

雾化吸入氨溴索对单肺通气家兔肺内炎性因子和肺损伤的影响

邱凤艳¹, 李 林¹, 李明川^{2*}

1. 烟台市牟平区中医医院, 山东 烟台 264100

2. 青岛大学医学院附属烟台毓璜顶医院, 山东 烟台 264000

摘要:目的 通过家兔单肺通气模型, 观察小剂量氨溴索经氧气驱动雾化吸入对家兔单肺通气时通气侧肺炎性反应的影响。方法 将健康家兔随机分为双肺通气组、单肺通气组、静脉注射氨溴索组、氧气驱动雾化吸入氨溴索组。双肺通气组行双肺通气 2 h, 其余 3 组行右侧肺通气 2 h。静脉注射氨溴索组和氧气驱动雾化吸入氨溴索组分别在右肺通气前 10 min 静注氨溴索 15 mg/kg 或采用自制装置氧气驱动雾化吸入氨溴索 7.5 mg。比较各组通气后右肺(通气)支气管肺泡灌洗液中 TNF- α 、IL-1 β 、IL-8、IL-10 浓度的变化。结果 与单肺通气组比较, 静脉注射氨溴索组组和氧气驱动雾化吸入氨溴索组右肺灌洗液 TNF- α 、IL-1 β 、IL-8 浓度明显降低, IL-10 浓度明显升高 ($P < 0.01$); 肺损伤评分明显降低 ($P < 0.01$)。结论 氨溴索小剂量氧气驱动雾化吸入可有效地抑制家兔单肺通气的通气侧肺内炎性反应。

关键词: 氨溴索; 呼吸; 单肺通气; 炎症; 家兔

中图分类号: R965; R974

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2013)03-0305-03

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2013.03.010

Effects of atomizing inhalation ambroxol on inflammatory factors and lung injury of one lung ventilation in rabbits

QIU Feng-yan¹, LI Lin¹, LI Ming-chuan²

1. Yantai Muping District Hospital of Traditional Chinese Medicine, Yantai 264100, China

2. Yantai Yuhuangding Hospital, Affiliated Hospital of Medical College, Qingdao University, Yantai 264000, China

Abstract: Objective To investigate the effects of oxygen atomizing inhalation low-dose ambroxol on the inflammatory response to ventilated lung undergoing one lung ventilation (OLV) in rabbit models. **Methods** Healthy rabbits were randomly divided into four groups ($n=10$), control (C), OLV, iv administered ambroxol (IA), and oxygen atomizing inhalation ambroxol (AIA) groups. Group C received the two-lung ventilation for 2 h and other groups received the right lung ventilation for 2 h; groups IA and AIA received the iv ambroxol 15 mg/kg and oxygen atomizing inhalation ambroxol 7.5 mg for 10 min before the right-lung ventilation. Right tracheal fluid concentrations of TNF- α , IL-1 β , IL-8, and IL-10 were determined and light microscopic evaluations were performed to get the lung injury score. **Results** Right tracheal fluid levels of TNF- α , IL-1 β , and IL-8 were significantly decreased while IL-10 concentration was significantly increased as compared with the group OLV ($P < 0.01$). Lung injury scores were significantly lower in the group C. **Conclusion** Oxygen atomizing inhalation low-dose ambroxol could inhibit the inflammatory response to ventilated lung undergoing OLV in rabbits.

Key words: ambroxol; respiratory; one lung ventilation; inflammation; rabbits

单肺通气是胸内手术麻醉普遍采用的通气方式, 它在方便手术操作的同时, 也会使通气侧肺泡受到过度机械牵张, 引发肺内炎症反应^[1]。氨溴索作为一种黏液溶解剂, 具有抗氧化、减少炎性介质

释放、促进肺表面活性物质生成等功效, 大剂量静脉给药可减轻肺部炎性反应^[2]。雾化吸入氨溴索可使药物直接作用于细支气管及肺泡表面, 迅速发挥疗效^[3]。本研究拟通过家兔单肺通气模型, 观察小

收稿日期: 2013-03-25

基金项目: 烟台市科技发展计划项目 (2008142-7)

作者简介: 邱凤艳 (1976—), 女, 本科。Tel: (0535) 3397326 E-mail: q13573576614@163.com

*通信作者 李明川 E-mail: Li_mingchuan@sina.com

剂量氨溴索经氧气驱动雾化吸入或大剂量静脉注射对家兔单肺通气时通气侧肺炎性因子的影响。

1 材料

肿瘤坏死因子 (TNF)- α 、白细胞介素 (IL)-1 β 、白细胞介素 (IL)-8、白细胞介素 (IL)-10 酶联免疫吸附测定 (ELISA) 试剂盒 (北京津美生物工程有限公司); 氨溴索 (德国 Boehringer Ingelheim 公司, 进口批准文号: X20030067, 规格 2 mL: 15 mg, 批号 227312); 维库溴铵 (浙江仙琚制药股份有限公司, 注射用冻干粉末, 4 mg/支, 批号 200501)。

自制装置为自制的内径约 3 mm 的三通, 应用时一边连接雾化装置, 一边连接气管导管, 一边连接呼吸机。

健康日本大耳白兔, 雌雄不限, 体质量 3~3.5 kg, 山东绿叶制药有限公司提供, 动物合格证书: SYXK (鲁) 20030020。

2 方法

2.1 分组及处理

健康日本大耳白兔 40 只, 随机分为 4 组, 每组 10 只, 分别为双肺通气组、单肺通气组、静脉注射氨溴索组和氧气驱动雾化吸入氨溴索组。以 20% 乌拉坦 1 g/kg 耳缘静脉注射麻醉。将家兔仰卧固定在实验台上, 手术分离主气管并作气管切开, 插入内径 3 mm 带套囊气管导管, 丝线结扎气管导管防止漏气。家兔单肺通气模型采用气管导管过深插入法^[4]行右肺通气, 以听诊法仔细判断, 定时检查气管导管深度以防移位。各组机械通气前均静注维库溴铵 0.1 mg/kg, 之后每 30 分钟静注维库溴铵 0.05 mg/kg。各组机械通气参数均为频率 35 次/min, 潮气量 30 mL, 吸呼比为 1:2, 氧流量 1 L/min。双肺通气组气管导管置于总气道内行双肺通气 2 h, 其余 3 组行右侧肺通气 2 h。静脉注射氨溴索组在右肺通气前 10 min 静注氨溴索 15 mg/kg; 氧气驱动雾化

吸入氨溴索组在右肺通气前 10 min 采用自制装置氧气驱动雾化吸入氨溴索 1 mL (7.5 mg) + 生理盐水 1 mL, 驱动氧流量 5~6 L/min。

2.2 标本的采集和检测

各组在实验结束后迅速将动物放血处死, 均取右肺下叶行支气管肺泡灌洗, 支气管肺泡灌洗液经单层纱布过滤静置 10 min 后, 4 °C 3 000 r/min 离心 10 min, 取上清-80 °C 冻存。按试剂盒检测说明以双抗体夹心 ELISA 法测定 TNF- α 、IL-1 β 、IL-8、IL-10 浓度。

取右肺组织进行 HE 染色光镜观察病理形态, 行肺损伤评分。评分内容为间质水肿、肺泡水肿、中性粒细胞浸润和肺泡内充血, 分别依其严重程度评 0~4 分。0 分为无病变或非常轻微, 1 分为轻度病变, 2 分为中度病变, 3 分为重度病变, 4 分为极重度病变, 并计算 4 项指标的总分为肺损伤评分^[5]。

2.3 统计学处理

应用 SPSS 15.0 软件统计分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用单因素方差分析。

3 结果

与双肺通气组比较, 其他 3 组右肺灌洗液中 TNF- α 、IL-1 β 、IL-8 浓度明显升高 ($P < 0.01$), IL-10 浓度明显降低 ($P < 0.01$)。与单肺通气组比较, 静脉注射氨溴索组和氧气驱动雾化吸入氨溴索组右肺灌洗液中 TNF- α 、IL-1 β 、IL-8 浓度明显降低 ($P < 0.01$), IL-10 浓度明显升高 ($P < 0.01$)。静脉注射氨溴索组和氧气驱动雾化吸入氨溴索组中各炎性因子浓度差异无显著性 ($P > 0.05$), 见表 1。

与双肺通气组比较, 其他 3 组肺损伤评分明显升高 ($P < 0.01$)。与单肺通气组比较, 静脉注射氨溴索组和氧气驱动雾化吸入氨溴索组的肺损伤评分明显降低 ($P < 0.01$)。静脉注射氨溴索组与氧气驱动雾化吸入氨溴索组比较差异无显著性 ($P > 0.05$), 见表 1。

表 1 肺灌洗液中炎性因子和肺损伤评分的比较 ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

Table 1 Comparison on tracheal fluid inflammatory factors and lung injury score among four groups ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

组 别	TNF- α /(pg·mL ⁻¹)	IL-1 β /(pg·mL ⁻¹)	IL-8/(pg·mL ⁻¹)	IL-10/(pg·mL ⁻¹)	肺损伤评分
双肺通气	16.72 $\pm$ 1.54	3.63 $\pm$ 0.31	16.87 $\pm$ 1.68	16.44 $\pm$ 1.87	2.10 $\pm$ 0.74
单肺通气	90.98 $\pm$ 7.63**	65.57 $\pm$ 10.71**	46.79 $\pm$ 10.54**	12.03 $\pm$ 2.65**	5.20 $\pm$ 1.69**
静脉注射氨溴索	62.04 $\pm$ 13.49** $\Delta\Delta$	51.97 $\pm$ 7.73** $\Delta\Delta$	35.90 $\pm$ 5.16** $\Delta\Delta$	14.84 $\pm$ 1.26** $\Delta\Delta$	3.30 $\pm$ 0.95** $\Delta\Delta$
氧气驱动雾化吸入氨溴索	60.86 $\pm$ 11.42** $\Delta\Delta$	51.04 $\pm$ 7.84** $\Delta\Delta$	47.43 $\pm$ 8.20** $\Delta\Delta$	12.89 $\pm$ 2.24** $\Delta\Delta$	3.20 $\pm$ 0.79** $\Delta\Delta$

与双肺通气组比较: ** $P < 0.01$; 与单肺通气组比较: $\Delta\Delta P < 0.01$

** $P < 0.01$ vs two lung ventilation group; $\Delta\Delta P < 0.01$ vs one lung ventilation group

结果显示, 双肺通气组通气侧肺内炎性因子浓度和肺损伤评分明显升高, 静脉注射氨溴索组和氧气驱动雾化吸入氨溴索组通气侧肺内炎性因子浓度和肺损伤评分明显降低, 而静脉注射氨溴索组和氧气驱动雾化吸入氨溴索组比较的差异无显著性。

4 讨论

单肺通气能有效地把患侧肺和健侧肺隔开, 保护健侧肺不受污染, 并使手术视野保持相对清晰。但这种非生理通气方式可使通气血流比失衡, 增加肺分流量, 导致低氧血症。为防止低氧血症, 单肺通气时通常采用大潮气量通气, 这会使健侧肺肺泡受到过度机械牵张, 可以引发肺间质炎性细胞浸润, 肺泡上皮和内皮细胞释放炎性介质、氧自由基等一系列炎性反应, 引起肺泡内渗出、内皮细胞损害^[1]。本实验表明, 单肺通气可诱发家兔通气肺 TNF- α 、IL-1 β 、IL-8 浓度明显升高, IL-10 浓度明显降低, 引起肺损伤。

氨溴索是一种较新的黏液溶解剂, 不仅具有祛痰、促进纤毛摆动作用, 还能直接清除氧自由基而发挥其抗氧化作用, 它还可以显著减轻内毒素和氧自由基诱发的脂质过氧化反应; 在体外研究中发现, 氨溴索能明显抑制多形核白细胞的趋化活性及化学发光特性, 抑制人单核细胞受内毒素刺激后 TNF- α 、IL-1 等多种炎性因子的产生和释放^[2]。

促炎因子 TNF- α 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, 而在 IL-1 家族中, 与肺损伤关系最为密切的是 IL-1 β 。IL-8 来源于所有经过 TNF- α 和 IL-1 诱导的细胞和组织, 是肺部炎症反应重要的介质之一。IL-10 作为抗炎因子, 能抑制促炎细胞因子的表达, 血液与组织中 IL-10 水平反应炎症应激的程度^[6]。实验结果证实氨溴索大剂量静脉注射可明显抑制家兔通气侧肺内炎性因子 TNF- α 、IL-1 β 、IL-8 的产生, 增加 IL-10 水平, 可以明显减轻炎症反应过程。

近年来, 有文献报道, 氨溴索气管内直接给药可以大大减少氨溴索的用量, 且同样取得了很好的

临床效果。经气道给药的方法中, 传统的超声雾化吸入因水雾量过多或雾粒直径过大可能刺激呼吸道, 引起气道痉挛。而氧气驱动雾化吸入法, 由于气泵吸入驱动压较高, 形成雾粒体积更小, 所需液体量少, 不仅避免了上述情况的发生, 而且更易使药物直接喷吸于细支气管及肺泡表面, 迅速发挥效应而达到治疗目的^[3]。本实验证实, 氨溴索小剂量氧气驱动雾化吸入可明显抑制家兔通气侧肺内炎性因子 TNF- α 、IL-1 β 、IL-8 的产生, 促进 IL-10 水平增加, 其效果与氨溴索大剂量静脉给药相似。炎性因子的变化与病理学检查结果一致。由于经氧气驱动雾化吸入可以大大减少氨溴索的用量, 提示这种用药方式可能会减少氨溴索的全身不良反应, 具有更高的疗效性价比。

本研究结果表明, 氨溴索小剂量氧气驱动雾化吸入, 可有效抑制家兔单肺通气通气侧肺内炎性反应, 且与大剂量静脉注射结果相似。

参考文献

- [1] Bastin A J, Sato H, Davidson S J, *et al.* Biomarkers of lung injury after one-lung ventilation for lung resection [J]. *Respirology*, 2011, 16(1): 138-145.
- [2] Refai M, Brunelli A, Xiumé F, *et al.* Short-term perioperative treatment with ambroxol reduces pulmonary complications and hospital costs after pulmonary lobectomy: a randomized trial [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2009, 35(3): 469-473.
- [3] 于红. 氨溴索不同给药途径治疗老年慢性阻塞性肺病疗效观察 [J]. *临床肺科杂志*, 2008, 13(2): 212-213.
- [4] 游志坚, 姚尚龙, 李进. 三种兔单肺通气模型的比较 [J]. *中国实验动物学报*, 2007, 15(4): 245-248.
- [5] Sinclair S E, Kregenow D A, Lamm W J, *et al.* Hypercapnic acidosis is protective in an *in vivo* model of ventilator-induced lung injury [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, 166(3): 403-408.
- [6] Bohrer B, Silveira R C, Neto E C, *et al.* Mechanical ventilation of newborns infant changes in plasma pro- and anti-inflammatory cytokines [J]. *J Pediatr*, 2010, 156(1): 16-19.