论著

文章编号:1000-5404(2007)11-1102-03

原位肝移植术后胆管铸型综合征病因分析及处理

何 宇,张雷达,卢 倩,丁 钧,杨占宇,李智华,别 平,王曙光,董家鸿 (第三军医大学西南医院全军肝胆外科研究所,重庆 400038)

提 要:目的 探讨原位肝移植术后胆管铸型综合征的病因及处理。**方法** 回顾性分析1999年2月至2005年12月完成的325例次原位肝移植的临床资料。**结果** 术后发生胆管铸型综合征6例。MRCP/ERCP诊断准确率为100%。通过内镜介入手段取出胆管内铸型物2例,再次肝移植手术4例。**结论** 肝移植术后发生胆管铸型综合征主要与缺血-灌注损伤、胆道缺血等因素有关。胆道成像技术有助于诊断肝移植术后的胆道胆管铸型综合征。内镜治疗是首选方法,手术应在介入治疗无效后考虑。

关键词:肝移植;胆道并发症;胆管铸型综合征

中图法分类号:R617;R657.306;R657.4 **文献标识码**:A

Pathogenic analysis and treatment of biliary cast syndrome following orthotopic liver transplantation

HE Yu, ZHANG Lei-da, LU Qian, DING Jun, YANG Zhan-yu, LI Zhi-hua, BIE Ping, WANG Shu-guang, DONG Jia-hong (Department of Hepatobiliary Surgery, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: Objective To investigate the pathogenesis of biliary cast syndrome following orthotopic liver transplantation (OLT) and explore the methods of treatment. **Methods** Clinical data of 325 cases of OLT performed at our institute from February 1999 to December 2005 were retrospectively analysed. **Results** Six patients developed biliary cast syndrome following liver transplantation. The accuracy rates of diagnosis by MRCP/ERCP were 100%. Of all biliary complication cases, 2 cases were successfully removed cast from the bile duct by ERCP, and 4 cases received retransplantation. **Conclusion** The formation of biliary cast syndrome after OLT is mainly due to ischemia/reperfusion injury and bile duct ischemia. Cholangiography is helpful for diagnosis of biliary cast syndrome. With regard to treatment, endoscopic intervention is the first option, and operation follows unsuccessful intervention.

Key words: liver transplantation; biliary complication; biliary cast syndrome

胆管铸型综合征(biliary cast syndrome,BCS)是肝移植术后胆管铸型物形成后常引起的胆道系统的梗阻和胆管炎等症候群,其病理变化特点是胆道上皮的破坏、脱落、胆管壁胶原纤维组织增生及胆管腔内铸型物形成,发生率约为4% ~18%[1]。它是肝移植术后的严重并发症,常与患者死亡、移植物无功及再次肝移植等有密切关系。近年来虽然发生率已降至4% ~18%左右,但与病死率早期相比仍无明显的改善,因此有学者认为对BCS的研究未被给予足够的关注[2]。我院从1999年2月至2005年12月共施行325例次原位肝移植术,共发生胆管铸型综合征6例,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

325例次移植受体中男性273例,其中4例行2次肝移植;女性48例,年龄17 ~70岁,平均46.7岁。原发病分别为原发性肝癌134例,乙型肝炎后肝硬化97例,急性或慢性重型乙型病毒性肝炎73例,胆汁性肝硬化9例,酒精性肝硬化6例。肝豆状核变性3例,肝包虫病2例,肝肾淀粉样变性1例。

1.2 手术方式

体外静脉转流下原位肝移植36例,背驮式肝移植289例。

基金项目:全军"十五"重点课题(01Z077);重庆市自然科学基金(CSPC BB5072)
Supported by the Key Research Project of the "Tenth Five-Year Plan" of PLA(01Z077) and the Natural Science Foundation of Chongqing (CSPCBB5072)

作者简介:何 宇(1969-),男,重庆市人,博士研究生,主治医师,主要从事肝移植术后胆道并发症发病机制方面的研究。电话:(023)68753696, E-mail:heruidi505@sina.com

通讯作者:董家鸿,电话:(023)68754168, E-mail: jhdong@hbsky.org

收稿日期:2006-11-28;修回日期:2007-01-23

供肝切取采用快速切取法,平均热缺血时间在 7 min 内,灌注采用肾保液和 UW 液,胆道冲洗使用 UW 液。肝移植物冷保存时间 2 ~ 20(9.6 ± 4.6)h。肝移植物植入时先建立静脉流出道,然后重建第一肝门结构。第一肝门重建顺序为:门静脉、肝动脉、胆道。胆道重建方式:移植物胆管与受体胆总管对端吻合 312 例,其中 75 例放置 Fr12 T 管或 Fr8 橡胶尿管外引流胆道,其余 237 例未放置胆道外引流管。13 例行供体胆管与空肠端侧 Roux-en-Y 吻合。

1.3　统计学方法

计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,SPSS 10.0 统计软件进行单因素方差分析。

2　结果

2.1　肝移植术后胆管铸型综合征的临床表现及诊断

胆管铸型综合征发生率为 1.85%(6/325),出现于术后 2 ~ 21 个月,平均 8.7 个月。热缺血时间为 5 ~ 7 min,与正常组无明显差异($P > 0.05$),在 6 例胆管铸型中有 4 例供肝冷保存时间≥12 h,平均冷保存时间为 12 h 30 min,较正常组有所延长。静脉流出道建立耗时(23.4 ± 5.9)min,门静脉吻合(14.9 ± 3.2)min,肝动脉吻合(30.3 ± 4.9)min,胆管重建方式均为对端吻合耗时(19.5 ± 6.8)min。与正常组比较无明显差异($P > 0.05$)。其中有 1 例出现术后肝动脉吻合口狭窄,1 例异常肝动脉吻合。6 例胆管铸型综合征均伴有多重胆管狭窄。临床表现为进行性黄疸,血总胆红素升高,以直接胆红素为主,伴有胆道酶谱碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、γ 谷氨酰转肽酶(γ-glutamyl transpeptidase,γ-GT)升高,胆管炎表现较胆管结石更为突出。本组 83.3%(5/6)病例伴有发热、腹痛、黄疸等症状。胆道成像检查技术如磁共振胆道成像(magnetic resonance cholangiopancreatography,MRCP)和逆行性胆胰管造影检查(endoscopic retrograde cholangiopancreatography,ERCP)能够为明确诊断提供重要帮助,胆管成像特征性地表现出与胆管走行一致的弥漫性或节段性充盈缺损,内可见的片状或条索状影,除外有胆道虫蚀样改变,伴有肝内外胆管的狭窄或扩张见图 1。本组有 2 例通过行 ERCP 检查,4 例经 MRCP 胆道成像检查后明确胆道病变。

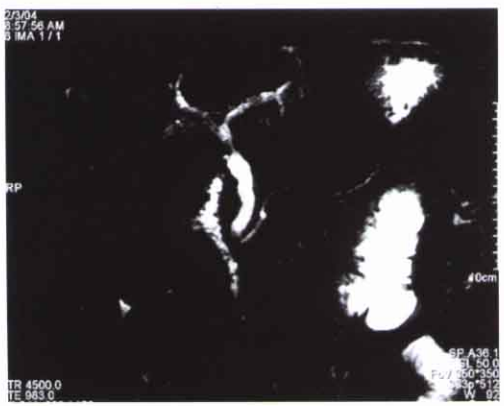


图 1　磁共振显示肝移植术后胆管虫蚀样变、充盈缺损和狭窄

2.2　治疗和随访结果

6 例胆管铸型综合征有 2 例经反复 ERCP 取铸型物,球囊扩张处理狭窄后恢复,4 例在介入治疗无效后行再次肝移植术,术中自胆道取出黑色、松脆的条索状铸型物见图 2。其中 2 例恢复顺利,另有 2 例死于术后严重肺部感染。本组患者随访 8 ~ 17 个月。



A:手术视野;B:术后肉眼观

图 2　肝移植术后胆管内铸型物

3　讨论

肝移植作为治疗终末期肝病的有效手段,目前肝移植术后 1 年存活率已达到 85%,5 年存活率在 70% 以上[1]。肝移植术后 BCS 常常与肝移植术后与患者死亡、移植物无功及再次肝移植等相关联,是严重的胆道并发症之一,已成为影响患者长期生存的重要因素。肝移植术后 BCS 的发生率约为 4% ~ 18%[3]。通过对临床资料的分析,了解其发生的相关因素,对指导临床防治工作将起到积极作用。我们认为 BCS 的发生可能与下列因素有关。

3.1　与肝移植术后胆管铸型形成有关的危险因素

3.1.1　缺血再灌注损伤　缺血再灌注损伤是原位肝移植中必然经历的病理过程。我国目前所采用的供肝不可避免地经历了时间不等的热缺血过程,随着肝动脉吻合后血流的开放,移植肝又将经历再灌注损伤的二次打击。缺血-再灌注损伤是目前原位肝移植术

中无法回避的病理过程，供肝胆管作为对缺血灌注损伤敏感的靶器官，必然要承受热缺血损伤及后续的冷保存、复温及再灌注等过程造成的多重打击。Waldram 等[4]认为肝移植术后胆管铸型物的形成与肝移植冷缺血时间延长有关系，推测可能随着冷缺血时间越长，胆道内皮细胞受损越严重，导致供肝胆管黏膜损伤脱落，形成胆管内铸型物。本组患者冷保存时间较正常组偏长，观察发现胆管黏膜有广泛坏死与脱落，冷保存时间延长可能与胆管内铸型物形成有关。

3.1.2 胆道供血不足 胆道系统的血液供应主要来源于肝动脉，肝动脉吻合口狭窄、血栓形成都可能引起肝动脉供血不足，另外在修肝过程中对胆管地过分游离及解剖也可能破坏胆管系统的血供，引起胆管上皮损害。本研究亦观察到部分胆管铸型综合征病例有胆道缺血因素存在。胆道缺血与肝移植术后胆管铸型综合征发生有关[4]，而且可能借胆泥发展而来[2]，具体形成机制尚不清楚。我们注意到在肝胆管结石形成过程中胆石的形成与胆汁内核因子——黏蛋白有关[5]，胆石症患者的胆汁及胆管组织中黏蛋白分泌及表达呈病理性增多趋势[6]。黏蛋白的增多不仅改变了胆汁的成分，加重了胆流的淤滞，为胆汁结晶创造了适宜的微环境；另一方面由黏蛋白组成的黏液呈丝网状排列，有利于将各种有形成分如胆红素颗粒、脱落细胞等聚集在网眼内形成结石，黏蛋白在结石形成中起着骨架的作用[7]。在肝移植过程中由于缺血性因素的存在导致肌体内含有大量可强烈诱导黏蛋白表达的活性物质[8,9]。因此开展这一领域的研究将有助于了解肝移植术后胆管铸型综合征的发生机制。

3.1.3 胆管狭窄 胆道狭窄可引起胆汁流变学改变，发生胆汁淤积，利于成石物质的结晶与沉积。本组病例均有不同程度的肝胆胆管机械性梗阻，狭窄是铸型形成的基础还是铸型形成后的变化，目前还无定论，但 Shah 等[3]倾向于前者。

3.2 肝移植术后胆管铸型综合征的诊断及处理

对肝移植术后有临床和生化表现疑有胆道梗阻者，必需进一步检查。肝移植术后 BCS 在胆道成像检查中常发现有胆道充盈缺损改变[3,10]。根据临床表现结合胆道造影的其他表现如充盈缺损的形状、胆管狭窄的范围和胆道虫蚀样改变等不难作出诊断。在当前 CT、MRCP 等非侵入性诊断技术日臻完善的条件下，ERCP 作为侵入性胆道显像检查在诊断肝移植术后胆道并发症时已非必需，但是在治疗方面 ERCP 有不可替代的优势。国内外的经验表明，内镜介入技术在治疗肝移植术后 BCS 时是一种有效和安全的手段[11]。EST 切开十二指肠乳头括约肌后可以使用取石器械反复取石，同时使用球囊扩张器或者放置胆管内支架一并处理术后胆管狭窄。对肝移植术后胆管铸型综合征的内镜治疗已有成功经验的报道[2]。1 组 BCS 患者在诊断明确后的 11 周内平均接受 3 次内镜治疗，最多 1 例在随访尚未结束时已接受 13 次之多。本组 2 例患者共进行 6 次内镜治疗，取得了满意的疗效。术后通过胆道镜也是治疗途径之一[12]。

目前观点倾向对胆管铸型综合征合并有广泛肝内外胆管狭窄，内镜技术无法处理时应考虑再次肝移植手术[7]。本组有 4 例胆管铸型综合征属于此类情况。

通过本研究我们认为肝移植术后 BCS 的发生与缺血灌注损伤、胆道缺血、胆管狭窄有关系。胆道成像技术有助于诊断肝移植术后胆泥、胆管结石和胆管铸型等并发症。内镜介入治疗是首选，内镜治疗无效后考虑手术处理。

参考文献：

[1] Zavaglia C, De-Carlis L, Alberti A B, *et al*. Predictors of long-term survival after liver transplantation for hepatocellular carcinoma[J]. Am J Gastroenterol, 2005, 100(12): 2708 - 2716.

[2] Parry S D, Muiesan P. Cholangiopathy and the biliary cast syndrome [J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2003, 15(4): 341 - 343.

[3] Shah J N, Haigh W G, Lee S P, *et al*. Biliary casts after orthotopic liver transplantation: clinical factors, treatment, biochemical analysis [J]. Am J Gastroenterol, 2003, 98(8): 1861 - 1867.

[4] Waldram R, Williams R, Calne R Y. Bile composition and bile cast formation after transplantation of the liver in man[J]. Transplantation, 1975, 19(5): 382 - 387.

[5] Kim H J, Lee S K, Kim M H, *et al*. Cyclooxygenase-2 mediates mucin secretion from epithelial cells of lipopolysaccharide-treated canine gallbladder[J]. Dig Dis Sci, 2003, 48(4): 726 - 732.

[6] Lee K T, Liu T S. Mucin gene expression in gallbladder epithelium [J]. J Formos Med Assoc, 2002, 101(11): 762 - 768.

[7] 黄志强. 黄志强胆道外科学[M]. 济南：山东科学技术出版社，1999：576.

[8] Mata M, Ruiz A, Cerda M, *et al*. Oral N-acetylcysteine reduces bleomycin-induced lung damage and mucin Muc5ac expression in rats[J]. Eur Respir J, 2003, 22(6): 900 - 905.

[9] Lehmann T G, Wheeler M D, Froh M, *et al*. Effects of three superoxide dismutase genes delivered with an adenovirus on graft function after transplantation of fatty livers in the rat[J]. Transplantation, 2003, 76(1): 28 - 37.

[10] Sheng R, Ramirez C B, Zajko A B, *et al*. Biliary stones and sludge in liver transplant patients: a 13-year experience[J]. Radiology, 1996, 198(1): 243 - 247.

[11] Thuluvath P J, Atassi T, Lee J. An endoscopic approach to biliary complications following orthotopic liver transplantation[J]. Liver int, 2003, 23(3): 156 - 162.

[12] 张金辉，温 浩，栾梅香，等. 肝移植术后胆道并发症的处理体会——附 28 例报告[J]. 消化外科，2003，2(2)：134.

（编辑 王小寒）