

内镜下乳头括约肌切开术治疗肝内胆管结石病的现状*

禹 雪 综述 凌晓锋** 审校

(北京大学第三医院普通外科, 北京 100191)

文献标识: A 文章编号: 1009-6604(2018)02-0155-04

doi: 10.3969/j.issn.1009-6604.2018.02.017

肝内胆管结石病是常见的胆道疾病, 患病率具有明显的地区差异, 东亚和东南亚地区患病率高, 为 2% ~ 2.5%, 西方国家肝内胆管结石病罕见, 患病率为 0.6% ~ 1.3%。东亚地区如日本、韩国和中国对该疾病的治疗有较深入的研究。肝内胆管结石病虽属于良性胆道疾病, 但常伴有胆管炎反复发作, 导致肝脓肿、肝脏萎缩、纤维化, 尤其部分肝内胆管结石病患者可进展为肝内胆管细胞癌^[1,2], 使患者预后不佳。随着微创时代的到来, 介入、内镜等治疗方法越来越受到重视。内镜下乳头括约肌切开术 (endoscopic sphincterotomy, EST) 越来越多地应用于肝内胆管结石病的治疗, 但是 EST 治疗肝内胆管结石病存在许多争议。本文对 EST 治疗肝内胆管结石病进行文献总结, 为今后临床实践提供参考。

1 Oddi 括约肌

人们已认识到 Oddi 括约肌在维护胆道系统与胰管系统的正常压力、胆道与胰管系统的无菌状态以及阻止十二指肠液反流等方面具有不可替代的作用; 损伤 Oddi 括约肌与严重的反流性胆管炎、结石复发密切相关^[3,4]。保护 Oddi 括约肌结构和功能的完整性受到越来越多学者和外科医生的重视。

肝内胆管结石病的各种治疗方法中对是否保留 Oddi 括约肌结构和功能的完整性有不同的观点。保留 Oddi 括约肌的主要手术方式包括肝脏部分切除术、保留 Oddi 括约肌的肝门胆管狭窄成形皮下盲襻埋置术 (Oddi sphincter-preserved cholangioplasty with hepatico subcutaneous stoma, OSPCHS), 共同特点是通过病肝切除、胆管狭窄矫正等解决上游病变的同时, 均保持 Oddi 括约肌功能的完整性, 疗效得到大多数胆道外科医生的认可。废除 Oddi 括约肌的手术方式主要是胆肠吻合术, 长期随访结果显示

与结石和胆管炎复发以及胆管癌的发生密切相关。随着微创时代的到来, 内镜逆行胰胆管造影 (endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP) 联合 EST 的非手术治疗方法越来越受到重视。由于 EST 无需全身麻醉和开腹, 经自然腔道取石, 患者痛苦小, 因此, EST 在肝内胆管结石病治疗中的应用日益增多, 并且有超越手术治疗的趋势^[5]。但是 EST 破坏 Oddi 括约肌的结构, 对其功能的完整性是否有影响仍存在争议, 如何评价 EST 在肝内胆管结石中的治疗地位成为焦点^[6]。

2 EST 治疗肝内胆管结石病的适应证、禁忌证与并发症

Kawai 等^[7]最早报道采用 EST 治疗胆总管结石, 随后 EST 应用范围扩大, 可采用取石网篮或气囊导管清除肝内胆管结石。绝大多数学者认为 EST 治疗肝内胆管结石具有很大的局限性。对于肝内结石数目较少, 主要分布于 I 级肝管, 不伴胆管狭窄或经球囊扩张能解除狭窄患者, 可考虑 EST 治疗。对于肝内多发结石分布广泛, 胆道狭窄不能有效处理的患者, EST 治疗是禁忌证, 因为 EST 破坏括约肌功能, 感染及反流引起的胆管炎反复发生会导致胆管狭窄及较高的结石再发率。EST 创伤小, 恢复快, EST 操作有关的心脑血管意外以及死亡等并发症少见, 主要的并发症包括术后胰腺炎、出血、腹膜后穿孔^[8,9], EST 后 Oddi 括约肌功能受到不同程度的破坏^[10,11], EST 后胆道积气发生率为 19% ~ 42%^[12,13], 88% ~ 100% 的患者胆道内可见细菌^[14,15]。胆管癌的发生与 Oddi 括约肌功能的丧失密切相关^[16,17]。反流的肠内容物、细菌污染的胆汁、胆道感染均可引起胆管上皮炎症, 长期反复的炎症刺激有可能诱发胆管上皮癌变, 因此, 临床诊疗中

* 基金项目: 北京市自然科学基金 (7172233)

** 通讯作者, E-mail: xiaofengling@126.com

一定要注意保护 Oddi 括约肌的功能,严格把握 EST 治疗的指征^[18,19]。以往认为合并肝内胆管结石是 EST 治疗的禁忌证,由于 EST 创伤小,并发症低等优点,临床上应用日益广泛,目前,国际上尚无关于 EST 治疗的统一规范的适应证与禁忌证,这也是亟待解决的问题。

3 EST 治疗肝内胆管结石病的现状

EST 治疗肝内胆管结石病主要体现在以下 2 个方面:第一,外科医生或者消化科医生专门采用 EST 作为肝内胆管结石病的主要治疗手段。第二,EST 作为肝内胆管结石病术前、术后的辅助治疗手段。肝内胆管结石病常合并急性胆管炎甚至急性重症胆管炎,内镜医生常常采用 EST 取出胆道结石,以解除胆道梗阻,控制胆道感染,改善肝功能,为患者进行决定性手术做准备;部分肝内胆管结石病患者已行手术或介入等治疗,采用 EST 作为残余、复发结石的取石工具。

3.1 EST 作为肝内胆管结石病的主要治疗手段,疗效评价存在争议

日本全国范围内多中心调查结果统计表明^[5,20],在肝内胆管结石病多种治疗方法中,包括肝切除术、胆总管十二指肠吻合术、胆管切开取石术、肝移植在内的手术治疗比例下降,EST 等微创治疗明显上升。2011 年,66.7% 的肝内胆管结石病患者采用非手术方法治疗,非手术治疗方法成为一线治疗,EST 所占比例最多,由 1998 年 0.2% 上升至 2011 年 22.7%,手术治疗应用于非手术治疗方法不彻底的患者。Kayhan 等^[21]报道日本 57 例肝内胆管结石行 EST,仅 40% 的患者结石完全清除,30.9% 的患者结石部分清除,另有 29% 的患者取石失败;合并胆管狭窄的患者取石成功率明显低于无胆管狭窄者,中位随访时间 2.73 年,38.5% 患者结石复发。虽然 EST 不能实现结石完全清除,但 EST 治疗肝内胆管结石病无围术期死亡,仅 1 例因出血使取石中断,EST 治疗肝内胆管结石病微创、安全,越来越多的日本外科医生将 EST 作为首选治疗方法。Takezawa 等^[22]认为 EST 并未完全破坏 Oddi 括约肌功能,通过收集、分析患者 EST 治疗前后胆汁中胰酶成分,EST 治疗后 1 周胆汁中胰酶成分显著高于术前,1 年后胆汁中胰酶含量与术前胆汁成分无明显差异,提示 Oddi 括约肌功能的损伤可以恢复。此外,由于胆管炎反复发作、结石排出刺激,部分患者本身伴有 Oddi 括约肌功能障碍。对于此类本身存在 Oddi 括约肌结构和功能异常的患者,EST 并未加重其损伤。

Cheon 等^[23]回顾研究韩国 236 例肝内胆管结石病,其中 20.8% 采用 EST 治疗,38.1% 采用肝切除术,41.1% 采用经皮肝胆道镜取石术 (percutaneous

transhepatic cholangioscopic lithotripsy, PTCSL)。EST 组结石清除率最低,为 57.1%,肝切除组结石完全清除率为 83.3%,PTCSL 组为 63.9%;EST 组术后结石复发率最高,为 25%,肝切除术组和 PTCSL 组分别为 18%、21%。多因素分析表明,结石分布于双侧胆管、胆管狭窄、EST 治疗方式为结石残留的危险因素。残余结石与术后反复胆管炎发作密切相关,残余结石组患者无症状时间明显缩短。因此,Cheon 等^[23]建议对于结石仅位于一侧,胆管合并狭窄,肝叶萎缩,可疑合并癌变者,行肝切除术;年龄大于 80 岁,肝脏功能失代偿、手术风险大或者拒绝手术的患者考虑 PTCSL 或 EST 取石。然而,另一项韩国研究^[24]多因素分析表明,肝切除术 ($HR = 0.28, 95\% \text{ CI: } 0.12 \sim 0.65, P = 0.003$)、结石残留 ($HR = 1.77, 95\% \text{ CI: } 1.05 \sim 2.98, P = 0.033$) 以及结石复发 ($HR = 4.02, 95\% \text{ CI: } 1.31 \sim 12.36, P = 0.015$) 是肝内胆管结石病治疗后胆管炎复发的独立预后因素,而 Oddi 括约肌功能受损 ($HR = 1.26, 95\% \text{ CI: } 0.74 \sim 2.13, P = 0.393$) 不是导致胆管炎复发的独立预后因素,但本研究将胆肠吻合和 EST 同时归为 Oddi 括约肌功能异常组,并未将 EST 单独进行比较,可能导致结果存在偏倚。

但是中国学者 Tan 等^[25]报道 EST 治疗肝内胆管结石病的长期随访结果与上述研究结果存在部分差异。EST 治疗肝内胆管结石病的结石清除率仅为 67.4% (31/46),明显低于腹腔镜肝切除术 94.6% (35/37)、腹腔镜胆管切开取石术 82.9% (34/41),3 组结石复发率分别 37.0% (17/46)、10.8% (4/37)、29.3% (12/41)。多因素分析提示结石残余、胆管狭窄、Oddi 括约肌功能异常、ERCP/EST 是胆管炎复发的独立危险因素。Ling 等^[26]采用传统开放经十二指肠 Oddi 括约肌切开成形术 (conventional open surgical transduodenal sphincteroplasty, COSTS)、EST 治疗肝内胆管结石病,术后 EST 组胆管炎发生率 (76.5% vs. 82.4%) 和重症胆管炎发生率 (29.4% vs. 23.5%) 较术前无明显降低;COSTS 组术后胆管炎发生率 (86.7% vs. 100%) 和重症胆管炎发生率 (26.7% vs. 46.7%) 较术前亦无明显降低。EST、COSTS 对 Oddi 括约肌的结构和功能造成影响,因此,肝内胆管结石患者须慎重采用以上治疗。但是临床上我们也发现,对部分胆管炎复发病患者再次施行手术切除含有胆管狭窄和结石的病肝,如果病肝切除彻底,虽然肠内容物反流的问题依然存在,追踪随访胆管炎却不再发作;如病肝未能完全去除,则胆管炎仍将复发。这些事实表明,术后胆管炎复发的根本原因是残留在上游的胆管狭窄和结石,肠内容物反流为胆管炎复发的诱因。

肝内胆管结石病患者常合并胆管狭窄,未能有效处理的狭窄导致胆汁淤积、结石形成、胆管炎反复

发作。EST 联合球囊扩张、支架植入治疗肝内胆管结石合并胆管狭窄,以往的研究表明,17%~45% 成功处理的狭窄出现再狭窄^[27]。虽然胆道支架的植入使部分患者的结石清除率增高,但疗效并非与期待一致:①留置支架处出现再发狭窄;②长期随访部分患者并发肝内胆管细胞癌^[5,28]。各国肝内胆管结石合并胆管癌的比例相近,日本为 12%,韩国为 9%,台湾为 5%,香港为 10%^[23,29,30]。以往的研究^[31,32]表明,胆管狭窄、结石残余、肝脏萎缩、仅仅取石的治疗方式(EST/PTCSL)为胆管癌的危险因素,而肝切除通过病灶切除降低了胆管癌的发生率。

3.2 EST 作为肝内胆管结石病的辅助治疗手段,尚需进一步研究

肝内胆管结石病患者术前伴有急性梗阻性胆管炎时,EST 无需麻醉,具有操作简捷、可重复性和并发症少的特点,适合高龄难以耐受手术、既往有多次胆道手术史、腹腔粘连重、不适合或不愿意行传统手术者^[33]。通过 EST 去除肝外胆管结石,达到解除胆道梗阻,保持胆汁通畅,同时又最大限度保存有功能的肝脏组织,从而解除或缓解胆道梗阻,建议待患者全身情况改善、完善术前准备后,再行手术治疗。但 EST 是否会对后续的决定性手术产生影响,是否会降低其疗效,长期结果尚未见报道,这也是未来进一步研究的方向。

EST 可作为术后或其他治疗手段后的辅助治疗:腹腔镜肝切除联合 EST 治疗伴有肝脏萎缩、纤维化、胆管癌的肝内外胆管结石;对于无肝纤维化或萎缩的复杂肝内外胆管结石采用 PTCSL 与 EST 联合的方法^[28,34]。Huang 等^[35]报道 209 例肝内胆管结石病采用 PTCSL 治疗后结石复发、出现症状,19 例采用 EST 辅助取石治疗,结果 19 例均再次出现症状,其中 14 例发生复发性胆管炎,余 5 例因胆管癌、肝脏纤维化死亡,提示 EST 作为辅助治疗手段效果不尽如人意。此外,尚有 EST 联合体外超声碎石治疗肝内外胆管结石的报道^[36],均取净结石,无明显并发症,但该方法的远期疗效未见报道。

4 小结

EST 在肝内胆管结石病中的应用日益增多,为部分患者提供微创取石手段,同时也带来各种临床问题,目前尚无基于循证医学的专家共识及治疗指南,EST 的适应证、Oddi 括约肌的切开范围等问题亟待规范。EST 的疗效评价存在争议,盲目扩大应用范围可能会带来严重后果。在肝内胆管结石病的治疗中,应重视保护 Oddi 括约肌功能,谨慎使用 EST。

参考文献

1 Kirstein MM, Vogel A. Epidemiology and risk factors of

- cholangiocarcinoma. *Visc Med*, 2016, 32(6):395-400.
- 2 Kim HJ, Kim JS, Joo MK, et al. Hepatolithiasis and intrahepatic cholangiocarcinoma: A review. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(48):13418-13431.
- 3 殷晓煜.胆道外科手术中 Oddi 括约肌保护的共识与争议. *中国实用外科杂志*, 2015, 35(1):46-48.
- 4 Doi S, Yasuda I, Mukai T, et al. Comparison of long-term outcomes after endoscopic sphincterotomy versus endoscopic papillary balloon dilation: a propensity score-based cohort analysis. *J Gastroenterol*, 2013, 48(9):1090-1096.
- 5 Suzuki Y, Mori T, Yokoyama M, et al. Hepatolithiasis: analysis of Japanese nationwide surveys over a period of 40 years. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2014, 21(9):617-622.
- 6 林宇风,凌晓峰.肝内胆管结石病治疗中 Oddi 括约肌功能的存废争议. *中国微创外科杂志*, 2016, 16(10):931-935.
- 7 Kawai K, Nakajima M, Kimoto K, et al. Endoscopic sphincterotomy of the ampulla of Vater and removal of common duct stones. *Am J Gastroenterol*, 1975, 64(1):34-43.
- 8 Barreda CL, Targarona MJ, Marcos EJ, et al. Knowing an infrequent complication of endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Rev Gastroenterol Peru*, 2017, 37(1):39-46.
- 9 Lin WC, Lin HH, Hung CY, et al. Clinical endoscopic management and outcome of post-endoscopic sphincterotomy bleeding. *PLoS One*, 2017, 12(5):e177449.
- 10 Minami A, Nakatsu T, Uchida N, et al. Papillary dilation vs sphincterotomy in endoscopic removal of bile duct stones. A randomized trial with manometric function. *Dig Dis Sci*, 1995, 40(12):2550-2554.
- 11 Bergman JJ, van Berkel AM, Groen AK, et al. Biliary manometry, bacterial characteristics, bile composition, and histologic changes fifteen to seventeen years after endoscopic sphincterotomy. *Gastrointest Endosc*, 1997, 45(5):400-405.
- 12 Staritz M, Ewe K, Meyer ZBK. Investigation of the sphincter of Oddi before, immediately after and six weeks after endoscopic papillotomy. *Endoscopy*, 1986, 18(1):14-16.
- 13 Sugiyama M, Atomi Y. Risk factors predictive of late complications after endoscopic sphincterotomy for bile duct stones: long-term (more than 10 years) follow-up study. *Am J Gastroenterol*, 2002, 97(11):2763-2767.
- 14 Fujimoto T, Tsuyuguchi T, Sakai Y, et al. Long-term outcome of endoscopic papillotomy for choledocholithiasis with cholecystolithiasis. *Dig Endosc*, 2010, 22(2):95-100.
- 15 Sand J, Airo I, Hiltunen KM, et al. Changes in biliary bacteria after endoscopic cholangiography and sphincterotomy. *Am Surg*, 1992, 58(5):324-328.
- 16 Kim HJ, Kim JS, Joo MK, et al. Hepatolithiasis and intrahepatic cholangiocarcinoma: A review. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(48):13418-13431.
- 17 Langerth A, Brandt L, Ekblom A, et al. Late Complications following endoscopic sphincterotomy for choledocholithiasis: a Swedish population-based study. *Diagn Ther Endosc*, 2014, 2014:745790.
- 18 曾建平,董家鸿. Oddi 括约肌:从切开到修复. *临床肝胆病杂志*, 2017, 33(2):209-212.
- 19 吴硕东,范莹. Oddi 括约肌功能研究的现状与临床意义. *外科理论与实践*, 2011, 16(4):344-347.
- 20 Tazuma S, Nakanuma Y. Clinical features of hepatolithiasis: analyses of multicenter-based surveys in Japan. *Lipids Health Dis*, 2015, 14:129.

- 21 Kayhan B, Akdogan M, Parlak E, et al. Hepatolithiasis: a Turkey experience. *Turk J Gastroenterol*, 2007, 18(1): 28 – 32.
- 22 Takezawa M, Kida Y, Kida M, et al. Influence of endoscopic papillary balloon dilation and endoscopic sphincterotomy on sphincter of oddi function: a randomized controlled trial. *Endoscopy*, 2004, 36(7): 631 – 637.
- 23 Cheon YK, Cho YD, Moon JH, et al. Evaluation of long-term results and recurrent factors after operative and nonoperative treatment for hepatolithiasis. *Surgery*, 2009, 146(5): 843 – 853.
- 24 Hwang JH, Yoon YB, Kim YT, et al. Risk factors for recurrent cholangitis after initial hepatolithiasis treatment. *J Clin Gastroenterol*, 2004, 38(4): 364 – 367.
- 25 Tan J, Tan Y, Chen F, et al. Endoscopic or laparoscopic approach for hepatolithiasis in the era of endoscopy in China. *Surg Endosc*, 2015, 29(1): 154 – 162.
- 26 Ling X, Xu Z, Wang L, et al. Is Oddi sphincterotomy an indication for hepatolithiasis? *Surg Endosc*, 2009, 23(10): 2268 – 2272.
- 27 Davids PH, Tanka AK, Rauws EA, et al. Benign biliary strictures. Surgery or endoscopy? *Ann Surg*, 1993, 217(3): 237 – 243.
- 28 Vergara S, Lopez AR, Montalva OE, et al. Hepatolithiasis simulating a cholangiocarcinoma. *Cir Esp*, 2013, 91(8): 535 – 537.
- 29 Joo I, Lee JM. Imaging bile duct tumors: pathologic concepts, classification, and early tumor detection. *Abdom Imaging*, 2013, 38(6): 1334 – 1350.
- 30 Zhu QD, Zhou MT, Zhou QQ, et al. Diagnosis and surgical treatment of intrahepatic hepatolithiasis combined with cholangiocarcinoma. *World J Surg*, 2014, 38(8): 2097 – 2104.
- 31 Suzuki Y, Mori T, Abe N, et al. Predictive factors for cholangiocarcinoma associated with hepatolithiasis determined on the basis of Japanese multicenter study. *Hepatol Res*, 2012, 42(2): 166 – 170.
- 32 Tian J, Li JW, Chen J, et al. Laparoscopic hepatectomy with bile duct exploration for the treatment of hepatolithiasis: an experience of 116 cases. *Dig Liver Dis*, 2013, 45(6): 493 – 498.
- 33 杨玉龙, 冯秋实, 张宝善. 胆道内镜微创治疗肝内外胆管结石的几点思考. *肝胆胰外科杂志*, 2011, 23(1): 80 – 83.
- 34 张宗明, 田祖豪, 苑海明, 等. 肝内外胆管结石的微创治疗策略. *世界华人消化杂志*, 2016, 24(26): 3757 – 3763.
- 35 Huang MH, Chen CH, Yang JC, et al. Long-term outcome of percutaneous transhepatic cholangioscopic lithotomy for hepatolithiasis. *Am J Gastroenterol*, 2003, 98(12): 2655 – 2662.
- 36 杨 晶, 张筱凤. 体外冲击波碎石联合 ERCP 治疗肝内胆管结石. *中华消化内镜杂志*, 2014, 31(5): 278 – 280.

(收稿日期: 2017-04-20)

(修回日期: 2017-06-24)

(责任编辑: 李贺琼)