

·非血管介入 Non-vascular intervention·

胆道支架联合 ^{125}I 粒子条治疗恶性梗阻性黄疸

姚红响, 陈根生, 叶冠雄, 徐胜前, 吴成军, 秦勇, 潘德标, 曾群,
陈焯, 张鹏朝

【摘要】 目的 探讨通过胆道支架联合 ^{125}I 粒子条植入腔内照射治疗恶性梗阻性黄疸技术方法、安全性及临床价值。方法 对 36 例恶性阻塞性黄疸患者, 先行 PTCD 引流后, 二期采用 ^{125}I 粒子条联合胆道支架植入腔内照射治疗恶性梗阻性黄疸。结果 手术过程支架及粒子条移位 2 例, 经胆道活检钳复位, 技术成功率 100%, 黄疸缓解率 100%; 所有患者术后随访 1 ~ 23 个月, 未发生放射性泄漏、放射性肠炎等并发症; 支架内未见明显肿瘤复发导致再次梗阻征象, 但部分患者 (25%) 由于支架网孔处内膜增生或胆道内结石形成导致肝内胆管轻度扩张; 其中位生存时间 10.9 个月。结论 ^{125}I 粒子条联合胆道支架植入腔内照射治疗恶性梗阻性黄疸手术安全可靠, 疗效肯定, 术后能延长支架通畅时间, 有望延长患者生存期。

【关键词】 胆道支架; ^{125}I 粒子; 腔内照射; 恶性梗阻性黄疸

中图分类号: R735.7 文献标志码: A 文章编号: 1008-794X(2014)-10-0893-04

Biliary stenting combined with ^{125}I seed implantation intracavitary irradiation for the treatment of malignant obstructive jaundice YAO Hong-xiang, CHEN Gen-sheng, YE Guan-xiong, XU Sheng-qian, WU Cheng-jun, QIN Yong, PAN De-biao, ZENG Qun, CHEN Ye, ZHANG Peng-zhao. Department of Interventional Radiology, Lishui Municipal People's Hospital, Lishui, Zhejiang Province 323000, China
Corresponding author: YAO Hong-xiang, E-mail: lsyhx2004@163.com

【Abstract】 **Objective** To discuss the method, safety and clinical value of biliary stenting combined with ^{125}I seed implantation intracavitary irradiation in treating malignant obstructive jaundice. **Methods** A total of 36 patients with malignant obstructive jaundice were enrolled in this study. PTCD was carried out in all patients, which was followed by biliary stenting combined with ^{125}I seed implantation intracavitary irradiation treatment. The results were analyzed. **Results** During the interventional management, displacement of the stent and ^{125}I seeds were observed in two cases, and the displaced stent and ^{125}I seeds were replaced to the right position with the help of biliary biopsy forceps. The technical success rate was 100%, and the remission rate of the jaundice was 100%. All the patients were followed up for 1 - 23 months. No radioactive particles leaking or complications such as radiation enteritis occurred. No in-stent obstruction due to tumor recurrence was observed although slight dilatation of intrahepatic bile duct was detected in 25% of patients, which was resulted from intimal hyperplasia at the stent mesh and/or biliary stone formation. The median survival time was 10.9 months. **Conclusion** For the treatment of malignant obstructive jaundice, biliary stenting combined with ^{125}I seed implantation intracavitary irradiation is safe, reliable and effective. This technique can prolong stent patency time as well as the patient's survival time. (J Intervent Radiol, 2014, 23: 893-896)

【Key words】 biliary stent; ^{125}I seed; intracavitary irradiation; malignant obstructive jaundice

恶性梗阻性黄疸 (malignant obstructive

jaundice, MOJ) 临床常见, 多由恶性肿瘤侵犯、闭塞胆管引起, 外科切除是治疗 MOJ 首选方法, 但 MOJ 确诊时肿瘤多已侵犯周围组织, 肿瘤的手术切除率不足 20%^[1]。单纯胆道支架植入治疗, 具有快速有效缓解阻塞性黄疸的临床症状, 该方法对肿瘤无直接

DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2014.10.014

基金项目: 浙江省丽水市科技局科研项目 (编号: 2012ZC039)

作者单位: 323000 浙江丽水 丽水市人民医院介入科

通信作者: 姚红响 E-mail: lsyhx2004@163.com

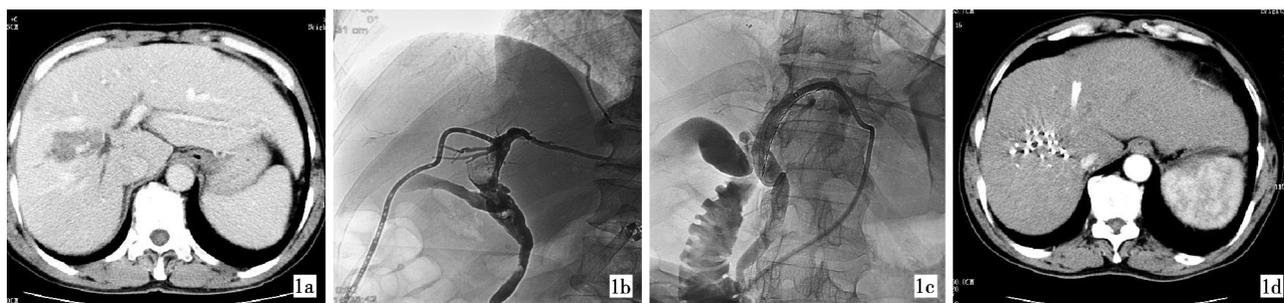
治疗作用,文献报道其开通时间一般为 4~8 个月^[2]。我院 2012 年 3 月—2014 年 2 月,采用胆道支架联合 ¹²⁵I 粒子条腔内照射治疗恶性梗阻性黄疸,在重新开通胆道闭塞的同时联合 ¹²⁵I 粒子条腔内照射治疗以控制肿瘤生长,在延缓阻塞性黄疸复发,提高患者生活质量上有明显疗效,现报道如下。

1 材料与方法

1.1 材料

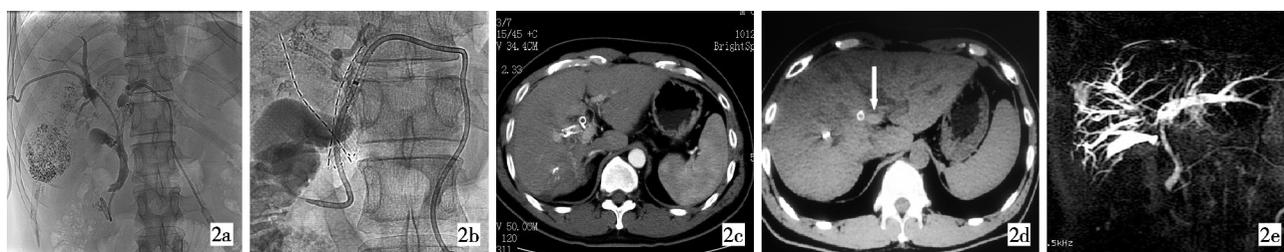
1.1.1 临床资料 本组 36 例患者,男 21 例,女 15 例,年龄 38~75 岁,平均 66 岁,其中,肝癌 7 例,胃癌 9 例,胆管癌 11 例,胆囊癌 2 例,胰腺癌 6 例,黑色素瘤 1 例。9 例胃癌患者、4 例胆管癌、1 例胆囊癌及黑色素瘤患者有外科手术病理证实,肝癌患者均有乙

型肝炎肝硬化病史,典型 CT 或 MRI 影像学表现及 AFP 升高,其余患者经细针穿刺或胆道活检病理证实。所有患者临床主要表现为巩膜及全身皮肤黄染,伴有或不伴有皮肤瘙痒、恶心、食欲不振等;CT 或 MRI 显示肝内、外胆管中度以上扩张,胆道梗阻位于汇管区以下;经皮经肝胆管引流(PTCD)术前血清总胆红素(242.3 ± 80.7) $\mu\text{mol/L}$,以直接胆红素升高为主。所有患者经 PTCD 引流术后 1~2 周,待患者黄疸、感染等好转后,预计患者生存时间大于 3 个月患者,二期行胆道支架联合 ¹²⁵I 粒子条植入术(图 1)。其中,11 例患者行双侧胆道支架、双粒子条植入治疗(图 2)。然后,对 27 例患者的其他病灶采用 TACE、射频消融或经皮穿刺 ¹²⁵I 粒子植入治疗等,其余患者经行内科药物保守治疗。



1a 经肝穿刺活检证实右肝内内胆管癌 1b PTCD 造影见肝总管可见充盈缺损,右肝内胆管未显影 1c ¹²⁵I 粒子条联合胆道支架植入 1d 术后 3 个月 CT 复查,肝内未见胆管细胞癌 胆管扩张,右肝内胆管肿瘤控制良好

图 1 胆管细胞癌伴 MOJ 患者,行 ¹²⁵I 粒子条联合胆道支架植入、经皮肝穿刺 ¹²⁵I 粒子植入前后



2a 双侧 PTCD 造影见胆管巨大癌栓 2b 双侧 ¹²⁵I 粒子条联合胆道支架植入后,右肝内未见胆内胆管未见明显扩张 2c 21 个月 CT 复查,左右肝胆管未见明显扩张 2d 22 个月 CT 复查,支架旁可见高密度影,左肝内胆管可见轻度扩张 2e 23 个月 MRCP 检查,左肝内胆管不规则充盈缺损,右肝内胆管部分分支轻度扩张

图 2 原发性肝癌伴 MOJ 患者,行双侧 ¹²⁵I 粒子条联合胆道支架植入前后及随访

1.1.2 器材与设备 COPE 套管穿刺系统及胆道引流管;胆道金属支架(直径 0.6 或 0.8 cm,长度 6~8 cm);¹²⁵I 粒子(宁波君安药业有限公司,活度 0.60~0.70 mCi/粒),计算机立体治疗计划系统(TPS)(北京飞天兆业科技发展有限公司);6 F 长鞘、0.035 英寸泥鳅导丝、加长超硬导丝(Terumo 公司)、内径 0.5 mm 左右无菌医用塑料管。

1.2 方法

1.2.1 支架术前准备 所有患者常规行肝肾功能、

凝血功能及血常规和 CT 或 MRI 等检查,术前充分了解胆管扩张及肿瘤情况、选择适合穿刺通道,根据胆管梗阻行单侧或双侧 PTCD 引流术,对于可以测量肿瘤大小者,采用 TPS 系统计算粒子数量、布针、经皮穿刺 ¹²⁵I 粒子植入等;对于沿胆管壁生长,无法测量肿瘤大小者,测量胆管狭窄段长度,并根据 ¹²⁵I 粒子的数量 = 梗阻段长度(mm)/4.5 + 4 准备 ¹²⁵I 粒子数。

1.2.2 胆道支架联合 ¹²⁵I 粒子条植入过程 患者平

卧于 DSA 机下,术前肌内注射哌替啶 50 ~ 100 mg,造影确认 PTCD 引流管位于胆管内,经引流管送入导丝至十二指肠腔内,退出引流管,送入 6 F 长鞘,经长鞘送入泥鳅导丝及加长硬导丝各 1 条至十二指肠腔内,退出长鞘,并经其中 1 条泥鳅导丝将长鞘重新送入胆道,末端固定于胆管狭窄段下方处,并作为支架及粒子条释放参考点。经加长硬导丝送入胆管支架,并缓慢释放支架,将所需 ^{125}I 粒子连续封装入无菌塑料导管内,制成 ^{125}I 粒子条,再将粒子条经 6 F 长鞘送入胆管狭窄段处后,用导丝固定粒子条后缓慢退出长鞘,粒子条由金属支架支撑固定于病变胆管壁,并经胆道支架内重新置入 PTCD 引流管。对于需要双侧胆管支架患者,左、右胆管支架需同时释放,后行双侧 ^{125}I 粒子条植入。

1.2.3 术后处理 术后对所有患者,给予心电监护、吸氧、护肝、退黄、止血、抗感染、对症等治疗,并注意观察胆汁引流液的颜色、质、量等,对于胆道引流通畅、无感染、出血等征象患者,术后 3 ~ 7 d 根据胆汁引流量、颜色、浑浊度等情况,先予夹闭 PTCD 引流管,无明显不适者,再予拔除引流管。对其他病灶则继续采用其他介入治疗。

1.2.4 术后随访 术后间隔 4 ~ 6 周起复查肝功能、血常规、电解质、免疫指标、肿瘤指标以及腹部增强 CT 或(和)MRI 等,了解胆道支架位置和肿瘤有无进展,胆道有无梗阻及相关并发症、生存时间等情况,对存在他处病灶活动者,继续其他介入治疗。

1.3 统计学分析

采用 SPSS13.0 统计软件。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。术前、术后总胆红素差异采用配对 t 检验,患者生存时间采用 Kaplan-Meier 生存曲线分析,显著性水平 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

在胆道支架及粒子条植入过程中,2 例支架及粒子条发生移位,经胆道活检钳调整后复位,技术成功率 100%;术后 1 个月血清总胆红素测定(39.4 ± 27.6) $\mu\text{mol/L}$ 、术后 3 个月测定(22.3 ± 21.8) $\mu\text{mol/L}$,差异有统计学意义($P < 0.05$),黄疸症状、体征缓解率 100%;随访 1 ~ 23 个月,未出现放射性粒子泄漏、放射性肺炎等,CT 或 MRI 随访检查发现:胆道支架周围 1 ~ 2 cm 以内所见肿瘤均有不同程度缩小,支架内未见明显肿瘤复发导致再次梗阻征象,但支架上口超过肝内一级分支的 13 例患者中,7 例

出现肝内胆管部分分支轻度扩张,多在术后 7 个月以后发生,仅 2 例患者总胆红素有轻度升高($< 50 \mu\text{mol/L}$);2 例生存期超过 20 个月患者中,在支架远端胆管出现结石影,所属区域部分胆管分支轻度扩张,但总胆红素测定仍在正常范围;18 例患者死于肿瘤他处转移、感染、肝肾功能衰竭等疾病。其中,存活时间 3 ~ 12 个月 11 例,超过 12 个月以上 7 例,目前仍在随访 18 例,其中 3 例患者随访已达 20 个月以上,中位生存期 10.9 个月。

3 讨论

恶性肿瘤患者临床上发生 MOJ 大部分失去手术治疗机会,胆道支架植入重新开放闭塞胆管是目前主要治疗手段,但是由于肿瘤进展以及支架内膜增生是导致患者黄疸复发或病情恶化的主要原因。因此,控制肿瘤生长,延缓胆管内膜增生,是防止支架堵塞、延长患者生存期的关键。胆道支架联合 ^{125}I 粒子条植入腔内照射治疗 MOJ,文献已有报道^[3-4]。

在单纯胆道金属支架植入,胆道支架移位发生率约 3%^[5]。与单纯胆道支架植入比较,胆道支架联合 ^{125}I 粒子条植入更容易发生移位,因光滑粒子条影响了支架与胆道的贴壁性。本组 2 例患者病灶均发生在胆总管下端累及十二指肠乳头,在 ^{125}I 粒子条联合胆道支架植入术后,由于操作失当导致粒子条及支架移位,发生率约 5.6%。分析主要原因:1 例患者将 PTCD 引流管经支架内重新送入过程中,导丝进入支架网孔,在推送引流管过程,将支架及粒子条向下推移;另 1 例患者,在退出支架推送器过程,支架下口尚未完全扩张,推送器前端锥形头使支架及粒子条向上移位,2 例患者均经 6 F 鞘送入胆道活检钳,通过牵拉等手段、将支架及粒子条复位。为避免上述并发症,我们总结以下经验:① 避免导丝进入支架网孔,将导丝采用 U 形通过支架或采用猪尾巴导管等引导;② 对于十二指肠乳头处狭窄患者,支架最好超出十二指肠乳头 1 ~ 1.5 cm,尤其对于狭窄处不易扩开患者,必要时,先予球囊扩张。对于支架释放后,支架呈 V 型者,不要急于退出推送器,等待支架随体温进一步扩张,并采用长鞘抵住支架远端,缓慢退出推送器。③ 粒子条两端应避免超出支架两端。对于支架发生移位者,经 6 F 鞘送入胆道活检钳进行复位,是不错的方法。

^{125}I 粒子是一种释放 γ 射线的低剂量率微型放射源,大小 0.8 mm \times 4.5 mm,半衰期 60.2 d, ^{125}I 粒子持续低剂量辐射,有效期限长达 3.5 个半衰期,持

续无间歇照射作用于肿瘤细胞有丝分裂各期,可导致肿瘤细胞凋亡。近年来,采用直接穿刺组织间植入 ^{125}I 放射性粒子被广泛应用于多种实体肿瘤的治疗,均已取得良好疗效,对于肿瘤沿胆管壁浸润性生长的阻塞性黄疸,通常难以采用常规直接穿刺进行 ^{125}I 粒子组织间植入治疗。对于空腔脏器粒子植入治疗部分学者持怀疑态度。陈旭等^[6]对犬胆管内植入 ^{125}I 粒子及金属支架实验观察中, ^{125}I 粒子仅造成胆管壁轻微损伤,并可自行修复。人体正常胆总管、一级胆管分支直径约为 0.4 ~ 0.8 cm,而 ^{125}I 粒子组织半价层为 1.7 cm,将 ^{125}I 粒子制成连续排列条状分布,利用支架支撑作用固定于受肿瘤侵犯胆管壁,有效地解决粒子植入困难的问题,植入术后未出现支架及粒子条移位。本组所有患者随访期内,胆道支架周围 1 ~ 2 cm 以内所见肿瘤均有不同程度缩小,支架内未见明显肿瘤复发导致再次梗阻征象,说明 ^{125}I 粒子条对胆管壁肿瘤同样起到良好治疗作用。文献报道结合本研究结果,即使采用双胆道支架、双粒子条联合植入患者,也未出现明显放射性损伤病例^[7]。因此, ^{125}I 粒子制成条状应用于胆管恶性肿瘤的治疗安全、有效。

腔道金属支架植入术后腔道内肉芽组织增生也是造成支架再狭窄的重要因素,李说等^[8]采用 ^{125}I 粒子条植入兔门静脉内进行 4 个月观察, ^{125}I 粒子条旁血管腔内未见明显内膜增生,考虑 ^{125}I 粒子低剂量辐射作用抑制金属支架对管壁刺激所造成的肉芽组织增生有关。有作者认为 ^{125}I 胆道腔内植入可以抑制胆管内皮的增生,预防狭窄,可用于治疗良性胆道狭窄或治疗恶性肿瘤性病变^[9]。结合本研究结果,对于恶性病变我们支持上述观点,对于良性病变则值得商榷。本组 7 例患者在术后 9 个月起,出现支架网孔处肝内胆管部分分支轻度扩张伴开口处狭窄,可能与 ^{125}I 粒子失效后内膜增生有关。为减少 ^{125}I 粒子失效后出现胆管内膜增生造成胆管狭窄,能否采用生物可降解支架^[10]替代胆道内金属支架,对于内膜增生造成胆管狭窄的患者,能否采用胆道射频消融治疗,有待于进一步研究。

本组患者中位生存时间稍长于文献报道^[11],可能与本研究仅选择预计患者生存时间超过 3 个月

的患者进行胆道支架联合 ^{125}I 粒子条治疗,以及对原发和转移性病灶进行积极干预有关^[12]。总之,胆道支架联合 ^{125}I 粒子条植入腔内照射治疗恶性梗阻性黄疸手术安全可靠,疗效肯定,能延长支架通畅时间,有望延长患者生存期。虽然在手术过程可能出现某些并发症,但可以通过注意手术操作细节、积累经验等加以避免。

[参考文献]

- [1] 夏宁,程永德,王忠敏,等.胆道支架再狭窄的介入治疗进展[J].介入放射学杂志,2014,23:82-85.
- [2] Rossi P, Bezzi M, Rossi M, et al. Metallic stents in malignant biliary obstruction: Results of multicenter European study of 240 patients[Z], 1994: 279.
- [3] 常钢,游洋,孟凡喆,等.恶性梗阻性黄疸治疗探讨:胆道支架置入+碘-125粒子腔内照射联合治疗[J].中国医学影像技术,2007,23:439-441.
- [4] 戴真煜,姚立正,李文会,等.经皮胆道支架联合支架旁 ^{125}I 粒子条植入治疗恶性胆道梗阻[J].介入放射学杂志,2011,20:706-708.
- [5] 张金山.现代腹部介入放射学[M].北京:科学出版社,2000:318.
- [6] 陈旭,朱光宇,滕皋军,等.胆管内照射支架应用的实验研究[J].介入放射学杂志,2012,21:399-404.
- [7] Nag S, Dehaan M, Scruggs GR, et al. Long term Follow-Up of patients of intrahepatic malignancies treated with iodine-125 brachytherapy [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2005, 63, Supplement 1: S281.
- [8] 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,2009,18:607-611.
- [9] Liu Y, Liu JL, Cai ZZ, et al. A novel approach for treatment of unresectable extrahepatic bile duct carcinoma: design of radioactive stents and an experimental trial in healthy pigs [J]. Gastrointest Endosc, 2009, 69: 517-524.
- [10] 樊超,翟超,吕毅,等.胆道可吸收支架的体内实验研究[J].生物医学工程学杂志,2011,28:763-767.
- [11] 郭金和,朱光宇,朱海东,等.胆管内照射支架的研制及临床应用的初步结果[J].中华医学杂志,2011,91:2310-2313.
- [12] 姚红响,陈根生,徐磊,等.CT引导下同轴法 ^{125}I 粒子植入治疗腹膜后淋巴结转移瘤 21 例 [J].介入放射学杂志,2014,23:42-45.

(收稿日期:2014-02-17)

(本文编辑:俞瑞纲)