

DOI: 10.19296/j.cnki.1008-2409.2024-05-015

· 论 著 ·

· ORIGINAL ARTICLE ·

纳米消融术辅助 PTCD 治疗晚期胆囊癌的效果分析

李贝贝, 孟德敏

(郑州大学第一附属医院, 郑州 450000)

摘要 **目的** 分析纳米消融术辅助经皮肝穿刺胆道引流术 (PTCD) 治疗晚期胆囊癌的效果。**方法** 选取 106 例晚期胆囊癌患者, 按照随机数字表法分为手术组和联合组, 每组 53 例。手术组采用 PTCD 治疗, 联合组采用纳米消融术辅助 PTCD 治疗, 比较两组的近期疗效及短期预后情况。**结果** 术后 1 周、4 周, 联合组的血清总胆红素 (TBIL) 水平、糖类抗原 199 (CA199)、谷丙转氨酶 (ALT)、谷草转氨酶 (AST) 均低于手术组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 联合组 T 淋巴细胞亚群 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 均高于手术组 ($P < 0.05$); 联合组 1 年内生存率、中位无进展生存期 (PFS)、中位总生存期 (OS) 均高于手术组 ($P < 0.05$); 两组并发症发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** 纳米消融术辅助 PTCD 治疗, 能增强晚期胆囊癌患者近期疗效, 减轻肝损伤, 增强免疫功能, 对改善患者短期预后有积极意义。

关键词: 晚期胆囊癌; 纳米消融术; 经皮肝穿刺胆道引流术

中图分类号: R735.8

文献标志码: A

文章编号: 1008-2409(2024)05-0096-06

Effect analysis of nano ablation assisted PTCD in the treatment of advanced gallbladder cancer

LI Beibei, MENG Demin

(The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, China)

Abstract **Objective** To observe the effects of nano ablation assisted percutaneous transhepatic cholangial drainage (PTCD) in the treatment of advanced gallbladder cancer. **Methods** 106 patients with advanced gallbladder cancer were randomly divided into the surgical group and combination group using computer randomization, with 53 patients in each group. The surgical group were received PTCD treatment, while the combination group were received nano ablation assisted PTCD treatment. The short-term efficacy and prognosis were compared between the two groups. **Results** At 1 and 4 weeks after surgery, the levels of total bilirubin (TBIL), carbohydrate antigen 199 (CA199), alanine aminotransferase (ALT), and

基金项目: 河南省医学科技攻关项目 (LHGJ202001341)。

第一作者: 李贝贝, 本科, 护士, 研究方向为胆囊癌疾病诊治, libeibei6667@126.com。

aspartate aminotransferase (AST) in the combined group were lower than those in the surgical group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The T lymphocyte subsets $CD3^+$, $CD4^+$, and $CD4^+/CD8^+$ in the combined group were higher than those in the surgical group ($P < 0.05$). The one-year survival rate, median progression free survival (PFS), and median overall survival (OS) of the combined group were higher than those of the surgical group ($P < 0.05$). There was no statistically significant difference in the incidence of complications between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Nano ablation assisted PTCD can enhance the short-term efficacy of advanced gallbladder cancer patients, reduce liver damage, enhance immune function without increasing treatment risk, and have positive significance in improving the short-term prognosis of patients.

Keywords: advanced gallbladder cancer; nano ablation; percutaneous transhepatic cholangial drainage

胆囊癌为胆道系统最常见的恶性肿瘤之一,约占所有胆道恶性肿瘤的70%以上,依据病理组织学类型不同,临床主要将其分为腺癌、鳞癌、腺鳞癌、间叶组织来源肿瘤、神经内分泌来源肿瘤及未分化癌等多种,其中腺癌为其最常见的病理类型。胆囊癌起病隐匿,但恶性程度较高,初次就诊时多数病情即已进展至中晚期,且伴有肝脏、淋巴结转移。相关研究^[1-2]结果表明,胆囊癌患者5年内生存率约为5%。外科手术为治疗胆囊癌的主要措施,也是抑制病情进展、延长患者生存周期的重要手段,胆囊切除术、胆囊癌根治术及姑息手术均为胆囊癌常见术式^[3]。随着病情进展,晚期胆囊癌患者会由于病灶阻塞胆管、胆汁大量淤积而发生恶性梗阻性黄疸,经皮肝穿刺胆道引流术(percutaneous transhepatic cholangial drainage, PTCD)为梗阻性黄疸常见减黄方法,但此类手术仍可能破坏患者免疫屏障,并增加病死风险^[4-5]。纳米消融术是一种利用高压电脉冲对肿瘤细胞进行消融治疗的微创手术,可不影响胆道系统结构,同时可破坏肿瘤细胞内部平衡,对促使细胞凋亡有重要意义。纳米消融术与PTCD相结合或可一定程度上改善患者预后^[6]。鉴于此,本研究旨在分析纳米消融术辅助PTCD治疗晚期胆囊癌的效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2022年1月至2023年1月郑州大学第一附属医院收治的晚期胆囊癌患者106例,按照随机数字表法分为手术组和联合组,每组53例。手术组

男30例,女23例;年龄56~74岁,平均(65.2 ± 5.1)岁;病程2~5年,平均(3.5 ± 0.3)年;卡氏评分基线值70~80分,平均(75.2 ± 5.4)分。肿瘤分化程度:低分化为32例,高分化为21例。病理分期:Ⅳ期为33例,Ⅲ期为20例。联合组男35例,女18例;年龄55~75岁,平均(65.4 ± 5.2)岁;病程3~4年,平均(3.5 ± 0.5)年;卡氏评分基线值72~78分,平均(75.4 ± 5.2)分。肿瘤分化程度:低分化为33例,高分化为20例。病理分期:Ⅳ期为30例,Ⅲ期为23例。两组一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。本研究已获得郑州大学第一附属医院医学伦理委员会审核批准[批准号:TE0372-22(11)]。

纳入标准:①诊断为胆囊癌^[7];②经评估确认病情已进展至晚期;③均出现不同程度恶性梗阻性黄疸^[8];④符合PTCD指征且自愿接受手术治疗;⑤经卡氏评分评估得分均 ≥ 70 分^[9],预计生存周期 ≥ 3 个月。

排除标准:①经实验室检查确认存在感染症状或免疫缺陷;②病史调查显示有其他原位肿瘤;③确认存在重要脏器功能损伤;④有精神疾病或先天性认知障碍。

1.2 方法

手术组采用PTCD治疗。经超声观察肝内胆管、胆总管,以扩张最明显处作为穿刺点,应用规格为18 G的穿刺针实施穿刺,待穿刺针到达肝管、回抽见胆汁后,则将导丝置入胆总管及十二指肠内,并实施肝内外引流。经造影观察引流位置,确认引流管位置妥善则外接引流袋。对于导丝无法顺利进入

肝内胆管则予以肝外置管引流。

联合组采用纳米消融术辅助PTCD治疗。纳米消融刀(购自天津市鹰泰利安康医疗科技有限责任公司)。本组先实施PTCD手术治疗,具体步骤与手术组一致。术后待其总胆红素(TBIL)水平下降、梗阻性黄疸明显减退后,经超声明确肿瘤位置、大小及与周围组织关系。以此为依据精准布针后进行重复、多次消融,当超声显示肿瘤内部有明显汽化征时认为消融满意。术后常规留置腹腔引流管,并予以常规抗感染、保肝及营养治疗即可。所有患者治疗后均开展为期1年随访。

1.3 观察指标

①近期疗效。以2 mL抗凝、离心后的外周静脉血清为检测样本,经酶免法检测两组术后1周、4周的TBIL以及糖类抗原199(CA199)水平,检测设备为SAF-680T酶标仪(购自上海巴玖实业有限公司)。②肝功能指标。检测两组血清谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)等肝功能指标,检测样本、方法及设备上。③免疫功能指标。采用ACEA NovoCyte™流式细胞仪[购自安捷伦生物(杭州)有限公司],经流式细胞术检测两组T淋巴细胞亚群CD3⁺、CD4⁺、

CD4⁺/CD8⁺水平。④生存情况。统计两组1年内生存率,记录中位无进展生存期(PFS)、中位总生存期(OS)。自患者接受治疗开始,因疾病进展后导致死亡之间的时间为PFS;自患者接受治疗开始,因任何因素导致死亡之间的时间为OS^[10]。⑤并发症发生情况。统计两组胆囊炎、胰漏胆漏、胃排空延迟、继发感染等术后并发症发生情况,仅记录术后最先出现的并发症,所有患者仅记录1次。

1.4 统计学方法

采用SPSS 22.0统计学软件处理数据,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,进行 t 检验;计数资料以样本量 n 、样本量占比(%)表示,进行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 近期疗效

术前,两组TBIL、CA199比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);术后1周、4周,联合组的TBIL、CA199均低于手术组,差异有统计学意义($P < 0.05$),结果如表1所示。

表1 两组TBIL、CA199比较

组别	n/例	TBIL/($\mu\text{mol/L}$)			CA199/(U/mL)		
		术前	术后1周	术后4周	术前	术后1周	术后4周
联合组	53	155.61 \pm 20.45	110.45 \pm 20.71 [*]	37.66 \pm 5.23 ^{*#}	335.23 \pm 30.16	275.66 \pm 20.42 [*]	118.47 \pm 20.45 ^{*#}
手术组	53	156.23 \pm 20.32	125.36 \pm 20.44 [*]	40.36 \pm 5.49 ^{*#}	335.18 \pm 30.22	290.33 \pm 20.74 [*]	133.45 \pm 20.46 ^{*#}
t		0.157	3.730	2.592	0.009	3.669	3.770
P		>0.05	<0.051	<0.05	>0.05	<0.05	<0.05

注:与术前比较,^{*} $P < 0.05$;与术后1周比较,[#] $P < 0.05$ 。

2.2 肝功能指标

术前,两组肝功能指标比较,差异无统计学意义

($P > 0.05$);术后,联合组ALT、AST均低于手术组,差异有统计学意义($P < 0.05$),结果如表2所示。

表2 两组肝功能指标比较

组别	n/例	ALT/(U/L)		AST/(U/L)	
		术前	术后	术前	术后
联合组	53	80.23±10.45	35.45±5.77*	85.66±10.35	38.62±5.36*
手术组	53	80.31±10.29	38.42±5.39*	85.42±10.51	41.16±5.42*
<i>t</i>		0.040	2.738	0.119	2.426
<i>P</i>		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与术前比较,* $P<0.05$ 。

2.3 免疫功能指标

术前,两组免疫功能指标比较,差异无统计学意义($P>0.05$);术后,联合组 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$

均高于手术组,差异有统计学意义($P<0.05$),结果如表3所示。

表3 两组免疫功能指标比较

组别	n/例	$CD3^+/\%$		$CD4^+/\%$		$CD4^+/CD8^+$	
		术前	术后	术前	术后	术前	术后
联合组	53	35.22±5.41	65.44±10.28*	39.46±5.33	70.39±10.45*	0.82±0.15	1.75±0.31*
手术组	53	35.36±5.25	60.47±10.25*	39.27±5.45	65.39±10.27*	0.83±0.16	1.32±0.68*
<i>t</i>		0.135	2.492	0.182	2.484	0.332	4.189
<i>P</i>		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与术前比较,* $P<0.05$ 。

2.4 生存情况

联合组1年内生存率、中位PFS、中位OS均高于手术组,差异有统计学意义($P<0.05$),结果如表4所示。

表4 两组生存情况比较

组别	n/例	1年内生存率/%	中位PFS/月	中位OS/月
联合组	53	84.91	10.36±2.25	11.49±2.28
手术组	53	64.15	9.16±1.47	10.21±2.11
<i>t</i> / χ^2		6.013	3.251	3.000
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05

2.5 并发症发生率

术后,联合组并发症发生率9.43%(5/53)与手术组7.55%(4/53)比较,差异无统计学意义($P>0.05$),结果如表5所示。

表5 两组术后并发症发生率比较

组别	n/例	胆囊炎/例	胰漏胆漏/例	胃排空延迟/例	继发感染/例	总发生率/%
联合组	53	2	1	1	1	9.43
手术组	53	1	0	1	2	7.55
χ^2						0.121
<i>P</i>						>0.05

3 讨论

胆囊癌是一种起源于胆囊黏膜上皮细胞的恶性肿瘤,可见于胆囊底部、体部、颈部及胆囊管,其发病率在所有消化道恶性肿瘤中居第六位,约占所有肝外胆道癌的1/4。胆囊癌起病隐匿,但恶性程度高,高龄、遗传基因异常、合并胆囊结石或息肉及超重、肥胖等均是导致患者发生不良预后的危险因素^[11-12]。外科手术为治疗胆囊癌的重要方法,早期患者经根治术治疗后,大多可获得良好预后,但对于病灶已累及周围组织,且发生远处转移的中晚期患者来说,单纯实施根治术治疗难以获得理想效果^[13]。随着病情进展,胆囊癌患者病灶体积增长后,会逐步对胆管造成压迫,并导致管腔狭窄或闭塞,此时若大量胆汁淤积于胆管则会进一步诱发恶性梗阻性黄疸。除此之外,肝功能损伤、胰腺疾病等也是导致TBIL代谢异常,并诱发恶性梗阻性黄疸。但是,对合并恶性梗阻性黄疸的胆囊癌患者实施根治性手术治疗,或会增加其不良预后发生风险^[14-15]。

PTCD为恶性梗阻性黄疸患者的常见减黄策略,此术式操作简单,进入途径短,单次介入可同时植入多个支架,其引流范围广,能充分适应此类患者的减黄需求。但PTCD可能破坏患者免疫功能,若术中操作不当也会增加血管损伤风险,同样不利于胆囊癌患者预后^[16]。无机纳米技术的发展为基于纳米材料的超声治疗奠定了基础。与传统超声治疗相比,基于纳米材料的超声治疗能降低超声强度,并增加实体肿瘤的高通透性及滞留效应。纳米消融术则为恶性肿瘤患者的超声纳米治疗技术之一^[17]。本研究结果显示,术后1周、4周,联合组的TBIL、CA199均低于手术组,表明在PTCD治疗基础上联合实施纳米消融术治疗,能增强晚期胆囊癌的抗肿瘤效果。纳米消融术在对肿瘤进行消融时的精准度较高,能确保不对周围结缔组织及胶原蛋白产生影响,可对肿瘤周围血管及胆管结构产生一定保护作用。将纳米消融术辅助用于PTCD,能进一步优化修复胆管管腔,除可降低TBIL水平而增强减黄效果外,还能抑制损毁肿瘤组织,控制病情进展,并降低CA199等肿瘤标志物水平^[18-19]。肝功能损伤及免疫损伤均是晚期胆囊癌患者病情进展后重要临床表

现。纳米消融术是一种非热效应消融术,其主要是通过释放微秒级高压脉冲而击破肿瘤细胞膜,其消融范围具有可选择性。高压脉冲释放形成的纳米级不可逆电穿孔在损伤肿瘤细胞膜、促使肿瘤细胞凋亡时,能有效避免对周围血管、神经及肝脏、胆管等造成损伤^[20]。另有研究指出,纳米刀为触发免疫应答反应的游离因素,可通过促进细胞内肿瘤抗原释放而诱发局部免疫反应。与常规冷消融、热消融技术相比,纳米刀消融可诱导更强免疫原性,可进一步改善晚期胆囊癌患者的免疫功能^[21]。本研究结果显示,术后,联合组的ALT、AST均低于手术组,CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺均高于手术组。经纳米消融术损毁肿瘤组织,增强减黄效果后,晚期胆囊癌患者的生存周期也可相应延长,故联合组的1年内生存率、中位PFS、中位OS均更高,且术后,两组并发症发生率无明显差异,说明将此术式与PTCD相结合的治疗风险较低,能一定程度上提升患者生存质量。

4 结论

纳米消融术辅助PTCD治疗晚期胆囊癌,能增强患者近期疗效,减轻肝损伤,增强免疫功能,对改善患者短期预后具有积极意义。

参考文献

- [1] 孙旭恒,王一钧,张薇,等.中国胆囊癌流行病学特征与诊治及预后分析(附6159例报告)[J].中华消化外科杂志,2022,21(1):114-128.
- [2] FERROZ Z, GAUTAM P, TIWARI S, et al. Survival analysis and prognostic factors of the carcinoma of gallbladder[J]. World J Surg Oncol, 2022, 20(1):403.
- [3] 龚奇,周金,杨雄,等.基于SEER数据库分析手术在IV期胆囊癌治疗中的作用[J].肝胆胰外科杂志,2022,34(10):593-600.
- [4] 尚培中,张润萍,张伟,等.梗阻性黄疸临床防治新技术单中心应用研究[J].中华普外科手术学杂志(电子版),2024,18(1):104-107.
- [5] ZHUO H, WU C, TAN Z M, et al. Preliminary clinical application of novel magnetic navigation and ultrasound-guided percutaneous transhepatic cholangiography drainage

- through the right liver duct for malignant obstructive jaundice[J].*Zhonghua Nei Ke Za Zhi*, 2024, 63(3):284-290.
- [6] 李兰萍,谭丽.超声纳米体系的构建及其在抗肿瘤应用中的研究进展[J].西南民族大学学报(自然科学版), 2023,49(4):389-400.
- [7] 付佳祿,李起,张东,等.《胆囊癌诊断和治疗指南》(2019版)更新解读[J].肝胆胰外科杂志,2020,32(11):659-663.
- [8] 杜建兵,戴斌,于恒超,等.恶性梗阻性黄疸术前胆道引流相关指南质量评价[J].肝胆胰外科杂志,2022,34(12):711-716.
- [9] BARBETTA C, ALLGAR V, MADDOCKS M, et al. Australia-modified Karnofsky Performance Scale and physical activity in COPD and lung cancer: an exploratory pooled data analysis[J]. *BMJ Support Palliat Care*, 2022, 12(e6): e759-e762.
- [10] MA Y J, ZONG H, WANG J S, et al. Efficacy and safety of apatinib in treatment of gastric cancer: a real-world study[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(3):182.
- [11] 魏振康,邵峰,黄强.胆囊癌根治术后患者预后影响因素分析及列线图的构建与验证[J].中国临床新医学, 2023,16(5):462-467.
- [12] 张蔚,刘凌云,尚培中,等.胆囊癌危险因素相关研究进展[J].河北北方学院学报(自然科学版),2023,39(10):53-57.
- [13] 程杨,陈小彬,魏志鸿,等.术前淋巴细胞与C反应蛋白比值在预测胆囊癌术后复发中的应用及其临床价值[J].中国普通外科杂志,2023,32(2):190-199.
- [14] GAUTAM A, KUMAR S, MADHAVAN S M, et al. RETRACTED ARTICLE: percutaneous transhepatic biliary drainage improves quality of life in advanced gallbladder cancer with obstructive jaundice: a holistic assessment[J]. *Indian J Surg Oncol*, 2022, 13(2):384.
- [15] 徐庆成,陈娟,朱滢,等.内镜逆行胰胆管造影术在胆囊癌合并恶性梗阻性黄疸中的临床应用价值[J].中国内镜杂志,2022,28(8):74-78.
- [16] 宋小伟,熊妮,曹爱萍,等.超声定位导向经皮肝穿刺胆道引流术治疗恶性梗阻性黄疸的临床研究[J].中西医结合肝病杂志,2023,33(3):227-229.
- [17] 陈宗桂,潘桂洪,管海辰.高强度聚焦超声联合纳米颗粒在肿瘤治疗中的研究现状[J].分子影像学杂志,2024, 47(1):102-106.
- [18] 陈艳军,程冰冰,郜宇,等.纳米刀消融联合化疗/局部放疗对局部进展期胰腺癌的临床疗效[J].中国现代普通外科进展,2022,25(11):897-900.
- [19] 时志刚,李晓勇,陈艳军,等.纳米刀消融术治疗晚期胆囊癌的疗效及安全性分析[J].重庆医学,2022, 51(19):3293-3297.
- [20] 胡佩俊,薛英,宋晓园.纳米刀消融联合PTCD术治疗老年不可切除肝门部胆管癌患者预后及肝功能的影响[J].医学临床研究,2022,39(5):717-720.
- [21] 高龙,闫海丽,吴越,等.基于纳米材料的肿瘤消融联合免疫治疗研究进展[J].中国介入影像与治疗学,2021, 18(11):687-690.

[收稿日期:2024-04-09]

[责任编辑:杨建香 英文编辑:张勇]