

两种治疗方式对肺癌合并冠心病疗效的对比分析

张 竞¹, 初向阳¹, 刘 阳¹, 王云喜¹, 云天洋¹, 刘 毅¹, 万 峰², 张 喆^{2*}

1. 解放军总医院胸外科, 北京 100853

2. 北京大学第三医院心脏外科, 北京 100191

[摘要] **目的** 对比研究两种治疗方式治疗肺癌合并冠心病的优缺点, 为临床工作提供帮助。**方法** 回顾分析 2010 年 12 月至 2011 年 12 月 9 例在解放军总医院胸外科先行冠状动脉支架植入术(PCI), 术后短期内再行肺癌根治术的肺癌合并冠心病的患者(PCI 组), 以及 8 例在北京大学第三医院心脏外科行非体外循环冠状动脉旁路移植术(OPCABG)并同期行肺癌根治术的肺癌合并有严重冠状动脉狭窄的患者(OPCABG 组)的病例资料, 对两组临床数据进行对比分析。**结果** 两组患者均无围手术期心肌梗死、肺部感染、切口感染, 无二次开胸止血、无围手术期死亡。与 PCI 组比较, OPCABG 组的总手术时间 $[(428 \pm 22) \text{ min vs } (149 \pm 32) \text{ min}]$ 、术中出血总量 $[(367 \pm 19) \text{ ml vs } (171 \pm 19) \text{ ml}]$ 、第一个 24 h 胸腔引流量 $[(527 \pm 17) \text{ ml vs } (250 \pm 14) \text{ ml}]$ 均偏高, 差异有统计学意义($P < 0.01$), 但两组间肺叶切除手术时间 $[(158 \pm 27) \text{ min vs } (149 \pm 32) \text{ min}]$ 、术后住院天数 $[(10 \pm 0.5) \text{ d vs } (11 \pm 0.5) \text{ d}]$ 差异无统计学意义。**结论** 对于合并重度缺血性心脏病的肺癌患者, 冠状动脉介入治疗和冠状动脉旁路移植手术各有优势。应根据患者身体状况、冠状动脉病变部位等具体因素, 严格按照适应证来选择恰当的血运重建技术, 再积极行肺癌根治手术。

[关键词] 肺肿瘤; 冠心病; 冠状动脉支架植入术; 非体外循环冠状动脉旁路移植术; 肺切除术

[中图分类号] R 655 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2012)04-0408-05

Two surgical methods in treatment of lung cancer complicated with coronary heart disease: a comparative analysis

ZHANG Jing¹, CHU Xiang-yang¹, LIU Yang¹, WANG Yun-xi¹, YUN Tian-yang¹, LIU Yi¹, WAN Feng², ZHANG Zhe^{2*}

1. Department of Thoracic Surgery, General Hospital of PLA, Beijing 100853, China

2. Department of Cardiosurgery, the Third Hospital of Peking University, Beijing 100191, China

[Abstract] **Objective** To analyze the advantages and disadvantages of two surgical methods for treatment of lung cancer complicated with coronary heart diseases (CHD), so as to provide evidence for clinical practice. **Methods** Nine patients with lung cancer complicated with CHD received radical resection of lung cancer shortly after percutaneous coronary intervention (PCI) with stent implantation from Dec. 2010 to Dec. 2011 in the General Hospital of PLA. During the same period eight patients with lung cancer and severe coronary artery stenosis underwent off-pump coronary artery bypass grafting (OPCABG) and radical operation for lung cancer in the Third Hospital of Peking University. The clinical data of the two groups (PCI group and OPCABG group) were analyzed and compared. **Results** There were no perioperative myocardial infarction, pulmonary infection, incision infection, reoperation due to bleeding, or perioperative death in both groups. Compared with the PCI group, OPCABG group had significantly longer overall operation time $[(428 \pm 22) \text{ min vs } (149 \pm 32) \text{ min}]$, more blood loss $[(367 \pm 19) \text{ ml vs } (171 \pm 19) \text{ ml}]$, and more chest drainage in the first postoperative 24 hours $[(527 \pm 17) \text{ ml vs } (250 \pm 14) \text{ ml}]$, $P < 0.01$. The operation time for lobectomy $[(158 \pm 27) \text{ min vs } (149 \pm 32) \text{ min}]$ and postoperative hospital stay $[(10 \pm 0.5) \text{ d vs } (11 \pm 0.5) \text{ d}]$ were not statistically different between the two groups. **Conclusion** Coronary intervention and coronary artery bypass grafting have their own advantages in treating lung cancer complicated with severe ischemic heart disease. Appropriate revascularization techniques should be chosen according to indications before radical operation for lung cancer, while considering the patients' physical condition and specific site of coronary lesions.

[Key words] lung neoplasms; coronary disease; coronary stent implantation; off-pump coronary artery bypass grafting; pneumonectomy

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2012, 33(4): 408-412]

[收稿日期] 2012-03-13

[接受日期] 2012-04-10

[作者简介] 张 竞, 主治医师. E-mail: zhangj0125@tom.com

* 通信作者(Corresponding author). Tel: 010-82266951, E-mail: zhangzhe@bjmu.edu.cn

肺癌和冠状动脉粥样硬化性心脏病(简称冠心病)都是严重威胁人类健康的多发病和常见病,由于肺癌患者与冠心病患者都具有吸烟等相同的致病危险因素,同一个体发生两种疾病的概率并不少见,这种现象在男性群体中尤为突出。外科手术是早、中期肺癌的首选治疗方法,尽早手术对于提高治疗效果、挽救患者生命十分关键。但心血管并发症往往又严重威胁着肺叶切除患者术后的生命安全^[1],有观点认为合并严重冠状动脉粥样硬化尤其是急性心肌梗死患者,6个月内不宜施行择期手术^[2]。因此,关于肺癌合并冠心病患者的手术时机与治疗方式一直存在争议^[3]。有文献报道肺癌切除术同期行冠状动脉旁路移植术有效^[4-5],而随着冠状动脉支架植入术治疗冠心病技术的不断发展和成熟,亦有研究者认为冠状动脉支架植入术后短期内行肺叶切除术安全可行^[2]。本研究以上述两种治疗方式为分组标准,将同一时期两个不同治疗中心的肺癌合并冠心病患者分为行冠状动脉支架植入(PCI)组和非体外循环冠状动脉旁路移植(OPCABG)组进行对比分析,以期找出适宜的治疗策略,指导临床实践。

1 资料和方法

1.1 一般资料 收集2010年12月至2011年12月9例在解放军总医院胸外科先行冠状动脉支架植入术,术后短期内再行肺癌根治术的肺癌合并严重冠状动脉狭窄患者(PCI组)及8例在北京大学第三医院心脏外科同期行非体外循环冠状动脉旁路移植术与肺癌根治术的肺癌合并严重冠状动脉狭窄患者(OPCABG组)资料。PCI组:男性7例、女性2例,年龄42~74岁,平均(57.6±8.1)岁;包括不稳定性心绞痛6例,急性心肌梗死3例;冠状动脉造影检查发现4例患者为3支血管病变,3例为2支血管病变,2例为单支血管病变;心脏超声检查测定左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)为(51±6.5)%;5例纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级Ⅱ级,4例Ⅲ级。OPCABG组:男性7例、女性1例,年龄46~71岁,平均(62.3±3.2)岁;术前冠状动脉造影检查结果为3支血管病变5例,左主干合并3支血管病变3例,狭窄程度大于70%;心脏超声检查测定LVEF为(45±4.5)%;6例NYHA心功能分级Ⅱ级,2例Ⅲ级。两组患者均行胸部CT、头颅CT、骨扫描、动态心电图、肺功能及心脏、腹部、肾脏器官超声等术前检查,评估身体状况,排除远处

转移。

1.2 治疗方法

1.2.1 PCI组 冠状动脉支架植入术:在局麻下行冠状动脉造影术,根据检查所见的血管病变情况放置冠状动脉支架。肺癌根治术:于冠状动脉支架植入术后3周左右行肺癌根治术。采用全麻下双腔气管插管,健侧肺单肺通气下行肺叶切除术、肺门及纵隔淋巴结清扫术。冠状动脉支架植入术前患者均一次性服用阿司匹林肠溶片300 mg和硫酸氢氯吡格雷(波立维)300 mg;术中先给予普通肝素3 000 U,决定放置支架时再根据体质量追加普通肝素50~80 U/kg或100 U/kg;术后每日口服阿司匹林肠溶片100 mg和硫酸氢氯吡格雷75 mg进行抗血小板治疗,并持续3 d静脉使用短效抗凝药物替罗非班进行抗凝治疗,药物维持用量为5~8 ml/h。行开胸术7 d前停用口服抗血小板药物,给予肌注低分子肝素钙40 mg/12 h直至手术前一天,术后第3天开始应用替罗非班,静脉维持量为5~8 ml/h,1周后改为每日口服阿司匹林肠溶片100 mg和硫酸氢氯吡格雷75 mg直至患者出院。出院后患者每日仍需按前述口服药物用法进行二联抗血小板治疗。

1.2.2 OPCABG组 非体外循环冠状动脉旁路移植术:常规全麻下采用双腔气管插管,正中开胸,在心脏稳定器的辅助下完成非体外循环冠状动脉旁路移植术,术中使用多普勒血流探头测量桥血流量。肺叶切除术:患者均于冠状动脉旁路移植术同期行肺叶切除术。调整手术体位,健侧肺单肺通气下,患侧后外侧开胸行肺叶切除、肺门及纵隔淋巴结清扫术。术后脱离呼吸机6 h后服用阿司匹林肠溶片100 mg进行抗血小板治疗,之后常规每日口服维持。

1.3 统计学处理 采用SPSS 13.0软件进行统计分析,两组数据比较采用 t 检验,检验水平(α)为0.05。

2 结果

2.1 PCI组患者手术情况 PCI组共植入冠状动脉支架23枚,其中裸金属支架(bare metal stent, BMS)18枚、药物洗脱支架(drug eluting stent, DES)5枚。血管分布为左前降支11枚,左回旋支7枚,右冠状动脉5枚。手术成功率为100%,狭窄程度由术前的75%~100%降至5%。9例患者行支架植入后再次行冠状动脉造影未见明显狭窄血管,

心功能恢复到 I ~ II 级。9 例中切除左肺上叶 3 例,左肺下叶 1 例,右肺上叶 1 例,右肺中下叶 2 例,右肺下叶 2 例。冠状动脉支架植入术与肺叶切除术时间间隔 (20 ± 3) d,肺叶切除手术时间为(149 ±

32) min,术中出血 (171 ± 19) ml。有 3 例患者术后合并房颤,药物控制后恢复正常;第一个 24 h 胸腔引流量 (250 ± 14) ml,术后住院时间 (11 ± 0.5) d。见表 1。

表 1 行肺叶切除术的 PCI 组患者各项指标

Tab 1 Indications for anatomical lobectomy in patients undergoing percutaneous coronary intervention (PCI) with stent implantation

Case	Lung operation	Operative time t/min	Blood loss V/ml	Chest drainage in the first 24 h V/ml	Postoperative hospital stay t/d
1	Right upper	180	200	300	9
2	Right middle and lower	160	150	280	12
3	Left upper	130	150	180	11
4 ^a	Right lower	200	180	250	12
5 ^a	Right middle and lower	170	300	300	14
6	Left upper	220	200	210	13
7	Left lower	140	100	200	10
8	Right lower	110	140	250	10
9 ^a	Left upper	130	120	280	11

^a: Atrial fibrillation after operation

2.2 OPCABG 组患者手术情况 OPCABG 组中 8 例患者共搭 25 支血管桥,每例患者常规使用乳内动脉桥,其余 17 支血管桥以大隐静脉完成。血管分布为左前降支 8 支,对角支 4 支,左回旋支 5 支,右冠状动脉 8 支,血管桥全部使用多普勒血流探头测量桥血流量,结果满意。肺叶切除范围为右肺上叶 2

例,右肺中下叶 2 例,右肺下叶 2 例,左肺上叶 1 例,左肺下叶 1 例。总手术时间(428 ± 22) min,肺叶切除手术时间(158 ± 27) min,术中出血(367 ± 19) ml。全部患者术后恢复顺利,术后第一个 24 h 胸腔引流量(527 ± 17) ml,术后住院时间(10 ± 0.5) d。见表 2。

表 2 行肺叶切除术 OPCABG 组患者的各项指标

Tab 2 Indications of anatomical lobectomy in patients undergoing off-pump coronary artery bypass grafting (OPCABG)

Case	Vessel bridge	Lung operation	Operative time t/min	Blood loss V/ml	Chest drainage in the first 24 h V/ml	Postoperative hospital stay t/d
1	LIMA-LAD, D1, RCA	Right upper	510	350	490	10
2	LIMA-LAD, OM, RCA	Right middle and lower	470	470	520	12
3	LIMA-LAD, OM, RCA	Right upper	500	380	480	9
4	LIMA-LAD, OM, RCA	Right lower	400	300	510	11
5	LIMA-LAD, D1, RCA	Right middle and lower	480	310	530	9
6	LIMA-LAD, OM, RCA	Left lower	430	410	620	11
7	LIMA-LAD, D1, RCA	Left upper	540	360	580	13
8	LIMA-LAD, D1, OM, RCA	Right lower	390	360	490	12

LIMA: Left internal mammary artery; LAD: Left anterior descending artery; D: Diagonal branch; OM: Obtuse marginal; RCA: Right coronary artery

2.3 两组患者术后情况比较 两组患者术后均恢复顺利,围手术期未出现心肌梗死、肺部感染、活动性出血等并发症,无二次开胸止血,无围手术期死亡。与 PCI 组比较,OPCABG 组的总手术时间[(428 ± 22) min vs (149 ± 32) min]、术中出血总量[(367 ± 19) ml

vs (171 ± 19) ml]、第一个 24 h 胸腔引流量[(527 ± 17) ml vs (250 ± 14) ml]均偏高,差异有统计学意义 (P < 0.01),但两组间肺叶切除手术时间[(158 ± 27) min vs (149 ± 32) min]、术后住院天数[(10 ± 0.5) d vs (11 ± 0.5) d] 差异无统计学意义。

3 讨 论

3.1 两种治疗方式手术操作注意事项 对于选择冠状动脉旁路移植同期行肺癌根治术的患者,首先要面对的问题是如何选择手术途径。正中开胸是冠状动脉旁路移植术的标准入路,但其并不完全适合肺叶切除^[6]。张毅等^[7]对1例肺癌合并冠心病患者成功实施了经胸部正中切口行非体外循环冠状动脉搭桥术,并同期切开纵隔胸膜行肺叶切除及淋巴结清扫术。我们行正中开胸完成非体外循环冠状动脉搭桥术,术中改变体位,经后外侧切口同期行肺叶切除术,这样虽扩大了手术创面,但相对于纵隔淋巴结清扫的范围和效果而言,患者的远期获益更多。本研究 OPCABG 组患者的总体住院时间较 PCI 组并无显著增加,所有患者均无肺部感染、切口感染等并发症。这提示同期手术并不会因增加手术创伤而影响患者术后正常恢复。根据术后 30 d 发生不良心脏事件(死亡或心肌梗死)的风险,外科手术可以分为高危、中危和低危。周围血管手术属于高危手术(风险 $>5\%$),胸部手术属于中危手术(风险介于 $1\% \sim 5\%$),二者同期进行风险会进一步升高。从本研究结果可以看出,同期手术明显增加了全麻手术时间与术后出血量,给患者造成的创伤较大,而肺癌患者通常又由于肿瘤的消耗而导致体能储备偏少,因此采取此种术式对患者的身体状况要求较高,术前需要准确评估患者身体状况,严格把握手术适应证。对于出现明显消瘦等早期恶液质表现的患者并不适合同期手术。同时,行非体外循环冠状动脉旁路移植术时,由于心脏有一定程度的活动,增加了手术难度,为尽量缩短手术及麻醉时间,对手术者的手术技巧与麻醉配合要求较高,手术应由经验丰富的医生完成。

冠状动脉支架植入手术易导致血管内皮受到机械性损伤,加上金属支架暴露于血液中,所以增加了形成局部血栓的机会,进而会引起急性冠状动脉综合征的发生^[8]。为防止冠状动脉支架植入部位形成血栓,需要进行二联抗血小板治疗,方案一般以阿司匹林联合氯吡格雷为首选,直至受损的血管内皮得到修复和支架被内皮覆盖——再内皮化(re-endothelialization)。一般认为,单纯球囊扩张和植入裸金属支架后,需要二联抗血小板治疗的时间较短,分别为至少2周和至少4~6周,而植入药物洗脱支架后则至少需要二联抗血小板治疗1年左

右^[8]。因此,肺癌患者如果在冠状动脉支架植入(尤其是植入药物洗脱支架)术后拟行外科手术治疗,经常需要延迟开胸手术时间,以降低由于二联抗血小板治疗而可能增加的术中、术后出血的风险,但这同时也可能延误行开胸肺癌根治术的治疗时机。从本组 PCI 组患者治疗资料看,冠状动脉支架植入术后短期内行开胸手术,只要按照前述用药方式抗凝、抗血小板治疗,做到术中小心操作、关胸前仔细检查、严格止血,尽管患者围手术期继续抗凝治疗,也均未出现活动性出血的现象,术后胸腔引流量及住院时间与常规开胸手术并无明显区别。这说明在充分准备、仔细手术的前提下,冠状动脉支架植入术后短期内行肺叶切除也是可行的。

3.2 两种治疗方式的优点 冠状动脉旁路移植并肺叶切除术,其优势在于两部分手术同期进行,术前无需抗血小板治疗,没有延误病情之顾虑。加之采用非体外循环的冠状动脉旁路移植手术方式,避免了术中大剂量肝素的使用,消除了体外循环可能对机体脑、肺、肾及凝血系统的非生理循环损伤,有效避免了对机体的免疫抑制作用及炎性反应对肿瘤的生长、扩散产生的不良影响和术后诸多相关并发症的发生^[9],在某种程度上减少了手术风险,提高了手术成功率。术中按常规方式止血,术后每日口服阿司匹林 100 mg 治疗,亦无二次开胸止血情况发生。冠状动脉支架植入术并肺切除术能够通过微创的手术重新疏通冠心病患者堵塞的病变血管,与冠状动脉旁路移植手术相比,具有手术创伤小,风险低的优势。冠状动脉支架植入患者开胸肺切除术后疼痛感较轻,这对患者围手术期咳嗽排痰十分有利,能够有效降低术后肺部感染的概率。

3.3 两种治疗方式的远期不良影响 值得注意的是,肺癌患者在术后通常会接受后续内科巩固治疗。已经证实纵隔或胸部放疗会影响冠状动脉、房室瓣及传导系统等心脏结构,与放疗后心包炎相比,其临床表现较隐匿并难以得到及时处理^[10]。因此放射治疗对于桥血管,特别是乳内动脉桥的影响仍需要进一步的长期观察^[11],而放疗对植入支架的不良影响尚未见到相关报道。但是术后化疗使用的某些抗肿瘤药物可能会导致体内出现高凝倾向,其所特有的抗增殖特性也可能会进一步延迟植入支架的再内皮化过程,从而增加了术后发生冠状动脉血栓的风险。另外,虽然有了药物洗脱支架和冠状动脉旁路移植术领域动脉桥,冠状动脉支架植入后再狭窄和

冠状动脉旁路移植术后桥血管功能障碍仍是两种冠状动脉重建技术不可回避的问题。归纳大规模临床试验的结果,冠状动脉支架植入术的死亡率及再次血运重建率均高于冠状动脉旁路移植术,无心绞痛存活率低于冠状动脉旁路移植术;冠状动脉旁路移植术康复时间和恢复工作的时间长于冠状动脉支架植入术,围手术期并发症明显高于冠状动脉支架植入术,而且移植血管,特别是静脉桥,有一定的寿命,再次冠状动脉旁路移植术的风险很高^[12]。

3.4 小结 冠状动脉介入治疗和冠状动脉旁路移植手术各有优势,到目前为止临床上还不能明确哪一种治疗更加优越,选择合适的策略是问题的关键。根据临床经验,我们认为冠状动脉旁路移植术适合治疗:(1)某些特殊冠状动脉病变,如左主干分叉部狭窄;(2)介入器械无法到达的病变,如血管严重弯曲、钙化、慢性完全性闭塞;(3)弥漫性血管病变;(4)血管狭窄和瘤样扩张交替征。而单支,非左前降支近端严重狭窄病变,不累及边支血管的局限性狭窄,参考血管内径>3.0 mm是冠状动脉支架植入的适应证^[13]。对于合并重度缺血性心脏病的肺癌患者,如何正确和合理地选择冠状动脉介入治疗和冠状动脉旁路移植手术,不仅是解决冠心病本身风险的问题,还关系到肿瘤病情进展、手术准备及方式选择、术后内科治疗等一系列问题。我们认为,对患者术前进行客观、详尽的评估,根据患者身体状况、冠状动脉病变部位等因素,严格按照适应证选择恰当的血运重建技术,再积极进行肺癌根治手术,技术上是可行的,能够获得良好的临床效果,提高患者的生存年限。但是本组病例数较少,判断两种治疗方式远期效果还需大样本的对比研究及长期随访。

4 利益冲突

所有作者声明本文不涉及任何利益冲突。

[参考文献]

[1] Patel R L, Townsend E R, Fountain S W. Elective pneumonec-

tomy: factors associated with morbidity and operative mortality [J]. *Ann Thorac Surg*, 1992, 54: 84-88.

[2] 云天洋, 刘阳, 李可, 梁朝阳, 马永富, 尹东涛. 冠脉支架植入术后3周内行肺癌根治术的可行性研究[J]. *军医进修学院学报*, 2011, 32: 545-547.

[3] Yokoyama T, Derrick M J, Lee A W. Cardiac operation with associated pulmonary resection [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1993, 105: 912-917.

[4] Ahmed A A, Sarsam M A. Off-pump combined coronary artery bypass grafting and left upper lobectomy through left posterolateral thoracotomy [J]. *Ann Thorac Surg*, 2001, 71: 2016-2018.

[5] Mariani M A, van Boven W J, Duurkens V A, Ernst S M, van Swieten H A. Combined off-pump coronary surgery and right lung resections through midline sternotomy [J]. *Ann Thorac Surg*, 2001, 71: 1343-1344.

[6] Danton M H, Anikin V A, McManus K G, McGuigan J A, Campalani G. Simultaneous cardiac surgery with pulmonary resection: presentation of series and review of literature [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 1998, 13: 667-672.

[7] 张毅, 潘铁成, 魏翔. 肺癌合并冠心病外科手术治疗1例分析[J]. *中国现代手术学杂志*, 2009, 13: 79.

[8] 刘震宇. 肿瘤患者的冠状动脉介入治疗[J]. *中国实用内科杂志*, 2011, 31: 343-345.

[9] Matata B M, Sosnowski A W, Galinanes M. Off-pump bypass graft operation significantly reduces oxidative stress and inflammation [J]. *Ann Thorac Surg*, 2000, 69: 785-791.

[10] 李大海, 姜志荣, 陆海军, 张小花. 超声心动图检查评价胸部放疗致肿瘤病人心脏损害的临床价值[J]. *青岛大学医学院学报*, 2007, 43: 227-229.

[11] Ciriaco P, Carretta A, Calori G, Mazzone P, Zannini P. Lung resection for cancer in patients with coronary arterial disease: analysis of short-term results [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2002, 22: 35-40.

[12] 颜红兵, 朱小玲, 高海. 冠心病介入治疗临床随机试验[M]. 北京: 中国环境科学出版社, 2005: 10.

[13] 胡大一, 马长生. 心脏病学实践 2005: 新进展与临床案例[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 10.

[本文编辑] 魏学丽, 孙岩