

· 论 著 ·

胆道支架及胆道支架联合¹²⁵I 粒子条植入 治疗胆管癌伴阻塞性黄疸疗效评估

姜浩, 赵辉, 赵苏鸣, 顾潍炜, 杨晓虎, 顾祝新, 黄健

南通大学附属医院介入放射科, 江苏 南通 226001

摘要: **目的** 评价胆道支架及胆道支架联合¹²⁵I 粒子条植入治疗胆管癌伴阻塞性黄疸的临床疗效。**方法** 采用回顾性分析方法, 收集南通大学附属医院 2007 年 1 月至 2013 年 7 月确诊胆管癌伴阻塞性黄疸 54 例患者的临床资料, 根据治疗方式的不同, 以在胆道内植入胆道支架及¹²⁵I 粒子条治疗者作为观察组 ($n = 30$), 仅在胆道内植入支架治疗者作为对照组 ($n = 24$), 分别对其疗效进行分析。**结果** 两组患者均成功植入胆道支架或胆道支架联合¹²⁵I 粒子条, 术后造影胆道通畅, 手术成功率 100%; 两组术后皮肤瘙痒消失、大便转黄、总胆红素明显下降或降至正常; 围术期未出现大出血、肝肾功能衰竭, 未出现支架及粒子条移位。随访时间 3~18 个月, 截止于 2015 年 2 月中旬, 随访中 8 例失访; 术后胆道通畅时间观察组 [(8.7 ± 0.7) 个月] 明显长于对照组 [(6.2 ± 0.4) 个月, $P < 0.05$]; 生存分析结果显示, 生存时间观察组 [(11.7 ± 0.8) 个月] 亦明显长于对照组 [(8.6 ± 0.6) 个月, $P < 0.05$]。**结论** 胆道支架联合¹²⁵I 粒子条植入是胆管癌伴阻塞性黄疸安全、有效的微创治疗方法。

关键词: 胆管癌; 阻塞性黄疸; 胆道支架植入术; ¹²⁵I 粒子条植入术; 胆道通畅; 生存时间

中图分类号: R 735.8 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2015)11-1425-04

Clinical efficacy evaluation of biliary stent versus biliary stent combined with ¹²⁵I-seed bar implantations for the treatment of cholangiocarcinoma with obstructive jaundice

JIANG Hao, ZHAO Hui, ZHAO Su-ming, GU Wei-wei, YANG Xiao-hu, GU Zhu-xin, HUANG Jian

Department of Interventional Radiology, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong, Jiangsu 226001, China

Corresponding author: ZHAO Hui, E-mail: zhaohui800@163.com

Abstract: Objective To evaluate the curative effects of biliary stent combined with ¹²⁵I-seed bar implantations in bile duct and single biliary stent implantation in bile duct for the treatment of cholangiocarcinoma with obstructive jaundice.

Methods A total of 54 patients with cholangiocarcinoma complicated with obstructive jaundice confirmed in the Affiliated Hospital of Nantong University from January 2007 to July 2013 were enrolled by retrospective analysis method in this study. According to treatment methods, the patients ($n = 30$) were treated by biliary stent combined with ¹²⁵I-seed bar implantation as observation group, and the patients ($n = 24$) were treated only by biliary stent implantation as control group. The clinical curative effects of two groups were observed and analyzed respectively. **Results** The biliary stent and/or ¹²⁵I-seed bar were successfully implanted in all patients. Postoperative cholangiography revealed bile duct patency. Operation success rate was 100%. After operation, itchy of skin disappeared; stool turned into yellow; total bilirubin level decreased obviously even down to normal level. There were no massive hemorrhage and failure of liver and kidney functions in perioperative period. There was no displacement of stent and ¹²⁵I-seed bar. The followed up time was 3-18 months, and 8 cases were lost to follow-up by mid-February 2015. The time of bile duct patency after operation in observation group was significantly longer than that in control group [(8.7 ± 0.7) months vs (6.2 ± 0.4) months, $P < 0.05$]. The result of survival analysis showed that the survival time in observation group was significantly longer than that in control group [(11.7 ± 0.8) months vs (8.6 ± 0.6) months, $P < 0.05$]. **Conclusion** Biliary stent combined with ¹²⁵I-seed bar implantations is a more safe, effective and minimally invasive method for the treatment of cholangiocarcinoma with obstructive jaundice.

Key word: Cholangiocarcinoma; Obstructive jaundice; Biliary stent implanting; ¹²⁵I seed bar implanting; Bile duct pa-

tenacy; Survival time

胆管癌为原发于胆管上皮细胞的高度恶性肿瘤^[1-2]。流行病学调查发现,65 岁以上的老年人为胆管癌发病的高危人群,且随着年龄增长而增加。男性较女性发病率略高,约为 1.5:1^[3]。目前根治性手术仍是其唯一可获得治愈的手段^[4]。由于患者早期症状不明显,确诊时多已至晚期,手术根治切除率低^[5-7],约 80% 的患者在确诊后 1 年内死亡,预后差^[8]。对于无法手术切除的胆管癌合并阻塞性黄疸的患者,进行性黄疸加重是缩短他们生存期的直接原因,黄疸加重导致全身瘙痒不适、食欲差及胆道感染也直接影响患者的生活质量。随着介入技术的发展,单纯胆道支架治疗晚期胆管癌伴阻塞性黄疸疗效确切^[9],本研究探讨在胆道支架植入术基础上联合¹²⁵I 粒子条植入治疗胆管癌合并阻塞性黄疸的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 临床资料 收集南通大学附属医院 2007 年 1 月至 2013 年 7 月经病理诊断明确、资料完整的胆管癌并阻塞性黄疸 54 例患者的临床资料进行回顾性分析。根据患者治疗方式的不同,以实施胆道支架联合¹²⁵I 粒子植入治疗的 30 例为观察组,男 18 例,女 12 例;年龄 40~80(52±10)岁。以实施胆道支架植入术治疗的 24 例为对照组,男 15 例,女 9 例;年龄 40~80(52±10)岁。所有患者在介入手术前均进行血常规、肝肾功能、电解质、凝血功能、影像学检查及病理等检查。

1.2 设备及介入材料 飞利浦平板数字减影机、经皮肝穿刺胆道引流(PTCD)套管针、Terumo 超滑导丝、Amplatz 超硬导丝、5F Cobra、球囊导管等,引流管和胆道支架由南京微创医疗器械公司提供,支架长度为 6~10 cm,支架直径一般选用 8~10 mm,¹²⁵I 放射粒子由上海科欣公司提供,单个粒子反射活度为 0.60~0.80 mCi,半衰期 59.6 d,在组织中的最大辐射半径 1.7 cm。

1.3 手术方法 54 例患者均先行经皮穿刺肝胆引流术,引流 3~7 d 后造影复查胆管扩张程度,然后在数字减影血管造影(DSA)下行胆道支架植入术(对照组)或胆道支架联合¹²⁵I 粒子条植入术(观察组)。

1.3.1 胆道支架置入术 患者平卧位,常规消毒铺巾局麻后,在 DSA 下运用 X 线透视,用 22G 千叶针成功穿刺胆道。行胆道造影再次明确梗阻长度及部位,最后置入支架释放器,透视下准确释放合适的胆道支架。

1.3.2 ¹²⁵I 粒子条植入术 观察组患者在胆道支架植入术基础上根据造影表现、CT 及 MR 等资料,进一步确定梗阻段的长度,植入¹²⁵I 条,植入¹²⁵I 粒子的个数=梗阻段长度(mm)/4.5+2^[10]。确保植入的粒子条产生的辐射能完全覆盖胆道梗阻段。将所需的¹²⁵I 粒子封装入 4Fr 无菌医用塑料管中,连续排列成一条直线,制成粒子条。在支架顺利植入后再沿超滑导丝引入 4F 单弯导管,退出导丝,导管头端留置于支架远端和胆管壁之间。经导管将装有¹²⁵I 粒子的皮条缓慢推送至支架和胆管壁之间。退出导管及鞘,再沿交换导丝引入 PTCD 引流管,通过支架留置于十二指肠。引流 3~5 d 后,拔除引流管,予明胶海绵或弹簧圈封闭穿刺道。

1.4 疗效评价 观察治疗后皮肤瘙痒、大便颜色、黄疸改善情况,根据两组术后支架通畅情况、生存时间及不良反应评价疗效。(1)皮肤瘙痒:术前、术后皮肤瘙痒改变;(2)大便颜色:术前、术后大便颜色改变;(3)黄疸改善情况:分别于术后 1 周、1 个月、6 个月检测患者血清总胆红素,根据指标结果综合评价肝功能及近期疗效并进行比较,以术后 1 个月总胆红素降至正常或下降 > 50% 为有效^[11];(4)支架通畅时间:两组患者分别于术后 3、5、7、9、12 个月返院复查或随访,了解患者胆道支架通畅情况;(5)生存时间:自支架植入直至患者死亡的时间,随访 3~18 个月。

1.5 统计学方法 数据采用 SPSS 20.0 统计软件进行统计学分析。定量数据采用 $\bar{x} \pm s$ 描述,组间比较采用独立样本 *t* 检验,组间不同时点比较采用重复测量的方差分析;两组支架通畅情况比较采用 χ^2 检验;两组术后生存时间采用 Kaplan-Meier 法分析,绘制生存曲线,并用 Log-rank 检验进行比较。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 手术成功率 两组患者均成功植入胆道支架或胆道支架联合¹²⁵I 粒子条,术后造影胆道通畅,手术成功率 100%。围手术期未出现大出血、肾功能衰竭,未出现支架及粒子条移位。

2.2 黄疸变化 两组术后皮肤瘙痒均改善,大便逐渐转黄。54 例患者术后 1 周、1 个月总胆红素水平明显下降,与术前比较差异具有统计学意义(P 均 < 0.01),即两组不同的治疗方式近期疗效较好,黄疸改善明显,组间比较差异不明显($P > 0.05$);而术后 6 个月观察组总胆红素水平明显低于对照组($P <$

0.01), 即胆道支架联合¹²⁵I 粒子植入术黄疸改善的长期疗效优于单纯胆道支架术。见表 1。

2.3 胆道支架通畅情况 通过对两种治疗方式术后 3、5、7、9 个月和 1 年的返院复查或者随访, 了解患者胆道支架通畅情况, 结果显示, 两组治疗方式术后 5 个月内再梗阻发生率无统计学意义。至术后 7 个月, 对照组通畅的 18 例中再梗阻 10 例, 观察组通畅的 27 例中再梗阻 5 例, 观察组新发梗阻率明显低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。见表 2。观察组术后胆道通畅时间为 (8.7 ± 0.7) 个月, 对照组为 (6.2 ± 0.4) 个月, 观察组明显长于对照组 ($P < 0.05$)。

2.4 生存时间 本研究随访至 2015 年 2 月中旬, 最长随访时间为 18 个月, 随访过程中共失访 8 例患者, 失访率 14.81% (8/54)。至随访截止时, 获随访患者 46 例中存活 9 例, 观察组 7 例, 对照组 2 例; 死亡 37 例, 均死于全身多器官衰竭。两组术后生存曲线见图 1, 观察组与对照组术后生存时间分别为 (11.7 ± 0.8) 个月、 (8.6 ± 0.6) 个月, 观察组明显长于对照组 ($P < 0.05$)。

表 1 不同手术方式患者血清总胆红素水平 1 周、1 个月、6 个月下降情况比较 ($\mu\text{mol/L}, \bar{x} \pm s$)

组别	例数	血清总胆红素			
		术前	术后 1 周	术后 1 月	术后 6 月
对照组	24	262.17 ± 101.84	158.47 ± 93.25*	90.63 ± 20.48*	127.85 ± 20.29*
观察组	30	261.94 ± 100.27	155.56 ± 90.34*	70.75 ± 20.36*	40.67 ± 20.35*
t 值		0.0083	0.3152	0.4523	2.7338
P 值		>0.05	>0.05	>0.05	<0.01

注: 与术前比较, * $P < 0.01$ 。

表 2 两组术后不同时间新发梗阻情况

组别	术后 3 个月		术后 5 个月		术后 7 个月	
	通畅 (例)	新发梗阻 [例(%)]	通畅 (例)	新发梗阻 [例(%)]	通畅 (例)	新发梗阻 [例(%)]
对照组	22	2(8.33)	18	4(18.18)	8	10(55.56)
观察组	29	1(3.33)	27	2(6.90)	22	5(18.52)
χ^2 值	0.635		1.535		6.667	
P 值	>0.05		>0.05		<0.01	

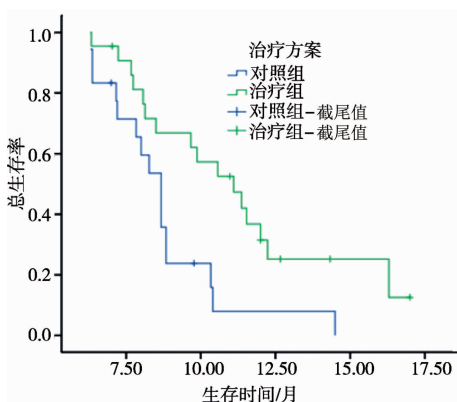


图 1 两组生存曲线

3 讨论

本研究 54 例患者, 观察组 30 例行胆道支架联合¹²⁵I 粒子条植入术, 对照组 24 例行胆道内支架植入术, 支架植入前均先行 PTCD 术, 短时间内对扩张的胆管减压, 减少支架植入后胆道感染的发生率, 同时可以预判胆道支架植入后的减黄效果。胆汁外引流会造成胆汁流失, 胆汁不能进入肠道进行肝肠循环, 影响脂肪等物质的消化吸收及凝血功能的改善, 易发生电解质紊乱、肠道菌群失调后内毒素的产生, 损害自身的免疫功能; 且引流管的携带不利于日常管理, 影响患者的生活质量。内支架植入能使胆汁经狭窄段进入肠道, 参与脂肪和蛋白质消化吸收, 减少内毒素的产生及降低菌群失调的发生率, 提高患者的生活质量, 延长生存时间。尽管内支架植入有很多优点, 但其本身仅依靠物理扩张使胆汁进入肠道, 对胆管癌本身无治疗作用。

随着近年来放射性¹²⁵I 粒子植入近距离治疗肝癌、肺癌^[12-13]、肾上腺转移瘤^[14]的报道, 表明其疗效显著^[15], 不良反应少^[16], 已被广泛运用。相对于外照射, 其优点不仅在于射程短、局部剂量高、易于控制在肿瘤病灶内、减少对正常组织的损伤; 同时可避免外照射时由于呼吸运动造成的靶区移动^[17]; 而且其半衰期长, 可以持续低剂量照射使肿瘤细胞 DNA 双链断裂, 减少细胞增殖; 并可改变肿瘤的免疫表型来减少肿瘤转移的发生, 从而提高治疗效果^[18], 控制肿瘤生长速度, 提高支架通畅时间, 延长生存期。

本研究中, 观察组将¹²⁵I 粒子连续封装入无菌的医用塑料管内, 使其成一条直线排列后只需 1 次就能植入多枚粒子, 相比单个粒子多处多次穿刺植入, 明显减少了对胆道、门静脉、肝动脉等的损伤, 同时支架的膨胀能将粒子条固定在管壁, 避免粒子脱落及移位发生的可能。¹²⁵I 粒子植入操作方法简单, 而且与胆道支架使用同一条穿刺道, 与单纯胆道支架植入相比, 不增加手术风险^[19]。本研究支架联合¹²⁵I 粒子组术后胆道通畅时间及生存时间较单纯支架组均明显延长。治疗晚期胆管癌的长期疗效, 胆道支架联合¹²⁵I 粒子植入优于单纯内支架植入。

综上所述, 胆道支架联合¹²⁵I 粒子条植入术治疗胆管癌合并阻塞性黄疸, 既能快速解除胆道梗阻, 恢复胆汁生理性排放, 恢复患者肝脏功能, 又能控制肿瘤向腔内生长达到消退局部肿瘤的目的, 同时对临近组织及全身影响小, 是介入与放疗的结合, 充分发挥了两者的优势, 标本兼治, 极具发展前景。

参考文献

- [1] Bertani H, Frazzoni M, Mangiafico S, et al. Cholangiocarcinoma and malignant bile duct obstruction: A review of last decades advances in therapeutic endoscopy [J]. *World J Gastrointest Endosc*, 2015, 7 (6): 582 - 592.
- [2] Nakanuma Y, Kakuda Y. Pathologic classification of cholangiocarcinoma: New concepts [J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2015, 29 (2): 277 - 293.
- [3] Shaib YH, El-Serag HB, Davila JA, et al. Risk factors of intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States; a case-control study [J]. *Gastroenterology*, 2005, 128 (3): 620 - 626.
- [4] 张秋学, 杨冬山, 张执全, 等. 不同术式治疗 104 例肝门胆管癌疗效及生存分析 [J]. *中国综合临床*, 2011, 27 (3): 295 - 297.
- [5] Saxena A, Chua TC, Chu FC, et al. Improved outcomes after aggressive surgical resection of hilar cholangiocarcinoma: a critical analysis of recurrence and survival [J]. *Am J Surg*, 2011, 202 (3): 310 - 320.
- [6] 秦兴雷, 薛焕洲, 王作仁, 等. 肝外胆管癌淋巴结微转移的检测及其对预后的影响 [J]. *中华医学杂志*, 2010, 90 (10): 678 - 682.
- [7] 陈志国, 雷霆, 魏海梁, 等. 肝门部胆管癌根治术肝动脉重建 7 例体会 [J]. *肝胆胰外科杂志*, 2010, 22 (4): 316 - 318.
- [8] 菅志远, 沈先锋, 周猛, 等. 肝门部胆管癌患者的手术治疗 [J]. *中国普通外科杂志*, 2011, 20 (2): 114 - 118.
- [9] 吴洁, 王翔. ERCP 或 PTCD 胆管支架置入治疗恶性梗阻性黄疸 32 例体会 [J]. *中国临床研究*, 2013, 26 (11): 1164 - 1165.
- [10] 吴林霖, 罗剑钧, 颜志平, 等. 门脉支架及 TACE 联合或未联合血管内植入 ^{125}I 粒子条治疗肝癌合并门脉主干癌栓 (MPVTT) 的随机对照研究 [J]. *复旦学报 (医学版)*, 2013, 40 (3): 354 - 359.
- [11] 邹建伟, 倪才方, 刘一之, 等. 不同类型高位恶性胆道梗阻的介入治疗 [J]. *临床放射学杂志*, 2011, 30 (10): 1523 - 1526.
- [12] Wang S, Shi G, Meng X. Clinical curative effect of percutaneous vertebroplasty combined with ^{125}I -seed implantation in treating spinal metastatic tumor [J]. *Pak J Pharm Sci*, 2015, 28 (3 Suppl): 1039 - 1042.
- [13] Qin QH, Huang BS, Tan QX, et al. Radiobiological effect induced by different activities of ^{125}I seed brachytherapy in a hepatocellular carcinoma model [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2014, 7 (12): 5260 - 5267.
- [14] 张伟浩, 郭志, 荆文阁, 等. CT 导向下 ^{125}I 粒子植入挽救治疗肾上腺转移瘤 11 例近期疗效评价 [J]. *介入放射学杂志*, 2013, 22 (10): 815 - 818.
- [15] 韩成龙, 马亦龙, 欧盛秋, 等. ^{125}I 粒子条联合胆道支架植入治疗恶性阻塞性黄疸 22 例疗效分析 [J]. *介入放射学杂志*, 2015, 24 (2): 141 - 145.
- [16] 李说, 颜志平, 张雯, 等. 兔门静脉主干内植入连续排列 ^{125}I 粒子条的实验研究 [J]. *介入放射学杂志*, 2009, 18 (8): 607 - 611.
- [17] Nakagawa K, Yamashita H, Shiraiishi K, et al. Radiation therapy for portal venous invasion by hepatocellular carcinoma [J]. *World J Gastroenterol*, 2005, 11 (46): 7237 - 7241.
- [18] Khaksar SJ, Laing RW, Henderson A, et al. Biochemical (prostate-specific antigen) relapse-free survival and toxicity after ^{125}I low-dose-rate prostate brachytherapy [J]. *BJU Int*, 2006, 98 (6): 1210 - 1215.
- [19] 刘清欣, 颜志平, 李说, 等. ^{125}I 粒子条联合门静脉支架及化疗栓塞治疗原发性肝癌合并门静脉癌栓 [J]. *介入放射学杂志*, 2009, 18 (8): 593 - 595.

收稿日期: 2015-04-29 修回日期: 2015-06-05 编辑: 王海琴

(上接第 1424 页)

- [8] Ladeiro Y, Couchy G, Balabaud C, et al. MicroRNA profiling in hepatocellular tumors is associated with clinical features and oncogene/tumor suppressor gene mutations [J]. *Hepatology*, 2008, 47 (6): 1955 - 1963.
- [9] Yang W, Lee DY, Ben-David Y. The roles of microRNAs in tumorigenesis and angiogenesis [J]. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol*, 2011, 3 (2): 140 - 155.
- [10] Osman A. MicroRNAs in health and disease—basic science and clinical applications [J]. *Clin Lab*, 2012, 58 (5/6): 393 - 402.
- [11] Roberts AP, Lewis AP, Jopling CL. The role of microRNAs in viral infection [J]. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2011, 102: 101 - 139.
- [12] Chen J, Zheng B, Wang C, et al. Prognostic role of microRNA-100 in various carcinomas: evidence from six studies [J]. *Tumour Biol*, 2014, 35 (4): 3067 - 3071.
- [13] 曾钦松. miRNA-100 在膀胱尿路上皮癌发生发展中的抑制作用及机制研究 [D]. 上海: 第二军医大学, 2012.
- [14] Xu C, Zeng Q, Xu W, et al. miRNA-100 inhibits human bladder urothelial carcinogenesis by directly targeting mTOR [J]. *Mol Cancer Ther*, 2013, 12 (2): 207 - 219.
- [15] Leite KR, Morais DR, Reis ST, et al. MicroRNA 100: a context dependent miRNA in prostate cancer [J]. *Clinics (Sao Paulo)*, 2013, 68 (6): 797 - 802.

收稿日期: 2015-05-10 修回日期: 2015-06-20 编辑: 王国品