

乌司他丁对新辅助化疗肺癌患者炎症因子及呼吸功能的影响

戴晓凤¹, 庄倩¹, 侯念果², 宁吉顺¹

1. 青岛市肿瘤医院麻醉科, 山东 青岛 266041; 2. 青岛市立医院麻醉科, 山东 青岛 266011

摘要: **目的** 研究在新辅助化疗肺癌患者实施肺叶切除术麻醉诱导后加用乌司他丁对其围术期炎症反应及呼吸功能的影响。**方法** 拟行肺癌根治术的新辅助化疗肺癌患者 60 例, 随机分为乌司他丁组(U 组)和对照组(C 组), 每组 30 例。所有患者实施肺癌根治术均采用静吸复合全麻, 麻醉诱导和术中麻醉维持用药相同, U 组麻醉诱导后即静脉泵注乌司他丁 10 000 U/kg, C 组给予等量生理盐水。两组患者分别在麻醉诱导后(T_1)、开胸后 2 h(T_2)、术毕(T_3)、术后 2 h(T_4)及术后 24 h(T_5)采取静脉血, 测定血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL)-6 和 IL-8。检测术后 24 h 和 48 h 呼吸功能指标。**结果** 两组患者 TNF- α 、IL-6 和 IL-8 于 T_2 明显上升($P < 0.05$, $P < 0.01$), 至 T_4 达峰值(P 均 < 0.01), 于 T_5 下降; 组间相比, U 组在 T_3 、 T_4 均明显低于 C 组($P < 0.05$, $P < 0.01$)。术后 24 h 和 48 h 两组患者的 FVC%、FEV₁% 及 FEV₁/FVC 组间差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。术后 24 h 和 48 h U 组 PaO₂ 明显高于 C 组($P < 0.05$), P_(A-a)O₂ 明显低于 C 组($P < 0.05$)。**结论** 乌司他丁可在一定程度上抑制新辅助化疗后肺癌患者围术期炎症因子的释放, 保护肺功能。

关键词: 乌司他丁; 肺癌根治术; 新辅助化疗; 麻醉; 炎症; 呼吸功能

中图分类号: R 614.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2015)01-0020-04

Effects of ulinastatin on inflammatory factors and pulmonary function in perioperative period of lung resection in patients with lung cancer received neoadjuvant chemotherapy

DAI Xiao-feng*, ZHUANG Qian, HOU Nian-guo, NING Ji-shun

* Department of Anesthesiology, Qingdao Tumor Hospital, Qingdao, Shandong 266041, China

Corresponding author: HOU Nian-guo, E-mail: hng1972@163.com

Abstract: Objective To investigate the effects of ulinastatin use after anesthesia induction on inflammatory reactions and pulmonary function during perioperative period of lung resection in patients with lung cancer received neoadjuvant chemotherapy. **Methods** Sixty patients with lung cancer after neoadjuvant chemotherapy who were to receive radical operation for lung cancer were selected. The patients were randomly divided into 2 groups ($n = 30$ each): ulinastatin group (group U) and control group (group C). In two groups, the intravenous and inhalational compound general anesthesia was all applied, and the drugs of anesthesia induction and intraoperative maintaining were same. After anesthesia induction, ulinastatin (10 000 U/kg) was given by intravenous pump injection in group U, and normal saline was given by intravenous infusion in group C. The venous blood samples were collected after anesthesia induction (T_1), 2 h after thoracotomy (T_2), immediately postoperation (T_3), 2 h after operation (T_4) and 24 h after operation (T_5) for determination of serum tumor necrosis factor (TNF)- α , interleukin (IL)-6 and IL-8. Pulmonary functions were measured 24 h and 48 h after operation. **Results** In both groups, serum TNF- α , IL-6 and IL-8 levels at T_2 were all significantly increased ($P < 0.05$ or $P < 0.01$) and reached the peak at T_4 (all $P < 0.01$), then decreased at T_5 . Serum TNF- α , IL-6 and IL-8 levels at T_3 and T_4 in group U were significantly lower than those in group C ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). There were no significant difference in FVC%, FEV₁% and FEV₁/FVC at 24 and 48 hours after operation between two groups (all $P > 0.05$). At 24 and 48 hours after operation, PaO₂ in group U was significantly higher than that in group C ($P < 0.05$), and P_(A-a)O₂ in group U was significantly lower than that in group C ($P < 0.05$). **Conclusions** Ulinastatin could inhibit the release of inflammatory factors to some extent in perioperative period of lung resection in patients with lung cancer received

neoadjuvant chemotherapy and protect pulmonary functions.

Key words: Ulinastatin; Lung cancer radical operation; Neoadjuvant chemotherapy; Anesthesia; Inflammation; Pulmonary function

某些肺癌患者术前需接受新辅助化疗,并已显示出良好的前景,已成为肺癌综合治疗中的重要组成部分^[1]。新辅助化疗可能会引起患者全身和肺脏局部的变化,继而影响患者的治疗结果和预后。全身炎症反应是影响肺癌患者术后转归的重要因素之一,本文探讨在新辅助化疗肺癌患者实施肺叶切除术麻醉诱导后加用乌司他丁对其围术期炎症反应及呼吸功能的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择择期拟行肺癌根治术的肺癌患者(不包括全肺切除术或肺段切除术)60例,美国麻醉医师协会(ASA) I ~ II级,年龄 45 ~ 65 岁,体重 53 ~ 86 kg,体质指数(BMI) < 30 kg/m²,术前肺功能检测基本正常,均为 II b 和 III a 期肺癌患者,并已进行 1 个疗程的新辅助化疗,术前无免疫系统疾病、内分泌系统疾病,无严重心、肺、肝、肾功能障碍。采用随机数字表法随机分为乌司他丁组(U组)和对照组(C组),每组 30 例。

1.2 麻醉管理 麻醉前 30 min 肌内注射阿托品 0.5 mg/kg。所有患者均采用静吸复合全麻。患者入室后,开放静脉,监测桡动脉压、心率、心电图和脉搏氧饱和度,右颈内静脉置管监测中心静脉压。麻醉诱导用咪唑啉 0.05 mg/kg、丙泊酚 2 mg/kg、芬太尼 4 μg/kg、维库溴铵 0.12 mg/kg,插入左侧双腔气管导管,用 OLYMPUS BF-3C40 型光纤支气管镜(OLYMPUS 公司,日本)确保导管到位,潮气量 8 ~ 10 ml/kg,呼吸频率 10 ~ 12 次/min,吸呼比为 1:1.5,维持呼气末二氧化碳分压(P_{ET}CO₂) 35 ~ 45 mm Hg(1 mm Hg = 0.133 kPa),吸入纯氧。单肺通气时双腔管非通气侧与大气相通,呼吸参数不变。所有患者均采用肋间切口,术中应用芬太尼、丙泊酚和吸入七氟醚维持麻醉深度。U组麻醉诱导后即静脉泵注乌司他丁(批号:031212054,广东天普生化医药股份) 10 000 U/kg, C组给予等量生理盐水。术毕两组即应用 PCA 泵行自控镇痛。

1.3 观察指标

1.3.1 炎症指标 两组患者分别在麻醉诱导后(T₁)、开胸后 2 h(T₂)、术毕(T₃)、术后 2 h(T₄)及术后 24 h(T₅)采取颈内静脉血 6 ml。采用酶联免疫吸附法(试剂盒为上海西唐生物科技有限公司产品)测

定血清肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白细胞介素(IL)-6 及 IL-8 浓度。

1.3.2 肺功能指标 床旁肺功能测试仪测量患者术后 24 h 和 48 h 的用力肺活量(FVC)、第 1 秒用力呼气容积(FEV₁)指标,测得 FVC、FEV₁ 数值与预测值比值(FVC%、FEV₁%),每项测量 3 次,取最大值作为有效数值。在术后 24 h 和 48 h 测量动脉氧分压(PaO₂)、动脉二氧化碳分压(PaCO₂),并根据公式计算肺弥散功能指标:肺泡-动脉氧分压差[P_(A-a)O₂],计算公式:P_(A-a)O₂ = 肺泡氧分压(P_AO₂) - PaO₂, P_AO₂ = (大气压 - 47) × 吸入氧浓度(FiO₂) - PaCO₂ × 1.25。

1.3.3 并发症 观察术后心律失常等循环并发症和呼吸并发症,包括肺部感染(胸部 X 线诊断,抗生素应用大于 1 周)、肺不张、高血压等。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 13.0 统计软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用单因素方差分析,组内比较采用重复测量的方差分析及两两比较的 LSD-*t* 检验;计数资料采用 χ^2 检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况 两组患者各项指标,包括身高、体重、年龄、性别、开胸侧别、手术时间、单肺通气时间、FEV₁/FVC 等组间比较差异无统计学意义(*P* 均 > 0.05)。见表 1。

2.2 炎症因子指标 两组患者围术期血清 TNF-α、IL-6 及 IL-8 的变化基本一致:与 T₁ 相比, T₂ 明显上升(*P* < 0.05, *P* < 0.01),至 T₄ 达峰值(*P* 均 < 0.01),于 T₅ 下降;组间相比, U 组在 T₃、T₄ 均明显低于 C 组(*P* < 0.05, *P* < 0.01)。见表 2。

2.3 呼吸功能指标 术后 24 h 和 48 h 两组患者的

表 1 两组一般资料比较 (n = 30)

项目	I 组	II 组
身高(cm, $\bar{x} \pm s$)	173 ± 7	171 ± 9
体重(kg, $\bar{x} \pm s$)	62 ± 7	65 ± 10
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	65 ± 8	64 ± 10
性别(例,男/女)	17/13	18/12
开胸侧别(例,左/右)	13/17	16/14
手术时间(min, $\bar{x} \pm s$)	171 ± 22	168 ± 26
单肺通气时间(min, $\bar{x} \pm s$)	135 ± 14	130 ± 18
FEV ₁ /FVC(% , $\bar{x} \pm s$)	88 ± 13	91 ± 16

FVC%、FEV₁% 及 FEV₁/FVC 组间差异无统计学意义(P 均 >0.05)。术后 24 h 和 48 h U 组 PaO₂ 明显高于 C 组($P < 0.05$), P_(A-a)O₂ 明显低于 C 组($P < 0.05$), PaCO₂ 组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

表 2 两组患者围术期血清 TNF- α 、IL-6 和 IL-8 浓度的比较 ($n = 30$, pg/ml, $\bar{x} \pm s$)

组别	指标	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄	T ₅
U 组	TNF- α	18.6 \pm 4.1	25.2 \pm 7.1 ^a	27.2 \pm 8.2 ^{bc}	26.2 \pm 6.5 ^{bc}	22.4 \pm 5.1
	IL-6	15.2 \pm 4.0	21.4 \pm 5.5 ^a	23.5 \pm 6.4 ^{bc}	25.3 \pm 5.2 ^{bd}	18.3 \pm 4.1
	IL-8	17.2 \pm 5.2	24.2 \pm 6.6 ^a	26.5 \pm 6.9 ^{bc}	28.4 \pm 6.5 ^{bc}	21.7 \pm 5.8
C 组	TNF- α	20.1 \pm 4.7	26.6 \pm 7.5 ^a	33.3 \pm 9.4 ^b	35.6 \pm 9.5 ^b	24.2 \pm 6.2
	IL-6	14.7 \pm 3.7	23.7 \pm 5.7 ^b	31.4 \pm 6.8 ^b	35.4 \pm 7.3 ^b	20.0 \pm 6.5 ^a
	IL-8	18.5 \pm 5.1	25.9 \pm 6.0 ^a	33.5 \pm 7.3 ^b	36.8 \pm 8.2 ^b	26.2 \pm 6.1 ^a

注:与本组 T₁ 比,^a $P < 0.05$,^b $P < 0.01$;与 C 组比,^c $P < 0.05$,^d $P < 0.01$ 。

表 3 两组术后肺功能指标与血气分析比较 ($n = 30$, $\bar{x} \pm s$)

组别	指标	术后 24 h	术后 48 h
U 组	FVC%	55 \pm 14	63 \pm 15
	FEV ₁ %	57 \pm 14	65 \pm 17
	FEV ₁ /FVC	77 \pm 13	79 \pm 18
	PaO ₂ (mm Hg)	79 \pm 12 ^a	85 \pm 13 ^a
	PaCO ₂ (mm Hg)	38 \pm 5	41 \pm 5
	P _(A-a) O ₂ (mm Hg)	23 \pm 5 ^a	21 \pm 4 ^a
C 组	FVC%	49 \pm 12	60 \pm 16
	FEV ₁ %	54 \pm 12	63 \pm 14
	FEV ₁ /FVC	80 \pm 15	83 \pm 21
	PaO ₂ (mm Hg)	71 \pm 10	73 \pm 11
	PaCO ₂ (mm Hg)	71 \pm 10	73 \pm 11
	P _(A-a) O ₂ (mm Hg)	28 \pm 6	27 \pm 5

注:与 C 组比较,^a $P < 0.05$ 。

表 4 并发症及不良反应发生情况 [$n = 30$, 例(%)]

组别	恶心	术后肺不张	心律失常	高血压	肺部感染
U 组	2(6.7)	2(6.7)	2(6.7)	4(13.3)	0
C 组	0	2(6.7)	0	6(20.0)	2(6.7)

3 讨论

乌司他丁具有稳定溶酶体膜、清除氧自由基的作用,抑制炎症介质的过度释放,降低多种蛋白、糖和脂类的水解酶的活性^[2],从而减轻围术期肺损伤^[3]。肺癌患者围术期并发症和术后转归与多种因素有关,包括患者的状态、发病时间、化疗周期以及手术操作等^[4]。全身炎症反应是肺癌化疗的重要全身反应^[5],同时也是影响手术患者预后的重要病理生理过程^[6]。

肺癌患者经历术前化疗后由于局部炎症增强,可造成胸膜、肺组织等的粘连,增加了用于松解、分离粘连的手术操作,气道压可能增加,增加手术创伤。胸科手术为避免术后肺不张,术中常采用高潮气量、呼气末正压或胀肺等操作,导致气道压升高,且单肺通气本身使患者气道压处于偏高状态。Tremblay 等^[7]

2.4 并发症及不良反应情况 U 组出现恶心 2 例、术后肺不张 2 例、心律失常 2 例、高血压 4 例,C 组出现术后肺部感染 2 例、肺不张 2 例、高血压 6 例,经治疗后均痊愈或控制,两组患者术后并发症发生率差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 4。

研究发现,高潮气量和高呼气末正压导致大鼠肺泡灌洗液中 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 和 IL-10 水平增加,且高潮气量的损伤加大。Simonson 等^[8]在人体研究中也发现,随潮气量的增加,肺顺应性降低,肺炎性反应增强。化疗患者有较高的间质性肺炎的发生率,且肺弥散功能受损,表现为一氧化碳弥散率下降,弥散系数明显降低,后者可导致机体缺氧,诱发全身炎症反应^[9]。

IL-6 是机体参与急性期反应和组织损伤的主要介质和早期指标;而 TNF- α 能参与多种炎症反应的启动过程,如作用于中性粒细胞,使其氧化爆发、增强吞噬能力及白细胞黏附分子的表达。TNF- α 还能促进其他炎症因子和细胞因子的释放,尤其是刺激巨噬细胞释放 IL-6、IL-8 等促炎因子,因而 TNF- α 和 IL-6 间存在相互作用。本研究发现术中患者 TNF- α 、IL-6 及 IL-8 明显升高,24 h 后基本降至正常,提示围术期炎症反应较强;而术毕及术后 2 h,U 组患者的 TNF- α 、IL-6 及 IL-8 水平低于 C 组,提示乌司他丁能在一定程度上抑制患者炎症反应。

本研究选择肺叶切除术肺癌患者,但不包括全肺切除术或肺段切除术,以最大限度减少手术范围对肺功能检测的影响。FVC 反映呼吸泵驱动气体呼出体外的力量,FEV₁ 用于衡量气道阻塞程度,PaO₂ 和 P_(A-a)O₂ 指标可以反映肺弥散功能。本研究表明术后 24 h 和 48 h U 组 PaO₂ 明显高于 C 组,而 P_(A-a)O₂ 明显低于 C 组,提示乌司他丁抑制炎症反应的作用可减轻以换气功能受损为主的急性肺损伤,从而保护肺功能。其机制可能为:乌司他丁通过抑制多形核中性粒细胞酶活性,减少氧自由基活性,减轻肺局部组织的过氧化反应,发挥其保护肺功能的作用,而氧自由基的增加直接诱导 IL-6、IL-8 的转录、复制,促进 IL-6、IL-8 等因子的释放^[10-11]。

综上所述,肺癌患者新辅助化疗后围术期炎症反应较重,乌司他丁可在一定程度上抑制化疗后肺癌患者炎症因子的释放,保护肺功能。

参考文献

[1] Spiro SG, Porter JC. Lung cancer--where are we today? Current advances in staging and nonsurgical treatment [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, 166(9): 1166-1196.

[2] 谭凯丽, 金环, 张晓琳. 乌司他丁的临床应用 [J]. *中国药物与临床*, 2010, 10(2): 186-187.

[3] 钱小英, 金晓盛, 邵美琴, 等. 乌司他丁联合维拉帕米在大鼠急性肺缺血再灌注损伤中的保护作用 [J]. *中华实验外科杂志*, 2014, 31(5): 1054-1056.

[4] Bryant AS, Cerfolio RJ, Minnich DJ. Survival and quality of life at least 1 year after pneumonectomy [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2012, 144(5): 1139-1143.

[5] 骆志忠, 肖源芬. 右美托咪啶对肺癌根治术患者的肺保护作用 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2013, 21(4): 76-77.

[6] 吴朝晖, 刘玳瑄, 刘与友, 等. 老年肺癌全胸腔镜肺癌根治术后免疫代谢变化及 3 年复发率 [J]. *中国老年学杂志*, 2013, 33(21): 5340-5341.

[7] Tremblay L, Valenza F, Ribeiro SP, et al. Injurious ventilatory strategies increase cytokines and c-fos m-RNA expression in an isolated rat lung model [J]. *J Clin Invest*, 1997, 99(5): 944-952.

[8] Simonson DA, Adams AB, Wright LA, et al. Effects of ventilatory pattern on experimental lung injury caused by high airway pressure [J]. *Crit Care Med*, 2004, 32(3): 781-786.

[9] Novoa N, Varela G, Jiménez MF. Morbidity after surgery for non-small cell lung carcinoma is not related to neoadjuvant chemotherapy [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2001, 20(4): 700-704.

[10] 黎阳, 黄冰, 彭丹晖, 等. 乌司他丁对单肺通气麻醉患者肺缺血-再灌注损伤的保护作用 [J]. *临床麻醉学杂志*, 2009, 25(2): 124-126.

[11] 邵志华, 赵建, 徐进, 等. 乌司他丁对小鼠全氟异丁烯吸入性肺损伤的作用 [J]. *中国临床研究*, 2013, 26(1): 1-4.

收稿日期: 2014-08-17 修回日期: 2014-08-24 编辑: 石嘉莹

(上接第 19 页)

参考文献

[1] 刘新慧, 张会娟. 血清 25-(OH)D₃ 与自身免疫性甲状腺疾病体液免疫的相关性 [J]. *实用医学杂志*, 2012, 28(9): 1455-1457.

[2] 中华医学会内分泌学分会《中国甲状腺疾病诊治指南编写组》. 中国甲状腺疾病诊治指南 [J]. *中华内科杂志*, 2008, 47(9): 784-788.

[3] Gerenova JB, Manolova IM, Tzoneva VI. Clinical significance of autoantibodies to parietal cells in patients with autoimmune thyroid diseases [J]. *Folia Med (Plovdiv)*, 2013, 55(2): 26-32.

[4] Aliesky H, Courtney C L, Rapoport B, et al. Thyroid autoantibodies are rare in nonhuman great apes and hypothyroidism cannot be attributed to thyroid autoimmunity [J]. *Endocrinology*, 2013, 154(12): 4896-4907.

[5] Li Y, Kim J, Diana T, et al. A novel bioassay for anti-thyrotrophin receptor autoantibodies detects both thyroid-blocking and stimulating activity [J]. *Clin Exp Immunol*, 2013, 173(3): 390-397.

[6] 厉淑红, 胡成进. 血清 TGAb、TPOAb 检测在甲状腺疾病中的诊

断意义 [J]. *中国实验诊断学*, 2011, 15(2): 347.

[7] 褚晓秋, 刘超. 甲状腺功能减退症患病因素思考 [J]. *中国实用内科杂志*, 2014, 34(4): 313-316.

[8] 刘杉, 熊丰, 刘恩梅, 等. 1, 25(OH)₂D₃ 干预实验性自身免疫性甲状腺炎 TH1/TH2 细胞失衡的研究 [J]. *南方医科大学学报*, 2010, 30(7): 1573-1576.

[9] 赵宏, 王玉华, 朱奋勇, 等. 自身免疫性甲状腺疾病患者血清 Th1/Th2 水平及临床意义 [J]. *实用医学杂志*, 2005, 21(1): 45-46.

[10] 王栋刚, 熊丰, 雷培芸. 维生素 D₃ 对儿童桥本甲状腺炎 Th1/Th2 型细胞因子的影响 [J]. *中国实用儿科杂志*, 2006, 21(12): 936-938.

[11] Tamer G, Arik S, Tamer I, et al. Relative vitamin D insufficiency in Hashimoto's thyroiditis [J]. *Thyroid*, 2011, 21(8): 891-896.

[12] Choi YM, Kim WG, Kim TY, et al. Low levels of serum vitamin D₃ are associated with autoimmune thyroid disease in pre-menopausal women [J]. *Thyroid*, 2014, 24(4): 655-661.

收稿日期: 2014-09-25 修回日期: 2014-10-04 编辑: 石嘉莹