病变, 并可进一步穿透肺泡壁

进入人体血液循环系统, 对人体健康造成巨大损害。因此, 研究可吸入颗粒物在肺腺泡区的沉积规律对于肺气肿等疾病的成因研究、治疗和预防具有重要意义^[1]。由于肺腺泡区结构复杂、尺寸较小, 尚无法通过计算机断层扫描(computed tomography, CT)方式建立精确尺寸的计算机模型或实体模型, 因此目前的研究多采用理论模型、简化经验模型或简化实体模型进行计算机模拟分析或实验研究。一些学者相继建立了肺腺泡二维、三维的

DOI: 10.7507/1001-5515.201711054

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(31070832)

通信作者: 徐新喜, Email: xuxx1@sohu.com

单级或多级计算机模型,研究了不同粒径的颗粒物在肺腺泡内的呼吸流场分布和颗粒物沉积^[2-4],发现肺泡内呼吸流场处于脉动式层流,并在呼吸转换时形成部分涡流。Ma等^[5]建立了连续多级肺腺泡三维计算机模型,发现可动肺泡壁和多呼吸周期对研究颗粒物在肺腺泡内的精确沉积有重要影响。李振振^[6]研究了终末细支气管阻塞对肺泡颗粒物沉积的影响,发现支气管阻塞将显著降低颗粒物在肺泡内的沉积。

同时,一些学者对建立可吸入颗粒物肺腺泡沉积体外实验模型进行了尝试,以期与计算机模拟结果进行对比和验证。Oakes等^[7]建立了单一弹性肺泡模型,在非稳态呼吸模式下采用粒子图像测速 (particle image velocimetry, PIV) 观察可吸入颗粒物在肺泡内的流场分布和沉积情况,结果表明肺泡内存在周期性变化涡旋流场,不同的呼吸模式下沉积率从 0.1% 到 10% 剧烈变化。Berg等^[8]根据健康成年人肺部解剖成型技术,建立了单簇肺腺泡平面模型,利用 PIV 进行了流场分析,发现单一呼吸周期内,颗粒物无法直接到达肺泡壁,颗粒物肺泡沉积可能是多个呼吸周期叠加的结果。Fishler等^[9]采用微流控技术,验证了肺腺泡簇内涡流的存在。

上述实验模型研究采用甘油等液体代替空气作为颗粒物载体,只能通过 PIV 等方法观察颗粒物运动,无法得出直接沉积率数值,因此亟需更符合实际情况的实验模型或在体实验进行验证。然而,采用人体直接吸入颗粒物研究肺腺泡沉积对人体健康潜在风险大,成本高。本文通过建立多级肺腺泡实验模型,研究不同功能残气量呼吸模式下不同粒径颗粒物在终末细支气管和肺腺泡区的沉积规律,为揭示颗粒物沉积与尘肺、肺气肿等呼吸系统疾病之间的相互关系以及相关疾病预防和治疗方法的创新提供实验依据。

1 实验模型

1.1 人体肺腺泡实验模型

根据国际放射防护委员会 (International Commission on Radiological Protection, ICRP, 1994) 人体肺部的分区^[10],将第 15、16 级支气管定义为终末细支气管,第 17 级支气管为呼吸性细支气管,是传导气道向呼吸功能区域过渡的支气管,偶尔带有少量肺泡,但肺泡数量仍无确切数据,因此本文设计第 17 级支气管不带肺泡,讨论时与第 15、16 级支气管统一进行,第 17 级以后部分定义为肺腺泡区。如图 1 所示,本文实验模型设计为 1 段第 15

级支气管、2 段第 16 级支气管、4 段第 17 级支气管和 4 段肺腺泡区,每簇肺腺泡包括 17 个肺泡。肺腺泡毗邻第 15~17 级支气管和肺泡管的直径、长度、分支角度均来自 Haefeli-Bleuer 等^[11]的解剖学数据,放大 75 倍。每一级终末细支气管中间做成可拆卸结构,沉积实验时,可将该段拆下进行颗粒物浓度分析。

健康成年人真实肺泡平均直径 250 μm,壁厚 δ=1.11 μm,密度 250 kg/m³,杨氏模量 E=5 kPa,泊松比 ν=0.4^[12],进行等效放大 75 倍后,直径为 18.75 mm。肺泡实样做成球形,开圆形口,带圆环形固定圈,可将肺泡实样固定在终末细支气管末端。单独测量肺泡内的沉积时可取下肺泡实样洗脱后进行浓度分析。该模型能够实现各种呼吸条件和不同湿度环境下肺腺泡区颗粒物运动、沉积的实验分析,包括不同粒径颗粒物的局部和总沉积率。

1.2 可吸入颗粒物在人体肺腺泡区沉积实验模型

如图 2 所示,可吸入颗粒物在人体肺腺泡区沉积实验模型通过气溶胶发生器发生单分散聚苯乙烯微球,在模型入口用激光粒子计数器测量发生浓度,经过单向进气阀后进入肺腺泡实验模型,通过模拟呼吸器使透明实验腔体的压力变为负压,从而使肺腺泡实验模型的肺泡膨胀,将气溶胶吸入肺泡,经过沉积后,模拟呼吸器使透明实验腔体变为正压,致使肺泡收缩,肺腺泡实验模型内气溶胶通过单向排气阀排出模型。装置工作时,通过加湿器

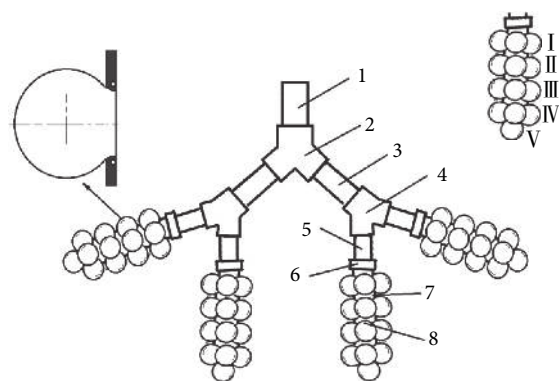


图 1 人体肺腺泡实验模型 1. 第 15 级支气管; 2. 接头; 3. 第 16 级支气管; 4. 接头; 5. 第 17 级支气管; 6. 接头; 7. 肺泡管; 8. 肺泡; I. 第 1 级肺泡; II. 第 2 级肺泡; III. 第 3 级肺泡; IV. 第 4 级肺泡; V. 第 5 级肺泡

Fig.1 Human pulmonary acinus experimental model 1. 15th level bronchus; 2. connector; 3. 16th level bronchus; 4. connector; 5. 17th level bronchus; 6. connector; 7. pulmonary alveolar duct; 8. pulmonary alveolus; I. 1st groups of alveoli; II. 2nd groups of alveoli; III. 3rd groups of alveoli; IV. 4th groups of alveoli; V. 5th groups of alveolus



图2 可吸入颗粒物在人体肺腺泡区沉积实验模型 1.气溶胶发生器; 2.激光粒子计数器; 3.单向阀; 4.加湿器; 5.单向阀; 6.湿度传感器; 7.压差传感器; 8.人体肺腺泡模型; 9.气密实验腔体; 10.呼吸模拟器

Fig.2 Experimental model of the deposition of inhalable particles in the human pulmonary acinus area 1. aerosol generator; 2. laser particle counter; 3. check valve; 4. humidifier; 5. check valve; 6. humidity sensor; 7. differential pressure sensor; 8. human pulmonary acinus model; 9. airtight test chamber; 10. respiratory simulator

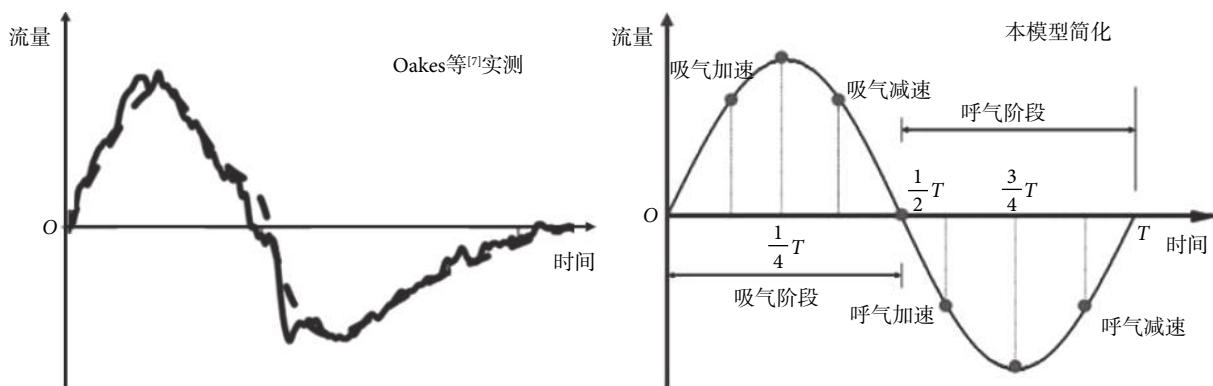


图3 非稳态呼吸周期

Fig.3 Unsteady state respiratory cycle

调节模拟沉积时的环境湿度。

1.3 呼吸模式

Oakes 等^[7]实测了 21 岁健康男性的非稳态缓慢呼吸时的流量曲线, 如图 3 所示, 近似为正弦曲线。因此本研究通过呼吸模拟器模拟呼吸模式, 将呼吸状态描述为非稳态的正弦函数, 呼吸比为 1 : 1, 呼吸频率可调, 肺泡功能残气量 20% ~ 80% 可调。设置三种呼吸模式: (A) 正常呼吸模式, 肺泡功能残气量为 30%, 即肺泡最大变形率为 70%; (B) 深呼吸模式, 肺泡功能残气量为 10%, 即肺泡最大变形率为 90%; (C) 浅呼吸模式, 肺泡功能残气量为 50%, 即肺泡最大变形率为 50%。

1.4 实验模型流体动力学相似

实验模型动力学相似包括模型内雷诺数 Re 和 Womersley 数 α 相似。以往的研究表明, 呼吸过程中, 终末细支气管和肺腺泡区的气流为定常状态的层流^[13], 其 $Re < 1$, $\alpha < 1$ 。本实验模型是该区域真实尺寸的等效放大, 雷诺数计算公式为 $Re = 8EV_i f / Dv$ ^[7], E 是肺泡当前膨胀率, V_i 是肺泡总体积, f 为呼吸频率, v 是空气动力黏度系数, D 为肺

泡直径。由于人体吸气过程是空气在呼吸道内的加湿过程, 空气到达肺泡时, 湿度将增加至 100%。因此, 肺腺泡内的气流可看作高湿稀二相流, 黏度计算根据王兴华等^[14]和丁玉龙等^[15]提供的计算公式获得, 空气动力黏度系数 $v = 132.6 \times 10^{-5}$ 。模型呼吸周期为 $T = 4$ s, 则三种呼吸模式下, 肺泡内 $Re \ll 1$ 。根据 Womersley 数计算公式 $\alpha = \frac{D}{2} \sqrt{2\pi f / v}$ ^[7], 此时 $\alpha < 1$ 。

2 材料与方法

2.1 材料与设备

本文可吸入颗粒物采用 QDSphere 荧光聚苯乙烯微球 (北京华泰昕生物医疗技术有限公司), 包括 0.1、0.3、0.5、1.0、3.0、5.0 μm 六种规格。

F9631 标准粒子发生装置 (沈阳新科精密仪器设备有限公司) 用于发生单分散聚苯乙烯荧光微球气溶胶; 呼吸模拟器 (北京市翰文网星科技有限责任公司) 用于模拟不同呼吸条件; 亚都 SC-D052AE 加湿器 (北京亚都环保科技有限公司) 用于向实验

模型内加湿；MP100 压差仪（法国凯茂公司）用于监测肺腺泡的压力；TSI8386 空气参数多功能测试仪（美国 TSI）用于监测肺腺泡内相对湿度和温度；TSI AeroTrak9350 便携式粒子计数器（美国 TSI）用于检测发生至实验模型内 0.3 ~ 5.0 μm 粒径的可吸入颗粒物浓度；Lasair11 激光粒子计数器（美国 PMS）用于检测发生至实验模型内 0.1 μm 粒径的可吸入颗粒物浓度；Attune NxT 流式细胞仪（Thermo-fisher）用于沉积粒子计数。

2.2 方法

2.2.1 单分散聚苯乙烯荧光微球气溶胶发生 将单分散荧光聚苯乙烯微球原液稀释后配成浓度 $1 \times 10^7 \sim 1 \times 10^9$ 个/mL 的发生液，放入 F9631 标准粒子发生装置发生单分散气溶胶，发生流量为 80 L/min。在该条件下，F9631 标准粒子发生装置可发生浓度为 $1 \times 10^3 \sim 3 \times 10^5$ 个/L。

2.2.2 可吸入颗粒物肺腺泡沉积 将各级终末细支气管、接头及肺泡分别浸入去离子水中，放入超声波清洗器内清洗 5 min，取出后在低温干燥器内充分干燥，然后在超净工作台内装配。装配完毕后放入气密实验腔体固定，连接好管路和传感器后，检查装配后实验模型的气密性。调节呼吸模拟器至所需的呼吸频率流量和功能残气量，调节加湿器使实验模型内相对湿度达到预定值。开启气溶胶发生器和粒子计数器，开始沉积实验。每间隔 5 min 采用激光粒子计数器记录一次气溶胶发生浓度。

2.2.3 颗粒物沉积计数 实验采用将沉积模型内沉积的颗粒物用洗脱液洗下，在流式细胞仪内进行计数的方式获得颗粒物沉积数量。流式细胞仪可以区分荧光颗粒和非荧光颗粒，因此可以最大程度地

减少非荧光颗粒对沉积数量的干扰。沉积实验结束后，取下并拆分肺腺泡模型。向肺泡内加 5 mL 去离子水浸泡 1 h，漩涡振荡器上振荡 1 min，终末细支气管和肺泡管放入烧杯中，加 20 mL 去离子水后漩涡振荡器上振荡 1 min。用移液器收集至 EP 管内。利用流式细胞仪测定颗粒物浓度，每次进样 50 μL，进样速度为 12.5 μL/min。

2.2.4 沉积实验模式 主要考察 $D_p = 0.1、0.3、0.5、1.0、3.0、5.0 \mu\text{m}$ 的颗粒物在人体肺腺泡实验模型中的沉积率。呼吸周期为 $T = 4 \text{ s}$ ，实验时间 3 ~ 6 h，肺泡内空气相对湿度 100%。

2.2.5 沉积率计算 采用式 (1) 进行终末细支气管和肺泡内的沉积率计算。

$$DF_i = \frac{N_i}{V_i(1-\delta)C_1} \times 100\% \quad (1)$$

其中： DF_i 是第 i 级终末细支气管或肺泡的沉积率； N_i 是通过流式细胞仪计数得到的颗粒物沉积数量； V_i 是第 i 级终末细支气管和肺泡内气溶胶通过的实际总体积，以第 15 级终末细支气管为例，其实际总体积 V_{15} 是本身的体积与其后终末细支气管、肺泡管和肺泡体积之和； C_1 是可吸入颗粒物气溶胶浓度，用实验阶段所有采集数据的平均值表示； δ 是功能残气率。

3 结果与讨论

3.1 正常呼吸模式下肺腺泡区颗粒物沉积

正常呼吸模式下（模型 A）肺腺泡沉积模型颗粒物沉积结果如图 4 和图 5 所示。图 4 给出了颗粒物在终末细支气管和肺腺泡区的沉积实验结果，肺腺泡前端的第 15 ~ 17 级支气管的 1.0 μm 以下粒径

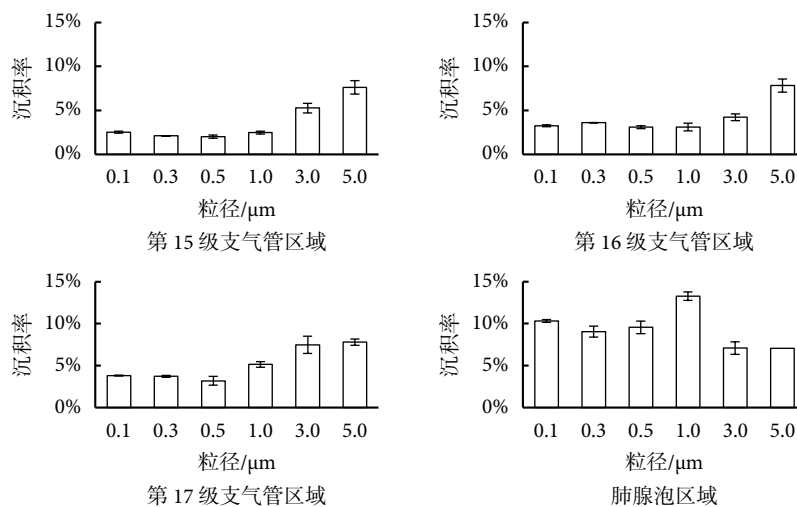


图 4 正常呼吸模式（模型 A）的颗粒物沉积结果
Fig.4 Particle deposition results of healthy alveoli (Model A)

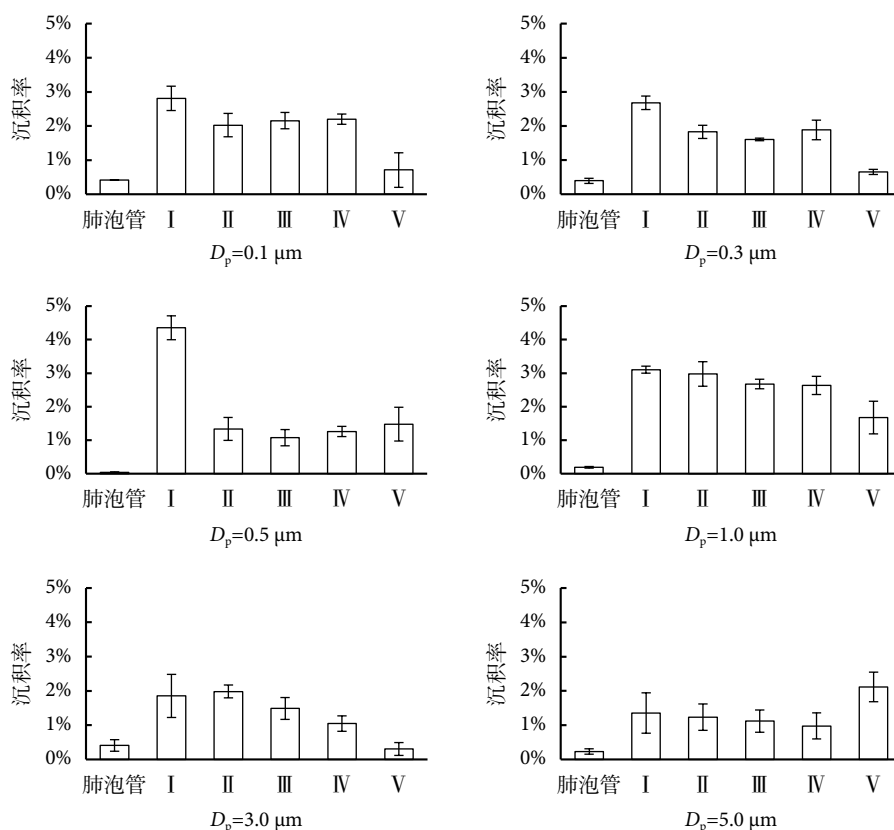


图5 呼吸功能残气量为30%时(模型A)的颗粒物肺泡区沉积结果
 Fig.5 Particle deposition results of functional residual capacity 30% (Model A)

的颗粒物沉积率并没有明显差别,均低于5%,说明终末细支气管对细微颗粒物的拦截作用有限,细微颗粒物大部分仍能直接进入肺腺泡区域。3.0 ~ 5.0 μm 颗粒物沉积率较粒径较小的颗粒物有明显增大,说明终末细支气管区域和第17级支气管仍对大粒径颗粒物起主要拦截作用,使其难以到达肺腺泡区。同时,同一粒径的颗粒物在第15 ~ 17级支气管沉积率基本相同,说明终末细支气管及呼吸性细支气管(第17级)的尺寸和生理环境类似,颗粒物在终末细支气管的流体动力学特性也类似。

如图4所示,0.1 ~ 1.0 μm 的颗粒物在肺腺泡区的总沉积率明显高于在前端支气管的沉积率,说明肺腺泡区是细微颗粒物的主要沉积区域。粒径0.1 μm 颗粒物在肺腺泡区总沉积率为10.32%,与Oakes等^[7]模拟仿真结果(肺腺泡沉积率8.3%)近似,也与Chhabra等^[16]的单肺泡实验模型20次呼吸循环后沉积结果(10%)一致。1.0 μm 粒径的颗粒物在肺腺泡区沉积率(13.27%)最高。黄俊^[17]对肺腺泡的计算机模拟研究表明,颗粒物在肺腺泡内的沉积随着颗粒物的增大,呈现先增大后减小的趋势,这与本文实验结果一致。颗粒物沉积在肺泡壁上之前,会有一个较长时间的涡流循环,而非随着

呼气过程流出肺泡,Chhabra等^[16]模型中颗粒物沉积率随着呼吸循环次数的增大而增大,这些研究结果与本文实验结果一致,即1.0 μm 颗粒物在惯性作用和布朗运动的平衡作用下,在肺泡内悬浮时间最长,随着时间的累积,抵达肺泡壁并沉积的概率最大。3.0 ~ 5.0 μm 的颗粒物在肺腺泡区总沉积率最低,但与第15 ~ 17级支气管的沉积率没有明显差异,说明进入到肺腺泡的大颗粒物沉积机制与终末细支气管一致,均是惯性沉积占主导地位。

颗粒物在肺腺泡内不同区域沉积率的变化如图5所示。从图中可以看出,肺泡管沉积率比其他区域明显降低,作为多个肺泡的共同通道,本身内表面积很小,因此与颗粒物有效接触面积小,沉积率很小,一般低于0.5%。I ~ IV级肺泡内的沉积率较为均匀,说明颗粒物在肺腺泡内的沉积机制一致,单簇肺腺泡可看作呼吸的基本单元,在未来的研究中可作为整体考虑^[16]。但是,0.5 μm 颗粒物在第I级肺腺泡沉积率明显高于后面的肺泡。造成这一现象的原因可能是0.5 μm 颗粒物处于扰动和扩散沉积的过渡区域,因此在第I级肺泡的沉积率增大。Berg等^[8]建立的PIV实验模型发现能够到达肺腺泡末端肺泡的气流流线很少,且流速极低。

本文实验模型中,肺腺泡末端(即第 V 级肺泡)内的沉积率下降较明显,说明在正常呼吸模式下,颗粒物流线很少抵达最末端的肺泡。但是, 5.0 μm 颗粒物惯性最大,能够到达肺腺泡末端,因此沉积率的增大较为明显。

3.2 不同功能残气量对肺腺泡区颗粒物沉积的影响

功能残气量对应于呼吸残气量,是维持人体呼吸系统连续向人体供氧的基础。运动、静止、不同体力劳动下功能残气量均有较大差异。郭西龙^[18]的模拟研究表明,功能残气量越低,颗粒物在人体呼吸系统的沉积率越高,且越深入肺部,沉积率增大越显著。本文采用的实验模型在三种不同功能残气量条件下的人体肺腺泡颗粒物沉积率实验结果如图 6 所示。不同功能残气量呼吸模式下,同一粒径的颗粒物在第 15~17 级支气管内的沉积并无明显差异,且不同粒径在相同支气管内的沉积率变化趋势也较为一致。说明在终末细支气管和呼吸性细支气管(第 17 级)内,功能残气量变化并未引起颗粒物运动速度发生质的变化,仍然处于充分发展的层流状态。

但在肺腺泡区,不同功能残气量引起的颗粒物沉积率变化较为明显。功能残气量越小,颗粒物在肺腺泡内沉积率越大。这是由于功能残气量越小,

每次呼吸转换时形成的涡流规模就越大。如前所述,对于较小粒径的颗粒物在肺腺泡主要由扩散作用沉积,涡流有助于加速扩散,因此颗粒物沉积率就相应增大。特别对于直径 1.0 μm 的颗粒物,功能残气量 10% 时沉积率达 17%,比功能残气量 50% (沉积率 7%) 时增大了 1 倍。

慢性阻塞性肺气肿、肺萎缩是目前常见的呼吸系统疾病。以尘肺为例,当前的药物治疗主要起到缓解症状的作用,不能有效清除肺部粉尘;肺灌洗技术可以有效清除肺部粉尘,但是存在成本高、患者痛苦以及并发症多等诸多问题^[19]。然而目前可吸入颗粒物肺内沉积的研究结果表明,可溶性药物的雾化吸入有望为慢性阻塞性肺气肿等疾病提供靶向性更强的有效治疗方法。本文实验模型研究结果可为肺部不同病变区域的药物雾化治疗提供依据。由于鼻咽区及第 1~14 级支气管对大颗粒物的拦截效率很高,很难进入终末细支气管和肺腺泡区,因此若是肺腺泡区发生了病变,雾化吸入药物颗粒直径应小于 3 μm,以 1 μm 左右为佳,且功能残气量尽可能小,才能使之更有效地进入肺腺泡区。如果支气管区域发生病变,如支气管阻塞等,药物颗粒物应大于 1 μm,才能有效避免药物向肺腺泡区沉积,在提高药物靶向作用的同时,可降低药物进入血液循环的风险。

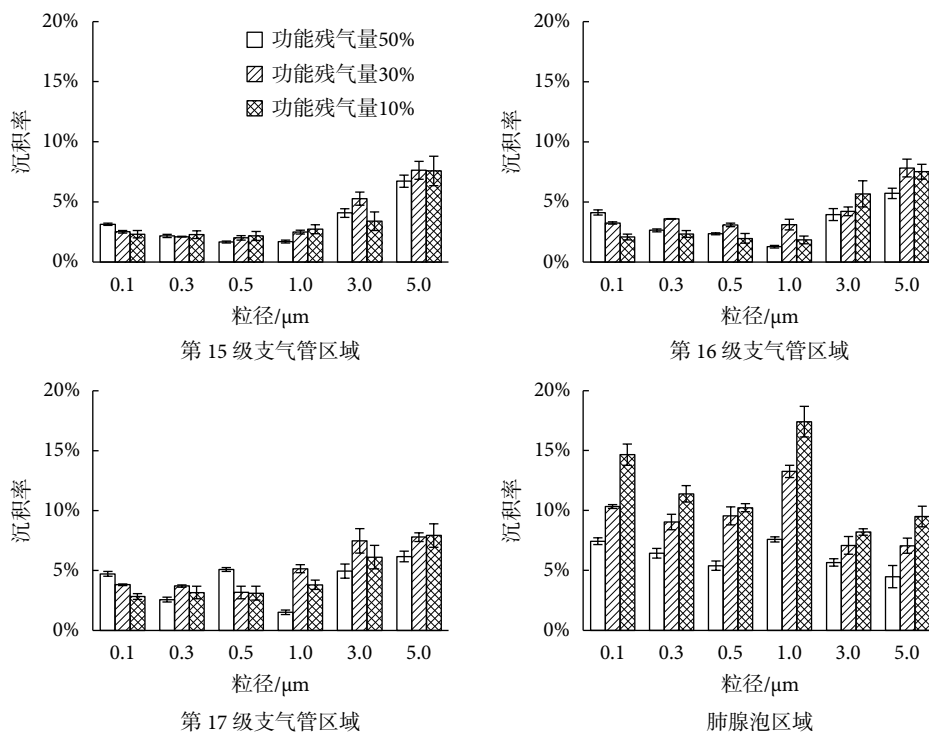


图 6 不同呼吸模式下颗粒物在模型不同区域沉积结果

Fig.6 Particle deposition results in different regions of pulmonary acinus under different respiratory modes

4 结论

颗粒物在肺腺泡内沉积规律的研究多集中在计算机建模分析,分析结果目前尚无法通过在体实验直接验证。近年来有学者建立了单一肺泡或单簇肺泡的实验模型,采用 PIV 等技术分析了肺泡内流场分布和颗粒物沉积的规律。本文通过建立多簇肺腺泡离体实验模型,分析了不同粒径颗粒物在不同功能残气量条件下在终末细支气管和肺腺泡区的沉积率变化规律。实验结果表明,颗粒物在肺腺泡内的沉积率与以往计算机模拟结果较为一致,1 μm 直径的颗粒物沉积率最高。功能残气量对颗粒物的沉积有显著的影响,功能残气量越低,颗粒物在肺腺泡区沉积率越高。本文实验结果进一步验证了以往肺腺泡内颗粒物沉积的理论分析和计算机模拟仿真结果,其重要意义在于,通过建立离体实验模型可为颗粒物在人体各种病变、呼吸模式下肺腺泡内沉积规律的研究提供了直接的实验方法,也可为肺气肿等疾病的药物雾化吸入治疗方式的优化提供必要手段。

参考文献

- 1 Fernández Tena A, Casan Clarà P. Deposition of inhaled particles in the lungs. *Arch Bronconeumol*, 2012, 48(7): 240-246.
- 2 Tsuda A, Henry F S, Butler J P. Chaotic mixing of alveolated duct flow in rhythmically expanding pulmonary acinus. *J Appl Physiol*, 1995, 79(3): 1055-1063.
- 3 Darquenne C, Harrington L, Prisk G K. Alveolar duct expansion greatly enhances aerosol deposition: a three-dimensional computational fluid dynamics study. *Philos Trans A Math Phys Eng Sci*, 2009, 367(1896): 2333-2346.
- 4 Sznitman J, Heimsch T, Wildhaber J H, *et al.* Respiratory flow phenomena and gravitational deposition in a three-dimensional space-filling model of the pulmonary acinar tree. *J Biomech Eng*, 2009, 131(3): 031010.
- 5 Ma Baoshun, Darquenne C. Aerosol deposition characteristics in distal acinar airways under cyclic breathing conditions. *J Appl Physiol*, 2011, 110(5): 1271-1282.
- 6 李振振. 肺腺泡内颗粒物的沉积及阻塞影响的数值模拟研究. 西安: 西安建筑科技大学, 2016.
- 7 Oakes J M, Day S, Weinstein S J, *et al.* Flow field analysis in expanding healthy and emphysematous alveolar models using particle image velocimetry. *J Biomech Eng*, 2010, 132(2): 021008.
- 8 Berg E J, Weisman J L, Oldham M J, *et al.* Flow field analysis in a compliant acinus replica model using particle image velocimetry (PIV). *J Biomech*, 2010, 43(6): 1039-1047.
- 9 Fishler R, Mulligan M K, Sznitman J. Acinus-on-a-chip: a microfluidic platform for pulmonary acinar flows. *J Biomech*, 2013, 46(16): 2817-2823.
- 10 International Commission on Radiological Protection (ICRP). Human respiratory tract model for radiological protection. ICRP Publication 66. *Annals of ICRP*, 1994, 24(1-3).
- 11 Haefeli-Bleuer B, Weibel E R. Morphometry of the human pulmonary acinus. *Anat Rec*, 1988, 220(4): 401-414.
- 12 Żywczyc L, Moskal A. Modeling of the influence of tissue mechanical properties on the process of aerosol particles deposition in a model of human alveolus. *J Drug Deliv Sci Tec*, 2012, 22(2): 153-159.
- 13 Sznitman J. Respiratory flows in the pulmonary acinus and insights on the control of alveolar flows// *International Conference on Sensors and Control Techniques (ICSC2000)*. Wuhan: International Society for Optics and Photonics, 2008: 496-499.
- 14 王兴华, 周鸣镛, 成红娟. 湿空气热物性参数的计算// 中国建筑学会建筑热动力分会全国区域能源专业委员会年会. 牡丹江: 中国建筑学会建筑热动力分会, 2013.
- 15 丁玉龙, 苍大强, 杨天钧. 稀相气固两相垂直管流内的固相浓度和粘度. *北京科技大学学报*, 1994, 16(1): 20-25.
- 16 Chhabra S, Prasad A K. Flow and particle dispersion in a pulmonary alveolus--part I: velocity measurements and convective particle transport. *J Biomech Eng*, 2010, 132(5): 051009.
- 17 黄俊. 可吸入颗粒在肺泡中沉积的数值模拟. 杭州: 浙江大学, 2016.
- 18 郭西龙. 颗粒物在人体肺部沉积规律及影响因素研究. 长沙: 中南大学, 2013.
- 19 符乃方, 董志超, 李焱筠, 等. 职业性尘肺病治疗方法研究进展. *职业与健康*, 2016, 32(24): 3452-3456.

收稿日期: 2017-11-15 修回日期: 2017-12-29

本文编辑: 李蓓兰