

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2016.12.023

文章编号: 1005-8982(2016)12-0107-05

经内镜逆行性胰胆管造影术引导下腔内射频消融联合内支架置入治疗恶性胆管肿瘤合并梗阻的疗效及预后分析

张钢¹, 李芸², 谢朝波¹

(1.山东省交通医院 肝胆内镜外科, 山东 济南 250031; 2.山东省军区门诊部 内科, 山东 济南 250099)

摘要: **目的** 探讨经内镜逆行性胰胆管造影术引导下腔内射频消融联合内支架置入治疗恶性胆管肿瘤合并梗阻的疗效及预后状况, 为临床治疗提供依据。 **方法** 收集 89 例符合纳入标准的恶性胆管肿瘤合并梗阻患者, 按治疗方案分为对照组($n=42$)和观察组($n=47$)。对照组给予单独经内镜逆行性胰胆管造影术引导下内支架置入治疗, 观察组给予经内镜逆行性胰胆管造影术引导下射频消融联合内支架置入治疗。观察比较两组患者手术状况、肝功能指标、黄疸有效缓解率、随访状况及并发症发生状况。 **结果** 两组患者均顺利完成手术治疗。观察组手术时间显著长于对照组, (96.4 ± 32.6) vs (34.8 ± 12.9)min, 差异具有显著统计学意义($P < 0.05$)。置入胆道金属支架 47 例; 肝门部胆管梗阻左、右肝管金属支架和塑料支架联合置入 6 例, 双塑料支架 36 例。其中胆管低位梗阻者同时置入胆道金属支架和胰管支架者 19 例。术后 1 周, 观察组血清总胆红素、 γ 谷氨酰转氨酶和碱性磷酸酶水平均显著低于对照组, (74.4 ± 22.9) vs (109.2 ± 28.7) $\mu\text{mol/L}$, (297.6 ± 76.8) vs (387.4 ± 89.3) u/L, (203.4 ± 72.6) vs (278.7 ± 84.3) u/L; 黄疸有效缓解率显著高于对照组, 97.9% vs 81.0%, 差异均具有统计学意义(P 均 < 0.05)。观察组胆道通畅时间和生存时间均显著长于对照组, (9.7 ± 2.1) vs (6.1 ± 1.7) 个月, (16.9 ± 4.2) vs (10.6 ± 3.7) 个月; 12 个月存活率显著高于对照组, 55.3% vs 28.6%, 差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者均未发生严重并发症, 观察组与对照组并发症发生率差异无统计学意义, 21.2% vs 16.7% ($P > 0.05$)。 **结论** 经内镜逆行性胰胆管造影术引导下射频消融联合内支架置入治疗恶性胆管肿瘤合并梗阻, 手术简单可行, 可以有效缓解黄疸并改善肝功能指标, 延长胆道通畅和患者生存时间, 值得临床上值得进一步研究和推广应用。

关键词: 经内镜逆行性胰胆管造影术; 射频消融; 内支架; 胆道肿瘤; 梗阻

中图分类号: R735.8

文献标识码: B

Curative efficacy and prognosis of radiofrequency ablation in combination with stent placement guided by endoscopic retrograde cholangio-pancreatography in patients of bile duct cancer complicated with obstruction

Kai Zhang¹, Yun Li², Zhao-bo Xie¹

(1. Endoscopic Surgery, Shandong Traffic Hospital, Jinan, Shandong 250031, China;

2. Department of Internal Medicine, Outpatient Department of Shandong Provincial Military Command, Jinan, Shandong 250099, China)

Abstract: **Objective** To investigate the curative efficacy and prognosis of radiofrequency ablation in combination with stent placement guided by endoscopic retrograde cholangio-pancreatography in patients of bile duct cancer complicated with obstruction. **Methods** According to therapeutic schemes, 89 cases of bile duct cancer complicated

收稿日期: 2015-12-07

with obstruction were divided into two groups. The control group (CG) was treated with stent placement guided by endoscopic retrograde cholangio-pancreatography while the observation group (OG) was treated with radiofrequency ablation in combination with stent placement guided by endoscopic retrograde cholangio-pancreatography. The surgical status, liver function index, jaundice remission rate, follow-up results and postoperative complications were observed and compared. **Results** Two groups were all received success surgery. The length of surgery was significantly longer in OG than in CG [(96.4 ± 32.6) vs (34.8 ± 12.9) min, $P < 0.05$]. One week after surgery, levels of serum total bilirubin, gamma-glutamyl transferase (GGT) and alkaline phosphatase (ALP) were all significantly lower in OG than in CG [(74.4 ± 22.9) vs (109.2 ± 28.7) μmol/L, (297.6 ± 76.8) vs (387.4 ± 89.3) U/L, (203.4 ± 72.6) vs (278.7 ± 84.3) U/L, $P < 0.05$]. The jaundice remission rate of OG was significantly higher than that of CG (97.9% vs 81.0%, $P < 0.05$). The patency time of biliary tract and survival time in OG were both longer than those in CG [(9.7 ± 2.1) vs (6.1 ± 1.7) months, (16.9 ± 4.2) vs (10.6 ± 3.7) months, $P < 0.05$]. The survival rate of 12 months of OG was higher than that of CG (55.3% vs 28.6%, $P < 0.05$). Both two groups had no serious postoperative complication. The complications rates of 2 groups had no significant difference (21.2% vs 16.7%, $P > 0.05$). **Conclusions** Radiofrequency ablation in combination with stent placement guided by endoscopic retrograde cholangio-pancreatography in patients of bile duct cancer complicated with obstruction can increase jaundice remission rate, patency time of biliary tract and survival time.

Keywords: endoscopic retrograde cholangio-pancreatography; radiofrequency ablation; stent placement; bile duct cancer; obstruction

胆管肿瘤恶性程度较高、病情发展迅速,并进一步引起胆道梗阻,因此,恶性胆管肿瘤合并梗阻在临床上较为常见^[1]。目前,临床上针对早期胆管癌主要采用手术切除治疗且疗效较好。然而,胆管癌早期诊断十分困难,待到临床发现时往往已经处于中晚期,手术治疗效果不理想^[2]。穿刺引流和支架置入等姑息性治疗方案成为中晚期胆管癌治疗的主流方案,尽管缓解了胆管梗阻,却无法抑制肿瘤生长,导致术后肿瘤侵犯并再次堵塞胆管^[3]。如何抑制胆管肿瘤生长以延长胆道通畅时间和延缓病情发展,成为临床医生关注的焦点问题之一。近年来,射频消融(radiofrequency ablation, RFA)在食管癌、肝癌等实体肿瘤治疗中逐渐应用并取得较好疗效,但在胆管癌中应用较少^[4]。经内镜逆行性胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangio-pancreatography, ERCP)创伤小、患者生活质量高,该技术逐渐成为胆管癌姑息性内引流术的主要手段,在临床上备受关注^[5]。本研究采用 ERCP 引导下胆管腔内射频消融联合内支架置入术治疗恶性胆道肿瘤合并梗阻取得较好疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2012 年 1 月 -2014 年 10 月山东省交通医院收治的恶性胆管肿瘤合并梗阻患者 89 例。所有患者均经临床检查、计算机体层摄影、磁共振成像证实为胆管肿瘤。入选标准:①患者年龄均 18 ~ 85 岁;②

所有患者均不能进行或者不愿接受手术治疗;血清总胆红素 $>35 \mu\text{mol/L}$; Karnofsky 评分 >30 分。排除标准:①患者年龄 <18 岁,或者 >85 岁;②患者有 ERCP 禁忌证;③患者有凝血功能障碍;④患者有心、肺、脑和肾等严重器官功能障碍综合征。按照治疗方式分为对照组 42 例与观察组 49 例,对照组给予 ERCP 引导下支架置入治疗,观察组给予 ERCP 引导下腔内 RFA 联合支架置入治疗。对照组男性 20 例,女性 22 例;年龄 51 ~ 82 岁,平均 (64.3 ± 13.7) 岁。肝门部胆管癌 8 例,胆总管下段癌 20 例,壶腹癌 14 例。狭窄长度 1.6 ~ 7.3 cm,平均 (3.1 ± 1.4) cm。术前血清总胆红素 68.4 ~ 487.7 μmol/L,平均 (184.4 ± 42.3) μmol/L;观察组男性 23 例,女性 24 例,年龄 53 ~ 83 岁,平均 (65.0 ± 14.8) 岁。肝门部胆管癌 10 例,胆总管下段癌 19 例,壶腹癌 18 例。狭窄长度 1.5 ~ 7.5 cm,平均 (3.2 ± 1.6) cm。术前血清总胆红素 69.8 ~ 478.3 μmol/L,平均 (187.3 ± 49.6) μmol/L。两组患者在性别、年龄、胆管癌部位、梗阻及胆红素水平等基本资料方面比较大体一致 ($P > 0.05$),具有可比性。其中,肝门部胆管肿瘤患者经 MRCP 诊断均为 Bismuth I ~ III b 型。

1.2 研究方法

1.2.1 器械材料 OlympusTJF-260V 十二指肠镜、切开刀、造影与扩张导管、导丝及取石球囊等附件(日本 OLYMPUS 公司),射频发生器(美国 Angiodynamics 公司,型号 RITA 1500X)、双极探头射频电极(英国 Emcision 公司,可产生局部凝固坏死灶)及

南京微创胆道金属支架、Boston 一体式侧翼塑料支架等。

1.2.2 治疗方法 观察组采用 ERCP 引导下射频消融联合内支架置入手术:对患者实施全身麻醉,在十二指肠镜直视下经十二指肠乳头导丝引导切开刀插入胆总管,注入造影剂透视显示肿瘤与胆道狭窄的部位和长度,留置导丝,乳头做小切开,循导丝 8.5 F 扩张导管扩张狭窄段后置入射频导管。然后,设置输出时间 2 min,功率 10 W,透视定位下,在肿瘤和狭窄部位进行射频消融,对于长度 >2.5 cm 的狭窄则分段消融。使用取石球囊清理坏死组织并评价消除肿瘤效果。肝外胆管肿瘤均置入自膨式金属内支架,狭窄段即时膨胀内径为 6 ~ 8 mm;肝门部胆管肿瘤左右肝管分别置入金属支架、塑料支架或双塑料支架。

对照组采用 ERCP 引导下内支架置入手术:患者实施 ERCP 后并不进行射频消融抑制肿瘤治疗,直接按传统操作置入金属内支架或塑料支架。对于难以置管的患者,先用扩张导管扩张后再置入支架。置入金属支架者狭窄段即时膨胀内径为 3 ~ 7 mm。

两组患者在 ERCP 确定狭窄段位于壶腹段并胰管扩张时,均置入胰管支架。

1.2.3 疗效评价及观察指标 术后 1 周,患者血清总胆红素水平较治疗前降低 50% 以上为黄疸有效缓解。观察并记录两组患者手术状况,检测两组患者

术后 1 周血清总胆红素、肝功能指标,包括 γ 谷氨酰转移酶(γ -glutamyl transferase, GGT)和碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)。观察并记录两组患者 3 周内并发症发生状况。患者出院后每月进行定期随访,记录患者胆道通畅、生存时间及生存率并进行比较。

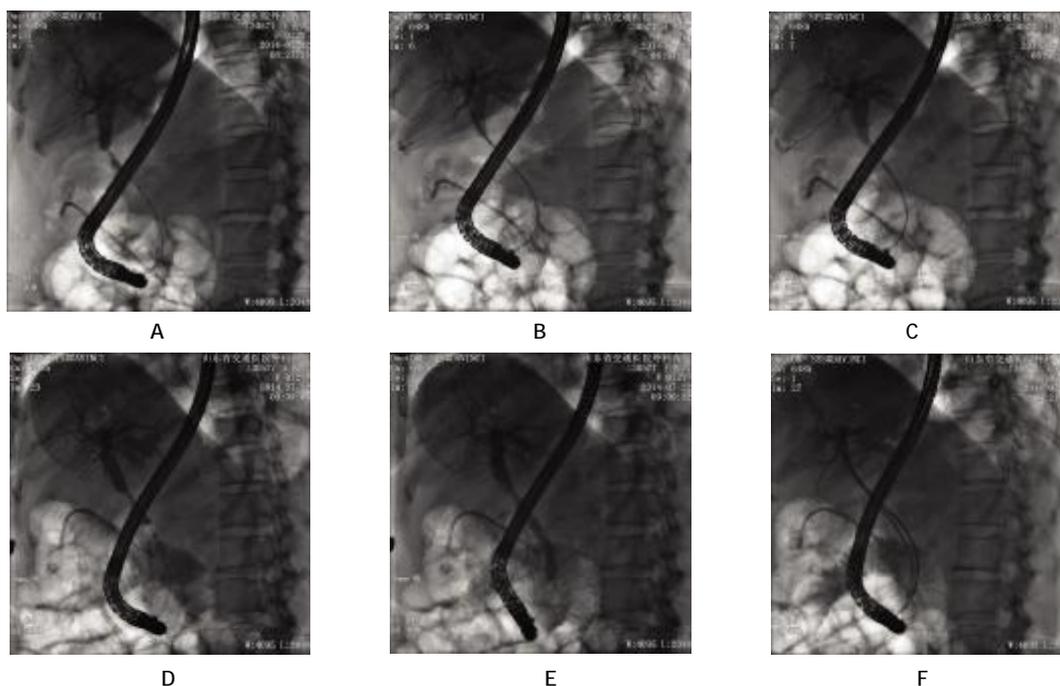
1.3 统计学方法

采用 SPSS 16.0 统计软件进行数据分析,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,用 t 检验比较分析,计数资料用 χ^2 检验比较分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组手术状况分析

对照组患者 42 例均完成支架置入术治疗,一次性成功置入支架 30 例(71.4%),胆道扩张管扩张后置入支架 12 例(28.6%),手术时间 24 ~ 58 min,平均(34.8 ± 12.9)min。观察组患者 47 例均完成 ERCP 下 RFA 与支架置入术治疗,其中,14 例(29.8%)患者胆道扩张管扩张后进行射频消融治疗,对患者视胆道狭窄长度给予 1 ~ 4 次 RFA 治疗,平均(1.8 ± 0.8)次,手术时间 55 ~ 138 min,平均(96.4 ± 32.6)min,显著长于对照组患者手术时间($t = 11.46, P = 0.000$)。见附图。



A:胆总管中断狭窄;B:消融胆管于狭窄部位消融;C:消融导管于狭窄部位分段消融;D:消融后胆管造影显示狭窄段的变化;E:消融后造影显示原狭窄管腔明显增粗;F:消融后胆管内置入 2 根塑料支架或金属支架

附图 ERCP 引导下腔内射频消融联合内支架置入手术

2.2 两组治疗前后肝功能指标及黄疸有效缓解率比较

手术前,两组患者肝功能指标差异无统计学意义($P>0.05$);手术治疗 1 周后,两组患者血清总胆红素、GGT 和 ALP 水平较治疗前均显著降低,观察组患者上述指标均显著低于对照组患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。对照组黄疸有效缓解率为 81.0% (34/42),观察组黄疸缓解有效率为 97.9% (46/47),显著高于对照组,差异有统计学意义($\chi^2=5.25, P=0.022$)。见表 1。

2.3 两组随访状况比较

观察组胆道通畅时间和生存时间均显著长于对照组患者;观察组 12 个月内生存率高达 55.3%,显著高于对照组患者 28.6%,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.4 两组并发症比较

手术后 3 周内,两组患者均未发生胆漏、出血以及穿孔等严重并发症。对照组患者发生高淀粉酶血症 4 例,出现腹痛、发热寒战等胆道感染表现 3 例,并发症发生率 16.7% (7/42),观察组患者发生高淀粉酶血症 5 例,出现腹痛、寒战发热等胆道感染表现 5 例,并发症发生率 21.2% (10/47),两组并发症比较差异无统计学意义($\chi^2=0.31, P=0.581$)。两组均经对症治疗后好转。

表 1 两组临床疗效比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	血清总胆红素 / ($\mu\text{mol/L}$)	GGT / (u/L)	ALP / (u/L)
对照组 ($n=42$)			
治疗前	184.4 ± 42.3	884.2 ± 167.3	684.8 ± 111.3
治疗后	109.2 ± 28.7 ¹⁾	387.4 ± 89.3 ¹⁾	278.7 ± 84.3 ¹⁾
观察组 ($n=47$)			
治疗前	187.3 ± 49.6	896.4 ± 178.8	691.2 ± 124.7
治疗后	74.4 ± 22.9 ¹⁾²⁾	297.6 ± 76.8 ¹⁾²⁾	203.4 ± 72.6 ¹⁾²⁾

注:1)两组患者治疗前后组内比较, $P<0.05$;2)两组患者治疗前后组间比较, $P<0.05$

表 2 两组随访状况比较

组别	例数	胆道通畅时间 / (月, $\bar{x} \pm s$)	生存时间 / (月, $\bar{x} \pm s$)	12 个月存活率例 (%)
对照组	42	6.1 ± 1.7	10.6 ± 3.7	12 (28.6)
观察组	47	9.7 ± 2.1	16.9 ± 4.2	26 (55.3)
t/χ^2 值		8.82	6.05	6.49
P 值		0.000	0.000	0.020

3 讨论

胆道恶性肿瘤通常发病隐匿并且迅速,患者发病时多已至晚期而错失手术时机^[6]。此外,胆道肿瘤生长迅速,极易造成胆管梗阻并损害肝功能,胆道肿瘤合并梗阻对人类健康构成严重威胁^[7]。对于晚期胆道肿瘤,不适合手术切除时,临床上主要采用胆肠吻合术或 ERCP 胆道支架置入等姑息性治疗措施以缓解黄疸和改善肝功能。虽然经 ERCP 胆道支架置入术创伤小、恢复快,患者生活质量高,但支架置入术后导致患者胆道再堵塞与再治疗率居高不下,而研究报道,肿瘤恶性生长是最为重要的原因^[8]。因此,如何抑制肿瘤快速生长以维持支架置入术后胆道通畅是胆管癌治疗的重要议题之一。

RFA 可通过高能量致组织凝固坏死并切断肿瘤血供,从而实现肿瘤生长抑制。目前 RFA 已经应用于多种实体瘤治疗,并取得较好疗效,在临床上逐渐受到推广应用和重视^[9]。然而,目前关于 RFA 应用于胆道肿瘤治疗却报道较少,尚需进一步探索。ERCP 创伤小,已成为胆胰疾病诊断的金标准,成功率达到 90% 以上。此外,ERCP 引导下的胆管介入术操作简便、患者恢复快,备受临床青睐^[10]。本研究中,针对恶性胆道肿瘤合并梗阻,观察组患者接受 ERCP 引导下射频消融联合内支架置入治疗,而对照组接受单纯内支架置入治疗,两组患者全部手术成功。尽管观察组手术时间显著延长,但其术后血清总胆红素、GGT 及 ALP 却显著低于对照组,黄疸有效缓解率高达 97.9%,显著高于对照组,表明 ERCP 引导下射频消融联合内支架置入治疗对于缓解黄疸症状并改善患者肝功能更具优势。而取得该结果应与观察组实施射频消融后胆管狭窄明显改善密切相关,置入自膨式金属支架后狭窄段内径明显优于对照组,从而实现较高的引流效率。

对于恶性胆道肿瘤合并梗阻经 ERCP 技术治疗而言,临床上面对的最大问题之一就是胆道再阻塞,而其与患者病死率显著相关^[11]。腔内射频消融是否能够改善患者术后支架堵塞呢? STEEL 等^[12]首次报道 ERCP 引导下 RFA 治疗胆道肿瘤患者,结果发现,患者 3 个月内支架再堵塞率显著降低。DOLAK 等^[13]报道,腔内 RFA 使胆道肿瘤患者中位生存期长达 10.6 个月。然而,目前的临床研究多集中于 RFA 治疗胆道肿瘤的近期疗效,关于射频消融联合内支架置入术治疗恶性胆道肿瘤合并梗阻的远期疗效尚无报

道。本研究中,对所有患者进行随访,结果表明观察组患者支架通畅时间显著和平均生存时间显著延长,12 个月内存活率显著提高。这主要是因为 RFA 对胆道肿瘤具有明显抑制作用,延缓肿瘤快速生长对于支架的侵犯,从而使支架通畅时间延长并延长患者生存时间。

目前,部分学者对于胆管腔内射频消融有较大疑虑,主要是考虑 RFA 所致的热损伤导致胆道出血、穿孔及胆漏等并发症^[4]。DOLAK 等^[13]报道,其在 RFA 术后,少数患者发生胆道出血,放置支架可以缓解出血。也有研究表明,当 RFA 功率 <10 W,消融时间 <2 min,其在治疗胆道肿瘤时安全可行^[15]。本研究中,ERCP 引导下 RFA 联合内支架置入术患者均未发生胆漏、出血以及穿孔等严重并发症,并且与单独内支架置入术治疗术后并发症的发生率差异无统计学意义。为取得较好疗效并避免手术并发症,笔者认为术中应注意:RFA 后应将灼烧坏死的肿瘤组织清理,保持胆道通畅;RFA 要精确定位,尤其是分段灼烧过程中尽量避免不连续灼烧^[6];部分胰管开口通畅的患者往往在 RFA 后发生急性闭塞,导致急性胰腺炎,因此需要提前置入胰管支架。

综上所述,ERCP 引导下 RFA 联合内支架置入术治疗恶性胆道肿瘤合并梗阻,临床疗效优于单纯支架置入引流术,并且安全可行,临床上值得进一步研究。然而作为一种新兴技术,其在临床应用上尚需进一步大样本量研究,为临床提供更多的经验积累和循证证据支持。

参 考 文 献:

- [1] 夏兴阳,邵海波,徐克,等. 肝门部胆管癌介入术后支架再狭窄 36 例的原因分析及处理[J]. 介入放射学杂志, 2014, 23(7): 597-600.
- [2] 王华,汪涛,汤礼军,等. 介入影像医学技术在晚期肝门胆管癌姑

- 息治疗中的应用价值[J]. 临床军医杂志, 2015, 43(3): 234-236.
- [3] 孙广伟,李华章,王本锋,等. 68 例恶性梗阻性黄疸患者 ERCP 诊治的分析[J]. 局解手术学杂志, 2013, 22(2): 173-175.
- [4] 蒲德利,廖江荣. CT 引导下射频消融联合 ¹²⁵I 粒子治疗中晚期原发性肝癌的临床研究[J]. 中国现代医学杂志, 2014, 24(30): 104-106.
- [5] 王蒙,王广义,张平,等. 诊断性 ERCP 在胆胰疾病中应用价值[J]. 中国现代医学杂志, 2012, 22(13): 95-98.
- [6] 万一元,惠红霞,王晓炜,等. 吉西他滨固定剂量率或标准输注联合奥沙利铂方案治疗进展期胆管癌随机对照研究[J]. 中国肿瘤临床, 2014(17): 1098-1102.
- [7] 韩东,贺军,丁成明,等. 不同营养评价方法对胆管癌患者术后并发症的评估价值比较[J]. 中国现代医学杂志, 2015, 25(8): 88-92.
- [8] 郑强,张大伟,薛平,等. 内镜下胆道腔内射频消融治疗胆管癌的疗效观察[J]. 实用医学杂志, 2014(17): 2802-2804.
- [9] 武晓勇,张燕忠,张彧,等. 射频消融联合脾切除治疗小肝癌伴脾功能亢进 53 例临床研究[J]. 中华肝胆外科杂志, 2015, 21(2): 109-112.
- [10] 黄坤,于久飞. 吡喹酮预防 ERCP 术后胰腺炎的 Meta 分析[J]. 重庆医学, 2014(32): 4322-4325.
- [11] 杨兴无,杨春明. 胆管癌的诊治进展[J]. 中华肝胆外科杂志, 2007, 13(11): 787-790.
- [12] STEEL A W, POSTGATE A J, KHORSANDI S, et al. Endoscopically applied radiofrequency ablation appears to be safe in the treatment of malignant biliary obstruction[J]. Gastrointest Endosc, 2011, 73(1): 149-153.
- [13] DOLAK W, SCHREIBER F, SCHWAIGHOFER H, et al. Endoscopic radiofrequency ablation for malignant biliary obstruction: a nationwide retrospective study of 84 consecutive applications[J]. Surg Endosc, 2014, 28(3): 854-860.
- [14] 刘念洲,高峻,刘永康,等. 肝内大胆管旁射频消融治疗的安全性研究[J]. 中华肝胆外科杂志, 2013, 19(5): 373-377.
- [15] KHORSANDI S E, ZAEHAROLIS D, VAVRA P, et al. The modern use of radio frequency energy in surgery, endoscopy and interventional radiology[J]. Eur Surg, 2008, 40(5): 204-210.
- [16] GUO L, KUBAT N J, ISENBERG R A. Pulsed radio frequency energy (PRFE) use in human medical applications[J]. Electromagn Biol Med, 2011, 30(1): 21-45.

(张西倩 编辑)