

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.16.031

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20200423.1707.031.html\(2020-04-24\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20200423.1707.031.html(2020-04-24))

富马酸氯马斯汀联合肺保护性通气对胃肠急危重症开腹手术患者的肺保护作用

何云,柯剑娟[△]

(武汉大学中南医院麻醉科 430071)

[摘要] **目的** 探讨富马酸氯马斯汀联合肺保护性通气(LPVS)对胃肠急危重症开腹手术患者的肺保护作用。**方法** 选取该院2018年7月至2019年5月行胃肠开腹手术治疗的72例急危重症患者,分为对照组($n=35$)和观察组($n=37$),对照组仅采用LPVS,观察组于全身麻醉诱导前肌肉注射富马酸氯马斯汀注射液2 mg并联合LPVS。检测两组血流动力学、呼吸力学相关指标、动脉血气指标、机械通气时间、ICU入住时间、术后肺部相关并发症、肺外重要脏器并发症及病死率。**结果** 两组一般情况包括性别、年龄、术前心率(HR)、平均动脉压(MAP)、中心静脉压(CVP)、动脉血氧分压(PaO_2)、急性生理学及慢性健康状况评分Ⅱ得分和手术时间比较,差异无统计学意义($P>0.05$);观察组术毕HR和CVP均低于对照组,而MAP、呼吸系统顺应性(Crs)、pH、 PaO_2 及氧合指数均高于对照组($P<0.05$),吸气峰值(PIP)、气道阻力(Raw)、平均气道压(MPaw)均低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);观察组机械通气时间和ICU入住时间、术后急性肺损伤(ALI)、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)及多器官功能衰竭综合征(MODS)的发生率低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),但两组病死率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 富马酸氯马斯汀联合LPVS能改善胃肠急危重症开腹手术患者的呼吸力学及氧合功能,稳定血流动力学。

[关键词] 富马酸氯马斯汀;肺通气;危重病人医疗;消化系统外科手术;呼吸力学;血流动力学

[中图分类号] R604

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2020)16-2744-04

Lung protective effects of clemastine fumarate combined with lung protective ventilation on critical patients underwent gastrointestinal surgery

HE Yun, KE Jianjuan[△]

(Department of Anesthesiology, Central South Hospital, Wuhan University, Wuhan, Hubei 430071, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the lung protective effect of clemastine fumarate combined with lung protective ventilation (LPVS) on critical patients underwent gastrointestinal surgery. **Methods** A total of 72 patients with acute and critical patients who underwent gastrointestinal laparotomy from July 2018 to May 2019 were selected, and divided into the control group ($n=35$) and the observation group ($n=37$). The control group only received LPVS, while the observation group was intramuscularly injected 2 mg clemastine fumarate before induction of general anesthesia, then received LPVS. Hemodynamics, respiratory mechanics related indicators, arterial blood gas index, mechanical ventilation time, ICU admission time, complications of important extra-pulmonary organs and mortality were detected. **Results** There were no statistically significant differences between the two groups in general conditions, including gender, age, preoperative heart rate (HR), average arterial pressure (MAP), central venous pressure (CVP), arterial oxygen partial pressure (PaO_2), acute physiological and chronic health condition score Ⅱ and operation time ($P>0.05$). After surgery, HR and CVP in the observation group were lower than those in the control group, MAP, respiratory compliance (Crs), pH, PaO_2 and oxygenation index were higher than those in the control group ($P<0.05$). The inspiratory peak (PIP), airway resistance (Raw) and average airway pressure (MPaw) were lower than those in the control group ($P<0.05$). The mechanical ventilation time and ICU admission time, the incidence of acute lung injury, acute respiratory distress syndrome and multiple organ dysfunction syndrome (MODS) in the observation group were lower than those in the control group ($P<0.05$). The mortality between the two groups

had no significant difference ($P > 0.05$). **Conclusion** Clemastine fumarate combined with LPVS can improve respiratory mechanics, oxygenation function and stabilize hemodynamics in critical patients with gastrointestinal surgery.

[Key words] clemastine fumarate; pulmonary ventilation; critical care; digestive system surgical procedures; respiratory mechanics; hemodynamics

胃肠外科急危重症患者常伴发不同程度的肺功能损伤,而此类患者在术中及术后常需接受机械控制正压通气,加之机体对毒素的吸收、创伤应激反应及全身炎症反应综合症的暴发,极易诱发急性肺损伤(acute lung injury, ALI),甚至进展成急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)^[1],一旦发展为 ARDS,患者死亡率将高达 29%~42%^[2]。因此,针对胃肠急危重症开腹手术患者制订安全、有效的肺保护策略,减少围术期的肺损伤,对降低术后死亡率、改善预后具有十分重要的意义。

氯马斯汀是二苯甲醚类组胺 H1 受体拮抗剂,其选择性地作用于 H1 受体,阻止组胺作用于靶细胞,减少毛细血管通透性,抑制变态反应。根据最近的基础及临床试验研究结果,除了拮抗组胺的作用外, H1 受体拮抗剂在抗炎方面的应用也越来越广泛^[3-5]。研究表明,氯马斯汀可显著减少炎症介质的表达,抑制炎症瀑布反应,从而降低 ALI 及 ARDS 的发生率,对肺组织发挥保护作用^[6]。

本研究旨在探讨围术期应用富马酸氯马斯汀联合肺保护性通气(lung protective ventilation strategy, LPVS)对胃肠急危重症开腹手术患者具有肺保护作用,并对预后产生积极影响,以期围术期肺保护策略的制订提供参考,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取本院 2018 年 7 月至 2019 年 5 月因胃肠急危重症拟在全身麻醉下行开腹探查的 72 例患者,其中男 52 例,女 20 例,年龄 33~65 岁,平均(47.9±9.5)岁。疾病类型:肠梗阻 42 例,肠坏死 3 例,胃肠穿孔 22 例,外伤致胃肠破裂 5 例,均伴广泛急性腹膜炎。美国麻醉医师协会(ASA)分级:Ⅱ级 12 例,Ⅲ级 55 例,Ⅳ级 5 例。急性生理学及慢性健康状况评分Ⅱ(APACHEⅡ)评分(23±4)分。排除标准:(1)年龄大于 65 岁;(2)合并严重心、肝、肾功能不全;(3)合并腹腔实质性脏器损伤;(4)外伤患者合并有颅脑、肺部创伤;(5)有氯马斯汀使用禁忌证,包括对其过敏、重症肌无力、卟啉病、单胺氧化酶抑制剂使用者等;(6)肿瘤晚期患者。剔除标准:患者或家属在治疗过程中要求退出临床观察。所有治疗获得患者及家属知情同意,采取随机、对照、双盲原则,按照手术先后顺序分为对照组($n=35$)和观察组($n=37$),本研究经医院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 麻醉方式

所有患者急诊入室后,面罩吸氧,开放外周静脉,监护动脉血氧分压(PaO₂)、无创血压、五导联心电图;局部麻醉下行中心静脉穿刺置管、桡动脉穿刺置管,监测中心静脉压、有创动脉血压、动脉血气及电解质等。诱导前 20 min,给予观察组肌肉注射富马酸氯马斯汀注射液(华润双鹤利民药业有限公司,2 mg:2 mL,国药准字 H20140076)2 mg^[7]。给予对照组肌肉注射 0.9%氯化钠注射液 2 mL。两组均以右美托咪定、丙泊酚、依托咪酯、舒芬太尼、顺式阿曲库铵做全身麻醉诱导,可视喉镜引导下气管插管术,行呼吸机控制通气,采取 LPVS,即潮气量 6~8 mL/kg,呼吸频率 12~24 次/分钟,吸呼比 1:1 至 1:2,吸入氧浓度 35%~60%,呼气末正压 5~15 cm H₂O,维持气道平台压(Pplat)≤30 cm H₂O,间断手法肺复张。呼吸机参数调整采用渐进式,确保调整幅度在患者可接受范围。

1.2.2 观察指标

记录术前及术后两组患者的心率(HR)、平均动脉压(MAP)、中心静脉压(CVP);检测术前及术毕的动脉血气,包括 pH、PaO₂,计算氧合指数;观察并记录呼吸力学相关指标,包括呼吸系统顺应性(Crs)、吸气峰值(PIP)、气道阻力(Raw)、平均气道压(MPaw)及 Pplat。记录两组术后的机械通气时间,采取“动态线性撤机”,先将同步间歇正压通气模式降低至 5 次/分钟以下,再将呼气末正压通气/持续气道正压通气压力降至 3 cm H₂O 以下,继而将自主呼吸支持模式压力降至 5 cm H₂O 以下;观察时间大于 3 h,确保浅快呼吸指数小于 105,其他各项指标保持稳定的情况下完成呼吸机撤机。记录患者 ICU 入住时间。观察患者术后发生 ALI、ARDS 及肺外脏器损伤,甚至多器官功能障碍综合征(MODS)的发生率。

1.3 统计学处理

采用 GraphPad Prism7.0 软件进行数据分析,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用单因素方差分析,组内比较采用重复测量方差分析和 Bonferroni 校正;计数资料以频数或百分率表示,比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

两组性别、年龄、术前 ASA 分级、术前 APACHEⅡ评分及手术持续时间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

表 1 两组一般情况比较

组别	n	性别(n)		年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	术前 ASA 分级(n)			术前 APACHE II 评分($\bar{x} \pm s$, 分)	手术时间 ($\bar{x} \pm s$, min)
		男	女		II 级	III 级	IV 级		
对照组	35	26	9	47.5 ± 9.2	5	27	3	22 ± 4	212.5 ± 23.3
观察组	37	27	10	48.3 ± 10.0	7	28	2	23 ± 3	220.2 ± 29.0

表 2 两组血流动力学及动脉血气比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	HR(次/分钟)	MAP(mm Hg)	CVP(cm H ₂ O)	pH	PaO ₂ (mm Hg)	氧合指数
对照组	35						
术前		97.3 ± 11.1	70.1 ± 13.2	5.5 ± 1.2	7.26 ± 0.12	71.3 ± 9.3	249.6 ± 21.7
术毕		85.9 ± 14.3 ^a	75.6 ± 12.8 ^a	9.2 ± 2.1 ^a	7.35 ± 0.11 ^a	150.0 ± 15.1 ^a	345.5 ± 33.3 ^a
观察组	37						
术前		96.2 ± 10.9	70.7 ± 11.9	5.8 ± 1.4	7.27 ± 0.12	69.2 ± 8.8	257.2 ± 24.0
术毕		72.3 ± 9.2 ^{ab}	84.4 ± 13.5 ^{ab}	8.0 ± 1.6 ^{ab}	7.43 ± 0.09 ^{ab}	184.0 ± 19.2 ^{ab}	398.4 ± 39.2 ^{ab}

^a: $P < 0.05$, 与同组术前比较; ^b: $P < 0.05$, 与对照组术毕比较。

表 3 两组呼吸力学指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	Cr _s (mL/kPa)	PIP(kPa)	Raw(kPa · L ⁻¹ · s ⁻¹)	MPaw(cm H ₂ O)	Pplat(cm H ₂ O)
对照组	35	4.43 ± 0.18	2.49 ± 0.32	1.51 ± 0.23	12.45 ± 3.47	15.51 ± 4.90
观察组	37	6.24 ± 0.15 ^b	1.68 ± 0.25 ^b	1.00 ± 0.19 ^b	7.86 ± 2.76 ^b	14.90 ± 1.84

^b: $P < 0.05$, 与对照组比较。

表 4 两组预后及相关并发症

组别	n	机械通气时间 ($\bar{x} \pm s$, h)	ICU 入住时间 ($\bar{x} \pm s$, h)	ALI [n(%)]	ARDS [n(%)]	肺外脏器损伤 [n(%)]	MODS [n(%)]	病死率 [n(%)]
对照组	35	8.3 ± 0.9	42.0 ± 4.5	20(57.1)	4(11.4)	12(34.2)	3(8.5)	1(2.8)
观察组	37	6.2 ± 0.5	34.0 ± 4.1 ^a	13(35.1) ^a	2(5.7) ^a	7(18.9) ^a	1(2.7) ^a	1(2.7)

^b: $P < 0.05$, 与对照组比较。

2.2 血流动力学及动脉血气

两组术前血流动力学指标 HR、CVP 及 MAP 及动脉血气指标 pH、PaO₂ 及氧合指数比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。与术前比较, 两组术毕血流动力学及动脉血气指标均好转($P < 0.05$)。观察组术毕 HR 和 CVP 均低于对照组, MAP、pH、PaO₂ 及氧合指数均高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 呼吸力学相关指标

观察组术毕 Cr_s 高于对照组, 而 PIP、Raw、MPaw 均低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 预后及相关并发症

观察组术毕机械通气时间、ICU 入住时间、ALI、ARDS、肺外脏器损伤及 MODS 发生率均低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 两组病死率比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 见表 4。

3 讨论

胃肠外科急危重症患者的病理生理学特征较为复杂, 其重要脏器尤其是肺脏往往合并有功能损伤,

开腹探查术是这类患者的首选治疗方案, 然而, 术中及术后的机械通气、内毒素的吸收、机体创伤应激及全身炎症反应等均会诱发 ALI, 甚至进展成 ARDS 或 MODS。此外, 术后的镇静、疼痛刺激、长时间平卧等因素会影响患者的咳嗽, 增加肺部感染风险, 延长带机时间及监护时间。因此, 针对此类患者制订出切实可行的肺保护方案对提高患者围术期的安全性, 改善预后, 降低医疗费用等均有重要意义。

LPVS 是指小潮气量、适当的呼气末正压通气、允许性高碳酸血症与手法肺复张单独或联合应用的技术, 这种方法可有效降低呼吸机相关性肺损伤, 改善呼吸顺应性及肺功能, 临床已用于 ALI 及 ARDS 的防治, 且其应用范围已扩大到合并有肺功能不全的围术期肺保护领域^[8-10]。传统的机械通气模式可增加机体炎症因子表达, 在基础疾病及手术刺激下, 机体出现炎症瀑布反应, 诱发 ALI; 而 LPVS 可有效减少炎症因子, 对于改善和恢复危重症患者术后肺功能有积极影响^[11]。

氯马斯汀是新型 H1 受体阻滞剂, 能快速且几乎完全被人体吸收, 2~4 h 到达血药高峰, 作用持续

10~12 h^[12-13]。研究显示,氟马斯汀可抑制氧自由基的形成,减弱中性粒细胞活化与聚集,降低白细胞介素-1 β (IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等炎症介质的表达,抵抗机体炎症反应,从而减轻肺组织缺血再灌注损伤,发挥肺保护作用^[6]。然而,目前尚少见氟马斯汀用于临床肺保护的相关报道。本研究中,两组患者一般情况及手术时长均无明显差异,笔者观察发现,相较于单独应用 LPVS,联合使用氟马斯汀可有效改善胃肠危重症患者围术期的肺呼吸力学及氧合功能,且有利于血流动力学维护,减少 ALI、ARDS、肺外脏器损伤及 MODS 的发生率,且显著缩短了术后机械通气时间和 ICU 入住时间,这在一定程度上对患者预后具有积极作用,同时减轻了医疗经济负担。本研究的病死率低于同类文献报道^[2],可能与积极的干预措施及研究的纳入标准有关。据文献报道,氯马斯汀可致嗜睡、头晕、头痛等症状,但由于本研究中所有患者均采用全身麻醉,故无法准确观察上述症状;此外,氯马斯汀还可致心动过速,但在本研究中,观察组未发生此不良反应。本研究也有一定的局限性,(1)受研究对象及研究时限的影响,本研究纳入样本量较小;(2)未能采用肺水指数以更准确地评估 ALI;(3)氯马斯汀联合 LPVS 的肺保护机制可能与其抑制机体炎症瀑布反应存在相关,但其具体机制仍待后续探讨。

综上所述,氯马斯汀联合 LPVS 可有效改善胃肠危重症手术患者的肺呼吸力学和氧合功能,使患者的血流动力学更平稳,也减少了呼吸相关并发症及肺外脏器损伤,有利于改善预后,减轻住院负担。

参考文献

- [1] HORIUCHI A, WATANABE Y, SATO K, et al. Acute respiratory distress syndrome after gastrointestinal surgery [J]. *Hepatogastroenterology*, 2011, 58(110/111): 1628-1631.
- [2] SERPA N A, HEMMES S N, BARBAS C S, et al. Incidence of mortality and morbidity related to postoperative lung injury in patients who have undergone abdominal or thoracic surgery: a systematic review and meta-analysis [J]. *Lancet Respir Med*, 2014, 2(12): 1007-1015.
- [3] 张洪远, 崔晓光. 组胺在缺血再灌注损伤中作用研究进展 [J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2015, 29(2): 111-113.
- [4] NOSALOVA V, DRABIKOVA K, JANCINOVA V, et al. Protective effect of pheniramines against mesenteric ischaemia/reperfusion-induced injury [J]. *Inflamm Res*, 2009, 58 Suppl 1: 68-69.
- [5] SAITO K, ABE N, TOYAMA H, et al. Second-generation histamine H1 receptor antagonists suppress delayed rectifier K(+)-channel currents in murine thymocytes [J]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019: 6261951.
- [6] 刘宁, 王薇, 张蕊, 等. 富马酸氯马斯汀在肺缺血/再灌注损伤中对 TLR4 表达的影响 [J]. *实用医学杂志*, 2016, 32(18): 2988-2991.
- [7] 侯永浩. 富马酸氯马斯汀注射液用于围手术期药物诱发组胺释放的防治效果 [D]. 济南: 山东大学, 2017.
- [8] GUAY J, OCHROCH E A, KOPP S. Intraoperative use of low volume ventilation to decrease postoperative mortality, mechanical ventilation, lengths of stay and lung injury in adults without acute lung injury [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 7: D11151.
- [9] CUI Y, CAO R, LI G, et al. The effect of lung recruitment maneuvers on post-operative pulmonary complications for patients undergoing general anesthesia: a meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2019, 14(5): e217405.
- [10] SAHETYA S K, BROWER R G. Lung recruitment and titrated PEEP in moderate to severe ARDS: is the door closing on the open lung? [J]. *JAMA*, 2017, 318(14): 1327-1329.
- [11] WOODS S J, WAITE A A, O'DEA K P, et al. Kinetic profiling of in vivo lung cellular inflammatory responses to mechanical ventilation [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2015, 308(9): L912-921.
- [12] VOLLESEN L H, GUO S, ANDERSEN M R, et al. Effect of the H1-antihistamine clemastine on PACAP38 induced migraine [J]. *Cephalalgia*, 2019, 39(5): 597-607.
- [13] TURSKI C A, TURSKI G N, CHEN B, et al. Clemastine effects in rat models of a myelination disorder [J]. *Pediatr Res*, 2018, 83(6): 1200-1206.