

•非血管介入 Non-vascular intervention•

胆道支架植入联合高强度超声聚焦刀治疗
恶性梗阻性黄疸

曹 驰, 程 隆, 李国均, 崔 宁, 吴海江

【摘要】目的 探讨高强度超声聚焦刀(HIFU)联合胆道支架治疗恶性梗阻性黄疸的安全性与疗效。方法 对 122 例恶性梗阻性黄疸患者植入 146 枚胆道支架,其中 63 例(试验组)术后 5~7 d 后行 HIFU 治疗,59 例(对照组)术后未行任何抗肿瘤治疗。结果 支架置入 1 个月后试验组黄疸缓解率为 98.4%(62/63),对照组为 96.6%(57/59),两组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。91 例(其中试验组 46 例,对照组 45 例)随访 2~26 个月,随访率为 74.6%(91/122),试验组梗阻性黄疸再次出现的时间为术后 4~13 个月,中位时间为 8.2 个月,生存时间 2~26 个月,中位生存期为 8.7 个月;对照组梗阻性黄疸再次出现的时间为术后 2~6 个月,中位时间为 4.8 个月,生存时间 2~10 个月,中位生存期为 6.4 个月。两组比较差异有统计学意义($P = 0.001$)。结论 HIFU 联合胆道支架治疗恶性梗阻性黄疸是安全的,能明显延长患者生存时间。

【关键词】胆管阻塞;黄疸;支架;高强度超声聚焦刀

中图分类号:R735.8 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2011)-10-0792-04

Biliary stent implantation combined with high intensity-focused ultrasound ablation for the treatment of malignant biliary obstruction CAO Chi, CHENG Long, LI Guo-jun, CUI Ning, WU Hai-jiang. Department of Interventional Radiology, Xuzhou Municipal Central Hospital, Xuzhou, Jiangsu Province 221009, China

Corresponding author: CAO Chi, E-mail: xzcaochi@126.com

【Abstract】Objective To assess the clinical efficacy and safety of biliary stent implantation combined with high intensity-focused ultrasound ablation for the treatment of malignant biliary obstruction. Methods A total of 122 patients with malignant biliary obstruction were randomly divided into study group ($n = 63$) and control group ($n = 59$). A total of 146 biliary stents were implanted in 122 patients. High intensity-focused ultrasound ablation was carried out in patients of study group 5~7 days after stent implantation. Anti-tumor therapy was not used in patients of control group. The clinical results and survival time were analyzed. Results One month after the stent implantation the remission rate of the study group and the control group was 98.4% (62/63) and 96.6% (57/59), respectively, but no significant difference in the remission rate existed between the two groups ($P > 0.05$). A follow-up lasting for 2~26 months was conducted in 91 patients, including 46 cases of study group and 45 cases of control group, with a follow-up rate of 74.6% (91/122). In the study group the recurrence of obstructive jaundice appeared 4~13 months (median of 8.2 months) after the treatment, and the survival time was 2~26 months with a median survival time of 8.7 months. In the control group the recurrence of obstructive jaundice appeared 2~6 months (median of 4.8 months) after the treatment, and the survival time was 2~10 months with a median survival time of 6.4 months. The differences between the two groups were statistically significant ($P = 0.001$). Conclusion For the treatment of malignant biliary obstruction biliary stent implantation combined with high intensity-focused ultrasound ablation is safe and effective, this technique can markedly prolong the patient's survival time. (J Intervent Radiol, 2011, 20: 792-795)

【Key words】biliary obstruction; jaundice; stent; high intensity-focused ultrasound ablation

作者单位:221009 江苏省徐州市中心医院介入科

通信作者:曹 驰 E-mail: xzcaochi@126.com

经皮经肝穿刺胆道金属支架植入术已成为治疗阻塞性黄疸的有效手段之一,由于其创伤小、并发症少、症状改善快、住院时间短、手术病死率低且对高位梗阻有其独特的优势等优点,已被广泛应用于临床,但是其早期再狭窄发生率高,直接影响了患者的生活质量及生存时间^[1-2]。本研究采用在支架植入的基础上联合高强度超声聚焦刀(high-intensity focused ultrasound, HIFU)治疗,取得了较满意的疗效,现将结果报道如下。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 一般临床资料 2006 年 2 月-2010 年 3 月,我院对 122 例阻塞性黄疸患者行支架植入治疗,其中 63 例患者联合应用 HIFU 治疗作为试验组,其余 59 例术后未行任何抗肿瘤治疗作为对照组。122 例全部由临床资料、影像学(CT、MRI、MRCP、ERCP 和超声)及实验室检查证实为恶性阻塞性黄疸。两组资料见表 1,两组间性别、年龄、肿瘤类别、狭窄部位之间比较差异无统计学意义。

表 1 试验组与对照组的基本特征比较

组别	年龄/岁	性别		肿瘤类别						狭窄部位		
		男	女	胆管癌	肝癌	胰腺癌	胆囊癌	壶腹癌	胃癌术后	上段	中段	下段
试验组	61±8	51	12	48	3	5	2	2	3	17	39	7
对照组	63±8	49	10	46	2	6	3	1	1	16	36	7
P 值	0.261 3	0.689 5		0.772 8						0.810 2		

1.1.2 设备与器械 DSA(Philips DF20), Cook 公司穿刺套装(21 G 穿刺针,0.018 英寸导丝,扩张鞘管),0.035 英寸软导丝及加硬导丝(Cordis 公司),5 F Cobra 或者 5 F Cordis VER 导管(Cordis 公司),国产镍钛合金网状支架(南京微创公司生产,规格:直径 8 mm,长度 50~70 mm)。

1.2 方法

1.2.1 胆道支架植入操作步骤 常规消毒铺巾,透视下选取右腋中线第 8 或者 9 肋间为穿刺点,利多卡因局部浸润麻醉,作 3 mm 切口,用 21 G 穿刺针穿刺右侧肝管,穿刺成功后,扩张穿刺道,送入 0.035 英寸超滑导丝至肝内胆管,经导丝送入 5 F Cobra 或者 Cordis 单弯导管,导丝和导管协同操作通过狭窄段,进一步造影明确狭窄部位及长度,然后将导丝及导管送入十二指肠,交换超滑加硬导丝并保留。支架输送系统经超硬导丝插入并通过阻塞段,支架中点对准阻塞段的中点,支架的长度超出阻塞端 1.5~2 cm,固定推杆回撤鞘管,支架即植入于阻塞段。胆道双金属支架植入时,先分别经左右肝管进入,建立好两侧支架植入通道,将两侧支架输送系统分别插入,支架下端对齐,同时释放。支架植入成功后,常规留置 6 F 单弯导管。

1.2.2 术后处理 术后常规预防感染,并采取保肝、降黄及支持治疗。引流管保留 5~7 d,造影明确胆管通畅后拔除。试验组拔除引流管后行 HIFU 治疗。

1.2.3 HIFU 治疗 所应用设备为 JC 型聚焦超声肿瘤治疗系统(北京 HIFU 技术有限公司),包括超声实时定位监控设备及立体组合扫描治疗设备。主

要治疗参数为:治疗频率 0.8 MHz,焦域平均直径 1.1 mm,焦域长度 9.8 mm,探焦距 159 mm,治疗功率 150~500 W。患者取平卧位,超声定位确定治疗靶点,常规选取行距 4 mm,步距 3 mm,层厚 6 mm,功率 300~500 W,时间 30 min,视肿瘤大小及支架长度确定单次治疗的范围及治疗的次数,通常治疗 3~5 次,平均 3.5 次。

1.2.4 观察指标 所有患者术前及术后 1 个月行 CT 及肝功能检查,如病情稳定 3 个月行 CT 检查,如再次出现尿黄及皮肤黄染随时检查 CT 和肝功能,患者死亡即随访终止。具体观察指标如下。①黄疸缓解率:术后 1 个月比较试验组或对照组总胆红素手术前后下降的例数。②再次胆道梗阻时间:术后胆道梗阻解除至再次出现黄疸的时间。③生存期:指支架植入后到患者死亡。④并发症及不良反应:主要包括腹痛、胆道感染、黑便(包括粪便隐血阳性)、支架再狭窄。

1.3 统计方法

对患者一般特征采用 *t*、Fisher's Exact Test 检验;术后支架再狭窄采用秩和检验;生存时间采用 Kaplan-Meier 分析(SPSS13.0 软件)。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 疗效

支架植入 1 个月后试验组黄疸缓解率为 98.4%(62/63),对照组为 96.6%(57/59),两组间比较差异无统计学意义(*P* > 0.05,表 2)。91 例(其中试验组

46, 对照组 45 例) 随访 2 ~ 26 个月, 随访率为 74.6% (91/122), 试验组梗阻性黄疸再次出现的时间为 4 ~ 13 个月, 中位时间为 8.2 个月, 生存时间 2 ~ 26 个月, 中位生存期为 8.7 个月; 对照组梗阻性黄疸再次出现的时间为 2 ~ 6 个月, 中位时间为 4.8 个月, 生存时间 2 ~ 10 个月, 中位生存期为 6.4 个月。两组间差异有统计学意义 ($P = 0.001$, 表 2、表 3、图 1)。试验组 46 例患者中 16 例再次出现黄疸, CT 证实肝内胆管再次扩张, 支架处阻塞。其中 10 例再次植入支架加 HIFU 治疗, 3 例行 PTCD, 3 例放弃, 其中 1 例 1 个月后死亡。

表 2 试验组和对照组术前与治疗 1 个月总胆红素比较

组 别	总胆红素 ($\mu\text{mol/L}$)		黄疸缓解率/%
	术前	术后	
试验组	252.21 ± 133.46	38.26 ± 8.21	98.4% (62/63)
对照组	249.75 ± 135.67	36.95 ± 9.37	96.6% (57/59)

$P > 0.05$

表 3 试验组和对照组再狭窄时间比较

组 别	再度狭窄	
	平均时间/月	中位时间/月
试验组	8.55 ± 2.37	8.2
对照组	5.11 ± 1.02	4.8

Wilcoxon 两样本秩和检验, 两组间有统计学意义 ($T = 22.3$, $P = 0.0317$)

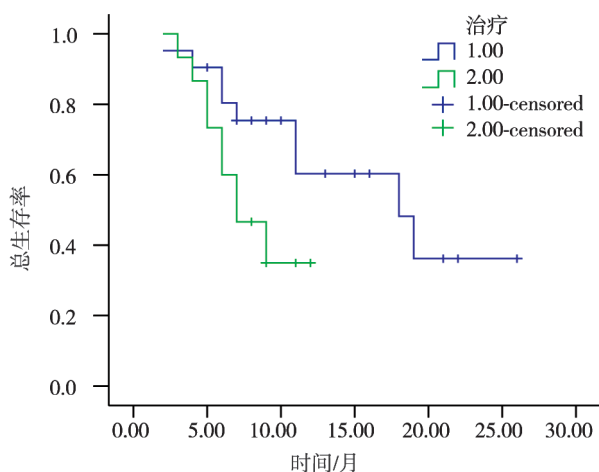


图 1 试验组和治疗组生存期比较

2.2 并发症

术后大多数患者出现不同程度的腹痛(试验组 49 例, 对照组 48 例), 均未予特殊处理, 两组间差异无统计学意义。试验组 1 例消化道出血, 应用奥曲肽及止血药物后 1 周症状缓解, 5 例粪便隐血阳性, 对照组 9 例粪便隐血阳性, 无肉眼消化道出血, 两组间无明显差异。对照组 1 例患者术后出现胆汁性腹膜炎, 对症处理后好转。两组共 13 例患者术后反复出现胆道感染(均为支架直接连通肠道), 给予积

极抗炎治疗, 未出现严重问题。术后 1 个月试验组 1 例出现再狭窄(表 4)。

表 4 试验组和对照组术后随访并发症

并发症	试验组 ($n = 63$)	对照组 ($n = 59$)	P 值
腹痛	49	48	0.975 3
胆道感染	6	7	1.000 0
黑便	11	9	0.786 9
再狭窄(术后 1 个月)	1	0	1.000 0

3 讨论

1985 年有学者率先在动物实验中将金属支架应用于胆道狭窄的治疗获得成功。胆道支架越来越广泛应用于恶性阻塞性黄疸的治疗。但胆道支架植入后刺激胆管内皮增生及肿瘤的进展引起支架再狭窄的问题逐渐显现^[34]。近年国内外学者尝试应用多种办法解决支架再狭窄问题, 希望延长支架的使用寿命, 并延长患者的生存期。1997 年 Leung 和 Kuan^[5]在金属内支架内放置 ^{192}Ir 取得了很好的疗效; 近年来国内学者大多采用可控性内照射或(和)联合外放射治疗来解决支架再狭窄问题, 取得了不错的临床效果^[1-2,6]。

李崇辉等^[7]研究发现, 正常肝脏的胆管细胞是处于分裂静止期的, 但具有分裂功能, 在受到损伤或者异物刺激时可以增生。徐军等^[8]认为, 胆管损伤后愈合的方式属于过度愈合, 成肌纤维细胞持续存在和功能活跃是导致胆管瘢痕性狭窄的重要原因。张达等^[9]研究发现, 微波热疗治疗胆管肿瘤安全有效。

HIFU 的治疗原理是将体外低能量超声聚焦到体内肿瘤靶区, 瞬间产生高温效应、空化效应和机械效应等使靶区肿瘤发生凝固性坏死, 从而使周围正常组织极少甚或不受损伤, 达到治疗肿瘤的目的, 大量动物实验研究显示 HIFU 可从体外安全、有效地定向体内肝组织或肝移植性肿瘤, 显示治疗肝癌安全有效^[10-11]。另一方面与 HIFU 破坏瘤组织时, 改变其抗原性, 更有利于刺激机体免疫系统^[12]。

胆道支架植入后, 一方面刺激胆管内皮增生, 另一方面肿瘤的生长导致了支架再狭窄。本组资料显示, 单纯植入支架治疗恶性阻塞性黄疸, 支架内再狭窄时间, 即黄疸再出现中位时间为 4.8 个月, 中位生存期为 6.4 个月, 联合 HIFU 治疗组黄疸再出现中位时间为 8.2 个月, 中位生存期为 8.7 个月, 两组比较支架内再狭窄率及生存期差异有统计学意义。

胆道支架植入术后并发症主要包括上腹部疼痛、发烧、胆道感染、消化道出血及术后 1 个月支架

再狭窄。两组间差异无统计学意义, 试验组 1 例出现消化道大出血, 系壶腹部肿瘤患者, 支架通入肠腔, 考虑支架远端损伤对面肠壁所致, 可能与 HIFU 治疗无关。

试验组病例经 HIFU 治疗后无一例出现胆道穿孔, 提示所选功率安全可靠。但该方法无理想的无创测温手段, 带有一定盲目性^[13], 只有通过大量的病例总结验证所给热剂量参数是否合适。熊六林等^[14]创立了超声反演法无创测温的理论模型, 其主要特点是可以反映人体内某一点治疗前后温度的变化, 有望成为 HIFU 治疗过程中的温度检测手段。

本研究表明胆道支架植入后联合 HIFU 治疗能有效地控制肿瘤生长, 同时, 局部加热也抑制了胆管内皮的增生, 减缓了支架再狭窄的发生时间。另一方面, 联合 HIFU 治疗未出现严重的与 HIFU 相关的并发症, 证明该治疗方法安全、可行。

[参考文献]

- [1] 陈 颀, 王小林, 程洁敏, 等. 胆道腔内放射治疗恶性梗阻性黄疸[J]. 介入放射学杂志, 2002, 11: 272 - 274.
- [2] 张学强, 翟仁友. 恶性梗阻性黄疸介入治疗短期预后的多因素分析[J]. 介入放射学杂志, 2009, 18: 846 - 849.
- [3] Bethge N, Sommer A, Gross U, et al. Human tissue responses to metal stents implanted in vivo for the palliation of malignant stenoses[J]. Gastrointest Endosc, 1996, 43: 596 - 602.
- [4] 汤恢焕, 肖广发, 汤旭涛, 等. 合金胆道支架治疗不能切除的恶性肿瘤所致的梗阻性黄疸[J]. 中国普通外科杂志, 2003, 12: 574 - 575.
- [5] Leung JT, Kuan R. Intraluminal brachytherapy in the treatment of bile duct carcinomas[J]. Australas Radiol, 1997, 41: 151 - 154.
- [6] 金 晶, 翟仁友, 高 黎, 等. 金属支架胆管引流与放射治疗结合治疗肝外胆管癌[J]. 介入放射学杂志, 2007, 16: 699 - 702.
- [7] 李崇辉, 陈明易, 黄志强. 胆管细胞的增生与凋亡研究进展[J]. 中华肝脏病杂志, 2005, 13: 399 - 400.
- [8] 徐 军, 耿智敏, 刘青光, 等. 胆管损伤愈合过程中显微结构和超微结构的变化[J]. 第四军医大学学报, 2002, 23: 1497 - 1500.
- [9] 张 达, 刘永雄, 顾万青. 微波热疗对正常胆管结构影响的实验研究[J]. 中华肝脏病杂志, 1999, 5: 311 - 315.
- [10] Luo W, Zhou X, Zhang J, et al. Analysis of apoptosis and cell proliferation after high intensity-focused ultrasound ablation combined with microbubbles in rabbit livers[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2007, 19: 962 - 968.
- [11] Li YY, Sha WH, Zhou YJ, et al. Short and long term efficacy of high intensity focused ultrasound therapy for advanced hepatocellular carcinoma[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2007, 22: 2148 - 2154.
- [12] 曹 玮, 吴发伟, 刘毅勇, 等. 高强度聚焦超声对中晚期肝癌机体免疫细胞及其活性的影响[J]. 介入放射学杂志, 2009, 18: 308 - 310.
- [13] 许永华, 符忠祥, 杨利霞, 等. MRI 导航和温度检测下高强度聚焦超声治疗子宫肌瘤[J]. 介入放射学杂志, 2010, 19: 869 - 874.
- [14] 熊六林, 钱祖文, 于晋生, 等. 超声反演法无创测温实验研究[J]. 中国超声医学杂志, 2008, 24: 17 - 19.

(收稿日期: 2011-06-16)