

内镜下十二指肠乳头括约肌切开术后肠胆反流的发生因素分析*

钟文洲,陈正义,林松挺,黄晓曦
(海南省海口市人民医院消化内科 570208)

[摘要] **目的** 探讨内镜下十二指肠乳头括约肌切开术(EST)术后肠胆反流(DBR)的发生因素。**方法** 在2012年9月至2016年2月选择在该院消化科进行住院诊治的胆总管结石患者198例,所有患者都给予十二指肠乳头EST,判断术后DBR发生情况,调查发生因素,同时进行奥狄括约肌(Oddi括约肌)功能的测定与远期并发症的随访。**结果** 所有患者都顺利完成EST,198例患者平均胆总管直径为(2.24±0.24)cm,平均胆总管结石数量为(3.63±1.12)个,胆总管结石最大直径为(1.02±0.19)cm。EST术后出现DBR 12例,发生率为6.1%,平均放射性活度为(3.39±0.89)MBq。EST术后Oddi括约肌收缩压高峰值和收缩频率分别为(31.49±4.22)mm Hg和(3.78±0.53)次/min,都明显低于术前($P<0.05$);术后Oddi括约肌基础压和胆总管压力分别为(8.23±1.03)mm Hg和(3.32±0.45)mm Hg,与术前比较差异无统计学意义($P>0.05$)。Logistic回归分析表明合并胆囊结石、胆总管直径、术前后Oddi括约肌收缩频率差值、结石数量、结石最大直径为EST术后DBR发生的影响因素($P<0.05$)。所有患者术后随访6个月,发生远期并发症18例,发生率为9.1%,其中反流性胆管炎4例,胆管狭窄6例,乳头狭窄4例,结石复发4例。**结论** 十二指肠乳头EST术后DBR比较常见,可导致Oddi括约肌功能下降与远期并发症的增加,需要积极加强预防管理。

[关键词] 括约肌切开术,内窥镜;胰腺管;肠胆反流;危险因素;奥狄括约肌

[中图分类号] R657.42

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2017)36-5098-03

Occurrence factors analysis of duodenobiliary reflux after endoscopic duodenal sphincterotomy*

Zhong Wenzhou, Chen Zhengyi, Lin Songting, Huang Xiaoxi

(Department of Gastroenterology, Haikou Municipal People's Hospital, Haikou, Hainan 570208, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the occurrence factors of duodenobiliary reflux (DBR) after endoscopic sphincterotomy (EST). **Methods** A total of 198 patients with choledocholithiasis hospitalized in the digestive department of the hospital from September 2012 to February 2016 were selected and given duodenal papilla EST. The DBR occurrence was judged and the occurrence factors were investigated, meanwhile the Oddi sphincter function was measured and long term complications were followed up. **Results** All patients successfully completed EST, the average common bile duct diameter in 198 cases was (2.24±0.24)cm, the average common bile duct stones number was 3.63±1.12; the maximum diameter of common bile duct stones was (1.02±0.19)cm. There were 12 cases of DBR after EST, the occurrence rate was 6.1%, the average radioactivity was (3.39±0.89)MBq. The postoperative Oddi sphincter systolic peak and contraction frequency were (31.49±4.22)mm Hg and (3.78±0.53) times /min, which were significantly lower than those before operation ($P<0.05$); and the postoperative Oddi sphincter basic pressure and common bile duct pressure were (8.23±1.03)mm Hg and (3.32±0.45)mm Hg respectively, which had no statistical difference compared with preoperation ($P>0.05$). The Logistic regression analysis showed that complicating gallbladder stone, diameter of common bile duct, frequency difference of Oddi sphincter contraction before and after operation, number of stones and maximum diameter of stone were the main risk factors for postoperative DBR occurrence ($P<0.05$). All cases were followed up for 6 months, 18 cases developed long term complications, the incidence rate was 9.1%, including 4 cases of reflux cholangitis, 6 cases of bile duct stricture, 4 cases of papillary stenosis and 4 cases of recurrence. **Conclusion** DBR after duodenal papilla EST is common, which can result in the Oddi sphincter function decrease and increase of long-term complications, and needs to actively strengthen prevention and management.

[Key words] sphincterotomy, endoscopic; pancreatic ducts; duodeno biliary reflux; risk factors; sphincter of Oddi

近年来,随着生存年龄的延长和高脂肪饮食结构的形成,我国胆总管结石的发病率逐年增高^[1];由于很多患者代偿能力的下降与全身重要脏器功能的减退,微创治疗已经成为治愈胆总管结石的主要方法^[2-3]。其中经内镜下逆行的胰胆管造影(ERCP)是公认的标准微创治疗方法,主要包含内镜下十二指肠乳头括约肌切开术(endoscopic sphincterotomy, EST)和在EST基础上发展的经内镜下十二指肠乳头球囊扩张术(endoscopic papillary ball dilation, EPBD)等^[4-6]。不过任何手术都有一定的创伤性,特别是EST术后胆管炎、出血、穿孔、败血症

等比较常见,且少部分并发症甚至是致命的^[7]。其中肠胆反流(duodeno biliary reflux, DBR)是由于内镜操作破坏了奥狄括约肌(Oddi括约肌)的屏障功能而造成的临床并发症,主要为括约肌功能减弱或丧失,抗反流屏障减退,便于十二指肠液流入胆道形成DBR。DBR可引起胆管上皮化生、胆总管囊肿,可发展为胆管或胆囊癌,在临床上需要积极预防^[8-10]。同时目前国内鲜有关于EST术后DBR发生的相关报道,也无发生因素的调查分析。本研究调查了EST后DBR的发生因素,以了解中国人EST术后DBR发生情况,并探讨其与Oddi括约肌

表 1 内镜下十二指肠乳头括约肌切开术前、术后 Oddi 括约肌功能测定结果比较($\bar{x} \pm s$)

时间	n	胆总管压力(mm Hg)	基础压(mm Hg)	收缩压高数值(mm Hg)	收缩频率(次/min)
术前	198	3.29±0.39	9.82±1.34	112.19±7.29	8.56±0.89
术后	198	3.32±0.45	8.23±1.03	31.49±4.22	3.78±0.53
t		0.078	1.223	9.145	5.092
P		0.822	0.078	0.000	0.008

功能改变之间的关系。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2012 年 9 月至 2016 年 2 月选择在本院消化科进行住院诊治的胆总管结石患者 198 例,纳入标准:年龄 30~80 岁;经腹部 B 超、上腹部 CT 或内镜超声明确诊断为胆总管结石;无寒战、发热及其他胆系感染表现,白血细胞正常;临床资料完整;研究得到医院伦理委员会的批准。排除标准:胆道肿瘤或合并化脓性炎症患者;妊娠女性;两次及以上腹部手术史者;美国麻醉医师协会(ASA)评分大于 3 分者;巨大结石通过放置胆道塑料支架治疗者。其中男 108 例,女 90 例;年龄 38~79 岁,平均(59.14±6.29)岁;平均 BMI 为(22.19±3.19)kg/m²;合并疾病:胆囊结石 32 例,胆囊息肉 22 例,胆总管囊肿 18 例,高血压 23 例,糖尿病 18 例,高脂血症 28 例。

1.2 方法 所有患者都给予 EST,采用 Olympus 电子十二指肠镜系统,包括针状刀、取石网篮、造影导丝乳头切开刀、斑马导丝、鼻胆引流管等。术前 15 min 静脉注射咪达唑仑 5 mg 与东莨菪碱 0.3 mg,将十二指肠镜插至十二指肠降部,选择切开刀在导丝引导下选择胆管深插管,确认插管成功后先行 Oddi 括约肌测压,再进行胆总管造影,然后进行 EST,行网篮或气囊取石,结石取尽后常规放置鼻胆管引流。

1.3 DBR 的判定 在术后 1 个月进行 DBR 的判定,患者于检查前禁食 1 夜,口服 1 mL ^{99m}Tc 水,患者立即取平卧位,经鼻胆管引流 20 mL 左右胆汁,采用放射活度检测仪计数放射性活度,所有患者检查前 2 d 不使用对胆道压力有影响的药物。如果胆汁中可以检测到放射性活度,则认为该患者存在十二指肠 DBR。

1.4 Oddi 括约肌功能测定 在 EST 术前、术后 1 个月采用 Oddi 括约肌测压术(sphincter of Oddi manometry, SOM)判断 Oddi 括约肌功能,检测前 24 h 避免使用影响 Oddi 括约肌功能的药物,连接测压导管。胆管插管成功后循导丝插入袖状测压导管,将测压导管外拉,置于 Oddi 括约肌水平,停留 5 min 左右,测定 Oddi 括约肌收缩高数值、基础压值和收缩频率。

1.5 远期并发症 所有患者术后随访 6 个月,通过电话随访腹痛、发热、黄疸等症状,复查血常规、肝肾功能与影像学,观察患者胆囊炎、胆管炎等远期并发症的发生情况。

1.6 统计学处理 采用 SPSS15.00 软件进行分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两两对比采用 t 检验;计数资料采用百分比表示,两两对比采用 χ^2 检验,采用多因素 Logistic 回归分析明确危险因素,以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 EST 取石情况 所有患者都顺利完成 EST 术,198 例患者平均胆总管直径为(2.24±0.24)cm,平均胆总管结石数量为(3.63±1.12)个;胆总管结石最大直径为(1.02±0.19)cm。

2.2 DBR 发生情况 198 例患者 EST 术后出现 DBR 12 例,发生率为 6.1%,平均放射性活度为(3.39±0.89)MBq。

2.3 Oddi 括约肌测压情况 经过测定,EST 术后 Oddi 括约肌收缩压高数值和收缩频率分别为(31.49±4.22)mm Hg 和(3.78±0.53)次/min,都明显低于术前(P<0.05);术后 Oddi

括约肌基础压和胆总管压力分别为(8.23±1.03)mm Hg 和(3.32±0.45)mm Hg,与术前比较差异无统计学意义(P>0.05)。见表 1。

2.4 危险因素分析 以患者的年龄、性别、BMI、合并疾病、胆总管直径、胆总管结石数量、胆总管结石最大直径、术前后 Oddi 括约肌基础压、收缩压、收缩频率为自变量,是否发生 DBR 为因变量(0=无,1=有),采用 Logistic 回归分析表明合并胆囊结石、胆总管直径(>1.5 cm)、术前后 Oddi 括约肌收缩频率差值(>10.0 次/min)、结石数量(>3 个)、结石最大直径(>20 mm)为主要危险因素(P<0.05)。见表 2。

表 2 内镜下十二指肠乳头括约肌切开术后肠胆反流的发生因素

危险因素	B	OR(95%CI)	P
胆囊结石	3.278	3.113(1.762~7.891)	0.021
胆总管直径	4.267	7.221(3.278~12.483)	0.001
术前后 Oddi 括约肌收缩频率差值	5.492	2.561(1.452~8.651)	0.002
胆总管结石数量	7.913	3.784(1.294~6.398)	0.017
胆总管结石最大直径	3.288	1.488(1.993~4.382)	0.020

2.5 远期并发症发生情况 所有患者术后随访 6 个月,发生远期并发症 18 例,发生率为 9.1%,其中反流性胆管炎 4 例,胆管狭窄 6 例,乳头狭窄 4 例,结石复发 4 例。

3 讨论

随着我国老年人的增加与诊断技术的提高,当前我国胆总管结石的发病率在逐渐增加,其是引起肝外阻塞性高胆红素血症、胰腺炎、梗阻化脓性胆管炎的最常见原因,在临床上主要症状有发热、上腹部疼痛、高胆红素血症等。传统手术方法对胆总管结石的患者创伤大、恢复慢,不利于患者康复^[11]。随着内镜技术的发展,EST 得到了广泛的应用,具有微创、简便、安全等优点,已成为治疗胆总管结石的重要手段^[12-13]。本研究显示所有患者都顺利完成 EST 术,198 例患者平均胆总管直径为(2.24±0.24)cm,平均胆总管结石数量为(3.63±1.12)个;胆总管结石最大直径为(1.02±0.19)cm,也表明 EST 手术的可行性与有效性。

Oddi 括约肌受到各种神经和胃肠激素的调节,能精确调控胆胰管压力。在正常解剖和生理状态下,由于 Oddi 括约肌的屏障作用,肠液并不能进入胆道^[14]。由于 EST 需要部分或全部切除 Oddi 括约肌,导致 Oddi 括约肌基础压和胆管十二指肠压力梯度降低甚至消失,从而增加 DBR 的风险^[15]。部分外科胆总管探查取石及 T 管引流术虽然保留了 Oddi 括约肌功能,但术后 DBR 发生率仍然较高。^{99m}Tc-DTPA 放射性核素胆汁检测法,利用^{99m}Tc-DTPA 难以穿透肠道黏膜且经肾脏排泄的特点,在患者胆汁中检测到放射性活度即可判断存在 DBR^[16]。本研究显示 198 例患者 EST 术后出现 DBR 12 例,发生率为 6.1%,平均放射性活度为(3.39±0.89)MBq;EST

术后 Oddi 括约肌收缩压峰值和收缩频率分别为 (31.49 ± 4.22) mmHg 和 (3.78 ± 0.53) 次/min, 都明显低于术前 ($P < 0.05$); 术后 Oddi 括约肌基础压和胆总管压力分别为 (8.23 ± 1.03) mm Hg 和 (3.32 ± 0.45) mm Hg, 与术前比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。表明 EST 术后 DBR 的发生率比较高, EST 术后 Oddi 括约肌功能明显下降, 考虑可能与 EST 术后切口缩短和 Oddi 括约肌功能逐渐恢复有关。

EST 术后 DBR 会引起肠道细菌及内毒素、十二指肠液、食物等进入胆道, 不但造成结石样物质的形成, 而且可诱发胆管炎的发生。其中 Oddi 括约肌切开长度对 DBR 程度是有影响的, 早期 EST 多采用大切开, 近年来趋向小切开方式, 但总体上目前 EST 并无统一的切开长度标准^[17-19]。本研究 Logistic 回归分析表明合并胆囊结石、胆总管直径、术前后 Oddi 括约肌收缩频率差值、结石数量、结石最大直径为 EST 术后 DBR 发生的主要影响因素 ($P < 0.05$)。提示对具有胆总管明显增宽、合并有胆囊结石、胆道结石又多又大的患者, 在 EST 术后要加强随访, 以预防 DBR 的发生。

EST 除了有 DBR 等早期并发症外, 其远期并发症则更是内外科医师一直以来共同关注的焦点^[20-22]。本研究显示所有患者术后随访 6 个月, 发生远期并发症 18 例, 发生率为 9.1%, 其中反流性胆管炎 4 例, 胆管狭窄 6 例, 乳头狭窄 4 例, 结石复发 4 例。在并发症的预防与治疗中, 部分患者可通过保守治疗得到缓解, 但是对于胆囊结石合并胆囊炎患者建议行胆囊切除术。

总之, EST 术后肠胆反流比较常见, 可导致 Oddi 括约肌功能下降与远期并发症的增加, 主要发病因素为合并胆囊结石、胆总管直径大于 1.5 cm、结石数量大于 3 个与结石最大直径大于 20 mm 等, 需要积极加强预防管理。

参考文献

- [1] 孙晓东, 邱伟, 吕国悦, 等. 2364 例肝外胆管结石三镜联合微创外科治疗的临床疗效[J]. 中华消化外科杂志, 2016, 15(4): 357-362.
- [2] 吕宾. 胆汁反流的成因与机制[J]. 中华消化杂志, 2016, 36(6): 374-375.
- [3] Lv GY, Qiu W, Yu Y, et al. Development of hepatolithiasis due to a celery stalk retained within the bile ducts of the liver[J]. Ann R Coll Surg Engl, 2016, 98(5): 77-78.
- [4] 王良静, 姒健敏. 加深胆汁反流相关疾病的研究[J]. 中华消化杂志, 2016, 36(6): 361-362.
- [5] Markov PV, Onopriev VI. Restoration and reconstruction of extrahepatic bile ducts in high strictures using enteric autotransplant of variable diameter [J]. Khirurgiia (Mosk), 2015(8): 29-34.
- [6] 施明生, 陆凤鸣, 倪晓明, 等. 内镜下括约肌切开术治疗急性复发性胰腺炎合并胆囊泥沙样结石的疗效观察[J]. 中国实用医药, 2016, 11(22): 30-31.
- [7] Sugita R. Pancreaticobiliary reflux as a high-risk factor for biliary malignancy: Clinical features and diagnostic advancements[J]. World J Hepatol, 2015, 7(13): 1735-1741.
- [8] Yim HB. Self-expanding metallic stents and self-expanding plastic stents in the palliation of malignant oesophageal dysphagia[J]. Ann Palliat Med, 2014, 3(2): 41-46.
- [9] Guan J, Zhang L, Chu JP, et al. Congenital left intrahepatic bile duct draining into gastric wall mimicking biliary reflux gastritis[J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(11): 3425-3428.
- [10] 周正辉, 王征. 胆总管结石患者不同手术方式选择的疗效分析[J]. 浙江临床医学, 2016, 14(1): 107-108.
- [11] Lo RC, Huang WL, Fan YM. Evaluation of bile reflux in HIDA images based on fluid mechanics[J]. Comput Biol Med, 2015, 60(2): 51-65.
- [12] 殷俊杰, 蔡阳, 张筱凤, 等. 腹腔镜胆囊切除术并发胆管损伤患者的诊治[J]. 中华肝胆外科杂志, 2016, 22(1): 27-29.
- [13] Kobayashi N, Watanabe S, Hosono K, et al. Endoscopic inside stent placement is suitable as a bridging treatment for preoperative biliary tract cancer[J]. BMC Gastroenterol, 2015, 5(15): 8-12.
- [14] 骆伟, 孟文勃, 岳平, 等. 胆肠吻合术后胆管结石复发的内镜外科治疗进展[J]. 中华消化内镜杂志, 2016, 33(2): 130-133.
- [15] Alemanno G, Sturiale A, Bellucci F, et al. Resolving sphincter of Oddi incontinence for primary duodenal Crohn's disease with stricturoplasty[J]. Int J Surg Case Rep, 2013, 4(2): 149-152.
- [16] 岳大成, 胡仕祥. 腹腔镜胆总管探查术与内镜下十二指肠乳头括约肌切开术治疗胆总管结石的临床对照研究[J]. 中华实验外科杂志, 2016, 33(5): 1327-1329.
- [17] Aprea G, Canfora A, Ferronetti A, et al. Morpho-functional gastric pre-and post-operative changes in elderly patients undergoing laparoscopic cholecystectomy for gallstone related disease[J]. BMC Surg, 2012, 12(Suppl 1): S5-12.
- [18] 赵云, 杨成林, 冯以斌, 等. 十二指肠镜联合腹腔镜治疗老年胆囊结石合并肝外胆管结石[J]. 中国普通外科杂志, 2016, 25(8): 1105-1111.
- [19] Williams NE, Gundara JS, Hugh TJ, et al. Many faces of pancreaticobiliary reflux[J]. ANZ J Surg, 2012, 82(6): 403-407.
- [20] Komuro H, Ono K, Hoshino N, et al. Bile duct duplication as a cause of distal bowel gas in neonatal duodenal obstruction[J]. J Pediatr Surg, 2011, 46(12): 2301-2304.
- [21] 王国鑫, 孙思予, 刘香, 等. 内镜下 EST 术联合大球囊扩张治疗胆总管结石术后分析[J]. 中国医药导刊, 2016, 18(4): 341-342.
- [22] Kemp R, de Araújo WM, de Castro AA, et al. Influence of biliary drainage on the repair of hepatic lesions in biliary fibrosis[J]. J Surg Res, 2011, 169(2): 127-136.