

· 论著 ·

IV 型肝门部胆管癌内镜治疗支架选择分析

王正峰¹ 周文策¹ 张辉¹ 苗龙¹ 张磊² 孟文勃³ 李汛⁴¹兰州大学第一医院普外二科 730000; ²兰州大学第一医院普外五科 730000; ³兰州大学第一医院特需外科 730000; ⁴兰州大学第一医院普外科 730000

通信作者:周文策, Email: zhouwc129@163.com

【摘要】 目的 探究 Bismuth 分型 IV 型肝门部胆管癌内镜治疗支架的选择方法及经验。**方法** 回顾性分析 2010 年 9 月—2018 年 9 月在兰州大学第一医院普外科就诊并接受经内镜逆行胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)治疗的 65 例 IV 型肝门部胆管癌患者临床资料。按照内镜引流方式不同分为 3 组:经内镜胆道内支架放置术(endoscopic retrograde biliary drainage, ERBD)组 38 例、ERBD+内镜下胆道金属支架置入(endoscopic metal biliary endoprosthesis, EMBE)组 23 例、EMBE 组 4 例;根据胆道造影方式不同分为造影剂组($n=26$)、空气造影组($n=22$)及无胆道造影组($n=17$)。比较术后急性胆管炎发生率、总胆红素显著下降率及住院期间死亡率等指标。**结果** 3 种引流方式相比,ERBD 组、ERBD+EMBE 组和 EMBE 组的急性胆管炎发生率分别为 23.7%(9/38)、52.2%(12/23)和 75.0%(3/4),差异有统计学意义($\chi^2=7.499, P=0.006$)。3 组住院期间死亡率分别为 5.3%(2/38)、13.0%(3/23)和 50.0%(2/4),差异有统计学意义($\chi^2=7.729, P=0.021$);两两比较,ERBD 组和 EMBE 组之间差异有统计学意义($\chi^2=8.406, P=0.004$)。3 种造影方式相比,造影剂组、空气造影组和无胆道造影组的急性胆管炎发生率分别为 57.7%(15/26)、27.3%(6/22)和 17.6%(3/17),差异有统计学意义($\chi^2=8.407, P=0.015$);两两比较,造影剂组和无胆道造影组之间差异有统计学意义($P=0.012$)。**结论** 对于 IV 型肝门部胆管癌,胆道双塑料支架置入能显著降低患者术后急性胆管炎发生率及住院期间死亡率,可作为首选支架方案;术中造影剂的使用会增加术后急性胆管炎发生率,应慎用造影剂。

【关键词】 内窥镜; 支架; 肝门胆管癌**基金项目:** 甘肃省自然科学基金项目(1606RJZA139)

DOI:10.3760/cma.j.cn321463-20191230-00444

Selection of endoscopic stents for type IV hilar cholangiocarcinoma

Wang Zhengfeng¹, Zhou Wence¹, Zhang Hui¹, Miao Long¹, Zhang Lei², Meng Wenbo³, Li Xun⁴¹The Second Department of General Surgery, The First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China; ²The Fifth Department of General Surgery, The First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China; ³Department of Special Surgery, The First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China; ⁴Department of General Surgery, The First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China
Corresponding author: Zhou Wence, Email: zhouwc129@163.com

【Abstract】 Objective To determine a better treatment and endoscopic stent for type IV hilar cholangiocarcinoma. **Methods** Clinical data of 65 patients diagnosed with type IV hilar cholangiocarcinoma at Department of General Surgery, the First Hospital of Lanzhou University from September 2010 to September 2018 were retrospectively analyzed. According to different endoscopic drainage methods, the patients were divided into three groups, endoscopic retrograde biliary drainage (ERBD) group ($n=38$), ERBD + endoscopic metal biliary endoprosthesis (EMBE) group ($n=23$) and EMBE group ($n=4$). According to different contrast methods, patients were divided into the contrast media group ($n=26$), air contrast group ($n=22$) and non-contrast group ($n=17$). Incidence of postoperative acute cholangitis, incidence of bilirubin levels decline and in-hospital mortality were analyzed. **Results** The incidences of acute cholangitis in ERBD group, ERBD+EMBE group and EMBE group were 23.7% (9/38), 52.2% (12/23)

and 75.0% (3/4), respectively, with significant differences ($\chi^2 = 7.499$, $P = 0.006$). The in-hospital mortalities of the above three groups were 5.3% (2/38), 13.0% (3/23) and 50.0% (2/4), respectively, with significant differences ($\chi^2 = 7.729$, $P = 0.021$). For pairwise comparisons, there was significant difference in in-hospital mortalities between ERBD group and EMBE group ($\chi^2 = 8.406$, $P = 0.004$). The incidences of acute cholangitis were 57.7% (15/26), 27.3% (6/22) and 17.6% (3/17), respectively, in the contrast media group, the air contrast group and the non-contrast group, with significant difference ($\chi^2 = 8.407$, $P = 0.015$). For pairwise comparisons, there was significant difference in acute cholangitis incidence between the contrast media group and the non-contrast group ($P = 0.012$). **Conclusion** For type IV hilar cholangiocarcinoma, biliary double plastic stent implantation can significantly reduce the incidence of postoperative acute cholangitis and the mortality during hospitalization, which can be used as the preferred stent scheme. Additionally, intraoperative contrast agents may increase the incidence of postoperative acute cholangitis which should be used with caution.

【Key words】 Endoscope; Stent; Hilar cholangiocarcinoma

Fund program: Natural Science Foundation of Gansu Province (1606RJZA139)

DOI:10.3760/cma.j.cn321463-20191230-00444

对于肝门部胆管癌,手术切除仍然是目前唯一有效的治疗手段^[1],但因其起病隐匿,手术切除率不足 50%^[2],尤其是 IV 型肝门部胆管癌,手术切除率更是显著降低。对于不能手术治疗的 IV 型肝门部胆管癌,2019 版美国国立综合癌症网络(national comprehensive cancer network, NCCN)肝胆肿瘤临床实践指南明确指出,推荐使用经皮肝穿刺胆管引流术(percutaneous transhepatic cholangial drainage, PTCD)或通过经内镜逆行胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)放置胆道支架解除梗阻^[3],但存在支架放置困难,手术风险较高等特点。如何通过胆道支架的选择及置入方式的改进来提高手术效果、降低手术风险目前尚无大宗的临床报道。本研究对兰州大学第一医院近 8 年收治的 65 例 IV 型肝门部胆管癌患者内镜治疗过程及治疗结果进行了回顾性分析,对比 3 种不同引流方式的临床效果,并总结分享我中心多年来在该类疾病内镜治疗中的一些经验。

资料与方法

1. 临床资料:收集 2010 年 9 月—2018 年 9 月收治入院诊断为 IV 型肝门部胆管癌(Bismuth-Corlette 分型)的患者临床资料,选择其中实施 ERCP 减黄治疗,且治疗方式为胆道支架置入的患者。入选患者均符合人民卫生出版社出版的外科学(第 8 版)及 2019 NCCN 肝胆肿瘤临床实践指南中制定的肝门部胆管癌诊断标准^[3-4](无痛性黄疸、CT 及 MRCP 进一步明确病变的性质及部位),并按照 Bismuth-

Corlette 分型系统进行分型。具体支架类型的选择依据术者习惯、患者经济水平及患者的意愿选择。依据支架置入类型分为 3 组:经内镜胆道内支架放置术(endoscopic retrograde biliary drainage, ERBD)组、ERBD+内镜下胆道金属支架置入(endoscopic metal biliary endoprosthesis, EMBE)组、EMBE 组。术前充分向患者及家属交代手术方式,患者及家属签署手术治疗知情同意书。

2. 手术方式:患者均采用静脉复合麻醉,ERCP 插管成功后通过不同方式(观察导丝走向、空气造影或造影剂造影)明确左右肝管开口及狭窄位置后行支架置入,对于 ERBD 组,在左右肝管分别置入 1 枚胆道塑料支架;对于 ERBD+EMBE 组,先于右肝管置入胆道金属裸支架 1 枚,再于左肝管置入胆道塑料支架 1 枚;EMBE 组于胆道置入“Y”型胆道金属裸支架。胆道支架均为美国波士顿科学公司生产,支架型号选择依据术中测量结果决定(其中塑料支架内径均为 8.5F;非覆膜金属支架内径为 1.0 cm,长度 6 cm 或 8 cm)。

3. 观察指标:比较 3 组术后急性胆管炎^[5](体温 $\geq 38^\circ\text{C}$, 伴或不伴寒颤;静脉血白细胞计数及中性粒细胞百分比高于正常上限)发生率,总胆红素显著下降率(与术前比较,术后一周胆红素下降超过 25%),住院期间死亡率。

4. 统计学方法:采用 SPSS 26.0 统计软件进行数据分析。计数资料以例(%)表示,3 组间比较采用 R×C 列联表 χ^2 检验,检验水准 $\alpha = 0.05$;若差异有统计学意义,则采用四格表 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法进行样本间的两两比较,并对检验水准 $\alpha =$

0.05 进行 Bonferroni 法修正,校正后的检验水准为 $\alpha' = 0.05/3$ (3 为比较次数) = 0.017。

结 果

1. 一般情况:共纳入 65 例研究对象,女 26 例、男 39 例,年龄 40~85 岁,平均年龄 69 岁。其中 ERBD 组 38 例、ERBD+EMBE 组 23 例、EMBE 组 4 例;以上患者术中行胆道造影剂造影 26 例、空气造影 22 例、未行造影 17 例。

2. ERCP 术中不同引流方式疗效分析:3 组治疗情况见表 1,3 组术后急性胆管炎发生率比较差异有统计学意义 ($\chi^2 = 7.499, P = 0.006$), 然后进行两两比较,其中 ERBD 组 (23.7%) 和 ERBD+EMBE 组 (52.2%) 之间差异无统计学意义 ($\chi^2 = 5.057, P = 0.024 > 0.017$); ERBD 组 (23.7%) 和 EMBE 组 (75.0%) 之间差异无统计学意义 ($P = 0.042 > 0.017$, Fisher 确切概率法); ERBD + EMBE 组 (52.2%) 和 EMBE 组 (75.0%) 之间差异无统计学意义 ($P = 0.385$, Fisher 确切概率法)。

术后总胆红素水平下降方面 3 组间差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.758, P = 0.685$)。3 组住院期间死亡率差异有统计学意义 ($\chi^2 = 7.729, P = 0.021$), 然后进行两两比较,其中 ERBD 组 (5.3%) 和 ERBD+EMBE 组 (13.0%) 之间差异无统计学意义 ($\chi^2 = 1.111, P = 0.292$); ERBD 组 (5.3%) 的死亡率低于 EMBE 组 (50.0%), 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 8.406, P = 0.004$); ERBD+EMBE 组 (13.0%) 和 EMBE 组 (50.0%) 之间差异无统计学意义 ($\chi^2 = 2.218, P = 0.113$)。

表 1 IV 型肝门部胆管癌患者经内镜逆行胰胆管造影术中不同引流方式疗效分析

组别	例数	术后急性胆管炎 [例(%)]	总胆红素水平下降 [例(%)]	死亡 [例(%)]
ERBD 组	38	9 (23.7)	30 (78.9)	2 (5.3)
ERBD+EMBE 组	23	12 (52.2)	20 (87.0)	3 (13.0)
EMBE 组	4	3 (75.0)	3 (75.0)	2 (50.0)
χ^2 值		7.499	0.758	7.729
P 值		0.006	0.685	0.021

注:ERBD 指经内镜胆道内支架放置术;EMBE 指内镜下胆道金属支架置入术

3. ERCP 术中不同造影方式疗效分析:3 种造影方式疗效比较见表 2, 术后急性胆管炎发生率 3 组间比较差异有统计学意义 ($\chi^2 = 8.407, P = 0.015$), 然后进行两两比较,其中使用造影剂组 (57.7%) 和使用空气组 (27.3%) 之间差异无统计学意义 ($\chi^2 = 4.481, P = 0.034 > 0.017$); 造影剂组 (57.7%) 术后

急性胆管炎发生率高于无胆道造影组 (17.6%) ($P = 0.012$, Fisher 确切概率法); 空气组 (27.3%) 和无胆道造影组 (17.6%) 之间差异无统计学意义 ($P = 0.479$, Fisher 确切概率法)。

术后总胆红素水平下降方面 3 组间差异无统计学意义 ($\chi^2 = 4.366, P = 0.113$)。3 种造影方式住院期间死亡率无胆道造影组最低 (0), 使用空气组为 9.1%, 而使用造影剂组最高 (19.2%), 但 3 组比较差异无统计学意义 ($\chi^2 = 5.556, P = 0.062$)。

表 2 IV 型肝门部胆管癌患者经内镜逆行胰胆管造影术中不同造影方式疗效分析

组别	例数	术后急性胆管炎 [例(%)]	总胆红素水平下降 [例(%)]	死亡 [例(%)]
造影剂组	26	15 (57.7)	18 (69.2)	5 (19.2)
空气造影组	22	6 (27.3)	20 (90.9)	2 (9.1)
无胆道造影组	17	3 (17.6)	15 (88.2)	0
χ^2 值		8.407	4.366	5.556
P 值		0.015	0.113	0.062

讨 论

肝门部胆管癌是发生在肝总管、左右肝管汇合区及左右肝管的胆道恶性肿瘤, 根据 Bismuth-Corlette 分型系统, 我们将肝门部胆管癌分为 4 型: I 型 (肿瘤仅侵及肝总管)、II 型 (肿瘤侵及左右肝管汇合区但尚未侵及左右肝管)、III 型 (肿瘤侵及左右肝管其中一侧) 及 IV 型 (肿瘤侵及汇合区及双侧肝管) [6]。肝门部胆管癌是恶性度高、治疗困难的一类胆道恶性肿瘤, 世界范围内发病率为 (1~2)/10 万 [7], 且随着人均寿命的逐渐延长发病率逐年增高, 已经成为胆道外科最常见的恶性肿瘤之一。其五年生存率不足 5% [8], 对于不能手术切除的肝门部胆管癌患者, 中位生存期为 2.6 个月, 一年及三年生存率分别为 1% 和 0 [9], IV 型肝门部胆管癌手术切除率及患者生存率则更低。

就目前医疗技术水平, 姑息治疗仍然是 IV 型肝门部胆管癌的重要治疗方式之一。ERCP 在众多姑息治疗方式中具有一定的优势: (1) 创伤小、无体表引流管, 患者生活质量高、易于接受; (2) 胆汁内引流, 更符合生理要求。但是对于多数内镜中心, IV 型肝门部胆管癌支架置入术后出现难以控制的胆道逆行感染, 表现为较早出现的寒战高热, 胆红素水平不降低甚至急剧升高, 肝功能衰竭加快患者死亡, 从而制约该项技术的应用。因此能否降低患者内镜手术后早期手术相关并发症的发生, 对于提高远期效果、改善患者预

后具有重要的临床意义。通过对多年来内镜治疗患者的临床资料进行回顾性分析总结,我们发现术中引流方式的选择对患者手术效果具有较大的影响;对于 IV 型肝门部胆管癌,术中充分引流胆汁是手术基本原则及重点,因此,双侧胆管同时引流非常重要,虽然目前国内外很多文献认为胆管癌支架引流中金属支架效果较好,因其支架内径宽,具有较长的通畅时间及较好的引流效果,但以上观点的得出多局限于 I 型、II 型及部分 III 型肝门部胆管癌,对于 IV 型肝门部胆管癌支架类型的选择尚存争议^[10-11]。通过该研究我们发现,左右肝管塑料支架引流在避免术后胆管炎发生及降低围手术期死亡率方面较胆道金属支架联合塑料支架或金属“Y”型支架置入具有明显的优势,这和胆道塑料支架放置相对容易,术中便于调整及更换,术中造影剂使用相对较少及塑料支架管径相对较细,胆道反流发生率较低有关。前面提到,肝门部胆管癌中位生存期为 2.6 个月,IV 型肝门部胆管癌会更低,而胆道塑料支架通畅时间可达到 3~6 个月^[12],只要支架放置位置合理,完全能满足胆道支撑引流的需要;同时,塑料支架价格显著低于金属支架,可显著减轻家庭及社会的医疗负担。因金属支架内径较宽,一侧胆汁引流较为充分,故金属支架联合塑料支架在胆红素降低率上略高于双侧塑料支架置入,但因为金属支架置入难度相对较大,术中有时需要反复胆道造影,位置选择困难及术后胆道逆行感染发生概率较高等因素使得其优势差异无统计学意义。胆道“Y”型金属支架我中心放置例数较少,且因其放置难度较高、术中造影剂使用及位置不理想等因素造成手术效果并不理想,现我中心很少应用于临床。

通过数据分析我们还发现术中使用造影剂造影的患者术后胆管炎发生率明显高于不使用造影剂或使用空气造影患者;因此,对于肝门部胆管癌的内镜治疗效果固然与支架的选择及组合方式有一定关系,但是术中的一些具体细节更会影响手术效果。现将我们的一些经验总结如下:(1)术中尽可能少使用或不使用造影剂;术前充分应用 MRCP 或 CT 等影像学检查明确狭窄位置及狭窄段的长度,尽可能不以 ERCP 作为诊断手段,避免造影剂大量进入肝内胆管而又不能充分引流;术中确实需要进一步明确狭窄位置及范围者,适当行空气造影也是不错的选择。(2)尽量缩短手术时间,必要时分次手术处理;对于黄疸较重、一般状态较差的患者,不强求一次手术解决全部问题,可先行梗阻明显侧(扩张明显侧或右肝管)

胆道引流,迅速流畅地置入塑料支架或鼻胆管引流,待患者各项指标明显好转后再行进一步内镜治疗为明智的选择。(3)对于效果欠佳,恢复不理想患者,及时复查 CT 或者 MRI,对支架引流不充分的胆道及时行 PTCD 补充治疗。(4)保持肠道通畅,减少胆道反流:该类患者往往因为黄疸、肝功能差,进而出现胃肠道蠕动功能明显降低,肠道压力较高,在支架置入后,很容易出现反流性胆管炎;因此,围手术期适当给予患者通便药物,保持排便通畅、降低肠内压力非常重要。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Chamberlain RS, Blumgart LH. Hilar cholangiocarcinoma: a review and commentary[J]. Ann Surg Oncol, 2000,7(1):55-66. DOI: 10.1007/s10434-000-0055-4.
- [2] Bold RJ, Goodnight JE Jr. Hilar cholangiocarcinoma: surgical and endoscopic approaches[J]. Surg Clin North Am, 2004,84(2):525-542. DOI: 10.1016/S0039-6109(03)00232-9.
- [3] Benson AB, D'Angelica MI, Abbott DE, et al. Guidelines Insights: Hepatobiliary Cancers, Version 2.2019[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2019,17(4):302-310. DOI: 10.6004/jncn.2019.0019.
- [4] 陈孝平,汪建平.外科学,第八版[M].北京:人民卫生出版社,2013:421.
- [5] Yokoe M, Hata J, Takada T, et al. Tokyo Guidelines 2018: diagnostic criteria and severity grading of acute cholecystitis (with videos)[J]. J Hepatobiliary Pancreat Sci, 2018,25(1):41-54. DOI: 10.1002/jhbp.515.
- [6] Bismuth H, Corlette MB. Intrahepatic cholangioenteric anastomosis in carcinoma of the hilus of the liver[J]. Surg Gynecol Obstet, 1975,140(2):170-178.
- [7] Friman S. Cholangiocarcinoma-current treatment options[J]. Scand J Surg, 2011,100(1):30-34. DOI: 10.1177/145749691110000106.
- [8] Patel T. Worldwide trends in mortality from biliary tract malignancies[J]. BMC Cancer, 2002,2:10. DOI: 10.1186/1471-2407-2-10.
- [9] Hu HJ, Mao H, Shrestha A, et al. Prognostic factors and long-term outcomes of hilar cholangiocarcinoma: a single-institution experience in China[J]. World J Gastroenterol, 2016,22(8):2601-2610. DOI: 10.3748/wjg.v22.i8.2601.
- [10] Davids PH, Groen AK, Rauws EA, et al. Randomised trial of self-expanding metal stents versus polyethylene stents for distal malignant biliary obstruction[J]. Lancet, 1992,340(8834-8835):1488-1492. DOI: 10.1016/0140-6736(92)92752-2.
- [11] Prat F, Chapat O, Ducot B, et al. A randomized trial of endoscopic drainage methods for inoperable malignant strictures of the common bile duct[J]. Gastrointest Endosc, 1998,47(1):1-7. DOI: 10.1016/S0016-5107(98)70291-3.
- [12] Leong QW, Shen ML, Au KW, et al. A prospective, randomized study of the patency period of the plastic antireflux biliary stent: an interim analysis[J]. Gastrointest Endosc, 2016,83(2):387-393. DOI: 10.1016/j.gie.2015.04.027.

(收稿日期:2019-12-30)

(本文编辑:钱程)