

·综述 General review·

胆道支架再狭窄的介入治疗进展

夏 宁, 程永德, 王忠敏

【摘要】 恶性梗阻性黄疸是由各种恶性肿瘤引起的胆道梗阻性疾病,确诊患者多处于疾病晚期无法通过手术根治。目前主要通过经皮肝穿刺进行胆汁引流和通过内镜或放射介入方法植入支架。随着生存期的延长,胆道支架再狭窄情况越益突出,光动力治疗技术和胆道射频消融术(RFA)为临床提供新的治疗方法,特别是随着射频技术、设备的发展和广泛应用,胆道内 RFA 在治疗胆道支架再狭窄中起着越来越重要的作用。

【关键词】 恶性胆道梗阻;胆道支架再狭窄;射频消融

中图分类号:R735.7 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2014)-01-0082-04

Interventional treatment of biliary stent restenosis: recent progress in clinical management XIA Ning, CHENG Yong-de, WANG Zhong-min. Department of Radiology, Luwan Branch of Ruijin Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200020, China

Corresponding author: WANG Zhong-min, E-mail: wzm0722@hotmail.com

【Abstract】 Malignant obstructive jaundice is biliary obstruction disorders which are caused by various malignant tumors. Usually the disease is at its advanced stage and is inoperable when the diagnosis is confirmed. At present, percutaneous transhepatic biliary drainage (PTCD) and endoscopic or interventional implantation of plastic or self-expanding metal stent (SEMS) are the main managements in clinical practice. Due to the improved survival time, biliary stent restenosis has become a quite common clinical problem. Photodynamic therapy (PDT) and biliary tract radiofrequency ablation (RFA) have provided new therapeutic means for clinical use. Especially, with its development in technology and equipment, RFA has played more and more important role in treating biliary stent restenosis. (J Intervent Radiol, 2014, 23: 82-85)

【Key words】 malignant biliary obstruction; biliary stent restenosis; radiofrequency ablation

胆道恶性肿瘤是我国常见的消化系统肿瘤。除原发于胆道系统的胆管癌、胆囊癌和壶腹癌外,其它肿瘤如肝癌、胰腺癌、胃癌、结肠癌、淋巴瘤等也容易侵犯胆管,引起恶性梗阻性黄疸,手术切除是目前唯一根治性治疗的方法。但是,因为大部分患者伴有多发肝脏转移,肿瘤大范围侵犯胆管、血管和周围脏器,以及肝脏储备功能有限等不利因素无法耐受手术、仅 10% ~ 20% 患者适合手术切除^[1]。目前主要的姑息治疗方法是通过经皮肝穿刺进行胆汁引流和通过内镜或放射介入方法植入塑料或自

膨式金属支架 (SEMS)^[2], 达到进行胆汁引流的目的。但是,50%以上患者在支架植入术后再次发生胆道梗阻^[3],主要的原因是支架的闭塞和狭窄。本文就胆道支架植入技术及支架术后再狭窄的治疗方法做一概述。

1 胆道支架植入术

1.1 内镜下胆管支架引流术(endoscopic retrograde biliary drainage, ERBD)

自从 1979 年 Soehendra 等^[4]首次报道内镜下置入胆道支架治疗恶性胆道梗阻以来,目前内镜下置入胆道支架已成为主要姑息治疗方法,主要置入的支架分为塑料支架和金属支架 2 种。现有的研究和临床应用表明金属支架的特性优于塑料支架^[5],主要是因为金属支架的口径大,膨胀后是塑料支架直径的数倍,且不易滑脱,引流效果好。

基金项目:上海市卫生局青年科研项目(2013Y195)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2014.01.023

作者单位: 200020 上海交通大学医学院附属瑞金医院卢湾分院放射科(夏宁、王忠敏);解放军第八五医院南京军区介入放射中心(程永德)

通信作者: 王忠敏 E-mail: wzm0722@hotmail.com

1.2 经皮穿肝胆道支架置入术 (percutaneous transhepatic biliary stent)

是治疗恶性胆道梗阻的常用姑息性治疗手段,与单纯的经皮穿肝胆道引流术 (percutaneous transhepatic cholangial drainage, PTCD) 相比,避免引流导管易发生阻塞脱落,且胆汁符合生理性流向,不易致感染、水电解质平衡紊乱及消化功能障碍较少发生,术后黄疸能迅速消退,生存质量明显提高,已成为恶性胆道梗阻的重要治疗手段^[6]。

2 胆道支架术后再狭窄的治疗

2.1 塑料支架再狭窄的治疗

塑料支架的堵塞主要是因为胆泥沉积引起,另外支架的移位也是导致胆道再次梗阻的原因之一。Lammer 等^[7]报道塑料支架通畅的中位时间为 96 d,胡冰等^[8]报道的中位通畅时间为 80 d。塑料支架发生堵塞后,可通过内镜下取出原支架,再次置入塑料或金属胆道支架进行胆道引流。有研究表明,通过每 3 个月定期更换塑料支架,能延长患者的无症状缓解期,但是并不能增加总体生存率^[9]。

2.2 金属支架再狭窄的治疗

自从 1985 年 Carrasso 首次将用于血管内的自膨式金属支架 (SEMS) 经内镜植入胆管,金属支架具有口径大,引流快,不易滑脱的优点,并可以保持较长时间的通畅率,目前已广泛用于治疗恶性胆道梗阻。但是,文献报道金属支架 6 个月后的狭窄率为 15%^[10],支架的平均通畅时间在 120 d,虽然金属支架治疗胆道恶性梗阻的疗效显著,但也会出现不同程度的再狭窄问题,主要原因是肿瘤的内向和过度生长、上皮增生、生物膜沉积以及胆泥形成^[11]。目前使用有机聚合物涂层包裹 SEMS 或者用合金代替不锈钢都是延长支架通畅率的可行方法,然而相关研究并没有证实这样的结果,反而增加胆囊炎、胰腺炎的发生率,最后可能导致长时间胆道炎症及胆道出血。因此,临床上需要再次开通狭窄胆道的治疗方法。

2.2.1 光动力治疗 (photodynamic therapy, PDT) 该技术是 20 世纪 70 年代发展起来的一种治疗方法,主要方法是通过静脉注入选择性的聚集在肿瘤组织内的光敏剂,再通过内镜将光纤插入狭窄胆道内,用特定波长 (630 nm) 的激光进行局部光照射,在生物组织中氧的参与下发生光化学反应,产生氧自由基,破坏组织和细胞中的多种生物大分子,最终引起肿瘤细胞坏死^[12]。PDT 在治疗胆道再狭窄的

应用中,显示出良好的潜力,有数据表明通过 PDT 治疗后,胆道支架拥有更长久的通畅时间。

2.2.2 胆道内射频消融术 (endobiliary radiofrequency ablation, RFA) 使用高频电流产生凝固性坏死的 RFA 技术已广泛应用于实体肿瘤的治疗,如肝癌、肺癌等,其安全性及有效性得到广泛认可。早先 RFA 技术应用于恶性胆道梗阻的治疗受到限制,主要是因为传统的射频导管为单极导管,有发生邻近器官间接损伤、皮肤电极处皮肤灼伤和不可预测的电流通路令消融范围无法评估的风险^[13]。Khorsandi^[14]于 2008 年首次介绍胆道内 RFA 技术,目前常用的射频导管是 EndoHPB,该导管是一种双极导管,远端拥有相距 8 mm 的 2 个环状电极,其远端电极距针尖 5 mm,电极直径 8 F,长 1.8 m,其应用热量的长度超过 2.5 cm^[15]。胆道内 RFA 引起局灶凝固性坏死,与经食管 RFA 治疗 Barrett's 食管引起表浅烧伤 (700 μm) 不同^[16],通过调节射频能量输出能够安全、可控的损毁更深的组织^[17-18],根据导管工作入路的不同分为 2 种。

2.2.2.1 内镜下胆道 RFA: Khorsandi 等^[19],对 EndoHPB 导管进行了广泛的体内临床前测试。对小猪模型的初步研究显示该仪器可以安全的置入 SEMS 中,并且可以在支架没有得到明显热量情况下给予腔内组织相当大量的凝固性灼烧。Steel 等^[20]报道 22 例患者的经内镜 RFA 治疗恶性胆道梗阻,其中 10 例为胆道 SEMS 堵塞对 10 例患者进行 13 次胆道 RFA 手术,术后狭窄的管腔直径由术前 1 mm 增大为 5 mm,术后胆道支架再次开通的平均时间为 119 d,临床研究表明胆道内 RFA 应用于支架再狭窄治疗的有效性和安全性。Figuerola-Barojas 等^[21]对无法手术根治的患者进行胆道内 RFA 治疗,进一步证实胆道内射频技术的安全性。

2.2.2.2 经皮肝穿刺胆管 RFA (percutaneous transhepatic cholangiography endobiliary radiofrequency ablation): 何国林等^[22]于 2011 年报道国内首例经皮肝穿刺胆道 RFA 内支架置入术,其采用经皮肝穿刺胆道内 RFA,然后再置入金属内支架治疗胆道梗阻。该技术与经内镜下 RFA 相比,优点在于:患者配合度高,并发症相对较少,不易引起胰腺炎、消化道出血或穿孔等并发症;穿刺较为安全及容易,且穿刺可经 B 超引导,避免了损伤到重要组织及血管;对于高位梗阻来说经皮肝穿刺 RFA 更为容易。Mizandari 等^[23]报道此法能明显延长患者的无症状时间。

Pai 等^[24], 于 2013 年报道 9 例因肿瘤侵入胆道支架导致的胆道梗阻, 通过经皮穿刺进行胆道内射频治疗, 成功使闭塞的支架再次开放, 即使支架再次出现闭塞仍然能反复进行胆道内射频治疗。

我们对 10 例因胆道支架置入后再次出现黄疸症状或影像学证实支架再狭窄的病例, 采用经皮肝穿刺胆道 RFA 方法治疗术后消融前胆道狭窄内径中位数 0 mm (0 ~ 1 mm), 术后中位数 4.5 mm (3.5 ~ 6 mm), 术后 180 d 存活的胆道通畅患者 7/10, 狭窄支架的再通畅时间平均为 129 d。

3 展望

胆道支架再狭窄在临床上越来越常见, 需要更多有效的方法来延长胆道支架的通畅时间以及新的方法来再次开通胆道。PDT 是目前已证实的对胆道狭窄治疗有效的技术, 但是有关胆道支架再狭窄治疗的临床报道较少。磁珠压迫吻合技术(magnetic compression anastomosis technique, MCAT), 将 2 个圆柱形的磁铁分别置于狭窄段两端, 靠磁力相互吸引, 导致狭窄组织缺血坏死, 使得管道再通, 该方法用于导丝无法通过的严重胆道梗阻患者胆道再通引流。同样有数据表明, 进行磁压迫胆肠吻合的患者术后 1 周总胆红素显著下降^[25], 说明磁压迫胆道吻合技术在治疗胆道支架再狭窄上有可行性, 但是该技术发展时间短, 且多为个案报道, 无大量的回顾研究, 长期疗效不确定。胆管腔内近距离放射治疗(intraluminal brach therapy of bile duct)是通过内镜途径置入放射源进行照射的方法, 最早由 Fletcher 等^[26]首先采用经引流管置入 ¹⁹²Ir 的方法, 控制肿瘤向胆管内生长, 促使支架保持通畅。目前临床以 ¹²⁵I 粒子结合金属支架治疗恶性胆道梗阻, 能够有效延长支架的通畅时间, 放射性粒子支架虽然未在胆道再狭窄的治疗中应用, 但是可以通过 ¹²⁵I 粒子植入到引起胆道狭窄的组织中获得支架的再次开通, 特别是肝门部的肿瘤引起的胆道狭窄^[27]。另外, 国内有学者通过动脉灌注小剂量化疗药物的方式针对导致支架狭窄的肿瘤治疗, 也获得一定的效果, 该治疗方法基于引起支架狭窄的肿瘤对化疗药物敏感性, 而对于缺乏血供的肿瘤疗效不显著。国内有研究认为影响胆道支架植入术后再狭窄的主要因素是胆道内成肌纤维细胞的活性增强; 提出通过抑制成纤维细胞的活性, 即应用干扰素 (IFN)、转化生长因子 (TGF)、中和抗体等减少平滑肌肌动蛋白 (α -SMA) 的表达, 控制成肌纤维细胞的生长, 可望减轻

胆道愈合过程中的瘢痕性挛缩^[28], 从而来控制支架植入术后的再狭窄的发生。但是目前仅在动物实验, 尚无临床报道验证有效性。

RFA 技术是一种安全有效的治疗方法, 还可以作为其他治疗的辅助和补充手段^[29], 现有的研究表明 RFA 技术在胆道在狭窄的临床应用中的前景, 内镜下胆道射频消融术在恶性胆道梗阻及支架再狭窄的治疗已经证实胆道射频技术的有效性和安全性^[30], 而经皮胆道内射频消融术具有可重复操作和操作技术简单特点, 但是如何根据支架所在位置 (肝门部或壶腹部) 和胆道梗阻位置 (高位或低位), 选择经皮穿刺 RFA 或经内镜下 RFA, 如何避免因射频导管-非覆膜支架接触出现的潜在短路问题, 仍需要更多基础和临床研究来推动该技术的发展, 但是我们仍然相信未来胆道 RFA 技术在胆道支架再狭窄的治疗上扮演重要角色。

[参考文献]

- [1] Fong Y, Fortner J, Sun RL, et al. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal Cancer; analysis of 1 001 consecutive cases [J]. Ann Surg, 1999, 230: 309 - 318.
- [2] Andersen JR, Sorensen SM, Kruse A, et al. Randomised trial of endoscopic endoprosthesis versus operative bypass in malignant obstructive jaundice [J]. Gut, 1989, 30: 1132 - 1135.
- [3] Loew BJ, Howell D, Sanders MK, et al. Comparative performance of uncoated, self-expandable metal biliary stents of different designs in 2 diameters: final results of an international multicenter, randomized controlled trial [J]. Gastrointest Endosc, 2009, 70: 445 - 453.
- [4] Soehendra N, Reynders - Frederix V. Palliative biliary duct drainage. A new method for endoscopic introduction of a new drain [J]. Dtsch Med Wochenschr, 1979, 104: 206 - 207.
- [5] 李兆申, 王凯旋. 胆道恶性梗阻的内镜治疗 [J]. 肝胆外科杂志, 2008, 16: 326 - 327.
- [6] 施海彬, 李麟荪, 徐泽宽, 等. 经皮胆道引流术治疗恶性梗阻性黄疸 [J]. 介入放射学杂志, 2001, 10: 292.
- [7] Lammer J, Hausegger KA, Flückiger F, et al. Common bile duct obstruction due to malignancy: treatment with plastic versus metal stents [J]. Radiology, 1996, 201: 167 - 172.
- [8] 胡冰, 周岱云, 龚彪. 可膨式金属胆道支架解除恶性胆管梗阻的临床应用及其疗效分析 [J]. 中华外科杂志, 1999, 37: 282.
- [9] Shah JN, Muthusamy VR. Endoscopic palliation of pancreatobiliary malignancies [J]. Gastrointest Endosc Clin N Am, 2005, 15: 513 - 531.
- [10] Born P, Rosch T, Bruhl K, et al. Long-term outcome in patients

- with advanced hilar bile duct tumors undergoing palliative endoscopic or percutaneous drainage[J]. *Z Gastroenterol*, 2000, 38: 483 - 489.
- [11] Shepherd HA, Royle G, Ross AP, et al. Endoscopic biliary endoprosthesis in the palliation of malignant obstruction of the distal common bile duct: a randomized trial [J]. *Br J Surg*, 1988, 75: 1166 - 1168.
- [12] 胡冰. 内镜姑息性治疗中晚期胆胰肿瘤的现状与展望[J]. *中国微创外科杂志*, 2007, 13: 714 - 716.
- [13] Ito N, Pfeffer J, Isfort P, et al. Bipolar radiofrequency ablation: development of a new expandable device [J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2013, [Epub ahead of print].
- [14] Khorsandi S. In vivo experiments for the development of a novel bipolar radiofrequency probe (EndoHPB) for the palliation of malignant biliary obstruction [C]. *EASL Monothematic Conference*, 2008.
- [15] Zacharoulis D, Lazoura O, Sioka E, et al. Habib EndoHPB: a novel endobiliary radiofrequency ablation device. An experimental study[J]. *J Invest Surg*, 2013, 26: 6 - 10.
- [16] Kurian AA, Swanström LL. Radiofrequency ablation in the management of Barrett's esophagus: present role and future perspective[J]. *Expert Rev Med Devices*, 2013, 10: 509 - 517.
- [17] Fleischer D, Sharma VK. Endoscopic ablation of Barrett's esophagus using the Halo system [J]. *Dig Dis*, 2008, 26: 280 - 284.
- [18] Shaheen NJ, Overholt BF, Sampliner RE, et al. Durability of radiofrequency ablation in Barrett's esophagus with dysplasia[J]. *N Engl J Med*, 2011, 141: 460 - 468.
- [19] Khorsandi SE, Zacharoulis D, Vavra P, et al. The modern use of radiofrequency energy in surgery, endoscopy and interventional radiology[J]. *Eur J Surg*, 2008, 40: 204 - 210.
- [20] Steel AW, Postgate AJ, Khorsandi S, et al. Endoscopically applied radiofrequency ablation appears to be safe in the treatment of malignant biliary obstruction [J]. *Gastrointest Endosc*, 2011, 73: 149 - 153.
- [21] Figueroa-Barojas P, Bakhru MR, Habib NA, et al. Safety and efficacy of radiofrequency ablation in the management of unresectable bile duct and pancreatic cancer: a novel palliation technique[J]. *J Oncol*, 2013: 910 - 897.
- [22] 何国林, 徐小平, 周陈杰, 等. 一种恶性梗阻性黄疸介入治疗的新方法——经皮肝穿刺胆道内射频消融内支架置入术[J]. *南方医科大学学报*, 2011, 31: 721.
- [23] Mizandari M, Pai M, Xi F, et al. Percutaneous intraductal radiofrequency ablation is a safe treatment for malignant biliary obstruction: feasibility and early results[J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2013, 36: 814 - 819.
- [24] Pai M, Valek V, Tomas A, et al. Percutaneous intraductal radiofrequency ablation for clearance of occluded metal stent in malignant biliary obstruction: feasibility and early results [J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2013, [Epub ahead of print].
- [25] Avaliani M, Chigogidze N, Nechipai A, et al. Magnetic compression biliary - enteric anastomosis for palliation of obstructive jaundice: initial clinical results [J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2009, 20: 614 - 623.
- [26] Fletcher MS, Brinkley D, Dawson JL, et al. Treatment of high bile duct carcinoma by internal radiotherapy with iridium - 192 wire[J]. *Lancet*, 1981, 2: 172 - 174.
- [27] 陈克敏, 王忠敏. 放射性粒子植入技术的临床应用 [M]. 北京: 科学出版社, 2011: 100 - 107.
- [28] 王秋实, 吴德全, 孙凌宇. γ -干扰素对兔胆总管愈合过程中 α -平滑肌动蛋白表达的影响 [J]. *哈尔滨医科大学学报*, 2006, 40: 33.
- [29] 王忠敏, 李麟荪. 重视肿瘤射频消融治疗 [J]. *介入放射学杂志*, 2010, 19: 89 - 90.
- [30] Wadsworth CA, Westaby D, Khan SA. Endoscopic radiofrequency ablation for cholangiocarcinoma [J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2013, 29: 305 - 311.

(收稿日期:2013-07-13)

(本文编辑:俞瑞纲)