

## •非血管介入 Non-vascular intervention•

胆道双支架联合  $^{125}\text{I}$  粒子腔内照射治疗恶性肝门部胆道梗阻的疗效分析

朱 超, 刘会春, 胡小四, 庞 青, 陈邦邦, 李传涛

**【摘要】 目的** 探索胆道双支架和胆道双支架联合  $^{125}\text{I}$  粒子腔内照射治疗恶性肝门部胆道梗阻(MHBO)的治疗效果差异。**方法** 选取 2013 年 1 月至 2019 年 1 月行胆道双支架(对照组)或胆道双支架联合  $^{125}\text{I}$  粒子腔内照射(观察组)治疗的 42 例 MHBO 患者,分析两组患者肝功能改善情况,术后胆道再梗阻,术后并发症及生存时间等差异。**结果** 与术前相比,两组患者术后 1、3、6 个月总胆红素、直接胆红素、丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶、碱性磷酸酶水平均明显降低( $P$  均 $<0.05$ );对照组术后 3、6 个月和观察组术后 1、3、6 月白蛋白明显升高( $P$  均 $<0.05$ )。观察组较对照组降低了胆道再梗阻发生率( $P<0.05$ )。两组患者术后并发症发生率差异无统计学意义( $P>0.05$ )。对照组患者中位生存时间为 7.0 个月,1 年生存率为 20.0%,观察组患者中位生存时间为 10.0 个月,1 年生存率为 40.9%。累积生存率差异有统计学意义( $P<0.05$ )。**结论** 相比于胆道双支架,胆道双支架联合  $^{125}\text{I}$  粒子腔内照射治疗 MHBO,在相同减黄效果的同时,可降低术后胆道再梗阻发生率,延长患者生存时间,且不增加术后并发症的风险。

**【关键词】** 金属胆道支架;  $^{125}\text{I}$  粒子; 胆道腔内放射治疗; 恶性肝门胆道梗阻

中图分类号:R735.8 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2020)-11-1100-05

**Biliary dual stent combined with  $^{125}\text{I}$  particles intracavitary irradiation for the treatment of malignant hilar biliary obstruction: analysis of curative effect** ZHU Chao, LIU Huichun, HU Xiaosi, PANG Qing, CHEN Bangbang, LI Chuantao. Department of Hepatobiliary Surgery, First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu, Anhui Province 233004, China

Corresponding author: LIU Huichun, E-mail: doctorlhc2000@aliyun.com

**【Abstract】 Objective** To compare the curative effect of biliary dual stent with that of biliary dual stent combined with  $^{125}\text{I}$  particles intracavitary irradiation in treating malignant hilar biliary obstruction (MHBO). **Methods** A total of 42 patients with MHBO, who were admitted to authors' hospital during the period from January 2013 to January 2019 to receive treatment, were collected. Of the 42 patients, 20 received biliary dual stent treatment(control group) and 22 received biliary dual stent combined with  $^{125}\text{I}$  particles intracavitary irradiation treatment(observation group). The liver function improvement, postoperative biliary re-obstruction, postoperative complications and survival time were compared between the two groups. **Results** Compared with preoperative data, the 1-, 3- and 6-month postoperative levels of bilirubin, direct bilirubin, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase and alkaline phosphatase were significantly decreased in both groups( $P<0.05$  in all), the postoperative albumin level increased significantly after 3- and 6- month of control group and 1-,3- and 6- month of observation group( $P<0.05$  in all). The incidence of biliary re-obstruction in the observation group was lower than that in the control group( $P<0.05$ ). No statistically significant difference in the incidence of postoperative complications existed between the two groups( $P>0.05$ ). The median survival time and one-year survival rate in the control group were 7.0 months and 20.0% respectively, which in the observation group were 10.0 months and 40.9% respectively. The difference in the cumulative survival rate between the two groups was statistically significant( $P<0.05$ ). **Conclusion** Compared with biliary dual stent treatment for MHBO, the biliary dual stent combined with  $^{125}\text{I}$  particles intracavitary irradiation

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2020.11.009

基金项目:安徽省科技攻关项目(1501041155)、蚌埠医学院研究生科研创新计划项目(Byycxz1924)

作者单位:233004 安徽 蚌埠医学院第一附属医院肝胆外科

通信作者:刘会春 E-mail: doctorlhc2000@aliyun.com

treatment can reduce the incidence of biliary re-obstruction, prolong patients' survival time, and achieve the same effect of reducing jaundice, while it will not increase the risk of postoperative complications. (J Intervent Radiol, 2020, 29: 1100-1104)

**【Key words】** biliary metal stent;  $^{125}\text{I}$  seed; biliary intracavitary radiotherapy; malignant hilar biliary obstruction

恶性肝门部胆道梗阻 (malignant hilar biliary obstruction, MHBO) 主要侵及肝总管及左右肝管分叉部<sup>[1]</sup>, 70%~80% MHBO 患者无法行手术治疗<sup>[2]</sup>。经皮肝胆道支架植入是治疗 MHBO 的有效方法, 对于缓解患者黄疸起着重要作用<sup>[3]</sup>。对于无法行手术治疗的 MHBO 患者, 胆道双支架较胆道单支架可增加支架通畅时间, 降低再干预风险<sup>[4]</sup>。 $^{125}\text{I}$  粒子腔内照射可直接作用于肿瘤病灶, 属于近距离放疗, 肿瘤靶区放射剂量显著高于周围正常组织, 其与支架联合应用效果显著<sup>[5]</sup>。本研究回顾性分析 2013 年 1 月至 2019 年 1 月蚌埠医学院第一附属医院收治的行胆道双支架或胆道双支架联合  $^{125}\text{I}$  粒子腔内照射治疗的 42 例 MHBO 患者的临床资料, 评估两种方法的治疗效果差异。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

1.1.1 研究对象 选取 2013 年 1 月至 2019 年 1 月我院收治的 42 例 MHBO 患者。纳入标准: ①经穿刺病理或临床诊断为 MHBO; ②年龄 18~90 岁; ③术前 CT、MRI 等评估无法行根治性手术; ④患者身体情况较差无法耐受手术或无手术意愿。排除标准: ①既往有手术或胆道支架植入史; ②凝血功能异常或肝肾功能衰竭; ③随访资料不完整。其中行胆道双支架治疗患者 20 例 (对照组), 行胆道双支架联合  $^{125}\text{I}$  腔内照射治疗患者 22 例 (观察组), 本研究获得医院伦理委员会批准, 所有患者均签署有创操作知情同意书。

1.1.2 器材 ①美国通用公司 Innova 3100 型数字减影造影 (DSA) 机。②南京微创医学科技有限公司金属胆道支架及配套的胆道支架植入器, 根据术中测量选择相应规格: 长度: 40~100 mm; 直径: 8~10 mm。③北京原子高科股份有限公司  $^{125}\text{I}$  粒子, 初始放射剂量 11.1~37 MBq, 半衰期 59.43 d。④日本 Terumo 公司超滑导丝 (260 mm) 及造影导管 (5 F)。⑤我院与广州凌捷医疗器械有限公司共同研发的 P 型管 (专利号: zL201320851456.X), 属于双腔引流管: 主管用于放置  $^{125}\text{I}$  粒子, 侧管用于外引流。凌捷公司的

Y 型管, 属于胆道穿刺引流管。

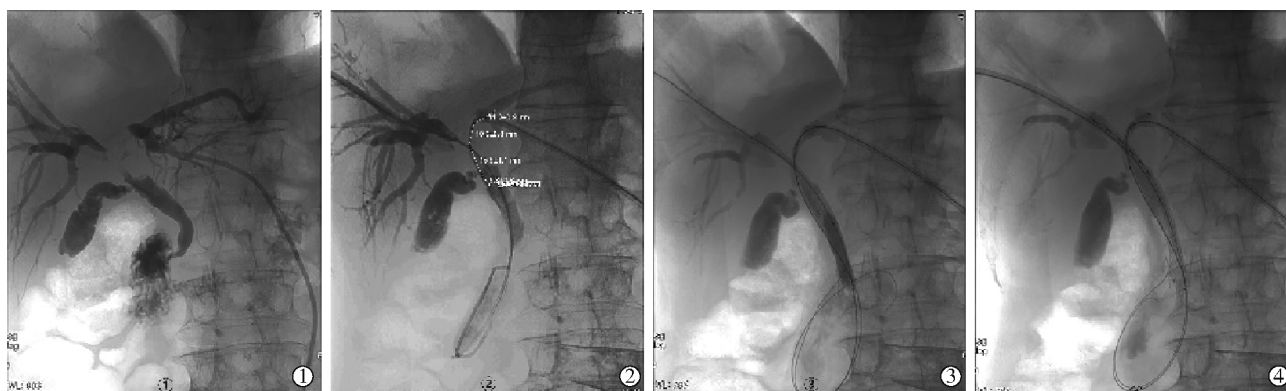
### 1.2 方法

1.2.1 操作方法 42 例患者于术前 5~7 d 在 B 超引导下于肝脏左右两侧行经皮肝穿刺胆道引流 (PTCD) 术, 明确引流管通畅且固定在位, 患者黄疸症状明显好转且无胆道感染、胆道出血等并发症后, 在 DSA 下行胆道双支架或胆道双支架联合  $^{125}\text{I}$  粒子植入术。

1.2.1.1 双支架组 (对照组 20 例): 经术前右侧 PTCD 管造影确定梗阻部位及长度, 左右肝管不相通。18 例患者经术前右侧 PTCD 管插入超滑导丝, 拔除 PTCD 管, 置入外鞘管, 导丝配合造影导管穿过梗阻段进入肠腔, 在计算机辅助下测量梗阻段长度及宽度, 选择恰当规格的胆道支架。经术前左侧 PTCD 管植入相同规格的超滑导丝, 同样方法穿过梗阻段进入肠腔并选择恰当规格的胆道支架。右侧植入胆道支架及配套支架植入器, 于满足支架两端均在梗阻段外 1 cm 处释放支架, 使右肝管与胆总管开通。同样方法使左肝管与胆总管开通。DSA 下造影示两支呈“Y”型排列。2 例患者经术前右侧 PTCD 管插入超滑导丝穿过梗阻段进入左肝管, 再经术前右侧 PTCD 管插入一根新超滑导丝穿过梗阻段进入肠腔, 分别植入合适规格的胆道支架, 使左肝管与右肝管开通, 右肝管与胆总管开通。DSA 下造影示两支呈“T”型排列。

1.2.1.2 双支架+ $^{125}\text{I}$  粒子植入组 (观察组 22 例): 19 例患者双支架呈“Y”型排列, 3 例患者双支架呈“T”型排列。双支架植入成功后, 根据计算机辅助下测量的梗阻段的长、宽、厚计算所需  $^{125}\text{I}$  粒子的数量:  $(\text{长}+\text{宽}+\text{厚})\div 3\times 5\div \text{单颗粒子活度}$ 。用推杆将  $^{125}\text{I}$  粒子推入 P 型管主管腔内, 用无菌塑料管将  $^{125}\text{I}$  粒子分隔开, 保持  $^{125}\text{I}$  粒子间距约 0.5 cm。为防止  $^{125}\text{I}$  粒子移位, 在最后一粒  $^{125}\text{I}$  粒子植入成功后植入一根较长的无菌塑料管 (见图 1)。

1.2.2 术后处理 术后予以禁食水和抑酶、止血及预防感染等补液治疗。术后 2 h 查血淀粉酶, 次日清晨查生化常规及血淀粉酶, 如无明显异常, 停用抑酶剂, 禁食水改普食。



①DSA 造影显示梗阻段位于肝门部,左右肝管不通;②导丝通过梗阻段,计算辅助下测量梗阻段长度及宽段;③植入恰当规格的支架;④通过 P 型管植入  $^{125}\text{I}$  粒子

图 1 操作方法

1.2.3  $^{125}\text{I}$  粒子防护 家属及在院其他患者尽可能与患者保持 1.5 m 以上距离;医护人员接触患者前穿戴 0.25 mm 铅当量的背心;患者避免在病房随意走动;出院患者建立登记制度。

1.2.4 随访 以门诊或电话访问方式进行随访,了解 P 型管是否移位或脱落,支架通畅情况,生存状况等。 $^{125}\text{I}$  粒子植入 6 个月入院更换,废弃  $^{125}\text{I}$  粒子由北京原子高科股份有限公司回收。随访截止至 2019 年 1 月或患者死亡。

### 1.3 统计学方法

采用 SPSS 25.0 统计软件进行数据分析,符合正态分布的计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示,组内比较用配对  $t$  检验,组间比较用两独立样本  $t$  检验。计数资料用  $\chi^2$  检验。用 Kaplan-Meier(KM)绘制生存曲线,log-rank 检验计算两组生存差异。 $P < 0.05$  表明差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 基线资料比较

观察组共 22 例,男 10 例,女 12 例;对照组共 20 例,男 11 例,女 9 例。两组患者之间性别、年龄、肿瘤类型、总胆红素(TBIL)、直接胆红素(DBIL)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、碱性磷酸酶(ALP)、白蛋白(ALB)差异均无统计学意义( $P$  均  $> 0.05$ )(见表 1)。

### 2.2 肝功能改善情况比较

与 PTCD 前相比,两组患者的黄疸症状均逐渐减轻,皮肤瘙痒感均逐渐消失。与 PTCD 前相比,两组患者术后 1、3、6 个月 TBIL、DBIL、ALT、AST、ALP 水平明显降低( $P$  均  $< 0.05$ );对照组患者术后 3、6 个月 ALB 水平明显升高,观察组患者 1、3、6 个月 ALB 水平明显升高( $P$  均  $< 0.05$ )(见图 2)。

表 1 基线资料比较

参数	观察组( $n=22$ )	对照组( $n=20$ )	$\chi^2/t$ 值	$P$ 值
男/女/例	10/12	11/9	0.38	0.38
年龄/岁	69.0 $\pm$ 7.0	64.8 $\pm$ 11.8	1.42	0.16
肿瘤类型/例				
肝门胆管癌	18	16	0.02	0.59
胆囊癌	3	2	0.13	0.54
胰头癌	1	2	0.47	0.46
TBIL/( $\mu\text{mol/L}$ )	294.4 $\pm$ 105.8	253.8 $\pm$ 108.9	1.23	0.23
DBIL/( $\mu\text{mol/L}$ )	223.3 $\pm$ 77.8	211.3 $\pm$ 108.0	0.42	0.68
ALT/(U/L)	202.0 $\pm$ 66.7	159.7 $\pm$ 120.7	1.42	0.16
AST/(U/L)	204.2 $\pm$ 60.6	168.9 $\pm$ 112.6	1.28	0.21
ALP/(U/L)	753.8 $\pm$ 267.3	802.9 $\pm$ 503.1	0.40	0.69
ALB/(g/L)	31.3 $\pm$ 3.6	32.1 $\pm$ 3.5	0.79	0.44

### 2.3 术后胆道再梗阻比较

对照组 6 例患者出现术后胆道再梗阻,发生率为 6/20(30.0%),其中 5 例患者再次成功植入胆道支架,1 例患者未成功植入。观察组 1 例患者出现术后胆道再梗阻,发生率为 1/22(4.5%),再次成功植入胆道支架。相比较于对照组,观察组可降低胆道再梗阻发生率( $P < 0.05$ )。

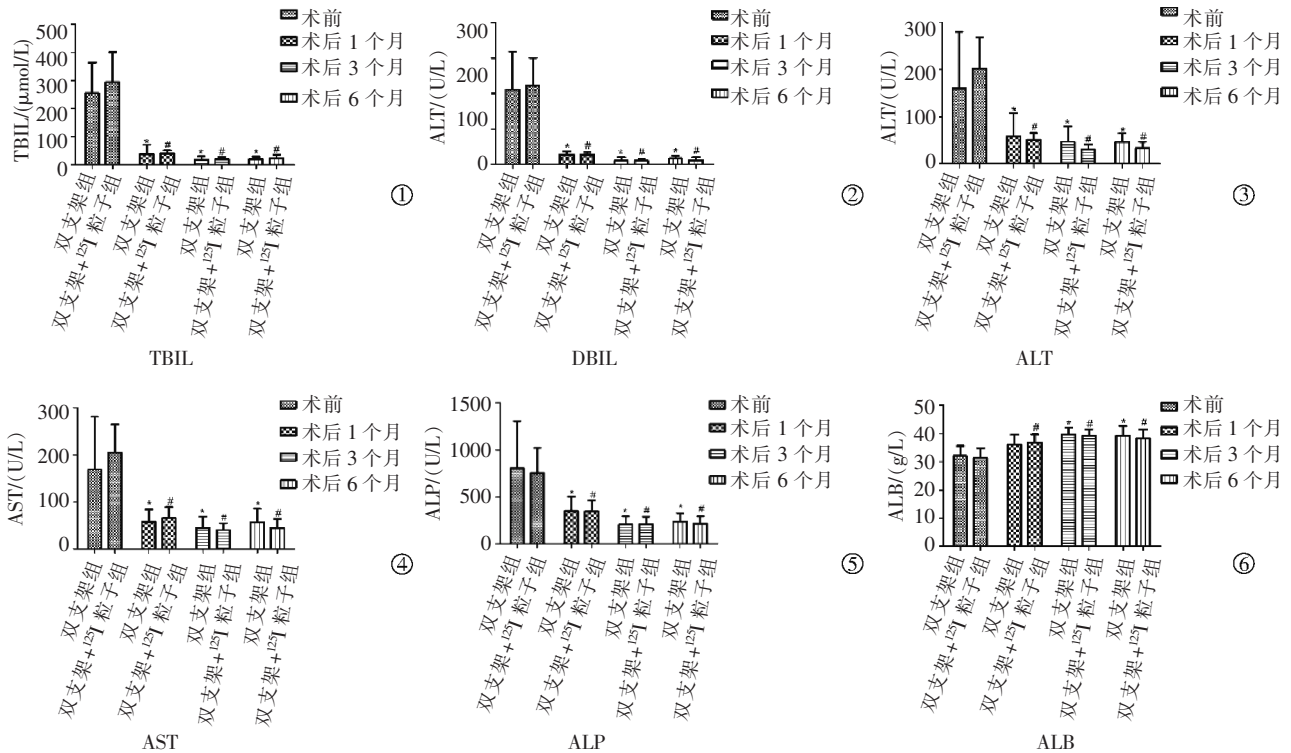
### 2.4 术后并发症比较

对照组术后并发症发生率为 2/20(10%),其中 1 例患者术后出现高淀粉酶血症,予以胰酶治疗 1 d 后好转,1 例患者术后出现恶心呕吐,予以护胃治疗 1 d 后好转。观察组术后并发症发生率为 3/22(13.6%),其中 2 例患者术后出现高淀粉酶血症,均予以抑酶治疗 2 d 后好转,1 例患者术后出现畏寒发热,诊断为胆道感染,抗炎治疗 1 d 后好转。两组患者均未出现术后严重并发症及围手术期死亡。两组患者术后并发症发生率差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

### 2.5 生存时间比较

至随访截止,对照组患者存活 1 例,平均生存





\*# 分别表示双支架组和双支架+ $^{125}\text{I}$ 粒子组术后 1、3、6 个月各指标与 PTCD 前相比,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )

图 2 PTCD 前和术后 1、3、6 个月 TBIL、DBIL、ALT、AST、ALP、ALB 水平

时间为(7.8±1.0)个月,中位生存时间为 7.0 个月,半年生存率为 65.0%,一年生存率为 20.0%。观察组患者存活 2 例,平均生存时间为(11.2±1.0)个月,中位生存时间为 10.0 个月,半年生存率为 86.4%,一年生存率为 40.9%。Log-rank 检验示两组患者累积生存率差异有统计学意义( $P < 0.05$ )(见图 3)。

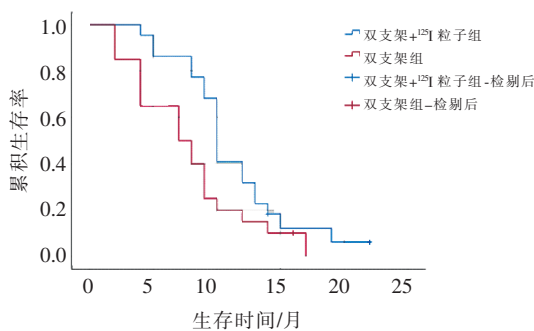


图 3 生存分析

### 3 讨论

MHBO 通常是由肝胆系统恶性肿瘤或肝门部转移癌所引起<sup>[6]</sup>。肿瘤侵犯或者压迫胆管,使胆汁流通不畅,从而出现黄疸、高胆红素血症等临床表现<sup>[7]</sup>。

PTCD 联合胆道支架植入可快速降低胆道压力,维护肝脏代谢功能,增加肝脏氧供,增强消化系

统功能,从而改善患者饮食及生活质量<sup>[8]</sup>。对于 MHBO 患者,选择单支架还是双支架一直存在争议。本中心优先采用双支架,因 MHBO 患者梗阻段位于肝总管及左右肝管分叉部,左右叶肝内胆管也可能互不相通。单支架只能引流一侧胆汁,往往黄疸消退不明显甚至加重。双支架可同时开通左右肝管,胆汁引流更加通畅,黄疸消退更为显著。一项多中心,前瞻性随机对照研究表示:晚期无法行手术治疗的 MHBO 患者,在生存率和支架通畅性方面,双侧支架较单侧支架更有效<sup>[4]</sup>。Liberato 等<sup>[9]</sup>研究表明, MHBO 患者双支架植入术后胆道再梗阻发生率为 5/42(11.9%),明显优于单支架植入 11/35(31.4%)。本研究对照组术后胆道再梗阻发生率为 6/20(30.0%),观察组术后胆道再梗阻发生率为 1/22(4.5%)。郭俊等<sup>[10]</sup>指出,由于肝门区解剖结构复杂,应根据胆管分支形态及角度选择合理的胆道双支架植入术式;2 种支架应来自同一厂家,避免质地、硬度不一致,导致一支架把另一支架压变形;当两个支架需在局部胆管段并行时,应选择较小直径的支架,以免压迫胆管壁,造成炎性水肿。

肿瘤快速进展和向支架网眼不断扩张,胆道上皮细胞增殖是胆道再梗阻发生的主要原因<sup>[11]</sup>。 $^{125}\text{I}$  粒子可以持续释放低剂量  $\gamma$  射线,间断照射肿瘤细胞

有丝分裂各期,诱导其发生凋亡,从而控制肿瘤的生长,且研究表明  $^{125}\text{I}$  腔内照射对胆管壁损伤轻微并具有可修复性<sup>[12]</sup>。Liu 等<sup>[13]</sup>在猪胆道内植入  $^{125}\text{I}$  粒子,发现能明显抑制胆道上皮细胞增生。自 1986 年, $^{125}\text{I}$  粒子被美国食品药品监督管理局批准上市以来,其逐渐应用于各种肿瘤的治疗并取得的显著的疗效,比如肺癌和前列腺癌<sup>[14-15]</sup>。2013 年, $^{125}\text{I}$  粒子首次报道应用于猪胆道中,从而评估应用于人胆道的可行性<sup>[16]</sup>。近年来, $^{125}\text{I}$  粒子在肝门部胆道梗阻的应用逐渐增多<sup>[17-18]</sup>。

本研究应用胆道双支架或胆道双支架联合  $^{125}\text{I}$  粒子腔内照射治疗 MHBO,术后 1、3、6 个月 TBIL、DBIL、ALT、AST、ALP 水平均明显降低( $P_{\text{均}} < 0.05$ ),说明两种治疗方法都具有明显的减黄效果。对照组出现 1 例高淀粉酶血症,1 例恶心呕吐;观察组出现 2 例高淀粉酶血症,1 例畏寒发热,予以对症治疗后均好转。说明联合  $^{125}\text{I}$  腔内照射并未明显增加术后并发症。对照组患者中位生存时间为 7.0 个月,1 年生存率 20.0%,观察组患者中位生存时间为 10.0 个月,1 年生存率 40.9%,说明联合  $^{125}\text{I}$  腔内照射可延长 MHBO 患者生存时间。

本研究的局限性:①样本量较少,需大样本多中心对研究结果进行验证;②因 P 型管放置位置不佳或患者术后活动剧烈,出现个别患者 P 型管脱落,需重新放置。

综上所述,相比于胆道双支架,胆道双支架联合  $^{125}\text{I}$  腔内照射治疗 MHBO,在相同减黄效果的同时,可降低术后胆道再梗阻发生率,延长患者生存时间,且不增加术后并发症的风险。

#### [参 考 文 献]

- [1] Zhou CG, Li H, Huang Q, et al. Biliary self-expandable metallic stent combined with Iodine-125 seeds strand in the treatment of hilar malignant biliary obstruction [J]. J Int Med Res, 2019; 300060519887843.
- [2] Teng F, Xian YT, Lin J, et al. Comparison of unilateral with bilateral metal stenting for malignant hilar biliary obstruction [J]. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech, 2019, 29: 43-48.
- [3] Li MW, Bai M, Qi XS, et al. Percutaneous transhepatic biliary metal stent for malignant hilar obstruction: results and predictive factors for efficacy in 159 patients from a single center [J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2015, 38: 709-21.
- [4] Lee TH, Kim TH, Moon JH, et al. Bilateral versus unilateral placement of metal stents for inoperable high grade malignant hilar biliary strictures: a multicenter, prospective, randomized study (with video) [J]. Gastrointest Endosc, 2017, 86: 817-827.
- [5] 王剑宇, 徐浩, 许伟, 等. 支架联合内或外  $^{125}\text{I}$  粒子条治疗恶性梗阻性黄疸临床研究 [J]. 介入放射学杂志, 2019, 28: 874-877.
- [6] Li M, Li K, Qi X, et al. Percutaneous transhepatic biliary stent implantation for obstructive jaundice of perihilar cholangiocarcinoma: a prospective study on predictors of stent patency and survival in 92 patients [J]. J Vasc Interv Radiol, 2016, 27: 1047-1055.
- [7] 丁蕾, 张振, 刘福全. 超声引导下肝内胆管穿刺引流术在老年高位恶性胆道梗阻患者中的临床应用效果 [J]. 中国医药, 2018, 13: 1192-1195.
- [8] 陈伟伟, 黄坤, 刘锐, 等. 经皮肝穿刺胆管引流术联合胆道支架植入术治疗高位恶性梗阻性黄疸的效果及预后影响因素分析 [J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35: 559-564.
- [9] Liberato MJ, Canena JM. Endoscopic stenting for hilar cholangiocarcinoma: efficacy of unilateral and bilateral placement of plastic and metal stents in a retrospective review of 480 patients [J]. BMC Gastroenterol, 2012, 12: 103.
- [10] 郭俊, 赵文军, 吕洋, 等. 肝门部胆管癌高位多支复杂胆道梗阻的介入引流方法探讨 [J]. 中华介入放射学电子杂志, 2018, 6: 301-305.
- [11] 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.
- [12] 焦德超, 周学良, 韩新巍, 等. 新型一体化可携带  $^{125}\text{I}$  粒子胆道内外引流管的设计与临床应用 [J]. 介入放射学杂志, 2019, 28: 252-257.
- [13] 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.
- [14] Huo X, Wang H, Yang J, et al. Effectiveness and safety of CT guided  $^{125}\text{I}$  seed brachytherapy for postoperative locoregional recurrence in patients with non-small cell lung cancer [J]. Brachytherapy, 2016, 15: 370-380.
- [15] Langley SEM, Uribe J, Uribe-Lewis S, et al. Comparative analysis of clinical outcomes and procedural costs between the conventional two-stage technique and 4D brachytherapy for early prostate cancer [J]. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2018, 30: 57-64.
- [16] Chen Y, Wang XL, Yan ZP, et al. Damage to pig bile duct caused by intraluminal brachytherapy using a  $^{125}\text{I}$  ribbon [J]. Acta Radiol, 2013, 54: 272-277.
- [17] Hasimu A, Gu JP, Ji WZ, et al. Comparative study of percutaneous transhepatic biliary stent placement with or without iodine-125 seeds for treating patients with malignant biliary obstruction [J]. J Vasc Interv Radiol, 2017, 28: 583-593.
- [18] Lu J, Guo JH, Zhu HD, et al. Palliative treatment with radiation-emitting metallic stents in unresectable Bismuth type III or IV hilar cholangiocarcinoma [J]. ESMO Open, 2017, 2: e000242.

(收稿日期: 2020-01-07)

(本文编辑: 俞瑞纲)