

肝内胆管结石罹患胆管癌的预后因素分析*

杨亚兵 王玲 曹迁 凌晓锋** 徐智 王立新 侯纯升 王港 崔龙

(北京大学第三医院普通外科,北京 100191)

【摘要】 目的 探讨肝内胆管结石罹患胆管癌的预后因素。方法 回顾分析我院 2006 年 1 月~2017 年 2 月肝内胆管结石中 26 例罹患胆管癌(病例组)和 386 例非胆管癌(对照组)的临床资料,采用单因素和 logistic 回归模型多因素分析肝内胆管结石罹患胆管癌的预后因素。结果 单因素分析结果显示,肝脓肿、肝硬化、门静脉高压、病肝切除、胆管狭窄矫正、结石完全清除 2 组差异有显著性($P < 0.05$)。病例组胆管狭窄发生率 57.7% (15/26),高于对照组 38.3% (148/386),但差异无统计学意义($\chi^2 = 3.815, P = 0.051$)。logistic 回归模型多因素分析显示肝硬化($OR = 4.873, 95\% CI: 1.310 \sim 18.126, P = 0.018$)、结石残留($OR = 27.579, 95\% CI: 6.275 \sim 121.214, P = 0.000$)为肝内胆管结石罹患胆管癌的独立预后因素,胆管狭窄矫正($OR = 0.018, 95\% CI: 0.092 \sim 0.564, P = 0.000$)为独立保护因素。结论 在治疗肝内胆管结石的过程中,要做到早发现早治疗,及时控制感染,积极地进行手术,预防肝脓肿、肝硬化及门静脉高压的发生,同时尽可能彻底清除结石,纠正胆管狭窄,切除病肝。

【关键词】 肝内胆管结石; 胆管癌; 预后因素

文献标识:A 文章编号:1009-6604(2018)05-0385-05

doi:10.3969/j.issn.1009-6604.2018.05.001

Prognostic Factors of Hepatolithiasis With Cholangiocarcinoma Yang Yabing, Wang Ling, Cao Qian, et al. Department of General Surgery, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China

Corresponding author: Ling Xiaofeng, E-mail: xiaofengling2005@126.com

【Abstract】 **Objective** To analyze the prognostic factors of hepatolithiasis with cholangiocarcinoma. **Methods** Clinical data of hepatolithiasis with (case group, $n = 26$) and without (control group, $n = 386$) cholangiocarcinoma in our hospital from January 2006 to February 2017 were reviewed. Univariate analysis and logistic regression analysis were applied to analyze the prognostic factors of hepatolithiasis with cholangiocarcinoma. **Results** Univariate analysis showed that there were significant differences between the two group in hepatic abscess, liver cirrhosis, portal hypertension, morbid hepatectomy, clearance of stones, and correction of biliary stricture ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of biliary stricture between the two groups [the case group: 55.7% (15/26) vs. the control group: 38.3% (148/386), $\chi^2 = 3.815, P = 0.051$]. Logistic regression analysis illustrated that liver cirrhosis ($OR = 4.873, 95\% CI: 1.310 - 18.126, P = 0.018$) and residual stones ($OR = 27.579, 95\% CI: 6.275 - 121.214, P = 0.000$) were independent prognostic factors. The biliary stricture correction ($OR = 0.018, 95\% CI: 0.092 - 0.564, P = 0.000$) was an independent protective factor. **Conclusions** For the hepatolithiasis management, every effort should be made to achieve early detection and treatment, which could prevent liver abscess, liver cirrhosis and portal hypertension. Clearance of stones, correction of stenosis, and morbid hepatectomy should be applied during the operation.

【Key Words】 Hepatolithiasis; Cholangiocarcinoma; Prognostic factors

肝内胆管结石作为一种胆结石的特殊类型,在西方国家较为少见,患病率只有 0.6%~1.3%。在东亚和东南亚的一些国家,如中国、日本、韩国,肝内胆管结石则是一种常见病,患病率为 2%~25%,

5%~13%的肝内胆管结石患者合并胆管癌^[1]。我国是肝内胆管结石的高发区,近年来,随着人们生活习惯的改变,环境污染的加剧,肝内胆管结石患者罹患胆管癌的相关报道逐渐增多。肝内胆管结石罹患

* 基金项目:北京市自然科学基金资助(7172233)

** 通讯作者, E-mail: xiaofengling2005@126.com

胆管癌病情复杂,病因不明确,症状体征不典型,在影像学上极易与肝脓肿等良性病变混淆,造成术前诊断困难,手术切除率低,预后差。本文总结我院 2006 年 1 月~2017 年 2 月 26 例肝内胆管结石罹患胆管癌(病例组)和 386 例非胆管癌(对照组)的临床资料,筛选出肝内胆管结石罹患胆管癌的预后因素,以期指导临床对肝内胆管结石的治疗及预防胆管癌的发生。

1 临床资料与方法

1.1 一般资料

采用回顾性病例-对照研究,筛选我院 2006 年 1 月~2017 年 2 月收治的肝内胆管结石合并胆管癌 27 例,纳入病例组 26 例,纳入标准:①影像学检查或术中探查明确发现存在肝内胆管结石;②病理结果证实为胆管癌或符合胆管癌临床表现,影像学检查发现肝胆系统占位及淋巴结转移。排除标准:①先天性胆道畸形;②继发于胆管癌的肝内胆管结石。选取同期我院收治的通过影像学检查或术中探查明确发现存在肝内胆管结石 462 例,排除合并先天性胆道畸形、肝外胆管来源的肝内胆管结石、胆道损伤导致的肝内胆管结石及肝胆系统可疑合并恶性肿瘤的病人,最终筛选出 386 例纳入对照组。

1.2 方法

采集纳入病例的一般情况,即性别、年龄、久居住地、居民类型、吸烟饮酒情况;肝内胆管结石发现时间、是否发生胆管炎、胆道蛔虫、乙肝、糖尿病及恶性肿瘤家族史等;根据术前影像学检查明确是否继发胆管狭窄(MRCP、CT 重建见肝内胆管管腔细线状或消失,上方胆管直径 > 5 mm^[2])、肝纤维化(CT

见肝包膜增厚,肝实质回声不均匀增强或 CT 值增高^[3])、肝萎缩(CT 或 MRCP 提示肝内胆管结石堵塞胆管,上方胆管闭塞,肝组织缩小变形^[4])、肝脓肿(CT 平扫见肝内低密度块影,周围不同密度的环形带,CT 增强有环状强化^[2])、肝硬化(CT 提示肝脏体积缩小,肝表面轮廓不规则或呈结节状,肝裂增宽和肝门区扩大^[5])、门静脉高压(CT 见脾大,脾静脉和门静脉增粗,食管-胃底静脉曲张^[5])等;根据胆道手术情况明确结石是否取净、狭窄是否矫正,病肝是否切除、是否行 Oddi 括约肌切开或胆肠吻合等。

1.3 统计学处理

采用 SPSS20.0 统计软件进行统计分析。单因素分析采用 χ^2 检验、Mann-Whitney *U* 检验。logistic 回归模型多因素分析肝内胆管结石罹患胆管癌的独立预后因素。 $P < 0.05$ 为有统计学差异。

2 结果

单因素分析表明 2 组性别、年龄、久居地、居民类型、吸烟、饮酒、糖尿病、乙肝、胆道蛔虫病、恶性肿瘤家族史、病程、胆管炎、胆管狭窄、肝萎缩、肝纤维化、Oddi 括约肌的完整 2 组差异无显著性($P > 0.05$)。肝脓肿、肝硬化、门静脉高压、病肝切除、胆管狭窄矫正、结石完全清除 2 组差异有显著性($P < 0.05$)。病例组胆管狭窄发生率 57.7% (15/26),高于对照组 38.3% (148/386),但差异无统计学意义($P = 0.051$)。见表 1。

logistic 回归模型对单因素分析中有统计学差异的因素进行多因素分析,结果显示肝硬化、结石残留为肝内胆管结石患者罹患胆管癌的独立预后因素,胆管狭窄矫正为其独立保护因素(表 2)。

表 1 肝内胆管结石患者罹患胆管癌的单因素分析

因素	病例组 (n = 26)	对照组 (n = 386)	χ^2 (Z) 值	P 值
性别			$\chi^2 = 0.078$	0.780
男	10	138		
女	16	248		
中位年龄(岁)	57.5 (43 ~ 83)	58.0 (18 ~ 88)	$Z = -0.946$	0.344
久居地			$\chi^2 = 0.933$	0.334
北方	19	319		
南方	7	67		
居民类型			$\chi^2 = 1.539$	0.215
城镇居民	17	204		
农村居民	9	182		
吸烟			$\chi^2 = 0.792$	0.373
是	7	69		
否	19	317		

续表

因素	病例组 (n = 26)	对照组 (n = 386)	χ^2 (Z) 值	P 值
饮酒			$\chi^2 = 0.065$	0.799
是	4	45		
否	22	341		
糖尿病			$\chi^2 = 1.580$	0.209
是	3	16		
否	23	370		
乙肝			$\chi^2 = 2.831$	0.092
是	16	172		
否	10	214		
胆道蛔虫病			$\chi^2 = 0.000$	1.000
是	4	65		
否	22	321		
恶性肿瘤家族史				0.369 *
是	1	6		
否	25	380		
中位病程(月)	54 (0.9 ~ 111.0)	43.5 (17.8 ~ 120.0)	Z = -0.724	0.469
胆管炎			$\chi^2 = 0.661$	0.416
是	15	253		
否	11	133		
肝脓肿			$\chi^2 = 13.398$	0.000
有	5	11		
无	21	375		
胆管狭窄			$\chi^2 = 3.815$	0.051
是	15	148		
否	11	238		
肝萎缩			$\chi^2 = 0.113$	0.737
是	8	107		
否	18	279		
肝纤维化			$\chi^2 = 0.341$	0.559
是	6	64		
否	20	322		
肝硬化			$\chi^2 = 5.241$	0.022
是	5	22		
否	21	364		
门静脉高压				0.007 *
是	3	4		
否	23	382		
Oddi 括约肌完整			$\chi^2 = 0.176$	0.675
是	7	90		
否	19	296		
病肝切除			$\chi^2 = 10.871$	0.001
是	3	172		
否	23	214		
胆管狭窄矫正			$\chi^2 = 20.673$	0.000
是	12	324		
否	14	62		
结石完全清除			$\chi^2 = 48.598$	0.000
是	2	282		
否	24	104		

* Fisher 精确检验

表 2 肝内胆管结石患者罹患胆管癌风险的 logistic 回归分析

因素	β 值	S. E.	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI
肝硬化	1.584	0.670	5.584	0.018	4.873	1.310 ~ 18.126
结石残留	3.317	0.755	19.283	0.000	27.579	6.275 ~ 121.214
胆管狭窄矫正	-4.042	0.773	27.347	0.000	0.018	0.092 ~ 0.564

3 讨论

近年来,随着生活习惯的改变以及环境污染的加剧,肝内胆管结石罹患胆管癌的患病率逐渐增高^[6]。全球肝内胆管结石罹患胆管癌患者中,我国占 3.6% ~ 10.0%^[7],因此,此类患者并不少见,是目前肝胆外科的研究热点^[8],但胆管癌早期诊断困难。国外文献报道术前诊断率为 67.5%^[9],国内文献报道术前诊断率为 59.4%^[10],本研究术前诊断率为 57.1% (12/21),与文献报道大致相当。肝内胆管结石罹患胆管癌缺乏特异性的临床表现,本身表现出来的症状又极易被结石、胆管炎或胆道术后的相关症状所掩盖^[11-13],而肝内胆管结石患者又是胆管癌的高危人群。如何预防及尽早发现肝内胆管结石发展为胆管癌成为肝胆外科医师十分关注的问题。研究表明,其中肝硬化、结石残留为肝内胆管结石罹患胆管癌的独立预后因素。肝内胆管结石继发胆管癌的机制并不十分明确。肝内胆管结石的主要病理表现为肝内胆管的胆汁淤积及慢性炎症,长期的胆汁淤积及慢性炎症导致的肝细胞的坏死与假小叶的再生,引起肝硬化及门静脉高压。肝硬化是肝内胆管癌的危险因素($OR = 22.92, 95\% CI: 18.24 \sim 28.79$)^[14]。慢性炎症引起的自由基及各种细胞因子的释放、上皮细胞的增生也可引起恶性肿瘤的发生^[15]。因此,对肝内胆管结石患者的治疗,应做到早期干预,尽早进行手术。杨晨等^[16]证明早期手术取石是肝内胆管结石合并肝内胆管癌的保护因素,早期干预不仅仅能缓解病人的症状,预防胆管炎复发,而且能预防长期的胆汁淤积及慢性炎症造成的肝脓肿、肝硬化及门静脉高压,从而降低胆管癌的风险。同时,为降低其今后罹患胆管癌的风险,应彻底清除结石,切除病肝,纠正狭窄。主要的措施为术中在胆道镜及超声辅助下应用取石网篮进行取石,对于合并胆管狭窄的患者,肝门部一二级胆管狭窄的处理常采用切开狭窄环,取净上游的结石,胆管成形。对于三级以上的胆管结石及狭窄,往往需要联合肝切除术。术后也需对患者行胆道造影检查,如果胆道造影发现结石残留,应进一步行胆道镜取石术。术后肝内胆管难取性结石,胆道镜下钬激光碎石是一种安全、有效的方法^[17]。术后结石复发或再发狭窄的患者,也应积极进行手术治疗以预防癌变。

2 组胆管狭窄的差异接近于统计学意义($P = 0.051$),为可疑预后因素,还需要进一步深入的研究来明确。国外研究显示乙肝病毒感染是肝内胆管

癌发生的危险因素^[14],但本研究未发现合并乙肝会增加胆管癌的风险,近年来,也有学者提出乙肝感染相关性肝内胆管癌与 HBV 阴性肝内胆管癌的肿瘤生物学特性不同^[18]。在肝内胆管结石治疗过程中,Oddi 括约肌的破坏对患者预后的影响也存在争议,有观点认为 Oddi 括约肌的破坏,如行胆肠吻合术或 EST 可能导致肠内容物或胰液反流,胆道反复感染,长期的慢性炎症反应可诱发胆管黏膜上皮不典型增生,最终有发生癌变的可能,但也有观点认为胆肠吻合术可使残留结石从胆肠吻合口排出,只要胆肠吻合口无狭窄,残余、复发结石就能通过吻合口无阻碍地进入肠襻,排出体外,能达到“矫正狭窄,通畅引流”的目的^[19]。本研究结果未显示 Oddi 括约肌的完整性与肝内胆管结石罹患胆管癌有明显相关,在肝内胆管结石治疗过程中,必要时可以行胆肠吻合术及 EST,但要严格把握适应证,能够保留胆道生理通道与括约肌功能时,要努力保留有功能的 Oddi 括约肌。

总之,在肝内胆管结石患者的治疗上,肝胆外科医师要注意进行彻底的结石清除,病肝切除,矫正胆管狭窄,彻底消除结石和炎症对胆管上皮的刺激,解除胆道梗阻,铲除胆管癌变的“沃土”,即做到“祛除病灶、取净结石、矫正狭窄、通畅引流”,而且应积极进行随访及复查,及时发现术后残留或复发的结石、狭窄,积极再次进行手术解决问题,这样才能有效预防肝内胆管结石患者罹患胆管癌。

参考文献

- Kim HJ, Kim JS, Joo MK, et al. Hepatolithiasis and intrahepatic cholangiocarcinoma: A review. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(48):13418-13431.
- 吴恩惠,主编. 医学影像诊断学. 第 6 版. 北京:人民卫生出版社, 2001. 154-183.
- Lu LG, Zeng MD, Wan MB, et al. Grading and staging of hepatic fibrosis, and its relationship with noninvasive diagnostic parameters. *World J Gastroenterol*, 2003, 9(11):2574-2578.
- 黄志强,主编. 黄志强胆道外科. 第 1 版. 济南:山东科学技术出版社, 1999. 650-653.
- 田丽艳,陆伦根. 肝纤维化影像学诊断研究进展. *国际消化病杂志*, 2013, 33(5):292-294.
- Zhu B, Wang Y, Gong K, et al. Comparison of emergent versus elective laparoscopic common bile duct exploration for patients with or without non severe acute cholangitis complicated with common bile duct stones. *J Surg Res*, 2014, 187(1):72-76.
- 袁波,廖锦岐,程玉. 肝内胆管结石肝部分切除疗效临床分析. *国际医药卫生导报*, 2011, 17(10):1176.
- 蔡育志. 肝胆管结石并肝胆管癌 24 例诊断与治疗分析. *中国医药指南*, 2012, 10(6):178-179.

(上接第 388 页)

- 9 Kim YT, Byun JS, Kim J, et al. Factors predicting concurrent cholangiocarcinomas associated with hepatolithiasis. *Hepatogastroenterology*,2003,50(49):8-12.
- 10 姜立,陈孝平.肝内胆管结石合并肝胆管癌 32 例诊治分析. *中国实用外科杂志*,2009,29(6):499-501.
- 11 Ono S, Maeda K, Baba K, et al. The efficacy of double-balloon enteroscopy for intrahepatic bile duct stones after Roux-en-Y hepaticojejunostomy for choledochal cysts. *Pediatr Surg Int*,2013,29(11):1103-1107.
- 12 Kim CW, Chang JH, Lim YS, et al. Initial large diameter of common bile duct is associated with long term dilatation of bile duct after endoscopic extraction of stones. *J Dig Dis*,2014,15(1):35-41.
- 13 徐匹夫,余后火.腹腔镜胆总管切开胆道镜取石 T 管引流术与开腹手术治疗结石效果比较. *现代仪器与医疗*,2014,20(3):100-102.
- 14 Palmer WC, Patel T. Are common factors involved in the pathogenesis of primary liver cancers? A meta-analysis of risk factors for intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol*,2012,57(1):69-76.
- 15 Dobrovolskaia MA, Kozlov SV. Inflammation and cancer: when NF-kappa B amalgamates the perilous partnership. *Curr Cancer Drug Targets*,2005,5(5):325-344.
- 16 杨晨,张捷,林圯昕,等.肝内胆管结石合并肝内胆管癌发病危险因素及预测指标分析. *四川大学学报(医学版)*,2014,45(4):628-632.
- 17 周东海,刘京山,赵期康.胆道镜联合钬激光碎石治疗术后难取性肝内胆管结石. *中国微创外科杂志*,2013,13(3):231-232.
- 18 Liu ZY, Zhou YM, Shi LH, et al. Risk factors of intrahepatic cholangiocarcinoma in patients with hepatolithiasis: a case-control study. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*,2011,10(6):626-631.
- 19 林宇凤,凌晓锋.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.

(收稿日期:2018-01-26)

(修回日期:2018-02-28)

(责任编辑:李贺琼)