

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.19.010

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220831.1112.002.html\(2022-08-31\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220831.1112.002.html(2022-08-31))纳米刀消融术治疗晚期胆囊癌的疗效及安全性分析^{*}时志刚,李晓勇[△],陈艳军,程冰冰,陈升阳,胡水全,全 昊

(郑州大学第五附属医院肝胆胰腺外科,郑州 450052)

[摘要] **目的** 分析纳米刀消融术在晚期胆囊癌治疗中的疗效及安全性。**方法** 收集 2016 年 10 月至 2018 年 10 月于该院住院治疗的 36 例晚期胆囊癌患者临床资料,将接受纳米刀消融术联合经皮肝穿刺胆道引流术(PTCD)的患者设为研究组($n=20$),将仅接受 PTCD 的患者设为对照组($n=16$),比较两组患者术后 2 周、1 个月、2 个月血清总胆红素和糖类抗原 19-9(CA19-9)变化情况、生活质量评分、中位生存期及并发症发生情况。**结果** 两组术前血清总胆红素、CA19-9 水平均无明显差异($P>0.05$),术后 2 周、1 个月、2 个月两组血清总胆红素水平均较术前降低($P<0.05$),且研究组术后 1、2 个月明显低于对照组($P<0.05$);术后 2 周、1 个月、2 个月,研究组血清 CA19-9 水平较术前明显降低($P<0.05$),对照组血清 CA19-9 水平较术前明显升高($P<0.05$),两组术后各时间点血清 CA19-9 水平均有明显差异($P<0.05$)。两组患者术前生活质量各维度评分均无明显差异($P>0.05$),研究组术后 2 个月生活质量各维度评分均明显高于对照组($P<0.05$)。术后经 PTCD 管造影提示,研究组 19 例患者实现胆道再通,再通率为 95.0%;研究组中位生存时间明显长于对照组(13 个月 *vs.* 3 个月, $P<0.05$)。术后研究组出现 1 例胆道感染,1 例肝脓肿,1 例消化道出血,并发症总发生率为 15.0%;对照组出现 5 例胆道感染,并发症总发生率为 31.2%,两组并发症总发生率无明显差异($P>0.05$)。**结论** 纳米刀消融术能延长患者生存期,提高其生活质量,且安全性高。

[关键词] 胆囊癌;纳米刀消融术;经皮肝穿刺胆道引流术;生存期;疗效;安全性**[中图分类号]** R735.8 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2022)19-3293-05Analysis on efficacy and safety of nano-knife ablation in treating advanced gallbladder carcinoma^{*}SHI Zhigang, LI Xiaoyong[△], CHEN Yanjun, CHENG Bingbing,

CHEN Shengyang, HU Shuiquan, TONG Hao

(Department of Hepatobiliary and Pancreatic surgery, the Fifth Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan 450052, China)

[Abstract] **Objective** To analyze the efficacy and safety of nano-knife ablation in the treatment of advanced gallbladder carcinoma. **Methods** The clinical data of 36 patients with advanced gallbladder cancer treated in this hospital from October 2016 to October 2018 were collected. The patients receiving nano-knife ablation combined with percutaneous transhepatic cholangial drainage (PTCD, $n=20$) served as the study group, those only receiving PTCD as the control group ($n=16$). The changes of serum total bilirubin and CA19-9, quality of life score, median survival time and complications occurrence at postoperative 2 weeks, 1 and 2 months were compared between the two groups. **Results** There was no statistically significant difference in the levels of serum total bilirubin and CA19-9 before operation between the two groups ($P>0.05$). The levels of serum total bilirubin at postoperative 2 weeks, 1 and 2 months in the two groups were decreased compared with those before operation, moreover, which at postoperative 1 and 2 months in the study group were significantly lower than those in the control group ($P<0.05$). At postoperative 2 weeks, 1 and 2 months, the level of serum CA19-9 in the study group was significantly lower than that before operation ($P<0.05$), while the level of serum CA19-9 in the control group was significantly higher than that before operation

^{*} 基金项目:河南省医学科技攻关计划联合共建项目(LHGJ20200473)。 作者简介:时志刚(1995—),在读硕士研究生,主要从事肝胆胰[△] 通信作者, E-mail:lixxy64@126.com。

($P<0.05$). There were statistically significant differences in serum CA19-9 levels at postoperative time points between the two groups ($P<0.05$). There were no statistically significant difference in the scores of all dimensions of quality of life before operation between the two groups ($P>0.05$), while the scores of all dimensions of quality of life at postoperative 2 months in the study group were significantly higher than those in the control group ($P<0.05$). The postoperative PTCD tube angiography showed that 19 cases in the study group achieved the biliary tract recanalization, with a recanalization rate of 95.0%. The median survival time in the study group was significantly longer than that in the control group (13 months *vs.* 3 months, $P<0.05$). After operation, there were one case of biliary tract infection, one case of liver abscess and one case of gastrointestinal bleeding in the study group, and the total complications occurrence rate was 15.0%; there were 5 cases of bile tract infection in the control group, with a total incidence rate of 31.2%. There was no statistically significant difference in the total incidence rate of complications between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** Nano-knife ablation could prolong the survival time of the patients, improve their quality of life, and has high safety.

[Key words] gallbladder carcinoma; nanoknife ablation; percutaneous transhepatic cholangic drainage; survival time; efficacy; safety

胆囊癌是胆道系统最常见的恶性肿瘤,发病率居消化道肿瘤第 6 位^[1],其恶性程度高,预后极差,5 年生存率仅 5%左右^[2-3]。多数患者出现腹痛、黄疸等临床症状时往往提示病情已处于晚期^[4],即肿瘤侵及邻近结构、器官(肝外胆管、肝脏、胃、结肠等)或已发生远处转移及淋巴转移。其中,对于无远处转移,肝门胆管及血管受侵导致梗阻性黄疸的患者,虽可行根治性手术治疗,但风险性极高,需慎重开展;而合并远处转移者则无根治性手术机会。

不可逆电穿孔(irreversible electroporation, IRE)又称纳米刀,其采用高压电脉冲,使肿瘤细胞膜形成多个不可逆的纳米级孔道,破坏细胞内平衡,最终使肿瘤细胞快速凋亡而不损伤紧邻肿瘤的血管和胆道等结构^[5]。近年来,纳米刀以其安全性高、术后并发症少等优势,逐渐被应用于局部进展期胰腺癌和肝门部胆管癌的治疗^[6-7],并能够显著改善患者预后,但在晚期胆囊癌的疗效尚不明确。本研究回顾性分析 2016 年 10 月至 2018 年 10 月于本院行纳米刀消融术治疗的 20 例晚期胆囊癌患者的临床资料,总结患者术后并发症情况、生存期等指标,以为晚期胆囊癌的治疗提供更多的临床思路。

1 资料与方法

1.1 一般资料

将 2016 年 10 月至 2018 年 10 月于本院住院治疗的 36 例晚期胆囊癌患者分为两组,其中接受纳米刀消融术+经皮肝穿刺胆道引流术(PTCD)治疗的 20 例患者设为研究组,仅接受 PTCD 治疗的 16 例患者设为对照组。纳入标准:(1)结合术前增强 CT、磁共振成像(MRI)等影像学检查、血清肿瘤标志物及术后病理检查结果诊断为胆囊癌;(2)肿瘤组织侵犯肝门胆管及血管;(3)心、肺、肾等器官功能良好,能耐受手

术。排除标准:(1)已发生远处转移;(2)合并其他原位肿瘤;(3)临床资料不完善。两组患者性别、年龄、肿瘤临床分型^[8]、肿瘤位置等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表 1。本研究征得患者及其家属同意,符合本院伦理审查标准。

表 1 两组患者一般资料比较

项目	研究组($n=20$)	对照组($n=16$)	χ^2/t	P
性别[$n(\%)$]			0.051	0.821
男	8(40.0)	7(43.8)		
女	12(60.0)	9(56.2)		
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	65.85 $\pm$ 8.82	68.50 $\pm$ 8.15	-0.925	0.361
临床分型[$n(\%)$]			1.045	0.307
Ⅲ型	16(80.0)	9(56.2)		
Ⅳ型	4(20.0)	7(43.8)		
肿瘤位置[$n(\%)$] ^a				0.422
胆囊颈部	17(85.0)	11(68.8)		
胆囊体部	3(15.0)	5(31.2)		

^a:采用 Fisher 确切概率法。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法

研究组患者术前在 CT 引导下下行 PTCD,待总胆红素下降后开腹行纳米刀消融术,术中行超声探查明确肿瘤位置、前后左右径,精确布针后实施消融,多次消融后行超声探查,见肿瘤内部汽化明显,消融范围理想,结束消融,常规放置腹腔引流管,术后予以抗感染、保肝、营养支持等治疗;对照组患者予以 CT 引导下的 PTCD 治疗。两组患者术前及术后均未化疗。

1.2.2 观察指标

(1)两组患者术前及术后 2 周、1 个月、2 个月血清总胆红素、肿瘤标志物糖类抗原 19-9(CA19-9)的变

化趋势;(2)生活质量:根据肿瘤患者生活质量评分量表,对两组患者术前和术后 2 个月的食欲、精神、疼痛、日常活动 4 个维度进行评分,每项最高 5 分,合计分数越高生活质量越高;(3)胆管再通情况及术后中位生存期;(4)术后并发症发生情况。嘱患者出院后规律复查,电话随访了解患者生存情况,于 2020 年 10 月或患者死亡停止随访。

1.3 统计学处理

应用 SPSS21.0 统计软件进行统计分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间不同时间点比较采用重复测量资料方差分析,组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料以例数或百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法;应用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线,Log-rank 检验进行生存分析;检验水准 $\alpha=0.05$,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者血清学指标比较

(1)两组患者术前血清总胆红素水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);两组患者术后 2 周、1 个月、2 个月血清总胆红素水平较术前明显降低($P<0.05$),其中对照组患者术后 2 个月血清总胆红素水平较术后 1 个月升高。两组患者术后 2 周血清总胆红素水平无明显差异($P>0.05$),研究组患者术后 1、2 个月血清总胆红素水平均明显低于对照组($P<0.05$),见表 2。(2)两组患者术前血清 CA19-9 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);研究组患者术后 2 周、1 个月、2 个月血清 CA19-9 水平较术前明显降低($P<0.05$),对照组患者术后 2 周、1 个月、2 个月血清 CA19-9 水平较术前持续升高($P<0.05$),两组患者术后各时间节点血清 CA19-9 水平比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

表 2 两组患者治疗前后血清总胆红素水平比较($\bar{x} \pm s, \mu\text{mol/L}$)

时间	研究组($n=20$)	对照组($n=16$)	t	P
术前	269.70±93.75	254.44±89.41	0.245	0.624
术后				
2 周	113.95±65.02	96.94±30.59	0.927	0.342
1 个月	60.05±53.62	99.44±42.47	5.740	0.022
2 个月	38.70±42.26	162.69±61.19	51.559	<0.001
F^a	63.532			
P	<0.001			

^a:重复测量资料方差分析。

2.2 两组患者生活质量评分比较

根据肿瘤患者生活质量评分量表,两组患者术前生活质量各维度评分比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);研究组患者术后 2 个月生活质量各维度评分

均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 4。

表 3 两组患者治疗前后血清 CA19-9 水平比较($\bar{x} \pm s, \text{U/mL}$)

项目	研究组($n=20$)	对照组($n=16$)	t	P
术前	340.70±210.97	385.06±226.58	0.368	0.548
术后				
2 周	226.35±179.66	465.62±268.31	10.219	0.003
1 个月	147.60±136.45	533.50±288.11	28.149	<0.001
2 个月	120.65±115.09	650.12±352.64	40.022	<0.001
F^a	5.009			
P	0.006			

^a:重复测量资料方差分析。

表 4 两组患者治疗前后生活质量评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

观察指标	研究组($n=20$)	对照组($n=16$)	t	P
食欲				
术前	2.25±0.44	2.44±0.73	-0.91	0.38
术后	3.00±0.65	1.94±0.68	4.78	<0.01
精神				
术前	2.20±0.62	2.13±0.81	0.32	0.75
术后	3.05±0.76	1.75±0.58	5.66	<0.01
疼痛				
术前	3.55±0.51	3.88±0.62	-1.73	0.09
术后	4.35±0.67	3.38±0.81	3.96	<0.01
日常活动				
术前	2.70±0.57	2.88±0.50	-0.96	0.34
术后	3.60±0.50	2.38±0.72	5.78	<0.01

2.3 两组患者胆管再通情况及中位生存期

研究组患者术后经 PTCD 行胆道造影检查,结果提示 19 例患者胆道再通,再通率为 95.0%(19/20),术后通畅时间为(161.7±51.5)d,该 19 例患者术后 3 个月均已拔除 PTCD 管;对照组患者术后通畅时间为(52.1±10.8)d;两组患者术后通畅时间比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。术后研究组患者最长生存时间为 17 个月,最短为 11 个月,中位生存时间为 13 个月;对照组患者最长生存时间为 4 个月,最短为 2 个月,中位生存时间为 3 个月;研究组患者中位生存时间明显长于对照组($P<0.05$),见图 1。

2.4 两组患者术后并发症发生情况

术后两组患者均出现恶心、发热等非特异性症状;研究组患者中出现 1 例胆道感染,1 例肝脓肿,1 例消化道出血,并发症总发生率为 15.0%(3/20),其余患者无明显并发症发生;对照组患者中 5 例出现胆道感染,并发症总发生率为 31.2%(5/16);两组并发症总发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。以

上并发症经对症治疗后均好转。

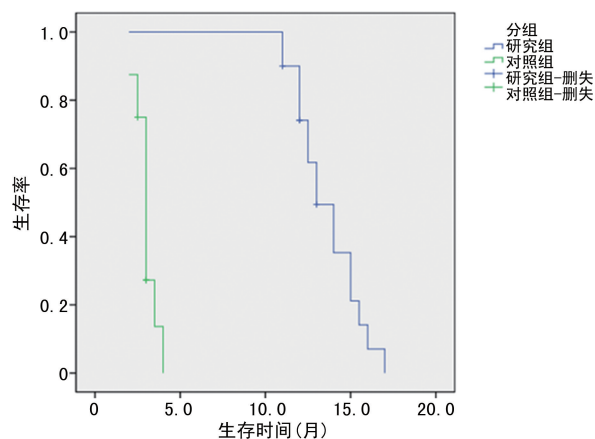


图 1 两组患者生存曲线

3 讨论

流行病学显示,胆囊结石是胆囊癌发生的重要因素^[9],并且结石的大小及数量与胆囊癌也存在相关性,此外,胆囊息肉、慢性胆囊炎症等也是胆囊癌发生的确切危险因素。胆囊癌恶性程度高,超过 60% 的患者起病时已处于局部进展期。有研究报道,TNM 分期系统 T4 期胆囊癌未手术治疗患者中位生存期仅 2.3 个月^[10],且目前对于 T4 期胆囊癌的有效治疗手段十分有限,患者预后极差。部分胆囊癌患者因肝门胆管受到肿瘤组织侵犯而出现梗阻性黄疸,虽可行 PTCD 或内镜下胆道支架置入治疗^[11],以引流淤积的胆汁,改善黄疸情况和肝功能,但此类方法并不能延缓肿瘤进展,延长患者生存期,手术治疗仍是胆囊癌患者延长生存期的首要选择。对于 T4M0 期胆囊癌患者,CHEN 等^[10]研究表明相较于未行手术者,根治手术能明显提高患者生存期,但为了实现 R0 切除,往往需要联合器官切除和血管重建,或行肝胰十二指肠切除术^[12]。上述术式对全身情况较差的患者实施风险较高,术后并发症多,围手术期死亡率也随之升高^[13-15],因此 T4M0 期胆囊癌是否行根治性手术需要在术前充分评估患者情况,谨慎实施。除手术切除外,目前对 T4M0 期胆囊癌的治疗还包括化疗、放疗、免疫治疗及靶向治疗^[16-17],但疗效尚不确定,未来化疗联合免疫治疗或靶向治疗或能延长患者生存期。

纳米刀消融术近年来开始应用于局部进展期胰腺癌和肝门部胆管癌的治疗中,因其在消融肿瘤的同时不会明显影响周围结缔组织和胶原蛋白,从而保护了被肿瘤侵犯的血管或胆管等结构。本研究中关于纳米刀消融术的疗效方面,两组患者术后血清总胆红素水平均较术前下降,且术后 1、2 个月研究组均明显低于对照组($P < 0.05$),呈进行性下降,但对照组患者术后 2 个月血清总胆红素水平较术后 1 个月再次升高,考虑与 PTCD 管堵塞、肿瘤进展、肝功能差等因素有关。研究组患者术后 2 周、1 个月、2 个月血清

CA19-9 水平较术前下降,表明纳米刀消融能有效毁损肿瘤组织,对照组患者术后血清 CA19-9 水平较术前呈持续上升趋势,两组患者术后各时间节点血清 CA19-9 水平均有明显差异($P < 0.05$)。研究组患者术后经 PTCD 管行胆道造影,结果提示 19 例患者实现胆道再通,再通率为 95.0%,与不可切除肝门胆管癌纳米刀消融后胆道再通率相似^[18-19];术后通畅时间为 (161.7 ± 51.5) d,该 19 例患者在术后 3 个月均拔除 PTCD 管;对照组患者术后通畅时间为 (52.1 ± 10.8) d,两组患者术后通畅时间有明显差异($P < 0.05$)。另外,研究组患者术后中位生存期和术后生活质量评分也均高于对照组,这表明纳米刀消融术不仅能够延长患者生存期,同时也为患者创造拔除引流管的机会,提高患者生存质量。

关于纳米刀消融术的安全性,研究组患者术后 1 例出现胆道感染,1 例出现肝脓肿,1 例出现消化道出血,其余患者无严重并发症发生。出现胆道感染的原因分析如下:(1)胆囊癌患者多合并胆囊结石,考虑此类患者胆汁相对黏稠,易淤滞;(2)纳米刀消融破坏肿瘤细胞后,肿瘤组织液化,同时胆管周围组织受消融刺激发生水肿,以上因素造成胆管受压,胆汁引流不畅。分析术后出现肝脓肿的可能原因如下:(1)侵犯肝脏实质的肿瘤组织及部分肝脏组织被消融后形成液化坏死灶,进一步发展成为肝脓肿;(2)胆囊癌患者多有长期胆囊结石病史,术前胆囊内可能已存在感染灶且术中难以完全清除,术后感染播散至肝脏导致肝脓肿。以上并发症在经过对症治疗后均得到控制。对于纳米刀消融术后出现消化道出血,目前尚无直接证据表明其因果关系,不排除应激性可能^[19];另外,该患者术前凝血功能较差也可能是术后消化道出血的促成因素。因此,对于术前黄疸较重、凝血功能差的患者,应尽量改善凝血功能后再实施手术。

综上所述,纳米刀消融术能较大程度地毁损肿瘤组织,延缓肿瘤进展,延长患者生存期,并且可实现胆道再通,为拔除 PTCD 管提供可能,从而避免患者长期携带引流管造成的不便,提高患者生存质量。另外,纳米刀消融术后并发症少,安全性高。但由于本研究样本量小,有待进一步研究分析纳米刀消融术治疗晚期胆囊癌的疗效并做出改进,让患者获益更多。

参考文献

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2020[J]. CA Cancer J Clin, 2020, 70 (1): 7-30.
- [2] 张宇, 刘振文, 张晓峰, 等. 多术式联合治疗 T1a 期胆囊癌的疗效及安全性分析[J/CD]. 中华普

- 外科手术学杂志(电子版),2020,14(3):233-236.
- [3] 中华医学会外科学分会胆道外科学组,中国医师协会外科医师分会胆道外科专业委员会.胆囊癌诊断和治疗指南(2019 版)[J].中华外科杂志,2020,58(4):243-251.
- [4] 李斌斌,孙鼎,何骏,等.158 例原发性胆囊癌根治性手术临床疗效及预后因素分析[J].肝胆胰外科杂志,2021,33(3):135-140.
- [5] VOGEL J A,VAN VELDHUISEN E,AGNASS P, et al. Time-dependent impact of irreversible electroporation on pancreas,liver,blood vessels and nerves;a systematic review of experimental studies [J]. PLoS One,2016,11(11):e0166987.
- [6] DAVALOS R V,BHONSLE S,NEAL R E. Implications and considerations of thermal effects when applying irreversible electroporation tissue ablation therapy[J]. Prostate,2015,75(10):1114-1118.
- [7] 陈艳军,程冰冰,郜宇,等.纳米刀消融治疗不可切除肝门部胆管癌的初步探索[J].中国现代普通外科进展,2020,23(4):267-271.
- [8] 张东,耿智敏,陈晨,等.胆囊癌的临床分型和预后关系初步分析:多中心回顾性临床研究[J].中华外科杂志,2019,57(4):258-264.
- [9] SCHMIDT M A,MARCANO-BONILLA L,ROBERTS L R. Gallbladder cancer:epidemiology and genetic risk associations[J]. Chin Clin Oncol,2019,8(4):31.
- [10] CHEN C,GENG Z,SHEN H, et al. Long-term outcomes and prognostic factors in advanced gallbladder cancer: focus on the advanced T stage[J]. PLoS One,2016,11(11):e0166361.
- [11] 徐旻,范恒伟,刘会春,等.经内镜逆行途径胆道支架置入术治疗 68 例恶性梗阻性黄疸患者的效果分析[J].中华全科医学,2017,15(1):24-26.
- [12] 李炜,王敬晗,马文聪,等.胆囊癌外科治疗的争议与思考[J].肿瘤防治研究,2021,48(4):321-326.
- [13] ZHOU Y,ZHANG Z,WU L, et al. A systematic review of safety and efficacy of hepatopancreatoduodenectomy for biliary and gallbladder cancers[J]. HPB (Oxford),2016,18(1):1-6.
- [14] TORRES O J M,ALIKHANOV R,LI J, et al. Extended liver surgery for gallbladder cancer revisited:is there a role for hepatopancreatoduodenectomy? [J]. Int J Surg,2020,82 (Suppl 1):82-86.
- [15] KUIPERS H,DE SAVORNIN LOHMAN E A J,VAN DOOREN M, et al. Extended resections for advanced gallbladder cancer: results from a Nationwide Cohort Study[J]. Ann Surg Oncol,2021,28(2):835-843.
- [16] 熊世锋,邹浩.胆囊癌靶向治疗的研究进展[J].医学研究杂志,2021,50(6):18-21.
- [17] 吴自友,龚伟.胆囊癌免疫治疗现状与进展[J/CD].中华肝脏外科手术学电子杂志,2021,10(1):15-19.
- [18] MARTIN E K,BHUTIANI N,EGGER M E, et al. Safety and efficacy of irreversible electroporation in the treatment of obstructive jaundice in advanced hilar cholangiocarcinoma[J]. HPB (Oxford),2018,20(11):1092-1097.
- [19] 郭凯,李晓勇,周百中,等.纳米刀消融治疗不可切除肝门部胆管癌的临床价值[J].中国普通外科杂志,2020,29(1):78-84.

(收稿日期:2021-11-18 修回日期:2022-06-05)

(上接第 3292 页)

- chromatin integrity and level of oxidative stress in infertile men [J]. Reprod Biol Endocrinol,2019,17(1):24.
- [16] BARATI E,NIKZAD H,KARIMIAN M. Oxidative stress and male infertility: current knowledge of pathophysiology and role of antioxidant therapy in disease management [J]. Cell Mol Life Sci,2020,77(1):93-113.
- [17] MOSKOVTSSEV S I,JARVI K,MULLEN J B, et al. Testicular spermatozoa have statistically significantly lower DNA damage compared with ejaculated spermatozoa in patients with unsuccessful oral antioxidant treatment [J]. Fertil Steril,2010,93(4):1142-1146.
- [18] DERUYVER Y,VANDERSCHUEREN D,VAN DER AA F. Outcome of microdissection TESE compared with conventional TESE in non-obstructive azoospermia;a systematic review[J]. Andrology,2014,2(1):20-24.

(收稿日期:2021-12-10 修回日期:2022-06-11)