

食管癌手术个体化输血的可行性研究

陆世民 任斌辉 尹 荣 蒋 峰 黄 兴 王 欣 许 林

摘 要 **目的** 探讨笔者医院试行的输血指征下食管癌手术不输血是否安全有效。**方法** 选取 2013 年 1~12 月食管癌手术病例,其中严格执行输血指征而未输血患者 335 例,根据医师临床经验用血患者 217 例,对两组患者围手术期相关指标进行统计比较。**结果** 未输血组在性别、年龄、体重、肿瘤部位、术前实验室检查(RBC、HB、HCT、PLT)、手术时间、术中出血量、清扫淋巴结数、术后拔管时间、住院时间及 TNM 分期、术后肺部感染、切口愈合不良等方面与输血组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);术后乳糜瘘及吻合口瘘少于输血组($P < 0.05$)。**结论** 严格输血指征,施行个体化输血,以个体失血量及 HB 变化来评估是否输血,在笔者医院拟定的输血标准下,食管癌手术不输血是可行的,既不影响患者术后恢复又避免了输血的不利影响,值得推广应用。

关键词 食管癌 输血指征 不输血

中图分类号 R73

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2015.04.014

Feasibility Study of Individual Blood Transfusion in Resectable Thoracic Esophageal Cancer. Lu Shimin, Ren Binhui, Yin Rong, et al. Department of Thoracic Surgery, Nanjing Medical University affiliated cancer Hospital, Jiangsu Key Laboratory of Molecular and Translational Cancer Research, Cancer Institute of Jiangsu Province, Jiangsu 210009, China

Abstract Objective To investigate the safety and efficiency without blood transfusion in resectable thoracic esophageal cancer under the strict transfusion strategy. **Methods** A total of 552 cases underwent esophagectomy from January 2013 to December 2013 were explored (335 without blood transfusions, 217 with blood transfusions). Preoperative parameters were compared between the two groups. **Results** There were no statistical differences in age, gender, weight, tumor location, preoperative laboratory parameters (RBC, HB, HCT, PLT), operation duration, blood loss, the number of lymph node dissection, duration of chest tube drainage, post operation hospitalization duration, TNM stage, pulmonary infection and poor wound healing between the two groups ($P > 0.05$). However, rates of chylothorax and anastomotic fistula were significant lower in non-blood transfusion group ($P < 0.05$). **Conclusion** The strict indications of blood transfusion (hemoglobin concentration thresholds and blood loss variables), which trigger blood transfusion in esophagectomy are feasible. It is worthy of recommendation for reducing blood usage and without affecting the postoperative recovery of patients.

Key words Esophageal cancer; Indications of blood transfusion; Non-blood transfusion

外科手术目前仍然是可切除食管癌的首选治疗方案,手术常涉及颈、胸、腹 3 个术野,操作复杂,创伤大、耗时长,围术期输血概率高。我国国家卫生和计划生育委员会(原卫生部)输血指南建议血红蛋白(HB) $> 100\text{g/L}$ 可以不输血;血红蛋白 $< 70\text{g/L}$ 应考虑输血;血红蛋白在 $70 \sim 100\text{g/L}$,应根据患者的贫血程度、心肺代偿功能、有无代谢率增高以及年龄等因素决定是否输血^[1]。因担心患者围术期安全,很少有胸外科医师在血红蛋白低于 70g/L 才启动输血,临

床是否输血往往凭借主管医师的个人经验决定,这不可避免地导致了频繁滥用输血现象的发生。近年来,不断有文献报道输血的负面效应,如影响机体正常免疫功能,增加术后感染和肿瘤复发的机会,甚至缩短术后患者的长期生存,而且我国常有血液供应紧张的情况发生,使各级医疗机构陷入“血荒”的窘境^[2,3]。如何做到不输血并能确保患者围术期安全以及术后顺利康复,日益受到外科医师的重视。为了严格控制并避免不必要的输血,结合相关文献报道及笔者医院食管癌手术的实际情况,提出了具体的输血指征,制定了何时才启动输血的标准,并评价其是否安全有效,现总结如下。

资料与方法

1. 研究资料:自 2013 年 1~12 月由江苏省肿瘤医院施行的食管癌根治术 552 例,将严格执行输血指征而未启动输血

基金项目:国家自然科学基金(青年基金)资助项目(81302013),江苏省临床医学科技专项基金资助项目(BL2012030)

作者单位:210009 南京医科大学附属肿瘤医院胸外科、江苏省恶性肿瘤分子生物学及转化医学重点实验室、江苏省肿瘤防治研究所

通讯作者:许林,教授,主任医师,博士生导师,电子信箱:xulin83cn@gmail.com

纳入组Ⅰ(未输血组),根据主管医师个人经验未达输血启动指征但予输血的纳入组Ⅱ(输血组)。其中,未输血组 335 例,男性 263 例,女性 72 例,患者年龄 43 ~ 79 岁,平均年龄 61 岁。输血组 217 例,男性 180 例,女性 37 例,年龄 43 ~ 81 岁,平均年龄 62 岁。术前记录两组患者红细胞计数(RBC)、血红蛋白含量(HB)、血细胞比容(HCT)、血小板计数(PLT)等实验室指标,两组患者术前无心脏、呼吸等系统疾病,ASA 评分Ⅰ~Ⅱ级。

2. 输血指征:根据患者的体重(W)预估全身血容量(BV):血容量(ml)=体重(kg)×70ml。(1)术前:将 HB 维持在≥100g/L。(2)术中:失血量≤BV×10%,不予输血;BV×10%<失血量<BV×20%,当 HB≤80g/L 时启动输血;失血量≥BV×20%,启动输血。(3)术后:HB≤80g/L 或胸管引流血液≥200ml/h、持续时间≥3h 启动输血。

3. 术中监测:两组患者均在双腔气管插管、静脉复合麻醉下手术,右颈内静脉置管通畅输液,穿刺桡动脉监测动脉血压,并监测心律变化、心率、指脉氧等。术中测动脉血气分析,观察 HB、HCT 变化,若手术时间较长或术中短时间内出血较多则相应增加监测次数,根据吸引器引流血量及纱布渗湿重量计算术中出血量。

4. 术后监测指标:术后继续监测生命体征、RBC、HB、HCT

等,积极处理术后各种并发症,观察并记录胸腔闭式引流量及引流速度,24h 胸腔引流≤200ml 时则予拔管。

5. 统计学方法:用 SPSS 13.0 软件处理数据。用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示相应变量的值,采用两样本均数比较 *t* 检验、卡方检验及 Fisher 确切概率法,以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

两组患者围手术期术前两组间性别、年龄、体重、肿瘤部位、术前实验室检查(RBC、HB、HCT、PLT)差异无统计学意义(*P* > 0.05),详见表 1。两组手术时间、术中出血量、清扫淋巴结数、术后拔管时间、住院时间及 TNM 分期差异无统计学意义(*P* > 0.05,表 2)。术后并发症:两组在术后肺部感染、切口愈合不良方面差异无统计学意义(*P* > 0.05);未输血组乳糜瘘及吻合口瘘要少于输血组,差异有统计学意义(*P* < 0.05),详见表 3。经治疗两组患者的并发症皆能治愈或改善,无死亡病例发生。

输血组共输悬浮红细胞 672U(人均 3.1U)、病毒灭活血浆 92970ml(人均 428.4ml)。

表 1 术前两组患者相关情况比较

组别	性别		年龄	体重	肿瘤部位(胸段)			RBC	HB	HCT	PLT
	男性	女性	(岁)	(kg)	上段	中段	下段	(×10 ¹² /L)	(g/L)	(%)	(×10 ⁹ /L)
未输血组	263	72	61.3±6.9	64.5±9.0	35	164	136	4.4±0.4	135.5±13.9	40.9±3.9	197.4±60.2
输血组	180	37	61.7±6.6	63.6±8.2	27	102	88	4.3±0.5	135.1±14.1	40.3±4.7	202.0±59.9
χ ² / <i>t</i>	1.64		0.63	1.17	0.57			1.32	0.28	1.62	0.88

P 均 > 0.05

表 2 术中、术后两组相关指标比较

组别	术中出血量(ml)	手术时间(min)	拔管时间(天)	住院天数(天)	清扫淋巴结	TNM 分期		
						I	II	III
未输血组	301.4±132.3	246.7±63.3	5.0±1.7	14.2±3.5	14.1±7.0	104	152	79
输血组	297.8±120.8	255.1±65.1	5.1±1.6	14.7±4.3	13.4±6.6	58	94	65
χ ² / <i>t</i>	0.32	1.50	0.44	1.44	1.10	3.01		

P 均 > 0.05

表 3 术后两组并发症比较(*n*)

组别	肺部感染	吻合口瘘	乳糜瘘	切口愈合不良
未输血组	8	10	3	9
输血组	6	18	10	10
χ ²	0.08	7.71	7.89	1.46
<i>P</i>	>0.05	<0.05	<0.05	>0.05

讨 论

食管癌是我国发生率较高的恶性肿瘤之一,其发生率、病死率仍然居高不下^[4]。目前食管癌仍以外科手术切除为主的多学科综合治疗,随着胸外科手术

技术的不断更新和发展,食管癌手术的适应证较前扩大,切除率较前提高。食管癌手术方式较多,有左胸一或两切口,右胸两或三切口及腔镜手术等术式,但目前尚无证据说明哪一种术式最优^[5-7]。由于食管癌手术野较广,手术时间较长,术中失血量偏多,术后早期胸腔渗血可能较多,易促使胸外科医师扩大输血的适应证。虽然输血是外科手术的坚强后盾,挽救了无数患者的生命,被誉为促进外科发展的三大要素之一,但是近些年来,随着对输血的研究越来越深入,输血的负面效应越来越受到人们的重视。输血可致发

热、过敏、溶血反应、循环超负荷、增加疾病传播风险,对于肿瘤患者,输血使患者的非特异性免疫功能下降和抗原特异性免疫抑制,增加术后感染以及急性肺损伤的发生,减弱机体抗肿瘤能力,导致肿瘤复发、增加死亡风险^[8,9]。

现有的输血指南过于宽泛,是否输血往往取决于主管医师的临床经验,食管癌手术滥用输血的现象时有发生,导致血液资源的极大浪费。极少数医师甚至无原则的任意使用或将血液当成“营养液”,但大多数临床医师过度用血是居于对患者围术期安全的担心:食管癌术前常有进食梗阻,有些患者病程长,就医晚,术前贫血、低蛋白,营养状况差;食管癌手术对呼吸循环系统影响较大,失血多会加重心、肺负担,导致脏器功能不全;因食管癌手术区域广,术中遇到困难,加重组织损伤,拖延了手术时间,即便没有血管大出血,但累计术中失血量较多;胸腔容量大,腔内压力为负压,术后胸腔内出血点或渗血不易自止,容易造成一定量的失血;食管癌术后吻合口瘘等并发症较凶险,一旦发生,治愈困难,容易导致胸腔、纵膈感染,输血可纠正患者贫血状况,提高抗病、恢复能力。

为避免输血带来的不利影响,人们对限制输血甚至不输血并能保证食管癌手术患者顺利康复的愿望越来越高,2012 年美国输血协会(AABB)推荐手术患者血红蛋白低于 80g/L 或有症状时才启动输血^[10,11]。邓硕曾等^[12]在文献中报道成都德瑞心血管病医院由于规定了输血指征($HB < 80g/L$),将心脏手术的不输血率从 2005 年的 3% 提高到 2006 年的 55%。廖刃等^[13]报道《华西输注红细胞评分》证实了个体化输血的必要,但其评分细则冗繁,不易被采纳并使用,外科医师更需要一个简便、快速、有效的评估方式。鉴于食管癌手术的输血主要发生在术中和术后早期胸腔渗血期,本研究以个体失血量及 HB 变化来评估是否输血,根据体重预估个体总血量,当失血量小于人体总血量的 10% 时,给予容量治疗,可不影响人体循环;随着失血量的继续增加,需监测 HB 变化指导是否输血,对短时间内大量失血达人体血量的 20% 以上或术后活动性出血不能自止时,应果断输血。在笔者医院试行的输血指征下,未输血组患者皆能痊愈出院,在手术操作(如术式、淋巴结清扫等)及术后恢复(如拔管时间、住院天数等)方面与输血组无差异,而吻合口瘘、乳糜瘘等并发症的发生低于输血组,证明该输血指征安全有效。

随着人们对健康关注度的提高以及胃镜检查手

段的普及,绝大部分食管癌患者入院手术前无明显营养不良状况,但也不乏一些患者因长期进食困难及癌肿的消耗,伴有不同程度的营养不良。为使患者围手术期不输血或尽量少输血,应在术前加强营养,对吞咽困难者可行鼻饲肠内及静脉营养,待全身情况改善,能耐受手术时再行手术治疗。

精细的手术操作是减少失血的关键。术前对病灶大小、部位、与周围组织的关系、淋巴结受累情况以及待吻合部位做到心中有数并周密计划手术方案。术中探查病灶大小、外侵程度,明辨解剖结构,妥善使用超声刀及电刀,对食管、胃的各级血管必需妥善结扎,最大限度的减少出血并保持术野清晰,保护胸腹腔大血管,避免损伤引起大出血。手术创面止血不彻底导致早期胸腔引流渗血较多是术后输血的主要原因之一,故在关腹、关胸前确保手术视野彻底止血。术后长期大量胸腔引流可导致血红蛋白等急剧下降,迫使胸外科医师使用血液制品,因手术 2~3 天后胸腔引流主要是手术操作创面、炎症刺激而引起的渗出血,或胸壁内细小的淋巴管受到破坏后漏出的淋巴液,本研究中未输血组术后静脉泵入生长抑素,起到了减少胸腔渗出的作用^[14~16]。

很多外科医师认为输血可纠正患者的贫血状况,提高血浆胶体渗透压,减轻组织水肿,有利于吻合口及切口恢复。但本研究中输血组在控制切口感染方面并不优于未输血组,而吻合口瘘发生概率高于未输血组。预防及治疗吻合口瘘,除注意手术操作外,术后早期肠内营养支持非常重要。术后 24h 即可鼻肠营养管内滴注少量能全力、康全甘等肠内营养制剂,后逐渐增量,直至达到 1500~2000kcal/d。肠内营养保护肠道保障功能,不仅提供能量及营养物质,而且可增强患者的免疫功能,促进术后恢复,并降低术后感染、吻合口瘘等并发症的发生率^[17]。对已发生吻合口瘘的患者,肠内营养的支持,保证了患者的营养,避免了大量消耗导致的贫血及低蛋白血症,是促进瘘口愈合的重要因素之一。本研究中未输血组 3 例颈部吻合口瘘,予以敞开切口引流;7 例胸腔内吻合口瘘,在介入科协助下从鼻腔经瘘口放置引流管至瘘腔,负压引流,适当冲洗,在保证肠内营养供给下,不需输血去纠正贫血,患者皆能痊愈出院,既为患者节省大量费用,也节约了血液的使用。

术中常规结扎胸导管,可降低乳糜瘘的发生率,或减少乳糜胸发生时的引流量^[18]。若肠内营养后引流乳白色胸液,乳糜试验阳性,需暂停肠内营养,乳糜

引流量可减少,若每日引流 $\leq 500\text{ml}$,并有渐渐减少趋势,短期静脉营养过渡即可,待引流乳糜液消失,即可继续给予肠内营养。

积极处理肺部感染,可降低患者额外的消耗,食管癌术后肺部感染多为痰液引流不畅所致,笔者医院施行隔日复查床边胸片,并床边电子纤维支气管镜下吸痰、灌洗引流等方式,效果显著,可明显减少肺部感染的发生并加速肺部感染患者的恢复。

鉴于输血给肿瘤患者带来的弊端以及血液供应紧张,严格输血指征有着重要意义,盲目输血并不能提高患者恢复速度,无法减少并发症及住院时间,数据表明在笔者医院拟定的输血标准下,控制输血是安全可行的,可指导临床医师科学合理使用血液,值得推广应用。

参考文献

- 1 中华人民共和国卫生部. 临床输血技术规范——手术及创伤输血指南[J]. 中国临床医生, 2001, 2: 25
- 2 Dresner SM, Lamb PJ, Shenfine J, *et al.* Prognostic significance of peri-operative blood transfusion following radical resection for oesophageal carcinoma[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2000, 26(5): 492 – 497
- 3 Langley SM, Alexiou C, Bailey DH, *et al.* The influence of perioperative blood transfusion on survival after esophageal resection for carcinoma[J]. *Ann Thorac Surg*, 2002, 73(6): 1704 – 1709
- 4 赫捷, 邵康. 中国食管癌流行病学现状、诊疗现状及担任中华未来对策[J]. 中国癌症杂志, 2011, 7: 501 – 504
- 5 毛友生, 赫捷, 薛奇, 等. 全国食管癌规范化诊治推广之路[J]. 中华胃肠外科杂志, 2013, 16(9): 801 – 804
- 6 Kitajima M, Kitagawa Y. Surgical treatment of esophageal cancer – the advent of the era of individualization[J]. *N Engl J Med*, 2002, 347(21): 1705 – 1709

- 7 Bonavina L, Bona D, Binyom PR, *et al.* A laparoscopy – assisted surgical approach to esophageal carcinoma[J]. *J Surg Res*, 2004, 117(1): 52 – 57
- 8 彭涛, 赵维齐, 刘敏, 等. 138 名肿瘤患者输血不良反应病例的回顾性分析[J]. 中国输血杂志, 2011, 24(7): 598 – 600
- 9 Atzil S, Arad M, Glasner A, *et al.* Blood transfusion promotes cancer progression: a critical role for aged erythrocytes[J]. *Anesthesiology*, 2008, 109(6): 989 – 997
- 10 Carson JL, Grossman BJ, Kleinman S, *et al.* Red blood cell transfusion: a clinical practice guideline from the AABB * [J]. *Ann Intern Med*, 2012, 157(1): 49 – 58
- 11 Carson JL, Terrin ML, Noveck H, *et al.* Liberal or restrictive transfusion in high – risk patients after hip surgery[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(26): 2453 – 2462
- 12 邓硕曾, 刘进. 我国血液保护的世纪跨越与差距[J]. 中华医学杂志, 2007, 87(19): 1297 – 1298
- 13 廖刃, 刘进. 围手术期血液管理: 由限制性输血走向个体化输血[J]. 中华医学杂志, 2014, 94(7): 481 – 482
- 14 李晓艺, 史凤超. 胸外科术后胸腔积液的防治分析[J]. 河北医药, 2009, 31(17): 2276 – 2277
- 15 Fujita T, Daiko H. Efficacy and predictor of octreotide treatment for postoperative chylothorax after thoracic esophagectomy [J]. *World J Surg*, 2014, 38(8): 2039 – 2045
- 16 Kalomenidis I. Octreotide and chylothorax [J]. *Curr Opin Pulm Med*, 2006, 12(4): 264 – 267
- 17 徐林友, 吴斌, 洪伟. 食管癌患者术后早期肠内营养的疗效观察[J]. 中华全科医学, 2012, 10(2): 231, 233
- 18 Guo W, Zhao YP, Jiang YG, *et al.* Prevention of postoperative chylothorax with thoracic duct ligation during video – assisted thoracoscopic esophagectomy for cancer [J]. *Surg Endosc*, 2012, 26(5): 1332 – 1336

(收稿日期: 2014 – 10 – 21)

(修回日期: 2014 – 10 – 31)

人参皂苷 Rg1 对异氟醚诱导 caspase – 3 活化的影响

缪慧慧 甄宇 丁冠男 洪方晓 田鸣

摘要 **目的** 探讨人参皂苷 Rg1 对异氟醚诱导 caspase – 3 活化的影响及其机制。**方法** 通过培养人神经胶质瘤细胞 (H4 naïve cell) 和稳定转染 APP 基因的细胞 (H4 – APP cell), 给予 $25\mu\text{mol/L}$ 人参皂苷 Rg1 预处理 12h 或者 24h 后接受异氟醚麻醉。采用蛋白免疫印迹法检测细胞凋亡效应蛋白 caspase – 3 活化程度, 利用化学发光法检测 5' – 三磷酸腺苷 (adenosine – 5' – triphosphate, ATP) 水平的变化, 流式细胞仪观察线粒体通透性转运孔 (mitochondrial permeability transition pore, mPTP) 的开放程度。**结果** 给予 $25\mu\text{mol/L}$ 人参皂苷 Rg1 预处理 12h, H4 naïve 细胞及 H4 – APP 细胞的 caspase – 3 活化程度, ATP 水平及 mPTP

基金项目: 北京市科技新星计划基金资助项目 (Z131107000413044)

作者单位: 100050 首都医科大学附属北京友谊医院麻醉科

通讯作者: 田鸣, 电子信箱: tian_mz@139.com