

脓毒症时进行人工诱导冬眠,可以保护器官免受长期能量衰竭的伤害,同时也可以加速后期的恢复。但是,感染时人体的体温升高可以激活具有细胞保护性的热休克蛋白的表达^[13],因此,治疗性的诱导性冬眠可能会抵消人体本身的保护性机制带来的益处,甚至产生不利后果,这一治疗措施尚有待于进一步研究支持。

现在认为 NO 在后期促进线粒体功能恢复方面具有重要作用,可能需要通过 NO 依赖的信号通路,但是 NO 的利害作用取决于生成速度、量及部位。在急性炎症反应期,通过诱导型 NOS 催化产生的大量 NO 阻碍了线粒体呼吸,并且具有细胞毒性;但另一方面,通过内皮型 NOS 催化生成的低浓度 NO 可以在后期激发线粒体的生物发生(mitochondrial biogenesis),硝化作用还可明显加速线粒体蛋白^[14]的更新,长期暴露于低浓度 NO 中,可以促进调节线粒体增殖的转录因子的表达。所以,脓毒症时特异性的抑制诱导型 NOS 可能是个潜在的治疗手段。

各种激素也扮演了重要的角色。给甲状腺功能减退的老鼠注射 T3,可以上调线粒体生物发生相关的转录因子的表达^[15]。当细胞的线粒体功能和代谢速率开始恢复时,给予合适的激素替代治疗,可以将细胞唤醒并且促进器官修复。但 Acker 等指出甲状腺素的替代治疗是有危险的,因此使用于临床仍有待进一步考证。其他激素还有瘦素、雌激素,它们可以促进线粒体增殖、增加线粒体酶的活力、促进蛋白质合成等。

5 结 论

线粒体功能障碍在脓毒症诱导的多器官功能不全的发生发展及恢复过程中都起到了重要作用,机制尚未完全阐明。纠正线粒体功能障碍成为了可以改善脓毒症患者预后的新方法,早期采取措施是关键,在疾病后期,促进线粒体功能恢复及生物发生可以加速恢复的进程,但目前都仍处于实验室阶段,在这些新的治疗方法使用于临床前,尚需更多人体试验研究的支持。

参考文献

[1] 俞森洋, SIRS、sepsis、严重 sepsis 和 MODS 的诊断标准[J]. 临床肺科杂志, 2009, 14(1): 1-2.

[2] Porta F. Effects of prolonged endotoxemia on liver, skeletal muscle and kidney mitochondrial function[J]. Crit Care, 2006, 10(4): 118.

[3] Callahan LA, Supinski GS. Downregulation of diaphragm electron transport chain and glycolytic enzyme gene expression in sepsis[J]. J Appl Physiol, 2005, 99(3): 1120-1126.

[4] Hickson-Bick DL, Jones C, Buja LM. Stimulation of mito-

chondrial biogenesis and autophagy by lipopolysaccharide in the neonatal rat cardiomyocyte protects against programmed cell death[J]. J Mol Cell Cardiol, 2008, 44(2): 411-418.

[5] Levy RJ. Mitochondrial dysfunction, bioenergetic impairment, and metabolic down-regulation in sepsis[J]. Shock, 2007, 28(1): 24-28.

[6] Samavati L. Tumor necrosis factor alpha inhibits oxidative phosphorylation through tyrosine phosphorylation at subunit I of cytochrome c oxidase[J]. J Biol Chem, 2008, 283(30): 21134-21144.

[7] Bateman RM. Inhibiting nitric oxide overproduction during hypotensive sepsis increases local oxygen consumption in rat skeletal muscle[J]. Crit Care Med, 2008, 36(1): 225-231.

[8] Larche J. Inhibition of mitochondrial permeability transition prevents sepsis-induced myocardial dysfunction and mortality[J]. J Am Coll Cardiol, 2006, 48(2): 377-385.

[9] Regueira T. Norepinephrine to increase blood pressure in endotoxaemic pigs is associated with improved hepatic mitochondrial respiration[J]. Crit Care, 2008, 12(4): 88.

[10] Karakelides H. Effect of insulin deprivation on muscle mitochondrial ATP production and gene transcript levels in type 1 diabetic subjects[J]. Diabetes, 2007, 56(11): 2683-2689.

[11] Van den Berghe. Intensive insulin therapy in the medical ICU[J]. N Engl J Med, 2006, 354(5): 449-461.

[12] Flierl MA. Molecular events in the cardiomyopathy of sepsis[J]. Mol Med, 2008, 14(5-6): 327-336.

[13] Kustanova GA. Exogenous heat shock protein 70 mediates sepsis manifestations and decreases the mortality rate in rats[J]. Cell Stress Chaperones, 2006, 11(3): 276-286.

[14] Gao L, Laude K, Cai H. Mitochondrial pathophysiology, reactive oxygen species, and cardiovascular diseases[J]. Vet Clin North Am Small Anim Pract, 2008, 38(1): 137-155.

[15] Wulf A, Harneit A, Weitzel JM. T3-mediated gene expression is independent of PGC-1alpha[J]. Mol Cell Endocrinol, 2007, 270(1-2): 57-63.

(收稿日期: 2010-04-19)

食管癌手术对老年患者肺功能的影响与对策

唐 宁 综述, 蒋迎九 审校(重庆医科大学附属第一医院胸心外科 400016)

【关键词】 食管癌; 手术; 肺功能; 肺部并发症; 防治对策

DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2010. 19. 055

中图分类号: R735. 1

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2010)19-2138-03

食管癌是一种常见的消化道恶性肿瘤,位于全球肿瘤发病率的第 8 位,死亡率的第 6 位。全世界每年约有 30 万人死于

食管癌,我国占半数以上,是世界上食管癌发病率和死亡率最高的国家^[1]。肺部并发症是食管癌术后常见并发症并可能威

胁患者生命与健康。随着人口的老齡化,老年患者接受食管癌切除手术病例将会越来越多。本文对食管癌手术对老年患者肺功能影响的研究现状进行总结,分析食管癌术后肺功能受影响的原因与机制,围手术期肺功能指标的动态观察及术前肺功能综合评估的研究现状,从而对老年食管癌术后肺部并发症的预防与治疗,提供理论与实践指导。

1 食管癌术后肺部并发症发生的原因与机制

以手术为中心的综合治疗仍然是当前食管癌治疗原则或首选方案,而术后并发症的发生往往会严重影响患者预后,从而干扰治疗效果。肺部并发症是食管癌术后常见的并发症,有学者统计了数千例食管癌接受手术治疗的患者,术后肺部并发症发生率近 4.0%^[2]。老年食管癌患者由于肺组织弹性减弱,全身多脏器功能减退,免疫功能降低,并常合并慢性支气管炎等基础疾病,术后肺部并发症发生率更高,综合文献报道老年食管癌术后肺部并发症发生率高达为 20%~30%^[3-5],而由此引发的呼吸衰竭发生率亦可达 2.08%~8.5%。

食管癌术后发生肺部并发症的危险因素有:术前年老体弱,呼吸功能明显减退,或合并慢性呼吸道疾病;开胸手术,创伤大,有时甚至还需开腹、开颈,手术时间长;手术必然影响膈肌、肋间肌等呼吸肌;全身麻醉气管内插管刺激,老年人气道分泌物多而术中呼吸道维护不良;术后胸腔胃限制了肺膨胀,减少肺活量;术中対肺组织压迫、挫伤,术后因呼吸膜水肿和肺毛细血管栓塞所致的肺泡表面活性物质减少或破坏,加剧呼吸功能不全;术后伤口疼痛使患者惧咳,易致痰液肺内蓄积从而发生肺不张、肺部感染等。

2 食管癌手术对患者围手术期肺功能的影响

大量研究表明食管癌术后早期肺功能会受到明显影响而降低,以后随时间推移可以逐渐恢复。崔玉尚等^[6]对开胸术后早期肺功能变化的研究显示:术后早期肺功能损害是非常严重的,术后第 1 天肺功能降低到术前的 40% 以下,此后缓慢恢复,术后第 8 天已恢复到术前水平的 60% 左右。陈万生等^[7]通过对第一秒用力呼气量%(forced expiratory volume in one second, FEV1)、FVC%(forced vital capacity, FVC, 用力肺活量)、MVV%(minutes maximum ventilation, MVV, 分钟最大通气量)、VT%(tidal volume, VT, 潮气量)、VC%(vital capacity, VC, 肺活量)拟合曲线的研究,肺功能指标(FEV1%、FVC%、MVV%、VT%、VC%)于术后第 2 天降至最低,为术前的 25%,从术后第 3 天开始逐渐升高,至术后第 14 天恢复到术前的 60%。通过对 PaO₂、PaCO₂ 拟合曲线的研究发现,PaO₂ 在术后第 2 天降至最低,从术后第 3 天开始逐渐升高,至术后第 14 天恢复到术前的 90%,其术后恢复到接近正常水平的速度明显高于肺功能的其他各项指标,但术后 PaCO₂ 往往明显低于术前。

开胸术后患者肺功能的变化特点与患者术后体能的变化规律有相似之处,患者在术后第 1 天的体能代偿储备仍较强,第 2 天代偿储备进一步减少明显,影响肺功能降至最低。以后患者体能逐渐恢复,肺功能逐渐好转,至术后第 14 天时体能会明显恢复,甚至部分患者能达到术前水平,所以肺功能也在此时明显改善。虽然存在个体差异,但多数患者的体能及营养状况会在 3~6 个月后恢复到术前正常水平,因此此时的肺功能亦应予常人看待。除了体能外,切口疼痛是导致术后早期肺功能降低的主要因素,其他还包括麻醉、药物、气道通畅度不佳、肺顺应性减低及能量不足等原因,亦会影响肺功能在相当长的一段时间内不能恢复,从而导致术后尤其是第 4~8 天肺功能指标恢复进度缓慢^[8]。随着时间的推移,上述各种影响因素会

逐渐减弱或消失,肺功能的其他指标就会很快恢复到一个较高水平。

开胸术后 PaO₂ 恢复到接近正常水平的速度明显高于肺功能的其他各项指标,其原因在于手术创伤对肺通气功能的影响大于对肺换气功能的影响,肺通气功能与肺换气功能并非呈正相关,肺换气功能有相对更好的代偿能力,而无论肺通气及换气指标变化均会影响 PaO₂ 检测值。开胸术后 PaCO₂ 往往比术前低的原因则与膈肌损伤使呼吸肌做功能力减退,胸腔胃对肺的压迫限制肺的舒张引起 VT% 减少,呼吸次数增加,机体出现过度假换气,从而造成低碳酸血症有关。

综合研究表明食管癌术后肺部并发症多出现在术后 48~72 h 内^[9],此时亦正是术后早期肺功能降低到最低谷时,而实际上很多患者在术后早期即已存在急性呼吸功能不全^[10-11],只是因未引起重视而延至术后 2~3 d 病情加重、症状明显时才发现^[12]。监测围手术期肺功能指标的动态变化,及时发现肺功能异常从而提前在该阶段加强医疗、护理措施针对性处理,对食管癌术后肺部并发症的防治显然具有重要意义。目前临床上最常采用 FVC、FEV1、MVV 指标以代表患者肺功能状况,但其检测要求较高,除了设备要求外,还需患者配合,因此在临床上很难对术后早期患者进行复杂的肺功能测定。肺功能指标最大呼气流速(peak expiratory flow, PEF)可以反映肺小气道舒缩功能状态,同时因为气道阻塞、疼痛亦为对之造成影响,临床上目前主要用于哮喘的监测。由于 PEF 测定方法简单,术后早期测定能够开胸患者中施行,而目前关于食管癌围术期 PEF 变化规律的研究,笔者查阅国内外文献,尚未见报道。开展食管癌围术期 PEF 变化规律的研究,了解在临床上能进行动态监测的 PEF 指标能否预测哮喘发生一样对食管癌术后肺部并发症的发生有预警作用,显然有十分重要的临床意义。医学技术的进步与人口老齡化,使食管癌外科不得不面对越来越多的高齡和低肺功能患者。开胸手术本身对患者的肺功能功能会造成明显影响,甚至可致肺功能下降 20% 左右,而高齡食管癌患者体质较差,机体代偿能力降低,术后肺功能影响可能更大,因此加强老年患者围手术期肺功能变化的研究,显然对医生而言对其术前肺功能状况进行评估和准备,正确掌握手术适应证,控制手术风险,减少或防治术后肺部并发症,有重要意义。

目前人们较为普遍接受的开胸手术肺功能指标值包括: MVV 实测值与预计值比值大于 50%, FVC 实测值与预计值比值或 FEV1 实测值与预计值比值的任一项大于 50%。多数学者在开胸手术中对 MVV 测定值尤其重视,常以 MVV 值分析手术危险性,认为 MVV 实测值与预计值比值大于 70% 者手术无禁忌, 69%~50% 应严格考虑, 49%~30% 者应尽量保守或避免手术, 30% 以下者禁忌^[13]。但是高齡患者中 MVV 实测值/预计值小于 50% 的占很大比例,经过积极的围手术期处理,这类患者是能够耐受胸部手术的^[14],对这部分患者如果放弃手术机会显然是不太恰当的;而且, MVV 测定值的影响因素较多需要结合临床肺功能状况综合考虑。李国等人^[15]从常规肺功能检测、临床肺功能试验以及影响肺功能的高危因素 3 个方面进行术前生理性肺功能综合判断和量化评价。结果肺功能正常者 36 例,除 1 例(2.78%)术后发生吻合口瘘合并呼吸衰竭死亡外,其他均恢复较顺利;肺功能临界者 7 例,术后 5 例(71.43%)出现急性呼吸功能不全,与肺功能正常者相比差异有统计学意义。因此,对年龄较大,肺功能减退的患者,术前可考虑进行生理性肺功能综合量化评定。对肺功能测定发现中度损害,如 FEV1 实测值与预计值比值小于 50% 时,有学

者推荐可加作血气分析 PaO_2 若只有 9.33 kPa (1 kPa = 7.5 mm Hg), 要考虑手术范围; PaO_2 若在 8.00 ~ 9.33 kPa 范围内, 手术有轻度风险; PaO_2 若在 6.67 ~ 8.00 kPa 范围内, 手术要慎重考虑, PaO_2 若低于 6.67 kPa 则不宜手术。

3 老年患者食管癌手术围术期肺部并发症的防治对策

食管癌术后肺功能明显降低, 且随时间有明确的变化规律, 这一变化特点对于术后医疗、护理具有重要的指导意义。

对老年患者, 术前须重视肺功能的综合分析, 要加强相关研究以寻求更好的肺功能综合评价指标; 术前对肺功能未达标者, 要对患者进行解痉祛痰, 加强呼吸功能训练等措施, 复查, 务必使之达到较理想状态才进行手术; 即使对肺功能达标者, 亦要重视术前的宣教, 绝对戒烟并采取祛痰措施, 指导患者进行各种深呼吸运动及咳嗽训练等; 术中操作动作轻柔, 减少肺的挤压挫伤等; 在确保安全、有效的前提下, 要加快手术进度, 缩短手术时间, 从而降低因为手术时间延长所带来的干扰影响; 重视麻醉过程中的气道管理, 严防痰阻塞及气压伤, 并注意容量输入种类、数量、速度的控制等, 重视术中的各种呼吸道肺保护措施的应用; 对术后仍进行机械通气者, 可参照氧饱和度监测及动脉血气结果及患者意识、体能恢复趋势, 掌握停止机械通气及拔除气管插管的恰当时机; 术后应尽早督促、指导、协助患者做各种深呼吸运动及咳嗽排痰, 加强肺部的物理理疗以防止呼吸道分泌物的潴留给肺功能带来负面影响; 围术期应使用有效抗菌素预防感染, 防止感染加重肺功能的损害; 由于术后存在肺功能降低的一个动态过程, 因此围术期要应用有效的解痉祛痰药物, 以帮助患者成功度过因为肺功能低谷阶段而易发生肺部并发症的高危时期; 此外, 因为食管癌患者本身就常存在一定程度的营养不良, 加上创伤应激的高能量消耗, 会对患者的体能及肺功能恢复造成负面影响, 因此对老年患者围术期的营养支持, 亦应予以特别关注。

围手术期肺功能损害既可能是手术影响肺功能的一个正常表象, 亦可能是肺部并发症发生所导致的一个不良后果, 但围术期所有肺部并发症的发生均必然影响肺功能甚至造成严重的肺功能不全, 因此在围术期对肺功能的动态监测如果发现肺功能指标出现异常的趋势变化, 显然对肺部并发症的发生有重要的预警意义。尤其是在术后第 3 天、第 4 天肺功能本应处于恢复的阶段, 反而监测到肺功能指标降低, 就会强烈提示医生, 需要寻找原因, 及早处理。围手术期动脉氧饱和度及血气监指标因为受肺换气良好代偿功能的影响, 除非患者病情已经发展到了相当的严重程度并出现了明显的肺功能不全, 才出现明显的异常结果, 因此尽管在临床上应用较普及, 但对肺部并发症发生早期的预警作用却十分有限。多数肺功能检测指标因为设备要求高, 检测过程较复杂, 对开胸患者进行床旁动态检测, 难于让患者及医务人员接受从而在临床上不能普及应用。

PEF 作为一项肺功能指标, 检查过程简单, 患者只需吹一口气即可完成检查; 掌握检测要领后, 患者在家里亦可自行完成检查; 设备不复杂, 可随身携带, 全天 24 h 任何时候均可方便地进行床旁监测; 检测结果主要反映患者小气道通气功能, 并受患者体能、大气道是否存在不全阻塞等因素影响。由于多数老年患者都存在与年龄相关的肺气肿及小气道功能变化, 而手术创伤对患者体能亦会带来一定影响, 因此 PEF 可望作为老年患者肺功能综合指标, 在临床上应用, 动态反映食管癌术后患者肺功能的变化。开展老年食管癌围术期 PEF 变化规律与肺部并发症发生关系的研究, 对医生后继利用 PEF 监测, 及

早介入, 减少和防止老年患者术后肺部并发症的发生, 具有重要的指导意义。

如何避免或减少老年食管癌患者围术期肺部并发症的发生, 是作为食管癌高发、渐进跨入老年型社会的我国当前所面临的一个挑战性课题。加强术前肺功能指标的综合分析, 重视围术期改善和保护肺功能手段的实施, 对避免或减少老年食管癌患者围术期肺部并发症的发生, 有重要意义。加强围术期肺功能变化规律的相关研究, 寻求围术期简便易行可以监测肺功能变化趋势的指标, 对提前介入, 防范围术期肺部并发症发生, 有重要指导意义。

参考文献

- [1] 王茜, 景学安, 李栋. 食管癌危险因素流行病学研究进展[J]. 泰山医学院学报, 2007, 28(12): 999-1002.
- [2] 龚太乾, 蒋耀光, 王如文, 等. 食管癌术后早期并发症及死亡原因分析[J]. 中国胸心血管外科临床杂志, 2005, 12(3): 173-176.
- [3] Avendano CE, Flume PA, Silvestri GA, et al. Pulmonary complications after esophagectomy[J]. Ann Thorac Surg, 2002, 73(3): 922-926.
- [4] Ferguson Mk, Durkin AE. Preoperative prediction of the risk of pulmonary complications after esophagectomy for cancer [J]. Thorac Cardiovasc Surg, 2002, 123(4): 661-664.
- [5] 徐岗, 王远东, 邵中夫, 等. 65 例高龄食管癌术后肺部并发症危险因素的多因素分析[J]. 中国肿瘤, 2006, 15(7): 470-472.
- [6] 崔玉尚, 张志庸, 阿伊都·阿布都热伊木. 开胸术后早期肺功能的变化规律及影响因素分析[J]. 中华外科杂志, 2003, 41(12): 909-912.
- [7] 陈万生, 刘艳慧, 南茹, 等. 食管癌术后的呼吸功能[J]. 中华胸心血管外科杂志, 2007, 23(5): 317-319.
- [8] 余同珍. 开胸术后肺功能早期变化[J]. 中华医学实践杂志, 2003, 2(8): 756.
- [9] 朱儒红. 食管癌切除术后肺部并发症的原因分析及护理[J]. 实用医学杂志, 2006, 22(18): 2206-2207.
- [10] 曹枫, 邹红, 何茹, 等. 食管癌术后呼吸功能不全患者的处理[J]. 现代预防医学, 2008, 35(15): 2997-2999.
- [11] 刘立刚, 潘铁成, 李军, 等. 102 例老年食管癌术后呼吸功能不全的临床诊疗分析[J]. 现代肿瘤医学, 2006, 14(9): 1114-1116.
- [12] 张磊, 吕爱丽. 食管癌术后呼吸衰竭的临床分析(附 6 例报告)[J]. 中国医师杂志, 2006, 8(2): 218.
- [13] 穆魁津, 林友华. 肺功能测定原理与临床应用[M]. 北京: 北京医科大学、中国协和医科大学联合出版社, 2000.
- [14] 吴煌福, 林伟民, 李标, 等. 重度肺功能减退胸部肿瘤患者外科治疗及围术期管理[J]. 中国热带医学, 2005, 5(4): 783-784.
- [15] 李国人, 戴建华, 刘晓峰, 等. 高龄食管贲门癌患者肺功能综合量化评估及其临床意义[J]. 实用癌症杂志, 2001, 16(5): 518-520.