

# 体外循环中七氟烷的肺保护效应机制研究进展\*

唐茜茜, 彭艳华 综述, 王寿勇<sup>△</sup> 审校

(重庆医科大学附属儿童医院麻醉科/儿童发育疾病研究教育部重点实验室/  
儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地/儿科学重庆市重点实验室, 重庆 400016)

**[摘要]** 体外循环后肺损伤是心血管手术后主要的并发症,这也是造成术后患者死亡的重要原因。而近年来的各种研究表明,七氟烷能有效减轻体外循环后的肺损伤,它通过多种途径来阻止炎症反应和改善缺血再灌注等损伤,现就体外循环肺损伤后七氟烷的肺保护效应和可能机制进行探讨。

**[关键词]** 七氟烷;体外循环;肺保护;机制

**[中图法分类号]** R726.142

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1671-8348(2018)11-1498-04

体外循环(cardiopulmonary bypass, CPB)下心内直视手术,是矫正各种先天性心血管畸形和挽救部分终末期心脏病患者生命的重要手段。但 CPB 过程中,以全身性炎症反应综合征为基本病理生理改变的急性肺损伤常常难以避免,严重者可发生急性呼吸窘迫综合征,甚至触发多脏器功能不全综合征和多脏器衰竭<sup>[1]</sup>。七氟烷是一种临床广泛运用的吸入麻醉药,它不但具有血/气分配系数低、诱导苏醒迅速、刺激性小和血流动力学稳定等优点<sup>[2]</sup>,而且研究发现其对心、脑、肺、肾等重要器官有保护作用。本文就七氟烷在 CPB 中的肺保护效应机制综述如下。

## 1 CPB 后肺损伤的发生机制

目前认为,CPB 后肺损伤由多种因素共同作用造成:(1)血液与人工管道的接触激活肝素-鱼精蛋白复合物、内毒素释放入血等原因引起全身炎症反应;(2)肺的缺血再灌注损伤;(3)中性粒细胞在肺内的聚集与激活;(4)手术过程中的机械通气。除此之外,患者本身及手术因素也会影响肺损伤的发生发展,包括术前合并肺部疾病、心力衰竭、高龄患者、异体输血以及 CPB 时间延长等<sup>[3]</sup>。

### 1.1 全身炎症反应综合征

**1.1.1 补体激活作用** 补体激活被认为是 CPB 后肺损伤的始动因素。CPB 时血液与非生理性管道接触、肝素-鱼精蛋白复合物、内皮细胞损伤等因素通过经典与旁路途径激活补体系统,引起炎症级联反应,产生 C3a、C4a、C5a 等过敏毒素,使肥大细胞和嗜碱性粒细胞释放组胺、白三烯、前列腺素等炎性介质,增加毛细血管的通透性和促进平滑肌收缩。C5a 使中性粒细胞、巨噬细胞等向肺内聚集并激活,最终释放蛋白水解酶、髓过氧化物酶等,破坏肺泡上皮结构,加重内皮细胞的损伤,造成肺水肿<sup>[4]</sup>。C3a 使血小板聚集后

在肺血管内形成微血栓堵塞毛细血管并释放 5-羟色胺、前列腺素等血管活性物质,直接损伤内皮细胞。

**1.1.2 致炎因子释放** CPB 过程中的补体激活、中性粒细胞聚集、缺血再灌注损伤、细胞因子间的相互作用以及内毒素等均可使细胞因子大量释放。参与 CPB 后肺损伤的细胞因子主要有肿瘤坏死因子(TNF)、白细胞介素(IL)。这些炎症因子一方面可以直接损伤内皮细胞,使毛细血管通透性增高,促进肺水肿。另一方面也可促进中性粒细胞、巨噬细胞的浸润和细胞毒性酶的释放,加重肺损伤。

**1.1.3 内毒素转位** CPB 期间,循环中的内毒素水平升高,来源可能有多种,肠道是最重要的来源。其原因可能是由于肠道缺血再灌注损伤使肠道的屏障功能受损,从而使大量内毒素吸收入血。内毒素的主要成分是脂多糖,它进入肺组织后可引起炎性细胞聚集、肺泡上皮损伤、肺泡通透性改变,造成肺损伤。

**1.2 肺缺血再灌注损伤** CPB 建立后,肺动脉的血流几乎被完全阻断,仅保留支气管血管供应,而这仅占到正常生理情况的 3%~7%<sup>[5]</sup>。此时肺处于缺血、缺氧状态,肺内三磷酸腺苷及肺泡表面活性物质减少。而当肺循环重新开放后,一方面激活的内皮细胞、中性粒细胞释放氧自由基,使毛细血管内皮细胞变形肿胀,管腔变窄、阻塞。另一方面,肺内聚集的中性粒细胞、巨噬细胞、血小板等释放炎性介质,影响细胞代谢、损伤细胞膜,使细胞死亡<sup>[6]</sup>。最终出现肺通透性增加、肺血管阻力增加、肺水肿、氧合损伤及肺动脉高压。

**1.3 中性粒细胞在肺内的聚集与激活** 中性粒细胞的聚集与激活是 CPB 后肺损伤的中心环节。血液中的炎性介质(血小板活化因子、IL-8)激活体内的 PMN,其细胞膜表面 Mac-1 受体(CD11b / CD18)表

达增加。与此同时,血液中的细胞因子和趋化因子上调血管内皮细胞表面的细胞间黏附分子(ICAM)、血管细胞黏附分子(VCAM)和血小板-内皮细胞黏附分子(PECAM)的表达。整合素与 ICAM 和 VCAM 的结合使白细胞与内皮细胞发生紧密结合,启动 PMN 跨内皮迁移到血管外组织中。然后,白细胞释放包括弹性蛋白酶在内的溶酶体酶和氧自由基到细胞外,最终引起细胞功能障碍、水肿和死亡<sup>[6]</sup>。

#### 1.4 其他因素

**1.4.1 血小板聚集及微血栓形成** CPB 使血小板激活、聚集、黏附在一起形成血小板聚集物,然后吸附在纤维蛋白上形成微血栓。与此同时,血小板聚集后还会释放 5-羟色胺、前列腺素、血栓素 A<sub>2</sub> 等物质,直接损伤毛细血管膜<sup>[7]</sup>。CPB 后期滞留在肺内的血小板与中性粒细胞聚集在一起也可以堵塞肺部微血管。此外,血液中有形成分的破坏裂解也可以形成微血栓。这些微血栓堵塞毛细血管床,增加肺阻力,造成肺内有效供血不足。

**1.4.2 呼吸机相关性肺损伤** 目前的研究认为,CPB 期间肺局部的生理改变主要是肺缺血及通气停止,造成术后肺不张、肺水肿、肺顺应性降低及肺部感染率升高。使用机械通气可以帮助减轻术后并发症,但由于肺部炎症、肺力学的改变及肺血管通透性增加,使机械通气的同时造成肺泡过度膨胀或萎缩加重,导致呼吸机相关性肺损伤。且机械通气本身也可能对肺组织造成一定的机械牵拉损伤。

## 2 七氟烷的肺保护作用及机制

**2.1 抑制炎症介质释放** 有研究报道称接受七氟烷麻醉可以抑制肺炎性细胞因子的释放,如 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 和 IL-8<sup>[8]</sup>。OHSUMI 等<sup>[9]</sup>在大鼠肺移植模型中观察到,七氟烷的预处理和后处理均可降低 IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$  的水平,从而改善氧合及减轻肺水肿。BEDIRLI 等<sup>[10]</sup>在败血症导致的肺炎模型中使用吸入麻醉药后(七氟烷和异氟烷),血浆中的细胞因子如 TNF- $\alpha$ 、IL-6 和 IL-1 $\beta$  显著降低。而 XIONG 等<sup>[11]</sup>的研究不仅证实七氟烷可以显著抑制炎症因子 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和 IL-6 的产生,同时可以增加抗炎症因子 IL-10 水平,其机制可能是通过上调血红素氧合酶(HO-1)的表达和抑制核转录因子  $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)介导的促炎细胞因子的产生。NF- $\kappa$ B 是一类能与多种基因启动子或增强部位  $\kappa$ B 位点发生特异性结合并促进其转录的蛋白质,是主要的炎症介质和细胞转录因子,而 HO-1 则具有抑制细胞凋亡和抗炎作用。同样的,七氟烷也可以抑制 CPB 期间的炎症反应。一项 Meta 分析结果显示,CPB 期间患者在接受七氟烷麻醉后血清中的 IL-6 和 IL-8 水平显著降低,且七氟烷预处理比后处理抗炎效果更好<sup>[12]</sup>,这为指导临床上使用七氟

烷抗炎提供了更可靠的证据。

众所周知,蛋白激酶 C(PKC)的移位被认为是引发肺水肿的重要条件。CHAI 等<sup>[2]</sup>则通过成功建立动物模型观察到,肺缺血再灌注损伤后肺湿/干重量、肺通透性指数明显升高,缺血再灌注后 PKC- $\alpha$  在细胞膜表达减少,胞质表达增加,提示七氟烷预处理抑制了再灌注后 PKC- $\alpha$  的移位,且七氟烷预处理增加紧密连接蛋白的 mRNA 及蛋白的表达量,降低再灌注后肺血管通透性<sup>[2]</sup>。以上这些结果均表明七氟烷对炎症反应的抑制作用。

**2.2 减轻内毒素导致的急性肺损伤** SUTER 等<sup>[13]</sup>的研究证实,七氟烷预处理可以减轻内毒素诱导的肺组织水肿和炎性细胞浸润。SONG 等<sup>[14]</sup>也发现七氟烷可以减轻肠缺血再灌注介导的急性肺损伤。OTSUKI 等<sup>[15]</sup>认为七氟烷减少内毒素诱导的急性肺损伤的机制是通过减少炎症因子 mRNA 的表达。还有研究称,七氟烷通过抑制 RhoA/ROCK/VE-钙黏蛋白信号通路参与脂多糖诱导的微血管内皮细胞单层破裂,从而减轻肺组织通透性及肺水肿<sup>[16]</sup>。由此,可以大胆推测,七氟烷同样能够减轻 CPB 期间内毒素诱导的肺损伤。

**2.3 抑制细胞内的钙超载** 如前所述,体外循环期间,肺部处于与体循环隔离的状态,肺部缺血再灌注过程难以避免。已经公认,钙超载是缺血再灌注损伤发生的重要内在机制。研究证实,七氟烷能够减轻缺血再灌注损伤中钙超载引起的细胞毒性作用,如 KOJIMA 等<sup>[17]</sup>的研究认为七氟烷可以通过阻断多个 Ca<sup>2+</sup> 通道和转运蛋白减少心肌细胞损伤。吸入麻醉药不仅可以抑制气管平滑肌肌浆网中 Ca<sup>2+</sup> 的渗漏,还可抑制 Ca<sup>2+</sup> 渗漏引发的 Ca<sup>2+</sup> 内流<sup>[18]</sup>。同样的,PRAKASH 等<sup>[19]</sup>认为吸入麻醉药降低细胞内 Ca<sup>2+</sup> 浓度的作用对维持支气管平滑肌的舒张功能至关重要。总之,七氟烷对钙超载的抑制作用使得它在 CPB 中保护肺组织免受缺血再灌注损伤方面具有重要作用。

**2.4 抑制氧化应激反应** 肺缺血再灌注后释放大量的氧自由基,具有极强的化学作用。丙二醛(MDA)是脂质过氧化反应的终产物,可反映氧自由基的含量,过氧化物歧化酶(SOD)是氧自由基的清除剂,反映抗过氧化反应。七氟烷可以显著降低肺组织的 MDA 水平,使 SOD 增加,减轻脂质过氧化反应,减少氧自由基的产生,清除氧自由基的能力增强,维持体内氧化与抗氧化能力的平衡<sup>[20]</sup>。有研究发现,肺炎大鼠在接受挥发性麻醉剂如七氟烷和异氟烷处理后,一氧化氮和 MDA 水平降低,总抗氧化能力增加。KALIMERIS 等<sup>[21]</sup>的实验也证明了七氟烷预处理后血清中的 MDA 会降低。而 LUO 等<sup>[22]</sup>的研究则首次证明了七氟烷通过抑制了氧化应激和肥大细胞活化之间的协

同作用来限制急性肺损伤的发展。

**2.5 抑制中性粒细胞聚集及黏附分子的表达** 中性粒细胞在肺内的积聚和激活,是体外循环引起肺损伤的基础性病理生理改变。多项研究已证实,七氟烷对中性粒细胞向肺内的迁移具有抑制作用。KALB 等<sup>[23]</sup>发现,七氟烷预处理能够显著减少缺血再灌注肺损伤模型大鼠肺内中性粒细胞数量。SCHMID 等<sup>[24]</sup>发现,七氟烷能有效地减少体外循环期间中性粒细胞上的 Mac-1 受体表达和中性粒细胞-弹性蛋白酶释放,从而抑制中性粒细胞的活性,同时他认为 CPB 期间单核细胞的活化并不受七氟烷的影响。KALIME-RIS 等<sup>[21]</sup>在脂多糖诱导肺损伤前,给大鼠吸入 30 min 的七氟烷,结果发现有效减少了中性粒细胞在肺部的聚集。CASANOVA 等<sup>[25]</sup>的研究结果证实七氟烷预处理可以减少趋化因子 MCP-1、MIP-1、MIP-2 和内皮黏附分子 VCAM、ICAM-1 的水平,同时可以保护覆盖于肺内皮细胞表面的蛋白-多糖复合物。

**2.6 减轻呼吸机相关性肺损伤** 一项前瞻性随机对照研究证实,七氟烷可以减轻急性呼吸机相关性肺损伤<sup>[26]</sup>。STROSING 等<sup>[27]</sup>的研究发现七氟烷和异氟烷在呼吸机诱导的肺损伤小鼠模型中,可能通过抗炎与抗氧化机制产生潜在的肺保护作用。KIM 等<sup>[28]</sup>认为七氟烷通过抑制 IL-8 的表达减轻呼吸机相关性肺损伤,其可能的机制是抑制了 ERK1/2 和 Akt 的磷酸化。

**2.7 其他** 血液中血管紧张素转换酶(ACE)水平与 CPB 后肺损伤有较高的相关性,肺损伤时血清血管紧张素转换酶也可发生显著变化,随着肺损伤程度加重,其水平升高越明显。顾毅等<sup>[29]</sup>的研究发现,七氟烷后处理能改善心脏瓣膜置换术患者 CPB 后肺功能,其机制可能是七氟烷后处理在 CPB 后减少肺组织受损内皮细胞膜内 ACE 的释放,抑制肺的炎症损伤。徐桂萍等<sup>[30]</sup>的研究也认为七氟烷预处理可能通过下调 ACE mRNA 的表达从而减轻大鼠肺缺血再灌注损伤。

### 3 七氟烷在抗炎与抑炎中可能的双重效应

七氟烷不仅可以预防和减轻急性肺损伤,而且对已经发生的急性呼吸窘迫综合征也有一定的治疗效果。研究证实,中度至重度急性呼吸窘迫综合征的成年患者在 24 h 内随机接受静脉注射咪唑啉或吸入七氟烷治疗 48 h,2 d 后分别检测两组的氧合指数(PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>)、肺泡和血浆中细胞因子水平、晚期糖基化终产物的受体水平,结果显示七氟烷组氧合指数较高,细胞因子和晚期糖基化终产物水平较低。尽管如此,并非所有的研究结果均对七氟烷的肺保护效应获得了完全一致的研究结果。JIN 等<sup>[31]</sup>通过观察肺癌患者在接受左肺下叶选择性切除术时,分别接受七氟

烷(6%~8%)和异丙酚麻醉后,七氟烷组的 TNF- $\alpha$  和 IL-6 水平显著高于异丙酚组,而 IL-10 水平明显低于异丙酚组,这表明,七氟烷在某些特殊情况下可能具有潜在的促炎效应,能够加剧肺损伤。研究者认为其机制可能与其诱导促炎因子基因表达上调,释放炎症因子有关。ZHANG 等<sup>[32]</sup>的研究认为吸入麻醉药可以通过激活 NF- $\kappa$ B,增加 IL-6 表达水平而诱导神经炎症。即便如此,究竟七氟烷本身就具有促炎与抗炎双重效应,还是在某些特殊情况下的偶然实验现象,还需要进一步的研究来予以证实。

综上所述,体外循环相关性肺损伤机制目前已经得到了充分的阐述,七氟烷对体外循环相关性肺损伤发生的多个环节具有抑制作用,从而产生肺保护效应。与此同时,有证据显示七氟烷对某些特殊情况下的炎症反应可能具有抗炎与促炎双重效应,这也可能影响到其在体外循环中的肺保护价值,相关疑惑需要进一步研究来予以证实。

### 参考文献

- [1] APOSTOLAKIS E, FILOS K S, KOLETIS E, et al. Lung dysfunction following cardiopulmonary bypass[J]. *J Card Surg*, 2010, 25(1): 47-55.
- [2] CHAI J, LONG B, LIU X, et al. Effects of sevoflurane on tight junction protein expression and PKC- $\alpha$  translocation after pulmonary ischemia-reperfusion injury[J]. *Exp Mol Med*, 2015, 47(5): 167.
- [3] HUFFMYER J L, GROVES D S. Pulmonary complications of cardiopulmonary bypass[J]. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 2015, 29(2): 163-175.
- [4] WARREN O J, SMITH A J, ALEXIOU C, et al. The inflammatory response to cardiopulmonary bypass: part 1--mechanisms of pathogenesis [J]. *Cardiothorac Vasc Anesth*, 2009, 23(2): 223-231.
- [5] SUZUKI T, FUKUDA T, ITO T, et al. Continuous pulmonary perfusion during cardiopulmonary bypass prevents lung injury in infants[J]. *J Ann Thorac Surg*, 2000, 69(2): 602-606.
- [6] ROSSAINT J, BERGER C, VAN AKEN H, et al. Cardiopulmonary bypass during cardiac surgery modulates systemic inflammation by affecting different steps of the leukocyte recruitment cascade[J]. *PLoS One*, 2012, 7(9): 45738.
- [7] UHLIG S, GOGGE R, ENGE S. Mechanisms of platelet-activating factor (PAF)-mediated responses in the lung [J]. *Pharmacological Reports*, 2005, 57(1): 206-221.
- [8] SCHILLING T, KOZIAN A, SENTURK M, et al. Effects of volatile and intravenous anesthesia on the alveolar and systemic inflammatory response in thoracic surgical patients[J]. *Anesthesiology*, 2011, 115(1): 65-74.
- [9] OHSUMI A, MARSEU K, SLINGER M, et al. Sevoflu-

- rane attenuates ischemia-reperfusion injury in a rat lung transplantation model[J]. *Ann Thorac Surg*, 2017, 103(2):476-483.
- [10] BEDIRLI N, DEMIRTAS C Y, AKKAYA T, et al. Volatile anesthetic preconditioning attenuated sepsis induced lung inflammation[J]. *J Surg Res*, 2012, 178(1):17-23.
- [11] XIONG X Q, LIN L N, WANG L R, et al. Sevoflurane attenuates pulmonary inflammation and ventilator-induced lung injury by upregulation of HO-1 mRNA expression in mice[J]. *Int J Nanomedicine*, 2013, 8(1):1075-1081.
- [12] YU Q B, LI H M, LI L L, et al. Sevoflurane downregulates interleukin-6 and interleukin-8 levels in patients after cardiopulmonary bypass surgery; a meta-analysis[J]. *Genet Mol Res*, 2015, 14(4):19016-19027.
- [13] SUTER D, SPAHN D R, BLUMENTHA S, et al. The immunomodulatory effect of sevoflurane in endotoxin-injured alveolar epithelial cells[J]. *Anesth Analg*, 2007, 104(3):638-645.
- [14] SONG S Y, ZHOU B, YANG S M, et al. Preventive effects of sevoflurane treatment on lung inflammation in rats[J]. *Asian Pac J Trop Med*, 2013, 6(1):53-56.
- [15] OTSUKI T, ISHIKAWA M, HORI Y, et al. Volatile anesthetic sevoflurane ameliorates endotoxin-induced acute lung injury via microRNA modulation in rats[J]. *Biomed Rep*, 2015, 3(3):408-412.
- [16] HUANG Y R, TAN Q D. Sevoflurane prevents lipopolysaccharide-induced barrier dysfunction in human lung microvascular endothelial cells; Rho-mediated alterations of VE-cadherin[J]. *Bio Biop Res Commun*, 2015, 468(1/2):119-124.
- [17] KOJIMA A, KITAGAWA H, OMATSU-KANBE M, et al. Sevoflurane protects ventricular myocytes against oxidative stress-induced cellular  $Ca^{2+}$  overload and hypercontracture[J]. *Anesthesiology*, 2013, 119(3):606-620.
- [18] PABELICK C M, AY B, PRAKASH Y S, et al. Effects of volatile anesthetics on store-operated  $Ca^{2+}$  influx in airway smooth muscle[J]. *Anesthesiology*, 2004, 101(2):373-380.
- [19] PRAKASH Y S, IYANOYE A, AY B, et al. Store operated  $Ca^{2+}$  influx in airway smooth muscle; Interactions between volatile anesthetic and cyclic nucleotide effects[J]. *Anesthesiology*, 2006, 105(5):976-983.
- [20] YALCIN S, AYDOGAN H, YUCE H H, et al. Effects of sevoflurane and des flurane on oxidative stress during general anesthesia for elective cesarean section[J]. *Wien Klin Wochenschr*, 2013, 125(15/16):467-473.
- [21] KALIMERIS K, ZERVA A, MATSOTA P, et al. Pre-treatment with sevoflurane attenuates direct lung injury [J]. *Minerva Anesthesiol*, 2014, 80(6):635-644.
- [22] LUO C, YUAN D, ZHAO W, et al. Sevoflurane ameliorates intestinal ischemia-reperfusion-induced lung injury by inhibiting the synergistic action between mast cell activation and oxidative stress[J]. *Mol Med Rep*, 2015, 12(1):1082-1090.
- [23] KALB R, SCHOBER P, SCHWARTE L A, et al. Preconditioning, but not postconditioning, with Sevoflurane reduces pulmonary neutrophil accumulation after lower body ischaemia/reperfusion injury in rats[J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2008, 25(6):454-459.
- [24] SCHMID E, KRAJEWSKI S, BACHMANN D, et al. The volatile anesthetic sevoflurane inhibits activation of neutrophil granulocytes during simulated extracorporeal circulation[J]. *Int Immunopharmacol*, 2012, 14(2):202-208.
- [25] CASANOVA J, SIMON C, VARA E, et al. Sevoflurane anesthetic preconditioning protects the lung endothelial glycocalyx from ischemia reperfusion injury in an experimental lung autotransplant model[J]. *J Anesth*, 2016, 30(5):755-762.
- [26] HUANG Y, TAN Q, CHEN R, et al. Effects of sevoflurane on ventilator induced lung injury in a healthy lung experimental model[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 63(1):22-28.
- [27] STROSING K M, FALLER S, GYLLENRAM V, et al. Inhaled anesthetics exert different protective properties in a mouse model of ventilator-induced lung injury[J]. *Anesthesia Analg*, 2016, 123(1):143-151.
- [28] KIM S H, LI M, PYEON T H, et al. The volatile anesthetic sevoflurane attenuates ventilator-induced lung injury through inhibition of ERK1/2 and Akt signal transduction[J]. *Korean J Anesthesiol*, 2015, 68(1):62-69.
- [29] 顾毅, 刘麟, 曹苏. 七氟醚后处理对心脏瓣膜置换术患者心肺转流后血管紧张素转换酶的影响[J]. *临床麻醉学杂志*, 2015, 31(10):949-952.
- [30] 徐桂萍, 林峰, 许晓东. 七氟醚预处理对大鼠肺缺血再灌注时肺组织血管紧张素转化酶 mRNA 表达的影响[J]. *中华麻醉学杂志*, 2013, 33(3):346-349.
- [31] JIN Y, ZHAO X, LI H, et al. Effects of sevofurane and propofol on the inflammatory response and pulmonary function of perioperative patients with one-lung ventilation[J]. *Exp Ther Med*, 2013, 6(3):781-785.
- [32] ZHANG L, ZHANG J, YANG L, et al. Isoflurane and sevoflurane increase interleukin-6 levels through the nuclear factor-kappa B pathway in neuroglioma cells[J]. *Br J Anaesth*, 2013, 110(S1):82-91.