

单肺通气 COPD 手术患者围麻醉期氧化应激标志物表达与 Nrf2 通路调控机制的研究进展

王莹

泰兴市人民医院麻醉科 江苏 泰兴 225400

【摘要】：慢性阻塞性肺疾病（COPD）患者在临床接受单肺通气（OLV）手术治疗过程中，机体本身的氧化与抗氧化状态失衡与 OLV 诱发的机械性损伤等反应叠加可导致围麻醉期应激反应强烈，继而增加肺损伤风险，因此需要在此期间密切监测氧化应激标志物的变化，继而对 COPD 患者肺损伤程度进行评估。核因子 E2 相关因子 2（Nrf2）通路可反映机体的抗氧化应激反应，在临床可通过调控 HO-1、NQO1 等保护蛋白的表达水平达到保护肺组织的目的，但因 COPD 患者 Nrf2 通路受损，因此临床尚未完全阐明围麻醉期 COPD 患者的 Nrf2 通路表达，故本文详细描述 COPD 患者 OLV 期间的氧化应激状态与 Nrf2 通路的调控机制，为临床优化围麻醉期管理提供参考。

【关键词】：单肺通气；COPD；手术；围麻醉期；氧化应激标志物；Nrf2 通路调控；机制

DOI:10.12417/2705-098X.26.16.067

慢性阻塞性肺疾病（Chronic obstructive pulmonary disease, COPD）作为呼吸系统疾病，以持续气流受限为特征，病理基础为气道组织慢性炎症、氧化与抗氧化状态失衡、蛋白酶与抗蛋白酶失衡等^[1]。针对合并 COPD 需要进行手术治疗的患者，在术中需要实施单肺通气（One lung ventilation, OLV）操作，旨在确保操作中手术视野理想，但 OLV 属于一种非生理状态的通气模式，在应用后可导致通气与血流比例失调、肺泡萎陷与复张损伤等问题，加重全身炎症反应与氧化应激损伤，针对 COPD 患者而言，在手术中展开 OLV 会加重对肺组织的损伤，从而影响预后效果^[2]。氧化应激状态可直接反映围麻醉期器官损伤情况，OLV 引起的各种病理过程可导致体内生成大量活性氧（reactive oxygen species, ROS）与活性氮（Active nitrogen, RNS），引起脂质过氧化、蛋白质氧化、DNA 损伤等多种问题，导致炎症级联反应被放大，出现进行性肺损伤、急性呼吸窘迫综合征等问题，因此需要在围麻醉期加强氧化应激标志物的监测，达到评估 COPD 患者 OLV 期间肺损伤程度的目的^[3]。

正常生理状态下，核因子 E2 相关因子 2（Nuclear factor E2 related factor 2, Nrf2）信号通路可直接反映氧化防御体系，Nrf2 通过与抑制剂 Keap1 结合于细胞质中后处于低活性状态，一旦机体受到氧化应激刺激时 Nrf2 与 Keap1 解离，便可出现抗氧化反映元件结合的情况，从而启动下游 II 相解毒酶、抗氧化蛋白的表达转录，增强细胞的抗氧化能力^[4]。COPD 患者因肺组织损伤，导致 Nrf2 通路受损，导致围麻醉期氧化应激反应持续损伤，若管控不当可导致病情进展，因此本文就单肺通气 COPD 手术患者围麻醉期氧化应激标志物表达与 Nrf2 通路调控机制进行论述。

1 COPD 患者 OLV 围麻醉期氧化应激反应及标志物表达

1.1 病理生理基础

COPD 患者在手术实施前便存在氧化失衡的情况，长期香烟烟雾、气道慢性炎症持、肺泡巨噬细胞释放 ROS 等均持续损耗内源性抗氧化物质，因此 COPD 患者体内的基础氧化应激水平较健康人群高。

术中进行 OLV 可从三个维度持续加重氧化损伤，首先萎陷肺缺氧-复氧再灌注损伤可导致患侧肺组织在完全萎陷时，肺泡内的血氧供应中断，从而产生大量自由基，而在恢复双肺通气后氧供快速恢复，便可导致体内产生大量 ROS，继而对肺泡上皮组织与血管内皮组织造成损伤^[5]。其次是通气肺组织的机械性牵拉损伤，在选择 OLV 模式状态下，健侧肺组织需要承担全身所需的全部通气量，导致肺泡组织被过度牵拉，不仅激活 NADPH 氧化酶，还可导致体内生成大量 ROS。再者全身炎症联动可导致氧化应激反应被放大，在氧化自由基刺激巨噬细胞、中性粒细胞后体内会释放大量的促炎因子，此时炎症反应可反向诱导氧化酶活性，从而形成氧化反应与炎症反应相互作用的恶性循环，在上述三重损伤叠加情况下 COPD 患者围麻醉期自由基蓄积速度、峰值浓度均大幅升高，导致肺损伤风险增加^[6]。

1.2 氧化应激标志物的表达变化规律

1.2.1 氧化损伤标志物

丙二醛（MDA）作为脂质过氧化终末产物，可直接反映细胞膜氧化损伤程度，COPD 患者在接受麻醉前体内 MDA 水平便呈现轻度升高的状态，而在 OLV 操作 30 min、60 min 时体内 MDA 浓度已经达到峰值，萎陷肺组织成功复张后 MDA 依旧会在短期内维持在较高状态下，因此术后 24h 体内 MDA 水

平依旧较高,证实 OLV 可导致肺细胞膜持续受损^[7]。

8-羟基脱氧鸟苷(8-OHdG)属于 DNA 氧化损伤特异性标志物,在接受 OLV 操作过程中外周血 8-OHdG 逐步升高,加之合并 COPD 患者体内 8-OHdG 升高幅度高于普通胸外科患者,可见肺泡细胞 DNA 出现不可逆的氧化损伤。

一氧化氮、过氧亚硝基阴离子(ONOO⁻)均属于活性氮家族,其在体内可协同 ROS 导致体内蛋白硝化损伤加重,在 OLV 期间肺组织内会蓄积大量的 RNS,导致血管通透性升高,增加肺水肿发生率^[8]。

1.2.2 内源性抗氧化标志物

超氧化物歧化酶(SOD)是体内清除超氧阴离子的核心酶,临床可分为胞质型 CuZn-SOD、线粒体型 Mn-SOD, COPD 患者在接受手术前机体内的 SOD 便出现代偿性降低的情况,而在接受 OLV 操作过程中体内自由基会大量消耗 SOD,导致术中、术后 SOD 出现持续下降的情况,提示体内抗氧化储备不足^[9]。

谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、谷胱甘肽(GSH)均属于细胞内核心抗氧化指标,在接受 OLV 操作期间,机体内的还原型 GSH 可快速转化为氧化型 GSSG,同时降低 GSH-Px 活性,特别是 COPD 患者因为自身抗氧化储备能力不足,可导致核心抗氧化指标下降。

总抗氧化能力(T-AOC)则可直接反映机体抗氧化储备功能,在接受 OLV 操作过程中 T-AOC 出现进行性下降的情况,因此可根据该指标变化对体内的氧化失衡情况进行评估。

1.2.3 氧化应激标志物的临床应用价值

对体内氧化应激标志物进行持续监测可达到分层评估的目的,首先在术前进行监测可评估 COPD 患者接受 OLV 操作是否为发烧肺损伤的高危人群;其次在手术操作中进行监测可掌握机体的通气损伤程度,为临床调整潮气量等通气参数提供参考;在手术后实施进行监测可根据其数据变化及早启动肺保护干预,减轻对肺组织的损伤^[10]。

2 Nrf2 抗氧化通路生理功能及 COPD 患者通路固有损伤机制

2.1 Nrf2 通路正常抗氧化调控机制

正常生理状态下,Nrf2 通路是调控机体氧化应激反应的关键,整体调控流程分三个阶段,即静息结合阶段、应激解离激活阶段、下游抗氧化蛋白转录阶段。在静息结合阶段,细胞内的 Keap1 可抑制 Nrf2 蛋白,二者结合后 Keap1 可介导 Nrf2 进行泛素化降解,此时 Nrf2 表达水平较低,因此 Nrf2 通路处于静息状态。在应激解离激活阶段, COPD 患者体内的氧化修饰物,可对 Keap1 半胱氨酸残基进行修饰,出现构象改变的情况,且 Nrf2 结合能力丧失,导致 Nrf2 进入细胞核。在下游抗氧化

蛋白转录阶段,细胞核内的 Nrf2,可与小 Maf 蛋白结合,启动下游靶基因转录,对自由基进行全方位清除,达到修复氧化损伤的目的。

2.2 COPD 患者 Nrf2 通路先天受损机制

COPD 患者发病后长期慢性气道炎症可对 Nrf2 通路代偿功能造成损伤,更是导致该患者接受 OLV 操作后氧化损伤加重的根本原因,首先 COPD 发生后炎症持续刺激气道上皮可导致 Keap1 蛋白合成增多,不仅可增强 Nrf2 结合、降解,还可导致 Nrf2 蛋白含量降低;其次机体处于长期炎症状态下可导致激酶通路紊乱,在遇到氧化应激刺激后 Nrf2 入核效率降低,因此无法及时启动抗氧化基因;再者 COPD 患者肺组织内表观遗传修饰改变,可导致 Nrf2 入核,降低保护蛋白转录效率,出现抗氧化蛋白合成不足的问题。此外 COPD 患者体内自由基会持续消耗保护性蛋白,导致通路代偿储备不足,在接受 OLV 操作时可导致机体无法快速代偿二次氧化打击。

3 OLV 围麻醉期 COPD 患者 Nrf2 通路调控异常与氧化应激交互作用

3.1 OLV 抑制受损 Nrf2 通路活性

COPD 发生后机体内 Nrf2 通路本身存在功能缺陷的问题,在接受 OLV 操作时可出现缺氧、机械牵拉、炎症因子释放等问题,加重通路抑制反应。首先萎陷肺缺氧后可导致缺氧诱导因子-1 α 升高,不仅可竞争性抑制 Nrf2 核转位,还可对抗氧化基因的表达进行抑制;而大量释放的促炎因子可上调体内的 Keap1 达,导致 Nrf2 降解加速;此外体内 ROS 过量可对修饰 Nrf2 蛋白进行氧化,不仅可直接降低其于 ARE 的结合能力,还可减少抗氧化蛋白合成量,从而加重肺泡上皮、血管内皮损伤,增加术后低氧、肺部感染、呼吸衰竭等问题发生率。

3.2 Nrf2 通路受损介导氧化应激放大肺损伤的连锁反应

COPD 患者体内 Nrf2 通路功能不足可导致 HO-1、NQO1 的合成量大幅减少,出现抗氧化体系耗竭的问题,加重氧化损伤产物蓄积,出现肺泡上皮凋亡、血管内皮损伤的问题,不仅可导致促炎因子大量释放,还可抑制 Nrf2 通路,上述反映可形成恶性闭环循环,导致 COPD 患者接受单肺通气操作后肺损伤发生率增加。

4 结语与展望

COPD 患者在临床接受单肺通气手术时治疗过程走,围麻醉期的肺组织损伤与氧化应激反应程度密切下你刚刚,结合病理生理发现氧化应激标志物的变化规律可直接反映 Nrf2 信号通路的激活与调控状态,因此可根据具体变化在围术期对肺组织进行精准保护,避免受损的 Nrf2 通路对加剧肺组织的氧化损伤,未来可通过进一步研究明确围麻醉期不同时间点氧化应激反应与 Nrf2 通路活性的关联性,探索激活 Nrf2 通路活性的方案,为临床在围术期针对性保护肺组织提供参考。

参考文献:

- [1] 李爽,纪泽庆,朱叶,等.老年全麻手术患者围术期出现麻醉相关感染危险因素及氧化应激水平变化[J].热带医学杂志,2024,24(7):1012-1015.
- [2] 杨晴,汪孟幻,张抒宇,等.机械通气前焦虑程度对全身麻醉患者氧化应激及低氧血症的影响[J].成都医学院学报,2025,31(2):56-58.
- [3] 苏雨薇,刘永哲,董钰妍,等.右美托咪定对老年患者腹腔镜下根治性肾切除术围术期氧化应激,炎症及急性肾损伤的影响[J].实用药物与临床,2023,26(7):614-619.
- [4] 向继林,诸源江,姚富,等.艾司氯胺酮麻醉诱导对下肢骨折患者围术期应激及不良反应的影响[J].创伤外科杂志,2023,32(011):025.
- [5] 展瑞静,柴颖,宋杰,等.不同麻醉深度对胸腔镜下肺叶切除患者应激状态及炎症介质的影响[J].实用临床医药杂志,2025,28(14):306-308.
- [6] 魏城,刘荣.股神经+坐骨神经联合股外侧皮神经阻滞麻醉对老年下肢骨折手术患者凝血功能,氧化应激和免疫功能的影响[J].检验医学与临床,2025,30(7):216-218.
- [7] 朱肖萌,范飒,康磊,等.超声引导下胸椎旁神经阻滞复合全身麻醉对胸腔镜手术患者的影响及其可能机制[J].实用临床医药杂志,2024,28(14):44-48,53.
- [8] 宋文英,樊龙,黄晶,等.小剂量右美托咪定对老年腹腔镜手术患者围术期心血管反应及应激情况的影响分析[J].现代生物医学进展,2023,17(22):4304-4308.
- [9] 王海霞,刘忠涛,张苗苗.右美托咪定麻醉处理接受肝叶切除术治疗的原发性肝癌患者对肝缺血再灌注损伤的影响分析[J].实用肝脏病杂志,2025,28(1):136-139.
- [10] 戚娟,王珊,张爱荣,等.围手术期应用低剂量艾司氯胺酮对胸腔镜肺癌根治术患者单肺通气相关肺损伤的保护作用[J].临床和实验医学杂志,2026,32(6):666-670.