论著

文章编号:1000-5404(2008)01-0084-04

原位全肝移植术后肝内胆管狭窄的病因及诊治

张雷达,王曙光,杨占宇,郑树国,何 宇,卢 倩,杨智清,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)

摘 要:**目的** 探讨原位全肝肝移植术后肝内胆管狭窄(intrahepatic biliary stricture, IBS)的发生原因及诊断和治疗方法。**方法** 回顾性分析自1999年2月至2007年2月间收治407例次原位全肝肝移植患者的临床资料。**结果** 407例次原位全肝肝移植术后共发生IBS 22例(5.4%)。所有患者均通过核磁共振胆胰管成像(MRCP)和胆道造影获得诊断。供肝冷保存时间超过12 h(107例)、供受体ABO血型不符(13例)、术后肝动脉病变(5例)和原发病为重型乙型病毒性肝炎(91例)与肝移植术后IBS的发生显著相关($P<0.05$),其IBS的发生率分别为10例(9.3%)、4例、3例和10例(11.0%)。肝移植术中放置胆道外引流管可降低IBS的发生率(2.5%)。22例患者采用药物、内镜、放射介入、胆道外科手术及再次肝移植等方法治疗,有效率为77.3%(17例),治愈率为45.5%(11例),IBS相关的病死率为22.7%(5例),与IBS相关的移植物失功发生率为41.0%(9例)。**结论** 供肝冷保存时间过长、供受体ABO血型不符、术后肝动脉病变及原发病为重型乙型病毒性肝炎等4项因素是肝移植术后IBS发生的高危因素。胆道造影和MRCP是诊断IBS的重要手段。根据胆管树的病变情况选择合适的治疗方法,是原位肝移植术后IBS患者获得良好疗效的关键。

关键词:原位肝移植;肝内胆管狭窄;病因;诊断;治疗

中图法分类号:R619;R657.306;R657.46 **文献标识码**:A

Intrahepatic biliary strictures after orthotopic liver transplantation: a report of 407 cases

ZHAND Lei-da, WANG Shu-guang, YANG Zhan-yu, ZHENG Shu-guo, HE Yu, LU Qian, YANG Zhi-qing, DONG Jia-hong (Institute of Hepatobiliary Surgery, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: **Objective** To evaluate the causes, diagnosis, and management of intrahepatic biliary strictures (IBS) after orthotopic hepatic transplantation. **Methods** Clinical dates of 407 patients who underwent orthotopic liver transplantation from February 1999 to February 2007 were retrospectively reviewed. **Results** Among the 407 patients, 22(5.4%) patients developed IBS which was diagnosed by cholangiography and magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP). The incidence of IBS was statistically significantly associated with the duration of cold ischemic storage of allografts more than 12 h (107 cases), the use ABO incompatible grafts (13 cases), postoperative hepatic arterial occlusion (5 cases), and pretransplantation HBV-related fulminant or subacute hepatic failure (91 cases). While, the incidences of IBS of them were was10 cases, 4 cases, 3 cases, and 10 cases respectively. These patients with IBS were treated with drugs, endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP), transhepatic cholangiography (PTC), operation and retransplantation. Among these 22 IBS patients, 17 patients got improved, 9 was cured, 5 were died, and 22 lost the graft due to IBS. **Conclusion** The duration of cold ischemic storage of allografts (more than 12 h), the use ABO incompatible grafts, postoperative hepatic arterial occlusion, and pretransplantation HBV-related fulminant or subacute hepatic failure appear to be important risk factors that cause IBS. Cholangiography and MRCP are main measures to diagnose IBS. Management should be taken according to different types of IBS.

Key words: orthotopic liver transplantation; intrahepatic biliary strictures; management; diagnosis

胆道狭窄是肝移植术后胆道并发症的主要类型,其发病率一直居高不下。随着肝移植管道吻合方法的改进和技术的提高,由于技术原因造成的胆管吻合口狭窄呈下降趋势,而肝内胆管狭窄(ntrahepatic biliary strictures, IBS)由于其发生原因复杂、病变严重、预防

基金项目:全军医学科学技术研究"十五"计划基金重点课题(01Z077)
Supported by the Key Program of the "Tenth-year Plan" of PLA(01Z077)
作者简介:张雷达,男,浙江省奉化市人,博士,副主任医师,副教授,主要从事肝脏和胆道外科方面的研究。电话:(023)68765810
通信作者:董家鸿,电话:(023)68754168,E-mail:jhdong@hbsky.org
收稿日期:2007-05-24;修回日期:2007-10-30

和治疗困难，目前已成为阻碍肝移植疗效提高的重要因素，受到国内外肝脏移植专家高度重视[1,2]。1999 年 2 月至 2007 年 2 月，我科完成 407 例次原位全肝肝移植，术后共发生 IBS 22 例，现总结其发生原因及诊断和治疗经验。

1　资料与方法

1.1　一般资料

407 例次原位全肝肝移植手术中有二次肝移植 5 例，共有 402 例受体，其中男性 325 例，女性 67 例，年龄 18～69 岁，平均 46.6 岁。407 例次原位全肝肝移植的原发病分别为乙型肝炎后肝硬化 146 例，原发性肝癌 125 例，急性或慢性重型乙型病毒性肝炎 91 例，另外 45 例为胆汁性肝硬化、酒精性肝硬化、肝包虫病等肝脏疾病。供受体间 ABO 血型相同 298 例，相符 96 例，不符 13 例。

1.2　手术及术后处理

经典式肝移植 58 例，背驮式肝移植 349 例次。供肝切取采用快速切取法，供肝热缺血时间 7 min 以内，使用 4 ℃平衡液和 UW 液灌注、保存供肝并灌洗供肝胆道。肝移植物冷保存时间为 2.5～20（9.7±3.6）h，其中 107 例供肝冷保存时间超过 12 h。肝移植物植入时先建立肝静脉流出道，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。胆道二次热缺血时间为（46.7±12.8）min。胆道的重建方式为移植物胆管与受体胆总管对端吻合 391 例次，其中 81 例放置胆道外引流管，供体胆管与空肠端侧 Roux-en-Y 吻合 16 例次。术后应用环孢素 A、FK506、霉酚酸酯、激素二联或三联抗排斥治疗。术后 3 个月左右拔除胆道外引流管。

1.3　随访

所有肝移植术后患者予以长期随访，定期复查肝功能、肾功能、血常规、免疫药物血液浓度、B 超等检查，一旦发现肝功能异常，进一步行肝组织穿刺活检病理学、MRCP、胆道造影等检查。有患者的住院和随访资料被完整记录。

1.4　统计学分析

百分率比较采用 χ^2 检验。

2　结果

2.1　IBS 的临床表现和诊断

共有 22 例（5.4%）受体术后发生 IBS，诊断时间为肝移植术后 20～563 d，平均 159 d，13 例（59.1%）发生在肝移植术后 6 个月内。IBS 患者主要表现为肝移植术后出现发热、寒战、黄疸等，检查发现肝功能异常，以碱性磷酸酶和 γ-谷氨酰转肽酶升高为主。22 例 IBS 患者中：B 超发现肝内胆管扩张 14 例，胆管正常 5 例，胆管壁回声增强 3 例；行 T 管胆道造影 2 例；MRCP 检查 21 例；PTC 检查 3 例；ERCP 检查 12 例。胆道造影和 MRCP 检查均发现有肝内胆管狭窄，其中多处狭窄 17 例（77.2%），单处狭窄 5 例（22.8%）。发现肝内胆管扩张 14 例，合并吻合口狭窄 3 例，合并结石或管型形成 9 例。我们依据胆道影像学检查所显示的胆管狭窄部位，将 IBS 分成 3 种病变类型：近端胆管（左右肝管及其汇合处）狭窄 8 例（36.4%），周围胆管（除左右肝管及其汇合处外的）狭窄 4 例（18.2%），同时有周围胆管和近端胆管狭窄 10 例（45.4%）。

2.2　发生 IBS 的原因

供受体 ABO 血型相同、相符及不符的肝移植患者术后 IBS 的发生率分别为 4.4%（13/298）、5.2%（5/96）及 30.8%（4/13），供受体 ABO 血型不符的肝移植患者术后 IBS 发生率明显升高（$P<0.05$）。原发病为重型乙型病毒性肝炎、乙型肝炎后肝硬化、及原发性肝癌的肝移植患者术后 IBS 的发生率分别为 11.0%（10/91）、4.8%（75/146）及 4.0%（5/125），原发病为重型乙型病毒性肝炎的肝移植患者术后 IBS 的发生率明显升高（$P<0.05$）。胆道重建方式为胆管对端吻合的肝移植患者术后 IBS 的发生率为 5.4%（21/391），其中未放置胆道外引流管和放置胆道外引流管的肝移植患者术后 IBS 的发生率分别为 6.1%（19/310）、2.5%（2/81），前者明显高于后者（$P<0.05$）。16 例供体胆管与空肠端侧 Roux-en-Y 吻合的肝移植患者术后有 1 例 IBS 发生，与胆管对端吻合的肝移植患者术后 IBS 发生率无显著差异（$P>0.05$）。IBS 患者供肝冷保存时间为 3.5～20 h，平均（11.4±5.2）h，较未发生 IBS 的供肝冷保存时间（8.7 h）稍延长，但无统计学意义（$P>0.05$）。其中供肝冷保存时间≥12 h 的肝移植患者术后 IBS 发生率为 9.3%（10/107），<12 h 的肝移植患者术后 IBS 发生率为 4.0%（12/300），前者明显高于后者（$P<0.05$）。与术后肝动脉病变相关的 IBS 的发生为 3 例（合并有肝动脉吻合口血栓 2 例，合并右肝动脉瘤破裂出血 1 例），显著高于无肝动脉病变患者的 IBS 的发生（$P<0.05$）。

2.3　IBS 的治疗结果

22 例肝移植术后 IBS 患者具体治疗措施及结果如下：①近端胆管狭窄 8 例，其中 3 例合并有胆道结石或管型形成。4 例采用多次经 ERCP 放置胆道支架、球囊扩张和取出结石等方法治疗；2 例患者经 ERCP 治疗失败后采用胆管空肠 Roux-en-Y 吻合手术治疗；2 例直接采用胆管空肠 Roux-en-Y 吻合手术治疗。6 例患者获得治愈，2 例患者症状及肝功能检查指标得到改善。②周围胆管狭窄 4 例，其中 1 例合并有结石或管型形成。1 例经口服熊去氧胆酸等药物的内科治疗，后因肝功能衰竭而死亡；1 例经 4 次 PTC 球囊扩张治疗后病情缓解；2 例行再次肝移植而治愈。③合并有近端胆管和周围胆管狭窄 10 例，其中 5 例合并有结石或管型形成。2 例患者单纯药物治疗无效而死亡；3 例患者采用 2～4 次 ERCP 支架、球囊扩张和取出结石等治疗，其中 2 例病情好转，另 1 例无效而死亡；1 例患者经 3 次 PTC 球囊扩张治疗后痊愈；3 例患者先行 ERCP 治疗失败后 2 例改行再次肝移植而治愈，另 1 例改行胆管空肠 Roux-en-Y 吻合手术治疗后病情好转；1 例合并供肝胆管部分坏死的患者行胆道外引流、腹腔引流术后 2 个月因反复的胆道感染及肝功能衰竭而死亡。22 例 IBS 患者接受治疗有效率为 77.3%（17/22），治愈率为 45.5%（11/22），与 IBS 相关的病死率为 22.7%（5/22），与 IBS 相关的移植物失功发生率为 41.0%（9/22）。其中经 ERCP 治疗有效 6 例（共治 12 例），经 PTC 介入治疗有效 2 例（共治 2 例），经外科胆道手术治疗有效 5 例（共治 6 例），再次肝移植成功 4 例（共治 4 例）。22 例 IBS 患者随访时间为发生 IBS 后 5～92 月，平均 39.7 月，随访期间除 5 例患者因 IBS 死亡外，另有 8 例患者因肝癌复发转移、肾功能衰竭、脑血管意外等原因而死亡（表 1）。

表1 18例肝移植术后肝内胆管狭窄IBS患者的治疗结果

肝内胆管狭窄类型	例数	治疗方法(例数)	疗效(例数)
近端胆管狭窄	8	ERCP(4)	治愈(6)
		ERCP+胆管空肠吻合(2)	好转(2)
		胆管空肠吻合(2)	死亡(0)
周围胆管狭窄	4	药物治疗(1)	治愈(2)
		PTC介入治疗(1)	好转(1)
		再次肝移植(2)	死亡(1)
近端胆管和	10	药物治疗(2)	治愈(3)
周围胆管狭窄		PTC介入治疗(1)	好转(3)
		ERCP(3)	死亡(4)
		ERCP+胆管空肠吻合(1)	
		ERCP+再次肝移植(2)	
		胆道外引流术(1)	

3 讨论

原位肝移植已成为终末期肝病的常规治疗手段，良性肝病患者肝移植术后5年存活率可达80%。胆系并发症尤其是IBS已成为影响患者长期生存及生活质量的重要因素[1]。IBS的病因目前还不甚清楚，可能与供肝冷/热缺血、肝动脉血栓或狭窄、免疫损伤、供肝灌注方式、胆汁对胆管的损伤、ABO血型不符、受体的基础肝病、巨细胞病毒感染等因素有关[2-6]。在本组407例次原位全肝肝移植中，供肝冷保存时间超过12 h的IBS的发生率明显升高，表明供肝冷保存时间过长是IBS的发生相关因素之一。Li等[3]的报道也支持以上观点，他们采用UW液灌注和保存供肝，发现冷保存时间超过13 h则IBS发生率高达52%，缩短冷保存时间(<9 h)后IBS的发生率明显下降。许多资料表明胆管血运的破坏、肝动脉血供受损会大大增加肝移植术后胆管狭窄的发生率[6,7]。本组资料显示与术后肝动脉病变相关的IBS的发生率高达60.0%，其中1例出现供肝胆管坏死，最后因胆管炎和肝功能衰竭而死亡，表明肝动脉血供受损是引起IBS的原因之一，且术后早期肝动脉血供受损引发的IBS可能是非常严重的。供受体ABO血型不符的肝移植可引起体液性免疫排斥反应，导致大胆管出现局灶性坏死，最后可导致胆管狭窄或阻塞性胆管疾病、闭塞性胆管炎和小胆管消失。Sanchez-Urdazpal等[4]报道17例ABO血型不符的肝移植患者术后胆管狭窄发生率高达53%(9/17)。本资料也表明供受体ABO血型不符的受体肝移植术后IBS发生率明显高于ABO血型相同或相符的。我们发现重型乙型病毒性肝炎患者较其他肝病患者肝移植术后IBS的发生率明显升高，其原因不甚清楚，国内外文献也少见相关报道，我们推测可能与重症肝炎启动的全身严重的炎症反应加重术后胆管的免疫损伤，及重症肝炎患者肝移植术后容易并发的各种细菌、病毒感染对胆道的直接或间接损伤等因素有关。Scatton等[5]采用随机的前瞻性对照研究发现肝移植术中胆管端端吻合放T管组的术后胆道并发症(主要是胆管炎)发生率明显高于不放T管的对照组。我们以前的资料也表明放置胆道外引流增加肝移植术后总的胆道并发症的发生率[8]。而本组资料显示肝移植术中胆管端端吻合放置胆道外引流者较未放置的术后IBS的发生明显减少。因此，我们认为肝移植术中放置胆道外引流会增加肝移植术后总的胆道并发症的发生率，但可能有助于减少术后IBS的发生率。

IBS一般好发于肝移植术后早期。本组病例显示59.1%IBS发生在肝移植术后半年内。IBS的诊断主要依靠各种影像学检查。以胆管扩张为主要诊断依据的超声检查对IBS诊断的敏感性及特异性均较差，我们22例IBS患者B超发现肝内胆管扩张14例，另有8例患者肝内胆管不扩张。Schlitt等[9]用超声检查17例供肝胆管狭窄患者，发现肝内胆管扩张6例。因此超声检查胆管正常不能排除IBS。而胆道造影和MRCP是诊断IBS的重要手段，有很高的敏感性和特异性，被认为是诊断IBS的影像学金标准[10,11]。但MRCP可能难以准确估量胆管狭窄的长度和程度，尤其对肝管汇合处及左右肝管狭窄。而ERCP和PTC较MRCP能更准确估量胆管狭窄的长度和程度，但MRCP无创而ERCP和PTC有一定的创伤和风险。因此，我们认为对于留有T管的患者，T管胆道造影应作为首选的诊断IBS的手段；对于无T管的患者，MRCP应作为首选的诊断IBS的手段，只有在需要治疗及MRCP诊断不清时应用ERCP或PTC行胆道造影。

IBS的治疗因应根据不同的病因和病变程度采用恰当的方式。有研究认为对于肝内近端胆管狭窄患者，大多可通过ERCP或PTC介入治疗而解决，只有多发的肝内外胆管狭窄需要手术治疗[7,12]。Schlitt等[9]采用胆管空肠吻合手术治疗16例肝内近端胆管狭窄患者，14例(88%)术后症状和生化指标变为正常或明显改善。我们采用胆肠吻合、胆道外引流、胆管切开取石等外科手术方法治疗4例肝内近端胆管狭窄患者，均取得良好疗效；治疗2例周围和近端胆管狭窄患者，1例有效，1例死亡。再次肝移植治疗4例肝内多发胆管狭窄患者，均获得成功。因此，我们认为对肝内近端胆管病变患者，ERCP或PTC介入治疗应作为首选，但其疗效有赖于反复多次治疗，一旦ERCP或PTC介入治疗失败则改行外科手术重建胆道。对于周围胆管狭窄，可采用药物和PTC介入治疗，如治疗无效，则需行再次肝移植治疗。对于周围和近端胆管狭窄患者，内镜和常规外科治疗能解决近端胆管狭窄，但往往难以良好解决肝内周围胆管狭窄，所以其疗效有限；

PTC 介入治疗可能取得良好的效果；对于经内镜和放射介入治疗及常规外科治疗无效或肝内胆管病变严重估计经常规方法处理难以奏效的，就应考虑行再次肝移植治疗。

通过对本组 22 例肝移植术后缺血型胆道病变患者临床资料的分析，我们认为供受体 ABO 血型不符、供肝冷保存时间过长、术后肝动脉病变及原发病为重型乙型病毒性肝炎是原位肝移植术后发生 IBS 的高危因素。胆道造影和 MRCP 是诊断 IBS 的重要手段。根据胆管树的病变情况选择合适的治疗方法，是原位肝移植术后 IBS 患者获得良好疗效的关键。

参考文献：

[1] Nishida S, Nakamura N, Kadono J, *et al*. Intrahepatic biliary strictures after liver transplantation [J]. J Hepatobiliary Pancreat Surg, 2006, 13(6): 511 – 6.

[2] Nakamura N, Nishida S, Neff GR, *et al*. Intrahepatic biliary strictures without hepatic artery thrombosis after liver transplantation: an analysis of 1,113 liver transplantations at a single center[J]. Transplantation, 2005, 79(4): 427 – 432.

[3] Shujun Li, Stratta RJ, Langnas AN, *et al*. Diffuse biliary tract injury after orthotopic liver transplantation[J]. Am J Surg, 1992, 164: 536 – 540.

[4] Sanchez-Urdazpal L, Batts KF, Gores GJ, *et al*. Increased bile duct complications in liver transplantation across the ABO barrier[J]. Ann Surg, 1993, 218: 152 – 158.

[5] Scatton O, Meunier B, Cherqui D, *et al*. Randomizeed trial of choledochocholedochostomy with or without a T tube in orthotopic liver transplantation[J]. Ann Surg, 2001, 233: 432 – 437.

[6] Langrehr JM, Neuhaus R, Hinze R, *et al*. Incidence and etiologic factors for ischemic type biliary lesions after liver transplantation [J]. Transplant, 1999, 67(7): 189.

[7] Thuluvath PJ, Pfau PR, Kimmey MB, *et al*. Biliary complications after liver transplantation: the role of endoscopy[J]. Endoscopy, 2005, 37(9): 857 – 863.

[8] 何　宇，张雷达，卢　倩，等. 原位肝移植术后胆道充盈缺损性胆系并发症的研究[J]. 中华消化外科杂志, 2007, 6(2): 92 – 95.

[9] Schlitt HJ, Meier PN, Nashan B, *et al*. Reconstructive surgery for ischemic-type lesions at the bile duct bifurcation after liver transplantation. hepatology[J]. Ann Surg, 1999, 229(1): 137 – 145.

[10] Thuluvath PJ, Atassi T, Lee J. An endoscopic approach to biliary complications following orthotopic liver transplantation[J]. Liver Int, 2003, 23(3): 156 – 162.

[11] Boraschi P, Donati F, Gigoni R, *et al*. Ischemic-Type Biliary Lesions in Liver Transplant Recipients: Evaluation With Magnetic Resonance Cholangiography[J]. Transplant Proc, 2004, 36: 2744 – 2747.

[12] Buis CI, Hoekstra H, Verdonk RC, *et al*. Causes and consequences of ischemic-type biliary lesions after liver transplantation[J]. J Hepatobiliary Pancreat Surg, 2006, 13(6): 517 – 524.

（编辑　薛国文）

《第三军医大学学报》对一稿两投和重复发表问题处理的声明

为维护本刊的声誉和广大读者的利益，尊重审稿专家和编辑工作者的劳动，坚决杜绝学术不端行为，我刊编辑部在加强稿件初审和刊用前查重工作的基础上，受编委会的委托，就一稿两投和重复发表问题的处理声明如下：

1. 凡属原始研究的报告，同语种一式两份（或多份）投寄不同的杂志，或主要数据和图表相同、只是文字表达可能存在某些不同之处的两篇文稿，分别投寄不同的杂志，属一稿两投；一经两个（或多个）杂志刊用，则为重复发表。会议纪要、疾病的诊断标准和防治指南、有关组织达成的共识性文件、新闻报道类文稿分别投寄不同的杂志，以及在一种杂志发表过摘要而将全文投向另一种杂志，不属一稿两投。但作者若要重复投稿，应向本刊及相关期刊编辑部作出说明。

2. 作者在接到收稿回执后满 3 个月未接到退稿通知，表明稿件仍在处理中，若欲投他刊，应先与本刊编辑部联系。

3. 编辑部认为文稿有一稿两投或重复发表嫌疑时，我们将认真收集有关资料并仔细核对后通知作者，在作出处理决定前请作者就此问题作出书面解释。若作者对编辑部的认定和处理有异议，可书面申诉，由编辑部上报校学术规范委员会进行最后仲裁。

4. 一稿两投一经证实，立即退稿，由供稿编辑书面通知作者退稿原因给予警示；对该作者作为第一作者及通信作者所撰写的论文，2 年内拒绝在本刊发表；供稿编辑汇总该文稿所有材料，就处理情况提交书面报告，编辑部留存备案。

重复发表一经证实，将择期在期刊中刊出作者姓名、单位以及该论文系重复发表的通告；对该作者作为第一作者及通信作者所撰写的论文，2 年内拒绝在本刊发表；向作者所在单位科研管理部门和相关期刊通报情况。

特此声明。

本刊编辑部

2007 年 12 月