

· 实验研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2019.17.005

右美托咪定对慢性阻塞性肺疾病大鼠机械通气时肺脏氧化应激反应和炎症因子的影响*

李娜, 陈小健, 李桂阁, 欧阳碧山, 闫顺昌, 王琳, 李铁军, 吴多志[△]

(海南省人民医院麻醉科, 海南 海口 570311)

摘要:目的 探讨右美托咪定对慢性阻塞性肺疾病(COPD)大鼠机械通气时肺脏氧化应激反应和炎症反应的影响。方法 选取周龄为6~8周的清洁级SD大鼠24只,按随机抽签法均分为对照组、试验组及模型组,各8只。对照组不予任何干预,试验组和模型组大鼠置自制烟室内,建立COPD模型。试验组通过静脉给药右美托咪定10 μg/kg,对照组与模型组均予等量生理盐水。分别于注射药物6 h后测定大鼠的肺功能指标水平,以酶联免疫吸附法检测血清白细胞介素6(IL-6)、IL-1β、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、脑皮质丙二醛(MDA)和超氧化物歧化酶(SOD)水平,随后处死大鼠,测定其肺脏干湿重比。结果 3组大鼠呼气峰流速(PEF)、第1秒用力呼气容积(FEV₁)、FEV₁/用力肺活量比值(FEV₁/FVC)水平逐渐降低,血清IL-6、IL-1β、TNF-α水平逐渐升高,肺脏干湿重比水平逐渐升高,MDA水平逐渐升高,SOD水平逐渐降低,且单因素分析显示组间差异均显著($P < 0.05$)。结论 右美托咪定可显著减轻COPD大鼠机械通气时肺脏氧化应激反应和炎症反应,有利于减轻大鼠肺损伤。

关键词:慢性阻塞性肺疾病;机械通气;右美托咪定;氧化应激反应;炎症反应;肺功能;大鼠

中图分类号:R965;R971*.3

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2019)17-0019-03

Effect of Dexmedetomidine on Oxidative Stress and Inflammatory Factors of the Lung During Mechanical Ventilation in Rats with Chronic Obstructive Pulmonary Disease

LI Na, CHEN Xiaojian, LI Guige, OUYANG Bishan, YAN Shunchang, WANG Lin, LI Tiejun, WU Duozi

(Department of Anesthesiology, Hainan General Hospital, Haikou, Hainan, China 570311)

Abstract: Objective To investigate the effect of dexmedetomidine on oxidative stress and inflammatory response of the lung during mechanical ventilation in rats with chronic obstructive pulmonary disease(COPD). **Methods** Totally 24 clean SD rats aged 6 to 8 weeks were randomly divided into the control group, experimental group and model group, 8 rats in each group. The rats in the control group were not given any intervention, while the rats in the experimental group and model group were placed in self-made smoke chamber to establish COPD model. 10 μg/kg of Dexmedetomidine was administered intravenously to the rats in the experimental group, while the same amount of normal saline was given to the rats in the control group and the model group. 6 h after the injection of drugs, the lung function indexes of the rats were measured. The levels of interleukin-6(IL-6), IL-1β, tumor necrosis factor-α(TNF-α) in serum, the levels of malondialdehyde(MDA) and superoxide dismutase(SOD) in the cerebral cortex were measured by enzyme-linked immunosorbent assay. Then the lung dry-wet weight ratio of the rats in three groups was determined after rats were sacrificed. **Results** The levels of peak expiratory velocity(PEF), 1 s forced expiratory volume(FEV₁), FEV₁/forced vital capacity(FEV₁/FVC) showed a gradually decreasing trend, the levels of serum IL-6, IL-1β and TNF-α showed a gradually increasing trend, the lung dry-wet weight ratio of the rats showed a gradually increasing trend, the level of MDA showed a gradually increasing trend, while the level of SOD showed a gradually decreasing trend in the three groups, and the univariate analysis showed that there was significant difference in these indicators among the three groups($P < 0.05$). **Conclusion** Dexmedetomidine can significantly reduce the oxidative stress and inflammatory response of the lung in rats with COPD during mechanical ventilation, which is beneficial to alleviate lung injury in rats.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease; mechanical ventilation; dexmedetomidine; oxidative stress response; inflammatory response; lung function; rats

慢性阻塞性肺疾病(COPD)主要病变部位为气道、肺组织,具有不可逆及呈进行性进展的特点^[1]。目前,不少学者认为氧化应激反应、炎症反应及蛋白酶失衡等均可能在COPD的发生、发展过程中至关重要^[2]。COPD患者全身麻醉围术期需进行机械通气干预,目的在于为患者

提供必需的氧供,但易增加肺脏的损伤程度,促使原有病变肺组织发生更严重的氧化应激及炎症反应,甚至可能引发急性肺损伤,影响预后^[3]。右美托咪定是近年来临床广泛用于重症监护病房及麻醉科的一种α₂-肾上腺素受体激动剂,具有高选择性的特点,早期作为镇

*基金项目:海南省自然科学基金[818MS125]。

第一作者:李娜,博士研究生,副主任医师,研究方向为围术期器官保护,(电子信箱)loo99k@163.com。

[△]通信作者:吴多志,硕士研究生,主任医师,研究方向为围术期器官和脑神经功能保护,(电子信箱)wuduozi1967@163.com。

静药物在临床推广^[4]。本研究中分析了右美托咪定对COPD大鼠机械通气时肺脏氧化应激反应及炎症反应的影响,现报道如下。

1 材料与方法

1.1 动物、仪器与试剂

动物:6~8周清洁级SD大鼠24只,购自西南医科大学动物实验中心(许可证号SYXK<川>2018-213),动物实验设施合格证编号为0001797,通过我院试验动物伦理委员会批准。

仪器:XSP-3C型香烟烟雾发生器(康达科技有限公司);PAB-S200型熏烟箱(康达科技有限公司);FlexiVent型小动物肺功能仪(上海赛睿克生物技术有限公司);PL2200型自动血气分析仪(美国Nova Biomedical公司);DHG-9030A型恒温干燥箱(广州东方电热设备厂);TDZ4A-WS型高速低温离心机(美国DuPont Instruments公司);ELx800型酶标仪(美国Bio-Tek公司)。

试剂:无水乙醇(科密欧公司);盐酸右美托咪定注射液(江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字H20090248,批号为20161213,规格为每支2mL:200μg);白细胞介素6(IL-6)、白细胞介素1β(IL-1β)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)检测试剂盒,丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)检测试剂盒,均购于上海酶联科技有限公司。

1.2 方法

动物分组:无菌环境喂养1周后,按随机抽签法均分为对照组、试验组及模型组,各8只。3组大鼠的性别、周龄、体质量对比,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

模型建立:将模型组与试验组大鼠均置自制烟室内,烟室容积为110cm×86cm×72cm。通过静式吸入方式,点燃20支香烟置吸烟孔中,每只香烟每分钟吸1次,每次30s,采用塑料软管将采集的主流烟气及测流烟气均导入熏烟箱内。随后每隔50s开启箱内流风机10s,保证箱内的气体分布均匀。待香烟点燃后关闭吸烟系统,保证大鼠每次在烟雾中暴露1h,并于1h后取出,清洗熏烟箱。重复上述操作每日3次,每周5d,持续干预16周。

干预或给药:试验组通过静脉给药右美托咪定10μg/kg,对照组与模型组均予以等量的生理盐水。

标本采集:抽取每只大鼠3mL空腹静脉血,以8cm离心半径离心处理,收集血清置-80℃冰箱保存备用。

机械通气:麻醉前大鼠禁食12h及禁饮4h,称定体质量后以10%水合氯醛麻醉,常规备皮。保持大鼠体温约37℃,并将其仰卧固定在具备恒温毯的固定台上,

对尾部消毒后静脉穿刺,连接微量泵,以2mL/(kg·h)的速率输注生理盐水,并按照血压变化情况间断输注乙基淀粉,速率为4~8mL/(kg·h)。随后输注肝素液以保证动脉无阻,监测各项生命体征。切开气管,置入且固定气管导管,通过吸引器清除干净导管四周分泌物和血液,启动小动物呼吸机,并调整参数。参数设置,FiO₂为21%(室内空气),I与E比值为1:1,维持潮气量在8mL/kg左右,适当调节呼吸频率,维持呼气末二氧化碳分压35~45mmHg。机械通气时间为2h。

1.3 观察指标

用小动物肺功能测定仪检测大鼠肺功能指标,包括呼吸峰流速(PEF)、第1秒用力呼气容积(FEV₁)及FEV₁/用力肺活量(FVC)。机械通气结束后抽取大鼠静脉血5mL,以3000r/min离心10min获取血清,保存在-80℃冰箱待检,血清IL-6,IL-1β,TNF-α水平。采用酶联免疫吸附法检测;脑皮质MDA和SOD水平采用酶联免疫吸附法检测,按试剂盒说明书操作。取各组新鲜肺组织用滤纸吸干表面渗液,恒温72h烘干后以干重/湿重计算肺脏干湿重比。

1.4 统计学处理

采用SPSS 20.0统计学软件分析。计数资料以率表示,行 χ^2 检验。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,多组间对比行单因素方差分析,两组间对比行 t 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表1至表3。

表1 3组大鼠肺功能指标比较($\bar{X} \pm s, n=8$)

组别	PEF(mL)	FEV ₁ (mL)	FEV ₁ /FVC(%)
对照组	38.36 ± 8.62	4.66 ± 0.56	88.82 ± 7.25
试验组	28.65 ± 6.79 [#]	3.59 ± 0.53 [#]	74.29 ± 7.86 [#]
模型组	17.85 ± 4.22 ^{**}	2.34 ± 0.42 ^{**}	62.33 ± 8.59 ^{**}
F值	7.930	8.052	7.563
P值	0.000	0.000	0.000

注:与对照组相比,[#] $P<0.05$;与试验组相比,^{*} $P<0.05$ 。下表同。

表2 3组大鼠血清炎症因子水平比较($\bar{X} \pm s, n=8, \text{ng/L}$)

组别	IL-6	IL-1β	TNF-α
对照组	3.52 ± 1.22	2.78 ± 0.33	5.01 ± 1.08
试验组	6.02 ± 0.22 [#]	4.83 ± 0.66 [#]	15.27 ± 1.88 [#]
模型组	10.05 ± 1.38 ^{**}	9.55 ± 1.67 ^{**}	23.69 ± 3.14 ^{**}
F值	12.932	11.095	9.586
P值	0.000	0.000	0.000

3 讨论

氧化应激是COPD的主要发病机制,可能促进或加

表3 3组大鼠肺脏干湿重比与氧化应激指标比较($\bar{X} \pm s, n=30$)

组别	肺脏干湿重比	MDA(nmol/mg)	SOD(U/mg)
对照组	3.92 ± 0.44	2.94 ± 0.42	234.19 ± 12.73
试验组	4.33 ± 0.50 [#]	4.14 ± 0.83 [#]	205.73 ± 11.84 [#]
模型组	5.43 ± 0.57 ^{*#}	5.67 ± 0.92 ^{*#}	144.95 ± 17.40 ^{*#}
F值	5.932	8.305	7.769
P值	0.002	0.000	0.000

剧炎症反应,进一步在 COPD 的发生、进展中发挥重要作用^[5]。氧自由基具有激活巨噬细胞的作用,从而刺激 IL-6, IL-1 β , TNF- α 等多种趋化因子的合成、释放,继而释放大量的炎症因子,进一步加重细胞损伤^[6-7]。机械通气属临床麻醉及病房治疗监护的重要手段,目前已被广泛应用于 COPD 的治疗,不当的机械通气会增加呼吸机相关肺损伤的发生风险^[8]。

本研究结果显示,3组大鼠血清 PEF, FEV₁, FEV₁/FVC 水平呈逐渐降低趋势,且单因素分析显示差异显著。这与文献[9-10]报道结果相符,说明 COPD 大鼠相比正常大鼠肺功能存在明显差异。右美托咪定可显著改善 COPD 大鼠机械通气时的肺功能,这可能与其具有抗交感及抑制儿茶酚胺释放等作用有关。右美托咪定可发挥较理想的镇静作用,且有效降低呼吸抑制发生风险;同时,具有促进支气管舒张作用,可在一定程度上逆转组胺相关性支气管痉挛,进一步改善肺功能。

3组大鼠血清 IL-6, IL-1 β , TNF- α 水平呈逐渐升高趋势,且单因素分析显示差异显著,提示右美托咪定能有效改善大鼠机体的炎症反应状态。IL-6 属多效细胞因子,是炎症反应早期最灵敏的指标。IL-1 β 是炎症细胞因子,参与宿主感染、损伤防御反应过程^[11]。TNF- α 主要是由肥大细胞、淋巴细胞等多种炎症细胞分泌而来的促炎性因子,在机体生理、炎症与免疫过程中起着重要作用^[12]。右美托咪定可显著减轻 COPD 大鼠机械通气时肺脏炎症反应。究其原因,可能在于该药可通过对交感神经末梢的突触前 α_2 受体产生激活作用,同时抑制肺组织去甲肾上腺素释放,且有效抑制血浆中的儿茶酚胺表达,进一步发挥缓解机体应激反应及减少炎症因子释放的作用。

3组大鼠肺脏干湿重比水平呈逐渐升高趋势,MDA 水平呈逐渐升高趋势,SOD 水平呈逐渐降低趋势。肺脏

干湿重比是临床广泛应用于反映肺水肿程度的指标。右美托咪定对大鼠肺脏干湿重比具有一定改

善效果,并可有效抑制氧化应激反应。右美托咪定可能通过对 Nrf2/HO-1 通路起到一定调节作用,介导 COPD 大鼠肺脏氧化应激反应过程,并发挥增强 COPD 大鼠抗氧化能力的作用,从而改善大鼠肺水肿程度。

综上所述,机械通气可能会增加 COPD 大鼠的氧化

应激反应及炎症反应,同时加重肺损伤。右美托咪定可

显著降低 COPD 大鼠机械通气时的氧化应激反应及炎

性反应,有利于减轻大鼠的肺损伤。

参考文献:

- [1] ROSCIOLI E, HAMON R, LESTER SE, et al. Airway epithelial cells exposed to wildfire smoke extract exhibit dysregulated autophagy and barrier dysfunction consistent with COPD[J]. Respir Res, 2018, 19(1): 234.
- [2] 罗科, 方向志, 黄天丰, 等. 右美托咪定对大鼠呼吸机相关性肺损伤时 γ -氨基丁酸 A 型受体表达的影响[J]. 中华麻醉学杂志, 2017, 37(3): 279-282.
- [3] 幸芳, 徐刚, 卢锡华, 等. 右美托咪定可抑制大鼠窒息性心跳骤停及复苏后脑损伤内质网应激和细胞凋亡[J]. 中华神经医学杂志, 2018, 17(3): 269-276.
- [4] 瞿敏, 茅顺洪, 缴宝杰, 等. 右美托咪定对机械通气相关性肺损伤大鼠肺组织细胞凋亡的影响[J]. 中国急救医学, 2018, 38(3): 250-255.
- [5] 邢春蕊, 陈应奇, 李乐雯. 塞托溴铵联合沙美特罗及丙酸氟替卡松对老年稳定期慢性阻塞性肺疾病患者血清炎症因子水平的影响[J]. 中国药业, 2018, 27(8): 36-39.
- [6] 俞凌, 陈晔. 丹参酮 II_A 对 COPD 模型大鼠肺组织炎症反应的影响及相关机制研究[J]. 浙江中西医结合杂志, 2018, 28(1): 4-8.
- [7] 王小川, 黄旭晴, 高忠明, 等. 慢性阻塞性肺疾病大鼠血液中炎症因子和神经相关分子水平的变化和意义[J]. 浙江医学, 2018, 40(11): 1246-1249.
- [8] 贾佳, 李娜, 李国福, 等. 呼吸机相关性肺损伤早期生物伤的发病机制探讨[J]. 中华危重病急救医学, 2018, 30(9): 861-866.
- [9] 刘小平, 朱小兵, 吴论, 等. PI3K-Akt-HIF-1 α 信号通路在右美托咪定减轻大鼠呼吸机相关性肺损伤中的作用[J]. 中国医药科学, 2018, 8(12): 17-20.
- [10] 陶广华, 刘向六, 罗伟, 等. 右美托咪定联合乌司他丁对大鼠呼吸机相关性肺损伤的保护作用及机制[J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(3): 240-244.
- [11] 徐安平. 大剂量氨溴索对老年慢性阻塞性肺疾病合并呼吸衰竭患者 C 反应蛋白、氧化应激反应、血气分析及呼吸功能的影响[J]. 实用临床医药杂志, 2018, 22(3): 23-27.
- [12] 曾惠清, 陈波, 张孝斌, 等. 不同通气模式下慢性阻塞性肺疾病合并 II 型呼吸衰竭患者机体的炎症反应[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2013, 12(4): 362-365.

(收稿日期: 2019-01-07)

本栏目由

重庆英康医疗器械有限公司

协办

干湿重比是临床广泛应用于反映肺水肿程度的指标。右美托咪定对大鼠肺脏干湿重比具有一定改