

肝胆管结石手术后的复发及预防^①

赵东康,姚红兵^②

(桂林医学院第二附属医院肝胆胰外科,广西 桂林 541199)

摘要 肝胆管结石是肝胆外科的常见疾病,处理此类疾病临床多以胆道手术为主。近年来,随着硬质胆道镜微创取石手术的快速发展,针对肝胆管结石,尤其是复杂肝胆管结石的手术治疗效果和安全性已有显著提高。然而,胆道手术后胆管结石的复发成为临床经常面临的问题。本文就肝胆管结石手术后复发的原因及防止复发的研究进展进行综述,以便为肝胆管结石的整体治疗方案提供参考。

关键词: 肝胆管结石;硬质胆道镜;微创取石;复发

中图分类号:R657.42

文献标志码:A

文章编号:1008-2409(2022)05-0187-06

Recurrence and prevention of hepatolithiasis after operation^①

ZHAO Dongkang, YAO Hongbing^②. (Dept. Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, the 2nd Affiliated Hospital of Guilin Medical University, Guilin 541199, China.)

Abstract Hepatolithiasis is a common disease in hepatobiliary surgery, and biliary surgery is the main clinical treatment for such diseases. In recent years, with the rapid development of rigid choledochoscopic minimally invasive lithotomy, the surgical treatment effect and safety of hepatolithiasis, especially complex hepatolithiasis, have been significantly improved. However, the recurrence of cholangiolithiasis after biliary surgery has become a common problem in clinical practice. In this article, the authors review the research progress on the causes and prevention of recurrence after hepatolithiasis surgery, so as to provide reference for the overall treatment of hepatolithiasis.

Keywords: hepatolithiasis; rigid choledochoscopy; minimally invasive lithotomy; recurrence

肝胆管结石作为肝胆外科的常见病种,其术后复发率一直居高不下。据统计,肝内胆管结石在亚洲,如中国、日本、韩国等地区,其发病率最高可达25%,其复发率最高可达24%,而再次手术的难度及对患者的创伤都会增加^[1-2]。另外,肝胆管结石的反复发作还会导致肝硬化,甚至继发恶性肿瘤的风险。

因此,复发性肝胆管结石虽为良性疾病,但却是肝胆外科中经常遇到的复杂难题。在探讨预防肝胆管结石术后复发的之前,首先需要了解肝胆管结石复发的机制。肝胆管结石复发机制涉及学说众多,如胆道感染学说及胆汁淤积学说,然而,近年来越来越多的临床分析研究发现,肝胆管结石的首次手术

① 基金项目:广西医疗卫生重点培育学科建设项目;桂林市科技计划项目(2020011205-2)。

② 通信作者:姚红兵,E-mail:156808015@qq.com。

治疗方案也与术后结石复发有着密不可分的关系。因此,本文回顾了当前关于肝胆管结石形成机制及术后结石复发的高危因素的相关研究,并列出了包含选择首次手术方式在内的预防肝胆管结石术后复发的措施,以期为肝胆管结石术后复发的防治提供参考依据。

1 肝内胆管结石手术治疗后结石复发机制

胆道结石按成分可分为胆色素结石、胆固醇结石等,肝胆管结石以胆色素结石为主,当前普遍为大众所接受的肝胆管结石的复发机制主要为胆道感染学说与胆汁淤积学说。有研究发现,肝胆管结石的复发还与饮食因素、遗传因素、胆汁代谢紊乱等息息相关^[3]。

1.1 胆道感染学说

胆道感染主要包括细菌感染和寄生虫感染,是胆道结石形成的重要机制,同时也是导致肝胆管结石术后复发的原因之一。在胆道感染的情况下胆管结石形成的具体机制主要为“葡萄糖醛酸苷酶学说”。胆道感染后,胆汁中所含的细菌会分泌大量外源性 β -葡萄糖醛酸苷酶(β -glucuronidase, β -GD),这种酶可以将胆汁中的结合胆红素水解成非结合胆红素和葡萄糖醛酸,非结合胆红素进一步与钙离子结合成为胆红素钙并析出^[4]。Yao等^[5]指出,胆道感染还可以通过细菌脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)介导的一系列级联信号引起内源性 β -葡萄糖醛酸苷酶释放增多,进一步促进结合胆红素的分解,促进结石的形成。同时,感染所致的炎性反应还会使胆管上皮细胞分泌的黏性蛋白增加,而黏蛋白作为成核因子也可诱发结石的形成^[6]。有研究发现含有胆囊结石的胆囊组织中含有大量的革兰氏阳性细菌^[7]。Shen等^[8]进行了胆汁的微生物培养,并鉴定出173种菌落,其中大肠埃希菌所占比例最多,同时还有沙门氏菌、肺炎克雷伯菌等常见肠道菌检出。胆道感染的细菌主要来源于3个方面,一是通过Oddi括约肌的胆道逆行感染,二是通过门静脉系统的血运感染,三是肠道细菌通过淋巴回流感染。

寄生虫感染也是肝胆管结石形成以及复发的病

因之一。Kim等^[1]在统计中发现肝胆管结石的患者中寄生虫检出率可达30%。Liao等^[9]发现,肝吸虫病引起胆管的机械性损伤和化学性损伤,可以诱发胆道炎症改变,引起胆道狭窄,甚至发生恶性病变风险。此外,寄生虫的虫体及虫卵以及排泄分泌物均可直接成为胆管结石的来源,并为细菌生长提供有利的环境^[10]。另外,韩慈等^[11]通过研究发现,胆道中的寄生虫可以通过Toll样受体信号通路引起胆管特殊类型的纤维化,胆道纤维化可引起胆管失去弹性甚至发生节段性狭窄,进而形成了结石复发的病理基础。

1.2 胆汁淤积学说

胆汁淤积亦是结石形成的前提条件之一,由于胆汁排泄不畅,胆盐和胆红素无法顺利排出胆管,进而发生聚集沉积。这可能是肝胆管结石术后复发的重要原因。有研究表明,合并有胆道狭窄的患者取石术后的复发率较无胆道狭窄患者的复发率显著升高^[12]。腹腔镜下胆囊切除术后部分胆道狭窄导致慢性胆汁淤积并最终诱发原发性肝内胆管结石,提示即使手术所致的部分胆道狭窄也可引起肝内胆管结石的形成^[13]。另外,胆汁瘀滞与胆道感染之间也存在着密不可分的关系,胆道感染导致胆汁中的酸性黏蛋白分泌增多,从而降低了胆汁的pH值,并引起胆汁中的胆红素钙的沉淀^[1]。

1.3 饮食结构的影响

饮食对胆色素结石及胆固醇结石均有影响。首先,饮食习惯与胆色素结石的形成密切相关。Dey等^[14]研究发现,长期低蛋白低脂饮食更容易引发结石形成。一方面,长期低蛋白饮食会使体内葡萄糖二酸1-4内酯的分泌减少,葡萄糖二酸1-4内酯是 β -GD的抑制物,葡萄糖二酸1-4内酯的含量减少直接导致 β -GD活性增强,分解更多的结合胆红素为非结合胆红素,大量非结合胆红素与钙离子结合发生沉淀从而导致结石形成;另一方面,长期低脂饮食则会导致胆囊收缩素释放减少,进而使胆囊舒张胆汁淤积,致使结石形成。同时,有研究发现高脂肪饮食可以促进胆汁酸的分泌,胆汁酸的增加使胆红素钙更倾向于溶解于胆汁中,进而可以阻止胆色素结石的

形成,减少胆色素结石的发生风险^[15]。除以上因素外,胆道的先天性变异、Oddi括约肌功能障碍、十二指肠憩室、乙肝病毒感染、幽门螺杆菌感染以及遗传等许多因素在胆管结石的形成过程中也发挥着不可忽视的作用。肝胆管结石患者在行手术治疗后,由于患者在日常生活中的饮食习惯或基础疾病等因素并未得到改变,因此仍有较高的结石复发可能。

1.4 肝胆管结石首次手术方式的影响

肝胆管结石首次手术方案也直接影响着胆石症患者术后结石复发率的高低及复发周期的长短。肝胆管结石的首次手术方式常对患者的结石清除率起着决定性作用,而少量的结石残留亦是术后结石复发的重要因素之一。殷国贤等^[16]指出,胆道手术的机械性刺激及残留的细小结石亦是术后复发的重要因素。欧廷政^[17]研究指出,胆道术后结石残留是肝内胆管结石复发的独立危险因素。通常情况下,肝内胆管结石在行手术治疗后胆道感染仍持续存在,因手术为侵入性操作,在长时间手术过程中,细菌入侵胆道的风险增加。另外,内镜手术取石治疗可能会损伤Oddi括约肌,进而导致术后肠液反流入胆管,提高了胆道术后感染风险。同时,内镜治疗肝内胆管结石过程中,内镜或结石对十二指肠乳头的反复刺激引起十二指肠乳头术后水肿或舒缩功能紊乱,进而导致术后肝内胆汁排泄不畅、淤积,促使结石复发风险增加。同时,长期胆管结石可以导致胆管扩张,在手术取出胆管结石后因胆管无法恢复至原有形态,进而导致下段胆管相对狭窄,易出现胆汁排泄相对不畅、胆汁淤积。

2 预防肝胆管结石术后复发的临床策略

预防肝胆管结石术后复发是肝胆管结石治疗过程中的重要环节,目前预防肝胆管结石术后复发的治疗尚无统一标准方案。研究表明,首次手术治疗的方案选择在预防结石复发方面具有一定的临床意义。现有观点认为,可通过调节胆汁成分避免胆汁的过饱和状态,进而降低胆汁中胆固醇或胆色素的比例,使其无法达到结石形成的微观条件;还可以加强胆道自身的利胆功能,促进胆道的收缩排空,促进

胆泥胆沙的排出,阻断结石形成的连续过程。

2.1 根据不同肝胆管结石分类选择合适的首次手术方案

目前,临床上根据肝胆管结石的位置分为肝内胆管结石和肝外胆管结石。肝内、肝外胆管结石涉及的手术方式多种多样,从切除病变肝段或切开肝叶、胆管探查取石并留置T管、胆肠吻合术,最终到肝脏移植手术等。近年,随着微创手术的快速发展以及介入治疗手段的进步,对于合并有重症胆管炎的患者可以首选经皮肝穿刺胆道引流术(percutaneous transhepatic cholangial drainage, PTCD)、经内镜鼻胆管引流术(endoscopic naso biliary drainage, ENBD)或胆道支架引流术(endoscopic retrograde biliary drainage, ERBD)等微创胆道减压、取石治疗方案。对于有多次胆道手术史并复发肝胆管结石,可行经皮经肝胆道镜取石(percutaneous transhepatic cholangioscopy, PTCS)治疗^[18]。

2.1.1 肝内胆管结石首次手术治疗方案的选择 一直以来,肝部分切除术是治疗肝内胆管结石的主要手术方式之一。由于一并切除了狭窄胆管,肝切除术是目前普遍认同的治疗肝内胆管结石尤其是合并肝叶萎缩的肝内胆管结石的最佳方案。同时,随着腹腔镜手术的广泛开展,腹腔镜下肝切除术治疗肝内胆管结石逐渐普及。黄徐建等^[19]对比了肝内胆管结石患者行腹腔镜和开腹肝切除术的安全性及效果,结果显示,腹腔镜组与开腹组患者的术中出血量、术后并发症发生率方面,腹腔镜组均优于开腹组,而在结石清除率、结石复发率方面两者无明显差异。

随着精准肝切除术理念的发展,该手术方式也逐步成为治疗肝内胆管结石的重要选项之一。肖卫星等^[20]对107例肝内胆管结石的患者进行了统计,比较了精准肝切除和非规则性肝切除两组患者的临床相关指标,最终得出精准肝切除组的结石残留率及结石复发率均明显低于非规则性肝切除组的结论。同时,该研究也指出,当遇到肝内胆管结石存在于多个肝段或肝叶中,可能会出现结石清除不彻底、结石残留,从而造成术后结石复发。

胆管切开取石及T管引流术是最基本的手术方式之一,但对于复杂肝内胆管结石或合并肝内胆管狭窄的患者,便会遇到肝内胆管结石无法彻底取净的情况,从而为术后结石复发埋下隐患。

胆肠吻合术也是治疗肝胆管结石的重要手术方式,其适用于肝胆管结石合并肝门部或肝外胆管恶变、合并先天性胆总管囊肿等情况,但术后Oddi括约肌功能彻底丧失,消化液易反流引发胆道炎症而导致结石复发。

肝移植手术虽能最大限度地避免结石复发,但因其高昂的手术费用、较高的手术风险以及肝源稀少,无法在临床普及。

PTCS手术具有微创、安全、有效的优势,适用于多次胆道手术后腹腔粘连患者,同时,经皮肝胆道镜碎石取石术(percutaneous transhepatic cholangioscopic lithotripsy, PTCSL)在对胆肠吻合术后肝内胆管结石复发的治疗具有创伤小、术后恢复快以及患者易接受等优势。谭智勇等^[21]报道了PTCSL术必要时联合球囊扩张治疗胆肠吻合术后肝内胆管结石54例患者,其取净结石率为88.9%,术后中位随访时间33个月,复发率为20.8%。王敏等^[22]通过回顾性研究发现经皮肝胆道镜硬质碎石术的术后并发症发生率及结石复发率均优于开腹胆管切开取石术或胆肠吻合术。

2.1.2 肝外胆管结石首次手术治疗方案的选择 对于肝外胆管结石,由于增加了内镜下取石的可行性,因此,其术后结石残留情况及结石复发率较肝内胆管结石明显减少。

肝外胆管结石传统手术方式为开腹胆管切开探查取石+T管引流术。随着微创外科技术进步,微创取石方式越来越多。目前,腹腔镜与胆道镜双镜联合取石治疗在安全性及治疗效果上逐步得到广泛认可,许多文献均在双镜联合手术与传统手术对比中展现了双镜联合手术具有更高的安全性及较低的术后结石残留率。邱亮等^[23]在腹腔镜与胆道镜双镜联合治疗胆总管结石与传统开腹手术治疗胆总管结石的研究中,通过对比两者治疗有效率、术后患者一般情况及术后近期并发症的发生率等指标,认为双镜联合手术更有利于患者的早期恢复并可降低结石

复发率。

内镜下治疗亦是肝外胆管结石的重要治疗手段之一。有文献报道,对于胆总管结石数量不少于2枚及结石长径小于15 mm的患者,内镜下ERCP联合腹腔镜下胆囊切除术(laparoscopic cholecystectomy, LC)较腹腔镜下胆总管切开探查取石术(laparoscopic common bile duct exploration, LCBDE)联合LC在患者术后恢复方面更加有优势,并且两者在结石清除率方面无显著差异^[24]。同时,也有报道,传统LCBDE+LC与内镜EST+LC治疗胆囊结石合并胆总管结石在术后结石残留率方面,两者无明显差异^[25]。

在胆管结石的治疗过程中,第一次手术取石治疗不可避免对术后复发产生影响,因此,不同胆管结石的分布情况,选择的不同手术方式治疗患者的探索可能成为下一个研究热点。

2.2 药物治疗对肝胆管结石术后复发的影响

基于胆固醇过饱和学说,熊去氧胆酸(urso deoxy cholic acid, UDCA)能一定程度上溶解胆固醇结石,也是临床上最为常用的药物之一,其涉及的作用机制如下:①抑制胆固醇在肠道中的重吸收并促进机体对胆固醇的排泄^[26];②通过促进胆汁酸的分泌作用抑制胆汁中胆固醇过饱和;③减少胆道黏蛋白的分泌,降低胆汁黏度,有利于胆汁排泄;④抗氧化应激反应保护肝细胞;⑤促进胆囊蠕动,促进胆汁排泄。肖震宇等^[27]选取手术治疗肝胆管结石患者90例作对比研究,术后口服牛磺熊去氧胆酸的患者肝胆管结石复发率降低。

中医治疗(traditional chinese medicine, TCM)已被广泛认可能够应用于肝胆管结石的治疗中,其中,中药在预防肝胆管结石复发方面具有重要意义。中药方剂虽无明确的溶石机制,但却有疏肝、利胆的功效,对防止胆道术后结石复发有辅助作用。Zhou等^[28]通过对成石饮食诱导的胆石症模型小鼠研究发现,茵陈蒿汤可以改善胆汁中胆固醇过饱和状态和改善胆固醇代谢,可以有效地排出胆结石并防止结石复发。吴震宇^[29]通过临床研究发现,肝内胆管结石患者术后联合中药方剂利胆排石汤能够有效降低

结石复发率。李广银等^[30]发现在肝内胆管结石患者行腹腔镜手术后,服用利胆排石颗粒联合熊去氧胆酸胶囊与单纯服用熊去氧胆酸胶囊患者相比,胆汁中相关指标,包括总胆汁酸、磷脂、胆固醇水平均有所改善,从而达到预防患者术后结石复发的效果。另外,作为胆道结石形成重要环节的黏蛋白以及易感基因等可作为新的治疗靶点来进一步深入研究。姚晨辉^[31]研究发现,姜黄素可以抑制细菌脂多糖所引起的 lncRNA-LINC00311 高表达和相应的 TLR4/NF- κ B/c-myc 信号通路活化,进而阻断内源性 β -GD 表达,实现预防结石形成的目的。随着肝胆管结石发病机制的深入研究,相信更多药物在预防结石形成方面的作用将逐步显露出来。

3 展望

目前,肝胆管结石术后复发仍困扰着临床医生,也给患者带来较大的痛苦。本文在预防肝胆管结石术后复发的探讨中,从首次手术方案的选择以及术后药物的辅助治疗等方面进行综述,以期肝胆管结石术后复发的防治提供参考。另外,在肝胆管结石的治疗过程中,除尽可能地预防肝胆管结石术后复发之外,还需重视结石复发后的相应治疗措施。同时,期待更多肝胆管结石发病机制研究,为临床制定更加全面细致的个性化诊疗方案提供依据。

参考文献:

- [1] KIM H J, KIM J S, JOO M K, et al. Hepatolithiasis and intrahepatic cholangiocarcinoma: a review[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(48): 13418-13431.
- [2] KONSTANTAKIS C, TRIANTOS C, THEOPISTOS V, et al. Recurrence of choledocholithiasis following endoscopic bile duct clearance; long term results and factors associated with recurrent bile duct stones[J]. *World J Gastrointest Endosc*, 2017, 9(1): 26-33.
- [3] DILEK O N, ATASEVER A, ACAR N, et al. Hepatolithiasis: clinical series, review and current management strategy[J]. *Turk J Surg*, 2020, 36(4): 382-392.
- [4] REGE R V. The role of biliary calcium in gallstone pathogenesis[J]. *Front Biosci*, 2002, 7: e315-325.
- [5] YAO D, DONG Q, TIAN Y, et al. Lipopolysaccharide stimulates endogenous β -glucuronidase via PKC/NF- κ B/c-myc signaling cascade: a possible factor in hepatolithiasis formation[J]. *Mol Cell Biochem*, 2018, 444(1-2): 93-102.
- [6] HU F L, CHEN H T, GUO F F, et al. Biliary microbiota and mucin 4 impact the calcification of cholesterol gallstones[J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2021, 20(1): 61-66.
- [7] MOLINERO N, RUIZ L, MILANI C, et al. The human gallbladder microbiome is related to the physiological state and the biliary metabolic profile[J]. *Microbiome*, 2019, 7(1): 100.
- [8] SHEN H, YE F, XIE L, et al. Metagenomic sequencing of bile from gallstone patients to identify different microbial community patterns and novel biliary bacteria[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 17450.
- [9] LIAO G, RUAN H, PENG P, et al. Clonorchiasis in patients with biliary and pancreatic diseases: diagnosis and risk factors[J]. *BioMed Res Int*, 2020, 2020: 2946541.
- [10] WANG N, TANG B, HAO Y, et al. Acute shock caused by Clonorchis sinensis infection: a case report[J]. *BMC Infect Dis*, 2019, 19(1): 1014.
- [11] 韩慈, 刘偲奇, 宋蕾, 等. Toll 样受体在寄生虫引起的肝胆管纤维化中的作用[J]. *胃肠病学和肝病杂志*, 2018, 27(5): 588-591.
- [12] WEN X D, WANG T, HUANG Z, et al. Step-by-step strategy in the management of residual hepatolithiasis using post-operative cholangioscopy[J]. *Therap Adv Gastroenterol*, 2017, 10(11): 853-864.
- [13] KUMAR S, YADAV R K, CHANDRA A. Post-cholecystectomy partial biliary stricture leading to primary intrahepatic calculi[J]. *BMJ Case Rep*, 2018, 2018: bcr2017223653.
- [14] DEY B, KAUSHAL G, JACOB S E, et al. Pathogenesis and management of hepatolithiasis: a report of two cases[J]. *J Clin Diagn Res*, 2016, 10(3): 11-13.
- [15] GUTIÉRREZ-DÍAZ I, MOLINERO N, CABRERA A, et al. Diet: cause or consequence of the microbial profile of cholelithiasis disease? [J]. *Nutrients*, 2018, 10(9): 1307.
- [16] 殷国贤, 朱慧, 顾澄宇, 等. 腹腔镜胆囊切除联合胆总管切开取石 T 管引流术后结石复发情况及术后结石复发的相关危险因素分析[J]. *中华普外科手术学杂志(电*

- 子版),2019,13(5):476-478.
- [17] 欧廷政.肝内胆管结石术后复发的危险因素分析[D].吉首:吉首大学,2019.
- [18] 刘新文,程瑶,龚建平.经皮经肝胆道镜碎石取石术治疗肝胆管结石的价值[J].临床肝胆病杂志,2019,35(7):1640-1643.
- [19] 黄徐建,何毅,何理,等.腹腔镜和开腹肝切除术治疗肝内胆管结石安全性和效果的倾向性评分匹配研究[J].中华外科杂志,2022,60(6):593-598.
- [20] 肖卫星,周君,顾梦佳,等.精准肝切除在肝内胆管结石手术治疗中的应用[J].中国普通外科杂志,2016,25(2):191-196.
- [21] 谭智勇,李屈进,马荣,等.经皮经肝胆道镜碎石取石术治疗胆肠吻合术后肝胆管结石病[J].中国普外基础与临床杂志,2021,28(11):1494-1498.
- [22] 王敏,张俊杰,周翰宗,等.经皮经肝胆道镜硬镜碎石术治疗肝内胆管结石效果观察[J].河南外科学杂志,2021,27(3):53-54.
- [23] 邸亮,郭庆良,赵晓飞,等.双镜联合治疗腹部手术史胆囊并胆总管结石的近期随访分析[J].中华普外科手术学杂志(电子版),2021,15(4):440-443.
- [24] 颜喆,陆品相,张舒龙,等.LCBDE+PDC与ERCP治疗胆囊切除术后肝外胆管结石效果比较[J].肝胆胰外科杂志,2022,34(1):10-13,18.
- [25] 冯浩,李顺宗,王子伟.LCBDE与EST联合LC治疗胆囊结石合并胆总管结石患者疗效及安全性分析[J].实用肝脏病杂志,2022,25(1):120-123.
- [26] RADCHENKO V G, SELIVERSTOV P V, SITKIN S I. New aspects of pharmacological effects of ursodeoxycholic acid[J].Eksp Klin Gastroenterol,2014(8):4-10.
- [27] 肖震宇,杨藩,童兵,等.牛磺熊去氧胆酸预防肝胆管结石术后复发的随机对照研究[J].中国微创外科杂志,2015,15(10):891-893.
- [28] ZHOU Q, HU H, ZHAO G, et al. Effect and related mechanism of Yinchenhao decoction on mice with lithogenic diet-induced cholelithiasis[J]. Exp Ther Med,2021,21(4):316.
- [29] 吴震宇.利胆排石汤治疗肝内胆管结石取石术后胆结石残留及胆管狭窄疗效观察[J].中华中医药学刊,2015,33(6):1480-1482.
- [30] 李广银,成艳,张健,等.利胆排石颗粒联合熊去氧胆酸胶囊在肝内胆管结石腹腔镜术后应用效果[J].中国临床研究,2019,32(9):1279-1282.
- [31] 姚晨辉.LINC00311在LPS诱导人肝内胆管上皮细胞激活TLR4/NF- κ B/c-myc信号通路从而上调内源性 β -葡萄糖醛酸酶表达过程中的作用[D].沈阳:中国医科大学,2019.

[收稿日期:2022-05-12]

[责任编辑:郭海婷 英文编辑:阳雨君]