

研究方案

**60%FiO₂联合 PEEP 对单肺通气的食管癌患者氧合及
心室功能的影响：随机对照试验**

承担单位 江苏省肿瘤医院

课题负责人 王丽君 职 称 副主任医师

单位地址 南京市玄武区百子亭 42 号 邮政编码 210009

电 话 13951085467 E-MAIL wangljun520@163.com

一、研究背景

单肺通气 (one-lung ventilation, OLV) 因其能够为外科手术提供一个相对静止的手术野而广泛用于胸科手术。由于 OLV 属于非生理通气方式, 可造成肺内分流、通气血流比失调、气道压力峰值增加及肺缺血-再灌注等生理紊乱, 因此 OLV 时存在低氧血症的风险^[1-2]。过去, OLV 期间频繁发生低氧血症。1950-1980 年的文献报道, OLV 期间低氧血症的发生率 (动脉氧饱和度 $<90\%$) 为 $20\% \sim 25\%$ ^[3]。近年来, 由于肺隔离技术的进步、双腔管定位准确性的提高、采用对缺氧性肺血管收缩影响较小的麻醉药物等原因, OLV 期间低氧血症的发生率已明显降低, 但仍有 10% 的患者面临低氧血症的威胁^[4]。目前, 临床医生逐渐认识到 OLV 会导致肺损伤, 因此胸科手术理想的麻醉管理目标是在维持满意氧合的前提下, 尽可能的减轻肺损伤。

针对患者 OLV 期间的低氧血症, 过去的临床实践广泛采用高潮气量、高吸入氧浓度 ($100\% \text{ FiO}_2$) 的通气模式。但随着临床研究的深入, OLV 致肺损伤机制逐步清晰, 这种通气模式的弊端也逐渐为人们所认识。研究表明 OLV 期间高潮气量、纯氧吸入、高气道压及 OLV 持续时间是患者术后急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) 发病的独立危险因素^[5-7]。目前临床上 OLV 期间保护性通气策略包括降低吸入氧浓度 (inspired oxygen fraction, FiO_2)、小潮气量、呼气末正压通气 (positive end-expiratory pressure, PEEP)、限制气道压力等。其中小潮气量、PEEP 相关研究较多, 而降低 FiO_2 在 OLV 中的应用研究相对较少。

手术中吸入纯氧对人体有不良影响, 包括术中吸收性肺不张、氧中毒、氧化应激反应以及术后肺功能的改变等^[8-9]。吸入纯氧, 体内产生大量的活性氧自由基 (ROS)^[10], ROS 能够攻击脂质双分子层, 导致细胞损伤, 这是氧中毒的主要原因。Benoit Z^[11]等对手术时长不超过 2.5h 的患者进行观察, 结果发现, 与吸入 $40\% \text{ O}_2$ 的患者相比, 吸入纯氧患者术后 CT 片上肺不张面积高出三倍。Misthos^[12]等对 212 位肺部手术患者的前瞻性研究发现肺复张会引发严重的氧化应激损伤, 且产生的 ROS 的量与 OLV 的持续时间正相关。Miller 麻醉学第 8 版详细阐述了纯氧对肺的损伤作用, 不再推荐 OLV 期间吸入纯氧, 只是建议一旦发生任何并发症, 首先采取的措施是将 FiO_2 提高到 100% 。OLV 期间采用多少 FiO_2 时肺损伤最轻, 目前尚无定论。更多的研究

倾向于在保证氧供的前提下尽可能降低 FiO_2 。

我们前期的动物实验研究^[13-14]发现兔 OLV 时给予 60% FiO_2 3h 后肺组织病理组织学损伤较 100% FiO_2 明显减轻,其可能原因为低氧减轻了兔肺组织氧化应激损伤。随后课题组进一步探索了 60% FiO_2 在胸科手术患者 OLV 时的可行性^[15],结果显示有 25%的患者因发生低氧血症而恢复纯氧通气,但使用低氧通气的试验组术后肺部感染的发生率较之纯氧组降低近 50%。因此,我们认为降低 OLV 期间的 FiO_2 对胸科手术患者的肺保护是很有临床价值的,但应当警惕患者低氧血症的风险增加。当患者出现低氧血症时,临床上处理措施除了升高 FiO_2 外,还包括通气侧肺 PEEP、非通气侧肺持续气道正压通气、间断双肺通气 (two-lung ventilation, TLV) 以改善氧合。PEEP 可有效防止肺不张、抑制肺水肿、增加肺功能残气量并改善氧合。但过高的 PEEP 值会引起气道压力增高、胸腔内压增高、影响心输出量。一项回顾性研究表明,OLV 期间降低潮气量、限制气道压力、增加 PEEP 等措施可以减轻患者急性肺损伤的风险^[16]。Choi YS^[17]等研究显示 8cmH₂O PEEP 应用于胸腔镜手术 OLV 期间,能显著改善肺动态顺应性,对血流动力学无明显影响,且联合 OLV 前肺泡复张能明显改善患者氧合。综上所述,OLV 期间降低 FiO_2 能够减轻肺损伤,适当的 PEEP 能够改善患者氧合并减轻肺损伤,若将两种措施联合起来应用于 OLV,理论上讲既能提高患者氧合又能减轻肺损伤,而究竟采取怎样的 PEEP 值对患者更加有益尚有待于进一步研究证实。

本研究在充分了解国内外对 OLV 致肺损伤发病机制及保护措施的研究进展基础上,将我们的前期研究继续推进,即在 60% FiO_2 基础上联合三种不同大小的 PEEP (分别为 5cmH₂O、8cmH₂O、10cmH₂O),探讨该通气模式在 OLV 患者中的安全性及肺保护作用,以寻求最适合患者的肺保护通气模式,为临床上 OLV 期间肺保护通气策略开辟了全新的设计思路,具有重要的科学理论价值和广泛的临床应用前景。

参考文献

- 1 Lohser J. Managing hypoxemia during minimally invasive thoracic surgery[J]. *Anesthesiol Clin*, 2012, 30(4):683-697.

- 2 Waheedullah Karzai, Konrad Schwarzkopf. Hypoxemia during One-lung Ventilation Prediction, Prevention, and Treatment [J]. *Anesthesiology*, 2009, 110: 1402–1411.
- 3 Tarhan S, Lundborg RO. Blood gas and pH studies during use of the Carlens catheter [J]. *Can Anaesth Soc J* 1968; 15: 458-467.
- 4 Karzai W, Schwarzkopf K. Hypoxemia during one-lung ventilation: prediction, prevention, and treatment [J]. *Anesthesiology*,2009,110(6):1402-1411.
- 5 Licker M, de Perrot M, Spiliopoulos A, et al. Risk factors for acute lung injury after thoracic surgery for lung cancer[J]. *Anesth Analg*. 2003, 97(6):1558-1565.
- 6 Della Rocca G, Coccia C. Acute lung injury in thoracic surgery[J]. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2013, 26(1):40-46.
- 7 Lohser J, Slinger P. Lung Injury After One-Lung Ventilation: A Review of the Pathophysiologic Mechanisms Affecting the Ventilated and the Collapsed Lung[J]. *Anesth Analg*. 2015,121(2): 302-318.
- 8 Hedenstierna G, Edmark L. Mechanisms of atelectasis in the perioperative period[J]. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2010; 24(2):157-169.
- 9 O'Brien J. Absorption atelectasis: incidence and clinical implications[J]. *AANA J*. 2013; 81(3):205-208.
- 10 Benoit Z, Wicky S, Fischer JF, et al. The effect of increased FIO₂ before tracheal extubation on postoperative atelectasis[J]. *Anesth Analg*. 2002. 95(6): 1777-1781.
- 11 Misthos P, Katsaragakis S, Milingos N, et al. Postresectional pulmonary oxidative stress in lung cancer patients. The role of one-lung ventilation [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2005, 27(3):379-382; discussion 382-383.
- 12 Kallet RH, Matthay MA. Hyperoxic acute lung injury[J]. *Respir Care*, 2013, 58(1): 123-141.
- 13 李彭依,顾连兵,许仄平,等. 单肺通气时降低吸入氧浓度对兔肺损伤的影响[J]. *中华临床医师杂志(电子版)*,2014,23(8):4239-4243.
- 14 ZE-PING XU, LIAN-BING GU, QING-MING BIAN,et al.A novel method for right one-lung ventilation modeling in rabbits[J]. *Exp Ther Med*.2016,12:1213-1219.
- 15 许仄平, 顾连兵, 王丽君, 等. 剖胸手术患者单肺通气时降低吸入氧浓度的可行性分析[J].*江苏医药*, 2013,39(15): 1765-1767.

- 16 Licker M, Diaper J, Villiger Y, et al. Impact of intraoperative lung-protective interventions in patients undergoing lung cancer surgery[J]. Crit Care. 2009. 13(2): R41.
- 17 Choi YS, Bae MK, Kim SH, et al. Effects of Alveolar Recruitment and Positive End-Expiratory Pressure on Oxygenation during One-Lung Ventilation in the Supine Position[J]. Yonsei Med J. 2015. 56(5): 1421-1427.

二、科研假说或技术构思：主要研究内容、关键技术、目标（达到的主要技术指标或技术经济指标），技术特征及创新之处

1. 研究内容

本次研究中，我们拟于患者 OLV 期间给予 60% FiO₂ 联合 5 cm H₂O 、 8 cm H₂O 或 10 cm H₂O PEEP，探讨该通气方法在 OLV 中的安全性与可行性，观察其肺保护作用，寻求更适合患者肺保护的 PEEP 值。

2. 研究目标

- (1) 探讨 OLV 期间，60% FiO₂ 联合三种不同大小的 PEEP 对患者氧合的影响；
- (2) 探讨 OLV 期间，60% FiO₂ 联合三种不同大小的 PEEP 对患者气道压力的影响；
- (3) 探讨 OLV 期间，60% FiO₂ 联合三种不同大小的 PEEP 对患者围术期血浆炎症因子（IL-6、IL-10）的影响；
- (4) 探讨 OLV 期间，60% FiO₂ 联合三种不同大小的 PEEP 对患者术后肺部感染等预后指标的影响。

3. 本课题的特色和创新之处

我们前期研究表明 OLV 时降低 FiO₂ 到 60% 能够减轻患者肺损伤，但患者低氧血症的风险增加。在此研究基础上，本次研究拟将 60% O₂ 与 PEEP 联合应用于 OLV 中，观察此举是否能够在维持患者满意氧合的基础上减轻肺损伤，并寻求最适合患者肺保护的 PEEP 值。

4. 解决的关键问题

OLV期间降低FiO₂有低氧血症的风险，PEEP会增加患者气道压力，影响心输出量，试验中应密切监测患者氧合及循环，及时给予对症处理。

5. 主要的技术、经济指标

主要技术：（1）60% FiO₂ 下的 OLV 技术

（2）不同数值 PEEP下的OLV技术

经济指标：以期OLV时60%FiO₂联合不同数值PEEP能够在维持满意氧合的前提下减轻患者肺损伤，减少患者术后并发症、ICU住院天数和总住院天数

三、研究方法及技术路线

1. 研究方法与试验方案

选择符合ASA（美国麻醉医师协会）分级II、III级拟行胸腹联合切口下食管癌根治术患者120例，患者均签署知情同意书。性别不限，18~79岁。剔除标准为：患者有冠心病、脑梗病史；肝肾功能不全；重度呼吸功能障碍；术前有放化疗史；全身感染；术中输入血液制品；体质指数 $\geq 30\text{kg/m}^2$ 。

患者入室后超声引导下右颈内静脉穿刺置管，桡动脉穿刺置管测压。全凭静脉麻醉，麻醉诱导方案为咪唑安定 $0.1\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 、芬太尼 $4\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 、丙泊酚 $1\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 和顺式阿曲库铵 $0.2\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ，3min 后可视喉镜辅助下左侧双腔支气管导管插管，纤维支气管镜下确认导管位置。支气管插管后行 TLV，FiO₂ 为 60%，潮气量（tidal volume, V_T）为 6ml/理想体重（ideal body weight, IBW），IBW 计算公式：成年男性 IBW = $50\text{kg} + (0.91 \times (\text{身高}(\text{cm}) - 152.4))$ ；成年女性 IBW = $45.5\text{kg} + (0.91 \times (\text{身高}(\text{cm}) - 152.4))$ 。呼吸频率为 12~14 次/分，吸:呼比为 1:2。手术开始时追加芬太尼 $3\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ ，术中持续静脉泵注瑞芬太尼 $0.2\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 、丙泊酚 $6\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ 和顺式阿曲库铵 $0.15\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ ，脑电双频指数（BIS）维持 40-60。采用数字随机分组法将患者随机均分为四组：A 组（OLV 时 FiO₂=60%，PEEP=0，n=30），B 组（OLV 时 FiO₂=60%，PEEP=5 cmH₂O，n=30），C 组（OLV 时 FiO₂=60%，PEEP=8 cmH₂O，n=30），D 组（OLV 时 FiO₂=60%，PEEP=10 cmH₂O，n=30）。V_T 为 6 ml/IBW，呼吸频率为 12~14

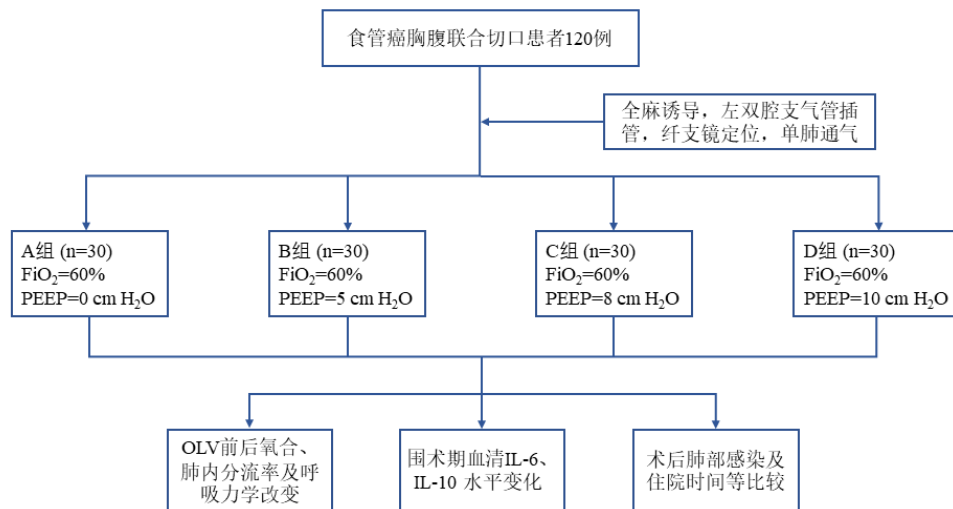
次/分，调节呼吸参数使脉搏血氧饱和度（pulse oxygen saturation, SpO₂）维持在 90% 以上及呼气末二氧化碳分压维持在 35~45 mmHg。开始关胸时静脉注射芬太尼 2μg·kg⁻¹，手法膨肺恢复 TLV（气道压力限制在 30cmH₂O 以下，膨肺持续时间 30 ~ 40s）。手术结束后所有患者均送入 ICU，同步间歇指令通气，待患者清醒，拔除双腔支气管导管。术后镇痛均采用静脉自控镇痛。

监测指标： OLV 前 (T₁)、OLV 后 10 min (T₂)、15 min (T₃)、30 min (T₄)、60 min (T₅) 和 120 min (T₆)抽取动脉血 0.5ml 行动脉血气分析,观察 SpO₂ 变化,记录 MAP、心率 (HR), 并计算氧合指数及肺内分流率(Qs/Qt)。同时记录气道峰值压(P_{peak})、平均动脉压(MAP)、心率(HR)和气道压力(Paw), 计算肺动态顺应性(V_T/(P_{peak} - PEEP))。于 T₁、T₅、TLV 30 min (T₇) 及术后 24h (T₈) 抽取静脉血 2ml, 2000r×5min 离心后, -80℃ 保存。后采用酶联免疫吸附 (ELISA) 法 (试剂盒由 Elixir Canada Medicine Company Ltd 提供) 测其血清中 IL-6 和 IL-10 含量。术后 2 天胸片或 CT 检查直接观察是否有肺不张、肺渗出的发生, 统计 ICU 住院天数、术后住院天数、肺部并发症等情况。

病例排除标准: (1)以 SpO₂≥90%为安全界线, 如果患者 OLV 期间 SpO₂ 降到 90% 以下, 立即吸入纯氧, 并根据需要加用通气侧肺 PEEP、非通气侧肺持续气道正压通气、间断 TLV 以改善氧合。(2)术中患者如果发生恶性心律失常、循环不稳定, 则吸入纯氧, 并给与对症处理。最终该病例排除出本研究, 并记录每组被排除的病例数。

采用 SPSS 20.0 统计学软件进行处理。正态分布的计量资料以均数±标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间及组内不同时间点的比较采用重复测量的方差分析。计数资料采用频数 (百分比) 描述, 组间比较采用 Fisher 确切概率法或 χ^2 检验。P<0.05 为差异具有统计学意义。

2. 试验流程图



四、现有工作条件和基础

1、病例资源

我院是一所全民所有制的三级甲等肿瘤专科医院，胸外科是国家级重点专科，每年手术患者 1600 余例，其中食管癌手术患者 600 余例，病例资源丰富。

2、设备条件

Aestiva 5 Compact Plus 麻醉机（Datex-Omeda 公司，美国）每台机器均可随需要调节 FiO₂ 和 PEEP

GEM premier3000 全自动血气分析仪（Instrumentation Laboratory 公司，美国）

PENTAX FI-10BS 纤维支气管镜（PENTAX 公司，日本）

Bioz 无创胸阻抗心输出量监护仪（Cardio Dynamics 公司，美国）

尚缺人血清 TNF- α 、IL-6、MDA、SOD 检测试剂盒，可通过国内外有关生物试剂公司购买。

3、工作基础

本课题组主要成员长期从事临床麻醉和胸科手术肺保护研究工作，具备良好的科研素质，曾多次主持及参与省、市级科研课题的研究，作为课题第二责任人完成江苏省自然科学基金面上课题一项（课题名称：胸科手术患者单肺通气前氯胺酮雾

化吸入的肺保护研究，课题编号：BK2010588)；作为主要完成人实施江苏省卫计委课题一项，(课题名称：60%FiO₂条件下行单肺通气前右单肺前列腺素 E1 超声雾化的肺保护作用，课题编号：H201508)；作为责任人完成江苏省肿瘤医院院级课题两项。

获江苏省卫生厅医学新技术引进奖一等奖一次，二等奖五次，已发表论文 30 余篇，其中 SCI 论文 1 篇。与本次研究相关论文 11 篇：

王丽君，顾连兵，蒋大明，等. 食管癌患者术后肺部感染围手术期的影响因素分析[J].中华医学杂志，2012，92（19）：1310—1313.

王丽君，高蓉，许仄平，等. 食管癌根治术患者单/双肺通气术后肺部感染的发生情况[J].临床麻醉学杂志，2012，28（9）：844—846.

王丽君，顾连兵，蒋大明，等. 胸科手术患者单肺通气前氯胺酮雾化吸入对肺保护的效果[J].中华医学杂志，2013，93（11）：832—836.

王丽君,蒋大明,许仄平,等. 单肺通气前氯胺酮经单肺或双肺雾化吸入肺保护的研究[J].临床麻醉学杂志，2014, 30(1):10-13.

焦点，顾连兵，王丽君,等. 单肺通气前通气侧肺前列腺素 E1 超声雾化对气体交换的影响[J]. 临床麻醉学杂志. 2016. 32(7): 668-671.

Ze-Ping XU, Lian-Bing GU, Qing-Ming BIAN, et al. A novel method for right one-lung ventilation modeling in rabbits[J]. Exp Ther Med. 2016, 12: 1213-1219.

许仄平，顾连兵，王丽君，等. 剖胸手术患者单肺通气时降低吸入氧浓度的可行性分析[J].江苏医药，2013,39(15)：1765-1767.

李彭依,顾连兵,许仄平,等. 单肺通气时降低吸入氧浓度对兔肺损伤的影响[J].中华临床医师杂志（电子版）,2014,23(8):4239-4243.

李彭依，顾连兵. 单肺通气时降低吸入氧浓度对肺损伤的影响[J]. 医学综述. 2015. (20): 3720-3722

卞清明，顾连兵，许仄平，等. 右美托咪啶对兔单肺通气非通气侧肺组织炎性反应的影响[J]. 中华实验外科杂志. 2015. 32(6): 1312-1312

万梅方，顾连兵. 单肺通气致急性肺损伤的机制及研究进展[J]. 国际麻醉学与

复苏杂志. 2013. 34(4): 348-351.

五、主要研究人员

单位	姓名	性别	年龄	专业	职务 (职称)	本研究中的主要工作
江苏省肿瘤医院	王丽君	女	40	麻醉学	副主任医师	课题设计及实施
江苏省肿瘤医院	顾连兵	男	51	麻醉学	主任医师	课题指导
江苏省肿瘤医院	李彭依	女	27	麻醉学	住院医师	课题实施
江苏省肿瘤医院	卞清明	男	50	麻醉学	主任医师	课题指导
江苏省肿瘤医院	许仄平	女	38	麻醉学	副主任医师	数据统计
江苏省肿瘤医院	焦点	女	25	麻醉学	住院医师	课题实施及数据采集

Article information: <https://dx.doi.org/10.21037/jgo-22-522>