

食管癌根治术后发生胸腔积液的危险因素分析

刘同昊¹, 李元海^{1,2}, 鲁显福², 范可煜¹

(1.安徽医科大学附属巢湖医院麻醉科, 安徽 巢湖 238000)

(2.安徽医科大学第一附属医院麻醉科, 安徽 合肥 230022)

摘要:目的 分析食管癌患者术后胸腔积液的发生情况及危险因素。方法 回顾性分析2017年1月-2019年12月于安徽医科大学第一附属医院行食管癌根治术的444例食管鳞癌患者的临床病理资料,采用单因素和多因素回归分析患者术后发生胸腔积液的危险因素。结果 444例患者中208例存在胸腔积液;单因素分析显示,患者术后发生胸腔积液与术前美国麻醉医师协会风险分级、心律失常、术前肺大疱、联合硬膜外麻醉、硬膜外用药类型、硬膜外用药量、舒芬太尼用量、使用胶体、镇痛泵、合并肺炎、淋巴结转移是否大于2枚及术后低蛋白有关($P<0.05$);多因素分析显示,术后硬膜外吗啡镇痛、术中舒芬太尼用量大、术中维库溴铵用量大、术中晶体补液量多、术前存在心律失常、术后低蛋白、术后合并肺炎、术前淋巴结转移大于2枚是食管癌术后发生胸腔积液的独立危险因素($P<0.05$)。结论 术后是否使用硬膜外吗啡镇痛、术中舒芬太尼用量、术中维库溴铵用量、术中晶体补液量、术前是否存在心律失常、术后是否低蛋白、术后是否合并肺炎级淋巴结转移情况与食管癌患者术后胸腔积液的发生密切相关。

关键词:食管癌;麻醉;硬膜外镇痛;胸腔积液

中图分类号:R735.1

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2023.22.014

文章编号:1006-1959(2023)22-0068-06

Analysis of Risk Factors for Pleural Effusion After Radical Resection of Esophageal Cancer

LIU Tong-hao¹, LI Yuan-hai^{1,2}, LU Xian-fu², FAN Ke-yu¹

(1.Department of Anesthesia, Chaohu Hospital of Anhui Medical University, Chaohu 238000, Anhui, China;

2.Department of Anesthesia, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Chaohu 238000, Anhui, China)

Abstract: **Objective** To analyze the incidence and risk factors of postoperative pleural effusion in patients with esophageal cancer. **Methods** The clinicopathological data of 444 patients with esophageal squamous cell carcinoma who underwent radical resection of esophageal cancer in the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University from January 2017 to December 2019 were retrospectively analyzed. Univariate and multivariate regression analysis were used to analyze the risk factors of postoperative pleural effusion. **Results** Pleural effusion was found in 208 of 444 patients. Univariate analysis showed that postoperative pleural effusion was associated with preoperative American Society of Anesthesiologists risk classification, arrhythmia, preoperative pulmonary bullae, combined epidural anesthesia, epidural medication type, epidural dosage, sufentanil dosage, use of colloid, analgesia pump, combined pneumonia, lymph node metastasis greater than 2 and postoperative low protein ($P<0.05$). Multivariate analysis showed that postoperative epidural morphine analgesia, intraoperative sufentanil dosage, intraoperative vecuronium dosage, intraoperative crystal fluid volume, preoperative arrhythmia, postoperative low protein, postoperative pneumonia, preoperative lymph node metastasis greater than 2 were independent risk factors for pleural effusion after esophageal cancer surgery ($P<0.05$). **Conclusion** Postoperative epidural morphine analgesia, intraoperative sufentanil dosage, intraoperative vecuronium dosage, intraoperative crystal rehydration volume, preoperative arrhythmia, postoperative low protein, and postoperative pneumonia lymph node metastasis are closely related to the occurrence of postoperative pleural effusion in patients with esophageal cancer.

Key words: Esophageal cancer; Anesthesia; Epidural analgesia; Pleural effusion

食管癌(esophageal cancer)是上消化道常见的恶性肿瘤,是全球第八大常见的癌症,也是全球癌症死亡的第六大原因,其特点是死亡率高,诊断时预后差^[1]。食管癌目前治疗的方法包括手术治疗、放疗、化疗、靶向治疗、内镜切除及以手术为主的综合治疗^[2]。目前,手术治疗仍然是食管癌最有效的治疗方案,随着外科技术的进展,食管癌手术的手术时间、

术中出血量、术后ICU入住率都在减少^[3],但术后并发症,尤其是肺部并发症的发生率并没有很明显的改善^[4],而术后并发症又是食管癌不良结局和死亡的重要原因^[5,6]。胸腔积液作为术后常见的肺部并发症,其早期识别和预防对于患者的快速康复具有重要的意义。本研究回顾性分析于安徽医科大学第一附属医院行食管癌根治术的444例患者的临床资料,探讨食管癌根治术后患者发生胸腔积液的危险因素,以期加快食管癌患者的术后康复,改善其生存率和生存质量,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2017年1月-2019年12月在安

作者简介:刘同昊(1996.10-),男,安徽蚌埠人,硕士,住院医师,主要从事胸科手术麻醉研究

通讯作者:李元海(1965.10-),男,安徽合肥人,博士,主任医师,主要从事临床麻醉与临床药理学研究

徽医科大学第一附属医院行食管癌根治术的 444 例患者,通过查看电子病历的方式获取患者的人口统计学临床和病理特征资料,所有患者术后病理证实均为食管鳞状细胞癌。临床分期采用 2018 年美国癌症联合委员会 TNM 分期标准第八版^[7]。444 例接受食管癌根治术的患者中,男 343 例,女 101 例,所有患者术前均行胸部 X 线或者 CT 检查,证实术前无胸腔积液。

1.2 纳入和排除标准 纳入标准:①在全身麻醉下行食管癌根治术的患者;②美国麻醉医师风险分级 I~IV 级;③年龄 18~85 岁;④术后病理证实为食管鳞癌。排除标准:①术前胸片证实存在胸腔积液;②术后病理非鳞癌;③缺失完整的临床、麻醉数据。

1.3 治疗方法及术后胸腔积液的诊断 所有患者均于全麻下行食管癌根治术,术前常规完善血常规、生化、胸部 X 线、心电图。术中常规监测脉搏、氧饱和度、有创血压、血气,同时记录麻醉方法及麻醉药物。术后患者送往 PACU 苏醒,切除肿瘤组织送病理切

片检查,所有患者术后第 2 天及第 5 日均行床旁正侧位胸部 X 线或者 CT 检查,通过影像学诊断术后是否存在胸腔积液。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 26.0 软件进行统计学处理。正态分布计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,行 t 检验;计数资料用[n(%)]表示,采用 χ^2 检验。将单因素分析可能有统计学意义($P < 0.1$)的指标纳入二元 Logistic 进行多因素分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者术前指标与术后发生胸腔积液的关系 444 例患者中 208 例患者术后出现胸腔积液,其中男 162 例,女 46 例。单因素分析显示,美国麻醉医师学会(ASA)分级、术前有无心律失常、术前有无肺大泡与食管癌患者术后发生胸腔积液有关($P < 0.05$),而性别、体重、高血压、糖尿病、慢支、哮喘、冠心病、吸烟史、饮酒史、术前低蛋白、术前贫血、术前是否肾功能不全与食管癌患者术后发生胸腔积液无关($P > 0.05$),见表 1。

表 1 食管癌患者术前指标与术后发生胸腔积液的关系(n)

项目	无胸腔积液 (n=236)	有胸腔积液 (n=208)	χ^2	P	项目	无胸腔积液 (n=236)	有胸腔积液 (n=208)	χ^2	P
性别			0.089	0.765	糖尿病			0.477	0.492
男	181	162			有	11	7		
女	55	46			无	225	201		
ASA 分级			26.694	0.003	慢支			2.573	0.131
Ⅱ级	14	42			有	3	6		
Ⅲ级	219	156			无	233	202		
Ⅳ级	3	10			哮喘			2.279	0.999
术前体重			1.058	0.355	有	0	2		
轻	15	18			无	236	206		
中	156	138			冠心病			1.743	0.207
重	65	52			有	2	5		
饮酒史			0.702	0.402	无	234	203		
有	63	63			术前低蛋白			0.249	0.618
无	173	145			有	109	101		
吸烟史			0.879	0.349	无	127	107		
有	94	92			术前肾功能不全			0.262	0.609
无	142	116			有	50	40		
心律失常			17.661	0.000	无	186	168		
有	9	32			术前白细胞数量			1.102	0.514
无	227	176			高	6	4		
肺大泡			6.594	0.023	中	197	171		
有	2	10			低	33	33		
无	234	198			术前贫血			3.013	0.084
高血压			2.606	0.108	有	38	47		
有	35	43			无	198	161		
无	201	165							

2.2 患者术中指标与术后发生胸腔积液的关系 单因素分析显示,患者术中是否联合硬膜外麻醉、硬膜外用种类、硬膜外用剂量、术中舒芬太尼用量、术中是否使用胶体、术中晶体补液量与食管癌患者术后发生胸腔积液有关($P<0.05$);麻醉时间、手术方式、吻合口部位、维库溴铵维持与术后胸腔积液的发生无关($P>0.05$),见表 2。

2.3 患者术后指标与术后发生胸腔积液的关系 单因素分析显示,患者术后是否使用镇痛泵、术后是否合并肺炎、术后是否存在低蛋白、淋巴结转移是否大

于 2 枚与术后发生胸腔积液有关($P<0.05$);PACU 是否急性期疼痛、拔管时间、是否苏醒延迟、肿瘤部位、肿瘤分期、肿瘤大小、术后是否肾功能不全与食管癌患者术后发生胸腔积液无关($P>0.05$),见表 3。

2.4 患者术后发生胸腔积液的多因素分析 多因素分析显示,术后无硬膜外吗啡镇痛、术中舒芬太尼用量超过 $0.8 \mu\text{g/kg}$ 、术中维库溴铵用量大、术中晶体补液量多、术前心律失常、术后低蛋白、术后合并肺炎、淋巴结转移大于 2 枚是食管癌根治术后发生胸腔积液的独立危险因素,见表 4。

表 2 食管癌患者术中指标与术后发生胸腔积液的关系(n)

项目	无胸腔积液 ($n=236$)	有胸腔积液 ($n=208$)	χ^2	P	项目	无胸腔积液 ($n=236$)	有胸腔积液 ($n=208$)	χ^2	P
麻醉时间(min)			0.261	0.609	使用胶体			7.341	0.007
>300	110	102			是	159	164		
<300	126	106			否	77	44		
联合硬膜外麻醉			9.902	0.002	手术方式			0.043	0.836
是	219	173			开放	57	52		
否	17	35			腔镜	179	156		
硬膜外用种类			9.304	0.009	吻合口位置			2.588	0.108
利多+布比	196	151			颈段	119	89		
利多+罗哌	24	27			胸段	117	119		
无	16	30			术中晶体补液量 (ml)			4.956	0.027
硬膜外用剂量(ml)			9.953	0.002	>2000	177	145		
>15	181	131			<2000	59	63		
<15	55	77			维库溴铵维持			18.168	0.095
术中舒芬太尼用量 ($\mu\text{g/kg}$)			19.127	0.000	是	214	171		
>0.08	56	90			否	22	37		
<0.08	180	118							

表 3 食管癌患者术后指标与术后发生胸腔积液的关系(n)

项目	无胸腔积液($n=236$)	有胸腔积液($n=208$)	χ^2	P
镇痛泵			5.511	0.019
有	154	157		
无	82	51		
PACU 急性期疼痛			0.441	0.507
是	27	29		
否	209	179		
拔管时间(min)			0.138	0.711
>60	98	90		
<60	138	118		
苏醒延迟			1.274	0.260
是	40	44		
否	196	164		

表 3(续)

项目	无胸腔积液(n=236)	有胸腔积液(n=208)	χ^2	P
肿瘤部位			2.216	0.427
上段	28	16		
中段	145	136		
下段	63	56		
分化程度			0.944	0.789
低	91	82		
中	104	84		
高	41	42		
TNM 分期			1.624	0.203
三期及以上	76	79		
三期以下	160	129		
肿瘤直径(cm)			1.795	0.181
>3	103	104		
<3	133	104		
是否肾功能不全			3.012	0.084
是	197	160		
否	39	48		
术后肺炎			14.201	0.000
是	95	121		
否	141	87		
淋巴结转移(枚)			1.001	0.000
>2	66	94		
≤2	170	114		
术后白蛋白(g/L)			13.449	0.000
<37	167	112		
>37	69	96		

表 4 患者术后发生胸腔积液的多因素分析

项目	β	标准误差	Wald	OR	95%CI	P
硬膜外吗啡镇痛	0.619	0.218	5.480	0.600	0.391~0.920	0.019
术中舒芬太尼用量超过 0.8 $\mu\text{g/kg}$	0.560	0.227	6.068	1.751	1.121~2.734	0.014
维库溴铵维持	0.036	0.017	4.728	0.964	0.933~0.996	0.003
术中晶体补液量	0.001	0.000	5.745	1.001	1.000~1.001	0.017
术前心律失常	0.817	0.402	7.150	3.071	1.349~6.989	0.007
术后低蛋白	1.060	0.505	4.423	1.012	1.075~7.774	0.035
术后合并肺炎	0.547	0.218	6.285	1.728	1.127~2.649	0.012
淋巴结转移大于 2 枚	0.345	0.105	10.856	1.412	1.150~1.733	0.001

3 讨论

手术目前仍然是治疗食管癌的基石,随着外科技术的发展和加速康复外科理念的发展,食管癌手术的手术时间、术后入住 ICU 的比率、术中出血量等均在下降,但食管癌术后并发症的发生率并仍然居高不下,达到 59%^[8]。据报道食管癌患者肺部并发症的发生率为 8%~36%,随着诊断技术的提高,肺部

并发症的检出率也在不断上升^[9]。胸腔积液作为术后肺部并发症的一种,增加患者住院期间的痛苦,延迟口服喂养,严重的胸腔积液会甚至导致患者呼吸窘迫,可能需要胸腔引流,延长患者的住院时间^[10],增加患者住院费用,是患者术后生活质量及患者远期预后的重要影响因素^[11]。

近年来,麻醉对患者术后并发症和长期预后的

影响得到广泛认可^[12]。不同的麻醉方式和术后疼痛管理对患者的胸腔积液的发生率均有影响,本研究中444例行食管癌根治术的食管鳞癌患者,其中有208例在术后5 d内发生胸腔积液。术后胸腔积液为壁层胸膜和脏层胸膜之间液体的病理性增加,其产生的原因是手术机械性操作或者化学性操作后都带来的无菌性炎症,术后胸腔积液一般为渗出性,最初为浆液性或者血性分泌物,并可能随病程变化,胸腔积液一般在术后第2~5天最多^[13]。

术中或术后的疼痛管理是手术中一个重要环节,胸腔手术术后疼痛的发生率超过30%^[14]。食管癌手术部位位于胸腔,手术创伤大,疼痛较为强烈,目前常见的镇痛方案为舒芬太尼或者硬膜外吗啡镇痛。本研究中,术后硬膜外吗啡镇痛的术后胸腔积液发生率低于无硬膜外患者,而术中舒芬太尼用量较大者胸腔积液发生率也较高。阿片类药物具有呼吸抑制的作用,术中大量舒芬太尼的使用可能导致患者拔除气管导管的时间延长,机械通气时间增加,造成肺部损伤,从而增加胸腔积液的发生率^[15]。研究表明^[16],阿片类药物对患者围术期的免疫系统有显著的抑制作用,患者术后肺部感染,炎症发生的可能性增加,从而提高了胸腔积液的发生率。而使用硬膜外镇痛的患者术后CRP、白细胞和心率较低,可以降低食管癌切除术后的炎症反应,从而降低术后肺部炎症,减少渗出液的产生^[13,17]。此外,硬膜外镇痛相较于阿片类静脉镇痛可提供较为完善的镇痛效果,尤其对急性疼痛控制出色,有助于患者术后咳嗽有力,及时充分排痰,减少肺部并发症^[18]。

术中维库溴铵的大量使用会导致药物蓄积及组胺释放,药物蓄积作用会让患者拔除气管插管的时间延长,延长机械通气时间,造成肺部炎症反应,形成胸腔积液^[19]。组胺释放是肌松药物的副作用之一,组胺可以引起毛细血管扩张,肺毛细血管充血,从而增加胸腔积液的产生^[15]。

术中液体管理也是麻醉的重要组成部分,术中晶体液使用过多是术后胸腔积液的风险因素,晶体液补液过多会增加循环血容量,使患者肺部毛细血管充盈,同时升高毛细血管内压力,造成肺水肿及胸腔积液^[20]。但全麻患者术前禁食禁饮时间较长术中通常需要较多的液体补充,目标导向的液体管理可能有助于指导补液和预防胸腔积液^[21]。术前存在心率失常的患者通常合并心功能不全,心功能不全可

导致患者肺循环充盈,肺静脉压力升高,从而产生更多的胸腔积液。术后白蛋白降低的患者肺毛细血管内胶体渗透压下降,液体流入组织间隙,同时白蛋白的降低表明患者营养状态不佳,术后免疫系统可能被抑制,术后肺部炎症发生,概率相对较高,从而产生更多胸腔积液^[22]。

术前淋巴结转移是胸腔积液的风险因素,可能是由于淋巴管癌栓堵塞导致漏出液增加,也可能是术中淋巴结清扫手术时间较长,手术创伤相对较大,导致术后炎症反应较重所致。术后肺炎可导致肺部毛细血管扩张,从而导致胸腔积液增加。

综上所述,术中舒芬太尼用量大、术中维库溴铵用量大、术中晶体补液量多、术前存在心律失常、术后低蛋白、术后合并肺炎、术前淋巴结转移大于2枚是食管癌术后发生胸腔积液的重要危险因素,而术后使用硬膜外吗啡镇痛是术后发生胸腔积液的保护性因素。选择适当的麻醉方法,加强术中和术后的疼痛管理对减少食管癌患者术后胸腔积液的发生有重要意义。

参考文献:

- [1]Uhlenhopp DJ,Then EO,Sunkara T,et al.Epidemiology of esophageal cancer: update in global trends, etiology and risk factors[J].Clinical Journal of Gastroenterology,2020,13 (6):1010-1021.
- [2]Harada K,Rogers JE,Iwatsuki M,et al.Recent advances in treating oesophageal cancer[J].F1000Res,2020,9:F1000.
- [3]Uttley L,Campbell F,Rhodes M,et al.Minimally invasive esophagectomy versus open surgery: is there an advantage? [J].Surgical Endoscopy,2018,27(11):4401-4402.
- [4]Novak SH,Shortsleeve MJ,Kantrowitz PA.Effective Treatment of Symptomatic Lower Esophageal (Schatzki) Rings With Acid Suppression Therapy: Confirmed on Barium Esophagography[J].AJR American Journal of Roentgenology,2015,205 (6): 1182-1187.
- [5]Uttley L,Campbell F,Rhodes M,et al.Minimally invasive oesophagectomy versus open surgery: is there an advantage? [J].Surgical Endoscopy,2019,27(3):724-731.
- [6]Atkins BZ,Shah AS,Hutcheson KA,et al.Reducing hospital morbidity and mortality following esophagectomy[J].The Annals of Thoracic Surgery,2017,78(4):1170-1176.
- [7]Rice TW,Ishwaran H,Ferguson MK,et al.Cancer of the Esophagus and Esophagogastric Junction: An Eighth Edition Staging Primer[J].Journal of Thoracic Oncology,2017,12(1):36-42.

(下转第77页)

(上接第 72 页)

- [8]Low DE,Kuppusamy MK,Alderson D,et al.Benchmarking Complications Associated with Esophagectomy [J].Ann Surg, 2019,269(2):291-298.
- [9]D'journo XB,Michelet P,Avaro JP,et al.Respiratory complications after oesophagectomy for cancer [J].Revue Des Maladies Respiratoires,2018,25(6):683-694.
- [10]Nitta H,Mitsuura C,Shiraishi Y,et al.Predictive model for postoperative pleural effusion after hepatectomy [J].Annals of Gastroenterological Surgery,2021,5(3):373-380.
- [11]Grimminger PP,Goense L,Gockel I,et al.Diagnosis, assessment, and management of surgical complications following esophagectomy[J].Ann N Y Acad Sci,2018,1434(1):254-273.
- [12]Sessler DI.Long-term consequences of anesthetic management[J].Anesthesiology,2021,111(1):1-4.
- [13]Sziklavari Z,Neu R,Hofmann HS,et al.Persistent pleural effusion following thoracic surgery[J].Chirurg,2015,86(5):432-436.
- [14]Lovich-Sapola J,Smith CE,Brandt CP.Postoperative pain control[J].Surg Clin North Am,2018,95(2):301-318.
- [15]Baldo BA.Toxicities of opioid analgesics: respiratory depression, histamine release, hemodynamic changes, hypersensitivity, serotonin toxicity[J].Archives of Toxicology,2021,95(8):2627-2642.
- [16]Gong L,Qin Q,Zhou L,et al.Effects of fentanyl anesthesia and sufentanil anesthesia on regulatory T cells frequencies[J].International Journal of Clinical and Experimental Pathology, 2018,7(11):7708-7716.
- [17]Fares KM,Mohamed SA,Hamza HM,et al.Effect of thoracic

- epidural analgesia on pro-inflammatory cytokines in patients subjected to protective lung ventilation during Ivor Lewis esophagectomy[J].Pain Physician,2020,17(4):305-315.
- [18]Ali M,Winter DC,Hanly AM,et al.Prospective, randomized, controlled trial of thoracic epidural or patient-controlled opiate analgesia on perioperative quality of life[J].Br J Anaesth,2020,104 (3):292-297.
- [19]Kirmeier E,Eriksson LI,Lewald H,et al.Post-anaesthesia pulmonary complications after use of muscle relaxants (POPULAR): a multicentre, prospective observational study [J].The Lancet Respiratory Medicine,2019,7(2):129-140.
- [20]Ishikawa S,Ozato S,Ebina T,et al.Early postoperative pulmonary complications after minimally invasive esophagectomy in the prone position: incidence and perioperative risk factors from the perspective of anesthetic management [J].General Thoracic and Cardiovascular Surgery,2022,70(7):659-667.
- [21]Weijs TJ,Ruurda JP,Nieuwenhuijzen GA,et al.Strategies to reduce pulmonary complications after esophagectomy [J].World Journal of Gastroenterology,2022,19(39):6509-6514.
- [22]Neto AS,Da Costa LGV,Hemmes SNT,et al.The LAS VEGAS risk score for prediction of postoperative pulmonary complications: An observational study[J].European Journal of Anaesthesiology,2018,35(9):691-701.

收稿日期:2023-01-09;修回日期:2023-02-06

编辑/成森