

- [17] YUE XY, DENG FY, CHEN J, et al. Autoantibodies against C5aR1, C3aR1, CXCR3, and CXCR4 are decreased in primary Sjogren's syndrome[J]. Mol Immunol, 2021, 131:112-120.
- [18] 王坤, 朱慧志, 朱舜之, 等. 基于 Treg-SDF-1/CXCR4-STAT6 通路观察阳和平喘颗粒对 BMSCs 移植后哮喘大鼠气道炎症的影响[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(5):2169-2174.
- [19] 刘彦民, 吴焕婷, 田玉红, 等. 支气管哮喘患儿外周血 SDF-1、CXCR4 水平与气道炎症和气流受限的关系[J]. 临床肺科杂志, 2019, 24(10):1847-1850.
- [20] CHAMITAVA L, CAZZOLETTI L, FERRARI M, et al. Biomarkers of oxidative stress and inflammation in chronic airway diseases[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(12):4339. DOI: 10.3390/ijms21124339.
- [21] 李洪林. 黄芪注射液雾化吸入联合无创正压通气治疗重症支气管哮喘疗效及对血浆 8-异前列腺素、IL-25、ET-1 水平的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(2):143-146.

(收稿日期:2021-03-12,修回日期:2021-05-08)

引用本文:陈瑞文,戚睿.胆道¹²⁵I粒子条支架治疗恶性梗阻性黄疸的临床研究[J].安徽医药,2022,26(11):2236-2239.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2022.11.026.

◇临床医学◇



胆道¹²⁵I粒子条支架治疗恶性梗阻性黄疸的临床研究

陈瑞文,戚睿

作者单位:淮南市第一人民医院介入放射科,安徽 淮南 232007

基金项目:淮南市科技计划项目(2018A3613)

摘要: 目的 研究使用胆道¹²⁵I粒子条支架和普通金属支架治疗恶性梗阻性黄疸(MOJ)的疗效差异。方法 回顾性分析2016年1月至2019年12月在淮南市第一人民医院介入放射科治疗的30例恶性梗阻性黄疸病人的临床资料,其中粒子组为使用¹²⁵I粒子条支架治疗的15例,普通组为使用普通金属支架治疗15例。根据肝功能及胆道肿瘤标记物等指标评价近期疗效,生存时间评价远期疗效。结果 粒子组及普通组均可显著降低肝功能指标,粒子组同时可显著降低胆道肿瘤标记物指标。此外,粒子组中位生存时间及平均生存时间[(207.00±41.22)d,(210.19±35.74)d]均长于普通组[(90.00±41.12)d,(81.77±17.93)d],差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 胆道¹²⁵I粒子条支架治疗恶性梗阻性黄疸可以显著提高病人生存时间。

关键词: 黄疸,阻塞性; ¹²⁵I粒子条支架; 普通金属支架

Clinical study of biliary ¹²⁵I seed strips stent in treating malignant obstructive jaundice

CHEN Ruiwen, QI Rui

Author Affiliation: Department of Interventional Radiology, The First People's Hospital of Huainan, Huainan, Anhui 232007, China

Abstract: **Objective** To investigate the difference in the efficacy of biliary ¹²⁵I seed strips stent and common metal stent in treating malignant obstructive jaundice (MOJ). **Methods** The clinical data of 30 malignant obstructive jaundice patients treated in the Department of Interventional Radiology, Huainan First People's Hospital from January 2016 to December 2019 were retrospectively analyzed. Among them, the particle group was 15 cases treated with ¹²⁵I seed strips stent, the common group was treated with common metal stent in 15 cases. The short-term curative effect, survival time and long-term curative effect were evaluated according to liver function and biliary tumor markers. **Results** The indices of liver function were significantly decreased in both the particle group and the common group. Meanwhile, the biliary tumor marker in the particle group was significantly reduced. Additionally, the median survival time and the mean survival time in the particle group were (207.00±41.22) days and (210.19±35.74) days respectively, both of which were longer than those in the common group [(90.00±41.12) days and (81.77±17.93) days] respectively, the difference between the two groups were statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** The treatment of malignant obstructive jaundice by biliary ¹²⁵I seed strips stent can significantly improve the survival time of patients.

Key words: Jaundice, obstructive; ¹²⁵I seed strips stent; Common metal stent

恶性梗阻性黄疸(MOJ)是指各种恶性原因引起的胆道阻塞,胆汁排出受阻,从而导致全身皮肤黏膜和巩膜黄染及血中总胆红素及直接胆红素持续

升高的临床症状。常见的病因为各种消化道恶性肿瘤如胆囊癌、胆管癌、胰腺癌、胆管细胞型肝癌以及压迫胆管的肝门部转移癌等^[1]。由于上述恶性肿

瘤起病隐匿,发展至MOJ时往往已失去外科手术机会。经皮肝穿刺胆道引流术(PTCD)可以有效解除胆道梗阻,促进胆汁引流,减轻黄疸,PTCD结合胆道普通支架植入术为非外科手术治疗MOJ的有效方法。但由于肿瘤生长迅速,常可导致胆道的再次梗阻。近年来,随着腔内近距离内照射技术的发展,胆道粒子支架已成为治疗MOJ的重要手段,其安全性及有效性已得到一些实验证实^[2]。本文对我院近年来收治的MOJ病人进行回顾性研究,探究其临床疗效。

1 资料和方法

1.1 一般资料 选取淮南市第一人民医院介入放射科2016年1月至2019年12月收治的MOJ病人30例进行回顾性研究。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。所有病人均经影像学及实验室检查证实为MOJ,其中15例行¹²⁵I粒子条支架的为粒子组,另外15例行普通胆道金属支架的为普通组。所有病人术前均同意行胆道支架植入或¹²⁵I粒子条支架植入术。两组病人基本资料见表1,粒子组与普通组在年龄、性别及病因上的均差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 材料及器械 数字减影血管造影机(德国西门子公司),造影剂使用碘佛醇(江苏恒瑞公司),¹²⁵I密封籽源(北京智博高科生物技术有限公司),其密封籽源长度(4.5±0.5)mm,长径0.8 mm,每颗活度0.7 mCi,半衰期60.1 d,球囊导管(美国库克公司),经皮肝穿刺胆道引流套管针及导入系统(美国库克公司),胆道支架(美国库克公司),5F长鞘(日本泰尔茂公司,长度25 cm,内径0.038")。

1.3 方法 所有病人术前均完善磁共振胆管成像(MRCP)等相关检查,排除手术禁忌,明确胆道梗阻情况,决定支架型号及数量,粒子组还需计算所需粒子数量。先行PTCD术,所有手术前均签署手术知情同意书。

1.3.1 粒子组手术方法 沿PTCD引流管引入双加长导丝,操作导丝通过胆道梗阻段直至十二指肠内。运用导管导丝技术置入导管并造影,明确梗阻部位后,在其中一根加长导丝引导下置入球囊导管,扩张梗阻段后退出球囊导管,并将胆道支架置

入梗阻段。然后经另一根加长导丝置入5F长鞘,于支架末端置入术中制备好的粒子条(粒子条长度需超过梗阻段1 cm),退出5F长鞘。置入导管并造影显示,支架扩张良好,粒子条固定,造影剂顺利排入十二指肠,见图1。



图1 胰腺癌伴恶性梗阻性黄疸病人行经皮肝穿刺胆道引流术及胆道粒子支架植入术过程:A为经皮肝穿刺胆道造影示胆总管中、下段狭窄闭塞,造影剂无法排入十二指肠;B为置入胆道粒子支架后造影显示造影剂顺利进入十二指肠

1.3.2 普通组手术方法 沿PTCD引流管引入导丝至梗阻段,运用导管导丝技术置入导管并造影,明确梗阻部位,使用球囊导管扩展梗阻段,然后置入定位于梗阻段的胆道支架。最后造影显示,支架扩张良好,造影剂顺利排入十二指肠。

1.3.3 术后处理及观察指标 两组病人术前术后均预防性应用抗生素,同时予保肝、抗肿瘤、维持内环境稳定及营养支持等对症治疗。术后每日记录引流液性状及引流量,定期冲管以防管路堵塞。对比术前及术后1周病人总胆红素(TBIL)、直接胆红素(DBIL)、谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、癌胚抗原(CEA)及糖类抗原199(CA-199)等六项指标的变化,评价近期疗效。使用生存时间评价远期疗效,病人生存时间为自支架植入日起至末次随访日期或死亡日期止。

1.4 统计学方法 本研究使用SPSS 19.0软件进行数据处理,计量资料使用 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料使用例(%)表示。正态分布计量资料组间对比使用独立样本 t 检验,非正态分布计量资料使用秩和检验,治疗前后对比采用配对 t 检验;计数资料间使用Fisher确切概率法进行 χ^2 检验。病人生存时间采用Kaplan-Meier法分析并绘制生存曲线,生存率的比较使用Log-rank检验。所有统计结果以 $P<0.05$ 为差

表1 恶性梗阻性黄疸30例基本资料对比

组别	例数	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	性别/例(%)		病因/例(%)		
			男	女	胆管癌	胰腺癌	其他
普通组	15	68.4±14.39	10(33.3)	5(16.7)	6(20.0)	3(10.0)	6(20.0)
粒子组	15	68.87±9.05	6(20.0)	9(30.0)	6(20.0)	5(16.7)	4(13.3)
$t(\chi^2)$ 值		0.11	(0.82)		(0.95)		
P 值		0.916	0.272		0.601		

异有统计学意义。

2 结果

2.1 近期疗效比较 两组别术前术后各生化指标相比,术前TBIL及DBIL指标普通组显著高于粒子组,差异有统计学意义,其余各指标均差异无统计学意义。粒子组术前及术后1周比较,TBIL、DBIL、ALT、AST、CA-199及CEA指标均差异有统计学意义。普通组术前及术后1周比较,TBIL、DBIL、ALT及AST指标均差异有统计学意义,CA-199及CEA指标差异无统计学意义。见表2。

表2 两组术前及术后生化指标比较

指标	粒子组	普通组	Z(t)值	P值
TBIL/($\mu\text{mol/L}$)				
术前	189.00 \pm 131.36	354.13 \pm 159.25	(-3.10)	0.004
术后1周	104.00 \pm 74.26	156.00 \pm 80.73	(-1.84)	0.077
t值	4.74	6.53		
P值	<0.001	<0.001		
DBIL/($\mu\text{mol/L}$)				
术前	147.27 \pm 101.14	270.93 \pm 120.30	(-3.05)	0.005
术后1周	86.00 \pm 69.05	126.93 \pm 64.30	(-1.68)	0.104
t/z值	4.544	6.736		
P值	<0.001	<0.001		
ALT/(U/L)				
术前	94.00 \pm 104.31	133.00 \pm 108.82	-1.91 ^①	0.056
术后1周	43.33 \pm 38.26	58.73 \pm 31.57	(-1.20)	0.239
z值	-2.05 ^①	-2.47 ^①		
P值	0.041	0.013		
AST/(U/L)				
术前	106.27 \pm 119.79	167.00 \pm 128.95	-1.91 ^①	0.056
术后1周	44.40 \pm 25.36	60.00 \pm 32.87	-1.74 ^①	0.081
z值	-2.45 ^①	-2.86 ^①		
P值	0.013	0.003		
CA-199/(U/mL)				
术前	413.78 \pm 321.44	344.03 \pm 300.09	-0.63 ^①	0.567
术后1周	204.14 \pm 268.79	223.77 \pm 273.68	-0.58 ^①	0.560
z值	-2.063 ^①	-1.089 ^①		
P值	0.045	0.276		
CEA/($\mu\text{g/L}$)				
术前	18.25 \pm 31.44	17.83 \pm 33.58	-0.48 ^①	0.653
术后1周	8.38 \pm 15.31	18.77 \pm 31.82	-1.95 ^①	0.051
z值	-1.97 ^①	-0.39 ^①		
P值	0.049	0.693		

注:TBIL为总胆红素,DBIL为直接胆红素,ALT为谷丙转氨酶,AST为谷草转氨酶,CEA为癌胚抗原,CA-199为糖类抗原199。

① $\alpha=0.05$,采用秩和检验。

2.2 远期疗效比较 粒子组中位生存时间和平均生存时间分别为(207.00 \pm 41.22)d、(210.19 \pm 35.74)d,普通组中位生存时间和平均生存时间分别为(90.00 \pm 41.12)d、(81.77 \pm 17.93)d。粒子组生存时间

明显长于普通组, $\chi^2=5.48$, $P=0.019$,差异有统计学意义。

3 讨论

MOJ是上腹部原发性肿瘤或继发性肿瘤最常见的并发症之一,临床上以胆管癌和胰头癌最为常见。治疗上,早期病人首选根治性外科手术,但外科手术风险高、创伤大、并发症多,且起病隐匿,早期多无特异性表现,入院时常已是中晚期,失去外科手术机会。因此临床上MOJ以解除胆道梗阻、通畅胆汁引流以减轻黄疸、改善肝功能损害的姑息性治疗为主。常用的姑息性治疗手段包括PTCD、胆道支架置入术、胆道腔内近距离放射、胆管腔内射频消融术及光动力疗法等^[3]。其中PTCD可有效解除梗阻,同时可改善病人细胞免疫,促进免疫功能恢复^[4],但单纯PTCD术后并发症发生率高达30%^[5]。联合胆道支架置入术为临床应用较广泛的姑息性治疗方式,可改善黄疸及肝功能损害等临床症状,减轻炎症反应^[6],提高病人生存质量、延长生存期,是一种较为安全的治疗手段^[7]。但此种治疗方法没有直接对肿瘤进行治疗,由于恶性肿瘤的侵袭性生长特性,支架内或两端很可能出现再狭窄或闭塞^[8]。因此,同时进行对症治疗及对因治疗就显得尤为重要,胆道支架置入联合胆道腔内近距离放射治疗就是这样一种治疗方式。

目前腔内近距离放射治疗常用的放射源为¹²⁵I,这是一种低剂量率可持续照射的放射源,半衰期为60.1d。其发出的 γ 和X射线通过对肿瘤细胞脱氧核糖核酸(DNA)双链的直接破坏作用介导细胞凋亡,阻止肿瘤细胞复制,还可抑制肿瘤新生血管,表现出很强的生物学杀伤效应^[9-11]。而且在局部产生治疗作用后,外周组织中迅速衰减,有利于杀伤肿瘤而保护正常组织。包凯沪、顾建平^[12]将胆道支架与¹²⁵I内照射源制作成粒子支架,将放疗与介入相结合,协同作用于肿瘤组织,延缓了疾病进展。Li等^[13]报道,¹²⁵I粒子支架相比普通金属支架,支架通畅时间及病人生存时间均明显延长。Zhu等^[14]研究显示相比普通支架,¹²⁵I支架的黄疸缓解率及并发症率差异无统计学意义,但¹²⁵I支架再狭窄率明显下降,从而延长了生存期。本研究中,两组平均生存时间及中位生存时间,粒子组达到210d、207d,普通组为81、90d,两组差异有统计学意义($P<0.05$)。

MOJ病人血清TBIL及DBIL显著升高,同时使肝脏缺血、缺氧、胆汁酸盐在肝内蓄积,诱发肝细胞凋亡,从而导致肝功能受损,血清AST及ALT升高^[15]。此外,CA-199及CEA为两种常见的血清肿瘤标记物,在正常人体血清中微量表达,CA-199及

CEA升高常见于胰腺癌、胆管癌、胆囊癌、肠癌等消化道肿瘤,可用于监测这些肿瘤病情发展情况^[16-18]。周广等^[19]研究提示,¹²⁵I粒子支架术后1个月CA-199及CEA显著下降,而普通金属裸支架术后1个月差异无统计学意义。周可等^[20]发现病人在化疗基础上行粒子支架植入后3个月,CA-199水平较普通支架组低。本研究纳入上述6种实验室指标,观察近期疗效。结果显示,粒子组所有6项指标术前术后1周对比均有下降,差异有统计学意义($P<0.05$),普通组TBIL、DBIL、ALT、AST术后1周显著下降,而CA-199、CEA指标术前术后1周差异无统计学意义。表明胆道支架联合¹²⁵I腔内近距离放射治疗在一定程度上控制了恶性肿瘤进展,降低支架再狭窄发生率,从而提高生活质量,延长生存时间。

在临床实践中,PTCD联合胆道支架植入术后并发症有:出血、感染、胆瘘、胰腺炎;引流管弯折、刺激肋间神经;支架再狭窄、支架断裂、胆汁性腹膜炎等,并发症的发生与病人肝功能分级、体能营养状况、术者操作精细程度、年龄及基础疾病等因素有关。本研究中仅少数病人出现感染,未出现其他严重并发症,故而未进行详细分析。当然,本研究样本量较少,两种支架的疗效对比仍需多中心、大样本实验研究进一步阐明。

综上所述,胆道¹²⁵I粒子支架在治疗MOJ上较普通胆道支架有明显优势,可显著改善黄疸及肝功能损伤,延长生存期。虽治疗费用较普通支架高,但此种治疗方式较为安全有效,因此仍具有非常重要的临床应用价值。

参考文献

- [1] 马少军,翟仁友,赵峰.恶性梗阻性黄疸的介入治疗进展[J/CD].中华介入放射学电子杂志,2016,4(2):119-123. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-5782.2016.02.014.
- [2] ZHU HD, GUO JH, ZHU GY, et al. A novel biliary stent loaded with (125)I seeds in patients with malignant biliary obstruction: preliminary results versus a conventional biliary stent[J].J Hepatol,2012,56(5):1104-1111.
- [3] 尹靖阳,杨慷.胆道恶性梗阻性疾病的非手术治疗[J].临床肝胆病杂志,2019,35(3):681-685.
- [4] 张蓓,答秀维,张乐.经皮肝穿刺胆道外引流治疗恶性梗阻性黄疸疗效及对患者细胞免疫功能、血清直接胆红素、超敏C反应蛋白水平的影响[J].陕西医学杂志,2020,49(10):1249-1252.
- [5] BAARS JE, KAFFES AJ, SAXENA P. EUS-guided biliary drainage: a comprehensive review of the literature [J]. Endosc Ultrasound, 2018, 7(1):4-9.
- [6] 吴子鑫,吴申伟.经皮肝穿刺胆道支架植入治疗对恶性梗阻性黄疸患者肝功能指标、炎症指标的影响[J].齐齐哈尔医学院学报,2019,40(24):3098-3099.
- [7] 杜强,张福庆,纪刚,等.经皮肝穿刺胆道支架置入治疗恶性胆道梗阻疗效及安全性分析[J].第三军医大学学报,2015,37(6):578-581.
- [8] AHN SJ, BAE JL, HAN TS, et al. Percutaneous biliary drainage using open cell stents for malignant biliary hilar obstruction [J]. Korean J Radiol, 2012, 13(6):795-802.
- [9] 吕诗剑,赖建平.¹²⁵I粒子联合胆道支架治疗恶性梗阻性黄疸的研究进展[J].现代医用影像学,2020,29(9):1656-1659.
- [10] XU XJ, LI JJ, WU J, et al. A systematic review and meta-analysis of intraluminal brachytherapy versus stent alone in the treatment of malignant obstructive jaundice [J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2018, 41(2):206-217.
- [11] ZHOU WZ, FU YM, YANG ZQ, et al. Study of percutaneous stent placement with iodine-125 seed strand for malignant biliary obstruction [J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2019, 42(2):268-275.
- [12] 包凯沪,顾建平.胆道支架置入术联合¹²⁵I粒子条胆道腔内照射治疗恶性梗阻性黄疸患者临床研究[J].实用肝脏病杂志,2020,23(6):893-896.
- [13] LI SG, HE XW, DANG L, et al. Efficacy of (125)I versus non-(125) combined with franscatheter arterial chemoembolization for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma with obstructive jaundice [J]. Dig Dis Sci, 2018, 63(2):321-328.
- [14] ZHU HD, GUO JH, HUANG M, et al. Irradiation stents vs conventional metal stents for unresectable malignant biliary obstruction: a multicenter trial [J]. J Hepatol, 2018, 68(5):970-977.
- [15] 郑云,卢洪军.阻塞性黄疸的肝细胞损害机制[J].中国中西医结合外科杂志,2013(4):475-477.
- [16] 马婉红.血清CA-199和CEA联合检测对胆管癌的诊断价值分析[J].临床医药文献电子杂志,2016,3(3):577-578.
- [17] 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.
- [18] CHEN Y, GAO SG, CHEN JM, et al. Serum CA242, CA199, CA125, CEA, and TSGF are biomarkers for the efficacy and prognosis of cryoablation in pancreatic cancer patients [J]. Cell Biochem Biophys, 2015, 71(3):1287-1291.
- [19] 周广,肖恩华,尚全良,等.胆道金属裸支架与¹²⁵I粒子支架治疗恶性胆道梗阻的疗效对比:一项单中心前瞻性研究[J].介入放射学杂志,2018,27(5):467-472.
- [20] 周可,宁波,王行.普通金属支架与¹²⁵I粒子支架植入治疗恶性梗阻性黄疸的疗效分析[J].检验医学与临床,2020,17(13):1826-1829.

(收稿日期:2021-03-25,修回日期:2021-05-21)