

普通金属支架与¹²⁵I 粒子支架植入治疗恶性梗阻性黄疸的疗效分析

周 可¹, 宁 波², 王 行^{1△}

1. 重庆市第六人民医院肿瘤科, 重庆 400060; 2. 重庆医科大学第二附属医院消化内科, 重庆 400010

摘要:目的 比较普通金属支架与¹²⁵I 粒子支架植入治疗恶性梗阻性黄疸的临床疗效。方法 选择 31 例恶性梗阻性黄疸患者为研究对象, 其中 16 例采用普通金属支架共 21 枚进行治疗(普通支架组), 15 例采用¹²⁵I 粒子支架共 16 枚进行治疗(¹²⁵I 粒子支架组), 同时给予吉西他滨、顺铂等化疗药物治疗。比较两组患者术前与术后血清总胆红素(TBIL)、血清肿瘤标志物糖类抗原 199(CA199)的水平、支架通畅率及生存率。结果 31 例患者均手术成功。术前, 两组 TBIL 水平比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 术后 2 周和 4 周时, ¹²⁵I 粒子支架组血清 TBIL 均明显低于普通支架组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。¹²⁵I 粒子支架组血清肿瘤标志物 CA199 在术后 1 个月和 3 个月的水平均低于术前($P < 0.05$), 两组术后 CA199 水平比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者术后 6 个月的支架通畅率比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$); ¹²⁵I 粒子支架组术后 12 个月的通畅率及生存率均明显高于普通支架组($P < 0.05$)。结论 ¹²⁵I 粒子支架植入治疗恶性梗阻性黄疸较普通金属支架植入治疗在黄疸消退、抑制肿瘤生长、改善症状及延长生存时间等方面明显具有一定优势, 值得临床推广应用。

关键词:胆道支架; ¹²⁵I 粒子支架; 恶性梗阻性黄疸

中图法分类号:R735.8

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2020)13-1826-04

Effect analysis of malignant obstructive jaundice treated by common metal stent and ¹²⁵I seed stent

ZHOU Ke¹, NING Bo², WANG Xing^{1△}

1. Department of Oncology, Chongqing Sixth People's Hospital, Chongqing 400060, China; 2. Department of Gastroenterology, Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China

Abstract: Objective To evaluate the difference of clinical efficacy between the implantation of common metal stent and ¹²⁵I seed stent in the treatment of malignant obstructive jaundice. **Methods** A total of 31 patients with malignant obstructive jaundice were treated, including 16 patients implanted 21 metallic biliary stents (common metal stent group), and other 15 patients implanted 16 ¹²⁵I seed stents (¹²⁵I seed stent group). And all the patients were treated with gemcitabine, cisplatin and other chemotherapy drugs. Before and after the treatment, levels of total bilirubin (TBIL), carbohydrate antigen 199 (CA199), stent patency rate and survival rate were compared between the two groups. **Results** All the 31 patients were successfully operated. Before treatment, levels of TBIL between the two groups had no statistical difference ($P > 0.05$). Two weeks and four weeks after treatment, level of TBIL of ¹²⁵I seed stent group was significantly lower than that of common metal stent group ($P < 0.05$). One months and three months after the treatment, levels of CA199 of ¹²⁵I seed stent group were significantly lower than before the treatment ($P < 0.05$). And levels of CA199 between the two groups had statistical difference ($P < 0.05$). The patency rates at the six months after the operation of common metal stent group and the ¹²⁵I seed stent group had shown significant difference ($P < 0.05$). The patency rates and survival rates at 12 months after treatment of ¹²⁵I seed stent group were significantly higher than that of common metal stent group ($P < 0.05$). **Conclusion** The treatment of ¹²⁵I seed stent in malignant obstructive jaundice has obvious effect in jaundice regression, inhibition of tumor growth, improvement of symptoms and extension of survival time, and is worthy of clinical promotion and application.

Key words: biliary stent; ¹²⁵I seed stent; malignant obstructive jaundice

各种恶性肿瘤引起的不同部位的胆管狭窄或闭塞导致的黄疸称为恶性梗阻性黄疸。常见原因有胆管癌、胆囊癌、胰头癌、壶腹癌、原发性肝癌、肝脏转移癌及肝门淋巴结转移压迫和侵犯胆管等^[1-3]。这类恶

性肿瘤恶化程度高,预后差,手术切除率低。胆道支架植入术能恢复胆汁引流,以及具有微创、无外接引流管等优点,广泛应用于恶性梗阻性黄疸的治疗^[2-6]。但单纯的普通金属支架对肿瘤本身无任何治疗作用,随着肿瘤向支架内生长、黏膜增生及胆汁淤积,从而引起再狭窄,进而影响患者的生存质量及存活时间^[7-8]。有关胆道支架植入治疗恶性梗阻性黄疸的文献较多^[9-10]。但通过¹²⁵I 粒子支架植入治疗恶性梗阻性黄疸的相关报道较少。因此,本研究比较了普通金属支架与¹²⁵I 粒子支架植入治疗恶性梗阻性黄疸的临床疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2013 年 9 月至 2018 年 9 月在重庆市第六人民医院和重庆医科大学附属第二医院住院的恶性梗阻性黄疸患者共 31 例为研究对象,其中男 12 例,女 19 例;年龄 42~76 岁,平均(59.0±3.0)岁;胆管癌 19 例,胰头癌 5 例,壶腹癌 5 例,胆囊癌 2 例。术前总胆红素(TBIL)186~568 μmol/L,中位数为 317 μmol/L。根据治疗方法,16 例患者采用植入 21 枚普通金属支架治疗(普通支架组),15 例患者植入 16 枚¹²⁵I 粒子支架治疗(¹²⁵I 粒子支架组),患者术前均经临床病理或彩超、电子计算机断层扫描(CT)、磁共振胰胆管成像(MRCP)等影像学检查及生化检查进行确诊。本研究经两所医院道德和伦理委员会批准且患者获知情同意。普通支架组患者中男 6 例、女 10 例,平均年龄(58.0±2.0)岁;胆管癌 9 例,胰头癌 2 例,壶腹癌 3 例,胆囊癌 2 例。¹²⁵I 粒子支架组患者中男 5 例、女 10 例,平均年龄(59.0±2.0)岁;胆管癌 10 例,胰头癌 2 例,壶腹癌 2 例,胆囊癌 1 例。两组患者在年龄、性别及疾病构成方面差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

本研究中的所有患者均经过临床病理学确切诊断,纳入标准:(1)年龄≥18 岁且<80 岁;(2)接受支架植入手术时,导丝可顺利通过梗阻部位;(3)患者经皮肝胆引流术后,7 d 内 TBIL 降幅在 20% 以下;(4)预计生存期大于 3 个月;(5)肌酐(Cr)<115 μmol/L,凝血酶原时间(PT)-正常值≤3 s;(6)中性粒细胞≥ $1.6 \times 10^9/L$,血小板≥ $85 \times 10^9/L$ 。排除标准:(1)原发性肿瘤疾病接受过放射性治疗的患者;(2)经皮肝胆引流术后出现胆汁渗漏、出血等并发症不宜进行本研究的患者;(3)难以控制感染的患者;(4)既往接受过胆道支架植入手术的患者;(5)未经临床病理学确诊或者临床与影像学诊断不一致的患者。

1.2 手术器械及材料 OlympusTJF 260 型电子十二指肠镜及各类十二指肠镜治疗附件,美国波士顿公司的黄斑马导丝,南京微创医学科技有限公司及美国 COOK 公司自膨式胆道金属网眼支架(直径 6 mm 和 8 mm,长度 40~80 mm)。北京智博高科生物技术有限公司生产的胆道¹²⁵I 粒子支架(直径 6 mm 和 8

mm,长度 40~80 mm,组织中的有效辐射半径 1.7 cm)。

1.3 方法

1.3.1 术前准备 了解病史和禁忌证;常规检查血常规、肝功能、凝血功能、彩超、CT、MRCP 等。与患者及家属充分沟通,取得患者与家属理解配合。

1.3.2 金属支架与¹²⁵I 粒子支架植入 术前禁食、禁饮 8 h。常规给予哌替啶 50 mg、地西洋 5 mg 镇痛、镇静,心电监护仪监测血压、心率、呼吸等。采用俯卧位进镜,常规十二指肠乳头插管,或联合使用气囊扩张,小针刀电切、电凝、预切开等方法扩开乳头,确认导管成功进入胆道,抽取胆汁后缓慢注入 10%泛影葡胺进行胆管造影,明确梗阻部位、性质及胆管狭窄范围,根据狭窄处的严重程度、位置及胆管的内径制订支架植入方案。胆管狭窄严重者使用胆道扩张管或柱状球囊行胆道扩张,使导丝越过胆管狭窄段,必要时以细胞刷刷取病变组织行细胞学病理检查。内镜下行十二指肠乳头括约肌球囊扩张术或切开术扩大乳头,沿导丝进入(6~10 Fr)扩张探条将狭窄处扩至 7 Fr 以上,在导丝引导下放置 7~10 Fr 的内支架引流,释放后的支架远近端均超出狭窄段 1~2 cm。释放成功后内镜下见胆汁流入十二指肠,术后摄片了解支架位置及膨胀情况。两组患者支架植入方式相同。

1.3.3 观察指标 观察两组患者术后肝功能改善情况、血清 TBIL 下降情况、糖类抗原 199(CA199)水平、支架通畅率及生存率情况。

1.4 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件进行分析。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;非正态分布的计量资料采用中位数和四分位数间距 [$M(P_{25}, P_{75})$]表示,组间比较采用秩和检验;计数资料采用百分数表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 普通支架组和¹²⁵I 粒子支架组术前及术后血清 TBIL 的变化 术前,两组 TBIL 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);术后 2 周和 4 周时,¹²⁵I 粒子支架组血清 TBIL 均明显低于普通支架组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者术前及术后 TBIL 的比较 (μmol/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	术前	术后 2 周	术后 4 周
普通支架组	16	314.56±62.01	157.19±53.33	46.37±33.25
¹²⁵ I 粒子支架组	15	297.27±73.15	104.93±31.45*	21.06±15.42*

注:与普通支架组比较,* $P<0.05$ 。

2.2 普通支架组和¹²⁵I 粒子支架组术前及术后血清 CA199 的变化 ¹²⁵I 粒子支架组血清肿瘤标志物 CA199 在术后 1 个月和 3 个月的水平均低于术前

($P < 0.05$), 两组术后 CA199 水平比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 普通支架组与¹²⁵I 粒子支架治疗组术后支架通畅率及生存率的变化

两组患者术后 6 个月的支架

通畅率比较, 差异有统计学意义($P > 0.05$); ¹²⁵I 粒子支架组术后 12 个月的支架通畅率及生存率均明显高于普通支架组($P < 0.05$)。见表 3。

表 2 两组患者术前及术后 CA199 的比较[U/mL, $M(P_{25}, P_{75})$]

组别	n	术前	术后 1 个月	术后 3 个月
普通支架组	16	355.22(267.63, 372.55)	379.1(287.28, 401.22) [#]	443.2(402.31, 478.53) [#]
¹²⁵ I 粒子支架组	15	358.24(271.22, 380.14)	183.2(168.28, 225.84) ^{* #}	84.56(61.25, 105.21) ^{* #}

注: 与普通支架组比较, * $P < 0.05$; 与同组术前比较, [#] $P < 0.05$ 。

表 3 两组患者术后 3、6、12 个月支架通畅率及生存率的比较(%)

组别	n	支架通畅率			生存率		
		术后 3 个月	术后 6 个月	术后 12 个月	术后 3 个月	术后 6 个月	术后 12 个月
普通支架组	16	93.75	43.75	6.25	93.75	68.75	6.25
¹²⁵ I 粒子支架组	15	100.00	86.67 [*]	40.00 [*]	100.00	86.67	53.33 [*]

注: 与普通支架组比较, * $P < 0.05$ 。

3 讨 论

恶性梗阻性黄疸由是胆管癌、胆囊癌、胰腺癌、壶腹癌、原发性肝癌、肝脏转移癌等各种恶性肿瘤所致的不同部位胆管狭窄或闭塞^[11-13]。大部分患者在临床确诊时, 已失去手术时机, 其根治切除率为 11%~27%^[14-16]。其中, 胆总管癌切除率为 30%~35%, 胰头癌为 5%~20%^[17]。以往的姑息性治疗多采用手术内或外引流, 甚至仅行剖腹检查。单纯剖腹检查常会导致病情恶化。胆肠内引流因手术创伤大, 对于病情严重的老年患者难以接受^[18-21]。胆管外引流虽能使黄疸消退, 但因胆汁丢失, 发生电解质紊乱及感染等严重并发症亦会导致患者死亡。随着微创介入治疗术的不断发展, 胆道介入治疗已经广泛应用于恶性梗阻性黄疸的姑息性治疗^[22]。胆道内支架是治疗恶性梗阻性黄疸的常见方法, 该方法将胆道金属支架置于胆管梗阻部位, 从而使得肝脏内淤积的胆汁可顺利进入十二指肠, 有效解除胆汁淤积, 恢复肝肠循环^[23-24]。普通金属支架治疗恶性梗阻性黄疸具有以下优点: (1) 普通金属支架材料为具有记忆功能的合金金属, 具备良好的生物相容性, 植入体内后, 胆道黏膜上皮能够将普通金属支架覆盖, 可有效避免细菌滋生。(2) 运用普通金属支架治疗恶性梗阻性黄疸时, 支架施放定位准确且操作简便, 同时, 普通金属支架在治疗过程中不易脱落, 能够长期留置患者体内发挥作用。(3) 普通金属支架两端为圆弧状, 对胆管无损伤作用^[25-26]。普通金属支架治疗恶性梗阻性黄疸的缺点如下: (1) 普通金属支架可能对胆管具有刺激作用, 可导致胆管生长多余组织。(2) 由于各种肿瘤是恶性梗阻性黄疸的主要诱因, 单纯地给予普通金属支架介入治疗并不能够抑制肿瘤生长; 同时肿瘤生长和转移可对普通金属支架网眼或边缘造成堵塞, 导致患

者再次出现胆道梗阻的危险。(3) 因肿瘤生长对普通金属支架造成的堵塞可导致患者肝功能进一步受损、免疫功能降低和继发感染, 严重时可引起死亡^[27-28]。

目前粒子植入治疗技术正处于不断发展和成熟的时期。粒子植入治疗是将放射源置于肿瘤病灶内部, 置入肿瘤病灶内部的放射源通过发射短距离、持续性的射线杀伤肿瘤病灶, 机体正常组织则受到微小射线的影响。¹²⁵I 粒子支架是一种包裹有¹²⁵I 粒子的网状支架, 支架采用具有记忆性的合金制成, 支撑力柔和, 具备良好的生物相容性。发挥治疗作用的¹²⁵I 粒子附着在支架上, ¹²⁵I 持续性地发射短距离 X 射线和 γ 射线, 可对 1.7 cm 范围内的肿瘤细胞进行有效杀伤^[29]。¹²⁵I 粒子支架治疗恶性梗阻性黄疸具有以下优点: (1) ¹²⁵I 粒子支架具有与普通金属支架一致的生物相容性, 支撑力柔和, 对胆管无损伤作用。(2) ¹²⁵I 粒子支架能够有效保障胆管畅通, 同时, 因¹²⁵I 粒子支架包裹有¹²⁵I 粒子, 其能够有效控制胆管肿瘤生长、提高机体免疫功能、减少胆管多余组织生长、降低金属支架堵塞及其并发症风险。(3) ¹²⁵I 粒子有效射程约为 1.7 cm, 组织剂量与距离呈反平方定律, 随距离增加而组织剂量明显降低, 因此其能够有效杀灭肿瘤细胞而正常组织不受到影响。因¹²⁵I 粒子射程较短, ¹²⁵I 粒子支架在临床运用的过程中也存在一定的局限性, ¹²⁵I 粒子的有效辐射集中作用于距离¹²⁵I 粒子较近的肿瘤组织, 对于超过该射程距离的肿瘤杀伤效果有限^[30]。

与普通金属支架相比, ¹²⁵I 粒子支架植入后在保证胆道通畅的同时, 支架上带有的¹²⁵I 粒子在腔内的持续辐射作用可有效抑制、杀灭肿瘤细胞, 减少胆道内膜的肿瘤性增生, 在延缓、阻止阻塞性黄疸复发方面疗效显著。本研究结果也显示, ¹²⁵I 粒子支架组术后 2 周和 4 周的血清 TBIL 均明显低于普通支架组

($P < 0.05$)。同时,本研究显示,普通金属支架组与¹²⁵I 支架组患者术后 3 个月支架通畅率及生存率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),¹²⁵I 粒子支架组术后 12 个月支架通畅率及生存率均明显优于普通支架组($P < 0.05$),提示在治疗后期(即 12 个月以后),¹²⁵I 粒子支架治疗的远期效果较好。

CA199 为一种血清肿瘤标志物,在正常人体组织内水平较低,而在胰腺癌、胆囊癌、胆管癌、肝癌等患者血清中显著升高,故可用于监测上述恶性肿瘤的病情变化和复发等^[1]。本研究发现,在均接受化疗药物治疗的基础上,¹²⁵I 粒子支架组血清肿瘤标志物 CA199 的水平在术后 1 个月、3 个月均低于普通支架组($P < 0.05$),亦表明¹²⁵I 粒子支架治疗效果显著。

综上所述,¹²⁵I 粒子支架植入治疗恶性梗阻性黄疸较普通金属支架植入治疗在黄疸消退、抑制肿瘤生长、改善症状及延长生存时间等方面明显具有一定优势,值得临床推广应用。

参考文献

[1] 金龙,邹英华. 梗阻性黄疸经皮肝穿刺胆道引流及支架植入术专家共识(2018)[J]. 临床肝胆病杂志,2019,35(3):504-508.

[2] 黄伟,刘会春,李宗狂,等. 胆道支架联合¹²⁵I 粒子腔内照射与姑息性胆肠内引流治疗胰头癌的疗效比较[J]. 中华放射学杂志,2017,51(1):47-52.

[3] 中国抗癌协会肿瘤微创治疗专业委员会粒子治疗分会. 放射性¹²⁵I 粒子病房辐射防护管理标准专家共识[J]. 中华医学杂志,2017,97(19):1455-1456.

[4] 许玉军,李成利,柳明,等. 1.0T 开放型磁共振引导经皮穿刺¹²⁵I 放射性粒子植入治疗晚期胰腺癌[J]. 山东大学学报(医学版),2017,55(2):21-25.

[5] 徐智军,于鹏,梁英魁,等. ⁸⁹SrCl₂ 联合¹²⁵I 粒子植入术治疗恶性肿瘤骨转移的疗效及安全性[J]. 实用癌症杂志,2017,32(7):1122-1125.

[6] 陈志军,谭丽玲,粟宇,等. ¹²⁵I 粒子植入治疗难治性甲状腺癌骨转移临床应用[J]. 中华核医学与分子影像杂志,2018,38(1):14-16.

[7] 李智德,侯宝华. 恶性梗阻性黄疸术前减黄[J]. 医学综述,2015,21(4):655-657.

[8] 赵阳,戴朝六. 恶性梗阻性黄疸的术前减黄研究进展[J]. 国际外科学杂志,2018,45(6):423-427.

[9] 龚建平,程瑶. 恶性梗阻性黄疸术前减黄的标准、指征及效果[J]. 中国普外基础与临床杂志,2018,25(7):781-783.

[10] 蒋孙路,黄强,翟东升. 经内镜逆行胰胆管造影术和经皮肝穿刺胆道引流术治疗恶性梗阻性黄疸的疗效对比[J]. 中国内镜杂志,2018,24(1):75-79.

[11] 邢培华,邵国良. ¹²⁵I 粒子腔内治疗在中晚期胆管癌的临床应用进展[J]. 肿瘤学杂志,2016,22(11):711-712.

[12] 胡逸群. 恶性梗阻性黄疸胆道感染状况和感染相关性因

素分析研究[D]. 蚌埠:蚌埠医学院,2016.

[13] 王永森. 恶性梗阻性黄疸术前胆管引流研究现状及展望[J]. 医学综述,2012,18(16):2593-2595.

[14] 赵秋盛,黄少辉. 射频消融导管联合支架治疗恶性梗阻性黄疸[J]. 分子影像学杂志,2016,39(2):111-113.

[15] 黄忠华,石炳林,何传果,等. 恶性梗阻性黄疸治疗进展[J]. 中国医学创新,2019,16(14):175-178.

[16] 王文君,于聪慧,杨荣华,等. 恶性梗阻性黄疸手术治疗研究进展[J]. 现代生物医学进展,2016,16(14):2797-2800.

[17] 马少军,翟仁友,赵峰. 恶性梗阻性黄疸的介入治疗进展[J/CD]. 中华介入放射学电子杂志,2016,4(2):119-123.

[18] 盖吉钦,倪雷,赵威,等. 恶性梗阻性黄疸 ERCP 支架植入术后并发急性胆囊炎的危险因素与治疗[J]. 肝胆胰外科杂志,2016,28(4):273-277.

[19] 杨敏捷,罗剑钧,刘清欣,等. ¹²⁵I 粒子条剂量分布研究[J]. 介入放射学杂志,2015,24(1):59-63.

[20] 陶为杰,石小举,王广义. ¹²⁵I 放射性粒子植入治疗不可切除胰腺癌的研究进展[J]. 临床肝胆病杂志,2016,32(5).

[21] 陈历赛,段宝凤,杨镛,等. ¹²⁵I 粒子组织间植入治疗前列腺癌放射防护研究进展[J]. 护理研究,2015(5):517-520.

[22] 陈斌,谢宗贵,毛延发,等. 可携带¹²⁵I 粒子的胆道引流导管的研制报告[J]. 介入放射学杂志,2015,24(2):154-157.

[23] 张敏荣. 经皮肝穿刺胆管引流术在老年恶性梗阻性黄疸患者治疗中的应用效果分析[J]. 河南医学研究,2017,26(23):4254-4255.

[24] 赵亚军,赵旭辉,王成,等. 经 ERCP 胆道支架置入术联合碘 125 粒子植入治疗恶性梗阻性黄疸的临床应用[J]. 肝胆外科杂志,2015,23(4):289-291.

[25] 袁玉华,王亚明,王春泉,等. 术中胆道支架置入联合碘 125 粒子腔内照射治疗恶性胆道梗阻(附 13 例报告)[J]. 肝胆外科杂志,2013,21(1):54-55.

[26] 黄平,张筱凤,吕文,等. 超声内镜引导下置入覆膜金属支架治疗恶性梗阻性黄疸[J]. 中华肝胆外科杂志,2019,25(3):189-193.

[27] 李成学,杨凯,张虹. 梗阻性黄疸介入治疗中胆心反射的防治[J]. 中国介入影像与治疗学,2017,14(5):283-286.

[28] 袁小凌,白玉盘,尹东林,等. SII、NLR 对于恶性梗阻性黄疸患者 PTCD 胆道金属支架置入术后生存时间的影响[J]. 肝脏,2018,26(6):492-495.

[29] WANG T, LIU S, ZHENG Y B, et al. Clinical study on using ¹²⁵I seeds articles combined with biliary stent implantation in the treatment of malignant obstructive jaundice[J]. Anticancer Res, 2017,37(8):4649-4653.

[30] CHANG Z K, KOU Z P, LI S X, et al. To evaluate the correlation between the change of immune system function before and after the treatment of malignant obstructive type jaundice treated with biliary stent[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2018,22(6):1638-1644.