

•非血管介入 Non-vascular intervention•

经皮肝穿金属支架植入治疗恶性肝门部胆道
梗阻 30 天病死率危险因素分析

李明武, 武文彬, 殷占新, 韩国宏

【摘要】 目的 分析经皮肝穿胆道支架植入(PTBS)治疗恶性肝门部梗阻 30 d 病死率的危险因素。**方法** 纳入由胆管癌和胆囊癌所致恶性肝门部梗阻的连续性患者 159 例。应用单因素和多因素分析对 30 个潜在的相关危险因素进行分析。对危险因素先行单因素的二元 Logistic 回归分析,单因素分析中 $P < 0.10$ 的自变量进入多因素分析。**结果** PTBS 术后 30 d 病死率为 9.4%。单因素的分析结果显示 30 个潜在相关危险因素中:6 个为具有统计学意义的危险因素:WBC ($OR = 1.224, 95\%CI [1.07 \sim 1.44], P < 0.01$), INR ($OR = 78.75, 95\%CI [5.02 \sim 1\ 235.70], P < 0.01$), PT ($OR = 1.55, 95\%CI [1.18 \sim 2.04], P < 0.01$), BUN ($OR = 1.19, 95\%CI [1.02 \sim 1.38], P < 0.05$), CRE ($OR = 1.02, 95\%CI [1.00 \sim 1.04], P < 0.1$), 淋巴结转移 ($OR = 0.334, 95\%CI [0.105 \sim 1.131], P < 0.1$)。多因素分析具有统计学意义的危险因素:WBC ($OR = 1.19, 95\%CI [1.026 \sim 1.380], P < 0.05$), INR ($OR = 151.5, 95\%CI [5.48.13 \sim 5\ 440.7], P < 0.01$), CRE ($OR = 1.025, 95\%CI [1.002 \sim 1.048], P < 0.05$)。**结论** PTBS 是一种有效、安全的治疗恶性肝门部梗阻的姑息方法。术前应采取积极措施改善肝、肾功能,控制术前感染以降低病死率。

【关键词】 恶性肝门部梗阻; 经皮胆道支架植入; 病死率; 危险因素

中图分类号:R735.7 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2014)-09-0788-04

Risk factor analysis for 30 - day mortality in patients with malignant hilar obstruction after percutaneous transhepatic biliary stent deployment LI Ming-wu, WU Wen-bing, YIN Zhan-xin, HAN Guo - hong. Department of Interventional Radiology, Xijing Hospital of Digestive Diseases, the Fourth Military Medical University, Xi'an, Shaanxi Province 710032, China

Corresponding author: HAN Guo-hong, E-mail: guohh@fmmu.edu.cn

【Abstract】 Objective To analyze the risk factors of 30-day mortality in patients with malignant hilar obstruction (MHO) after percutaneous transhepatic biliary metal stent deployment. **Methods** One hundred and fifty-nine consecutive patients with MHO caused by cholangiocarcinoma or gallbladder carcinoma were enrolled in this study. Percutaneous transhepatic biliary stent (PTBS) implantation was carried out in all the patients. Independent predictors for 30-day mortality were evaluated by logistic regression analysis. Covariates that were incorporated into the multivariate analysis were the variables that reached statistical significance ($P < 0.1$) in univariate analysis. Two-tailed, P value of less than 0.05 was considered to be statistically significant. **Results** The 30-day mortality of patient with MHO after metal stent deployment was 9.4%. Univariate analysis indicated that the differences in WBC ($OR = 1.224, 95\%CI [1.07 \sim 1.44], P < 0.01$), INR ($OR = 78.75, 95\%CI [5.02 \sim 1\ 235.70], P < 0.01$), PT ($OR = 1.55, 95\%CI [1.18 \sim 2.04], P < 0.01$), BUN ($OR = 1.19, 95\%CI [1.02 \sim 1.38], P < 0.05$), CRE ($OR = 1.02, 95\%CI [1.000 \sim 1.041], P < 0.1$) and lymph nodes metastasis ($OR = 0.334, 95\%CI [0.105 \sim 1.131], P < 0.1$) were statistically significantly between 30-day mortality group and non-30-day mortality group. Multivariate analysis showed that statistically significant differences in WBC ($OR = 1.19, 95\%CI [1.026 \sim 1.380], P < 0.05$), INR ($OR = 151.5, 95\%CI [3.13 \sim 5\ 440.7], P < 0.05$) and CRE ($OR = 1.025, 95\%CI [1.002 \sim 1.048], P < 0.05$) also existed

between 30-day mortality group and non-30-day mortality group. **Conclusion** Percutaneous transhepatic biliary metal stent placement is a safe and effective

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2014.09.012

作者单位: 710032 西安 第四军医大学西京消化病医院介入科

通信作者: 韩国宏 E-mail: guohh@fmmu.edu.cn

palliative treatment for patients with malignant hilar obstruction. Active preoperative measures to improve hepatic and renal functions as well as to control infection are necessary in order to reduce 30-day mortality.(J Intervent Radiol, 2014, 23: 788-791)

【Key words】 malignant hilar obstruction; percutaneous transhepatic biliary stent; 30-day mortality; risk factor

恶性肝门部梗阻是指梗阻水平高于胆囊管和肝总管汇合口的胆道梗阻^[1]。经皮肝穿胆道支架植入术(percutaneous transhepatic biliary stent, PTBS)治疗肝门部梗阻性黄疸的姑息性治疗方法已得到广泛应用。PTBS 术后 30 d 病死率为 8.2% ~ 36%^[2-3]。本文旨在通过多因素分析评估 PTBS 治疗恶性肝门部梗阻 30 d 病死率的危险因素,以预防和降低术后 30 d 病死率。

1 材料与方法

1.1 临床资料

研究纳入 2010 年 1 月—2013 年 6 月间恶性肝门部梗阻行 PTBS 的患者共 159 例,其中胆管癌 98 例、胆囊癌 61 例;男 96 例,女 63 例;年龄 37 ~ 90 岁,平均 64 岁。黄疸均为肿瘤直接侵犯或压迫胆管所致。

1.2 方法

1.2.1 金属支架植入 所有患者先在 B 超室用 18 G 穿刺针经皮穿刺左或(和)右肝内胆管,穿中靶胆管后置入 0.035 英寸的短导丝及 5 F 血管鞘内鞘。然后将患者推入介入室,根据术中造影情况确定行一步法或者二步法金属支架植入,对于肝内胆管解剖结构不清晰,合并术前胆管炎、胆管壁水肿的无法准确植入支架的患者先行内外引流。患者一般情况尚好,肝内胆管解剖结构清晰则行一步法支架植入。支架植入术后留置 5 F Cobra 导管以备术后造影,观察支架扩张及通畅情况。患者术前 24 h 内及术后常规经静脉给予抗生素预防感染。

1.2.2 定义 30 d 病死率定义为:PTBS 术后 30 d 内患者发生死亡的比率。成功支架植入定义为:支架植入术后造影剂和胆汁能够顺利通过支架进入肠道。

1.2.3 资料收集

1.2.3.1 一般资料:年龄、性别、病史[糖尿病、手术或经内镜逆行胰胆管造影术(ERCP)史、肝硬化等]、肝功能(Child-Pugh 评分、分级)、黄疸距离手术的时间、术前胆管炎、手术、影像资料(CT 和 MRI)、

Bismuth 分型。

1.2.3.2 术前实验室检查指标:红细胞(RBC)、血红蛋白(Hb)、白细胞计数(WBC)、血小板(PLT)、凝血机制、天冬氨酸转氨酶(AST)、丙氨酸转氨酶(ALT)、碱性磷酸酶(ALP)、 γ -谷氨酰转肽酶(γ -GT)、总胆红素(TBIL)、直接胆红素(DBIL)、白蛋白、血尿素氮(BUN)、肌酐(CRE)。

1.2.3.3 随访内容:包括患者一般情况、是否有发热、白细胞升高、黄疸加重和(或)上腹部疼痛、肺部感染、感染性休克、呕血等症状。患者再次入院及继续治疗的详细情况。

1.3 统计学分析

PTBS 术后 30 d 病死率危险因素的单因素和多因素分析采用 SPSS16.0,将基线和干预的变量值输入 SPSS 数据编辑器,建立数据库。对 30 个潜在的危险因素先行单因素的二元 Logistic 回归分析。当单因素分析中 $P < 0.10$ 的自变量进入多因素分析;在多因素分析中使用双侧性检验, $P < 0.05$ 被认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PTBS 术后 30 d 病死率

PTBS 术后 30 d 病死率为 9.4%,其中 4 例 PTBS 术后 20 ~ 30 d 肝肾功能衰竭死亡;2 例支架植入术后 2 d 急性肾衰竭,尽管有 1 例患者随后又行内外引流术,仍然于第 4 天死亡;5 例 PTBS 术后肺部感染、呼吸功能差导致死亡;1 例支架植入术后心肺功能不良伴感染性休克于术后第 6 天死亡;1 例术后长期卧床,突然呕血导致死亡;1 例术后呼吸衰竭伴肝肾综合征、胆道出血、肺部感染;1 例术后伴发肠梗阻、腹水导致死亡。

2.2 单因素、多因素分析

PTBS 术后 30 d 死亡的 30 个术前潜在危险因素中,单因素分析显示 6 个因素具有统计学意义:WBC($OR = 1.224, 95\% CI [1.07 \sim 1.44], P < 0.01$), INR ($OR = 78.75, 95\% CI [5.02 \sim 1235.7], P < 0.01$), PT ($OR = 1.55, 95\% CI [1.18 \sim 2.04], P < 0.01$),

0.01);BUN ($OR = 1.19, 95\%CI [1.02 \sim 1.38], P < 0.05$), CRE ($OR = 1.02, 95\%CI [1.000 \sim 1.04], P < 0.1$), 淋巴结转移 ($OR = 0.334, 95\%CI [0.105 \sim 1.131], P < 0.1$)。在进行多因素 logistic 分析时,由于 PT 和 INR,BUN 与 CER 可能存在自变量共线性,因而只选择了 INR 和 CER 2 个影响因素较高,

影响 PTBS 术后 30 d 病死率的代表因素。对 4 个因素进行多因素分析显示 3 个因素具有统计学意义:WBC($OR = 1.19, 95\%CI [1.026 \sim 1.38], P < 0.05$), INR ($OR = 151.51, 95\%CI [3.13 \sim 5\ 440.7], P < 0.05$), CRE($OR = 1.025, 95\%CI [1.006 \sim 1.06], P < 0.05$)(表 1)。

表 1 30 天病死率的单因素和多因素分析结果

| 参数 | 单因素分析结果 | | | 多因素分析结果 | | |
|--------------|---------|------------------|-------|---------|------------------|-------|
| | OR | 95%CI | P 值 | OR | 95%CI | P 值 |
| 年龄 | 1.003 | 0.962 ~ 1.046 | 0.884 | | | |
| 性别(男/女) | 0.727 | 0.25 ~ 2.117 | 0.559 | | | |
| 糖尿病(是/否) | 0.715 | 0.082 ~ 6.242 | 0.762 | | | |
| 肿瘤分类 | 0.686 | 0.235 ~ 1.997 | 0.489 | | | |
| 黄疸持续时间 | 0.993 | 0.968 ~ 1.019 | 0.609 | | | |
| 术前胆管炎(是/否) | 0.275 | 0.118 ~ 1.873 | 0.275 | | | |
| 淋巴结转移(是/否) | 0.334 | 0.105 ~ 1.131 | 0.079 | 0.374 | 0.095 ~ 1.474 | 0.16 |
| 门静脉侵犯(是/否) | 0.7 | 0.143 ~ 3.424 | 0.66 | | | |
| 肝转移(是/否) | 0.793 | 0.273 ~ 2.307 | 0.671 | | | |
| 远处转移(是/否) | 1.628 | 0.2 ~ 13.268 | 0.649 | | | |
| 腹水(是/否) | 1.42 | 0.173 ~ 11.698 | 0.743 | | | |
| 一步法(是/否) | 2 | 0.539 ~ 7.425 | 0.3 | | | |
| 双引流(是/否) | 0.723 | 0.193 ~ 2.704 | 0.63 | | | |
| RBC | 0.921 | 0.363 ~ 2.34 | 0.863 | | | |
| Hb | 0.995 | 0.962 ~ 1.029 | 0.757 | | | |
| WBC | 1.224 | 1.072 ~ 1.443 | 0.004 | 1.19 | 1.026 ~ 1.38 | 0.022 |
| PLT | 1.004 | 0.998 ~ 1.010 | 0.232 | | | |
| PT | 1.55 | 1.178 ~ 2.040 | 0.002 | | | |
| INR | 78.746 | 5.018 ~ 1\ 235.7 | 0.002 | 151.51 | 5.476 ~ 5\ 440.7 | 0.003 |
| ALT | 1 | 0.996 ~ 1.004 | 0.902 | | | |
| AST | 1 | 0.994 ~ 1.004 | 0.975 | | | |
| TP | 0.965 | 0.900 ~ 1.033 | 0.304 | | | |
| ALB | 0.941 | 0.837 ~ 1.057 | 0.303 | | | |
| TBIL | 1.003 | 1.000 ~ 1.006 | 0.903 | | | |
| DBLT | 1.003 | 0.999 ~ 1.007 | 0.121 | | | |
| ALP | 1 | 1.000 ~ 1.00 | 0.823 | | | |
| γ -GT | 1 | 0.999 ~ 1.001 | 0.949 | | | |
| Child 评分 | 1.178 | 0.682 ~ 2.035 | 0.556 | | | |
| BUN | 1.186 | 1.018 ~ 1.383 | 0.029 | | | |
| CER | 1.02 | 1.000 ~ 1.041 | 0.056 | 1.025 | 1.002 ~ 1.048 | 0.031 |

3 讨论

恶性肝门部梗阻的预后不佳,无法手术切除或有远处转移的患者中位生存期大约 6 ~ 11.3 个月^[3-5]。虽然根治性切除是治愈和延长恶性肝门部梗阻生存的唯一途径,然而只有 10% ~ 30% 患者能行根治性切除^[6-8]。姑息性治疗成为恶性肝门部梗阻的重要治疗手段,其主要目标是减轻黄疸症状、提高生活质量、延长生存期,也为其后的化疗和放疗提供机会。尽管肝门部胆管癌的亚太共识^[9]和欧洲内镜学会的支架植入指南^[10]对恶性肝门部梗阻预生存期大于 3 个月的患者推荐金属支架植入,但是对 PTBS 术后 30 d 病死率的高危因素及如何预防和降

低其发生没有做出明确的推荐。本组病例的 30 d 病死率在 9.4%,稍低于既往研究^[2-3,11]。多因素分析显示:INR 值延长、血肌酐清除率下降、术前白细胞增高是 PTBS 术后 30 d 病死率的独立危险因素。

本研究的单变量和多变量分析均显示患者基线的 INR 值延长、血肌酐清除率下降是 PTBS 术后 30 d 病死率的独立危险因素。本组中 6 例患者因肝肾功能衰竭、2 例并发了急性肾衰竭死亡。多因素分析显示 INR 延长的患者 30 d 病死率比正常增加 151 倍。由于胆道梗阻使肠道内缺乏胆汁酸、脂溶性维生素 K 的吸收障碍,再加上本身肝细胞的损坏,从而使凝血因子生成减少,导致凝血功能的障碍。在患者本身具有凝血机制异常的情况下,同时伴有

高胆红素血症会显著降低肝脏的储备功能,致使支架植入术后 30 d 死亡危险增高。此外,梗阻性黄疸导致肾脏的血流动力学改变、肾脏血流重新分布和内毒素所致的肾交感神经兴奋性增高、激活肾素-血管紧张素系统使肾小管和肾皮质的坏死,患者可出现不同程度的肾功能障碍。鉴于此,应当对肝、肾功能不全的患者进行充分的术前准备,对于高危患者可行术后透析治疗。

本组 6 例患者术后并发肺部感染、1 例感染性休克、呼吸衰竭致 PTBS 术后 30 d 内死亡。PTBS 术后患者并发肺部感染导致病情控制非常棘手。梗阻性黄疸对辅助性 T 细胞的分化、增殖行抑制状态。机体本身处于一种低防御状态下,再加上外源性感染的侵袭使病情复杂化。

术前感染也是术后 30 d 病死率的独立危险因素。PTBS 术后 30 d 内死亡的 15 例患者中,5 例术前存在明显的白细胞增高,但是术前的胆管炎无论在单因素、多因素分析均不是 30 d 病死率的高危因素,可能和 PTBS 术后胆道及时解压、胆道感染症状得到控制有关。这项结果提示:梗阻性黄疸患者合并其他感染更应引起关注。

此外,1 例术后伴发肠梗阻、腹水导致死亡。对于 PTBS 术后发生肠梗阻的患者及时行胃肠减压、灌肠治疗以保持肠道通畅。

Tapping 等^[12]认为,糖尿病是恶性梗阻性黄疸患者行胆道引流术后 30 d 病死率的高危因素,但是在本研究中糖尿病不是 30 d 病死率的高危因素。本组患者中有 8 例患者伴有糖尿病,仅有 1 例患者术后伴发肺部感染于支架植入术后 16 d 死亡。多项研究证实有效引流是患者生存的保护因素^[5-6],在本组患者中 71.6% 患者接受了双支架引流,其中 3 例患者还行 3 枚支架进行引流。Vienne 等^[13]研究结果表明:引流 > 50% 正常肝实质的体积能让患者的生存获益。

总之,经过多因素的 Logistic 回归分析发现:INR 值延长、血肌酐清除率下降、术前感染是 30 d 病死率的独立危险因素。术前应采取更多积极的措施调整肝肾功能、控制感染、提高引流的有效性,以减低 PTBS 术后恶性肝门部梗阻的 30 d 病死率。

[参考文献]

- [1] Covey AM, Brown KT. Percutaneous transhepatic biliary drainage [J]. Tech Vasc Interv Radiol, 2008, 11: 14 - 20.
- [2] 钱晓军, 金文辉, 戴定可, 等. 经皮肝穿胆汁引流治疗肝门胆管癌[J]. 介入放射学杂志, 2007, 16: 669 - 672.
- [3] Broutzos EN, Ptochis N, Panagiotou I, et al. A survival analysis of patients with malignant biliary strictures treated by percutaneous metallic stenting [J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2006, 30: 66 - 73.
- [4] Valle J, Wasan H, Palmer DH, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer [J]. N Engl J Med, 2010, 362: 1273 - 1281.
- [5] Walter T, Ho CS, Horgan AM, et al. Endoscopic or percutaneous biliary drainage for Klatskin tumors? [J]. J Vasc Interv Radiol, 2013, 24: 113 - 121.
- [6] Paik WH, Park YS, Hwang JH, et al. Palliative treatment with self-expandable metallic stents in patients with advanced type III or IV hilar cholangiocarcinoma: a percutaneous versus endoscopic approach [J]. Gastrointest Endosc, 2009, 69: 55 - 62.
- [7] Valero V, Cosgrove D, Herman JM, et al. Management of perihilar cholangiocarcinoma in the era of multimodal therapy [J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2012, 6: 481 - 495.
- [8] Zhu AX, Hong TS, Hezel AF, et al. Current management of gallbladder carcinoma[J]. Oncologist, 2010, 15: 168 - 181.
- [9] Rerknimitr R, Angsuwatcharakon P, Ratanachu-Ek T, et al. Asia-Pacific consensus recommendations for endoscopic and interventional management of hilar cholangiocarcinoma [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2013, 28: 593 - 607.
- [10] Dumonceau JM, Tringali A, Blero D, et al. Biliary stenting: indications, choice of stents and results; European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) clinical guideline [J]. Endoscopy, 2012, 44: 277 - 298.
- [11] Inal M, Akgül E, Aksungur E, et al. Percutaneous placement of biliary metallic stents in patients with malignant hilar obstruction; unilobar versus bilobar drainage [J]. J Vasc Interv Radiol, 2003, 14: 1409 - 1416.
- [12] Tapping CR, Byass OR, Cast J. Percutaneous transhepatic biliary drainage (PTBD) with or without stenting—complications, re-stent rate and a new risk stratification score [J]. Eur Radiol, 2011, 21: 1948 - 1955.
- [13] Vienne A, Hobeika E, Gouya H, et al. Prediction of drainage effectiveness during endoscopic stenting of malignant hilar strictures: the role of liver volume assessment [J]. Gastrointest Endosc, 2010, 72: 728 - 735.

(收稿日期:2014-01-12)

(本文编辑:俞瑞纲)