

肿瘤细胞减灭术联合腹腔热灌注化疗术后肺部并发症的影响因素

盛巍宣 宋明雪 刘鹏飞 关雷

【摘要】 目的 探讨肿瘤细胞减灭术联合腹腔热灌注化疗术(HIPEC)患者术后肺部并发症(PPCs)的危险因素,并构建列线图和单变量偏依赖图。方法 收集2019年1月至2020年6月行肿瘤细胞减灭术联合腹腔热灌注化疗298例患者的临床资料,男122例,女176例,年龄18~80岁,BMI>18 kg/m²,ASA I—III级。采用逐步回归分析筛选PPCs的影响因素,建立Logistic回归模型并绘制列线图。结果 有106例(35.6%)患者发生PPCs。逐步回归分析显示,手术时间(OR=1.383,95%CI 1.022~1.943)、失血量(OR=1.003,95%CI 1.001~1.005)、红细胞输注量(OR=0.997,95%CI 0.994~0.999)、进行液体管理时参考的每搏变异度(SVV)值(OR=0.034,95%CI 0.009~0.089)是PPCs的影响因素。将上述影响因素纳入Logistic回归模型构建列线图,R²=0.912;拟合优度检验 $\chi^2=10.673$, $P=0.2209$;C-Index=0.991;准确度=0.9799;Kappa=0.9563;F1值=0.972。结论 肿瘤细胞减灭术联合HIPEC患者PPCs的影响因素为手术时间、失血量、红细胞输注量和SVV值。列线图预测模型具有良好的区分度与准确度,能很好地运用于肿瘤细胞减灭术联合HIPEC患者PPCs的预测。

【关键词】 目标导向液体治疗;肿瘤细胞减灭术;腹腔热灌注化疗术;肺部并发症;列线图

Factors influencing postoperative pulmonary complications in patients undergoing cytoreductive surgery combined with intraperitoneal hyperthermic perfusion chemotherapy SHENG Weixuan, SONG Mingxue, LIU Pengfei, GUAN Lei. Department of Anesthesiology, Beijing Shijitan Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100038, China
Corresponding author: GUAN Lei, Email: willqun1@sina.com

【Abstract】 **Objective** To explore the factors related to postoperative pulmonary complications (PPCs) in patients undergoing cytoreductive surgery combined with intraperitoneal hyperthermic perfusion chemotherapy, and construct nomogram and univariate partial dependence profile. **Methods** The perioperative information of 298 patients, 122 males and 176 females, aged 18–80 years, BMI > 18 kg/m², and ASA physical status I–III, who underwent intraperitoneal hyperthermic chemotherapy from January 2019 to June 2020 were collected. The influence factors of PPCs were screened by stepwise regression analysis, the Logistic regression model was established and the column graph was drawn. **Results** Stepwise regression analysis showed that operation time (OR = 1.383, 95% CI 1.022–1.943), blood loss (OR = 1.003, 95% CI 1.001–1.005), transfusion volume of suspended red blood cells (OR = 0.997, 95% CI 0.994–0.999) and stroke variability (SVV) referenced in fluid management (OR = 0.034, 95% CI 0.009–0.089) were influence factors for PPCs. Using independent influence factors incorporate Logistic regression model to construct nomogram, R² = 0.912; Hosmer-Lemeshow test $\chi^2=10.673$, $P=0.2209$; C-Index = 0.991; Accuracy = 0.9799; Kappa = 0.9563; F1 score = 0.972. **Conclusion** Influence factors for PPCs are operative time, blood loss, suspension red blood cell transfusion, and SVV. The nomogram prediction model has good discrimination and accuracy, and can be well applied to the prediction of PPCs in patients undergoing cytoreductive surgery combined with intraperitoneal hyperperfusion chemotherapy.

【Key words】 Goal-directed fluid therapy; Cytoreductive surgery; Intraperitoneal hyperthermic perfusion chemotherapy; Pulmonary complications; Nomogram

腹膜癌是发生在腹膜上的恶性肿瘤,分为原发性和继发性。目前,肿瘤细胞减灭术和腹腔热灌注

化疗是腹膜癌的核心治疗方法^[1]。肿瘤细胞减灭术对无法完全切除的肿瘤进行部分切除,减轻瘤体负荷,切除后再进行腹腔热灌注达到清除腹、盆腔内微转移癌和游离癌细胞的目的^[2]。肿瘤细胞减灭术手术创伤大、手术时间长、术中体液渗出量无

DOI:10.12089/jca.2023.10.005

基金项目:北京市科委首都特色研究(Z161100000516158)

作者单位:100038 首都医科大学附属北京世纪坛医院麻醉科

通信作者:关雷,Email: willqun1@sina.com

法准确预估,腹腔热灌注时患者体温升高,体液蒸发量大,因此术中液体管理较一般手术难度大。近年来以每搏输出量变异(stroke volume variation, SVV)为目标导向液体治疗(goal-direction fluid therapy, GDFT)被证明是围术期容量管理的有效方法^[3]。腹膜癌患者术前身体状况差,术后并发症发生概率高,其中以肺部并发症较为突出。例如部分患者术后易发生肺不张、胸腔积液、肺部感染等。本研究采用多因素 Logistic 回归分析筛选肿瘤细胞减灭术联合腹腔热灌注化疗术患者术后肺部并发症(postoperative pulmonary complications, PPCs)的影响因素,并绘制列线图构建 PPCs 预测模型。

资料与方法

一般资料 本研究采用回顾性研究方法,经医院科研伦理委员会批准[sjtkyll-1x-2021(118)]。收集择 2019 年 1 月至 2020 年 6 月行腹腔肿瘤细胞减灭术联合腹腔热灌注化疗术的腹膜癌患者的临床资料,性别不限,年龄 18~80 岁, BMI > 18 kg/m², ASA I—III 级,无严重的心脑血管疾病或药物控制稳定,术前胸片未提示慢性支气管炎、肺炎、胸腔积液、肺气肿等肺部改变,肺功能正常,无严重肝肾功能疾病、凝血功能障碍,术中使用 Vigileo 监测血流动力学且以 SVV 进行目标导向液体治疗,无神经系统疾病。排除标准:术中出血致 Hb < 70 g/L,过敏性休克或因突发事件需抢救,围术期出现药物无法纠正的循环波动(BP 波动幅度超过基础值 30%, HR < 50 次/分),术后转入 ICU。

数据收集 通过手术麻醉信息系统和患者病历管理系统收集临床资料,病历采集的内容包括患者术前一般情况(性别、年龄、BMI、ASA 分级)、术中相关资料(手术时间、术中出入量、出血量、尿量、晶体量、胶体量、自体血回输量、红细胞输注量、血浆输注量以及术中 SVV 值)。术中 SVV 值取平均值,由诱导时、手术开始时、热灌注开始时、热灌注结束时和手术结束时 5 个时点计算得出。根据术后 1 周内的影像学资料判断是否出现 PPCs。PPCs 的诊断标准参照 PPC 的广泛标准进行诊断^[4];术后出现肺不张、胸腔积液、肺部感染、肺水肿和急性呼吸功能不全等,出现一项即诊断为 PPCs。根据是否发生 PPCs 将患者分为两组:PPCs 组和非 PPCs 组。

统计分析 采用 R4.1.2 和 RStudio 1.4.1106 进行数据分析。正态分布计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验。计数资

料以例(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用双向逐步回归筛选自变量,采用多因素 Logistic 回归分析建立预测模型并绘制列线图。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

本研究初始纳入患者 304 例,剔除术后入 ICU 6 例,最终纳入 298 例,有 106 例(35.6%)患者发生 PPCs。与非 PPCs 组比较,PPCs 组 ASA III 级所占比例明显升高($P < 0.05$),手术时间明显延长($P < 0.05$),术中总入量、总出量、出血量、尿量、胶体量、红细胞输注量明显升高($P < 0.05$),SVV 值明显降低($P < 0.05$)(表 1)。

表 1 两组患者一般情况及术中情况的比较

指标	非 PPCs 组 (n=192)	PPCs 组 (n=106)	P 值
男/女(例)	82/110	40/66	0.476
年龄(岁)	52.2±12.8	54.7±11.7	0.096
ASA I/II/III级(例)	2/144/46	0/62/44	0.005
手术时间(h)	8.6±2.7	9.3±2.5	0.026
总出量(ml)	2 360.4±1 493.6	3 380.2±2 822.0	<0.001
总入量(ml)	6 607.5±2 127.8	7 418.7±2 714.0	0.005
出血量(ml)	589.6±452.7	794.3±779.8	0.004
尿量(ml)	1 537.5±773.1	1 780.2±1 231.2	0.038
晶体量(ml)	4 587.5±1 548.5	4 867.0±1 895.1	0.170
胶体量(ml)	967.3±574.8	1 325.7±785.5	<0.001
自体血(ml)	45.8±124.4	56.6±176.2	0.540
红细胞(ml)	367.9±376.6	485.7±396.5	0.012
血浆(ml)	593.8±325.5	663.2±316.3	0.076
SVV 值	9.8±1.8	5.3±0.9	<0.001

逐步回归结果显示,手术时间(OR = 1.383, 95%CI 1.022~1.943)、失血量(OR = 1.003, 95%CI 1.001~1.005)、红细胞输注量(OR = 0.997, 95%CI 0.994~0.999)、SVV 值(OR = 0.034, 95%CI 0.009~0.089)是 PPCs 的影响因素(表 2)。影响肿瘤细胞减灭术联合腹腔热灌注化疗患者 PPCs 发生的列线图见图 1。分析结果显示, $R^2 = 0.912$;拟合优度检验 $\chi^2 = 10.673$, $P = 0.2209$,表明该模型有较好的拟合度; C -Index = 0.991,表明该模型有较好的区分度;

准确度 = 0.9799, 表明该模型有较好的准确性; Kappa=0.9563, 表明该模型有较好的一致性; F1 值 = 0.972, 表明该预测模型整体输出结果佳。

表 2 肿瘤细胞减灭术联合腹腔热灌注化疗术患者发生 PPCs 的多因素 Logistic 回归分析

指标	OR(95%CI)	P 值
手术时间	1.383(1.022~1.943)	0.046
出血量	1.003(1.001~1.005)	0.002
红细胞输注量	0.997(0.994~0.999)	0.018
SVV 值	0.034(0.009~0.089)	<0.001

讨 论

腹膜癌是临床常见的肿瘤, 肿瘤细胞减灭术和腹腔热灌注化疗术是此类患者常用的治疗方法^[1]。术中因剥除肿瘤组织以及行腹腔热灌注化疗导致的体液流失无法常规计算, 而补液量不足将导致灌注不足、器官功能障碍, 补液量过大也会导致负荷加重、影响器官功能。故肿瘤细胞减灭术和腹腔热灌注化疗术应选择 GDFT, 达到合理液体管理的目的。

本研究结果显示, 肿瘤细胞减灭术联合腹腔热灌注化疗术 PPCs 的发生率高(35.6%)。逐步回归分析显示手术时间、出血量、红细胞输注量、术中参考的 SVV 值为患者 PPCs 发生的影响因素。本研究采用 R 语言建立预测模型, 并绘制列线图, 把抽象化的 Logistic 回归变为可视化图表, 优势在于直接利用图形推算出某变量的取值, 整合多个自变量的取值后得出因变量的发生概率。本文不仅使用常用

的 R²、拟合优度检验、C-Index 对 Logistic 回归模型进行评价; 同时也计算了模型的准确度、Kappa、F1 值, 这些混淆矩阵参数也能够帮助分析两类问题的误分情况, 综合评价预测模型的优劣^[5-6]。

Patel 等^[7]研究表明, PPCs 在开腹手术发生率为 5%~40%, 严重的 PPCs 会导致再插管、呼吸机支持, 甚至死亡^[8]。Scholes 等^[9]研究表明, 在上腹部手术中 PPCs 的发生率与手术时间直接相关, 手术时间越长, PPCs 的发生率越高, 本研究结果与此一致。Kim 等^[10]研究表明, 胸部、腹部手术类型、麻醉时间、术中出血量均与 PPCs 相关。手术时间延长, 将增加患者机械通气的时间, 增加肺部组织机械损伤的概率。长时间手术将使机体长期处于应激状态, 刺激炎性因子产生, 加速肺部损伤。

一项 313 例原位肝移植受者术后早期肺部并发症危险因素分析结果表明, 年龄、合并慢性病、术前血小板计数低、术中大量出血(>1 500 ml)、灌注后严重低血压都是 PPCs 的独立危险因素^[11]。围术期出血或灌注后低血压会导致多种炎性介质水平的提高, 加速肺部损伤的发生^[12-13]。本研究结果显示, 出血量是 PPCs 的危险因素, 与上述研究结果一致。

在热灌注期间, 患者体温上升、各器官的代谢增加、机体耗氧量增加, 适当输注红细胞可以提高患者血液的携氧能力, 改善患者肺部的氧合, 减少对肺部的损伤, 本研究结果显示, 输注悬浮红细胞可以降低患者 PPCs 的发生率。Likosky 等^[14]研究表明, 红细胞输注量与患者术后机械通气时间的关系最为密切, 且输注悬浮红细胞与肺炎之间均有显著相关, 输注红细胞可能导致术后肺炎的发生概率

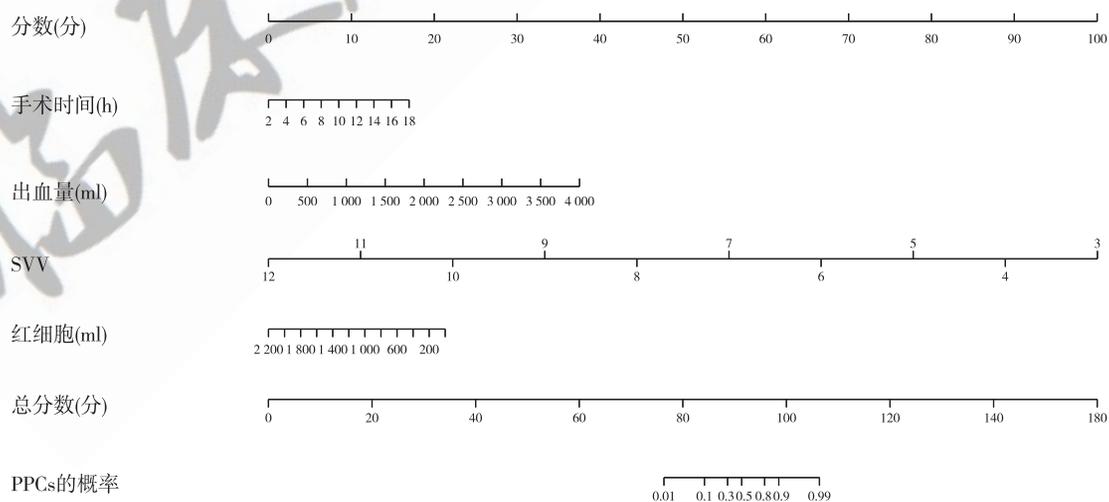


图 1 肿瘤细胞减灭术联合腹腔热灌注化疗术患者发生 PPCs 的列线图

增加。术中输注悬浮红细胞和新鲜冰冻血浆的患者更容易发生 PPCs^[15]。McVey 等^[16]研究表明,大量输血会导致术后肺部急性呼吸窘迫综合征和急性肺水肿的发生风险,大量快速输血会导致肺部血管内皮受损,甚至造成输血相关性急性肺损伤。

Flotrac/Vigileo 可基于动脉血压监测连续心排出量和每搏变异度^[17],使用 Flotrac/Vigileo 监测 SVV 值,并根据 SVV 值进行 GDFT,可改善机体灌注及改善机体氧合、减少围术期输注的血制品和液体量、可以缩短住院时间、降低死亡率及术后并发症^[18]。另有学者指出以 SVV 值为引导的 GDFT 并未明显降低接受微创治疗的老年患者术后早期并发症的发生率^[19]。临床中根据 SVV 进行的 GDFT,同样要兼顾循环功能,目前尚无利于循环功能又利于呼吸功能的 SVV 值推荐,故需要进一步研究证实。

本研究也存在一些不足之处。首先,炎性因子可能导致肺部损伤,但由于本研究并未检测炎性因子,故无法预测炎性因子对于肺部并发症的影响。其次,本研究中患者全麻后都采用机械通气模式,无法排除机械通气对肺部损伤的影响,全麻机械通气可能与 PPCs 发生有关,受临床经验限制,纳入的病例未采取肺通气保护策略。最后,本研究中排除了出血致 Hb<70 g/L,不能全面预测红细胞输注量和 PPCs 的关系。

综上所述,PPCs 的影响因素为手术时间、失血量、红细胞输注量和 SVV,基于上述影响因素水平构建的列线图预测模型具有良好的区分度与准确度,能很好地运用于肿瘤细胞减灭术联合腹腔热灌注化疗患者术后肺部并发症的预测。

参 考 文 献

- [1] 李雁. 腹膜癌研究之我见. 中国肿瘤临床, 2012, 39(22): 1685-1686.
- [2] 姬忠贺, 安松林, 李雁. 腹膜癌研究历程及腹膜肿瘤学学科建设. 中国肿瘤临床, 2021, 48(17): 870-875.
- [3] 刘鹏飞, 赵斌江, 李天佐, 等. 目标导向液体治疗对腹腔热灌注化疗患者机体氧供需平衡及组织灌注的影响. 临床麻醉学杂志, 2016, 32(6): 576-580.
- [4] Li X, Chen C, Wei X, et al. Retrospective comparative study on postoperative pulmonary complications after orthotopic liver transplantation using the melbourne group scale (MGS-2) diagnostic criteria. *Ann Transplant*, 2018, 23: 377-386.
- [5] Bogdanovic B, Eftimov T, Simjanoska M. In-depth insights into Alzheimer's disease by using explainable machine learning approach. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 6508.
- [6] Liu Y, Shen W, Tian Z. Using machine learning algorithms to predict high-risk factors for postoperative delirium in elderly patients. *Clin Interv Aging*, 2023, 18: 157-168.
- [7] Patel K, Hadian F, Ali A, et al. Postoperative pulmonary complications following major elective abdominal surgery: a cohort study. *Perioper Med (Lond)*, 2016, 5: 10.
- [8] Khuri SF, Henderson WG, DePalma RG, et al. Determinants of long-term survival after major surgery and the adverse effect of postoperative complications. *Ann Surg*, 2005, 242(3): 326-341; discussion 341-343.
- [9] Scholes RL, Browning L, Sztendur EM, et al. Duration of anaesthesia, type of surgery, respiratory co-morbidity, predicted VO₂ max and smoking predict postoperative pulmonary complications after upper abdominal surgery: an observational study. *Aust J Physiother*, 2009, 55(3): 191-198.
- [10] Kim HJ, Lee J, Park YS, et al. Impact of GOLD groups of chronic pulmonary obstructive disease on surgical complications. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2016, 11: 281-287.
- [11] 刘新阳, 张慧, 郑智滢, 等. 313 例原位肝移植受者术后早期肺部并发症危险因素分析. 中华器官移植杂志, 2022, 43(3): 141-145.
- [12] 刘子希, 朱继巧, 李先亮, 等. 肝移植术后并发肺孢子菌肺炎的危险因素分析及治疗体会. 中华器官移植杂志, 2021, 42(4): 214-218.
- [13] McVey MJ, Weidenfeld S, Maishan M, et al. Platelet extracellular vesicles mediate transfusion-related acute lung injury by imbalancing the sphingolipid rheostat. *Blood*, 2021, 137(5): 690-701.
- [14] Likosky DS, Paone G, Zhang M, et al. Red blood cell transfusions impact pneumonia rates after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg*, 2015, 100(3): 794-800.
- [15] Aubron C, Hourmant B, Menguy J, et al. Transfusion-related respiratory complications in intensive care: a diagnosis challenge. *Transfus Clin Biol*, 2021, 28(4): 344-348.
- [16] McVey MJ, Weidenfeld S, Maishan M, et al. Platelet extracellular vesicles mediate transfusion-related acute lung injury by imbalancing the sphingolipid rheostat. *Blood*, 2021, 137(5): 690-701.
- [17] 陈洁, 叶照伟, 邵汉权. SVV<10%为目标指导外科术后低血容量患者液体复苏的有效性. 实用中西医结合临床, 2017, 17(5): 21-23.
- [18] Xu H, Shu SH, Wang D, et al. Goal-directed fluid restriction using stroke volume variation and cardiac index during one-lung ventilation: a randomized controlled trial. *J Thorac Dis*, 2017, 9(9): 2992-3004.
- [19] Tang W, Qiu Y, Lu H, et al. Stroke volume variation-guided goal-directed fluid therapy did not significantly reduce the incidence of early postoperative complications in elderly patients undergoing minimally invasive esophagectomy: a randomized controlled trial. *Front Surg*, 2021, 8: 794272.

(收稿日期:2022-12-19)