

·短篇论著·

内镜逆行胰胆管造影术联合改良活检钳在疑似恶性胆管狭窄中的诊断价值(含视频)

刘君颖¹ 蔡萌强¹ 崔玉容¹ 刘玮¹ 贺照霞¹ 余海洋¹ 李金鑫²¹河南中医药大学第一附属医院脾胃肝胆科, 郑州 450000; ²河南中医药大学第一临床医学院, 郑州 450000

通信作者: 刘君颖, Email: liujunying111@163.com

【摘要】 为探讨内镜逆行胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatograph, ERCP)联合改良活检钳取检在疑似肝外胆管恶性狭窄患者中的诊断价值。将2017年1月至2023年4月河南中医药大学第一附属医院的72例疑似肝外胆管恶性狭窄行改良活检钳ERCP取检的患者作为改良组, 同时期61例常规活检钳ERCP取检的患者为对照组。术中明确狭窄部位且通过活检获得有效的病理组织, 结合病史及临床资料随访确定肿瘤良恶性, 对比两组活检方法的敏感度与特异度。两组夹取组织块成功率为100.00%, 所有患者无严重并发症, 得到组织学诊断。改良组最终诊断为恶性67例, 良性5例; 对照组恶性58例, 良性3例。改良组诊断胆管恶性狭窄敏感度为79.10%(54/67), 对照组诊断胆管恶性狭窄敏感度为60.34%(35/58), 两组差异有统计学意义($\chi^2=6.218, P=0.013$)。两组取检方法诊断胆管恶性狭窄的特异度均为100.00%。因此, 应用ERCP联合改良活检钳活检诊断肝外胆管恶性狭窄是安全、有效的。

【关键词】 胆管; 狭窄; 胰胆管造影术, 内窥镜逆行; 活检

基金项目: 河南省中医药继承与创新人才工程中医药学科拔尖人才项目; 河南省博士后研究资助项目(HN2022073); 河南省中医药科学研究专项(2024ZY3002)

Diagnostic value of endoscopic retrograde cholangiopancreatography combined with modified biopsy forceps for suspected malignant biliary stricture (with video)Liu Junying¹, Cai Mengqiang¹, Cui Yurong¹, Liu Wei¹, He Zhaoxia¹, Yu Haiyang¹, Li Jinxin²¹Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China; ²The First Clinical Medical College, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China

Corresponding author: Liu Junying, Email: liujunying111@163.com

【Summary】 To explore the diagnostic value of endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) combined with modified biopsy forceps for suspected malignant biliary obstruction, 72 patients with suspected malignant biliary obstruction who underwent ERCP using modified biopsy forceps from January 2017 to April 2023 in the First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine were selected as the modified group, while 61 contemporaneous patients who underwent ERCP with traditional biopsy forceps were selected as the control group at the same time. The stenosis site was identified during the operation, and the effective pathological tissue was obtained by biopsy. Benign or malignant tumor was determined according to the medical history and clinical follow-up data. The sensitivity and specificity of the two groups were compared. The success rate of biopsy was 100.00% in the two groups. All patients had no serious complications and were diagnosed histologically. Sixty-seven cases were finally diagnosed as malignant and 5 cases were benign in the modified group. In the control group, 58 cases were malignant and 3 cases were

DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20240911-00238

收稿日期 2024-09-11 本文编辑 许文立

引用本文: 刘君颖, 蔡萌强, 崔玉容, 等. 内镜逆行胰胆管造影术联合改良活检钳在疑似恶性胆管狭窄中的诊断价值(含视频)[J]. 中华消化内镜杂志, XXXX, XX(X): 1-5. DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20240911-00238.



benign. The sensitivity for diagnosis of malignant biliary stricture was 79.10% (54/67) in the modified group, and 60.34% (35/58) in the control group, with significant difference ($\chi^2=6.218$, $P=0.013$). The specificity of the two methods for the diagnosis of malignant stenosis was 100.00%. Therefore, it is safe and effective to apply ERCP combined with the modified biopsy forceps in the diagnosis of extrahepatic malignant bile duct stenosis.

【Key words】 Bile ducts; Stenosis; Cholangiopancreatography, endoscopic retrograde; Biopsy

Fund program: Chinese Medicine Discipline Top Talent Project of Henan Province Chinese Medicine Inheritance and Innovation Talent Project; Postdoctoral Research Funding Project of Henan Province (HN2022073); Scientific Research Special Project for Chinese Medicine of Henan Province (2024ZY3002)

肝外胆管狭窄可分为癌引起的恶性狭窄与炎症及炎症增生瘢痕引起的良性狭窄。恶性狭窄具有发病隐匿、预后差的特点,大部分发现时已是晚期,失去根治性手术机会,如最常见的肝门部胆管癌五年生存率仅 7%~20%^[1]。尽管 CT、磁共振胰胆管成像(magnetic resonance cholangiopancreatography, MRCP)等无创检查提供初步诊断的依据,但胆管狭窄中仍有部分属于良性狭窄。据报道,10%~25% 疑似胆管恶性狭窄(malignant biliary strictures, MBSs)患者手术切除后标本提示为良性病变^[2-3],因此病理学诊断对于病情的评估尤为重要。既往在体外影像(CT、超声)引导下穿刺活检的方式已因难确定位困难、易损伤胆管周围血管等逐渐被临床抛弃。ERCP 不仅可以显示胆管狭窄部位、长度,并可根据狭窄情况放置合适的支架减轻胆汁淤积,可通过内镜下活检钳或细胞刷检获取病理组织标本,明确肿瘤性质,更进一步可进行基因检测,指导晚期胆管癌、胰腺癌等下一步化疗、免疫辅助治疗,是目前取得肝外胆管组织以进行评估的主要方法^[4]。但 ERCP 下胆管活检的操作难度大,组织量不足,通过细胞刷检获得细胞学诊断的敏感度偏低,还存在增加 ERCP 并发症(穿孔、术后胰腺炎)发生率等弊端^[5],因此如何提高 MBSs 靶向活检的敏感度和阳性诊断率,是目前研究的热点问题。

经过临床实践,发现将常规活检钳进行头端弯折改良后,在 X 线引导下对胆管狭窄部位进行活检,可明显提高活检成功率、病理诊断敏感度。本研究结合既往病例,进行回顾性分析,与普通 ERCP 活检方法对比,评估改良活检钳用于 MBSs 的敏感度及安全性。

一、对象与方法

1. 病例选取

收集 2017 年 1 月至 2023 年 4 月在河南中医药大学第一附属医院通过 CT 及 MRCP 检查怀疑肝外 MBSs 并行 ERCP 的患者,纳入标准:(1)术前怀疑肝外 MBSs 者;(2)进行 ERCP 操作,术中使用活检钳取检(使用改良活检钳者纳入改良组,使用常规活检钳者纳入对照组);(3)经病理或后期手术、穿刺、随访等明确狭窄部位性质者;(4)签署相应知情同意者。排除标准:(1)既往活检已诊断为恶性肿瘤;(2)侵犯壶腹部区域的恶性肿瘤;(3)狭窄处无法通过导丝。回顾所有患者 ERCP 造影结果、狭窄部位、活检方式、取材数目、病理结果、术后并发症及转归等。本研究

已由河南中医药大学第一附属医院伦理委员会审查(批号:2023HL-334)。

2. 主要器械

十二指肠镜(日本 PENTAX, ED-3490TK),一次性使用括约肌切开刀(美国 Boston Scientific, Ultratome XL),导丝(日本 Olympus, G-260-2545S),一次性使用活体取样钳(中国江苏康进医疗器械有限公司, FB-A-1)。

3. 操作流程

(1)对照组操作:行常规 ERCP 胆管插管成功后,抽出部分淤积胆汁,注入少量造影剂明确狭窄位置及长度,使用切开刀行内镜下十二指肠乳头括约肌切开术,留置导丝后,将常规活检钳由十二指肠镜器械孔道插入十二指肠,轻压抬钳器及大螺旋,送入活检钳至胆管,在 X 线透视下到达狭窄段后,张开活检钳并抵至狭窄段胆管壁取检,肉眼观察取出组织大小约 1~2 mm 为取检成功,取出组织立即使用 4% 甲醛溶液固定,送至病理科制备组织切片并观察。

(2)改良活检钳:活检钳头端需弯折 2 次。第一弯折点:距活检钳头端约 1 cm 处,与钳口开合的方向垂直进行弯折,弯折角度约 20~30°;第二弯折点:距第一弯折点约 3 cm 处进行同向弯折,弯折角度约 15°。弯折后测试活检钳,是否能够顺利开合。见图 1、2。

改良组操作:行常规 ERCP 胆管插管、留置导丝后,将改良后的弯头活检钳由十二指肠镜器械孔道插入,按压抬钳器,可见活检钳与十二指肠乳头胆管轴向一致,偏向胆管方向,更容易进入胆管,轻压抬钳器及大螺旋,活检钳缓慢靠近并进入乳头后,前推镜身使活检钳与胆管保持一条直线,送入活检钳至胆管取检,后续操作与对照组相同,见图 3~6。

4. 诊断评价标准

组织病理学诊断:ERCP 下所获取组织经我院 2 位及以上病理医师诊断,必要时结合免疫组化,根据病理医师诊断,可分为以下五种:①明确诊断为癌;②不典型增生(中、重度),倾向恶性肿瘤;③个别腺体不典型增生、轻度异型增生;④炎症组织、纤维组织增生,未见癌;⑤因样本量不足无法进行病理诊断;最终前 2 项病理诊断的样本为阳性结果(恶性),后 3 项为阴性结果。

以标本中的病理学发现、临床诊断、影像学检查结合临床随访结果(随访时间>6 个月)得出最终诊断。病理及影像学检查、临床诊断等确诊或随访发现肿瘤侵袭转移等恶性

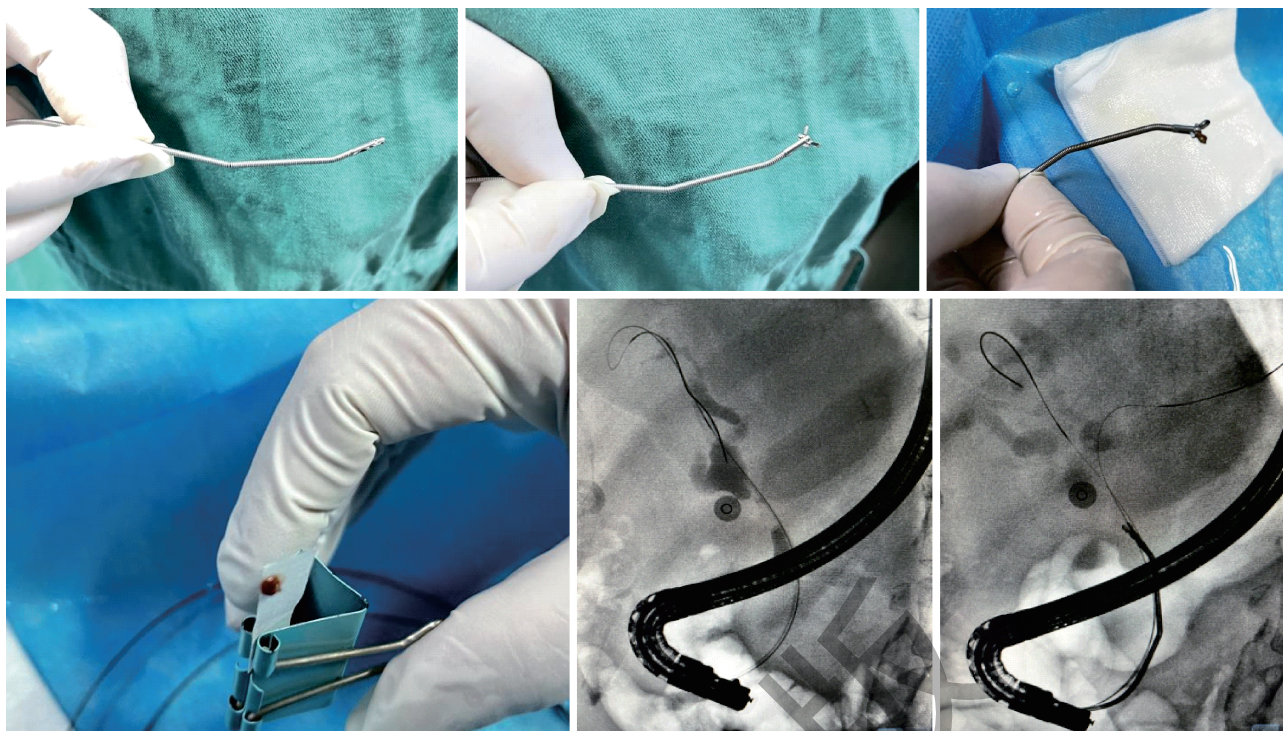


图1 改良活检钳示意图 图2 改良活检钳可顺利张开 图3 改良活检钳成功抓取胆管内组织 图4 活检组织肉眼可见
图5 内镜逆行胰胆管造影术造影显示狭窄段 图6 改良活检钳顺利到达胆管狭窄段

征象者为恶性。辅助检查没有明确诊断,且临床过程稳定至少1年时,该病例被视为良性。

5. 观察指标

(1)敏感度:活检结果为阳性的患者例数/最终诊断为恶性的患者例数;(2)特异度:活检结果为阴性的患者例数/最终诊断为良性的患者例数;(3)并发症:术后胰腺炎,术后高淀粉酶血症,胆管炎,消化道出血,穿孔等。

6. 统计学方法

应用SPSS 27.0(IBM公司,美国)软件进行数据录入与分析。符合正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较使用两独立样本 t 检验。计数资料以例(%)表示,两组间比较使用卡方检验或Fisher确切概率法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

二、结果

1. 患者基本资料及术中情况

改良组纳入72例患者,对照组纳入61例患者。改良组最终诊断为恶性67例,良性5例;对照组恶性58例,良性3例。患者胆管恶性狭窄的病因可分为胆管癌、胰腺癌、胆囊癌、转移癌。改良组6例转移癌中1例为膀胱癌,4例为胃癌,1例肝癌;对照组7例转移癌中3例为胃癌,2例为结肠癌,2例肝癌。良性病例诊断结果为炎性狭窄。对照组与改良组患者的一般情况无显著差异($P > 0.05$),见表1。

2. 两组诊断MBSs的敏感度与特异度结果

改良组67例恶性病例中,取检阳性54例,敏感度为80.60%;对照组58例恶性病例中,取检阳性35例,敏感度为60.34%,两组差异有统计学意义($\chi^2 = 6.218, P = 0.013$)。改良

表1 两组患者一般资料比较

项目	改良组($n=72$)	对照组($n=61$)	统计量	P 值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	65.82 $\pm$ 10.81	64.86 $\pm$ 9.27	$t=0.457$	0.649
男性[例(%)]	43(59.72)	34(55.74)	$\chi^2=0.215$	0.643
取检数[例(%)]			$\chi^2=0.368$	0.947
一块	9(12.50)	8(13.11)		
两块	30(41.67)	27(44.26)		
三块	22(31.56)	16(27.23)		
四块	11(15.28)	9(14.75)		
胆管狭窄部位[例(%)]			$\chi^2=0.332$	0.847
肝门部胆管	26(36.11)	25(40.98)		
胆总管中段	18(25.00)	14(22.95)		
胆总管下段	28(38.89)	22(36.07)		
病变性质[例(%)]			$\chi^2=1.672$	0.796
胆管癌	44(61.11)	39(63.93)		
胰腺癌	10(13.89)	5(8.20)		
胆囊癌	7(9.72)	7(11.48)		
转移癌	6(8.33)	7(11.48)		
炎性狭窄	5(6.94)	3(4.92)		

注:改良组指使用改良的弯折活检钳进行内镜逆行胰胆管造影术活检,对照组指使用常规活检钳进行内镜逆行胰胆管造影术活检

组确诊良性病变5例,对照组3例,取检结果均为阴性(炎性改变),两组特异度均为100.00%。

3. 不同胆管部位肿瘤活检

根据胆管狭窄的部位进行划分,改良组诊断肝门部MBSs的敏感度为75.00%、胆总管中段MBSs的敏感度为

93.75%、胆总管下段 MBSs 的敏感度为 74.07%。对照组分别为 47.37%、68.18% 和 64.71%。改良组各部位活检敏感度与对照组相比均较高,但差异无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

4. 不同肿瘤性质活检

根据肿瘤不同性质进行分类,改良组胆管癌活检呈恶性 40 例,敏感度 90.90%,与对照组 71.79% 存在显著性差异($P<0.05$);其中,改良组疑似肝外 MBSs 诊断胰腺癌的敏感度为 60.00%(6/10)、诊断胆囊癌的敏感度为 57.14%(4/7)、诊断转移癌的敏感度为 66.67%(4/6),与对照组均未见显著性差异($P>0.05$),见表 2。

表 2 两组不同部位及不同肿瘤性质检出恶性病变情况比较(%)

	改良组($n=67$)	对照组($n=58$)	χ^2 值	P 值
胆管部位				
肝门部胆管	(75.00)18/24	(47.37)9/19	3.465	0.063
胆总管的中部	(93.75)15/16	(68.18)15/22		0.056 ^a
胆总管下段	(74.07)20/27	(64.71)11/17	0.440	0.507
不同肿瘤				
胆管癌	(90.90)40/44	(71.79)28/39	5.102	0.024
胰腺癌	(60.00)6/10	(40.00)2/5		0.608 ^a
胆囊癌	(57.14)4/7	(28.57)2/7		0.592 ^a
转移癌	(66.67)4/6	(42.86)3/7		0.592 ^a

注:改良组指使用改良的弯折活检钳进行内镜逆行胰胆管造影术活检,对照组指使用常规活检钳进行内镜逆行胰胆管造影术活检。^a使用 Fisher 确切概率法

5. 改良活检钳取检安全性评估

活检钳经过弯折后均可正常开合,术中顺利取检。对照组 61 例患者出现 ERCP 术后轻度胰腺炎 4 例,高淀粉酶血症 4 例,由多脏器衰竭所致死亡 2 例。改良组 72 例患者出现 ERCP 术后胰腺炎 4 例,均为轻度,术后高淀粉酶血症 6 例,术后胆管炎 2 例,两组均无消化道出血、穿孔出现;但术后 3 例患者死亡,分别由急性心梗及多脏器衰竭引起,追其原因与 ERCP 活检相关操作无直接关联。

讨 论

本研究在传统活检钳取检的基础上,对活检钳进行改良,将头端弯折,理论上在 X 线引导下进入胆管后,可同狭窄处胆管壁成一夹角,无论是浸润型胆管癌,还是结节型,取检均更为容易。本研究回顾 72 例应用改良活检钳的 MBSs 病例,72 例均成功取出胆管内病理组织,获得病理学诊断,且术后随访过程中,并无取检相关出血、穿孔并发症出现。结合病理诊断和后续疾病进展,共 67 例患者最终诊断为恶性,诊断 MBSs 的敏感度可达 79.10%,与常规活检(60.34%)相比,敏感度显著提高。一篇对于 MBSs(胆管癌、胰腺癌、胆囊癌及其他)的 Meta 分析纳入 32 篇研究对比了

ERCP 细胞刷检、活检用于诊断 MBSs 的敏感度,其中刷检的敏感度为 45%(95%CI: 40%~50%),活检的敏感度 48.1%(95%CI: 42.8%~53.4%),两种方式结合的敏感度稍有提高,为 59.4%(95%CI: 53.7%~64.8%)^[4]。与 Meta 分析结果对比,ERCP 结合改良弯折活检钳诊断 MBSs 敏感度高于现有数据 95%CI 的上限,在已发表文献报道中处于较高水平。

根据胆管狭窄位置分析,改良弯折活检钳方法在诊断胆总管中段恶性狭窄的敏感度较高,诊断下段与肝门部胆管恶性狭窄的敏感度偏低,但均较常规活检方法有所提高。根据不同性质的恶性肿瘤进行分类分析,发现改良弯折活检钳方法诊断胆管癌的敏感度为 90.90%、胰腺癌为 60.00%、胆囊癌为 57.14%、其他转移癌为 66.67%。ERCP 活检用于胆管癌诊断的 Meta 分析显示,细胞刷检敏感度为 56.0%(95%CI: 48.8%~63.1%),ERCP 引导下活检敏感度为 67.0%(95%CI: 60.2%~73.5%),二者结合时敏感度为 70.7%(95%CI: 64.1%~76.8%)^[6],可见改良后的活检钳在诊断胆管癌所致胆管狭窄的敏感度上更有优势。相比之下,胰腺癌、胆囊癌属于胆管外肿瘤,活检阳性与肿瘤浸润至胆管相关,初始阶段由于肿瘤压迫胆管而导致的外源性胆管狭窄,可能癌组织尚未突破胆管壁,造成胆管内取检敏感度低,这也与大部分研究结果相符^[7]。因此评估患者属于胰腺癌、胆囊癌等外压型 MBSs 时,超声内镜引导细针穿刺活检术的补充更有利于肿瘤病理诊断^[8]。

随着内镜技术的发展,越来越多的新技术、新研究投入 MBSs 的病理诊断。SpyGlass 直视下靶向活检和 FISH 等技术虽在一定程度上提高胆管恶性肿瘤诊断敏感度^[9-10],但对于场地、器械、操作及诊断水平的要求仍处于较高程度。EUS-FNA 进一步提高 MBSs(尤其是胰腺癌引起)的诊断敏感度,但对于肝门部胆管的诊断作用有限,且存在潜在种植转移的风险^[11]。相比之下,传统的取样技术(ERCP 刷检、活检)更为便捷、易于操作和实施且相对廉价,在 ERCP 过程中可做到随时进行取样,在目前的临床实践中,依旧不可替代。而通过对活检钳的弯折改良,可增加传统取样技术的诊断敏感度。

我们的研究仍有一定的局限性。首先,这是一项回顾性研究,还需要进行相关前瞻性的对照试验,与传统 ERCP 活检方式、SpyGlass 技术进行对照;此外,本研究样本量偏小。

头端弯折改良活检钳在 MBSs 的 ERCP 中是安全、简便的获取病理组织手段。相较传统 ERCP 活检方式,在不增加患者治疗费用的基础上,对 MBSs,尤其是对胆管癌、位置在胆总管中段的恶性狭窄具有较高的病理诊断敏感度,可为临床上胆道活检提供指导意义。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

作者贡献声明 刘君颖:设计方案,技术操作,撰写及修订论文;蔡萌强:收集数据,修订论文;崔玉容:修订论文;刘玮、贺照霞、余海洋:参与技术操作;李金鑫:收集数据

参 考 文 献

- [1] Singh A, Siddiqui UD. The role of endoscopy in the diagnosis and management of cholangiocarcinoma[J]. J Clin Gastroenterol, 2015, 49(9): 725-737. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000390.
- [2] Bowlus CL, Olson KA, Gershwin ME. Evaluation of indeterminate biliary strictures[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2016, 13(1):28-37. DOI: 10.1038/nrgastro.2015.182.
- [3] Nabi Z, Reddy DN. Multidisciplinary approach to indeterminate biliary strictures[J]. Gastrointest Endosc Clin N Am, 2022, 32(3):411-425. DOI: 10.1016/j.giec.2022.01.004.
- [4] Navaneethan U, Njei B, Lourdasamy V, et al. Comparative effectiveness of biliary brush cytology and intraductal biopsy for detection of malignant biliary strictures: a systematic review and meta-analysis[J]. Gastrointest Endosc, 2015, 81(1): 168-176. DOI: 10.1016/j.gie.2014.09.017.
- [5] 张炎晖, 李兆申. 恶性胆管狭窄内镜诊断的研究进展[J]. 中华消化内镜杂志, 2022, 39(3): 245-248. DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20201207-00797.
- [6] Yoon SB, Moon SH, Ko SW, et al. Brush cytology, forceps biopsy, or endoscopic ultrasound-guided sampling for diagnosis of bile duct cancer: a meta-analysis[J]. Dig Dis Sci, 2022, 67(7):3284-3297. DOI: 10.1007/s10620-021-07138-4.
- [7] Chen WM, Wei KL, Chen YS, et al. Transpapillary biliary biopsy for malignant biliary strictures: comparison between cholangiocarcinoma and pancreatic cancer[J]. World J Surg Oncol, 2016, 14:140. DOI: 10.1186/s12957-016-0883-8.
- [8] De Moura D, Moura E, Bernardo WM, et al. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography versus endoscopic ultrasound for tissue diagnosis of malignant biliary stricture: systematic review and meta-analysis[J]. Endosc Ultrasound, 2018, 7(1):10-19. DOI: 10.4103/2303-9027.193597.
- [9] Kulpatcharapong S, Pittayanon R, Kerr SJ, et al. Diagnostic performance of digital and video cholangioscopes in patients with suspected malignant biliary strictures: a systematic review and meta-analysis[J]. Surg Endosc, 2022, 36(5): 2827-2841. DOI: 10.1007/s00464-021-08571-2.
- [10] Vargas EJ, Wang Y, Chen ZE, et al. Histological assessment of new cholangioscopy-guided forceps in ERCP biliary stricture sampling: a blinded comparative study[J]. Endosc Int Open, 2022, 10(9):E1233-E1237. DOI: 10.1055/a-1897-4686.
- [11] Ghisa M, Bellumat A, De Bona M, et al. Biliary tree diagnostics: advances in endoscopic imaging and tissue sampling[J]. Medicina (Kaunas), 2022, 58(1): 135. DOI: 10.3390/medicina58010135.