射频消融治疗顽固性免疫性血小板减少症

刘全达[1a],孙万军[1b],许小亚[1a],宋 扬[2],周宁新[1a] (1. 解放军第二炮兵总医院:a. 肝胆胃肠病研究所;b. 血液肿瘤科,北京 100088;2. 解放军总医院急诊科,北京 100853)

[摘 要] **目的** 探讨脾脏射频消融术治疗顽固性免疫性血小板减少症(ITP)的安全性和有效性。**方法** 回顾分析我院开展的国际首例脾脏射频消融治疗 ITP 的疗效。**结果** 1 例 43 岁女性食管癌患者,经反复外周血计数、血涂片和骨髓穿刺等检查证实合并原发性重症 ITP,其血小板计数小于(5 ~ 10) × 10^9/L,经规范抗幽门螺旋杆菌治疗、静滴人免疫球蛋白、甲基强的松龙、长春新碱和输注血小板等治疗无效。患者接受腹腔镜下脾脏射频消融术治疗,术后第 22 天血小板计数恢复正常,无围手术期并发症;随访超过 8 个月,患者呈完全应答。**结论** 脾脏射频消融术治疗顽固性 ITP 安全、有效,值得扩大临床试验进一步验证其疗效。

[关键词] 免疫性血小板减少症;射频消融术;微创外科;脾切除术

[中图分类号] R558.2 [文献标识码] A [文章编号] 1672-5042(2011)04-0354-03

Radiofrequency ablation for intractable immune thrombocytopenia

LIU Quan-da, SUN Wan-jun, XU Xiao-ya, SONG Yang, ZHOU Ning-xin (Institute of Hepatobiliary Gastrointestinal Diseases, 2nd Artillery General Hospital of PLA, Beijing 100088, China)

Abstract: Objective To assess the safety and efficacy of radiofrequency ablation (RFA) of the spleen for intractable immune thrombocytopenia (ITP). **Methods** The outcomes of the world's first patient undergoing splenic RFA for ITP in 2nd artillery general hospital of PLA was retrospectively reviewed. **Results** A 44-year-old female with esophageal carcinoma was diagnosed as primary severe ITP (platelet count < (5 ~ 10) × 10^9/L) by repeated peripheral blood count, blood smear and bone marrow examinations. No therapeutic effect was achieved after applying conventional therapies such as helicobacter pylori eradication, administration of intravenous immunoglobulin, methylprednisolone, vincristine and platelet transfusion. Laparoscopic splenic radiofrequency ablation was performed on the patient. The platelet count recovered normally on 22th day postoperatively and no perioperative morbidities occurred. The complete response to splenic RFA had sustained over eight months up to now. **Conclusion** Splenic RFA for intractable immune thrombocytopenia is safe and effective. Further clinical trial with more patients is necessary to verify its efficacy.

Keywords: immune throbocytopenia; radiofrequency ablation; minimally invasive surgery; splenectomy

免疫性血小板减少症(immune throbocytopenia, ITP)是一种获得性免疫性疾病,以血小板破坏增多和血小板生成减少为特征,临床上表现为自发性出血或明显出血倾向[1-3]。统计显示约 1/4 的患者将发展为慢性 ITP,当对慢性患者使用激素、静注免疫球蛋白(IVIg)和免疫抑制剂等传统药物治疗无效时,多需要实施脾切除术[1-4]。我们于 2010 年 8 月开展了国际首例脾脏射频消融术治疗顽固性 ITP,取得了良好效果,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

患者,女,44 岁。患者因食管癌(鳞状细胞癌)原拟手术治疗,术前血常规检查 Hb 80 g/L,血小板为 0,骨髓穿刺提示:骨髓增生活跃,粒系、红系未见明显异常,巨核细胞 300 个,以颗粒巨核细胞为主,其中:原始巨核细胞 1%,幼稚巨核细胞 5%,颗粒型巨核细胞 58%,产板型巨核细胞 31%,裸核型巨核细胞 5%,巨核细胞成熟障碍,血小板散在少见。确诊为"免疫性血小板减少症"。给予甲强龙、长春新碱治疗和输注血小板,血小板计数最高达到 78 × 10^9/L,遂给予食管肿瘤区域放疗 16 次,吞咽困难症状缓解。此后动态监测血小板计数提示血小板进行性下降(小于 5 × 10^9/L);复查骨髓象仍提示巨核系统成熟障碍,血小板少见。自诉发病后月经量明显增多、经期延长,于 2010 年 7 月 13 日来我院血液科进一步治疗。

1.2 治疗方法

入院后骨髓穿刺显示:骨髓增生明显活跃,粒系、红系增生活跃,巨核细胞全片 66 个,未见产板型,血小板少见;复查胃镜未见食管有明确肿瘤细胞浸润;血常规检查显示血小板计数 4 × 10^9/L。入院当日即给予静滴人免疫球蛋白(华兰生物,400 mg · kg^{-1} · d^{-1})持续 5 d,无效。因血清幽门螺旋杆菌抗体阳性,于 7 月 17 日始接受 2 周规范抗幽门螺旋杆菌治疗。7 月 23 日开始给予甲强龙(120 mg,2 mg/kg,递减)治疗,7 月 24 日输

[基金项目] 北京市首都临床特色应用研究重点项目(D101100050010042)

[作者简介] 刘全达(1971 -),男,江苏省宜兴市人,副主任医师,博士,主要从事肝硬化并发症及肝胆胰脾疾病的微创治疗方面的研究。E-mail:liuquanda@sina.com

[收稿日期] 2011-03-24 [修回日期] 2011-04-16

注血小板 10 U,7 月 24 日和 8 月 9 日分别给予长春新碱(2 g)治疗。经上述综合治疗后血小板计数仍持续下降(图 1),提示该例免疫性血小板减少症患者经内科系统治疗无效,遂于 8 月 13 日转外科继续治疗。

患者拒绝脾切除术,同意实施脾脏射频消融术。签署知情同意书后,于 8 月 15 日实施腹腔镜下脾脏射频消融术。全身麻醉后取平卧位,脐下和剑突下、脐左侧 5 cm 处穿刺置入 5 mm Trocar,分别置入腹腔镜镜头和器械。探查见脾脏大小、形态和色泽正常。头侧河和左侧躯体抬高 20 °,适当分离脾结肠韧带,以防止消融脾下极时损伤结肠(图 2a)。于第 10 肋和第 11 肋间隙左腋后线处穿刺插入最大工作直径 5 cm 的 RITA 射频电极针,依次选择脾脏中下极膈面作为消融穿刺位点(图 2b),共消融 6 个重叠位点,消融时间总计 65 min,每次退针时烧灼针道。腹腔镜直视下明确脾脏穿刺针道无活动性出血后结束操作。

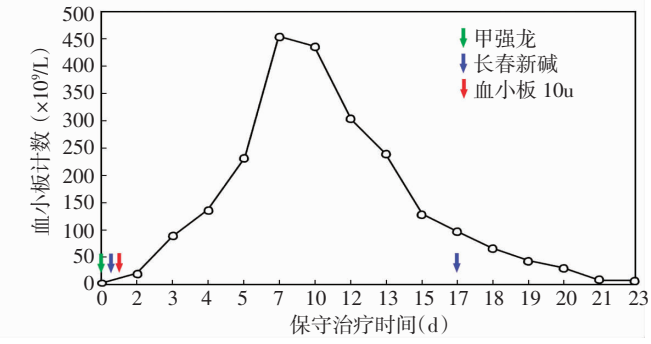
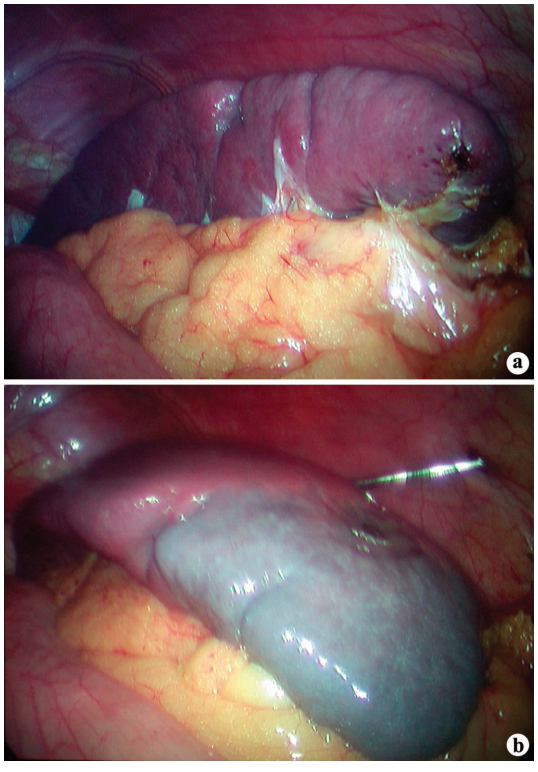


图 1　顽固性免疫性血小板减少症对激素等传统治疗无效



a:游离脾脏下极;b:选择脾脏中下极穿刺消融

图 2　腹腔镜下脾脏射频消融

2　结果

术后给予 1 周预防性抗生素等治疗。术后第 1 天即开始进食流食;住院 2 周出院。动态检测血小板变化(图 3)提示术后第 22 天升高至 120×10^9/L。随访至今已 8 个月,定期复查血小板计数持续维持在 $(120 \sim 200) \times 10^9$/L 以上;围手术期及随访期间无发烧、腹痛、流感等症状发作。术前血清蛋白电泳和补体 C3、C4 测定仅 IgG 略低(6.02 g/L,正常 7 ~ 16 g/L),术后复查免疫功能正常。术后 1 周复查增强 CT 提示消融脾实质约占全脾体积 50% 左右(图 4a),无胸腔积液、腹腔出血、脾破裂等并发症。术后 7 个月时复查 CT 提示脾脏消融灶完全吸收,残留脾实质体积明显缩小(图 4b)。术后 7 个月时食管癌复发,目前患者正接受食管癌区域放射治疗。

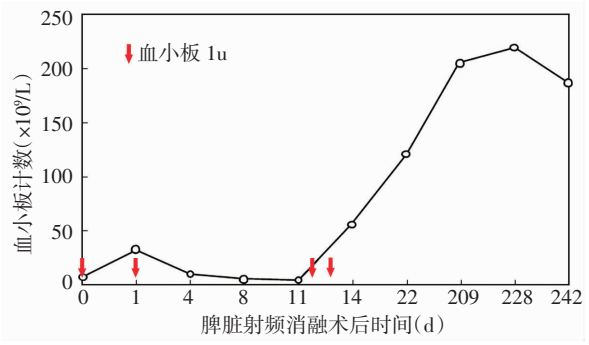
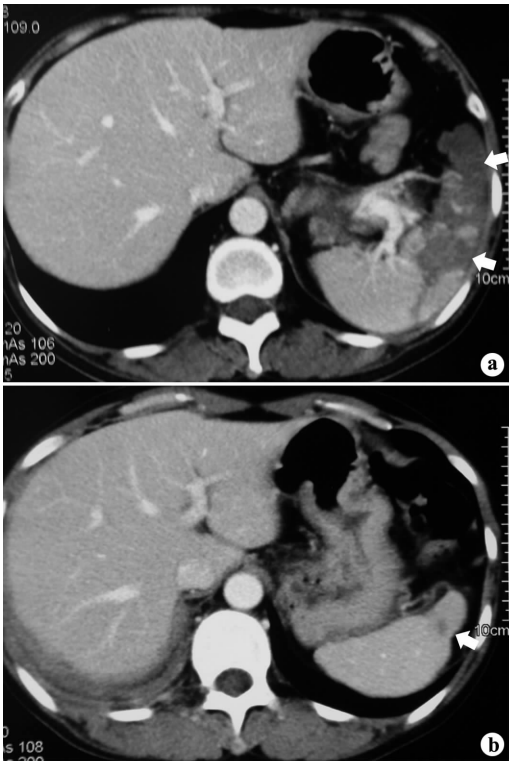


图 3　射频消融治疗顽固性免疫性血小板减少症的疗效观察



a:术后 1 周增强 CT 显示消融约 50% 脾体积(箭头);b:术后 7 个月复查 CT 显示脾脏缩小,消融灶完全吸收(箭头)

图 4　脾脏射频消融术后 1 周、7 个月 CT 复查结果

3 讨论

免疫性血小板减少症(immune throbocytopenia, ITP)又称免疫性或特发性血小板减少性紫癜,是临床最常见的出血性疾病。ITP 是一种免疫介导的以血小板减少为特征的综合征,发病机制包括血小板生成减少和破坏增加[1-3]。ITP 的一、二线治疗包括糖皮质激素、IVIg、免疫抑制剂、Rituximab、血小板生成素激动剂(eltrombopag、romiplostim)和脾切除等[1-4]。当慢性或持续性 ITP 患者对糖皮质激素、IVIg 等传统药物治疗无应答或不耐受时,则具备脾切除的适应证。脾切除术对 80% 慢性 ITP 有效,其中约 2/3 可以获得 5 ~ 10 年以上的持久应答而无需其他治疗。但脾切除术伴随较多并发症,如发烧、出血、感染、胸腔积液、血栓形成等,尤其是脾脏这个体内最大的淋巴器官被切除后发生凶险性感染(overwhelming postsplenectomy infection, OPSI)的风险会增加。Kojouri 等[4]的系统分析发现,脾切除并发症率为开腹 12.9%、腹腔镜 9.6%,死亡率为开腹 1.0%、腹腔镜 0.2%。曾有文献尝试部分性脾栓塞(partial splenic embolization, PSE)治疗 ITP[5-6],但其近、远期疗效均弱于脾切除术。PSE 术后多有发烧、腹痛等栓塞后综合征表现,且有严重并发症如脾脓肿、门静脉系统血栓形成等风险。因此,临床上探索有效替代脾切除、且保留部分脾脏功能的新型 ITP 微创治疗方法很有其必要性。

本例患者对传统 ITP 药物治疗均无效,故有脾切除术指征。由于拒绝脾切除,患者选择了微创的脾脏射频消融术。射频消融(radiofrequency ablation, RFA)是利用射频电流(450 ~ 500kHz)使电极周围组织内的离子振荡、摩擦产热造成局部组织凝固性坏死,达到毁损病灶的目的。RFA 已广泛用于治疗肝癌、肾癌等实体肿瘤。我们于 2003 年开始应用 RFA 治疗肝硬化性脾功能亢进症,取得了显著疗效[7-11]。射频热能对富血管脾脏的作用包括 3 个逐级放大的区域[7-8]:①中央的凝固性坏死区;②周围更广泛的血栓性梗死区(旁观者效应);③热能沉降导致仅显微镜下可见的脾窦热损伤和弥漫性微血栓,可累及整个残余脾脏,而 CT 等影像检查表现为残脾"正常"。消融区域逐渐被吸,影像"正常"的残脾组织发生少血管化的"残脾实性变"(consolidation of remnant spleen)改变。因此,射频热能造成的脾实质消融和广泛的网状内皮系统破坏,是 RFA 纠正 ITP 的主要作用机制。

RFA 治疗 ITP 的疗效和消融体积密切相关,所以我们选择了最大展开 5 cm 的伞状多电极射频针以提高工作效率。ITP 患者多无脾脏肿大,在操作过程中射频针因热传导损伤脾周围胃肠道的风险极大。因此,我们对本病例选择腹腔镜路径[7],直视下操作以避开胃肠道和胰周重要组织和血管,从而提高了 RFA 操作的安全性。经术后 8 个月的随访证实,该患者术后处于持续完全应答(complete response, CR)状态,达到了预期治疗效果。从围手术期和术后 8 个月随访期间观察,该微创治疗安全,无并发症发生,且能有效地维持部分脾脏免疫功能。

本病例为国际上开展的首例脾脏 RFA 治疗顽固性 ITP 的尝试,疗效显著。目前我们正在开展更多 ITP 病例的临床试验,以进一步验证微创的 RFA 技术治疗 ITP 的安全性和有效性,为该技术的推广奠定基础。

[参考文献]

[1] Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia [J]. Blood, 2010, 115(2): 168 - 186.

[2] Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L Jr, Crowther MA. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia [J]. Blood, 2011, 117(16): 4190 - 4207.

[3] 成人特发性血小板减少性紫癜诊断治疗专家共识[J]. 中华血液学杂志, 2009, 30(9): 647 - 648.

[4] Kojouri K, Vesely SK, Terrell DR, et al. Splenectomy for adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review to assess long-term platelet count responses, prediction of response, and surgical complications[J]. Blood, 2004, 104(9): 2623 - 2634.

[5] Kimura F, Itoh H, Ambiru S, et al. Long-term results of initial and repeated partial splenic embolization for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura[J]. Am J Roentgenol, 2002, 179(5): 1323 - 1326.

[6] Miyazaki M, Itoh H, Kaiho T, et al. Partial splenic embolization for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura[J]. Am J Roentgenol, 1994, 163(1): 123 - 126.

[7] 刘全达, 周宁新. 脾脏射频消融术治疗肝硬化性脾功能亢进症[J]. 临床肝胆病杂志, 2011, 27(2): 119 - 122.

[8] Liu QD, Ma KS, He ZP, et al. An experimental study on the feasibility and safety of radiofrequency ablation for secondary splenomagely and hypersplenism[J]. World J Gastroenterol, 2003, 9(4): 813 - 817.

[9] Liu Q, Ma K, He Z, et al. Radiofrequency ablation for hypersplenism in patients with liver cirrhosis: a pilot study[J]. J Gastrointest Surg, 2005, 9(5): 648 - 657.

[10] Liu Q, Ma K, Song Y, et al. Two-year follow-up of radiofrequency ablation for patients with cirrhotic hypersplenism: Does increased hepatic arterial flow induce liver regeneration? [J]. Surgery, 2008, 143(4): 509 - 518.

[11] Feng K, Ma K, Liu Q, et al. Randomized clinical trial of splenic radiofrequency ablation versus splenectomy for severe hypersplenism [J]. Br J Surg, 2011, 98(3): 354 - 361.

(编辑:左艳芳)