

· 综 述 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2020.06.15

## 微创心脏手术中复张性肺水肿的防治

郭鹏飞, 陈婷婷, 周 琪, 王 刚

[摘要]: 复张性肺水肿常发生于气胸减压或胸腔积液快速引流之后, 萎陷的肺再次膨胀产生肺水肿。微创心脏手术可以使患者及早的恢复和出院, 但是手术中单肺通气、体外循环的并发症如复张性肺水肿常有报道。一旦发生, 会给患者的康复造成巨大的困难。本文就国内外的研究作一综述, 探讨其发病机制、临床特点、病理生理、防治等。

[关键词]: 复张性肺水肿; 体外循环; 单肺通气; 缺血再灌注损伤; 炎症反应; 微创心脏手术

### Prevention and treatment of reexpansion pulmonary edema in minimally invasive cardiac surgery

Guo Pengfei, Chen Tingting, Zhou Qi, Wang Gang

*Department of Cardiovascular Surgery, First Medical Center, General Hospital of People's Liberation Army, Beijing 100853, China**Corresponding author: Wang Gang, Email: wangg301@163.com*

[Abstract]: Reexpansion pulmonary edema often occurs after decompression of pneumothorax or rapid drainage of pleural effusions. Re-inflation of a collapsed lung leads to pulmonary edema. Minimally invasive cardiac surgery has allowed early recovery and discharge of the patients. However, complication such as reexpansion pulmonary edema induced by single-lung ventilation and cardiopulmonary bypass is often reported. Once it happens, the reexpansion pulmonary edema may cause great difficulties for the patient's recovery. In this review, we summarize the relevant researches at home and abroad to discuss the incidence, clinical features, pathophysiology, prevention and treatment of this complication.

[Key words]: Reexpansion pulmonary edema; Extracorporeal circulation; Single-lung ventilation; Ischemia and reperfusion injury; Inflammatory response; Minimally invasive cardiac surgery

在心血管手术领域, 相较于传统的正中胸骨切开手术, 微创手术如侧开胸、胸骨旁小切口、胸腔镜、机器人手术等出血更少、纵膈炎发生率更低、ICU 时间更短, 康复更快, 所以越来越受到医生和患者的欢迎。这对麻醉手术的管理提出了更多的挑战。复张性肺水肿(reexpansion pulmonary edema, RPE) 是其中发生率不高却影响严重的并发症, 一旦发生会明显增加麻醉手术管理的难度, 延长患者 ICU 治疗时间, 增加治疗费用, 甚至危及生命。

#### 1 发生率

在微创心脏手术(minimally invasive cardiac surgery, MICS) 当中, 关于 RPE 发病率的报道有很大差

异。Keyl 等<sup>[1]</sup>报道了在 484 例患者中, 1.5% 出现了 RPE 的临床症状。Yamashiro 等<sup>[2]</sup>也报道了 5.0% 的发病率。Tutschka 等<sup>[3]</sup>报道的 MICS 后发生 RPE 更为常见, 其发生率高达 25%。而 Tamura 等<sup>[4]</sup>于 2019 年的报告中提示 RPE 在 MICS 中发病率要低于 0.6%。

#### 2 临床特征

RPE 的发生多在术中肺复张时到术后 24 h 的时间内, 尤其是肺复张脱离体外循环(extracorporeal circulation, ECC) 初期。需与心源性肺水肿鉴别, 食道超声排除心脏收缩功能异常以及肺静脉狭窄或闭锁。临床表现可以是仅轻度低氧血症, 给予适当呼气末正压(positive end-expiratory pressure, PEEP) 后改善。也可以是氧合功能严重受损, 单纯呼吸机支持难以维持。患者气道压升高, 听诊可闻及明显的湿罗音, 有时可见双腔气管插管中, 手术塌陷侧管

作者单位: 100853 北京, 中国人民解放军总医院第一医学中心心血管外科

通讯作者: 王 刚, Email: wangg301@163.com

内有粉红色泡沫痰溢出,量大者为淡粉色透明液体淹没单侧插管。极少数可逐步进展到对侧肺,从而出现双肺水肿<sup>[5]</sup>。患者常出现肺动脉压力升高。危重者肺氧合功能丧失,出现酸中毒,全身内环境紊乱,血压下降甚至休克,对血管活性药物反应下降,危及生命。危重患者往往需要及时使用体外膜氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)进行肺替代治疗。胸部 X 线常显示患侧肺变白甚至全肺变白,CT 表现为斑片状的磨玻璃样改变。胸部 CT 检查对于 RPE 的诊断敏感度要高于 X 线<sup>[6]</sup>,但此类患者术中术后早期病情危重,胸部 X 线检查更为安全快捷。

### 3 病理及发病机制

RPE 的病因和机制目前还不完全清楚,一般认为是肺泡毛细血管通透性增加和流体静水压升高<sup>[7-8]</sup>,在两者作用下肺泡毛细血管中的水和蛋白溢出至肺泡间隙导致肺水肿发生<sup>[7,9]</sup>。对其进行的相关研究主要阐述为以下几个方面。

**3.1 肺缺血-再灌注损伤** 在塌陷的肺中,由于缺氧性肺血管收缩,血流明显减少。随着肺的复张,肺泡不再缺氧,缺氧的肺血管收缩结束。肺的再灌注带来氧气供应,也产生过量的活性氧。再灌注过程中,脂质、多肽介质及免疫复合物增加,单核细胞、巨噬细胞和中性粒细胞(neutrophil granulocyte, PMNs)向肺泡毛细血管膜移动,导致血管内皮细胞损伤<sup>[10]</sup>,引起肺泡毛细血管通透性的增加,产生肺水肿。

**3.2 机械屏障受损** 手术中对肺挤压、牵拉等操作,肺挫伤也有可能成为 RPE 的诱因。肺萎陷时,肺泡毛细血管承受较长时间的机械压力,而在复张时肺泡毛细血管过度伸展造成血管内皮机械性损伤<sup>[11]</sup>,尤其在快速和大潮气量膨肺时出现。而肺泡毛细血管内产生的活性氧以及白细胞的迁移加剧了肺泡毛细血管的损伤。

**3.3 炎症反应** 与急性呼吸窘迫综合征的表现类似,在 RPE 患者中也观察到高水平的炎性因子如肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor, TNF- $\alpha$ )、降钙素原、白细胞介素(interleukin, IL)-1、IL-2、IL-6、IL-8 以及 PMNs<sup>[9,12]</sup>。目前认为在炎症反应中炎性因子通过激活的 PMNs 参与 RPE<sup>[13]</sup>。PMNs 在 IL-1、IL-2、IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$  以及血小板活化因子、白三烯 B 的作用下黏附于肺血管内皮细胞,加重血管内皮细胞损害,使毛细血管通透性增加,肺组织水肿。在动物试验中观察到肺和心脏的缺血再灌注损

伤亦与 IL-8 和单核细胞趋化蛋白有关<sup>[13]</sup>,在 RPE 患者中同样得到证实<sup>[7]</sup>。

**3.4 ECC** 众所周知,ECC 与生理状态不同,ECC 可诱导全身炎症反应,称为泵后综合征,可累及多个器官,而肺往往是最先受损的器官<sup>[14]</sup>。活化的 PMNs 在肺内积聚并释放化学介质,降解血管内皮下基质,损伤内皮细胞,在泵后综合征中起重要作用<sup>[15]</sup>。血液与 ECC 管路等接触,以及肝素-鱼精蛋白的使用都会激活补体系统增强炎症反应,进而出现肺损伤<sup>[12]</sup>。过长的 ECC 时间增加 RPE 的发生率<sup>[3]</sup>。ECC 的预充液体会稀释血液,血液稀释虽有助于保护红细胞等血液成分,但可能出现血浆胶体渗透压的下降,从而出现肺组织间隙水肿。

**3.5 其他** 患者术前的基础疾病,如慢性阻塞性肺病、肺动脉高压或右室功能障碍是患者出现 RPE 的独立危险因素<sup>[3]</sup>。有研究认为糖尿病患者有更高的风险发生 RPE<sup>[1]</sup>。糖尿病患者更容易发生组织的缺血再灌注损伤<sup>[16]</sup>,增加炎症反应<sup>[17]</sup>,抗氧化应激能力的下降导致血管内皮功能障碍,最终使患者更容易出现肺血管通透性增加和肺水肿。术前应用类固醇或免疫抑制剂可能增加围术期 RPE 的发生率<sup>[18]</sup>。

### 4 预防

减少肺萎陷时间,是很重要的预防措施。单肺通气时间超过 120~180 min,组织内活性氧含量明显升高<sup>[7]</sup>。在不影响外科手术操作的情况下,术中可予以塌陷肺间断通气或持续膨肺,避免缺氧性肺血管收缩。术中及术后应避免对胸膜腔进行过重的负压吸引,以防水顺着压力梯度漏出至肺泡。

尽可能的缩短 ECC 时间,是预防肺损伤,降低 RPE 发生率的关键。ECC 期间给予一定的气道正压或低潮气量维持通气能够降低肺缺氧程度,显著减轻肺部炎症反应和渗出<sup>[19]</sup>。适度的低温减少氧自由基产生,稳定细胞膜,减轻炎症反应<sup>[4,20]</sup>,ECC 期间的适度降温降低 RPE 的发生率。

ECC 的设备优化技术改良同样可以减低肺损伤。微型 ECC 可以减少预充液量,降低血液稀释产生的不良影响<sup>[21]</sup>,减少肝素-鱼精蛋白用量,从而减少炎性介质的产生。白细胞滤器和改良超滤技术的应用可以去除 ECC 期间产生的炎性因子,抑制术后炎症反应<sup>[22]</sup>,提高血浆胶体渗透压。

七氟烷作为临床广泛应用的挥发性麻醉药,多个研究证实其可以减轻内毒素诱导的肺组织水肿和炎性细胞浸润<sup>[23-25]</sup>,抑制 ECC 术后肺组织的氧化

应激反应。七氟烷对于心脏、肾脏、脊髓等重要器官的缺血再灌注损伤也有保护作用<sup>[26-28]</sup>,减轻全身炎症反应。

有观察性研究提示,中性粒细胞弹性蛋白酶抑制剂对微创心脏手术后 RPE 所致的肺损伤具有有益的作用<sup>[2]</sup>。西维来司钠水合物,已被临床应用于呼吸领域,最初被认为可以减少 PMNs 介导的急性肺损伤,包括炎症和灌注后肺损伤<sup>[14,29-30]</sup>。西维来司钠能有效降低炎症因子的释放,在多个器官中减少和预防组织缺血和再灌注损伤<sup>[31-32]</sup>。

乌司他丁作为一种广谱蛋白酶抑制剂,可抑制包含粒细胞弹性蛋白酶在内的多种水解酶<sup>[33]</sup>,且可以稳定溶酶体膜,抑制溶酶体释放,清除氧自由基,降低炎症因子浓度,促进抗炎因子(IL-10)的释放<sup>[34]</sup>,在全身炎症反应导致的脏器损伤中有一定的保护作用。在动物实验中,观察到乌司他丁能明显减轻 RPE 的程度<sup>[35]</sup>。

依达拉奉作为一种新型氧自由基清除剂可以降低脂质过氧化,提高超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)活性,减轻 ECC 术后肺部炎症反应<sup>[36]</sup>。

在动物实验中,钙离子增敏剂左西孟旦可以降低脂质过氧化反应和提高 SOD 活性,减轻肺组织水肿<sup>[37]</sup>。在心衰患者中,能减少炎症因子的生成,为 ECC 术中肺保护提供依据<sup>[38]</sup>。

抗纤溶药物如氨甲环酸的应用可以减少 ECC 引起的纤溶功能亢进,血液保护并减少输血,同时还有轻微的抗炎作用<sup>[33]</sup>。

适量的应用甘露醇,可以脱水利尿,清除自由基,降低肺水肿发生率<sup>[39]</sup>。

## 5 治疗

RPE 的治疗以支持为主,维持氧合功能,确保全身的氧供。正压机械通气和 PEEP 的使用,可以使塌陷的肺泡再扩张,增加功能残气量,减少分流,同时使肺泡维持膨胀状态,减少胸腔负压,减少肺血管渗出。限制晶体液输入量,适当予以胶体补充,在循环稳定的前提下适度保持液体出入的负平衡。利尿剂和血管活性药的使用也是必要的。尽早应用皮质激素,可以稳定肺泡毛细血管膜<sup>[40]</sup>,降低其通透性,增加肺泡表面活性物质<sup>[41]</sup>,减少肺组织的渗出和水肿。

对于发展为呼吸衰竭的重症患者,可以考虑在 RPE 消退前采用 ECMO 进行肺替代治疗<sup>[5,42]</sup>。通常采用静脉-静脉模式插管进行 ECMO 支持,而静

脉-动脉模式仅在心脏功能严重受损,需要紧急心肺支持时使用。

随着微创心脏手术越来越流行,麻醉医生和心脏外科医生已经开始关注到这种并发症。RPE 的病因机制尚未清晰,仍需进一步的探索。而对于其预防的报道多为动物实验或临床回顾性研究,期待更多地前瞻性的随机对照试验。

## 参考文献:

- [1] Keyl C, Staier K, Pingpoh C, *et al*. Unilateral pulmonary oedema after minimally invasive cardiac surgery via right anterolateral minithoracotomy[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2015, 47(6): 1097-1102.
- [2] Yamashiro S, Arakaki R, Kise Y, *et al*. Prevention of pulmonary edema after minimally invasive cardiac surgery with mini-thoracotomy using neutrophil elastase inhibitor[J]. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*, 2018, 24(1): 32-39.
- [3] Tutschka MP, Bainbridge D, Chu MW, *et al*. Unilateral postoperative pulmonary edema after minimally invasive cardiac surgical procedures: a case-control study[J]. *Ann Thorac Surg*, 2015, 99(1): 115-122.
- [4] Tamura T, Ito T, Yokota S, *et al*. Incidence of reexpansion pulmonary edema in minimally invasive cardiac surgery[J]. *Nagoya J Med Sci*, 2019, 81(4): 647-654.
- [5] Kim HC, Suh KH, Lee YC. Severe bilateral re-expansion pulmonary edema successfully managed with extracorporeal membrane oxygenation after robot-assisted mitral valve repair surgery[J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2016, 30(4): 1038-1041.
- [6] Taira N, Kawabata T, Ichi T. An analysis of and new risk factors for reexpansion pulmonary edema following spontaneous pneumothorax[J]. *J Thorac Dis*, 2014, 6(9): 1187-1192.
- [7] Rodrigues AL, Lopes CE, Romaneli MT, *et al*. Reexpansion pulmonary edema in children[J]. *Rev Paul Pediatr*, 2013, 31(3): 411-415.
- [8] Sue RD, Matthey MA, Ware LB. Hydrostatic mechanisms may contribute to the pathogenesis of human re-expansion pulmonary edema[J]. *Intensive Care Med*, 2004, 30(10): 1921-1926.
- [9] Sohara Y. Reexpansion pulmonary edema[J]. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*, 2008, 14(4): 205-209.
- [10] Rebetz J, Semple JW, Kapur R. The pathogenic involvement of neutrophils in acute respiratory distress syndrome and transfusion-related acute lung injury[J]. *Transfus Med Hemother*, 2018, 45(5): 290-298.
- [11] Kasmani R, Irani F, Okoli K, *et al*. Re-expansion pulmonary edema following thoracentesis[J]. *CMAJ*, 2010, 182(18): 2000-2002.
- [12] Chen H, Cheng ZB, Yu RG. Procalcitonin as a predictor of moderate to severe acute respiratory distress syndrome after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a study protocol for a prospective cohort study[J]. *BMJ Open*, 2014, 4(10): e006344.
- [13] Meeker JW, Jaeger AL, Tillis WP. An uncommon complication of a common clinical scenario: exploring reexpansion pulmonary edema

- ma with a case report and literature review[J]. *J Community Hosp Intern Med Perspect*, 2016, 6(3): 32257.
- [14] Fujii M, Miyagi Y, Bessho R, *et al*. Effect of a neutrophil elastase inhibitor on acute lung injury after cardiopulmonary bypass[J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2010, 10(6): 859-862.
- [15] Eguchi T, Hamanaka K, Kondo R, *et al*. Lung re-expansion following one-lung ventilation induces neutrophil cytoskeletal rearrangements in rats[J]. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*, 2014, 20(4): 276-283.
- [16] Ansley DM, Wang B. Oxidative stress and myocardial injury in the diabetic heart[J]. *J Pathol*, 2013, 229(2): 232-241.
- [17] Calle MC, Fernandez ML. Inflammation and type 2 diabetes[J]. *Diabetes Metab*, 2012, 38(3): 183-191.
- [18] Irisawa Y, Hiraoka A, Totsugawa T, *et al*. Re-expansion pulmonary oedema after minimally invasive cardiac surgery with right mini-thoracotomy[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2016, 49(2): 500-505.
- [19] Tunun U, Parlar AI, Altinay L, *et al*. Does on-pump normothermic beating-heart valve surgery with low tidal volume ventilation protect the lungs[J]? *Heart Surg Forum*, 2011, 14(5): E297-E301.
- [20] ECC Committee, Subcommittees and Task Forces of the American Heart Association. 2005 American heart association guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care [J]. *Circulation*, 2005, 112(24 Suppl): IV1-IV5.
- [21] Harling L, Warren OJ, Martin A, *et al*. Do miniaturized extracorporeal circuits confer significant clinical benefit without compromising safety? A meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *ASAIO J*, 2011, 57(3): 141-151.
- [22] Atkins BZ, Danielson DS, Fitzpatrick CM, *et al*. Modified ultrafiltration attenuates pulmonary-derived inflammatory mediators in response to cardiopulmonary bypass[J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2010, 11(5): 599-603.
- [23] Balogh AL, Petak F, Fodor GH, *et al*. Sevoflurane relieves lung function deterioration after cardiopulmonary bypass[J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2017, 31(6): 2017-2026.
- [24] Ohsumi A, Marseu K, Slinger P, *et al*. Sevoflurane attenuates ischemia-reperfusion injury in a rat lung transplantation model[J]. *Ann Thorac Surg*, 2017, 103(5): 1578-1586.
- [25] Suter D, Spahn DR, Blumenthal S, *et al*. The immunomodulatory effect of sevoflurane in endotoxin-injured alveolar epithelia I cells[J]. *Anesth Analg*, 2007, 104(3): 638-645.
- [26] Lu Y, Bu M, Yun H. Sevoflurane prevents hypoxia/reoxygenation-induced cardiomyocyte apoptosis by inhibiting PI3KC3-mediated autophagy[J]. *Hum Cell*, 2019, 32(2): 150-159.
- [27] Savran Karadeniz M, Senturk Ciftci H, Tefik T, *et al*. Effects of different volatile anesthetics on cytokine and chemokine production after ischemia-reperfusion injury in patients undergoing living-donor kidney transplant [J]. *Exp Clin Transplant*, 2019, 17(Suppl 1): 68-74.
- [28] Park S, Yook K, Yoo KY, *et al*. Comparison of the effect of sevoflurane or propofol anesthesia on the regional cerebral oxygen saturation in patients undergoing carotid endarterectomy: a prospective, randomized controlled study [J]. *BMC Anesthesiol*, 2019, 19(1): 157.
- [29] Pu S, Wang D, Liu D, *et al*. Effect of sivelestat sodium in patients with acute lung injury or acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *BMC Pulm Med*, 2017, 17(1): 148.
- [30] Kido T, Muramatsu K, Yatera K, *et al*. Efficacy of early sivelestat administration on acute lung injury and acute respiratory distress syndrome[J]. *Respirology*, 2017, 22(4): 708-713.
- [31] Zang SF, Ma XJ, Wang L, *et al*. Sivelestat alleviates nonalcoholic steatohepatitis in mice through inhibiting activation of kupffer cells[J]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*, 2017, 25(5): 371-376.
- [32] Fujii M, Bessho R. Neutrophil elastase inhibitor sivelestat attenuates myocardial injury after cardioplegic arrest in rat hearts [J]. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*, 2020, 26: 263-269.
- [33] Chen TT, Jiandong-Liu, Wang G, *et al*. Combined treatment of ulinastatin and tranexamic acid provides beneficial effects by inhibiting inflammatory and fibrinolytic response in patients undergoing heart valve replacement surgery [J]. *Heart Surg Forum*, 2013, 16(1): E38-E47.
- [34] 周琪,王刚,高长青,等.乌司他丁对体外循环冠脉搭桥手术围术期炎症反应的影响[J].*中南大学学报(医学版)*,2010,35(2):107-110.
- [35] Pang XY, Fang CC, Chen YY, *et al*. Effects of ulinastatin on perioperative inflammatory response and pulmonary function in cardiopulmonary bypass patients[J]. *Am J Ther*, 2016, 23(6): e1680-e1689.
- [36] 王洪涛,李亚雄,钱金娣,等.依达拉奉对体外循环下二尖瓣置换手术患者肺损伤的影响[J].*重庆医学*,2015,44(2):262-264.
- [37] 冯俊波,王纪源,陈佳怡,等.左西孟旦对犬体外循环肺的保护作用[J].*中华胸心血管外科杂志*,2016,32(3):171-174.
- [38] Markou T, Makridou Z, Galatou E, *et al*. Multiple signaling pathways underlie the protective effect of levosimendan in cardiac myocytes[J]. *Eur J Pharmacol*, 2011, 667(1-3): 298-305.
- [39] Inoue K, Hiraoka A, Chikazawa G, *et al*. Preventive strategy for reexpansion pulmonary edema after minimally invasive cardiac surgery[J]. *Ann Thorac Surg*, 2020, 109(5): e375-e377.
- [40] Tung YW, Lin F, Yang MS, *et al*. Bilateral developing reexpansion pulmonary edema treated with extracorporeal membrane oxygenation[J]. *Ann Thorac Surg*, 2010, 89(4): 1268-1271.
- [41] 柯毓文,古妙宁,刘绮红,等.甲泼尼龙预处理对兔复张性肺水肿肺通透性和肺泡表面活性物质的影响[J].*南方医科大学学报*,2011,31(6):1090-1092.
- [42] Vardas PN, Matthews C, Rosati CM, *et al*. Severe re-expansion pulmonary edema after conventional cardiac surgery: identification and management[J]. *J Card Surg*, 2019, 34(6): 525-527.

(收稿日期:2020-04-10)

(修订日期:2020-05-11)