

· 临床研究 ·

肺保护性通气策略对胸腔镜下肺癌根治术患者免疫功能的影响

胡继成 柴小青 王迪 疏树华

【摘要】 目的 观察肺保护性通气策略对胸腔镜下肺癌根治术患者免疫功能的影响。方法 择期于全麻下行胸腔镜下肺癌根治术患者 60 例,男 47 例,女 13 例,年龄 35~64 岁,BMI 18~29 kg/m²,ASA I 或 II 级,随机分为两组:保护性机械通气组(P 组)和传统机械通气组(C 组),每组 30 例。两组均采用容量控制通气模式,保护性机械通气参数:双肺通气时 V_T 8 ml/kg,RR 12~14 次/分;单肺通气时 V_T 6 ml/kg,RR 14~16 次/分,单肺通气期间设定 PEEP 5 cmH₂O。分别于麻醉诱导前(T₀)、术毕(T₁)、术后 24 h(T₂)、术后 72 h(T₃)采集外周静脉血样,采用流式细胞仪检测外周血 T 淋巴细胞亚群(CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺)、NK 细胞数量,计算 CD4⁺/CD8⁺ 比值。结果 与 T₀ 时比较,T₁ 和 T₂ 时两组 CD3⁺、CD4⁺ 和 NK 细胞明显减少,CD4⁺/CD8⁺ 明显降低(P<0.05)。与 P 组比较,T₁ 和 T₂ 时 C 组 CD3⁺、CD4⁺ 和 NK 细胞明显减少,CD4⁺/CD8⁺ 明显降低(P<0.05)。与 T₀ 时比较,T₃ 时 C 组 CD3⁺、CD4⁺ 和 NK 细胞明显减少,CD4⁺/CD8⁺ 明显降低(P<0.05),P 组 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 和 NK 细胞差异无统计学意义。结论 与传统机械通气相比,肺保护性通气策略可减轻胸腔镜下肺癌根治术患者围术期 T 淋巴细胞亚群和 NK 细胞水平下降的程度,减轻术后细胞免疫功能的抑制,细胞免疫功能恢复更快。

【关键词】 肺保护性通气;机械通气介导肺损伤;免疫功能;肺癌

Perioperative use of lung protective ventilation strategy on immune function in patients undergoing thoracoscopic radical resection of lung cancer HU Jicheng, CHAI Xiaoqing, WANG Di, SHU Shuhua. Department of Anesthesiology, Affiliated Provincial Hospital, Anhui Medical University, Hefei 230001, China

Corresponding author: CHAI Xiaoqing, Email: xiaoqingchai@163.com

【Abstract】 Objective To evaluate the lung protective ventilation strategy on immune function in patients undergoing radical resection of lung cancer. **Methods** Sixty patients undergoing thoracoscopic radical resection of lung cancer, 47 males and 13 females, aged 35 - 64 years, BMI 18 - 29 kg/m², falling into ASA physical status I or II, were randomly divided into 2 groups with 30 cases in each: conventional mechanical ventilation (group C), protective mechanical ventilation group (group P). Volume-controlled ventilation was performed in the 2 groups. Protective mechanical ventilation mode was set up as follows: tidal volume (V_T) 8 ml/kg and respiratory rate (RR) 12-14 breaths/min during two-lung ventilation (TLV); V_T 6 ml/kg, PEEP 5 cmH₂O and RR 14-16 breaths/min during one-lung ventilation (OLV). Before induction of anesthesia (T₀), at the end of surgery (T₁), 24 h after surgery (T₂), 72 h after surgery (T₃), blood samples were taken from the central venous for determination of peripheral T lymphocyte subsets CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ and NK cell. The CD4⁺/CD8⁺ ratio was also calculated. **Results** Compared with T₀, the percentage of CD3⁺, CD4⁺, NK cell and the CD4⁺/CD8⁺ ratio was significantly decreased at T₁ and T₂ in both groups (P<0.05). Compared with group P, the percentage of CD3⁺, CD4⁺, NK cell and the CD4⁺/CD8⁺ ratio was significantly lower in the group C at T₁ and T₂ (P<0.05). Compared with T₀, there was no significant difference at T₃ with respect of the percentage of CD3⁺, CD4⁺, NK cell and the CD4⁺/CD8⁺ ratio in the group P while those parameters still lower at T₃ in the group C (P<0.05). **Conclusion** Perioperative use of lung protective ventilation strategy could not only alleviate the immune suppression but also make the immune function recover faster in patients undergoing thoracoscopic elective radical resection of lung cancer.

DOI: 10.12089/jca.2019.01.002

基金项目:国家自然科学基金青年项目(81503080);安徽省自然科学基金青年项目(1608085QH210);吴阶平医学基金会临床科研专项资助基金(320.6750.16166);安徽省重点研究与开发计划项目(1804h08020286)

作者单位:230001 合肥市,安徽医科大学附属省立医院麻醉科

通信作者:柴小青,Email: xiaoqingchai@163.com

【Key words】 Lung protective ventilation strategy; Ventilator-induced lung injury; Immune function; Lung cancer

手术治疗会抑制患者的免疫功能,而且会导致各种并发症,比如感染、肿瘤转移等,此外,手术过程中麻醉方法和麻醉药物也会影响免疫功能^[1]。其中,术中长时间机械通气会导致机械通气介导的肺损伤(ventilator-induced lung injury, VILI),引起促炎因子释放,严重可引起多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)^[2]。国内外研究表明,应用传统机械通气策略后会产生明显的术后免疫功能抑制^[3]。肺保护性通气策略是近几年提出的新的通气策略,但其对于肺癌根治术患者的免疫功能影响有待探讨。本研究拟观察肺保护性通气对于肺癌根治术患者术后免疫功能的影响,为临床提供参考。

资料与方法

一般资料 本研究已获本院伦理委员会批准(20150162),患者签署知情同意书。选择择期于全麻下行胸腔镜下肺癌根治术患者,性别不限,年龄 35~64 岁, BMI 18~29 kg/m², ASA I 或 II 级。排除标准:术前合并严重心、脑、肾疾病,术前已经接受放疗,术前合并肺部感染、肺结核等,术前服用免疫抑制剂等,术中输血,凝血功能异常,手术时间 < 2 h。采用随机数字表法将患者分为两组:肺保护性通气组(P 组)和传统通气组(C 组)。

麻醉方法 患者术前肺功能检查无明显异常,意识清楚。常规术前准备,术前 30 min 静脉注射盐酸戊乙奎醚 0.5 mg。患者入室后先经鼻导管吸氧,开放上肢非术侧外周静脉通路,监测 ECG、NIBP、SpO₂、HR、鼻咽温和 Narcotrend 数值。在局麻下行非术侧桡动脉穿刺并置管监测有创血压,然后在局麻超声引导下术侧颈内静脉穿刺并置管监测 CVP,维持 CVP 5~10 cmH₂O。麻醉诱导:依次静脉注射咪达唑仑 0.05 mg/kg、依托咪酯 0.2 mg/kg、舒芬太尼 0.4 μg/kg 和罗库溴铵 0.8 mg/kg,待麻醉满意后,经可视喉镜置入左侧双腔支气管导管,用纤维支气管镜定位后,接 A5 型麻醉机行机械通气,两组均采用容量控制通气模式,在改变体位后用纤维支气管镜再次定位双腔管位置是否合适。C 组通气参数:双肺通气时 V_T 10 ml/kg, RR 10~12 次/分;单肺通气时 V_T 8 ml/kg, RR 13~16 次/分。P 组通气参数:双肺通气时 V_T 6 ml/kg, RR 14~16 次/分;单

肺通气时 V_T 6 ml/kg, RR 14~16 次/分。单肺通气期间设定 PEEP 5 cmH₂O, I:E 1:2, FiO₂ 100%, 氧流量 1~2 L/min;维持 P_{ET}CO₂ 35~45 mmHg。麻醉维持:靶控输注(TCI)丙泊酚和瑞芬太尼,血浆靶浓度分别维持在 2~4 mg/ml 和 2~4 ng/ml,根据动脉血压调节丙泊酚、瑞芬太尼用量及术中输液速度,维持动脉压波动幅度不超过术前的 20%。在切皮前静脉注射舒芬太尼 0.2 μg/kg,间断静脉注射顺苯磺酸阿曲库铵 0.05 mg/kg,维持 Narcotrend 指数 37~64,术中静脉输注复方乳酸钠 6 ml·kg⁻¹·h⁻¹。术毕停用麻醉药物,待患者肌力恢复、意识完全清醒后拔除双腔支气管导管。手术由同一组胸外科医师完成。

两组患者术毕接 ZZB-1 型镇痛泵行 PCIA,配方为舒芬太尼 100 μg+昂丹司琼 8.96 mg+生理盐水稀释至 100 ml;背景剂量 2 ml/h, PCA 剂量 0.5 ml,锁定时间 15 min,镇痛至术后 24 h,维持 VAS 评分 ≤ 3 分, VAS 评分 > 3 分时静脉注射曲马多 2 mg/kg。

观察指标 分别于麻醉诱导前(T₀)、术毕(T₁)、术后 24 h(T₂)和术后 72 h(T₃)抽取静脉血 2 ml,采用 FC500 流式细胞仪测定 T 淋巴细胞亚群 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 和 NK 细胞数量,计算 CD4⁺/CD8⁺ 比值。记录术后肺部不良反应(肺炎、肺不张、低氧血症)的发生情况。

统计分析 采用 SPSS 16.0 统计学软件进行分析。正态分布计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用成组 *t* 检验,组内比较采用重复测量设计的方差分析;计数资料比较采用 χ^2 检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

本研究共纳入 60 例患者,每组 30 例。两组患者性别、年龄、BMI、ASA 分级、瑞芬太尼用量、丙泊酚用量、术中补液量、术中出血量、尿量、手术时间、住院时间差异均无统计学意义(表 1)。

与 T₀ 时比较, T₁ 和 T₂ 时两组 CD3⁺、CD4⁺ 和 NK 细胞明显减少, CD4⁺/CD8⁺ 明显降低(*P* < 0.05)。与 P 组比较, T₁ 和 T₂ 时 C 组 CD3⁺T、CD4⁺T 和 NK 细胞明显减少, CD4⁺/CD8⁺ 明显降低(*P* < 0.05)。与 C 组比较, T₃ 时 P 组 CD3⁺、CD4⁺ 和 NK 细胞明显增多, CD4⁺/CD8⁺ 明显升高(*P* < 0.05)。与 T₀ 时比较,

T₃ 时 C 组 CD3⁺、CD4⁺ 和 NK 细胞明显减少, CD4⁺/CD8⁺ 明显降低 ($P < 0.05$), P 组 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 和 NK 细胞差异无统计学意义。两组不同时间点 CD8⁺ 差异无统计学意义(表 2)。

表 1 两组患者一般情况的比较

指标	P 组 (n=30)	C 组 (n=30)
男/女(例)	25/5	22/8
年龄(岁)	54.4±6.8	51.3±10.3
BMI(kg/m ²)	23.9±4.9	24.3±4.1
ASA I/II 级(例)	7/23	9/21
瑞芬太尼用量(μg)	1 080.1±64.9	1 108.9±86.3
丙泊酚用量(mg)	837.9±134.3	892.8±138.2
术中补液量(ml)	689.2±167.4	723.0±89.2
术中出血量(ml)	232.3±64.9	198.1±76.9
尿量(ml)	207.1±54.0	235.4±67.8
手术时间(min)	134.1±8.5	142.5±10.9
住院时间(d)	7.5±0.9	7.3±0.7

术后两组均无一例肺不张; P 组无一例肺炎, C 组有 3 例(10.0%)肺炎; P 组有 3 例(10.0%)低氧血症, C 组有 7 例(23.3%)低氧血症。两组肺炎、低氧血症发生率差异无统计学意义。

讨 论

在机械通气过程中会产生机械通气介导的肺

损伤。有研究表明,机械通气过程中导致肺部产生的炎症反应程度主要取决于通气模式或者通气策略^[4]。有文献报道,机械通气会引起机体免疫功能改变^[5]。Vreugdenhil 等^[4] 研究结果表明,在 ICU 需要长期机械通气的危重患者中,很多出现无法解释的免疫抑制,患者感染的风险比例增加,严重可导致多器官功能障碍综合征,提示免疫功能的抑制可能与长期机械通气有关。Lin 等^[6] 研究表明,给小鼠机械通气 1 h 后,小鼠的菌血症易感性增加,提示机械通气可能抑制了小鼠的免疫功能。肺癌患者本身处于免疫抑制状态^[7],机械通气会进一步抑制免疫功能,从而可能会影响患者预后。近年来提出的肺保护性通气策略,主要措施包括小潮气量、适当的 PEEP 等^[8]。前期研究表明,围术期应用肺保护性通气策略能够减少促炎因子释放,包括 IL-6、TNF-α 等^[9]。本研究主要观察肺保护性通气策略对于肺癌根治术患者外周血淋巴细胞亚群的影响。

本研究结果显示,在手术开始后,两组患者外周血淋巴细胞亚群 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 以及 NK 细胞均有不同程度的降低,说明手术或者麻醉会抑制患者免疫功能,但在术毕和术后 24 h 时,与 P 组比较, C 组淋巴细胞亚群与麻醉诱导前比较,下降程度更加明显,说明保护性通气策略能够减轻免疫功能的抑制。而且,在至术后 72 h 研究结束时, C 组患者淋巴细胞亚群细胞数量仍低于术前,但此时 P 组已恢复至术前水平,表明肺保护性通气能够使患者免疫功能恢复更快。

T 淋巴细胞是一个多种免疫功能的细胞群体,

表 2 两组患者不同时间点 T 淋巴细胞亚群数量的比较 ($\bar{x} \pm s$)

指标	组别	例数	T ₀	T ₁	T ₂	T ₃
CD3 ⁺	P 组	30	63.25±6.99	53.38±4.34 ^{ab}	55.79±6.46 ^{ab}	61.98±5.26 ^b
(%)	C 组	30	61.75±4.01	49.25±3.06 ^a	51.37±4.78 ^a	55.67±4.04 ^a
CD4 ⁺	P 组	30	37.01±11.21	31.50±8.73 ^{ab}	34.79±9.49 ^{ab}	37.11±10.78 ^b
(%)	C 组	30	36.38±10.66	29.67±7.35 ^a	30.77±10.04 ^a	35.46±11.14 ^a
CD8 ⁺	P 组	30	24.46±3.47	22.78±3.89	21.81±2.84	23.22±2.09
(%)	C 组	30	23.59±2.89	21.01±1.99	22.32±3.04	21.89±4.03
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	P 组	30	2.11±1.56	1.67±0.32 ^{ab}	1.87±0.68 ^{ab}	2.03±1.87 ^b
	C 组	30	2.25±1.41	1.50±0.79 ^a	1.61±0.89 ^a	1.89±0.96 ^a
NK	P 组	30	22.19±3.61	14.87±1.69 ^{ab}	18.23±2.10 ^{ab}	21.01±0.82 ^b
(%)	C 组	30	21.89±0.98	12.79±3.28 ^a	15.80±1.11 ^a	18.89±1.27 ^a

注:与 T₀ 比较, ^a $P < 0.05$; 与 C 组比较, ^b $P < 0.05$

在抗肿瘤免疫过程中发挥重要作用,包括细胞免疫的效应细胞及免疫调节细胞,其中 CD4⁺、CD8⁺对机体的细胞免疫和体液免疫发挥着重要的调节作用,CD4⁺具有辅助和诱导其前体细胞,在抗肿瘤中起着积极的作用;CD8⁺具有负调节效应,抑制机体免疫应答。CD3⁺主要反映机体总细胞免疫功能状态^[10]。有研究表明,CD4⁺/CD8⁺降低是疾病严重程度及预后不良的重要标志^[11]。CD4⁺/CD8⁺比例的恒定维持着细胞免疫反应的平衡,其下降表明有一定程度的免疫抑制。NK 细胞是一种广谱的高度细胞毒作用的淋巴细胞,具有免疫监视、免疫调节、免疫防御和抗肿瘤作用^[12]。故本研究选取外周血 T 淋巴细胞亚群来监测患者免疫功能的变化。

本研究结果显示,跟传统机械通气比较,肺癌根治术患者围术期应用肺保护性通气策略能够降低术后短期免疫功能抑制。Plötz 等^[3]研究表明,在给无任何肺部损伤的婴幼儿行心导管手术时,以 10 ml/kg 的潮气量行机械通气 2 h,后经外周血检测发现,患儿外周血 NK 细胞数量明显下降。Vreugdenhil 等^[4]动物实验发现,在给大鼠以不同通气模式过程中,引起的术后免疫功能改变是不一致的,结果显示,采用低 PIP+适当 PEEP 组大鼠 NK 细胞活性抑制程度最轻,单纯高 PIP 组抑制最强。与本研究结果相似,表明在机械通气过程中,适当应用 PEEP 能够减轻免疫抑制,而且应用小潮气量能够更好的减轻 VILI,减轻免疫抑制,细胞免疫功能恢复更快。

虽然在术中应用肺保护性通气策略后患者 T 淋巴细胞亚群抑制程度减轻,但仅通过监测外周血 T 淋巴细胞亚群,不能够综合反映患者体内免疫功能的变化,需要更多的更好的免疫指标来监测来更准确的反映患者免疫功能的变化。

综上所述,对于全麻下胸腔镜下肺癌根治术患者术中应用肺保护性通气策略能够减轻患者免疫

功能的抑制,细胞免疫功能恢复更快。

参 考 文 献

- [1] Feng C, Feng M, Jiao R, et al. Effect of Dezocine on IL-12 and IL-10 secretion and lymphocyte activation by culturing dendritic cells from human umbilical cord blood. *Eur J Pharmacol*, 2017, 796: 110-114.
- [2] Dreyfuss D, Saumon G. From ventilator-induced lung injury to multiple organ dysfunction? *Intensive Care Med*, 1998, 24(2): 102-104.
- [3] Plötz FB, Vreugdenhil HA, Slutsky AS, et al. Mechanical ventilation alters the immune response in children without lung pathology. *Intensive Care Med*, 2002, 28(4): 486-492.
- [4] Vreugdenhil HA, Heijnen CJ, Plötz FB, et al. Mechanical ventilation of healthy rats suppresses peripheral immune function. *Eur Respir J*, 2004, 23 (1): 122-128.
- [5] 王南, 黄泽清. 全身麻醉下肺癌根治术中反比通气与常规通气模式对患者肺泡炎症因子及免疫功能影响. *临床军医杂志*, 2017, 45(10): 1064-1067.
- [6] Lin CY, Zhang H, Cheng KC, et al. Mechanical ventilation may increase susceptibility to the development of bacteremia. *Crit Care Med*, 2003, 31(5): 1429-1434.
- [7] Castellanos EH, Horn L. Immunotherapy in lung cancer. *Cancer Treat Res*, 2016, 170:203-223.
- [8] 卞清明, 许仄平, 王丽君, 等. 右美托咪定联合肺保护性通气对胸科手术病人的肺保护作用. *中华麻醉学杂志*, 2017, 37(9): 1061-1065.
- [9] 张晓琳, 柴小青, 王迪. 氟比洛芬酯及其联合保护性机械通气对开胸手术病人的肺保护作用. *中华麻醉学杂志*, 2016, 36(3): 272-276.
- [10] [10] 苏喆, 张光明. 术前输注氟比洛芬酯对肺癌根治术患者围术期免疫功能及血清 β-EP、HMGB1 水平的影响. *实用药物与临床*, 2017, 20(3): 268-271.
- [11] 辜晓岚, 李彭依, 顾连兵. 地佐辛与芬太尼术后镇痛时妇科恶性肿瘤患者细胞免疫功能的比较. *中华麻醉学杂志*, 2015, 35(11): 1293-1295.
- [12] 高艳风, 袁伟, 丁晓英, 等. 地佐辛复合氟比洛芬酯术后多模式镇痛对胃癌根治术患者细胞免疫功能的影响. *西安交通大学学报(医学版)*, 2014, 35(5): 669-673, 713.

(收稿日期:2018-05-17)