

三种方式同期放置双侧金属支架治疗肝门胆管恶性梗阻的比较研究

夏明星 吴军 高道键 叶馨 王田田 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 探讨内镜下 3 种方式同期平行放置双侧金属支架治疗无法手术切除肝门胆管恶性梗阻的疗效。方法 回顾性分析 2012 年 1 月—2019 年 2 月期间上海东方肝胆外科医院采用内镜下同期平行放置双侧金属支架治疗无法手术切除肝门胆管恶性梗阻(Bismuth II~IV 型)的 118 例患者资料。按照支架放置方式分为 3 组: 双侧支架均跨越十二指肠主乳头(long long-stent by stent, LL-SBS)组(53 例)、单侧支架跨越十二指肠主乳头(long short-SBS, LS-SBS)组(53 例)和双侧支架均不跨越十二指肠主乳头(short short-SBS, SS-SBS)组(12 例)。主要观察指标包括临床成功率、支架通畅期、内镜下双侧胆管再干预成功率和生存时间。结果 3 组的临床成功率分别为 96.2%(51/53)、98.1%(52/53)、91.7%(11/12), 支架通畅期分别为 9.2 个月(8.0~10.3 个月)、11.6 个月(6.8~16.4 个月)、8.1 个月(3.7~12.5 个月), 患者生存时间分别为 6.7 个月(4.6~8.8 个月)、7.6 个月(5.7~9.4 个月)、7.1 个月(0.7~13.6 个月), 以上指标 3 组间比较差异均无统计学意义($P>0.05$); 在内镜下双侧胆管再干预成功率上, LL-SBS 组为 12/13, LS-SBS 组为 0/10, SS-SBS 组为 1/5, 差异有统计学意义($P<0.001$)。结论 平行放置胆管双侧金属支架是治疗肝门胆管恶性梗阻的一项有效的内镜引流技术; 双侧支架均跨越十二指肠主乳头的方式可以提高双侧胆管再干预的成功率。

【关键词】 胰胆管造影术, 内窥镜逆行; 肝门胆管恶性梗阻; 双侧金属支架置入; 临床成功; 支架通畅期; 生存期

DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20200507-00017

A comparative study of three approaches of simultaneous bilateral metal stenting in the management of malignant hilar biliary obstruction

Xia Mingxing, Wu Jun, Gao Daojian, Ye Xin, Wang Tiantian, 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 three approaches of parallel-style bilateral metal stenting in the management of unresectable malignant hilar biliary obstruction. **Methods** Data of 118 patients with unresectable malignant hilar biliary obstruction (Bismuth type II-IV) treated by endoscopic bilateral metal stenting in Oriental Hepatobiliary Surgery Hospital from January 2012 to February 2019 were retrospectively studied. According to the method of stent placement, patients were divided into three groups, both stents crossing the main duodenal papilla (long long-stent by stent, LL-SBS) group (53 cases), one stent crossing the papilla (long short-SBS, LS-SBS) group (53 cases) and no stent crossing the papilla (short short-SBS, SS-SBS) group (12 cases). The main outcomes, clinical success rate, stent patency, success rate of re-intervention of both intrahepatic systems and overall survival, were compared among the three groups. **Results** There were no significant differences in clinical success rate [96.2% (51/53), 98.1% (52/53), and 91.7% (11/12)], median stent patency [9.2 (8.0-10.3) months, 11.6 (6.8-16.4) months, and 8.1 (3.7-12.5) months] or overall survival time [6.7 (4.6-8.8) months, 7.6 (5.7-9.4) months, and 7.1 (0.7-13.6) months] among the three groups (all $P>0.05$). The success rate of endoscopic re-intervention of both intrahepatic systems was 12/13, 0/10, and 1/5 in LL-SBS, LS-SBS and

SS-SBS groups, respectively ($P < 0.001$). **Conclusion** Parallel-style bilateral metal stenting is an effective endoscopic modality in the treatment of malignant hilar biliary obstruction, and LL-SBS may improve the success rate of endoscopic re-intervention to both intrahepatic systems.

【Key words】 Cholangiopancreatography, endoscopic retrograde; Malignant hilar biliary obstruction; Bilateral metal stenting; Clinical success; Stent patency; Overall survival

DOI:10.3760/cma.j.cn321463-20200507-00017

内镜支架引流是无法手术切除肝门胆管恶性狭窄的主要姑息性治疗手段。单侧引流治疗部分肝门胆管恶性梗阻安全可行,而且技术上相对简单。但是是一项随机对照研究显示,约 50%的单侧支架引流患者需要进一步改行双侧支架引流控制黄疸或者胆管炎^[1]。同时也有研究显示,引流 50%以上肝脏体积有助于延长患者的生存时间^[2]。对于肝门部胆管恶性狭窄,尤其是 Bismuth III~IV 型患者,为了达到 50%以上的肝脏引流量,往往需要双侧引流。对于不能手术切除的肝门部胆管恶性狭窄,越来越多的研究显示双侧引流比单侧引流有优势^[1,3-4]。同时,也有很多研究显示金属支架疗效优于塑料支架^[5-6]。

一些研究证实了内镜下双侧金属支架引流对于肝门部胆管恶性狭窄的良好疗效^[7-10]。内镜下胆管双侧金属支架引流可以分为支架与支架并排放置法(stent by stent, SBS)和支架内套支架放置法(stent in stent, SIS)两大引流方式。研究显示, SIS 方式的支架置入成功率高于 SBS,但是支架通畅期却不如 SBS^[11]。SBS 法根据支架末端是否跨越主乳头分为 3 种方式:(1)2 根金属支架的远端均跨越十二指肠主乳头(long long-SBS, LL-SBS);(2)一根金属支架的远端跨十二指肠主乳头,另外一根金属支架的远端位于胆总管内(long short-SBS, LS-SBS);(3)2 根金属支架的远端均位于胆管内(short short-SBS, SS-SBS)。这 3 种方式的临床疗效是否存在差异目前尚不得而知,因此,我们通过一项回顾性研究,详细探讨这 3 种不同 SBS 方法的疗效。

资料与方法

一、患者资料

纳入 2012 年 1 月—2019 年 2 月期间在上海东方肝胆外科医院内镜中心成功接受胆管双侧金属支架置入术的无法手术切除肝门胆管恶性梗阻(Bismuth II~IV 型)患者共 118 例。所有患者通过病理(活检、细胞刷)或者影像学检查确诊为肝门部胆管恶性狭窄。放置的支架均为不覆膜金属支架。本研究为回顾性观察性研究,符合赫尔辛基宣言。所有患者在内

镜手术前签署书面知情同意书。

二、ERCP 操作过程

由于肝门胆管恶性狭窄为感染高危疾病,故术前预防性使用抗生素。所有操作由经验丰富的内镜医师(均为主治医师或以上,累计完成 ERCP 量均超过 1 000 例)来完成。患者采用俯卧位,在全身麻醉或者深度镇静下完成 ERCP 操作。在完成胆管选择性插管后,行乳头括约肌切开术,然后超选两支肝内胆管主干,柱状气囊或者扩张导管扩张肝门部胆管狭窄段以及十二指肠主乳头开口后,依次置入 2 根金属裸支架,支架的近端均位于肝内胆管,支架的远端位于胆总管内或者十二指肠内,透视下 2 根金属支架呈平行状态(图 1)。对于 ERCP 术后胰腺炎高危风险患者,预防性实行胰管支架置入或者吡喹嗪辛纳肝。支架堵塞后通过内镜或者经皮经肝穿刺引流进行再干预。

三、研究指标

主要研究指标: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、生存时间、内镜下双侧胆管再干预成功率。次要研究指标:并发症发生率。所有患者随访至死亡或 2019 年 9 月。

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。正态分布的连续数据以 $Mean \pm SD$ 形式展示,3 组间比较采用单因素方差分析;非正态分布的连续数据以 $M(P_{25}, P_{75})$ 或 $M(\text{范围})$ 形式展示,3 组间比较采用 Kruskal-Wallis H 秩和检验;分类数据以例(百分比)的形式展现,3 组间比较采用 χ^2 检验。支架通畅率和总体生存率采用 Kaplan-Meier 曲线描述,3 组间支架通畅率和总体生存率的比较采用 Log-rank 检验分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

118 例患者中 LL-SBS 组 53 例(44.9%), LS-SBS 组 53 例(44.9%), SS-SBS 组 12 例(10.2%), 3 组间

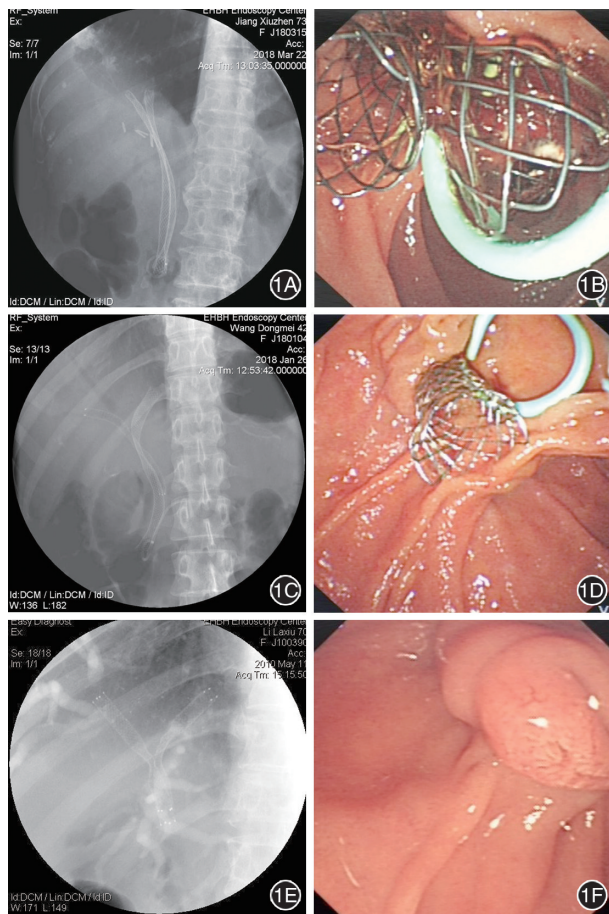


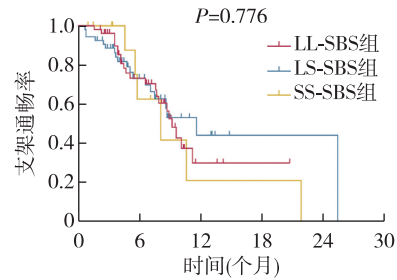
图 1 内镜下胆管双侧金属支架置入 1A、1B: 双侧支架均跨越十二指肠主乳头, 内镜下可见 2 根支架末端; 1C、1D: 单侧支架跨越十二指肠主乳头, 内镜下可见 1 根支架末端; 1E、1F: 双侧支架均不跨越十二指肠主乳头, 内镜下未见支架远端

基线资料比较差异无统计学意义(表 1)。患者总体临床成功率为 96.6%(114/118), 中位支架通畅期为 9.2 个月(7.8~10.5 个月), 中位生存时间为 7.1 个月(5.9~8.3 个月)。

在近期疗效上, LL-SBS 组的临床成功率为 96.2%(51/53), LS-SBS 组为 98.1%(52/53), SS-SBS 组为 91.7%(11/12), 3 组间差异无统计学意义($\chi^2 = 1.285, P = 0.526$)。在远期疗效上, LL-SBS 组、LS-SBS 组和 SS-SBS 组的中位支架通畅期分别为 9.2 个月(8.0~10.3 个月)、11.6 个月(6.8~16.4 个月)和 8.1 个月(3.7~12.5 个月), 3 组间差异无统计学意义($\chi^2 = 0.508, P = 0.776$); LL-SBS 组、LS-SBS 组和 SS-SBS 组的中位生存时间分别为 6.7 个月(4.6~8.8 个月)、7.6 个月(5.7~9.4 个月)和 7.1 个月(0.7~13.6 个月), 差异也无统计学意义($\chi^2 = 2.789, P = 0.248$), 见图 2。3 组干预次数分别为(1.2±0.4)次、(1.2±

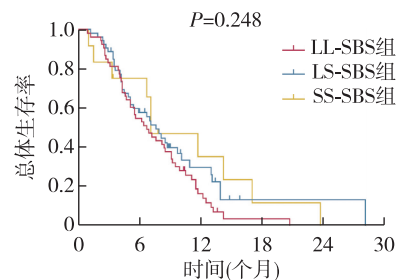
0.5)次和(1.6±0.9)次, 差异无统计学意义($F = 2.355, P = 0.099$)。在内镜下双侧胆管再干预成功率上, LL-SBS 组为 12/13, LS-SBS 组为 0/10, SS-SBS 组为 1/5, 3 组间差异有统计学意义($P < 0.001$)。

在并发症方面, 3 组在 ERCP 术后急性胆管炎和急性胰腺炎的发生率上差异无统计学意义(P 均>0.05)(表 1); 3 组均无出血和穿孔的情况发生。



剩余患者例数

LL-SBS组	53	26	3	1	0	0
LS-SBS组	53	23	5	1	1	0
SS-SBS组	12	5	1	1	0	0



剩余患者例数

LL-SBS组	53	29	7	1	0	0
LS-SBS组	53	28	8	1	1	0
SS-SBS组	12	8	3	1	0	0

注: LL-SBS 表示双侧支架均跨越十二指肠主乳头; LS-SBS 表示单侧支架跨越十二指肠主乳头; SS-SBS 表示双侧支架均不跨越十二指肠主乳头

图 2 不同方式双侧金属支架置入治疗肝门胆管恶性梗阻的支架通畅率和总体生存率 Kaplan-Meier 曲线比较 2A: 支架通畅率; 2B: 总体生存率

讨 论

技术上的进步使得双侧金属支架在无法手术切除肝门胆管恶性狭窄上的应用越来越多, 但是仍然存在很大挑战。传统的 SBS 方式的主要技术难点在于第 1 根金属支架置入后, 由于径向力作用于胆管壁, 使得第 2 根金属支架无法通过第 1 根金属支架的远端与胆管壁之间的缝隙。有研究显示, SBS 在肝外胆管较细或者肝门部胆管严重狭窄时放置失败率会增加, 如果使用 6 Fr 外鞘管的超细金属支架, 成功率可能会提高^[12]。本研究是第一项系统

表 1 接受双侧金属支架置入的无法手术切除肝门胆管恶性狭窄(Bismuth II~IV型)患者临床特征和疗效

项目	总体患者	LL-SBS 组	LS-SBS 组	SS-SBS 组	统计量	P 值
例数	118	53	53	12		
年龄(岁, Mean±SD)	66.0±12.4	66.7±13.2	65.2±12.2	66.6±10.6	F=0.197	0.821
性别(男/女)	60/58	26/27	28/25	6/6	$\chi^2=0.155$	0.926
疾病类型[例(%)]					$\chi^2=8.167$	0.417
肝门部胆管癌	68(57.6)	30(56.6)	31(58.5)	7(58.4)		
胆囊癌	25(21.2)	10(18.9)	11(20.8)	4(33.3)		
肝细胞癌	4(3.4)	4(7.5)	0	0		
转移性癌	12(10.2)	6(11.3)	5(9.4)	1(8.3)		
肝内胆管细胞癌	9(7.6)	3(5.7)	6(11.3)	0		
Bismuth 分型[例(%)]					$\chi^2=0.360$	0.835
II	9(7.6)	5(9.4)	4(7.5)	0		
III	4(3.4)	1(1.9)	1(1.9)	2(16.7)		
IV	105(89.0)	47(88.7)	48(90.6)	10(83.3)		
TNM 分期[例(%)]					$\chi^2=1.786$	0.409
III	28(23.7)	14(26.4)	13(24.5)	1(8.3)		
IV	90(76.3)	39(73.6)	40(75.5)	11(91.7)		
术前总胆红素 [$\mu\text{mol/L}$, M(P_{25} , P_{75})]	211.6 (113.3, 325.8)	235.7 (143.2, 360.7)	186.0 (110.8, 292.9)	177.0 (103.5, 320.7)	H=2.320	0.314
临床成功[例(%)]	114(96.6)	51(96.2)	52(98.1)	11(91.7)	$\chi^2=1.285$	0.526
术后并发症[例(%)]						
急性胆管炎	8(6.8)	3(5.7)	4(7.5)	1(8.3)	$\chi^2=0.200$	0.905
急性胰腺炎	5(4.2)	2(3.8)	3(5.7)	0	$\chi^2=0.824$	0.662
后期抗肿瘤治疗[例(%)]	39(33.1)	16(30.2)	18(34.0)	5(41.7)	$\chi^2=0.619$	0.734

注:LL-SBS 表示双侧支架均跨越十二指肠主乳头;LS-SBS:单侧支架跨越十二指肠主乳头;SS-SBS:双侧支架均不跨越十二指肠主乳头

性探讨 3 种不同 SBS 方法的研究。

LL-SBS 采用 2 根细长的金属支架(直径 6~8 mm,长度 8~10 cm)平行放置,金属支架为不覆膜金属支架,支架的外鞘管一般为 8~9 Fr。LL-SBS 采用顺序放置的方式,按照先难后易的原则,2 根支架的近端分别位于左右肝内胆管,远端均跨越十二指肠主乳头位于十二指肠腔,内镜下可见 2 根支架的末端。这种放置方法可以克服第 1 根金属支架下端与胆管壁之间的阻力,大大提高了技术成功率。

LS-SBS 先放置 1 根细长的金属支架(直径 6~8 mm,长度 8~10 cm),支架的近端位于一侧肝内胆管,远端跨越十二指肠主乳头位于十二指肠腔;再置入第 2 根金属支架(直径 6~8 mm,长度 6~8 cm,外鞘管一般为 6 Fr),支架的近端位于另一侧肝内胆管,远端位于胆总管内。LS-SBS 同样采用顺序放置的方式,按照先难后易的原则放置,内镜下可见 1 根支架的末端。这种放置方式由于第 1 根金属支架也是跨越十二指肠主乳头,因此技术成功率在理论上与 LL-SBS 相当,尤其是在肝门部胆管严重狭窄时成功率较高。

SS-SBS 采用 2 根超细的金属支架(直径 6~8 mm,长度 6~8 cm)平行放置,支架的外鞘管一般为 6 Fr;通过内镜钳道将 2 根超细金属支架同时置入到目标肝内胆管,同时放置 2 根金属支架,支架的近端均位于肝内胆管,远端均位于胆总管内。SS-SBS 采用同时放置而非顺序放置的方式,内镜下看不见金属支架的远端。这种放置方式由于使用了 2 根超细金属支架,因此在使用大口径钳道内镜的前提下,技术成功率也是很高的。

本研究总共纳入 118 例患者,总体结果与国际上报道的 SBS 方式的研究结果类似^[7,9,11]。本研究还显示,3 种不同 SBS 方法的临床成功率、中位支架通畅期、患者中位生存时间之间差异均无统计学意义。

双侧金属支架不出十二指肠主乳头理论上减少反流从而降低胆管炎的发生率。有研究显示金属支架跨越十二指肠主乳头的情况下胆管炎的发生率为 21.6%,支架末端位于胆管内的情况下胆管炎的发生率为 11.1%^[13];但是也有研究显示这两种情况下胆管炎的发生率无明显差异^[14]。本研究显示 ERCP 术后急性并发症(包括胆管炎、胰腺炎、出

血和穿孔)在 3 种 SBS 放置方法之间差异无统计学意义。

金属支架堵塞的原因很多,比如肿瘤组织从金属网眼内长入,肿瘤生长超过支架的端部,胆泥堵塞,结石形成等。有研究显示胆管双侧金属支架的总体再干预成功率为 3%~38%^[14]。本研究显示,LL-SBS 组双侧胆管的再干预成功率为 12/13,LS-SBS 组为 0/10,SS-SBS 组为 1/5。LL-SBS 组只有 1 例患者内镜下双侧胆管再干预失败,是由于一侧胆管金属支架内肿瘤组织长入引起严重狭窄,最后只完成了单侧支架置入;其他 12 例患者均顺利完成内镜下双侧胆管塑料支架再干预。而在 LS-SBS 组及 SS-SBS 组,大多数患者只能完成内镜下单侧胆管再干预。LL-SBS 这种放置方法的内镜下双侧胆管再干预成功率最高,应该推荐为首选方式。

本研究存在一些局限性。这是一项单中心的回顾性研究,可能存在选择性偏移;技术成功率未能纳入研究;此外,未能密切随访患者,对于患者在引流期间发生反流性胆管炎的信息缺乏。因此,未来需要更多中心的随机对照研究来证实我们的结论。

综上所述,本研究显示平行放置胆管双侧金属支架是治疗不能手术切除肝门胆管恶性梗阻的一项有效的内镜引流技术;双侧支架均跨越十二指肠主乳头的方式能提高胆管再干预的成功率,推荐常规使用。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] 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.
- [3] 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.
- [4] Xia MX, Cai XB, Pan YL, et al. Optimal stent placement strategy for malignant hilar biliary obstruction: a large multicenter parallel study [J]. *Gastrointest Endosc*, 2020, 91 (5): 1117-1128. e9. DOI: 10.1016/j.gie.2019.12.023.
- [5] Jang S, Stevens T, Parsi MA, et al. Superiority of self-expandable metallic stents over plastic stents in treatment of malignant distal biliary strictures [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2020, 1 (20): s1542-3565. DOI: 10.1016/j.cgh.2020.12.020.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] Lee TH, Moon JH, Kim JH, et al. Primary and revision efficacy of cross-wired metallic stents for endoscopic bilateral stent-in-stent placement in malignant hilar biliary strictures [J]. *Endoscopy*, 2013, 45 (2): 106-113. DOI: 10.1055/s-0032-1325928.
- [9] Iwano H, Ryozaawa S, Ishigaki N, et al. Unilateral versus bilateral drainage using self-expandable metallic stent for unresectable hilar biliary obstruction [J]. *Dig Endosc*, 2011, 23 (1): 43-48. DOI: 10.1111/j.1443-1661.2010.01036.x.
- [10] Hwang JC, Kim JH, Lim SG, et al. Y-shaped endoscopic bilateral metal stent placement for malignant hilar biliary obstruction: prospective long-term study [J]. *Scand J Gastroenterol*, 2011, 46 (3): 326-332. DOI: 10.3109/00365521.2010.536253.
- [11] Naitoh I, Hayashi K, Nakazawa T, et al. Side-by-side versus stent-in-stent deployment in bilateral endoscopic metal stenting for malignant hilar biliary obstruction [J]. *Dig Dis Sci*, 2012, 57 (12): 3279-3285. DOI: 10.1007/s10620-012-2270-9.
- [12] Chennat J, Waxman I. Initial performance profile of a new 6F self-expanding metal stent for palliation of malignant hilar biliary obstruction [J]. *Gastrointest Endosc*, 2010, 72 (3): 632-636. DOI: 10.1016/j.gie.2010.04.037.
- [13] Okamoto T, Fujioka S, Yanagisawa S, et al. Placement of a metallic stent across the main duodenal papilla may predispose to cholangitis [J]. *Gastrointest Endosc*, 2006, 63 (6): 792-796. DOI: 10.1016/j.gie.2005.05.015.
- [14] Lee TH, Park DH, Lee SS, et al. Technical feasibility and revision efficacy of the sequential deployment of endoscopic bilateral side-by-side metal stents for malignant hilar biliary strictures: a multicenter prospective study [J]. *Dig Dis Sci*, 2013, 58 (2): 547-555. DOI: 10.1007/s10620-012-2346-6.

(收稿日期:2020-05-07)

(本文编辑:朱悦)