

¹²⁵I 粒子支架治疗恶性梗阻性黄疸 支架通畅时间的影响因素分析

彭赵宏, 张德志, 施万印, 赵本胜, 熊 壮, 汪名权, 宋 文, 陶龙香, 刘 斌, 张 帅, 程 翔

摘要 目的 探讨影响恶性梗阻性黄疸¹²⁵I 粒子支架植入术后支架通畅时间的相关的危险因素。方法 回顾性分析行胆道¹²⁵I 粒子支架植入的 113 例恶性梗阻性黄疸患者资料, 选择性别、年龄、梗阻部位、¹²⁵I 粒子支架类型、原发肿瘤类型以及术后是否对原发肿瘤进一步治疗作为研究参数, 评估影响该类患者¹²⁵I 粒子支架通畅时间的相关危险因素。结果 单因素分析显示胆道梗阻部位、¹²⁵I 粒子支架类型、原发肿瘤类型以及术后是否对原发肿瘤进一步治疗是影响支架通畅时间的主要因素($P < 0.001$); Cox 多因素回归分析显示胆道梗阻部位、¹²⁵I 粒子支架类型、是否针对原发肿瘤进一步治疗是影响支架通畅时间的独立因素($P < 0.001$)。结论 多因素分析显示, 胆道梗阻部位、¹²⁵I 粒子支架类型、是否针对原发肿瘤进一步治疗是影响恶性梗阻性黄疸支架通畅时间的独立危险因素, 对评估该方法治疗的患者预后有重要的参考意义。

关键词 恶性梗阻性黄疸; 胆道¹²⁵I 粒子支架; 支架通畅时间; 危险因素

中图分类号 R 735.8

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2022)04-0645-05

doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2022.04.026

恶性梗阻性黄疸通常是由于各类恶性肿瘤引起胆道机械性梗阻, 胆汁引流障碍导致皮肤黏膜黄染, 肝功能恶化, 患者一般预后较差, 生存期短^[1]。目前临床上解决恶性梗阻性黄疸的方法大多数是通过介入治疗技术, 主要包括经皮肝穿刺胆管引流术(percutaneous transhepatic cholangial drainage, PTCD)、胆道支架植入术、胆道支架联合放射性¹²⁵I 粒子条植入术^[2-3]。为了尽可能保持患者胆道的生理性引流, 改善患者生活质量, 延长患者生存期, 近年来, 临床上不断尝试使用胆道支架联合放射性¹²⁵I 粒子条植入治疗恶性梗阻性黄疸, 并且疗效也得到

了广泛的认可^[4-5]。然而, 对于采用该方法治疗恶性梗阻性黄疸患者影响粒子支架通畅时间的多因素分析目前报道不多, 该研究通过收集接受该方法治疗的 113 例患者, 回顾性分析总结该类患者的临床资料, 探讨对粒子支架通畅时间的影响因素, 为临床提供参考。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 临床资料 回顾性分析安徽医科大学第一附属医院 2016 年 3 月至 2021 年 3 月接受胆道支架联合放射性¹²⁵I 粒子条植入治疗的 113 例恶性梗阻性黄疸患者, 其中男性 77 例, 女性 36 例, 年龄 44 ~ 90 岁, 平均年龄(68.3 ± 11.0)岁。入选的患者均经影像学(腹部 CT、核磁共振)、实验室肿瘤指标检测和(或)病理学诊断为恶性梗阻性黄疸。其中胆管癌 49 例, 胰腺癌 19 例, 原发性肝癌 14 例, 胆囊癌 13 例, 肝门部淋巴结转移癌 18 例。影像学提示高位梗阻 27 例, 低位梗阻 86 例。所有患者入院临床表现为皮肤黏膜黄染、腹痛、纳差、乏力等, 病程在 1 周以上。所有患者在行胆道支架联合粒子条植入一般行经皮肝穿刺胆道引流 3 d 以上且无感染或胆道出血等并发症发生。排除良性病变引起的梗阻性黄疸患者或恶性病变导致肝内胆管多支分离不适合行胆道支架植入患者。本组所有患者术前均详细告知手术风险及可能出现的并发症并签署知情同意书。

1.1.2 材料与设备 Innova 3100-IQ 型 DSA 购自美国 GE 公司; 经皮肝穿刺胆道引流套件、5F 单弯导管购自美国 COOK 公司; 三种金属裸支架(直径为 8 mm, 长度 60 mm 和 80 mm 两种型号)、球囊导管(直径 6 mm, 长度 60 mm) 购自美国 ev3 公司、美国 Cordis 公司和美国 Bard 公司; 1.5 m 超滑及 2.6 m 加长加硬超滑导丝、4F Cobra 超滑导管、5F 长鞘、6F 短鞘购自日本 Terumo 公司; 放射性¹²⁵I 粒子购自宁波君安药业有限公司, 放射活度为 0.6 ~ 0.8 mCi, 胆管梗阻长度(mm) / 4.5 + 6 准备粒子数量 = 制备的粒子条长度。

2022-01-21 接收

基金项目: 国家自然科学基金(编号: 81873916)

作者单位: 安徽医科大学第一附属医院放射科, 合肥 230022

作者简介: 彭赵宏, 男, 主治医师, 博士研究生;

刘 斌, 男, 主任医师, 博士生导师, 责任作者, E-mail: lb-hy321@126.com

1.2 方法

1.2.1 操作方法 患者平卧于 DSA 操作台上, X 线透视下经原 PTC D 引流管置入 0.035 英寸导丝入肝内胆管, 固定导丝退出引流管, 再经导丝置入 5F 单弯导管, 导丝配合导管通过胆管闭塞段并经导管造影明确闭塞段长度, 术中加长加硬导丝置入十二指肠腔内。本研究中将 113 例患者随机分成两组, 第一组粒子条为直线型, 共有 59 例患者术中采用双导丝置入十二指肠腔内, 经其中一根导丝释放支架, 另一根导丝预置长鞘, 经鞘将装载粒子后两端封闭的直线型粒子条推至狭窄闭塞段并退鞘释放, 粒子条位于支架和胆管壁之间, 见图 1。该组中有 29 例患者术后采取了进一步治疗, 方式包括静脉化疗、介入治疗、免疫及靶向治疗等。第二组粒子条为螺旋型, 共有 54 例患者术中采用单导丝置入十二指肠腔内, 先经导丝释放支架, 支架释放完毕保留导丝退出支架释放器, 再经导丝置入长鞘。此方法将直线型粒子条用开水塑形成螺旋形, 经鞘植入支架腔内, 头端卡于支架网眼不易脱落, 见图 2。该组有 32 例患者术后采取了进一步治疗, 治疗方式与第一组相似。

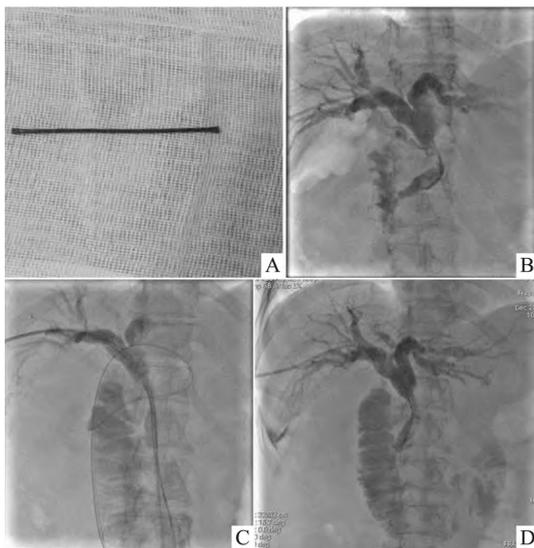


图 1 直线型粒子条联合胆道支架植入术治疗低位恶性梗阻性黄疸

A: 直线型粒子条制作; B: 经导管造影提示低位梗阻; C: 穿刺通道双导丝置入; D: 直线型粒子支架植入

1.2.2 相关因素 本组资料参考相关文献^[7-9] 分析影响恶性梗阻性黄疸介入治疗预后因素所得出的相关结论, 选择性别、年龄、肿瘤组织学类型、梗阻部位、粒子支架植入方式以及术后是否针对原发肿瘤

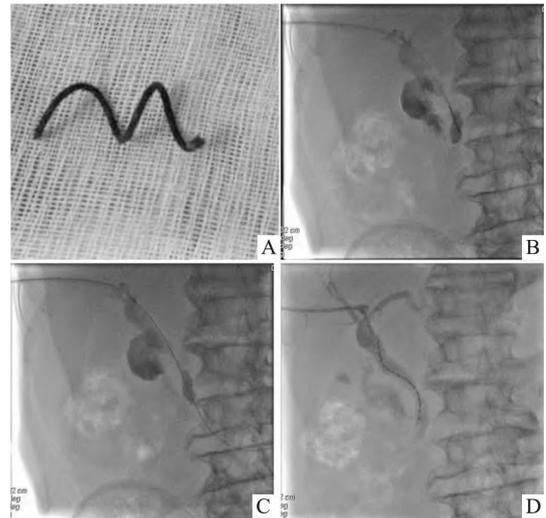


图 2 螺旋型粒子条联合胆道支架植入术治疗低位恶性梗阻性黄疸

A: 螺旋型粒子条制作; B: 经导管造影提示低位梗阻; C: 穿刺通道单导丝置入; D: 螺旋型粒子支架植入

进一步治疗作为评估参数。实验室检查均为行 PTC D 术前为准。梗阻部位以肝总管为界, 肝总管及以上部位胆管梗阻为高位梗阻, 以下部位为低位梗阻。术后进一步治疗包括实体肿瘤的放射性¹²⁵I 粒子植入、化疗/栓塞、靶向和免疫治疗。

1.2.3 术后随访 随访总时间为患者接受治疗后至再次发生黄疸症状为准, 如果患者非黄疸复发性死亡, 以死亡时间为准。随访方式包括门诊及电话随访, 随访内容包括患者一般状况、是否进一步接受治疗、治疗的方式等, 术后每月复查血常规、生化指标, 如短时间内患者总胆红素 (total bilirubin, TBIL) 水平明显升高, 将进一步行腹部 B 超、CT 或者磁共振检查, 明确患者支架通畅情况, 如考虑支架再次梗阻, 根据患者一般情况再次行减黄治疗。

1.3 统计学处理 本组病例所有数据采用 SPSS 19.0 统计软件进行分析, 计数资料采用 χ^2 检验进行分析, 计量资料采用 *t* 检验进行分析, 支架通畅率采用 Kaplan-Meier 法及 Log-rank 法进行检验分析, 在单因素分析的基础上用 Cox 回归分析进行多因素分析。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 总体结果 本组病例共 113 人成功行胆道粒子支架植入术, 粒子支架总体中位通畅时间为 (223 ± 44.0) d, 其中在直型粒子支架植入组有 7 例因高位梗阻, 左右胆管分离而采用双粒子支架植入, 所有

病例术后 TBIL 水平均有不同程度的下降,肝功能的改善,无一例出现术后感染、胆道出血、粒子支架移位等并发症发生。13 例随访期间支架梗阻,黄疸复发再次接受经皮经肝穿刺胆道引流术。另外随访期间有 3 例患者因肿瘤进展导致死亡。

2.2 影响支架通畅时间的单因素分析 在本组病例中,除年龄和性别外,梗阻的部位、粒子支架的类型、原发肿瘤的类型、是否进一步针对原发肿瘤进行治疗均是影响支架通畅时间的危险因素($P < 0.001$),在原发肿瘤类型里面胆囊癌的粒子支架通畅时间最短,其次为胆管癌,见表 1。

表 1 影响恶性梗阻性黄疸粒子支架通畅时间的单因素分析

| 特征 | 病例数 n (%) | 中位通畅 时间(d) | χ^2 值 | P 值 |
|-----------|--------------|---------------|------------|--------|
| 性别 | | | | |
| 男 | 77 (68.14) | 225 | 2.68 | 0.102 |
| 女 | 36 (31.86) | 210 | | |
| 年龄(岁) | | | | |
| ≤70 | 71 (62.83) | 215 | 0.13 | 0.714 |
| >70 | 42 (37.17) | 228 | | |
| 梗阻类型 | | | | |
| 高位梗阻 | 27 (23.89) | 264 | 67.59 | <0.001 |
| 低位梗阻 | 86 (76.11) | 204 | | |
| 支架类型 | | | | |
| 直线型粒子支架 | 59 (52.21) | 208 | 31.37 | <0.001 |
| 螺旋型粒子支架 | 54 (47.79) | 244 | | |
| 肿瘤 | | | | |
| 原发性肝癌 | 14 (12.39) | 227 | 129.07 | <0.001 |
| 胆管癌 | 49 (43.36) | 193 | | |
| 胰腺癌 | 19 (16.81) | 268 | | |
| 胆囊癌 | 13 (11.50) | 188 | | |
| 肝门部淋巴结转移癌 | 18 (15.93) | 248 | | |
| 治疗 | | | | |
| 未进一步治疗 | 52 (46.02) | 190 | 139.42 | <0.001 |
| 进一步治疗 | 61 (53.98) | 245 | | |

2.3 影响支架通畅时间的多因素分析 将影响粒子支架通畅时间单因素分析的危险因素通过 Cox 回归模型中行多因素变量分析,结果显示梗阻部位、粒子支架类型、是否针对原发肿瘤进一步治疗是影响粒子支架通畅时间的独立因素($P < 0.001$),见表 2,原发肿瘤类型中,胆囊癌和胆管癌是影响支架通畅时间的独立因素,胰腺癌和肝门部淋巴结转移癌单因素分析粒子支架通畅时间上有着明显的优势,然而经多因素分析显示差异无统计学意义($P > 0.05$),见图 3。

表 2 影响恶性梗阻性黄疸粒子支架通畅时间的多因素分析

| 特征 | HR | 95% 置信区间 | | χ^2 值 | P 值 |
|--------|-----------|----------|------|------------|--------|
| | | 下限 | 上限 | | |
| 梗阻类型 | | | | | |
| 高位梗阻 | Reference | | | | |
| 低位梗阻 | 2.98 | 1.75 | 5.08 | 16.27 | <0.001 |
| 支架类型 | | | | | |
| 直线型 | Reference | | | | |
| 螺旋型 | 0.68 | 0.47 | 0.99 | 3.99 | 0.046 |
| 原发肿瘤 | | | | | |
| 原发性肝癌 | Reference | | | | |
| 胆管癌 | 2.26 | 1.18 | 4.32 | 6.08 | 0.014 |
| 胰腺癌 | 0.93 | 0.48 | 1.81 | 0.05 | 0.829 |
| 胆囊癌 | 3.31 | 1.65 | 6.61 | 11.45 | 0.001 |
| 淋巴结转移癌 | 0.91 | 0.50 | 1.66 | 0.09 | 0.764 |
| 治疗 | | | | | |
| 未进一步治疗 | Reference | | | | |
| 进一步治疗 | 0.22 | 0.13 | 0.38 | 29.78 | <0.001 |

3 讨论

近年来,随着介入治疗手段的增加和针对原发肿瘤的治疗方式多样化,特别是肿瘤免疫和靶向治疗时代的到来使得晚期恶性梗阻性黄疸患者的生存期得到明显的延长,生活质量也得到明显的改善^[6]。

对于影响恶性梗阻性黄疸治疗预后的相关因素分析目前临床上有许多报道,由于纳入的分析指标不尽相同,得出的结论亦有差别。万巍等^[7]对高位恶性梗阻性黄疸介入治疗后的因素分析中得出黄疸的梗阻类型、原发肿瘤的类型、血清白蛋白水平以及是否针对原发肿瘤进一步治疗是高位恶性梗阻性黄疸介入治疗预后的相关因素,然而与术前的 TBIL 水平、介入治疗的方式以及是否感染等无关。张学强等^[8]则认为术前并发感染、肝功能 Child-Pugh 分级是影响恶性梗阻性黄疸预后的高危因素,而胆管的梗阻部位、直接胆红素水平与预后无关。胡小四等^[9]认为肿瘤标记物糖类抗原 19-9、术后 TBIL 水平以及是否进一步全身化疗是影响患者生存的独立危险因素。本研究剔除了血清白蛋白水平和 TBIL 水平两个因素,血清白蛋白体现的是肝功能的损伤程度以及患者的营养状况,多与恶性肿瘤的预后不良相关^[10]。机械性梗阻引起的血清 TBIL 水平升高,一旦梗阻解除后胆红素水平可明显下降,甚至降至正常水平。

胆道粒子支架的通畅性是影响恶性梗阻性黄疸患者预后的重要因素之一。本研究是围绕恶性梗阻

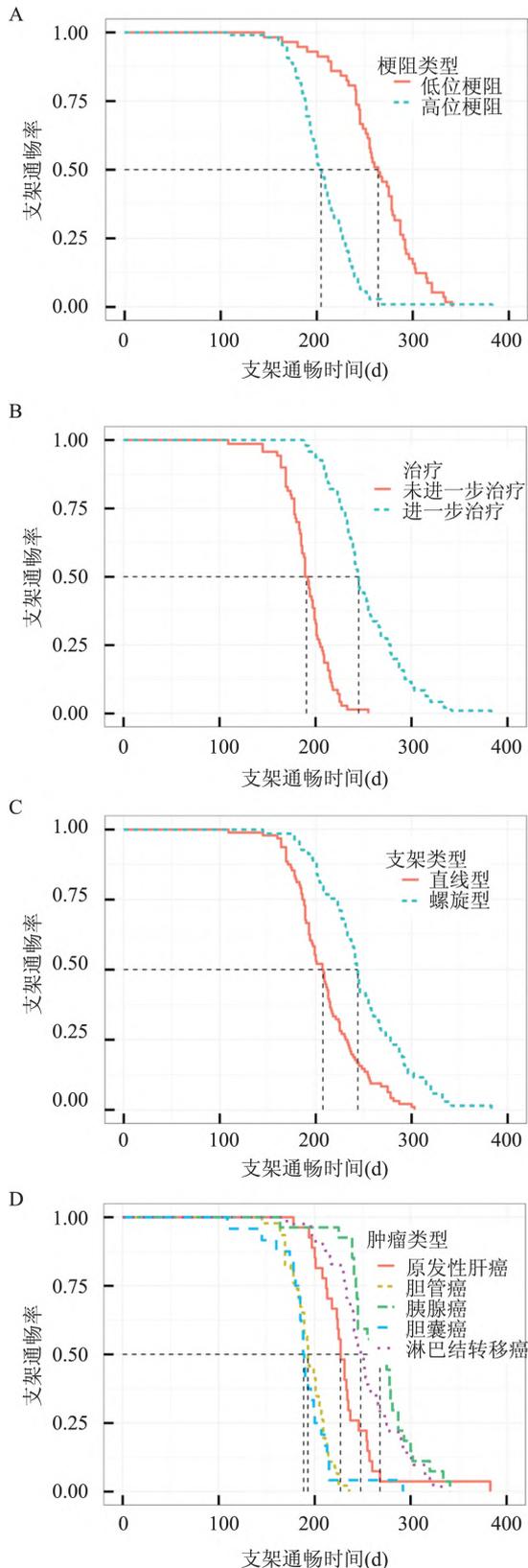


图3 影响恶性梗阻性黄疸粒子支架通畅时间的多因素分析曲线
 A: 不同梗阻部位患者的支架通畅时间曲线; B: 是否在术后针对原发性肿瘤进一步治疗的支架通畅时间曲线; C: 不同类型的粒子支架通畅时间曲线; D: 不同原发性肿瘤类型的支架通畅时间曲线

性黄疸患者粒子支架通畅时间,对相关因素进行分析。从单因素分析结果看,梗阻的类型、粒子支架的类型、原发性肿瘤类型、是否术后针对原发性肿瘤进一步治疗均与粒子支架的通畅时间密切相关,性别和年龄则无关。通过 COX 回归模型进行多因素分析显示,梗阻的类型、粒子支架类型、是否术后针对原发性肿瘤进一步治疗是影响支架通畅时间的独立因素。原发性肿瘤类型中的胰腺癌和肝门部淋巴结转移癌虽然在维持支架通畅时间方面有明显优势,但是经多因素分析显示差异无统计学意义,这一结论与刘长富等^[11]对单纯胆道支架再梗阻的多因素分析结论相似。胆道梗阻的部位已被学者证实为影响支架通畅的独立危险因素^[12]。实际上,肿瘤的组织学来源与胆道梗阻部位存在一定关联,间接影响患者预后,在本研究中,高位梗阻的患者多为胆管癌、胆囊癌、原发性肝癌,肿瘤大多数侵犯胆管,多支胆管互不畅通,支架植入后不能充分引流胆汁,同时肿瘤组织易向支架腔内生长期,引起支架腔再次堵塞,影响支架通畅时间,胰腺癌以及肝门部淋巴结转移癌引起的梗阻性黄疸多数属于外压型,维持支架通畅时间相对较长。胆道粒子支架植入术后针对原发性肿瘤进一步治疗已被居多学者证实可进一步延长支架的通畅时间,影响患者的预后^[7,13]。本组有 61 例患者根据肿瘤细胞组织学类型、生长方式、影像学表现等接受了进一步治疗,无论单因素还是多因素分析均提示可进一步延长支架通畅时间。放射性粒子联合金属支架治疗恶性梗阻性黄疸可明显提高支架的通畅时间^[3,14]。有研究^[15]表明,放射性粒子通过加速胆管癌细胞的凋亡抑制肿瘤细胞增殖。本研究采用了两种方式植入粒子条:一种是将粒子条固定于支架与胆管壁之间,一种是将粒子条塑形成螺旋状植入支架腔内,结果表明螺旋形粒子支架在维持支架通畅时间上更有优势,笔者认为因为同样长度的狭窄段螺旋型粒子条粒子数量比直型多,照射野面积大于直型粒子条,同时螺旋型粒子条穿刺通道较小,患者术中的耐受性和舒适度明显优于直型粒子条,并发症亦相对较少。

综上,本研究通过多因素分析得出梗阻部位、粒子支架的类型、是否进一步针对原发性肿瘤进一步治疗是影响支架通畅的独立因素。然而,本研究设计亦有一定缺陷,如支架两端与胆管成角会影响胆汁内引流的顺畅性,长时间会导致胆泥淤积,引起支架腔堵塞。

参考文献

- [1] Chandrashekhara S H, Gamanagatti S, Singh A, et al. Current status of percutaneous transhepatic biliary drainage in palliation of malignant obstructive jaundice: A review [J]. Indian J Palliat Care, 2016, 22(4): 378-87.
- [2] 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(3): 559-64.
- [3] Ma J, Luo J, Gu J, et al. Malignant obstructive jaundice treated with intraluminal placement of iodine-125 seed strands and metal stents: An analysis of long-term outcomes and prognostic features [J]. Brachytherapy, 2018, 17(4): 689-95.
- [4] Xu X, Li J, 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): 206-17.
- [5] 徐红豆, 周卫忠, 刘圣, 等. 经皮胆道支架联合¹²⁵I粒子条腔内植入治疗恶性梗阻性黄疸的疗效分析[J]. 介入放射学杂志, 2020, 29(1): 83-8.
- [6] 罗详冲, 李高峰. PD-1抑制剂卡瑞利珠单抗在晚期恶性肿瘤中的应用进展[J]. 解放军医学杂志, 2020, 45(6): 672-9.
- [7] 万巍, 许晨, 杨魏, 等. 高位恶性梗阻性黄疸介入治疗预后因素分析[J]. 介入放射学杂志, 2020, 29(5): 479-82.
- [8] 张学强, 翟仁友. 恶性梗阻性黄疸介入治疗短期预后的多因素分析[J]. 介入放射学杂志, 2009, 18(11): 846-9.
- [9] 胡小四, 庞青, 刘会春, 等. 经皮胆道支架联合导管载入式¹²⁵I粒子治疗局部进展期肝外胆管癌的疗效评价与预后因素分析[J]. 介入放射学杂志, 2019, 28(4): 369-75.
- [10] 钱相君, 许强, 姚明解, 等. 白蛋白与球蛋白比值对肝癌患者术后生存预后的影响[J]. 中华肝脏病杂志, 2018, 26(9): 670-5.
- [11] 刘长富, 郭志, 司同国, 等. 恶性梗阻性黄疸支架再梗阻的多因素分析[J]. 介入放射学杂志, 2009, 18(11): 850-2.
- [12] Miura S, Kanno A, Masamune A, et al. Risk factors for recurrent biliary obstruction following placement of self-expandable metallic stents in patients with malignant perihilar biliary stricture [J]. Endoscopy, 2016, 48(6): 536-45.
- [13] 张金星, 祖庆泉, 施海彬. 金属支架治疗胰腺癌合并梗阻性黄疸42例预后分析[J]. 介入放射学杂志, 2018, 27(4): 366-9.
- [14] Hasimu A, Gu J P, Ji W Z, 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(4): 583-93.
- [15] 杜小丽, 刘兆玉, 贺倩, 等. ¹²⁵I粒子对胆管细胞癌 HCCC-9810 细胞凋亡及 Livin 基因表达的影响[J]. 安徽医科大学学报, 2020, 55(11): 1714-7.

Analysis of factors affecting the patency time of the ¹²⁵I seeds stent in malignant obstructive jaundice

Peng Zhaohong, Zhang Dezhi, Shi Wanyin, Zhao Bensheng, Xiong Zhuang, Wang Mingquan, Song Wen, Tao Longxiang, Liu Bin, Zhang Shuai, Cheng Xiang
(Dept of Radiology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022)

Abstract Objective To investigate the risk factors affecting the patency time of the ¹²⁵I seeds stent in malignant obstructive jaundice. **Methods** A retrospective analysis of 113 patients with malignant obstructive jaundice underwent biliary tract ¹²⁵I seeds stent implantation. The gender, age, obstruction site, type of ¹²⁵I seeds stent, primary tumor type, and postoperative response to treatment of tumor were enrolled for analysis to evaluate the related risk factors affecting the patency time of the stent. **Results** Univariate analysis showed that the location of biliary obstruction, the type of ¹²⁵I seeds stent, the type of primary tumor, and the type of primary tumor were the main factors affecting the patency time of the stent ($P < 0.001$); Cox multivariate regression analysis showed biliary obstruction location, the type of ¹²⁵I seeds stent, and whether the primary tumor treated were independent factors that affected the patency time of the stent ($P < 0.001$). **Conclusion** Multi-factor analysis shows that the location of biliary obstruction, the type of ¹²⁵I seeds stent, and the primary tumor are independent risk factors that affect the patency of the stent for malignant obstructive jaundice, which shows important markers for evaluating the prognosis of patients treated with this method.

Key words malignant obstructive jaundice; biliary ¹²⁵I seeds stent; stent patency time; risk factors