

晚期恶性梗阻性黄疸的双介入治疗现状*

汪 建 综述 孙子雯^① 牛洪欣^{**①} 审校

(济南大学 山东省医学科学院医学与生命科学学院, 济南 250062)

【内容提要】 恶性梗阻性黄疸是胆管癌、胰腺癌及壶腹部恶性肿瘤侵及胆道系统而引起的胆汁排泄受阻,因缺乏有效的治疗方法,预后较差。近年来,随着科技和影像技术的迅速发展,经皮经肝胆管穿刺置管引流(percutaneous transhepatic cholangial drainage,PTCD)或胆道支架置入与放射性粒子植入相结合,腔内导管射频消融联合胆道支架置入等双介入治疗技术应用于恶性梗阻性黄疸的治疗,可解除胆道梗阻,缓解黄疸。本文对 PTCD 联合放射性粒子植入、胆道支架联合放射性粒子植入及腔内导管射频消融联合胆道支架置入技术的临床应用作一综述。

【关键词】 双介入治疗; 恶性梗阻性黄疸

文献标识:A 文章编号:1009-6604(2016)12-1143-04

doi:10.3969/j.issn.1009-6604.2016.12.021

Dual Interventional Therapy for Malignant Obstructive Jaundice Wang Jian*, Sun Ziwen, Niu Hongxin. * College of Medical and Life Science, Shandong Academy of Medical Sciences, University of Jinan, Jinan 250062, China

Corresponding author: Niu Hongxin, E-mail: sdblache@126.com

【Summary】 Malignant obstructive jaundice is the bile obstruction caused by the invasion of cholangiocarcinoma, pancreatic cancer or ampulla cancer. Due to lack of effective treatment, the prognosis is poor. In recent years, with the rapid development of medical technology and imaging technology, dual interventional treatment technology, such as percutaneous transhepatic cholangial drainage (PTCD) or biliary stenting combined with radioactive seed implantation, ablation catheter lumen combined with biliary stent implantation, is applied in the treatment of malignant obstructive jaundice. This article is the summary of the clinical application of PTCD combined with radioactive seed implantation, biliary stent combined with radioactive seed implantation and intraluminal catheter radiofrequency ablation combined with biliary stent implantation technique.

【Key Words】 Dual interventional treatment; Malignant obstructive jaundice

恶性梗阻性黄疸多是由胆管、胰腺及壶腹部恶性肿瘤侵及胆道系统而引起的胆汁排泄受阻。肝内大量胆汁淤积可引起严重的肝功能障碍、消化吸收功能减退,若梗阻时间较长,则出现凝血功能障碍、肝细胞受损、免疫功能等损害,如不及时解除梗阻,可危及患者生命。目前临床多采用外科手术、介入及经内镜治疗等办法解除胆道梗阻,但外科手术的切除率低,且术后并发症发生率及手术死亡率较高。传统的姑息性减黄措施主要为各种内、外引流术,如经皮经肝胆管穿刺置管引流(percutaneous transhepatic cholangial drainage,PTCD)、胆道内支架置入等。近年来,随着科技和影像技术的迅速发展,

出现了新的微创治疗技术,PTCD 或胆道支架置入与放射性粒子相结合、腔内导管射频消融联合胆道支架置入等双介入技术应用于恶性梗阻性黄疸的治疗,并取得了较好的疗效。本文对 PTCD 联合放射性粒子植入、胆道支架联合放射性粒子植入及腔内导管射频消融联合胆道支架置入技术的临床应用作一综述。

1 PTCD 联合放射性粒子治疗恶性梗阻性黄疸

PTCD 是引流胆汁最常用的方法之一,可有效解除梗阻,改善肝功能,并且成功率高,并发症发生率低^[1]。不足之处是外引流造成大量胆汁丢失,生理功能紊乱,易感染,而且需长期带引流袋,患者易

* 基金项目:山东省科技发展计划项目(2014GSF118182);山东省医学科学院医药卫生科技创新工程

** 通讯作者, E-mail: sdblache@126.com

① (山东省医学科学院附属医院微创外科, 济南 250031)

形成心理障碍,而且外引流仅能缓解梗阻症状,无法抑制肿瘤生长。近年来,¹²⁵I 粒子植入治疗因具有近距离放疗、组织损伤小、疗效好、半衰期长等优势,广泛应用于临床。放射性粒子植入体内后可持续发出低能量的 γ 射线,对肿瘤细胞产生杀伤作用,从而达到治疗目的。PTCD 联合¹²⁵I 粒子植入技术在治疗恶性梗阻性黄疸领域取得了良好的效果。

1.1 PTCD 外引流联合¹²⁵I 粒子经皮植入技术

PTCD 虽然可暂时起到胆道减压、缓解黄疸、改善肝功能的作用,改善晚期肿瘤患者的生存质量,但术后短时间内可再发梗阻性黄疸。¹²⁵I 粒子植入后可持续对肿瘤产生杀伤作用。赵晓阳等^[2]对 23 例晚期胰腺癌合并梗阻性黄疸行 PTCD 及胰腺癌病灶¹²⁵I 粒子植入术,术后 1 个月总胆红素下降幅度达 74.6%,直接胆红素下降幅度达 77.7%,疼痛缓解有效率为 84.2%,且在随访过程中未出现严重并发症。2 个月后 CT 复查,实体肿瘤 2 例完全缓解,12 例部分缓解,4 例无变化,5 例疾病进展。得出结论,PTCD 联合¹²⁵I 粒子植入治疗晚期胰腺癌合并梗阻性黄疸可在短时间内改善黄疸症状,控制肿瘤生长,是一种有效、值得推广的治疗方法。但经皮植入¹²⁵I 粒子联合 PTCD 治疗恶性梗阻性黄疸存在较多并发症:①因手术区域邻近胃肠道,可引起胃肠道反应;②粒子植入术中及术后可发生粒子脱落、移位;③随着瘤体缩小,¹²⁵I 粒子聚堆后可产生高剂量区,对周围正常组织产生损伤。因此,该方法在临床推广受到一定程度的限制。

1.2 PTCD 外引流联合¹²⁵I 粒子链技术

为了防止¹²⁵I 粒子移位及聚堆,将¹²⁵I 粒子制作成链,经 PTCD 引流管置入¹²⁵I 粒子链技术开始应用于临床。金一琦等^[3]经胆道外引流管向胆管狭窄病变处置入¹²⁵I 粒子链治疗 31 例恶性胆管狭窄,所有病例在生存期内均未再发生阻塞性黄疸,平均缓解时间及平均生存时间均为 5.4 月,且并发症少,认为对于肿瘤引起的胆管狭窄进行该腔内近距离放疗是有效和安全的。但直接经 PTCD 引流管置入¹²⁵I 粒子链,因无法固定而易发生脱出,使周围正常组织受到放射性损伤。陈斌等^[4]设计一种经皮经肝途径置入可携带放射性粒子的胆道引流导管,利用铸型加热拉管技术制作出三腔结构的导管(1 个管腔引流,2 个管腔为承载¹²⁵I 粒子通道),达到胆汁引流和胆道腔内放疗的双重效果。但该技术将引流管与¹²⁵I 粒子链形成一体,¹²⁵I 粒子链无法随着肿瘤体积及位置的变化而调整,达不到适形及可回收的目的。牛洪欣等^[5]提出 PTCD 联合¹²⁵I 简易可移动粒

子链共轴技术治疗恶性梗阻性黄疸,并将装置进一步改进成移动式¹²⁵I 粒子链共轴引流导管,形成了专利产品并应用于临床(专利号:ZL201410058873.8)。其将 PTCD 装置尾端改进成双腔通道,将胆汁引流通路与粒子链管道合为一体,粒子链可以在管腔内做同轴双向运动,便于在 DSA 下根据肿瘤的变化调整粒子链的位置,使其更贴近肿瘤,更具实用性;肿瘤消退、胆道再通后还可以连同粒子链一起拔除装置。当然,移动式¹²⁵I 粒子链共轴引流导管技术仍存在一定的缺陷:需长期携带引流管,给患者生活质量带来一定的影响;粒子链放射范围有限,对周围较大肿瘤(管壁肿瘤 > 1.5 cm)的治疗效果不佳;粒子链剂量变化不好控制,只能模糊计算;另外,因肝脏随呼吸而上下运动,粒子链容易发生移位。因此,仍需强调针对原发肿瘤进行综合治疗的重要性。

2 胆道支架及胆道支架联合放射性核素治疗恶性梗阻性黄疸

胆道支架的应用克服了外引流的缺点,近似生理性胆汁引流,不会引起水电解质紊乱。常用的治疗方式有经内镜引导胆道支架置入术、经皮经肝胆道穿刺引导支架置入术等。但金属支架没有抗肿瘤作用,肿瘤可通过网眼长入支架或是向支架两端生长,使支架再次阻塞,另外,支架无法取出,一般会作为异物永久性存在体内。腔内近距离放射治疗是治疗胆管癌的一种简便有效的手段,其原理是将放射性核素与胆道支架相结合置入胆道腔内病变处,通过释放高能射线来杀灭和抑制肿瘤细胞,达到引流胆汁及抑制肿瘤生长的双重效果。目前国内常见的放射性胆道支架包括利用放射性材料制作成的胆道支架、放射性粒子以胆道支架为载体形成“胆道支架捆绑式放射性粒子”、局部覆有放射膜的管腔支架。

2.1 放射性镍钛记忆合金胆道支架技术

随着对胆道支架选材上的深入研究,镍钛记忆合金胆道内支撑架以奇特的形状记忆效应、超弹性及优良的耐磨、耐腐蚀性、耐疲劳和良好的组织相容性等优点,在临床上得到广泛的应用。覃忠等^[6]报道镍钛形状记忆合金胆道内支架用于治疗 32 例梗阻性黄疸,结果显示,18 例血清总胆红素 4 周内下降至正常水平,9 例术后 3 个月内下降至正常水平。随访 5~36 个月,12 例存活。周毅等^[7]用中子轰击镍钛记忆合金胆道支架中的镍而放出射线,形成放射性镍钛记忆合金胆道支架,用于治疗 43 例晚期胆管梗阻患者,术后 1 周 11 例血总胆红素含量较术前

明显下降($P < 0.01$),术后 3 周 8 例血总胆红素降至正常。放射性镍钛形状记忆合金内支架不但能抑制胆泥形成,而且能较明显地抑制肿瘤细胞生长,较长时间地维持支架在病灶处的稳定支撑作用,更适用于胆管狭窄的治疗。但合金支架置入胆管两端的胆汁渗漏问题往往难以避免,置入时在局部需常规放置腹腔引流管。放射性镍钛合金胆道支架价格昂贵,需定期更换,会加重经济负担,临床应用受限。

2.2 胆道支架与放射性粒子相结合技术

随着放射性 ^{125}I 粒子在肿瘤治疗领域的广泛应用,近年来逐渐产生了 ^{125}I 粒子与胆道支架相结合用于恶性梗阻性黄疸的治疗。利用胆道支架为载体,在胆道支架上捆绑 ^{125}I 粒子、粒子链或粒子条,形成具有放射性的胆道支架。戴真煜等^[8]经 PTCD 管置入 2 根导丝,分别经导丝放入胆道支架和 ^{125}I 粒子条,使 ^{125}I 粒子条位于胆道支架与胆管壁肿瘤之间形成放射性联合支架,用于 28 例恶性梗阻性黄疸的治疗,术后 1 个月血清胆红素水平较术前明显下降($P < 0.01$);中位生存期为 4.7 月,平均生存期 5.7 月。结果显示,腔内近程放疗联合支架置入治疗恶性梗阻性黄疸短期是安全、有效的。李文会等^[9]报道 68 例恶性胆道梗阻经皮植入 ^{125}I 粒子条及支架治疗恶性胆道梗阻的安全性及疗效,术后 7、14 d 联合支架组的血清胆红素水平优于单纯支架组($P < 0.05$);联合支架组中位生存期为 215 d,单纯支架组为 123 d,差异有统计学意义($P < 0.05$)。得出结论,腔内近程放疗联合支架植入治疗恶性胆道梗阻的安全性及疗效明显优于单纯植入支架组。陈旭等^[10]设计了胆道内照射支架。该支架由一个外部和两个内部自膨式金属支架组成,将 ^{125}I 粒子置入 4 根由聚四氟乙烯膜缝制的粒子鞘内,并固定在外部金属支架。经导丝先置入携带 ^{125}I 粒子的外支架,然后再沿着同轴导丝置入内支架。并对 36 只实验犬胆总管内行照射支架置入术,术后 6 个月对犬胆管及其周围的正常脏器组织造成的损伤轻微,结果显示,实验犬胆总管内照射支架置入术可行性、安全性。国内多个研究^[11-15]表明, ^{125}I 粒子胆道支架在治疗恶性梗阻性黄疸方面,可使内引流保持通畅,抑制肿瘤生长,延长支架通畅时间,改善患者的生活质量。但 ^{125}I 粒子胆道支架仍存在诸多缺点:① ^{125}I 粒子胆道支架的剂量仍无法有效控制,粒子部位恒定且具有支架外撑的压力,局部胆管有穿孔、出血可能;②无法根据肿瘤体积的变化而适形变化;③ ^{125}I 粒子胆道支架置入手术步骤繁琐,过程复杂,一般不能回收,属于永久性异物;④ ^{125}I 粒子制成的

粒子条或链置于支架侧壁,可能影响支架与胆道壁的紧密相贴。

2.3 局部覆有放射膜的管腔支架的研制

沈阳等^[16]首先报道局部覆有放射膜的管腔支架研制。该支架以自膨式管腔支架为载体,支架外覆盖普通高分子膜及放射膜。相对于普通支架捆绑放射性粒子,具有以下特点:①放射支架表面平整光滑,与普通支架捆绑放射性粒子相比,置入管腔后会减少局部异物或疼痛感;②放射支架置入后“回收”非常方便;③放射支架表面的放射核素分布均匀,紧贴管腔表面,避免腔内照射“盲点”的存在;④放射支架脱落的风险低。但局部覆有放射膜的管腔支架术后剂量计算仍是首要问题,且费用高,制作过程复杂。

3 腔内导管射频消融联合胆道支架内引流技术

随着射频消融技术在肿瘤治疗方面的迅速发展,腔内导管射频消融技术已广泛应用于胆管肿瘤的腔内治疗。其原理是利用射频消融导管产生加热区,使胆管腔内肿瘤产生凝固坏死。Steel 等^[17]首次报道内镜引导下射频消融技术治疗 22 例晚期胆道肿瘤。吴军等^[18]利用胆道支架引流联合腔内射频消融治疗胆道恶性梗阻 18 例,均成功接受射频消融治疗,胆道引流成功率 100%,3、6、12 个月支架通畅率分别为 87%、64%、25%,6、12 个月生存率分别为 67%、50%,结果令人满意。腔内导管射频消融技术联合胆道支架引流的优点是解决了胆汁的引流,又对肿瘤进行了治疗。不足之处是无法持续地对肿瘤产生杀伤作用。

4 小结

总之,恶性梗阻性黄疸的微创治疗方法较多,应根据患者实际情况选择合适的微创方法,最好是在专业的多学科诊疗模式讨论下制定个体化的治疗方案,其最终目的是既解决梗阻症状,又能治疗肿瘤,提高患者的生活质量,延长生存时间。因微创治疗具有创伤小、并发症少、痛苦轻,恢复快的优点,尤其是上述一些最新的微创治疗技术,值得进一步研究、推广。

参考文献

- 1 Xing GS, Geng JC, Han XW, et al. Endobiliary brush cytology during percutaneous transhepatic cholangiodrainage in patients with obstructive jaundice. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2005, 4 (1): 98 - 103.

(上接第 1145 页)

- 2 赵晓阳,曹会存,李天晓,等.经皮肝穿胆道引流术联合¹²⁵I 粒子植入治疗晚期胰腺癌合并梗阻性黄疸.介入放射学杂志,2013,22(8):650-654.
- 3 金一琦,陈磊,沈利明,等.经引流管¹²⁵I 粒子植入治疗恶性胆管狭窄的初步经验.南京医科大学学报,2009,29(9):1320-1321.
- 4 陈斌,谢宗贵,毛延发,等.可携带¹²⁵I 粒子的胆道引流导管的研制报告.介入放射学杂志,2015,24(2):154-157.
- 5 牛洪欣,徐忠法.转移性肝癌的微创治疗策略.肝胆胰外科杂志,2014,26(3):258-261.
- 6 覃忠,黎乐群,彭民浩,等.镍钛形状记忆合金胆道内支架治疗梗阻性黄疸的临床应用.广西医科大学学报,2005,22(3):403-404.
- 7 周毅,宋一民,栾瑞,等.放射性镍钛合金内支架治疗晚期恶性胆管梗阻.中华肝胆外科杂志,2003,9(3):157-160.
- 8 戴真煜,姚立正,李文会,等.经皮胆道支架联合支架旁¹²⁵I 粒子条植入治疗恶性胆道梗阻.介入放射学杂志,2011,20(9):706-708.
- 9 李文会,罗剑钧,戴真煜,等.腔内近距离放疗联合及支架植入治疗恶性胆道梗阻.介入放射学杂志,2015,24(3):215-218.
- 10 陈旭,朱光宇,滕皋军,等.胆管内照射支架应用的实验研究.介入放射学杂志,2012,21(5):399-404.
- 11 Zhu HD,Guo JH,Zhu GY,et al. A novel biliary stentloaded with ¹²⁵I seeds in patients with malignant biliary obstruction: preliminary results versus a conventional biliary stent. J Hepatol,2012,56(5):1104-1111.
- 12 费圣贤,刘会春,孙喆,等.胆道支架联合¹²⁵I 粒子腔内治疗胆管癌恶性黄疸的疗效评价.中国肿瘤临床,2015,42(11):564-569.
- 13 Huang JY,Yang WZ,Jiang N,et al. Percutaneous implantation of ¹²⁵I seed-strip combined with biliary stent for the treatment of

malignant biliary obstruction: analysis of 38 cases. J Intervent Radiol,2014,23(7):633-636.

- 14 Yao HX,Chen GS,Ye GX,et al. Biliary stenting combined with ¹²⁵I seed implantation intracavitary irradiation for the treatment of malignant obstructive jaundice. J Intervent Radiol,2014,23(10):893-896.
- 15 Han CL,Ma YL,Ou SQ,et al. ¹²⁵I seed-strip combined with biliary stent implantation for malignant obstructive jaundice: clinical analysis of 22 cases. J Intervent Radiol,2015,24(2):141-145.
- 16 沈阳,刘爱国,米新,等.局部覆有放射膜的管腔支架研制.医疗装备,2011,24(1):1-3.
- 17 Steel AW,Postgate AJ,Khorsandi S,et al. Endoscopically applied radiofrequency ablation appears to be safe in the treatment of malignant biliary obstruction. Gastrointest Endosc,2011,73(1):149-153.
- 18 吴军,潘亚敏,王田田,等.胆道支架引流联合腔内射频消融治疗胆道恶性梗阻.第二军医大学学报,2013,34(3):257-260.

(收稿日期:2016-05-18)

(修回日期:2016-09-23)

(责任编辑:王惠群)

编者按:晚期恶性胆道梗阻的介入治疗,不仅缓解黄疸,对肿瘤本身亦有治疗作用,是近期胆道恶性肿瘤治疗的热点。观察指标重点不应在血清胆红素水平下降上,单纯 PTCD 胆道支架已经可以达到此目的,而应观察胆道恶性肿瘤是否得到有效控制,生存时间能否延长,也应注意粒子植入的并发症,其临床价值需遵循循证医学原则,以大宗病例、长期随访、对比研究来证实。