

DOI:10.3724/SP.J.1008.2013.00235

## 经内镜处理肝移植术后胆道并发症的策略和技巧

潘亚敏, 胡冰\*

第二军医大学东方肝胆外科医院内镜科, 上海 200438

**[摘要]** 肝移植技术已成为临床治疗终末期肝胆疾病的重要手段,但术后常发生胆道并发症,严重影响移植疗效。经内镜处理肝移植术后胆道并发症已成为临床一线的治疗手段,但操作较为困难且繁复。近年来我科采用内镜技术处理肝移植术后胆道并发症患者千余例次,取得一些有益的经验。本文回顾总结了肝移植术后各型胆道并发症的内镜治疗策略、处理方法和技巧,可为进一步指导临床实践并提高疗效提供参考。

**[关键词]** 内镜逆行胆胰管造影术;肝移植;胆道并发症;支架

**[中图分类号]** R 657.4 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2013)03-0235-05

### Endoscopic management of biliary complications following liver transplantation: strategies and skills

PAN Ya-min, HU Bing\*

Department of Endoscopy, Eastern Hepatobiliary Surgery Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200438, China

**[Abstract]** Liver transplantation (LT) has become an important treatment for end stage hepatobiliary disorders. However, biliary complications following LT are common and greatly hamper the clinical efficacy. Endoscopic therapy has been the first-line modality for these biliary problems, though technically difficult and complex. We have managed more than 1 000 cases of complications following LT via endoscopic approach. Here we summarized the therapeutic methods and strategies of our center, hoping to provide evidence for better clinical practice.

**[Key words]** endoscopic retrograde cholangiopancreatography; liver transplantation; biliary complications; stents

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2013, 34(3):235-239]

肝移植技术已成为临床处理终末期肝胆疾病的重要手段,尽管技术不断改进,胆道并发症仍是阿喀琉斯之踵(Achilles' heel),发生率达8%~35%<sup>[1-2]</sup>,成为影响移植疗效的重要因素之一。肝移植术后胆道并发症主要包括胆管狭窄、胆栓形成、胆漏等,会严重影响患者的生存质量甚至导致移植肝丢失和死亡。因此,及时、正确地处理各种胆道并发症具有重要的临床意义。目前,随着内镜技术的迅速发展,内镜逆行胆胰管造影(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)成为肝移植术后胆道并发症的一线诊治手段,而手术处理主要用于内镜治疗失败的病例。

肝移植患者是一个相对特殊的群体,长期使用免疫抑制药物加之胆管吻合处异物组织修复,往往还伴随着血供不佳和口径不匹配等因素,导致胆管

吻合口愈合较慢,局部薄弱。在处理肝移植胆道并发症时,应根据患者的具体情况进行规范化及个体化处理。近年来我科采用内镜技术处理肝移植术后胆道并发症患者千余例次,现根据实践经验,总结肝移植术后各类型胆道并发症的特点及内镜治疗策略、处理方法和技巧,以利于进一步指导临床实践,使广大患者从中获益。

#### 1 胆管吻合口狭窄的内镜处理

肝移植术后胆管吻合口狭窄(anastomotic stricture, AS)临床十分常见,其发生率为5%~15%<sup>[3-5]</sup>。原位尸肝移植(deceased donor liver transplantation, DDLT)吻合口多位于胆总管上段,AS常常伴有局部折叠、扭曲、成角,致使导丝很难越过狭窄。我们在实践中总结出“球囊导丝插入法”,即操作者

**[收稿日期]** 2013-01-23 **[接受日期]** 2013-02-28

**[基金项目]** 上海市科委基金(124119a4500, 114119a6600),上海市卫生局基金(XBR2011009)。Supported by Fund from Science and Technology Commission of Shanghai Municipality (124119a4500, 114119a6600) and Fund from Health Bureau of Shanghai Municipality (XBR2011009)。

**[作者简介]** 潘亚敏, 硕士, 主治医师。E-mail: panyamin2008@yahoo.cn

\* 通信作者(Corresponding author)。Tel: 021-81875221, E-mail: drhubing@yahoo.cn

下牵充气球囊纠正吻合口处的成角扭曲,助手同时插入超滑导丝,操作成功率明显提高。

内镜处理 AS 应遵循分阶段循序渐进的原则。肝移植术后初期(<1 个月)的狭窄或合并吻合口胆漏的患者,不可大力扩张 AS,否则可能加重胆漏甚至造成吻合口撕裂,可留置单根支架或鼻胆管引流;中期(1~3 个月)狭窄,一般仅作探条扩张,然后留置 1~2 根支架引流;后期(>3 个月)狭窄,如条件许可,应采用水囊充分扩张加多支架治疗。对于支架留置时间,建议支撑期至少 6 个月。我科对一组 AS 经规范化方案循序处理,应用水囊扩张加 3 根以上(>21Fr)塑料支架支撑超过 3 个月,狭窄消除率可

达 81%<sup>[6]</sup>。采用分期循序的处理原则,能降低内镜治疗的风险,提高治疗效果。

2008 年始我们原创性设计出带有回收线的全覆膜自膨式金属支架(fully-covered self-expanding metallic stent,FCSEMS),并用于处理 AS(图 1)。该支架完全扩张后口径可达 30Fr,持续有效支撑狭窄部;设计为 4 cm 短支架使支撑力更加集中,减少对周围正常胆管壁的刺激损伤;支架完全留置于胆管内,保留 Oddi 括约肌的屏障功能,减少发生反流性胆管炎的机会,这对于免疫抑制的肝移植患者十分重要。目前我们已应用这种新型 FCSEMS 治疗 AS 32 例,平均治疗周期 8.1 个月,总体狭窄消除率 94.1%<sup>[7]</sup>。

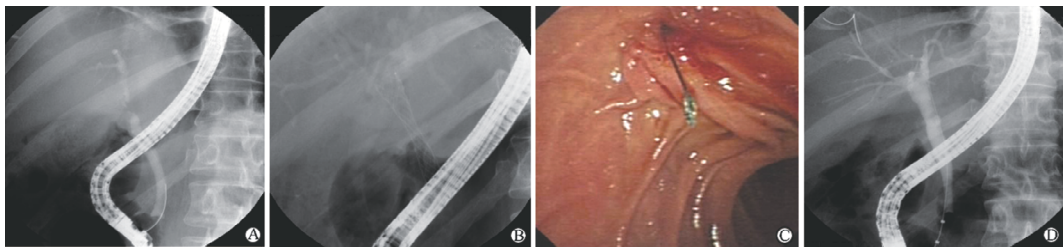


图 1 肝移植术后吻合口狭窄患者接受 FCSEMS 治疗

Fig 1 Patient with post-liver transplantation anastomotic stricture underwent FCSEMS placement

FCSEMS: Fully-covered self-expanding metallic stent. A: Cholangiography showed anastomotic stricture; B: FCSEMS was deployed crossing stricture segment; C: A metal retrieval lasso was left outside of duodenal papilla; D: When the stent was removed 8 months later, cholangiography showed complete resolution of biliary stricture

由于尸体供肝来源受限,活体肝移植(living donor liver transplantation, LDLT)近年来得到迅速发展和广泛应用。LDLT 术后 AS 的发生率高于 DDLT,达 20.8%~43%<sup>[8-11]</sup>。LDLT 多采用右肝管与自体肝外胆管相接,吻合口常锐利成角及扭曲,导丝通过狭窄更加困难,如果气囊加压造影仍不能显示肝内胆管,则导丝通过的可能性极小。即便导丝通过吻合口,导管也往往难以通过,可尝试用金属的螺旋扩张器(Soehendra 支架回收器)进行旋转扩张,有时可以奏效,然后再逐级扩张或用柱状气囊扩张,最后留置尽可能多的支架支撑狭窄段(图 2)。LDLT 吻合口以上是肝内胆管,分支多,不适合采用 FCSEMS 引流。

## 2 非吻合口胆管狭窄的内镜处理

非吻合口胆管狭窄的主要原因是局部缺血,大多数学者认为与冷保存-再灌注损伤、动脉血栓、感染、免疫排斥及药物等因素有关<sup>[12]</sup>。一项回顾性研究表明,在 749 例肝移植患者中非吻合口胆管狭窄发生率达 9.6%,原发性肝脏疾病、肝动脉血栓形成、

冷热缺血时间延长是其危险因素<sup>[13]</sup>。肝移植术后缺血性胆道病变(ischemia-type biliary lesion, IT-BL)是非外科技因素引起的主要胆道并发症,临床上表现为肝胆管感染、狭窄、梗阻、胆汁淤滞和移植肝功能障碍。ERCP 影像表现为肝外胆管通畅但肝门区及肝内胆管多发狭窄。这类患者的治疗十分困难,往往难以完全消除狭窄,远期效果较差。治疗的原则应首先解除缺血的病因,可通过溶栓、血管内扩张、放置血管支架等方法改善血液供应。其次尽早干预胆管的狭窄,由于受累的肝管较多,应首先处理主要分支及引流范围最大的肝管,多点位扩张并留置多根支架,尽可能多地保留肝内胆管分支,以改善移植肝的功能(图 3)。长期的胆管多发狭窄、纤维化改变会造成胆管硬化坏死,这种情况一旦发生是不可逆的,内镜治疗无效,再移植是唯一有效的治疗手段。

## 3 铸型胆栓综合征的内镜处理

铸型胆栓综合征(biliary cast syndrome, BCS)是肝移植术后特有的并发症类型,由 Starzl 等<sup>[14]</sup>于

1977年正式提出,是指肝移植术后在肝内外胆道内形成的胆道树样铸型坏死物充填于胆道,同时可伴有一处或多处非吻合口胆道上皮坏死或狭窄,并由此而导致系列临床症状,患者常表现为黄疸、发热、皮肤瘙痒、肝功能异常,如不及时治疗,可发展为移植肝失去功能<sup>[14]</sup>。铸型胆栓(biliary cast,BC)可能

由于胆管上皮炎性渗出的纤维蛋白沉积于胆道形成骨架,胆红素附着于此骨架而形成<sup>[15-16]</sup>。诊断BCS的金标准是胆道造影表现为“胆管树样”充盈缺损。胆栓一旦形成,在自然状态下无法自行排出,导致胆管阻塞,或诱发胆道感染。因而大多数严重的BCS患者最后会死于胆汁淤积引起的肝脏病变。

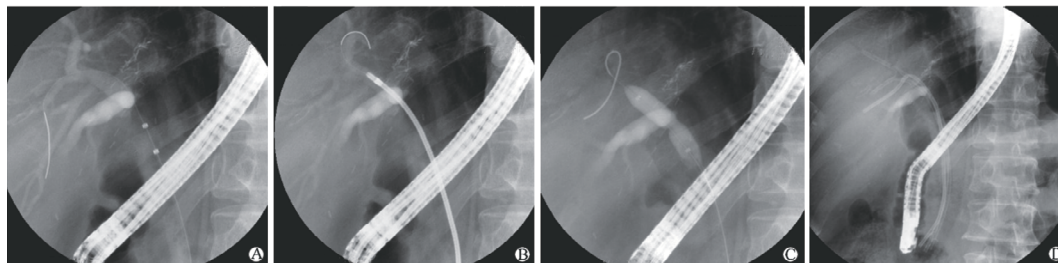


图2 活体肝移植术后胆管吻合口狭窄的扩张及支架支撑治疗

Fig 2 Treatment of post-living donor liver transplantation anastomotic stricture with dilation and stenting

A: The balloon was selectively advanced into intrahepatic duct above the anastomotic stricture; B: Soehendra dilator was used to dilate the stiffen stricture; C: Balloon dilator was used to dilate the stricture; D: Three plastic stents were placed to sustain the stricture

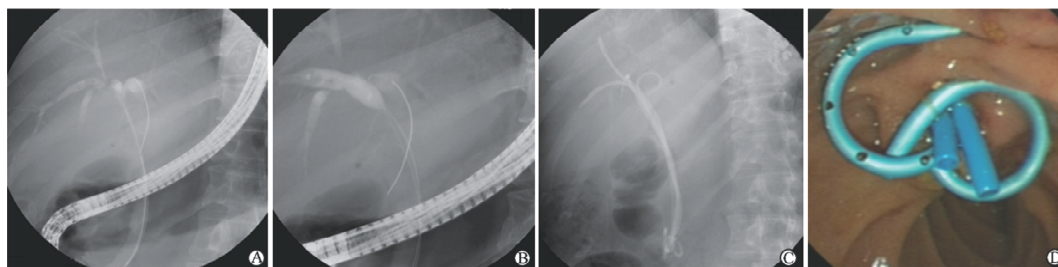


图3 肝移植术后非吻合口胆管狭窄的处理

Fig 3 Management of non-anastomotic stricture following liver transplantation

A: Cholangiography showed multiple biliary strictures in donor liver; B: Columnar balloon was used to dilate intrahepatic ductal stricture; C: Four plastic stents were placed in the left and right intrahepatic duct to sustain strictures; D: Endoscopic view of the ends of 4 stents at duodenal papilla

胆栓治疗的传统方法是开腹手术,需切开胆管取出其中的胆栓。近年来内镜技术,包括 ERCP 技术和胆道镜技术亦应用于胆栓的清除治疗。保留 T 管者大多可通过纤维胆道镜经腹壁窦道取出胆栓;未保留 T 管者可实施 ERCP,需先行乳头括约肌切开和吻合口狭窄扩张,然后用取石网篮、球囊、异物钳逐步取出胆栓(图 4)。操作过程中应动作轻柔,避免用力过猛造成胆管损伤和对胆栓完整性的破坏,增加操作难度。对有一定韧感的胆栓争取一次完整取出,不易完整取出的胆栓,可逐步清除碎片。取胆栓的时机通常选在移植术后 6 个月后,因为此时坏死物多已呈游离状态,并且具有一定韧性,便于取出。取出胆栓后若仍然存在胆管狭窄,还需继续实施支架支撑治疗。

#### 4 胆漏的内镜处理

肝移植术后胆漏的发生率较高。成人间 LDLT 因胆道重建技术难度高且解剖改变大,术后并发胆漏发生率更高<sup>[17]</sup>。根据移植术后胆漏的发生时间可将其分为早期和晚期。早期(<1 个月)胆漏多出现在吻合口部位,往往涉及肝动脉灌注不足或其他技术方面的原因。晚期(>3 个月)胆漏往往会伴随相对较高比例的胆道狭窄,多与胆管血供破坏较多,供肝的胆管血供不良,以及移植后组织修复能力差、T 管窦道不易形成,或拔除 T 管过早等有关。ERCP 是肝移植术后胆漏的临床首选诊治手段,处理胆漏的主要方法包括十二指肠乳头切开术、通过鼻胆管引流术(ENBD)及胆管内支架引流术(ERBD)等

方法使胆道减压、促进胆漏愈合。肝移植引起的胆漏比其他手术所致胆漏更难以控制,往往需要较长

的引流期<sup>[17-18]</sup>。

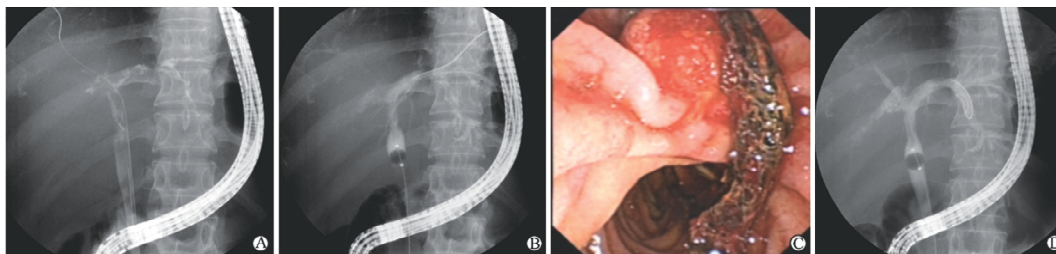


图4 肝移植术后铸型胆栓综合征的内镜处理

Fig 4 Endoscopic management of biliary cast syndrome following liver transplantation

A: Cholangiography showed multiple filling defects in extrahepatic and intrahepatic duct; B: Balloon was used to remove the cast; C: The removed cast; D: Cholangiography after removal of cast

肝移植术后胆漏较顽固且往往漏口愈合后继发胆管狭窄,一般遵循“先治胆漏,再治狭窄”的原则,移植早期不建议激进扩张的操作,以防扩大漏口撕脱、离断或加重胆漏,需延长引流时间,胆漏明确治愈后再放置多支架或 FCSEMS 处理继发狭窄,有效支撑时间建议不少于 6 个月,必要时循序地反复实施内镜处理(图 5)。对于原位肝移植术后吻合口胆漏,近期国外有报道认为接受可回收 FCSEMS 支撑

治疗胆漏及预防漏口胆管狭窄有效<sup>[19]</sup>。我科应用 FCSEMS 处理 2 例吻合口漏患者的效果也较理想,胆漏治愈后并未出现胆管狭窄。因此,我们认为对于原位肝移植后期出现的解剖结构清晰的吻合口胆漏或合并狭窄患者,FCSEMS 置入可能会有效减少繁复的内镜操作、缩短治疗周期,但仍需更多病例证实其有效性及安全性。另外,对怀疑移植术后胆漏的患者应尽早内镜干预,效果更为理想。

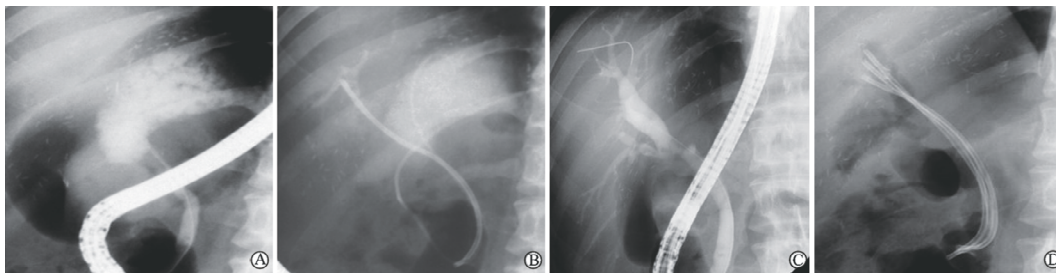


图5 活体肝移植术后吻合口漏处理

Fig 5 Management of post-living donor liver transplantation anastomotic leakage

A: Cholangiography showed anastomotic obstruction combined with contrast leakage at 2 months post-living donor liver transplantation; B: A plastic stent was deployed in bile duct and an external drainage tube was deployed in bile leakage cavity; C: Cholangiography showed healed bile leakage and anastomotic stricture; D: Three plastic stents were deployed to sustain the stricture after columnar balloon dilating

### 5 小结

目前,大多数肝移植患者术后胆道并发症处理得益于内镜微创的发展,使其免除再次手术或再次移植。随着内镜处理规范化、个体化及治疗的不断创新,约 90% 的吻合口狭窄和 60% 的局限性肝内胆管狭窄均可以通过球囊扩张和(或)内支架置入的方法治愈<sup>[20]</sup>。ERCP 无法应用于胆肠吻合患者,在 LDLT 或减体积肝移植中胆道复杂整形而必须进行胆

肠吻合重建胆道的患者中应用受到限制,对于这些患者只能选择行经皮穿刺胆道造影(PTC)。对不适合常规处理或内镜处理失败的弥漫性胆管树狭窄或继发于肝动脉血栓的移植肝胆管树毁损等复杂胆道病变,再次肝移植是唯一能挽救患者生命的手段。

肝移植术后胆道并发症是内镜治疗技术面临的新课题,由于伴随非吻合口胆管狭窄、胆道铸型的比例较高,对内镜治疗技术要求亦高,较多病例仍需多次内镜介入治疗。对于肝移植患者,除外科致力于

减少术后胆道并发症外, 内镜技术也已成为推动肝移植疗效的主导力量。如何提高内镜处理肝移植术后胆道并发症的疗效, 需要在治疗策略及操作技巧方面开展进一步的探索。

## 6 利益冲突

所有作者声明本文不涉及任何利益冲突。

## [参考文献]

- [1] Alazmi W M, Fogel E L, Watkins J L, McHenry L, Tector J A, Fridell J, et al. Recurrence rate of anastomotic biliary strictures in patients who have had previous successful endoscopic therapy for anastomotic narrowing after orthotopic liver transplantation[J]. *Endoscopy*, 2006, 38:571-574.
- [2] Pasha S F, Harrison M E, Das A, Nguyen C C, Vargas H E, Balan V, et al. Endoscopic treatment of anastomotic biliary strictures after deceased donor liver transplantation: outcomes after maximal stent therapy[J]. *Gastrointest Endosc*, 2007, 66:44-51.
- [3] Sharma S, Gurakar A, Jabbour N. Biliary strictures following liver transplantation: past, present and preventive strategies[J]. *Liver Transpl*, 2008, 14:759-769.
- [4] Graziadei I W, Schwaighofer H, Koch R, Nachbaur K, Koenigsrainer A, Margreiter R, et al. Long-term outcome of endoscopic treatment of biliary strictures after liver transplantation[J]. *Liver Transpl*, 2006, 12:718-725.
- [5] Gondolesi G E, Varotti G, Florman S S, Muñoz L, Fishbein T M, Emre S H, et al. Biliary complications in 96 consecutive right lobe living donor transplant recipients [J]. *Transplantation*, 2004, 77:1842-1848.
- [6] 胡冰, 于凤海, 龚彪, 潘亚敏, 别里克, 王田田, 等. 肝移植术后胆管吻合口狭窄的内镜处理[J]. *中华消化内镜杂志*, 2008, 25:643-647.
- [7] Hu B, Wang T T, Shi Z M, Wang S Z, Lu R, Pan Y M, et al. A novel antireflux metal stent for the palliation of biliary malignancies: a pilot feasibility study (with video)[J]. *Gastrointest Endosc*, 2011, 73:143-148.
- [8] Hwang S, Lee S G, Sung K B, Park K M, Kin K H, Ahn C S, et al. Long-term incidence, risk factors, and management of biliary complications after adult living donor liver transplantation[J]. *Liver Transpl*, 2006, 12:831-838.
- [9] Chok K S, Chan S C, Cheung T T, Sharr W W, Chan A C, Lo C M, et al. Bile duct anastomotic stricture after adult-to-adult right lobe living donor liver transplantation[J]. *Liver Transpl*, 2011, 17:47-52.
- [10] Krok K L, Cárdenas A, Thuluvath P J. Endoscopic management of biliary complications after liver transplantation[J]. *Clin Liver Dis*, 2010, 14:359-371.
- [11] Kato H, Kawamoto H, Tsutsumi K, Harada R, Fujii M, Hirao K, et al. Long-term outcomes of endoscopic management for biliary strictures after living donor liver transplantation with duct-to-duct reconstruction[J]. *Transpl Int*, 2009, 22:914-921.
- [12] Guichelaar M M, Benson J T, Malinchoc M, Krom R A, Wiesner R H, Charlton M R. Risk factors for and clinical course of non-anastomotic biliary strictures after liver transplantation [J]. *Am J Transplant*, 2003, 7:885-890.
- [13] Vivarelli M, Cucchetti A, La Barba G, Bellusci R, De Vivo A, Nardo B, et al. Ischemic arterial complications after liver transplantation in the adult: multivariate analysis of risk factors [J]. *Arch Surg*, 2004, 139:1069-1074.
- [14] Starzl T E, Putnam C W, Hansbrough J F, Porter K A, Reid H A. 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.
- [15] Parry S D, Muiesan P. Cholangiopathy and the biliary cast syndrome[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2003, 15:341-343.
- [16] 王田田, 潘亚敏, 陆蕊, 时之梅, 王淑萍, 黄慧, 等. 肝移植术后胆栓形成过程中内镜的诊治价值[J]. *中华消化内镜杂志*, 2011, 28:181-184.
- [17] 胡冰, 潘亚敏, 于凤海, 王田田, 王书智, 陆蕊, 等. 28例次活体肝移植术后胆道并发症的内镜诊疗体会[J]. *中华消化内镜杂志*, 2008, 25:587-590.
- [18] 潘亚敏, 王田田, 周玉保, 邱必军, 胡冰. ERCP在手术后胆漏中的诊治作用[J]. *中华消化内镜杂志*, 2009, 26:629-632.
- [19] Phillips M S, Sauer B, Bonatti H, Rehan M E, Smith L A, Ellen K, et al. Evaluation of a fully covered self-expandable metal stent in liver transplant patients with bile leaks: mid-term analysis[J]. *Gastrointest Endosc*, 2009, 69:AB150.
- [20] Sanna C, Giordanino C, Giono I, Barletti C, Ferrari A, Recchia S, et al. Safety and efficacy of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in patients with post-liver transplant biliary complications: results of a cohort study with long-term follow-up[J]. *Gut Liver*, 2011, 5:328-334.