

ERCP干预移植肝胆道狭窄预后的影响因素

陆雷, 王轩, 仇毓东

■背景资料

进入21世纪以后, 肝脏移植技术在我国飞速发展, 但是2003-2007年移植术后胆道并发症的发生率相对国外报道明显偏高, 这成为此项外科技术发展的瓶颈。

陆雷, 仇毓东, 南京大学医学院附属鼓楼医院肝胆外科 江苏省南京市 210008

王轩, 中国人民解放军八一医院肝移植中心 江苏省南京市 210002

作者贡献分布: 陆雷与仇毓东对此文所作贡献均等; 此课题由陆雷与仇毓东设计; 研究过程由陆雷与仇毓东操作完成; 研究所用设备及部分随访资料由王轩提供; 数据分析由陆雷完成; 本论文写作由陆雷完成。

通讯作者: 仇毓东, 副教授, 210008, 江苏省南京市, 南京大学医学院附属鼓楼医院肝胆外科, yudongqiu510@163.com

收稿日期: 2010-05-10 修回日期: 2010-07-05

接受日期: 2010-07-12 在线出版日期: 2010-09-18

Prognostic factors in patients undergoing endoscopic retrograde cholangiopancreatography for biliary strictures after orthotopic liver transplantation

Lei Lu, Xuan Wang, Yu-Dong Qiu

Lei Lu, Yu-Dong Qiu, Department of Hepatobiliary Surgery, the Affiliated Drum Tower Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing 210008, Jiangsu Province, China

Xuan Wang, Liver Transplantation Center, the 81st Hospital of Chinese PLA, Nanjing 210002, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Associate Professor Yu-Dong Qiu, Department of Hepatobiliary Surgery, the Affiliated Drum Tower Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing 210008, Jiangsu Province, China. yudongqiu510@163.com

Received: 2010-05-10 Revised: 2010-07-05

Accepted: 2010-07-12 Published online: 2010-09-18

Abstract

AIM: To investigate prognostic factors in patients undergoing endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) for biliary strictures after orthotopic liver transplantation.

METHODS: The clinical data for 41 patients who developed biliary strictures after liver transplantation from March 2003 to May 2007 were collected and retrospectively reviewed. Of all the 41 patients, 17 underwent liver transplantation for primary liver cancer, 22 for liver cirrhosis, and 2 for autoimmune hepatitis.

RESULTS: All the 41 patients developed pancreatitis after ERCP intervention and recovered

after treatment. Thirty-four patients suffered from bile duct infection, of which 10 died (seven from renal failure and three from liver failure). Twenty-four patients developing anastomotic strictures were discharged from hospital and lived in a normal life with biliary stents for 6 mo, and only 3 of them suffered from disease recurrence at 1 year of follow-up. Fifteen patients were complicated with biliary sludge-case formation, of which 10 died from biliary strictures and 5 had a protracted course of disease with liver dysfunction.

CONCLUSION: ERCP is an effective diagnostic method for biliary complications of liver transplantation. Biliary stent drainage may be one of effective measures to treat biliary complications. Early diagnosis, prompt biliary drainage and effective antibiotic therapy are vital factors to achieve successful ERCP-mediated biliary stent drainage. Biliary stent drainage is not indicated in patients with diffuse intrahepatic biliary strictures.

Key Words: Liver transplantation; Biliary stricture; Endoscopic retrograde cholangiopancreatography; Early diagnosis; Antibiotic therapy

Lu L, Wang X, Qiu YD. Prognostic factors in patients undergoing endoscopic retrograde cholangiopancreatography for biliary strictures after orthotopic liver transplantation. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(26): 2822-2825

摘要

目的: 探讨肝移植术后胆道狭窄十二指肠镜逆行胰胆管造影(ERCP)及治疗干预的预后影响因素。

方法: 收集2003-03/2007-05院内及院外肝移植中心收治的41例肝移植术后胆道狭窄患者的临床资料, 41例患者中原发性肝癌17例, 肝炎后肝硬化22例, 自身免疫性肝炎2例, 对其临床资料进行回顾性分析。

结果: ERCP干预后41例患者均发生医源性胰腺炎, 治疗后痊愈; 34例发生胆道感染, 10例

■同行评议者

王德盛, 副教授, 中国人民解放军第四军医大学西京医院肝胆外科

死亡, 其中7例并发肾功能衰竭, 3例肝衰死亡; 24例吻合口狭窄术后2 mo正常出院, 院外带支架正常生活, 6 mo后支架拔除, 肝功正常, 随访1年中, 3例再次发生吻合口狭窄; 15例胆泥、胆道铸型及10例肝内胆道狭窄干预后死亡; 5例存活者肝功能反复异常, 迁延不愈。

结论: ERCP下的介入胆道造影是诊断胆道并发症的有效方法, 胆道支架引流是肝移植术后胆道狭窄的有效治疗方法之一, 但肝内弥漫性胆道狭窄胆道支架引流效果差。早期诊断、及时内支架引流及有效的抗感染是影响ERCP胆道支架引流成功的重要因素。

关键词: 肝移植; 胆道狭窄; 逆行胰胆管造影; 早期诊断; 抗感染

陆雷, 王轩, 仇毓东. ERCP干预移植肝胆道狭窄预后的影响因素. 世界华人消化杂志 2010; 18(26): 2822-2825
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/2822.asp>

0 引言

随着医学技术的发展, 我国肝移植手术技术逐渐趋向成熟, 围手术期成活率逐渐达到国际水平, 各种并发症越来越少, 但胆道并发症逐渐显现为肝移植的瓶颈。由于我国特殊的供体情况, 据多中心报道目前胆道并发症仍维持在8%-20%^[1], 其死亡率约为19%^[2], 再移植率为6%-13%^[3,4], 预防及处理胆道并发症对肝移植的发展及提高患者生存质量至关重要, 逆行胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)及内支架引流是治疗胆道并发症的有效手段^[1], 但影响预后的因素较多, 预后差别较大^[5], 现针对我们收集的院内及院外肝移植后胆道并发症患者41例的处理情况及预后进行分析, 报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 收集2003-03/2007-05多中心收治的肝移植术后胆道狭窄患者临床资料41例, 其中男35例, 女5例, 均为移植3-12 mo发生, 最早为术后3 mo, 最晚为术后11 mo, 年龄为21-68(平均年龄41)岁, 原发性肝癌17例, 肝炎后肝硬化22例, 自身免疫性肝炎2例, 胆道干预后死亡10例, 死于肝肾功能衰竭。供肝采用UW液4000-6000 mL灌注, 肝肾联合切取, 供肝缺血时间3-6(平均4)min, 冷缺血时间2-12(平均7)h; 胆道吻合为端端吻合, 无T管引流。GE Prestige-II数字多功能X线机, 奥林巴

斯JE-140十二指肠电子镜和配套的各种导管、引导钢丝、针式或弓式乳头切开刀、电切电凝装置及网篮、碎石器、气囊导管、高频电源、内支架等。

1.2 方法

1.2.1 胆道并发症的诊断与介入治疗时机的选择: 由于胆道并发症缺乏统一的诊断标准, 主要是术后严密观察, 对于术后反复出现皮肤瘙痒、肝功异常、早期主要为丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸转移酶(aspartate aminotransferase, AST)升高, 伴有 γ -谷氨酰转肽酶(γ -glutamyl transferase, GGT)缓慢升高; 部分病例MRCP检查发现胆道吻合口狭窄, B超肝内胆管轻度扩张或无扩张; 病理排除排斥及药物性肝损害; 排除乙型肝炎病毒标志物、丙肝病毒性肝炎及药物性肝炎者, 应高度怀疑胆道并发症, 列入ERCP介入诊断范围, 造影后由主管医师与介入科医师联合诊断, ERCP术后医源性胰腺炎符合胰腺炎诊断标准。

1.2.2 术前准备: 术前禁食6 h, 术前用药: 杜冷丁100 mg肌注, 654-2 10 mg肌注。

1.2.3 ERCP检查及支架置入: 患者取左侧卧屈膝或俯卧位, 先行十二指肠电子镜至十二指肠大乳头处逆行插管造影, 根据胆道显影情况做出诊断, 然后选择性置入引导钢丝, 部分由于造影导管未能插入胆管酌情直接行针式刀乳头括约肌切开(4EF), 网篮取结石或胆泥, 放置鼻胆管外引流(4/GH)、或塑料内支架内引流(4GH)。术后禁食, 善宁皮下注射抑制胰腺分泌预防胰腺炎, 至胰酶正常, 注意观察有无发热、腹痛、黄疸等的变化情况, 定期抽血查血常规、肝功能及血清淀粉酶, 积极防治穿孔及胰腺炎等并发症的发生。常规应用广谱抗生素, 预防胆道感染, 尤其是内支架引流者, 加强抗感染治疗, 酌情预防真菌。

1.2.4 效果判断标准: 治愈, 胆红素和转氨酶降至正常, 临床症状和体征消失, 维持1 mo以上; 好转, 胆红素和转氨酶均有所下降但不能降至正常范围, 临床症状和体征好转; 无效, 胆红素继续升高, 临床症状和体征继续加重, 需要2次肝移植或死亡^[6]。

2 结果

41例肝移植术后患者符合入选标准, 胆道造影证实胆道狭窄, 与预制诊断条件相符, 行ERCP(表1, 2)。

2.1 胆管吻合口狭窄 24例患者ERCP造影显示肝

■ 研发前沿

医务工作者从供肝的缺血灌注损伤、胆道吻合技术等各环节进行了深入研究和改进, 同时针对胆道并发症, ERCP及内镜下治疗得到了大量应用并且效果显著, 目前学术界的主要争议是治疗手段和治疗时间的选择。

■ 创新盘点

本文在常规肝脏移植术后胆道并发症内镜治疗的基础上,进一步探讨了内镜早期介入的选择时间节点,对于临床治疗有一定的参考意义.

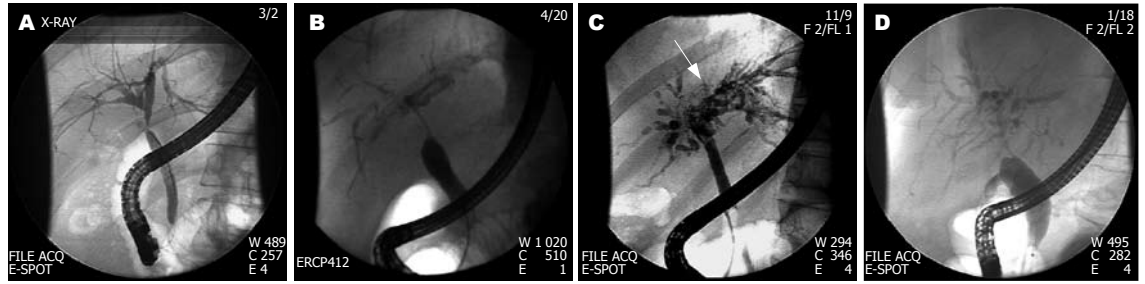


图1 肝移植术后常见类型胆道并发症. A: 胆总管吻合口狭窄; B: ERCP处理前肝内胆管铸形结石; C: 弥漫性肝内胆管狭窄, 箭头所指为肝内胆管囊性扩张; D: ERCP处理后肝内胆管铸形结石.

表1 胆道不同部位狭窄ERCP干预后的感染比较 (n)

	感染	未感染	死亡	合计
吻合口瘘	0	2	0	2
胆泥形成	6	0	4	6
胆道铸型	5	0	3	5
吻合口狭窄	19	5	0	23
肝内胆管狭窄	4	0	3	4
合计	34	7	10	41

表2 胆道不同部位狭窄ERCP干预后并发症比较 (n)

	感染	胰腺炎	肾衰	肝衰
吻合口瘘	0	2	0	0
胆泥形成	6	6	3	1
胆道铸型	5	5	2	1
吻合口狭窄	19	24	0	0
肝内胆管狭窄	4	4	2	1
合计	34	41	8	5

移植术后胆管吻合口狭窄均行球囊扩张, 内支架管引流术或鼻胆管外引流术(4/GH)(图1A), 相对狭窄18例, 6例行乳头切开球囊扩张, 放置鼻胆管外引流管(4/GH), 15例塑料内支架引流管置入术(45GH), 所有患者短期内症状明显改善; 9例因就诊延迟, 吻合口处极度阻塞, 鼻胆管引流后, 内支架引流, 痊愈出院.

2.2 胆道胆泥形成 6例行乳头切开及网篮取胆道冲洗, 患者分别为肝移植术后6 mo和12 mo, ERCP造影显示肝外胆管内见一长条状充盈缺损, 胆泥塑型为胆管状似蛔虫影像表现(图1B). 均行乳头切开及网篮拉出胆泥, 冲洗后鼻胆管引流, 定期冲洗, 更换双鼻胆管内引流, 抗感染治疗, 4例因术后反复感染, 鼻胆管引流液培养为大肠埃希菌+耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(methicillin-resistant staphylococcus aureus, MRSA), 胆汁引流不畅, 死于肾功能衰竭, 2例3 mo后出院, 病情迁延不愈, 定期复查, 更换支架.

2.3 弥漫性肝内胆管狭窄 4例患者分别为肝移植术后6 mo和12 mo, ERCP造影显示肝内胆管内见树枝形条状充盈缺损, 肝内胆管冲洗可见胆泥流出(图1C). 均行乳头切开及网篮拉出胆泥, 冲洗后鼻胆管引流, 定期冲洗, 4 wk后更换内支架内引流, 经抗感染治疗, 定期更换支架, 未痊愈, 带支架生存, 3例因术后反复感染, 鼻胆管引流液培养为大肠埃希菌+MRSA+真菌, 胆汁引流

不畅, 2例死于肾功能衰竭, 1例因肝功能衰竭二次肝移植.

2.4 胆道铸型形成 5例行乳头切开及网篮取胆道冲洗, 患者分别为肝移植术后6和24 mo, ERCP造影肝内胆道不显影, 取出铸形为鹿角状. 经送检取出物诊断为胆泥, 成分为纤维组织、上皮细胞及胆固醇、胆红素等物质构成. 2例术后定期更换支架, 未痊愈存活, 3例术后胆泥形成, 引流不畅, 并发胆道感染、肾功能衰竭、肝功能衰竭死亡(图1D).

2.5 胆道腹腔漏 2例行鼻胆管外引流术(4/GH), 同上述治疗后愈合.

3 讨论

肝移植术后, 胆道并发症的出现原因很多^[7-9], 虽然吻合技术水平直接决定胆道并发症的发生, 但随着手术技术水平的日益提高, 对胆道并发症的影响已处于次要作用, 多中心调查发现, 国内动脉血供中断或减少、缺血再灌注损伤, 排斥反应, 巨细胞病毒感染等仍是主要原因^[7-9]. 随着手术技术的日益完善, 抗排斥治疗的个性化, 使胆道并发症呈下降趋势, 但仍高达8%-20%^[1]. 且胆道并发症处理疗效不一, 很多患者成功地度过了围手术期, 却因胆道问题, 降低了生活质量, 或/和降低了术后成活率, 结合中心目前对术后胆道并发症处理成功及失败病例做如下综合分析.

早期动态观察, 及时发现是治疗的关键^[10]. 移植后由于吻合口瘢痕的形成, 导管神经损伤等导致胆道动力异常, 胆汁排泄通而不畅^[11]. 此时, 虽无黄疸出现, 但由于胆管内高压, 胆汁分泌的异常, 易造成细胞损伤, 主要表现为酶学的异常, GGT升高, 出现皮肤瘙痒, 常规治疗无效, 需高度怀疑发生胆道并发症. 综合临床情况, 我们在治疗中发现, 如果出现: (1)总胆红素轻度异常或正常; (2)转反复异常, GGT持续性升高, 保肝治疗无效; (3)出现皮肤瘙痒, 无肝炎的乏力、纳差症状, 排除肝炎复发; (4)B超检查未见胆管扩张, MRCP提示有胆道狭窄表现; 应高度怀疑胆道并发症, 应及时ERCP造影证实, 及时处理解除胆道内的压力, 预防胆泥形成. 诊断胆泥形成的4例中, 死亡2例患者均为延迟就诊, 感染经久不愈, 胆道损伤蔓延, 并发感染胆泥形成, 最终严重胆道感染出现肾功能衰竭死亡. 造影中证实轻度狭窄28例, 术后均在3 mo内痊愈出院, 与对照组相比, 住院时间明显缩短.

及时支架引流是重点. 早期发现胆道并发症, 为治疗赢得时间, 避免胆汁淤积、沉淀, 形成胆泥. 胆泥形成与胆道狭窄, 梗阻不能及时解除, 胆道内压力持续增高, 肝内及肝门部胆管囊性扩张, 胆道纤维化形成有关^[12]. 及时的支架引流, 减少了胆道内压力, 胆汁流出道通畅, 降低胆道内压力, 减少肝脏损伤, 减少并发症的发生, 缩短了住院时间, 并最终提高肝移植术后的生活质量, 降低了术后死亡率^[13]. 对比41例患者, 胆泥、胆道铸型形成多于延迟治疗有关, 而早期干预相对于延迟干预患者, 住院时间明显缩短, 感染率明显降低, 支架更换次数明显减少.

术后的有效抗感染治疗是有力保障. ERCP术后, 均有医源性胰腺炎发生, 41例均发生水肿型胰腺炎, 这与造影时胰管内高压, 胰液内流有关, 经治疗均1 wk内痊愈, 无1例重症胰腺炎发生, 未有因胰腺炎死亡. 但由于Oddis括约肌切开, 胆道开放, 肠道细菌易逆行感染^[11,12], 肝移植术后, 由于免疫抑制剂及大量抗菌素的运用, 易出现二重感染, 主要为真菌感染. 41例患者术后34例发生感染, 10例死亡病例均存在反复多重感染, 出现感染休克, 器官功能障碍死亡; 4例感染后细菌定植长期反复发热, 生活质量下降; 且胆道感染时, 胆道内皮肿胀, 胆汁排泄不畅, 胆泥形成, 胆道内压增加, 胆汁流速下降, 为细菌繁殖创造条件, 反复胆汁淤积, 细菌代谢产物, 胆道坏死内皮沉积, 出现胆泥, 随之出现肝内弥

漫性胆泥沉积, 铸型形成. 因此, 胆道内支架引流后, 感染的控制是决定预后的重要因素. 对于反复感染者建议行鼻胆道引流, 引流液细菌培养根据药敏抗感染治疗, 感染控制后内支架引流效果较好.

总之, 目前医疗条件, 胆道并发症不可绝对避免, 为提高肝移植术后生存率及生活质量, 减少胆道并发症的发生. 早期发现胆道并发症, 及时支架引流保持胆道通畅, 有效的抗感染治疗, 可有效提高患者生存率, 改善预后, 缩短住院时间, 从而更好提高肝移植患者生存质量.

4 参考文献

- Keogan MT, McDermott VG, Price SK, Low VH, Baillie J. The role of imaging in the diagnosis and management of biliary complications after liver transplantation. *AJR Am J Roentgenol* 1999; 173: 215-219
- Greif F, Bronsther OL, Van Thiel DH, Casavilla A, Iwatsuki S, Tzakis A, Todo S, Fung JJ, Starzl TE. The incidence, timing, and management of biliary tract complications after orthotopic liver transplantation. *Ann Surg* 1994; 219: 40-45
- Osorio RW, Freise CE, Stock PG, Lake JR, Laberge JM, Gordon RL, Ring EJ, Ascher NL, Roberts JP. Nonoperative management of biliary leaks after orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 1993; 55: 1074-1077
- Letourneau JG, Castañeda-Zuñiga WR. The role of radiology in the diagnosis and treatment of biliary complications after liver transplantation. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1990; 13: 278-282
- 崔东旭, 刘臻, 刘宝林, 张小薄, 许维雪, 邓永林, 沈中阳, 崔东旭, 刘臻, 刘宝林, 张小薄, 许维雪, 邓永林, 沈中阳. 原位肝移植术后胆道并发症诊治134例. *世界华人消化杂志* 2007; 15: 3045-3048
- 汪根树, 陈规划, 陆敏强, 杨扬, 蔡常洁, 王卫东, 郑丰平, 单鸿, 姜在波, 李华, 许赤, 易述红, 易慧敏, 许长谋, 何可可. 原位肝移植术后胆管狭窄的治疗(附43例报告). *中国实用外科杂志* 2006; 26: 432-433
- O'Connor TP, Lewis WD, Jenkins RL. Biliary tract complications after liver transplantation. *Arch Surg* 1995; 130: 312-317
- Verran DJ, Asfar SK, Ghent CN, Grant DR, Wall WJ. Biliary reconstruction without T tubes or stents in liver transplantation: report of 502 consecutive cases. *Liver Transpl Surg* 1997; 3: 365-373
- Sanchez-Urdazpal L, Gores GJ, Ward EM, Maus TP, Wahlstrom HE, Moore SB, Wiesner RH, Krom RA. Ischemic-type biliary complications after orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 1992; 16: 49-53
- 郑树森, 徐骁, 吴健, 梁廷波, 黄东胜, 王伟林, 张珉, 沈岩. 原位肝移植后胆道并发症的诊断与治疗. *中华器官移植杂志* 2002; 23: 154-156
- 徐华. Oddi氏括约肌的运动功能及影响因素. *国外医学·消化系疾病分册* 2003; 23: 239-242
- 陈焕伟, 甄作均, 苏树英, 许卓明. 肝移植术后胆道结石及胆泥形成原因与诊治. *中华肝胆外科杂志* 2005; 11: 94-97
- 易述红, 陈规划, 陆敏强, 蔡常洁, 杨扬, 许赤, 李华. 原位肝移植术后胆道结石的临床研究. *中华肝胆外科杂志* 2005; 11: 234-236

■同行评价
本文临床资料较好, 学术价值一般.