

肝癌患者冷消融后部分生化指标和前炎症因子的变化

周红桃, 牛立志, 周 亮, 穆 峰, 张长明, 梁 冰, 杨大明, 徐克成

广州复大肿瘤医院实验室, 广东 广州 510300

【摘要】 目的 探讨肝癌患者冷消融前后部分生化指标及前炎症因子的变化。方法 20例不适合手术的肝癌患者接受冷消融治疗, 检测患者术前、术后 1、3、7 d 的血清谷丙转氨酶 (ALT)、谷草转氨酶 (AST)、总胆红素 (TBIL)、肌红蛋白 (My)、肌酐 (Cr)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 和白介素-6 (IL-6) 值, 并进行比较。结果 肝癌患者冷消融术后 1 d 与术前相比, 上述指标均显著升高; 术后 3 d 开始明显降低; 术后 7 d 与术前相比, ALT、AST、My 和 Cr 无显著差异, TBIL、TNF- α 和 IL-6 仍有不同程度升高。结论 肝癌冷消融治疗对肝肾功能的影响及前炎症细胞因子虽为一过性的, 但仍需防止因前炎症细胞因子大量释放导致的副作用。

【关键词】 肝癌; 冷消融; 生化指标; 肿瘤坏死因子- α ; 白介素-6

中图分类号: R 735.7

文献标识码: A

文章编号: 1006-5709(2009)02-0110-03

收稿日期: 2008-08-17

The change of partial biochemical parameters and pro-inflammatory cytokines of hepatic carcinoma patients treated with cryoablation therapy

ZHOU Hongtao, NIU Lizi, ZHOU Liang, MU Feng, ZHANG Changming, LIANG Bing, YANG Daming, XU Kecheng
Department of Laboratory, Guangzhou Fuda Cancer Hospital, Guangzhou 510300, China

【Abstract】 Objective To explore the change of partial biochemistry parameters and pro-inflammatory factors of hepatic cancer patients treated with cryoablation therapy. **Methods** Twenty unsuitable for traditional surgery hepatic cancer patients treated with cryoablation therapy. Serum levels of ALT, AST, TBIL, My, Cr, TNF- α and IL-6 of pre-treatment, 1 d, 3 d and 7 d of post-treatment were tested and analyzed. **Results** All levels of parameters of 1 d-post-treatment were significantly higher than those of pre-treatment, declined notably on 3 d-post-treatment; no significant difference was observed between 1 d-pre-treatment and 7 d-post-treatment in levels of serum ALT, AST, My and Cr, while levels of TNF- α , TBIL and IL-6 of 7 d-post-treatment still remained at higher levels. **Conclusion** Renal function and pro-inflammatory cytokines caused by cryoablation for hepatic cancer patients, but measures still need to prevent adverse reactions occurring caused by too much pro-inflammatory factors releasing.

【Key words】 Hepatic cancer; Cryoablation; Laboratory marker; Tumor necrosis factor- α ; Interleukin-6

冷冻治疗通过低温与微血栓形成导致肿瘤细胞损伤和死亡, 为众多失去手术机会的原发性或继发性肝癌患者提供了类似手术切除的机会。冷冻治疗安全可靠, 并发症发生率低。但仍有少数肝癌患者治疗后出现多器官功能紊乱, 甚至冷休克、弥散性血管内凝血 (DIC) 及肾功能衰竭^[1,2]。与其他器官冷冻相比, 肝脏冷冻后血液中多种细胞因子浓度变化幅度更大, 更易引起非冷冻器官功能紊乱, 这与众多细胞因子在肝脏合成及肝脏含大量的 Kupffer 细胞有关。本研究检测 20 例接受冷冻治疗的肝癌患者。检测治疗前后谷丙转氨酶 (ALT)、谷草转氨酶 (AST)、总胆红素 (TBIL)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素-6、肌红蛋白 (My) 和肌酐 (Cr) 的变化并进行比较, 报告如下。

1 材料与方法

1.1 临床资料

我院 2004 年 6 月 ~ 2005 年 6 月住院

接受冷冻治疗的肝癌患者 20 例, 均经病理确诊, 其中男 16 例, 女 4 例; 年龄 36 ~ 73 岁, 中位年龄 54.6 岁。原发性肝癌 15 例, 继发性肝癌 5 例。乙肝表面抗原 (HBsAg) 阳性 14 例。肝功能分级: Child A 级 4 例, B 级 14 例, C 级 2 例。患者均经胸片、胸腹部 CT 扫描、肝肾功能、KPS 评定以确定是否适合接受冷冻治疗 (患者有多发结节、肿块直径 > 10 cm, 位置不佳, 并患严重器质性疾患的均认为不可接受冷冻治疗)。

1.2 氩氦刀冷消融 患者术前增强 CT 扫描确定肿瘤的大小、形态、位置和数量, 确定氩氦刀推进方向、角度、到达肿块的深度及氩氦刀数量和型号。局麻下, 于穿刺点将氩氦刀插入到预定部位, CT 扫描确定位置后, 启动 Cryocare (美国 Endocare 公司) 冷冻系统, 进行两个冷冻消融循环, 每个循环包括 15 min 冷冻紧跟着 10 min 消融, 要求冰球涵盖范围尽量超过肿块边缘 5 ~ 10 mm, 对于大块、多发肿瘤, 使用多根氩氦刀达到最大程度冰球涵盖肿块目的。

1.3 检测 所有患者于术前、术后 1、3、7 d 采集肘静

第一作者: 周红桃, 硕士, 从事实验室工作

通讯作者: 牛立志, 博士, 主任医师, 从事肿瘤微创治疗工作

脉清晨空腹血 10 mL置于清洁干燥试管中,待血液凝固收缩后,3 000 r/min离心 15 min(离心半径 15 cm),吸取上清液,置于-80℃冻存;血清 TNF-α、IL-6及My均在BD-RAD550型酶标仪上采用酶联免疫吸附双抗体夹心法(ELISA)进行检测,试剂盒由晶美生物工程技术有限公司提供;AST、ALT和TBIL检测用7060生化分析仪常规检测。

1.4 统计学处理 每个项目检测3次,取平均值,采用SPSS 13.1统计软件分析,治疗前后用t检验。P<

表1 20例肝癌患者冷消融治疗前后ALT、AST、TBIL、My、Cr、TNF-α和IL-6的变化($\bar{x} \pm s$)

	ALT (U/L)	AST (U/L)	TBIL (μmol/L)	My (ng/mL)	Cr (μmol/L)	TNF-α (pg/mL)	IL-6 (pg/mL)
术前	49.2±17.1	47.8±16.5	16.4±7.9	46.4±8.9	69.3±14.7	351.6±114.6	12.3±10.3
术后1d	690.4±197.5 [#]	630.3±181.2 [#]	48.7±19.1 [#]	286.7±132.5 [#]	83.4±15.8 [#]	1276.6±313.8 [#]	218.4±97.6 [#]
术后3d	124.1±52.4 [#]	111.7±42.9 [#]	33.2±16.2 [#]	48.3±11.7	79.9±15.1 [#]	762.8±267.1 [#]	146.3±67.8 [#]
术后7d	52.2±19.6	48.8±18.7	24.4±9.5 [#]	47.2±10.2	71.2±15.5	572.7±174.5 [#]	35.7±15.7 [#]

与治疗前比较, #P<0.01 * P<0.05

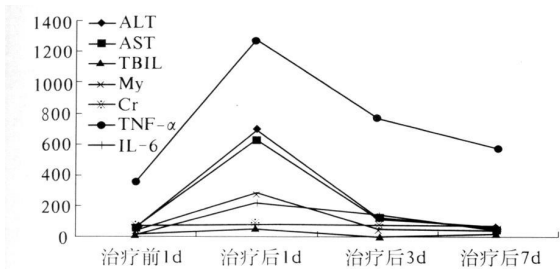


图1 参数变化

Fig 1 Parameters mutation

3 讨论

氩氦刀冷冻技术目前已广泛应用于实体肿瘤的治疗,治疗的病种从前列腺癌扩展到肝、肺、肾、乳腺、子宫、卵巢、骨、皮肤与各种软组织的良恶性肿瘤,其治疗的有效性与安全性已得到专业人士的接受和认可^[3]。在冷冻初期(温度-4~-21℃),细胞外冰晶形成,细胞内渗透压上升、细胞内脱水,细胞膜和细胞器因此而损伤。当温度进一步降低时,细胞内冰晶形成,细胞器如线粒体和内质网发生不可逆性损伤,最后导致细胞死亡。复温时,细胞内小冰晶融合成大冰晶,细胞外间隙冰晶溶解,成为低渗状态,水再进入细胞,引起细胞肿胀,导致细胞膜破坏。冷冻还可导致血管收缩,血流减缓,血小板凝聚,微血栓形成,组织缺血缺氧,引起靶细胞损伤死亡^[3]。本组20例行双循环冷冻-复温的肝癌冷冻患者,术后1d的ALT和AST分别升高到术前的14倍和13倍,但术后3d的ALT和AST则降低到术前的2.5倍和2.3倍,术后7d与术前相比均无显著差异,显示肝脏冷消融为一过性损伤,这一结果与已有的报道相一致^[4-6]。TBIL同样在术后1d显著升

0.05有统计学意义。

2 结果

20例患者均接受肝脏冷消融手术,无患者因冷冻治疗死亡。血清ALT、AST、TBIL、My、Cr、TNF-α和IL-6治疗前后变化见表1。所有检测指标冷冻后1天与冷冻前比较,均显著升高(P均<0.01),术后3天开始降低;术后7天,ALT、AST、My和Cr与前比较无显著差异,但TBIL、TNF-α和IL-6仍显著高于术前1天。

高,术后3d开始下降,但术后7d与术前相比增幅仍高达50%左右。这是由于胆管不同于大血管能抵抗冷冻治疗所致的损伤,导致大小胆管受损,管道狭窄闭锁,胆汁引流不畅所致。

肝脏作为体内重要的合成代谢器官,含有大量的肝巨噬细胞。肝细胞损伤、坏死或败血症时,Kupffer细胞会释放出大量的包括TNF-α、IL-6等在内的多种细胞因子^[7-9]。研究显示小鼠肝脏冷消融后,NF-κB基因活化,导致包括TNF-α、IL-6等在内的多种细胞因子合成增多,引发所谓的瀑布效应,致使脏器结构和功能受损^[10-11]。TNF-α和IL-6属于前炎症细胞因子,介导炎症反应,浓度在一定范围内时,不会产生严重后果。但若肝脏冷冻体积过大、时间过长,血液中TNF-α和IL-6等细胞因子浓度过高,会导致多器官功能紊乱,引发冷休克、肾功能衰竭、肺功能障碍和血小板耗竭等,甚至危及患者生命^[12-13]。本组20例肝癌患者冷冻后,TNF-α和IL-6均在术后1d显著升高,升高的幅度分别达到术前的3.6倍和17.8倍,术后3d下降,但在术后7d仍显著高于术前,分别为术前的1.6倍和2.9倍,显示肝脏冷消融后存在炎症反应,且升高幅度大,时间长,有诱发多脏器功能紊乱的潜在风险,因而对于肝脏冷冻要限制冷冻范围及冷冻时间。本组患者术后肌红蛋白和肌酐均在术后1d显著升高,其中肌红蛋白升高幅度大,达到术前的6.2倍,虽然术后3d则基本恢复正常,但肌红蛋白术后1d平均升高幅度大,因而对于有肾功能障碍、巨大或多发的肝癌患者,要考虑采取分次冷冻,降低一次冷冻范围及时间,采取利尿、补足血容量和应用多巴胺扩张肾血管等措施,降低肌红蛋白水平可能导致的肾小管坏死风险。肝脏

冷冻后肌红蛋白和肌酐升高,可能与肝脏冷冻后众多细胞因子释放,导致骨骼肌肌膜和横纹肌溶解损伤有关^[14]。

总的来说,肝癌冷消融安全可靠,肝肾功能、肌红蛋白及炎症因子均为一过性升高,但仍需控制冷冻时间及冷冻范围,采取相应措施以降低并发症的发生率。

参考文献

[1] Weaver ML, Atkinson D, Zemel R. Hepatic cryosurgery in treating colorectal metastases [J]. Cancer 1995, 76(2): 210-214.
[2] Seifert JK, Morris DL. World survey on the complications of hepatic and prostate cryotherapy [J]. World J Surg 1999, 23(2): 109-114.
[3] Xu KC, Niu LZ. Tumor Cryotherapy [M]. Shanghai: Shanghai Technology and Education Publishing Corporation, 2007: 82-105.
徐克成, 牛立志, 主编. 肿瘤冷冻治疗学 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2007: 82-105.
[4] Goodie DB, Horton MD, Morris RW, et al. Anaesthetic experience with cryotherapy for treatment of hepatic malignancy [J]. Anaesthesia 1992, 20(4): 491-496.
[5] Shafir M, Shapiro R, Sung M, et al. Cryoablation of unresectable malignant liver tumors [J]. Am J Surg 1996, 171(1): 27-31.
[6] Zhou XD, Tang ZY, Yu YQ, et al. Clinical evaluation of cryosurgery in the treatment of primary liver cancer. Report of 60 cases [J]. Cancer

ex 1988, 61(9): 1889-1892.
[7] Wang P, Ba ZF, Chaudry IH. Mechanism of hepatocellular dysfunction during early sepsis. Key role of increased gene expression and release of pro inflammatory cytokines tumor necrosis factor and interleukin-6 [J]. Arch Surg 1997, 132(4): 364-369.
[8] Wang LQ, Ding JW, Persson BG, et al. Enhanced Kupffer cell activity after repeated hepatic arterial ischemia in an experimental model [J]. Br J Surg 1994, 81(12): 1775-1778.
[9] Jiang J, Bahrami S, Leichterfried G, et al. Kinetics of endotoxin and tumor necrosis factor in portal and systemic circulation after hemorrhagic shock in rats [J]. Ann Surg 1995, 221(1): 100-106.
[10] Blackwell TS, Christian JW. The role of nuclear factor-kappa B in cytokine gene regulation [J]. Am J Respir Cell Mol Biol 1997, 17(1): 3-9.
[11] Blackwell TS, Debelak JP, Venkatakrishnan A, et al. Acute lung injury after hepatic cryoablation: correlation with NF-kappa B activation and cytokine production [J]. Surgery, 1999, 126(3): 518-526.
[12] Tracey KJ, Fong Y, Hesse DG, et al. Anticachection/TNF monoclonal antibodies prevent septic shock during lethal bacteremia [J]. Nature 1987, 330(6149): 662-664.
[13] Nathan C, Sporn M. Cytokines in context [J]. J Cell Biol 1991, 113(5): 981-986.
[14] Knochel JP. Mechanisms of rhabdomyolysis [J]. Curr Opin Rheumatol 1993, 5(6): 725-731.

(上接第 109 页)

肠化生 (I 型) 和不完全型肠化生 (II 型和 III 型)。对于后者, 如果柱状上皮细胞分泌中性黏液和酸性唾液酸黏液为 II 型肠化, 如果主要分泌酸性硫酸黏液则为 III 型肠化 (PAS 染色为蓝色)。一般认为, 不完全型、特别是含硫酸黏液者具有较高的癌变潜能^[4]。本例患者为 III 型肠化, 说明有较高的癌变潜能。

BE 上皮的消退需要化生上皮的再损伤, 且伴随无酸环境下上皮细胞愈合^[5]。我们前期的研究结果表明, 与氩等离子凝固术、射频消融术和内镜下黏膜切除术等方法相比, 内镜热极治疗技术是治疗 BE 的一种行之有效的方^[1]。

我们的体会: ① 虽然 BE 发病率低^[6], 但要重视其临床表现和内镜下特征; ② 怀疑为 BE 时, 应积极应用色素内镜检查技术和组织化学染色技术; ③ 若确诊为 BE, 尤其是肠化型, 应积极对其进行内镜下热极治疗; ④ 重视随访。

参考文献

[1] Zhang RG, Fang DC, Guo XK, et al. Clinical observation from Barrett's esophagus treatment by combining heat probe thermocoagulation with proton pump inhibitor [J]. Chin J Gastroenterol Hepatol 2008, 17(5): 370-371.
张汝钢, 房殿春, 郭先科, 等. 内镜热极技术联用抑酸剂治疗 Barrett's 食管^[1]的临床观察 [J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2008, 17(5): 370-371.
[2] Diagnosis and treatment consensus of Barrett's esophagus (2005) [J]. Chin J Gastroenterol Hepatol 2006, 15(1): 80-81.

中华医学会消化病学分会 (房殿春, 许国铭, 赵晶京, 执笔). Barrett 食管诊治共识 (2005 重庆草案) [J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2006, 15(1): 80-81.
[3] Fan YJ, Wang LD, Liu B. Advance in diagnosis of Barrett esophagus with methylene blue chromoendoscopy [J]. Chin J Cancer Prev Treat 2006, 13(23): 1831-1834.
樊宇靖, 王立东, 刘宾. 亚甲蓝染色内镜诊断 Barrett 食管的研究进展 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2006, 13(23): 1831-1834.
[4] Zhang RG, Fang DC, Zhong HX, et al. The prevalence, endoscopic and pathological characteristics of Barrett's esophagus in Luoyang [J]. Chin J Gastroenterol Hepatol 2007, 16(6): 519-521.
张汝钢, 房殿春, 钟汉馨, 等. 洛阳地区 Barrett's 食管的发病情况、内镜和病理学特点 [J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2007, 16(6): 519-521.
[5] Chen W, Huang ZH, Zhou XG, et al. Efficacy of Argon plasma coagulation with nabepazole therapy for Barrett esophagus [J]. Applied J General Practice 2007, 4(5): 344-345.
陈伟, 黄中华, 周旋光, 等. 氩离子凝固术联合雷贝拉唑治疗 Barrett 食管疗效观察 [J]. 实用全科医学, 2007, 4(5): 344-345.
[6] Chen X, Zhu LR, Hou XH. Meta analysis of 4132 cases of Barrett's esophagus in China [J]. Chin J Gastroenterol Hepatol 2008, 17(2): 102-105.
陈霞, 朱良如, 侯晓华. 中国人 Barrett 食管临床特点分析 [J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2008, 17(2): 102-105.