

体外转流全身高热对晚期肿瘤患者心脏功能的影响

康 亮¹, 康 焱², 靳三庆³, 周家铭¹, 肖亮灿⁴, 黄文起^{4*}

(中山大学 1. 附属第六医院结直肠外科//胃肠病学研究所; 2. 附属第一医院骨科;
3. 附属第六医院麻醉科; 4. 附属第一医院麻醉科, 广东 广州 510655)

摘 要:【目的】探索晚期肿瘤患者体外转流全身高热治疗(EWBH)过程中心肌是否存在损害。【方法】择期热疗手术患者32例。建立股静脉-股静脉血液转流,使机体温度升高至42℃维持120 min,然后将体外循环血冷却使机体体温降至38℃后停机。监测桡动脉平均动脉压(MAP)、中心静脉压(CVP)、心率(HR)、心电图ST段。并分别在转流加温前(A点)、加温到42℃(B点)、维持42℃60 min(C点)、维持42℃120 min(D点)、复温至38℃(E点)、停机后24 h(F点)等6点取上腔静脉血样,测定肌红蛋白与肌钙蛋白含量。【结果】与升温前比较,肌红蛋白(Myo)从D点开始升高,一直到术后24 h,差异有统计学意义($P < 0.05$)。肌钙蛋白(cTn-I)从C点起开始出现微量cTn-I,D点起升高至F点,差异有统计学意义($P < 0.05$)。心电图ST段在42℃60 min后降低,到D点时最低($P < 0.05$)。随后逐渐恢复至术前水平。【结论】体外转流全身高热心肌发生可逆性损害,其原因有待进一步探讨。

关键词: 体外转流全身高热治疗; 肌红蛋白; 肌钙蛋白; 晚期肿瘤

中图分类号: R73 **文献标识码:** A **文章编号:** 1672-3554(2009)06-0743-04

Effects of Extracorporeal Whole Body Hyperthermia on Cardiac Function in Advanced Malignant Tumors

KANG Liang¹, KANG Yan², JIN San-qin², ZHOU Jia-ming¹, XIAO Liang-can⁴, HUANG Wen-qi^{4*}

(1. Department of Colorectal Surgery, 2. Department of Orthopedics, 3. Department of Anesthesiology, The Sixth Affiliated Hospital // Gastroenterology Institute of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510655, China;

4. Department of Anesthesiology, The First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China)

Abstract: 【Objective】To confirm whether the humans myocardium were damaged in extracorporeal whole body hyperthermia under general anesthesia. 【Method】Thirty-two elective malignancy patients, extracorporeal whole body hyperthermia was performed by femoral vein-femoral vein extracorporeal using the machine made by The First Circle company. To warm-up the blood to keep the body temperature at 42 degrees for 120 min. Catheters were placed in left radial artery and right subclavian vein and right jugular bulb for sampling of blood. The samples were collected simultaneously in the time of before warm-up (A spot), warm-up to 42 degrees (B spot), 42 degrees 60 min (C spot), 42 degrees 120 min (D spot), reduce the temperature to 38 degrees (E spot), 24 hours after extracorporeal (F spot). To monitor mean arterial pressure (MAP), central venous pressure (CVP), and hemoglobin heart rate (HR). ST segment in cardioelectrogram were measured. Myo and CTn-I were measured with MEIA technique by Abbott AXSYM system. 【Result】Myo and CTn-I increased significantly from C spot and D spot last to F spot compared to A spot ($P < 0.05$). ST segment decreased significantly in hyperthermia compared to A spot ($P < 0.05$), then recovered to baseline. 【Conclusion】Reversibility myocardium damage occurrence in EWBH, the reason need to be explored further.

Key words: extracorporeal whole body hyperthermia; myoglobin; cardiac troponin-I; advanced malignant tumors

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2009, 30(6): 743-746; 752]

全身热疗目前已成为失去手术机会的晚期全身肿瘤患者的一种重要治疗手段。体外转流方法

收稿日期: 2009-01-23

基金项目: 广东省自然科学基金(9451008901002636); 广东省医学科研基金(A2009527)

作者简介: 康亮, 医学博士, 主治医师, 研究方向: 消化道肿瘤, E-mail: kangl@mail.sysu.edu.cn; * 通信作者, 黄文起, 教授, 主任医师, E-mail: huangwenqi@hotmail.com

(extracorporeal whole body hyperthermia, EWBH)采用离心泵从患者一侧股静脉抽出血液,加热后由另侧股静脉回输入体内,具有升温时间短;对血液成分损伤小;不形成血液稀释;对循环系统影响较小等优点,已成为全身热疗的一种新手段^[1]。目前国内外对体外转流全升高热时机体各器官功能变化的研究极少,我们曾报道其对肝肾功能的影响^[2],但未发现影响心脏功能的研究,本文就体外转流全升高热治疗过程中心肌是否存在损害进行探讨,以了解心脏的功能改变。

1 材料与方法

1.1 患者一般资料

共32例晚期恶性肿瘤病例,男18例,女14例,年龄(48 ± 13)岁,体质量(58 ± 10)kg,其中肝癌10例,肺癌8例,右大腿横纹肌肉瘤2例,直肠癌4例,鼻咽癌4例,骨转移癌2例,右大腿黏液脂肪肉瘤2例。ASA分级Ⅱ~Ⅲ级,术前颅脑CT检查无颅内占位性病变,心电图检查无心肌缺血,心功能Ⅰ~Ⅱ级,既往无心脏病史。患者加热到42℃时间为(59 ± 4)min、降温到38℃时间为(42 ± 4)min。

1.2 麻醉方法

所有患者治疗过程中均采用全身麻醉,呼吸机辅助呼吸。

1.3 术中生命体征维持中枢神经系统

术前用乌司他丁保护细胞膜的稳定性,高热治疗降温期用20%白蛋白和速尿预防脑水肿的发生。呼吸系统及水电解质、酸碱平衡:呼吸机控制 PaCO_2 35~45 mmHg; α 稳态法管理动脉血气,维持pH 7.35~7.45之间;由于大量出汗而导致的体液丧失,根据术中中心静脉压的变化补充大量晶体液,维护水电解质平衡。心血管系统:高热前静脉注射西地兰强心;应用艾司洛尔控制高热期间心率 150 min^{-1} 以下;术中应用多巴胺 $2 \sim 5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 和/或去甲肾上腺素维持术中平均动脉压(MAP) 50 mmHg以上。泌尿系统:高热期用速利尿尿保护肾功能。

1.4 体外静脉-静脉转流全身热疗方法

采用美国First Circle公司生产的体外转流热疗机。麻醉诱导成功后,放置直肠温度探头入肛门10 cm,从口腔放入食道温度探头约30 cm到主动

脉弓部水平;放置胃管和尿管接尿袋;双侧股静脉穿刺,右侧置入14 G静脉穿刺导管,左侧置入16 G静脉穿刺导管,分别接循环管道;全身肝素化后在离心泵作用下抽出右侧股静脉血经体外加热后经对侧股静脉输入体内,建立股静脉-股静脉血液转流;离心泵控制血流量 $1\,000 \text{ mL/min}$ 以下,激活凝血酶原时间(ACT)值在转流过程中维持术前值1.5~2倍。使机体温度升高至42℃维持120 min,然后用冰水将体外转流血冷却使机体体温降至38℃后停机。停机后拔除股静脉导管,加压压迫15 min后穿刺点不再渗血后加压包扎。升温时间不短于45 min,降温时间不短于30 min。

1.5 术中监测及标本采集

麻醉诱导后,放置直肠温度探头、食道温度探头、鼓膜温度计测量鼓膜温度;左桡动脉穿刺置管测动脉压,右锁骨下静脉穿刺置管放入12~13 cm监测中心静脉压。分别在转流加温前(A点)、加温到42℃(B点)、维持42℃60 min(C点)、维持42℃120 min(D点)、复温至38℃(E点)、停机后24 h(F点)等6点取上腔静脉血样。采集标本后, $4\,000 \times g$ 离心15 min,分离血清,放入-70℃冰箱保存待测。

1.6 监测指标

1.6.1 一般监测 监测桡动脉平均动脉压(MAP)、中心静脉压(CVP)、心率(HR)、心电图ST段(采用HPM 1205 Aviridia 26/24多功能监护仪)。

1.6.2 温度监测 麻醉诱导成功后(体外转流全身热疗机上自附)接传感器于全身热疗机连续监测体内核心温度。

1.6.3 肌红蛋白与肌钙蛋白监测 用美国Abbott AXSYM System,采用微粒子酶免疫测定方法测定肌红蛋白(Myoglobin)与肌钙蛋白(cTnI)含量。原理:样本与包被在微粒表面的肌红蛋白或肌钙蛋白抗体(碱性磷酸酶共轭化合物)试剂结合形成抗原-抗体复合物,再与抗体形成抗体-抗原-抗体复合物后和4-甲基磷酸物产生荧光产物,从而可测得两者浓度。

1.7 统计学方法

所有正态分布计量数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,非正态分布数据用 $M(Q)$ 表示,应用SPSS11.0统计软件包进行随机区组设计的方差分析,两两比较采用S-N-K q 检验,非正态数据比较采用秩和检验。

2 结果

2.1 各时间点生命体征的变化

HR 与升温前比较,HR 从升温后开始加快,差异有统计学意义($P < 0.05$)。到术后 24 h 恢复升温前水平。SBP:从升温到 42 °C 时已有降低,到 42 °C 60 min 时差异有统计学意义($P < 0.05$),但到降温 38 °C 时已逐渐上升到升温前水平;DBP 各点与升温前比较均降低,差异有统计学意义($P < 0.05$);MAP 在升温到 42 °C 时降低,差异有统计学意义($P < 0.05$),到术后恢复到升温前水平(图1)。

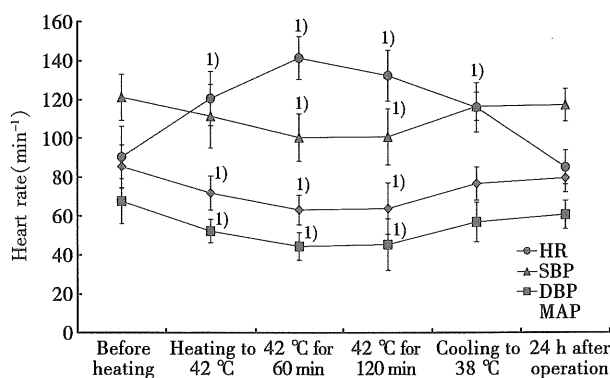


图1 体外转流术后晚期肿瘤患者血压和心率的变化

Fig.1 Blood pressor and Heart rate of advanced maginant tumors after EWBH

1) Compared with before heating, $P < 0.05$

2.2 对心肌损伤指标的监测

Myo 与升温前比较从 42 °C 120 min 开始升高,一直到术后 24 h,差异有统计学意义($P < 0.05$,图2)。患者血清中升温前均无 CTnI,从 42 °C 60 min 起开始出现微量 CTnI,从 42 °C 120 min 起升高至术后 24 h,差异有统计学意义($P < 0.05$,图3)。与升温前比较,心电图 ST 段在 42 °C 60 min 后降低,到 42 °C 120 min 时最低($P < 0.05$)。随后逐渐恢复至术前水平(图4)。

3 讨论

高热时机体经心血管系统通过辐射、传导、蒸发 3 种散热途径将体内深部温度转到体表,交感

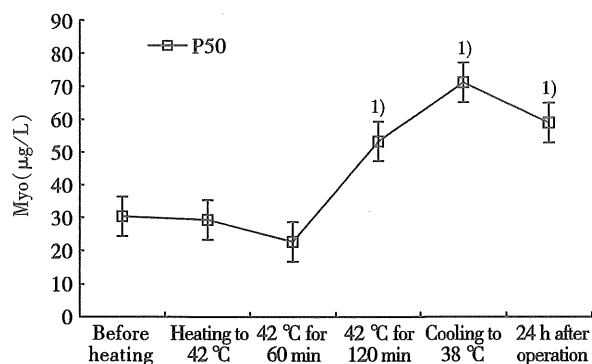


图2 各时间点 Myo 的变化

Fig.2 Concentration of Myo in different time points

1) Compared with before heating, $P < 0.05$

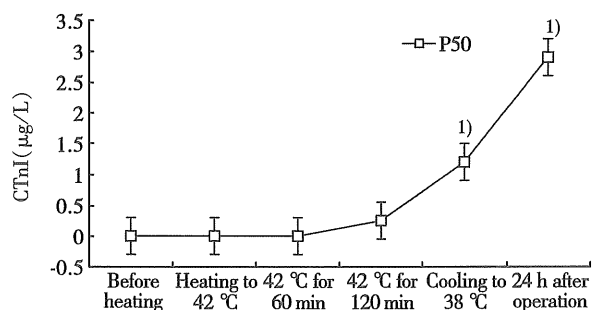


图3 各时间点 CTnI 的变化

Fig.3 Concentration of CTnI in different time points

1) Compared with before heating, $P < 0.05$

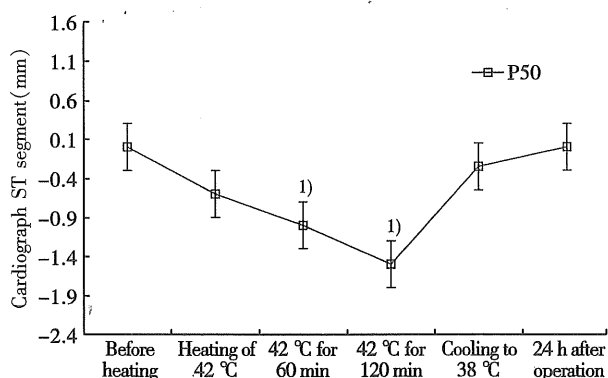


图4 各时间点 ST 段的变化

Fig.4 ST segment in different time points

1) Compared with before heating, $P < 0.05$

神经兴奋,发热时心率加快,体温每上升 1 °C,心率约增加 18 min⁻¹,儿童增加更多。心率加快在一定限度内心输出量增加,部分患者在 42 °C 时心输出量增加 100%^[3],远远超出了代谢需要。但超过 150 min⁻¹ 后心输出量反而下降。高热期外周血管

舒张,血压下降,由于高热同时引起大量出汗,可出现循环衰竭。本研究中高热时心率加快,动脉收缩压、舒张压、平均压全部降低,与Casiglia等^[4]和Fippel等^[5]的研究得到的结果保持一致,原因与高热期间外周血管阻力(SVR)下降有关,Fippel等还发现高热期间心脏指数(CI),射血分数(EF)增加。

理想的心脏标记物至少应具有以下特点:绝对对心脏特异性,敏感性高,能区别可逆与不可逆心肌损伤,可用于估计梗死面积和判断预后,可用于早期诊断和晚期诊断,检测快速、操作简单。但是,单一标志物是很难满足上述条件的,因此临床上应考虑几种标志物的结合使用。

Myo是横纹肌中的一种氧结合血红素蛋白,在心肌损伤后,能快速释放入血。因其分子质量小、组织中含量大、清除速度快,是评价急性心肌缺血、损害最早的生化标志物。但因心肌中肌红蛋白的氨基酸序列与肌肉中的相似,所以其特异性较差。心肌缺血发生后的2~6h采样分析肌红蛋白的阴性预示值可达94%,明显高于CK-MB质量和cTnT^[6]。因为肌红蛋白在循环中的半衰期短,用于极早发现心肌梗死比其他指标更敏感。

肌钙蛋白-I(TnI)是肌钙蛋白复合物中的调节亚单位,与骨骼肌细胞内肌动蛋白TnI(分子质量24ku)是一种碱性球蛋白,cTnI仅局限于心肌,不在骨骼肌及其它组织中表达,因此,循环中检出高于上限的cTnI,对心肌损伤而言有高度的特异性^[7]。因此,cTnI适用于对危重患者及多脏器衰竭患者判断有无心肌损伤^[8-9],cTnI心肌损伤4~6h出现,12~24h出现高峰,维持5~10d。Rajappa等^[10]认为在确认心肌梗死方面,cTnI比CK-MB更好,与CK-MB同样敏感,特异性更高;cTnI和cTnT都可用作未来心脏事件的独立的预测指标^[11-13]。

本研究采用联合应用检测肌红蛋白和肌钙蛋白的方法,前者在心肌损伤后早期出现,是早期诊断的有效指标,后者具有较高的敏感性和特异性。结合两者可早期发现心肌损害的发生,被认为是当前早期诊断急性冠脉综合征和心肌梗死及判断其预后的最佳搭配之一^[11]。

本研究发现在从高温后120min肌红蛋白与肌钙蛋白升高,延续到术后24h,升高有统计学意义。提示120min的EWBH产生的42℃高热对心

肌有一定的损害作用。同时对心电图HR和ST的分析发现,高热过程中HR明显加快,ST段也明显下降;动脉舒张压下降,差异均有统计学意义。提示在高热过程中由于心率增快导致心室舒张期缩短、同时动脉舒张压下降两种因素共同导致心肌血供减少,直接反映在ST段与术前比明显下降,幅度大于0.5mm。而术后ST段即恢复至术前水平,患者并没出现急性心肌缺血和循环衰竭的临床症状。提示治疗过程中血液中肌钙蛋白与肌红蛋白的增高可能与血流动力学的紊乱导致的心肌缺血有关,等降温期血压及心率逐步恢复术前水平后,冠脉血流得到改善,心肌缺血得到纠正,上述监测指标从降温38℃后开始逐渐恢复正常,术后24h与治疗前无差别。说明体外转流全身高热治疗方法尚不至于对患者心肌产生器质性的损害。

参考文献:

- [1] Vertree RA, Leeth A, Girouard M, et al. Whole-body hyperthermia: a review of theory, design and application [J]. *Perfusion*, 2002, 17(4): 279-290.
 - [2] 叶小鸣,黄文起,康亮,等. 体外循环全身热灌注疗法治疗恶性肿瘤81例报告 [J]. *中国实用外科杂志* 2006, 26(1): 51-54.
 - [3] 陆大祥,王迪洵. 病理生理学 [M]. 北京:人民卫生出版社, 2002: 134-149.
 - [4] Casiglia E, Rossi A, Tikhonoff V, et al. Local and systemic vasodilation following hypnotic suggestion of warm tub bathing [J]. *Int J Psychophysiol*, 2006, 62(1): 60-65.
 - [5] Fippel A, Von Sandersleben A, Bangert K, et al. Monitoring of whole-body hyperthermia with transesophageal echocardiography (TEE) [J]. *Int J Hyperthermia*, 2007, 23(5): 457-466.
 - [6] Straface AL, Myers JH, Kirchick HJ, et al. A rapid point-of-care cardiac marker testing strategy facilitates the rapid diagnosis and management of chest pain patients in the emergency department. [J]. *Am J Clin Pathol*, 2008, 129(5): 788-795.
 - [7] Nakai K, Nagane Y, Obara W, et al. Serum levels of cardiac troponin I and other marker proteins in patients with chronic renal failure [J]. *Clin Exp Nephrol*, 2004, 8(1): 43-47.
 - [8] Sutidze M, Sulakvelidze M, Kochiashvili D, et al. Creatine kinase MB, cardiac troponin T and cardiac
- (下转第752页 to page 752)