

学校代码：10285

学 号：



同等学力人员硕士学位论文

(学术学位)



单纯胆道支架与胆道支架联合 ^{125}I 粒子治疗恶性
梗阻性黄疸的疗效差异

Difference of curative effect between single biliary stent and biliary stent
combined with ^{125}I seed in the treatment of malignant obstructive jaundice

研究生姓名	王学俊
指导教师姓名	倪才方
专业名称	影像医学与核医学
研究方向	肿瘤介入放射学
所在院部	苏州大学附属第一医院
论文提交日期	2019年9月

单纯胆道支架与胆道支架联合 ^{125}I 粒子治疗恶性梗阻性黄疸的疗效差异

中文摘要

目的:

探讨单纯胆道支架与胆道支架联合 ^{125}I 粒子治疗恶性梗阻性黄疸 (MOJ) 的疗效差异。

材料和方法:

回顾分析 2015 年 4 月~2017 年 12 月于盐城市第三人民医院接受介入治疗的 65 例 (男 37 例, 女 28 例, 平均年龄 48.7 岁) MOJ 患者的临床资料, 所有 MOJ 患者均先行经皮肝穿刺胆道引流术 (PTCD), 按照后续治疗方式的不同分为两组, 其中 30 例 (对照组) 接受单纯胆道支架植入治疗, 35 例 (观察组) 接受胆道支架联合 ^{125}I 粒子植入治疗。分别对两组患者的手术成功率、血清胆红素、T 淋巴细胞亚群分布、支架通畅率和生存率进行分析。

结果:

2 组患者均顺利完成手术, 手术成功率均为 100%, 术中、术后未出现出血、腹膜炎、胆瘘、放射性肠炎、支架粒子条移位等手术相关严重并发症。术后所有患者皮肤黄染、皮肤瘙痒逐渐缓解, 粪便颜色转黄。2 组患者术后各时间点总胆红素 (TBIL) 和直接胆红素 (DBIL) 均较术前显著下降 ($P < 0.05$)。术前、术后 1 周、术后 1 个月时, 2 组 TBIL 和 DBIL 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 术后 3 个月时, 对照组 TBIL 和 DBIL 较观察组升高 ($P < 0.05$)。观察组术后 1 周 CD4、CD4/CD8 较术前升高 ($P < 0.05$); 术后 1 周时, 观察组 CD4、CD4/CD8 较对照组升高 ($P < 0.05$)。术后 1、3 个月时, 2 组胆道支架通畅率差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 术后 6 个月时, 观察组胆道支架通畅率较对照组高 ($P < 0.05$)。随访时间 49 d~399 d, 对照组、观察组中位生存时间分别为 166 d (95%CI 138.0~194.0)、250 d (95%CI 178.6~321.4), 差异有统计学意义 ($\chi^2=8.067, P=0.005$)。

结论:

胆道支架联合 ^{125}I 粒子植入治疗 MOJ 是安全可行的，且在降低胆红素水平、提高细胞免疫功能、维持胆道支架通畅、延长患者生存期方面优于单纯胆道支架植入，值得临床推广。

【关键词】 恶性梗阻性黄疸；经皮肝穿刺胆道引流术；胆道支架； ^{125}I 粒子

作 者：王学俊

指导老师：倪才方

Difference of curative effect between single biliary stent and biliary stent combined with ^{125}I seed in the treatment of malignant obstructive jaundice

Abstract

Objective:

To explore the difference of curative effect between single biliary stent and biliary stent combined with ^{125}I seed in the treatment of malignant obstructive jaundice (MOJ).

Materials and method:

Totally 65 patients (male 37, female 28, average age 48.7) with MOJ treated with biliary stent implantation in our institution were collected between April 2015 to December 2017. All patients undergo percutaneous transhepatic cholangial drainage successfully, and were divided into observation group and control group according to whether combining with ^{125}I seed implantation or not. Operative successful rate, serum bilirubin, T lymphocytes subset distribution, stent patency, and survival rate between the two groups were compared.

Result:

All operations in the two groups were successful, with operative successful rate 100%, and without serious procedure-related complications such as bleeding, peritonitis, biliary fistula, radiation enteritis, stent and seed shifting, and so on. After the operation, xanthochromia and pruritus in all patients eased gradually, and stool color was yellowing. Total bilirubin (TBIL) and direct bilirubin (DBIL) at all time points in the two groups were decreased compare with those before operation ($P < 0.05$). At time points of before operation, 1 week after operation, and 1 month after operation, differences of TBIL and DBIL between the two groups were not statistically significant ($P > 0.05$); At 3 months after operation, TBIL and DBIL in the control group were higher than those in the observation group ($P < 0.05$). In the observation group, the CD4 and CD4/CD8 at 1 week after operation were higher than those before operation ($P < 0.05$). At 1 week after operation, the CD4 and CD4/CD8 in the observation group were higher than those in the control group ($P < 0.05$).

At time points of 1 month and 3 months after operation, differences of biliary stent patency between the two groups was not statistically significant ($P>0.05$). Biliary stent patency in the observation group at 6 months after operation were higher than that in the control group ($P<0.05$). Postoperative follow-up time was range 49 d to 399 d. The median survivals for the control group and observation group were 166 d (95%CI 138.0~194.0) and 250 d (95%CI 178.6~321.4), respectively, and the difference was statistically significant ($\chi^2=8.067$, $P=0.005$).

Conclusion:

Biliary stent combined with ^{125}I seed in the treatment of malignant obstructive jaundice is safe and feasible, and better than single biliary stent in decreasing bilirubin, improving cellular immune function, maintaining biliary stent patency, and prolonging lifetime, and worthy of clinical promotion.

Key words: malignant obstructive jaundice; percutaneous transhepatic cholangial drainage; biliary stent; ^{125}I seed;

Written by: Wang Xuejun

Supervised by: Ni Caifang

目 录

前 言.....	1
材料和方法.....	3
1. 临床资料.....	3
2. 治疗方法.....	3
3. 观察指标与标准.....	6
4. 统计学处理.....	6
结 果.....	8
1. 手术情况.....	8
2. 2 组患者术前、术后血清胆红素比较.....	8
3. 2 组患者术前、术后 T 淋巴细胞亚群比较.....	9
4. 2 组患者术后支架通畅率比较.....	9
5. 2 组患者术后生存率比较.....	10
讨 论.....	11
结 论.....	15
参考文献.....	16
文献综述.....	19
参考文献.....	24
中英文缩略词表.....	27
致 谢.....	28

前 言

恶性梗阻性黄疸（malignant obstructive jaundice, MOJ）主要为各种恶性肿瘤造成肝内外胆管阻塞引起的血清内胆红素升高，其病因与胆囊癌，胆管癌以及肝癌等关系密切^[1,2]。因胆汁无法进入消化系统以及胆道内压升高，梗阻性黄疸可引起患者出现多种病理生理紊乱，例如肝功能受损、神经系统受损、心血管系统损伤、免疫力下降、凝血障碍、内毒素血症、营养不良等，对患者的健康造成影响^[3]。

治疗MOJ最佳的方法是外科根治性切除术，但该病早期并无明显特征，多数病人在明确诊断时已无行根治手术指征，或因年龄、身体状况以及肿瘤多发转移等因素的影响，无法进行根治手术治疗，手术切除率仅15%~20%^[4,5]。对于不能手术切除的患者，既往多行胆肠吻合术以姑息性治疗MOJ，包括胆囊空肠Roux-en-Y吻合、胆囊空肠襻式吻合以及胆管空肠Roux-en-Y吻合等手术。胆管空肠Roux-en-Y吻合属于经典术式，与人体生理较符合，具有较好的引流效果，可在一定程度上改善患者的生活质量^[6]，但其不足之处在于手术创伤大、术后并发症发生率高，不利于患者预后^[7]。

随着微创治疗技术的不断发展，目前通过微创手段姑息性治疗MOJ成为首选，主要包括以下两种途径：1.经皮肝穿刺胆道引流（percutaneous transhepatic cholangial drainage, PTCD）途径，行经皮肝穿刺胆道造影，根据具体情况行支架植入或放置胆道外/内外引流管；2.经内镜逆行胆胰管造影（Endoscopic retrograde cholangio pancreatography, ERCP）途径，在内镜辅助下经胰胆管逆行造影，根据具体情况行内镜下支架植入或放置鼻胆管引流。胆道外、内外引流管及鼻胆管易造成容易使胆道发生感染，消化功能降低及营养不良等症状，通常不将其作为长期引流的措施。胆道支架植入术能快速、有效缓解MOJ，且胆汁引流符合生理走行，可以提高患者的生存质量，延长生存时间，并且为进一步的化疗、放疗等治疗提供条件。

由于肿瘤进展和胆道内皮细胞增生等原因，患者往往在较短时间内再次发生胆道阻塞^[8]。支架再狭窄已经成为限制胆道支架在MOJ治疗中进一步推广的主要因素，近年来，经PTCD途径行胆道支架联合¹²⁵I粒子植入正越来越多地应用于MOJ的治疗，其不仅能机械开通胆道，还可对肿瘤进行局部放射治疗，被认为在改善胆道通畅率和生存期方面具有重要意义^[9]。然而，以往研究主要关注胆道支架联合¹²⁵I粒子治疗MOJ

的安全性和有效性，关于单纯胆道支架和胆道支架联合¹²⁵I粒子的疗效差异少有报道。为此，本研究将接受经PTCD途径行胆道支架植入治疗的MOJ患者根据是否联合¹²⁵I粒子植入分为观察组和对照组，比较2组患者术后胆红素指标、T淋巴细胞亚群分布、支架通畅率及生存期。

材料和方法

1. 临床资料

收集我院介入科 2015 年 4 月至 2017 年 12 月收治的 MOJ 患者 65 例，其中男性 37 例，女性 28 例，年龄 39~79 岁，平均 (48.7±7.1) 岁，造影提示胆总管梗阻位于中上段 29 例，中下段 36 例。患者主要临床表现为皮肤及巩膜黄染、皮肤瘙痒、恶心呕吐等。纳入标准：①经病理、影像学、临床及实验室检验确诊为 MOJ；②血常规示血小板≥85×10⁹/L；③凝血酶原时间延长 3 s 以内，血清肌酐<115 μmol/L；④体力状况评分≤2 分，预计生存期超过 3 个月；⑤PTCD 术后血清总胆红素下降≥20%。排除标准：①原发肿瘤接受过放射治疗；②以往接受过胆道支架植入治疗；③感染无法控制或不能配合手术者。所有 MOJ 患者成功行 PTCD 术，进一步行胆道支架植入术；对照组仅接受单纯胆道支架植入治疗，观察组接受胆道支架联合 ¹²⁵I 粒子植入治疗。2 组患者性别、年龄、原发疾病分布具有可比性 ($P>0.05$)，(见表 1)。我院医学伦理委员会批准同意本研究，并取得 65 例患者书面知情同意。

表 1 2 组患者一般资料比较

组别	n	性别(男/女)	年龄(岁)	原发疾病 (n)			
				肝癌	胆囊癌	胆管癌	胰腺癌
对照组	30	18/12	49.9±7.3	8	5	11	6
观察组	35	19/16	47.6±6.8	11	4	13	7
<i>t/χ²</i> 值		0.215	1.314	0.446			
<i>P</i> 值		0.643	0.194	0.931			

2. 治疗方法

2.1 术前常规完善血常规、凝血功能、生化、心电图、腹部 CT 或 MRI 等相关检查(图 1A)；术前签署手术同意书及知情同意书，术前半小时予抗生素、止吐药物和吗啡应用；术中密切检测各项生命体征。

2.2 所有患者先行 PTCD 术（图 1B~E），在超声引导下，利多卡因局麻后，用 22G Chiba 针穿刺肝内胆管 2 级分支，交换 5F 导管鞘，用单弯导管越过十二指肠乳头，缓慢退行，边退边手推造影剂，明确十二指肠乳头是否被侵犯，测量胆管梗阻长度及直径，植入 ^{125}I 粒子的数量=梗阻段长度（mm）/4.5+2，需保证植入的 ^{125}I 粒子产生的辐射能够覆盖胆道病变段。测量结束后再次将单弯导管置入于十二指肠内造影，证实进入十二指肠后留置内外引流管。

2.3 引流 3 d~7 d 后造影复查胆管扩张情况，之后行胆道支架（美国 Bard 公司，直径 6 mm~10 mm，长度 40 mm~80 mm）植入术或胆道支架联合 ^{125}I 粒子（宁波君安科技有限公司生产，直径 0.8 mm，长度 4.5 mm，半衰期 59.6 d，有效辐射距离 1.7-2.0cm，粒子源表面活度 0.5-0.6 mci）植入术。观察组：经引流管（美国 Cook 公司）造影确认引流管位于胆管内，并了解胆道狭窄情况；经引流管引入泥鳅导丝（日本 Terumo 公司，0.035 inch）于十二指肠内；撤出引流管，交换 6 F 长鞘（日本 Terumo 公司），经长鞘引入泥鳅导丝和加长硬导丝（日本 Terumo 公司，0.035 inch）于十二指肠内；撤出鞘管，经泥鳅导丝重新将鞘管送至胆道狭窄下方；经加长硬导丝引入支架释放系统，准确定位后释放支架；将 ^{125}I 粒子封装至无菌塑料管内，制成粒子条经鞘管送至胆道狭窄段（图 1F）；经导丝重新送入引流管，选定合适位置成襻，体外固定引流管并连接三通、引流袋，术后 3 d~5 d 撤除引流管，弹簧圈栓塞针道（图 1G~H）。对照组：步骤与观察组相似，但仅植入胆道支架，不植入 ^{125}I 粒子条。所有患者术后均给予保肝、退黄、止血、抗感染等治疗。



图 1A



图 1B

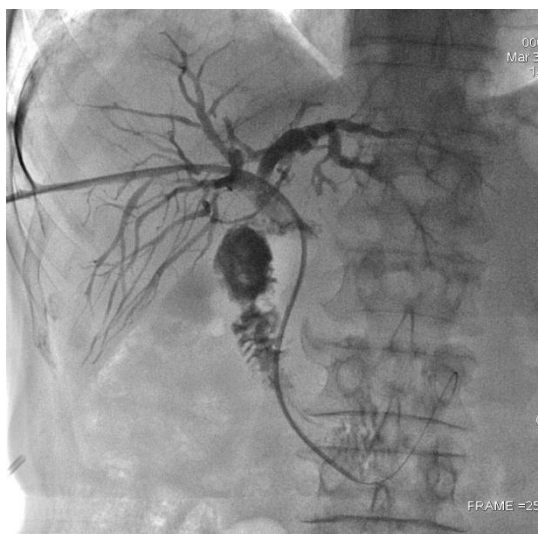


图 1C

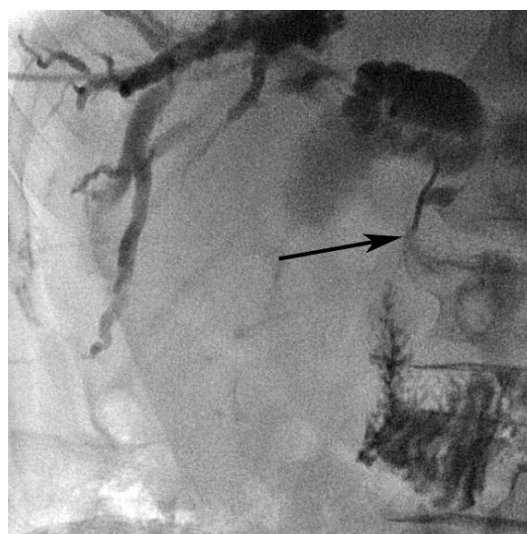


图 1D



图 1E

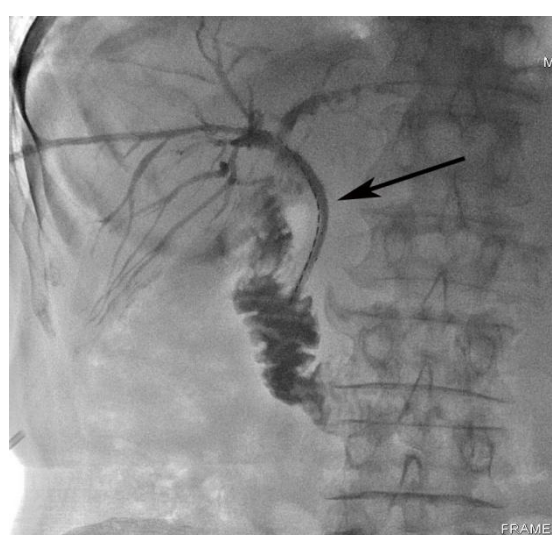


图 1F



图 1G



图 1H

图 1 男, 55 岁, 胆管癌伴梗阻性黄疸。A. 术前 CT 示肝内胆管及肝总管扩张明显 (箭); B. 经皮肝穿刺胆道造影示胆管梗阻 (箭); C. 导丝通过胆道狭窄段; D. 单弯导管边回撤边造影明确梗阻长度 (箭); E. 留置内外引流管引流; F. 植入胆道支架 (8 mm×60 mm), 支架旁植入¹²⁵I 粒子条 (15 枚粒子), 造影示胆道通畅 (箭); G. 撤除引流管后弹簧圈栓塞针道 (箭); H. 术后 CT 示胆道支架通畅, 粒子条无移位, 肝内胆管及肝总管管径恢复正常 (箭)

3. 观察指标与标准

术后观察记录患者皮肤黏膜黄染、皮肤瘙痒、大便颜色改变情况。术前 1 d 及术后 1 周、1 个月、3 个月检测患者胆红素指标。术前 1 d 及术后 1 周, 采用 FACS Calibur 流式细胞仪 (美国 Becton Dickinson 公司) 对患者外周血 T 淋巴细胞亚群进行检测。每个月对患者行腹部 CT 检查, 评估患者胆道支架通畅和粒子分布情况; 如患者出现黄疸加重、上腹部疼痛、发热、胆红素上升则及时住院诊疗。术后每个月通过电话或复诊方式对患者进行随访, 了解相关并发症及死亡时间。生存时间定义为患者支架植入至死亡的时间, 患者至随访截止仍存活或失访以删失数据表示。

4. 统计学处理

将数据纳入 SPSS 19.0 软件中分析, 计量资料以均数±标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示。2 组患者一般资料比较采用 χ^2 检验或独立样本 t 检验; 2 组间总胆红素 (total bilirubin,

TBIL)、直接胆红素 (direct bilirubin, DBIL)、CD3、CD4、CD8、CD4/CD8 比较采用独立样本 t 检验, 组内 TBIL、DBIL、CD3、CD4、CD8、CD4/CD8 比较采用配对样本 t 检验; 2 组患者支架通畅率比较采用 χ^2 检验; 使用 Kaplan-Meier 绘制患者生存曲线, 采用 Log rank 法对比两组生存率。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 手术情况

对照组和观察组患者均顺利完成胆道支架植入和胆道支架联合 ^{125}I 粒子植入，术后即刻造影示胆道通畅，手术成功率均为 100%，术中、术后未出现出血、腹膜炎、胆瘘、放射性肠炎、支架粒子条移位等手术相关严重并发症。术后 2 组患者皮肤黄染、皮肤瘙痒逐渐缓解，粪便颜色转黄。

2. 2 组患者术前、术后血清胆红素比较

2 组患者术后各时间点 TBIL 和 DBIL 水平均较术前显著下降，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。术前、术后 1 周、术后 1 个月时，2 组 TBIL 和 DBIL 水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$)；术后 3 个月时，对照组 TBIL 和 DBIL 水平较观察组升高，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2、3。

表 2 2 组患者手术前后总胆红素水平比较 ($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x} \pm s$)

组别	术前	术后 1 周	术后 1 个月	术后 3 个月
对照组	255.3±88.6	145.6±64.2*	46.8±26.7*	78.6±28.7*
观察组	267.9±97.5	149.7±59.6*	41.2±23.8*	46.4±21.0*
<i>t</i> 值	0.542	0.267	0.894	4.967
<i>P</i> 值	0.590	0.791	0.375	0.000

注：与术前比较，* $P < 0.05$

表 3 2 组患者手术前后直接胆红素水平比较 ($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x} \pm s$)

组别	术前	术后 1 周	术后 1 个月	术后 3 个月
对照组	165.3±58.8	86.4±39.1*	35.6±15.4*	56.4±24.2*
观察组	172.1±64.1	84.7±35.7*	31.9±17.2*	32.4±12.7*
<i>t</i> 值	0.443	0.183	0.907	4.876
<i>P</i> 值	0.659	0.855	0.368	0.000

注：与术前比较，* $P < 0.05$