

胞瘤、恶性嗜铬细胞瘤、双侧或多发性嗜铬细胞瘤、复发性嗜铬细胞瘤、家族性嗜铬细胞瘤即多发性内分泌腺瘤,临床表现:高血压,伴有剧烈头痛、心悸、大汗三联征及心脑血管等脏器损害或代谢紊乱的综合征。嗜铬细胞瘤还可以表现为:无症状嗜铬细胞瘤、静止型嗜铬细胞瘤、小儿嗜铬细胞瘤,静止型嗜铬细胞瘤无症状,手术中由于受到刺激,引起儿茶酚胺大量分泌致血压骤升、心率加快、心律失常甚至心衰^[4],该例手术前主要临床症状是腹部肿块,不伴腹痛、头晕等不适;但手术中,在麻醉诱导或手术探查诊断不明的肿块时,收缩压升高达 230 mmHg,出现高血压危象。

2. 诊断

异位嗜铬细胞瘤诊断包括定性、定位诊断,定性诊断包括尿儿茶酚胺、尿 VMA (代谢终产物,香草扁桃酸)及代谢中间产物(尿 3-甲氧基肾上腺素, MN)的检测,有文献报导 24 h 尿中的儿茶酚胺代谢产物诊断嗜铬细胞瘤的敏感性和特异性分别是 77%和 93%,定位诊断:包括 B 超、CT、MRI、碘¹³¹-MIBG 等,其中碘¹³¹-MIBG 对嗜铬细胞瘤诊断的灵敏性和特异性很高,具有功能和解剖双重意义^[5]。

3. 治疗

手术切除是唯一有效的治疗方法^[6]。隐匿性嗜铬细胞瘤死亡率可高达 43%,主要与术前未明确诊断及未能及时控制高血压危象有关。麻醉的关键是高血压危象、严重低血压、心律失常的预防和处理,当收缩压高于 225 mmHg 持续 1 min 即可视为高血压危象。本例患者手术前无高血压表现,全麻

后行剖腹探查,术中探查肿块时,血压最高达 230 mmHg,使用降压、扩容及升压序贯处理后,手术顺利进行,术后 ICU 检测,血压平稳,此病例中,在手术开始阶段及时发现病情,迅速建立多条通道,使用各种药物维持生命体征,使患者在平稳的状态下进行手术。

参考文献

- 1 Birrenbach T, Stanga Z, Cottagnoud P, et al. Unexpected metastatic pheochromocytoma – an unusual presentation. Eur J Intern Med, 2008;19:60–62.
- 2 Perlmutter AE, Livengood R, Zaslau S, et al. Periprostatic pheochromocytoma. Urology, 2005;66:194.
- 3 栾小军. 其他类型的嗜铬细胞瘤. 见:叶章群. 肾上腺疾病. 北京:人民卫生出版社, 1997:191–199.
- 4 何瑶, 范华迪, 何建, 等. 嗜铬细胞瘤 45 例临床分析. 中国基层医学, 1998;5:196–197.
- 5 Shapiro B, Sisson JC, Eyre P, et al. ¹³¹I-MIBG—a new agent in diagnosis and treatment of pheochromocytoma. Cardiology, 1985;72 (Suppl 1):137–142.
- 6 吴阶平, 顾六方, 郭应禄, 等. 吴阶平泌尿外科学. 济南:山东科技出版社, 2004:1682–1690.

(收稿日期 2009–10–22)

(本文编辑:何美蓉)

·病例报告·

肝转移瘤冷冻治疗后“冷休克”3 例报告

牛立志 徐克强 梁冰 王峰 周亮 左建生 徐克成

氩氦冷冻消融技术是一种新的肿瘤微创疗法,目前已广泛应用于肿瘤的治疗^[1,2]。作为进展性肿瘤的姑息治疗,对改善症状、提高生活质量起到了良好的效果。冷冻疗法的安全性已得到普遍认同,其并发症主要是一过性的出血、发热、局部疼痛及生化异常等,严重并发症很少发生,其中“冷休克”是冷冻治疗最严重的并发症^[1–3]。目前对“冷休克”的发生仅有一项世界性调查报告但缺乏详细临床资料^[3],我院自 2001 年开展肿瘤冷冻治疗以来,发生 3 例“冷休克”病例,均出现于转移性肝癌大范围冷冻治疗后,经积极治疗其中 2 例恢复,1 例死于呼吸衰竭。现报告如下。

一、病例报告

作者单位 510305 广州市赤岗聚德中路 91 号中国科学院广州生物医药与健康研究院附属复大医院

1. 男, 50 岁, 直肠癌术后 26 个月, 肝转移癌手术 15 个月, 射频治疗 7 个月, CT 复查见肝右后叶多发转移。术前 ALT 72 U/L, AST 57 U/L, 余检查结果正常。在 B 超引导下对其 4 个转移癌(最大 35 × 20 mm, 最小 20 × 15 mm)行冷冻治疗, 共 6 支直径 2 mm 氩氦冷冻探针, 依次行 2 个冷冻(15 min)–复温(5 min)循环, 冷冻温度–130 °C ~ –170 °C。术后未出现低血压及发热, 第 1 d 血小板(PLT)从术前 135 × 10⁹/L 降到 39 × 10⁹/L, 肌酐(Crea)326 μmol/L, ALT 2 130 U/L, AST 2 570 U/L, 总胆红素(TBIL)正常, 凝血四项(凝血酶时间[TT]、凝血酶原时间[PT]、活化部分凝血活酶时间[APTT]和纤维蛋白原[Fib])正常, 血气分析 PO₂ 65 mmHg, 术后 24 h 尿量 300 ml; 第 2 d PLT 降至 19 × 10⁹/L, Crea 升至 552 μmol/L, PO₂ 68 mmHg; 第 3 d 右侧腹壁出现直径 > 20 cm 皮下淤斑, Crea 升至 709 μmol/L, ALT 634 U/L, AST 255 U/L, TBIL 基

本正常 PO_2 89 mmHg, 凝血四项正常。此后淤斑未再扩大, 但 Crea 渐升, 至第 6 d 达 $959 \mu\text{mol/L}$, 经积极治疗后第 14 d 各项指标基本恢复正常。

2. 女, 70 岁, 左乳腺癌根治术后内分泌治疗 6 年余, 肝转移瘤 1 年。入院前 2 周曾行肝动脉灌注及门静脉置管化疗 (吡柔比星 + 诺维本 + 氟铁龙)。术前血、生化检验正常, 在 B 超及 CT 引导下, 对其肝脏 10 个转移癌 (最大 $57 \times 50 \text{ mm}$, 小者 $25 \times 20 \text{ mm}$) 进行冷冻, 共 10 支直径 2 mm 探针, 过程同上。术后体温、血压正常, 第 1 d PLT 从术前 $117 \times 10^9/\text{L}$ 降到 $36 \times 10^9/\text{L}$, Crea $197 \mu\text{mol/L}$, ALT 2094 U/L , AST 5260 U/L , TBIL 正常, PT 延长 8.5", 纤维蛋白原 0.97 g/L (正常 $2 \sim 4.5 \text{ g/L}$), 血气分析 pH 7.31, PO_2 100 mmHg, 术后 24 h 尿量 222 ml, 即予床边透析, 透析后肾功能接近正常, 第 2 d PLT 降至 $26 \times 10^9/\text{L}$, Crea 升至 $383 \mu\text{mol/L}$, PT 延长 2.6", ALT 993 U/L, AST 2870 U/L, TBIL 基本正常, 血气分析 pH 7.37, PO_2 61 mmHg, 24h 尿量 34 ml, 第 3 d PLT $15 \times 10^9/\text{L}$, 凝血四项正常, 第 4 d PLT $34 \times 10^9/\text{L}$, Crea $390 \mu\text{mol/L}$, 24 h 尿量 11 ml, 经再次床边透析后转外院 (后死于呼吸衰竭)。

3. 男, 57 岁, 右眼黑色素瘤术后 12 年, 肝转移瘤 3 年, 中药治疗无效。术前血、生化检验正常。在 B 超引导下对肝左叶及右前、后叶 8 个转移瘤 (最大 2 个 $64 \times 53 \text{ mm}$ 及 $53 \times 50 \text{ mm}$) 行冷冻治疗, 共用 12 支直径 2 mm 氩氦探针, 过程同前。术后体温、血压正常, 第 1 d PLT 从术前 $139 \times 10^9/\text{L}$ 降到 $86 \times 10^9/\text{L}$, Crea $205 \mu\text{mol/L}$, ALT 297 U/L, AST 346 U/L, TBIL 正常, PT 正常, 血气分析 PO_2 86 mmHg, 术后 20 h 尿量 180 ml; 术后第 3 d PLT 降到 $5 \times 10^9/\text{L}$, Crea $286 \mu\text{mol/L}$, PO_2 66 mmHg, PT 延长 (超出测定范围), 右季肋区出现 $8 \times 10 \text{ cm}$ 皮下淤斑, 尿量正常, 第 4 d 上述淤斑扩大, 且右腹壁腹股沟见 2 处 $4 \times 6 \text{ cm}$ 淤斑, 第 6 d 淤斑继续扩大, 出现血性胸腹水, PLT $68 \times 10^9/\text{L}$, Crea $196 \mu\text{mol/L}$, PT 正常, 经积极治疗后第 9 d 各项指标基本恢复正常。此后 27 个月内分别进行的 3 次肝转移瘤小范围冷冻治疗, 均未出现明显并发症。

二、讨论

目前对“冷休克”尚无明确定义, 一般将冷冻治疗后出现的多器官功能衰竭、严重的凝血机制障碍包括弥漫性血管内凝血 (DIC) 等统称为“冷休克现象 (cryoshock phenomenon)”^[2-4]。其临床表现与内毒素性休克相似但无败血症 (血培养及细菌性炎症) 证据, 临床上不一定有血压下降^[3], 此与严重低温 (寒冷) 状态下出现的反应性血压下降不同。本院发生的 3 例均为肝转移瘤患者, 第 1 例为 50 岁男性直肠癌肝多发转移, 经 6 支冷冻探针、2 个冷冻/复温循环治疗, 术后出现血 Crea 升高, 少尿, PO_2 降低, ALT、AST 升高而 TBIL 正常, PLT 下降、皮下出血, 经 14 d 治疗后基本恢复, 第 2 例为 70 岁女性乳腺癌肝多发转移, 术前曾行化疗, 经 10 支冷冻探针、2 个冷冻/复温循环治疗, 术后出现血 Crea 升高, 少尿, PLT 下降, 凝血机制障碍及 ALT 和 AST 升高, TBIL 正常, 后出现 PO_2 下降, 需透析治疗, 最后死于呼吸衰竭, 第 3 例为 57 岁男性黑色素瘤肝多发转移, 共用 12 支探针、2 个冷冻/复温循环治疗, 术后血 Crea 升高, 少尿, ALT、AST 升高, TBIL 正常, PLT 下

降、凝血机制障碍并皮下出血, PO_2 下降, 经 9 d 治疗后基本恢复, 此后曾 3 次行小范围肝转移瘤冷冻治疗, 均未发生明显并发症。此 3 例临床上均有 PLT 减少、凝血机制障碍、急性肾功能衰竭及血氧分压降低, 均符合前述“冷休克现象”的判断标准。

迄今一项最大的“冷休克”发生率调查来自 1999 年 Seifert 等^[5]的报告, 他们共调查了全世界开展肝脏冷冻治疗的 72 个中心, 结果 17 个中心的 21/2173 病人观察到急性肾功能衰竭 (ARF)、急性呼吸窘迫综合征 (ARDS)、DIC、PLT 减少、肝功能衰竭及低血压等器官 (或多器官) 功能损害的现象, “冷休克”发生率约 1%, 但并未说明肝脏肿瘤的类型。另外, Weaver 等^[6]在 47 例结肠癌肝转移的冷冻治疗中, 曾描述过 2 例 (4%) 在其较大病灶冷冻后出现严重凝血机制障碍, 最终导致多器官功能衰竭而死亡。在这组病例中肝转移瘤数平均 3 个 (1~12 个), 但未指明这 2 例的具体情况。Jungraithmayr 等^[6]在 19 例病人冷冻中, 有 1 例 (5%) 经 6 个转移灶冷冻后出现败血症样血液动力学异常及一过性 ARF, 需持续透析。国内也有个案报告肺癌冷冻治疗后出现纯粹的低血压性休克并称之为“冷休克”^[7]。本文报告的 3 例占本院肝肿瘤冷冻治疗的 0.3% (3/935)。

“冷休克”的发生机制尚未明确, 可能与冷冻后炎性细胞因子如 TNF- α 、IL-6 等释放增加有关^[4,8-14], 炎性介质的合成和释放主要由核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 调控。由于肝脏中的 Kupffer 细胞是体内数量最多的巨噬细胞, 在损伤时可成为一个重要的介质释放场所^[4,8], 研究也提示细胞因子释放与 Kupffer 细胞有关, 术后血清 AST 水平与 IL-6、TNF- α 升高呈正相关^[4,9]。肝脏消融部分立即切除后, 动物肝或肺组织中未见 NF- κ B 的激活及炎性浸润, 但切除前经 15 min 复温的动物肺组织中有炎性细胞的浸润^[4], 可能复温时可溶性介质更易于释放入血, 而导致多器官损伤。研究也发现, 35% 肝脏体积冷冻后在残余肝、肺及肾组织中均存在 NF- κ B 的激活, 提示冷冻后组织中 NF- κ B 的激活及依赖 NF- κ B 的细胞因子的释放可引起多系统损害^[4,10-11]。Glasgow 等^[12]证实肝脏损伤后 2h 即可在血清中测出 IL-1, 后者可刺激 Kupffer 细胞产生 IL-6 和 TNF, 直接参与炎症发生过程。此外, 绵羊 35% 肝脏体积冷冻后平均肺动脉压及肺淋巴血浆蛋白清除增加, 此与内毒素血症动物模型的变化相似^[13], 而冷冻治疗时动物对内毒素极为敏感, 冷冻的同时给予 LPS (细菌脂多糖) 可激发强烈的炎症反应, 导致该组大多数动物死亡, 这一过程类似与临床上的“冷休克”^[14]。

PLT 减少是“冷休克”的常见现象。肝脏冷冻后几乎均引起 PLT 减少, 而同样的情况在肺肿瘤冷冻后极少出现, 因此“冷休克”的发生可能与 PLT 减少有密切关系。研究表明, 术后 AST 的水平与 PLT 计数呈负相关, ALT、AST 升高又与非瘤肝组织受损有关, 因此, PLT 减少程度主要与肝实质损伤程度相关^[4,15]。但 PLT 减少的机制尚不完全清楚, 可能与全身炎症反应有关或冷冻区域对 PLT 的聚集及隔离 (aggregation and sequestration) 有关^[16,17]。Pistorius 等^[17]应用 ¹¹¹In 标记 PLT 全身闪烁扫描发现, 冷冻治疗后 PLT 平均寿命明显缩短, 肝

脏冷冻区域 PLT 积聚量是肝内非冷冻区域的 10 倍,因此,肝内冷冻区域大量捕获(trapping)及破坏增加可能是肝脏冷冻治疗后 PLT 减少的主要原因。如前所述,冷冻治疗后引起 TNF- α 等炎性细胞因子的大量释放,而 TNF- α 可影响 PLT 寿命而致 PLT 减少,并可直接激活小鼠的 PLT 凋亡蛋白酶,引起 PLT 破碎及减少^[18]。

本文仅报告 3 例“冷休克”病例,但其共同特征均发生于肝脏肿瘤冷冻治疗后,且冷冻肝组织范围较大、多探针(>6)冷冻、2 次冷冻/复温循环等,而这些正是影响“冷休克”发生的主要因素^[16,19-21]。各家报道的“冷休克”发生率不同可能也与此有关。随着对冷冻治疗影响因素的认识不断深入,近几年我们主要通过控制冷冻范围及减少肿瘤血供等措施,使“冷休克”得到了有效地预防和控制。但临床上对合并肝硬化的肝癌病人,尤其是存在可疑内毒素血症者,进行冷冻治疗时仍应特别警惕“冷休克”的发生。

参考文献

- 1 徐克成,牛立志. 肿瘤冷冻治疗学. 上海: 上海科技教育出版社, 2007:1-9, 99-105.
- 2 Gage AA, Baust JG. Cryosurgery for tumors - a clinical overview. Technol Cancer Res Treat, 2004,3:187-199.
- 3 Seifert JK, Morris DL. World survey on the complications of hepatic and prostate cryotherapy. World J Surg, 1999,23:109-114.
- 4 Chapman WC, Debelak JP, Wright Pinson C, et al. Hepatic cryoablation, but not radiofrequency ablation, results in lung inflammation. Ann Surg, 2000,231:752-761.
- 5 Weaver ML, Atkinson D, Zemel R. Hepatic cryosurgery in treating colorectal metastases. Cancer, 1995,76:210-214.
- 6 Junggraithmayr W, Burger D, Olschewski M, et al. Cryoablation of malignant liver tumors: results of a single center study. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2005,4:554-560.
- 7 韩英男,董振阳,丁新民,等. 氩氦刀治疗肺癌出现冷休克 1 例. 海军总医院学报, 2007,20:190-191.
- 8 Osada S, Imai H, Tomita H, et al. Serum cytokine levels in response to hepatic cryoablation. J Surg Oncol, 2007,95:491-498.
- 9 Wang LQ, Ding JW, Persson BG, et al. Enhanced Kupffer cell activity after repeated hepatic arterial ischaemia in an experimental model. Br J Surg, 1994,81:1775-1778.
- 10 Sadikot RT, Wudel LJ, Jansen DE, et al. Hepatic cryoablation-in-

duced multisystem injury: bioluminescent detection of NF- κ B activation in a transgenic mouse model. J Gastrointest Surg, 2002,6: 264-270.

- 11 Wudel LJ Jr, Allos TM, Washington MK, et al. Multi-organ inflammation after hepatic cryoablation in BALB/c mice. J Surg Res, 2003,112:131-137.
- 12 Glasgow SC, Ramachandran S, Csontos KA, et al. Interleukin-1 is prominent in the early pulmonary inflammatory response after hepatic injury. Surgery, 2005,138:64-70.
- 13 Chapman WC, Debelak JP, Blackwell TS, et al. Hepatic cryoablation-induced acute lung injury: pulmonary hemodynamic and permeability effects in a sheep model. Arch Surg, 2000,135:667-673.
- 14 Joosten JJ, van Muijen GN, Wobbes T, et al. Cryosurgery of tumor tissue causes endotoxin tolerance through an inflammatory response. Anticancer Res, 2003,23:427-432.
- 15 Nair RT, Silverman SG, Tuncali K, et al. Biochemical and hematologic alterations following percutaneous cryoablation of liver tumors: experience in 48 procedures. Radiology, 2008,248:303-311.
- 16 Cozzi PJ, Stewart GJ, Morris DL. Thrombocytopenia after hepatic cryotherapy for colorectal metastases: correlates with hepatocellular injury. World J Surg, 1994,18:774-777.
- 17 Pistorius GA, Alexander C, Krisch CM, et al. Local platelet trapping as the cause of thrombocytopenia after hepatic cryotherapy. World J Surg, 2005,29:657-660.
- 18 Piguet PF, Vesin C, Da Kan C. Activation of platelet caspases by TNF and its consequences for kinetics. Cytokine, 2002,18:222-230.
- 19 Stewart GJ, Preketes A, Horton M, et al. Hepatic cryotherapy: double-freeze cycles achieve greater hepatocellular injury in man. Cryobiology, 1995,32:215-219.
- 20 Seifert JK, Stewart GJ, Hewitt PM, et al. Interleukin-6 and tumor necrosis factor- α levels following hepatic cryotherapy: association with volume and duration of freezing. World J Surg, 1999,23: 1019-1026.
- 21 Seifert JK, France MP, Zhao J, et al. Large volume hepatic freezing: association with significant release of the cytokines interleukin-6 and tumor necrosis factor α in a rat model. World J Surg, 2002,26: 1333-1341.

(收稿日期 2009-12-28)

(本文编辑 程天明)

引言的写作

引言作为论文的开场白,应以简短的篇幅(一般不超过 200 字)介绍论文的写作背景和目的,以及相关领域内前人所做的工作和研究的概况,说明该研究与前人工作的关系,目前研究的热点、存在的问题及作者工作的意义,引出本文的主题给读者以引导。引言也可点明本文的理论依据、实验基础和研究方法,简单阐述其研究内容;三言两语预言该研究的结果、意义和前景,但不必展开讨论。

现代消化及介入诊疗编辑部