

· 综述 ·

全身麻醉对患者术后肺部并发症影响的研究进展

周丹 王立宽 杨旭东 朱曦

全球每年的手术量超过 2.34 亿例次,术后并发症严重影响外科手术治疗的质量和患者预后,而术后肺部并发症(postoperative pulmonary complications, PPCs)是影响患者预后的重要因素。PPCs 延长住院时间,增加患者住院费用,严重的 PPCs 会增加患者的死亡率。研究显示不同的手术后 PPCs 的发生率为 5.8%~39.6%^[1],而一项多中心的研究表明非心脏手术中 PPCs 发生率为 9.7%,其中死亡率为 1.8%^[2]。影响 PPCs 发生的因素很多,主要包括术前患者的呼吸道相关病史、肥胖、年龄、手术方式、手术时间、手术部位、麻醉方式、术中补液量和术后镇痛等^[3-5]。这些风险因素中大部分不可控,而合适的麻醉方式、术后镇痛及物理治疗是目前最有证据支持的措施^[6]。吸入麻醉的器官保护作用在以往的研究中已经得到证实^[7],丙泊酚的抗炎作用在一定的体外模型及临床中也有研究^[8]。但目前全凭静脉或者吸入麻醉对不同手术 PPCs 的影响存在争议。本文根据手术方式对全凭静脉和吸入维持麻醉患者的 PPCs 及可能的机制作一综述。

心脏手术患者的 PPCs

心肺转流(cardiopulmonary bypass, CPB)下心脏手术后肺功能障碍很常见,临床表现从亚临床功能改变到急性呼吸窘迫综合征。除了气体交换改变外,心脏手术特有的机制也参与了 PPCs 的发生,如胸骨正中切开术、CPB 的使用、输血、心肌保护的局部降温及乳内动脉的吻合等^[9]。

吸入麻醉的预处理及后处理对心肌保护已经得到了证实,而挥发性麻醉药的免疫调节作用不仅仅局限在心脏。有研究表明术中脑氧饱和度 < 50% 的行冠脉搭桥(coronary artery bypass grafting, CABG)患者,在 CPB 前及 CPB 后七氟醚维持麻醉,术后机械通气超过 12 h 及再插管的发生率显著少于丙泊酚^[10]。而 Uhlig 等^[11] 将近 15 年对全凭静脉和吸入麻醉在 CPB 心脏手术中有肺部并发症为终点的研究行 Meta 分析发现,吸入麻醉较丙泊酚维持麻醉减少了 PPCs,提示挥发性麻醉药(七氟醚/异氟醚)可能减少肺部炎症反应,减轻了机械通气相关性肺损伤(ventilator-induced lung injury, VILI)。此外,吸入麻醉药直接作用于支气管平滑肌,降低了肺单元的机械应力。而在另外一项前瞻性研究中有

不同的发现,CPB 下行换瓣手术患者在 1% 异氟醚麻醉下,主动脉开放前 15 min 靶控输注丙泊酚 8 $\mu\text{g}/\text{ml}$,主动脉开放后 5 min 降至 4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 直至手术结束,对照组同期输注生理盐水,结果表明丙泊酚减轻了肺损伤,缩短了气管拔管时间及 ICU 监护时间^[12]。

心脏手术中以往并没有将两种不同的麻醉维持方式对 PPCs 的影响作为主要终点的随机对照研究(randomized controlled trial, RCT),研究大部分集中在成人 CPB 下行冠脉搭桥和换瓣手术的人群中。现有的结果表明七氟醚维持麻醉可能减少心脏手术 PPCs 的发生。

肺切除患者的 PPCs

肺切除手术发生 PPCs 的风险相对较高,肺切除手术中,由于受呼吸功能相关的结构损伤(如肺实质切除、呼吸肌、膈肌功能障碍)以及术中通气肺受高灌注和呼吸机引起的肺损伤的影响,而塌陷肺暴露于缺血-再灌注损伤和再通气时的剪切应力。在临床过程中,支气管肺泡灌洗液(BALF)中 IL-1 β 、IL-6、IL-8 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)浓度升高的患者可释放多种炎症细胞因子,而引起局部或全身炎症反应,导致 PPCs 及死亡率增加^[13]。目前对于全凭静脉和吸入麻醉对 PPCs 影响的临床研究主要集中于肺部手术患者。

一项 Meta 分析比较了吸入麻醉和丙泊酚麻醉在单肺通气(one-lung ventilation, OLV)患者肺切除手术中对肺泡炎性细胞因子表达的潜在调节作用,研究发现与丙泊酚静脉麻醉比较,吸入麻醉可抑制 OLV 后患者肺泡炎性细胞因子的表达,而在临床结局方面两组肺炎发生率差异无统计学意义,较大样本量可能增加发现差异的机会^[14]。提示吸入麻醉在 OLV 患者中可能有潜在的优势,需要更大的样本量来验证。而另外一项纳入 54 例行择期胸腔镜肺切除术患者的 RCT 在次要终点中比较了七氟醚和丙泊酚维持麻醉对 PPCs 发生率的影响^[15],结果发现七氟醚组患者 PPCs 发生率显著低于丙泊酚组,可能与塌陷肺 BALF 中炎症介质在 OLV 结束时增加的程度明显下降有关。表明七氟醚在胸科手术中对 OLV 患者具有免疫调节作用。2017 年一项纳入 180 例患者的 RCT 观察了七氟醚和丙泊酚维持麻醉对开胸肺部手术 PPCs 发生率的影响,此研究是第一次将两种麻醉维持药物对 PPCs 的影响作为主要终点研究。与之前的研究结果相似,该研究表明与丙泊酚麻醉比较,七氟醚麻醉能够显著降低患者 PPCs 的发生率,患者术后 1 年的死亡率显著低于丙泊酚组^[16]。同时该研究还表明七氟醚和丙泊酚组在主要并

DOI: 10.12089/jca.2020.07.020

作者单位:100083 北京大学第三医院危重医学科(周丹、朱曦);北京大学口腔医院麻醉科(王立宽、杨旭东)

通信作者:朱曦,Email: xizhuccm@163.com

发症(Clavien-Dindo III—V级)方面无明显差异,也表明七氟醚具有一定的抗炎作用,但对较重的 PPCs 效果并不明显。以上两项 RCT 研究均提供了七氟醚降低肺部手术 PPCs 发生的临床依据。最近在一项关于肺切除手术中围术期相关因素与高危肺部并发症风险因素患者 PPCs 关系的研究中表明,麻醉类型(静脉和吸入麻醉)是术后 PPCs 发生的高度相关风险因素(OR=2.94,95% CI 1.23~7.04),这也是首次将麻醉类型作为变量引入 PPCs 的 Logistic 多因素回归分析。肺部炎症因子水平与 PPCs 密切相关,而来自于塌陷肺的 BALF 样本中炎症因子水平的预测能力较通气肺更强。本研究也表明七氟醚减少肺泡的炎症反应从而对塌陷肺的缺血-再灌注损伤起到明显的保护作用^[17]。

地氟醚也是近年来在临床中应用较多挥发性麻醉药物。Beatrice 开展了一项比较地氟醚和丙泊酚维持麻醉对开胸肺切除手术 PPCs 影响的多中心 RCT,该研究最终 460 例患者完成试验,但结果并未得出地氟醚在降低 PPCs 的发生率方面与丙泊酚比较更有优势,此研究表明单纯的肺叶切除术所造成的伤害程度,抗炎的优势发挥并不明显,接受全肺切除术损伤程度较高的患者可能从挥发性麻醉剂的抗炎作用中获益^[18]。此外,以往研究比较了七氟醚和丙泊酚麻醉对食管癌患者围术期炎症反应和术后并发症的影响,结果表明,与丙泊酚比较,七氟醚组的患者在手术结束时血液中 IL-6 的升高程度有所减轻,但并没有导致较低的术后肺部并发症^[19]。

非心胸手术患者的 PPCs

非心胸手术中腹部手术、头颈部手术是 PPCs 高发的类型。这两类手术除了手术时间长从而引起相应的 VILI 外,腹部手术因为机械牵引刺激内脏,对膈神经和其它支配呼吸肌的神经反射性抑制,其次存在术后疼痛对呼吸运动的限制。此外上腹部手术常涉及膈肌附近的创伤,膈肌功能障碍是 PPCs 发生的风险因素^[20]。而有血管重建的游离瓣头颈部手术在获取游离皮瓣(前臂,腓骨)时还存在肢体的缺血-再灌注损伤对远隔肺的影响以及部分患者术后需行气管切开,气管切开本身就是术后肺炎发生的独立风险因素^[21]。

Chang 等^[22]在 181 例游离瓣头颈部肿瘤患者的回顾性研究中发现,PPCs 发生率为 33.65%,其中丙泊酚较七氟醚维持麻醉 PPCs 发生率低(OR=0.41,95% CI 0.18~0.92),该研究表明丙泊酚具有一定的抗炎作用,此外丙泊酚对血管阻力影响小,因此患者手术期间液体的输入较七氟醚组患者更少,肺内液体负荷更低,这可能是丙泊酚组 PPCs 发生率低的原因。而在另外一项结肠手术的 RCT 中表明吸入麻醉和静脉麻醉并不影响补体的激活及促炎和抗炎细胞因子的释放,继而术后并发症方面并无明显差异^[23]。Lindholm 等^[24]在腹主动脉瘤手术中也有相似的结论,七氟醚与丙泊酚组 PPCs 发生率(22.7% vs 15.6%)并无显著差异。

在非心胸的手术中,目前的临床证据缺乏高质量的随机临床试验,因此还需要进一步的研究。

PPCs 发生的可能机制

麻醉和手术引起肺部炎症反应,而肺部的炎症反应和 PPCs 有密切关系。促炎细胞因子可能是导致炎症反应的最重要因素。挥发性麻醉药在体外及体内预防和减少炎症肺损伤已经得到证实,这些效应最常见的机制是减少促炎细胞因子的释放^[7]。体外脂多糖肺损伤模型已经表明七氟醚中三氟化碳成份(CF₃)发挥抗炎作用^[25]。此外研究表明人气管上皮细胞缺氧后与七氟醚共同孵育,通过抑制核因子 κB(NF-κB)的核转位而降低 IL-6、IL-8 和单核细胞趋化蛋白 1a 的 mRNA 表达^[26]。而在小鼠机械通气肺损伤的模型中分别用氯胺酮和异氟醚维持麻醉,异氟醚组的肺损伤、炎症反应和应激蛋白表达显著下降。同时表明异氟醚的抗炎作用是通过磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B(PI3K/Akt)信号通路的上调^[27]。近年来,挥发性麻醉药的肺保护作用提出了新的途径。模拟 ARDS 患者的小鼠暴露于 VILI,Englert 小组表明在机械通气阶段给予挥发性麻醉剂并不是通过减少炎症介质而是通过保护肺泡上皮完整性来减轻生理性肺功能障碍^[28]。丙泊酚肺保护的确切机制尚不清楚,但可能与其全身抗炎特性有关。载体如乙二胺四乙酸(EDTA)和脂肪乳剂分别具有抗炎和抑制中性粒细胞的作用,可增强丙泊酚的免疫调节能力^[29]。有研究表明丙泊酚通过激活 Nrf2/GSH 和抑制 NADPH 氧化酶抑制脂多糖(LPS)诱导的肺泡上皮细胞活性氧(ROS)生成^[30]。而丙泊酚对 LPS 诱导的肺上皮细胞凋亡和自噬有保护作用^[31]。

临床研究提供证据支持吸入麻醉具有一定的肺保护作用,丙泊酚对局部或远程诱发的肺部炎症的保护作用还存在争议。动物模型和临床患者肺损伤有一定的差距,OLV 开胸手术的研究表明,与丙泊酚麻醉比较,地氟醚麻醉的患者在机械通气时肺部炎症的 BAL 标志物明显降低,塌陷(非通气)肺中炎症标记物的减少不太明显,支持对肺组织的局部影响^[32]。而另外一项开胸手术中,七氟醚或地氟醚维持麻醉较丙泊酚可以抑制 OLV 及机械通气诱导的肺部炎症反应^[33]。但以往的研究也发现在非开胸手术中促炎细胞因子的基因表达随着麻醉时间的延长而增加,这种变化在异氟醚麻醉时比丙泊酚麻醉时更为明显,表明肺泡巨噬细胞在转录水平上的炎症反应受麻醉类型和麻醉时间的调节^[34]。

根据研究进行时间的不同,上述研究的结果似乎有所不同。与全凭静脉麻醉比较,10 多年前进行的研究往往发现吸入麻醉引起的炎症增加,而最近的研究表明,与静脉麻醉比较,吸入氟化碳氢化合物具有更强的保护作用。研究结果的差异可能是基于免疫检测的进展,也可能是由于麻醉方案的演变^[8]。

小 结

PPCs 比术后心脏并发症更为常见,不同的手术及不同的患者 PPCs 发生率差异很大,而术后发生 PPCs 的患者与未发生 PPCs 的患者近期及远期死亡率有显著差异^[6]。对

于 PPCs 风险因素中大部分不可控的前提下,一些能可控的因素尤其值得关注。麻醉科医师除了术中常规的保护性通气外,在麻醉方式,麻醉用药的选择也应该有侧重点。全凭静脉和吸入麻醉对不同的手术 PPCs 的影响有不同的结局,总的来说在心胸手术中吸入麻醉更占优势,而非心胸手术中可能全凭静脉对 PPCs 的影响更小。两种麻醉药物作为免疫调节物质对肺损伤现阶段的研究主要集中在体外及体内即刻的炎症反应阶段,而对临床预后方面的影响仍需进一步大规模的前瞻性研究。

参 考 文 献

- [1] Canet J, Gallart L, Gomar C, et al. Prediction of postoperative pulmonary complications in a population-based surgical cohort. *Anesthesiology*, 2010, 113(6): 1338-1350.
- [2] Jin Y, Xie G, Wang H, et al. Incidence and risk factors of postoperative pulmonary complications in noncardiac Chinese patients: a multicenter observational study in university hospitals. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 265165.
- [3] Scholes RL, Browning L, Szendur EM, et al. Duration of anaesthesia, type of surgery, respiratory co-morbidity, predicted VO₂max and smoking predict postoperative pulmonary complications after upper abdominal surgery: an observational study. *Aust J Physiother*, 2009, 55(3): 191-198.
- [4] Peters TT, van Dijk BA, Roodenburg JL, et al. Relation between age, comorbidity, and complications in patients undergoing major surgery for head and neck cancer. *Ann Surg Oncol*, 2014, 21(3): 963-970.
- [5] Loeffelbein DJ, Julinek A, Wolff KD, et al. Perioperative risk factors for postoperative pulmonary complications after major oral and maxillofacial surgery with microvascular reconstruction: a retrospective analysis of 648 cases. *J Craniomaxillofac Surg*, 2016, 44(8): 952-957.
- [6] Canet J, Mazo V. Postoperative pulmonary complications. *Minerva Anesthesiol*, 2010, 76(2): 138-143.
- [7] Anderson SL, Duke-Novakovski T, Singh B. The immune response to anesthesia: part 1. *Vet Anaesth Analg*, 2014, 41(2): 113-126.
- [8] Anderson SL, Duke-Novakovski T, Singh B. The immune response to anesthesia: part 2 sedatives, opioids, and injectable anesthetic agents. *Vet Anaesth Analg*, 2014, 41(6): 553-566.
- [9] García-Delgado M, Navarrete-Sánchez I, Colmenero M. Preventing and managing perioperative pulmonary complications following cardiac surgery. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2014, 27(2): 146-152.
- [10] Schoen J, Husemann L, Tiemeyer C, et al. Cognitive function after sevoflurane- vs propofol-based anaesthesia for on-pump cardiac surgery: a randomized controlled trial. *Br J Anaesth*, 2011, 106(6): 840-850.
- [11] Uhlig C, Bluth T, Schwarz K, et al. Effects of volatile anesthetics on mortality and postoperative pulmonary and other complications in patients undergoing surgery: a systematic review and meta-analysis. *Anesthesiology*, 2016, 124(6): 1230-1245.
- [12] An K, Shu H, Huang W, et al. Effects of propofol on pulmonary inflammatory response and dysfunction induced by cardiopulmonary bypass. *Anaesthesia*, 2008, 63(11): 1187-1192.
- [13] Sugasawa Y, Yamaguchi K, Kumakura S, et al. The effect of one-lung ventilation upon pulmonary inflammatory responses during lung resection. *J Anesth*, 2011, 25(2): 170-177.
- [14] Sun B, Wang J, Bo L, et al. Effects of volatile vs. propofol-based intravenous anesthetics on the alveolar inflammatory responses to one-lung ventilation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Anesth*, 2015, 29(4): 570-579.
- [15] De Conno E, Steurer MP, Wittlinger M, et al. Anesthetic-induced improvement of the inflammatory response to one-lung ventilation. *Anesthesiology*, 2009, 110(6): 1316-1326.
- [16] de la Gala F, Piñeiro P, Reyes A, et al. Postoperative pulmonary complications, pulmonary and systemic inflammatory responses after lung resection surgery with prolonged one-lung ventilation. Randomized controlled trial comparing intravenous and inhalational anaesthesia. *Br J Anaesth*, 2017, 119(4): 655-663.
- [17] Garutti I, De la Gala F, Piñeiro P, et al. Usefulness of combining clinical and biochemical parameters for prediction of postoperative pulmonary complications after lung resection surgery. *J Clin Monit Comput*, 2019, 33(6): 1043-1054.
- [18] Beck-Schimmer B, Bonvini JM, Braun J, et al. Which anesthesia regimen is best to reduce morbidity and mortality in lung surgery? A multicenter randomized controlled trial. *Anesthesiology*, 2016, 125(2): 313-321.
- [19] Lee JJ, Kim GH, Kim JA, et al. Comparison of pulmonary morbidity using sevoflurane or propofol-remifentanyl anesthesia in an Ivor Lewis operation. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2012, 26(5): 857-862.
- [20] Sharma RR, Axelsson H, Oberg A, et al. Diaphragmatic activity after laparoscopic cholecystectomy. *Anesthesiology*, 1999, 91(2): 406-413.
- [21] Xu J, Hu J, Yu P, et al. Perioperative risk factors for postoperative pneumonia after major oral cancer surgery: a retrospective analysis of 331 cases. *PLoS One*, 2017, 12(11): e0188167.
- [22] Chang YT, Wu CC, Tang TY, et al. Differences between total intravenous anesthesia and inhalation anesthesia in free flap surgery of head and neck cancer. *PLoS One*, 2016, 11(2): e0147713.
- [23] Kvarnström AL, Sarbinowski RT, Bengtson JP, et al. Complement activation and interleukin response in major abdominal surgery. *Scand J Immunol*, 2012, 75(5): 510-516.
- [24] Lindholm EE, Aune E, Norén CB, et al. The anesthesia in abdominal aortic surgery (ABSENT) study: a prospective, randomized, controlled trial comparing troponin T release with fentanyl-sevoflurane and propofol-remifentanyl anesthesia in major vascular surgery. *Anesthesiology*, 2013, 119(4): 802-812.
- [25] Urner M, Limbach LK, Herrmann IK, et al. Fluorinated groups mediate the immunomodulatory effects of volatile anesthetics in a

- cute cell injury. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2011, 45(3): 617-624.
- [26] Watanabe K, Iwahara C, Nakayama H, et al. Sevoflurane suppresses tumour necrosis factor- α -induced inflammatory responses in small airway epithelial cells after anoxia/reoxygenation. *Br J Anaesth*, 2013, 110(4): 637-645.
- [27] Kim SH, Li M, Pyeon TH, et al. The volatile anesthetic sevoflurane attenuates ventilator-induced lung injury through inhibition of ERK1/2 and Akt signal transduction. *Korean J Anesthesiol*, 2015, 68(1): 62-69.
- [28] Englert JA, Macias AA, Amador-Munoz D, et al. Isoflurane ameliorates acute lung injury by preserving epithelial tight junction integrity. *Anesthesiology*, 2015, 123(2): 377-388.
- [29] Hartmann M, Ozlügedik S, Peters J. Thiopental inhibits lipopolysaccharide-induced tissue factor expression. *Anesth Analg*, 2009, 109(1): 109-113.
- [30] Hsu HT, Tseng YT, Hsu YY, et al. Propofol attenuates lipopolysaccharide-induced reactive oxygen species production through activation of Nrf2/GSH and suppression of NADPH oxidase in human alveolar epithelial cells. *Inflammation*, 2015, 38(1): 415-423.
- [31] Gu X, Lu Y, Chen J, et al. Mechanisms mediating propofol protection of pulmonary epithelial cells against lipopolysaccharide-induced cell death. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2012, 39(5): 447-453.
- [32] Schilling T, Kozian A, Kretzschmar M, et al. Effects of propofol and desflurane anaesthesia on the alveolar inflammatory response to one-lung ventilation. *Br J Anaesth*, 2007, 99(3): 368-375.
- [33] Schilling T, Kozian A, Senturk M, et al. Effects of volatile and intravenous anesthesia on the alveolar and systemic inflammatory response in thoracic surgical patients. *Anesthesiology*, 2011, 115(1): 65-74.
- [34] Kotani N, Hashimoto H, Sessler DI, et al. Expression of genes for proinflammatory cytokines in alveolar macrophages during propofol and isoflurane anesthesia. *Anesth Analg*, 1999, 89(5): 1250-1256.

(收稿日期:2019-03-04)

· 综述 ·

全麻术后导尿管相关膀胱刺激征防治的研究进展

王绪林 曹彬 杨建军

留置导尿管是目前多数全麻手术的常规操作。为了避免清醒状态下留置导尿管给患者带来疼痛、不适及紧张、恐惧等身心伤害,常在全麻后留置导尿管。但是,全麻后留置导尿管常常导致患者术后恢复期出现明显的下腹部烧灼样疼痛、尿频、尿急,并伴有烦躁不安,严重的会出现肢体摆动、言语混乱等行为异常,甚至试图拔除导尿管,被称之为导尿管相关膀胱刺激征(catheter-related bladder discomfort, CRBD)^[1]。

CRBD是全麻恢复期常见的并发症,文献报道发生率高达47%~90%^[2-4]。对于患者而言术后发生CRBD不仅仅是一段非常痛苦的经历,同时还会增加术后并发症的发生率,如手术部位出血、切口裂开,甚至导致循环系统不稳定及心律失常等各种心血管系统并发症,加重术后疼痛,延长患者住院时间,同时CRBD也是患者术后躁动的主要原因之一。然而,临床工作中,CRBD并没有像其他术后并发症(如术后疼痛、术后恶心呕吐)一样受到足够的重视。因此本文对CRBD的可能机制及预防、治疗措施作一综述,以期减少CRBD发生率,减轻患者不适症状,为临床医师提供参考。

CRBD 概述

1. CRBD 的可能机制

尿道外括约肌受骶段躯体神经支配,而膀胱逼尿肌和尿道内括约肌受骶段副交感神经及胸腰段交感神经双重支配。膀胱和尿道内感受器的传入神经纤维经交感、副交感神经干进入脊髓,其传入信息再经脊髓的上行纤维束传至脑。尿道的传入神经纤维在阴部神经内走行。

导尿管及其气囊作为置入人体的一种异物,持续刺激尿道和膀胱颈,使尿道及膀胱上皮分泌粘液增多^[5]。粘液的化学性刺激使经C型传入纤维传入脊髓的冲动增多^[6],导致副交感神经节后纤维神经末梢释放乙酰胆碱增多,乙酰胆碱激活M2型和M3型胆碱能受体,从而导致膀胱与尿道平滑肌的不自主收缩,引起患者术后CRBD。

2. CRBD 严重程度分级

根据CRBD的严重程度分为4级:(1)被询问时,无任何尿道、膀胱不适症状的描述;(2)被询问时,描述尿道轻度不适感;(3)主动描述下腹憋胀感,尿急、尿痛等不适症状,但无行为异常;(4)主动表述强烈的尿急、尿痛、下腹憋胀感,不能忍受,并伴有行为异常^[1]。

3. CRBD 的风险因素

Binhas等^[2]对CRBD的风险因素做了一项前瞻性观察