

· 论 著 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2021.06.07

体外循环技术在局部晚期非小细胞肺癌 扩大切除术中的应用

梁宏亮, 李子林, 董小超, 金振晓, 刘金成, 魏巍, 陈涛

[摘要]:目的 分析体外循环下切除侵犯心脏大血管的 T4 III A 期非小细胞肺癌的疗效。探讨体外循环在此类手术中的应用经验。**方法** 回顾性分析 2006 至 2015 年在空军军医大学附属医院完成的 16 例体外循环下肺癌扩大切除术患者的临床资料与 5 年随访结果。全部手术通过股动脉、股静脉转流建立体外循环,正中开胸完成肺癌组织切除与缺损心血管组织重建。**结果** 本组病例均顺利完成肺癌扩大切除术,无围术期死亡。平均体外循环时间 (67.1 ± 27.9) min, 平均升主动脉阻断时间 (39.3 ± 12.3) min。术后 1 年随访肿瘤复发 2 例 (12.5%), 5 年随访显示肿瘤复发 4 例 (25.0%)。**结论** 体外循环下扩大切除侵犯心脏大血管的 T4 III A 期非小细胞肺癌安全,近期及远期效果良好。但此类手术的体外循环技术有其自身特点,应予以重视。

[关键词]: 非小细胞肺癌;扩大切除;体外循环

Application of cardiopulmonary bypass in extended resection of T4 stage IIIA non-small cell lung cancer

Liang Hongliang, Li Zilin, Dong Xiaochao, Jin Zhenxiao, Liu Jincheng, Wei Wei, Chen Tao

Department of Cardiovascular Surgery, Xijing Hospital, Air Force Military Medical University, Shaan'xi Xi'an 710032, China

Corresponding author: Chen Tao, Email: chent1972@163.com

[Abstract]: Objective To analyze the efficacy of cardiopulmonary bypass (CPB) in patients with T4 stage IIIA non-small cell lung cancer invading the heart and great blood vessels, and to explore the application experience of CPB in this kind of surgery. **Methods** The clinical data and 5-year follow-up results of 16 patients who underwent extensive resection of lung cancer under CPB in the First Affiliated Hospital and the Second Affiliated Hospital of Air Force Military Medical University from 2006 to 2015 were analyzed retrospectively. All operations established CPB through femoral artery and femoral vein bypass, and extended lung cancer tissue resection and defect cardiovascular tissue reconstruction were performed through median thoracotomy. **Results** All cases successfully completed extended resection of lung cancer without perioperative death. The mean CPB time was (67.1 ± 27.9) min and the mean aortic cross-clamp time was (39.3 ± 12.3) min. Tumor recurrence occurred in 2 cases (12.5%) after 1 year follow-up and 4 cases (25.0%) after 5 years follow-up. **Conclusion** Extended resection of T4 stage IIIA non-small cell lung cancer with cardiac vascular invasion under CPB is safe and has good short-term and long-term results. However, the CPB technology of this kind for operation has its own characteristics, and the surgeons should pay attention to them.

[Key words]: Non-small cell lung cancer; Extended resection; Cardiopulmonary bypass

肺癌是目前临床上发病率和死亡率最高的恶性肿瘤之一。外科手术是治疗肺癌的首选方法,但是,对于侵犯临近器官的晚期肺癌,特别是侵犯心脏、大血管组织的局部晚期肺癌患者,由于术中易出现致

命性大出血或心脏功能抑制,因此常规胸外科手术无法将肿瘤彻底切除并完成切除组织的重建。体外循环技术为此类患者的提供了希望。外科术中建立体外循环有助于癌组织以及其侵犯组织的彻底切除,有助于控制出血,并保障术中患者的生命安全,从而可能提高手术效果,改善患者预后。然而,由于国内外相关的研究报道有限,缺乏临床数据,因此对体外循环技术在局部晚期肺癌外科中应用仍然存在争议。此外,由于肺部手术与心脏手术特点不同,肺

基金项目:陕西省创新人才推进计划(2017KJXX-05)

作者单位:710032 西安,空军军医大学西京心血管外科(梁宏亮、李子林、董小超、金振晓、刘金成、陈涛);710038 西安,空军军医大学唐都医院胸腔外科(魏巍)

通信作者:陈涛,Email:chent1972@163.com

组织切除后造成的肺通气血流比发生明显变化,加之体外循环本身造成的肺损伤,这些因素导致此类手术的体外循环技术应用必然与常规心脏手术不同,但目前相关的研究报道与经验总结有限。本研究目的是评估体外循环下切除侵犯心脏大血管的 T4ⅢA 期非小细胞肺癌是否安全有效,重点分析总结这类手术的体外循环应用技术与经验。

1 临床资料与方法

1.1 研究对象 本文回顾性总结 2006 年至 2015 年由空军军医大学第一附属医院心血管外科与第二附属医院胸外科合作完成的 16 例体外循环辅助下局部晚期肺癌(T4ⅢA 期非小细胞肺癌)扩大切除术患者的临床资料,包括患者一般情况、临床特征、肿瘤病理学、手术方法、体外循环技术特点、术后并发症及随访结果。

1.2 体外循环与手术方法 全组患者均采用股-股转流体外循环方式,胸骨正中切口开胸。正中开胸止血后给予 3 mg/kg 肝素化。经右侧股动脉、股静脉建立体外循环。根据术中需要选择性应用股静脉引流负压吸引装置(MAQUET)。使用索林 SC 型人工心肺机,科威公司国产膜肺。体外循环管路预充肝素 1 mg/kg,注射用甲泼尼龙琥珀酸钠 500 mg,人血白蛋白 20 g、乌司他丁注射液 100 万单位。术中维持活化凝血时间 ≥ 480 s,控制患者中心温度 28 至 32℃,体外循环流量 50~80 ml/(kg·min)。暴露肿瘤组织,分离肿瘤与心脏、大血管之间的粘连。阻闭升主动脉,经主动脉根部灌注 1:4 含血心脏停搏液使心脏停跳;或在体外循环并行心脏跳动下切除肿瘤组织,以及被肿瘤侵犯的心脏、主动脉、肺动脉或腔静脉的肿瘤周围组织。应用戊二醛固定的自体心包、商品化牛心包或人工血管补片修补缺损的心脏、大血管组织。左心排气、开放主动脉,心脏复跳。升主动脉开放后给予盐酸消旋山莨菪碱注射液(654-2)10 mg。逐步复温至 39℃维持 15 min,降温至 37℃,减少体外循环流量辅助,停机,拔除股静脉插管,按 1.0~1.5 比例给予鱼精蛋白中和肝素,拔除股动脉插管。部分患者鱼精蛋白中和后继续切除肺部肿瘤,以缩短体外循环时间。完成肿瘤组织彻底扩大切除后,止血关胸。所有患者在术后 6 个月、1 年随访复查。之后每年门诊随访复查一次。

1.3 研究指标 研究指标包括患者基本特征(年龄、性别),合并疾病[慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease,COPD)、糖尿病、中风、高血压、肾功能不全]、肿瘤特征(组织学、病理分

期)、淋巴结侵犯、心血管器官侵犯(上腔静脉、下腔静脉、心包、肺动脉、左心房、右心房、胸主动脉等)、术后并发症(心房颤动、心肌梗死、中风、肺炎、肺不张)、肾功能不全(定义为超过基线血清肌酐水平)、体外循环时间、阻断时间、手术时间、术后住院时间、出血量、后期肿瘤复发或转移等。

1.4 统计分析 对基线、围手术期和术后相关特征数据进行描述性统计。对分类变量以频率和百分比进行描述。对连续变量采用 Shapiro-Wilk 检验进行正态性检验后,对非正态分布的变量以中位数和四分位间距[$Q(Q1, Q3)$]进行描述;对正态分布变量以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)描述。统计分析应用 SPSS 软件(IBM SPSS statistics for windows version 25.0; IBM, Armonk, NY)。

2 结果

2.1 患者术前一般资料 本组纳入患者 16 例,年龄 45~67 岁,男 13 例,女 3 例,合并症情况见表 1。

表 1 16 例患者术前资料

项目	数值
年龄(岁)	55.2 $\pm$ 8.7
性别	
男[n(%)]	13(81.3)
女[n(%)]	3(18.8)
合并症	
COPD[n(%)]	7(43.8)
高血压[n(%)]	5(31.3)
冠心病[n(%)]	2(12.5)
糖尿病[n(%)]	2(12.5)
肾功能不全[n(%)]	1(6.3)
中风[n(%)]	1(6.3)

注:COPD:慢性阻塞性肺疾病

2.2 手术情况 本组患者术中全部顺利脱离体外循环。体外循环时间、升主动脉阻闭时间、出血量见表 2。患者肿瘤病理结果显示鳞癌 8 例,腺癌 4 例,其他 4 例。本组病例均有肿瘤侵犯心脏或大血管组织。其中以侵犯心包(8 例,50%)与肺动脉(6 例,37.5%)最为常见,其次为上腔静脉与心房组织,存在同时侵犯多个心血管组织部位的情况。术中根据侵犯范围切除肿瘤组织后,应用心包补片或人工血管进行了缺损血管组织的修补。切除肿瘤的平均大小为(6.3 $\pm$ 2.8)cm。见表 2。

表 2 患者手术情况(n=16)

项目	数值
手术时间(min)	287.1±119.1
体外循环时间(min)	67.1±27.9
升主动脉阻断时间(min)	39.3±12.3
术中出血量(ml)	1 082.3±447.6
侵犯心脏大血管情况	
上腔静脉[n(%)]	3(18.8)
心包[n(%)]	8(50.0)
肺动脉[n(%)]	6(37.5)
左心房[n(%)]	4(18.8)
右心房[n(%)]	2(12.5)
胸主动脉[n(%)]	2(12.5)
房间隔[n(%)]	1(6.3)
肿瘤大小(cm)	6.3±2.8
肿瘤病理	
鳞癌[n(%)]	8(50.0)
腺癌[n(%)]	4(25.0)
其他[n(%)]	4(25.0)
淋巴结转移[n(%)]	7(43.8)

2.3 术后情况 全组患者无围术期死亡,平均住院时间为(11.9±4.2)d。术后最常见的并发症是肺部感染,其次是肺不张和房颤。术后有 2 例患者出现低心排量综合征,应用正性肌力药物与血管活性药物治疗后好转。9 例患者术后进行了红细胞输注。随访 5 年中,4 例患者出现肺癌复发。全组患者未观察到血行肿瘤播散。见表 3。

表 3 患者术后情况(n=16)

项目	数值
住院天数(d)	11.9±4.2
术后 30 d 死亡(n)	0
术后并发症	
肺部感染[n(%)]	6(37.5)
房颤[n(%)]	3(18.8)
肺不张[n(%)]	3(18.8)
肺水肿[n(%)]	1(6.3)
肾功能不全[n(%)]	2(12.5)
低心排[n(%)]	2(12.5)
脑卒中[n(%)]	1(6.3)
引流量(ml)	389.7±132.0
输血量(U)	2.2±1.1
术后 1 年内肿瘤复发[n(%)]	2(12.5)
术后 5 年内肿瘤复发[n(%)]	4(25.0)
术后 5 年生存[n(%)]	10(62.5)

3 讨论

侵犯心脏大血管组织的局部晚期肺癌,即使对于经验丰富的胸外科医师来说,完全切除也是一个挑战。体外循环技术的应用对于完全切除此类肿瘤提供了可能性^[1-3]。但是由于此类病例数较少,对于患者是否有真正的益处还存在争议。另外,目前国内关于肺癌切除术中体外循环的应用技术与相应经验的研究报道较少。本组 16 例病例的回顾性研究证明体外循环下切除侵犯心脏大血管的 T4ⅢA 期非小细胞肺癌安全有效,并分析总结这类手术的体外循环应用经验。

在本组 16 例侵犯心脏大血管组织的肺癌患者中,由于体外循环技术的应用癌组织与病变的心血管组织得以彻底切除,缺损的心血管结构得以安全重建。显然体外循环技术是保证患者术中安全,肿瘤组织得以彻底切除的前提。但是,肺癌切除术中应用体外循环技术一个主要顾虑是造成潜在的肿瘤转移和复发。理论上讲,体外循环会促进机体的炎症反应,并诱导短暂的免疫抑制^[4],会有利于肿瘤组织的生长和扩散。Vieira^[5]和 Mistiaen^[6]的研究得出了与理论设想相符的结果。但是,Suzuki^[7]的研究结论却与之相反,他们认为体外循环的应用与肿瘤的生长和扩散并没有统计学意义上的相关性。而 Pinto 等^[8]的研究则认为,体外循环的应用对于肿瘤生长的作用十分有限,临床医生在制定手术方案时,可以不将其作为优先考虑的因素。本研究结果显示,对于伴有心脏或大血管浸润的肺癌患者,通过体外循环技术的辅助进行肿瘤的根治性切除有助于患者远期生存,并未发现肿瘤细胞的血行播散,患者从体外循环技术中获益。从根本上讲其原因是因为局部晚期肺癌患者的长期预后主要取决于切除的完整性^[9]。

此外,笔者总结肺癌切除术的体外循环与心血管外科体外循环技术应用有所不同。肺癌患者术前往往合并较严重的肺部基础病变,如 COPD,加之术中切除较大范围的肺组织与体外循环造成的急性肺损伤,易导致术后肺部通气与换气功能异常,低氧血症发生率高。本组数据提示,术后肺部感染、肺不张是最常见并发症。因此,术中体外循环的肺保护非常重要。在本组病例中强化了皮质激素、654-2 的应用,并且在预充液中加入 20 g 白蛋白提高胶体渗透压。皮质激素可以有效抑制体外循环期间炎症因子白细胞介素(interleukin,IL)-6、IL-8 与肿瘤坏死因子(tumor necrosis factorα,TNF-α)的释放;654-2

可以促进 IL-4 和 IL-10 这两种抗炎因子的表达,抑制 IL-6、IL-1 β 和 TNF- α 等促炎性因子表达,并且显著阻止中性粒细胞趋化向到肺组织中,从而达到减轻急性肺损伤的治疗目的^[10]。提高胶体渗透压有助于肺间质内水分,有利于肺泡换气功能。通过上述举措,本组病例,取得了良好的肺保护效果,术后患者均顺利脱离呼吸机。

侵犯心脏大血管组织的 T4 III A 非小细胞肺癌患者是一个异质性群体。肺癌局部扩大切除手术为不定型手术,术前手术时间不易确定。本组病例体外循环中采用 28~32℃ 的中度低温,可以满足手术需求。文献报道肺癌组织中存在新生血管的异常结构,加热到 40℃ 左右时会导致肿瘤组织中缺氧、乳酸积累、低 pH 值和营养缺乏,最终导致癌细胞死亡^[11]。本组病例在复温阶段,将中心温度提高到 39℃ 维持 15 min,以期促进肿瘤细胞死亡。在本组病例中,患者体外循环后先处理被侵犯的心血管组织,重建心血管组织缺损,后心脏复跳,逐步停机,鱼精蛋白中和肝素后切除病肺组织。应用此策略有两点益处:①可以一定程度缩短体外循环时间,以减少相关损伤;②防止肺癌组织切除时体外循环血液回收,造成的肿瘤细胞进入机血。另外,由于肿瘤组织常常侵犯主动脉、腔静脉与心房组织,常规经升主动脉与腔静脉插管建立体外循环具有不确定性。因此,本组患者均采用了经股动脉、股静脉插管建立体外循环。术中要求插管位置合适,引流充分,尽量减少腔静脉负压引流,以强化血液保护。本组病例还提示:肺癌患者术前心脏功能往往无明显异常,且升主动脉阻闭时间基本在 30 min 左右,因此采用 1:4 含血心脏停搏液可满足此类手术的心肌保护需求。本组患者升主动脉开放后心脏全部自动复跳,2 例患者术后出现了一定程度的低心排表现,给予肾上腺素或多巴胺治疗后均明显好转,顺利度过围术期。3 例患者出现新发房颤,给予盐酸胺碘酮药物治疗后痊愈。

然而,体外循环技术也有不可避免的缺陷,最主要是肝素化过程会损坏人体自身的凝血机制,增加了围术期出血的风险^[9]。本组患者失血量均数超过了 1 000 ml,红细胞输注量超过 2 U,这些均不利于患者预后恢复。

综上所述,体外循环下行肺癌根治术,可以在无血流条件下彻底切除侵犯心脏、大血管的晚期肺癌肿瘤组织,大大降低外科手术的危险性;体外循环可以调节温度,通过其加热功能,可能对肿瘤产生疗效;手术过程中无需换气,为复杂的气管、隆凸或支

气管重建提供便利。因此,体外循环技术的应用可显著提高侵犯心脏大血管的 T4 III A 期非小细胞肺癌切除率。但此类手术与常规心外科手术不同,体外循环技术应用有其自身特点。如能对适合的患者,应用适合的技术,患者可从此类手术中获益。

参考文献:

- [1] Galvaing G, Tardy MM, Cassagnes L, *et al*. Left atrial resection for T4 lung cancer without cardiopulmonary bypass: technical aspects and outcomes[J]. *Ann Thorac Surg*, 2014, 97(5): 1708-1713.
- [2] Honguero-Martinez AF, Garcia-Jimenez MD, Leon-Atance P, *et al*. Non-small cell lung cancer invading the descending thoracic aorta; surgical resection without using cardiopulmonary bypass and without cross-clamping the aorta; long-term follow-up of 2 cases[J]. *Vasc Endovascular Surg*, 2018, 52(5): 357-360.
- [3] Langer NB, Mercier O, Fabre D, *et al*. Outcomes after resection of T4 non-small cell lung cancer using cardiopulmonary bypass[J]. *Ann Thorac Surg*, 2016, 102(3): 902-910.
- [4] Muralidaran A, Detterbeck FC, Boffa DJ, *et al*. Long-term survival after lung resection for non-small cell lung cancer with circulatory bypass: a systematic review[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2011, 142(5): 1137-1142.
- [5] Vieira RD, Pereira AC, Lima EG, *et al*. Cancer-related deaths among different treatment options in chronic coronary artery disease: results of a 6-year follow-up of the MASS II study[J]. *Coron Artery Dis*, 2012, 23(2): 79-84.
- [6] Mistiaen WP, Van Cauwelaert P, Muylaert P, *et al*. Effect of prior malignancy on survival after cardiac surgery[J]. *Ann Thorac Surg*, 2004, 77(5): 1593-1597.
- [7] Suzuki S, Usui A, Yoshida K, *et al*. Effect of cardiopulmonary bypass on cancer prognosis[J]. *Asian Cardiovascular Thorac Ann*, 2010, 18(6): 536-540.
- [8] Pinto CA, Marcella S, August DA, *et al*. Cardiopulmonary bypass has a modest association with cancer progression: a retrospective cohort study[J]. *BMC cancer*, 2013, 13: 519.
- [9] Filippou D, Kleontas A, Tentzeris V, *et al*. Extended resections for the treatment of patients with T4 stage IIIA non-small cell lung cancer (NSCLC) (T₄N₀₋₁M₀) with or without cardiopulmonary bypass: a 15-year two-center experience[J]. *J Thorac Dis*, 2019, 11(12): 5489-5501.
- [10] Zhao X, Zhao B, Zhao Y, *et al*. Protective effect of ofanisodamine on bleomycin-induced acute lung injury in immature rats via modulating oxidative stress, inflammation, and cell apoptosis by inhibiting the JAK2/STAT3 pathway[J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(10): 859.
- [11] Yang SJ, Huang CH, Wang CH, *et al*. The synergistic effect of hyperthermia and chemotherapy in magnetite nanomedicine-based lung cancer treatment[J]. *Int J Nanomedicine*, 2020, 15: 10331-10347.

(收稿日期:2021-08-03)

(修订日期:2021-09-12)