

· 论著 ·

内镜下双侧金属支架与单侧金属支架治疗不能手术切除肝门胆管恶性梗阻的比较：一项大型回顾性研究

夏明星 高道键 吴军 王田田 叶馨 赵毅 胡冰

海军军医大学附属东方肝胆外科医院内镜科, 上海 200438

通信作者: 胡冰, Email: drhubing@aliyun.com

【摘要】 目的 比较内镜下双侧金属支架和单侧金属支架治疗不能手术切除肝门胆管恶性梗阻的疗效优劣。**方法** 回顾性纳入 2012 年 1 月—2018 年 12 月在上海东方肝胆外科医院内镜中心采用内镜下金属支架治疗的 300 例肝门胆管恶性狭窄 (Bismuth II ~ IV 型) 患者资料, 通过倾向性评分匹配法, 94 例双侧金属支架患者 (双侧金属支架组) 和 94 例单侧金属支架患者 (单侧金属支架组) 进行匹配。比较两组临床成功率、总干预次数、支架通畅期和生存期。**结果** 双侧金属支架组的临床成功率高于单侧金属支架组 [98.9% (93/94) 比 78.7% (74/94), $\chi^2 = 19.352, P < 0.001$], 平均总干预次数少于单侧金属支架组 [(1.2±0.5) 次比 (1.7±0.9) 次, $t = -4.345, P < 0.001$], 支架通畅期长于单侧金属支架组 [10.0 (8.0, 12.1) 个月比 5.7 (5.2, 6.3) 个月, $\chi^2 = 19.789, P < 0.001$]。双侧金属支架组患者的中位生存时间在数值上大于单侧金属支架组, 但是差异无统计学意义 [7.6 (6.3, 8.9) 个月比 4.6 (3.7, 5.7) 个月, $\chi^2 = 3.628, P = 0.057$]。**结论** 对于无法手术切除的肝门胆管恶性梗阻, 双侧金属支架引流的临床疗效优于单侧金属支架引流。

【关键词】 胰胆管造影术, 内窥镜逆行; 肝门胆管恶性梗阻; 金属支架; 通畅期; 生存时间; 倾向性评分匹配

基金项目: 上海市医学领军人才项目 (2015-83)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20200507-00854

Endoscopic bilateral metallic stenting versus unilateral metallic stenting for unresectable malignant hilar biliary obstruction: a large-scale retrospective study

Xia Mingxing, Gao Daojian, Wu Jun, Wang Tiantian, Ye Xin, Zhao Yi, Hu Bing

Department of Endoscopy, Oriental Hepatobiliary Surgery Hospital Affiliated to Naval Military Medical University, Shanghai 200438, China

Corresponding author: Hu Bing, Email: drhubing@aliyun.com

【Abstract】 Objective To compare the efficacy of bilateral and unilateral metallic stenting in the treatment of unresectable malignant hilar biliary obstruction. **Methods** From January 2012 to December 2018, a total of 300 patients with malignant hilar biliary obstruction (Bismuth type II-IV) were treated with endoscopic metallic stenting in Oriental Hepatobiliary Surgery Hospital. Ninety-four patients with bilateral metallic stenting (bilateral metallic stent group) and 94 patients with unilateral metallic stenting (unilateral metallic stent group) were matched and analyzed by propensity score matching. The clinical success rate, the total number of interventions, the stent patency and overall survival time were compared between the two groups. **Results** The clinical success rate in the bilateral metallic stent group was significantly higher than that of the unilateral metallic stent group [98.9% (93/94) VS 78.7% (74/94), $\chi^2 = 19.352, P < 0.001$], and the mean number of intervention in the bilateral metallic stent group was significantly less than that of the unilateral metallic stent group (1.2±0.5 times VS 1.7±0.9 times, $t = -4.345, P < 0.001$). The stent patency time in the bilateral metallic stent group was significantly longer than that of the other group [10.0

(8.0, 12.1) months VS 5.7 (5.2, 6.3) months, $\chi^2 = 19.789$, $P < 0.001$]. The median survival time of patients in the bilateral group was numerically longer than that in the unilateral group, but did not reach statistical significance [7.6 (6.3, 8.9) months VS 4.6 (3.7, 5.7) months, $\chi^2 = 3.628$, $P = 0.057$].

Conclusion Endoscopic bilateral metallic stenting is superior to unilateral metallic stenting in the clinical management of malignant hilar biliary obstruction unsuitable for surgery.

【Key words】 Cholangiopancreatography, endoscopic retrograde; Malignant hilar biliary obstruction; Metallic stent; Patency; Survival time; Propensity score matching

Fund program: Shanghai Outstanding Medical Academic Leader Program (2015-83)

DOI:10.3760/cma.j.cn321463-20200507-00854

肝门胆管恶性梗阻是由肝门部胆管癌、胆囊癌、肝细胞癌、肝内胆管细胞癌和肝门部转移瘤等引起的,临床上多数患者在确诊时通常已不能进行根治性手术切除。我国是全球肝门部胆管恶性狭窄系列疾病发生率和病死率最高的国家之一^[1],且有逐年上升的趋势,严重危害人民的生命健康。内镜下胆管支架引流术已广泛应用于肝门部胆管恶性梗阻的姑息治疗,内镜治疗的总体目标是有效控制梗阻性黄疸,改善肝功能及全身情况,提高生活质量。然而,内镜下支架引流的最佳策略仍存在争议^[2-5]。一些研究表明,与塑料支架相比,金属支架在短期疗效和支架通畅性方面具有优势,并被当前的实践指南所推荐^[6-8]。还有研究显示,引流 50% 以上的肝脏体积,与提高引流成功率和延长生存时间有关^[9]。对于肝门胆管恶性狭窄的患者,尤其是 Bismuth III 或 IV 型情况下,如果要达到引流 50% 以上的肝脏体积,往往需要双侧引流。迄今为止,很少有研究直接比较双侧与单侧金属支架的疗效,胆管双侧金属支架引流的疗效是否优于单侧金属支架仍然存在争议。本项大型回顾性研究采用倾向性评分匹配的统计方法,比较不能手术切除的肝门胆管恶性梗阻患者双侧金属支架与单侧金属支架引流的短期和长期疗效。倾向性评分匹配法是一种强有力的统计工具,可用于控制回顾性研究数据的偏差混淆,但需要大样本的数据。因此,本研究建立了迄今为止内镜下双侧或单侧金属支架治疗不能手术切除肝门胆管恶性梗阻的最大队列。

资料与方法

一、资料收集

纳入所有 2012 年 1 月—2018 年 12 月在上海东方肝胆外科医院内镜中心成功接受内镜下金属支架置入术的肝门部胆管恶性狭窄患者资料,共 300 例。患者均签署书面知情同意书。疾病的诊断主

要依据病理和影像学,影像学资料包括计算机断层扫描(CT)、磁共振成像(MRI)、磁共振胰胆管造影(MRCP)和经内镜逆行胰胆管造影(ERCP)。192 例(64.0%)患者经细胞学检查(121 例)或肝门部胆管活检(71 例)证实为肝门部胆管恶性狭窄。无病理证实的患者,诊断基于 6 个月以上随访期间的影像学变化和临床预后。所有患者被认为由于肿瘤晚期(208 例)或全身情况差(92 例)而不能行根治性手术切除。单侧或双侧金属支架的选择取决于操作医师。患者均为首次接受内镜下支架引流,胆管癌栓患者由于不适合放置金属支架被排除在本研究之列。本研究的最后随访时间是 2019 年 3 月。

二、操作过程

ERCP 按照标准化操作流程进行。操作者均为经验丰富(ERCP 操作总量 > 1 000 例)的内镜医师。患者均在全身麻醉或者镇静麻醉的情况下进行内镜下支架放置。选择性胆管插管后,根据术前影像超选目标肝内胆管,必要时行乳头括约肌切开术或胆管狭窄扩张术;然后,根据医师的选择放置单侧金属支架或双侧金属支架,支架远端位于十二指肠或胆管内。ERCP 术前 1 d 和术后 3 d 预防性应用广谱抗生素。

三、结果分析

主要研究终点包括临床成功率(患者在 1 个月内血清总胆红素降至 $34.2 \mu\text{mol/L}$ 以下,未发生严重胆管炎,无须再次内镜或介入干预)、支架通畅期、总内镜干预次数和总生存期。次要研究终点为并发症发生率。所有患者随访至死亡或末次随访。

四、统计分析

使用 SPSS 24.0 软件进行统计学分析,采用 GraphPad Prism 7.02 软件进行图片绘制。为了减少混杂因素对试验结果的影响,应用 SPSS 24.0 软件倾向性评分匹配模块,以 1:1 最近邻匹配法在卡钳值为 0.1 的条件下进行倾向性评分匹配分析。以

两组基线期 6 个协因素(年龄、性别、疾病类型、Bismuth 分型、TNM 分期和术前总胆红素)为观察因素纳入匹配模型,以消除基线期各因素对实验结果的干扰。符合正态分布的连续变量以 $Mean \pm SD$ 表示,两组间比较采用 t 检验;偏态分布的连续性变量采用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,两组间比较采用 Wilcoxon 秩和检验;分类变量采用例(%)表示,两组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。支架通畅率和总体生存率采用 Kaplan-Meier 曲线描述,两组间比较采用 Log-rank 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

结 果

一、基线资料

本研究共纳入了不能手术切除的肝门胆管恶性梗阻行内镜下金属支架置入术的患者 300 例,其

中双侧金属支架组 111 例(37.0%),单侧金属支架组 189 例(63.0%)。在倾向性匹配之前,两组部分基线变量差异有统计学意义。采用倾向性评分后,94 例双侧金属支架患者和 94 例单侧金属支架患者进行匹配,匹配后两组间基线资料比较差异无统计学意义(表 1),其中 86.7%(163/188)的患者为 Bismuth IV 型,79.3%(149/188)为 TNM 分期 IV 期。

二、临床成功率、干预次数及并发症

双侧金属支架组的临床成功率高于单侧金属支架组(98.9%比 78.7%, $P < 0.001$),总干预次数少于单侧金属支架组[(1.2±0.5)次比(1.7±0.9)次, $P < 0.001$]。双侧金属支架组患者 ERCP 术后急性胆管炎的发生率在数值上低于单侧金属支架组,但差异无统计学意义[6.4%比 12.8%, $P = 0.137$]。除了急性胆管炎,两组 ERCP 术后出血和急性胰腺炎发生率相当($P > 0.05$)。两组均无穿孔情况发生。见表 1。

表 1 不能手术切除的肝门胆管恶性梗阻患者临床特征、ERCP 治疗情况及术后并发症

项目	倾向性评分匹配前				倾向性评分匹配后			
	双侧金属支架组 ($n=111$)	单侧金属支架组 ($n=189$)	统计量	P 值	双侧金属支架组 ($n=94$)	单侧金属支架组 ($n=94$)	统计量	P 值
年龄(岁, $Mean \pm SD$)	66.1±12.5	66.8±12.8	$t = -0.482$	0.630	65.3±13.1	65.4±11.7	$t = -0.053$	0.958
性别[例(%)]			$\chi^2 = 0.781$	0.377			$\chi^2 = 0.769$	0.380
女	54(48.6)	82(43.4)			47(50.0)	41(43.6)		
男	57(51.4)	107(56.6)			47(50.0)	53(56.4)		
疾病类型[例(%)]			$\chi^2 = 10.615$	0.031			$\chi^2 = 5.021$	0.285
肝门部胆管癌	63(56.8)	95(50.3)			58(61.7)	56(59.6)		
胆囊癌	25(22.5)	29(15.3)			16(17.0)	11(11.7)		
肝细胞癌	4(3.6)	26(13.8)			4(4.3)	10(10.6)		
转移性癌	10(9.0)	17(9.0)			9(9.6)	6(6.4)		
肝内胆管细胞癌	9(8.1)	22(11.6)			7(7.4)	11(11.7)		
Bismuth 分型[例(%)]			$\chi^2 = -6.037$	<0.001			$\chi^2 = -0.282$	0.778
II 型	9(8.1)	49(25.9)			9(9.6)	6(6.4)		
III 型	4(3.6)	41(21.7)			4(4.3)	6(6.4)		
IV 型	98(88.3)	99(52.4)			81(86.2)	82(87.2)		
TNM 分期[例(%)]			$\chi^2 = -0.332$	0.740			$\chi^2 = -1.256$	0.208
II 期	0	1(0.5)			0	0		
III 期	27(24.3)	48(25.4)			16(17.0)	23(24.5)		
IV 期	84(75.7)	140(74.1)			78(83.0)	71(75.5)		
术前总胆红素[$\mu\text{mol/L}$, $M(P_{25}, P_{75})$]	210.5 (113.4, 334.0)	250.1 (154.9, 330.2)	$Z = -1.667$	0.095	210.4 (125.9, 325.8)	235.7 (137.8, 316.9)	$Z = -1.123$	0.261
ERCP 临床成功[例(%)]	109(98.2)	163(86.2)	$\chi^2 = 11.810$	0.001	93(98.9)	74(78.7)	$\chi^2 = 19.352$	<0.001
干预次数($Mean \pm SD$)	1.2±0.5	1.5±0.7	$t = -3.045$	0.003	1.2±0.5	1.7±0.9	$t = -4.345$	<0.001
辅助治疗*[例(%)]	34(30.6)	55(29.1)	$\chi^2 = 0.078$	0.779	29(30.9)	30(31.9)	$\chi^2 = 0.025$	0.875
术后并发症[例(%)]								
出血	0	5(2.6)		0.162 ^b	0	2(2.1)		0.497 ^b
急性胰腺炎	5(4.5)	8(4.2)		1.000 ^b	5(5.3)	1(1.1)		0.211 ^b
急性胆管炎	7(6.3)	24(12.7)	$\chi^2 = 3.084$	0.079	6(6.4)	12(12.8)	$\chi^2 = 2.212$	0.137

注:ERCP 表示经内镜逆行胰胆管造影术;*:辅助治疗包括放疗、化疗、局部治疗等;^b:采用 Fisher 确切概率法

三、支架通畅期和总体生存时间

双侧金属支架组的支架通畅时间为 10.0 (8.0, 12.1) 个月, 单侧金属支架组的支架通畅时间为 5.7 (5.2, 6.3) 个月, 两组间差异有统计学意义 ($\chi^2 = 19.789, P < 0.001$) (图 1A)。双侧金属支架组患者的中位生存时间在数值上大于单侧金属支架组, 但差异无统计学意义 [7.6 (6.3, 8.9) 个月比 4.6 (3.7, 5.7) 个月, $\chi^2 = 3.628, P = 0.057$] (图 1B)。截止最后的随访时间, 双侧金属支架组有 77 例 (81.9%) 死亡, 单侧金属支架组有 83 例 (88.3%) 死亡, 两组死亡率差异无统计学意义 ($P = 0.219$)。

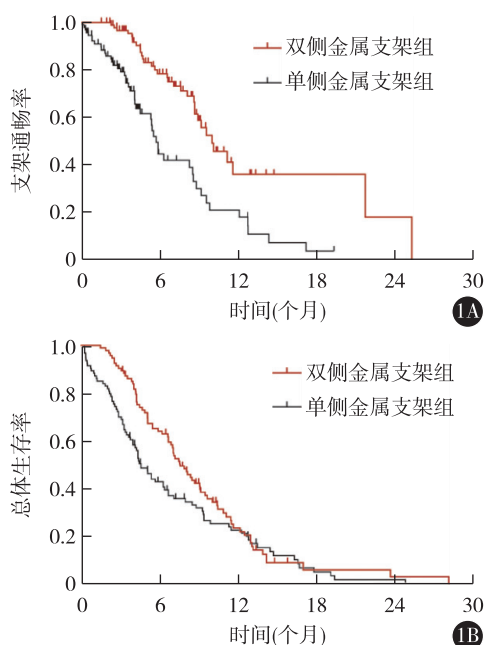


图 1 不能手术切除的肝门胆管恶性梗阻患者行不同胆管支架引流的 Kaplan-Meier 曲线 1A: 支架通畅率; 1B: 总体生存率

讨 论

内镜下支架引流是不能手术切除的肝门胆管恶性梗阻的主要姑息性治疗手段, 但在支架的最佳类型方面仍存在争议。亚太共识建议对预期生存时间大于 3 个月的患者使用金属支架进行姑息性减黄^[8]。

虽然胆管单侧支架置入术在技术上比双侧支架置入容易, 但与单侧支架相比, 双侧支架能引流更大的肝体积, 有利于肝功能的恢复。目前, 对于肝门胆管恶性狭窄的患者进行单侧或双侧引流仍然存在争议。迄今为止共有 3 项随机对照试验研究比较了肝门胆管恶性狭窄单侧和双侧支架引流的

疗效: De Palma 等^[10] 比较了单侧塑料支架和双侧塑料支架的疗效, 发现单侧支架置入术的技术成功率、临床成功率和早期并发症发生率均显著优于双侧引流; Mukai 等^[11] 的研究中混合使用塑料或金属支架, 发现单侧支架组与双侧支架组相比通畅率无明显差异, 但是约 50% 的单侧支架引流患者需要进一步改行双侧引流来控制黄疸或者胆管炎; Lee 等^[12] 比较单侧金属支架和双侧金属支架治疗肝门胆管恶性狭窄的疗效, 发现双侧支架置入可提高临床成功率和支架通畅期。这 3 项随机对照试验的结果相互矛盾, 可能是由于使用了不同类型的支架、不同类型的技术或者纳入的病例不同所致, 而且样本量均较小也可能导致统计偏差。

本研究是迄今针对肝门部胆管恶性梗阻最大样本的研究, 共纳入了 300 例患者。我们发现, 双侧金属支架组的临床成功率高于单侧金属支架组, 这一结果与 Lee 等^[12] 的研究结果相似。本研究也观察到双侧金属支架具有支架通畅期长的优势, 这一结果也与 Lee 等^[12] 和 Naitoh 等^[13] 的研究相似。本研究中双侧金属支架组 ERCP 术后早期胆管炎发生率为 6.4%, 单侧金属支架组为 12.8%, 但是差异无统计学意义 ($P = 0.137$); 双侧金属支架组患者的中位生存时间 (7.6 个月) 在数值上大于单侧金属支架组 (4.6 个月), 但是差异无统计学意义 ($P = 0.057$), 这与 Lee 等^[12] 和 Naitoh 等^[13] 的研究结果类似。本研究表明双侧金属支架比单侧金属支架具有一些优势, 可能是由于两根金属支架并排放置在肝门部区域, 产生了两个相互独立的引流空间, 而且双侧金属支架比单侧金属支架具有更多的引流体积。

本研究的局限性在于, 这是一项回顾性研究, 根据内镜医师的判断来选择单侧支架或者双侧支架可能会产生选择偏移; 其次, 所有的内镜治疗都是由经验丰富的内镜医师在高级内镜中心完成, 得出的结论并不一定适合用于基层医院。

综上所述, 我们的研究显示, 与接受单侧金属支架引流的肝门胆管恶性梗阻患者相比, 接受双侧金属支架引流的患者临床成功率更高, 支架通畅期更长, 所需的干预次数更少, 在技术条件允许的情况下, 应首先考虑双侧金属支架引流。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Banales JM, Marin J, Lamarca A, et al. Cholangiocarcinoma

- 2020; the next horizon in mechanisms and management[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2020, 17(9): 557-588. DOI: 10.1038/s41575-020-0310-z.
- [2] Uppal DS, Wang AY. Advances in endoscopic retrograde cholangiopancreatography for the treatment of cholangiocarcinoma[J]. World J Gastrointest Endosc, 2015, 7(7): 675-687. DOI: 10.4253/wjge.v7.i7.675.
- [3] Yasuda I, Mukai T, Moriaki H. Unilateral versus bilateral endoscopic biliary stenting for malignant hilar biliary strictures[J]. Dig Endosc, 2013, 25 (Suppl 2): 81-85. DOI: 10.1111/den.12060.
- [4] Hong W, Sun X, Zhu Q. Endoscopic stenting for malignant hilar biliary obstruction: should it be metal or plastic and unilateral or bilateral? [J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2013, 25(9): 1105-1112. DOI: 10.1097/MEG.0b013e328360b9ec.
- [5] 中华医学会消化内镜学分会 ERCP 学组, 中国医师协会消化医师分会胆胰学组, 国家消化系统疾病临床医学研究中心. 中国 ERCP 指南(2018 版)[J]. 中华消化内镜杂志, 2018, 35(11): 777-813. DOI: 10.3760/ema.j.issn.1007-5232.2018.11.001.
- [6] Inoue T, Ibusuki M, Kitano R, et al. Endobiliary radiofrequency ablation combined with bilateral metal stent placement for malignant hilar biliary obstruction[J]. Endoscopy, 2020, 52(7): 595-599. DOI: 10.1055/a-1133-4448.
- [7] Dumonceau JM, Tringali A, Papanikolaou IS, et al. Endoscopic biliary stenting: indications, choice of stents, and results: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline—updated October 2017 [J]. Endoscopy, 2018, 50(9): 910-930. DOI: 10.1055/a-0659-9864.
- [8] Rerknimitr R, Angsuwatcharakon P, Ratanachu-ek T, et al. Asia-Pacific consensus recommendations for endoscopic and interventional management of hilar cholangiocarcinoma [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2013, 28(4): 593-607. DOI: 10.1111/jgh.12128.
- [9] Vienne A, Hobeika E, Gouya H, et al. Prediction of drainage effectiveness during endoscopic stenting of malignant hilar strictures: the role of liver volume assessment[J]. Gastrointest Endosc, 2010, 72 (4): 728-735. DOI: 10.1016/j.gie.2010.06.040.
- [10] De Palma GD, Galloro G, Siciliano S, et al. Unilateral versus bilateral endoscopic hepatic duct drainage in patients with malignant hilar biliary obstruction: results of a prospective, randomized, and controlled study[J]. Gastrointest Endosc, 2001, 53(6): 547-553. DOI: 10.1067/mge.2001.113381.
- [11] Mukai T, Yasuda I, Nakashima M, et al. Metallic stents are more efficacious than plastic stents in unresectable malignant hilar biliary strictures: a randomized controlled trial [J]. J Hepatobiliary Pancreat Sci, 2013, 20(2): 214-222. DOI: 10.1007/s00534-012-0508-8.
- [12] Lee TH, Kim TH, Moon JH, et al. Bilateral versus unilateral placement of metal stents for inoperable high-grade malignant hilar biliary strictures: a multicenter, prospective, randomized study (with video)[J]. Gastrointest Endosc, 2017, 86(5): 817-827. DOI: 10.1016/j.gie.2017.04.037.
- [13] Naitoh I, Ohara H, Nakazawa T, et al. Unilateral versus bilateral endoscopic metal stenting for malignant hilar biliary obstruction [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2009, 24(4): 552-557. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2008.05750.x.

(收稿日期: 2020-05-07)

(本文编辑: 朱悦)

· 插页目次 ·

富士胶片(中国)投资有限公司	封 2	爱尔博(上海)医疗器械有限公司	12a
宾得医疗器械(上海)有限公司	对封 2	广州市康立明生物科技有限责任公司	12b
深圳开立生物医疗科技股份有限公司	对中文目次 1	北京华亘安邦科技有限公司	32a
爱尔博(上海)医疗器械有限公司	对中文目次 2	常州久虹医疗器械有限公司	32b
浙江创想医学科技有限公司	对英文目次 1	阿斯利康(中国)	封 3
中华消化内镜杂志宣传页	对英文目次 2	奥林巴斯(北京)销售服务有限公司	封 4
南微医学科技股份有限公司	对正文		