

· 临床研究 ·

多索茶碱在食管癌根治术中的肺保护作用

孟炎 朱芸 胡静 郑熙祥 李晓红

【摘要】 目的 探讨多索茶碱对食管癌根治术患者所致肺损伤的保护作用。**方法** 选取择期全麻下行中下段食管癌根治术患者 60 例,男 35 例,女 25 例,年龄 45~70 岁,BMI 20~30 kg/m²,ASA I 或 II 级,一秒用力呼气容积/用力肺活量(FEV₁%)>50%。采用随机数字表法将患者分为两组:多索茶碱组(D组)和对照组(C组),每组 30 例。两组常规静脉诱导后,予以右侧双腔支气管插管后机械通气。D组于双腔支气管插管后静脉滴注多索茶碱 4 mg/kg,30 min 内滴注完毕,C组静脉滴注等量的生理盐水。在单肺通气(OLV)前 10 min (T₀)、OLV 后 60 min (T₁)、双肺通气后(T₂)及手术结束(T₃)采集桡动脉血检测血清超氧化物歧化酶(SOD)活性和 TNF-α、IL-6、IL-10、丙二醛(MDA)浓度,并检测各时点的血气。记录术中 OLV 时间、失血量、补液量和尿量,观察术后低氧血症、肺部炎症等不良反应的发生情况。**结果** 与 T₀ 时比较,T₁~T₃ 时两组血清 SOD 活性和 PaO₂ 明显降低,TNF-α、IL-6、IL-10 和 MDA 浓度均明显升高(P<0.05)。与 C 组比较,T₁~T₃ 时 D 组血清 SOD 活性和 PaO₂ 明显升高,TNF-α、IL-6、IL-10 和 MDA 浓度明显降低(P<0.05)。D 组术后低氧血症和肺部炎症发生率明显低于 C 组(P<0.05)。**结论** 多索茶碱可抑制食管癌根治术患者 OLV 后的炎症反应和氧化应激反应,降低术后低氧血症、肺部炎症的发生率,减轻食管癌根治术引发的肺损伤。

【关键词】 甲基黄嘌呤;食管癌根治术;单肺通气;肺损伤

Lung protective effect of doxofylline on radical surgery for esophageal cancer MENG Yan, ZHU Yun, HU Jing, ZHENG Xixiang, LI Xiaohong. Department of Anesthesiology, The First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu 233030, China

Corresponding author: LI Xiaohong, Email: lxh552@hotmail.com

【Abstract】 Objective To discuss the protective effect of doxofylline on radical surgery for esophageal cancer. **Methods** Under elective general anesthesia, 60 cases, 35 males and 25 females, aged 45-70 years, BMI 20-30 kg/m², ASA physical status I or II, FEV₁%>50%, underwent radical surgery for esophageal cancer at middle and distal parts. Random number table was employed to divide these patients into two groups: doxofylline group (group D) and control group (group C) with 30 cases in each. After a routine intravenous induction in the two groups, mechanical ventilation was conducted after bronchial intubation with double channel catheter on the right side. The intravenous injection of doxofylline 4 mg/kg in group D was administrated 30 min after bronchial intubation with double channel catheter. Equal normal saline was instilled to the patients in group C. Blood samples were taken from radial artery to detect the levels of TNF-α, IL-6, IL-10, MDA and SOD at four time points: 10 min (T₀) before the one-lung ventilation, 60 min after OLV (T₁), after two-lung ventilation (T₂) and the end of the operation (T₃). Meanwhile, the blood and breath at these time points were tested. The occurrence of OLV, blood loss volumes, fluid input quantities, urine volumes, postoperative hypoxemia and pulmonary inflammation were observed. **Results** Compared with T₀, the activity of SOD in serum and PaO₂ in the two groups at T₁-T₃ decreased (P<0.05). The concentrations of TNF-α, IL-6, IL-10 and MDA increased significantly (P<0.05). Compared with group C, the activity of SOD activities and PaO₂ in group D at T₁-T₃ increased while concentrations of TNF-α, IL-6, IL-10 and MDA decreased significantly (P<0.05). The occurrence rates of postoperative hypoxemia and pulmonary inflammation in group D were obviously lower than those in group C (P<0.05). **Conclusion** Doxofylline can suppress patients' inflammatory response and oxidative stress response after OLV and reduce the incidence rates of postoperative hypoxemia and pulmonary inflammation as

基金项目:安徽省蚌埠医学院研究生科研创新计划项目(Byycxz1615)

作者单位:233030 安徽省蚌埠市,蚌埠医学院第一附属医院麻醉科(孟炎、胡静、郑熙祥、李晓红),放射科(朱芸)

通信作者:李晓红,Email:lxh552@hotmail.com

well as alleviate lung injury triggered by radical surgery for esophageal cancer.

【Key words】 Methylxanthine; Radical surgery for esophageal cancer; One-lung ventilation; Lung injury

单肺通气 (one lung ventilation, OLV) 是食管癌开胸手术常用的通气技术, 在维持有效肺通气的同时, 又可以为手术提供良好的视野。但是 OLV 作为一种非生理性的通气方式也带来了诸多问题, 如机械牵张肺损伤、缺血-再灌注损伤等, 可诱导大量氧自由基产生和炎症因子活化, 诱发术后急性肺损伤的发生^[1]。多索茶碱一种新型甲基黄嘌呤的衍生物, 通过非特异性抑制磷酸二酯酶 (phosphodiesterase, PDE), 扩张气道, 解除气道痉挛, 改善通气功能^[2], 同时还具有抗炎、免疫调节等作用^[3]。由于多索茶碱的多种药理作用和良好的肺保护效果, 使其在呼吸科领域的使用日渐增加。然而对于围术期 OLV 患者, 多索茶碱的使用剂量及其相应的作用效果是否明显等问题仍未达成一致。本文就这一关键问题开展临床研究, 以期多索茶碱的合理使用提供临床参考。

资料与方法

一般资料 本研究经医院医学伦理委员会批准, 并与患者和家属签署知情同意书。选择本院 2016 年 2 月至 2017 年 2 月择期行左进胸食管癌根治术的患者, 性别不限, 年龄 45~70 岁, BMI 20~30 kg/m², ASA I 或 II 级, 一秒用力呼气容积/用力肺活量 (FEV₁%) > 50%。采用随机数字表法将患者分为两组: 多索茶碱组 (D 组) 和对照组 (C 组)。所用药物均为同一批号, 由专人加工, 除加工者外, 研究者、服药者和统计者对患者分组及用药均不知情。排除标准: 术前心、肝、肾、内分泌及免疫系统功能异常, 肺功能及胸片检查有明显异常, 有神经及精神系统疾病。剔除标准: 术中失血量 > 500 ml 或 SpO₂ < 90% 超过 1 min, 术中血压降低超过基础值 10% 且持续 10 min 以上, 突发心律失常。

麻醉方法 所有患者术前禁食禁饮。入室后常规监测 BP、HR、ECG 和 SpO₂, 开放上肢静脉通路, 静脉注射盐酸戊乙奎醚 0.01 mg/kg, 输注复方乳酸钠 5 ml/kg 以补充术前禁食禁饮所丢失的液体量。局麻下行桡动脉穿刺置管检测有创血压。麻醉诱导: 预充 O₂ 3 min, 静脉推注咪达唑仑 0.04 mg/kg、舒芬太尼 0.6 μg/kg、依托咪酯 0.3 mg/kg 和顺苯磺酸阿曲库铵 0.15~0.2 mg/kg。待肌松完全后予右双腔支气管插管

后机械通气, 纤维支气管镜确定导管位置后固定导管, V_T 6~8 ml/kg, RR 14 次/分, I:E 1:2, FiO₂ 100%, OLV 后参数不变。气管插管 5 min 后, D 组静脉滴注多索茶碱 4 mg/kg, C 组静脉滴注等量生理盐水, 30 min 内滴注完毕。麻醉维持: 静脉泵注丙泊酚 2~4 mg·kg⁻¹·h⁻¹、瑞芬太尼 0.2~0.4 μg·kg⁻¹·min⁻¹, 同时吸入七氟醚 1.0~1.3 MAC, 间断静脉推注顺苯磺酸阿曲库铵 5 mg 维持肌松, 并根据术中 BIS 值及血流动力学变化调整药物的输注速率。术中以 5 ml·kg⁻¹·h⁻¹ 的速率输注复方乳酸钠和羟乙基淀粉 (两者比例为 1:2), 可根据术中血压变化适当调整输注速率。术后 PCIA 输注枸橼酸舒芬太尼 1.5 μg/kg、地佐辛 0.3 mg/kg 和托烷司琼 0.15 mg/kg。

观察指标 分别于 OLV 前 10 min (T₀)、OLV 后 60 min (T₁)、双肺通气后 (T₂) 及手术结束 (T₃) 采集桡动脉血 5 ml, 1 ml 用于检测血气, 4 ml 加入未加抗凝剂的试管中, 离心取血清保存于一 80℃ 冰箱中备用, 采用 ELISA 法检测血清 IL-6、IL-10 和 TNF-α 浓度, 采用黄嘌呤氧化酶法检测血清超氧化物歧化酶 (SOD) 活性, 硫代巴比妥酸法检测丙二醛 (MDA) 浓度。记录术中 OLV 时间、失血量、补液量和尿量, 观察术后低氧血症、肺部炎症等不良反应的发生情况。术后低氧血症诊断标准: 在恢复室患者完全清醒且排除肌松剂残余作用后, 吸空气时 SpO₂ < 90%。术后肺部感染诊断标准: 术后 48 h, 患者出现咳嗽、痰黏稠, 肺部出现湿啰音, 并有下列情况之一: 发热、WBC ≥ 11 × 10⁹/L、胸部 X 线片与入院时比较有明显改变或产生新病变。

统计分析 采用 SPSS 17.0 统计学软件进行分析处理。正态分布的计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组内比较采用重复测量数据方差分析, 组间比较采用成组 *t* 检验; 计数资料比较采用 χ^2 检验。P < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

两组患者性别、年龄、BMI、ASA 分级和 FEV₁% 差异均无统计学意义 (表 1)。两组患者 OLV 时间、失血量、补液量和尿量差异均无统计学意义 (表 2)。

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/m ²)	ASA I / II 级(例)	FEV ₁ %
D 组	30	19/11	63.3±4.9	23.4±1.3	15/15	86.6±10.3
C 组	30	16/14	62.2±5.1	22.9±1.7	17/13	84.3±13.2

表 2 两组患者术中情况的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	OLV 时间 (min)	失血量 (ml)	补液量 (ml)	尿量 (ml)
D 组	30	135±38	155±36	1 792±301	384±69
C 组	30	130±27	140±47	1 695±377	357±91

与 T₀ 时比较, T₁~T₃ 时两组患者 PaO₂ 明显降低 ($P<0.05$); T₁~T₃ 时 D 组 PaO₂ 明显高于 C 组 ($P<0.05$); 两组 pH 和 PaCO₂ 组间组内差异无统计学意义。(表 3)。

T₀ 时两组血清 SOD 活性和 TNF- α 、IL-6、IL-10、MDA 浓度差异无统计学意义。与 T₀ 时比较, T₁~T₃ 时两组血清 SOD 活性明显降低, TNF- α 、IL-6、IL-10 和 MDA 浓度明显升高 ($P<0.05$)。与 C 组比较, T₁~T₃ 时 D 组血清 SOD 活性升高,

TNF- α 、IL-6、IL-10 和 MDA 浓度明显降低 ($P<0.05$) (表 4)。D 组术后低氧血症和肺部炎症的发生率明显低于 C 组 ($P<0.05$) (表 5)。

讨 论

OLV 期间肺泡过度通气和反复萎陷/复张产生的牵张性肺损伤, 非通气侧肺的压缩和灌注减少引起的缺血缺氧, 会诱导氧自由基和炎性介质释放, 启动炎症级联反应^[1], 对肺组织造成严重损伤, 被认为是食管癌术后发生急性肺损伤的重要因素^[4]。

TNF- α 作为炎症启动因子, 在创伤、炎症等应激条件下产生增加, 炎性因子 IL-6 在炎症早期最具敏感性, 能够快速反映手术应激所致炎症反应的严重程度。IL-10 是由 T 淋巴细胞产生, 有抑制和终止炎症反应的功能。

表 3 两组患者不同时点 PaO₂、pH 和 PaCO₂ 的比较 ($\bar{x} \pm s$)

指标	组别	例数	T ₀	T ₁	T ₂	T ₃
PaO ₂ (mm Hg)	D 组	30	455.0±68.1	199.9±73.0 ^{ab}	240.0±66.9 ^{ab}	391.2±85.3 ^{ab}
	C 组	30	423.7±93.5	159.4±64.6 ^a	196.4±66.7 ^a	342.4±101.2 ^a
pH	D 组	30	7.40±0.03	7.38±0.05	7.39±0.04	7.38±0.06
	C 组	30	7.40±0.05	7.37±0.07	7.37±0.05	7.37±0.06
PaCO ₂ (mm Hg)	D 组	30	38.3±2.3	41.1±2.9	42.4±3.1	42.1±3.7
	C 组	30	39.7±3.2	42.2±6.2	44.4±5.9	44.1±6.0

注: 与 T₀ 比较, ^a $P<0.05$; 与 C 组比较, ^b $P<0.05$

表 4 两组患者不同时点 SOD 活性及 TNF- α 、IL-6、IL-10、MDA 浓度的比较 ($\bar{x} \pm s$)

指标	组别	例数	T ₀	T ₁	T ₂	T ₃
SOD (U/ml)	D 组	30	126.0±20.3	106.8±18.7 ^a	66.5±10.2 ^a	75.1±9.7 ^a
	C 组	30	123.3±23.5	97.5±13.6 ^{ab}	57.5±14.4 ^{ab}	64.7±13.3 ^{ab}
TNF- α (ng/ml)	D 组	30	13.7±1.9	17.8±2.3 ^{ab}	24.6±3.1 ^{ab}	20.4±3.2 ^{ab}
	C 组	30	14.1±1.9	21.4±2.7 ^a	30.7±3.6 ^a	27.0±3.2 ^a
IL-6 (ng/ml)	D 组	30	16.2±2.0	21.4±3.3 ^{ab}	32.3±4.7 ^{ab}	29.5±4.0 ^{ab}
	C 组	30	15.7±1.9	28.2±4.6 ^a	36.1±4.5 ^a	33.6±3.8 ^a
IL-10 (ng/ml)	D 组	30	24.2±3.9	93.1±14.4 ^{ab}	152.3±17.8 ^{ab}	176.5±14.4 ^{ab}
	C 组	30	24.3±5.2	79.7±11.7 ^a	134.1±15.8 ^a	151.4±13.7 ^a
MDA (nmol/ml)	D 组	30	3.54±0.61	3.84±0.57 ^{ab}	5.22±0.74 ^{ab}	5.30±0.67 ^{ab}
	C 组	30	3.55±0.67	4.09±0.59 ^{ab}	5.65±0.79 ^{ab}	5.81±0.77 ^{ab}

注: 与 T₀ 比较, ^a $P<0.05$; 与 C 组比较, ^b $P<0.05$

表 5 两组患者术后低氧血症和肺部炎症发生情况的比较 [例(%)]

组别	例数	低氧血症	肺部炎症
D 组	30	3(10.0) ^a	5(16.7) ^a
C 组	30	12(40.0)	13(43.3)

注:与 C 组比较,^a $P < 0.05$

多索茶碱是一种新型甲基黄嘌呤的衍生物,近年来有研究发现茶碱类药物除了通过非特异性抑制磷酸二酯酶,松弛支气管平滑肌,改善 OLV 期间肺通气和换气功能外^[2],还具有抗炎和免疫调节的作用。Riffo-Vasquez 等^[3]研究显示在内毒素引起肺部炎症的小鼠模型中,多索茶碱能够抑制中性粒细胞的向肺组织聚集和释放 IL-6 和 TNF- α 。本研究显示,OLV 后 D 组 TNF- α 和 IL-6 浓度低于、IL-10 浓度高于 C 组,表明多索茶碱可减轻 OLV 过程中的炎症反应。有研究证实多索茶碱可通过以下途径抑制炎症基因的转录,减少炎症因子的生成:核转录因子(NF- κ B)入核后可上调前炎症因子 mRNA 的表达,多索茶碱通过阻止抑制性核蛋白的降解,阻止前炎症转录子 NF- κ B 易位入核^[5];多索茶碱可通过抑制 PI3K- δ 选择性激活组蛋白去乙酰化酶(HDAC)活性,使组蛋白去乙酰化,从而抑制炎症基因转录^[6]。

肺实质内存在大量的中性粒细胞和单核巨噬细胞,在起到生物防御功能的同时,也成为氧化应激反应的好发部位。肺有肺动脉和支气管动脉双重血供,同时也可以从肺泡中获得氧供,故一般情况下肺不易发生缺血缺氧。OLV 时肺泡停止通气处于低氧状态,在缺氧性肺血管收缩效应(HPV 效应)及术中患者体位等因素作用下,肺动脉血流急剧减少,而支气管动脉仅能提供 1%~3% 的血供,肺组织缺血缺氧,OLV 结束后,萎陷肺复张,缺血肺组织再灌注可导致大量氧自由基的释放。有研究显示氧化应激反应可能是介导单肺通气后发生急性肺损伤的重要机制之一^[7]。

SOD 活性和 MDA 浓度可反映机体氧自由基的生成,间接反映 OLV 过程中肺组织损伤情况。本研究显示多索茶碱组 MDA 浓度低于、SOD 活性高于 C 组,提示多索茶碱可减轻肺组织氧化应激程度。Kikuchi 等^[8]研究显示茶碱类药物可抑制中性粒细胞在肺组织内聚集,降低血浆 MDA 浓度,减轻氧化应激反应对肺组织的损伤。Riffo-Vasquez 等^[3]研究显示,多索茶碱能够抑制中性粒细胞与毛

细血管壁黏附,降低损伤部位前炎症介质对中性粒细胞的趋化作用,阻止其在肺组织内聚集,并抑制其脱颗粒,减少氧自由基的释放。另外,有研究报道茶碱类药物能够促进中性粒细胞凋亡,通过缩短中性粒细胞生存期,减少中性粒细胞在肺组织内聚集,抑制肺组织内氧化应激反应发生^[9]。多索茶碱还可通过抑制磷酸二酯酶,舒张支气管平滑肌,改善通气,增强纤毛摆动促进排痰,增强膈肌收缩力、兴奋呼吸中枢,改善患者术后氧的摄取,降低术后低氧血症、肺部炎症的发生率,促进患者术后康复。

综上所述,多索茶碱可抑制食管癌根治术患者 OLV 后的炎症反应和氧化应激反应,降低术后低氧血症、肺部炎症的发生率,减轻食管癌根治术引发的肺损伤。

参 考 文 献

- [1] Lohser J, Slinger P. Lung injury after one-lung ventilation: a review of the pathophysiologic mechanisms affecting the ventilated and the collapsed lung. *Anesth Analg*, 2015, 121 (2): 302-318.
- [2] 王武, 吴绍芳, 潘晓霞, 等. 多索茶碱对双腔气管插管单肺通气患者术中肺功能的影响. *医药导报*, 2016, 35 (3): 276-278.
- [3] Riffo-Vasquez Y, Man F, Page CP. Doxofylline, a novofylline inhibits lung inflammation induced by lipopolysaccharide in the mouse. *Pulm Pharmacol Ther*, 2014, 27 (2): 170-178.
- [4] Okamura A, Takeuchi H, Matsuda S, et al. Factors affecting cytokine change after esophagectomy for esophageal cancer. *Ann Surg Oncol*, 2015, 22 (9): 3130-3135.
- [5] Umeda M, Ichiyama T, Hasegawa S, et al. Theophylline inhibits NF-kappaB activation in human peripheral blood mononuclear cells. *Int Arch Allergy Immunol*, 2002, 128 (2): 130-135.
- [6] To Y, Ito K, Kizawa Y, et al. Targeting phosphoinositide-3-kinase-delta with theophylline reverses corticosteroid insensitivity in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010, 182 (7): 897-904.
- [7] Erturk E, Topaloglu S, Dohman D, et al. The comparison of the effects of sevoflurane inhalation anesthesia and intravenous propofol anesthesia on oxidative stress in one lung ventilation. *Biomed Res Int*, 2014: 360936.
- [8] Kikuchi I, Kikuchi S, Kobayashi T, et al. Theophylline attenuates the neutrophil-dependent augmentation of eosinophil trans-basement membrane migration. *Int Arch Allergy Immunol*, 2007, 143 Suppl 1: 44-49.
- [9] Wu JP, Wu Q, Sun X, et al. Corticosteroid resistance in chronic obstructive pulmonary disease: new uses of theophylline. *Chin Med J (Engl)*, 2013, 126 (5): 965-970.

(收稿日期:2017-01-21)