

· 综述 ·

七氟醚减轻急性肺损伤机制的研究进展

李婷 王全 刘曼

急性肺损伤是围手术期常见的肺部并发症之一,尤其是在心肺转流(cardiopulmonary bypass, CPB)下心脏手术、单肺通气及脓毒血症患者中其发生率一直居高不下,直接影响患者的临床转归,甚至危及生命,因此如何行肺保护一直是研究的重点之一。急性肺损伤高危因素包括:机械通气、输血、感染、肿瘤患者的术前放疗,患者本身存在的呼吸系统疾病(哮喘、慢性支气管炎、COPD 等)以及肺部手术。文献报道,急性肺损伤在全肺切除术后发生率为 2.5%~11.4%,在肺叶切除术后为 1%~5.5%,其死亡率超过 25%^[1]。临床上相应的应对措施有:正确的术前评估和根据患者的病情给予相关处置,合理的抗生素使用,术中控制液体输注,合适的机械通气,最佳 PEEP 的选择和肺复张手法的应用以及术后的管理等^[2]。作为最广泛使用的吸入麻醉药之一,七氟醚因具有诱导迅速、麻醉深度易于调控、苏醒质量优、循环呼吸抑制轻微等特点,其对急性肺损伤的保护效应也逐渐被人们所发现,现将近年来的相关研究综述如下。

七氟醚对不同致损因素所致肺损伤保护效应

CPB 术后肺损伤 CPB 术后肺损伤的具体发生机制目前尚不明确,但多数观点均认为与补体系统活化导致的全身炎症反应、缺血-再灌注肺损伤及基因易感性等因素相关。而其中补体活化、炎性细胞激活及大量炎性因子的释放被认为是导致肺损伤发生的中心环节。因此,如何降低全身炎症反应的强度以减轻肺损伤一直是临床研究的重点。Schmid 等^[3]对离体的 CPB 模型研究发现,在 CPB 期间使用 2%七氟醚处理循环血液,可显著减少 CPB 后粒细胞表面的巨噬细胞活化趋化因子(Mac-1)的表达,同时抑制 CPB 引起的中性粒细胞弹性蛋白酶释放。此外, Yu 等^[4]进行的一项 meta 分析表明,在 CPB 下心脏手术期间使用七氟醚可显著降低患者术后血清内的 IL-6 和 IL-8 的水平,并且预处理的效果要优于后处理。

单肺通气相关性肺损伤 关于单肺通气相关性肺损伤,目前认为对于通气侧肺脏与萎陷侧肺脏而言,其致损机制是不相同的,通气侧肺脏主要与高通气容量、周期式肺泡萎陷与复张、高血流灌注所致毛细血管剪切应力增加、炎症反应等因素相关,而萎陷侧肺脏主要与肺不张、肺脏缺血-再灌注及炎症反应等因素相关^[5]。De Conno 等^[6]对 54 例胸科手术患者研究发现,与丙泊酚相比,在术中使用 1 MAC 的七氟醚维持麻醉可显著降低患者术后支气管肺泡灌洗液内

的炎性因子释放量,术后患者不良事件(如抗生素使用时间延长、肺炎及肺不张等)发生率降低 50%,同时患者的 ICU 停留时间也明显缩短。Schilling 等^[7]研究发现,在手术期间使用七氟醚较丙泊酚能降低患者术后术侧肺脏的支气管肺泡灌洗液中的 TNF- α 、IL-1 β 及 IL-8 的浓度,表明使用七氟醚麻醉可减轻单肺通气后肺泡内的炎症反应,但对术后患者的全身炎症反应无明显影响。

内毒素相关性肺损伤 在临床实践中脓毒血症是引起肺损伤或急性呼吸窘迫综合征的一个最为常见的致病因素,由内毒素所触发的全身炎症反应是其主要的致病机制,导致肺泡毛细血管膜通透性增加、肺水肿及透明膜形成等。Bedirli 等^[8]通过大鼠脓毒血症模型研究发现,在盲肠穿孔前给予 2%七氟醚预处理可减少促炎症因子及细胞间黏附分子(ICAM-1)的表达,同时可抑制髓过氧化物酶(MPO)及丙二醛(MDA)的产生;并且该作用优于 1.5%异氟醚预处理。最新的研究表明,内毒素可导致肺组织内微小 RNA(miRNA)的表达上调(包括 let-7、miR-9、miR-125a、miR-146a 和 miR-155),而这些 microRNA 的表达上调与炎症因子 mRNA 表达是平行的,其中 miR-155 的过量表达可导致 B 细胞释放 TNF- α 增加,从而增加实验动物的死亡率;2%七氟醚可通过减少 miR-155 的表达从而降低实验动物对脂多糖的反应性,表现为 TNF- α 、IL-6 及 NF- κ B mRNA 的表达量显著减少^[9]。由此提示七氟醚对内毒素相关性肺损伤也具有一定的保护效应。

七氟醚的肺保护效应机制

七氟醚对 Toll 样受体(TLR)途径的影响 TLR 对人和啮齿类等脊椎动物的抗感染免疫具有重要意义,现已发现 TLR 家族至少有 12 个成员(TLR1~12),在机体的抗感染免疫中 TLR2 和 TLR4 的作用尤为重要。Takahashi 等^[10]研究表明,氧化应激、内源性免疫系统及病原微生物均可通过活化 TLR4-TRIF-TRAF6-NF- κ B 信号通路而产生肺损伤,该信号通路是控制肺损伤严重程度的一条极为关键的信号转导通路。TLR4 在内毒素性急性肺损伤过程中起重要作用,当 TLR4 与相应配体结合后,通过髓样分化蛋白 88 依赖或非依赖信号转导途径进一步激活 NF- κ B 和活化蛋白酶信号通路,从而促进各种炎性细胞因子基因表达^[11]。敲除小鼠的 TLR4 基因,不仅可以降低 NF- κ B、TNF- α 、IL-1 和 IL-6 的表达,还可抑制中性粒细胞和肺上皮细胞的活化,从而减轻肺损伤^[12]。Sun 等^[13]研究表明,3%七氟醚可通过抑制小鼠气道平滑肌细胞表面的 TLR4 受体,减少 NF- κ B 的表达,从而降低

小鼠的气道高反应性,减少支气管肺泡灌洗液中的炎症细胞渗出及炎症因子释放,从而减轻急性肺损伤。由此可见,七氟醚可通过抑制 TLR 对急性肺损伤产生保护效应。

另外,NF- κ B 作为 TLR4 的下游作用靶点,是能调节多种炎症和免疫基因表达的一种重要的转录调节因子,是炎症反应中多条信号转导通路的汇聚点,可与 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 等促炎性因子基因启动子和增强子相互作用,扩大炎症反应。Xiong 等^[14]对在体的小鼠模型研究表明,使用七氟醚可通过抑制由 NF- κ B 诱导的促炎性因子表达,同时促进抗炎性因子 IL-10 的表达对肺损伤产生保护效应。而这与 Zheng 等^[15]的研究结果是一致的,在该研究中七氟醚预处理可通过抑制 PI3K/Akt 通路,减少 NF- κ B 的表达而对肺损伤产生保护效应。

七氟醚对血红素氧合酶-1(HO-1)途径的影响 HO-1 是血红素降解形成 CO、游离铁离子及胆绿素过程中的一个限速酶,广泛分布于哺乳动物多种组织细胞中,在正常组织中呈低水平表达。Kirkby 等^[16]研究表明 HO-1 过量表达所产生的抗炎效应主要是通过 CO 而实现的,表现为炎症因子的释放量减少,而抗炎性因子的释放量增加。HO-1 的过量表达可通过活化 Nrf-2、PI3K/Akt 及 ERK 而产生抗炎效应。Xiong 等^[14]对在体的小鼠实验表明七氟醚可上调机械通气期间肺组织内的 HO-1 表达。Zhao 等^[17]用 2.4% 七氟醚对小鼠后处理能够有效降低肺损伤评分、W/D 和 MPO 活性、mRNA 和蛋白的表达水平,结果也表明七氟醚可通过 PI3K/Akt 途径诱导上调 HO-1 表达减轻急性肺损伤。

七氟醚对 NO 代谢的影响 NO 由一系列的 NO 合成酶(NOS)氧化 L-精氨酸产生的,NO 对于维持肺脏正常的生理功能、同时在各种类型的肺损伤中均扮演着重要角色。NOS 分为低产钙离子依赖性的 NOS(cNOS)及高产钙离子非依赖性细胞因子诱导型的 NOS(iNOS)两类,cNOS 在肺组织上皮细胞呈持续性表达,对维持肺脏的内稳态极为重要,包括神经源性的肺血管舒张、支气管舒张及免疫调节效应等,但在脓毒血症及 ALI 的患者中 cNOS 的作用微乎其微^[18]。在炎症因子及病原微生物的刺激下 iNOS 可呈过度表达状态,导致内源性的 NO 在活性氧类物质的作用下快速降解,增强收缩并损害内皮细胞依赖性的血管舒张效应,从而引起肺脏损伤。因此可推测在 ALI 的发生中 cNOS 表达是有益的,而 iNOS 表达是有害的,所以维持肺内 NO 的代谢平衡显得尤为重要。Casanova 等^[19]对自体肺移植猪模型研究发现,采用 3% 七氟醚预处理可通过抑制 iNOS 的表达,保护内源性 NO 和维持肺脏内 NO 的代谢平衡,通过增强肺部气体交换、减轻肺部炎症反应和水肿等方面对肺脏的缺血-再灌注损伤产生保护效应。

七氟醚对丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号转导通路的影响 MAPK 是一组分布在细胞质中具有丝氨酸和苏氨酸双重磷酸化能力的蛋白激酶,被认为是细胞信息传递的交汇点和共同通路,在炎症、免疫、缺血-再灌注损伤等生理及病理过程中发挥着极其重要的作用。目前已证明该家族包括 5 个成员,研究最为广泛的为 ERK1/2 和 p38MAPK。Kim 等^[20]

对家兔的机械通气模型研究发现,采用 0.8% 七氟醚可通过抑制 ERK1/2 通路的活化,减轻实验动物肺损伤,表现为机械通气后家兔的氧合功能得到明显改善,支气管肺泡灌洗液内 IL-8 的释放量显著减少,肺脏超微结构破坏减轻,W/D 比值降低,但与对照组相比七氟醚组家兔的 p38MAPK 磷酸化水平并未降低。Sun 等^[21]研究发现,正常的大鼠肺脏微血管内皮细胞层使用 1 MAC 七氟醚预处理可导致 p38MAPK 活化增加,血管内皮细胞层通透性增高,但可抑制随后 TNF- α 诱导的 p38MAPK 活化,降低肺脏微血管内皮通透性。因此该团队认为七氟醚具有双相效应:对于正常的肺脏血管内皮而言,七氟醚预处理可导致血管内皮细胞的通透性增加,而对于受损的血管内皮细胞,七氟醚预处理的效应则是相反的。

七氟醚对 GABA_A 受体途径的影响 GABA_A 受体是一种对氯离子高通透性的五聚体离子通道,GABA_A 受体活化可导致氯离子内流引起突触后膜超极化从而抑制信号传导抑制细胞因子释放,采用免疫染色及免疫印迹分析的方法研究,现已明确在 II 型肺泡上皮细胞表面也有 GABA_A 受体的表达^[22]。Fortis 等^[23]对大鼠的急性肺损伤,模型研究显示,七氟醚可通过增加谷氨酸脱羧酶的表达促进 GABA 的合成,增加 GABA_A 受体中 π 亚基的表达从而改善大鼠的氧合以及减轻肺损伤。此外,Xiang 等^[22]的研究显示,七氟醚及异氟醚均可调节 II 型肺泡上皮细胞表面的 GABA_A 受体活性,引起氯离子内流及细胞超极化,抑制钙离子通过钙触发钙释放通道内流,通过复杂的机制引起环氧化酶-2(COX-2)表达下调,可对肺组织的炎症反应产生抑制作用,为吸入麻醉药对人类肺部炎症反应的保护提出了新的作用机制。

七氟醚对多糖包被完整性的影响 内皮细胞多糖包被(endothelial glycocalyx,EG)是位于血管内皮细胞表面的一层多成分复合物和重要的血管屏障,其在血管内皮表面形成了一个具有炎症屏障、机械传导功能内皮表面层(endothelial surface layer,ESL)。有研究表明,肺 ESL 可调节血管内皮表面黏附分子的暴露,从而阻碍中性粒细胞的黏附和渗出;且肺 ESL 还参与血管内皮通透性的活性调控,以及血管压力机械力的调节方面,维持血管内外的水和蛋白质平衡等^[24]。Chappell 等^[25]对离体的猪心脏模型研究发现,缺血-再灌注损伤及炎症因子的刺激均可导致多糖包被的破坏及脱落,1% 七氟醚预处理可显著降低再灌注后血管内皮细胞表面的白细胞和血小板黏附量,在很大程度上稳定多糖包被的完整性,并且对灌注液中多糖包被降解产物的检测也得到了相同的结果。Casanova 等^[26]用 3% 七氟醚对进行各类胸科手术的猪模型预处理,结果也表明七氟醚减轻肺血管表面的多糖包被的损害,从而减轻肺损伤。由此提示,血管内皮细胞多糖包被的破坏可能是炎症反应及缺血-再灌注损伤过程中的一个重要靶点,而七氟醚通过减少多糖包被的降解,减少细胞黏附分子的暴露,并最大限度地保留血管内皮细胞的屏障功能,可能是七氟醚肺保护效应的一条重要机制。

小 结

急性肺损伤是一个多因素的作用结局,不同类型的肺脏

伤其致损机制有所不同,其中涉及了多条炎症因子信号转导通路的活化。七氟醚作为目前使用最为广泛的吸入麻醉药之一,在临床研究及动物实验中均显示出了确切的免疫调节效应。回顾相关研究可以发现,七氟醚可通过作用于不同的信号靶点和炎症反应信号转导通路,降低肺脏炎症反应程度,并减轻肺脏损伤程度。这对临床上合理的选择麻醉药物有一定的启示,但若要进一步明确七氟醚的围术期肺保护效应,仍需要后续的大规模、多中心临床研究进行验证。

参 考 文 献

- [1] Kometani T, Okamoto T, Yoshida S, et al. Acute respiratory distress syndrome after pulmonary resection. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*, 2013, 61(9): 504-512.
- [2] 多学科围手术期气道管理专家共识(2016年版)专家组. 多学科围手术期气道管理专家共识(2016年版). *中国胸心血管外科临床杂志*, 2016, 23(7): 641-645.
- [3] Schmid E, Krajewski S, Bachmann D, et al. The volatile anesthetic sevoflurane inhibits activation of neutrophil granulocytes during simulated extracorporeal circulation. *Int Immunopharmacol*, 2012, 14(2): 202-208.
- [4] Yu QB, Li HM, Li LL, et al. Sevoflurane downregulates interleukin-6 and interleukin-8 levels in patients after cardiopulmonary bypass surgery: a meta-analysis. *Genet Mol Res*, 2015, 14(4): 19016-19027.
- [5] 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.
- [6] De Conno E, Steurer MP, Wittlinger M, et al. Anesthetic-induced improvement of the inflammatory response to one-lung ventilation. *Anesthesiology*, 2009, 110(6): 1316-1326.
- [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] Bedirli N, Demirtas CY, Akkaya T, et al. Volatile anesthetic preconditioning attenuated sepsis induced lung inflammation. *J Surg Res*, 2012, 178(1): e17-23.
- [9] Otsuki T, Ishikawa M, Hori Y, et al. Volatile anesthetic sevoflurane ameliorates endotoxin-induced acute lung injury via microRNA modulation in rats. *Biomed Rep*, 2015, 3(3): 408-412.
- [10] Takahashi Y, Isuzugawa K, Murase Y, et al. Up-regulation of NOD1 and NOD2 through TLR4 and TNF-alpha in LPS-treated murine macrophages. *J Vet Med Sci*, 2006, 68(5): 471-478.
- [11] Hu G, Malik AB, Minshall RD. Toll-like receptor 4 mediates neutrophil sequestration and lung injury induced by endotoxin and hyperinflation. *Crit Care Med*, 2010, 38(1): 194-201.
- [12] He Z, Zhu Y, Jiang H. Inhibiting toll-like receptor 4 signaling ameliorates pulmonary fibrosis during acute lung injury induced by lipopolysaccharide: an experimental study. *Respir Res*, 2009, 10: 126.
- [13] Sun XJ, Li XQ, Wang XL, et al. Sevoflurane inhibits nuclear factor-kappaB activation in lipopolysaccharide-induced acute inflammatory lung injury via toll-like receptor 4 signaling. *PLoS One*, 2015, 10(4): e0122752.
- [14] Xiong XQ, Lin LN, Wang LR, et al. Sevoflurane attenuates pulmonary inflammation and ventilator-induced lung injury by upregulation of HO-1 mRNA expression in mice. *Int J Nanomed*, 2013, 6: 1075-1081.
- [15] Zheng Z, Yang M, Zhang F, et al. Gender-related difference of sevoflurane preconditioning in isolated rat hearts: focus on phosphatidylinositol-3-kinase/Akt signaling. *J Surg Res*, 2011, 170(1): e3-e9.
- [16] Kirkby KA, Adin CA. Products of heme oxygenase and their potential therapeutic applications. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2006, 290(3): F563-F567.
- [17] Zhao S, Wu J, Zhang L, et al. Post-conditioning with sevoflurane induces heme oxygenase-1 expression via the PI3K/Akt pathway in lipopolysaccharide-induced acute lung injury. *Mol Med Rep*, 2014, 9(6): 2435-2440.
- [18] Razavi HM, Werhun R, Scott JA, et al. Effects of inhaled nitric oxide in a mouse model of sepsis-induced acute lung injury. *Crit Care Med*, 2002, 30(4): 868-873.
- [19] Casanova J, Garutti I, Simon C, et al. The effects of anesthetic preconditioning with sevoflurane in an experimental lung autotransplant model in pigs. *Anesth Analg*, 2011, 113(4): 742-748.
- [20] Kim SH, Li M, Pyeon TH, et al. The volatile anesthetic sevoflurane attenuates ventilator-induced lung injury through inhibition of ERK1/2 and Akt signal transduction. *Kor J Anesthesiol*, 2015, 68(1): 62-69.
- [21] Sun SX, Ge BX, Miao CH. Effects of preconditioning with sevoflurane on TNF-alpha-induced permeability and activation of p38 MAPK in rat pulmonary microvascular endothelial cells. *Cell Biochem Biophys*, 2011, 61(1): 123-129.
- [22] Xiang YY, Chen X, Li J, et al. Isoflurane regulates atypical type-A gamma-aminobutyric acid receptors in alveolar type II epithelial cells. *Anesthesiology*, 2013, 118(5): 1065-1075.
- [23] Fortis S, Spieth PM, Lu WY, et al. Effects of anesthetic regimens on inflammatory responses in a rat model of acute lung injury. *Intensive Care Med*, 2012, 38(9): 1548-1555.
- [24] Yang Y, Schmidt EP. The endothelial glycocalyx: an important regulator of the pulmonary vascular barrier. *Tissue Barriers*, 2013, 1(1): pii: 23494.
- [25] Chappell D, Heindl B, Jacob M, et al. Sevoflurane reduces leukocyte and platelet adhesion after ischemia-reperfusion by protecting the endothelial glycocalyx. *Anesthesiology*, 2011, 115(3): 483-491.
- [26] Casanova J, Simon C, Vara E, et al. Sevoflurane anesthetic preconditioning protects the lung endothelial glycocalyx from ischemia reperfusion injury in an experimental lung autotransplant model. *J Anesth*, 2016, 30(5): 755-762.