

论著·临床研究

选择性眼动脉介入化疗术治疗视网膜母细胞瘤的麻醉管理

方舒东, 支延康, 周 驰, 孙 宇, 姜 虹

上海交通大学医学院附属第九人民医院麻醉科, 上海 200011

[摘要] **目的**·评价全麻下行眼动脉介入化疗治疗视网膜母细胞瘤 (retinoblastoma, RB) 的临床安全性。**方法**·收集自 2015 年 9 月至 2018 年 8 月于上海交通大学医学院附属第九人民医院在全麻下行眼动脉介入化疗的 RB 患儿 60 例, 麻醉诱导采用咪达唑仑、芬太尼、丙泊酚、罗库溴铵快诱导气管插管, 术中予以七氟醚和氧气麻醉维持, 间断推注罗库溴铵和芬太尼。术中持续监测血液动力学参数、呼吸参数 (EtCO₂、氧饱和度和吸气峰压)、七氟醚最低肺泡有效浓度 (minimum alveolar concentration, MAC), 观察记录术中肺顺应性、低氧血症、低血压等不良心肺事件。**结果**·3 年间 60 名患者共进行了 185 次介入化疗。在 20 名患者中观察到 32 次心肺不良事件, 发生率为 17.2%, 包括肺顺应性严重下降、低氧血症、动脉低血压等。肺顺应性严重下降发生在导管插入眼动脉后 1 ~ 2 min。应用异丙酚、苯肾上腺素、肾上腺素等积极治疗后恢复正常, 无死亡及永久性后遗症。**结论**·在 RB 患者行眼内动脉灌注化疗术中, 三叉神经反射发生率较高。麻醉医师和介入医师都应该意识到这一潜在事件, 并准备好立即抢救复苏的措施。

[关键词] 眼动脉; 动脉介入化疗; 视网膜母细胞瘤; 儿童麻醉

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2019.07.015 **[中图分类号]** R614 **[文献标志码]** A

Anesthesia management of selective ophthalmic intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma

FANG Shu-dong, ZHI Yan-kang, ZHOU Chi, SUN Yu, JIANG Hong

Department of Anesthesiology, Shanghai Ninth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200011, China

[Abstract] **Objective**·To investigate the safety of treatment with ophthalmic artery cannulation for intra-arterial chemotherapy (IAC) in children with retinoblastoma (RB) during general anesthesia. **Methods**·A total of 60 children with RB who underwent ocular artery interventional chemotherapy under general anesthesia in Shanghai Ninth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine from September 2015 to August 2018 were collected. Induction of anesthesia was performed with rapid induction of endotracheal intubation with midazolam, fentanyl, propofol and rocuronium. Sevoflurane and oxygen were administered for maintenance of general anesthesia, with intermittent injection of rocuronium and fentanyl. Intraoperative continuous monitoring of hemodynamic parameters, respiratory parameters (EtCO₂, oxygen saturation and inspiratory peak pressure) and sevoflurane minimum alveolar concentration (MAC) was performed, and intraoperative pulmonary compliance, hypoxemia, hypotension and other cardiopulmonary adverse events were observed and recorded. **Results**·Over a 3-year period, 185 treatment sessions were performed in 60 patients. Thirty-two cardiopulmonary adverse events were observed in 20 patients, and the incidence rate was 17.2%, mainly including severe decrease in lung compliance, hypoxemia and arterial hypotension. All severe decreases in lung compliance occurred within 1 or 2 minutes after catheter insertion in the ophthalmic artery. After active treatment with propofol, phenylephrine and epinephrine, no death and permanent sequelae occurred. **Conclusion**·An appreciable incidence of trigeminocardiac reflex to intra-ophthalmic artery infusion of chemotherapy in patients with RB is found. Both interventionalists and anesthesiologists should be aware of this potential event and be prepared to provide immediate resuscitative measures.

[Key words] ophthalmic artery; intra-arterial chemotherapy; retinoblastoma; pediatric anesthesia

视网膜母细胞瘤 (retinoblastoma, RB) 是婴幼儿最常见的原发性眼内恶性肿瘤, 绝大多数发生在 3 岁以内的婴幼儿, 约占儿童全身恶性肿瘤的 5%; 如果不及时治疗, 会导致儿童脑转移, 死亡率高达 95%^[1-2]。对 RB 的治疗理念是在挽救患儿生命的前提下, 尽可能保留眼球, 保存视力, 从而降低致残率。RB 治疗方法有局部外放射治疗、冷冻治

疗和激光治疗、全身静脉化学治疗 (化疗)、介入手术下选择性眼动脉化疗、手术摘除眼球等。各种方法都有其优缺点, 选择性眼动脉化疗有明显减少眼球摘除的优势, 且与常规治疗相比, 对视敏度的不良影响最小^[3-5]。这种手术通常在全麻下进行, 但此类手术并非没有风险。这些接受选择性眼动脉化疗的患者术中可能由于神经反射导致明显的血液

[作者简介] 方舒东 (1972—), 男, 主治医师, 博士; 电子信箱: drfangshudong@163.com。

[通信作者] 支延康, 电子信箱: shanghaidakang@126.com。

动力学不稳定、肺顺应性降低及低氧血症等严重并发症^[6-8]。我们自 2015 年 9 月起开展在全麻下行选择性眼动脉灌注化疗治疗 RB, 现就其临床安全性进行分析。

1 对象和方法

1.1 研究对象

这项单中心研究时间从 2015 年 9 月至 2018 年 8 月。我们观察了上海交通大学医学院附属第九人民医院收治的 60 例 RB 患者, 美国麻醉医师协会 (ASA) 分级 I 或 II 级, 其中男 32 例, 女 28 例, 年龄为 7 月~8 岁。有哮喘或过敏史, 2 周内无上呼吸道感染病史的排除在外。患者均签署知情同意书。

1.2 麻醉方法

所有患者均采用气管插管全身麻醉, 术前常规禁食禁饮。术前 0.5 h 肌内注射 (肌注) 阿托品 (湖北兴华, 产品批号为 20150812) 0.01 mg/kg。入室前与父母分离困难不合作者, 肌注 5 mg/kg 或静脉注射 (静注) 1~2 mg/kg 氯胺酮 (福建古田, 产品批号为 1507031), 待患儿入睡后转入手术间。入室后以多功能监护仪监测无创动脉血压、心率、脉搏血氧饱和度 (SpO_2)、心电图等。气管插管前均充分面罩吸氧, 静注地塞米松 (辰欣药业, 产品批号为 1508102211) 0.1 mg/kg+ 咪唑啉 (江苏恩华, 产品批号为 20151202) 0.1 mg/kg+ 芬太尼 (湖北宜昌, 产品批号为 81010151A2) 2~4 $\mu\text{g/kg}$ + 丙泊酚 (奥地利 Fresenius Kabi, 产品批号为 H20150655) 3 mg/kg+ 罗库溴铵 (德国 N.V. Organon, 产品批号为 R006938) 0.6 mg/kg, 行常规快速诱导插管, 成功气管插管并开始容量控制模式通气。潮气量 8 mL/kg, 呼吸频率 16~24 次/min, 吸呼比 1:2, 七氟烷 (上海恒瑞, 产品批号为 15111431) 1.5% 混合氧气 (2 L/min) 用于术中维持机械通气。术中分次追加芬太尼、罗库溴铵维持镇痛与肌松, 吸入七氟烷和 (或) 静脉泵注丙泊酚术中维持麻醉。术中持续监测血液动力学参数 (脉率和无创血压以 1 min 间隔记录) 和呼吸参数 [呼气末二氧化碳水平 (EtCO_2)、 SpO_2 和吸气峰压 (PIP)]。

1.3 化疗过程

该操作是在专门的介入治疗中心进行, 由介入科和 (或) 眼科医师操作。采用股动脉穿刺, 成功后置入 4F 小儿鞘, 用导丝引导 4F 导管进入患侧颈总动脉, 在微导丝帮助下沿颈总动脉上行至颈内动脉的眼动脉开口位置进行插管。微导管眼动脉插管成功后, 注射造影剂造影, 确认

造影剂进入眼动脉并且无明显返流, 眼环有不同程度显影后可行灌注化疗。用于 RB 动脉化疗的药物主要有: 马法兰、卡铂。剂量根据患儿的年龄和体质量调整, 药物输送后, 去除导管和鞘, 股动脉压迫止血。术后送麻醉复苏术监测 2 h, 清醒拔管后送回病房。

1.4 严重心肺事件的评估

严重的心肺事件包括动脉血压过低, 心动过缓以及肺顺应性严重下降。收缩期动脉低血压被定义为基线收缩压减少 20%, 心动过缓被定义为基线脉率减少 20%, 肺顺应性严重下降的评估标准为 PIP 较基线增加 20% 或 $\text{SpO}_2 < 95\%$ 。

1.5 严重心肺事件的治疗

单纯肺顺应性严重下降, 通气压力增加, 静脉注射丙泊酚 (奥地利 Fresenius Kabi, 产品批号为 H20150655) 3 mg/kg。肺顺应性严重下降伴相关的严重动脉低血压使用静脉注射肾上腺素 (上海禾丰, 产品批号为 10160512) 1 $\mu\text{g/kg}$ 治疗。单纯动脉压低静脉注射苯肾上腺素 (上海禾丰, 产品批号为 07161201) 1 $\mu\text{g/kg}$ 。

1.6 数据记录

记录发生在股动脉穿刺和最后拔除导管之间严重的心肺事件。麻醉监测报警设置为在基线 PIP 20% 的增幅下发声, 定义的收缩压、脉率设置为在基线 $\pm 20\%$ 的增幅下发声。在手术的重要步骤, 包括股动脉穿刺、导管通过颈内动脉和眼动脉附近、导管插入眼动脉的开口、开始注射化疗药和结束化疗的手术重要阶段, 亦进行数据记录。麻醉参数包括脉率和血压、 EtCO_2 、 SpO_2 、PIP、七氟醚最低肺泡有效浓度 (minimum alveolar concentration, MAC), 自动记录在麻醉工作站上, 每隔 1 min 1 次。

2 结果

共在 60 名患儿中进行了 185 次选择性眼动脉化疗术。中位年龄是 18 月 (3 月~8 岁)。平均体质量为 12 (4~23) kg。每个患儿实施选择性眼动脉化疗术次数为 3 (1~7) 次。

20 例患者共 32 例次选择性眼动脉化疗术中发生了严重的心肺事件 (17.2%)。期间有 9 名患者发生 1 次以上的心肺不良事件。在 32 例次发生严重不良心肺事件的患者中, PIP 增加 20% 的有 27 例 (84.3%), EtCO_2 下降 20% 的有 22 例 (68.7%), SpO_2 下降 20% 的有 12 例 (37.5%), 动脉平均压下降 20% 的有 15 例 (46.9%), 无

发生心动过缓的病例。

所有这些事件的患者均予以积极处理。20例严重肺顺应性下降的病例予以丙泊酚 3 mg/kg 静注。单纯的动脉低血压予以苯肾上腺素 1 μ g/kg 静注。7例肺顺应性严重下降, SpO₂ 下降, 然后是动脉低血压持续超过 5 min, 予以异丙酚和肾上腺素治疗。所有严重心肺事件都在导管插入到眼动脉后或推注造影剂后 1 ~ 2 min 发生。在注射化疗药时或退出导管后没有不良事件发生。无一病例发生死亡和后遗症。

3 讨论

60例儿童RB患者在全身麻醉下共进行选择性感神经微导管介入术 185 次。32 例次发生术中心肺不良事件, 表现为同一特征和可预测的序列事件, 其程度有所不同。严重的表现为 PIP 增高, 暂时的 EtCO₂ 降低 (EtCO₂ 平均降低 15.1 mmHg, 1 mmHg=0.133 kPa), 缺氧 (SpO₂ 平均下降 24.8%), 随后血液动力学不稳定, 血压下降超过基线的 50%。血液动力学不稳定平均时间为 12 min, 范围为 1 ~ 36 min, EtCO₂ 减少常伴随着 SpO₂ 的下降。这种突发的心肺不良事件的触发症状通常在刺激眼动脉时, 如选择性眼微导管置入、导管在眼动脉推进或眼动脉定位造影时发生。引发的心肺不良事件通常发生在造影剂推注后 1 ~ 2 min。刺激后超过 5 min 没有看到反射的发生。在化疗药的推注过程中均无心肺不良事件发生。在所有发生心肺不良事件的患者中, 经过积极的治疗, PIP、SpO₂ 及血液动力学都恢复正常, 但恢复的快慢有所不同。患者术后苏醒, 无不良后遗症。

这种现象通常在特定的诱发刺激下可预测地发生, 伴随肺顺应性的下降, 缺氧及血液动力学的变化, 暗示着一种可能的反射机制导致肺血管阻力增大, 肺动脉压力增高, 随后右心室后负荷升高导致右心室搏出量和心输出量下降, 血压降低。由于心输出量的减少, 右肺分流增大, 导致 EtCO₂ 和 SpO₂ 降低。但这种反射的确切机制尚不清楚。

这种严重的心肺事件类似于眼心反射。眼心反射众所周知, 但是, 本研究中的患者并没有表现出典型的心动过缓反射。在这些病例中观察到的严重心肺事件具有 2 个显著特征: 一是严重肺顺应性下降; 二是血液动力学的不稳定。单纯的肺顺应性下降大多数是短暂的, 自限性的肺顺应性下降可能在 2 min 内自行好转。20 例仅肺顺应性下降的病例予以异丙酚治疗后恢复正常, 持续时间均没有超过 10 min。

关于这种突然的病理生理学意义上的肺顺应性降低,

考虑可能有 3 个潜在原因, 即急性肺水肿、过敏反应和支气管痉挛。患儿的液体输注速度通过输液调节器控制, 肺水肿的假设似乎不太可能。过敏反应考虑可能是造影剂引起, 但患者出现心肺不良事件的同时, 并未出现皮肤潮红、荨麻疹等过敏症状; 另外, 有些病例心肺不良事件的发生是在导管推进过程中刺激眼动脉时, 尚未推注造影剂; 同时, 同一批次的造影剂在其他介入手术中, 并未出现如此高的过敏反应。化疗药马夫兰及卡铂的推注过程中几乎没有发现有心肺不良事件的发生, 化疗药引起的过敏基本也可以排除。所以过敏反应的假设也不太可能。

由于前 2 种假设不太可能, 所以这种呼吸并发症可能是由于非典型的支气管痉挛, 而这种支气管痉挛要考虑是否因麻醉过浅引起。Nghe 等的研究^[9]表明, 即使在深麻醉下也没有保护作用, 不能有效预防此类心肺不良事件的发生。Gaynor 等^[10-11]提出了解释三叉神经—心脏反射 (trigemino-cardiac reflex, TCR) 的合理机制, 推测三叉神经的感觉传入, 在此支配眼动脉, 同时三叉神经感觉核与迷走神经的运动核之间具有突触联系, 通过三叉神经刺激面部窦、硬脑膜或神经本身可以引发严重的深度支气管痉挛、低血压等。

丙泊酚是一种速效麻醉剂, 尤其适用于如果肺顺应性下降没有血流动力学影响时。异丙酚具有支气管扩张作用, 同时通过加深麻醉, 抑制反射介导的迷走神经张力, 降低气道压。肾上腺素是一种混合的 α 和 β 肾上腺素能受体激动剂, 对于严重的肺顺应性下降及伴有严重低血压的情况, 肾上腺素可能是合适的首选药^[8]。

4 结论

RB 行选择性眼动脉化疗可能由于导管的刺激或造影剂的快速推注刺激眼动脉引发迷走神经反射, 释放相关的血管活性物质引起肺动脉压增高, 继发肺顺应性下降、缺氧及血流动力学的不稳定。目前尚无法预测哪类患者可能出现这类心血管事件, 但本研究发现这些严重心肺事件的发生时间通常在导管插入后 1 ~ 2 min, 表明这种事件的管理是可能的。但发生心肺不良事件的严重程度与何种因素有关, 是否可以预防性地输注肾上腺素有待进一步研究。

总之, 眼动脉化疗应作为高风险手术, 需特别警惕, 进行严密的呼吸监测和在导管插入时血流动力学的监测。麻醉医生和介入医生应该有处理这些严重并发症的准备, 必要时退出导管或终止手术。

参·考·文·献

- [1] Dimaras H, Corson TW, Cobrinik D, et al. Retinoblastoma[J]. Lancet, 2012, 379(9824): 1436-1446.
- [2] Bremner R, Sage J. Cancer: the origin of human retinoblastoma[J]. Nature, 2014, 514(7522): 312-313.
- [3] 中国抗癌协会肿瘤介入分会儿童肿瘤专家委员会. 选择性眼动脉化治疗视网膜母细胞瘤中国专家共识[J]. 中华介入放射学电子杂志, 2016, 4(3): 129-131.
- [4] 夏杰军, 张靖. 视网膜母细胞瘤经眼动脉灌注化学药物治疗研究进展[J]. 中华眼底病杂志, 2016, 32(3): 330-333.
- [5] 杜世伟, 杨新吉, 高天, 等. 超选眼动脉介入灌注美法仑治疗眼内期视网膜母细胞瘤[J]. 中华神经外科杂志, 2014, 30(3): 263-266.
- [6] Kato MA, Green N, O'Connell K, et al. A retrospective analysis of severe intraoperative respiratory compliance changes during ophthalmic arterial chemosurgery for retinoblastoma[J]. Paediatr Anaesth, 2015, 25(6): 595-602.
- [7] Phillips TJ, McGuirk SP, Chahal HK, et al. Autonomic cardio-respiratory reflex reactions and superselective ophthalmic arterial chemotherapy for retinoblastoma[J]. Paediatr Anaesth, 2013, 23(10): 940-945.
- [8] Scharoun JH, Han JH, Gobin YP. Anesthesia for ophthalmic artery chemosurgery[J]. Anesthesiology, 2017, 126(1): 165-172.
- [9] Nghe MC, Godier A, Shaffii A, et al. Prospective analysis of serious cardiorespiratory events in children during ophthalmic artery chemotherapy for retinoblastoma under a deep standardized anesthesia[J]. Paediatr Anaesth, 2018, 28(2): 120-126.
- [10] Gaynor B. Trigemino-cardiac reflex after direct infusion of chemotherapy into the ophthalmic artery for retinoblastoma[J]. J Clin Exp Ophthalmol, 2014, 5(5): 365-369.
- [11] Chowdhury T, Mendelowith D, Golanov E, et al. Trigemino-cardiac reflex: the current clinical and physiological knowledge[J]. J Neurosurg Anesthesiol, 2015, 27(2): 136-147.

[收稿日期] 2018-11-21

[本文编辑] 邵碧云

学术快讯

南亚东南亚医学教育与医疗卫生联盟成立

2019年7月12日,由上海交通大学医学院与昆明医科大学共同发起的南亚东南亚医学教育与医疗卫生联盟成立大会于昆明医科大学举行。云南省教育厅副厅长朱华山,云南省卫生健康委员会党组书记王灿平,联盟国外成员院校代表巴基斯坦健康科学大学校长贾维德,中国教育部中外人文交流中心主任杜柯伟,上海交通大学医学院院长、中国科学院院士陈国强等与会并致辞,来自国内外医学教育与医疗卫生领域的专家学者及越南、缅甸等驻昆明总领事馆官员参会。大会由昆明医科大学党委书记袁斌主持。

会上,专家学者就医学教育和医疗卫生交流合作事宜共同探讨。杜柯伟主任表示,将务实推进中国与南亚东南亚国家医学教育与医疗卫生领域的交流与合作,打造常态化、机制化的人文交流平台。陈国强院士代表联盟理事长单位指出,将认真落实联盟章程和昆明宣言内容,加快推进区域医学教育合作交流的深入发展,构建人类健康命运共同体。昆明医科大学校长李松表示将发挥区域优势,为参盟各方交流经验、增进了解、深化合作搭建友谊之桥。此外,会后还举行了以“交流互鉴·共同发展”为主题的首届校/院长学术论坛,由上海交通大学医学院副院长胡翊群教授、泰国玛希隆大学执行副校长桑亚—萨布哈德罗本杜副教授等16位专家做主旨演讲。

据悉,该联盟将致力于推动中国有关医学院校和医疗卫生机构与南亚东南亚国家在医学教育、科学研究、医疗卫生服务等领域的交流与合作,促进区域高等医学教育和医疗卫生服务质量的提升。来自中国、巴基斯坦等12个国家的39个院所成为该联盟的创始成员,上海交通大学医学院任理事长单位,昆明医科大学任秘书长单位。