



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2014.02.018
http://www.zpwz.net/CN/abstract/abstract3792.shtml

· 文献综述 ·

胆道铸型综合征的发病机制与诊治

陈国凤¹ 综述 张培建², 刘歆农² 校审

(1. 扬州大学第二临床医学院 普通外科, 江苏 扬州 215000; 2. 江苏省扬州市第一人民医院 普通外科, 江苏 扬州 215000)

摘要

胆道铸型综合征(BCS)是指肝移植术后充填于肝内外胆道的坏死物质形成胆道树样的铸型, 并由此引起的一系列临床表现, 是肝移植术后少见但非常严重的并发症。了解BCS的病因、发病机制以及临床表现, 有助于预防BCS的发生, 提高肝移植术后BCS患者的生存率, 笔者就此及BCS的诊治方面作一综述。

[中国普通外科杂志, 2014, 23(2):232-235]

关键词

肝移植; 胆道铸型综合征; 综述文献
中图分类号: R657.3

Pathogenesis, diagnosis and management of biliary cast syndrome

CHEN Guofeng¹, ZHANG Peijian², LIU Xinnong²

(1. Department of General Surgery, the Second Clinical Medical College, Yangzhou University, Yangzhou, Jiangsu 215000, China; 2. Department of General Surgery, Yangzhou No. 1 People's Hospital, Yangzhou, Jiangsu 215000, China)

Corresponding author: ZHANG Peijian Email: 838425512@qq.com

ABSTRACT

Biliary cast syndrome (BCS) is defined as the necrotic debris filling the intra- or extra-hepatic biliary tracts and forming casts that take the shape of the biliary tree after liver transplantation, thus leading to a series of clinical manifestations. It is an unusual but very serious complication of liver transplantation. A better knowledge of the etiology, pathogenesis and clinical features of BCS may help prevent the occurrence of BCS and improve the survival of post-liver transplantation BCS patients, thus, the authors address the related issues along with the diagnosis and treatment of this condition.

[Chinese Journal of General Surgery, 2014, 23(2):232-235]

KEYWORDS

Liver Transplantation; Biliary Cast Syndrome; Review
CLC number: R657.3

胆道铸型综合征(biliary cast syndrome, BCS)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填充于胆道, 同时可伴有一处或多处非吻合口胆道上皮坏死、脱落、胆管壁胶原

纤维组织增生、狭窄及胆管腔铸型物的形成, 引起的胆道系统的梗阻和胆管炎等症候群。最早的“胆道铸型”的概念是由美国的Waldram医生^[1]在1975年首次提出的, 是肝移植术后少见但非常严重的并发症, 目前其发生率约为3.4%~18%^[2-3], 比早期报道^[4]的26%~34%明显有降低, 一旦发生, 可能导致移植植物无功能、再次肝移植甚至死亡。

了解BCS的特有的病因、机制、临床表现、诊断标准和相应的治疗方法, 能更好的提高肝移植的成活率; 降低患者术后并发症的发生率、病死率;

基金项目: 江苏省扬州市科技攻关资助项目(YZ2009051; YZ2010087)。

收稿日期: 2013-11-12; 修订日期: 2014-01-27。

作者简介: 陈国凤, 扬州大学第二临床医学院硕士研究生, 主要从事肝胆普外科方面的研究。

通信作者: 张培建, Email: 838425512@qq.com

缩短患者的住院时间;延长患者的无复发生存期;以及提高患者的生活质量。

1 病因与机制

BCS的本质是通过滞留或形成致结石的物质,填充于胆道使胆道狭窄,从而导致梗阻性胆管炎。不同的患者胆道铸型的形成时间可能不尽相同,但通常都发生在肝移植术后的第一年^[2]。亦有文献报道^[4-5],原位肝移植术后5~6年后才形成胆道铸型的。

1.1 高危致病因素

导致BCS的高危因素有很多,如术前感染丙型肝炎病毒(HCV)、肝脏缺血/再灌注、急性排斥反应、胆道并发症、长期肠外营养、胆固醇过饱和、手术应激等。

1.1.1 术前感染HCV 术前感染HCV、对手术的应激或者是术后使用免疫抑制剂等,都使血清中HCV-RNA浓度保持在较高水平,可明显增加胆道狭窄,为进一步的胆道铸型物的形成提供了条件。同时,肝移植术后胆道并发症的发生率约为30%^[6-7],为术后常见的并发症之一,当术前感染HCV合并有胆道并发症时,则会进一步导致受体移植物的无功能^[8]。

1.1.2 肝缺血/再灌注 肝缺血导致胆道狭窄和胆汁的瘀滞,冷缺血时间延长也会导致弥散性肝内胆管狭窄及严重的微循环障碍,最终会发展为胆道铸型^[9]。王科等^[10]报道15例胆道铸型患者中,有9例(60.0%)发生过肝脏缺血,其中热缺血时间>3 min者占33.3%,肝动脉栓塞占22.2%,低血压占22.2%。同时,由于缺血/再灌注引起胆管上皮损伤,使之坏死、脱落、纤维化形成胆管狭窄,引起胆汁瘀滞,而最终形成胆道铸型物。

1.1.3 缺血性胆道损伤 缺血性胆道损伤是肝移植术后主要的并发症之一,也是引起非吻合口处胆道狭窄主要原因,早期研究^[11]报道缺血性胆道损伤危险因素有尸肝移植、肝移植过程中冷-热缺血时间延长、ABO血型的不匹配、胆盐中毒、以及遵循了不同移植体保存原则,而后期研究发现胆囊周围丛微循环损害,是引起胆道供血障碍越来越重要的一个因素^[12-13],Farid等^[11]案例报道表明,胆囊周围丛虽属肝动脉的分支与门静脉的血供有明显关联,当肝动脉血流畅通伴部分门静脉血栓

时,3/3例患者均出现缺血性胆道损伤的表现。缺血性胆道损伤最直接的病理变化就是胆管壁的坏死、小动脉坏死、血管壁损害(如血管内膜下水肿),胆管内壁出血等,最终引起胆道微血管病变,促进了后期BCS的形成。

1.1.4 肠外营养 肝移植术后需要长期禁食,采用肠外营养方式则阻断食物对消化道的直接刺激,减少了缩胆囊素、胃泌素等激素以及胃肠液的分泌,使胆囊及Oddi括约肌的舒缩功能异常,导致胆汁瘀滞、胆固醇过饱和最终形成结石,同时,由于缺乏食物对肠道黏膜的刺激以及谷氨酰胺的营养,肠道黏膜萎缩脱落,肠道术后、肠道生物屏障功能受损,导致细菌及毒素移位引起胆道等多器官甚至全身感染^[14]。另一方面,由于肝移植手术本身的创伤、精神和心理因素、肠外营养等导致非梗阻性胆道感染或结石也越来越多^[15]。

1.1.5 可溶性主要组织相容性复合体I相关的A链(sMICA) 终末期肝病患者或机体经同种异基因肝移植术后,使得正常情况下不表达膜型MICA的上皮细胞高表达。同时,由于术中不可避免缺血/再灌注损伤和应用免疫抑制剂,均能上调膜型MICA的表达。MICA参与或增强细胞免疫和体液免疫,最终引起移植物的急性排斥反应,机体为维持免疫反应的动态平衡,调节金属蛋白酶裂解膜型MICA,导致sMICA上调表达,体液中sMICA浓度明显增加^[16]。研究^[17]报道,37.6%的终末期肝病患者伴有高浓度的sMICA,而肝移植术前伴有高浓度sMICA时,BCS的发生率为34.4%。因此,动态监测sMICA浓度可预测BCS的发生。

1.2 发病机制

BCS与胆泥、胆结石形成以及胆管上皮细胞的脱落关系密切。肝移植术后出现的胆道缺血性损伤等其他缺血性因素,导致机体出现应激反应,使机体内含有大量强烈诱导黏蛋白表达的物质,胆汁性状有所改变,使得胆汁越来越黏稠,阻碍了胆汁的通畅排泄。富含胆固醇晶体的黏滞性糖蛋白的胆泥增加,以及胆汁中的胆固醇、胆汁酸以及卵磷脂等成分的比例失调,胆固醇呈过饱和状态,形成胆结石的前提,结晶析出,形成实块和核心后,越来越多的晶体分子沉积于晶体裂隙内,形成结石,易嵌顿在胆道系统的任何一处,压迫胆管壁。长时间的压迫使得上皮细胞坏死脱落,导致胆管上

皮的损害,产生渗出性炎症,大量的炎性渗出物纤维蛋白,随后凝固成胆石网状骨架^[18],随后长入成纤维细胞,形成胶原纤维进行组织修复,血管样结构也相继长入,进一步加强了胆石的网状骨架,使得析出的胆红素结晶充填于网状骨架之间,构成了胆道铸型。赵青川等^[19]研究报道胆道铸型物以胆红素结晶为主,同时含有大量的纤维蛋白、胶原纤维以及少量的成纤维母细胞,同时夹杂血管样结构。

国外学者在应用各种色谱分析了胆道铸型物的成分^[1,5],其中结合和游离胆红素及其氧化物占 10%~50%,胆汁酸约占 10%~15%,胆固醇约占 5%~10%,蛋白质成分约占 5%~10%,同时,还有坏死脱落的少量的胆管上皮细胞,以及细菌。

2 临床表现

梗阻性黄疸(皮肤或黏膜的黄疸、深色尿、白陶土便以及皮肤瘙痒);胆道的感染(发热、感染性休克,胆汁病原微生物培养阳性);实验室检查:血清中肝功能相关的指标如 C-反应蛋白、谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、碱性磷酸酶(ALP)、谷氨酰转肽酶(GGT)、总胆红素、间接胆红素等明显增加,外周血的白细胞计数升高,T管胆道胆管造影出现胆道树充盈缺损。所有患者纤维胆道镜检查可见固体物质充填于胆道,而部分患者伴有胆道上皮坏死^[20],急性期血清转氨酶和总胆红素明显升高,慢性期则以间接胆红素、ALP、GGT持续升高为主^[21]。

3 诊断

目前 BCS 的检查方法有: X 线下 T 管胆道胆管造影出现胆道树充盈缺损,磁共振胰胆管成像(MRCP)、内窥镜逆行胰胆管造影(ERCP)和经皮肝穿刺胆管造影(PTC)也表现不同程度的肝内胆管充盈缺损,ERCP 和 PTC 是有创伤检查,可能会产生与检查相关的并发症如胆汁漏等,而 MRCP 其为非创伤性检查,无需口服或静脉注射造影剂,利用快速采集弛豫增强序列,获得重 T₂ 加权图像,使得含有大量液体的胆汁与胰液具有较长 T₂ 值得高信号,与含有较短 T₂ 值低信号得肝实

质及其周围软组织形成鲜明对比。但与 ERCP 相比,其在诊断 BCS 时缺乏敏感性,而后者对于确诊 BCS 的敏感性较强^[22]。MRCP 铸型表现为线性的充盈缺损。有学者^[23]研究发现,当使用 MRCP 重 T₂ 加权图像并同时参考重 T₁ 加权图像时,其诊断 BCS 的敏感性由 0.55~0.70 明显提高至 0.90~0.95,在 MRCP 的表现是与胆管走行一致的弥漫性或节段性的充盈缺损,可见胆道的虫蚀样改变,内可见片状或条索样影,同时伴有肝内外胆管的狭窄或扩张。而诊断 BCS 的“金标准”是纤维胆道镜检查,它融合了以上检查的优点,当胆道内充填固体物质时,结合临床表现即可确诊。通常肝移植术后胆道的狭窄分为两型, I 型胆道吻合口处的狭窄,肝内外胆管的狭窄(缺血性胆管损伤)。铸型大多形成于此,尤以缺血性胆管损伤的 II 型肝内外胆管狭窄处多见。

4 治疗

肝移植术后确诊为 BCS 的患者总体的预后不良,移植物的存活率低,患者复发率高,住院时间明显延长,特别是在术后的 18 个月。早期的肝移植术后,治疗 BCS 的唯一可行的手段,主要通过手术和再移植,但成功率非常低。目前有效的治疗方法有 ERCP、经皮肝手术治疗,BCS 患者在多数某些情况下,需要通过超声内窥镜和经皮手术方法联合治疗,López-Benítez 等^[24]研究报道,约 60% 的 BCS 患者通过超声内窥镜下治疗(如胆道括约肌切开术、胆道的球囊扩张术等)和经皮手术方法(如经皮网篮、导管取石、胆管冲洗以及放置胆管支架等)的治疗可以治愈,然而,经过联合治疗无效,则需要直接手术治疗、肝脏的再移植以及胆道铸型的切除^[25]。总体而言,ERCP 疗效优于手术治疗,虽然如此,但有文献^[26]报道,肝移植术后只有 25% 的患者经 ERCP 治疗后明显有效,绝大多数患者还可能再次需要再次手术治疗。Paik 等^[27]报道 22 例 BCS 患者在接受 ERCP 或 PTC 治疗后,有 12 例(约 55%)患者出现复发病状。因此,掌握 BCS 的病因及病机,从根本上治疗 BCS,同时,也做到更好的预防肝移植术后 BCS 的发生,提高移植物的存活率。

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(5):382-387.
- [2] Voigtländer T, Negm AA, Strassburg CP, et al. Biliary cast syndrome post-liver transplantation: risk factors and outcome[J]. *Liver Int*, 2013, 33(8):1287-1292.
- [3] Srinivasaiah N, Reddy MS, Balupuri D, et al. Biliary cast syndrome: literature review and a single centre experience in liver transplant recipients[J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2008, 7(3):300-303.
- [4] McMaster P, Herbertson BM, Cusick C, et al. The development of biliary "sludge" following liver transplantation[J]. *Transplant Proc*, 1979, 11(1):262-266.
- [5] Shah JN, Haigh WG, Lee SP, et al. Biliary casts after orthotopic liver transplantation clinical factors treatment biochemical analysis [J]. *Am J Gastroentero*, 2003, 98(8):1861-1867.
- [6] Verdonk RC, Buis CI, Porte RJ, et al. Biliary complications after liver transplantation: a review[J]. *Scand J Gastroenterol Suppl*, 2006,(243):89-101.
- [7] Pascher A, Neuhaus P. Bile duct complications after liver transplantation[J]. *Transpl Int*, 2005, 18(6):627-642.
- [8] Horster S, Bäuerlein FJ, Mandel P, et al. Influence of Hepatitis C virus infection and high virus serum load on biliary complications in liver transplantation[J]. *Transpl Infect Dis*, 2013, 15(3):306-313.
- [9] Srinivasaiah N, Reddy MS, Balupuri S, et al. Biliary cast syndrome: literature review and a single centre experience in liver transplant recipients[J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2008, 7(3):300-303.
- [10] 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*, 2010, 30(1):77-79.
- [11] Farid WR, de Jonge J, Sliker JC, et al. The importance of portal venous blood flow in ischemic-type biliary lesions after liver transplantation[J]. *Am J Transplant*, 2011, 11(4):857-862.
- [12] Lang R, He Q, Jin ZK, et al. Urokinase perfusion prevents intrahepatic ischemic-type biliary lesion in donor livers[J]. *World J Gastroenterol*, 2009, 15(28):3538-3541.
- [13] Ren J, Lu MD, Zheng RQ, et al. Evaluation of the microcirculatory disturbance of biliary ischemia after liver transplantation with contrast-enhanced ultrasound: preliminary experience[J]. *Liver Transpl*, 2009, 15(12):1703-1708.
- [14] 吴国豪. 如何提高外科危重病人的营养支持疗效[J]. *中国实用外科杂志*, 2010, 30(11):916-918.
- [15] Kimura Y, Takada T, Strasberg SM, et al. TG13 current terminology, etiology, and epidemiology of acute cholangitis and cholecystitis[J]. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2013, 20(1):8-23.
- [16] 谈鸣岳, 范昱. MICA 抗原与移植免疫. MICA 抗原与移植免疫[J]. *实用医学杂志*, 2007, 23(23):3796-3797.
- [17] Zou Y, Yang XL, Jiang X, et al. High levels of soluble Major Histocompatibility Complex class I related chain A (MICA) are associated with biliary cast syndrome after liver transplantation[J]. *Transpl Immunol*, 2009, 21(4):210-214.
- [18] 朱晓丹, 沈中阳, 曾熔, 等. 肝移植术后胆道铸型综合征 103 例治疗体会 [J]. *中华肝胆外科杂志*, 2007, 13(3):174-178.
- [19] 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(5):306-309.
- [20] 朱晓丹, 沈中阳, 陈新国, 等. 肝移植术后胆道铸型综合征的临床表现与病理分型 [J]. *中华外科杂志*, 2008, 46(10):728-732.
- [21] 王瑞官, 李虎城. 肝移植术后高胆红素血症的常见原因 [J]. *中国普通外科杂志*, 2010, 19(1):85-88.
- [22] Aufort S, Molina E, Assenat E, et al. Value of MRCP for diagnosis of biliary complications after liver transplantation [J]. *J Radiol*, 2008, 89(2):221-227.
- [23] Kinner S, Umutlu L, Dechêne A, et al. Biliary complications after liver transplantation: addition of T1-weighted images to MR cholangiopancreatography facilitates detection of cast in biliary cast syndrome[J]. *Radiology*, 2012, 263(2):429-436.
- [24] López-Benítez R, Wielpütz MO, Bryant MG, et al. Percutaneous treatment of biliary cast syndrome after orthotopic liver transplantation: comparison of mechanical versus hydraulic rheolytic cast extraction[J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2011, 34(5):998-1005.
- [25] Gor NV, Levy RM, Ahn J, et al. Biliary cast syndrome following liver transplantation: Predictive factors and clinical outcomes[J]. *Liver Transpl*, 2008, 14(10):1466-1472.
- [26] Koo JW, Jang NE, Lee HJ, et al. A case of biliary cast developed in a patient with long-standing biliary sludge[J]. *Clin Endosc*, 2013, 46(1):98-101.
- [27] Paik WH, Lee SH, Ryu JK, et al. Long-term clinical outcomes of biliary cast syndrome in liver transplant recipients[J]. *Liver Transpl*, 2013, 19(3):275-282.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式: 陈国凤, 张培建, 刘歆农. 胆道铸型综合症的发病机制与诊治 [J]. *中国普通外科杂志*, 2014, 23(2):232-235. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2014.02.018

Cite this article as: CHEN GF, ZHANG PJ, LIU XN. Pathogenesis, diagnosis and management of biliary cast syndrome [J]. *Chin J Gen Surg*, 2014, 23(2):232-235. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2014.02.018