

## 七氟醚对发育期哮喘患儿气道作用的研究进展

冉颖 刘德行

**【摘要】** 哮喘是一种患儿发育期常见的气道慢性炎症性疾病,严重影响患儿的生活质量和生命健康。在麻醉药物和手术刺激等多种因素的影响下,哮喘在围术期易被诱发及加重。七氟醚是目前小儿麻醉中最常用的吸入麻醉药,不同浓度的七氟醚可对哮喘患儿气道产生不同的效应。本文综述不同浓度七氟醚对哮喘患儿气道力学、气道炎症以及气道重塑作用的相关研究进展,为哮喘患儿的围术期用药及治疗方案提供参考。

**【关键词】** 七氟醚;发育期哮喘;气道力学;气道炎症;气道重塑

**Research progress on airway effects of sevoflurane in children with developing asthma** RAN Ying, LIU Dexing. Department of Anesthesiology, Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi 563000, China

Corresponding author: LIU Dexing, Email: pokowenl@163.com

**【Abstract】** Asthma is a common chronic inflammatory airway disease during childhood development, which seriously affects the quality of life and life health of children. Under the influence of various factors such as anesthetic drugs and surgical stimulation, asthma is easily induced and aggravated in the perioperative period. Sevoflurane is the most commonly used inhalation anesthetic in pediatric anesthesia, and different concentrations of sevoflurane can produce different effects on the airway of children with asthma. In this paper, the effects of sevoflurane on airway mechanics, airway inflammation, and airway remodeling in children with asthma were reviewed, providing reference for future intraoperative medication and treatment of children with asthma.

**【Key words】** Sevoflurane; Developing asthma; Airway mechanics; Airway inflammation; Airway remodeling

全球超过 3 亿人患有哮喘,其中处于发育期的患儿占比高达 40%,哮喘是发育期患儿最常见的慢性疾病<sup>[1]</sup>。哮喘受遗传易感性与环境因素共同影响,随着环境污染加重,合并哮喘的患儿比率逐渐升高。哮喘是气道慢性炎症性疾病,严重影响患儿的生活质量和生命健康。七氟醚在小儿麻醉中广泛应用,可用临床浓度域为 0.1%~8%,最小肺泡有效浓度(minimum alveolar concentration, MAC)为 1.71%<sup>[2]</sup>。对于哮喘患儿,七氟醚具有舒张支气管平滑肌、缓解支气管痉挛,抑制气道高反应、降低气道阻力等正向作用;但同时也有七氟醚对哮喘气道存在伤害性作用以及出现不良结局的临床负向作用的报道。本文对不同浓度七氟醚对哮喘患儿气道力学、气道炎症以及气道重塑作用的相关研究进展进行综述,以为哮喘患儿的围术期用药及治疗

方案提供参考。

### 七氟醚对哮喘患儿气道力学的影响

研究<sup>[3]</sup>表明,七氟醚可安全有效地应用于接受磁共振检查的患儿,采用 8%七氟醚麻醉诱导、2%七氟醚麻醉维持的方案,可使得其检查过程中严重气道相关不良事件的发生率低于 0.4%。与 2.5%七氟醚比较,吸入 4.7%七氟醚时气道不良事件的发生率明显更低<sup>[4]</sup>。与其他吸入麻醉药比较,七氟醚具有更强的支气管扩张作用<sup>[5]</sup>,吸入 3%七氟醚可明显降低患儿接受骨科手术时术中呼吸与麻醉相关不良事件的发生率<sup>[6]</sup>。8%七氟醚可缓解气管插管导致严重哮喘发作引起的气道阻力增高,降低严重哮喘导致的缺氧诱发心脏骤停的风险<sup>[7]</sup>。

与咪达唑仑及异氟醚等药物比较,七氟醚降低过敏性幼兔的气道阻力并促进支气管痉挛早期缓解的作用更显著<sup>[8]</sup>。Zhou 等<sup>[9]</sup>研究表明,磷酸二酯酶 4 抑制剂与 2%七氟醚联合应用可增加幼年哮喘豚鼠模型气道平滑肌中环磷酸腺苷的表达,舒张支

DOI: 10.12089/jca.2024.06.019

作者单位: 563000 贵州省遵义市,遵义医科大学附属医院麻醉科

通信作者: 刘德行, Email: pokowenl@163.com

气管。Sun 等<sup>[10]</sup>研究表明,3%七氟醚可通过激活 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4)降低发育期小鼠急性肺损伤的气道高反应性,发挥直接的平滑肌松弛作用。Burburan 等<sup>[11]</sup>研究表明,七氟醚可降低卵清蛋白(ovalbumin, OVA)致敏处于发育期小鼠的气道阻力,降低肺不张发生率,且在常用的吸入麻醉药物中,七氟醚可最大程度地减少支气管收缩和细胞浸润,改善哮喘小鼠的肺功能。

以上临床及动物研究结果提示,高浓度( $\geq 2\%$ )七氟醚可能通过直接作用于气道平滑肌舒张支气管,减轻气道高反应,发挥气道保护作用。

另一方面,Najafi 等<sup>[12]</sup>研究表明,七氟醚诱导是患儿接受胃肠镜检查发生不良呼吸事件的独立危险因素之一,尤其是吸入低浓度(0.5~1.0 MAC)七氟醚会造成患儿喉痉挛<sup>[13]</sup>。von Ungern-Sternberg 等<sup>[14]</sup>研究报道,接受七氟醚吸入麻醉的哮喘患儿围术期严重咳嗽、气道阻塞、支气管痉挛、喉痉挛或术后喘鸣的发生率约为接受静脉麻醉的 2 倍。患儿术中吸入 1.5%~2%七氟醚,术后易出现呼吸暂停和气道阻塞,且早产儿发生呼吸暂停的比例显著高于足月儿<sup>[3]</sup>,各年龄段接受七氟醚吸入麻醉的患儿在苏醒期均可能发生一过性支气管痉挛、屏气和呛咳,且年龄 $<1$ 岁的患儿发生比例显著高于其他年龄段患儿<sup>[15]</sup>。由此可见,低浓度( $<2\%$ )七氟醚对哮喘气道可产生伤害性作用,增加气道风险。目前对于低浓度七氟醚对哮喘气道,尤其是发育期哮喘气道影响的基础研究较少,机制尚未明确。

### 七氟醚对哮喘患儿气道炎症的影响

Yang 等<sup>[16]</sup>研究表明,3 岁前接受吸入麻醉的患儿,后期罹患哮喘的风险会降低。单肺通气的患者术中吸入七氟醚可明显降低炎症因子水平,具有抗炎作用<sup>[17]</sup>。较高浓度七氟醚可以改善哮喘患儿气道炎症,发挥气道保护的作用,也对其机制进行了相关研究探索:Ngamsri 等<sup>[18]</sup>研究表明,2%七氟醚可通过血红素氧合酶-1(heme oxygenase-1, HO-1)调节功能性腺苷受体(Adora2b)减轻急性肺部炎症;Yang 等<sup>[19]</sup>研究表明,2.5%七氟醚通过下调胞质中的磷脂酶 A2 减轻单肺通气后的肺部炎症;罗诚等<sup>[20]</sup>研究表明,2%~3%七氟醚能够降低危重患儿血清炎症因子 IL-8 浓度发挥肺保护作用;Jabaudon 等<sup>[21]</sup>研究表明,6%七氟醚可降低肺泡上皮损伤标志物可溶性晚期糖基化终末产物受体(soluble receptor for advanced glycation end-products, sRAGE)

和肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ),白细胞介素(IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8)的水平,改善肺部炎症反应并进一步减轻急性肺损伤。

更多基础研究通过建立哮喘动物模型进一步揭示了不同浓度七氟醚对哮喘气道炎症的影响及机制。张鲁阳等<sup>[22]</sup>研究表明,2%七氟醚可下调炎症小体 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3)抑制发育期哮喘大鼠气道炎症。由于 IL-33 可激活固有淋巴样细胞(innate lymphoid cell, ILC)减慢新生小鼠肺组织损伤修复过程<sup>[23]</sup>, Toll 样受体 2 (Toll-like receptor 2, TLR2)表达增多可引起肺和支气管肺泡灌洗液炎症细胞因子的产生增多,HO-1 可减轻发育期哮喘小鼠气道炎症和黏液高分泌。吸入 3%七氟醚可抑制 OVA 介导的支气管周围炎症细胞增多,减少 IL-33<sup>[24]</sup>、IL-4、IL-5<sup>[25]</sup>及支气管肺泡灌洗液中的 TLR2 的表达,上调 HO-1 的表达<sup>[24]</sup>来抑制发育期哮喘小鼠气道炎症减轻气道损伤。此外,3%七氟醚还可经由水通道蛋白 1/5 (aquaporins1/5, AQP1/5)抑制发育期哮喘小鼠气道炎症中的内质网应激<sup>[26]</sup>,下调炎症小体 NLRP3 抑制发育期哮喘小鼠气道炎症,且疗效与 NLRP3 抑制剂 MCC950 的治疗效果相当<sup>[27]</sup>。以上研究结果提示,高浓度( $\geq 2\%$ )七氟醚可通过影响细胞因子分泌和蛋白表达水平来减轻气道炎症。

接受单肺通气的患者术中单纯吸入七氟醚可使肺的弥散功能减弱,肺部炎症因子核转录因子- $\kappa$ B (nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)与 IL-1 表达增加<sup>[28]</sup>,引起强烈的肺部炎症反应。与静脉注射丙泊酚比较,单纯吸入 1%七氟醚术后不良反应的发生率更高<sup>[29]</sup>。吸入 1.5%七氟醚增加发育期大鼠气道内伤害性感受器香草酸瞬时受体 1 (transient receptor potential channel, TRPV1)、神经源性炎症因子 P 物质(substance P, SP)以及降钙素基因相关肽(calcitonin-gene-related peptide, CGRP)的表达,促进气道炎症的发生<sup>[30]</sup>。因此,低浓度( $<2\%$ )七氟醚可能增加气道炎症因子的分泌以及激活气道伤害性感受器进一步加重哮喘患儿的气道炎症。

### 七氟醚对哮喘患儿气道重塑的影响

目前,七氟醚与气道重塑相关性的研究较少。Shen 等<sup>[31]</sup>推测,七氟醚对气道炎症的抑制及气道平滑肌扩张和支气管痉挛逆转等作用在哮喘的发展过程中有利于抑制气道重塑。这一推测在实验

动物研究中得以证实。Shen 等<sup>[31]</sup>研究表明,3%七氟醚可通过抑制血管内皮生长因子及转化生长因子的表达抑制杯状细胞、平滑肌和纤维增生以及胶原的沉积,阻断发育期哮喘小鼠的气道重塑。

高浓度( $\geq 2\%$ )七氟醚对发育期哮喘患儿气道常具有积极作用,可降低气管痉挛发生率、减轻气道炎症、抑制气道重塑、降低术后肺部并发症发生率及远期患病风险;低浓度( $< 2\%$ )七氟醚可能导致气道痉挛、气道高反应,甚至气道炎症加重,诱发或加重哮喘症状,目前,七氟醚对气道重塑负面影响的报道较少,仍待进一步研究探索。

### 小 结

不同浓度的七氟醚对哮喘患儿气道影响不同。七氟醚吸入浓度 $\geq 2\%$ 时对哮喘患儿气道力学、气道炎症、气道重塑等发挥积极作用,可用于难治性哮喘状态或围术期哮喘发作的防治。另一方面,在七氟醚吸入浓度 $< 2\%$ 时,可能会加重呼吸道炎症和气道高反应,增加发育期哮喘患儿气道不良事件的发生。目前,七氟醚对发育期哮喘患儿气道的影响及机制的研究仍未完善,具体机制尚未明确,同时缺乏大样本随机对照研究以明确最佳吸入浓度及吸入时间等,以上均有待进一步研究探索,为七氟醚在合并哮喘等呼吸系统疾病患者的应用和围术期管理提供理论依据和新的思路。

### 参 考 文 献

- [1] Mayoral K, Lizano-Barrantes C, Zamora V, et al. Montelukast in paediatric asthma and allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir Rev*, 2023, 32(170):230124.
- [2] Cao Y, Zhang L, Peng X, et al. Increased minimum alveolar concentration-awake of Sevoflurane in women of breast surgery with sleep disorders. *BMC Anesthesiol*, 2020, 20(1): 17.
- [3] Lei H, Chao L, Miao T, et al. Serious airway-related adverse events with sevoflurane anesthesia via facemask for magnetic resonance imaging in 7129 pediatric patients: a retrospective study. *Paediatr Anaesth*, 2019, 29(6): 635-639.
- [4] Erb TO, von Ungern-Sternberg BS, Moll J, et al. Impact of high concentrations of sevoflurane on laryngeal reflex responses. *Paediatr Anaesth*, 2017, 27(3): 282-289.
- [5] Regli A, Sommerfield A, von Ungern-Sternberg BS. Anesthetic considerations in children with asthma. *Paediatr Anaesth*, 2022, 32(2): 148-155.
- [6] 许丽,胡芳宁,刘建伟.七氟醚吸入麻醉用于小儿骨科手术麻醉的临床效果研究. *贵州医药*, 2022, 46(6): 886-887.
- [7] Komasa N, Nishihara I, Nishimura W, et al. Treatment of ventilation failure after tracheal intubation due to asthma attack with high concentration sevoflurane. *J Clin Anesth*, 2017, 38: 6.
- [8] Lele E, Petak F, Carnesecchi S, et al. The protective effects of volatile anesthetics against the bronchoconstriction induced by an allergic reaction in sensitized rabbit pups. *Anesth Analg*, 2013, 116(6): 1257-1264.
- [9] Zhou J, Iwasaki S, Yamakage M. Phosphodiesterase 4 inhibitor roflumilast improves the bronchodilative effect of sevoflurane in sensitized airways. *Anesthesiology*, 2014, 120(5): 1152-1159.
- [10] Sun XJ, Li XQ, Wang XL, et al. Sevoflurane inhibits nuclear factor- $\kappa$ B activation in lipopolysaccharide-induced acute inflammatory lung injury via toll-like receptor 4 signaling. *PLoS One*, 2015, 10(4): e0122752.
- [11] Burburan SM, Silva JD, Abreu SC, et al. Effects of inhalational anaesthetics in experimental allergic asthma. *Anaesthesia*, 2014, 69(6): 573-582.
- [12] Najafi N, Veyckemans F, Vanhonacker D, et al. Incidence and risk factors for adverse events during monitored anaesthesia care for gastrointestinal endoscopy in children: a prospective observational study. *Eur J Anaesthesiol*, 2019, 36(6): 390-399.
- [13] Pin-On P, Leurcharusmee P, Tanasungnuchit S, et al. Desflurane is not inferior to sevoflurane in the occurrence of adverse respiratory events during laryngeal mask airway anesthesia: a non-inferiority randomized double-blinded controlled study. *Minerva Anesthesiol*, 2020, 86(6): 608-616.
- [14] von Ungern-Sternberg BS, Boda K, Chambers NA, et al. Risk assessment for respiratory complications in paediatric anaesthesia: a prospective cohort study. *Lancet*, 2010, 376(9743): 773-783.
- [15] 李娟,朱昭琼,刘德行,等.不同年龄段合并轻度上呼吸道感染患儿全身麻醉的安全性评估. *实用医学杂志*, 2014, 30(2): 241-243.
- [16] Yang YL, Chang JC, Ho SC, et al. General anesthesia in early childhood significantly reduces asthma incidence and clinical visits: a nationwide population-based cohort study. *Children (Basel)*, 2023, 10(4): 626.
- [17] 萧治恒,吴论,彭学强,等.七氟醚对单肺通气麻醉期间萎陷肺损伤的保护作用. *吉林医学*, 2020, 41(4): 870-871.
- [18] Ngamsri KC, Fuhr A, Schindler K, et al. Sevoflurane dampens acute pulmonary inflammation via the adenosine receptor A2B and heme oxygenase-1. *Cells*, 2022, 11(7): 1094.
- [19] Yang Y, Wang WF, Li YH, et al. Sevoflurane attenuates ventilator-induced lung injury by regulating c-PLA2 expression. *Mol Med Rep*, 2018, 18(3): 2923-2928.
- [20] 罗诚,莫健兰,荆忍,等.七氟醚和丙泊酚对危重患儿肺功能影响的比较. *临床麻醉学杂志*, 2022, 38(11): 1142-1146.
- [21] Jabaudon M, Boucher P, Imhoff E, et al. Sevoflurane for sedation in acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled pilot study. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017, 195(6): 792-800.
- [22] 张鲁阳,刘博熙,张晓,等.七氟醚减轻大鼠呼吸机相关性肺损伤. *临床麻醉学杂志*, 2022, 38(6): 631-637.
- [23] Fonseca W, Lukacs NW, Elesela S, et al. Role of ILC2 in viral-induced lung pathogenesis. *Front Immunol*, 2021, 12: 675169.

- [24] 张红涛, 赵婕, 于泳浩, 等. 血红素氧合酶-1 在七氟醚减轻哮喘小鼠气道损伤中的作用. 中华麻醉学杂志, 2017, 37(12): 1524-1528.
- [25] Shen QY, Fang L, Wu HM, et al. Repeated inhalation of sevoflurane inhibits airway inflammation in an OVA-induced mouse model of allergic airway inflammation. *Respirology*, 2015, 20(2): 258-263.
- [26] Lv CM, Wu HM, Wu L, et al. Sevoflurane modulates AQP5 (1,5) expression and endoplasmic reticulum stress in mice lung with allergic airway inflammation. *Biosci Rep*, 2019, 39(11): BSR20193282.
- [27] Wang L, Zha B, Shen Q, et al. Sevoflurane inhibits the Th2 response and NLRP3 expression in murine allergic airway inflammation. *J Immunol Res*, 2018, 2018: 9021037.
- [28] 谢秋媚, 黄建华, 孙岸灵. 七氟烷和丙泊酚对单肺通气下行食管癌根治术患者炎症反应及肺功能的影响. 现代医院, 2014, 14(12): 17-20.
- [29] Tian HT, Duan XH, Yang YF, et al. Effects of propofol or sevoflurane anesthesia on the perioperative inflammatory response, pulmonary function and cognitive function in patients receiving lung cancer resection. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(23): 5515-5522.
- [30] Liu D, Yuan J, Fei X, et al. Effects of inhalation of sevoflurane at different concentrations on TRPV1 in airways of rats at different developmental stages. *Life Sci*, 2020, 249: 117472.
- [31] Shen QY, Wu L, Wei CS, et al. Sevoflurane prevents airway remodeling via downregulation of VEGF and TGF- $\beta$ 1 in mice with ova-induced chronic airway inflammation. *Inflammation*, 2019, 42(3): 1015-1022.

(收稿日期: 2023-05-15)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

## 《临床麻醉学杂志》可直接使用缩略语的词汇

美国麻醉医师学会 (ASA)	聚合酶链反应 (PCR)	美国纽约心脏病协会 (NYHA)
酶联免疫吸附试验 (ELISA)	N-甲基-D-天冬氨酸 (NMDA)	吸入氧浓度 (FiO <sub>2</sub> )
$\gamma$ -氨基丁酸 (GABA)	血浆靶浓度 (C <sub>p</sub> )	白细胞介素 (IL)
效应室靶浓度 (C <sub>e</sub> )	肿瘤坏死因子 (TNF)	心率 (HR)
血红蛋白 (Hb)	血压 (BP)	血小板 (Plt)
收缩压 (SBP)	红细胞压积 (Hct)	舒张压 (DBP)
红细胞计数 (RBC)	心率与收缩压乘积 (RPP)	白细胞计数 (WBC)
平均动脉压 (MAP)	体重指数 (BMI)	中心静脉压 (CVP)
心肺转流 (CPB)	脉搏血氧饱和度 (SpO <sub>2</sub> )	靶控输注 (TCI)
潮气量 (V <sub>T</sub> )	患者自控静脉镇痛 (PCIA)	呼吸频率 (RR)
患者自控硬膜外镇痛 (PCEA)	呼气末二氧化碳分压 (P <sub>ET</sub> CO <sub>2</sub> )	患者自控镇痛 (PCA)
动脉血二氧化碳分压 (PaCO <sub>2</sub> )	呼气末正压 (PEEP)	动脉血氧分压 (PaO <sub>2</sub> )
间歇正压通气 (IPPV)	静脉血氧分压 (PvO <sub>2</sub> )	最低肺泡有效浓度 (MAC)
静脉血二氧化碳分压 (PvCO <sub>2</sub> )	脑电双频指数 (BIS)	视觉模拟评分法 (VAS)
听觉诱发电位指数 (AAI)	重症监护病房 (ICU)	麻醉后恢复室 (PACU)
四个成串刺激 (TOF)	天门冬氨酸氨基转移酶 (AST)	心电图 (ECG)
丙氨酸氨基转移酶 (ALT)	警觉/镇静状态评定 (OAA/S)	核因子 (NF)
磁共振成像 (MRI)	羟乙基淀粉 (HES)	计算机断层扫描 (CT)
伊红染色 (HE)	术后认知功能障碍 (POCD)	急性呼吸窘迫综合征 (ARDS)