

• 临床研究 •

保留迷走神经肺支对胸腔镜上叶肺癌根治术后咳嗽的影响：前瞻性随机对照研究

福建省福州肺科医院胸外科（福州 350008） 张楠 陈星 林铿强 郭立人 许添辉 陈树兴¹

【摘要】 目的 探讨胸腔镜上叶肺癌根治术中保留迷走神经肺支是否减轻术后咳嗽的发生。**方法** 采用前瞻性、随机对照研究，对我科 2019 年 3 月至 2021 年 3 月胸腔镜上叶肺癌根治术 120 例患者，按手术方式分为保留迷走神经肺支组（保迷组）和切断迷走神经肺支组（传统组），每组各 60 例，应用莱斯特咳嗽量表中文版（The Leicester Cough Questionnaire in Mandarin-Chinese, LCQ-MC）从生理、心理和社会 3 个维度分析比较患者术前、术后咳嗽情况。**结果** 术后两组患者生理、心理、社会维度的 LCQ-MC 评分均较术前降低，均出现咳嗽症状。保迷组患者术后生理、心理、社会维度的 LCQ 评分均优于传统组，咳嗽情况有所减轻（ $P < 0.05$ ）。**结论** 胸腔镜上叶肺癌根治术中保留迷走神经肺支可减轻术后咳嗽的发生，对于患者加速康复具有重要作用，是安全、可行的。

【关键词】 肺癌根治术；迷走神经肺支；莱斯特咳嗽量表中文版；咳嗽

【中图分类号】 R655.3 **【文献标识码】** B **【文章编号】** 1002-2600(2023)01-0001-04

Effect of preserving pulmonary branch of vagus nerve on cough after thoracoscopic radical resection of upper lobe lung cancer: Prospective randomized controlled study

ZHANG Nan, CHEN Xing, LIN Kengqiang, GUO Liren, XU Tianhui, CHEN Shuxing. Department of Thoracic Surgery, Fuzhou Pulmonary Hospital of Fujian, Fuzhou, Fujian 350008, China

【Abstract】 Objective To investigate the effect of preserving the pulmonary branch of vagus nerve on cough after the thoracoscopic radical resection of upper lobe lung cancer. **Methods** A prospective, randomized and controlled study was carried out. A total of 120 lung cancer patients were selected in this study from March 2019 to March 2021 in Fuzhou Pulmonary Hospital of Fujian according to the adoption standardization. The patients were divided into two groups: traditional operation group and the group of reserving the pulmonary branch of vagus nerve. The clinical data was analyzed between the two groups by Mandarin Chinese Version of the Leicester Cough Questionnaire (LCQ-MC). **Results** The preoperative score of LCQ-MC was significantly higher than postoperative score, and different degrees of cough were found in the two groups. The postoperative score of LCQ-MC was significantly higher in the group of reserving the vagus nerve than that in the traditional operation group, and cough was relieved in the preservation group ($P < 0.01$). **Conclusion** Preserving the pulmonary branch of vagus nerve during thoracoscopic radical resection of upper lobe lung cancer can reduce the incidence of cough after surgery. It is a safe and feasible surgical method, which play a very important role in enhanced recovery after surgery.

【Key words】 radical resection of lung cancer; pulmonary branch of vagus nerve; Chinese Version of Leicester Cough Scale; cough

肺癌根治术后持续咳嗽的问题是目前研究和探讨的热点，已有学者研究认为可能与淋巴结清扫、术前咳嗽、麻醉时长、胃-食管反流等因素有关^[1-4]。而对于清扫淋巴结时保留迷走神经肺支能否减轻术后咳嗽，目前无统一观点；迷走神经在肺的生理活动中发挥重要作用，保留迷走神经肺支可能会减少术后咳嗽的发生，但缺少数据支持。本研究前瞻性应用莱斯特咳嗽问卷中文版（Mandarin

Chinese Version of the Leicester Cough Questionnaire, LCQ-MC）^[5]对 120 例行上叶肺癌根治术患者术前、术后咳嗽程度进行问卷调查并统计分析，探讨保留迷走神经肺支能否减轻术后咳嗽的发生。

1 资料与方法

1.1 一般资料：本研究为前瞻性随机对照研究，通过我院伦理委员会批准 [福建省福州结核病防治院伦理委员会，批文号：2021-002（科研）-001]，

基金项目：福州市临床重点专科建设项目（201912003）

¹ 通信作者，Email: chenshuxing2017@163.com

患者或家属签署知情同意书。病例选择标准：1) 无迷走神经侵犯；2) 病理诊断为非小细胞肺癌；3) 临床分期 I a 期~III a 期；4) 行单操作孔电视胸腔镜 (VATS) 上叶肺癌根治术；5) 术前无明确咳嗽病史或可引起咳嗽发作的内科因素；6) 第 1 秒用力呼气容积 (the forced expiratory volume in one second, FEV1) 实测值 ≥ 1.5 L/s, 或 FEV1/FVC $\geq 60\%$ 。采用优效性试验设计方法, 通过 PASS 软件计算每组样本量至少为 50 例。选取 2019 年 3 月至 2021 年 3 月我科收治的上叶肺癌 120 例。绝大部分患者因体检发现肺部结节或占位。其中男 62 例, 女 58 例; 年龄 32~77 (60.0 \pm 9.3) 岁。左肺病变 50 例, 右肺病变 70 例。肿瘤最大直径 (1.93 \pm 0.98) cm。术后分期采用国际抗癌联盟 (UICC 2018) TNM 分期标准, I 期 9 例, II 期 23 例, III 期 7 例。手术前根据电脑随机生成的随机数表, 将患者随机分配至保留迷走神经肺支组 (保迷组) 和传统切断迷走神经肺支组 (传统组), 每组 60 例。两组性别、年龄、病变部位、病变数目、肿瘤大小、ASA 分级、TNM 分期、术前 LCQ-MC 评分比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$, 表 1)。

表 1 传统组与保迷组一般资料比较 (n=60)

项目	传统组	保迷组	t/ χ^2 值	P 值
年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	61.1 \pm 8.3	59.0 \pm 10.0	t = -1.154	0.251
性别 (例)				
男	32	30	$\chi^2 = 0.133$	0.715
女	28	30		
病变部位 (例)				
左	26	24	$\chi^2 = 0.137$	0.711
右	34	36		
病变数目 (例)				
单发	50	52	$\chi^2 = 0.261$	0.799
多发	10	8		
肿瘤大小 (例)				
≤ 3 cm	55	52	t = 0.176	0.861
$> 3 \sim \leq 5$ cm	5	8		
ASA 分级 (例)				
I	50	53	$\chi^2 = 0.617$	0.602
II	10	7		
TNM 分期 (例)				
I	44	46	$\chi^2 = 9.006$	0.457
II	13	10		
III	3	4		
术前 LCQ-MC 评分 (分, $\bar{x} \pm s$)	19.8 \pm 1.1	19.7 \pm 0.8	t = -0.611	0.543

1.2 方法:

1.2.1 质量控制: 参与本研究的主刀医生需满足

下列要求。1) 具备高级职称, 每年至少完成 60 例保留迷走神经肺支的胸腔镜上叶肺癌根治术; 2) 课题实施前对参与手术的医生进行研究方案实施细则和手术关键技术培训。

1.2.2 随机化处理: 本研究采用盲法, 受试者自纳入研究起直至随访结束, 未被告知分组情况。手术由同一组手术医师完成, 术后管理与随访数据收集工作由另一位专职医师处理。数据收集人员对受试者分组情况不知情。

1.2.3 手术方法: 两组均行单操作孔胸腔镜上叶肺切除+系统性淋巴结清扫术^[6], 手术操作过程基本一致, 仅对术中迷走神经肺支是否保留有所区别。传统组在清扫淋巴结时直接切断所遇到的迷走神经肺支, 尤其是横跨于隆凸下淋巴结的迷走神经后丛, 使暴露更充分; 保迷组则采用牵拉或者遮挡的方式予以保护, 不予切断 (图 1、2)。

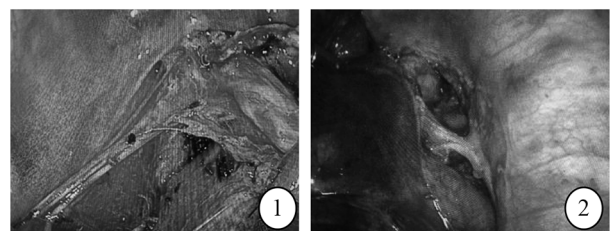


图 1 右上肺癌根治术中保留右迷走神经肺支

图 2 左上肺癌根治术中保留左迷走神经肺支

1.2.4 术后处理: 术后鼓励患者咳嗽、尽早下床活动, 若肺复张良好、无漏气且每天引流量 < 200 mL, 则拔除引流管。术后 1 周内复查评估有无胸水、肺部感染等可引起咳嗽的因素出现。

1.3 手术前后咳嗽的评价: 采用 LCQ-MC 咳嗽量表对患者术前、术后咳嗽情况进行评分。该量表通过生理、心理和社会 3 个维度共 19 道问题来评价患者咳嗽状况, 每题均有 7 个选项 (正向计 1~7 分, 分数越高表示咳嗽症状越轻)。患者在医务人员的指导下, 分别于术前 1 天和术后 2 周复诊时各完成该量表 1 次, 且该指导医师不知患者分组情况。

1.4 统计学方法: 采用 SPSS 18.0 进行统计分析。符合正态分布的计量资料采用均数 \pm 标准差表示, 组间比较采用独立样本 t 检验, 组内手术前后比较采用配对 t 检验; 计数资料采用 χ^2 检验。P < 0.05 为差异有统计学意义。样本量采用 PASS 11.0 进行计算。

2 结果

2.1 手术情况：两组患者均顺利完成手术，无中转开胸、大出血、二次手术。两组患者手术时间、

出血量、淋巴结个数比较，差异均无统计学意义 ($P>0.05$ ，表 2)。

表 2 两组手术情况比较 (n=60)

组别	术后病理 (例)			手术时间 (min, $\bar{x} \pm s$)	出血量 (mL, $\bar{x} \pm s$)	第 7 组淋巴结数目 (枚, $\bar{x} \pm s$)	清扫淋巴结总数 (枚, $\bar{x} \pm s$)	住院时间 (d, $\bar{x} \pm s$)
	鳞癌	腺癌	其他					
传统组	10	48	2	196.7 \pm 38.8	64.3 \pm 47.9	2.9 \pm 1.2	12.5 \pm 4.6	7.4 \pm 1.7
保迷组	11	47	2	196.5 \pm 35.8	52.3 \pm 28.0	3.2 \pm 1.4	11.5 \pm 4.8	7.0 \pm 1.9
t/χ^2 值	$\chi^2=1.487$			$t=0.039$	$t=-1.662$	$t=1.265$	$t=-1.157$	$t=-1.113$
P 值	0.475			0.969	0.100	0.208	0.250	0.268

2.2 术后可引起咳嗽的并发症：传统组术后 2 例中量胸水，3 例肺部感染；保迷组术后 1 例中量胸水，2 例肺部感染，均出现较剧烈咳嗽。胸水患者予胸腔穿刺抽液、肺部感染患者予抗感染治疗后，咳嗽症状均明显减轻。两组并发症发生率差异无统计学意义。

2.3 LCQ-MC 评分：两组患者全部完成量表及随访，两组患者术前生理、心理、社会维度的 LCQ-MC 评分差异均无统计学意义。所有患者术后均出

现咳嗽，各维度的 LCQ-MC 评分均较术前降低，差异具有统计学意义 ($P<0.05$ ，表 3)。为减少因并发症患者引起的结果偏倚，两组分别剔除并发症患者后再次统计分析，结果同样提示差异具有统计学意义。可见，无论依据意向性分析 (intention-to-treat, ITT) 原则还是符合研究方案 (per-protocol, PP) 分析原则，结果均一致认为术后两组间 LCQ-MC 评分差异均有统计学意义 ($P<0.05$ ，表 4)。

表 3 两组手术前、后 LCQ-MC 评分比较 (n=60, 分, $\bar{x} \pm s$)

组别	生理		心理		社会		总分	
	术前	术后	术前	术后	术前	术后	术前	术后
传统组	6.8 \pm 0.4	4.4 \pm 0.6	6.6 \pm 0.4	4.1 \pm 0.5	6.5 \pm 0.4	4.6 \pm 0.4	19.8 \pm 1.1	13.0 \pm 1.1
保迷组	6.8 \pm 0.3	5.4 \pm 0.6	6.5 \pm 0.3	4.7 \pm 0.5	6.4 \pm 0.3	5.2 \pm 0.4	19.7 \pm 0.8	15.3 \pm 1.1
t 值	0.428	10.173	-0.356	7.158	-0.872	8.301	-0.697	12.144
P 值	0.670	0.000	0.723	0.000	0.387	0.000	0.489	0.000

表 4 剔除并发症患者后两组手术后 LCQ-MC 评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	生理	心理	社会	总分
传统组 (n=55)	4.4 \pm 0.6	4.1 \pm 0.5	4.6 \pm 0.4	13.1 \pm 1.1
保迷组 (n=57)	5.4 \pm 0.6	4.6 \pm 0.5	5.2 \pm 0.4	15.2 \pm 1.1
t 值	8.655	5.730	9.001	10.411
P 值	0.000	0.000	0.000	0.000

3 讨论

肺癌根治术后咳嗽被认为是一个复杂、多因素共同作用的结果，对迷走神经肺支的保留能否减轻咳嗽的发生目前仍存在分歧。随着加速康复外科的发展，减少术后咳嗽的发生越来越受到重视，因此，我们注意到迷走神经肺支在该过程中可能起到的作用。

迷走神经肺支包括肺前丛、肺后丛以及可能存

在的高位支。肺后丛较肺前丛数量多且粗大，无血管等结构遮掩，位置表浅，容易暴露^[7]。迷走神经在呼吸系统中具有重要的调节作用，已有报道肺迷走神经分支在术后咳嗽反射、排痰和肺部炎症的免疫防御中起重要作用^[8]。Chen 等^[9]研究认为在右肺癌根治术中隧道式清扫淋巴结可减少术后咳嗽患者的比例，因此，保留肺迷走神经肺支的术式可能减少肺部并发症的发生。考虑迷走神经肺支的解剖学特点，为减少干扰因素，我们选取上叶肺癌根治术，并对肺后丛进行重点保护作为研究方向。

本研究中，两组患者的手术过程基本一致，唯独对迷走神经肺支的操作有所区别。两组手术指标、并发症差异均无统计学意义，说明在上叶肺癌根治术中，对于迷走神经肺支的保护是安全、可行的，并不影响疗效。

LCQ 量表是目前国际上最常用的评估咳嗽及相关生活质量的工具之一,黄佳等^[10]将 LCQ 用于评估右肺癌系统淋巴结清扫术后顽固性咳嗽的研究,并在术后 1 个月的随访中取得良好效果。林嵘嘉等^[11]验证 LCQ-MC 可用于胸腔镜术后患者咳嗽情况的评估,证明信度、效度均较高。我们采用 LCQ-MC 量表对患者术前 1 天、术后 2 周进行评分。术前两组咳嗽评分无明显差异;术后所有患者均出现咳嗽,术后 2 周 LCQ-MC 评分较术前明显降低。可见,上叶肺癌根治术后的咳嗽症状难免发生,且短期内症状较明显,对患者的生理、心理、社会生活方面均有不同程度的影响。两组评分在术后的差异有统计学意义,说明在胸腔镜上叶肺癌根治术中,保留迷走神经肺支手术较传统手术可在一定程度上减轻术后咳嗽的发生。

隆突下淋巴结清扫较为彻底的患者往往会出现持久、顽固的咳嗽^[12],目前认为快速适应性肺牵张的感受器位于隆突下和主支气管周围,由于空腔形成,使得这些感受器暴露在外,外界刺激使之易形成咳嗽反射。有研究认为纵隔脂肪填塞隆突下空腔能够有效减轻术后咳嗽的发生^[10],为减少该因素对实验结果的影响,我们常规彻底清扫第 7、8 组淋巴结,裸化隆突下结构,清扫结束后在空腔适当填塞明胶海绵并用生物蛋白胶喷涂浸润,使之充分贴合,完全消除空腔,最大程度减少对实验的干扰。

我们认为在上叶肺癌根治术中保留迷走神经肺支能够减轻咳嗽发生的机制可能为:最大程度地保留神经丛的结构,使术后余肺的生理功能和术前更相近;对于术后胸腔内解剖结构变异、生理环境改变能够及时适应并做出反应,从而减少不利因素刺激所造成的咳嗽。另外,部分迷走神经食管丛可能与迷走神经肺支交通,因肺后支的保护进而减少了食管丛的损伤,进而减少了因胃-食管反流而引起的咳嗽。

综上所述,在胸腔镜上叶肺癌根治术中保留迷走神经肺支可减轻术后咳嗽,对于患者加速康复具有重要作用,是安全、可行的。

参考文献

- [1] Wu X, Xing H, Chen P, et al. Lymph node dissection is a risk factor for short-term cough after pulmonary resection [J]. *Curr Oncol*, 2022, 29 (1): 294-307.
- [2] 林嵘嘉, 车国卫, 徐志华, 等. 肺癌患者电视胸腔镜手术后咳嗽的影响因素分析: 单中心前瞻性研究 [J]. *中国胸心血管外科临床杂志*, 2017, 24 (10): 748-752.
- [3] Pan L Y, Peng L P, Xu C, et al. Predictive factors of cough after uniportal video-assisted thoracoscopic pulmonary resection [J]. *J Thorac Dis*, 2020, 12 (10): 5958-5969.
- [4] Sawabata N, Maeda H, Takeda S, et al. Persistent cough following pulmonary resection: observational and empiric study of possible causes [J]. *Ann Thorac Surg*, 2005, 79 (1): 289-293.
- [5] Gao Y H, Guan W J, Xu G, et al. Validation of the Mandarin Chinese version of the Leicester Cough Questionnaire in bronchiectasis [J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2014, 18 (12): 1431-1437.
- [6] Zhi X Y, Yu J M, Shi Y K. Chinese guidelines on the diagnosis and treatment of primary lung cancer (2015 version) [J]. *Cancer*, 2015, 121 (Suppl 17): 3165-3181.
- [7] Weijts T J, Ruurda J P, Luyer M D, et al. Topography and extent of pulmonary vagus nerve supply with respect to transthoracic oesophagectomy [J]. *J Anat*, 2015, 227 (4): 431-439.
- [8] Li S, Qi D, Li J N, et al. Vagus nerve stimulation enhances the cholinergic anti-inflammatory pathway to reduce lung injury in acute respiratory distress syndrome via STAT3 [J]. *Cell Death Discov*, 2021, 7 (1): 63.
- [9] Chen S, Huang S, Yu S, et al. The clinical value of a new method of functional lymph node dissection in video-assisted thoracic surgery right non-small cell lung cancer radical resection [J]. *J Thorac Dis*, 2019, 11 (2): 477-487.
- [10] 黄佳, 罗清泉, 申屠阳, 等. 右肺癌系统性清扫淋巴结术后顽固性咳嗽防治方法的探讨 [J]. *中国肺癌杂志*, 2010, 13 (10): 975-979.
- [11] Lin R, Che G. Risk factors of cough in non-small cell lung cancer patients after video-assisted thoracoscopic surgery [J]. *J Thorac Dis*, 2018, 10 (9): 5368-5375.
- [12] Shannon R, Baekey D M, Morris K F, et al. Production of reflex cough by brainstem respiratory networks [J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2004, 17 (6): 369-376.