

• 论 著 •

不可逆电穿孔消融治疗不可切除性胰腺癌对心肌酶的影响*

黄生权¹, 曾健滢^{1,2}, 胡欢欢¹, 吴文烈¹, 陈银珍¹, 牛立志^{1,2}

1. 广州复大肿瘤医院检验科, 广东广州 510665; 2. 广州市复大肿瘤研究所, 广东广州 510315

摘要:目的 通过观察接受不可逆电穿孔(IRE)消融治疗的不可切除性胰腺癌患者心肌酶水平变化,为 IRE 消融治疗胰腺癌的术前评估及术后安全性判断提供一定的临床参考。方法 回顾性分析 2016 年 10 月至 2021 年 10 月广州复大肿瘤医院收治的 50 例不可切除性胰腺癌患者,分为原位消融组(胰腺癌合并/不合并肝转移瘤,采用 IRE 原位消融胰腺癌,23 例)与合并消融组(胰腺癌合并肝转移瘤,进行 IRE 消融,27 例)。比较 IRE 消融术前、术后心肌酶水平的变化,并比较原位消融组与合并消融组患者术后心肌酶水平。结果 与术前相比,两组术后当天心肌酶水平均显著升高($P < 0.001$),且两组相比, α -羟丁酸脱氢酶、乳酸脱氢酶及天门冬氨酸氨基转移酶差异有统计学意义($P < 0.05$),术后 3 d 两组心肌酶水平呈现下降趋势。结论 IRE 消融治疗的胰腺癌患者心肌酶水平呈一过性升高,IRE 消融安全性较好。

关键词:不可逆电穿孔; 消融; 胰腺癌; 心肌酶

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.18.021 中图法分类号:R446.11

文章编号:1673-4130(2022)18-2279-04 文献标志码:A

Effect of irreversible electroporation ablation on myocardial enzymes in patients with unresectable pancreatic cancer*

HUANG Shengquan¹, ZENG Jianying^{1,2}, HU Huanhuan¹, WU Wenlie¹, CHEN Yinzhen¹, NIU Lizhi^{1,2}

1. Department of Clinical Laboratory, Guangzhou Fuda Tumor Hospital, Guangzhou, Guangdong 510665, China; 2. Guangzhou Fuda Tumor Research Institute, Guangzhou, Guangdong 510315, China

Abstract: Objective To observe the changes of myocardial enzyme levels in the patients with unresectable pancreatic cancer treated by irreversible electroporation (IRE) ablation so as to provide some clinical reference for the preoperative evaluation and postoperative safety of IRE in the treatment of pancreatic cancer.

Methods Fifty patients with unresectable pancreatic cancer in the Guangzhou Fuda Tumor Hospital from October 2016 to October 2021 were retrospectively analyzed, and divided into the ablation in situ group (pancreatic cancer with or without liver metastasis tumor, adopting IRE ablation in situ for pancreatic tumors, 23 cases) and the combined ablation group (pancreatic cancer complicating liver metastasis tumor, conducting IRE ablation, 27 cases). The change of myocardial enzyme levels were compared between before and after IRE ablation and the postoperative myocardial enzyme levels were compared between the in situ ablation group and the combined ablation group. **Results** Compared with before operation, the levels of myocardial enzymes on the operation day in both groups were increased significantly ($P < 0.001$), moreover in the comparison between the two groups, the differences in α -hydroxybutyrate dehydrogenase (HBDH), lactate dehydrogenase (LDH) and asparagine aminotransferase (AST) had statistical significance ($P < 0.05$). The myocardial enzyme levels in the two groups showed a downward trend on postoperative 3 d. **Conclusion** In the patients with pancreatic cancer treated by IRE ablation, the myocardial enzyme levels show the transient increase, and IRE ablation has good safety.

Key words: irreversible electroporation; ablation; pancreatic cancer; myocardial enzyme

胰腺癌是消化道恶性肿瘤,具有隐匿性强、预后差和病死率高的特点。大部分患者因全身状况差及

合并其他系统性疾病无法手术,仅 15%~20% 的患者可接受手术治疗。胰腺癌术后行辅助治疗者中位生

* 基金项目:广州复大肿瘤医院国际科学基金项目(Y2021-MS-06)。

作者简介:黄生权,男,主管技师,主要从事临床检验诊断研究。

存期为 12~22 个月,5 年生存率为 20%~25%^[1]。纳米刀又称不可逆电穿孔(IRE),是一项近年来兴起、不依赖热量形式的肿瘤消融技术。该技术利用微创电极传递毫秒级高压电脉冲并形成高场强消融区,使细胞膜产生不可逆纳米级孔道,造成细胞内外环境失衡,最终导致细胞凋亡^[2-5]。由于 IRE 对细胞外基质影响较小,可应用于邻近有重要血管或神经的肿瘤消融。近年来,IRE 已逐步应用于胰腺癌及肝肿瘤的治疗并获得认可^[6-10]。IRE 能量可触发心肌细胞过早动作电位,并导致心律失常,尤其是心室颤动^[11],因此,IRE 治疗术中采用心电图同步技术,在心动周期绝对不应期应用电脉冲,但亚临床心肌损伤和非致命性心律失常仍有发生^[12-13]。本文通过观察胰腺癌或胰腺癌合并肝转移瘤患者 IRE 消融治疗前后心肌酶的改变,以求为 IRE 消融治疗胰腺癌的术前评估及术后安全性判断提供相关临床参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2016 年 10 月至 2021 年 10 月于广州复大肿瘤医院进行原位或合并肝转移 IRE 消融治疗的 50 例不可切除性胰腺癌患者,分为原位消融组(胰腺癌合并/不合并肝转移瘤,采用 IRE 原位消融胰腺癌,23 例)与合并消融组(胰腺癌合并肝转移瘤,进行 IRE 消融,27 例)。入组标准:(1)术前经组织学或细胞学检查确诊为胰腺导管腺癌;(2)肿瘤无法进行外科手术切除;(3)体力状况(PS)评分 ≤ 2 分;(4)肝转移瘤 ≤ 5 个,且经组织学或细胞学检查来源于胰腺癌;(5)术前评估生存期在 3 个月以上。排除标准:(1)1 周内服用过抗凝药物或凝血功能异常者;(2)对比剂过敏或因其他原因无法进行 CT 及 MRI 增强扫描者;(3)术前评估为不能完全消融者;(4)严重心、肺、肾功能不全或不能耐受气管插管全身麻醉者;(5)严重心律失常、癫痫病史或心脏起搏器植入者以及近期发生大面积心肌梗死的患者;(6)急性感染或慢性感染急性期者;(7)妊娠、精神异常或有精神病史且不能自主配合者。本研究获医院医学伦理委员会审查批准(伦理批号:FD-IRB-SL-KY-20211129)。两组的年龄、性别、PS 评分、肿瘤最大径及肿瘤位置等一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。见表 1。

1.2 仪器与试剂

7100 自动生化分析仪(日立 HITACHI 公司),天门冬氨酸氨基转移酶(AST)和乳酸脱氢酶(LDH)检测试剂盒(中生北控生物科技股份有限公司),肌酸激酶(CK)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)和 α -羟丁酸脱氢酶(HBDH)检测试剂盒(宁波美康生物科技股份有限公司)。

1.3 方法

1.3.1 IRE 消融方法

采用 HVP01 纳米刀治疗系统(美国 Angio Dynamics 公司)经皮消融。术前制订治疗计划,电极有效暴露距离为 1.5~2.0 cm。通过 CT 联合超声定位,使电极探针经皮插入肿瘤,设置 IRE 发生器参数,每组释放电脉冲 10 次,脉冲宽度 70~90 μs ,放电组数 7~9 个。总脉冲次数为 70~90 次,电场强度为 1 200~1 500 V/cm,每次消融时长 1~2 min。通过实时的电阻或电流变化,结合术中超声及 CT 确认消融成功。术后持续镇静,呼吸机辅助通气 2 h。患者留置胃管,转重症监护室接受心电图监护过夜。监测体征平稳后转入普通病房,给予抑制胰液分泌、抗感染、护胃、脱水消肿药物及静脉营养支持治疗。

表 1 一般资料在两组间比较 [$n(\%)$ 或 $\bar{x} \pm s$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$]

一般资料	原位消融组 ($n=23$)	合并消融组 ($n=27$)	$\chi^2/t/Z$	P
性别			0.253	0.614
男	12(52.17)	16(59.26)		
女	11(47.83)	11(40.74)		
年龄(岁)	63.74 \pm 11.12	59.04 \pm 10.75	1.370	0.177
术前 PS 评分(分)	1.0(1.0,1.0)	1.0(1.0,1.0)	-0.482	0.632
肿瘤最大径(cm)	4.0(3.2,5.4)	4.7(3.5,6.7)	-1.489	0.143
肿瘤分期			2.446	0.117
Ⅲ期	2(8.70)	0(0.00)		
Ⅳ期	21(91.30)	27(100.00)		
肿瘤位置			2.334	0.311
胰头	10(43.48)	11(40.74)		
胰颈、胰体	4(17.39)	2(7.40)		
胰尾	7(30.43)	14(51.85)		
术前病史				
高血压	4(17.39)	8(29.63)	1.020	0.312
糖尿病	6(26.09)	7(25.92)	<0.001	0.989

1.3.2 心肌酶检测方法

入组患者血标本收集时间点为术前、术后当天、术后 3 d,采用日立 HITACHI 7100 自动生化分析仪检测 AST(参考范围为 13~35 U/L)、LDH(参考范围为 120~250 IU/L)、CK(参考范围为 40~200 IU/L)、CK-MB(参考范围为 0~24 IU/L)、HBDH(参考范围为 72~182 IU/L)水平。

1.4 统计学处理

所有数据结果应用 GraphPad Prism 5.0 软件(San Diego, CA, USA)进行统计分析并作图。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,配对资料间比较配对 t 检验,非配对资料间比较用独立样本 t 检验。偏态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用 Wilcoxon 秩和检验。计数资料以例数

或率表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 手术前后心肌酶改变 与术前相比,两组患者术后当天心肌酶(CK-MB、CK、HBDH、LDH、AST)水平均显著升高(原位消融组: $P < 0.001$ 、 $P < 0.001$ 、 $P = 0.0033$ 、 $P = 0.0011$ 、 $P = 0.0033$;合并消融组: $P = 0.0004$ 、 $P = 0.0001$ 、 $P = 0.0001$ 、 $P = 0.0002$ 、 $P < 0.001$)。术后 3 d 时,原位消融组 CK 水平与术前比较,差异有统计学意义($P = 0.0424$),其余心肌酶水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。术后 3 d 时,合并消融组 CK、HBDH、LDH、AST 水平与术

前比较,差异有统计学意义($P = 0.0011$ 、 $P = 0.0120$ 、 $P = 0.0377$ 、 $P = 0.0179$),CK-MB 水平与术前比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

2.2 两组手术前后心肌酶水平比较 两组患者接受 IRE 消融术前外周血心肌酶水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。术后当天,两组心肌酶(HBDH、LDH 及 AST)水平比较,差异有统计学意义($P = 0.0114$ 、 $P = 0.0055$ 、 $P < 0.001$),CK-MB、CK 水平比较差异无统计学意义($P = 0.0564$ 、 $P = 0.1792$)。术后 3 d,两组 LDH 差异有统计学意义($P = 0.0307$),CK-MB、CK、HBDH、AST 差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 IRE 消融术前、术后心肌酶水平 [$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	n	时间	CK-MB(IU/L)	CK(IU/L)	HBDH(IU/L)	LDH(IU/L)	AST(U/L)
原位消融组	23	术前	14(12,21)	53(40,89)	141(126,179)	165(148,228)	24(17,44)
		术后当天	30(22,46) ^a	110(46,206) ^a	184(157,210) ^a	217(196,276) ^a	33(26,69) ^a
		术后 3 d	16(14,25)	88(54,149) ^a	152(132,182)	180(142,203)	34(27,54)
合并消融组	27	术前	17(10,28)	51(33,71)	157(123,196)	200(160,252)	35(23,55)
		术后当天	39(28,55) ^a	149(77,417) ^a	232(172,476) ^{ab}	382(215,892) ^{ab}	119(63,358) ^{ab}
		术后 3 d	20(14,35)	105(52,142) ^a	182(145,269) ^a	242(154,360) ^{ab}	58(28,125) ^a

注:与本组术前相比,^a $P < 0.05$;与同时间段原位消融组比较,^b $P < 0.05$ 。

3 讨 论

心肌酶是一种具有促进心肌细胞代谢和调节心肌细胞电生理活动的酶类物质,一旦机体心肌细胞出现异常,这些酶类物质就会进入血液导致其在血液中的水平升高。心肌酶是诊断心肌损伤的传统实验室检查指标,心肌酶水平动态升高被认为是急性心肌损伤的标志^[14-15],可以在一定程度上反映心肌损伤的情况。其中,CK-MB 主要存在于心肌组织中,对心肌损伤的诊断特异性较高^[16],是用于评估消融术后心肌损伤程度的重要参数^[17-19]。现有多个临床研究证明,实体瘤的 IRE 消融治疗可引起与心脏相关的不良反应^[13,20]和心肌损伤标志物水平升高^[12]。因此,本研究在胰腺癌患者实施 IRE 消融手术之前,常规检查患者心肌酶以确保患者符合手术适应证,在 IRE 消融术后复查心肌酶来判断手术对胰腺癌患者心肌造成损伤的程度及预后。

本研究表明,与手术前比较,两组心肌酶水平在术后当天均显著升高($P < 0.05$),且合并消融组心肌酶 HBDH、LDH、AST 水平较原位消融组升高更明显($P < 0.05$),这表明 IRE 消融治疗胰腺癌可能会造成急性心肌损伤,且对胰腺癌消融的同时,对肝转移瘤进行合并消融时会使心肌损伤更重。主要原因可能与消融脏器、消融范围及消融次数有关。值得指出的

是,在 IRE 消融术中,为保证 100% 肿瘤消融率,降低局部复发率,需确保有效的高场强消融区范围,即消融区范围覆盖肿瘤,而此时可能损伤正常胰腺组织,导致各种胰酶从被破坏的胰腺组织中释放并直接损伤心肌^[21],这可能是心肌组织受损的协同作用机制。其次,在 IRE 消融治疗术后 3 d,合并消融组 LDH 水平仍明显高于原位消融组($P < 0.05$),可能与该组对多个肝转移瘤进行消融导致大量 LDH 释放入血有关。然而,所有患者术后当天心肌酶水平呈一过性升高,3 d 后明显下降,考虑 IRE 消融对心肌组织形态学影响轻微,短时间内可完成代偿性修复,安全性较好。苏东朝等^[22]报道的 12 例 IRE 联合化疗治疗局部进展期胰腺癌患者术后心肌酶水平呈一过性升高,与本研究结果大致一致。

综上所述,IRE 消融治疗不可切除性胰腺癌未见严重心肌损伤,安全性较好,但其影响机制仍需通过进一步研究证实。

参 考 文 献

[1] CHHODA A, LU L, CLERKIN B M, et al. Current approaches to pancreatic cancer screening[J]. Am J Pathol, 2019, 189(1): 22-35.
 [2] BOWER M, SHERWOOD L, LI Y, et al. Irreversible electroporation of the pancreas: definitive local therapy

- without systemic effects[J]. *J Surg Oncol*, 2011, 104(1): 22-28.
- [3] NEAL R E, GARCIA P A, ROBERTSON J L, et al. Experimental characterization of intrapulse tissue conductivity changes for electroporation[J]. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*, 2011, 2011: 5581-5584.
- [4] THOMSON K R, KAVNOUDIAS H, NEAL R E. Introduction to irreversible electroporation: principles and techniques[J]. *Tech Vasc Interv Radiol*, 2015, 18(3): 128-134.
- [5] 中国医药教育协会介入微创治疗专业委员会. 影像学引导胰腺癌不可逆电穿孔消融治疗专家共识 2018 版[J]. *中华医学杂志*, 2018, 98(39): 3148-3152.
- [6] RAI Z L, FEA KINS R, PALLETT L J, et al. Irreversible electroporation (IRE) in locally advanced pancreatic cancer: a review of current clinical outcomes, mechanism of action and opportunities for synergistic therapy[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(8): 1609.
- [7] GHIDINI M, PETRILLO A, SALATI M, et al. Surgery or locoregional approaches for hepatic oligometastatic pancreatic cancer: myth, hope, or reality[J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(8): 1095.
- [8] HONG Y, RICE J, SHARMA D, et al. The use of IRE in multi-modality treatment for oligometastatic pancreatic cancer[J]. *Am J Surg*, 2018, 216(1): 106-110.
- [9] KLUGER M D, EPELBOYM I, SCHROPE B A, et al. Single-institution experience with irreversible electroporation for t4 pancreatic cancer: first 50 patients[J]. *Ann Surg Oncol*, 2016, 23(5): 1736-1743.
- [10] CINDRIC H, MARIAPPAN P, BEYER L, et al. Retrospective study for validation and improvement of numerical treatment planning of irreversible electroporation ablation for treatment of liver tumors[J]. *IEEE Trans Biomed Eng*, 2021, 68(12): 3513-3524.
- [11] DEODHAR A, DICKFELD T, SINGLE G W, et al. Irreversible electroporation near the heart: ventricular arrhythmias can be prevented with ECG synchronization[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2011, 196(3): W330-W335.
- [12] KOSTRZEWA M, TUELUEMEN E, RUDIC B, et al. Cardiac impact of R-wave triggered irreversible electroporation therapy[J]. *Heart Rhythm*, 2018, 15(12): 1872-1879.
- [13] KAMBAKAMBA P, BONVINI J M, GLENCK M, et al. Intraoperative adverse events during irreversible electroporation—a call for caution[J]. *Am J Surg*, 2016, 212(4): 715-721.
- [14] 谷红梅, 吕燕青, 李淑群, 等. 阿奇霉素联合特布他林、脂溶性维生素治疗肺炎支原体感染合并心肌损害患儿的研究[J]. *国际检验医学杂志*, 2019, 40(11): 1350-1355.
- [15] 王艳, 张华, 关丽, 等. 支气管哮喘患儿血清心肌酶及免疫功能水平检测及临床价值分析[J]. *国际检验医学杂志*, 2018, 39(3): 316-318.
- [16] 张建立, 杨亚志. 腹腔镜与开腹胆囊切除术对患者心肌酶谱的影响[J]. *肝胆外科杂志*, 2018, 26(5): 384-386.
- [17] YU H, LI Q, CHEN C, et al. Effect of intralipid on myocardial injury during valve replacement surgery with concomitant radiofrequency ablation: a randomized controlled trial[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(1): e9603.
- [18] BUDZIANOWSKI J, HICZKIEWICZ J, BURCHARDT P, et al. Predictors of atrial fibrillation early recurrence following cryoballoon ablation of pulmonary veins using statistical assessment and machine learning algorithms[J]. *Heart Vessels*, 2019, 34(2): 352-359.
- [19] ZENG Q, LI X, XU G. Evaluation of myocardial injury induced by different ablation approaches (radiofrequency ablation versus cryoablation) in atrial flutter patients: a Meta-analysis[J]. *Biosci Rep*, 2019, 39(5): BSR20182251.
- [20] 郭凯, 李晓勇, 陈艳军, 等. 不可逆电穿孔联合胆道支架植入治疗不可切除肝门部胆管癌[J]. *中华肝胆外科杂志*, 2019, 25(8): 570-574.
- [21] 和成华, 马琪, 孙扬. 实验性急性胰腺炎对心肌影响的动态观察[J]. *新疆医科大学学报*, 2007, 30(10): 1108-1110.
- [22] 苏东朝, 李晓勇, 陈艳军, 等. 实时多影像融合介入导航系统引导下纳米刀消融治疗局部进展期胰腺癌的效果与安全性分析[J]. *临床肝胆病杂志*, 2021, 37(6): 1392-1395.
- (收稿日期: 2021-12-23 修回日期: 2022-04-21)
- (上接第 2278 页)
- [22] 曲杰, 叶丽虹, 杨宗伟. SATB1 在原发性肝癌中表达并促进生长和转移的研究[J]. *重庆医科大学学报*, 2012, 37(7): 606-609.
- [23] 于瑞莲, 谢可. SATB1、survivin 和 VEGF 在卵巢上皮癌中的表达及其临床意义[J]. *肿瘤*, 2016, 36(7): 796-803.
- [24] 李晓雷, 徐俊, 胡欣, 等. SATB1 基因沉默抑制食管鳞状细胞癌 TE-1 中肿瘤干细胞样细胞侵袭及迁移能力[J]. *中国组织工程研究*, 2018, 22(17): 2674-2679.
- [25] 孙国钢, 宋新江. 转化生长因子- β 1、缺氧诱导因子-1 α 、血管内皮生长因子、癌胚抗原、糖类抗原 199 在结直肠癌根治术后复发转移中的预测价值[J]. *中国医师杂志*, 2020, 22(12): 1888-1892.
- (收稿日期: 2021-12-19 修回日期: 2022-04-28)