· 临床研究 ·

Implantation of Iodine-125 seed strand combined with biliary metallic stent in treatment of malignant hilar biliary obstruction

*ZHOU Chuanguo, ZHANG Yong, HUANG Qiang, WANG Jianfeng, GAO Kun**

(*Department of Interventional Medicine, Beijing Chao-yang Hospital, Capital Medical University, Beijing* 100020, *China*)

[**Abstract**] **Objective** To explore the effectiveness and safety of percutaneous biliary stenting combined with implantation of 125-iodine seed strand in treatment of unresectable malignant hilar biliary obstruction. **Methods** Totally 38 patients with unresectable malignant hilar biliary obstruction were enrolled and divided into 125-iodine group (n=18) and control group (n=20). Patients in 125-iodine group underwent percutaneous placement with self-expandable metallic stent (SEMS) combined with implantation of 125-iodine seed strand, while in control group underwent SEMS only. Patient's liver function, serum bilirubin and complications before and after treatment were observed, and biliary stent patency time and overall survival time were compared between 2 groups. **Results** The post-operation levels of total serin bilirubin, direct bilirubin, alkaline phosphatase, gamma-glutamyl peptidase, glutamic oxalacetic transaminase and glutamic pyruvic transaminase were significantly lower in than pre-operation (all $P<0.05$). The biliary stent patency time was (192.94±28.59) days in 125-iodine group and (121.40±15.39) days in control group. The difference of biliary stent patency rate was statistically significant between the 2 groups ($\chi^2=3.907$, $P=0.048$). The overall survival was (201.83±27.50) days in 125-iodine group and (142.25±15.46) days in control group. The was no significant difference of survival rate between the 2 groups ($\chi^2=2.760$, $P=0.097$). The common complications were cholangitis, asymptomatic amylase elevation, and a small amount of biliary tract bleeding. The incidence of complications were not different between the 2 groups (all $P>0.05$). **Conclusion** 125-iodine strand implantation combined with SEMS placement was safe and effective in treatment for unresectable malignant hilar biliary obstruction, which might prolong stent patency rate in these patients.

[**Key words**] Biliary obstruction; 125-iodine strand; Stents

DOI: 10.13929/j.1672-8475.201806027

^{125}I 粒子条联合胆道金属支架植入术治疗恶性肝门区胆管梗阻

周传国, 张 勇, 黄 强, 王剑锋, 高 堃*

(首都医科大学附属北京朝阳医院介入医学科, 北京 100020)

[**摘 要**] **目的** 探讨^{125}I粒子条联合胆道金属支架植入术治疗恶性肝门区胆管梗阻的有效性及安全性。**方法** 胆管梗阻患者 38 例, 分为粒子组(n=18)和对照组(n=20)。粒子组接受^{125}I放射性粒子条联合胆道金属支架植入术, 对照组接受单纯胆道金属支架植入术。观察治疗前后患者肝功能改善、血胆红素下降及手术相关并发症情况, 比较 2 组胆道支架通畅时间及患者总生存时间差异。**结果** 2 组术后 1 个月血清总胆红素、直接胆红素、碱性磷酸酶、谷氨酰转移酶、谷草转氨酶及谷丙转氨酶水平较术前均有显著性下降(P均<0.05)。粒子组与对照组支架通畅时间分别为(192.94±28.59)天

[**第一作者**] 周传国(1982—), 男, 安徽合肥人, 博士, 主治医师。研究方向: 肿瘤及血管介入治疗。E-mail: zhoucg3949_cn@sina.com

[**通信作者**] 高堃, 首都医科大学附属北京朝阳医院介入医学科, 100020。E-mail: gaokun2000cn@aliyun.com

[**收稿日期**] 2018-06-19 [**修回日期**] 2018-10-26

与(121.40±15.39)天。2 组支架通畅率比较差异有统计学意义($\chi^2=3.907$, $P=0.048$);生存时间分别为(201.83±27.50)天与(142.25±15.46)天。2 组生存率比较差异无统计学意义($\chi^2=2.760$, $P=0.097$)。并发症主要包括胆管炎、无症状淀粉酶升高、少量胆道出血等,2 组间差异均无统计学意义(P 均>0.05)。**结论** ^{125}I 粒子条联合胆道金属支架植入术治疗恶性肝门区胆管梗阻安全、有效,可显著提高支架通畅率。

[**关键词**] 胆管梗阻;^{125}I 粒子条;支架

[**中图分类号**] R735; R730.5 [**文献标识码**] A [**文章编号**] 1672-8475(2018)12-0717-05

恶性肝门区胆管梗阻多由肝门部胆管、胆囊、胰腺恶性肿瘤及其他部位恶性肿瘤继发肝脏转移等所致,外科手术切除率不高[1],总体预后差。经内镜下或经皮途径胆道引流术是首选治疗方法[2],但肿瘤向胆道支架网眼及支架两端浸润生长等因素可导致胆道支架再狭窄。目前针对肿瘤生长的局部治疗包括体外放疗、光动力治疗、射频消融治疗及植入胆道覆膜支架等[3-6]。肝门区胆管肿瘤体外放疗难以精确定位肿瘤,存在局部肠管放射性损伤风险[7];光动力治疗存在光敏感性及操作复杂等缺陷,限制了其临床应用;胆道射频消融的疗效目前尚存在争议,且存在胆道穿孔风险[8];胆道覆膜支架亦不能有效延长支架通畅时间[4]。近年来,^{125}I 粒子植入术已广泛用于临床治疗前列腺癌、肺癌、肝癌门静脉瘤栓等[9-11],并取得较满意的治疗效果,而用于肝门区胆管梗阻的报道相对较少[12-13]。本研究回顾性分析^{125}I 粒子条联合胆道金属支架植入术治疗肝门区恶性胆道梗阻的安全性与有效性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2016 年 1 月—2017 年 7 月于我院介入医学科接受治疗的 38 例肝门区恶性胆管梗阻患者,将其分为 2 组:粒子组(n=18),男 9 例,女 9 例,年龄 55～89 岁,平均 (74.7±10.6)岁,接受^{125}I 粒子条联合胆道金属支架植入术;对照组 (n=20),男 12 例,女 8 例,年龄42～91岁,平均(67.5±13.5)岁,接受单纯胆道金属支架植入术。本研究经首都医科大学附属北京朝阳医院伦理委员会批准。所有患者术前均签署知情同意书。

1.2 材料与方法 ^{125}I 密封籽源由北京智博高科生物技术有限公司生产,源芯为含有^{125}I 的金属银丝,包壳为激光密封的医用钛合金管,籽源长度(4.5±0.5)mm,直径 0.8 mm。^{125}I 核素半衰期60.1 天。^{125}I籽源活度为 0.5～0.6 mCi/枚。

对患者行经皮肝穿刺肝胆管引流术(percutaneous transhepatic biliary drainage, PTBD)。术后 2～4 周对照组单纯接受胆道金属支架植入术,粒子组接受^{125}I 粒子条联合胆道金属支架植入术。首先进行胆道造影,明确肝门区胆管梗阻 Bismuth 分型。采用双导丝技术选择进入十二指肠,之后经导丝引入 5F 长鞘,通过胆管狭窄段;沿另一导丝跨狭窄段释放胆管支架。制备^{125}I 粒子条,将其插入 5F 长鞘并推送至预定肿瘤位置。撤出 5F 长鞘,使^{125}I 粒子顺序排列于胆道支架外侧,于胆道支架上方留置 7.0～8.5F 引流管。术后经 DSA 透视或腹部 CT 验证植入^{125}I 粒子条的数量及准确位置(图 1)。

1.3 观测指标及随访 术后 1 个月评估患者血生化指标,之后每 3 个月随访 1 次,评估胆道支架通畅时间和患者生存时间。随访截至时间为 2018 年 5 月或患者死亡。

1.4 判断标准 胆道支架通畅时间:如患者死亡时血胆红素仍基本正常,则支架通畅时间为胆道支架植入术后至患者死亡时间;如患者存活且截止随访前血胆红素再次升高,则支架通畅时间为胆道支架植入术后至血胆红素再次升高时间;如患者存活且截止随访前

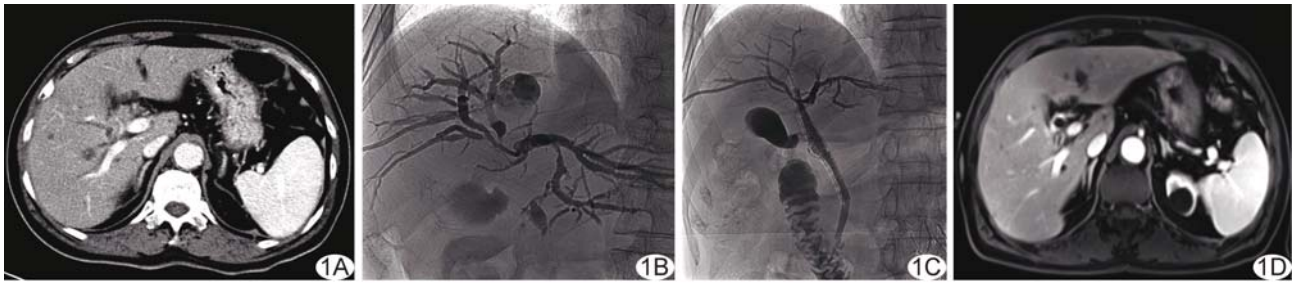


图 1 患者男,82 岁,肝门区胆管癌 A. 术前增强 CT 示肝门区胆管占位性病变,肝内胆管扩张; B. 胆道造影示肝门区胆管梗阻,Bismuth Ⅲa 型; C. 胆道造影示胆道支架联合^{125}I 粒子植入术后,于支架上方留置 8.5F 胆道引流管; D. 术后 1 个月复查腹部增强 MRI,肝门区肿瘤较术前明显缩小

血胆红素基本正常，则支架通畅时间为胆道支架植入术后至截止随访时间，同时胆道造影显示胆道支架基本通畅（残余狭窄率＜50％）。患者生存时间：胆道支架植入术后至患者死亡或至最后一次随访时间。

1.5 统计学分析　采用 SPSS 19.0 统计分析软件。服从正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示，采用独立样本 t 检验比较粒子组与对照组数据。组间计数资料比较采用 χ^2 检验。采用 *Kaplan-Meier* 法分析 2 组累积生存函数。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2 组患者性别、年龄、肿瘤类型、体力状况评分、Bismuth 梗阻分型及术前总胆红素（total bilirubin，TBIL）水平差异均无统计学意义（表 1）。

粒子组共植入 ^{125}I 粒子条 288 枚，每例患者植入 10～24 枚，平均（16.0±4.5）枚；共植入胆道支架 20 枚。对照组共植入胆道支架 23 枚。

2.1 生化指标　粒子组与对照组手术成功率均为 100％，术后临床症状均明显改善。2 组术后 1 个月血清 TBIL、直接胆红素（direct bilirubin，DBIL）、碱性磷酸酶（alkaline phosphatase，ALP）、谷氨酰转移酶（glutamyl transferase，GGT）、谷草转氨酶（aspartate aminotransferase，AST）及谷丙转氨酶水平（alanine transaminase，ALT）较术前均有显著下降（P 均＜0.05；表 2）。

2.2 胆道支架通畅时间及患者生存时间　随访至 2018 年 5 月，粒子组存活 3 例，死亡 15 例，其中 9 例死亡时血胆红素尚正常，死亡原因包括肿瘤广泛转移 4 例、心源性猝死 2 例、脑外伤 1 例，其他原因 2 例；对照组存活 1 例，死亡 19 例。粒子组胆道支架通畅时间（192.94±28.58）天，患者生存时间（201.83±27.50）天；对照组胆道支架通畅时间（121.40±15.39）天，患者生存时间（142.25±15.46）天。2 组患者胆道支架通畅率比较差异有统计学意义（$\chi^2=3.907$，$P=0.048$），2 组患者生存率比较差异无统计学意义（$\chi^2=2.760$，$P=0.097$，图 2）。

2.3 并发症　粒子组及对照组术后最常见并发症包括胆管炎、无症状淀粉酶升高、少量胆道出血等，经临床对症处理后均可恢复；无胆道及消化道大出血、消化道溃疡穿孔、粒子丢失等并发症发生；2 组间并发症发生情况差异无统计学意义（P 均＞0.05，表 3）。

表 1　粒子组与对照组患者临床特征及指标比较

组别	男/女（例）	年龄（岁）	肿瘤类型（例）				
			胰腺癌	肝门区胆管癌	胆囊癌	十二指肠壶腹癌	转移癌
粒子组（n=18）	9/9	74.7±10.6	6	6	1	2	3
对照组（n=20）	12/8	67.5±13.5	8	5	2	2	3
χ^2/t 值	0.383	1.819	0.181	0.320	0.263	0.012	0.020
P 值	0.745	0.077	0.745	0.724	1.000	1.000	1.000

组别	体力状况评分（例）		Bismuth 分型（例）		术前 TBIL（μmol/L）
	＞70～90 分	50～70 分	Ⅰ～Ⅱ型	Ⅲ～Ⅳ型	
粒子组（n=18）	15	3	14	4	180.48±141.22
对照组（n=20）	16	4	17	3	194.76±124.70
χ^2/t 值	0.070		0.329		0.330
P 值	0.791		0.566		0.743

表 2　手术前后生化指标比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	TBIL（μmol/L）	DBIL（μmol/L）	GGT（U/L）	ALP（U/L）	AST（U/L）	ALT（U/L）
粒子组（n=18）						
术前	180.48±141.22	150.58±114.03	762.61±670.10	584.00±363.04	124.61±91.13	119.00±106.93
术后 1 个月	44.79±56.62	34.13±47.35	203.67±242.61	212.11±138.76	47.17±69.70	25.61±18.83
t 值	3.784	4.002	3.327	4.060	2.864	3.649
P 值	0.001	0.001	0.003	0.001	0.007	0.002
对照组（n=20）						
术前	194.76±124.70	167.34±115.18	750.25±716.26	592.75±404.76	117.40±79.68	113.60±99.42
术后 1 个月	48.64±43.35	33.33±34.48	248.90±216.00	253.10±157.60	56.30±72.33	33.75±26.34
t 值	4.913	4.985	2.997	3.497	2.539	3.472
P 值	＜0.001	＜0.001	0.007	0.002	0.015	0.002

3　讨论

肝门部胆管癌手术切除率仅为 10%～20%[1]，且根治性切除术后复发率高达 50%～70%[14]。肝门区胆管梗阻患者一般情况较差，临床多采用介入微创治疗来解除胆管梗阻情况。目前针对胆管肿瘤的局部治疗方法如体外放疗、光动力治疗、射频消融治疗及胆道覆膜支架等[3-6,15]均存在一定局限性。2002 年我国临床引进 ^{125}I 粒子，现已将其用于治疗多种原发性肿瘤和转移瘤[9-11]。

胆道支架植入多与 ^{125}I、^{103}Pb 和 ^{192}Ir 等联合应用，其中以 ^{125}I 粒子最为常用。^{125}I 密封籽源植入人体组织后，利用从源芯 ^{125}I 核素释放 27～35 keV 的 γ 射线，可持续长时间低剂量照射肿瘤组织，不间断杀伤肿瘤细胞，使肿瘤细胞失去繁殖能力，达到治疗恶性肿瘤的目的。由于 ^{125}I 核素释放 γ 射线能量较低，其在组织中只有 17 mm 的有效距离，故对周围正常组织辐射剂量低，有利于正常组织创伤修复，对周围重要的器官损伤小，临床防护更安全。采取合理的屏蔽防护、距离防护和时间防护，^{125}I 密封籽源植入治疗对医务人员及家属所造成的辐射损伤均远低于国家防护标准[16]。

研究[12-13,17]显示，胆道支架与 ^{125}I 粒子联合应用治疗肝门区胆管癌疗效较满意。施东华等[18]回顾性分析 49 例不能手术切除的肝门区胆管癌患者，对其中 21 例行经皮胆道支架联合近距内放疗，28 例行单纯胆道引流或金属裸支架植入，结果显示，联合治疗组黄疸复发时间与中位生存时间分别为 344 天和 387 天，较单纯胆道引流或金属裸支架植入患者的黄疸复发时间（193 天）与中位生存时间（256 天）延长（P 均＜0.05）；联合治疗组并发症主要包括胆管炎、胆瘘、胆道出血等，无手术相关死亡，与对照组差异无统计学意义。潘洪涛等[13]研究显示，对于肝门区胆管梗阻患者，胆道支架联合 ^{125}I 粒子植入比单纯胆道支架植入更能显著延长患者生存时间。本研究显示，胆道支架联合 ^{125}I 粒子条植入与单纯支架植入均可显著改善肝门区胆管梗阻患者肝功能生化指标；且粒子组较对照组可显著提高支架通畅率（P=0.048）；手术相关并发症主要包括胆管炎、无症状淀粉酶升高、少量胆道出血等，粒子组与对照组比较差异无统计学意义（P 均＞0.05），与既往研究[17-18]结果一致。

表 3　粒子组与对照组术后并发症比较[例（%）]

组别	胆管炎	无症状淀粉酶升高	少量胆道出血	粒子条移位
粒子组（n=18）	2(11.11)	3(16.67)	2(11.11)	2(11.11)
对照组（n=20）	3(15.00)	2(10.00)	1(5.00)	—
χ^2 值	0.125	0.368	0.487	—
P 值	1.000	0.653	0.595	—

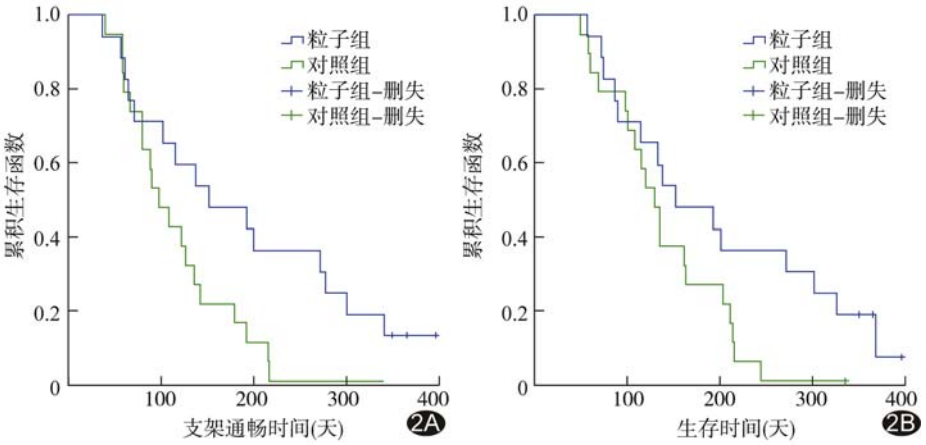


图 2　粒子组与对照组胆道支架通畅时间（A）及生存时间（B）比较

胆道支架联合 ^{125}I 粒子植入治疗肝门区胆管梗阻的局限性：①胆道内 ^{125}I 放射性粒子植入尚无统一的治疗计划系统；②选择 ^{125}I 粒子活度、确定粒子数量及粒子排列方式多取决于临床医师的经验；③仍需警惕 ^{125}I 放射性粒子植入治疗的少见严重并发症，如放射性粒子移位、丢失，消化道溃疡穿孔以及消化道大出血等。

总之，胆道支架联合 ^{125}I 粒子植入治疗肝门区胆管梗阻安全、有效，可显著提高支架通畅率。

[参考文献]

[1] Isayama H, Tsujino T, Nakai Y, et al. Clinical benefit of radiation therapy and metallic stenting for unresectable hilar cholangiocarcinoma. World J Gastroenterol, 2012, 18(19): 2364-2370.

[2] Dumonceau JM, Tringali A, Blero D, et al. Biliary stenting: indications, choice of stents and results: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) clinical guidelin. Endoscopy, 2012, 44(3): 277-298.

[3] Mizandari M, Pai M, Xi F, et al. Percutaneous intraductal radiofrequency ablation is a safe treatment for malignant biliary obstruction: Feasibility and early results. Cardiovasc Intervent

Radiol, 2013, 36(3): 814-819.
[4] Kullman E, Frozanpor F, Soderlund C, et al. Covered versus uncovered self-expandable nitinol stents in the palliative treatment of malignant distal biliary obstruction: Results from a randomized, multicenter study. Gastrointest Endosc, 2010, 72(5): 915-923.
[5] Ortner ME, Caca K, Berr F, et al. Successful photodynamic therapy for nonresectable cholangiocarcinoma: A randomized prospective study. Gastroenterology, 2003, 125(5): 1355-1363.
[6] Bowling TE, Galbraith SM, Hatfield AR, et al. A retrospective comparison of endoscopic stenting alone with stenting and radiotherapy in non-resectable cholangiocarcinoma. Gut, 1996, 39(6): 852-855.
[7] 王万伟, 于长华, 周传文. 恶性梗阻性黄疸胆道支架置入术后三维适形放疗临床研究. 实用医学杂志, 2008, 24(21): 3734-3735.
[8] Zhou C, Wei B, Gao K, et al. Biliary tract perforation following percutaneous endobiliary radiofrequency ablation: A report of two cases. Oncol Lett, 2016, 11(6): 3813-3816.
[9] 黄文薮, 蔡明岳, 曾昭吝, 等. TACE 联合^{125}I 放射性粒子植入治疗肝细胞癌门静脉癌栓. 介入放射学杂志, 2015, 24(6): 488-493.
[10] Langley SEM, Uribe J, Uribe-lewis S, et al. Comparative analysis of clinical outcomes and procedural costs between the conventional two-stage technique and 4d brachytherapy for early prostate cancer. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2018, 30(1): 57-64.
[11] Huo X, Wang H, Yang J, et al. Effectiveness and safety of CT-guided (125)I seed brachytherapy for postoperative locoregional recurrence in patients with non-small cell lung cancer. Brachytherapy, 2016, 15(3): 370-380.
[12] Lu J, Guo JH, Zhu HD, et al. Palliative treatment with radiation-emitting metallic stents in unresectable Bismuth type Ⅲ or Ⅳ hilar cholangiocarcinoma. ESMO Open, 2017, 2(4): e000242.
[13] 潘洪涛, 刘会春, 费圣贤, 等. 胆道支架联合^{125}I 粒子腔内照射治疗肝门胆管癌的临床疗效. 中华放射学杂志, 2016, 50(5): 393-396.
[14] Kobayashi A, Miwa S, Nakata T, et al. Disease recurrence patterns after R0 resection of hilar cholangiocarcinoma. Br J Surg, 2010, 97(1): 56-64.
[15] 王剑锋, 周传国, 高堃, 等. 经皮经肝途径胆管内射频消融术治疗恶性梗阻性黄疸的可行性和安全性. 中国介入影像与治疗学, 2015, 12(3): 135-138.
[16] 王忠敏, 黄钢, 陈克敏, 等. 放射性粒子组织间植入治疗技术指南的建议. 介入放射学杂志, 2009, 18(9): 641-644.
[17] 卓水清, 陈林, 张福君, 等. ^{125}I 放射性粒子植入术后患者周围辐射剂量的监测. 癌症, 2007, 26(6): 666-668.
[18] 施东华, 翟博, 沈加林. 经皮胆道支架联合近距内放疗治疗不能手术切除的肝门胆管癌. 介入放射学杂志, 2017, 26(3): 243-248.

2018 版中国科技期刊引证报告相关数据
——《中国介入影像与治疗学》

由中国科学技术信息研究所主持的“2017 中国科技论文统计结果发布会”于 2018 年 11 月 1 日在北京国际会议中心举行。《中国介入影像与治疗学》杂志在《2018 版中国科技期刊引证报告》(核心版)的相关数据为：

1 文献来源量：173 篇；
2 基金论文比：0.38；
3 总被引频次：766；
4 影响因子：0.699；
5 学科扩散指标：10.24；
6 学科影响指标：0.81；
7 综合评价总分：36.30。