

移行吻合术治疗肝门部良性胆管狭窄的实验研究

费振浩¹⁾, 孙志为¹⁾, 唐建中¹⁾, 康杜甫²⁾, 李星逾¹⁾, 冯幸子¹⁾, 陈业盛²⁾

(1) 云南省第一人民医院肝胆外科, 云南 昆明 650032; 2) 昆明医科大学研究生部, 云南 昆明 650031)

[摘要] **目的** 探索“移行吻合术”治疗肝门部胆管良性狭窄的新术式, 探讨肝门部胆管良性狭窄进行“移行吻合术”的理论基础与实际应用可行性. **方法** 小型猪 30 头随机分为: A、B、C 3 组. A 组(对照组)于十二指肠上缘分离出一段长约 2 cm 的胆总管; B 组分离胆总管同 A 组, 然后以钳夹、电热等方法制造胆管组织物理损伤; C 组制造胆管损伤同 B 组, 术后监测小型猪的饮食二便, ALT, AST 和胆红素等指标, 待狭窄形成后再次开腹行移行吻合术. 术后观察饮食、精神状态及尿液颜色, 术前和术后 1 d 及术后每 7 d 测 ALT、AST、T-BIL、D-BIL, 全部手术完成 3 个月后处死, 取部分肝组织, 并用液氮保存, 待做病理检查. **结果** 从术前到术后 30 d, A 组 ALT、AST、T-BIL、D-BIL 等指标无明显变化, B 组、C 组相关指标均有明显变化 ($P < 0.05$). B 组术后 21 d 的 ALT、AST、T-BIL、D-BIL 较术前及术后 14 d 明显升高 ($P < 0.05$). C 组行移行吻合术后, 各项指标在移行吻合术后 14、21 d 较移行吻合前明显减低 ($P < 0.05$). **结论** “移行吻合术”治疗小型猪肝门部胆管良性狭窄是切实可行的, 为临床以“移行吻合术”治疗肝门部胆管狭窄提供了实验基础.

[关键词] 移行吻合术; 良性狭窄; 肝门部胆管

[中图分类号] R657.4+6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2095-610X (2013) 12-0009-06

The Experiment Research of Plastic Anastomosis in Treatment of Benign Stricture of Hilar Bile Duct

FEI Zhen-hao²⁾, SUN Zhi-wei²⁾, TANG Jian-zhong²⁾, KANG Du-fu¹⁾, LI Xing-yu²⁾, FENG Xing-zi²⁾, CHEN Ye-sheng²⁾

(1) Dept. of Hepatobiliary Surgery, The First People's Hospital of Yunnan Province, Kunming Yunnan 650032; 2) Dept. of Postgraduates, Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650031, China)

[Abstract] **Objective** To explore a new technique to treat the benign stricture at hilar bile duct of plastic anastomosis, so as to obtain the theoretical basis and the feasibilities of practical application in treating the benign stricture at hilar bile duct with plastic anastomosis through the animal experiments. **Methods** 30 miniature pigs were randomly divided into three groups. Group A (control group): 2 centimeters of the bile duct above the duodenum was isolated; Group B: The same separation of bile duct with group A, then making physical injury on it with the clamps and electric heat; Group C: Making bile duct injury model in group C as group B, and then monitoring of the diet, feces, urine, ALT, AST and bilirubin etc. When the bile duct stricture was formed, taking the plastic anastomosis operation in this group. After all the operations, we observed the diet, mental state and the color of the urine of animals in all the three groups, and tested ALT, AST, T-BIL and D-BIL levels on the pre- and post-day and every 7 days after surgery respectively. After three months of the surgery, we executed all the pigs, picked up part of the liver tissue, then preserved them by liquid nitrogen for pathological examination. **Results** From the day

[基金项目] 云南省应用基础研究基金资助项目 (2010ZC215)

[作者简介] 费振浩 (1985~), 男, 山东聊城市人, 医学硕士, 住院医师, 主要从事肝胆外科临床、基础研究工作. 康杜甫与费振浩对本文有同等贡献.

[通讯作者] 孙志为. E-mail: zwsun6345@aliyun.com

before operative-day to the 30 days after operation, there was no significant change in ALT, AST, T-BIL and D-BIL in group A, while the relative indicators of group B and C had obvious changes ($P < 0.05$). The indicators of group B were significantly increased 21 days after surgery, compared with pre-operation and 14 days after operation respectively ($P < 0.05$). In group C, the indicators were significantly declined 14 to 21 days after the plastic anastomosis compared with pre-operation ($P < 0.05$). **Conclusions** Treating benign stricture at hilar bile duct of miniature pigs by plastic anastomosis is feasible and practicable. This study provides an experimental basis for clinical application of plastic anastomosis in treatment of benign stricture at hilar bile duct.

[**Key words**] Plastic anastomosis; Benign stricture; Hilar bile duct

肝门部胆管狭窄主要是指位于肝总管上部及左右肝管的狭窄, 良性狭窄多由胆道手术、结石、炎症、感染等引起, 有文献报道胆管结石、手术损伤所致的狭窄占肝门部胆管狭窄病因学的 90%^[1]. 由于肝门部胆管狭窄部位较高, 手术难度较大, 术后再狭窄率高. 因此, 肝门部胆管狭窄是当前胆道外科的难题之一^[2].

目前肝门部胆管良性狭窄的治疗方法主要有胆肠吻合术及各类自体组织为材料的修补术. 胆肠吻合术以胆管空肠 Roux-en-Y 型吻合术为代表, 由 Allen 在 20 世纪 40 年代初最先用于重建胆道引流^[3], 是目前治疗高位胆管狭窄常用术式, 适用于各种原因引起的肝胆管狭窄^[4], 包括肝胆管狭窄修复术后再狭窄以及肝移植术后胆管狭窄的患者^[5], 有文献报道其术后 1 a 胆道通畅率可达 80% ~ 90%^[6,7]. 但是由于胆肠吻合术废弃了 Oddis 括约肌的生理功能, 不可避免的存在返流性胆管炎、诱发癌变等并发症. 各类以自体组织(如胆囊、带血管蒂胃壁、肝圆韧带等)为材料的胆管狭窄修补术, 虽保留了 Oddis 括约肌的生理功能, 但均因适应证少而难以广泛应用.

本研究以上述肝门部胆管良性狭窄治疗时遇到的诸多问题为出发点, 致力于减少治疗肝门部胆管良性狭窄时出现的并发症, 将整形美容术中皮瓣移行修复的原理试用于肝门部胆管良性狭窄的修复-移行吻合术, 探讨利用“移行吻合术”治疗肝门部胆管良性狭窄的可行性及有效性, 为治疗肝门部胆管良性狭窄提供一定理论依据及实验基础.

1 材料与方法

1.1 实验动物

30 头小型猪, 体重 15 ~ 20 kg. 动物全部购自于昆明医科大学动物科, 常温下饲养, 喂固体饲料, 饮自来水.

1.2 实验器械

腹部外科手术器械(上海医疗器械厂)、数码

相机、无影灯、注射器、电刀、持针器、圆针和三角针、抗菌薇乔带针缝合线、1 号丝线若干、4 号丝线若干、棉签若干、纱布及棉垫若干、液氮罐.

1.3 实验药品及试剂

3%戊巴比妥, 氯胺酮注射液; 0.9%生理盐水, 碘伏, 75%酒精, 10%甲醛, 戊二醛溶液, 阿托品注射液.

1.4 实验准备

先将购买回来的小型猪在新环境中适应性饲养 1 周左右后再开始实验.

1.5 动物分组

随机将其分为 A、B、C 组, 每组各 10 只.

1.6 方法

1.6.1 术前准备 所有实验动物术前禁食 12 h、禁水 6 h, 称重记录, 并进行标记.

1.6.2 麻醉 采用氯胺酮与戊巴比妥钠联合应用麻醉. 小型猪称重后按氯胺酮 10 mg/kg, 阿托品 0.05 mg/kg 混合肌注, 30 min 左右小型猪出现四肢无力, 反应迟钝, 肌肉松弛等浅麻醉表现后, 用 3%的戊巴比妥溶液按 1 mL/kg 腹腔注射. 注射时观察猪的反应情况, 一般给药 5 ~ 10 min 后, 出现呼吸不规则. 肌肉松弛, 分泌物增多, 这说明已达到适宜的麻醉效果. 此时抓紧时间做术前备皮、消毒、铺单等工作, 手术切开前, 或手术过程中若猪有躁动, 可耳缘静脉注射 3%戊巴比妥钠 3 ~ 5 mL, 用药量不超过 45 mL.

1.7 手术过程

1.7.1 术前抽血 手术进腹前各组实验动物均经耳浅静脉用 5 或 10 mL 注射器抽取 3 ~ 5 mL 血液检测 ALT、AST、T-BIL、D-BIL, 作为术前基础水平值.

1.7.2 A 组手术 进腹后于十二指肠上缘分离出一段长约 2 cm 的胆总管, 给予充分游离, 关腹, 见图 1.

1.7.3 B 组手术 分离胆管同 A 组, 在分离段胆管上用小弯钳钳夹, 并用电凝触烧弯钳, 给予胆管组织物理损伤, 时间约 3 s, 或观察钳夹胆管组

织发白即可, 注意观察胆管无胆漏后, 关腹, 见图 2.

1.7.4 C 组手术 第 1 次手术同 B 组, 术后监测小型猪的饮食二便, 及肝功能, 胆红素等指标, 待狭窄形成后再次麻醉开腹, 找到狭窄位置, 充分显露狭窄段胆管并向上下延长一段, 充分剪开狭窄段并切除部分狭窄瘢痕组织, 把两狭窄断端基本正常胆管组织“Z”型拼合整形、外翻并移行缝合, 见图 3.

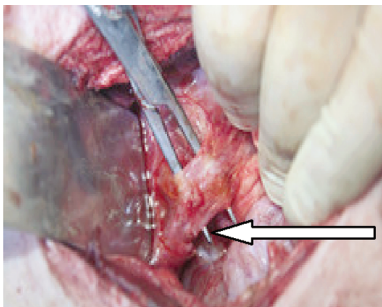


图 1 A 组已分离出的小型猪胆管

Fig. 1 Group A the isolated bile duct of miniature pigs

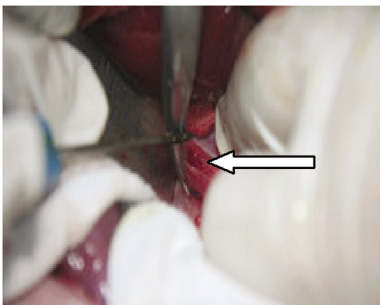


图 2 B 组以电刀制造小型猪胆管物理损伤

Fig. 2 Group B: making physical injury on the isolated bile duct of miniature pigs with electrocautery

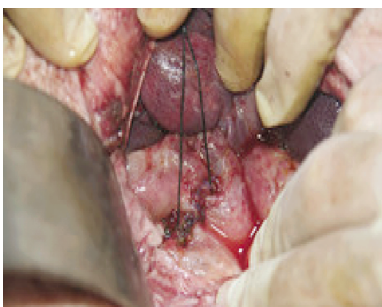


图 3 C 组行移行吻合手术

Fig. 3 Group C: performing the plastic anastomosis operation

1.8 术后监测

移行吻合术后观察实验小型猪的饮食、精神状态及尿液颜色, 术后按 7 d、14 d、21 d、1 个月、2 个月时间段抽血测 ALT、AST、T-BIL、D-BIL. 所有小型猪手术完成 3 个月后处死, 取部分肝组织, 并用液氮保存, 留待做病理检查.

1.9 统计学处理

应用 SPSS 软件进行数据处理, 计量资料用平均值 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 进行 *t* 检验及方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 一般情况

术后小型猪 1~2 h 能翻身活动, 4~6 h 后能自主饮水, 逐渐恢复饮食. 随着时间推移除对照组外小型猪精神状态逐渐变差. 术后 2~3 d 尿液开始变黄, 在 1 个月左右后变为最黄的表现; 在整个实验过程中有 1 头小型猪因麻醉过深死亡, 1 头死于术后感染.

除对照组外小型猪在术后肝内外胆管明显扩张, 这说明实验组小型猪胆管在实验后有胆管梗阻存在, 随着梗阻时间延长, 肝内外胆管适应性扩张, 并见胆囊肿大. B 组扩张最为明显, 并可见胆汁淤积性肝肿大, 见图 4~6.

2.2 术前、术后各时间段 ALT、AST、T-BIL、D-BIL 变化

通过成对 *t* 检验分析: B 组术后各时间点 AST、ALT、TBIL、DBIL 值与 A 组比较有统计学差异 ($P < 0.05$), 表明有胆道梗阻、肝功能损害, 见表 1. 通过用单因素方差分析: C 组行移行吻合术后各时间点的各项指标与二次术前存在统计学差异 ($P < 0.05$), 说明移行吻合术对解除胆道梗阻的有效性, 见表 2. 病理切片结果见图 7.



图 4 B 组胆汁淤积性肝肿大

Fig. 4 Group B: cholestasis hepatomegaly

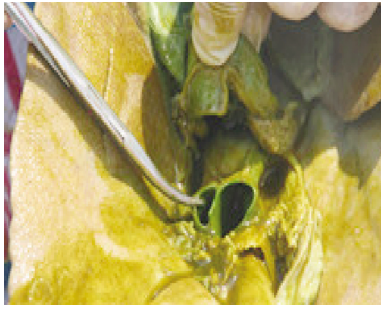


图5 B组肝内胆管扩张

Fig. 5 Group B:intra-hepatic bile duct dilation



图6 B组胆道狭窄处以上胆管明显扩张

Fig. 6 Group B:the bile duct has obvious dilation in the bile duct stricture distal

表1 A、B 2组组间不同时间段各项指标变化比较 ($\bar{x} \pm s$)Tab. 1 The indicators comparison of group A and group B in different time period ($\bar{x} \pm s$)

组别	术前	术后 (d)			
		7	14	21	30
ALT (U/L)					
A组	38.5 ± 2.79	47.70 ± 5.41	43.90 ± 4.77	42.80 ± 5.45	41.00 ± 5.49
B组	38.6 ± 2.83	66.80 ± 8.13* [△]	88.60 ± 6.44* [△]	96.70 ± 14.02* [△]	97.80 ± 6.51* [△]
AST (U/L)					
A组	108.5 ± 5.50	115.10 ± 7.44	107.90 ± 7.29	97.50 ± 29.55	104.90 ± 5.49
B组	103.8 ± 4.80	144.70 ± 12.91* [△]	158.50 ± 8.56* [△]	163.00 ± 7.35* [△]	173.60 ± 6.51* [△]
TBIL (μmol/L)					
A组	2.49 ± 0.72	2.53 ± 0.70	2.36 ± 0.57	2.21 ± 0.48	2.20 ± 0.46
B组	2.32 ± 0.60	24.68 ± 5.72* [△]	36.00 ± 4.84* [△]	42.41 ± 3.74* [△]	41.57 ± 4.36* [△]
DBIL (μmol/L)					
A组	1.51 ± 0.65	1.56 ± 0.63	1.33 ± 0.56	1.32 ± 0.40	1.30 ± 0.33
B组	1.24 ± 0.41	18.34 ± 5.11* [△]	31.09 ± 3.97* [△]	31.06 ± 5.17* [△]	34.25 ± 6.34* [△]

B组术后各时间点与A组比较, * $P < 0.05$; B组术后各时间点与术前比较, [△] $P < 0.05$.

表2 C组移行吻合术前后不同时间段各项指标变化比较 ($\bar{x} \pm s$)Tab. 2 The indicators comparison of group C in different time period before and after plastic anastomosis ($\bar{x} \pm s$)

组别	术前	二次术前 (d)		术后 (d)	
		7	14	21	30
ALT (U/L)	97.80 ± 6.51	102.60 ± 5.68	85.50 ± 7.39*	81.60 ± 11.77*	88.60 ± 11.77*
AST (U/L)	173.60 ± 6.73	169.90 ± 7.17	158.70 ± 9.12*	146.80 ± 6.23*	158.50 ± 8.56*
TBIL (μmol/L)	43.62 ± 4.39	38.26 ± 2.84	35.98 ± 5.31*	35.59 ± 3.50*	36.00 ± 4.84*
DBIL (μmol/L)	33.13 ± 6.30	29.56 ± 4.44	23.83 ± 3.93*	25.27 ± 5.30*	31.09 ± 3.97

与术前比较, * $P < 0.05$.

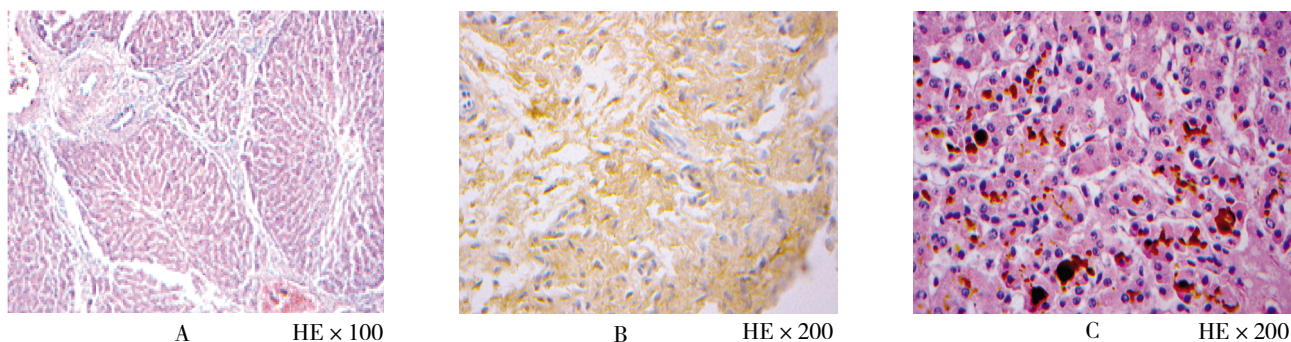


图 7 肝组织病理切片比较

Fig. 7 The comparison of liver pathological sections

A: A 组肝小叶结构正常, 肝内无胆红素淤积; B: B 组肝小叶结构紊乱, 肝内大量胆红素淤积; C: C 组肝小叶结构基本正常, 肝内少量胆红素淤积.

3 讨论

肝门部胆管良性狭窄多由胆道结石、炎症、感染、胆道手术等引起, 其形成与胆管损伤后纤维组织增生、瘢痕挛缩有关. 针对肝门部胆管良性狭窄, 目前主要有以下几种治疗方法.

3.1 胆肠吻合术

胆肠吻合术是目前治疗肝门部胆管狭窄最常用的方法, 其中又以胆管空肠 Roux-en-Y 型吻合最为经典, 其适应症广, 手术灵活度大, 几乎适用各种因素所致的肝胆管狭窄, 术后胆道引流效果确切, 远期通畅率较高. 但由于胆肠吻合术改变了胆道生理解剖通路, 废弃了 Oddis 括约肌的正常生理功能, 导致胆肠吻合术后远期存在返流性胆管炎、肠道菌群易位、诱发胆管癌变等并发症. 尽管针对上述并发症胆管空肠 Roux-en-Y 吻合术被进行了一些改进, 增加了多种抗返流术式, 但仍然难以避免上述并发症的发生.

3.2 自体组织修补术

自体组织修补术是指利用患者自体邻近组织如胆囊、带血管蒂胃壁、带血管蒂空肠片、脐静脉、肝圆韧带及空肠浆膜面覆盖等对狭窄、缺损的胆管进行修补. 此类治疗方法有以下优点: (1) 保留了胆道的生理解剖通路, 最大限度的恢复了胆管的连续性、完整性; (2) 保留了 Oddis 括约肌的生理功能, 维持了胆流正常通道, 不存在胆肠内引流术可能引起的返流、诱发癌变等问题; (3) 自体组织取材方便、无排异性, 修复成功率较高. 但此类术式适应证较局限, 仅适于胆管狭窄段短、周围炎症轻, 且狭窄修补部位以上胆管无狭窄、Oddis 括约肌功能正常的患者^[8]. 近年来随着组织工程技术的发展, 关于人工胆管替

代物的研究越来越多, 人工胆管替代物将成为现代胆道外科不可或缺的组成部分, 它的出现将推动胆道外科的迅速发展^[9].

3.3 内镜下治疗

通过内镜^[10]治疗胆道狭窄是一新的发展方向, 内镜下治疗包括气囊扩张、放置永久性内支撑支架等. 气囊扩张治疗胆管狭窄相对简单易行^[11], 对合并有门静脉高压、胆肠吻合术后吻合口狭窄等特殊病人采用该治疗方法较为安全. 其缺点是置入球囊容易滑脱移位, 导管易破损, 治疗过程漫长. 气囊扩张治疗后近期治疗效果明显, 但再狭窄率较高. 对于存在严重胆汁淤积性肝硬化或一般情况较差难以耐受手术或有手术禁忌的患者, 可选择放置永久性内支撑支架进行治疗. 肝移植术后肝门部胆管狭窄多为胆道缺血、吻合口胆漏所致^[12], 患者一般情况较差、腹腔粘连严重、手术复杂、风险大, 胆道内支架置入可能是理想的治疗方法^[13]. 但 SiriwardanaL 等^[14]认为, 对胆道良性狭窄病人, 应慎用金属胆道支架, 因其存在支架堵塞、诱发感染等明显缺陷, 此外支架可以突入胆管黏膜或黏膜下层引起管壁纤维化、胆管周围血管增生, 增加了后期手术难度.

3.4 个体化治疗

肝门部胆管狭窄包括肝总管上端狭窄、左或右肝管开口狭窄及混合型狭窄等类型, 因此手术治疗应根据胆管狭窄范围、类型灵活处理, 特别注意保护肝门胆管的血供, 仔细辨认狭窄胆管的行程, 防止遗漏狭窄胆管^[15]. 尽量避免盲目探查. 由于此病变的复杂性、多样性, 难以形成单一固定的手术模式, 无论何种治疗方法都存在其利弊, 因此应根据狭窄的不同类型采取个体化治疗, 综合应用各种术式, 如肝胆管整形术联合胆肠吻合术、肝叶切除加胆肠吻合、肝胆管整形联合自体

组织修复术等^[6]，以达到最理想的远期效果。

本实验尝试将整形美容术中皮瓣移行修复的原理运用于肝门部良性胆管狭窄的修复，具体方法是将肝门部狭窄胆管尽可能切开，切除狭窄瘢痕，把两狭窄断端基本正常的胆管组织拼合整形、外翻并移行缝合。移行吻合术保留了正常胆流通道和 Oddis 括约肌功能，最符合生理状况，但本实验中所治疗的胆管狭窄仅为狭窄范围较小、疤痕组织相对少、管壁相对柔软的分叉以下的肝门胆管狭窄的病例，对较复杂的胆管狭窄的治疗有待进一步研究。

本实验通过“移行吻合术”来解除肝门部胆管狭窄，通过组织学观察和血生化检测来观察该手术治疗肝门部胆管狭窄的效果，C 组移行吻合术后的 AST、ALT、TBIL、DBIL 均明显低于术前，肝脏病理切片比较中肝内胆红素淤积明显轻于 B 组，说明治疗效果确切。

[参考文献]

- [1] JIANHUI LI M D, AYIL M D, PH D, et al. Application of a new type of sutureless magnetic biliary-enteric anastomosis stent for one-stage reconstruction of the biliary-enteric continuity after acute bile duct injury: an experimental study [J]. *Journal of Surgical Research*, 2008, 148 (2): 136 - 142.
- [2] 张小文, 王炳煌, 朱红, 等. 高位胆管良性狭窄的外科治疗[J]. *临床外科杂志*, 2008, 16(12): 853 - 854.
- [3] 梁力建, 李绍强. 对胆肠吻合术的再认识[J]. *中国实用外科杂志*, 2008, 28(6): 450 - 452.
- [4] 张永杰. 胆肠吻合治疗复杂胆道结石的价值与误区[J]. *中国实用外科杂志*, 2009, 29(7): 560 - 562.
- [5] 江云, 邹浩, 李越华. 胆管良性疾病再手术原因与诊治分析 (附91例报告)[J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2008, 15(2): 130 - 131.
- [6] 靳君华, 杨成旺, 孟兴凯, 等. 良性胆管狭窄的治疗现状[J]. *中华消化外科杂志*, 2008, 7(6): 473 - 474.
- [7] MARTIN K OCHER, MARIE CERNA, ROMAN HAVLIK-B, et al. Percutaneous treatment of benign bile duct strictures [J]. *European Journal of Radiology*, 2007, 62 (2): 170 - 174.
- [8] 丁海波. 自体黏膜移植修复胆管损伤的实验研究[J]. *中国现代医生*, 2009, 47(31): 35 - 36.
- [9] 刘松阳, 王广义, 刘凯, 等. 人工胆管替代物的设计与发展 [J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2007, 12 (11): 2 295 - 2 298.
- [10] 余建中. 肝胆管狭窄的处理体会[J]. *中外医疗*, 2010, 29 (21): 108.
- [11] 胡冰. 规范胆管良性狭窄的内镜治疗[J]. *中华消化内镜杂志*, 2009, 26(5): 231 - 233.
- [12] MARTIN K OCHER, MARIE CERNA, ROMAN HAVLIK-B, et al. Percutaneous treatment of benign bile duct strictures [J]. *European Journal of Radiology*, 2007, 62 (2): 170 - 174.
- [13] YANG YU-LONG, CHEN HAI-LONG, TAN WEN-XIANG, et al. Balloon dilatation plus support tube for treatment of biliary stricture after orthotopic liver transplantation by using the endoscope technique [J]. *Journal of Clinical Rehabilitative Tissue Engineering Research*, 2008, 12(31): 6 181 - 6 185.
- [14] ATTLA DOROS, ANDREA NEMETH, AKOS PALDEA-K, et al. Successful treatment with a covered stent and 6-year follow-up of biliary complication after liver transplantation [J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2010, 33 (2): 425 - 429.
- [15] SIRIWARDANA H P, SIRIWARDANA A K. Systematic appraisal of the role of metallic endobiliary stents in the treatment of benign bile duct stricture [J]. *Ann Surg*, 2005, 242(1): 10 - 19.
- [16] 刘辉. 肝内胆管结石并肝门胆管狭窄手术治疗42例[J]. *陕西医学杂志*, 2008, 37(3): 351 - 352.
(2013 - 10 - 10 收稿)