doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.05.022

单孔腔镜肺叶切除及淋巴结清扫术围手术期应用不同剂量氨溴索对肺癌患者的作用研究 *

李 博 许世广△ 王述民 刘 博 王 通

（中国人民解放军北部战区总医院胸外科 辽宁 沈阳 110016）

摘要 目的：探讨围手术期应用不同剂量氨溴索对行单孔腔镜肺叶切除及淋巴结清扫术的肺癌患者的作用。**方法：**选取本院 2017 年 1 月至 2018 年 12 月期间收治的 124 例肺癌患者作为受试者，结合患者意愿按随机数字表法将受试者分为小剂量组(n=41)、中剂量组(n=41)和大剂量组(n=42)，术前 1d 开始给予氨溴索静脉滴注，术后持续 7d，比较各组患者临床症状、治疗前后的肺功能、炎症因子、T 细胞亚群水平变化及不良反应发生率。**结果：**大剂量组咳痰容易人数所占比例高于小剂量组，痰液稀薄人数所占比例高于中剂量组及小剂量组(P<0.05)。治疗后大剂量组第一秒用力呼吸容积(FEV_1)、FEV_1/ 用力肺活量(FVC)高于中剂量组、小剂量组(P<0.05)。治疗后各组炎症因子水平均高于治疗前，且随着剂量的升高，C 反应蛋白(CRP)、白介素 -6(IL-6)、白介素 -8(IL-8)水平呈降低的趋势(P<0.05)。随着剂量的升高，治疗后的 $CD3^+$、$CD4^+$、$CD4^+/CD8^+$ 均呈升高趋势，$CD8^+$ 呈降低趋势(P<0.05)。各组不良反应发生率比较无统计学差异(P>0.05)。**结论：**肺癌患者行单孔腔镜肺叶切除及淋巴结清扫术围手术期应用 120mg 氨溴索，可加快患者术后恢复，保护患者肺功能，抑制炎症反应，改善患者的免疫功能和临床症状。

关键词：肺癌；单孔腔镜肺叶切除；淋巴结清扫术；氨溴索；剂量

中图分类号：R734.2 **文献标识码：**A **文章编号：**1673-6273(2020)05-901-05

Study on the Effect of Different Doses of Ambroxol on Lung Cancer Patients during Perioperative Period of Single-port Endoscopic Lobectomy and Lymphadenectomy*

LI Bo, XU Shi-guang△, WANG Shu-min, LIU Bo, WANG Tong

(Department of Thoracic Surgery, General Hospital of Northern Theater Command of PLA, Shenyang, Liaoning, 110016, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effect of ambroxol at different doses on lung cancer patients undergoing single-port endoscopic lobectomy and lymphadenectomy during perioperative period. **Methods:** 124 patients with lung cancer who were admitted to our hospital from January 2017 to December 2018 were selected as subjects. The subjects were divided into low dose group (n=41), medium dose group (n=41) and high dose group (n=42) according to the random number table method according to the patients'wishes. Ambroxol was given intravenously 1d before operation, and continued 7d after operation. The changes of clinical symptoms, pulmonary function, inflammatory factors, T lymphocyte subsets before and after treatment and the incidence of adverse reactions in each group were compared. **Result:** The proportion of expectorants in high dose group was higher than that in low dose group, the proportion of sputum thinning was higher than that of medium dose group and low dose group (P<0.05). The first second forced respiratory volume (FEV_1) and FEV_1/forced vital capacity (FVC) in high dose group were higher than those in medium dose group and low dose group after treatment (P<0.05). The levels of inflammatory factors after treatment in each group were higher than those before treatment, and with the increase of dose, the levels of C-reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8) decreased (P<0.05). With the increase of dose, the $CD3^+$, $CD4^+$, $CD4^+/CD8^+$ values after treatment were increased, and the $CD8^+$ value decreased (P<0.05). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions among groups (P>0.05). **Conclusion:** Perioperative application of 120mg ambroxol in patients with lung cancer undergoing single-port endoscopic lobectomy and lymphadenectomy can accelerate the recovery of patients, protect their lung function, inhibit inflammation, and improve their immune function and clinical symptoms.

Key words: Single-port endoscopic lobectomy; Lymphadenectomy; Lung function; Inflammatory factors; Ambroxol; Dose; Lung cancer; T lymphocyte subsets

Chinese Library Classification(CLC): R734.2 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2020)05-901-05

* 基金项目：辽宁省科技厅面上基金项目(20170340741)

作者简介：李博(1985-)，男，硕士，主治医师，研究方向：胸部疾病微创外科治疗，E-mail: doctorli1200@163.com

△ 通讯作者：许世广(1973-)，男，博士，副主任医师，研究方向：胸部疾病微创外科，E-mail: xsg197311@126.com

(收稿日期：2019-06-24 接受日期：2019-07-19)

前言

肺癌是我国常见的恶性肿瘤之一，发病率逐年升高，目前最有效的根治方法仍然是手术切除[1-3]。随着腔镜技术及快速康复理念的发展，腔镜技术对比传统开放手术，具有创伤小、手术视野清晰、术后恢复快等特点[4,5]。而单孔腔镜技术较早期腔镜手术损伤更小，可减少患者术后疼痛及术后并发症的发生。氨溴索作为常见的祛痰药物，广泛应用于呼吸系统疾病，随着药理机制研究的不断深入，发现其还具有抗炎，抗氧化的作用[6,7]。目前，已有关于肺癌术后应用氨溴索抑制炎症，保护肺功能的报道[8,9]，但围手术期对氨溴索的剂量使用尚无相关指导，虽有部分报道肺癌围手术期氨溴索剂量高达 1000 mg 每天，但剂量过大易导致不良反应增加[10]，本研究结合本院经验，选取 30 mg、60 mg、120 mg 相对安全使用剂量，探讨手术期应用不同剂量氨溴索对行单孔腔镜肺叶切除及淋巴结清扫术的肺癌患者的疗效，现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取本院 2017 年 1 月至 2018 年 12 月期间收治的 124 例肺癌患者作为受试者。结合患者意愿，将 124 例肺癌患者按随机数字表法分为小剂量组 41 例、中剂量组 41 例及大剂量组 42 例。各组一般资料比较差异无统计学意义（P>0.05），见表 1。本院伦理委员会已批准本研究。

纳入标准：（1）经影像学、临床诊断及病理活检确诊为非小细胞肺癌；（2）肿瘤局限于单侧肺上叶或下叶，存在手术切除的可能；（3）肿瘤分期处于Ⅰ～Ⅱ期[11]，直径≤ 5 cm；（4）患者肺功能可耐受手术且无手术禁忌证；（5）患者及其家属知情本研究且签署知情同意书。

排除标准：（1）合并肺功能不全；（2）肿瘤存在远处转移，无手术指征者；（3）术前行放化疗或射频治疗术者；（4）未完成肺功能测试者。

表 1 各组患者一般临床资料比较

Table 1 Comparison of general clinical data in each group

Groups	n	Age (yeras)	Gender (male/female)	Body mass index (kg/m^2)	Smoking (n)	Operation time (min)	Tumor size (cm)	Tumor staging (n)	
								Stage I	Stage II
Low dose group	41	51.35± 7.54	20/21	22.15± 3.16	21	166.53± 23.42	3.51± 0.43	24	17
Medium dose group	41	51.52± 5.42	22/19	23.96± 4.12	23	174.53± 19.53	3.41± 0.77	23	18
High dose group	42	50.36± 7.64	22/20	23.18± 4.14	23	175.24± 20.52	3.56± 1.53	26	16
F/x^2		0.561	0.210	3.424	0.210	2.049	0.399	0.292	
P		0.572	0.900	0.034	0.900	0.131	0.671	0.864	

1.2 治疗方式

各组均给予常规治疗，包括抗感染、吸氧、营养支持治疗等。小剂量组：术前 1d 给予盐酸氨溴索（上海勃林格殷格翰药业有限公司，国药准字 H20150469）30 mg，100 mL 0.9%氯化钠注射液配制，每日 2 次，术后持续 7d；中剂量组：术前 1d 给予盐酸氨溴索 60 mg，100 mL 0.9%氯化钠注射液配制，每日 2次，术后持续 7d；大剂量组：术前 1d 给予盐酸氨溴索 120 mg，100 mL 0.9%氯化钠注射液配制，每日 2 次，术后持续 7d。手术方式：患者麻醉后行双腔气管插管，取侧卧位，侧身与水平成 30°，术中保持健侧肺通气。取腋前线第 4/5 肋间行 3~5 cm 切口，腋中线第 7 肋间置入胸腔镜，行标准的肺叶切除淋巴结清扫术，术中充分游离病变所在叶之动、静脉及支气管，先将静脉离断，根据术中情况再将动脉及支气管分别离断，最后行系统淋巴结清扫。

1.3 观察指标

（1）临床症状改善情况[12]：观察各组患者术后 7d 的咳嗽咳痰情况，以无需借助拍背或拍背后，可自行咳痰为容易，拍背后咳痰仍困难为咳痰困难，痰液易流动为稀薄，不易流动为浓稠。（2）肺功能检测：于氨溴索治疗前（治疗前）、术后 7d（治疗后）各组患者给予吹气检测，由同一操作者记录第一秒用力呼吸容积（Forced expiratory volume in one second，FEV_1）、用力肺活量（Forced vital capacity，FVC），计算 FEV_1/FVC。（3）炎症因子检测：所有患者于氨溴索治疗前（治疗前）、术后 7d（治疗后）空腹状态下采取静脉血 5 mL，以 3000 r/min 离心 5 min，离心后留取上清，采用酶联免疫吸附法检测血清中白介素 -6（Interleukin，IL-6）、白介素 -8（Interleukin-8，IL-8）水平；采用免疫胶体金法检测血清中 C 反应蛋白（C reactive protein，CRP）水平，试剂由深圳晶美公司提供，以上所有操作按照试剂盒说明进行。（4）T 细胞亚群检测：于氨溴索治疗前（治疗前）、术后 7d（治疗后）晨间静脉抽血后，选用流式细胞术法检测各组患者 T 细胞亚群（$CD3^+$、$CD4^+$、$CD8^+$）水平变化，计算 $CD4^+/CD8^+$。（5）观察各组患者应用氨溴索后的不良反应发生率，如恶心、呕吐、腹胀、口干等。

1.4 统计学方法

本研究数据均采用 SPSS20.0 软件进行统计分析。计数资料用例数及率（%）表示，组间比较采用 x^2 检验。计量资料用均数± 标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，组间比较采用单因素方差分析 + 多重比较 LSD-t 检验。以 P<0.05 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组术后临床症状比较

大剂量组咳痰容易人数所占比例高于小剂量组，痰液稀薄人数所占比例高于中剂量组及小剂量组（P<0.05）；而中剂量组、小剂量组咳痰容易、痰液稀薄人数所占比例比较无统计学

差异(P>0.05),见表 2。

表 2 各组术后临床症状比较【n(%)】

Table 2 Comparison of clinical symptoms of each group after operation[n (%)]

Groups	Expectoration easy and difficulty		Sputum properties	
	Easy	Difficulty	Thinning	Sticky
Low dose group(n=41)	17(41.46)	24(58.54)	17(41.46)	24(58.54)
Medium dose group(n=41)	25(60.98)	16(39.02)	22(53.66)	19(46.34)
High dose group(n=42)	30(71.43)[a]	12(28.57)	33(78.57)[ab]	9(21.43)
x^2	7.864		12.221	
P	0.020		0.002	

Note: Compared with low dose group, [a]P<0.05; compared with medium dose group, [b]P<0.05.

2.2 各组肺功能检测比较

各组治疗前肺功能比较无统计学差异(P>0.05);治疗后中剂量组、小剂量组 FEV_1/FVC、FEV_1 分别低于治疗前(P<0.05),而大剂量组与治疗前比较无统计学差异(P>0.05);治疗后大剂量组 FEV_1/FVC、FEV_1 高于中剂量组、小剂量组(P<0.05),见表 3。

表 3 各组肺功能检测比较($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Comparison of pulmonary function in each group ($\bar{x}\pm s$)

Groups	FEV_1/FVC(%)		FEV_1(%)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Low dose group(n=41)	85.51± 9.22	78.15± 6.41[a]	83.14± 5.20	77.06± 4.36[a]
Medium dose group(n=41)	84.53± 8.63	80.36± 6.35[a]	82.42± 5.79	79.26± 4.55[a]
High dose group(n=42)	85.13± 9.44	84.42± 7.02[bc]	83.24± 5.57	82.47± 4.51[bc]
F	0.172	15.899	0.301	22.124
P	0.842	0.000	0.740	0.000

Note: Compared with before treatment, [a]P<0.05; compared with low dose group, [b]P<0.05; compared with medium dose group, [c]P<0.05.

2.3 各组炎症因子比较

各组治疗前炎症因子水平比较无统计学差异(P>0.05);治疗后各组炎症因子水平均高于治疗前,且随着剂量的升高,CRP、IL-6、IL-8 水平呈降低的趋势(P<0.05),见表 4。

表 4 各组炎症因子比较($\bar{x}\pm s$)

Table 4 Comparison of inflammatory factors in each group ($\bar{x}\pm s$)

Groups	CRP(mg·L^{-1})		IL-6(μg·L^{-1})		IL-8(μg·L^{-1})	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Low dose group(n=41)	5.73± 2.21	28.26± 7.42[a]	9.35± 3.56	37. 35± 8.27[a]	2.19± 0.13	17.36± 4.63[a]
Medium dose group(n=41)	6.24± 2.13	23.25± 6.25[ab]	10.42± 3.22	33.42± 7.35[ab]	2.20± 0.14	15.37± 3.36[ab]
High dose group(n=42)	5.63± 1.85	19.38± 6.35[abc]	9.53± 4.32	28.25± 5.85[abc]	2.21± 0.14	13.30± 3.63[abc]
F	1.906	29.516	1.586	26.457	0.697	18.421
P	0.151	0.000	0.207	0.000	0.499	0.000

2.4 各组 T 细胞亚群比较

各组治疗前 T 细胞亚群比较无统计学差异(P>0.05);治疗后各组 $CD3^+$、$CD4^+$、$CD4^+/CD8^+$ 值高于治疗前,$CD8^+$ 值低于治疗前(P<0.05);随着剂量的升高,治疗后 $CD3^+$、$CD4^+$、$CD4^+/CD8^+$ 均呈升高趋势,$CD8^+$ 呈降低趋势(P<0.05),见表 5。

2.5 各组不良反应发生率比较

小剂量组出现腹胀 1 例,恶心 1 例,呕吐 2 例,不良反应发生率为 9.76%(4/41);中剂量组出现腹胀 1 例,呕吐 1 例,口干 1 例,不良反应发生率为 7.32%(3/41);大剂量组出现腹胀 1 例,恶心 1 例,呕吐 1 例,口干 2 例,不良反应发生率为 11.90%(5/42);各组不良反应发生率比较无统计学差异(x^2=0.500,P=0.779)。

3 讨论

表 5 各组 T 细胞亚群比较($\bar{x}\pm s$)

Table 5 Comparison of T cell subsets in each group ($\bar{x}\pm s$)

Groups	$CD3^+$(%)		$CD4^+$(%)		$CD8^+$(%)		$CD4^+/CD8^+$	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Low dose group(n=41)	57.21± 6.25	62.40± 3.22[a]	34.67± 4.52	39.35± 4.19[a]	30.35± 5.63	26.53± 3.14[a]	1.14± 0.25	1.48± 0.14[a]
Medium dose group(n=41)	56.13± 6.02	64.35± 4.09[ab]	33.94± 3.63	43.25± 5.24[ab]	31.57± 5.13	23.24± 3.20[ab]	1.08± 0.22	1.86± 0.52[ab]
High dose group(n=42)	55.37 ± 5.35	66.36± 4.13[abc]	35.18± 4.25	45.52± 4.36[abc]	30.78± 5.64	22.15± 1.24[abc]	1.14± 0.34	2.06± 0.41[abc]
F	1.826	15.933	1.362	30.135	0.887	45.393	1.088	34.742
P	0.164	0.000	0.259	0.000	0.414	0.000	0.339	0.000

Note: Compared with before treatment, [a]$P<0.05$; compared with low dose group, [b]$P<0.05$; compared with medium dose group, [c]$P<0.05$.

随着腔镜技术的普及,部分肺叶切除已由传统的开放术式转向腔镜手术,而近年来更是由三孔切口渐渐变为单孔切口,部分研究显示[13,14],单孔腔镜也能达到三孔腔镜手术相同的效果,且手术创伤更小,对比传统开放手术和三孔手术,单孔手术具有以下优势,(1)创伤小,且可减少神经及胸背部肌肉损伤,符合快速康复理念;(2)手术去视野与手术器械处于相近平面,可为手术提供类似传统开放的手术环境,利于操作;(3)切口两端或肋骨上缘可提供支点,减低肋间神筋损伤的可能性,减轻术后疼痛;(4)且行单孔腔镜肺叶切除术的患者住院时间较少,节省患者住院费用[15-17]。

虽然随着单孔腔镜的应用,可降低术中损伤,但部分性肺叶切除的患者多为老年人,术前即有可能存在肺功能受损,术后由于部分肺切除,仍可能出现肺不张、肺炎、急性呼吸衰竭等并发症[18-20],其可能的机制是:(1)肺表面活性物质减少;(2)术后粒细胞活化,释放炎症物质;(3)呼吸道分泌物增加,小气道狭窄,通气功能受损。氨溴索还与部分抗生素存在协同作用,所以围手术期大剂量使用氨溴索,可促进肺泡细胞合成表面活性物质,减少术后肺不张及肺水肿,减少中性粒细胞炎症因子释放,降低氧自由基对肺泡的损伤,减少术后急性呼吸窘迫综合征的发生率。

分析结果,可发现随着氨溴索剂量的增大,患者术后咳嗽咳痰情况明显较好,患者临床症状好转,治疗后的肺功能情况得到改善,提示围手术期使用大剂量的氨溴索可促进术后患者肺功能恢复,其可能的机制是盐酸氨溴索是临床上常用的祛痰药物之一,其不仅具有稀释痰液的作用,大剂量使用还具有保护肺功能的作用,氨溴索还可提高胆碱磷脂酰转移酶活性,抑制巨噬细胞溶酶体内磷脂酶 A 的活性,使其对磷脂的降解作用减弱[21,22],防止术后出现肺不张等并发症。这与王少强[23]等人的研究结果相似。CRP、IL-6、IL-8 等炎症因子治疗后也随着氨溴索剂量的增加,呈逐渐降低的趋势,提示氨溴索可能存在抑制炎症反应的作用。氨溴索可抑制中性粒细胞活化,减少炎症因子的释放,包括组胺、白三烯等[24-26],氨溴索还可促进谷胱甘肽合成,使肺组织免受氧自由基的损伤[27,28]。李卓隽等[29]研究发现,随着氨溴索剂量的增加,炎症因子水平下降明显,不同剂量组之间存在明显差异,与本研究结果类似。治疗后的大剂量组的 $CD3^+$、$CD4^+$、$CD4^+/CD8^+$ 值高于同期中小剂量组,提示氨溴索可以加快患者免疫能力恢复,氨溴索联合抗生素使用,可增强抗生素效用,降低术后感染的发生率,使患者免疫功能迅速恢复[30]。各组之间的不良反应发生率无统计学差异,提示大剂量氨溴索应用在肺切除围手术期是安全可行的。

本研究虽提示围手术期使用大剂量氨溴索可使患者近期获益,但尚未研究围手术期大剂量氨溴索能否使患者复发率降低,远期疗效还有待考察,且本研究局限于早期肺癌,对中晚期肺癌及单侧肺切除等大面积切除尚待进一步研究。

综上所述,120 mg 氨溴索在单孔腔镜肺叶切除及淋巴结清扫术围手术期应用,可保护肺功能,减少炎症因子的释放,提高免疫力,改善患者临床症状,加快患者恢复,且安全可靠。

参 考 文 献(References)

[1] Comacchio GM, Monaci N, Verderi E, et al. Enhanced recovery after elective surgery for lung cancer patients: analysis of current pathways and perspectives[J]. J Thorac Dis, 2019, 11(Suppl 4): S515-S522

[2] Toubat O, Farias AJ, Atay SM, et al. Disparities in the surgical management of early stage non-small cell lung cancer: how far have we come[J]. J Thorac Dis, 2019, 11(Suppl 4): S596-S611

[3] Kozub M, Gachewicz B, Kasprzyk M, et al. Impact of smoking history on postoperative complications after lung cancer surgery-a study based on 286 cases [J]. Kardiochir Torakochirurgia Pol, 2019, 16(1): 13-18

[4] Suzuki S, Kohno T, Fujimori S, et al. Indication and Results of 3-port Thoracoscopic Limited Resection for Lung Cancer [J]. Kyobu Geka, 2019, 72(1): 38-44

[5] Liang H, Liang W, Lei Z, et al. Three-Dimensional Versus Two-Dimensional Video-Assisted Endoscopic Surgery: A Meta-analysis of Clinical Data[J]. World J Surg, 2018, 42(11): 3658-3668

[6] Kardos P, Beeh KM, Sent U, et al. Characterization of differential patient profiles and therapeutic responses of pharmacy customers for four ambroxol formulations [J]. BMC Pharmacol Toxicol, 2018, 19 (1): 4

[7] Kern KU, Schwickert-Nieswandt M, Maihöfner C, et al. Topical Ambroxol 20% for the Treatment of Classical Trigeminal Neuralgia - A New Option? Initial Clinical Case Observations [J]. Headache, 2019, 59(3): 418-429

[8] 虞桂平, 黄斌, 陈国强, 等. 氨溴索对老年食管癌患者开胸术后肺功能的保护作用及其机制 [J]. 中华胸心血管外科杂志, 2013, 29(11): 703-704

[9] 聂磊, 杨劲松, 刘一骐. 盐酸氨溴索预防体外循环术后急性肺损伤

的作用与机制[J]. 广东医学, 2010, 31(18): 2367-2369

[10] 庞晓明, 司继刚. 氨溴索超说明书剂量临床应用现状[J]. 儿科药学杂志, 2018, 24(4): 63-65

[11] 陈炎, 陈亚蓓, 陶荣芳.《CSCO 原发性肺癌诊疗指南 2016》非小细胞肺癌治疗内容介绍[J]. 中国实用内科杂志, 2017, 37(S1): 35-37

[12] 徐广文, 熊燃, 吴汉然, 等. 单孔和三孔胸腔镜手术对肺癌患者术后近期生活质量影响的比较研究 [J]. 中华外科杂志, 2018, 56(6): 452-457

[13] Mu JW, Gao SG, Xue Q, et al. A propensity matched comparison of effects between video assisted thoracoscopic single-port, two-port and three-port pulmonary resection on lung cancer[J]. J Thorac Dis, 2016, 8(7): 1469-1476

[14] 李彩伟, 徐美青, 徐广文, 等. 单孔与三孔胸腔镜肺部手术后急慢性疼痛的对比研究[J]. 中国肺癌杂志, 2018, 21(4): 279-284

[15] 程宇, 尹晓清, 程良昊, 等. 单孔电视胸腔镜肺叶切除术治疗早期肺癌的效果及对血清 EGFR、VEGF 水平及免疫功能的影响[J]. 现代生物医学进展, 2018, 18(4): 725-728, 782

[16] Ji C, Xiang Y, Pagliarulo V, et al. A multi-center retrospective study of single-port versus multi-port video-assisted thoracoscopic lobectomy and anatomic segmentectomy [J]. J Thorac Dis, 2017, 9 (10): 3711-3718

[17] Liu Z, Yang R, Shao F. Comparison of Postoperative Pain and Recovery between Single-Port and Two-Port Thoracoscopic Lobectomy for Lung Cancer[J]. Thorac Cardiovasc Surg, 2019, 67(2): 142-146

[18] Gonzalez-Rivas D, Kuo YC, Wu CY, et al. Predictive factors of postoperative complications in single-port video-assisted thoracoscopicanatomical resection: Two center experience [J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(40): e12664

[19] Li X, Wang X, Zhang H, et al. Unilateral single-port thoracoscopic surgery for bilateral pneumothorax or pulmonary bullae [J]. J Cardiothorac Surg, 2019, 14(1): 71

[20] Han KN, Kim HK, Choi YH. Midterm outcomes of single port thoracoscopic surgery for major pulmonary resection [J]. PLoS One, 2017, 12(11): e0186857

[21] 肖宏涛, 田社民, 魏莹, 等. 乌司他丁联合大剂量氨溴索对重度烧伤患者肺功能及氧化应激的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2017, 27 (15): 110-114

[22] Wang Y, Lu J, Li T, et al. Investigation of a potential drug-drug interaction between salbutamol and ambroxol and bioequivalence of a new fixed-dose combination containing these two drugs in healthy Chinese subjects[J]. Int J Clin Pharmacol Ther, 2018, 56(5): 247-254

[23] 王少强. 短期大剂量盐酸氨溴索对老年肺癌围术期肺损伤的保护作用[D]. 中南大学, 2012

[24] Takeda K, Miyahara N, Matsubara S, et al. Immunomodulatory Effects of Ambroxol on Airway Hyperresponsiveness and Inflammation[J]. Immune Netw, 2016, 16(3): 165-175

[25] Yoshida S, Yokohira M, Yamakawa K, et al. Effects of the expectorant drug ambroxol hydrochloride on chemically induced lung inflammatory and neoplastic lesions in rodents [J]. J Toxicol Pathol, 2018, 31(4): 255-265

[26] Magalhaes J, Gegg ME, Migdalska-Richards A, et al. Effects of ambroxol on the autophagy-lysosome pathway and mitochondria in primary cortical neurons[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 1385

[27] Wang W, Yu J, He Y, et al. Ambroxol inhibits mucoid conversion of Pseudomonas aeruginosa and contributes to the bactericidal activity of ciprofloxacin against mucoid P. aeruginosa biofilms [J]. APMIS, 2016, 124(7): 611-618

[28] Deretic V, Timmins GS. Enhancement of lung levels of antibiotics by ambroxol and bromhexine [J]. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2019, 15(3): 213-218

[29] 李卓隽, 王晓强, 苑振飞. 不同剂量氨溴索对肺癌术后患者肺功能、心肌酶谱及炎症因子的影响 [J]. 国际呼吸杂志, 2018, 38(4): 256-261

[30] 户安喜. 胸腔镜下肺叶切除术联合氨溴索治疗肺癌对其血清中 IL-6 水平及外周血淋巴细胞免疫活性的影响[J]. 中国合理用药探索, 2017, 14(11): 44-46

(上接第 847 页)

[26] Dolasia K, Bisht M K, Pradhan G, et al. TLRs/NLRs: Shaping the landscape of host immunity[J]. Int Rev Immunol, 2018, 37(1): 3-19

[27] Arbour N C, Lorenz E, Schutte B C, et al. TLR4 mutations are associated with endotoxin hyporesponsiveness in humans [J]. Nature Genetics, 2000, 25(2): 187-191

[28] Panneerselvam P, Ding J L. Beyond TLR Signaling-The Role of SARM in Antiviral Immune Defense, Apoptosis & Development [J]. Int Rev Immunol, 2015, 34(5): 432-444

[29] Cruz-Zarate D, Cabrera-Rivera G L, Ruiz-Sanchez B P, et al. Innate Lymphoid Cells Have Decreased HLA-DR Expression but Retain Their Responsiveness to TLR Ligands during Sepsis [J]. J Immunol, 2018, 201(11): 3401-3410

[30] Neal M D, Leaphart C, Levy R, et al. Enterocyte TLR4 mediates phagocytosis and translocation of bacteria across the intestinal barrier [J]. Journal of Immunology, 2006, 176(5): 3070-3079