doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2024.08.003
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2024.08.003
China Journal of General Surgery, 2024, 33(8):1220-1229.

·专题研究·

恶性胆道梗阻金属支架再狭窄的预测模型构建与验证

戴守方[1]，张丽晓[2]，王瑞锋[1]，李蕾[3]，王继涛[4]，连晓静[5]，尹永超[5]，徐晓[1]，陈威[1]

（河北省邢台市人民医院 1. 放射介入科 2. 中医内科 3. 内分泌科 4. 肝胆外科 5. 妇二科，河北 邢台 054000）

摘　要

背景与目的：金属支架和^{125}I粒子腔内照射是恶性胆道梗阻非手术治疗的首选方法，疗效确切，能改善患者生存预后，但金属支架再狭窄发生率较高，导致其发生的因素尚不明确，且缺乏可靠的预测模型。因此，本研究探讨恶性胆道梗阻金属支架再狭窄的影响因素，建立其预测模型并验证性能。

方法：选取2019年1月—2022年3月河北省邢台市人民医院收治的110例初次接受金属支架和^{125}I粒子腔内照射恶性胆道梗阻患者，根据术后12个月内金属支架是否再狭窄分为再狭窄组与无再狭窄组。采用单因素、LASSO回归初步筛选金属支架再狭窄的特征变量，Logistic回归进一步分析金属支架再狭窄的相关影响因素，并以R语言绘制列线图预测模型，分别采用一致性指数（C指数）、Hosmer-Lemeshow拟合优度、受试者工作特征曲线下面积（AUC）、临床影响曲线分别评价所构建恶性胆道梗阻金属支架再狭窄预测模型的价值；另选同一中心不同时期的50例初次接受金属支架和^{125}I粒子腔内照射恶性胆道梗阻患者作为外部验证数据集，采用κ检验比较列线图预测再狭窄与临床实际的符合率。

结果：110例患者中，术后12个月内共发生再狭窄58例。单因素分析，糖尿病、总胆红素（TBIL）、糖类抗原19-9（CA19-9）、术后胆系感染、胆结石、白蛋白、射频消融、光动力治疗可能与再狭窄有关（均P<0.05）。Logistic回归分析，TBIL、CA19-9、术后胆系感染、胆结石、射频消融、光动力治疗是恶性胆道梗阻金属支架再狭窄的独立相关因素（均P<0.05）；基于Logistic回归绘制列线图预测模型显示，其C指数为0.838，Hosmer-Lemeshow拟合优度检验显示，模型预测值与实际观测值之间的差异无统计学意义（χ^2=2.796，P=0.803）；所构建的恶性胆道梗阻金属支架再狭窄的列线图预测模型的AUC为0.838（95% CI=0.762~0.913），绘制临床影响曲线显示，在各个阈概率下，被所构建的恶性胆道梗阻金属支架再狭窄的列线图预测模型划分为高风险的人数与实际情况的符合度较高；采用列线图预测模型对外部验证数据集进行预测显示，列线图预测再狭窄的发生率与实际情况符合率为94.00%，κ值为0.880。

结论：TBIL、CA19-9、术后胆系感染、胆结石、射频消融、光动力治疗是恶性胆道梗阻金属支架再狭窄的独立相关因素，基于以上因素的预测模型具有良好的预测能力，能为临床早期识别高风险人群提供一定的参考。

关键词　胆汁淤积；支架；再狭窄；危险因素；列线图

中图分类号：R657.4

基金项目：河北省邢台市重点研发计划基金资助项目（2023ZC050）。

收稿日期：2024-05-23；**修订日期：**2024-07-18。

作者简介：戴守方，河北省邢台市人民医院副主任医师，主要从事恶性肿瘤介入治疗方面的研究。

通信作者：陈威，Email: 179712138@qq.com

Construction and validation of a predictive model for metal stent restenosis in malignant biliary obstruction

DAI Shoufang[1], ZHANG Lixiao[2], WANG Ruifeng[1], LI Lei[3], WANG Jitao[4], LIAN Xiaojing[5], YIN Yongchao[5], XU Xiao[1], CHEN Wei[1]

(1. Department of Interventional Radiology 2. Department of Traditional Chinese Medicine 3. Department of Endocrinology 4. Department of Hepatobiliary Surgery 5. Second Department of Gynecology, Xingtai People's Hospital, Xingtai, Hebei 054000, China)

Abstract

Background and Aims: Metal stents and intraluminal irradiation with ^{125}I seeds are the preferred non-surgical treatments for malignant biliary obstruction, with proven efficacy in improving patient survival outcomes. However, the incidence of restenosis in metal stents remains high, and the factors contributing to this are not well understood, with no reliable predictive models currently available. Therefore, this study investigated the factors influencing metal stent restenosis in malignant biliary obstruction, developed a predictive model, and validated its performance.

Methods: A total of 110 patients with malignant biliary obstruction who received metal stents and ^{125}I seed intraluminal irradiation for the first time between January 2019 and March 2022 were selected. Patients were divided into restenosis and non-restenosis groups based on whether restenosis occurred within 12 months after operation. Univariate analysis and LASSO regression were initially used to screen for characteristic variables associated with stent restenosis, followed by Logistic regression to further analyze the related influencing factors. A nomogram predictive model was constructed using R language, and its value was assessed using the concordance index (C-index), Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test, the area under the receiver operating characteristic curve (AUC), and clinical impact curves. An additional 50 patients with malignant biliary obstruction from the same center, who received metal stents and ^{125}I seed intraluminal irradiation for the first time during a different period, were selected as an external validation dataset, and the κ statistic was used to compare the concordance rate between the nomogram prediction of restenosis and clinical reality.

Results: Of the 110 patients, 58 cases of restenosis occurred within 12 months after operation. Univariate analysis showed that diabetes, total bilirubin (TBIL), carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9), postoperative biliary infection, gallstones, albumin level, radiofrequency ablation, and photodynamic therapy were associated with restenosis (all P<0.05). Logistic regression analysis identified TBIL, CA19-9, postoperative biliary infection, gallstones, radiofrequency ablation, and photodynamic therapy as independent factors associated with metal stent restenosis in malignant biliary obstruction (all P<0.05). The nomogram predictive model based on Logistic regression had a C-index of 0.838, and the Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test indicated no significant difference between the predicted and observed values (χ^2=2.796, P=0.803). The AUC of the constructed nomogram for predicting metal stent restenosis in malignant biliary obstruction was 0.838 (95% CI=0.762−0.913), and the clinical impact curve showed a high concordance between the predicted high-risk group and actual outcomes across various threshold probabilities. Using the nomogram predictive model to predict the external validation dataset showed a concordance rate of 94.00% between the predicted restenosis rate and the actual one, with a κ value of 0.880.

Conclusion: TBIL, CA19-9, postoperative biliary infection, gallstones, radiofrequency ablation, and photodynamic therapy are independent factors associated with metal stent restenosis in malignant biliary obstruction. The predictive model based on these factors demonstrates good predictive ability and may

provide a reference for early clinical identification of high-risk patients.

Key words Cholestasis; Stents; Restenosis; Risk Factors; Nomograms

CLC number: R657.4

恶性胆道梗阻多继发于胆道系统癌症、肝癌等，严重降低患者营养状态和生存质量[1]。经皮穿刺肝胆金属支架置入术和 ^{125}I 粒子腔内照射是无法手术切除患者常用的姑息疗法，但约 30%~70% 患者可能发生支架再狭窄，严重影响患者预后，因此早期预测患者支架再狭窄的风险意义重大[2-3]。目前有部分研究[4]对支架再狭窄的原因进行分析，但多为回顾性的描述性报道，不能为临床提供确切的预测参考，所以有必要研究能准确、便捷地预测金属支架再狭窄的方法。本研究在 LASSO Logistic 回归基础上，建立恶性胆道梗阻金属支架再狭窄的预测模型，并对模型进行检验，以期为临床提供一种有效的预测手段，针对性、个性化预防干预，减少支架再狭窄的发生提供参考。

1 资料和方法

1.1 一般资料

以回顾性队列研究方式，纳入 2019 年 1 月—2022 年 3 月河北省邢台市人民医院收治的 110 例初次接受金属支架和 ^{125}I 粒子腔内照射恶性胆道梗阻患者。纳入标准：胆道内或胆道邻近部位恶性病变阻碍胆汁流入十二指肠引发的胆道压力增高、胆汁逆流、黄疸等胆道梗阻性表现[5]；接受金属支架和 ^{125}I 粒子腔内照射治疗；初次治疗；均获得技术成功（支架到达靶胆管的狭窄段，透视下对比剂顺利通过，且 ^{125}I 粒子按计划植入）和临床成功（胆红素水平在 2 周内降低至介入前的 50% 以下）；18 岁以上。排除标准：数据不完善；大量腹腔积液；无法纠正的严重凝血功能异常；严重全身性感染未控制者；伴器官功能衰竭；未控制的高血糖（>16.7 mmol/L）；合并危及生命的疾病。本研究遵循《赫尔辛基宣言》的相关规定，获得医院伦理委员会审批（批号：2023〔102〕）。

样本量估算根据样本含量公式：$n=\frac{[z_{1-\alpha/2}]^2P(1-P)}{\delta^2}$，公式中 n 为样本量，$z_{1-\alpha/2}$ 为置信度标准正态分布的分位数，为 1.96，δ 为 P 的允许误差大小，为 0.086，P 为评价指标预期值。查阅文献资料可知，恶性胆道梗阻金属支架再狭窄率介于 30%~70% 之间，最小 P=0.30，n=109.11，向上取整后 n=110。

1.2 治疗与分组方法

全部患者均接受经皮穿刺肝胆金属支架置入术和 ^{125}I 粒子腔内照射，主要介入步骤图见图 1。镍钛记忆合金自扩式医用内支架（胆道支架），厂家：常州新区佳淼医用支架器械有限公司，本研究所用型号规格：JSND-08060（即支架尺寸为 8 mm×60 mm）及 JSND-08080（即支架尺寸为 8 mm×80 mm）。均获得技术成功和临床成功，之后再次出现皮肤瘙痒、恶心、胆管炎等相关症状，且影像学检查有金属支架再狭窄的证据，定义为再狭窄[5]。根据术后 12 个月内金属支架是否再狭窄分为再狭窄组、无再狭窄组。

1.3 基线资料收集

自患者电子病历库导出两组年龄、性别、体质量、身高、既往史、病因、丙氨酸氨基转移酶（alanine transaminase，ALT）、天门冬氨酸氨基转移酶（aspartate transaminase，AST）、碱性磷酸酶、γ-谷氨酰基转移酶、总胆红素（total bilirubin，TBIL）、直接胆红素、白蛋白（albumin，ALB）、糖类抗原 19-9（carbohydrate antigen 19-9，CA19-9）、支架长度、支架直径、术后胆系感染、胆结石、术前经皮经肝穿刺胆道引流术（percutaneous transhepatic cholangiodrainage，PTCD）情况、术前抗肿瘤治疗、术后其他治疗措施（射频消融、光动力治疗等）的数据至 EXCEL 表格，核验数据录入正确后进行统计分析。术后以门诊方式进行随访，包括腹部影像学、血常规、肝肾功能、肿瘤标志物，每个月复查 1 次。

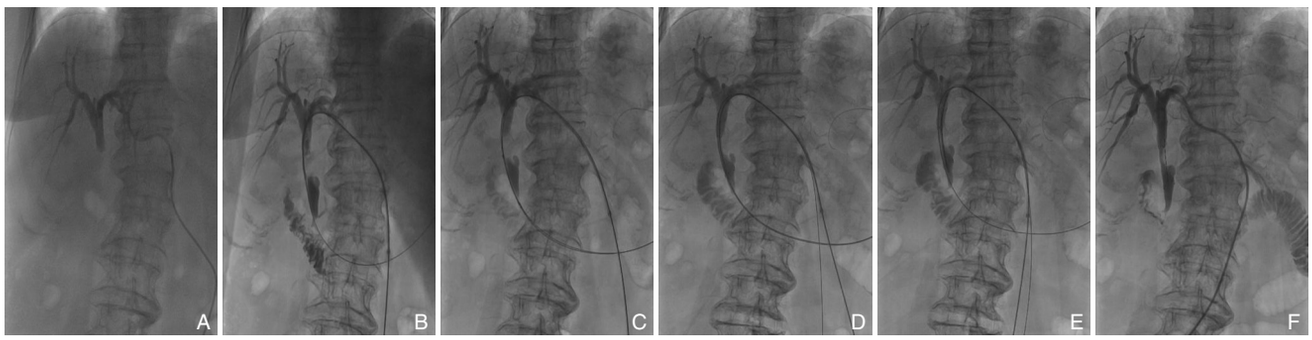

图 1　主要介入步骤图　A：经皮经肝穿刺肝左叶肝管，置管造影示：肝左右管贯通显影，胆总管上段截断；B：经皮肝穿刺道置入 8 F 导管鞘后，在导丝引导下引入 6 F 造影导管，使用超滑导丝探查胆总管上段，通过狭窄段后，引入造影导管，退管造影示：胆总管中上段重度狭窄，符合胆管癌表现，狭窄段长度约 3 cm；C：通过造影导管引入双导丝后，撤出导管，留置双导丝；D：通过其中任 1 根导丝引入 8 mm×60 mm 裸支架 1 枚，通过另 1 根导丝引入造影导管，均留置于狭窄段；E：明确狭窄段及支架位置后，将装载好的粒子链通过造影导管预留于狭窄段，释放支架同时退管并通过导丝推出导管内的粒子链，使粒子链留置于支架与狭窄段之间；F：留置导丝，退出 8 F 导管鞘，在导丝引导下，引入 8.5 F 胆道外引流管，固定引流管，局部包扎，外接引流袋，结束治疗

Figure 1　Main interventional procedure steps　A: Percutaneous transhepatic puncture of the left hepatic duct, and catheterization and imaging show continuity between the left and right hepatic ducts, with the upper segment of the common bile duct severed; B: After inserting an 8 F sheath through the percutaneous hepatic puncture tract, a 6 F angiographic catheter is guided by a guidewire, using a super-smooth guidewire, the upper segment of the common bile duct is probed and navigated through the stenotic segment, and imaging with the catheter withdrawn reveals severe stenosis in the middle and upper segments of the common bile duct, consistent with cholangiocarcinoma, with the stenotic segment approximately 3 cm in length; C: After introducing dual guidewires through the angiographic catheter, the catheter is withdrawn, leaving the dual guidewires in place; D: An 8 mm × 60 mm bare-metal stent is introduced over one guidewire, and an angiographic catheter is introduced over the other, both positioned at the stenotic segment; E: After confirming the location of the stenotic segment and the stent, a loaded seed chain is advanced through the angiographic catheter and positioned in the stenotic segment, the stent is released, and simultaneously the catheter is withdrawn, deploying the seed chain between the stent and the stenotic segment; F: A guidewire is left in place, the 8 F sheath is withdrawn, and an 8.5 F external biliary drainage catheter is introduced under guidewire guidance, the drainage catheter is secured, the area is bandaged, and an external drainage bag is connected, concluding the procedure

1.4　统计学处理

采用 SPSS 27.0 软件，计数资料用例数（百分比）[n（%）]表示，采用 χ^2 检验，计量资料以均数 ± 标准差（$\bar{x} \pm s$）表示，采用 t 检验；采用 LASSO Logistic 回归分析恶性胆道梗阻金属支架再狭窄的相关影响因素，以 R 语言绘制列线图，采用一致性指数（concordance index，C 指数）、Hosmer-Lemeshow 拟合优度、受试者工作特征曲线（receiver operating characteristic，ROC）下面积（area under the curve，AUC）、临床影响曲线分别评价所构建恶性胆道梗阻金属支架再狭窄预测模型的价值；采用 κ 检验列线图预测再狭窄与临床实际的符合率，κ>0.75 为好。检验标准 P<0.05。

2　结　果

2.1　恶性胆道梗阻金属支架再狭窄的影响因素的单因素分析

110 例患者共发生再狭窄 58 例，术后 2、3、5、6、7、8、9、10、11、12 个月，分别发生再狭窄 1 例（1.72%）、2 例（3.45%）、4 例（6.90%）、7 例（12.07%）、5 例（8.62%）、3 例（5.17%）、4 例（6.90%）、14 例（24.14%）、6 例（10.34%）、12 例（20.69%）。单因素分析显示，糖尿病、TBIL、CA19-9、术后胆系感染、胆结石、ALB、射频消融、光动力治疗可能与再狭窄有关（均 P<0.05）（表 1）。

表 1 恶性胆道梗阻金属支架再狭窄影响因素的单因素分析

Table 1 Univariate analysis of factors for metal stent restenosis in malignant biliary obstruction

资料	再狭窄组（n=58）	无再狭窄组（n=52）	t/χ^2	P
年龄（岁，$\bar{x}\pm s$）	67.12±4.38	65.97±5.01	1.284	0.202
性别[n（%）]				
男	38（65.52）	33（63.46）	0.011	0.917
女	20（34.48）	19（36.54）		
体质量指数（kg/m^2，$\bar{x}\pm s$）	23.12±0.64	23.29±0.57	1.204	0.273
既往史[n（%）]				
饮酒史	5（8.62）	8（15.38）	0.997	0.318
吸烟史	19（32.76）	24（46.15）	2.066	0.151
高脂血症	4（6.90）	7（13.46）	1.313	0.252
糖尿病	13（22.41）	2（3.85）	8.026	0.005
冠心病	7（12.07）	2（3.85）	1.495	0.222
高血压	9（15.52）	5（9.62）	0.860	0.354
病因[n（%）]				
肝门胆管癌	41（70.69）	40（76.92）	0.549	0.459
远端胆管癌	17（29.31）	12（23.08）		
ALT（U/L，$\bar{x}\pm s$）	190.25±63.48	179.48±58.24	0.924	0.358
AST（U/L，$\bar{x}\pm s$）	182.78±60.91	175.00±56.33	0.693	0.490
碱性磷酸酶（U/L，$\bar{x}\pm s$）	679.34±219.53	665.29±208.15	0.343	0.732
γ-谷氨酰基转移酶（U/L，$\bar{x}\pm s$）	640.28±202.77	628.13±194.50	0.320	0.750
TBIL（μmol/L，$\bar{x}\pm s$）	349.57±90.26	262.15±81.44	5.310	<0.001
直接胆红素（μmol/L，$\bar{x}\pm s$）	223.09±63.14	212.49±67.38	0.852	0.396
ALB（g/L，$\bar{x}\pm s$）	31.75±1.08	33.20±1.22	6.612	<0.001
CA19-9（ng/mL，$\bar{x}\pm s$）	711.31±194.33	605.96±170.07	3.010	0.003
支架长度（mm，$\bar{x}\pm s$）	64.02±6.95	66.13±8.04	1.476	0.143
支架直径（mm，$\bar{x}\pm s$）	8.55±0.43	8.60±0.49	0.570	0.570
术前行 PTCD [n（%）]				
否	17（29.31）	10（19.23）	1.504	0.220
是	41（70.69）	42（80.77）		
术前抗肿瘤治疗[n（%）]				
否	30（51.72）	21（40.38）	1.418	0.234
是	28（48.28）	31（59.62）		
术后胆系感染[n（%）]				
否	44（75.86）	48（92.31）	5.418	0.020
是	14（24.14）	4（7.69）		
胆结石[n（%）]				
否	37（63.79）	45（86.54）	7.475	0.006
是	21（36.21）	7（13.46）		
射频消融[n（%）]				
否	56（96.55）	43（82.69）	5.852	0.016
是	2（3.45）	9（17.31）		
光动力治疗[n（%）]				
否	55（94.83）	40（76.92）	7.463	0.006
是	3（5.17）	12（23.08）		

2.2 恶性胆道梗阻金属支架再狭窄特征变量分析

以恶性胆道梗阻金属支架再狭窄情况（赋值：无再狭窄=0，再狭窄=1）为因变量，以单因素分析中 P<0.05 的 8 个变量：糖尿病（无=0，有=1）、TBIL（按实测值赋值）、CA19-9（按实测值赋值）、ALB（按实测值赋值）、术后胆系感染（无=0，

有=1）、胆结石（无=0，有=1）、射频消融（否=0，是=1）、光动力治疗（否=0，是=1）为自变量进行 LASSO 回归分析，随着惩罚系数λ变化，糖尿病、ALB 的系数被压缩至 0（图 2A）。以交叉验证法绘制均方误差随 logλ 的变化图，寻找到可使模型性能优良且影响因素最少的最佳惩罚系数的λ=0.015（图 2B），依据此λ值选出 6 个预测变量为 TBIL、CA19-9、术后胆系感染、胆结石、射频消融、光动力治疗。

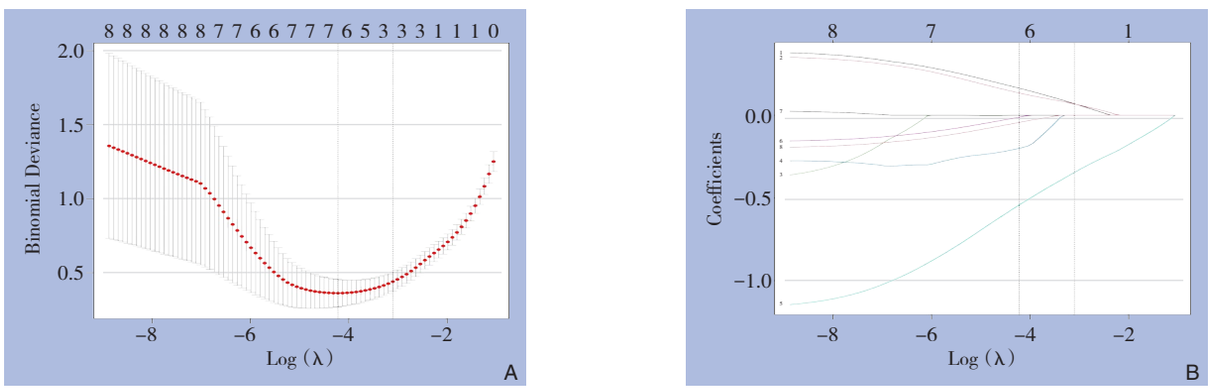

图 2　恶性胆道梗阻金属支架再狭窄特征变量分析　A：LASSO 回归筛选变量动态过程；B：交叉验证最佳参数λ的选择过程

Figure 2　Analysis of characteristic variables for metal stent restenosis in malignant biliary obstruction　A: Dynamic process of variable selection using LASSO regression; B: Selection process for the optimal λ parameter through cross-validation

2.3　恶性胆道梗阻金属支架再狭窄影响因素的多因素分析

以恶性胆道梗阻金属支架再狭窄情况（赋值：无再狭窄=0，再狭窄=1）为因变量，以 LASSO 初筛出的六个变量：TBIL、CA19-9、术后胆系感染、胆结石、射频消融、光动力治疗为自变量，TBIL、CA19-9、术后胆系感染、胆结石、射频消融、光动力治疗是恶性胆道梗阻金属支架再狭窄的独立影响因素（均 P<0.05）（表 2）。

表 2　恶性胆道梗阻金属支架再狭窄影响因素的 Logistic 回归分析

Table 2　Logistic regression analysis of factors for metal stent restenosis in malignant biliary obstruction

因素	β	SE	$Wald/\chi^2$	OR(95% CI)	P
TBIL	0.142	0.044	10.386	1.152(1.035~1.283)	0.003
CA19-9	0.285	0.082	12.075	1.330(1.174~1.506)	<0.001
术后胆系感染	0.925	0.274	11.400	2.522(2.236~2.845)	<0.001
胆结石	0.935	0.290	10.406	2.548(2.087~3.112)	0.002
射频消融	−0.622	0.159	15.279	0.537(0.354~0.815)	<0.001
光动力治疗	−0.567	0.163	12.084	0.567(0.404~0.797)	<0.001

2.4　恶性胆道梗阻金属支架再狭窄的列线图预测模型及检验

绘制列线图预测模型显示，C 指数为 0.838（图 3）；Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验显示，模型预测值与实际观测值之间的差异无统计学意义（χ^2=2.796，P=0.803），预测模型有较好的校准能力；所构建的预测模型的 AUC 为 0.838（95% CI=0.762~0.913），具有良好的区分度（图 4A）；绘制临床影响曲线显示，在各个阈概率下，被所构建的恶性胆道梗阻金属支架再狭窄的列线图预测模型划分为高风险的病例数与实际情况的符合度较高（图 4B）。另选同一中心不同时期的 50 例初次接受金属支架和 ^{125}I 粒子腔内照射恶性胆道梗阻患者作为外部验证数据集，经临床证实术后 12 个月内发生再狭窄 26 例，无再狭窄 24 例；采用列线图预测模型对外部验证数据集进行预测显示，列线图预测再狭窄的发生率与实际情况符合率为 94.00%（95% CI=0.604~1.157），κ 值为 0.880（χ^2=35.337，P=0.000）（表 3）。

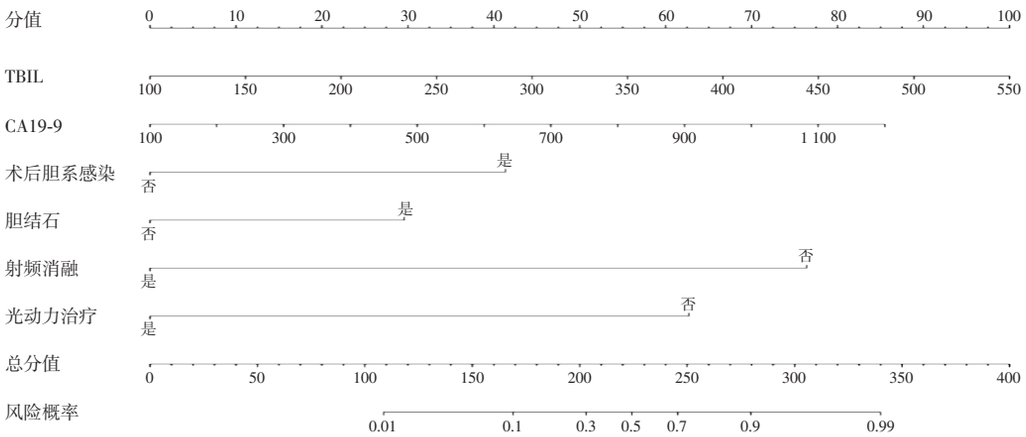

图 3　恶性胆道梗阻金属支架再狭窄的列线图预测模型

Figure 3　Nomogram predictive model for metal stent restenosis in malignant biliary obstruction

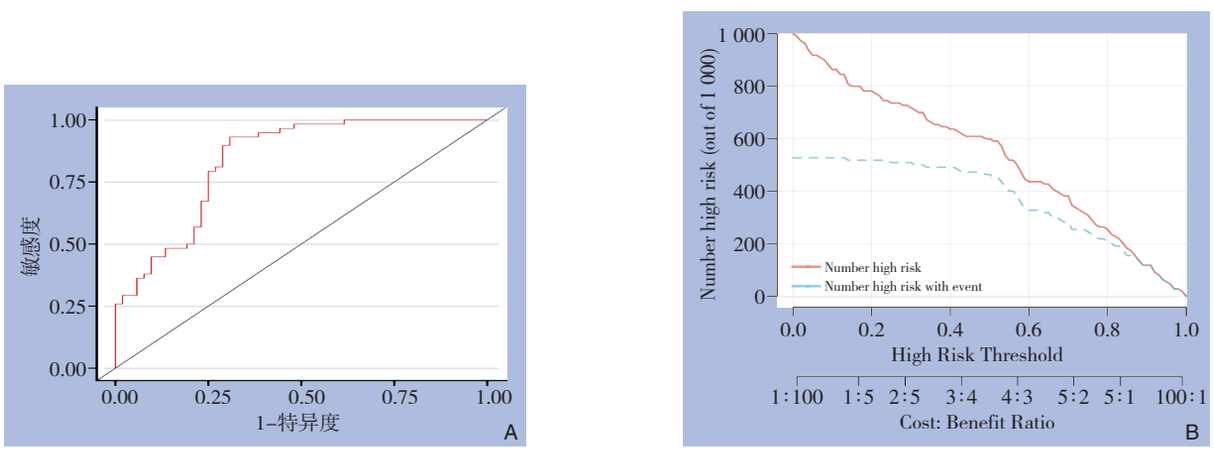

图 4　列线图的预测效能分析　A：ROC 曲线；B：临床影响曲线

Figure 4　Analysis of the predictive performance of the nomogram　A: ROC curve; B: Clinical impact curve

表 3　列线图预测模型的外部验证结果（*n*）

Table 3　External validation results of the nomogram prediction model (*n*)

临床最终明确	列线图预测模型		总计
	再狭窄	无再狭窄	
再狭窄	24	2	26
无再狭窄	1	23	24
总计	25	25	50

3　讨　论

恶性梗阻性黄疸目前采用的治疗方法主要有外科手术、介入治疗和经内窥镜治疗。外科切除无疑是最彻底的方法，但多数患者就诊时往往已经失去手术机会或仅能进行姑息性胆肠吻合手术来暂时解除胆道梗阻症状，远期效果不甚理想，5 年生存率一般不超过 10%[3]。即使能耐受手术的患者，病灶的手术切除率也仅为 10%~20%[6]。对恶性胆道梗阻患者，全身静脉化疗的效果不佳，动脉灌注化疗对病灶可起到缓解效果但受黄疸水平的限制[7]。放射治疗被认为是难治性实体肿瘤有效的治疗方法，但胆道周围脏器对外放疗敏感、耐受性差[8]。胆道引流可迅速解决梗阻，胆道支架因引流效果好、创伤小等优点，逐渐成为非手术治疗的首选方法[9-10]。金属支架因膨胀后支架大、不易滑脱、引流效果好等成为恶性胆道梗阻植入支架的主要选择，但因肉芽组织增生、肿瘤生长、支架移位、胆泥淤积等多种原因，导致术后易发生支架再狭窄[11]。^{125}I 粒子是一种低剂量放射源，可持续照射，可永久性植入，无须携带引流管，提高了生活质量[12]。^{125}I 粒子的放射线穿透 1.7 cm 的人体组织，能量衰减 1/2，经过 3~4 个衰减（即 5.1~6.8 cm 后），能量几乎消失[13]。因此，^{125}I 粒子有效的辐射半径为 5~6 cm，最有效的辐射半径是 1.7 cm[14]。胆道支架直径一般 8~10 mm，尽管 ^{125}I 粒

子条是贴在胆道壁的一侧，但也能辐射到支架对侧的胆道壁上[15]。有研究[16]表明，对于恶性梗阻性黄疸，胆道支架联合使用 ^{125}I 粒子采用近距离辐射治疗能提高支架通畅率及延长患者生存时间。尽管联合 ^{125}I 粒子腔内照射能在一定程度预防狭窄，但仍不能完全避免其发生。本研究结果显示，支架再狭窄发生率为 52.73%，与 So 等[17]相似，稍低于 Song 等[18]研究，但均说明支架再狭窄较为常见，所以有必要研究其早期的预警模型。

现阶段关于恶性胆道梗阻支架再狭窄原因分析的资料较多，但多为描述性研究，鲜见客观、量化的报道。研究[19]发现，糖尿病患者血液循环较差，高血糖的环境为肉芽组织增生、胆管内膜增生创造了有利条件，可能会增大支架再狭窄的风险。本研究单因素分析结果显示，糖尿病可能与再狭窄有关，但在后续的模型优化过程中，糖尿病的系数被压缩至 0，未呈现出增加支架再狭窄的风险，与上述观点不一致。有资料[20]显示，糖尿病不会增加支架再狭窄的风险，一方面是患者血糖控制理想，另一方面是糖尿病引起的肉芽组织增生、胆管内膜增生过程缓慢，周期较长，增殖迅速的癌细胞与之形成了鲜明的对比，从而淡化了糖尿病的影响，本研究认可这一观点，临床实际中，不建议过度放大糖尿病对支架再狭窄的影响，但应积极控制血糖水平。

在以上研究基础上，本研究单因素分析还发现，TBIL、CA19-9、术后胆系感染、胆结石、ALB、射频消融、光动力治疗可能与再狭窄有关。研究[21-22]发现，TBIL 水平不仅与恶性胆道梗阻患者肝损伤程度呈正相关，还与肝胆系癌症的肿瘤负荷有关，高水平患者肿瘤负荷较高，对胆管的侵犯较严重，可能因肿瘤生长速度较快或肿瘤控制难度较大，导致介入术后支架再狭窄。当前已知肝胆系等癌症是引起恶性胆道梗阻的主要病因，CA19-9 作为广谱肿瘤标志物，是诊断、疗效评估、复发评估、预后评估的重要参考[23-24]。有资料[25]显示，CA19-9 水平与胆管癌病理分期有关，CA19-9 水平越高，患者分期越晚，胆管受到的侵犯越严重，介入术后肿瘤生长较快，支架移位风险也增加，所以患者更易发生支架再狭窄；且 CA19-9 水平与胆道梗阻程度也相关，还可能通过影响病情严重程度的途径，增大术后再狭窄的风险[26]。术后胆系感染和胆结石增加支架再狭窄的机制可能是胆结石患者存在慢性炎症，不仅会造成肉芽组织增生、胆管内膜增生，还会使蛋白质等更易黏附于支架表面，形成胆泥，沉积于支架，进而引起支架再狭窄[27]。Suksai 等[28]报道胆结石与金属支架再狭窄相关，与无胆结石患者相比，有胆结石患者发生再狭窄的风险增加 3.91 倍，表明胆结石是支架再狭窄的危险因素。ALB 是反映肝功能和营养状态的指标，低 ALB 患者更易并发胆系感染，且对抗癌治疗耐受性较差，高 ALB 则相反，故是支架再狭窄的保护因素。Tarar 等[29]指出，射频消融联合胆道金属支架能延长支架开放持续时间，使患者生存获益，提示联合射频消融有助于减少支架再狭窄的发生，本研究结论与之相似。但 Jarosova 等[30]表明，腔内射频消融术和支架置入术的联合应用在改善支架通畅性方面并不优于支架置入术，提示联合射频消融不会减少支架再狭窄，本研究结果与之不同，分析其原因，本研究纳入的研究对象均为恶性胆道梗阻患者，射频消融后能预防因肿瘤生长、肉芽组织增生等引起的支架再狭窄，而以上学者纳入的还有颈动脉狭窄、冠状动脉狭窄患者，其与恶性胆道梗阻病因和病情不同，可能导致了研究结果的异质性。光动力治疗是一种有效的肿瘤微创疗法，可联合胆管支架、化疗等方法，控制肿瘤局部进展，解除胆道梗阻。

LASSO 回归可通过特征变量间的相关关系，将相关的自变量的系数变为 0，从而降低多重共线性对分析结果的影响。本研究运用 LASSO 回归筛选特征变量发现，随着惩罚系数 λ 变化，糖尿病、ALB 的系数被压缩至 0，当 λ=0.015，模型性能优良且影响因素最少依据此 λ 值选出六个预测变量为 TBIL、CA19-9、术后胆系感染、胆结石、射频消融、光动力治疗，提示糖尿病、ALB 对支架再狭窄无显著影响，与其他自变量存在高度共线性，存在异方差性等，将两者排除掉后简化了模型，减少了过拟合的风险。基于该 Logistic 回归分析绘制的列线图预测模型的 C 指数为 0.838，Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验、ROC 和临床影响曲线分析提示模型预测值与实际观测值之间的差异无统计学显著性，预测模型有较好的校准能力、区分度。采用列线图预测模型对外部验证数据集进行预测显示，列线图预测再狭窄的发生率与实际情况符合率为 94.00%，κ 值为 0.880，一致性良好，可作为预测支架再狭窄的一个预测方案。本研究

纳入样本量较少，可能会影响 Logistic 回归分析结果，存在一定的不足，后续纳入患者数量有待进一步扩大。

综上所述，基于 TBIL、CA19-9 等的恶性胆道梗阻金属支架再狭窄的预测模型具有良好的预测能力，能为临床早期识别高风险人群提供一定的参考。

利益冲突：所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明：戴守方负责实验设计、实施介入治疗、数据统计分析、撰写论文；张丽晓负责实验实施、收集病例、整理资料、数据统计分析、撰写论文；王瑞锋实验实施、介入治疗、病例分组、患者随访、数据收集；李蕾负责统计学处理、数据分析；王继涛负责患者管理、病例分组、患者随访、数据整理；连晓静和尹永超负责患者护理、整理资料、汇总数据、随访调查；徐晓负责技术支持、统计分析，介入治疗；陈威提供全面性指导工作。

参考文献

[1] 段玉灵, 范国鑫, 李凯, 等. 影响ERCP胆道支架置入术治疗恶性梗阻性黄疸疗效的危险因素[J]. 中国普通外科杂志, 2022, 31(2): 208−216. doi:10.7659/j.issn.1005−6947.2022.02.009.
Duan YL, Fan GX, Li K, et al. Risk factors for bilirubin lowering effect of ERCP-guided biliary stent placement in treatment of malignant obstructive jaundice[J]. China Journal of General Surgery, 2022, 31(2): 208−216. doi: 10.7659/j. issn. 1005−6947.2022.02.009.

[2] Hayat U, Ashfaq MZ, Haseeb M, et al. Adjuvant radiofrequency ablation along with stenting versus stenting alone for biliary tree drainage in patients with malignant biliary strictures: a systemic review and meta-analysis[J]. J Clin Gastroenterol, 2024, 58(3):297−306. doi:10.1097/MCG.0000000000001851.

[3] Song S, Jin H, Cheng Q, et al. Local palliative therapies for unresectable malignant biliary obstruction: radiofrequency ablation combined with stent or biliary stent alone? An updated meta-analysis of nineteen trials[J]. Surg Endosc, 2022, 36(8):5559−5570. doi:10.1007/s00464−022−09181−2.

[4] 谢晶晶. 胆道金属支架自发断裂及支架内再狭窄1例[J]. 中国介入影像与治疗学, 2023, 20(4): 242. doi: 10.13929/j. issn. 1672−8475.2023.04.012.
Xie JJ. Spontaneous fracture and restenosis of biliary duct metal stent: case report[J]. Chinese Journal of Interventional Imaging and Therapy, 2023, 20(4): 242. doi: 10.13929/j. issn. 1672−8475.2023.04.012.

[5] 金龙, 邹英华. 梗阻性黄疸经皮肝穿刺胆道引流及支架植入术专家共识(2018)[J]. 中国介入影像与治疗学, 2019, 16(1):2−7. doi: 10.13929/j.1672−8475.201810014.
Jin L, Zou YH. Expert consensus of percutaneous transhepatic biliary drainage and stent implantation in treatment of obstructive jaundice (2018 Edition) [J]. Chinese Journal of Interventional Imaging and Therapy, 2019, 16(1): 2−7. doi: 10.13929/j. 1672−8475.201810014.

[6] Zhang C, Song M, Sun Z, et al. Biliary drainage combined with simultaneous 125I seed strand brachytherapy for the treatment of hilar cholangiocarcinoma[J]. BMC Cancer, 2023, 23(1): 418. doi: 10.1186/s12885−023−10868−5.

[7] Luo J, Shao GL, Yao HX, et al. The efficacy and safety of biliary stenting alone versus stenting combined with iodine-125 seed strand implantation for the treatment of cholangiocarcinoma with malignant obstructive jaundice: a prospective, nonrandomized, controlled clinical study[J]. Ann Palliat Med, 2022, 11(7): 2422−2431. doi:10.21037/apm−22−676.

[8] Wang HW, Li XJ, Li SJ, et al. Biliary stent combined with iodine-125 seed strand implantation in malignant obstructive jaundice[J]. World J Clin Cases, 2021, 9(4): 801−811. doi: 10.12998/wjcc. v9. i4.801.

[9] Gao FL, Huang XZ, Wang Y. The efficacy and safety of 125I seeds combined with biliary stent placement versus stent placement alone for malignant biliary obstruction: a systematic review and meta-analysis[J]. Quant Imaging Med Surg, 2023, 13(7):4589−4602. doi: 10.21037/qims−22−824.

[10] Xiang YC, Lu SN, Li YF, et al. Iodine-125 seeds combined with biliary stent placement versus stent placement alone for unresectable malignant biliary obstruction: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. J Cancer, 2021, 12(5): 1334−1342. doi:10.7150/jca.49663.

[11] Chai J, Liu KC, Xu BB, et al. Biliary self-expandable metallic stent combined with iodine-125 seeds in the treatment of malignant biliary obstruction (Bismuth type I or II)[J]. Surg Endosc, 2023, 37 (10):7729−7737. doi:10.1007/s00464−023−10327−z.

[12] Ji L, Zhang W, Hao S, et al. Percutaneous transhepatic cholangial drainage combined with intra-tumoral iodine-125 seeds implantation and chemotherapy for locally progressive pancreatic head cancer with obstructive jaundice[J]. J Contemp Brachytherapy, 2022, 14(5):462−469. doi:10.5114/jcb.2022.121563.

[13] 宋梦瑶, 张程智, 孙占国, 等. 125I粒子单/双链联合胆管支架治疗恶性梗阻性黄疸的临床疗效 [J]. 中华医学杂志, 2023, 103(33): 2607−2613. doi:10.3760/cma.j.cn112137−20230530−00890.
Song MY, Zhang CZ, Sun ZG, et al. Clinical efficacy of single/double 125I-seed strands combined with biliary stents in the treatment of malignant obstructive jaundice[J]. National Medical

Journal of China, 2023, 103(33): 2607−2613. doi: 10.3760/cma. j. cn112137−20230530−00890.

[14] Fu X, Qi H, Qiu Z, et al. Outcomes of two types of iodine-125 seed delivery with metal stents in treating malignant biliary obstruction: a systematic review and meta-analysis[J]. Diagn Interv Radiol, 2023, 29(3):509−519. doi:10.5152/dir.2022.211277.

[15] de Oliveira Veras M, de Moura DTH, McCarty TR, et al. Intraductal radiofrequency ablation plus biliary stent versus stent alone for malignant biliary obstruction: a systematic review and meta-analysis[J]. Endosc Int Open, 2024, 12(1): E23−E33. doi: 10.1055/a−2204−8316.

[16] Sheng Y, Fu XB, Wang GB, et al. Safety and efficacy of self-expandable metallic stent combined with 125I brachytherapy for the treatment of malignant obstructive jaundice[J]. Cancer Imaging, 2023, 23(1):33. doi:10.1186/s40644−023−00551−0.

[17] So H, Oh CH, Song TJ, et al. Predictors of stent dysfunction in patients with bilateral metal stents for malignant hilar obstruction[J]. PLoS One, 2021, 16(3): e0249096. doi: 10.1371/journal.pone.0249096.

[18] Song T, Feng AQ, Fu YF, et al. Radioactive stent insertion for inoperable hilar cholangiocarcinoma: a prospective randomized controlled trial[J]. Videosurgery Other Miniinvasive Tech, 2023, 18 (2):254−263. doi:10.5114/wiitm.2022.123312.

[19] Makki M, Bentaleb M, Abdulrahman M, et al. Current interventional options for palliative care for patients with advanced-stage cholangiocarcinoma[J]. World J Clin Oncol, 2024, 15(3):381−390. doi:10.5306/wjco.v15.i3.381.

[20] Rees J, Mytton J, Evison F, et al. The outcomes of biliary drainage by percutaneous transhepatic cholangiography for the palliation of malignant biliary obstruction in England between 2001 and 2014: a retrospective cohort study[J]. BMJ Open, 2020, 10(1):e033576. doi: 10.1136/bmjopen−2019−033576.

[21] Yu L, Dai MG, Lu WF, et al. Preoperative prediction model for microvascular invasion in HBV-related intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. BMC Surg, 2023, 23(1): 239. doi: 10.1186/s12893−023−02139−8.

[22] Boyd LNC, Ali M, Kam L, et al. The diagnostic value of the CA19-9 and bilirubin ratio in patients with pancreatic cancer, distal bile duct cancer and benign periampullary diseases, a novel approach [J]. Cancers (Basel), 2022, 14(2): 344. doi: 10.3390/cancers14020344.

[23] Zhang J, Huang Q, Yang Y, et al. A novel prognostic system combining carbonic anhydrase II and preoperative CA19-9 for intrahepatic cholangiocarcinoma after curative resection[J]. Cancer, 2023, 129(7):1030−1040. doi:10.1002/cncr.34639.

[24] 王祥安, 顾洪柱, 王亮. 术前血清CA19-9联合CEA在肝内胆管癌预后评价中的临床价值[J]. 中国现代普通外科进展, 2022, 25(6): 480−483. doi:10.3969/j.issn.1009−9905.2022.06.018.
Wang XA, Gu HZ, Wang L. Clinical value of preoperative serum CA19-9 combined with CEA in prognosis evaluation of intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. Chinese Journal of Current Advances in General Surgery, 2022, 25(6):480−483. doi:10.3969/j.issn.1009−9905.2022.06.018.

[25] 王石, 夏医君, 胡志伟, 等. 波形蛋白表达与联合检测血清CA19-9在肝门部胆管癌的临床意义[J]. 中国实验诊断学, 2022, 26(2): 265−269. doi:10.3969/j.issn.1007−4287.2022.02.030.
Wang S, Xia YJ, Hu ZW, et al. The clinical significance of vimentin expression and combined detection of serum CA19-9 in hilar cholangiocarcinoma[J]. Chinese Journal of Laboratory Diagnosis, 2022, 26(2): 265−269. doi: 10.3969/j. issn. 1007−4287.2022.02.030.

[26] Jiang T, Lyu SC, Zhou L, et al. Carbohydrate antigen 19-9 as a novel prognostic biomarker in distal cholangiocarcinoma[J]. World J Gastrointest Surg, 2021, 13(9):1025−1038. doi:10.4240/wjgs.v13.i9.1025.

[27] Liu YM, Zhang CZ, Song MY, et al. Predicting early biliary infection after stenting of malignant biliary obstruction: model development and internal validation[J]. Abdom Radiol (NY), 2023, 48(7):2456−2465. doi:10.1007/s00261−023−03936−8.

[28] Suksai N, Kamalaporn P, Chirnaksorn S, et al. Factors associated with patency of self-expandable metal stents in malignant biliary obstruction[J]. BMC Gastroenterol, 2023, 23(1): 392. doi: 10.1186/s12876−023−03028−3.

[29] Tarar ZI, Farooq U, Gandhi M, et al. Effect of radiofrequency ablation in addition to biliary stent on overall survival and stent patency in malignant biliary obstruction: an updated systematic review and meta-analysis[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2023, 35 (6):646−653. doi:10.1097/MEG.0000000000002568.[PubMed]

[30] Jarosova J, Zarivnijova L, Cibulkova I, et al. Endoluminal radiofrequency ablation in patients with malignant biliary obstruction: a randomised trial[J]. Gut, 2023, 72(12): 2286−2293. doi:10.1136/gutjnl−2023−329700.

（本文编辑　宋涛）

本文引用格式：戴守方, 张丽晓, 王瑞锋, 等. 恶性胆道梗阻金属支架再狭窄的预测模型构建与验证[J]. 中国普通外科杂志, 2024, 33(8): 1220−1229. doi：10.7659/j.issn.1005−6947.2024.08.003

***Cite this article as*:** Dai SF, Zhang LX, Wang RF, et al. Construction and validation of a predictive model for metal stent restenosis in malignant biliary obstruction[J]. Chin J Gen Surg, 2024, 33(8): 1220−1229. doi：10.7659/j.issn.1005−6947.2024.08.003