·临床研究·

甲基强的松龙对肺叶切除术患者单肺通气时肺功能和炎症反应的影响

许辉　疏树华　王迪　柴小青　潘建辉

【摘要】 **目的**　探讨甲基强的松龙(甲强龙)对肺叶切除术患者单肺通气时肺功能和炎症反应的影响。**方法**　选择择期拟行肺叶切除术患者 60 例,男 46 例,女 14 例,年龄 18～60 岁,ASA Ⅰ或Ⅱ级,采用随机数字表法分为两组:甲强龙组 (M 组)和对照组 (C 组),每组 30 例。M 组于麻醉诱导前 30 min 静脉注射甲强龙 2 mg/kg,C 组于相同时点静脉注射等量生理盐水。分别记录单肺通气前(T_0)、单肺通气 30 min (T_1)、单肺通气 1 h (T_2)、恢复双肺通气 10 min (T_3)及术毕 (T_4)时的 MAP、气道峰压 (Ppeak)、气道平台压 (Pplat)及动态肺顺应性 (Cdyn),并于上述时间点抽取桡动脉血行血气分析,检测 PaO_2 和 $PaCO_2$,计算氧合指数 (OI)、肺泡-动脉血氧分压差 (A-aDO_2)及呼吸指数 (RI)。分别于 T_0、T_4、术后 6 h (T_5)及术后 24 h (T_6)采集中心静脉血样,采用 ELISA 法检测血清 TNF-α、IL-6 及 IL-10 的浓度。记录术后 72 h 肺部并发症的发生情况。**结果**　与 T_0 时比较,T_1、T_2 时两组 MAP、Cdyn 明显降低,Ppeak、Pplat 明显升高 ($P<0.05$);T_1～T_4 时 OI 明显降低,A-aO_2、RI 明显升高 ($P<0.05$);T_4～T_6 时血清 TNF-α、IL-6 及 IL-10 浓度明显升高 ($P<0.05$)。与 C 组比较,T_1、T_2 时 M 组 Ppeak、Pplat 明显降低,Cdyn 明显升高 ($P<0.05$);T_4～T_6 时 M 组血清 TNF-α、IL-6 浓度明显降低,IL-10 浓度明显升高 ($P<0.05$)。两组患者术后 72 h 肺部并发症发生率差异无统计学意义。**结论**　甲强龙可有效改善肺叶切除术患者单肺通气时动态肺顺应性,优化呼吸动力学,减轻机体炎症反应,但对肺氧合及换气功能无明显影响。

【关键词】　甲强龙;单肺通气;肺功能;炎症反应

Effects of methylprednisolone on lung function and inflammation during one-lung ventilation in patients undergoing pulmonary lobectomy

XU Hui, SHU Shuhua, WANG Di, CHAI Xiaoqing, PAN Jianhui. Department of Anesthesiology, Affiliated Provincial Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230001, China

Corresponding author: SHU Shuhua, Email: sshhf@189.cn

【**Abstract**】 **Objective**　To investigate the effects of methylprednisolone on lung function and inflammation during one-lung ventilation in patients undergoing pulmonary lobectomy. **Methods**　Sixty patients (46 males, 10 females, aged 18-60 years, ASA grade Ⅰ or Ⅱ) scheduled for pulmonary lobectomy were randomly divided into two groups ($n=30$ each) using a random number table: the control group (group C) and the methylprednisolone group (group M). Patients in group M were treated with methylprednisolone before induction of anesthesia within 30 min, whereas patients in group G received equal volume of normal saline at the same time. The heart rate (HR), mean arterial pressure (MAP), peak airway pressure (Ppeak), plateau airway pressure (Pplat), and dynamic lung compliance (Cdyn) were recorded at the momment before OLV (T_1), 30 min after OLV (T_2), 1 h after OLV (T_3), 10 min after resuming two-lung ventilation (T_4) and the end of the surgery (T_5). The arterial blood gas analysis were performed at the above time points in order to determined the oxygen partial pressure (PaO_2) and carbon dioxide partial pressure ($PaCO_2$), then the oxygenation index (OI), alveolar to arterial difference of oxygen tension (A-aDO_2) and respiratory index (RI) of each patient was evaluated. The concentration of serum TNF-α, IL-6 and IL-10 were determined by ELISA at T_0, T_4, 6 h (T_5) and 24 h (T_6) after surgery using venous blood samples. The incidence of pulmonary complications at 72 h after operation were also recorded. **Results**　Compared with T_0, the MAP and Cdyn was decreased, whereas the Ppeak and Pplat was increased significantly in both group at T_1, T_2 ($P<0.05$), the OI was decreased and the A-aDO_2, RI was increased significantly at T_1-T_4

基金项目:国家自然科学基金 (81503080);安徽省自然科学基金 (1608085QH210);安徽省公益性技术应用研究联动计划项目 (1604f0804019)

作者单位:230001　合肥市,安徽医科大学附属省立医院麻醉科

通信作者:疏树华,Email: sshhf@189.cn

($P<0.05$), and the concentration of serum TNF-α, IL-6 and IL-10 at T_4-T_6 was increased significantly in both group ($P<0.05$). Compared with group C, the Cdyn was increased, the Ppeak and Pplat were decreased significantly in group G at T_1, T_2 ($P<0.05$), the concentration of serum TNF-α and IL-6 were decreased, and IL-10 was increased significantly in group G at T_4-T_6 ($P<0.05$). The incidence of postoperative pulmonary complications had no statistically signifcant differences between the two groups. **Conclusion**　Methylprednisolone can significantly improve the pneumodynamics and lung compliance, alleviates the inflammatory responses, but have no significant effect on intrapulmonary oxygenation and gas exchange during one-lung ventilationin patients undergoing pulmonary lobectomy.

【Key words】　Methylprednisolone; One-lung ventilation; Lung function; Inflammation

单肺通气 (one-lung ventilation, OLV)是肺部手术常用的一种非生理性通气策略。OLV 所引起的肺血管阻力及肺内分流率的增加,通常会导致通气血流比值失调,影响气体交换与氧合,而术侧肺缺氧再灌注损伤及手术牵拉等刺激所引起的肺组织炎症反应,会进一步诱发急性肺损伤,影响肺功能[1]。甲基强的松龙(甲强龙)是临床上常用的一种外源性糖皮质激素。研究表明,甲强龙可有效抑制炎症反应,预防和治疗急性呼吸窘迫综合征[2,3]。但其在成人单肺通气中的应用价值尚未见报道。因此本研究拟探讨甲强龙对肺叶切除术患者 OLV 时肺功能和炎症反应的影响,为临床用药提供新的参考。

资料与方法

一般资料　本研究已获医院伦理委员会批准,并与患者及其家属签署知情同意书。选择择期拟行单侧肺叶切除术患者,性别不限,年龄 18～60 岁,BMI 18.5～25.0 kg/m^2,ASA Ⅰ或Ⅱ级,OLV 时间>45 min。排除标准:既往有肾上腺皮质功能亢进史或阿片类药物过敏史,术中采取单侧全肺或肺段切除术式,有严重心、肝、肾、肺疾病史及处于创伤修复期的患者。采用随机数字表法分为甲强龙组 (M 组)和对照组 (C 组)。

麻醉方法　患者入室后开放外周静脉通道,常规监测 ECG、BP、SpO_2 和体温,局麻下行桡动脉穿刺监测有创动脉压。酒精消毒额部皮肤,连接 Narcotrend 麻醉/脑电意识监测系统监测 Narcotrend 指数 (NTI)。面罩充分给氧去氮,依次静脉注射咪达唑仑 0.02 mg/kg、依托咪酯 0.6 mg/kg、舒芬太尼 0.4 μg/kg、罗库溴铵 0.8 mg/kg 行麻醉诱导,纤维支气管镜引导下行双腔支气管插管,确认导管位置后连接呼吸机行正压机械通气,设定呼吸机参数:双肺通气时 V_T 8～10 ml/kg,RR 10～12 次/分,I∶E 1∶2,FiO_2 100%,PEEP 5 cm H_2O;单肺通气时调节 V_T 6～8 ml/kg,RR 10～16 次/分,余参数不变。调节 RR 维持 $P_{ET}CO_2$ 35～45 mm Hg,SpO_2>90%。麻醉维持:采用全凭静脉麻醉,丙泊酚 4～9 mg·kg^{-1}·h^{-1}、瑞芬太尼 0.05～0.2 μg·kg^{-1}·h^{-1},维持 NTI 值 37～46 (常规麻醉状态)。右侧颈内静脉穿刺持续监测 CVP。采用输液加温以及医用电热毯等措施维持患者腋温>35.5℃,术中间断予以顺式阿曲库铵维持肌松。M 组于单肺通气前静脉注射甲强龙 2 mg/kg,C 组于相同时点静脉注射等剂量生理盐水。

观察指标　分别记录两组患者单肺通气前 (T_0)、单肺通气 30 min (T_1)、单肺通气 1 h (T_2)、恢复双肺通气 10 min (T_3)及术毕 (T_4)时的 HR、MAP、气道峰压 (Ppeak)、气道平台压 (Pplat)及动态肺顺应性 (Cdyn),并于上述时点采集桡动脉血行血气分析,检测 PaO_2 及 $PaCO_2$,计算氧合指数 (OI)[$OI=PaO_2/FiO_2$]、肺泡动脉氧分压差 (A-aDO_2)[A-aDO_2=(PB-PH_2O)×FiO_2-$PaCO_2$/RQ-PaO_2]及呼吸指数 (RI)[RI=A-aDO_2/PaO_2],其中 PB (大气压)=760 mm Hg;室温下饱和水蒸气压 (PH_2O)=47 mm Hg;呼吸商 (RQ)=0.8)。分别于 T_0、T_4、术后 6 h (T_5)及术后 24 h (T_6)采集中心静脉血 5 ml,4℃下1 500×g离心 10 min,取上清液置于－80℃冰箱保存。采用 ELISA 法检测血清 TNF-α、IL-6 及 IL-10 的浓度。随访时根据术后胸部 X 线及实验室检查结果,记录术后 72 h 内肺部并发症 (包括急性肺损伤、肺部感染肺水肿及肺不张等)的发生情况。

统计分析　采用 SPSS 19.0 软件进行统计分析。正态分布的计量资料以均数±标准差 ($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验,组内比较采用重复测量方差分析。计数资料比较采用 χ^2 检验。$P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

结　　果

本研究共纳入患者 60 例,每组 30 例。两组患者性别、年龄、BMI、ASA 分级、术侧肺位置、术前一

秒用力呼气容积（FEV_1）/用力肺活量（FVC）及 OLV 时间差异均无统计学意义（表 1）。

与 T_0 时比较，T_1、T_2 时两组 MAP、Cdyn 明显降低，Ppeak、Pplat 明显升高（$P<0.05$）。与 C 组比较，T_1、T_2 时 M 组 Ppeak、Pplat 明显降低，Cdyn 明显升高（$P<0.05$）（表 2）。

与 T_0 时比较，T_1～T_4 时两组 OI 明显降低，A-aO_2、RI 明显升高（$P<0.05$）。两组患者各肺功能指标组间比较差异无统计学意义（表 3）。

与 T_0 时比较，T_4～T_6 时两组血清 TNF-α、IL-6 和 IL-10 浓度明显升高（$P<0.05$）。与 C 组比较，T_4～T_6 时 M 组血清 TNF-α、IL-6 浓度明显降低，IL-10 浓度明显升高（$P<0.05$）（表 4）。

两组患者术后 72 h 肺部并发症发生率差异无统计学意义（表 5）。

讨　论

甲强龙作为临床上常见的外源性糖皮质激素，静脉输注甲强龙具有抗炎、抗过敏、抗休克等作用，其抗炎作用约为氢化可的松的 4 倍，目前已广泛应

表 1　两组患者一般情况的比较

组别	例数	男/女（例）	年龄（岁）	BMI（kg/m²）	ASA Ⅰ/Ⅱ 级（例）	左肺/右肺（例）	术前 FEV_1/FVC（%）	OLV 时间（min）
M 组	30	24/6	47.2±6.6	21.9±1.6	6/24	14/16	79.8±7.0	104.2±14.9
C 组	30	22/8	45.4±6.0	22.3±1.4	4/26	13/17	80.7±5.9	101.3±13.1

表 2　两组患者不同时点 HR、MAP、Ppeak、Pplat 和 Cdyn 的比较（$\bar{x}\pm s$）

指标	组别	例数	T_0	T_1	T_2	T_3	T_4
HR	M 组	30	81.2±8.1	82.6±8.5	82.3±8.8	83.1±9.2	82.6±9.0
（次/分）	C 组	30	80.4±8.4	81.8±8.8	81.2±8.7	82.3±8.9	81.7±8.5
MAP	M 组	30	82.9±8.2	77.2±9.1[a]	78.3±8.9[a]	81.5±8.4	82.8±8.8
（mm Hg）	C 组	30	83.7±7.8	78.4±8.3[a]	79.1±8.2[a]	82.6±8.7	83.9±8.5
Ppeak	M 组	30	15.4±2.3	23.8±2.6[ab]	24.1±2.6[ab]	15.8±2.3	16.1±2.4
（mm Hg）	C 组	30	15.7±2.1	25.5±2.5[a]	26.3±2.7[a]	16.6±2.2	16.7±2.3
Pplat	M 组	30	15.2±2.2	23.6±2.7[ab]	23.9±2.8[ab]	15.7±2.4	15.9±2.5
（mm Hg）	C 组	30	15.5±2.2	25.4±2.4[a]	26.1±2.6[a]	16.4±2.3	16.5±2.4
Cdyn	M 组	30	36.3±2.6	20.5±2.9[ab]	21.4±2.7[ab]	35.3±2.6	35.7±2.5
（ml/cm H_2O）	C 组	30	36.0±2.8	16.9±3.1[a]	17.7±2.9[a]	34.6±2.5	35.4±2.6

注：与 T_0 比较，[a]$P<0.05$；与 C 组比较，[b]$P<0.05$

表 3　两组患者不同时点 OI、A-aO_2 和 RI 的比较（$\bar{x}\pm s$）

指标	组别	例数	T_0	T_1	T_2	T_3	T_4
OI	M 组	30	430.8±23.3	226.9±18.9[a]	222.5±17.0[a]	346.4±18.9[a]	353.6±17.1[a]
（mm Hg）	C 组	30	424.9±21.8	222.8±16.0[a]	214.7±15.7[a]	357.3±26.5[a]	363.9±26.2[a]
A-aO_2	M 组	30	232.3±23.7	435.8±19.3[a]	440.8±17.0[a]	317.3±18.6[a]	310.3±17.0[a]
（mm Hg）	C 组	30	239.0±22.5	439.9±16.9[a]	448.0±16.0[a]	305.9±27.1[a]	300.2±26.6[a]
RI	M 组	30	0.54±0.09	1.94±0.25[a]	2.00±0.23[a]	0.92±0.11[a]	0.88±0.09[a]
	C 组	30	0.57±0.08	1.99±0.22[a]	2.10±0.23[a]	0.87±0.14[a]	0.83±0.13[a]

注：与 T_0 比较，[a]$P<0.05$

表 4　两组患者不同时点 TNF-α、IL-6 和 IL-10 浓度的比较（pg/ml, $\bar{x}\pm s$）

指标	组别	例数	T_0	T_4	T_5	T_6
TNF-α	M 组	30	8.1±1.2	42.3±11.8[ab]	64.7±19.3[ab]	92.6±27.1[ab]
	C 组	30	8.7±1.1	76.9±17.4[a]	98.5±24.6[a]	148.7±32.7
IL-6	M 组	30	12.9±2.1	41.6±12.5[ab]	62.3±18.4[ab]	39.5±13.7[ab]
	C 组	30	13.2±2.4	68.3±17.4[a]	81.7±20.6[a]	64.1±18.5[a]
IL-10	M 组	30	4.9±1.1	48.5±11.6[ab]	73.7±18.9[ab]	65.2±15.4[ab]
	C 组	30	4.6±0.8	32.8±9.3[a]	59.4±14.7[a]	46.1±13.2

注：与 T_1 比较，[a]$P<0.05$；与 C 组比较，[b]$P<0.05$

表 5　两组患者术后 72 h 肺部并发症的比较［例（%）］

组别	例数	急性肺损伤	肺部感染	肺水肿	肺不张
M 组	30	1(3.3)	5(16.7)	0(0)	0(0)
C 组	30	2(6.7)	6(20.0)	0(0)	0(0)

用于麻醉手术中[4]。正常情况下，甲强龙起效时间短，半衰期约为 2.8 h，生物作用时间约为 36 h[5]。本研究结合甲强龙的药理学特征，并参考文献[6]，选择在 OLV 前静脉注射甲强龙 2 ml/kg。TNF-α 和 IL-6 是由 M1 型巨噬细胞分泌合成的促炎细胞因子，其水平高低与机体炎症反应强度成正比[7]。IL-10 是由 M2 型巨噬细胞分泌合成的一种抗炎细胞因子，提示单肺通气可同时激活患者体内促炎反应及抗炎反应。本研究结果显示，与对照组比较，甲强龙组患者血清 TNF-α、IL-6 浓度明显降低，IL-10 明显升高，提示甲强龙有效减轻 OLV 状态下的炎症反应，其机制可能与激活抗炎信号通路、抑制促炎信号通路有关。

OLV 期间，通气侧肺泡反复过度膨胀、萎陷形成的剪切力导致肺泡损伤，持续增加的肺内分流及肺血管阻力也进一步影响了气体弥散与氧合，从而影响肺通气和换气功能[8]。A-aDO_2 和 RI 作为评估肺通气与弥散功能的经典指标，与肺功能状态呈负相关[9]。OI 与氧合功能成正比，在通气/血流比值失调或气体交换障碍时明显下降[10]。本研究结果显示，两组患者单肺通气后的肺功能均受到不同程度的抑制，与对照组比较，甲强龙在改善肺脏的弥散及氧合功能上无明显优势。

研究表明，OLV 患者术侧肺组织复张时可诱导肺泡上皮细胞、血管内皮细胞以及中性粒细胞活化，生成大量氧自由基和活性物质，激活 NF-κB 信号通路，从而导致炎症细胞的募集、炎症介质的大量释放以及肺泡-毛细血管渗透性的显著增加，削弱了肺泡上皮细胞将液体从肺泡腔清除的能力，导致蛋白渗出和肺水肿形成，最终介导了肺损伤的发生[10]。肺组织炎症反应及间质水肿可增加气道阻力，降低肺顺应性。李亚华等[11]研究显示，甲强龙可通过抑制 NF-κB 的 p65 亚单位抑制促炎细胞因子的释放，稳定溶酶体膜，减少应激时各种细胞因子和溶酶体酶对细胞的损伤，从而降低肺毛细血管内皮细胞的通透性，减少肺间质水肿。Ppeak，Pplat 及 Cdyn 是常见的反映呼吸动力学的指标。本研究结果显示，甲强龙可有效减少动态肺顺应性的下降程度，优化单肺通气时的呼吸动力学，其机制可能与抑制炎症反应、减轻肺水肿有关。

尽管有研究显示，甲强龙除了发挥抗炎作用，还具有免疫抑制作用，可能会增加术后感染的风险[12]。本研究中两组患者术后 72 h 肺部感染及急性肺损伤发生率无明显差异，显示甲强龙应用于单肺通气患者时，既不增加肺部感染的风险，也不促进肺功能的恢复。但由于影响术后肺功能恢复的因素较多，临床研究过程中可能无法全面考虑在内，也可能是由于此种差异在本研究监测时点中尚未出现，结果可能具有局限性。本研究组还需要扩大病例，并对患者进行长期的术后随访来明确甲强龙对肺叶切除术患者单肺通气后肺功能的影响。

本研究的不足之处在于仅通过中心静脉血炎症因子变化趋势来反应全身炎症反应的情况，未通过收集肺泡灌洗液来观察肺组织的炎症反应情况[8]。

综上所述，甲强龙可有效改善肺叶切除术患者单肺通气时的动态肺顺应性，优化呼吸动力学，减

轻机体炎性反应，但对肺氧合及换气功能无明显影响。但由于临床研究的局限性，仍需扩大研究进行下一步探索。

参 考 文 献

[1] Alam N, Park BJ, Wilton A, et al. Incidence and risk factors for lung injury after lung cancer resection. Ann Thorac Surg, 2007, 84 (4): 1085-1091.

[2] Seam N, Meduri GU, Wang H, et al. Effects of methylprednisolone infusion on markers of inflammation, coagulation, and angiogenesis in early acute respiratory distress syndrome. Crit Care Med, 2012, 40 (2): 495-501.

[3] Cheng S, Gao W, Xu X, et al. Methylprednisolone sodium succinate reduces BBB disruption and inflammation in a model mouse of intracranial haemorrhage. Brain Res Bull, 2016, 127: 226-233.

[4] 中华医学会麻醉分会专家组. 肾上腺糖皮质激素在围术期应用的专家共识. 临床麻醉学杂志, 2013, 29 (2): 200-204.

[5] 张涛, 邝立挺, 黄文起, 等. 甲强龙对肝叶切除术病人肝缺血再灌注损伤的影响. 中华麻醉学杂志, 2014, 34 (11): 1300-1302.

[6] Theroux MC, Fisher AO, Rodriguez ME, et al. Prophylactic methylprednisolone to reduce inflammation and improve outcomes from one lung ventilation in children: a randomized clinical trial. Paediatr Anaesth, 2015, 25 (6): 587-594.

[7] Schilling T, Kozian A, Senturk M, et al. Effects of volatile and intravenous anesthesia on the alveolar and systemic inflammatory response in thoracic surgical patients. Anesthesiology, 2011, 115 (1): 65-74.

[8] Gao W, Liu DD, Li D, et al. Effect of therapeutic hypercapnia on inflammatory responses to one-lung ventilation in lobectomy patients. Anesthesiology, 2015, 122 (6): 1235-1252.

[9] Tedjasaputra V, Bryan TL, van Diepen S, et al. Dopamine receptor blockade improves pulmonary gas exchange but decreases exercise performance in healthy humans. J Physiol, 2015, 593 (14): 3147-3157.

[10] Li C, Xu M, Wu Y, et al. Limb remote ischemic preconditioning attenuates lung injury after pulmonary resection under propofol-remifentanil anesthesia: a randomized controlled study. Anesthesiology, 2014, 121 (2): 249-259.

[11] 李亚华, 陈刚. 甲强龙、低分子肝素对肺脂肪栓塞致急性呼吸窘迫综合征的防治作用的研究. 中华急诊医学杂志, 2016, 25 (3): 310-313.

[12] Li Y, Zhang Y, Zhou Y, et al. The effect of prophylactic methylprednisolone need more evidences on postoperative outcomes. Paediatr Anaesth, 2015, 25 (6): 649-650.

（收稿日期：2017－03－03）

·读者·作者·编者·

《临床麻醉学杂志》关于一稿两投问题的声明

为维护学术刊物的严肃性和科学性，也为了维护作者的名誉和向广大读者负责，本刊编辑部重申坚决反对一稿两投并采取以下措施：(1)作者和单位对来稿的真实性和科学性均应自行负责。刊出前需第一作者在校样首页亲笔签名，临床研究和实验研究来稿的通信作者也需亲笔签名。(2)来稿需附单位推荐信，应注明稿件无一稿两投，署名无争议，并加盖公章。(3)凡接到编辑部收稿回执后 3 个月内未接到退稿通知，系稿件仍在审阅中，作者欲投他刊，或将在他刊上发表，请先与编辑部联系撤稿，切勿一稿两投。(4)编辑部认为来稿有一稿两投嫌疑时，在认真收集有关资料和仔细核对后通知作者，并由作者就此问题作出解释。(5)一稿两用一经证实，将择期在杂志上刊出其作者单位和姓名以及撤销该文的通知；向作者所在单位和同类杂志通报；2 年内拒绝发表该作者为第一作者所撰写的任何来稿。