沐舒坦对肝移植术后急性肺损伤患者炎症介质的影响

雷联会 韦中余 俞森洋 王瑜贵 程芮 杨洋 臧运金

【关键词】 肺损伤, 急性; 肝移植; 炎症介质

肝移植手术目前已成为治疗终末期肝病的重要方法之一, 但由于手术创伤大、失血输血多及术中再灌注损伤等原因, 患者术后易发生急性肺损伤(ALI), 严重者可发展成急性呼吸窘迫综合征(ARDS), 严重威胁肝移植患者的生命。因此, 肝移植术后 ALI 的预防和治疗是提高肝移植成功率和质量的关键因素之一。临床上治疗 ALI 除机械通气效果较明确外, 尚无有效的治疗药物。研究发现, 盐酸氨溴索(沐舒坦)作为一种呼吸道黏液溶解剂, 大剂量使用能促进肺泡表面活性物质的合成和释放, 有效清除氧自由基并减少炎症介质释放, 可能对肺损伤有一定的治疗作用^[1]。我们观察了大剂量沐舒坦对肝移植术后 ALI 的治疗作用并探讨其可能机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料: 对 302 例 2005 年 10 月 1 日—2006 年 12 月 30 日入住我院移植重症加强治疗病房(ICU)的肝移植术后患者进行分析, 诊断按照 1999 年中华医学会呼吸病学学会制定的 ALI/ARDS 诊断标准^[2]。术后出现 ALI 者 30 例, 其中男 25 例, 女 5 例, 年龄 29~70 岁, 平均(43.5±5.3)岁; 基础疾病为肝癌、肝硬化、重型肝炎。30 例患者确诊后按随机原则分为常规治疗组和沐舒坦组, 以同期 15 例非肺损伤肝移植患者作为对照组。3 组患者用药前在性别、年龄、体重、基础疾病病种分布、病情严重程度如急性生理学与慢性健康状况评分系统 I (APACHE I) 评分等方面(表 1)进行比较差异均无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。试验通过了医院伦理委员会的讨论, 并且由患者或家属签署知情同意书。

1.2 治疗方法: 常规治疗组 15 例, 进行

作者单位: 100853 北京, 解放军总医院(雷联会, 俞森洋); 武警总医院器官移植研究所(韦中余, 王瑜贵, 程芮, 杨洋, 臧运金)

作者简介: 雷联会(1976-), 男(汉族), 陕西省人, 主治医师, Email: leilianhui@163.com。

表 1 3 组肝移植术后患者的一般情况比较

组别	例数	性别(例)		年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	体重 ($\bar{x} \pm s$, kg)	基础疾病(例)			APACHE I 评分 ($\bar{x} \pm s$, 分)
		男	女			肝硬化	肝癌	重症肝炎	
对照组	15	11	4	40.5±4.8	55.5±5.3	6	6	3	12.5±2.9
常规治疗组	15	13	2	42.4±6.4	58.5±5.1	5	6	4	11.8±4.2
沐舒坦组	15	12	3	43.1±5.7	57.5±4.0	5	5	5	12.2±3.8

表 2 3 组肝移植术后患者治疗前后血气分析结果($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	PaO ₂ (mm Hg)	SaO ₂	PaO ₂ /FiO ₂ (mm Hg)
对照组	治前	15	122.5±5.8	0.990±0.010	306.5±5.4
常规治疗组	治前	15	63.7±4.2 ^b	0.925±0.015 ^b	210.5±4.5 ^b
	治后 3 d	15	72.1±3.6 ^a	0.944±0.011 ^a	228.4±3.8 ^a
	治后 7 d	15	85.6±4.1 ^a	0.971±0.008 ^a	256.1±4.2 ^a
沐舒坦组	治前	15	62.5±3.7 ^b	0.920±0.010 ^b	211.3±5.6 ^b
	治后 3 d	15	77.5±5.4 ^{ac}	0.963±0.012 ^{ac}	241.3±3.2 ^{ac}
	治后 7 d	15	92.5±3.9 ^{ac}	0.982±0.009 ^{ac}	281.4±4.8 ^{ac}

注: 与本组治前比较, ^a $P < 0.05$; 与对照组比较, ^b $P < 0.05$; 与常规治疗组同期比较,

^c $P < 0.05$; 1 mm Hg = 0.133 kPa

表 3 3 组肝移植术后患者治疗前后炎症介质水平($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	IL-1($\mu\text{g/L}$)	TNF- α ($\mu\text{g/L}$)	IL-10(ng/L)
对照组	治前	15	0.22±0.05	45.36±6.54	5.38±0.97
常规治疗组	治前	15	0.38±0.07 ^b	86.79±8.63 ^b	10.40±1.07 ^b
	治后 1 d	15	0.31±0.08 ^a	61.20±6.15 ^a	11.05±1.42 ^a
	治后 3 d	15	0.20±0.07 ^a	40.32±7.81 ^a	11.80±1.12 ^a
沐舒坦组	治前	15	0.38±0.09 ^b	84.37±7.68 ^b	10.80±2.01 ^b
	治后 1 d	15	0.28±0.10 ^{ac}	50.46±5.08 ^{ac}	11.80±1.01 ^{ac}
	治后 3 d	15	0.19±0.05 ^a	42.13±8.56 ^a	12.08±2.21 ^a

注: 与本组治前比较, ^a $P < 0.05$; 与对照组比较, ^b $P < 0.05$; 与常规治疗组同期比较,

^c $P < 0.05$

常规的免疫抑制、预防感染、营养支持等综合治疗, 持续泵入等量生理盐水, 共用 7 d。沐舒坦组在常规治疗的基础上加上用 15 mg/kg 沐舒坦(德国勃林格殷格翰公司)持续静脉内泵入, 共用 7 d。两组患者均未使用呼吸机治疗。

1.3 观察指标及方法: 分别于治疗前及治疗后 1、3 和 7 d 各抽取各组患者动脉血 2 ml, 肝素钠抗凝进行血气分析(美国产 IRMASL 血气分析仪); 同时抽取静脉血 8 ml, 低温(4℃)下离心分离血清, -70℃保存, 用于测定炎症细胞因子。以对照组治疗前的各项指标测定值作为对照值。

1.3.1 血气分析指标: 观察患者治疗前后动脉血氧分压(PaO₂)、血氧饱和度(SaO₂)和氧合指数(PaO₂/FiO₂)变化。

1.3.2 血清炎症细胞因子: 采用双抗体夹心酶联免疫吸附法(ELISA)检测患者治疗前后白细胞介素-1(IL-1)、IL-10 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平。IL-1、IL-10、TNF- α ELISA 试剂盒由北京津美生物工程有限公司提供。

1.4 统计学方法: 使用 SPSS 11.0 统计软件分析数据。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 采用 t 检验和方差分析, 计数资料比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血气分析结果(表 2):两组 ALI 患者治疗前各项血气指标比较差异无统计学意义($P > 0.05$),但均明显低于对照组($P < 0.05$)。治疗后 3 d 和 7 d 两组 ALI 患者 PaO_2 、 SaO_2 、 PaO_2/FiO_2 均有不同程度升高,其中沐舒坦组较常规治疗组升高幅度更大($P < 0.05$)。

2.2 炎症介质变化(表 3):两组 ALI 患者治疗前炎症介质水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$),但均显著高于对照组($P < 0.05$);治疗后 1 d 两组 ALI 患者 IL-1、TNF- α 均下降,且沐舒坦组下降更明显($P < 0.05$);治疗后 3 d 两组 IL-1、TNF- α 水平接近,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后 1 d 两组 ALI 患者 IL-10 水平有所升高,沐舒坦组升高更明显($P < 0.05$);治疗后 3 d 两组 ALI 患者 IL-10 水平接近,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.3 预后:沐舒坦组患者住 ICU 时间明显短于常规治疗组[(8.2 $\pm$ 5.6)d 比 (11.4 $\pm$ 6.5)d],差异有统计学意义($P < 0.05$);沐舒坦组病死率低于常规治疗组[13.3%(2/15)比 20.0%(3/15)],但差异无统计学意义($P > 0.05$)。对照组患者住 ICU 时间[(5.2 $\pm$ 2.5)d]均明显短于两组 ALI 患者($P < 0.05$)。

3 讨论

ALI 是指机体遭受严重感染、创伤、休克等打击后引起的 ARDS 在肺部的表现^[3]。肝移植手术过程中供肝的冷保存损伤、无肝期血流动力学改变、凝血-纤溶系统功能紊乱、胃肠道淤血所致的内毒素血症,以及再灌注损伤等因素均可造成多器官功能损伤^[4]。此过程中大量激活的中性粒细胞、单核/巨噬细胞起到了中心作用^[5],一方面能释放氧自由基、弹性蛋白酶、组织蛋白酶等,对组织细胞特别是血管内皮细胞、基底膜产生直接损害;另一方面可释放大量炎症细胞因子,触发过度的炎症反应,通过炎症介质对组织细胞造成损伤,而肺部首当其冲,往往是第一个受损的器官,或者损伤更重。研究发现肝移植后肺损伤发生率远远高于其他腹部大手术后,其机制可能与上述因素有关,而出现 ALI 甚至 ARDS 往往是早期肝移植死亡的重要原因。因此,积极治疗肺损伤、防止 ALI 发展至 ARDS,是降低肝移植术后早期病

死亡率的关键之一。

沐舒坦主要活性成分为盐酸氨溴索,是一种呼吸道黏液溶解剂,用于治疗慢性阻塞性肺疾病。近年来对沐舒坦药理作用的进一步研究表明,大剂量应用能有效清除氧自由基,抑制呼吸爆发、脱颗粒和胞质内钙离子浓度的改变,并减少炎症介质的释放,而中性粒细胞活化、氧自由基和炎症介质生成等被证实参与了包括肺损伤在内的多种病理生理过程^[1,5]。所以我们推测沐舒坦能减轻肺损伤,用于治疗肝移植术后的 ALI。本研究发现在加用大剂量沐舒坦治疗肝移植术后肺损伤患者后,动脉血气分析各项指标较常规治疗者改善更明显,提示沐舒坦对 ALI 有较好的治疗作用。其可能作用机制有^[6-8]:①抗氧化作用。这可能与沐舒坦抑制了中性粒细胞活化过程中某个环节包括呼吸爆发、溶酶体释放有关。②抑制和减少炎症介质的释放。③促进肺泡表面活性物质的合成。④对气道壁离子转运和电位差的影响。另外,应用大剂量沐舒坦的患者住 ICU 时间缩短,提示大剂量沐舒坦能明显提高 ALI 的治疗效果。两组病死率比较差异无统计学意义,可能与导致患者死亡的因素众多,肺损伤只是其中之一有关。

已知炎性细胞和炎症介质在 ALI 发生发展过程中起着至关重要的作用,各种损伤因素导致炎性细胞释放炎症介质,引发体内过度或失控性炎症反应,导致组织和器官损伤,同时炎症反应又反馈引起内源性抗炎介质的释放,达到制衡炎症反应的目的。而 ALI 以及 ARDS 实质上就是全身炎症反应综合征与代偿性抗炎反应综合征二者失衡所引起的体内过度或失控性炎症反应在肺部的表现。促炎因子 TNF 和 IL-1 被认为是前炎症介质,具有触发进一步炎症反应的作用,而 IL-10 作为抗炎因子,能抑制炎性细胞释放前炎症介质^[9-11]。本研究中观察到肺损伤患者应用大剂量沐舒坦后 TNF- α 和 IL-1 水平下降较快,IL-10 水平增加,提示大剂量沐舒坦可抑制 ALI 患者促炎因子的产生,促进抗炎因子恢复,在一定程度上控制了体内过度 and 失控的炎症反应,促进了促炎/抗炎反应恢复平衡。

综上所述,大剂量沐舒坦能促进肝移植术后 ALI 患者的恢复,减轻肺损

伤,其机制可能与调节促炎/抗炎因子的平衡有关。

参考文献

- [1] 赵双平,郭曲练,艾宇航,等.沐舒坦对吸入性肺损伤大鼠的肺保护作用[J].中国危重病急救医学,2005,17(6):364-365.
- [2] 中华医学会呼吸病分会.急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征的诊断标准(草案)[J].中华结核和呼吸杂志,2000,23(4):203.
- [3] 白春学,孙波.急性呼吸窘迫综合征[M].上海:复旦大学出版社,2005:56-57.
- [4] 郑树森.肝脏移植[M].北京:人民卫生出版社,2001:339-345.
- [5] 朱科明,李深,邓小明.沐舒坦对危重患者肺功能的保护[J].中国急救医学,2001,21(1):59-60.
- [6] 张清,袁世姚,姚尚龙.大剂量沐舒坦对急性呼吸窘迫综合征患者抗氧化能力的影响[J].临床麻醉学杂志,2004,20(3):135-137.
- [7] Gillissen A, Bartling A, Schoen S, et al. Antioxidant function of ambroxol in mononuclear and polymorphonuclear cells in vitro[J]. Lung, 1997, 175(4):235-242.
- [8] Teramoto S, Suzuki M, Ohga E, et al. Effects of ambroxol on spontaneous or stimulated generation of reactive oxygen species by bronchoalveolar lavage cells harvested from patients with or without chronic obstructive pulmonary diseases[J]. Pharmacology, 1999, 59(3):135-141.
- [9] Goto M, Takei Y, Kawano S, et al. Tumor necrosis factor and endotoxin in the pathogenesis of liver and pulmonary injuries after orthotopic liver transplantation in the rat[J]. Hepatology, 1992, 16(2):487-493.
- [10] 刘昌,宋宇龙,刘峰,等.大鼠供肝冷缺血时间与肝移植术后受者肺损伤的关系[J].中华器官移植杂志,2006,27(3):138-141.
- [11] Zaga-Clavellina V, Garcia-Lopez G, Flores-Herrera H, et al. In vitro secretion profiles of interleukin (IL)-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, and TNF alpha after selective infection with Escherichia coli in human fetal membranes[J]. Reprod Biol Endocrinol, 2007, 5:46.

(收稿日期:2007-10-05)

修回日期:2008-02-25)

(本文编辑:李银平)