

· 临床研究 ·

化疗后肺癌病人单肺通气时氧自由基、IL-6、IL-8 和 TNF- 的变化和乌司他丁的保护作用

马武华¹, 吴一龙², 李朝霞³

The Effects of Ulinastatin on Oxygen Free Radical and IL-6, IL-8, TNF-a During One Lung Ventilation after Chemotherapy in Patients with Lung Cancer

MAWu-hua¹, WUYi-long², LIZhao-xia³

1. Department of Anesthesiology, The Third Affiliated Hospital, SUN Yat-sen University, Guangzhou 510630, China; 2. Lung Cancer Institute, Guangdong Provincial People's Hospital; 3. Department of Clinical Laboratory, 3rd Hospital Affiliated of Sun Yat-sen University

Abstract: Objective To investigate the effects of ulinastatin on oxygen free radical, IL-6, IL-8 and TNF- α during one lung ventilation after chemotherapy in patients with lung cancer. Methods Thirty pulmonary surgery candidates with lung cancer after chemotherapy and ASA I~II were randomized to ulinastatin group (group U, n=15) and controlled group (group C, n=15). Group U: Patients received ulinastatin 10000U $\cdot kg^{-1}$ iv after induction of anesthesia. Group C: Patients received equal volume of normal saline instead of ulinastatin. Blood concentrations of SOD, MDA, IL-6, IL-8 and TNF- α were tested at post-induction of anesthesia (S_1), 40 min after one-lung ventilation in the lateral position (S_2), 90 min after one-lung ventilation in the lateral position (S_3), 30 min after two-lung ventilation at the end of the operation (S_4) and 24 h after operation (S_5). Results SOD activity decreased significantly in group C and was lower at S_3 and S_4 than group U. The plasma level of MDA increased in both groups but there was no significant difference between the two groups. Plasma IL-6 concentrations were lower at S_3 and S_4 in group U than group C ($P < 0.05$). Plasma IL-8 concentrations increased significantly at S_3 and S_4 in both groups compared with the baseline value and were significantly lower at S_3 and S_4 in group U than group C ($P < 0.05$). Plasma TNF- α concentrations were lower at S_3 in group U than group C ($P < 0.05$). Conclusion Ulinastatin can effectively decrease the levels of plasma IL-6, IL-8 and TNF- α , and modulate the production of oxygen free radical and attenuate the systemic inflammatory response.

Keywords: Trypsin inhibitors; Pulmonary ventilation; Cytokines; Superoxide dismutase; Lung neo plasms; Chemotherapy

摘要: 目的 探讨化疗后肺癌病人单肺通气时氧自由基、IL-6、IL-8 和 TNF- α 的变化和乌司他丁的保护作用。方法 择期行肺癌手术病人 30 例,按美国麻醉医师协会(ASA)分级为 I~II 级;随机分为乌司他丁组(U 组)和对照组(C 组),每组各 15 例。U 组给予乌司他丁 1 万 $U \cdot kg^{-1}$,于麻醉诱导后缓慢静注,C 组用等量生理盐水代替。分别于麻醉诱导后(S_1)、单肺通气 40min(S_2)、单肺通气 90min(S_3)、术毕双肺通气 30min(S_4)、术后 24h(S_5)采集外周静脉血样测 SOD、MDA、IL-6、IL-8 和 TNF- α 。结果 C 组 SOD 在 S_3 、 S_4 时明显降低($P < 0.05$),U 组从 S_2 开始升高,且 U 组在 S_3 、 S_4 时均明显高于 C 组($P < 0.05$);两组 MDA 于 S_3 、 S_4 时均显著升高($P < 0.05$),但两组之间无明显差别。两组 IL-6 于 S_2 后均显著升高($P < 0.05$),和 C 组比较,U 组 S_3 、 S_4 时均显著降低($P < 0.05$)。两组 IL-8 于 S_3 、 S_4 、 S_5 时均显著升高($P < 0.05$),和 C 组比较,U 组 S_3 、 S_4 时均显著降低($P < 0.05$)。两组 TNF- α 于 S_2 、 S_3 、 S_4 时均显著升高($P < 0.05$),和 C 组比较,U 组 S_3 时均显著降低($P < 0.05$)。结论 乌司他丁可减轻化疗后病人单肺通气期间炎性因子的生成和释放,减少氧自由基的产生,从而减轻病人的炎症反应。

关键词: 胰蛋白酶抑制剂; 肺通气; 细胞因子; 超氧化物歧化酶; 肺肿瘤; 化疗

中图分类号: R614.2; R734.2 文献标识码: A 文章编号: 1000-8578(2004)08-0489-03

收稿日期: 2003-05-10; 修回日期: 2004-06-10

作者单位: 1. 510630 广州, 中山大学附属三院麻醉科;
2. 广东省人民医院肿瘤中心、广东省肺癌研究所; 3. 中山大学附属三院检验科

0 引言

非小细胞肺癌新辅助化疗是近年肺癌外科领域的新热点,毫无疑问,新辅助化疗对胸外科麻醉的影

响同样是一个全新的课题。在胸外科手术中,单肺通气既可避免患侧肺对健侧肺的污染,又为术野暴露提供了良好的条件。但机械通气时大潮气量或高气道压力机械通气又可诱发或加重肺损伤^[1],肺癌化疗后会有部分患者表现为弥漫性间质浸润和片状浸润,氧合能力下降,容易导致术中、术后低氧血症发生^[2]。现认为氧自由基和炎性细胞因子可能在其中扮演着较为重要的作用^[3]。本研究旨在观察肺癌病人化疗后单肺通气时氧自由基及细胞炎性因子的变化和乌司他丁的影响。

1 资料与方法

1.1 资料 30 例 ASA(~)级、化疗后行择期开胸手术的肺癌病人,随机分为对照组(C 组)和乌司他丁组(U 组),每组 15 例。两组病人一般资料无明显差异。

1.2 麻醉处理 所有病人都于术前 30min 常规肌注度冷丁 70mg, 海俄辛 0.3m g 或阿托品 0.5m g, 入室后用 Datex-Ohmeda AS/3 多功能心电监护仪监测无创和有创血压、心电图(ECG)、脉搏氧饱和度(SPO₂)、呼末二氧化碳分压($P_{ET}CO_2$)、气道阻力、麻醉气体浓度和氧浓度等。麻醉诱导:两组均用咪唑安定 0.05m g/k g、异丙酚 (0.5 ~ 1.0) mg/k g、芬太尼 4μg/k g、维库溴胺 0.1m g/k g 诱导后, 插入双腔气管导管, 用 OLYMPUSBF -3C40 型光纤支气管镜确保导管到位。桡动脉穿刺置管测压及中心静脉穿刺测压。术中吸入异氟醚 (1MAC 以下) 并给予持续输入维库溴胺 (0.06 ~ 0.08) mg/(kg · h) 维持麻醉。

1.3 通气和分组 两组在单肺通气前均采用 Datex-Ohmeda Aestiva3000 麻醉机控制呼吸, 设专用的潮气量 [tidalvolume, TV, $V_T/(ml \cdot kg^{-1})$] 显示屏, 吸入 100% 纯氧。单肺通气时潮气量 $V_{T,b} = 9ml \cdot kg^{-1}$, 频率 (10 ~ 16) b · min⁻¹, $P_{ET}CO_2$ (4.67 ~ 6.0) kPa [(35 ~ 45) mmHg]。U 组: 乌司他丁 1 万 U · kg⁻¹ 用生理盐水稀释到 20ml, 在麻醉诱导后缓慢注入,C 组给予等量生理盐水代替。

1.4 标本采集 于麻醉诱导后 (S₁)、单肺通气 40min (S₂)、单肺通气 90min (S₃)、术毕双肺通气 30min (S₄) 时、术后 24h (S₅) 分别采取外周静脉血样

5ml, 以 3000r/min 离心 10min, 取上清液于 -70℃ 冰箱保存测 SOD、MDA、IL-6、IL-8 和 TNF- 浓度。

1.5 观察指标检测 SOD 活性检测: 采用可见光分光光度计法, 试剂盒由南京建成生物制品公司提供, 按操作说明书进行, 最终得到 SOD 活性, 单位 U/ml。

MDA 检测: 采用改良的八木国夫法, 硫代巴比妥酸比色法测定 MDA 含量, 单位 nmol/ml。

IL-6、IL-8 和 TNF- 检测: 采用酶联免疫吸附实验(ELISA) 法, 试剂盒由加拿大 YES 公司提供, 按操作说明书进行, 最终得到 IL-6、IL-8 和 TNF- 浓度, 单位 pg/ml。

1.6 统计学处理 数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 统计学分析采用方差分析和 t 检验, $P < 0.05$ 表示有显著性差异。

2 结果

2.1 两组病人 SOD 和 MDA 的变化 对照组 SOD 从单肺通气 40min 后即逐渐下降, 单肺通气 90min 和术毕双肺通气 30min 则明显下降, 且有显著性差异 ($P < 0.05$), U 组 SOD 从单肺通气 40min 后即逐渐上升, 但均无显著性差异, 两组比较, U 组 SOD 活性在 S₃、S₄ 明显高于 C 组 ($P < 0.05$); 两组 MDA 在 S₃、S₄ 均明显增高, 且有显著性差异 ($P < 0.05$), 两组之间比较并无明显差异 ($P > 0.05$), 见表 1。

2.2 两组 IL-6、IL-8 和 TNF- 的变化 见表 2。

3 讨论

肺癌病人应用化疗药物后, 会造成肺通气和换气功能下降, 氧合能力降低, 单肺通气时肺内分流增加, 导致术中术后易发生低氧血症^[2,4]。Wilczynski 等^[5] 报道, 化疗患者有较高的间质性肺炎的发生率, 且肺弥散功能(DLCO) 最低达到 $58.2 \pm 3.4ml \cdot kPa^{-1} \cdot min^{-1}$, 潮气量(VC) 随着 FEV1 的降低而降低, Dimopoulos 等^[6] 的报道也证实了这一点。因此, 在单肺通气实施过程中, 化疗后患者比非化疗后患者更易遭受肺损伤。

氧自由基可参与许多重要生物过程和疾病发生, 而肺组织是其作用的主要靶器官。在活体中直接测试氧自由基比较困难, MDA 是氧自由基致脂质过氧化的中间代谢产物, 测试 MDA 的含量可间接

表 1 两组术中和术后 MDA 和 SOD 变化 ($\bar{x} \pm s$)

指标	组别	S ₁	S ₂	S ₃	S ₄	S ₅
SOD (U/ml)	C	71.49 ± 8.76	64.76 ± 7.67	56.63 ± 9.74 *	59.5 ± 11.8 *	68.97 ± 9.38
	U	73.55 ± 9.39	75.58 ± 8.46	78.72 ± 10.74 #	81.45 ± 10.67 #	70.75 ± 8.87
MDA (nmol/ml)	C	3.72 ± 0.74	4.08 ± 0.81	5.16 ± 0.77 *	5.26 ± 0.87 *	4.12 ± 0.62
	U	3.65 ± 0.63	3.95 ± 0.74	4.66 ± 0.58 *	4.64 ± 0.64 *	3.96 ± 0.68

* 和 S₁ 比较, $P < 0.05$; # 和 C 比较, $P < 0.05$

表 2 两组术中和术后 IL-6、IL-8 和 TNF 的变化 ($\bar{x} \pm s$)

指标	组别	S ₁	S ₂	S ₃	S ₄	S ₅
IL-6 (pg/ml)	C	11.4 ±3.7	24.7 ±7.6 *	36.6 ±10.7 *	49.5 ±11.8 **	30.9 ±9.3 *
	U	12.5 ±4.3	20.5 ±8.4 *	26.7 ±8.7 *#	36.4 ±10.6 *#	24.7 ±8.5 *
IL-8 (pg/ml)	C	5.9 ±2.7	7.8 ±2.8	17.6 ±5.7 *	39.6 ±11.7 **	14.4 ±6.2 *
	U	5.4 ±2.3	6.5 ±2.4	12.7 ±4.5 *#	30.2 ±10.6 **#	11.5 ±5.6 *
TNF- (pg/ml)	C	18.1 ±5.4	32.3 ±8.6 *	40.8 ±10.6 *	46.3 ±13.1 *	28.4 ±7.8
	U	17.7 ±4.7	27.5 ±6.9 *	33.6 ±8.5 *#	40.2 ±11.5 *	23.8 ±6.1

* 和 S₁ 比较, P < 0.05 ; ** 和 S₁ 比较, P < 0.01 ; # 和 C 组比较, P < 0.05

反应出氧自由基对细胞的损伤程度。如果氧自由基不能及时清除,会导致肺毛细血管内皮细胞和肺泡上皮细胞遭到损伤,从而导致肺的渗出和水肿^[7]。而 SOD 能清除氧自由基,减轻细胞受损伤的程度,因此 SOD 活性的高低可间接反应机体清除氧自由基的能力。本研究中,乌司他丁组中的 SOD 活性始终保持在较高的程度,而对照组的 SOD 活性在单肺通气 40min 后即逐渐下降,MDA 也低于对照组,说明乌司他丁有减轻化疗后单肺通气时的肺损伤作用。Abe 等^[8]通过检测血中 VitE 水平间接证明乌司他丁有清除氧自由基的作用。乌司他丁对氧自由基的清除已得到证实,其机制为缓解对多形核白细胞膜的刺激、抑制过量超氧化物生成以及清除产生的超氧化物等,从而保护多种器官免受伤害^[9]。

血浆中的 IL-6 水平可敏感地反应组织损伤的程度。本研究中,乌司他丁组 IL-6 水平在单肺通气 90min 时明显低于对照组,说明乌司他丁可减轻手术和单肺通气对机体造成的急性期反应。Von^[10]也认为肺组织被过度牵拉后 TNF mRNA 和 IL-6mRNA 较正常增高 1.75 倍,前列环素也明显增多,他认为机械通气能通过释放细胞因子和炎症介质,进入循环而造成肺部和系统性不良反应。在体研究也有类似的研究,Simonson^[11]发现,即使设定安全的潮气量,也可引起肺换气功能的变化,降低肺顺应性,和肺部炎症反应的发生。

IL-8 被公认为是炎性反应中导致肺组织损伤的特异性细胞因子,对白细胞有强大的趋化作用^[12]。本研究中两组从单肺通气 40min 后 IL-8 就逐渐升高,术后 24h 仍然高于术前,这也说明了炎性反应确实存在。乌司他丁组 IL-8 在 S₃ 和 S₄ 后均低于对照组,说明乌司他丁可抑制炎性介质释放,有助于减少肺的炎性反应。乌司他丁的这一作用可能与其有抑制多形核中性粒细胞酶的活性,减少氧自由基的产生及清除内毒素有关^[8]。而氧自由基的增加可直接诱导 IL-8 的转录、复制,促进 IL-8 等细胞因子的释放。

乌司他丁组 TNF- 水平从单肺通气 40min 后即低于对照组,且在单肺通气 90min 后有显著差异,

表明乌司他丁能抑制手术损伤和单肺通气时全身 TNF- 的释放,从而减轻 TNF- 所致的直接损伤血管内皮细胞,免疫黏附,微血栓形成以及激活 PMN 产生多种活性物质导致的组织器官损害。因此,蛋白酶抑制剂乌司他丁可以减轻肺癌化疗后病人单肺通气时炎性因子的生成和释放,减少氧自由基的产生,有助于减轻炎性反应用于肺的损害。

参考文献:

- [1] BrochardL,Roudot - Thoraval,Rou pieE,etal.Tidalvolumere - ductionforreventionofventilator - inducedlung injuryinacuterespiratory distress syndrome.TheMulticenter TrailGrouponTidal VolumereductioninARDS[J].AmJRespirCritCareMed,1998,158 (6) :1831-1838.
- [2] CaoTM,Ne grinRS,Stockerl - GoldsteinKE,etal.Pulmonary toxicity syndrome in breast cancer patients under going BCNU-containing high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic cell transplantation[J].BiolBloodMarrowTransplant,2000,6 (4) :387-394.
- [3] SlutskyAS.Lung injury caused by mechanical ventilation[J].Chest,1999,116 (1Suppl) :9S-15S.
- [4] 马武华,关健强,高婉菱,等.CPAP 对化疗后单肺通气时氧合及肺内分流的影响[J].中山大学学报(医学科学版),2004,25 (1) :88-91.
- [5] WilczynskiSW,ErasmusJJ,PetrosWP,etal.Delays in pulmonary toxicities syndrome following high-dose chemotherapy and bone marrow transplantation for breast cancer[J].AmJRespirCritCareMed,1998,157 (2) :565-573.
- [6] DimopoulosI, GalaniH,DafniU,etal.A prospective study of pulmonary function in patients treated with paclitaxel and carboplatin[J].Cancer,2002,94 (2) :452-458.
- [7] NilssonL,BrunnkvistS,NilssonU,etal.Activation of inflammation systems during cardio pulmonary bypass[J].Scand J Thorac Cardiovasc Surg,1998,32 (1) :51-53.
- [8] AbeH,Kuma gik,MatsudaT,etal.Effect ofulinastatin on the free radical during cardio pulmonary bypass[J].Masui,1995,44 (7) :1005-1008.
- [9] 冯运斌.胰岛素酶抑制剂药理学研究及临床应用进展[J].中国生化药物杂志,1998,19 (5) :212-214.
- [10] VonBethmannAN,BraschF,Nusin gR,etal.Hyperventilation induces release of cytokines from perfused mouse lung[J].Am J RespirCritCareMed,1998,157 (1) :263-272.
- [11] SimonsonSG,Huan gYC,FracicaPJ,etal.Changes in gene expression after prolonged positive pressure ventilation in normal baboons [J].J Crit Care,1997,12 (2) :72-82.
- [12] DeFor geLE,FantoneJC,Kenne yJS,etal.Oxygen radicals scavengers selectively inhibit interleukin-8 production in human whole blood[J].J Clin Invest,1992,90 (4) :2123-2129.

[编辑:张麟;校对:杨卉]