

胆囊结肠 Roux-en-Y 吻合对肝胆系统形态和总胆汁酸含量的影响*

刘 垚^① 侯文英 王海斌 李 龙**

(首都儿科研究所外科, 北京 100020)

【摘要】 目的 探讨胆囊结肠 Roux-en-Y 吻合术对家兔肝胆系统形态和总胆汁酸(TBA)含量的影响。**方法** 24 只幼兔随机分为正常对照组、部分胆汁内分流(partial internal biliary diversion, PIBD)阳性对照组、胆囊结肠 Roux-en-Y 吻合组, 各 8 只, 分别实施假手术、空肠间置内分流术或胆囊结肠 Roux-en-Y 吻合术。术后 1 年行核素肝胆显像评估模型, 手术当日及术后 1 年留取胆汁和血清标本, 检测 TBA 浓度。核素显像完成后, 处死动物同时留取肝、胆囊、结肠组织行病理组织学检查。**结果** 观察期间 3 组实验兔全部存活, 生长发育正常。经核素肝胆动态显像证实胆囊结肠 Roux-en-Y 吻合组部分胆汁自胆囊直接流入结肠, 建模成功; 胆汁中平均 TBA 由 $(801.46 \pm 22.54) \mu\text{mol/L}$ 下降至 $(214.08 \pm 12.24) \mu\text{mol/L}$ ($P = 0.00$), 均数下降 73%; 门静脉血中的 TBA 含量也呈下降表现, 由 $(85.33 \pm 2.08) \mu\text{mol/L}$ 降至 $(18.85 \pm 2.01) \mu\text{mol/L}$ ($P = 0.00$), 均数下降 78%; 肝、胆囊及结肠无明显病理损害。**结论** 胆囊结肠 Roux-en-Y 吻合安全可靠, 可以起到胆汁内分流作用, 明显降低体内胆汁酸浓度。

【关键词】 胆汁分流; 胆囊结肠 Roux-en-Y 吻合; 胆汁酸; 肝胆显像
中图分类号: R-332 **文献标识:** A **文章编号:** 1009-6604(2013)01-0071-04

Effect of Cholecystocolonic Roux-en-Y Anastomosis on the Morphology of Hepatobiliary System and TBA Level Liu Yao, Hou Wenying*, Wang Haibin*, et al. * Department of Surgery, Capital Institute of Pediatrics, Beijing 100020, China

【Abstract】 Objective To study the effect of cholecystocolonic Roux-en-Y anastomosis on hepatobiliary system morphology and TBA level in rabbits. **Methods** Totally 24 rabbits were randomly divided into control, partial internal biliary diversion (PIBD) and cholecystocolonic Roux-en-Y anastomosis groups with 8 in each. Sham operation, jejunal interposition-shunt, or cholecystocolonic Roux-en-Y anastomosis were performed on the three groups respectively. Dynamic biligraphy was carried out in one year to evaluate the reliability of the animal model. On the operation day, bile and serum samples were collected for total bile acid(TBA) determination on the day and in one year after the operation. The liver, gallbladder, and colon tissues of the animals were harvested for pathological examination. **Results** All the animals survived and developed normally during the follow-up period. Biligraphy showed bile diverting into the colon directly after cholecystocolonic anastomosis, which meant that the animal model was built successfully. The level of TBA in the sample bile decreased by 73% in average in one year from $(801.46 \pm 22.54) \mu\text{mol/L}$ to $(214.08 \pm 12.24) \mu\text{mol/L}$; and that in the portal venous serum was decreased by a mean of 78% from $(85.33 \pm 2.08) \mu\text{mol/L}$ to $(18.85 \pm 2.01) \mu\text{mol/L}$. Pathological examination showed no marked damage to the liver, gallbladder, and colon. **Conclusions** Cholecystocolonic Roux-en-Y anastomosis is feasible and safe. It reduces the level of TBA by diverting bile.
【Key Words】 Biliary diversion; Cholecystocolonic Roux-en-Y anastomosis; Bile acid; Hepatobiliary scintigraphy

进行性家族性肝内胆汁淤积症 (progressive familial intrahepatic cholestasis, PFIC) 以严重肝内胆汁淤积为主要特征, 是一种罕见常染色体隐性遗传病, 新生儿期或 1 岁内发病, 在儿童期或青春可发展为胆汁淤积性肝硬化, 肝功能衰竭致死^[1]。目前

PFIC 的非移植外科治疗手段主要有部分胆汁外分流术 (partial external biliary diversion, PEBD) 和部分胆汁内分流术 (partial internal biliary diversion, PIBD)。外分流术虽然疗效明显, 但由于腹壁存在永久性胆道外瘘, 患儿及家属往往难以接受。为避

* 基金项目: 北京市自然科学基金 (7123207); 北京市科技计划课题 (D101100050010064)
** 通讯作者, E-mail: lilong23@126.com
① (北京协和医学院研究生院, 北京 100730)

免腹壁造瘘,内分流术多利用一段长约 10 ~ 15 cm 的空肠作为连接胆囊与升结肠的通道,分流部分胆汁直接进入结肠,达到减少肝肠循环前负荷的目的^[2,3]。为简化内引流手术操作,我们试图采用胆囊结肠 Roux-en-Y 吻合方式,将部分胆汁直接引流到结肠。为了充分评估其可行性和安全性,我们首次建立了幼兔胆囊结肠 Roux-en-Y 吻合模型,结合^{99m}Tc-EHIDA(依替菲宁)核素肝胆动态显像技术,评估术后肝胆系统变化情况,试图为该术式的临床应用提供一定的科学依据。

1 材料与方法

1.1 实验动物及分组

健康日本长耳白兔 24 只,雌雄不限,1 月龄,体重 1.0 ~ 1.5 kg,由北京维通利华实验动物技术有限公司提供,饲养于北京大学医学部实验动物科学部(许可证号:SYXK2011-0039)。随机分为正常对照组、PIBD 阳性对照组、胆囊结肠 Roux-en-Y 吻合组,各 8 只。分别实施假手术、空肠间置胆汁内分流术,以及胆囊结肠 Roux-en-Y 吻合术。

1.2 处置方式

清洁手术,每日上午 9 ~ 12 点进行。术前 12 h 内禁食,自由饮水,速眠新 II 注射液(军事医学科学院军事兽医研究所试制)0.3 ml/kg 肌肉注射麻醉,平卧固定,备皮后消毒铺巾。处置方式如下:

正常对照组:单纯开腹及关腹。

PIBD 阳性对照组:腹正中切口入腹,距屈氏韧带约 15 cm 处离断一段长约 10 cm 带系膜的空肠肠管,近端与胆囊吻合,远端与盲肠袋吻合。同时行空肠端端吻合恢复小肠连续性(图 1)。

胆囊结肠 Roux-en-Y 吻合组:腹正中切口入腹,游离结肠的肝曲和脾曲。于结肠肝曲处离断结肠,距断端以远 10 cm 处于肠系膜对侧横行切开结肠肠管的 1/2 管腔,近端结肠与之行端侧吻合,恢复结肠连续性。远端与胆囊吻合,吻合口的直径与结肠断面的口径相符。保持横结肠断端的系膜对着胆囊管(图 2)。

术后肌注青霉素钠 40 万 U,耳缘静脉缓慢推注 0.9% 氯化钠溶液 10 ml,连用 7 天。术后自由进食进水。

1.3 检测项目

1.3.1 实验动物的一般情况及体重变化 观察手术前后实验兔的进食、活动、体重和存活情况。

1.3.2 核素动态显像 术后 1 年采用 Philips IRIX 3 SPECT 仪,麻醉生效后仰卧固定,探头置于中上腹(包括肝、胆、小肠、大肠)^[4]。耳缘静脉弹丸式注射

1 ml ^{99m}Tc-EHIDA (3 ~ 5 mCi/ml, 1 Ci = 3.7 × 10¹⁰ Bq),动态观察胆汁分泌活体内分流情况。

1.3.3 总胆汁酸浓度检测 手术当日及术后 1 年核素显像结束处死动物前经胆总管及门静脉插管分别留取胆汁和静脉血,送本院检验科生化实验室,采用循环酶法检测总胆汁酸(total bile acid, TBA)。

1.3.4 病理组织学检查 术后 1 年核素显像结束后沿原手术切口入腹,留取肝、胆囊、结肠组织,10% 甲醛固定,石蜡包埋,4 μm 切片,常规 HE 染色,光镜下观察。最后耳缘静脉注入空气处死。

1.4 统计学方法

应用 SPSS12.0 统计软件,实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,手术前后胆汁酸浓度变化采用配对 *t* 检验,各组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用 SNK 法,以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 术后一般情况

术后早期(2 周内)所有兔均出现不同程度的食欲减退、体重下降、活动减少;其后活动进食如常,体重增加,观察期间(术后 1 年)实验兔全部存活,营养状态良好。

2.2 肝胆显像评估胆汁分流途径和胆囊排空情况

胆囊结肠 Roux-en-Y 吻合组^{99m}Tc-EHIDA 静脉注射 2 分钟后肝脏显影,而后 1 分钟胆囊显影,胆汁沿胆总管进入十二指肠,同时有胆汁自胆囊经分流通路流入结肠,证实建模成功(图 3)。

2.3 手术前后 TBA 变化

术前和术后 1 年胆汁和门静脉血 TBA 含量见表 1。术前 3 组 TBA 含量差异无显著性。胆囊结肠 Roux-en-Y 吻合组,胆汁中 TBA 浓度由术前的(801.46 ± 22.54) μmol/L 下降至(214.08 ± 12.24) μmol/L (*P* = 0.00),均数下降 73%。门静脉血中的 TBA 含量也呈下降表现,由(85.33 ± 2.08) μmol/L 降至(18.85 ± 2.01) μmol/L (*P* = 0.00),均数下降 78%。PIBD 阳性对照组同样也呈下降趋势(*P* = 0.00),但幅度稍低,分别为 64% 和 69%。正常对照组中,术前术后 TBA 浓度均无明显变化(*P* = 0.26, 0.82)。

2.4 病理组织学改变

胆囊结肠 Roux-en-Y 吻合组术后 1 年开腹探查,见肝脏外观如常,未触及肿块;胆囊呈充盈状态,与周围组织轻度粘连,内含褐色胆汁,无结石;胆总管未见扩张,亦未触及肿块;结肠外观无异,蠕动良好(图 4、5)。镜下观察:除个别结肠组织存在腺体增生外,所有实验兔肝、胆囊、结肠镜下结构基本正常(图 6 ~ 9)。

表 1 术前、术后 1 年胆汁和门静脉血中总胆汁酸含量 (μmol/L, $\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	胆汁			门静脉血		
	术前	术后 1 年	t, P 值	术前	术后 1 年	t, P 值
正常对照组	807.78 ± 16.16	791.90 ± 27.36	1.232, 0.263	82.73 ± 1.68	82.48 ± 1.82	0.233, 0.822
PIBD 组	793.66 ± 14.76	289.66 ± 27.33	43.433, 0.000	83.11 ± 3.40	25.44 ± 6.50	19.191, 0.000
胆囊结肠吻合组	801.46 ± 22.54	214.08 ± 12.24	81.191, 0.000	85.33 ± 2.08	18.85 ± 2.01	63.986, 0.000
F, P 值	2.511, 0.113	613.400, 0.000		1.222, 0.320	1438.731, 0.000	
P ₁₋₂ 值		0.000			0.000	
P ₁₋₃ 值		0.000			0.000	
P ₂₋₃ 值		0.000			0.010	

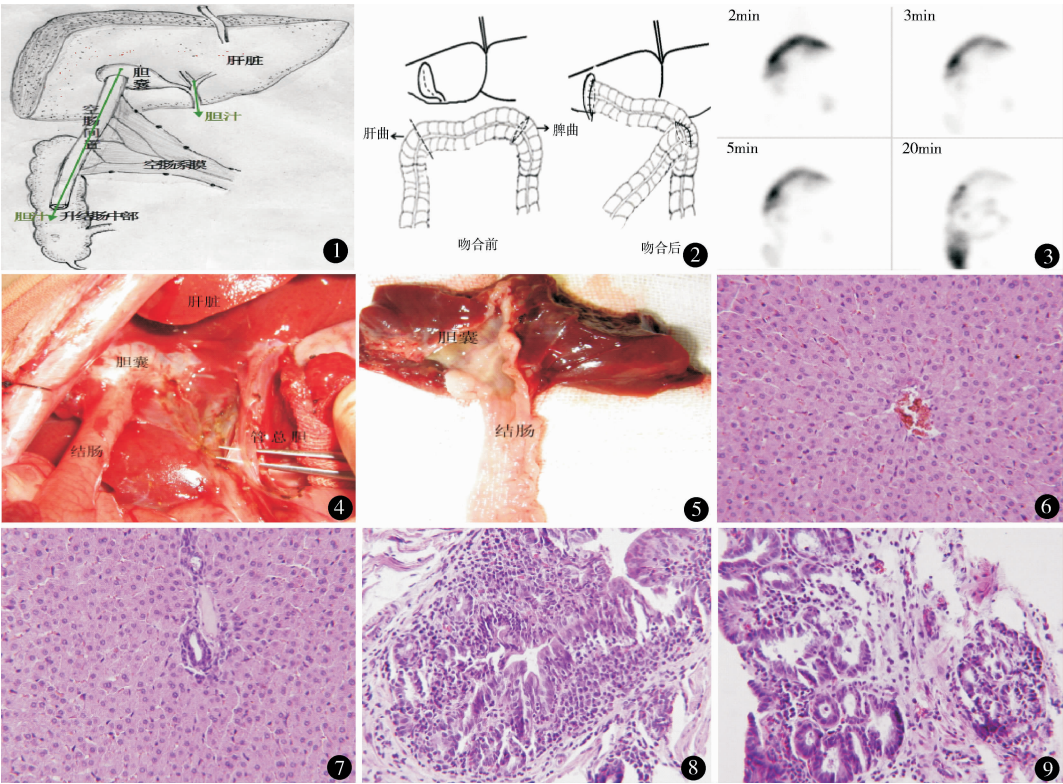


图 1 部分胆汁内分流术示意图 图 2 胆囊结肠 Roux-en-Y 吻合术示意图 图 3 胆囊结肠 Roux-en-Y 吻合术后,核素显像见胆汁自胆囊直接流入结肠,建模成功 图 4 胆囊结肠 Roux-en-Y 吻合术后大体观察见胆囊充盈良好,无吻合口漏,胆总管及肝脏结构正常 图 5 纵行剖开胆囊结肠吻合口,见胆囊结肠吻合口愈合良好,无结石、狭窄存在,胆囊及结肠内壁光滑,结构基本正常 图 6、7 HE 染色 (×400) 示肝小叶结构正常,肝细胞条索状排列,未见明显炎细胞浸润,肝细胞坏死 图 8、9 HE 染色 (×400) 示胆囊壁结构基本正常,未见异型性增生

3 讨论

为了充分评估胆囊结肠胆汁内分流术对肝胆系统的影响,本研究选取动物为研究对象,采用核素活体成像结合病理技术,综合评估内引流术后肝胆系统远期变化,以期为该术式的临床实践提供一定的科学依据。

兔模型已经成熟应用于肝胆疾病的临床前期研究。兔胆囊结构与幼儿相似,且兔结肠系统发达,全长 110 ~ 130 cm,满足结肠 Roux-en-Y 吻合操作要求^[5]。兔耳缘静脉发达,利于活体核素显像操作,因此本研究选择 1 月龄幼年兔作为实验对象。术中

注意轻柔操作,充分止血,胆囊结肠 Roux-en-Y 吻合时要将胆囊底充分剖开,与肝支结肠断端行端端对口单层缝合。与端侧吻合相比,端端吻合可以避免人为 Roux-en-Y 支盲袋的出现,确保胆汁分流通畅,减少感染、结石形成风险。观察期内,实验动物全部存活;肝胆动态显像证实,胆囊结肠吻合口通畅,胆汁由胆囊直接流入结肠,未见肠胆反流及胆石出现,建模成功。术后肝、胆囊、结肠大体及镜下结构基本正常,除结肠腺体增生外,未见不典型增生等癌前病变征象。术后体重增加如常,生长发育良好。

(下转第 77 页)

手术后血清及胆汁内 TBA 含量明显下降,降幅达 70% 左右。胆囊内胆汁直接流入结肠,跨过了胆汁酸的肝肠循环途径,经回肠重吸收的胆汁酸减少,胆汁酸前负荷下降,因此血清总胆汁酸呈下降趋势。由于空肠对胆汁酸仍存在一定的再吸收能力,所以空肠间置内引流组胆汁酸降幅稍低于胆囊结肠分流组。

建模过程中,我们体会胆囊结肠 Roux-en-Y 吻合术操作简单,仅需完成胆囊结肠和结肠结肠 2 个吻合。与传统的空肠间置胆汁内分流术相比,减少了一个吻合口。而且由于结肠肝曲与胆囊位置邻近,操作十分方便,不需过多分离。这使得该术式更便于在腹腔镜下完成。我们完全可以在腹腔镜下分离结肠肝曲,经脐部 trocar 拖出结肠,体外完成结肠 Roux-en-Y 吻合,最后腹腔镜下完成胆囊结肠吻合^[6]。李龙等^[7]已证实该术式完全可以在腹腔镜下顺利完成,短期效果良好。

总之,胆囊结肠 Roux-en-Y 吻合术可以起到胆汁内分流的效果,对正常幼兔肝胆系统无明显病理损害,有望应用于家族性肝内胆汁淤积症患儿改善症状。

参考文献

- 1 刘 垚,李 龙. 进行性家族性肝内胆汁淤积症的治疗进展. 中华小儿外科杂志,2012,33(1):59-61.
- 2 Bustorff-Silva J, Sbraggia Neto L, Olimpio H, et al. Partial internal biliary diversion through a cholecystojejunocolonic anastomosis-a novel surgical approach for patients with progressive familial intrahepatic cholestasis; a preliminary report. *Pediatr Surg*, 2007, 42(8):1337-1340.
- 3 Davis AR, Rosenthal P, Newman TB. Nontransplant surgical interventions in progressive familial intrahepatic cholestasis. *J Pediatric Surg*, 2009, 44(4):821-827.
- 4 毛一雷,张 涛,桑新亭,等. 应用单光子发射型计算机断层显像评价剩余肝功能的动物实验研究. 中华外科杂志,2007,45(9):609-612.
- 5 Davies RR, Davies JA. Rabbit gastrointestinal physiology. *Vet Clin Exot Anim*, 2003, 6(1):139-153.
- 6 朱安东,陈德兴,周金铭. 腹腔镜下胆总管空肠 Roux-en-Y 吻合术在胆系手术中的应用. 中国微创外科杂志,2010,10(2):274-278.
- 7 李 龙,张金山,张 军,等. 胆囊结肠吻合治疗进行性家族性肝内胆汁淤积症的探讨. 中华小儿外科杂志,2011,32(10):31-35.

(收稿日期:2012-10-05)

(修回日期:2012-12-17)

(责任编辑:王惠群)