

非小细胞肺癌患者术后持续性肺漏气的研究进展

张邵丞¹, 高学军² (通信作者)

(1 滨州医学院第二临床医学院 山东 烟台 264100)

(2 滨州医学院烟台附属医院胸外科 山东 烟台 264100)

【摘要】目前非小细胞肺癌的主要治疗手段为手术治疗, 持续性肺漏气是肺手术后常见并发症, 有效预防和处理术后持续性漏气对患者快速康复具有重要意义, 本文结合临床实践和国内外文献报道, 进行系统总结, 旨在为非小细胞肺癌术后持续性肺漏气的防治提供借鉴和参考。

【关键词】综述; 非小细胞肺癌; 持续性肺漏气; 胸膜固定术; 组织干细胞

【中图分类号】R734.2

【文献标识码】A

【文章编号】2095-1752 (2022) 35-0037-04

Research progress on persistent lung leakage after surgery in patients with non-small cell lung cancer

ZHANG Shaocheng¹, GAO Xuejun² (Corresponding author)

Second Clinical Medical College of Binzhou Medical University, Yantai 264100, China

Department of Thoracic Surgery, Yantai Affiliated Hospital, Binzhou Medical University, Yantai 264100, China

【Abstract】 At present, the main treatment method of non-small cell lung cancer is surgical treatment, persistent air leakage is a common complication after lung surgery, which greatly reduces the efficacy of surgery, and it is of great significance to effectively prevent and treat postoperative persistent air leakage for the rapid recovery of patients.

【Key words】 Review; Non-small cell lung cancer; Persistent lung leakage; Pleurodesis; Tissue stem cells

2020年, 肺癌 (lung cancer, LC) 患者达到220万, 同时在全球996万癌症死亡人数中, LC约占180万, 其病死率是世界上最高的^[1], 非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 是LC中最常见的, 约占80%~90%, 外科手术是其主要治疗方法, 但由于术后肺实质损伤, 经常发生肺漏气, 虽然大多数漏气在48 h内自行停止, 但有些仍会持续5~7 d以上, 这种情况称为长时间肺漏气 (prolonged air leak, PAL)^[2]。PAL会导致住院时间延长以及相关治疗费用增加, 同时胸管留置时间延长增加了患者术后疼痛, 容易诱发肺炎与脓胸发生^[3]。尽管现在有很多方法预防和治疗PAL, 但PAL仍会增加术后进入重症监护室以及再入院次数、同时也会使住院时间延长、提升肺炎发病率和胸腔感染。

调查显示, 非小细胞肺癌切除术后PAL发生率为6%~18%^[3], 同时也有研究发现PAL发生的危险因素包括高龄、男性、低体重指数、肺功能减退、上肺叶切除术、胸膜粘连, 据Sakamoto等^[4]的数据统计, 胸外科基础术式发生持续性肺漏气的概率也近10%, 如胸腔镜下肺大疱切除术, 故较高级的肺实质切除术, 或术前评估具有高危因素的患者, 降低其持续性肺漏气发生率的方法具有极大的临床意义。本文讨论了几种已研究的预防肺切除术后PAL的预防措施, 包括胸膜固定术、胸膜补片、术后胸管管理和预防性使用气腹。

1. 机械胸膜固定术

机械胸膜固定术是目前临床肺切除术后预防持续性肺漏气的重要方法, 目前主要有胸膜摩擦术和胸膜切除术两种^[5], 胸膜摩擦术即使用无菌材料对壁层胸膜进行物理摩擦致少量渗液, 渗出液中含有特殊成分, 如纤维蛋白原、凝血酶等, 会使胸膜间产生无菌性的炎症, 从而粘连脏壁层胸膜, 同样有研究表明使用胸膜摩擦术后持续性肺漏气的发生率可控制在5%左右^[6], 但同时加大了术后出血的概率以及加重术后疼痛。胸膜部分切除术最早被临床医生研究用于自发性气胸的治疗中, 临床医生将患者的肺大疱切除后同时切除顶端胸膜, 能极大降低自发性气胸复发率^[7], 并且其发生率低于胸膜摩擦术, 但术后血胸的发生率较其他胸膜固定术高, 术后疼痛也尤为显著, 同时临床中外科医生关注的胸管留置时间、住院天数等问题也相应变得更加棘手^[8]。

2. 化学胸膜固定术

化学胸膜固定术, 也称胸膜粘连术, 其与胸膜固定术的本质相同, 其不单纯是利用物理层面进行治疗, 而是通过化学性或生物性的材料对术后的残端和创面进行加固, 或促进脏壁层胸膜间的粘连^[9]。化学胸膜固定术的应用材料一般分为抗生素与化学药物两大类。抗生素类: 四环素、红霉素、多西环素等抗菌药物, 目前红

霉素应用较为广泛,有研究表明其可以有效降低自发性气胸复发率和术后不良反应的优点^[10]。化学药物类:高渗葡萄糖、碘伏、滑石粉悬浊液等。其中高渗葡萄糖在临床应用最为广泛,相较于其他化学药物,它有易获取、安全、廉价的优点,有研究表明化学性胸膜粘连术可将持续性肺漏气的发生率控制在5%以下^[11],虽然有较好的疗效,但仍增加胸痛、发热和肺功能丧失等并发症。自体静脉血胸膜粘连术(*autologous blood patch pleurodesis*, ABPP)多用于自发性气胸的治疗,目前也被临床医师应用于治疗PAL^[12,13],ABPP主要优势在于引起其他并发症较少,而且操作便利、简单有效,据Manley等^[14]研究表明,50~120 mL自体静脉血进行胸腔注射最为有效,据Ozpolat等^[15]的研究显示,与胸腔内注射高渗葡萄糖对比,自体静脉血胸膜粘连术后的PAL治愈率更高。

3. 生物补片

生物蛋白胶和人造生物加固材料的应用和发展十分迅速,Sakamoto等^[4]的研究表明,肺部手术后导致PAL发生的高危因素主要是术后肺残端吻合不牢,因此,外科医生在术中对于肺残端的处理可预防PAL的发生,Lococo等^[16]进行相关对照实验证明,肺手术中通过使用牛心包纤维材料覆盖手术残端,术后引流管留置时间和住院时间有明显缩短,Ikeda等^[17]则通过自体材料进行相同对照试验,术中使用自体心包外脂肪垫覆盖处理术后残端创面,实验进行时长为2年,共计179例病例参与,仅有3例患者发生持续性肺漏气,证明胸膜生物补片在降低PAL发生率方面有极大作用。

4. 胸腔闭式引流

肺癌术后应用传统胸腔引流术(双引流管)能够充分排除胸腔气体和液体并促使肺复张,数字式胸腔引流系统^[18]目前发展迅速,临床操作数字化管理具有回溯漏气曲线等功能,能更精确记录患者术后引流情况,给临床治疗提供了更可靠的依据,且可调节的负压引流和便捷的移动性能也使得患者可以早期下床活动,有助于早期发现肺漏气并早期治疗。但目前在胸腔闭式引流的临床应用中,肺术后是否常规采取额外负压吸引一直存在争论,但大多数临床医师会给予额外的负压吸引(-20 cmH₂O)^[19],Coughlin等^[20]的meta分析显示,通

过高质量的随机对照实验文章总结发现,水封引流组和负压吸引组对漏气持续时间的改善没有差异,同样也无明显缩短住院时间的优势。此外,Qiu等^[21]的meta分析也同样证实这一点,收集术后持续性肺漏气的病例进行探究,同样得出水封引流组和负压吸引组患者恢复情况无实际差异结论,Deng等^[22]进行研究总结建议,外科医生需根据临床经验进行判断,针对不同病情需要选择水封引流及负压吸引装置,具有以下适应证者建议早期使用负压吸引装置:①原发性自发性气胸行肺楔形切除术后;②肺上叶切除术后;③术前围手术期高危因素;④胸膜剥脱术后促肺复张。

5. 预防性使用气腹

预防性气腹已被研究为避免右下、右下叶切除患者并发症的一种方法,目前两项前瞻性、双臂试验确实显示^[23,24],预防性气腹患者5 d以上的PAL发生率明显较低,胸管引流时间较短,住院时间较短.Podgaetz等^[25]前瞻性研究了60例患者,其中30例随机接受术中预防性气腹,通过右侧横膈膜导管吸入1~1.5 L的室内空气,所有双侧患者均行术中渗漏检测和实质渗漏缝合修复后再进行额外干预。Drahush等^[26]研究显示,有气腹的患者平均胸管使用时间为3.47 d,而无气腹的患者平均胸管使用时间为4.87 d($P < 0.001$),与对照组相比,有气腹组只有1例患者漏气时间超过5 d($P < 0.026$)。

6. 支气管内活瓣植入术

植入支气管内的瓣膜可阻断或减少漏气处的气流,从而加速漏气的关闭,主要有两种设计:鸭嘴阀和伞形阀^[27],伞型结构,呼气时远端气体和黏液从伞的边缘溢出,吸气时膜片打开,管腔完全封闭,通过专用操作杆可调节位置和可逆地放入取出。Zephyr的阀门:鸭嘴形瓣膜,目前有三种不同直径,以适应不同直径的气管。Travaline等^[28]在一项涉及40例患者的研究中表明,支气管内瓣膜植入术在临床应用较广泛,两种微创器械十分有效,接近50%的肺漏气患者可以做到完全治愈,同时术后患者随访中少见瓣膜脱位、移位和感染等并发症。官方机构已对支气管内瓣膜植入术的应用做出了规范,主要应用于治疗持续性漏气、复发性气胸^[29]。Anile M.等^[30]研究显示,37例患者被纳入回顾性研究,均被植入支气管瓣膜,研究结果为患者停止漏气的时间,

结果表明叶间裂完整患者, 支气管内瓣膜植入成功率高, 见效快, 术后并发症少, 且支气管内瓣膜植入术能够被用于解决机械通气引起的难治性气胸^[31-32]。

7. 未来展望

随着肺部手术增多, 对肺术后持续性肺漏气的研究进入了更深入的层次, 目前临床医生仍处在利用物理或化学材料对肺残端进行机械修补的阶段, 这类方法往往过于追求粘连强度, 而造成周边正常肺组织功能的破坏, 因此, 基础研究者提出组织工程学干细胞治疗技术, 此项技术能保留甚至恢复间皮细胞/肺泡细胞功能, Kanzaki 等^[33] 研究者利用鼠肺细胞-鼠皮肤纤维母细胞进行实验, 全部实验鼠无任何并发症出现, 同时研究者对鼠死后标本进行解剖研究, 发现利用组织工程学制作的细胞片与周围肺胸膜间生长出的新生血管及纤维素, 在实验鼠存活超过3个月后进行解剖观察, 发现鼠肺残端和细胞片间覆盖有大量成熟的微绒毛(microvilli)^[34], 此项发现表明新生组织逐渐向成熟肺组织生长发展。人脂肪干细胞(adipose-derived stem cells, ADSCs)^[35] 可作为PAL未来治疗手段, 其取材便利, 来源广泛, 增殖能力强, 不涉及伦理学问题, 并具有向多胚层分化的潜能及免疫抑制效应, 这均有利于异体移植治疗, 故在组织工程干细胞治疗中ADSCs是一种理想化治疗手段, 但关于ADSCs的修复机制仍需后续基础研究, Shigemura 等^[36] 表示ADSCs能分泌大量干细胞生长因子, 可以促进肺泡/胸膜血管损伤重生, 随着对肺切除术后损伤肺组织病理生理学和修复机制的研究深入, 联合治疗PAL将成为临床医生的第一选择, 功能修复最终将取代机械治疗, 这也体现了我们对再生医学和精准医疗的追求。

【参考文献】

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2015 [J]. CA A Cancer J Clin, 2015, 65(1): 5-29.
- [2] SRIDHAR P, LITTLE V R, OKADA M, et al. Prevention of postoperative prolonged air leak after pulmonary resection [J]. Thorac Surg Clin, 2020, 30(3): 305-314.
- [3] DUGAN K C, LAXMANAN B, MURGU S, et al. Management of persistent air leaks [J]. Chest, 2017, 152(2): 417-423.
- [4] SAKAMOTO K, TAKEI H, NISHII T, et al. Staple line coverage with absorbable mesh after thoracoscopic bullectomy for spontaneous pneumothorax [J]. Surg Endosc, 2004, 18(3): 478-481.
- [5] AMIN R, NOONE P G, RATJEN F. Chemical pleurodesis versus surgical intervention for persistent and recurrent pneumothoraces in cystic fibrosis [J/OL]. Cochrane Database Syst Rev, 2012, 12(12): CD007481. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007481.pub3>.
- [6] CHANG Y C, CHEN C W, HUANG S H, et al. Modified needlescopic video-assisted thoracic surgery for primary spontaneous pneumothorax [J]. Surg Endosc, 2006, 20(5): 757-762.
- [7] CHAN J W, KO F W, NG C K, et al. Management and prevention of spontaneous pneumothorax using pleurodesis in Hong Kong [J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2011, 15(3): 385-390.
- [8] LING Z G, WU Y B, MING M Y, et al. The effect of pleural abrasion on the treatment of primary spontaneous pneumothorax: a systematic review of randomized controlled trials [J/OL]. PLoS One, 2015, 10(6): e0127857. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0127857>.
- [9] VENUTA F, DISO D, DE GIACOMO T, et al. Use of a polymeric sealant to reduce air leaks after lobectomy [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2006, 132(2): 422-423.
- [10] PARK B J, SNIDER J M, BATES N R, et al. Prospective evaluation of biodegradable polymeric sealant for intraoperative air leaks [J/OL]. J Cardiothorac Surg, 2016, 11(1): 168. <https://doi.org/10.1186/s13019-016-0563-3>.
- [11] TAKAMUCHI K, OH S, MIYASAKA Y, et al. Prospective randomized trial comparing buttressed versus nonbuttressed stapling in patients undergoing pulmonary lobectomy [J]. Thorac Cardiovasc Surg, 2014, 62(8): 696-704.
- [12] IKEDA T, SASAKI M, YAMADA N, et al. Controlling air leaks using free pericardial fat pads as surgical sealant in pulmonary resection [J]. Ann Thorac Surg, 2015, 99(4): 1170-1175.
- [13] ANEGG U, LINDENMANN J, MATZI V, et al. Efficiency of fleece-bound sealing (TachoSil) of air leaks in lung surgery: a prospective randomised trial [J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2007, 31(2): 198-202.
- [14] FILOSSO P L, RUFFINI E, SANDRI A, et al. Efficacy and safety of human fibrinogen-thrombin patch (TachoSil®) in the treatment of postoperative air leakage in patients

- submitted to redo surgery for lung malignancies: a randomized trial [J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2013,16(5): 661-666.
- [15] MANLEY K, COONAR A, WELLS F, et al. Blood patch for persistent air leak: a review of the current literature [J]. *Curr Opin Pulm Med*, 2012,18(4): 333-338.
- [16] OZPOLAT B. Autologous blood patch pleurodesis in the management of prolonged air leak [J]. *Thorac Cardiovasc Surg*, 2010,58(1): 52-54.
- [17] LOCOCO F, CESARIO A, MARGARITORA S, et al. Clinical effect of bovine pericardial strips on air leak after stapled pulmonary resection in frail patients: early results [J]. *Minerva Chir*, 2012,67(1): 87-94.
- [18] BRUNELLI A, SALATI M, REFAI M, et al. Evaluation of a new chest tube removal protocol using digital air leak monitoring after lobectomy: a prospective randomised trial [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2010,37(1): 56-60.
- [19] MUELLER M R, MARZLUF B A. The anticipation and management of air leaks and residual spaces post lung resection [J]. *J Thorac Dis*, 2014,6(3): 271-284.
- [20] COUGHLIN S M, EMMERTON-COUGHLIN H M A, MALTHANER R. Management of chest tubes after pulmonary resection: a systematic review and meta-analysis [J]. *Can J Surg*, 2012,55(4): 264-270.
- [21] QIU T, SHEN Y, WANG M Z, et al. External suction versus water seal after selective pulmonary resection for lung neoplasm: a systematic review [J/OL]. *PLoS One*, 2013,8(7): e68087. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0068087>.
- [22] DENG B, TAN Q Y, ZHAO Y P, et al. Suction or non-suction to the underwater seal drains following pulmonary operation: meta-analysis of randomised controlled trials [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2010,38(2): 210-215.
- [23] CERFOLIO R J, HOLMAN W L, KATHOLI C R. Pneumoperitoneum after concomitant resection of the right middle and lower lobes (bilobectomy)[J]. *Ann Thorac Surg*, 2000,70(3): 942-946.
- [24] OKUR E, ARISOY Y, BAYSUNGUR V, et al. Prophylactic intraoperative pneumoperitoneum decreases pleural space problems after lower lobectomy or bilobectomy of the lung [J]. *Thorac Cardiovasc Surg*, 2009,57(3): 160-164.
- [25] PODGAETZ E, BERGER J, SMALL J, et al. Therapeutic pneumoperitoneum: relevant or obsolete in 2015? [J]. *Thorac Cardiovasc Surg*, 2017,65(5): 375-381.
- [26] DRAHUSH N, MILLER A D, SMITH J S, et al. Standardized approach to prolonged air leak reduction after pulmonary resection [J]. *Ann Thorac Surg*, 2016,101(6): 2097-2101.
- [27] WOOD D E, NADER D A, SPRINGMEYER S C, et al. The IBV Valve trial: a multicenter, randomized, double-blind trial of endobronchial therapy for severe emphysema [J]. *J Bronchology Interv Pulmonol*, 2014,21(4): 288-297.
- [28] TRAVALINE J M, MCKENNA R J, DE GIACOMO T, et al. Treatment of persistent pulmonary air leaks using endobronchial valves [J]. *Chest*, 2009,136(2): 355-360.
- [29] NINANE V, GELTNER C, BEZZI M, et al. Multicentre European study for the treatment of advanced emphysema with bronchial valves [J]. *Eur Respir J*, 2012,39(6): 1319-1325.
- [30] VENUTA F, RENDINA E A, DE GIACOMO T, et al. Postoperative strategies to treat permanent air leaks [J]. *Thorac Surg Clin*, 2010,20(3): 391-397.
- [31] KOVITZ K L, FRENCH K D. Endobronchial valve placement and balloon occlusion for persistent air leak: procedure overview and new current procedural terminology codes for 2013 [J]. *Chest*, 2013,144(2): 661-665.
- [32] KANZAKI M, YAMATO M, YANG J, et al. Dynamic sealing of lung air leaks by the transplantation of tissue engineered cell sheets [J]. *Biomaterials*, 2007,28(29): 4294-4302.
- [33] ZUK P A, ZHU M, MIZUNO H, et al. Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies [J]. *Tissue Eng*, 2001,7(2): 211-228.
- [34] MCINTOSH K, ZVONIC S, GARRETT S, et al. The immunogenicity of human adipose-derived cells: temporal changes in vitro [J]. *Stem Cells*, 2006,24(5): 1246-1253.
- [35] MAZINI L, ROCHETTE L, ADMOU B, et al. Hopes and limits of adipose-derived stem cells (ADSCs) and mesenchymal stem cells (MSCs) in wound healing [J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2020,21(4): 1306. <https://doi.org/10.3390/ijms21041306>.
- [36] SHIGEMURA N, OKUMURA M, MIZUNO S, et al. Lung tissue engineering technique with adipose stromal cells improves surgical outcome for pulmonary emphysema [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006,174(11): 1199-1205.