

· 临床研究 ·

七氟醚吸入对危重新生儿术中肺表面活性蛋白 A 和 B 的影响

庞登戈 冯继峰 罗碧君 王晓夏 罗诚 饶洁雯

【摘要】 目的 观察吸入七氟醚对危重新生儿术中肺表面活性蛋白 A (SPA) 和肺表面活性蛋白 B (SPB) 的影响。方法 选择行腹部手术危重新生儿 40 例,男 29 例,女 11 例,出生 12~26 d,体重 3.0~4.1 kg, ASA III 或 IV 级,随机分为两组:七氟醚组 (S 组) 和对照组 (C 组),每组 20 例。S 组于麻醉诱导气管内插管成功后,吸入 2.5% 七氟醚 30 min; C 组不予吸入麻醉药物。两组均在超声引导下颈内静脉和桡动脉穿刺置管术,容量控制机械通气,持续泵入咪达唑仑 $2 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 、顺式阿曲库铵 $2\sim 3 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 、芬太尼 $2\sim 4 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 维持麻醉。记录机械通气开始时 (T_0)、机械通气开始后 30 min (T_1)、手术结束即刻 (T_2) 时 PaCO_2 和 PaO_2 , 计算呼吸指数 (RI)、氧合指数 (OI), 采用 ELISA 法检测动脉血血清 SPA、SPB 和 IL-8 浓度,记录肺炎、肺气漏、ARDS、颅内出血、DIC、电解质紊乱、切口感染等术后并发症发生情况。**结果** 与 T_0 时比较, T_1 — T_2 时两组 OI 和血清 SPA、SPB 浓度明显降低 ($P < 0.05$), RI 和血清 IL-8 浓度明显升高 ($P < 0.05$)。 T_0 时两组 RI、OI、血清 SPA、SPB 和 IL-8 浓度差异无统计学意义。 T_1 — T_2 时 S 组 RI 和血清 IL-8 浓度明显低于 C 组 ($P < 0.05$), OI 和血清 SPA、SPB 浓度明显高于 C 组 ($P < 0.05$)。S 组术后肺炎发生率明显低于 C 组 ($P < 0.05$)。**结论** 吸入七氟醚能减轻危重新生儿术中炎性介质的释放,改善肺氧合功能,减少术后并发症的发生。

【关键词】 七氟醚;危重新生儿;肺表面活性蛋白 A;肺表面活性蛋白 B

Expression of surfactant protein A and B during the operation for critical newborn with sevoflurane inhalation PANG Dengge, FENG Jifeng, LUO Bijun, WANG Xiaoxia, LUO Cheng, RAO Jiewen. Department of Anesthesiology, Guangxi Maternal and Child Health Hospital, Nanning 530003, China
Corresponding author: FENG Jifeng, Email: 604282082@qq.com

【Abstract】 Objective To observe the expression of surfactant protein A and B during the operation for critical newborn with sevoflurane inhalation. **Methods** Forty critical newborns scheduled for the abdominal surgery with endotracheal intubation after general anesthesia, 29 males and 11 females, aged 12–26 days, weighing 3.0–4.1 kg, falling into ASA physical status III or IV, were randomly divided into sevoflurane inhalation group (group S, $n = 20$) and control group (group C, $n = 20$). After induction of anesthesia, 2.5% sevoflurane was inhaled in group S, while no sevoflurane was inhaled in group C. Both groups were guided under ultrasound during internal jugular vein and radial artery cannulation. During the operation, midazolam $2 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$, cis-atracurium $2\sim 3 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ and fentanyl $2\sim 4 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ were mainlined for maintenance of anesthesia. Both groups were ventilated with volume-controlled mode. PaCO_2 and PaO_2 were recorded after induction (T_0), 30 min after mechanical ventilation (T_1), and immediately at the end of operation (T_2). The respiratory and oxygenation index were calculated according to the blood gas analysis. Furthermore, the arterial blood samples were collected for determination of SPA, SPB and IL-8 with ELISA. Finally, postoperative complications including neonatal pneumonia, lung air leak, acute respiratory distress syndrome, intracranial hemorrhage, disseminated intravascular coagulation (DIC), electrolyte disturbance and infection of incisional wound were evaluated. **Results** Compared with T_0 , respiratory index and the concentrations of IL-8 of the two groups were significantly increased, but the oxygenation index and the contents of SPA and SPB was significantly decreased at T_1 – T_2 ($P < 0.05$). There were no significant difference between the two groups in SPA, SPB, IL-8 and lung function index at T_0 . Compared with group C, the oxygenation index, SPA and SPB were significantly higher in group S at T_1 – T_2 (P

DOI: 10.12089/jca.2019.10.013

基金项目:广西卫生和计划生育委员会课题(Z2015233);广西医疗卫生适宜技术研究与开发项目(S201540)

作者单位:530003 南宁市,广西壮族自治区妇幼保健院麻醉科

通信作者:冯继峰, Email: 604282082@qq.com

< 0.05). The concentrations of IL-8 and respiratory index were significantly lower in group S than in group C ($P < 0.05$). Incidence rate of postoperative neonatal pneumonia was significantly lower in group S than in group C ($P < 0.05$). **Conclusion** Sevoflurane inhalation in critical newborn can attenuate inflammatory cytokine releasing during the operation, improve the oxygenation function and reduce the postoperative complication.

【Key words】 Sevoflurane; Critical newborn; Surfactant protein A; Surfactant protein B

新生儿是指从脐带结扎至出生后满 28 d 的婴儿, 身体各器官功能发育尚未完善, 特别是肺部经历了由宫内转为宫外的巨大变化。危重新生儿可引起炎症因子释放, 经过体循环进入肺内, 肺部成为最易受损的靶器官^[1], 急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) 是新生儿死亡的主要原因之一^[2]。有研究表明, 七氟醚可以降低炎症因子浓度, 减轻大鼠呼吸机相关性肺损伤^[3]。本研究拟探讨七氟醚对危重新生儿肺表面活性蛋白 A、B 和呼吸功能影响, 为临床肺保护提供参考。

资料与方法

一般资料 经本院医学伦理委员会同意 (医伦审 [2015] 3-10 号), 签署知情同意书, 选择本院 2016—2017 年诊断新生儿坏死性小肠结肠炎行腹部手术危重新生儿, 性别不限, 日龄 12~26 d, 体重 3.0~4.1 kg, ASA III 或 IV 级, 所有患儿行气管内插管全身麻醉, 新生儿危重病例评分 (neonatal critical illness score, NCIS) 达危重, 即 70 分 \leq NCIS \leq 90 分^[4]。排除标准: 术前机械通气治疗史, 术前肺表面活性物质用药史, 糖皮质激素用药史, 血液制品治疗史, 术前存在心脏复杂畸形等。随机分为两组: 七氟醚组 (S 组) 和对照组 (C 组)。

麻醉方法 术前禁食禁饮, 麻醉前 30 min 肌注东莨菪碱 0.01 mg/kg。麻醉诱导: 静脉推注咪达唑仑 0.05 mg/kg、顺式阿曲库铵 0.2 mg/kg、芬太尼 3 μ g/kg。气管内插管成功后行超声引导下颈内静脉和桡动脉穿刺置管。麻醉维持: S 组气管内插管成功后开始吸入 2.5% 七氟醚 30 min, 同时静脉泵注咪达唑仑 2 μ g \cdot kg⁻¹ \cdot min⁻¹、顺式阿曲库铵 2~3 μ g \cdot kg⁻¹ \cdot min⁻¹、芬太尼 2~4 μ g \cdot kg⁻¹ \cdot h⁻¹; C 组不予吸入麻醉药物, 气管内插管成功后静脉泵注咪达唑仑 2 μ g \cdot kg⁻¹ \cdot min⁻¹、顺式阿曲库铵 2~3 μ g \cdot kg⁻¹ \cdot min⁻¹、芬太尼 2~4 μ g \cdot kg⁻¹ \cdot h⁻¹。两组均采用容量控制机械通气, V_T 12~15 ml/kg, RR 35 次/分, I:E 1:1.5, FiO_2 60%, 2 L/min, 维持 $P_{ET}CO_2$ 30~40 mmHg。必要时多巴胺 5~10

μ g \cdot kg⁻¹ \cdot min⁻¹ 维持 MAP 30~40 mmHg。

观察指标 记录机械通气开始时 (T_0)、机械通气开始后 30 min (T_1)、手术结束即刻 (T_2) 时 $PaCO_2$ 和 PaO_2 , 计算肺泡氧分压 (partial pressure of alveolar oxygen, P_AO_2)、肺泡动脉血氧分压差 (A-aDO₂)、呼吸指数 (RI)、氧合指数 (OI) 等。

$$P_AO_2 = FiO_2 \times (760 - 48) - PaCO_2 / 0.8$$

$$RI = A-aDO_2 / PaO_2 = (P_AO_2 - PaO_2) / PaO_2$$

$$OI = PaO_2 / FiO_2$$

T_0 — T_2 时采用 ELISA 法测定动脉血血清肺表面活性蛋白 A (SPA)、肺表面活性蛋白 B (SPB) 和 IL-8 浓度。记录肺炎、肺气漏、ARDS、颅内出血、DIC、电解质紊乱、切口感染等术后并发症的发生情况。

统计分析 采用 SPSS 13.0 软件进行统计分析。正态分布计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用两独立样本 t 检验, 组内比较采用重复测量数据方差分析; 计数资料比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

本研究共纳入危重新生儿 40 例, 每组 20 例。两组患儿性别、日龄、体重、手术时间、总输液量、总失血量和尿量等差异无统计学意义 (表 1)。两组患儿术中均未输血。

表 1 两组患儿一般情况的比较

指标	S 组 ($n=20$)	C 组 ($n=20$)
男/女 (例)	14/6	15/5
日龄 (d)	20.8 \pm 4.8	22.0 \pm 3.8
体重 (kg)	3.6 \pm 0.2	3.5 \pm 0.4
手术时间 (min)	84.4 \pm 4.0	85.1 \pm 4.2
总输液量 (ml)	98.6 \pm 3.4	96.6 \pm 4.5
总失血量 (ml)	8.3 \pm 1.7	7.4 \pm 1.8
尿量 (ml)	6.6 \pm 2.2	6.4 \pm 2.3

与 T₀ 时比较, T₁—T₂ 时两组 RI 明显升高, OI 明显降低 (P<0.05)。T₁—T₂ 时 S 组 RI 明显低于 C 组, OI 明显高于 C 组 (P<0.05) (表 2)。

表 2 两组患儿不同时点肺功能指标的比较 ($\bar{x}\pm s$)

指标	组别	例数	T ₀	T ₁	T ₂
RI	S 组	20	0.6±0.1	1.0±0.2 ^{ab}	1.8±0.3 ^{ab}
	C 组	20	0.7±0.1	1.9±0.3 ^b	4.1±0.9 ^b
OI	S 组	20	366.7±22.5	305.0±23.7 ^{ab}	230.8±30.1 ^{ab}
	C 组	20	355.2±19.6	220.1±22.7 ^b	132.9±25.3 ^b

注:与 C 组比较, ^aP<0.05;与 T₀ 比较, ^bP<0.05

与 T₀ 时比较, T₁—T₂ 时两组血清 SPA 和 SPB 浓度明显降低, IL-8 浓度明显升高 (P<0.05)。T₀ 时两组血清 SPA、SPB、IL-8 浓度差异无统计学意义。T₁—T₂ 时 C 组血清 SPA 和 SPB 浓度明显低于 S 组, IL-8 浓度明显高于 S 组 (P<0.05) (表 3)。

表 3 两组患儿不同时点血清 SPA、SPB、IL-8 浓度的比较 ($\bar{x}\pm s$)

指标	组别	例数	T ₀	T ₁	T ₂
SPA (pg/ml)	S 组	20	460.8±10.7	329.0±26.7 ^{ab}	166.5±23.5 ^{ab}
	C 组	20	457.5±12.4	223.8±16.1 ^b	86.3±8.7 ^b
SPB (ng/ml)	S 组	20	1.3±0.1	0.7±0.1 ^{ab}	0.4±0.0 ^{ab}
	C 组	20	1.4±0.1	0.4±0.0 ^b	0.2±0.0 ^b
IL-8 (pg/ml)	S 组	20	86.0±2.7	110.7±7.3 ^{ab}	195.4±11.1 ^{ab}
	C 组	20	87.0±2.8	183.0±4.3 ^b	261.0±26.8 ^b

注:与 C 组比较, ^aP<0.05;与 T₀ 比较, ^bP<0.05

术后患者均入 NICU 继续呼吸机支持治疗, 其中康复出院 36 例, 自动出院 4 例。S 组肺炎发生率明显低于 C 组 (P<0.05)。两组肺气漏、ARDS、颅内出血、DIC、电解质紊乱和切口感染等术后并发症发生率差异无统计学意义 (表 4)。

讨 论

患儿合并外科疾病如新生儿坏死性小肠结肠

炎、先天性肠旋转不良、肠梗阻、巨结肠危象等, 病情进展快, 死亡率高, 且必须手术治疗, 在手术过程中受手术、麻醉等多方面因素应激影响, 易引起肺泡上皮细胞与肺泡毛细血管内皮细胞急性损伤, 进展为新生儿 ARDS。

肺表面活性蛋白 (SP) 是构成肺表面活性物质的重要成分, SPA 是亲水性蛋白, 主要参与主动防御过程。SPA 可调节肺表面活性物质中磷脂的合成、分泌和再循环, 增强肺泡巨噬细胞识别、吞噬功能, 同时具有抗病毒活性, 可减轻肺部炎症反应, 广泛参与肺部的生理病理活动^[5]。SPA 在肺内高表达, 肺外则很少, 表现为肺特异性, 其含量下降可作为 ARDS 发生的敏感标志, 甚至可作为判断急性肺损伤的预后指标之一。SPB 属于疏水性蛋白, 为减低肺泡表面张力的主要成分。SPB 由肺泡 II 型上皮细胞合成, 储存在板层小体中, 经过水解成熟后, 插入到气-液界面的磷脂单分子层, 与 SPA 协同参与形成板层体或管状髓磷脂结构。SPB 可加快肺表面活性物质在气-液界面上的扩散, 降低呼气末表面张力, 防止肺泡萎陷, 在维持肺泡形态和顺应性方面发挥着重要的作用^[6]。有研究表明, SPB 基因敲除小鼠发生致命性肺不张, 与 ARDS 的发病密切相关^[7]。

本研究显示, 吸入七氟醚后患儿血清 SPA 和 SPB 含量明显升高, OI 明显升高, 而 RI 明显降低, IL-8 浓度明显降低, 说明吸入七氟醚后, 能够改善肺表面活性蛋白 SPA 和 SPB 表达, 改善肺氧合及肺顺应性, 减轻炎症反应程度。七氟醚作为新型吸入麻醉药, 已证实对心、脑、肺缺血-再灌注有保护作用, 但是其作用机制尚不清楚。有研究表明, 七氟醚对心、脑、肺的保护是多重、复杂的, 其机制可能是通过清除细胞膜氧自由基, 抑制细胞凋亡程序^[8]。IL-8 为促炎性细胞因子, 其表达升高可以促进血管活性物质的产生及氧自由基的释放, 并激活补体和中性粒细胞, 促进中性粒细胞穿越血管内皮向组织中集聚, 同时他们还相互作用形成许多正反馈环, 导致所谓“炎症级联效应”的发生, 反应的结果是炎症

表 4 两组患儿术后并发症的比较 [例 (%)]

组别	例数	肺炎	肺气漏	ARDS	颅内出血	DIC	电解质紊乱	切口感染
S 组	20	2(10) ^a	0(0)	1(5)	6(30)	0(0)	7(35)	2(10)
C 组	20	8(40)	3(15)	5(25)	4(20)	3(15)	4(20)	5(25)

注:与 C 组比较, ^aP<0.05

反应的持续和加重^[9-11]。吸入七氟醚预处理可能通过减少肺泡细胞的脂质过氧化及炎症反应,从而改善肺表面活性物质的表达,达到改善肺组织氧合及肺顺应性,从而减少术后肺炎的发生,从而有效缩短患儿 NICU 停留时间,加快其恢复。

本课题为单中心小样本的临床研究,因此结果有一定的局限性。危重新生儿腹部手术由于术中输液管理、循环功能监测以及术后长时间胃肠外营养等原因,常常需留置中心静脉导管和动脉穿刺置管。由于新生儿解剖特殊性,为提高一次穿刺置管成功率,常于麻醉诱导气管内插管成功后行超声引导下深静脉和动脉穿刺置管。加上摆放手术体位,手术部位消毒,留置尿管等术前准备工作都需要一定的时间。本课题利用麻醉诱导成功后至手术切皮这个“空白时间段”吸入七氟醚模拟预处理过程。但是吸入七氟醚是否会造成麻醉深度过深,并进一步干扰研究结果?目前尚缺乏具体客观的麻醉深度监测。

综上所述,七氟醚吸入对危重新生儿具有一定的肺保护作用,与减轻 IL-8 介导的炎症反应,改善肺表面活性物质表达有关,具体的作用机制还需大样本、多中心研究证实。

参 考 文 献

[1] 夏宁,叶巍岭,杨代秀,等.肺表面活性物质治疗新生儿肺内/肺外源性急性肺损伤研究.中国新生儿科杂志,2014,29

(2): 90-93.

- [2] Amigoni A, Pettenazzo A, Sritoni V, et al. Surfactants in acute respiratory distress syndrome in infants and children: past, present and future. *Clin Drug Investig*, 2017, 37(8): 729-736.
- [3] 王珊,路敏,孙婧婧,等.七氟醚介导腺苷 A3 受体通路减轻大鼠机械通气肺损伤.临床麻醉学杂志,2018,34(9): 890-894.
- [4] 魏克伦,陈克正,孙眉月,等.新生儿危重病例评分法(草案).中华儿科杂志,2001,39(1): 42-43.
- [5] 红荣,梅花.肺表面活性物质蛋白 SP-A 与新生儿肺疾病相关性研究进展.中国新生儿科杂志,2013,28(1): 66-68.
- [6] 尹晓娟,李丽华,王艳,等.新生儿呼吸窘迫综合征患儿肺表面活性物质蛋白 B 表达的研究.中国新生儿科杂志,2011,26(5): 336-339.
- [7] Albert Richard K. The role of ventilation-induced surfactant dysfunction and atelectasis in causing acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012, 185(7): 702-708.
- [8] 陈洪涛,李宝金,雷春亮,等.不同浓度七氟醚后处理对心肌缺血-再灌注损伤的保护作用.临床麻醉学杂志,2012,28(12): 1216-1219.
- [9] 马武华,吴一龙,林秋雄.单肺通气时 IL-6、IL-8、TNF- α mRNA 基因表达和乌司他汀的影响.中国病理生理杂志,2007,23(2): 271-275.
- [10] 王俊霞,高金贵,李浩,等.L-精氨酸对婴幼儿室间隔缺损修补术心肌缺血/再灌注损伤的影响.实用儿科临床杂志,2007,22(13): 1028-1030.
- [11] 冯继峰,庞登戈,王晓夏.机械通气诱导肺损伤大鼠肺组织白细胞介素-8 及表面活性蛋白 B 表达的变化.临床麻醉学杂志,2015,31(3): 282-285.

(收稿日期:2018-10-22)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

《临床麻醉学杂志》关于一稿两投问题的声明

为维护学术刊物的严肃性和科学性,也为了维护作者的名誉和向广大读者负责,本刊编辑部重申坚决反对一稿两投并采取以下措施:(1)作者和单位对来稿的真实性和科学性均应自行负责。刊出前需第一作者在校样首页亲笔签名,临床研究和实验研究来稿的通信作者也需亲笔签名。(2)来稿需附单位推荐信,并注明稿件无一稿两投,署名无争议,并加盖公章。(3)凡接到编辑部收稿回执后 3 个月内未接到退稿通知,系稿件仍在审阅中,作者欲投他刊,或将在他刊上发表,请先与编辑部联系撤稿,切勿一稿两投。(4)编辑部认为来稿有一稿两投嫌疑时,在认真收集有关资料和仔细核对后通知作者,并由作者就此问题作出解释。(5)一稿两用一经证实,将择期在杂志上刊出其作者单位和姓名以及撤销该文的通知;向作者所在单位和同类杂志通报;2 年内拒绝发表该作者为第一作者所撰写的任何来稿。