

· 论 著 ·

全身热疗对肿瘤患者肺换气功能的影响

卢 杰, 王玉秀, 张应祥, 宗 林

[摘要] 目的 探讨全身麻醉下全身热疗对肿瘤患者肺换气功能的影响。方法 晚期肿瘤 20 例, ASA I~II 级, 排除影响肺功能的基础疾病、老年、肥胖等因素。在静脉复合麻醉下, 用国产 ET-Speac™ 仓加温, 体温达到 41.8℃ 后维持 1 h 开仓降温, 体温降到 38.5℃ 时行麻醉复苏。在维持机体良好的纯氧肺通气、有效的血流灌注、正常的水电解质和酸碱平衡等前提下, 观察加温前、升温期 (39℃、40℃、41℃、41.8℃)、41.8℃ 持续 1 h、降温期 (40℃、38.5℃)、38.5℃ 后 1 h 各时点的肺泡-动脉氧分压差 ($P_{A-a}O_2$)、动脉-肺泡氧分压比率 (a/AO_2)、呼吸指数 (RI)、氧合指数 (OI)、肺内分流率 (Q_s/Q_t) 等参数的变化。结果 升温期 RI、 a/AO_2 在 39℃ 时即出现显著变化 ($P < 0.05$), 40℃ 时 $P_{A-a}O_2$ 、OI、 Q_s/Q_t 也发生显著改变 ($P < 0.05$)。恒温结束时上述变化均达到最大值 ($P < 0.01$), 其中 $P_{A-a}O_2$ 、RI、 Q_s/Q_t 较加温前增加 1~2 倍, a/AO_2 、OI 下降 35% 左右。降温期各指标的变化值有所减少, 但与加温前比较仍有显著变化 ($P < 0.01$)。结论 全身麻醉下全身热疗对肿瘤患者肺换气功能有明显的损害, 应予以足够重视。

[关键词] 麻醉; 肿瘤; 高温; 诱发; 肺功能

[中图分类号] R730.56 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1672-271X(2011)02-0130-03

Effect of whole body hyperthermia on pulmonary gas exchange in patients with malignant tumors

LU Jie, WANG Yu-xiu, ZHANG Ying-xiang, ZONG Lin. Department of Anesthesiology, 82 Hospital of PLA, Huai'an, Jiangsu 223001, China

[Abstract] **Objective** To explore the effect of whole body hyperthermia (WBH) on pulmonary gas exchange function under general anesthesia in patients with malignant tumors. **Methods** 20 patients with advanced malignant tumors, ASA I to II, and without basic diseases, advanced age and obesity that might affect lung function, were treated with WBH. The patients were placed in the treatment chamber of ET-SPACETM under complex intravenous anesthesia, and heat was generated to 41.8℃ and maintained at this temperature for 1 hour, then allowed to cool. Anesthesia resuscitation was performed when the body temperature reduced to 38.5℃. $P_{A-a}O_2$, a/AO_2 , RI, OI and Q_s/Q_t were monitored at different time points: before heating, heating to 39℃, 40℃, 41℃, 41.8℃, 1 hour after maintenance at 41.8℃, cooling to 40℃, 38.5℃, and 1 hour after 38.5℃. **Results** During heating period, significant changes of RI and a/AO_2 were observed at 39℃, and also of $P_{A-a}O_2$, OI and Q_s/Q_t at 40℃ ($P < 0.05$). One hour after maintenance at 41.8℃, maximum changes of the above parameters were observed; $P_{A-a}O_2$, OI and Q_s/Q_t increased by 1-2 times, and RI and a/AO_2 decreased by 35% as compared with those before heating. During cooling period, the changes of the above parameters gradually decreased, but were still significant compared with those before heating ($P < 0.01$). **Conclusion** Under general anesthesia, WBH may impair pulmonary gas exchange in patients with malignant tumors, which merits high attention.

[Key words] anesthesia; neoplasm; hyperthermia, induced; pulmonary function test

全身热疗 (whole body hyperthermia, WBH) 通过高热作用及其继发效应达到治疗肿瘤之效果, 同时高温状态下机体的应激反应和各项生理、生化功能的剧烈变化也导致重要器官功能损害^[1]。2005 年以来, 我们在 400 余例全身热疗实践中遇到部分病例在治疗后期出现动脉血氧分压 (PaO_2) 下降、术后

呼吸空气时低氧血症, 不能及时脱离纯氧机械呼吸支持, 甚至需要在 ICU 加强治疗数天。因此, 有必要研究全身麻醉下 WBH 对肿瘤患者肺换气功能的影响及其损害程度, 为临床提供参考。

1 对象与方法

1.1 对象 2008 年 11 月至 2010 年 1 月在本院施行全身热疗的晚期肿瘤 20 例, 男女各 10 例, 年龄 28~65 岁, 体重 55~75 kg, ASA (美国麻醉医师

作者简介: 卢 杰 (1960-), 男, 江苏东台人, 大专, 副主任医师, 从事临床麻醉工作

作者单位: 223001 江苏淮安, 解放军 82 医院麻醉科

协会)分级 I ~ II 级。所有患者术前心、肺、肝、肾功能基本正常。病种:排除肺癌。肝癌 3 例,胃癌 3 例,食管癌 3 例,直肠癌 4 例,乳腺癌 3 例,骨肿瘤 3 例,淋巴瘤 1 例。

1.2 麻醉方法 麻醉诱导:咪达唑仑 0.05 mg/kg、芬太尼 0.004 mg/kg、丙泊酚 1.2 ~ 1.6 mg/kg,阿曲库铵 0.5 mg/kg。麻醉维持:微量泵持续输注丙泊酚 3 ~ 6 mg/(kg · h)、阿曲库铵 40 ~ 80 μg/(kg · h),间断静脉注射芬太尼、咪达唑仑。复温期当食管温度下降到 38.5℃ 时开始麻醉复苏。

1.3 体温控制 用 ET-Speac™ 远红外线辐射仓(深圳一体智能有限公司)进行 WBH 治疗,多电子探头测温,以食管中段温度作为治疗温度。热疗过程包括升温期(各项监测操作和麻醉完成后关仓并启动加热程序到治疗温度 41.8℃)、恒温期(维持 41.8℃ 1 h)、降温期(停止加热,开仓自然降温至 38.5℃)。

1.4 监测与管理 行桡动脉、颈内静脉穿刺,连接 GE Datex-Ohmeda S/5 监测仪连续监测心电图、无创血压、心率(HR)、平均动脉压(MAP)、中心静脉压(CVP)、脉搏氧饱和度(SpO₂)、呼气末二氧化碳分压(P_{ET}CO₂)。麻醉诱导后气管导管接 Datex-Ohmeda Aspir100 麻醉机纯氧控制呼吸,呼吸频率 10 ~ 16 次/min,潮气量 8 ~ 12 ml/kg。呼吸参数根据 P_{ET}CO₂ 和 PaCO₂ 进行调整,维持 P_{ET}CO₂、PaCO₂ 35 ~ 45 mmHg。术中定时检测血糖、电解质,维持血糖于 18 ~ 25 mmol/L。使用小剂量碳酸氢钠,维持动脉血 pH 7.35 ~ 7.45。按照尽量控制、先快后慢的原则行液体输注,维持有效血容量。使用麻黄碱、多巴胺、间羟胺和艾司洛尔等药物,维持 MAP > 65 mmHg、HR < 140 次/min。酌情给予速尿、20% 甘露醇,维持尿量 > 100 ml/h。常规使用地塞米松 20 mg,治疗中给予 2 ~ 3 次东莨菪碱,0.3 mg/次。治疗温度达 40℃ 时开始头部冰敷。

1.5 观察指标 在吸氧浓度(F_iO₂)100% 条件下,

分别于关仓加温前(基础值)、升温期(39℃、40℃、41℃、41.8℃)、41.8℃ 持续 1 h、降温期(40℃、38.5℃)、38.5℃ 后 1 h 抽取桡动脉血和混合静脉血作血气分析。记录动脉血二氧化碳分压(PaCO₂)、氧分压(PaO₂)、pH(pHa)、剩余碱(BE)等参数。呼吸商(R)取 0.8,计算下列指标:肺泡-动脉氧分压差(P_{A-a}O₂)^[2]、动脉-肺泡氧分压比率(a/AO₂)^[3]、呼吸指数(RI)、氧合指数(OI)、肺内分流率(Qs/Qt)及动-静脉氧含量差(C_{a-v}O₂)^[2]。

1.6 统计学处理 使用 SPSS 13.0 处理数据。各计量值以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用配对 *t* 检验作统计学处理,*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况 所有患者顺利完成 WBH。治疗时间:全程(288 ± 38)min、升温期(164 ± 22)min、恒温期 60 min、降温期(56 ± 19)min。液体输注量:总量(4436 ± 932)ml、晶体液(2976 ± 657)ml、6% 羟乙基淀粉(1416 ± 288)ml 和 20% 白蛋白 100 ml。总尿量 800 ~ 1200 ml。血糖:加温前(5.9 ± 1.5)mmol/L,体温 40℃ 后(20.2 ± 3.2)mmol/L。

2.2 血流动力学变化 与基础水平相比,随着温度升高 HR 逐渐增快、CVP 逐渐升高、MAP 反而下降(*P* < 0.05)。升温至 41.8℃ 和恒温期这些变化达到最大(*P* < 0.01),HR 和 CVP 增加近 1 倍,MAP 下降 30% 左右。降温期逐步恢复,但直到降温至 38.5℃ 后 1 h 时 HR、CVP 仍未恢复到加温前水平。见表 1。

2.3 肺通气功能和酸碱平衡变化 在调节通气量和使用碱性药物情况下,WBH 中 pHa、PaCO₂ 变化不大。但 BE 在 41℃ 时开始明显下降(*P* < 0.05),恒温期降到负值(*P* < 0.01),降温到 38.5℃ 后 1 h 仍未恢复到加温前水平(*P* < 0.05),见表 1。

2.4 肺换气功能的变化 ①升温期:体温 39℃ 时 RI、a/AO₂ 率先出现变化(*P* < 0.05);升温到 40℃ 时

表 1 WBH 期间患者血流动力学、血气参数和肺换气功能指标的变化(*n* = 20, $\bar{x} \pm s$)

项目	基础值	升至 39℃	升至 40℃	升至 41℃	升至 41.8℃	41.8℃ 1 h	降至 40℃	降至 38.5℃	38.5℃ 后 1 h
MAP(mmHg)	80 ± 16	74 ± 11	72 ± 12	67 ± 10 [△]	62 ± 13 [△]	60 ± 9 [△]	59 ± 8 [△]	70 ± 12 [*]	72 ± 11
HR(次/min)	76 ± 18	94 ± 11 [*]	119 ± 20 [△]	124 ± 16 [△]	125 ± 17 [△]	135 ± 16 [△]	118 ± 11 [△]	110 ± 15 [△]	101 ± 10 [△]
CVP(cmH ₂ O)	6.3 ± 2.1	8.1 ± 2.8	8.4 ± 4.1 [*]	10.2 ± 3.6 [△]	12.0 ± 3.2 [△]	12.6 ± 3.1 [△]	10.2 ± 3.2 [△]	10.1 ± 2.9 [△]	8.2 ± 3.0 [*]
pHa	7.39 ± 0.03	7.38 ± 0.03	7.38 ± 0.03	7.36 ± 0.03	7.36 ± 0.03	7.36 ± 0.04	7.37 ± 0.02	7.38 ± 0.04	7.38 ± 0.03
BE(mmol/L)	1.7 ± 0.5	1.8 ± 0.3	1.5 ± 0.4	1.2 ± 0.6 [*]	0.7 ± 0.5 [△]	-0.2 ± 0.6 [△]	0.9 ± 0.8 [△]	1.1 ± 0.6 [△]	1.2 ± 0.5 [*]
PaCO ₂ (mmHg)	38 ± 4	39 ± 4	40 ± 5	39 ± 6	40 ± 4	41 ± 7	39 ± 5	39 ± 6	38 ± 6
P _{A-a} O ₂ (mmHg)	118 ± 62	152 ± 68	211 ± 72 [△]	243 ± 69 [△]	277 ± 69 [△]	301 ± 69 [△]	299 ± 67 [△]	268 ± 71 [△]	265 ± 68 [△]
RI	0.23 ± 0.06	0.32 ± 0.13 [*]	0.48 ± 0.14 [△]	0.61 ± 0.18 [△]	0.73 ± 0.21 [△]	0.82 ± 0.18 [△]	0.86 ± 0.16 [△]	0.65 ± 0.11 [△]	0.59 ± 0.14 [△]
OI(mmHg)	506 ± 58	471 ± 65	438 ± 72 [*]	407 ± 77 [△]	376 ± 78 [△]	341 ± 81 [△]	345 ± 82 [△]	392 ± 85 [△]	398 ± 78 [△]
a/AO ₂	0.84 ± 0.10	0.71 ± 0.12 [*]	0.70 ± 0.12 [*]	0.66 ± 0.09 [△]	0.59 ± 0.10 [△]	0.53 ± 0.13 [△]	0.53 ± 0.16 [△]	0.60 ± 0.12 [△]	0.61 ± 0.09 [△]
Qs/Qt(%)	7.3 ± 3.1	7.9 ± 3.2	12.6 ± 2.8 [△]	16.2 ± 2.9 [△]	17.9 ± 3.2 [△]	19.8 ± 3.7 [△]	19.6 ± 4.2 [△]	18.6 ± 3.9 [△]	18.7 ± 3.6 [△]

注:与基础值比较,**P* < 0.05, [△]*P* < 0.01

$P_{A-a}O_2$ 、 OI 、 Q_s/Q_t 也发生显著改变 ($P < 0.05$), 并随体温升高这些变化逐渐增加。②恒温期: 上述五项指标的变化均达到最大值 ($P < 0.01$), Q_s/Q_t 、 $P_{A-a}O_2$ 、 RI 较加温前增加 1~2 倍, a/AO_2 、 OI 下降 35% 左右。③降温期: 随着体温的降低上述变化有所减少, 但与升温期和恒温期比较大无统计学意义 ($P > 0.05$), 与加温前比较仍有显著改变 ($P < 0.01$)。见表 1。

2.5 呼吸功能 ①20 例治疗中最低 PaO_2 236~432 mmHg, 其中 2 例 PaO_2 在恒温期结束时低于 250 mmHg (即 $OI < 250$)。②麻醉复苏时有 3 例吸空气时 $SpO_2 < 91\%$, 经对症处理, 2 例在 3 h 内恢复正常, 1 例送 ICU 治疗, 3 d 后康复出院。

3 讨论

3.1 WBH 对肿瘤患者肺换气功能的影响 WBH 过程复杂、高温持续时间较长、对患者生理干扰较大, 接受 WBH 患者体质较差, 故对 WBH 的风险应有足够的认识。本研究结果显示, 全身麻醉下 WBH 对肿瘤患者肺换气功能有明显的损害。表现为: 体温上升到 39℃ 时 RI 、 a/AO_2 即出现显著变化, 40℃ 时 $P_{A-a}O_2$ 、 OI 、 Q_s/Q_t 也发生显著变化; 随着体温的升高上述变化进行性增加, 恒温结束时达到最大值, 其中 $P_{A-a}O_2$ 、 RI 、 Q_s/Q_t 较加温前增加 1~2 倍, a/AO_2 、 OI 下降 35% 左右。降温期各指标的变化值有所减少, 但与加温前比较仍有显著变化。这些变化在本组经过筛选的病例虽未造成严重后果, 但仍有 2 例术中 OI 短时间低于 250 mmHg, 1 例术后需送 ICU 行呼吸机治疗。

3.2 WBH 期间肺换气功能损害的可能机制

WBH 期间肺换气功能损害的机制尚待进一步研究, 我们分析可能与以下因素有关。①血管外肺水增加甚至肺水肿是主要原因。首先, 高温具有诱发细胞凋亡和引起细胞坏死之细胞毒性作用^[4-5], 可以损伤肺毛细血管和肺泡上皮细胞, 导致肺毛细血管膜渗透性增加、肺表面活性物质减少、肺泡膜增厚。高温的细胞毒性作用可能与直接热效应、继发代谢变化^[5]、免疫改变^[6]等有关。其次, WBH 期间循环功能变化剧烈^[7], 表现为全身血管扩张、心脏做功显著增加, 循环速度明显加快, 心输出量增加 1~1.5 倍; 同时回心血量急剧增加, 中心静脉压、肺毛细血管嵌压成倍增高。而 WBH 后期可因交感神经“疲劳”、循环负荷过重、心肌细胞损害等原因导致循环功能下降甚至衰竭。这些都对肺毛细血管与肺组织之间的体液转移产生较大影响, 促进肺水肿形成。再次, WBH 中常需输注较多液体, 导致稀释性胶体渗透压下降和循环负荷加重, 并可能有羟乙基淀粉

等大分子物质漏入肺间质影响体液吸收。陶明哲等^[8]通过术后 X 线检查发现高达 53% 的 WBH 患者有不同程度的肺水肿。②高温使肺微循环动-静脉直接通路异常开放, 导致通气/血流比值失调和肺分流增加。③长时间全身麻醉对呼吸力学、通气/血流比值、气体交换均有一定影响^[9]。

3.3 WBH 期间的呼吸管理 WBH 期间, 尽管随着体温升高机体的氧供和氧耗不断增加, 最大可达到 100% 和 50%^[10], 但本研究仍发现患者的 BE 值进行性下降, 动物实验^[5]也观察到 WBH 时血乳酸显著升高, 提示机体内无氧代谢增加。因此必须对 WBH 患者实施严密有效的呼吸管理: ①术前肺功能检查与评估; ②术中保证良好的纯氧机械通气和氧合, 尽量维持 $PaO_2 > 250$ mmHg^[10]; ③尽早采取肺功能保护措施, 如合理的输液策略、有效的循环灌注、保护性肺通气策略、适时应用药物 (激素、利尿、脱水、人血白蛋白) 等; ④严密监测肺功能, 定时血气分析, 及时计算肺换气功能指标, 遇有异常情况宜综合分析判断, 必要时调整治疗计划, 如降低治疗温度以策安全。

【参考文献】

- [1] Pereira-Arias AM, Wester JP, Blenkendaal M, et al. Multiple organ dysfunction syndrome induced by whole body hyperthermia and polychemotherapy in a patient with disseminated leiomyosarcoma of the uterus [J]. Intensive Care Med, 1999, 25(9): 1013-1016.
- [2] 杨艳敏, 苏肇伉, 陈恩, 等. 深低温体外循环方法对肺功能影响的实验研究 [J]. 上海实验动物科学, 2001, 21(1): 13-16.
- [3] 庄心良, 曾因明, 陈伯奎. 现代麻醉学 [M]. 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 2008-2015.
- [4] Hildebrandt B, Wust P, Ahlers O, et al. The cellular and molecular basis of hyperthermia [J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2002, 43(1): 33-56.
- [5] 王志刚, 王舟, 赵鑫, 等. 异丙酚对兔全身热疗后脑保护机制的研究 [J]. 山东大学学报: 医学版, 2007, 45(12): 1289-1293.
- [6] 吕俊宏, 王远东. 全身热疗与肿瘤免疫的研究进展 [J]. 现代肿瘤医学, 2006, 14(6): 764-765.
- [7] 朱志荣, 王远东, 唐春林, 等. 晚期肿瘤患者全身热疗期间血液动力学和氧代谢的变化 [J]. 中华麻醉学杂志, 2003, 23(5): 328-331.
- [8] 陶明哲, 李涵藏, 袁静, 等. 晚期恶性肿瘤患者全身热疗期的输液策略与肺水肿并发症 [J]. 医师进修杂志, 2005, 28(12): 9-11.
- [9] 蔡长华, 梁凯. 全身麻醉中的气体交换 [J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 1998, 19(3): 146-148.
- [10] 黄乐林, 沈艳喜, 李伟, 等. 肿瘤全身高温疗法的 20 例临床麻醉管理 [J]. 东南国防医药, 2009, 11(1): 33-36.

(收稿日期 2011-01-17)

(本文编辑: 张仲书; 英文编辑: 王建东)