

肝移植后胆道铸型综合征研究进展

刘垚¹, 蒋力², 穆毅², 毛羽² (1. 北京协和医学院研究生院, 北京 100730; 2. 首都医科大学传染病学研究所 北京地坛医院 外科, 北京 100015)

胆道铸型(biliary cast, BC)最初由美国Waldram医生于1975年提出,特指在肝内外胆道内形成的坚硬、黑色、胆道树样铸型物质(图1)^[1]。由胆道铸型引起的胆道系统梗阻和胆管炎等导致的一系列症候群,称为胆道铸型综合征(biliary cast syndrome, BCS),发生率为4%~18%^[2]。BCS主要见于肝移植患者,往往导致移植物无功能及再次移植,是肝移植术后严重并发症之一,严重影响患者长期预后^[1,2]。



图1 胆道内铸型物质

1 危险因素

BCS并非单一致病因素所致,目前发现导致胆道铸型的因素有肝脏缺血、胆道损伤、胆道留置物(术后T管引流等)、排斥反应、缺血再灌注损伤、移植术式、ABO血型不符、新肝胆道残留胆汁等^[1-6]。由于尚无相关致病因素导致BCS动物模型的建立,目前只能认为上述因素为发病的危

险因素。

1.1 肝脏缺血 肝脏缺血可能是胆道铸型形成的主要原因。王科等^[3]研究了肝动脉狭窄/栓塞、低血压、热缺血时间过长这3个对肝脏灌注有影响的因素,结果发现在发生胆道铸型的患者中,这些缺血事件的发生率明显高于对照组。Gor等^[4]对355例肝移植患者回顾分析发现胆道铸型组与非铸型组相比,热缺血时间分别为48分钟和40分钟,铸型组热缺血时间较长。加利福尼亚大学对3000例原位肝移植患者研究发现,理想的热缺血时间为45分钟以内。热缺血时间延长至46~54分钟,病死率明显增加^[5]。

冷缺血时间过长一直被认为是导致铸型形成的重要因素之一。Sanchez等^[6]研究发现,保存于UW液<11.5小时组和Euro Collins液<6.5小时组与保存于UW液>11.5小时组和Euro Collins>6.5小时组相比,冷缺血时间短,肝移植术后缺血型胆道损伤发生率明显降低(分别为2%、2%及35%、24%)。Li等^[7]用UW液灌注和保存供肝,若冷保存时间超过13小时则缺血型胆道损伤发生率高达52%,缩短冷保存时间(<9小时)后缺血型胆道损伤的发生率明显下降。但也有个别研究资料表明供肝冷保存时间与胆道铸型的发生无显著因果关系。王科等^[3]对112例肝移植受体研究发现,移植后铸型组与非铸型组相比,平均冷缺血时间分别为520分钟和468分钟,两组无明显差别。

1.2 胆管损伤 正常胆道血供由肝固有动脉和胃十二指肠动脉分支组成的血管网供应,少数变异情况下副肝右动脉(肠系膜上动脉发出)和(或)副肝左动脉(胃左动脉发出)也参与其中。而新肝的胆道血供仅由肝固有动脉提供,肝

基金项目:北京市科委首都特色临床医学技术发展项目(Z0005190043111)

通讯作者:毛羽 Email: 13801059895@139.com

固有动脉一旦出现痉挛、狭窄或栓塞等情况即会影响胆道系统血供而出现缺血性损伤甚至坏死。美国宾夕法尼亚大学医院统计的资料显示,70%的BCS与缺血因素直接相关。可见移植肝胆道耐受缺血的能力差,胆道血管网代偿能力有限。受损的胆道系统易于出现狭窄/梗阻现象。而胆道梗阻/狭窄是铸型产生的重要因素之一。受损的胆道影响胆汁流体力学,导致胆汁淤积,利于成石物质的结晶与沉积。有研究发现胆道铸型和胆道狭窄有着密切关系^[3,4]。

1.3 “毒性胆汁”作用 新近的一项临床研究表明,移植肝早期生成的缺乏磷脂的“毒性胆汁”可直接损伤胆管上皮细胞,这也可能与肝移植早期非缺血性胆道损伤的发生有关^[8,9]。另外,对胆道铸型物质进行化学分析发现BC是以胶原纤维为支架,充填大量的胆红素结晶(10%~50%)、胆汁酸(10%~15%)和(或)胆固醇(5%~10%)^[2,5,10]。胶原纤维是组织修复、瘢痕增生和血栓机化的成分。其出现在BC中提示铸型形成过程可能是毒性胆汁刺激胆道上皮,炎性渗出(纤维蛋白)增加,凝固后成纤维母细胞长入,形成胶原纤维。国内学者^[11]发现BC中含有纤维蛋白、成纤维细胞和血管成分,也初步证明了这一推论。

1.4 供肝灌注方式 Pirenne等^[12]采用低黏性的Marshall液取代高黏性的UW液灌注肝脏,术后BCS发生率显著降低,他们认为肝移植术后胆道狭窄是由于取供肝时高黏性的保存液不能彻底灌注胆道周围微血管床所致。Li等^[7]大宗临床病例资料也支持上述观点。Moench等^[13]也认为胆道毛细血管床的灌注不充分是发生BCS的主要原因,该小组采用动脉加压灌注的方式进行供肝灌注,其受体的BCS发生率明显低于对照组。

1.5 缺血再灌注损伤 缺血再灌注后,自由基对肝细胞或胆道上皮细胞损伤是非特异性的,由于胆道上皮细胞内谷胱甘肽基础水平较低,自由基对其毒性作用比肝细胞强2.5倍。

1.6 其他因素 以往有文献报道,移植后胆道铸型与免疫排斥药物、CMV病毒感染、胆道T管引流、急性或慢性排斥反应有一定关系^[6,7]。目前随

着移植技术改进,这些因素逐渐弱化。Gor等研究发现BCS与移植后住院时间、免疫抑制药物、排斥反应无明显相关性^[3,4]。至于ABO血型不符导致体液性免疫排斥反应,继而导致胆道上皮细胞损伤非常少见,一般发生于抢救暴发性肝功能衰竭患者而施行的抢救性手术。

另外,活体肝脏移植目前尚处于起步阶段,尸肝仍是肝移植供体主要来源,尸肝的应用也是导致胆道铸型的潜在因素之一^[14]。最近,霍普金斯大学的一项研究表明,在以尸肝为供体的移植受者中,约35%发生胆道铸型和近端非解剖性胆道狭窄^[15]。

2 临床表现和诊断

BCS一般多发生在肝移植术后早期,以12个月内多见。国外报道^[3,4]BCS的平均确诊时间为移植后64天,最短为11天,最长为395天^[4,11]。BCS患者的临床表现多种多样,缺乏特异性,主要症状为黄疸、发热、右上腹疼痛、胆汁引流量减少等。部分严重的患者可能会出现胆道感染,移植肝无功能,甚至死亡。也有部分单纯BC存在,未引起梗阻、不伴有胆道上皮坏死的BCS患者无任何临床症状。几乎所有BCS患者都有肝功能异常表现,主要为胆源性酶谱和胆红素升高^[8]。如行胆汁培养,病原微生物多为阳性,以大肠埃希菌为常见。

胆道造影是诊断肝移植术后胆道并发症最直接、最可靠的方法,是诊断包括BCS在内的肝移植术后胆道并发症的“金标准”^[16,17],其主要表现为胆道充盈缺损(图2)。经胆道引流、PTC和ERCP等是临床常用胆道造影方法,但PTC对移植肝有一定创伤,故很少采用。目前,无创性核磁共振胆胰管成像(MRCP)在BCS的诊断价值也日益受到重视。曾有人报道MRCP在诊断胆道并发症(包括BCS)的敏感性为93%,特异性为92%,结果与ERCP一致^[15-17]。但MRCP可能仅表现为某段肝内胆管扩张,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内狭窄的敏感性低。所以,联合应用胆道造影术和MRCP,可提高诊断准确率。

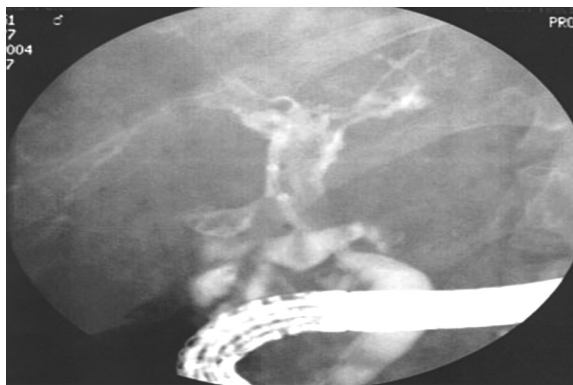


图 2 ERCP造影显示胆总管扩张,肝内胆道充盈缺损

3 治疗

关于BCS的治疗,多个移植中心的经验不一。传统方法为外科手术,由于许多患者耐受力差,而内窥镜和放射介入治疗被认为是肝移植术后胆道铸型的一线治疗方法。治疗BCS的核心内容主要包括取出胆道铸型、解除梗阻、引流胆汁、治疗随后的非吻合口狭窄。目前认为约25%~70%的BCS都可以通过内窥镜或放射介入治疗得到解决。其治疗手段包括经ERCP或PTC胆管球囊或网篮取出BC等。文献报道^[11,18,19]有65%患者通过ERCP而治愈,经研究认为胆道铸型综合征的首选治疗方法是内窥镜,在接受了多次内窥镜治疗失败的患者可以考虑外科手术。

对尚留有T管的移植患者,经T管窦道纤维胆道镜网筛套取BC是较好的方法。纤维胆道镜治疗,途径短,便于操作,可观察BC是否取净和胆道上皮的受损情况,具有可反复多次操作,不易诱发急性胰腺炎等优点^[20,21]。

总之,肝移植术后BCS有着不同于非移植肝胆道病的临床病理特点,在治疗上也是有别于传统胆道外科治疗方针的特殊难题。原则上应根据发病时间、病变类型、胆管树受累范围和严重程度、肝功能损害程度以及患者全身情况来选择合适的治疗策略和方法。

4 展望

目前,肝移植术后BCS已成为影响肝移植患者生活质量的重要因素,但我们对BCS的认识仍相当粗浅,临床诊断和防治中尚有许多问题亟待解决。在阐明肝移植术后BCS发病原因及发生机

制的基础上制定合理的防治策略,是目前肝移植领域内最具挑战性的难题之一。

若将胆管系统视为一个人体“器官”,其具有独特的细胞群体、血液循环和神经支配,在人体内完成特定功能,并非仅仅是胆汁排泄的管道。若以构建动物胆道铸型模型为基础,从动物胆道铸型的成因、发生、发展等方面进行深入的系统研究,可望为阐明人肝移植术后BCS的发生机制和防治开辟新的途径。

参考文献

- [1] Waldram R, Williams R, Calne RY. Bile composition and bile cast formation after transplantation of the liver in man[J]. *Transplantation*,1975,19:382-387.
- [2] Starzl TE, Putnam CW, Hansbrough JF, et al. Biliary complications after liver transplantation: with special reference to the biliary cast syndrome and techniques of secondary duct repair[J]. *Surgery*,1977,81:212-221.
- [3] 王科, 钱晓峰, 王平, 等. 肝移植术后胆道铸型的风险因素和治疗[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*,2010,30:77-79.
- [4] Gor NV, Levy RM, Ahn J, et al. Biliary cast syndrome following liver transplantation: Predictive factors and clinical outcomes[J]. *Liver Transpl*,2008,14:1466-1472.
- [5] Busuttill RW, Farmer DG, Yersiz H, et al. Analysis of long-term outcomes of 3200 liver transplantations over two decades: a single-center experience[J]. *Ann Surg*,2005,241:916-918.
- [6] Sanchez-Urdazpal L, Gores GJ, Ward EM, et al. Ischemic-type biliary complications after orthotopic liver transplantation[J]. *Hepatology*,1992,16:49-53.
- [7] Li S, Stratta RJ, Langnas AN, et al. Diffuse biliary tract injury after orthotopic liver transplantation[J]. *Am J Surg*,1992,164:536-540.
- [8] Parry SD, Muiesan P. Cholangiopathy and the biliary cast syndrome[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*,2003,15:341-343.
- [9] Canete JJ, Aidlen JT, Uknis ME, et al. Images of interest. Hepatobiliary and pancreatic: biliary cast syndrome[J]. *J Gastroenterol Hepatol*,2005,20:791.
- [10] Shah JN, Haigh WG, Lee SP, et al. Biliary casts after orthotopic liver transplantation: clinical factors, treatment, biochemical analysis[J]. *Am J Gastroenterol*,2003,98:1861-1867.
- [11] 赵青川, 窦科峰, 何勇, 等. 肝移植术后胆道铸型组织化学和超微结构观察[J]. *中华外科杂志*,2006,44:306-309.
- [12] Pirenne J, Van Gelder F, Coosemans W, et al. Type of donor aortic preservation solution and not cold ischemia time is a major determinant of biliary strictures after liver transplantation[J]. *Liver Transpl*,2001,7:540-545.
- [13] Moench C, Moench K, Lohse AW, et al. Prevention of ischemic-type biliary lesions by arterial back-table pressure perfusion[J]. *Liver Transpl*,2003,9:285-289.
- [14] Abt P, Crawford M, Desai N, et al. Liver transplantation from controlled non-heart-beating donors: an increased incidence of

- biliary complications[J]. Transplantation,2003,75:1659-1663.
- [15] Perkins JD. Risk factors for developing ischemic-type biliary lesions after liver transplantation[J]. Liver Transpl,2009,15:1882-1887.
- [16] 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.
- [17] Pfau PR, Kochman ML, Lewis JD, et al. Endoscopic management of postoperative biliary complications in orthotopic liver transplantation[J]. Gastrointest Endosc,2000,52:55-63.
- [18] Krawczyk M, Nyckowski P, Zieniewicz K, et al. Biliary complications following liver transplantation[J]. Transplant Proc,2000,32:1429-1431.
- [19] 黄志强, 黄晓强, 周宁新. 肝移植时代终末期胆病的治疗——回顾与反思[J]. 消化外科:2002,1:381-392.
- [20] Baron TH, Yates RM 3rd, Morgan DE, et al. Biliary cast syndrome: successful endoscopic treatment[J]. Gastrointest Endosc,2000,52:78-79.
- [21] Chan SC, Lo CM, Liu CL, et al. Resurgence of biliary cast syndrome[J]. Liver Transpl,2005,11:242-243.

收稿日期: 2010-01-03

• 消息 •

医学论文写作中的注意事项

论文的写作前言主要概述研究的背景、目的、研究思路、理论依据等。有些研究还说明该研究开始的具体时间。前言必须开门见山、简要、清楚,切忌套话、空话、牵涉面过宽、详述历史过程或复习文献过多等。不要涉及本研究中的数据或结论,不要与摘要雷同。未经检索,前言中不可写“国内外未曾报道”或“首次报道”等字样,也不可自我评价达到“xx水平”或“填补xx空白”等。前言通常不需要标题。论著文稿的前言一般不超过250字,比较短的论文可以只用小段文字起前言作用。

方法主要介绍对象(人或实验动物,包括对照组)的选择及其基本情况,以及研究所采用的方法及观察指标。常用标题有“材料与方法”、“对象与方法”、“资料与方法”等。

临床研究需交代病例和对照者的来源、选择标准及研究对象的年龄、性别和其他重要特征等,并注明参与研究者是否知情同意。临床随机对照组研究应交代干预方法的设计(随机方法)和所采用的盲法。实验研究需注明动物的名称、种系、等级、数量、来源、性别、年龄、体重、饲养条件和健康状况等。

个人创造的方法应详细说明“方法”的细节,以备他人重复。改进的方法详述改进之处,并以引用文献的方式给出原方法出处。原封不动使用他人方法,应以引用文献的方式给出方法的出处,无需展开描述。

药品、试剂应使用化学名,并注明剂量、单位、纯度、批号、生产单位和生产时间。仪器、设备应注明名称、型号、规格、生产单位、精密度或误差范围。无须描述其工作原理。

统计学处理项应说明统计分析方法及其选择依据。

结果的叙述应客观真实、简洁明了、重点突出、层次分明、合乎逻辑,不应与讨论内容混淆。若文稿设有图表,则正文不需重述其全数据,只需摘述其主要发现或数据。若使用文字描述,内容冗长繁锁不易读懂,则应改用图或表来表达数据,以收到一目了然的效果。应认真核对正文和图表的数据,达到准确、统一。统计学分析应交代统计方法、统计值,仅有P值不能体现重要的定量信息。

讨论应着重讨论研究中的新发现及从中得出的结论,包括发现的意义及其限度,以及对进一步研究的启示。若不能导出结论,也可以进行必要的讨论,提示建议、设想、改进的意见或待解决的问题。应将研究结果与其他有关的研究相联系,并将本研究的结论与目的相关联。不必重述已在前言和结果部分详述过的数据或资料。不要过多罗列文献。避免做不成熟的主观推断。讨论中一般不应设置图或表。

本刊编辑部