

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.16.013

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20220402.1907.008.html\(2022-04-07\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20220402.1907.008.html(2022-04-07))

¹²⁵I 粒子条支架与普通金属支架治疗恶性梗阻性黄疸患者的疗效分析*

李飞,何津彤,刘梦怡,何龙,阎雄[△]
(重庆医科大学附属第一医院肝胆外科 400016)

[摘要] **目的** 评估 ¹²⁵I 粒子条支架联合普通金属支架对恶性梗阻性黄疸患者的临床效果。**方法** 回顾性分析 2015 年 6 月至 2020 年 9 月该院肝胆外科收治的经皮肝穿胆道支架植入术的恶性梗阻性黄疸患者 105 例,其中 44 例患者接受了 ¹²⁵I 粒子条支架植入治疗(粒子条组),61 例患者接受普通金属支架植入治疗(支架组)。评估两种治疗方案对恶性梗阻性黄疸患者减黄效果、糖链抗原 19-9(CA19-9)水平、术后并发症及生存期的影响。**结果** 两组患者术后黄疸均显著缓解,但两组在减黄效果上无明显差异;术后测血清及胆汁 CA19-9 均较术前明显下降,两组患者术后第 1、7 天血清 CA19-9 及术后第 1 天胆汁 CA19-9 均下降,粒子条组术后第 3 天胆汁 CA19-9 明显低于支架组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。粒子条组患者术后出现并发症 8 例,发生率为 18.18%;支架组患者术后出现 12 例,发生率为 19.67%,差异无统计学意义($P > 0.05$)。粒子条组患者中位生存期为 6.5 个月;支架组患者中位生存期为 5.0 个月($P < 0.05$)。**结论** ¹²⁵I 粒子条支架能抑制肿瘤生长、延长患者生存期。

[关键词] 恶性梗阻性黄疸;¹²⁵I 粒子条;胆道支架;介入治疗;预后

[中图分类号] R735.8 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2022)16-2766-05

Analysis on effects of ¹²⁵I seeds strip stent and common metal stent in treating malignant obstructive jaundice*

LI Fei, HE Jintong, LIU Mengyi, HE Long, YAN Xiong[△]
(Department of Hepatobiliary Surgery, First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the clinical effect of ¹²⁵I seeds strip stent combined with common metal stent in the patients with malignant obstructive jaundice (MOJ). **Methods** A total of 105 patients with MOJ receiving percutaneous transhepatic biliary stent (PTBS) implantation in the hepatobiliary surgery department of this hospital from June 2015 to September 2020 were retrospectively analyzed, among them 44 cases received ¹²⁵I seeds strip stent implantation (seeds strip group) and 61 cases received the common metal stent implantation (stent group). The jaundice reduction effects for MOJ, postoperative changes of CA19-9, postoperative complications and effect on survival time of MOJ patients in the two treatment schemes were evaluated. **Results** The postoperative jaundice in the two groups was significantly relieved, but there was no significant difference in jaundice reduction effect between the two groups. Serum and bile CA19-9 levels after operation were significantly decreased compared with those before surgery. The postoperative serum and bile CA19-9 levels were significantly decreased compared with before operation, the serum CA19-9 level on postoperative 1, 7 d and bile CA19-9 level on postoperative 1 d in the two groups were decreased. The bile CA19-9 level on postoperative 3 d in the seeds strip group was significantly lower than that in the stent group ($P < 0.05$). Eight cases in the seeds strip group developed the postoperative complications with the incidence rate of 18.18%, while there were 12 cases in the stent group with the incidence rate of 19.67% ($P > 0.05$). The median survival time of the seeds strip group was 6.5 months, while which in the stent group was 5 months ($P < 0.05$). **Conclusion** ¹²⁵I seeds strip stent can inhibit the tumor growth and prolong the survival period.

[Key words] malignant obstructive jaundice; ¹²⁵I seeds strip; biliary stents; interventional therapy; prognosis

* 基金项目:重庆市科卫联合医学科研项目(2020GDRC013)。 作者简介:李飞(1996-),硕士研究生在读,主要从事肝胆系统介入研究。

[△] 通信作者, E-mail: yxiong1964@aliyun.com。

恶性梗阻性黄疸(malignant obstructive jaundice, MOJ)是由于恶性肿瘤直接侵犯或间接压迫肝内外胆管,导致胆汁大量淤积引起巩膜、皮肤黏膜黄染、血清胆红素升高、胆道感染等一系列症状。常见的恶性肿瘤包括胆管癌、胆囊癌、壶腹部周围癌、胰腺癌和原发性肝癌,以及一些转移性肿瘤等。但由于上述肿瘤起病隐匿,早期无特异性的症状和体征,当出现 MOJ 时往往预示肿瘤已进展至晚期状态^[1-2]。此类患者应尽快解除胆道梗阻,引流胆汁,其治疗方法包括胰十二指肠切除术、内镜下鼻胆管引流术、内镜下胆道支架植入引流术、经皮肝穿刺胆道引流术、经皮肝穿胆道支架植入术(percutaneous transhepatic biliary stent, PTBS)等^[2-3]。然而,只有约 20% 的患者有根治性手术机会^[4],对无法根治性切除的 MOJ 患者,PTBS 具有操作难度小、有效减黄、微创、并发症少、有效改善患者的生活质量、延长生存期等优势,还可为辅助治疗提供途径,其疗效已得到广泛认可^[2,5]。但单纯胆道支架植入不能延缓肿瘤进展,随着肿瘤的生长、胆泥淤积、菌栓形成及支架相关的内膜增生等因素会导致支架再狭窄^[6]。近年来, I¹²⁵ 粒子条支架植入术飞速发展,成为治疗 MOJ 的重要手段,但相关文

献报道较少见。本研究评估了两种支架对恶性梗阻性患者的临床效果,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

以 2015 年 6 月至 2020 年 9 月本院肝胆外科收治的 PTBS 治疗的 MOJ 患者 105 例作为研究对象,其中 44 例患者接受了 I¹²⁵ 粒子条支架植入治疗(粒子条组),61 例患者接受普通金属支架植入治疗(支架组)。纳入标准:(1)经病理诊断或临床诊断(至少两种影像学检查且有胆道梗阻症状)的恶性肿瘤;(2)无法根治性切除或为拒绝手术治疗;(3)病历资料完整。排除标准:(1)良性病变导致胆道梗阻;(2)合并严重疾病;(3)失访或随访资料不全。粒子条组患者中男 25 例,女 19 例,年龄 43~94 岁,胆管癌 19 例,壶腹部癌 6 例,胆囊癌 2 例,胰腺癌 12 例,其他部位转移性肿瘤(胃癌、肺癌、肝癌)5 例;支架组患者中男 40 例,女 21 例,年龄 44~91 岁,胆管癌 22 例,壶腹部癌 12 例,胆囊癌 3 例,胰腺癌 22 例,其他部位转移性肿瘤(胃癌、肺癌、肝癌)2 例。两组患者性别、年龄、肿瘤类型等一般资料比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,见表 1、2。

表 1 两组患者一般资料比较

项目	粒子条组(n=44)	支架组(n=61)	$\chi^2/t/Z$	P
性别(n)			0.831	0.362
男	25	40		
女	19	21		
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	69.18 ± 13.33	68.64 ± 11.79	0.220	0.826
支架数目(个)			0.435	0.510
1	37	54		
2	7	7		
术前				
TBIL($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{mol/L}$)	246.45 ± 124.83	240.60 ± 159.06	0.203	0.840
ALB($\bar{x} \pm s$, g/L)	33.66 ± 5.91	32.67 ± 4.74	0.933	0.353
WBC($\bar{x} \pm s$, 10^9 个/L)	7.58 ± 3.64	7.61 ± 3.05	0.038	0.970
N%($\bar{x} \pm s$, %)	78.47 ± 21.99	74.11 ± 11.67	1.315	0.192
血清 CA19-9[M(P_{25} , P_{75}), U/mL]	346.62(96.83, 1 622.75)	375.60(95.05, 1 675.00)	0.084	0.933
胆汁 CA19-9[M(P_{25} , P_{75}), U/mL]	64 672(25 121, 122 649)	58 689(30 962.5, 92 931.5)	0.302	0.763
胆道感染(n)				
有	15	13	2.135	0.144
无	29	48		
淋巴结转移(n)				
有	11	20	0.745	0.388
无	33	41		
远处转移(n)				
有	8	16	0.939	0.333
无	36	45		
肿瘤类型(n)				
胆管癌	19	22	3.999	0.406
壶腹部癌	6	12		
胆囊癌	2	3		
胰腺癌	12	22		
其他转移性癌	5	2		

表 2 两组患者美国癌症联合委员会 TNM 分期比较(n)

肿瘤类型	TNM 分期	粒子条组 (n=44)	支架组 (n=61)	χ^2	P
胆管癌	II 期	2	3	5.079	0.079
	III 期	16	12		
	IV 期	1	7		
壶腹部癌	III 期	4	11	1.800	0.180
	IV 期	2	1		
胆囊癌	III 期	2	2	0.833	0.361
	IV 期	0	1		
胰腺癌	II 期	2	4	1.225	0.542
	III 期	9	13		
	IV 期	1	5		

1.2 方法

1.2.1 手术方法

将患者平躺于 DSA 操作台上,术区予以常规消毒铺巾,在局部麻醉下取右侧腋中线第 7~10 肋间用穿刺针水平斜向下进针,见胆汁流出后注入造影剂明确胆管情况;插入穿刺套件,导丝、超滑导丝,将超滑导丝插入胆总管、进十二指肠和空肠内;之后植入鞘、血管造影管,狭窄段胆管行球囊扩张,植入支架,若需植入 I²⁵ 粒子条则用超滑导丝通过导管推送到金属支架旁,固定在金属支架与胆管壁之间,再注入造影剂,见胆道通畅,然后植入 PTCD 管一根入十二指肠行引流,手术结束。

1.2.2 相关参数

收集两组患者性别、年龄、肿瘤类型、支架数目、淋巴结转移、远处转移、胆道感染、血液检查指标[总胆红素(total bilirubin, TBiL)、清蛋白(albumin, ALB)、白细胞(white blood cell, WBC)、中性粒细胞

百分比(percentage of neutrophils, N%)、肿瘤标志物[糖链抗原 19-9(carbohydrate antigen 19-9, CA19-9)、胆汁 CA19-9]等作为研究参数。

1.2.3 随访

对所有患者进行住院病历查询,门诊或电话随访,总生存期由初次行支架植入治疗时间至患者死亡或随访截止时间(2020 年 11 月 30 日)。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 26.0 进行统计分析。正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立性 t 检验;非正态分布的计量资料以中位数及四分位间距[$M(P_{25}, P_{75})$]表示,组间比较采用非参数检验;计数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 Kaplan-Meier 法进行生存分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 减黄效果

两组患者术后黄疸均显著缓解,差异有统计学意义($P < 0.05$),但两组患者缓解程度无明显差异($P > 0.05$),见表 3。

表 3 两组患者手术前后 TBIL 比较($\bar{x} \pm s, \mu\text{mol/L}$)

时间	粒子条组 (n=44)	支架组 (n=61)	t	P
术前	246.45±124.83	240.60±159.06	0.203	0.840
术后第 1 天	205.12±111.42 ^a	197.14±113.42 ^a	0.358	0.721
术后第 7 天	85.55±44.70 ^a	76.99±51.67 ^a	0.885	0.378

^a: $P < 0.05$, 与同组术前比较。

2.2 CA19-9 变化

两组患者术后血清及胆汁 CA19-9 均较术前明显下降,差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者术后第 1、7 天血清 CA19-9 及术后第 1 天胆汁 CA19-9 均下降,粒子条组患者术后第 3 天胆汁 CA19-9 明显低于支架组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 4、5。

表 4 两组患者手术前后血清 CA19-9 比较[$M(P_{25}, P_{75}), \text{U/mL}$]

时间	粒子条组(n=44)	支架组(n=61)	Z	P
术前	346.62(96.83, 1 622.75)	375.60(95.05, 1 675.00)	0.084	0.955
术后第 1 天	296.90(108.45, 1 181.15) ^a	348.30(99.50, 1 515.00) ^a	0.318	0.750
术后第 7 天	230.00(70.30, 653.35) ^a	361.90(108.10, 1 568.50) ^a	1.201	0.230

^a: $P < 0.05$, 与同组术前比较。

表 5 两组患者手术前后胆汁 CA19-9 比较[$M(P_{25}, P_{75}), \text{U/mL}$]

时间	粒子条组(n=44)	支架组(n=61)	Z	P
术前	64 672(25 121.0, 122 649.0)	58 689(30 962.5, 92 931.5)	0.302	0.763
术后第 1 天	34 662.5(10 407.5, 68 941.5) ^a	38 048(20 449.5, 66 680.0) ^a	0.714	0.475
术后第 3 天	24 830(7 559.0, 36 020.0) ^a	34 175(18 025.0, 61 747.5) ^a	2.163	0.031

^a: $P < 0.05$, 与同组术前比较。

2.3 术后并发症及其处理

粒子条组患者术后出现并发症 8 例,发生率为

18.18%；支架组患者术后出现 12 例，发生率为 19.67%。以上患者均治疗好转后出院。两组患者术后并发症发生率无明显差异，见表 6。

表 6 两组患者术后并发症发生情况比较[n(%)]

并发症	粒子条组(n=44)	支架组(n=61)
胆道出血	0	2(3.28)
胆管炎	5(11.36)	5(8.20)
胆漏	0	1(1.64)
肺部感染	2(4.55)	2(3.28)
胰腺炎	1(2.27)	0
肝脓肿	0	1(1.64)
切口感染	0	1(1.64)
合计	8(18.18) ^a	12(19.67)

^a: $\chi^2=0.037, P=0.848$,与支架组比较。

2.4 生存期分析

截止到随访日期,粒子条组患者中存活 10 例,死亡 34 例(77.27%),中位生存期为 6.5 个月;支架组患者中存活 7 例,死亡 54 例(88.52%),中位生存期为 5.0 个月,两组患者生存期比较,差异有统计学意义($\chi^2=3.971, P=0.046$),见图 1。

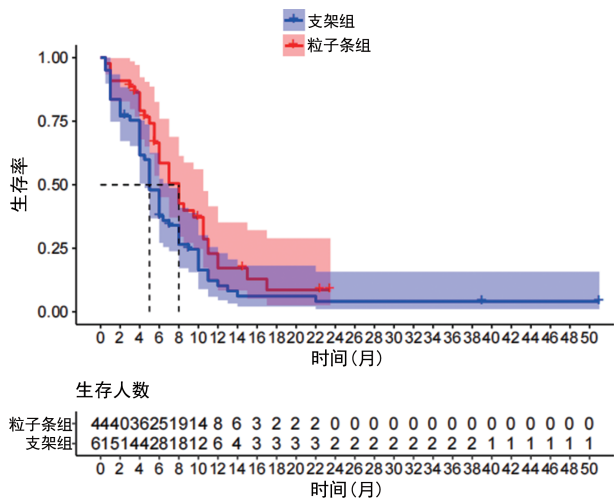


图 1 生存曲线

3 讨论

自 1985 年 Carrasco 等在动物实验中将金属支架用于胆道狭窄的治疗中开始,经过三十多年的发展,PTBS 已成为晚期胆道恶性肿瘤患者的主要治疗方式^[7],并发展出各种类型的支架,如自膨式金属内支架、I¹²⁵ 粒子条支架等。

本研究发现两组患者减黄效果均显著,与相关研究结果一致^[8-10],但两组患者在优劣上无明显差异,说明 I¹²⁵ 粒子条对胆道引流的影响不明确。本研究认为,PTBS 更好地符合胆道的生理解剖结构以及胆汁的生理流向,能有效地支撑胆管,减少因胆汁丢失导致的电解质紊乱,减少毒副作用的效果,而 I¹²⁵ 粒子条作为放射源,仅能抑制肿瘤生长,并不能改善金属支

架扩张效果,与金属支架相比,对近期减黄疗效无明显差异。

检测 CA19-9 对胆、胰恶性疾病具有较高的灵敏度及特异度,已被当作诊断胆、胰恶性疾病的重要检验指标,对患者预后也有重要的评估价值^[11]。本研究发现两组患者术后血清及胆汁 CA19-9 指标均较术前明显下降,可能与胆道通畅后胆汁淤积减少,胆道肿瘤脱落的肿瘤标志物减少有关。而术后短期内粒子条组患者胆汁 CA19-9 明显低于支架组,说明 I¹²⁵ 粒子可以有效地杀伤肿瘤细胞,抑制肿瘤的生长,对患者预后及肿瘤复发有一定参考价值。

粒子条组患者术后并发症发生率为 18.18%；支架组患者术后并发症发生率为 19.67%，两组无明显差异,与 ZHOU 等^[8]研究结果基本一致。其中最主要的术后并发症为术后感染(胆管炎、肺部感染、伤口感染、肝脓肿、胰腺炎等)。本研究认为主要有两方面原因:(1)患者为肿瘤晚期,身体基础情况较差,免疫力低下,长期的胆道梗阻导致内环境紊乱,毒素堆积,成为感染的危险因素。(2)手术为开放性的有创操作,对于术前有感染的患者会加重其感染程度,在手术过程中导丝进入十二指肠可能增加胆道感染风险^[12];手术时间过长,感染风险也会增加。故对于行支架植入治疗的 MOJ 患者术前应予以营养支持,抗感染治疗;选择有丰富经验的主刀医师,术中仔细操作,减少手术时间,降低感染风险。

在生存期方面,粒子条组患者中位生存期为 6.5 个月;而支架组患者中位生存期为 5.0 个月,与支架组比较,粒子条组患者生存期明显延长。在本研究中支架组采用的普通金属支架,普通金属支架仅仅只能支撑扩张胆管,对肿瘤无治疗作用,容易因胆汁淤积、支架移位、随着肿瘤生长等发生再狭窄。所以有学者提出可加用近距离照射治疗减缓甚至抑制肿瘤的生长,并由此研发了粒子条支架。粒子条组采用的 I¹²⁵ 粒子条支架是以 I¹²⁵ 粒子作为一种放射源,可以通过发射低剂量射线破坏肿瘤细胞 DNA 双链,抑制其复制,诱导肿瘤细胞凋亡^[13]。I¹²⁵ 粒子有效辐射半径为 17 mm,平均能量为 28 keV,放射性半衰期为 59.6 d。只要做好严格的防护隔离措施,永久植入 I¹²⁵ 粒子后对患者以及操作者和周围环境无危害^[14]。本研究使用的 I¹²⁵ 粒子条植入术具有手术时间短、不需要重复穿刺等特点,解决了植入后 I¹²⁵ 粒子分布不均等难题,也有效地证实了 I¹²⁵ 粒子条支架较普通金属支架可有效延长患者生存期。

本研究有 4 例患者在术后 0.5 个月死亡,死亡原因为多器官功能衰竭,其中胆管癌 2 例,胆囊癌 1 例,胰腺癌 1 例,分析原因可能为:(1)3 例患者术前存在胆道感染、药物控制效果欠佳,手术可能使胆道感染进一步加重,继而引起肝衰竭;(2)患者高龄状态,属于肿瘤晚期,加上营养不良,胆汁引流导致胆盐、电

解质丢失,长期胆道梗阻引起继发性胆道感染、肝衰竭继而全身多器官功能衰竭,导致死亡。所以对于胆道支架的安置适应证、禁忌证、时机的把握尤为重要。对于合并严重感染的 MOJ 患者常规治疗方案是在抗感染治疗的同时进行胆道引流,待胆道感染得到有效控制后再行支架植入术。TAPPING 等^[15]对 MOJ 患者术前状态制订了一个新的风险评分系统,高危患者(10~13 分)建议先行 PTCD 充分引流、待评分降为中低危后再行支架植入治疗,也许值得借鉴,但需要进一步开展多中心、前瞻性研究证实。

综上所述, I^{125} 粒子条与普通金属支架均能显著减轻黄疸,具有较低的并发症发生率,两组患者在减黄效果和术后并发症发生率方面无明显差别,但 I^{125} 粒子条与普通金属支架相比,能有效抑制肿瘤生长、明显延长患者生存期,是值得选择的临床治疗方案。本研究也有不足:(1)在本研究中普通支架手术开展时间较 I^{125} 粒子条支架早,且本研究是回顾性研究,需多中心的前瞻性研究进一步验证;(2)患者术后随访时间不统一,有一定的偏差。

参考文献

- [1] LI J X, ZHUO S J, CHEN B H, et al. Clinical efficacy of laparoscopic modified loop cholecystojejunostomy for the treatment of malignant obstructive jaundice[J]. *J Int Med Res*, 2020, 48(2):0300060519866285.
- [2] 简乾洪,郑方荣,宋俊峰,等. 恶性胆道梗阻介入治疗与传统手术的疗效比较[J]. *重庆医学*, 2016, 45(24):3373-3375.
- [3] 黄忠华,石炳林,何传果,等. 恶性梗阻性黄疸治疗进展[J]. *中国医学创新*, 2019, 16(14):169-172.
- [4] WANG T, LIU S, ZHENG Y B, et al. Clinical study on using I^{125} seeds articles combined with biliary stent implantation in the treatment of malignant obstructive jaundice[J]. *Anticancer Res*, 2017, 37(8):4649-4653.
- [5] 金龙,邹英华. 梗阻性黄疸经皮肝穿刺胆道引流及支架植入术专家共识(2018)[J]. *中国介入影像与治疗学*, 2019, 16(1):2-7.
- [6] 黄笑语,孙伟,曾辉英,等. 恶性梗阻性黄疸的介入治疗[J]. *中国医刊*, 2020, 55(5):481-485.
- [7] 马博,周军,周京涛,等. 胆道支架植入治疗恶性梗阻性黄疸术后并发症的发生因素分析[J]. *现代生物医学进展*, 2021, 21(7):1283-1286.
- [8] ZHOU C, 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*, 2020, 48(4):300060519887843.
- [9] 庄志泉,马婧焱,罗剑钧,等. 碘-125 粒子条联合胆道金属支架植入治疗恶性梗阻性黄疸的长期疗效及预后因素分析[J]. *复旦学报:医学版*, 2021, 48(3):300-306.
- [10] 刘锐,黄坤,陈伟伟,等. 胆道支架治疗恶性梗阻性黄疸早期疗效及其影响因素[J]. *中国介入影像与治疗学*, 2019, 16(5):264-269.
- [11] KANG J S, HONG S Y, HAN Y, et al. Limits of serum carcinoembryonic antigen and carbohydrate antigen 19-9 as the diagnosis of gallbladder cancer[J]. *Ann Surg Treat Res*, 2021, 101(5):266-273.
- [12] XU C, LV P H, HUANG X E, et al. Internal-external percutaneous transhepatic biliary drainage for patients with malignant obstructive jaundice[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15(21):9391-9394.
- [13] QIN Q H, HUANG B S, TAN Q X, et al. Radiobiological effect induced by different activities of (125)I seed brachytherapy in a hepatocellular carcinoma model[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2014, 7(12):5260-5267.
- [14] LI Q, TIAN Y, YANG D, et al. Permanent iodine-125 seed implantation for the treatment of nonresectable retroperitoneal malignant tumors[J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2019, 18:1533033819825845.
- [15] TAPPING C R, BYASS O R, CAST J E. Percutaneous transhepatic biliary drainage (PTBD) with or without stenting-complications, re-stent rate and a new risk stratification score[J]. *Eur Radiol*, 2011, 21(9):1948-1955.

(收稿日期:2021-09-24 修回日期:2022-02-28)