

肺切除术后持续咳嗽的研究进展

唐佳¹, 易明亮²

(1. 川北医学院麻醉学系, 四川 南充 637000;

2. 成都市第五人民医院麻醉科, 四川 成都 611130)

摘要:目前我国早期肺癌的治疗已取得突破性进展,对于可耐受手术且无手术禁忌证的患者而言,胸腔镜肺叶切除术已成为治疗早期肺癌的标准术式。但肺叶切除术后易发生咳嗽、感染、心律失常、气胸、乳糜胸、肺栓塞等并发症,而肺切除术后持续咳嗽是其最常见的并发症之一,发病率高达 25%~50%。本文就咳嗽的生理机制、肺切除术后持续咳嗽的定义、评估以及手术与麻醉对肺切除术后持续咳嗽的影响作一综述,以期预防肺切除术后持续咳嗽提供临床参考。

关键词:胸腔镜;肺叶切除术;肺切除术后持续咳嗽

中图分类号:R65

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2022.08.012

文章编号:1006-1959(2022)09-0050-04

Research Progress of Cough After Pulmonary Resection

TANG Jia¹, YI Ming-liang²

(1. Department of Anesthesiology, North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan, China;

2. Department of Anesthesiology, Chengdu Fifth People's Hospital, Chengdu 611130, Sichuan, China)

Abstract: At present, the treatment of early lung cancer in China has made breakthrough progress. For patients who can tolerate surgery and have no surgical contraindications, thoracoscopic lobectomy has become the standard surgical treatment of early lung cancer. However, complications such as cough, infection, arrhythmia, pneumothorax, chylothorax and pulmonary embolism are prone to occur after lobectomy. Among them, cough after pulmonary resection is one of the most common complications after lobectomy, and its incidence is as high as 25% - 50%. In this paper, we reviewed the physiological mechanism of cough, the definition and evaluation of cough after pulmonary resection, and the effects of surgery and anesthesia on cough after pulmonary resection, in order to provide clinical reference for the prevention of cough after pulmonary resection after lobectomy.

Key words: Thoracoscope; Pulmonary lobectomy; Cough after pulmonary resection

随着环境污染以及吸烟人群的增多,肺癌发病率高居恶性肿瘤之首^[1],严重威胁人们的生活质量和生命健康。随着医学影像学技术的卓越发展,健康体检中早期肺癌的检出率得到了极大地提升^[2]。对于可耐受手术且无手术禁忌证的患者,外科手术仍是早期肺癌的首选治疗手段。研究认为^[3],相较于传统开胸肺叶切除术,胸腔镜下肺叶切除术具有减轻胸部创伤、改善术后肺功能、降低术后疼痛、减少术后并发症、缩短住院时间等优势,可获得良好的围术期结果及生存预后。但由于手术中创伤、出血、感染等原因,常出现各种并发症,其中肺切除术后持续咳嗽(cough after pulmonary resection, CAP)是胸腔镜下肺叶切除术常见并发症之一^[4]。本文就咳嗽的生理机制、CAP 的定义与评估、手术与麻醉对 CAP 的影响作一综述,以期预防 CAP 策略的制定提供参考。

1 咳嗽的生理机制

咳嗽为机体的保护性反射,起清除气道过多分泌物和外来异物的作用^[5]。咳嗽感受器为分布在气管支气管黏膜上皮细胞基底层和细胞之间的感觉神

经末梢,分为有髓鞘的 A δ 纤维咳嗽受体和无髓鞘的 C 传入神经纤维两种,前者对机械刺激敏感,后者则对化学刺激敏感。各种致咳刺激兴奋气道的咳嗽感受器后,冲动通过迷走传入神经传入到脑干孤束核(nuclei tractus solitarii, NTS)的咳嗽中枢,发出的咳嗽指令经传出神经到呼吸肌等效应器引起咳嗽。研究发现^[6],CAP 患者均存在咳嗽反射高敏感性,对阈上或阈下咳嗽刺激表现出超强反应。因此,咳嗽高敏感性已经成为顽固性咳嗽的重要发病机制。

2 CAP 的定义

咳嗽按病程划分可分为急性咳嗽(持续不到 3 周)、亚急性咳嗽(持续 3~8 周)和慢性咳嗽(持续 8 周以上)^[7]。急性咳嗽通常是上呼吸道感染的结果,如普通感冒、急性鼻窦炎、过敏性鼻炎等。普通感冒是引起急性咳嗽最常见的病因,2/3 的患者可在 2 周内痊愈。亚急性咳嗽最常见的病因为感冒后性咳嗽,其他原因还有变应性咳嗽、细菌性鼻窦炎和支气管哮喘等。慢性咳嗽的病因较多,大致分为两类,一类是胸部 X 线检查有明确病变者,如肺癌、肺炎、肺结核等;另一类为胸片检查无明显异常者,常见病因为咳嗽变异性哮喘、胃食管返流病、鼻炎或鼻窦炎、变应性咳嗽和嗜酸性粒细胞性支气管炎等。CAP 特指肺叶切除术后持续不少于 2 周的干咳,胸部 X 线未见明显异常,排除鼻后滴流综合征、支气管哮喘和口服血管紧张素转换酶抑制剂药物等因素^[8]。

作者简介:唐佳(1995.11-),男,四川南充人,硕士研究生,主要从事临床麻醉相关研究

通讯作者:易明亮(1977.6-),男,四川三台县人,博士,副主任医师,主要从事临床麻醉相关研究

3 CAP 的评估

目前,CAP 常采用视觉模拟量表 (Visual Analogue Scale, VAS) 评分和咳嗽症状积分 (Cough Symptom Scoring, CSS) 来进行评估。VAS 是一种线性评分方法,评分 0~10 分,其中 0 分表示无咳嗽,10 分表示最严重的咳嗽,患者可根据自我咳嗽感觉在量表上标记咳嗽的严重程度,标记点和测量起点之间的距离作为分数,分数越高,表明咳嗽越严重。CSS 采用咳嗽症状积分表进行相对量化的症状评分,常用于咳嗽程度和疗效的临床评定。咳嗽症状积分表分为日间积分和夜间积分两部分,每部分按照不同的严重程度划分为 0~3 分 4 个等级,但不同级别之间不易区分。Biring SS 等^[9]设计的莱斯特咳嗽问卷 (Leicester Cough Questionnaire, LCQ) 从生理状况、心理健康、社会功能 3 个维度综合评估慢性咳嗽对患者日常生活、学习和工作以及身心健康等方面的影响。Gao YH 等^[10]对其进行了改良,形成了中文版莱斯特咳嗽量表 (Mandarin Chinese version of the Leicester Cough Questionnaire, LCQ-MC)。既往研究证实^[11-13],LCQ-MC 量表能够准确、客观地评价肺叶切除术后 CAP 患者的健康状况,并指导 CAP 的治疗,但 LCQ-MC 量表的选项中无任何手术相关的问题设计,可能对不同术式 (肺叶切除、肺段切除、肺楔形切除) 造成的咳嗽区分度较差,对术 CAP 的评判存在部分偏差。因此,咳嗽问卷还需要不断完善,使其更适合于胸腔镜术后患者。

4 手术对 CAP 的影响

4.1 术中淋巴结清扫与咳嗽 Sawabata N 等^[8]对 240 例肺切除术患者进行了咳嗽 VAS 问卷调查,推测术中纵隔淋巴结切除可能导致 CAP。Lin R 等^[14]通过对 198 例胸腔镜肺癌根治术患者的单因素和多因素 Logistic 回归分析证实,较低的气管旁淋巴结切除和胸骨下淋巴结切除是非小细胞肺癌患者胸腔镜术后 CAP 的独立危险因素。Huang J 等^[15]将 100 例肺叶切除及纵隔淋巴结切除患者分为脂肪填充组和非填充组,在脂肪填充组中淋巴结切除术后留下的空洞被脂肪组织自体移植物填充,而非填充组没有接受任何治疗,结果显示脂肪填充组患者 CAP 发生率低于非填充组,分析认为脂肪组织填充纵隔淋巴结切除术后留下的间隙可以安全有效地减少 CAP 的发生,提高患者生存质量,侧面验证了纵隔淋巴结切除和术后 CAP 之间的联系。淋巴结清扫能提高患者的生存率,但 CAP 风险增加,导致 CAP 的原因可能与淋巴结切除术中迷走神经及其分支受损相关,即术后空腔形成,使咳嗽感受器暴露,正常活动即可刺激暴露在外的咳嗽感受器,然后通过有髓鞘的 Aδ 纤维传导,将这些刺激经迷走神经传入脑干,然后由迷走

神经内的运动纤维传出,形成咳嗽反射。因此,脂肪填充遗留空腔能有效减少 CAP 的发生几率,其不失为肺癌术式可取的改进方式。

4.2 术前吸烟与咳嗽 以往研究认为^[16],吸烟是导致慢性咳嗽的重要原因之一。慕腾等^[17]回顾性分析了 650 例胸腔镜肺叶切除术的肺癌患者的临床资料,其中术后发生 CAP 的患者占 26.9%,且多因素 Logistic 回归分析显示,年龄>63 岁、吸烟史是 CAP 的保护性因素,而右侧手术、上叶手术、气管树周围淋巴结切除等更易发生 CAP,提示术前吸烟可能是 CAP 的保护性因素,可能是因患者术前长期吸烟导致位于喉、气管、隆突和较大肺支气管气道的咳嗽感受器的敏感性降低,对咳嗽刺激的耐受性增强,术前吸烟反而成了 CAP 的保护性因素^[18]。尽管吸烟是 CAP 的保护因素之一,但其作为肺癌的高危因素,仍不被提倡。

4.3 手术部位与咳嗽 慕腾等^[17]研究认为,右侧、上叶手术更易发生 CAP。Pan LY 等^[19]对 135 例接受单孔电视胸腔镜肺叶切除手术治疗的肺结节患者进行了研究,结果发现术后出现 CAP 的患者占 24.4%,且单因素分析显示,性别(女性)、手术部位(右上)、切除部位(肺叶切除)、胸骨下淋巴结清扫、术后胃酸反流、住院时间均有助于 CAP 的发展;多因素回归分析显示,肺叶切除术类型 ($OR=3.590, 95\% CI: 0.637\sim 20.300, P=0.017$)、胸骨下淋巴结清扫 ($OR=4.420, 95\% CI: 1.342\sim 14.554, P=0.001$)、术后酸反流 ($OR=13.55, 95\% CI: 3.186\sim 57.633, P<0.001$) 是 CAP 的独立高危因素,表明右上肺手术不是术后咳嗽的独立危险因素。程钧等^[20]研究表明,右肺手术可能会增加 CAP 发生风险。以上研究结果提示,手术部位与 CAP 的发生有着密不可分的关系。

4.4 残肺结构与咳嗽 Seok Y 等^[13]对 99 例上肺叶切除术后肺癌患者在第 3 个月和第 12 个月分别进行呼吸困难程度检查、肺功能检查、胸部 X 线和胸部计算机断层扫描胸部 CT 测量冠状位主支气管与其他支气管的夹角,认为支气管角度变化只是一种生理变化,右上肺叶切除术后支气管角度的增加可能会严重损害患者的肺功能,导致术后气短、呼吸困难和咳嗽。而术侧剩余支气管解剖和生理的改变可能与 CAP 相关^[21,22]。Bu L 等^[23]研究认为,在肺上叶切除术中松解下肺韧带会加剧支气管变形、扭曲、狭窄,而进一步加剧 CAP。但纪林林等^[24]研究认为,在行右肺上叶切除术中,保留下肺韧带并不会影响剩余肺膨胀的情况,同时可有效减少 CAP 的发生,提高右上肺肺癌患者术后的生存质量。因此,术中或许可以通过调整术式,使残肺更接近于生理状态,从而减少 CAP 的发生。

5 麻醉对 CAP 的影响

5.1 麻醉药物 大量文献报道麻醉与术后咳嗽密切相关,如阿片类麻醉镇痛药在麻醉诱导的过程中可引起患者呛咳^[25,26]。Lai HC 等^[21]研究发现,在丙泊酚的基础上术中辅助吸入 1%七氟醚可以减少咳嗽的发生率。Chen KC 等^[22]研究发现,使用 3 ml 0.5%的布比卡因阻滞迷走神经可抑制患者咳嗽发生几率,且并不影响血压、心率。既往研究表明^[27-30],罗哌卡因胸膜腔内注射可有效缓解胸腔镜肺叶切除术后疼痛、减轻咳嗽,改善患者预后。Gonzalez-Rivas D 等^[31]探讨瑞芬太尼复合七氟醚用于保留自主呼吸麻醉单孔胸腔镜手术的效果,该研究将七氟醚浓度控制在 1.5%~2%,瑞芬太尼以 0.04 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 的速度静脉泵注,在手术切口所对应第 5 肋间以布比卡因表面浸润麻醉,术中采用喉罩进行通气,结果发现该方法并未阻滞迷走神经,患者也未出现术中咳嗽。因此,在整个手术麻醉过程中,优化阿片类镇痛药物及其他麻醉药物的使用,或许可降低 CAP 的发生率。

5.2 气管插管 既往研究认为^[28],气管插管患者 CAP 的发生率较高。在全身麻醉的诱导和苏醒过程中,由于气管插管和拔管对气道黏膜的刺激,患者常常出现呛咳和循环波动,插管产生的影响对于行双腔支气管插管的胸科患者更为剧烈。但这种对气道刺激而引起咳嗽的时间尚未完全明确,也有一定的可能会造成 CAP^[29]。鲁素红等^[30]研究显示,采用复方利多卡因乳膏行气管内黏膜表面麻醉复合全身麻醉可以有效减轻双腔气管导管发生移位时对气管内膜的刺激,降低全麻苏醒期呛咳的发生率,预防不良反应。Ryu JH 等^[25]将 76 例接受甲状腺全切除术的患者随机分为气管导管组和喉罩组,并于术后 1、24、48 h 评估喉咽症状(喉咙痛、声音嘶哑、吞咽困难和咳嗽)的发生率和严重程度,结果表明喉罩喉罩组喉咽症状发生率和严重程度低于传统气管导管组。

5.3 麻醉方式 有文献报道^[32],非气管插管麻醉应用于胸腔镜手术可有效减少气道损伤、术后咽痛、CAP、恶心呕吐等麻醉相关并发症。Hung MH 等^[26]研究证实,非插管胸腔镜肺叶切除术对肺癌患者是安全有效的,能够减少术后咽喉痛、咳嗽和并发症的发生率,并缩短术后住院时间。尹随等^[33]研究中无患者发生 CAP 相关并发症,可能是与该研究样本量仅有 32 例,样本量过少有关。Chen Z 等^[34]回顾性研究分析了 925 例行双腔支气管插管麻醉和 456 例行自主呼吸麻醉行 VAST 肺大疱切除术、楔形切除术、肺段切除术或肺叶切除术患者的临床资料,结果表明自主呼吸麻醉可以显著降低术后咳嗽的概率,加快术后恢复,提高术后生活质量。李洋等^[35]研究发现,肺

叶手术的麻醉方式与术后 CAP 存在关联,自主呼吸麻醉能显著降低 CAP 的发生率,提高患者术后生存质量。因此,在保证患者围术期生命安全的前提下,非插管全麻不仅能显著降低 CAP 的发生率,还更符合快速康复理念。

5.4 麻醉时间 Lin R 等^[14]研究认为,麻醉持续时间>164 min 是 CAP 的独立危险因素。Pan LY 等^[19]研究也表明,麻醉持续时间>153 min ($OR=0.987, 95\% CI: 0.987\sim 0.997, P=0.011$) 与 CAP 相关,其原因可能与导管在气管中停留时间过长,套囊压迫气道黏膜组织,导致组织缺血,引起黏膜损伤和炎症反应,刺激肺 C 纤维,引起支气管收缩有关。

6 总结

目前肺癌仍无法彻底治愈,改善患者生存质量,防治肺癌术后并发症显得尤为重要。由于 CAP 受多因素的影响,目前临床尚缺乏有效的治疗措施,因此预防重于治疗。预防应主要着重于麻醉和手术这两方面,重视患者个体差异,优化围术期麻醉阿片类镇痛用药的使用,推广非插管全麻,控制手术麻醉时间,稳定循环,减少气道刺激。同时,规范手术操作,完善术式,加强健康肺组织的保护。术后采取科学的呼吸道管理措施,加强肺功能锻炼,多模式联合镇痛,减轻患者术后疼痛,促进肺内分泌物早期排出,预防术后感染,推广快速康复理念。目前肺癌仍无法彻底治愈,改善患者生存质量,防治肺癌术后并发症显得尤为重要。此外,通过某些药物或改进术式提前干预,降低患者气道高反应性,减少对咳嗽感受器的刺激,最大限度维持残肺的生理结构,以期提高患者术后生活质量。针对 CAP 的具体机制及有效的预防治疗措施尚需要更多高质量、多中心、大样本的随机对照实验的研究证据。

参考文献:

- [1]Yoshioka Y, Hayashi S, Hamada A, et al. Metastasis of carcinoma ex pleomorphic adenoma to the brain without previous metastasis to the lungs or bones: a case report[J]. Br J Oral Maxillofac Surg, 2019, 57(9): 926-928.
- [2]吴卫兵, 唐立钧, 朱全, 等. 3D-CTA 重建肺血管、支气管在胸腔镜复杂肺段切除中应用[J]. 中国胸心血管外科杂志, 2015, 31(11): 649-652
- [3]Palade E, Guenter J, Kirschbaum A, et al. Postoperative pain in the acute phase after surgery: VATS lobectomy vs. open lung resection - results of a prospective randomised trial[J]. Zentralbl Chir, 2014(139 Suppl 1): S59-S66.
- [4]Sprung J, Roberts RO, Knopman DS, et al. Association of Mild Cognitive Impairment With Exposure to General Anesthesia for Surgical and Nonsurgical Procedures: A Population-Based Study[J]. Mayo Clin Proc, 2016, 91(2): 208-217.
- [5]Widdicombe J, Fontana G. Cough: what's in a name? [J]. Eur Respir J, 2006, 28(1): 10-15.

- [6]Canning BJ,Chang AB,Bolser DC,et al.Anatomy and neuro-physiology of cough: CHEST Guideline and Expert Panel report[J].Chest,2014,146(6):1633-1648.
- [7]中华医学会,中华医学会临床药学分会,中华医学会杂志社,等.咳嗽基层合理用药指南[J].中华全科医师杂志,2020,19(7):582-592.
- [8]Sawabata N,Maeda H,Takeda S,et al.Persistent cough following pulmonary resection: observational and empiric study of possible causes[J].Ann Thorac Surg,2005,79(1):289-293.
- [9]Birring SS,Prudon B,Carr AJ,et al.Development of a symptom specific health status measure for patients with chronic cough: Leicester Cough Questionnaire (LCQ) [J].Thorax,2003,58(4):339-343.
- [10]Gao YH,Guan WJ,Xu G,et al.Validation of the Mandarin Chinese version of the Leicester Cough Questionnaire in bronchiectasis[J].Int J Tuberc Lung Dis,2014,18(12):1431-1437.
- [11]中华医学会呼吸病学分会哮喘学组.咳嗽的诊断与治疗指南(2015)[J].中华结核和呼吸杂志,2016,39(5):323-354.
- [12]林嵘嘉,车国卫,徐志华,等.中文版莱斯特咳嗽问卷的改良及验证[J].中国肺癌杂志,2017,20(7):468-472.
- [13]Seok Y,Cho S,Lee JY,et al.The effect of postoperative change in bronchial angle on postoperative pulmonary function after upper lobectomy in lung cancer patients [J].Interact Cardiovasc Thorac Surg,2014,18(2):183-188.
- [14]Lin R,Che G.Risk factors of cough in non-small cell lung cancer patients after video-assisted thoracoscopic surgery [J].Thorac Dis,2018,10:5368-5375.
- [15]Huang J,Luo Q,Tan Q,et al.Evaluation of the surgical fat-filling procedure in the treatment of refractory cough after systematic mediastinal lymphadenectomy in patients with right lung cancer[J].J Surg Res,2014,187(2):490-495.
- [16]Achilleos A.Evidence-based evaluation and management of chronic cough[J].Med Clin North Am,2016,100(5):1033-1045.
- [17]慕腾,姜冠潮,李晓,等.胸腔镜肺切除术后持续咳嗽的多因素分析[J].中国微创外科杂志,2017,17(7):577-580.
- [18]Dicpinigaitis PV,Chang AL,Dicpinigaitis AJ,et al.Effect of cigarette use on cough reflex sensitivity [J].Chest,2016,149(1):161-165.
- [19]Pan LY,Peng LP,Xu C,et al.Predictive factors of cough after uniportal video-assisted thoracoscopic pulmonary resection [J].J Thorac Dis,2020,12(10):5958-5969.
- [20]程钧,曹隆想,牛越群,等.普胸外科术后慢性咳嗽相关因素分析[J].中华胸部外科电子杂志,2017,4(3):177-180.
- [21]Lai HC,Huang TW,Tseng WC,et al.Sevoflurane is an effective adjuvant to propofol-based total intravenous anesthesia for attenuating cough reflex in nonintubated video-assisted thoracoscopic surgery[J].Medicine,2018,97(42):e12927.
- [22]Chen KC,Cheng YJ,Hung MH,et al.Nonintubated thoracoscopic surgery using regional anesthesia and vagal block and targeted sedation[J].J Thorac Dis,2014,6(1):31-36.
- [23]Bu L,Yang AR,Peng H,et al.Dividing inferior pulmonary ligament may change the bronchial angle[J].J Surg Res,2016,201(1):208-212.
- [24]纪林林,李鑫,朱建平,等.保留下肺韧带对胸腔镜下肺上叶切除术术后持续性咳嗽的影响[J].天津医药,2019,46(12):1308-1311.
- [25]Ryu JH,Yom CK,Park DJ,et al.Prospective randomized controlled trial on the use of flexible reinforced laryngeal mask airway (LMA) during total thyroidectomy:effects on postoperative laryngopharyngeal symptoms [J].World J Surg,2014,38 (2):378-384.
- [26]Hung MH,Chan KC,Liu YJ,et al.Nonintubated thoracoscopic lobectomy for lung cancer using epidural anesthesia and intercostal blockade:a retrospective cohort study of 238 cases [J].Medicine (Baltimore),2015,94(13):e727.
- [27]Chen S,Zhu XN,Huang LD,et al.Optimal dose of ropivacaine for relieving cough-pain after video-assisted thoracoscopic lobectomy by single intrapleural injection:a randomized,double-blind,controlled study[J].Int J Surg,2019(69):132-138.
- [28]Sanders RD,Gaskell A,Raz A,et al.Incidence of connected consciousness after tracheal intubation:A Prospective,International,Multicenter Cohort Study of the Isolated Forearm Technique[J].Anesthesiology,2017,126(2):214-222.
- [29]Hamaya Y,Dohi S.Differences in cardiovascular response to airway stimulation at different sites and blockade of responses by lidocaine[J].Anesthesiology,2000,93(1):95-103.
- [30]鲁素红,冯艺.复方利多卡因乳膏在双腔气管插管全身麻醉胸腔镜肺叶切除术中的应用—前瞻性随机对照研究 [J].中国微创外科杂志,2019,19(3):197-201.
- [31]Gonzalez-Rivas D,Fernandez R,de la Torre M,et al.Single-port thoracoscopic lobectomy in a nonintubated patient: the least invasive procedure for major lung resection? [J].Interact Cardiovasc Thorac Surg,2014,19(4):552-555.
- [32]郝宁,马珏,张光燕,等.非气管插管麻醉在胸腔镜手术中的应用[J].国际麻醉学与复苏杂志,2016,37(3):255-258.
- [33]尹随,廖远帆,陈子琦,等.非气管插管胸腔镜肺叶切除术中常见问题与应对[J].临床外科杂志,2018,26(3):202-203.
- [34]Chen Z,Dong Q,Liang L.Effect of different thoracic anesthesia on postoperative cough[J].J Thorac Dis,2018,10(6):3539-3547.
- [35]李洋,乔辉,杨光.自主呼吸胸腔麻醉与双腔气管导管麻醉对非小细胞肺癌手术患者术后持续咳嗽的影响[J].医学临床研究,2020,20(3):393-369.

收稿日期:2021-10-19;修回日期:2021-10-30

编辑/杜帆