

肢体缺血预处理联合预先单肺通气对PPCs的影响 —基于食管癌根治术患者

陈 静

长沙市第一医院 湖南长沙 410000

摘 要: 食管癌根治术患者术后肺部并发症的发生率较高, 约20%–50%, 是影响患者术后康复的首要病因。多种因素, 特别是单肺通气麻醉, 引起机体大量的氧自由基及炎症因子的释放, 导致了肺损伤, 是引起肺部并发症的重要因素之一。既往在肺癌根治术中, 采用肢体缺血预处理, 能一定程度预防肺损伤, 但是否能减少食管癌术后肺部并发症尚不清楚。有报道显示预先单肺通气, 能够提高肺萎陷效果, 减少术中对肺挤压等, 能改善术中氧合, 减轻肺炎反应, 但是否能减少肺部并发症尚不清楚。另有文献报道预处理联合后处理, 在器官(心、肝、肾等)保护中显示出较好的作用, 提示联合预处理优于单一预处理。但联合预处理用于肺保护的研究, 特别是应用于预防或减少食管癌术后肺部并发症的研究较少。

关键词: 食管癌; 急性肺损伤; 肢体缺血预处理; 术后肺部并发症; 单肺通气; 肺保护

近年来, 虽然胸部肿瘤外科、麻醉技术以及重症医学都有了长足的发展与进步, 但行食管癌根治术患者, 术后肺部并发症的发生率仍然较高。食管癌手术后导致肺部并发症的病因复杂, 目前认为与病人自身因素、手术相关因素、麻醉因素有关, 特别是在胸部手术阶段时采用的单肺通气麻醉, 这是一种非生理性通气方式。单肺通气期间可引起机体多方面的病理生理的变化, 通气侧肺因过度通气, 可能激活了炎性因子, 而非通气侧肺因相对缺氧、缺血则产生了大量氧自由基, 这些因素易导致肺损伤, 是发生术后肺部并发症的基础。目前, 相关临床研究提示肢体缺血预处理能够有效降低肺组织因缺血再灌注引起的炎症因子水平。本研究旨在探讨术前肢体缺血预处理联合预先单肺通气是否能减少食管癌根治术患者术后肺部并发症的发生, 研究的主要观察指标是术后肺部并发症发生率, 并通过术中中和术后第1、3、5、7天的炎性因子IL-6、IL-8、IL-10、血气分析的检测, 探讨其可能的机制, 为食管癌术中肺保护, 减少术后并发症提供方法。

作者简介: 陈静(1995.11), 女, 汉族, 湖南岳阳, 医师, 硕士研究生, 长沙市第一医院, 研究方向: 围术期肺保护策略。

一、材料与方法

1. 试验对象

入组标准: ASA I ~ II级; 年龄18 ~ 75岁; 择期微创食管癌手术治疗(胸腔镜-腹腔镜-左颈吻合); 无认知功能障碍。排除标准: 患有外周血管性疾病或血液系统疾病; 重要脏器功能不全(EF<50%, 转氨酶、胆红素、血肌酐超过参考值上限2倍); 术中无法实施单肺通气。剔除标准: 术后外科并发症, 如出血、吻合口漏等或需再次手术者; 未按照试验设计完成试验干预者。

2. 试验方案

按照入组标准与排除标准筛选入组病例, 并与患者或其家属签署知情同意书。术前访视时获得入组编号, 用随机方法将病人分为试验组或对照组。所有患者均选取于胸外科同一治疗组, 按照标准术前评估、术前准备及术后治疗规范实施, 手术主刀均由同一名外科医师完成。所有患者的麻醉过程均由同一名麻醉医师完成。所有患者术前戒烟至少两周, 呼吸运动至少三天。本实验采用单盲法, 病人和手术医生以及病房医生、护士处于盲态, 麻醉医生不处于盲态。

(1) 预处理方法

试验组: 联合预处理。包括: 1) 肢体缺血预处理: 麻醉诱导后插入双腔管, 对位良好后, 在切皮手术开始前在右下肢绑电动止血带, 予以充气至压力达到30kPa(225mmHg), 维持5分钟, 放气至0kPa维持5分钟, 进

行3个循环；2) 预先单肺通气：插入双腔管对位良好后，在平卧位下，手术开始前，夹闭连通双腔管手术侧支气管的接头（右侧支气管），行左肺单肺通气5分钟，然后恢复双肺通气5分钟，循环3次。预先单肺通气与肢体缺血预处理同时进行。

对照组：1) 行假远端肢体缺血预处理，即麻醉诱导后切皮前右下肢绑电动止血带，无充气，持续5分钟，进行3个循环。2) 不进行单肺通气预处理

(2) 麻醉方法

麻醉诱导前无禁忌症者予肌注抗胆碱药阿托品0.3-0.5mg，抑制腺体分泌。予以咪达唑仑3mg、顺式阿曲库铵0.3mg/kg、依托咪酯0.3mg/kg联合丙泊酚1.0mg/kg、舒芬太尼0.3 μ g/kg。插管后纤支气管镜定位。术中连续监测心电图、心率、脉搏氧饱和度、无创血压、有创动脉压、中心静脉压、麻醉呼吸机参数、尿量等，必要时加项检测。麻醉维持用药：七氟烷0.6MAC，瑞芬太尼0.05-0.2 μ g/kg/min、丙泊酚2-5mg/Kg/h，顺式阿曲库铵7mg/h，根据具体情况进行调整。根据术中情况进行个体化液体管理，维持适当的麻醉深度，维持血压在正常血压20%范围内波动；维持SPO₂尽量不低于95%；血红蛋白如低于80g/L，需予以输注血制品。通气方法：两组均采用个体化保护性单肺通气策略及肺复张策略。术后镇痛：术后常规留置静脉镇痛泵。采用罗哌卡因肋间神经阻滞镇痛复合静脉镇痛。术后随访评估患者疼痛情况采用视觉模拟疼痛评分。

(3) 观察指标

主要指标：术后肺部并发症（PPCs）发生率。每名患者术后连续随访7天，记录术后胸片、血气、体温等各项检查，与管床医生一起诊断肺部并发症是否发生与否。次要指标：记录各观察时点T1（术前）、T2（单肺通气10min）、T3（双肺通气10min）、T4（术后第1天）、T5（术后第3天）、T6（术后第5天）、T7（术后第7天）血清中细胞因子IL-6、IL-8、IL-10水平，记录T1、T2、T3时点血氧、血氧分压、二氧化碳分压和氧合指数指标及血流动力学各项指标。

(4) 统计学方法

运用SPSS 20.0统计软件进行数据整理和分析。计数资料用频数（%）表示，计量资料用均数 \pm 标准差（mean \pm SD）表示，符合正态分布的资料用t检验，不符合正态分布的资料采取非参数检验中的Wilcoxon检验，计数资料用X²检验，组间比较采用重复测量的方差分

析，以P<0.05为差异有统计学意义。

二、结果

1. 一般资料

试验组与对照组术前一般资料包括年龄、身高、性别、体重、BMI、ASA分级、吸烟饮酒情况、术前合并症如高血压、糖尿病、心脏疾病、术前放化疗、术前贫血情况、术前肺功能指标如FVC、FEV1、FEV1/FVC以及肿瘤分期均无明显差异（p>0.05）。

(1) 术中相关资料

所有患者麻醉诱导后双腔气管内插管成功，肺隔离后未出现单肺通气困难，术中肺萎陷程度满意。两组患者术中OLV时间、总手术时间、MAP、心率、出血量、输血情况、补液量、尿量和血管活性药物使用情况无显著差异（p>0.05）。

2. 主要观察指标

术后肺部并发症发生率：本研究中的PPCs是食管癌术后，主要包括：肺部炎症、低氧血症、ARDS、肺不张。试验组术后低氧血症发生率低于对照组，两组比较有统计学差异（p=0.045，P<0.05）。两组术后肺部炎症、ARDS、肺不张的发生率无统计学差异（p>0.05），两组术后肺部并发症总发生率无统计学差异（28% vs 36%，p>0.05）。具体见表2-1。

表2-1 两组术后肺部并发症发生率比较

	Group A (n=52)	Group B (n=52)	Pvalue
Pulmonary inflammation	8 (15%)	6 (12%)	0.564
Hypoxemia	2 (4%)	5 (10%)	0.045**
ARDS	2 (4%)	2 (4%)	1.000
Atelectasis	4 (8%)	5 (10%)	0.405
Number of PPCs	14 (27%)	16 (31%)	0.417

注：**两组间比较，P<0.05，有统计学差异。

3. 次要观察指标

(1) 术中血气指标水平

两组患者在T1、T2、T3观察时点的SPO₂、PaO₂、PaCO₂水平均无显著性差异（P>0.05）。两组患者术前氧合指数无差异，Group A在T2、T3后OI水平显著高于Group B，且有统计学差异（P<0.05）。

(2) 炎症因子IL-6、IL-8、IL-10水平

试验组与对照组在术前的IL-6、IL-8、IL-10水平比较无显著差异（p>0.05）。两组单肺通气后IL-6显著升高，A组术后第1天达峰值，B组术后第3天达峰值，且

表2-2 血清中IL-6、IL-8、IL-10的变化

	IL6 (pg/ml)		IL8 (pg/ml)		IL10 (pg/ml)	
	Group A	Group B	Group A	Group B	Group A	Group B
T1	45.92 ± 6.71	38.82 ± 7.02	32.01 ± 7.52	21.80 ± 6.98	15.91 ± 6.73	15.17 ± 6.74
T2	86.37 ± 6.79	87.08 ± 7.61	62.30 ± 7.85	70.49 ± 16.62	20.29 ± 7.19	19.46 ± 6.17
T3	104.12 ± 5.80	107.82 ± 8.02*	85.34 ± 8.28*	98.09 ± 8.24*	30.56 ± 7.02**	23.44 ± 6.10*
T4	114.88 ± 5.70**	131.16 ± 7.39*	96.20 ± 7.94**	113.45 ± 8.51*	45.58 ± 7.33**	28.08 ± 6.50*
T5	100.65 ± 6.06**	148.72 ± 6.93*	71.11 ± 12.49**	99.91 ± 8.53*	50.34 ± 7.38**	31.74 ± 5.98*
T6	80.84 ± 9.07**	132.16 ± 7.71*	43.97 ± 10.65**	78.71 ± 10.03*	47.84 ± 8.10**	34.49 ± 6.52*
T7	59.55 ± 8.34**	115.42 ± 9.14*	29.68 ± 9.82	59.75 ± 9.68	40.93 ± 9.35	36.93 ± 6.19

*与同组T1比较, P<0.05; **与对照组同时间点比较, P<0.05。

A组峰值较B组低,在术后1、3、5、7天A组IL-6水平均显著低于B组(p<0.05)。IL-8水平在单肺通气后显著上升,在术后第1天达峰值,术后第1、3、5天A组IL-8水平均低于B组,且有统计学意义(p<0.05)。与IL-6、IL-8水平的变化不同,IL-10水平在整个观察时点内逐渐升高,A组单肺通气后IL-10水平高于B组,且在术中双肺通气后、术后第1、3、5天两组间IL-10水平有统计学差异(p<0.05)。具体见表2-2。

三、讨论

单肺通气是胸外科手术麻醉中常用的通气技术。它是指通过一侧肺的通气来维系机体所需的气体交换和氧合,保证机体氧供。单肺通气广泛应用在胸科手术中原因在于单肺通气可防止手术侧肺产生的分泌物进入通气侧肺,避免通气侧气道的堵塞或交叉感染的产生。但是OLV期间会导致一系列病理生理改变,引起机体全身或局部的炎症反应,导致ALI。目前认为OLV引起ALI的机制主要为缺血缺氧性肺损伤及机械性肺损伤。通气侧肺的过度通气及萎陷肺缺血缺氧再灌注,引起机体大量的氧自由基及炎症因子的释放,不仅会导致萎陷肺损伤,对通气肺及远处脏器也会产生损伤。在单肺通气期间,氧自由基的释放会加重炎症因子的释放,可能与肺泡上皮细胞和血管内皮细胞的损伤有关。OLV时为了维持机体氧合,通气侧肺往往过度通气,气道压力显著高于双肺通气时,可导致压力伤或容积伤,恢复双肺通气时萎陷肺的肺泡萎缩复张而引起急性肺损伤。此外,外科操作可能会牵拉、压迫到体内脏器如肺脏、心脏等,也可导致ALI。在OLV期间,体内缺氧性肺血管收缩激活,HPV可以减少肺内分流,维持机体的氧合,并减轻了低氧血症,但是HPV在体内作用有限,且易受到麻醉药物

的影响,当恢复双肺通气后,由于肺通气膨胀,导致肺水肿,进一步加重肺损伤。

肢体缺血预处理的概念于1993年首次被Przyklenk等人^[1]提出,随后国内外多项研究表明,LIPC在心脏、肾脏、肝脏、肺脏等缺血再灌注损伤研究中,被证明是有效的保护措施。针对肺保护方式的研究,近年来提出了预先单肺通气的方式,研究发现单肺通气预适应可改善术中及术后的氧合功能,能提高肺萎陷效果,减少术中对肺挤压等,并抑制或减轻炎症反应的发生,对肺的缺血再灌注起到保护作用。

本研究是一项前瞻性随机对照研究,以微创食管癌根治术患者为研究对象,通过联合使用肢体缺血预处理和预先单肺通气,观察患者术后肺部并发症的发生情况,结果显示肢体缺血预处理联合预先单肺通气可改善食管癌根治术患者术中氧合,减少术后低氧血症的发生率,可能与其减轻机体炎症反应,增加机体的抗炎作用有关;而对肺部炎症、ARDS、肺不张等PPCs无影响,对患者术后住院时间以及ICU停留时间亦无影响。本研究与既往肢体缺血预处理及预先单肺通气应用于胸科手术的临床研究比较,在研究对象和研究方法上均不同。本研究以微创食管癌患者为研究对象,并且既往研究中均采用单一肺保护措施,本项研究采用LIPC联合预先单肺通气。

目前认为肢体缺血预处理的可能机制有腺苷学说、蛋白激酶C激活学说、能量代谢学说、通道学说等,并与炎症因子TNF-α、IL-6、IL-8、IL-10等密切相关^[2]。本研究测定了经典的炎症因子IL-6、IL-8、IL-10的水平,IL-6、IL-8是反应机体炎症反应高低的指标,与机体炎症反应高低成正比;IL-10是一种抑炎因子,抑制机体

内炎症相关组织释放炎性因子如巨噬细胞和单核细胞等。本项研究中,单肺通气后两组患者的IL-6、IL-8、IL-10水平均较术前上升,由此可见单肺通气后两组出现了程度不一的炎症反应;试验组促炎因子IL-6、IL-8的水平显著低于对照组,IL-10水平显著高于对照组,提示通过预处理后,机体的炎症反应减轻。LIPC可通过多种机制发挥作用,一种可能是LIPC可使Nrf2核移位增加,mRNA水平增加,增加抗氧化酶的表达^[3];另一种可能是通过抑制内皮素-1来减少或消除氧自由基的产生,降低中性粒细胞的活化,对全身炎症反应起调节作用。

综上所述,肢体缺血预处理联合预先单肺通气可减轻机体炎症反应,改善食管癌根治术患者术中氧合,减少术后低氧血症的发生,可能与抑制促炎因子IL-6、IL-8的释放和促进抗炎因子IL-10的释放,增加机体的抗炎作用有关,但是肢体缺血预处理联合预先单肺通气对肺部炎症、ARDS、肺不张等术后肺部并发症无影响。

预处理的效果受多重因素的影响,因此肢体缺血预处理及预先单肺通气在胸外科手术的应用有待更多的探讨。

参考文献

[1]K. Przyklenk, B. Bauer, M. Ovize, et al. Regional ischemic 'preconditioning' protects remote virgin myocardium from subsequent sustained coronary occlusion[J]. Circulation,1993,87(3):893-899.

[2]E. Farrokhnia, J. Makarem, Z. H. Khan, et al. The effects of prostaglandin E1 on interleukin-6, pulmonary function and postoperative recovery in oesophagectomised patients[J]. Anaesth Intensive Care,2009,37(6):937-943.

[3]Hausenloy Derek J, Tsang A, Mocanu Mihaela M, et al. Ischemic preconditioning protects by activating prosurvival kinases at reperfusion.[J]. American journal of physiology. Heart and circulatory physiology,2005,288(2).

