

肝肿瘤经皮冷冻术后血小板减少的相关因素及治疗

方刚, 曾健滢, 施娟娟, 姚飞, 汪媛, 陈继冰[△], 李家亮, 穆峰, 牛立志, 徐克成

广州复大医疗股份有限公司复大肿瘤医院中心实验室(广州 510665)

【摘要】 目的 探讨肝肿瘤经皮冷冻术后发生血小板减少的相关因素并对治疗手段进行评价。**方法** 回顾性分析 372 例行肝肿瘤经皮冷冻术患者术后血小板减少的情况,对肿瘤消融直径、血小板减少的发生率、术前血小板计数和血小板最大减少值的相关性进行线性回归分析。**结果** 全部患者冷冻术均顺利完成,术后未出现严重并发症。372 例患者共施行肝肿瘤经皮冷冻术 525 次。术后发生血小板减少症 96 例(18.3%)。患者血小板计数最大减少值为 $[41.0(10.0, 82.6)] \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 。冷冻术前血小板计数与术后血小板减少症的发生率呈负相关($P=0.0332$)。术前血小板水平范围为 $(350 \sim 650) \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 的患者术后血小板最大减少值较高。肿瘤消融直径与术后血小板减少症的发生率、血小板最大减少值和术前血小板计数均无相关($P=0.3471$ 、 $P=0.2933$ 和 $P=0.5188$)。轻微血小板减少症的患者可在术后 6 d 自行缓解或恢复,严重血小板减少症的患者经重组人白细胞介素-11(rhIL-11)治疗 7 d 后恢复。**结论** 经皮冷冻治疗肝脏肿瘤会引起血小板减少。术前血小板水平较低的患者在冷冻术后血小板减少症的发生率较高。rhIL-11 对治疗肝肿瘤冷冻术后严重血小板减少有效。

【关键词】 肝脏肿瘤冷冻;血小板减少症;血小板

我国是原发性肝癌高发的国家,肝癌病死率居恶性肿瘤的第 2 位^[1]。近年来,微创外科和肿瘤局部治疗的兴起为肝癌治疗开辟了新方向。其中,氩氦刀冷冻治疗具有微创,对肝脏功能影响小,对大血管损伤轻微,可在 CT 监视下精确消融以及可激活抗肿瘤免疫,增强机体免疫力及延长生存期等优点,已经逐渐成为无法切除的中晚期肝癌一种治疗选择^[2-3]。然而,肝肿瘤冷冻消融术后,约 40% 的患者会发生术后并发症,如肝实质裂开、出血、冷休克、胆瘘和肝脓肿,并由于冷冻损伤区周边血小板大量凝集和破碎可能引起血小板减少^[4-8]。有研究显示,消融组织容量^[8-9]、冻融循环数以及冷冻探针个数^[10]与血小板降低相关。然而关于肝肿瘤冷冻术后血小板变化的大样本研究未见报道。因此,本研究对 372 例肝肿瘤冷冻术后患者血小板变化进行初步探讨,探讨血小板计数、血小板减少的发生率与肿瘤消融直径的相关性,同时探讨重组人白细胞介素-11(recombinant human interleukin-11, rhIL-11)治疗冷冻术后血小板减少的疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究由复大肿瘤医院发起,并通过独立伦理委员会批准。入组标准:(1)治疗前 KPS 评分 ≥ 70 ;(2)血小板计数 $\geq 100 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 、白细胞计数 $\geq 3 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 、嗜中性粒细胞计数 $\geq 2 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 和血红蛋白含量 $\geq 90 g/L$;(3)前凝血酶国际标准化比值 ≥ 1.5 ;(4)肝脏肿瘤没有侵袭胆囊、膈肌和大血管;

(5)无Ⅲ级高血压、严重冠状动脉疾病、骨髓抑制、呼吸系统疾病以及急性慢性感染;(6)肝功能中,胆红素 $< 30 \mu mol/L$,转氨酶 $< 60 U/L$,Child-Pugh 分级为 A 或 B;(7)肾功能中,血清肌酐 $< 130 \mu mol/L$,血清尿素 $< 10 mmol/L$;(8)肝脏有单一肿瘤。

纳入 2008 年 1 月到 2012 年 7 月行肝肿瘤冷冻消融术中的患者 372 例。其中男 197 例,女 175 例。年龄 29~75 岁,平均 (53 ± 12) 岁。国内患者 245 例,东南亚其他国家患者 127 例。其中在肝冷冻术前曾经接受手术切除治疗 116 例,曾经接受全身性化疗 194 例。肿瘤最大径范围在 $< 6 cm$ 、 $6 \sim 10 cm$ 和 $> 10 cm$ 的患者分别有 256、79 和 37 例。

1.2 冷冻方法 手术使用美国 Endocare 公司氩氦刀冷冻外科系统(CRYO-20 型)和直径为 3 mm 或 5 mm 的冷冻探针(CRYO-42 型)。在超声引导下将冷冻探针插入肿瘤中心,CT 扫描确定到位后,开启氩氦刀冷冻外科系统输入氩气,探针针尖冷冻温度迅速降至 $-180^\circ C$,冰球形成并覆盖肿瘤,超声声像图表现为低回声区域,并根据冰球大小确定冷冻时间。最大持续冷冻时间 15 min,氩气停输后改输氮气复温 5 min,为一个冷冻-复温循环。术中要求冷冻范围超过肿瘤边缘 1 cm,待 2 次循环结束后复查超声。术毕后往针道注射 1 mL 纤维蛋白原确保止血。

本研究对肝肿瘤最大径 $< 6 cm$ 的患者一般给予单次冷冻治疗,而肿瘤最大径在 $6 \sim 10 cm$ 或 $11 \sim 18 cm$ 的患者,为减少因冷冻范围过大和大量肿瘤细胞冷冻破碎后过多抗原释放入血而引起严重术后并发症,

[△]通信作者。主任医师;E-mail: fudaclab@gmail.com

一般给予分消融区域、分时段多次冷冻治疗,如每间隔 7 d 给予 2 次或 3 次冷冻治疗。

1.3 血小板检测和血小板减少的治疗 冷冻术前和术后第 1~7 天检查患者外周血血小板计数。冷冻术后血小板计数 $\leq 150 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 或比初始值减少 30%~50%时被认为患有血小板减少症^[11-12]。血小板减少并低于 $100 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 时被认为患有轻微血小板减少症^[6]。血小板计数低至 $70 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 时被认为患有严重血小板减少症,使用 rhIL-11 (25 $\mu g/kg$, 1 次/d) 治疗 3~5 d^[13],以增强骨髓造血功能。血小板最大减少值为术前血小板计数与术后 7 d 内血小板计数最低值之差。

1.4 统计学方法 采用美国 GraphPad 公司 Prism 5.0 统计软件。对肿瘤消融直径、血小板减少的发生率、术前血小板计数与血小板最大减少值的相关性进行线性回归分析。术前血小板水平与术后血小板最大减少值行 Tukey's 多重比较检验分析差异。

2 结果

2.1 术后不良反应 全部患者冷冻术均顺利完成,术后未见严重并发症,如肝破裂、肝功能衰竭、肌红蛋白尿症或急性肾功能衰竭发生。372 例患者共进行肝肿瘤经皮冷冻术 525 次。术后不良反应有肝脏轻微出血 105 例(20.0%),在给予注射止血药物后 5 d 内出血症状消失;肝包膜破裂 21 例(4.0%),及时补充血容量后好转;肝脓肿 32 例(6.1%),给予抗生素及穿刺引流处理后 2 周内恢复良好;血小板减少症 96 例(18.3%),其中轻微血小板减少 72 例(13.7%),在 6 d 后自行恢

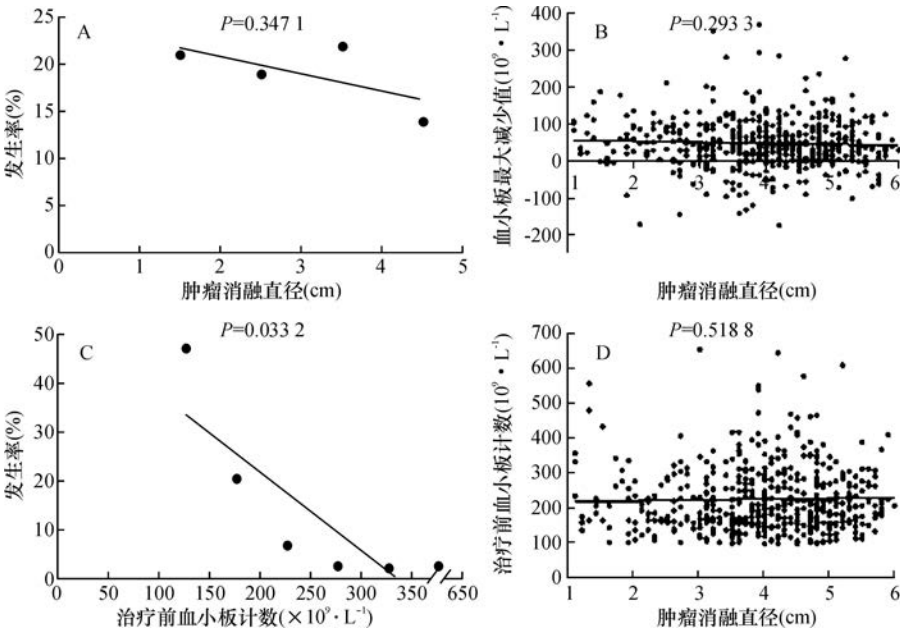
复。严重血小板减少 24 例(4.5%),给予 rhIL-11 治疗 7 d 后恢复。

2.2 肿瘤消融直径、血小板减少发生率、术前血小板计数与血小板最大减少值的相关性 肝肿瘤经皮冷冻术后血小板减少症的发生率为 14.0%~22.0%。肿瘤消融直径与术后血小板减少症的发生率无相关($r = 0.652\ 9, P = 0.347\ 1$),见表 1、图 1-A。

表 1 不同肝肿瘤消融直径范围的患者在经皮冷冻术后血小板减少症发病情况			
肿瘤消融直径 (cm)	冷冻次数	术后血小板减少次数	发生率 (%)
1.0~1.9	34	7	20.6
2.0~2.9	103	20	19.0
3.0~3.9	196	43	22.0
4.0~5.0	192	26	14.0

525 次冷冻术后有 419 例次在冷冻术后血小板计数降低,最大减少值为 $[54.0\ (29.0, 94.0)] \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 。106 例次术后血小板计数升高,最大减少值为 $[-27.0\ (-57.5, -9.0)] \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 。全部患者血小板计数最大减少值为 $[41.0\ (10.0, 82.6)] \times 10^9 \cdot L^{-1}$;肿瘤消融直径与血小板最大减少值无相关性($r = 0.046\ 4, P = 0.293\ 3$),见图 1-B。

冷冻术前血小板计数与术后血小板减少症的发生率呈负相关($r = -0.847\ 2, P = 0.033\ 2$),见表 2、图 1-C。冷冻术前血小板计数为 $(222.28 \pm 92.18) \times 10^9 \cdot L^{-1}$,肿瘤消融直径与术前血小板计数无相关性($r = 0.028\ 5, P = 0.5188$)。见图 1-D。



A:肝肿瘤消融直径与血小板减少发生率的相关性;B:肝肿瘤消融直径与血小板最大减少值的相关性;C:术前血小板计数与术后血小板减少症发生率的相关性;D:肝肿瘤消融直径和术前血小板计数的相关性

图 1 肝肿瘤冷冻患者各参数间的相关性

表 2 术前不同血小板计数范围患者肝肿瘤
经皮冷冻术后血小板减少发生情况

术前血小板计数 ($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)	冷冻次数	术后血小板 减少次数	发生率 (%)
100 ~ 149	104	50	48.1
150 ~ 199	154	32	20.8
200 ~ 249	102	7	6.9
250 ~ 299	74	2	2.7
300 ~ 349	47	1	2.1
350 ~ 650	44	1	2.3

2.3 肿瘤消融直径与血小板最大减少值的相关性
除术前血小板计数范围为 $(200 \sim 249) \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 组外,其他组的肿瘤消融直径与血小板最大减少值无相关性($r = -0.274\ 2, P = 0.006\ 0$),见图 2。

2.4 不同术前血小板计数范围患者术后血小板最大减少值比较
 $(350 \sim 650) \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 组患者最大血小板减少值明显高于其他 5 组, $(300 \sim 349) \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 组患者最大血小板减少值明显高于 $(100 \sim 149) \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 组和 $(150 \sim 199) \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 组,见表 3。

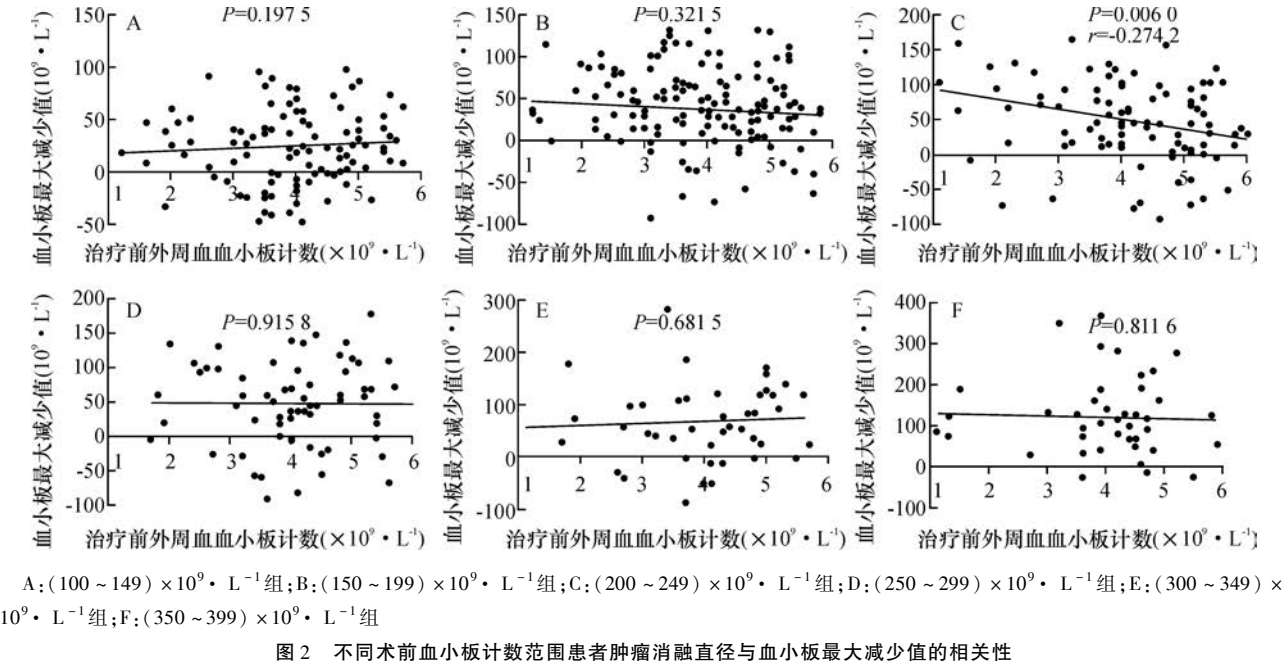


图 2 不同术前血小板计数范围患者肿瘤消融直径与血小板最大减少值的相关性

表 3 不同术前血小板计数组患者肝肿瘤
冷冻术后血小板最大减少值

术前血小板计数 ($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)	冷冻次数	血小板最大减少值 ($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)
100 ~ 149	104	24.58 $\pm$ 34.17
150 ~ 199	151	36.24 $\pm$ 50.75
200 ~ 249	99	47.99 $\pm$ 59.26
250 ~ 299	73	48.14 $\pm$ 62.44
300 ~ 349	47	67.15 $\pm$ 71.97 *
350 ~ 650	42	121.3 $\pm$ 97.13 Δ

* 与 $(100 \sim 149) \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 组比较 $P < 0.01$; Δ 与 $(200 \sim 249) \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 组比较 $P < 0.01$

2.5 冷冻消融后血小板减少的治疗
术后监测发现:96 例术后患有血小板减少症患者中轻微血小板减少 72 例次,发生率 13.7% (72/525),血小板计数在冷冻术后第 2 天下降至 $(87.9 \pm 17.8) \times 10^9 \cdot L^{-1}$,在第 6 天时自行恢复至 $(106.0 \pm 39.9) \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 。严重血小板减少 24 例次,发生率 4.5% (24/525),血小板计数在冷冻术后第 1 天下降至 $(77.2 \pm 37.1) \times 10^9 \cdot L^{-1}$,给予 rhIL-11 治疗后在第 7 天上升至 $(109.5 \pm 30.0) \times 10^9 \cdot L^{-1}$,血小板计数在 $70 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 水平线下的时间

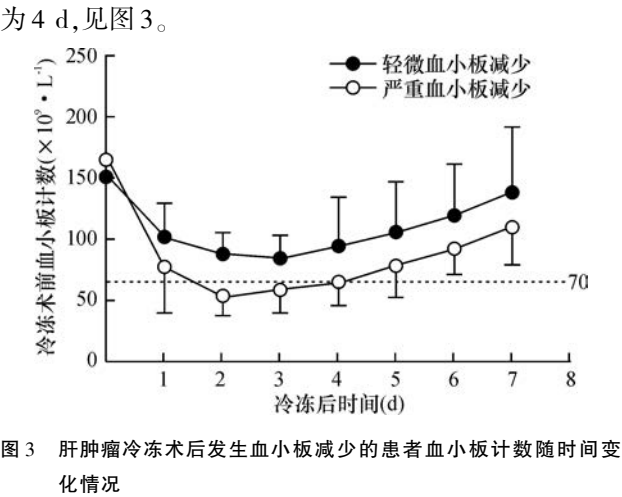


图 3 肝肿瘤冷冻术后发生血小板减少的患者血小板计数随时间变化情况

3 讨论

对肝肿瘤冷冻术而言,血小板减少是其最常见的不良反应。根据目前研究报道显示,消融组织体积^[8-9]、冻融循环数以及冷冻探针的个数^[10]与血小板减少相关,同时,冷冻灶周边的损伤组织局部有血小板聚集和破坏^[6-8]。而本次回顾性分析发现,肿瘤消融直径与血小板减少的发生率无相关,肿瘤消融直径与最

大血小板减少值也无相关性,且有部分患者肝肿瘤冷冻消融术后血小板增多。与此同时,结果发现冷冻前血小板计数与术后血小板减少的发生率相关,术前血小板计数在 $(100 \sim 150) \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 范围内的患者术后血小板减少的发生率接近 50%。这可能是由于骨髓代偿血小板到外周血可能存在一个代偿机制,对术前血小板初始值很低的患者而言,术后代偿能力较差,因此,对经皮冷冻肝脏肿瘤的患者而言,术前较低的外周血血小板计数可能预示着较高的术后血小板减少发生率。

另外,虽然结果显示肿瘤消融直径与血小板最大减少值不相关,但术前血小板计数不同的患者肿瘤消融直径和血小板最大减少值是否也不相关仍需进一步确认。本研究通过对术前不同血小板计数的患者进行进一步划分,结果发现不同肿瘤消融直径与血小板最大减少值无关或呈显著负相关,表明术前不同血小板计数的患者肿瘤消融直径与血小板最大减少值都不相关。同时,我们发现术前不同血小板计数范围的患者术后血小板最大减少值差异有统计学意义,这表明骨髓代偿能力可能对肿瘤消融直径与血小板最大减少值的相关性有影响,其作用机制仍有待进一步研究确认。

血小板减少的发生可由肝冷冻消融和化疗等不同因素引起,但无论是单因素还是多因素作用下引起的血小板减少都将给患者带来严重的出血风险(如皮下血肿、牙龈出血和内脏出血)。当前,许多治疗方法已证实对血小板减少的治疗有效:(1)抑肽酶,一种丝氨酸蛋白酶抑制剂,可阻止血小板捕获,减少补充的白细胞,通过完全破坏实质细胞使冷冻损伤均一;(2)输注血浆或其他等渗液,可有效治疗早期/轻度患者;(3)输注血小板,但应小心可能引起微血管血小板沉积;(4)rhIL-11,目前唯一通过美国食品和药物管理局审批的可用于治疗由化疗引起的血小板减少症^[14]。另外,由于癌症患者大部分具有血凝症的高风险^[15-17],当发生血小板减少的时需要使用药物或输注血小板治疗等多种手段治疗。而我院对严重血小板减少的患者采用 rhIL-11 治疗,根据本次分析结果显示,无论是轻微血小板减少的患者还是严重血小板减少的患者均能在 7 d 内自行缓解或经对症处理后缓解及消失。因此,冷冻术后每天监测外周血血小板计数并在其低于 $70 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 时给予 rhIL-11 治疗将可有效治疗血小板减少。

综上所述,肝肿瘤冷冻前血小板计数较少的患者将具有较高的发生术后血小板减少的风险,需要给予严密监控,并根据血小板减少的严重程度给予适当治疗,患者可在 7 d 内逐渐恢复。但由于本研究仅仅是单中心的临床观察,仍需要对作用机制方面进行深入研究。

参考文献

- [1] JEMAL A, MURRAY T, WARD E, et al. Cancer statistics, 2005 [J]. CA Cancer J Clin, 2005, 55(1): 10-30.
- [2] GAGE A A, BAUST J G. Cryosurgery for tumors [J]. J Am Coll Surg, 2007, 205(2): 342-356.
- [3] NG K K, LAM C M, POON R T, et al. Comparison of systemic responses of radiofrequency ablation, cryotherapy, and surgical resection in a porcine liver model [J]. Ann Surg Oncol, 2004, 11(7): 650-657.
- [4] SEIFERT J K, MORRIS D L. World survey on the complications of hepatic and prostate cryotherapy [J]. World J Surg, 1999(23): 109-114.
- [5] PEARSON A S, IZZO F, FLEMING R Y, et al. Intraoperative radiofrequency ablation or cryoablation for hepatic malignancies [J]. Am J Surg, 1999, 178(6): 592-599.
- [6] HAMAD G G, NEIFELD J P. Biochemical, hematologic, and immunologic alterations following hepatic cryotherapy [J]. Semin Surg Oncol, 1998, 14(2): 122-128.
- [7] KOLLMAR O, RICHTER S, CZYBORRA J, et al. Aprotinin inhibits local platelet trapping and improves tissue destruction in hepatic cryosurgery [J]. Surgery, 2004, 136(3): 624-632.
- [8] PISTORIUS G A, ALEXANDER C, KRISCH C M, et al. Local platelet trapping as the cause of thrombocytopenia after hepatic cryotherapy [J]. World J Surg, 2005, 29(5): 657-661.
- [9] COZZI P J, STEWART G J, MORRIS D L. Thrombocytopenia after hepatic cryotherapy for colorectal metastases: correlates with hepatocellular injury [J]. World J Surg, 1994, 18(5): 774-777.
- [10] SARANTOU T, BILCHIK A, RAMMING K P. Complications of hepatic cryosurgery [J]. Semin Surg Oncol, 1998, 14(2): 156-162.
- [11] AKCA S, HAJI MICHAEL P, DE MENDONCA A, et al. Time course of platelet counts in critically ill patients [J]. Crit Care Med, 2002, 30(4): 753-756.
- [12] STRAUSS R, WEHLER M, MEHLER K, et al. Thrombocytopenia in patients in the medical intensive care unit: bleeding prevalence, transfusion requirements, and outcome [J]. Crit Care Med, 2002, 30(8): 1765-1771.
- [13] WU S, ZHANG Y, XU L, et al. Multicenter, randomized study of genetically modified recombinant human interleukin-11 to prevent chemotherapy-induced thrombocytopenia in cancer patients receiving chemotherapy [J]. Support Care Cancer, 2012, 20(8): 1875-1884.
- [14] VADHAN RAJ S. Management of chemotherapy-induced thrombocytopenia: current status of thrombopoietic agents [J]. Semin Hematol, 2009, 46(1 Suppl 2): S26-S32.
- [15] AY C, Pabinger I. Tests predictive of thrombosis in cancer [J]. Thromb Res, 2010, 125 Suppl 2: S12-S15.
- [16] KHORANA A A. Cancer and coagulation [J]. Am J Hematol, 2012, 87 Suppl 1: S82-S87.
- [17] TUFANO A, GUIDA A, DI MINNO M N, et al. Prevention of venous thromboembolism in medical patients with thrombocytopenia or with platelet dysfunction: a review of the literature [J]. Semin Thromb Hemost, 2011, 37(3): 267-274.

(收稿日期:2013-09-26 编辑:罗劲娜)