

参 考 文 献

- [1] Kondratov RV, Gorbacheva VY, Antoch MP. The role of mammalian circadian proteins in normal physiology and genotoxic stress responses[J]. *Curr Top Dev Biol*, 2007, 78: 173-216.
- [2] Mormont MC, Levi F. Circadian - system alterations during cancer processes: a review[J]. *Int J Cancer*, 1997, 70(2): 241-247.
- [3] Filipski E, King VM, Li X, et al. Host circadian clock as a control point in tumor progression[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2002, 94(9): 690-697.
- [4] Gauger MA, Sancar A. Cryptochrome, circadian cycle, cell cycle checkpoints, and cancer[J]. *Cancer Res*, 2005, 65(15): 6828-6834.
- [5] Ozturk N, Lee JH, Gaddameedhi S, et al. Loss of cryptochrome reduces cancer risk in p53 mutant mice[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106(8): 2841-2846.
- [6] Lim CH, Kim SW, Kim WC, et al. Anemia after gastrectomy for early gastric cancer: long-term follow-up observational study[J]. *World J Gastroenterol*, 2012, 18(42): 6114-6119.
- [7] Lewintre EJ, Martin CR, Ballesteros CG, et al. Cryptochrome - 1 expression: a new prognostic marker in B-cell chronic lymphocytic leukemia[J]. *Haematologica*, 2009, 94(2): 280-284.
- [8] Yu H, Meng X, Wu J, et al. Cryptochrome 1 overexpression correlates with tumor progression and poor prognosis in patients with colorectal cancer[J]. *PLoS One*, 2013, 8(4): e61679.
- [9] Oshima T, Takenoshita S, Akaike M, et al. Expression of circadian genes correlates with liver metastasis and outcomes in colorectal cancer[J]. *Oncol Rep*, 2011, 25(5): 1439-1446.
- [10] Koyanagi S, Kuramoto Y, Nakagawa H, et al. A molecular mechanism regulating circadian expression of vascular endothelial growth factor in tumor cells[J]. *Cancer Res*, 2003, 63(21): 7277-7283.
- [11] Narasimamurthy R, Hatori M, Nayak SK, et al. Circadian clock protein cryptochrome regulates the expression of proinflammatory cytokines[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109(31): 12662-12667.
- [12] Sutherland EW, Rall TW. Fractionation and characterization of a cyclic adenine ribonucleotide formed by tissue particles[J]. *J Biol Chem*, 1958, 232(2): 1077-1091.
- [13] Gancedo JM. Biological roles of cAMP: variations on a theme in the different kingdoms of life[J]. *Biol Rev Camb Philos Soc*, 2013, 88(3): 645-668.
- [14] Follin - Arbelet V, Torgersen ML, Naderi EH, et al. Death of multiple myeloma cells induced by cAMP - signaling involves downregulation of Mcl-1 via the JAK/STAT pathway[J]. *Cancer Lett*, 2013, 335(2): 323-331.
- [15] Awada A, Aftimos PG. Targeted therapies of solid cancers: new options, new challenges[J]. *Curr Opin Oncol*, 2013, 25(3): 296-304.
- [16] Murray F, Insel PA. Targeting cAMP in chronic lymphocytic leukemia: a pathway - dependent approach for the treatment of leukemia and lymphoma[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2013, 17(8): 937-949.
- [17] Bergantin LB. Diabetes and cancer: Debating the link through Ca⁽²⁺⁾/cAMP signalling[J]. *Cancer Lett*, 2019, 448: 128-131.

(收稿日期: 2019-03-12)

(本文编辑: 郭俊杰)

¹²⁵I 粒子腔内照射联合胆道支架置入治疗晚期胆囊癌并发梗阻性黄疸的临床疗效分析

陈邦邦 刘会春 庞青 王炜 金浩 周磊

【摘要】 目的 评估¹²⁵I 粒子腔内照射联合胆道支架置入治疗因晚期胆囊癌导致的梗阻性黄疸患者的治疗效果。方法 选取在 2015 年 1 月—2018 年 9 月本院肝胆外科经¹²⁵I 粒子腔内照射治疗联合胆道支架置入或单纯胆道支架置入的晚期胆囊癌导致的梗阻性黄疸患者 52 例作为研究对象, 收集相关资料并按一定时间随访。把其中的 28 例¹²⁵I 粒子腔内照射联合胆道支架置入作为粒子组, 另外 24 例只行胆道支架置入治疗作为支架组。分析两组患者治疗前后肿瘤指标 CA-199、转氨酶、黄疸水平(包括 TBIL 以及 DBIL)、存活时间等差异。结果 两组患者术后转氨酶均明显改善, 黄疸水平均明显降低; 但是术后第 1 个月的肿瘤指标 CA-199 与术前相比, 两组患者的 CA-199 均未有明显降低。在术后第 3 个月时两组患者的转氨酶、胆红素均有上升趋势, 与支架组相比, 粒子组患者上升幅度不明显。在存活时间方面, 支架组患者平均为(2.9±0.1)个月, 粒子组患者平均为(5.5±0.5)个月, 支架组的存活时间明显小于粒子组。结论 对不能手术以及不愿接受放疗、化疗治疗的晚期胆囊癌并发梗阻性黄疸患者, 单纯支架置入以及¹²⁵I 粒子腔内照射联合胆道支架置入都有疗效(包括临床症状、生存时间等), 但是¹²⁵I 粒子腔内照射联合胆道支架置入更明显。

【关键词】 胆囊癌; 梗阻性黄疸; 胆道支架; ¹²⁵I 粒子

[中图分类号] R730.5 [文献标识码] A DOI: 10.3969/j.issn.1002-1256.2019.16.002

基金项目: 安徽省科技攻关基金项目(1501041155)

作者单位: 233004 安徽蚌埠, 蚌埠医学院第一附属医院肝胆外科

通信作者: 刘会春, Email: doctorlhc2000@aliyun.com

Analysis of clinical efficacy of biliary stent implantation combined with ¹²⁵I intravascular irradiation in the treatment of advanced gallbladder cancer complicated with obstructive jaundice CHEN Bang-bang.

Department of liver and gallbladder surgery, the first affiliated hospital of Bengbu Medical College, Bengbu, Anhui, 233004, China.

【Abstract】 Objective To evaluate the therapeutic effect of ¹²⁵I intracavitary irradiation combined with biliary stent implantation on patients with obstructive jaundice caused by advanced gallbladder cancer.**Methods** Fifty-two patients with obstructive jaundice caused by advanced gallbladder cancer, received the treatment of ¹²⁵I intracavitary irradiation combined with or without biliary stent implantation from January 2015 to September 2018 in the department of hepatobiliary surgery of our hospital were selected, and relevant data were collected and followed up at a certain time. Among them, 28 cases of patients treated by ¹²⁵I intracavitary irradiation combined with biliary stent implantation were enrolled in the particle group, and another 24 cases of patients were treated only with biliary stent implantation were set as the stent group. The differences in tumor indicators, such as CA-199, transaminase, jaundice level (including TBIL and DBIL) and survival time between the two groups before and after treatment were analyzed.**Results** Postoperative transaminase and jaundice levels were significantly improved in both groups. However, the tumor index CA-199 at the first month after surgery was not significantly lower than that before surgery in both groups. At the third month after surgery, transaminase and bilirubin in the two groups showed an upward trend, but the upward trend was not obvious in the particle group compared with the stent group. In terms of survival time, the stent group had an average of (2.9±0.1) months, and the particle group had an average of (5.5±0.5) months. The survival time of the stent group was significantly less than that of the particle group.**Conclusions** For patients with advanced gallbladder cancer complicated with obstructive jaundice who are unable to undergo surgery or are unwilling to receive radiotherapy and chemotherapy, simple stent implantation and ¹²⁵I intracavitary irradiation combined with biliary stent implantation have curative effects (including clinical symptoms, survival time, etc.), but ¹²⁵I intracavitary irradiation combined with biliary stent implantation are more obvious.

【Key words】 Gallbladder; Obstructive jaundice; Biliary stent; ¹²⁵I particles

胆囊癌是恶性程度非常高的癌,对放疗以及化疗都不是很敏感,且治愈率极低。近年来全球发病率有上升趋势,尤其以印度、智利和中国为著^[1]。据统计,手术切除仍是目前胆囊癌治疗的首要方案,但大多数患者术后肿瘤复发率高,预后较差^[2]。据报道^[3],胆囊癌患者 1 年生存率不到 50%,5 年生存率更低。梗阻性黄疸是晚期胆囊癌的主要临床表现,出现黄疸的原因主要是癌肿局部压迫,肝内转移,肝十二指肠韧带、胰头部淋巴结转移,以及合并其他情况^[4]。晚期胆囊癌患者大部分会出现梗阻性黄疸,对于这些患者由于年龄以及身体其它情况已经失去手术的时机。因此,选用一种简便、无痛的非术方式对解除晚期胆囊癌导致的胆道梗阻,改善其黄疸等症状,延长患者的生存时间具有重要意义。支架置入治疗晚期胆囊癌导致的胆道梗阻国内在 2010 年已有报道^[5]。本研究回顾性分析了本院肝胆外科收治的 52 例经单纯支架以及¹²⁵I 粒子腔内照射联合支架置入的晚期胆囊癌并发胆道梗阻患者的临床资料,分析¹²⁵I 粒子腔内照射联合胆道支架置入与单纯支架置入临床疗效的差异。现报道如下。

一、资料和方法

1.资料:收集 2015 年 1 月—2018 年 9 月本院肝胆外科收治的 52 例晚期胆囊癌患者经皮单胆道支架置入或¹²⁵I 粒子腔内照射联合胆道支架置入治疗患者的详细资料。所有患者已明确原因不能手术治疗。其中只行支架置入的 24 例设为支架组,粒子联

合支架置入的 28 例粒子组。纳入标准:(1)第一次自愿行支架或联合¹²⁵I 粒子的治疗;(2)资料完整。排除标准:(1)已接受其它方式治疗的患者;(2)资料不完整。

2.设备器材:数字减影血管造影(DSA)机。国内某公司生产的镍钛合金胆道支架及相应的胆道支架置入器,¹²⁵I 粒子为北京某公司生产,长 4.5 mm,直径 0.8 mm,粒子呈圆柱状,放射活度为 11.1~37.0 MBq,半衰期为 59.43 d。留置引流管我科与某公司共同研发的双腔引流导管,规格:10 F(简称“P”型管,已获得国家专利,专利号:zl.201320851456.x)和胆汁引流管。其他材料为超滑导丝、扩张球囊等。

3.方法:(1)治疗方法。术前准备:术前进行相关的实验室检查、肿瘤等相关指标、腹部彩超、MRCP 等检查,了解肿瘤情况,排除相关禁忌证,为患者讲述治疗相关信息,让患者自愿签署相关知情同意书。(2)手术方式。①支架组:患者均先减黄治疗,先行 PTCD 术,减黄效果良好后在 DSA 下再行胆道支架置入术。手术步骤为患者仰卧于手术台上,造影剂经胆汁引流管注入,在 DSA 下造影显示胆道梗阻位置,如图 1A。经导丝置入胆汁引流管中,在导丝的辅助下拔除胆汁引流管,更换外鞘管,然后把造影导管置入胆道,在导丝配合下使造影导管通过胆管梗阻狭窄部位进入肠腔,将造影剂注入显示梗阻狭窄的情况,在计算机的帮助下测量梗阻狭窄的段长度及宽度,见图 1B。根据计算机测量的长度及宽度选

择合适的支架置入梗阻位置,见图 1C。然后再将胆汁引流管置入原梗阻狭窄部位。②粒子组:在支架组的手术步骤基础上同时置入粒子;若在手术过程中造影显示支架扩张不明显,可用球囊协助扩张支架,见图 1C。然后再在导丝的配合下置入粒子,见图 1D。通过计算机分析梗阻段来评估肿瘤大小,将粒子置入“P”型管主腔;肿瘤所需粒子数量=(肿瘤长+宽+高,单位:cm)/3×5/每颗粒子活度,粒子间用无菌塑料短管间隔开,尾端封闭;粒子间距为 0.4~0.6 cm。将“P”型管置入胆管,其中含粒子的部分位于原梗阻狭窄处,外引流袋缝合固定。(3)术后治疗。术后禁食水,同时给予抑酶、止血、抗炎等补液治疗;在术后及时查血淀粉酶以检测有无胰腺炎的发生。若术后出现发热、腹胀等并发症,且引流量很少,即封闭外引流管。支架组患者胆汁引流管保留一段时间视情况拔除,粒子组患者“P”型管将不能拔除。(4)随访。在术后定期至医院复查,复查内容包括血、肝肾功能,肿瘤相关指标,腹部彩超,腹部立位平片,粒子组第 6 个月时将住院更换新一批¹²⁵I 粒子继续进行治疗。废弃粒子交由本院专门学科集中处理。随访时记录两组患者的相关信息。两组患者都随访 2~12 个月。

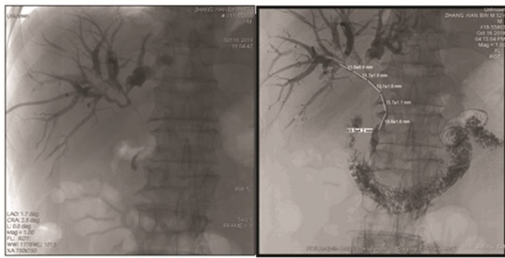


图 1 DSA 下支架及粒子植入过程

4.统计学处理:对于所得数据应用相应的统计学软件进行处理,以下资料是运用 SPSS 19.0 统计软件进行分析所得,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示。计数资料以率表示,采用 χ^2 检验;检验水准: $\alpha = 0.05$ 。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

二、结果

1.基线资料比较:见表 1。

表 1 基线资料

指标	整体	支架组 (n=24)	粒子组 (n=28)	P 值
性别(男/女)	25/27	11/13	14/14	0.764
年龄(岁)	63.1±8.3	61.7±7.9	64.3±8.5	0.259
CA19-9 (ng/ml)	997.4±351.4	936.6±415.8	1049.4±282.5	0.268
ALT (U/L)	140.6±103.0	139.8±85.5	141.3±117.5	0.959
AST (U/L)	134.9±89.6	145.4±85.0	125.8±93.9	0.434
TBIL (μmol/L)	218.7±128.6	241.5±117.2	199.1±136.7	0.234
DBIL (μmol/L)	186.8±109.6	209.0±101.9	167.7±114.2	0.174

2.临床疗效比较:两组患者术后症状均逐渐减轻并消失,术后胆红素水平、肝功能均较术前明显改善。但在第三个月时,情况有所不同,两组的胆红素、转氨酶均呈上升趋势。支架组患者术后 3 个月时的黄疸水平、转氨酶水平与其术后 1 个月时比较,胆红素、转氨酶明显上升。粒子组患者术后 3 个月时的黄疸水平、转氨酶水平与其术后 1 个月时比较,未见明显上升。故总体而言粒子组患者上升幅度更小,如图 2。

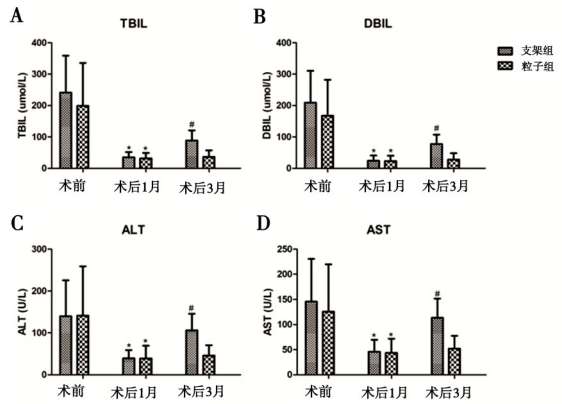


图 2 肝功能检查结果

3.两组患者术前以及术后 1 个月的肿瘤指标 CA-199 变化情况比较:两组患者术后 1 个月肿瘤指标 CA-199 与术前比较,未见明显下降。如图 3。

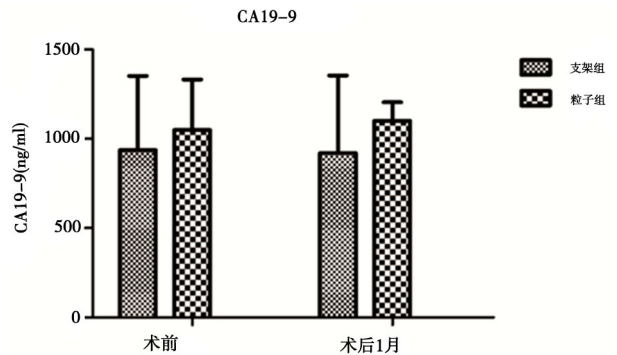


图 3 CA199 检查结果

3.两组患者生存期情况:支架组为(2.9±0.1)个月,粒子组患者平均生存时间为(5.5±0.5)个月,支架

组的存活时间明显小于粒子组,两组生存表均值及中位数(如下)以及生存曲线见图 4。

表 2 生存表的均值和中位数

组别	均值 ^a				中位数			
	估计	标准误	95% 置信区间		估计	标准误	95% 置信区间	
			下限	上限			下限	上限
支架组 (n=24)	2.917	.119	2.683	3.150	3.000	.101	2.802	3.198
粒子组 (n=28)	5.490	.487	4.535	6.446	5.000	.276	4.460	5.540
整体 (n=52)	4.303	.322	3.672	4.933	3.000	.258	2.495	3.505

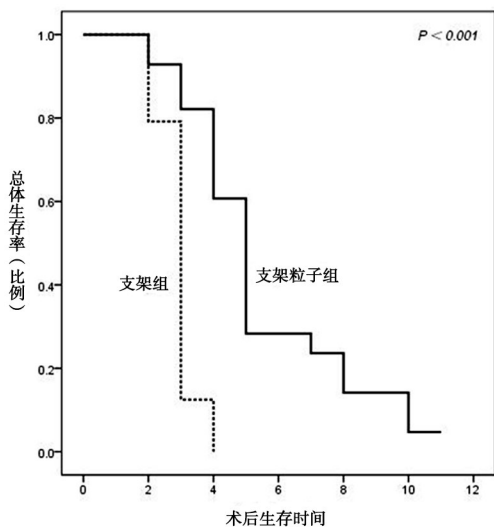


图 4 两组患者生存曲线

讨论 胆囊癌病理分型很多,据相关资料报道^[6],其中腺癌位居第一。早期胆囊癌患者无特定的症状及体征,故很多胆囊癌患者发现时已处于中晚期。而正如王来富所言^[7],中晚期胆囊癌患者病变往往侵及邻近的组织器官,疗效不明显。目前,治疗晚期胆囊癌的方式有很多种,包括姑息性手术、放疗、化疗等。如何提高患者的生存时间以及生存质量一直临床研究的重点,具体哪种方式最好,尚无明确定论。

肿瘤标志物不仅可以用来疾病诊断,其含量可以用来评估临床疗效,有关报告显示^[8-9]CA-199是与胆囊癌关系最为密切的肿瘤标志物之一,可动态反映病情变化。

胆道支架置入术在治疗晚期胆囊癌导致的梗阻性黄疸方面具有简单、创伤小、无明显手术禁忌证等优点,2010年国内已有报道^[5]。但由于支架对肿瘤细胞没有抑制和杀死作用,如夏宁、王勇报道的那样^[10-11],随着病情的发展还会出现再梗阻狭窄等问题。

¹²⁵I 粒子具有抑制以及杀死肿瘤细胞的效果,其优点是持续照射、梗阻狭窄部剂量高,同时对周围正常组织伤害小。正如有关研究表明^[12],置入¹²⁵I 粒子能有效抑制以及杀死肿瘤细胞的生长,明显延长支架通畅时间。本研究回顾性分析了 52 例¹²⁵I 粒子腔

内照射联合胆道支架置入治疗或只行支架置入的晚期胆囊癌并发梗阻性黄疸患者的临床资料,并对其定期随访,结果显示:两组患者术后临床症状明显改善,但两组患者术后第 3 个月时黄疸、转氨酶水平均有上升趋势,与粒子组比较,支架组上升幅度更明显。与术前相比两组肿瘤指标 CA-199 术后均未见明显下降,故两种治疗方式对肿瘤指标 CA-199 的高低变化影响很小。在生存时间方面,粒子联合支架置入的患者明显大于单纯置入支架。

综上所述,¹²⁵I 粒子联合胆道支架置入是一种简便、无痛、无明显禁忌的手术方式,对于晚期胆囊癌导致的梗阻性黄疸患者,¹²⁵I 粒子联合胆道支架置入在改善其临床症状,延长生命间等方面显著优于胆道支架置入。

参 考 文 献

- [1] 耿智敏,汤朝晖.2018 年 NCCN 指南更新版胆囊癌诊治进展述评[J].西部医学,2018,30(7):937-942.
- [2] Kakaei F, Beheshtirouy S, Nejatollahi SM, et al. Surgical treatment of gallbladder carcinoma: a critical review[J]. Updates Surg, 2015, 67(4): 339-351.
- [3] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016 [J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(1): 7-30.
- [4] 汪雷,刘弋,任艳兵.胆囊癌引起梗阻性黄疸的原因分析[J].肝胆外科杂志,2011,(1):33-34.
- [5] 王晓东,王新义,杨平,等.经内镜支架置入术治疗晚期胆囊癌的疗效观察[J].陕西医学杂志,2010(10):1337-1339.
- [6] 刘松平,王连臣,冯强,等.根治性切除术治疗中晚期胆囊癌远期疗效分析[J].中国内镜杂志,2014,20(8):816-819.
- [7] 王来富.肝十二指肠韧带血管骨骼化在晚期胆囊癌根治性切除术中的意义[J].中国临床医生,2015,(9):65-67.
- [8] Zhang Y, Jiang C, Li J, et al. Prognostic significance of preoperative neutrophil/lymphocyte ratio and platelet/lymphocyte ratio in patients with gallbladder carcinoma [J]. Clin Transl Oncol, 2015, 10(10): 810-818.
- [9] 周佳,陈海玲,陈远园.微粒子酶免疫法检测血清 5 项肿瘤标志物对于消化系统肿瘤和良性疾病的诊断价值分析[J].2014,(7):972-975.
- [10] 夏宁,程永德,王忠敏.胆道支架再狭窄的介入治疗进展[J].介入放射学杂志,2014,23(1):82-85.
- [11] 王勇,刘会春,李宗狂,等.经皮胆道支架联合¹²⁵I 粒子腔内植入治疗恶性梗阻性黄疸的初步研究[J].中华放射学杂志,2014,48(5):403-407.
- [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[J].中国肿瘤临床,2015,42(11):564-569.

(收稿日期:2019-03-10)

(本文编辑:赵丹)