

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.35.017

氧化亚氮对 HIFU 治疗患者 Fhb 及 ICAM-1 含量的影响

陈佳¹, 但伶¹, 田泽丹¹, 黄燕¹, 周瑜¹, 张昭莉^{2△}

(1. 重庆医科大学附属第二医院麻醉科 400000; 2. 重庆市肿瘤医院护理部 400030)

摘要:目的 观察氧化亚氮(N₂O)对高强度聚焦超声(HIFU)治疗患者血清游离血红蛋白(Fhb)及细胞间黏附分子 1(ICAM-1)含量的影响,探讨其组织损伤的作用机制。方法 将 50 例原发性肝癌行 HIFU 治疗的患者(ASA I~II 级),分为对照组(C 组)与试验组(N 组),每组 25 例。两组均使用全身麻醉方式,C 组采用全凭静脉麻醉,N 组采用静吸复合麻醉,两组麻醉诱导方式相同,N 组麻醉维持在 C 组基础上吸入 N₂O。分别在麻醉前(T₁)、手术前(T₂)、术中第 1 小时(T₃)、第 2 小时(T₄)、第 3 小时(T₅),及术后 24 h(T₆)抽取桡动脉血,采用类过氧化物酶反应法和双抗体夹心 ELISA 法检测血清中 Fhb 及 ICAM-1 含量;用 HIFU 治疗仪超声显像系统测量两组患者术前、术后腹壁厚度值。结果 随着手术过程中麻醉时间的延长,血清中 Fhb 及 ICAM-1 含量之较前均明显增多(P<0.05);同一时间点,与 C 组相比,N 组 Fhb 和 ICAM-1 增多明显(P<0.05);与 C 组相比,N 组术前、术后腹壁厚度值变化明显增加(P<0.05)。结论 N 组在 HIFU 治疗过程中,机体产生更多的 Fhb 及 ICAM-1,继发引起腹壁皮肤明显肿胀,这可能与 N₂O 增强超声空化效应有关。

关键词:氧化亚氮;高强度聚焦超声;腹壁厚度;游离血红蛋白

中图分类号:R614

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2014)35-4757-03

Effects of N₂O on the content of Fhb and ICAM-1 in HIFU treatment patientsChen Jia¹, Dan Ling¹, Tian Zedan¹, Huang Yan¹, Zhou Yu¹, Zhang Zhaoli^{2△}

(1. Department of Anesthesiology, the Second Affiliated Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing 400000, China;

2. Department of Nursing, Chongqing Cancer Institute, Chongqing 400030, China)

Abstract: Objective To observe the effect of nitrous oxide (N₂O) on the content of serum free hemoglobin, and intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) of patients with HIFU Therapy, and investigate its action of tissue damage mechanism. **Methods** 50 patients with primary liver cancer undergoing HIFU surgery (ASA I - II class) were randomly divided into control group (group C) and experimental group (group N), 25 patients of each group. General anesthesia method was used in both two groups, group C was by total intravenous anesthesia, group N was adopted intravenous-inhalation anesthesia. both two groups was adopted the same anesthesia induction method, anesthesia maintain of group N was joined N₂O on the basis of group C. both two groups were draw blood from the radial artery at the points of before anesthesia (T₁), before operation (T₂), 1 h (T₃), 2 h (T₄), 3 h (T₅) after intraoperative, and 24 h after operation (T₆), peroxidase reaction test and double antibody sandwich ELISA method were adopted to detect the content of Fhb value and ICAM-1; ultrasonography system of HIFU therapeutic instrument was used to measure the abdominal wall thickness of patients before and after operation. **Results** The content of Fhb and ICAM-1 in serum were significantly increased after operation than before with the anesthesia time (P<0.05); compared with group C, group N increased obviously at the same point in time (P<0.05); preoperative and postoperative abdominal wall thickness value of group N was increased significantly (P<0.05). **Conclusion** It may be connected with N₂O enhanced ultrasound cavitation effect that the body produces more Fhb and ICAM-1 of group N in HIFU treatment, and induces abdominal wall skin markedly swollen.

Key words: nitrous oxide; high intensity focused ultrasound; abdominal wall thickness; free hemoglobin; intercellular adhesion molecule-1

高强度聚焦超声(HIFU)治疗,是近年来得到广泛应用的局部无创式治疗技术之一,其主要作用机制除热效应外,还有机械效应、空化效应。空化效应为 HIFU 治疗中重要的作用机制之一,国内外大量研究表明^[1-2],加入微气泡,可增强超声空化作用,导致机体损伤加重,发生溶血、出血、炎性反应、微血管通透性增加等。关于在 HIFU 治疗患者中使用 N₂O 麻醉是否会增强超声透光区域的组织损伤,国内外目前尚无相关报道。本实验旨在通过观察、对比 HIFU 治疗患者术中腹壁厚度、血清中游离血红蛋白(Fhb)、细胞黏附分子 1(ICAM-1)含量的影响,探讨 N₂O 的使用是否加重了组织损伤,及其与超声空化作用的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 50 例 2012 年 2~6 月本院 HIFU 肿瘤中心治疗的原发性肝癌患者。所有患者 ASA 分级均为 I~II 级。本次试验经重庆医科大学科研伦理学会批准。

1.2 方法

1.2.1 分组与治疗 将患者分为对照组(C 组)、试验组(N 组),每组 25 例。C 组男 20 例,女 5 例;平均年龄(51±12)岁;体质量(61±4)kg。N 组男 18 例,女 7 例,平均年龄(53±9)岁;体质量(59±5)kg。两组患者性别、年龄、体质量等一般资料比较,差异无统计学意义(P>0.05)。C 组采用全凭静脉麻醉方式,麻醉诱导:咪达唑仑 0.1 mg/kg,丙泊酚 2 mg/kg,维库溴铵 0.1 mg/kg,芬太尼 3 μg/kg。麻醉维持:丙泊酚 5 mg·kg⁻¹·h⁻¹,维库溴铵 0.08 mg·kg⁻¹·h⁻¹,瑞芬太尼 10 μg·

$\text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 。N 组麻醉诱导同 C 组,麻醉维持则在 C 组基础上加入 N_2O ,以 1:1 比值吸入。呼吸参数:新鲜气体总流量 3 L/min,潮气量 8 mL/kg,呼吸频率 12 次/min,吸呼比 2:1。

1.2.2 标本采集 患者入室后,常规监测生命体征,建立静脉通道。分别于麻醉前(T_1)、手术前(T_2)、术中第 1 小时(T_3)、第 2 小时(T_4)、第 3 小时(T_5),及术后 24 h(T_6)抽取桡动脉血,送实验室离心,转速 3 000 r/min,15 min,取上层血清 0.5 mL,按试剂盒说明书要求保存。

1.2.3 标本测量 (1)HIFU 治疗仪超声显像系统:记录术前、术后腹壁皮肤厚度。(2)血清中 Fhb 含量的测定:试剂盒购自南京建成生物研究所。检测采用类过氧化物酶反应法,利用 Fhb 中亚铁血红素具有类过氧化物酶活性,催化过氧化氢释放新生态氧使酚、4-氨基安替比林显色的原理,将血清样本制备成待测样本溶液。在分光光度计(Multiskan Go, Thermo Scientific 公司)510 nm,光径 1 cm 处比色,使用空白管(蒸馏水)调零,测定样品管吸光度,按公式计算出血清中 Fhb 含量。(3)血清中 ICAM-1 含量的测定:检测采用双抗体夹心 ELISA 法,试剂盒购自欣博盛生物科技有限公司,按试剂盒说明书操作步骤,用酶标仪(DU730 型,Beckman Coulter 公司)在 450 nm 处测出样品孔血清光密度(OD)值,通过与标准孔、空白孔的对照,求出血清中 ICAM-1 含量。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 软件进行统计学分析,所有计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示。两组数据组间比较采用独立样本 t 检验,组内比较采用配对资料 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

表 3 两组患者不同时间点 Fhb 含量变化($\bar{x} \pm s, \text{mg/L}$)

组别	T_1	T_2	T_3	T_4	T_5	T_6
C 组	32.10 ± 10.12	32.44 ± 10.44	34.81 ± 10.91 ^a	39.09 ± 11.88 ^a	43.15 ± 13.72 ^a	32.22 ± 9.72
N 组	33.01 ± 12.36	32.78 ± 12.78	52.72 ± 22.94 ^{ab}	70.15 ± 31.67 ^{ab}	98.97 ± 44.18 ^{ab}	33.28 ± 12.91

^a: $P < 0.05$,与前一时间点比较;^b: $P < 0.05$,与 C 组比较。

表 4 两组患者不同时间点 ICAM-1 含量变化($\bar{x} \pm s, \text{ng/mL}$)

组别	T_1	T_2	T_3	T_4	T_5	T_6
C 组	512.62 ± 53.14	523.16 ± 55.21	557.15 ± 62.32 ^a	578.27 ± 67.23 ^a	592.16 ± 76.40 ^a	520.42 ± 54.13
N 组	520.72 ± 53.20	526.21 ± 56.42	596.83 ± 76.14 ^{ab}	760.65 ± 111.33 ^{ab}	959.62 ± 137.62 ^{ab}	529.22 ± 57.41

^a: $P < 0.05$,与前一时间点比较;^b: $P < 0.05$,与 C 组比较。

3 讨 论

3.1 N_2O 对 HIFU 治疗患者 Fhb 含量的影响 红细胞在机械性损伤、温度变化等条件下受损,红细胞内的 Hb 被释放到血清中,引起血清 Fhb 含量增加。因此,检测血清 Fhb 含量,是判断红细胞是否受损的金标准,其含量的变化表明机体内红细胞被破坏的严重程度^[3]。大量红细胞被破坏导致机体发生急性溶血反应。由表 3 可知,在手术开始 1 h 后,随 HIFU 手术时间延长,两组血清 Fhb 含量呈进行性增加($P < 0.05$);表明 HIFU 手术的进行导致红细胞受到破坏;在 T_3 、 T_4 、 T_5 时间点两组比较,N 组血清中 Fhb 含量较 C 组明显增加($P < 0.05$);提示在 HIFU 手术过程中加入 N_2O ,使红细胞受破坏程度更为严重,机体发生了愈加明显的溶血反应。分析其原因,可能是 N_2O 作为气体进入机体内,引起微气泡数量增多。有报道指出^[4-5],在 HIFU 的照射下,超声微气泡可降低超声辐

2.1 患者手术相关参数 患者的手术时间、超声治疗频率、超声治疗功率比较差异无统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 患者手术相关参数比较($\bar{x} \pm s$)

组别	手术时间(min)	治疗频率(Hz)	治疗功率(W)
C 组	178 ± 16	1	336 ± 10
N 组	182 ± 18	1	330 ± 13

2.2 治疗透光区域皮肤厚度 手术后 N 组腹壁厚度增厚程度较 C 组明显,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 手术开始前与结束时患者腹壁厚度值比较($\bar{x} \pm s, \text{cm}$)

组别	手术前	手术后
C 组	12.3 ± 0.7	13.8 ± 0.9 ^a
N 组	12.0 ± 0.7	16.9 ± 1.75 ^{ab}

^a: $P < 0.05$,与术前比较;^b: $P < 0.05$,与 C 组比较。

2.3 Fhb、ICAM-1 含量变化 T_1 、 T_2 时间点 Fhb、ICAM-1 含量比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。 T_3 、 T_4 、 T_5 时间点,C 组和 N 组 Fhb 及 ICAM-1 含量与前一时间点比较均升高,差异有统计学意义($P < 0.05$);同一时间点,N 组 Fhb 及 ICAM-1 含量升高程度较 C 组明显,差异有统计学意义($P < 0.05$),随 N_2O 麻醉时间延长,N 组升高程度较 C 组愈加明显。 T_6 时间点,Fhb 及 ICAM-1 含量与术前差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3、4。

照区域的空化阈值,增强超声空化效应,从而加重对组织细胞的损伤性生物学效应。其作用机制如下,(1)机械损伤^[6]:大量微气泡内爆产生高速微射流及冲击波,可导致细胞发生变形、破裂。(2)热损伤^[7]:增强超声空化效应中的热聚集,使相邻细胞迅速升温,当集聚的温度超过其正常生理范围时,使细胞在高温下变性、坏死。(3)自由基损伤:超声空化效应的增强,能导致血液中的水分子产生氧自由基和羟自由基^[8],多项研究表明,自由基可从多个方面对组织及细胞产生毒性作用^[9]。

3.2 N_2O 对 HIFU 治疗患者 ICAM-1 含量的影响 ICAM-1 是血管内皮细胞上主要黏附分子之一,有研究表明,ICAM-1 含量升高与血管内皮细胞损伤程度呈正相关,是血管内皮细胞损伤的特异性标志^[10-11]。由表 4 可见,在手术开始 1 h 后,随 HIFU 手术的进行,两组血清 ICAM-1 含量增多,提示 HIFU 手术造成血管内皮细胞受损;在 T_3 、 T_4 、 T_5 时间点两组相比

较,血清 ICAM-1 含量 N 组较 C 组明显增多($P<0.05$),提示在 HIFU 手术中使用 N_2O 麻醉,导致血管内皮细胞受损程度更为严重。作者认为,其可能与前述红细胞损伤加重的原因相同,即加入 N_2O 引起微气泡数量增多,空化效应增强,从而通过机械损伤、热损伤、自由基损伤等导致血管内皮细胞损伤加重。

本研究观察到在 HIFU 治疗过程中,使用 N_2O 麻醉的患者在治疗结束后超声透光区域的皮肤,较未使用 N_2O 麻醉者明显肿胀,这可能与微血管内皮细胞损伤相关,微血管壁内皮细胞受损导致血管内皮细胞间隙增宽,从而引起微血管通透性增加。凌智瑜等^[12]对组织中超声辐照微气泡进行研究,在电镜下看到,其增强的空化效应使血管内皮细胞受损、间隙增宽,从而导致血管内物质渗入组织中,这可能是机体组织水肿加重的原因之一。

综上所述,在 HIFU 治疗患者麻醉过程中加入 N_2O ,导致机体损伤加重,引起 FHb 及 ICAM-1 含量增加,可能是由于 N_2O 引起微气泡的增加,增强了超声空化效应所致。当然,其发生机制有待于进一步研究论证,但本试验可为麻醉医师在 HIFU 手术中选择麻醉方案提供参考,同时也对超声空化效应以及超声微泡造影剂的研究起到提示作用。

参考文献:

- [1] Edwin L, Carstensen EL, Gracewski S, et al. The search for cavitation in vivo[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2000, 26(9):1377-1385.
- [2] 李莎,张金龙,崔海等. 微泡增强的超声空化效应对兔肌肉和肺微血管的损伤作用[J]. 第三军医大学学报, 2013, 35(22):2439-2442.
- [3] 吴波,方国恩. 游离血红蛋白主要测定方法及输入过量对机体影响的研究进展[J]. 实用医药杂志, 2008, 25(5):612-614.

(上接第 4756 页)

骨折,在胫腓骨双骨折的病例中,一般不处理腓骨骨折,但固定腓骨有助于恢复小腿的长度和力线,能使胫腓骨不稳定骨折变成相对稳定骨折,并可减少畸形愈合或踝创伤性关节炎的发生^[9]。

综上所述, TENs 固定治疗儿童胫腓骨骨折具有软组织损伤小、骨折端血运破坏少、稳定性好、骨折愈合快、住院时间短、并发症少等优点,是治疗儿童胫腓骨骨折的理想方法之一。

参考文献:

- [1] 李博,张围书,刘军,等. 外固定架治疗胫腓骨骨折临床分析[J]. 河北医药, 2011, 33(2):226-227.
- [2] Flynn JM, Hresko T, Reynolds RA, et al. Titanium elastic nails for pediatric femur fractures: A multicenter study of early results with analysis of complications[J]. *J Pediatr Orthop*, 2001, 21(1):4-8.
- [3] 王强. 儿童常见骨折的治疗进展[J]. 临床小儿外科杂志, 2012, 11(4):306-308.
- [4] Ramseier LE, Janicki JA, Weir S, et al. Femoral fractures in adolescents: a comparison of four methods of fixation

- [4] Dijkmans PA, Juffermans LJ, Mustets RJ, et al. Microbubbles and ultrasound: from diagnosis to therapy[J]. *Eur J Echocardiogr*, 2004, 5(3):245-256.
- [5] 李佩琼,左松,刘政等. 间歇式发射对微泡超声空化损伤小血管的增强作用[J]. 临床超声医学杂志, 2007, 9(10):577-580.
- [6] Cochran SA, Prausnitz MR. Sonoluminescence as an indicator of cell membrane disruption by acoustic cavitation[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2001, 27(6):841-850.
- [7] Umemura S, Kawabata K, Sasaki K. In vivo acceleration of ultrasonic tissue heating by microbubble agent[J]. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, 2005, 52(10):1690-1698.
- [8] 张洪吉,夏和生. 聚焦超声生成羟自由基的检测[J]. 广州化工, 2008, 36(6):47-48.
- [9] Melodelima D, Chapelon JY, Theillere Y, et al. Combination of thermal and cavitation effects to generate deep lesions with an endocavitary applicator using a plane transducer: ex vivo studies[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2004, 30(1):103-111.
- [10] 赵保胜,宓穗卿,张银卿. 冰片对大鼠脑微血管内皮细胞 ICAM-1 表达量的影响[J]. 中药新药与临床药理, 2001, 12(2):88-90.
- [11] 段绍斌,李学雄,姚华,等. 多器官功能障碍综合征时血管内皮细胞损伤的研究[J]. 新疆医科大学学报, 2010, 33(3):271-274.
- [12] 凌智瑜,王志刚,冉海涛,等. 超声微泡造影剂对心肌组织毛细血管通透性的影响实验研究[J]. 中国超声医学杂志, 2004, 20(5):11-14.

(收稿日期:2014-06-18 修回日期:2014-08-22)

[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2010, 92(5):1122-1129.

- [5] McGee MA, Findlay DM, Howie DW, et al. The use of OP-1 in femoral impaction grafting in a sheep model[J]. *J Orthop Res*, 2004, 22(5):1008-1015.
- [6] Altay MA, Erturk C, Cece H, et al. Mini-open versus closed reduction in titanium elastic nailing of paediatric femoral shaft fractures: A comparative study[J]. *Acta Orthop Belg*, 2011, 77(2):211-217.
- [7] Jubel A, Andermahr J, Isenberg J, et al. Experience with elastic stable intramedullary nailing(ESIN) of shaft fractures in children[J]. *Orthopade*, 2004, 33(8):928-935.
- [8] Kubiak EN, Egol KA, Scher D, et al. Operative treatment of tibial fractures in children: Are elastic stable intramedullary nails an improvement over external fixation[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2005, 87:1761-1768.
- [9] 谷贵山,徐萃香,严永吉,等. 骨折后腓骨长度的恢复与踝关节创伤性关节炎的关系[J]. 骨与关节损伤杂志, 2000, 15(4):288-289.

(收稿日期:2014-05-17 修回日期:2014-07-23)