

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.08.040

大容量全肺灌洗术对尘肺患者肺功能、血气指标及炎症因子的影响 *

冉莎莎^{1,2} 袁萍^{1Δ} 陈维艳³ 刘燕茹³ 张蕾³

(1 四川大学华西公共卫生学院 / 四川大学华西第四医院 四川 成都 610041;

2 电子科技大学医学院附属妇女儿童医院 / 成都市妇女儿童中心医院院感部 四川 成都 611731;

3 电子科技大学医学院附属妇女儿童医院 / 成都市妇女儿童中心医院儿童呼吸内科 四川 成都 611731)

摘要 目的:探讨大容量全肺灌洗术(WLL)对尘肺患者肺功能、血气指标及炎症因子的影响。**方法:**选取2016年10月到2019年10月在我院接受治疗的尘肺患者48例作为本次研究对象,根据随机数字表法将患者分为WLL组和常规组各24例,给予常规组患者汉防己甲素、乙酰半胱氨酸泡腾片等常规药物治疗,在常规组的基础上给予WLL组患者联用双侧同期WLL治疗。分别于治疗前3天和治疗后2周检测并对比两组患者白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平、血氧分压(PaO₂)、动脉血二氧化碳分压(PaCO₂)、肺泡动脉氧分压差(PA-aO₂)、用力肺活量(FVC)、一秒用力呼气容积与用力肺活量的比值(FEV₁/FVC%)及最大通气量与预计值的比值(MVV%)。**结果:**两组治疗前肺功能指标、血气指标、炎症因子水平比较差异均无统计学意义($P>0.05$),两组治疗后PA-aO₂较治疗前水平明显降低,FVC、FEV₁/FVC%、MVV%、PaO₂、PaCO₂均较治疗前显著上升,IL-6、TNF- α 水平与治疗前比较均明显降低($P<0.05$);治疗后两组PA-aO₂比较差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后WLL组的FVC、FEV₁/FVC%、MVV%、PaO₂、PaCO₂均高于常规组,IL-6、TNF- α 水平均低于常规组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。**结论:**WLL可明显改善尘肺患者肺功能和血气指标,降低患者血清内IL-6、TNF- α 的水平,减轻炎症反应,临床疗效确切,值得临床应用。

关键词:大容量全肺灌洗术;尘肺;肺功能;血气指标;炎症因子

中图分类号:R135.2 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2020)08-1579-04

Effect of Massive Whole Lung Lavage on Lung Function, Blood Gas Index and Inflammatory Factors in Patients with Pneumoconiosis*

RAN Sha-sha^{1,2}, YUAN Ping^{1Δ}, CHEN Wei-yan³, LIU Yan-ru³, ZHANG Lei³

(1 West China School of Public Health of Sichuan University/West China fourth hospital of Sichuan University, Chengdu, Sichuan,

610041, China; 2 Department of Hospital Infection, Women and children's Hospital Affiliated to Medical College of University of

Electronic Science and technology/Chengdu Women's and Children's Central Hospital, Chengdu, Sichuan, 611731, China;

3 Department of Pediatric Respiratory Medicine, Women and children's Hospital Affiliated to Medical College of University of

Electronic Science and technology/Chengdu Women's and Children's Central Hospital, Chengdu, Sichuan, 611731, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effect of massive whole lung lavage (WLL) on pulmonary function, blood gas index and inflammatory factors in patients with pneumoconiosis. **Methods:** 48 patients with pneumoconiosis who were treated in our hospital from October 2016 to October 2019 were selected as the subjects of this study. According to the random number table method, the patients were divided into WLL group and conventional group, 24 cases in each group. The patients in the conventional group were given routine drugs such as tetrandrine, acetylcysteine effervescent tablets. The patients in the WLL group were given bilateral simultaneous WLL treatment on the basis of the conventional group. The levels of IL-6, TNF- α , PaO₂, PaCO₂, PA-aO₂, FVC, FEV₁/FVC% and MVV% were measured and compared between the two groups before and after treatment. **Results:** There was no significant difference in lung function index, blood gas index and inflammatory factor level between the two groups before treatment ($P>0.05$). After treatment, PA-aO₂ level in the two groups was significantly lower than that before treatment, FVC, FEV₁/FVC%, MVV%, PaO₂, PaCO₂ were significantly higher than that before treatment, IL-6, TNF- α levels were significantly lower than that before treatment ($P<0.05$); there was no difference in PA-aO₂ between the two groups after treatment ($P>0.05$). After treatment, FVC, FEV₁/FVC%, MVV%, PaO₂ and PaCO₂ in WLL group were higher than those in the conventional group, and IL-6 and TNF- α levels were lower than those in the conventional group ($P<0.05$). **Conclusion:** WLL can significantly improve the lung function and blood gas index of pneumoconiosis patients, reduce the level of serum IL-6 and TNF- α , reduce the inflammatory reaction, and have a definite clinical effect, which is worthy of clinical application.

Key words: Massive whole lung lavage; Pneumoconiosis; Lung function; Blood gas index; Inflammatory factor

* 基金项目: 国家科学技术部国家科技重大专项(2018ZX10715003);成都市卫计委医学科研课题(2015167)

作者简介:冉莎莎(1985-),女,本科,主治医师,研究方向:公共卫生与流行病学,E-mail: 18081803520@126.com

Δ 通讯作者:袁萍(1960-),女,博士,教授,研究方向:慢性病与传染病流行病学,E-mail: yuanp1117@126.com

(收稿日期:2019-11-24 接受日期:2019-12-18)

Chinese Library Classification(CLC): R135.2 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2020)08-1579-04

前言

尘肺是一种常见的职业病,常由于粉尘作业人员长期吸入生产性粉尘引起^[1,2]。尘肺患者由于肺内粉尘长期滞留引发全身性疾病,主要症状为肺组织弥漫性纤维化,其早期并无特异的临床症状,患者临床症状主要表现为咳嗽、咳痰、呼吸困难、胸闷、咯血等^[3,4]。尘肺病患者病情呈进行性发展,随着疾病的进展可能发展为肺癌,不仅对患者的健康造成危害,其劳动能力以及生活质量也将受到影响,同时给患者的家庭带来巨大的经济负担^[5-7]。尘肺的发病机制目前认为是含游离二氧化硅(SiO_2)粉尘对巨噬细胞具有毒性作用,可导致成纤维细胞活化并释放致纤维化因子,最终肺间质出现纤维化,由此可见含游离 SiO_2 粉尘是导致尘肺病变的关键物质,临床上治疗尘肺病可以此为切入点^[8,9]。尘肺传统治疗的方法主要从减轻粉尘对肺的破坏、降低胶原的合成入手,以此减少纤维化,但这些方法不能减少粉尘在肺内的沉积负荷,属于治标不治本。大容量全肺灌洗术(whole lung lavage, WLL)是用化学和物理的方法清除肺泡、肺间质内、细支气管内的粉尘、致纤维化因子、有害物质等,可显著改善肺脏通气^[10,11]。本研究旨在探讨 WLL 对尘肺患者肺功能、血气指标及炎症因子水平的影响,以期对尘肺的临床治疗提供理论参考,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 48 例 2016 年 10 月到 2019 年 10 月在我院接受治疗的尘肺患者作为本次研究对象。纳入标准:① 所有患者均符合中国毒理学会第七次全国毒理学大会上制定的“职业性尘肺病的病理诊断标准(GBZ25-2014)”^[12];② 均为电焊工尘肺壹期患者,且均完成治疗;③ 心电图基本正常;④ 弥散功能占预计值 70%以上;⑤ 患者及其家属对本研究知情同意。排除标准:① 合并有严重器质性疾病者;② 合并有支气管哮喘、肺结核、肺大疱等其他呼吸系统疾病者;③ 患有精神疾病者。根据随机数字表法将患者分为 WLL 组和常规组各 24 例。WLL 组均为男性,年龄 39-67 岁,平均年龄(48.8 ± 6.4)岁。常规组均为男性,年龄 40-69 岁,平均年龄(49.4 ± 6.1)岁。两组患者的一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),组间基线资料均衡可比。本院医学伦理委员会已批准此研究。

1.2 治疗方法

给予常规组患者汉防己甲素、乙酰半胱氨酸泡腾片等常规药物治疗,在常规组的基础上给予 WLL 组患者联用双侧同期 WLL 治疗,静脉复合麻醉,取平卧位,根据肺 CT 的检查结果来进行选择,确认双隔离满意后,开始灌洗。先灌洗病变较轻的一侧或容量较大的右肺,再灌洗另一侧肺。使用灌洗液对双侧肺进行反复灌洗。将 Y 形管与引流瓶和灌洗管连接并悬吊于腋中线上方。在呼吸 1-2 次后,可以开始做引流,直到灌洗回收液变清为止,一般灌洗次数控制在 10-15 次内,无菌生理盐水每次灌入量约 1000 mL。为了避免血液分流而可能导致的低氧血

症,需要尽可能加快引流速度来缩短引流时间。在手术过程中,需要注意严密监测每分通气量、潮气量、气道压力、心率及有创动脉压等相关指标,同时注意定时分析动脉血气。在灌洗结束后,给予静脉注射以下药物:地塞米松 10 mg,山莨菪碱 10 mg,速尿 20 mg。手术结束后将患者送监护病房继续观察 24h,对其各项生命体征进行监测,若患者在鼻导管吸氧下出现低氧血症,可改为面罩吸氧。

1.3 观察指标

分别在患者治疗 3 天和治疗后 2 周检测以下指标:抽取所有患者的外周血 6 mL,3000 r/min 离心 10 min,取其上层血清,采用酶联免疫吸附法检测血清白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平,选用上海恒远生物科技有限公司试剂盒,所有操作参照试剂盒说明书中的操作指南进行。采用西门子血气分析仪检测血氧分压(PaO_2)、动脉血二氧化碳分压(PaCO_2)、肺泡动脉氧分压差(PA-aO_2)。肺功能指标:用力肺活量(FVC)、一秒用力呼气容积与用力肺活量的比值($\text{FEV}_1/\text{FVC}\%$)、最大通气量与预计值的比值($\text{MVV}\%$)采用意大利科时迈 COSMED Quark PFT 多功能肺功能仪进行检测。

1.4 统计学方法

采用 SPSS20.0 统计学软件进行分析。计量资料采用(均值 $\pm$ 标准差)的方式来表示,行 t 检验。计数资料以百分比的方式来表示,行 χ^2 检验, $P<0.05$ 则表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组肺功能指标比较

两组治疗前 FVC、 $\text{FEV}_1/\text{FVC}\%$ 、 $\text{MVV}\%$ 差异无统计学意义($P>0.05$),两组治疗后 FVC、 $\text{FEV}_1/\text{FVC}\%$ 、 $\text{MVV}\%$ 均较治疗前明显升高,且 WLL 组均高于常规组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

2.2 两组炎症因子水平比较

两组治疗前 IL-6、TNF- α 水平差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后两组 IL-6、TNF- α 水平均较治疗前明显降低,且 WLL 组均低于常规组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

2.3 两组血气指标比较

两组治疗前 PaO_2 、 PaCO_2 、 PA-aO_2 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$),两组治疗后 PaO_2 、 PaCO_2 水平均较治疗前明显升高, PA-aO_2 水平明显降低($P<0.05$);WLL 组治疗后 PaO_2 、 PaCO_2 水平均高于常规组,差异均有统计学意义($P<0.05$),两组治疗后 PA-aO_2 比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 3。

3 讨论

尘肺病是一种慢性结构性肺病,其病理改变主要为纤维化,患者发生肺部纤维化后容易导致限制性通气障碍,这是由于肺的顺应性因肺泡扩张的弹性阻力增大而降低^[13-15]。尘肺病患者多伴有并发症,当合并肺气肿时,患者通气障碍将更加严重^[16,17];尘肺病也常常合并结核、感染、支气管哮喘、慢性支气管炎,导致外周气道阻力增高,增加阻塞性通气障碍^[18,19]。尘肺患

表 1 两组肺功能指标比较($\bar{x} \pm s$)Table 1 Comparison of pulmonary function indexes between the two groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	FVC(L)		FEV ₁ /FVC(%)		MVV(%)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Conventional group (n=24)	3.93± 1.12	4.18± 2.05a	51.98± 9.21	54.06± 10.08a	51.06± 8.81	53.17± 9.33 ^a
WLL group(n=24)	3.89± 1.08	5.50± 2.39a	52.04± 9.17	61.31± 12.43a	50.97± 9.04	58.76± 9.42 ^a
T value	0.126	2.054	0.026	2.219	0.034	2.066
P value	0.900	0.046	0.982	0.031	0.972	0.045

Note: Comparison with the same group before treatment, ^a*P*<0.05.

表 2 两组炎症因子水平比较($\bar{x} \pm s$)Table 2 Comparison of inflammatory factors between the two groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	IL-6(pg/mL)		TNF-α(ng/L)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Conventional group(n=24)	6.84±1.21	4.43±1.15a	42.57±5.32	39.11±4.98 ^a
WLL group(n=24)	6.77±1.23	3.77±1.01a	42.63±5.27	32.76±5.67 ^a
T value	0.199	2.113	0.039	4.122
P value	0.843	0.040	0.969	0.000

Note: Comparison with the same group before treatment, ^a*P*<0.05.

表 3 两组血气指标比较($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison of blood gas indexes between the two groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	PaO ₂ (mmHg)		PaCO ₂ (mmHg)		PA-aO ₂ (mmHg)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Conventional group (n=24)	63.10± 12.92	73.06± 12.99 ^a	32.08± 4.11	34.76± 4.08 ^a	12.61± 3.67	8.98± 2.93 ^a
WLL group(n=24)	62.97± 13.01	80.86± 13.62 ^a	32.13± 4.14	37.74± 3.97 ^a	12.67± 3.73	8.94± 2.87 ^a
T value	0.035	0.230	0.420	2.564	0.056	0.478
P value	0.972	0.048	0.967	0.014	0.955	0.962

Note: Comparison with the same group before treatment, ^a*P*<0.05.

者的肺功能往往下降明显,FVC、FEV₁/FVC%、MVV%均是常用的肺功能指标,能直接反映出患者的肺功能情况^[20,21]。炎症反应在尘肺病的发生、发展中均有重要的作用,肺内的炎性因子、细胞因子与肺实质细胞之间通过相互作用可影响肺纤维化的形成,进而影响到肺功能。IL-6、TNF-α均是常见的炎性调节因子,IL-6能诱导胶原合成并促使肺内的黏附分子浸润,同时抑制胶原的降解,能够加重炎症反应以及加快纤维化^[22,23]。TNF-α是机体炎症反应以及免疫反应中的重要因子,对机体的炎症反应及免疫反应有重要的调节作用,巨噬细胞在尘肺患者肺部粉尘的刺激下分泌大量的TNF-α,导致肺部炎症反应加重;同时纤维细胞在TNF-α刺激下增殖并分泌大量的胶原,从多方面影响疾病的发展。血气分析结果可以从侧面反映出肺功能的损害程度,且受各类影响因素的干扰较小,对尘肺病患者的病情发展和预后评估有重要的参考价值^[24,25]。

WLL是一种治疗尘肺的常用方法,WLL通过快速清除肺内致纤维化生长因子、炎症因子及粉尘等,有效遏制尘肺病的进展,并快速改善患者的临床症状^[26,27]。本研究从尘肺患者的肺

功能、炎症因子及血气指标入手,旨在探讨WLL对尘肺患者的治疗效果。研究结果显示,两组治疗后FVC、FEV₁/FVC%、MVV%均较治疗前明显升高,且WLL组均高于常规组,与治疗前相比,两组治疗后PaO₂、PaCO₂水平均显著上升,PA-aO₂水平显著降低;治疗后WLL组PaO₂、PaCO₂水平均高于常规组。这说明两组患者经过治疗后的肺功能明显提高,缺氧情况得到了较好的改善,但WLL治疗比传统药物治疗效果更加明显。究其原因,WLL治疗尘肺的机理是从尘肺患者肺部的粉尘和炎症因子入手,可清除大量粉尘、炎症因子、致纤维因子、吞尘巨噬细胞等有害的物质,从而明显改善患者临床症状,最终降低肺部的炎症反应,同时降低气道阻力,增加小气道的通畅程度,由于呼吸阻力变小尘肺患者通气血流比值得到改善,肺脏的有效气体交换效率也得到提高,最终起到治疗的效果^[28,29]。WLL可以通过有效清除肺泡内的有害物质和肺泡间质中尚未包裹的粉尘来减小呼吸膜厚度,从而增加弥散能力^[30]。同时研究还显示,两组治疗后IL-6、TNF-α水平均较治疗前明显降低,且WLL组均低于常规组,说明WLL治疗可有效降低患者体内

炎症因子水平。主要是由于可清除肺间质内的部分粉尘,利用肺间质封闭技术可使部分肺间质内的 IL-6、TNF- α 等致炎症因子清除,进而抑制纤维化,降低了体内的炎症反应^[18,19]。

综上所述,WLL 可明显改善尘肺患者肺功能和血气指标,降低血清内 IL-6、TNF- α 的水平,减轻炎症反应,临床疗效良好,值得推广应用。

参考文献(References)

- [1] Joshi M, Varkey B. Editorial: Timely topical reviews on climate change, indoor air pollution, coalworkers' pneumoconiosis, and chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Curr Opin Pulm Med*, 2020, 26(2): 113-115
- [2] Hu WS, Lin CL. Risk of atrial fibrillation in patients with pneumoconiosis: A nationwide study in Taiwan [J]. *Clin Cardiol*, 2020, 43(1): 66-70
- [3] Shrestha U, Naik C, Huen A, et al. Disseminated blastomycosis in coalworkers' pneumoconiosis[J]. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*, 2019, 32(4): 619-621
- [4] Li PWC, Yu DSF, Tam SYS. The experience of patients and family caregivers in managing pneumoconiosis in the family context: A study protocol[J]. *J Adv Nurs*, 2019, 75(12): 3805-3811
- [5] Zhao H, Xie Y, Wang J, et al. Pulmonary rehabilitation for pneumoconiosis: protocol for a systematic review and meta-analysis [J]. *BMJ Open*, 2019, 9(8): e025891
- [6] Choi EK, Park HL, Yoo IR, et al. The clinical value of F-18 FDG PET/CT in differentiating malignant from benign lesions in pneumoconiosis patients[J]. *Eur Radiol*, 2020, 30(1): 442-451
- [7] Hall NB, Blackley DJ, Halldin CN, et al. Current Review of Pneumoconiosis Among US Coal Miners [J]. *Curr Environ Health Rep*, 2019, 6(3): 137-147
- [8] 朱春梅,陈步东,靳二虎.尘肺病影像学诊断研究进展[J].*临床和实验医学杂志*, 2019, 18(6): 668-670
- [9] 刘义涛,曾强,刘静,等.血清多个 miRNAs 联合应用模型用于尘肺诊断的初步探讨[J].*中华劳动卫生职业病杂志*, 2019, 37(1): 26-29
- [10] 朱佑明,甘易玲,夏薇,等.大容量全肺灌洗术对尘肺病合并慢性阻塞性肺疾病的疗效分析 [J]. *临床和实验医学杂志*, 2017, 16(23): 2326-2329
- [11] 高天敏,李程旭,张鹏.大容量全肺灌洗术治疗尘肺的疗效分析[J].*检验医学与临床*, 2016, 13(16): 2324-2326
- [12] 苏敏,邹昌洪,关砚生,等.职业性尘肺病的病理诊断标准[C]//中国毒理学会.湖北省科学技术协会.中国毒理学会第七次全国毒理学大会暨第八届湖北科技论坛论文集, 2015: 443-443
- [13] Liu Q, Chen W, Qi R, et al. The utility of health belief model to explain self-protective behaviour against pneumoconiosis in Chinese underground coal miners: a cross-sectional study [J]. *BMJ Open*, 2019, 9(6): e026772
- [14] Zhao JQ, Li JG, Zhao CX. Prevalence of pneumoconiosis among young adults aged 24-44 years in a heavily industrialized province of China[J]. *J Occup Health*, 2019, 61(1): 73-81
- [15] Varona M, Ibáñez-Pinilla M, Briceño L, et al. Evaluation of the exposure to coal dust and prevalence of pneumoconiosis in underground mining in three Colombian departments [J]. *Biomedica*, 2018, 38(4): 467-478
- [16] 孙文静,许希海,丁新平,等.2008-2017 年淮北矿业集团新发尘肺病流行病学特征[J].*职业与健康*, 2019, 35(12): 1609-1612, 1616
- [17] 胡春香,胡祖应,付廷康,等.杭州市部分尘肺病患者的生存质量调查[J].*中华劳动卫生职业病杂志*, 2019, 37(9): 673-677
- [18] 任丽萍,李临江,李侠,等.山东省 526 例尘肺病患者自我管理现状分析[J].*职业卫生与应急救援*, 2019, 37(5): 406-411
- [19] 杨力,张钊.2012-2018 年四川省疾病预防控制中心尘肺病诊断信息分析[J].*预防医学情报杂志*, 2019, 35(11): 1213-1217
- [20] 赵娜,高萍,刘文,等.尘肺病患者肺功能与血气分析相关性研究[J].*职业与健康*, 2019, 35(1): 21-24
- [21] 曹殿凤,侯翠翠,李雪飞.上肺区高密度 q 影尘肺患者肺功能分析[J].*中国工业医学杂志*, 2019, 32(2): 100-101
- [22] 王慧娟,王永杰,王湘雨.CD4⁺/CD8⁺、NK 细胞、TNF- α 、IL-1 β 及 IL-6 水平对职业性尘肺病中医辨证分型的影响[J].*中医学报*, 2018, 33(5): 725-728
- [23] 李姝华,袁扬,段建勇,等.岩盐气溶胶疗法对尘肺患者痰液炎症因子水平的影响[J].*职业与健康*, 2018, 34(22): 3052-3055
- [24] 彭江波,张中伟,徐群英,等.支气管肺泡灌洗对尘肺病患者呼吸功能及动脉血气影响 Meta 分析 [J]. *中国职业医学*, 2017, 44(6): 731-736
- [25] 郭守义.尘肺病肺功能监测结果血气分析与临床症状关系探讨[J].*中国药物与临床*, 2019, 19(10): 1625-1627
- [26] 袁项英. 大容量全肺灌洗术联合粉防己碱片序贯治疗对 II 期尘肺患者生命质量及氧化应激的影响 [J]. *医疗装备*, 2017, 30(20): 139-140
- [27] 何江,徐向钊,翟丽,等.某矿区大容量全肺灌洗术对尘肺 20 例患者的临床观察[J].*宁夏医学杂志*, 2016, 38(12): 1213-1214
- [28] 肖新宇,张小平,陈刚,等.大容量肺灌洗中肺泡表面活性物质自体回输临床观察[J].*中华劳动卫生职业病杂志*, 2017, 35(1): 11-14
- [29] Lee JS, Shin JH, Choi BS. Serum Levels of IL-8 and ICAM-1 as Biomarkers for Progressive Massive Fibrosis in Coal Workers' Pneumoconiosis[J]. *Journal of Korean Medical Science*, 2015, 30(2): 140-144
- [30] 袁项英,刘春云,龚享文,等.大容量全肺灌洗术联合汉防己甲素片序贯治疗 II 期尘肺临床疗效 [J]. *医学理论与实践*, 2018, 31(3): 370-372