

· 论著 ·

应用和谐夹行十二指肠乳头成型术对 Oddi 括约肌功能恢复效果的初探

黄永辉 王琨 张贺军 常虹 闫秀娥 李欣 张耀朋 王迎春 姚炜 李柯 范雪

【摘要】 目的 为减少胆管巨大结石取石中十二指肠乳头大切开所导致的复发性胆管结石,初步尝试应用和谐夹行十二指肠乳头成型术,探讨此技术对恢复胆管括约肌功能的效果。方法 选择 2018 年 3 月至 2018 年 5 月间,在北医三院消化科诊断为胆总管结石(结石大小 1.0~2.5 cm,胆总管内径 1.2~3.0 cm),且既往无 ERCP 史的患者 3 例,内镜下行胆管括约肌大切开(EST 切口 ≥ 1.0 cm),取石成功后分别于胆管及胰管内放置塑料支架,然后应用和谐夹行十二指肠乳头成型术。并在 EST 术前、术后即刻及乳头成型术后 3 周取出胰胆管支架后,分别行胆管及 Oddi 括约肌测压,并随访观察十二指肠乳头愈合情况及并发症。另取 5 只家猪,进行相似的实验(除胆管取石外)。结果 患者及实验动物测压结果均显示十二指肠乳头切开后,Oddi 括约肌压力显著降低,而在十二指肠乳头成型术后 3 周有明显恢复。3 例患者均成功完整取石,术后未出现 ERCP 术后胰腺炎、出血及穿孔等并发症;十二指肠乳头成型术后 3 周拔除支架后,内镜下可见乳头愈合。动物解剖显示与未作处理的十二指肠乳头比较,未行乳头成型术的十二指肠乳头肌层完全断裂无愈合,行乳头成型术的肌层可见瘢痕性修复愈合。结论 十二指肠乳头切开后,应用和谐夹进行夹闭的十二指肠乳头成型术,可加速乳头愈合,保留括约肌压力,恢复乳头的抗反流屏障功能。

【关键词】 胆道口括约肌; 括约肌切开术,内窥镜; 功能恢复; 动物实验

基金项目:国家自然科学基金(面上项目 81470905);首都临床特色应用研究项目(Z181100001718149)

A preliminary study of sphincter-preserving effect of SureClip from MicroTech on duodenal papilla occlusion Huang Yonghui*, Wang Kun, Zhang Hejun, Chang Hong, Yan Xiue, Li Xin, Zhang Yaopeng, Wang Yingchun, Yao Wei, Li Ke, Fan Xue. *Department of Gastroenterology, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China

Corresponding author: Huang Yonghui, Email: 13911765322@163.com

【Abstract】 Objective To reduce the occurrence of recurrent choledocholithiasis caused by biliary sphincter dysfunction after extensive endoscopic sphincterotomy (EST) for large stone extraction, and to investigate the sphincter-preserving effects of duodenal papilla occlusion by SureClip from MicroTech. **Methods** Three patients with large biliary stones (1.0-2.5 cm in stone size, 1.2-3.0 cm in common bile duct diameter) and without ERCP history underwent EST (larger than 1.0 cm) in Peking University Third Hospital from March 2018 to May 2018. Biliary and pancreatic stents were placed after stone extraction, followed by duodenal papilla occlusion with SureClip from MicroTech. Pressures of biliary duct and Oddi sphincter were measured at pre-EST, immediately after EST, and when stents were removed 3 weeks after EST, respectively. Healing conditions of papilla and complications were documented. Five pigs underwent similar experiments without stone extraction. **Results** The pressure of Oddi sphincter was significantly reduced after EST, and recovered after papilla occlusion 3 weeks after operation both in pigs and human. All stones were completely removed in the 3 patients without any post-ERCP complications. The papilla was healed under endoscopic observation when stents were removed 3 weeks after papilla occlusion. In animal

DOI:10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2018.11.003

作者单位:100191 北京,北京大学第三医院消化科(黄永辉、王琨、张贺军、常虹、闫秀娥、张耀朋、王迎春、姚炜、李柯);北京大学国际医院消化科(李欣、范雪)

通信作者:黄永辉,Email:13911765322@163.com

experiments, histology revealed completely muscularis propria disruption of post-EST papilla without occlusion. In contrast, the muscle layer of post-EST papilla with occlusion by SureClip from MicroTech appeared scar healing. **Conclusion** The duodenal papilla occlusion by SureClip from MicroTech after EST works as “papilla remodeling”, which accelerates healing of papilla, and retains the sphincter pressure and anti-reflux barrier function.

【Key words】 Sphincter of Oddi; Sphincterotomy, endoscopic; Recovery of function; Animal experimentation

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81470905); Capital Clinical Characteristic Application Research Project (Z181100001718149)

自 1974 年 Kawai 和 Classen 报道内镜乳头括约肌切开术(EST)治疗胆总管结石以来,经过胆管结石自行排出、球囊导管取石、网篮取石、机械碎石等技术的逐步发展,ERCP 已成为胆总管结石的一线治疗方案。Oddi 括约肌是穿过十二指肠壁的胆总管末端和胰管末端汇合处环绕的肌肉结构。胆总管括约肌(或 Boyden 括约肌)的肌纤维环行聚合体保持对胆汁流动的阻力,使得在禁食期间胆囊充盈和防止十二指肠内容物逆向反流进入胆道系统。EST 术后 Oddi 括约肌结构及功能遭到破坏,短期内可出现出血、胰腺炎、穿孔等并发症,远期则可导致复发性胆管结石和胆道感染等。文献报道中 EST 后短期并发症发生率低于 10%^[1-2],而复发性结石、乳头狭窄和胆管炎等远期并发症发生率为 6%~24%^[3-4]。与 T 管引流、胆总管十二指肠吻合术相比,EST 术后胆道感染发生概率(胆管炎 4.9%,胆管炎 7.3%)显著增加^[5]。EST 术后复发性胆管结石在不同报道间有一定差异,为 9.8%~21.3%^[5-6]。目前认为这些远期并发症的发生与 Oddi 括约肌功能丧失相关。本研究初步尝试应用和谐夹夹闭切开的十二指肠乳头,行十二指肠乳头成型术,探讨此技术对恢复胆管括约肌功能的效果。

资料与方法

1.研究对象:2018 年 5 月 1 日至 2018 年 7 月 31 日,就诊于北京大学第三医院消化科的胆总管结石患者,符合入组试验标准并签署操作知情同意书者纳入本次研究。入选标准:(1)经过影像学检查证实存在胆总管结石;(2)胆总管结石大小 1.0~2.5 cm;(3)胆总管直径 1.2~3.0 cm;(4)签署知情同意书。排除标准:(1)合并凝血功能障碍、心肺肾脑等严重器质性疾病;(2)合并严重精神疾病;(3)既往曾施行过乳头括约肌切开术;(4)不能配合完成本次研究的患者。共 3 例患者数据纳入统计分

析,为 1 男 2 女,年龄 56.3±3.8 岁。动物试验包括体重约 26 kg 的健康家猪 5 只。

2.术前准备:完善血、尿、便常规、凝血、肝肾功能、乙肝表面抗原、丙肝抗体、艾滋病抗体、心电图、胸片等术前检查。记录患者一般资料,包括性别、年龄。

3.操作过程:(1)测压:患者左侧卧位,内镜下胆管插管成功,置入测压导管测定 Oddi 括约肌压力;(2)EST+取石:行胆管括约肌大切开(≥1.0 cm),常规内镜下取石;(3)测压+留置胰胆管支架:取石后再次置入测压导管测定 Oddi 括约肌压力,并分别于胆管及胰管内放置塑料支架;(4)乳头成型术:应用可旋转重复开闭软组织夹(简称和谐夹, Micro-Tech, ROCC-D-26-195)线形夹闭已切开的十二指肠乳头,注意避免夹闭胆胰管支架;(5)EST 术 3 周后测压:乳头成型术后 3 周取出胰胆管支架,再次测定 Oddi 括约肌压力。

应用相同方法在 3 只家猪中行 EST+乳头成型术,1 只家猪仅行 EST,并测定这 4 只家猪 EST 术前、术后即刻、乳头成型术后 3 周 Oddi 括约肌压力。1 只家猪不做任何处理,作为对比。

4.术后管理:术后禁食水 24 h,予抗生素 1 d 预防术后感染,质子泵抑制剂抑制胃酸 1 d,补液支持治疗。术后 4 h 测定血常规、淀粉酶、脂肪酶,术后 24 h 复查血常规、淀粉酶、脂肪酶、肝肾功能。观察腹部体征,监测体温、皮肤巩膜及大便颜色。若腹痛明显或有压痛、反跳痛、肌紧张等腹膜炎体征,必要时完善腹部 CT。术后腹痛、淀粉酶 3 倍以上升高、胰腺影像学改变 3 条中占据 2 条定义为术后胰腺炎,予抑制胰酶分泌、抑酸、补液等胰腺炎常规治疗。术后出现黑便/呕血、血色素进行性下降定义为出血,必要时内镜下止血治疗。体温超过 38.5℃,白细胞升高定义为感染。

5.病理组织学检查:5 只家猪分别解剖,记录十

二指肠乳头愈合情况,组织切片并行 HE 染色观察乳头组织愈合程度。

6.观察指标:成功取石率、术后出血、穿孔、感染、胰腺炎等并发症发生率,成型术后十二指肠乳头愈合情况。

7.统计学分析:采用 SPSS 19.0 统计学软件处理数据。符合正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间比较行 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1.入组及并发症情况:3 例患者均成功完整取石,围手术期均未出现 ERCP 术后胰腺炎、出血、感染及穿孔等并发症。

2.Oddi 括约肌压力比较:EST 术后立即测压显示胆总管(common bile duct, CBD)压力、Oddi 括约肌基础压、时相收缩幅度、时相收缩频率均较术前明显降低。乳头成型术后 3 周复查测压,与 EST 术后即刻相比,CBD 压力、Oddi 括约肌基础压及时相收缩幅度均明显升高,时相收缩频率有显著增加($P = 0.002$)。成型术后 3 周与术前相比,CBD 压力、Oddi 括约肌基础压、时相收缩幅度、时相收缩频率均无明显差异(表 1)。在动物实验中,如图 1 所示,EST 术后 CBD 压力变化不明显,Oddi 括约肌基础压和时相收缩幅度均明显降低,时相收缩频率为 0,Oddi 括约肌功能基本完全丧失。乳头成型术后 3 周再次测压时 CBD 压力与术前及 EST 术后即刻相比无明显变化,但 Oddi 括约肌压力、时相收缩频率较 EST 术后即刻基本恢复,可达到术前水平,而时相收缩幅度高于术前水平。

3.乳头修复情况:患者十二指肠乳头成型术后 3 周拔除支架,内镜下可见乳头完全愈合(图 2)。动物解剖显示与未作处理的十二指肠乳头(图 3A)比较,十二指肠乳头括约肌大切开后未行成型术的十二指肠乳头肌层完全断裂无愈合(图 3B),行乳头成型术的肌层可见瘢痕性修复愈合(图 3C)。

讨 论

对于胆总管大结石,目前最常用的取石策略为

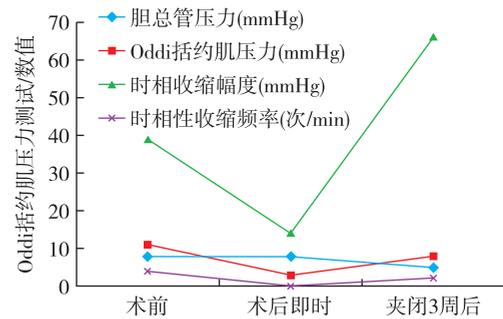


图 1 4 只家猪 Oddi 括约肌平均压力测定

乳头括约肌大切开后或大气囊扩张,然后取石。然而乳头大切开后或大气囊扩张会导致乳头括约肌不可逆的损伤,不仅增加穿孔及出血的危险,且术后患者的十二指肠乳头很可能处于持续开放状态,十二指肠液的胆管内反流会导致患者术后反复发生胆管结石胆管炎,且发生率随年龄增加而升高,特别是年轻患者^[7]。在针对 82 例 EST 术后患者 5~19 年的随访研究中,胆管炎发生率为 4.9%,而胆囊炎发生率为 7.3%。继发胆管结石患者,EST 术后复发胆道结石发生率为 2.8%,而原发胆管结石 EST 术后复发胆道结石发生率则达 12.2%^[5]。而在 Kim 等^[6]的研究中,原发胆管结石 EST 术后复发胆管结石发生率则高达 21.3%。Yi 等^[8]针对 60 名同时合并胆管结石和胆囊结石的患者随访 5~54 个月发现,复发胆管结石、胆道感染的发生率为 10.5%。Coppola 等^[9]回顾性分析 535 例 EST 术后患者,胆系感染的发生率为 2.1%。很多术者尝试应用内镜下乳头柱状气囊扩张术(EPBD)来保护和维持乳头括约肌的功能,以降低复发胆管结石胆管炎的发生率。Ochi 等^[10]对 55 例 EPBD 术后患者中位随访 23 个月,复发性胆管结石发生率为 3.6%,低于 EST 患者。但在 Yasuda 等^[11]随访 1 年时,EPBD 及 EST 术后患者复发胆管结石及胆系感染的发生率没有差异。

目前国内外对于大切开 EST 术后十二指肠液反流入胆管尚无有效的治疗方法,无论是改进手术方法或借助人造材料、组织材料,均无法完美替代

表 1 3 例患者 Oddi 括约肌压力测定结果($\bar{x} \pm s$)

观察时机	胆总管压力(mmHg)	Oddi 括约肌基础压(mmHg)	时相收缩幅度(mmHg)	时相收缩频率(次/min)
EST 术前	6.33±4.51	30.33±7.37	110.00±24.25	9.35±3.50
EST 术后即刻	2.67±2.08	7.00±4.58	61.33±19.86	6.60±3.74
乳头成型术后 3 周	5.67±6.35	27.67±4.62	83.67±16.17	9.98±0.75

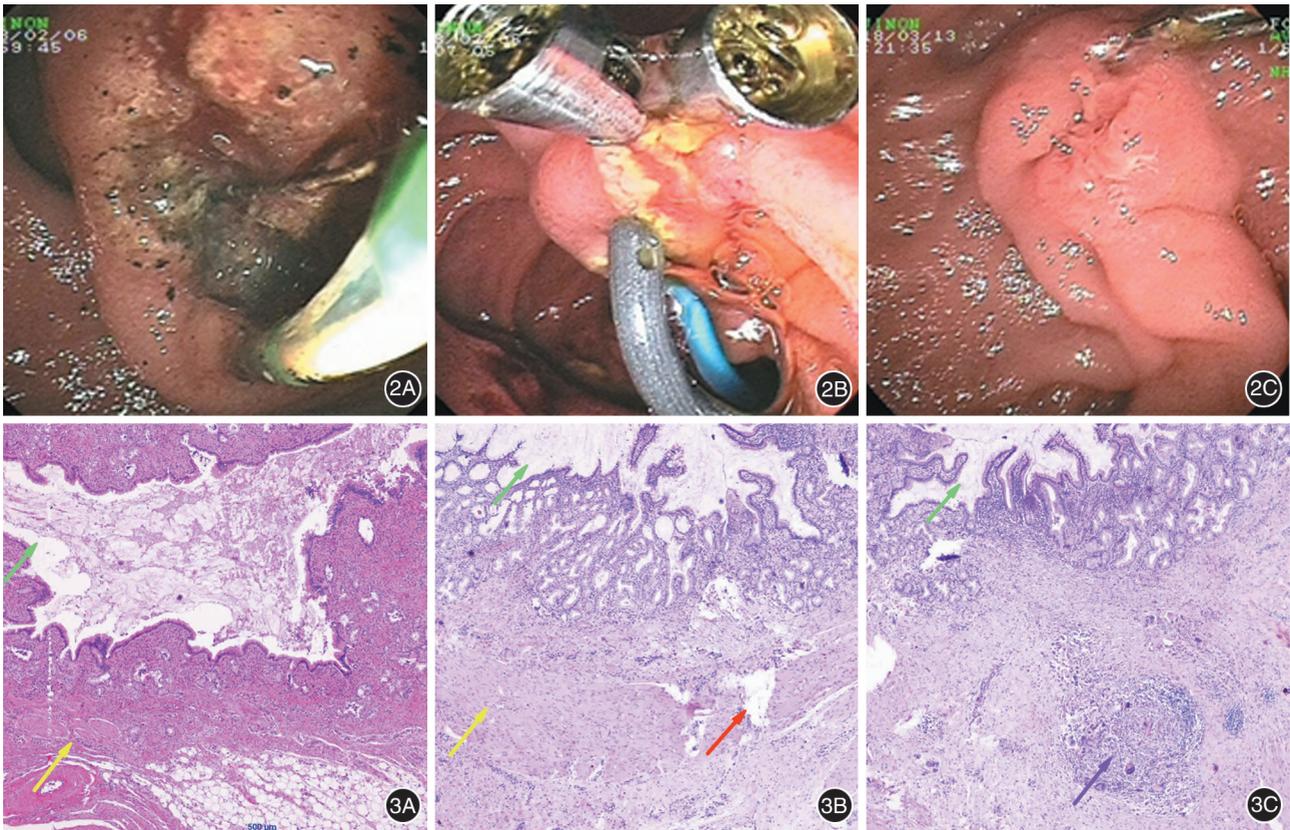


图2 内镜下观察患者十二指肠乳头 2A:EST;2B:乳头成型术;2C:乳头成型术后3周愈合情况 图3 观察实验猪胆总管管腔组织切片,绿色箭头为胆总管管腔,黄色箭头为肌层 HE ×10 3A:未作处理的十二指肠乳头;3B:十二指肠乳头括约肌大切开,未行成型术,红色箭头为肌层断裂;3C:十二指肠乳头括约肌大切开,并行乳头成型术后3周,紫色箭头为肉芽肿

Oddi 括约肌的功能。本研究尝试应用和谐夹行十二指肠乳头成型术,即在十二指肠乳头大切开成功取石后,先放置胰管及胆管支架,然后再应用和谐夹夹闭十二指肠乳头开口,这样既可以有效地促进十二指肠乳头开口的愈合,防止十二指肠乳头持续开放十二指肠液反流,又能保证胆道开口未完全封闭,使得胆道引流通畅,而且还能预防十二指肠乳头迟发出血。Oddi 括约肌运动包含紧张收缩和时相收缩两类,后者是一种自发的节律性收缩与舒张,对保持 Oddi 括约肌基础压力起辅助作用^[7]。以往的研究表明,与术前相比,EST 及 EPBD 术后 1 周 Oddi 括约肌压力显著下降。但随访至术后 1 年时,EPBD 术后 Oddi 括约肌压力较术后 1 周时显著升高,但是仍然不能达到 EPBD 术前基础水平。而 EST 术后 1 年再次测压发现 Oddi 括约肌压力没有任何改善,甚至随访至 15 年,Oddi 括约肌压力仍部分或完全丧失,胆道基础压力、胆管十二指肠压力梯度消失^[12]。本研究中,不论是患者或是家猪的试

验数据,均显示 EST 术后即刻 Oddi 括约肌压力完全丧失,接近于 0。然而应用和谐夹夹闭十二指肠乳头行十二指肠乳头成型术 2 周后,复查内镜下测压,Oddi 括约肌压力、时相收缩幅度、时相收缩频率即恢复至 EST 术前水平,较 EPBD 术后亦有明显的优势。本研究通过动物解剖及 Oddi 括约肌测压,证实此创新抗反流技术可有效地恢复胆管括约肌的功能。

董家鸿教授团队曾尝试应用经十二指肠的 Oddi 括约肌修复术,采取传统开腹路径,以十二指肠乳头为中线纵行切开十二指肠前壁,经胆总管切口置入 8 F 尿管自十二指肠乳头穿出。确定十二指肠乳头切开的方向和大小后,自切开部的尖端向乳头开口方向行间断对拢缝合。修复完成后间断缝合十二指肠切口,胆总管内放置合适大小的 T 管,以避免壶腹部水肿造成胆漏。该术式随访 39.5 个月(3~60 个月),远期疗效满意,但胆漏、结石残留的围手术期并发症发生率达 14.2%^[7]。本研究中,

3 例患者的巨大结石均成功取出,成功率 100%,高于文献报道的平均水平。没有一例发生出血、穿孔、胰腺炎等围手术期短期并发症,显著低于文献报道水平。内镜下测压证实术后 2 周 Oddi 括约肌解剖结构修复,压力恢复至术前水平。与外科手术相比,创伤小,恢复快,保留肝外胆管,围手术期并发症少,完美地达到了董家鸿教授提出的 Oddi 括约肌满意修复的要求:(1) EST 术前括约肌功能基本正常;(2)肝外胆管可保留或可重建;(3)近端胆管病变可根除^[7]。然而本研究例数有限,其短期并发症发生率与常规 EST 术后相比是否具有优势,仍有待扩大样本量后进一步研究。

综上,十二指肠乳头切开后,应用和谐夹进行夹闭的“十二指肠乳头成型术”,可加速乳头愈合,保留括约肌压力,修复乳头的抗反流屏障功能,减少近期并发症的发生率,且不影响取石的成功率。后期可与未行十二指肠乳头成型术的 EST 术后患者相比较,进行随机对照临床研究,延长随访时间,观察胆管结石、胆管炎等远期并发症的发生率与常规 EST 术后相比是否有差异。此外,可扩大样本量,延展至多中心,从而尽量避免各种偏倚的发生,得出更有科学价值的结论。

参 考 文 献

- [1] Cotton PB, Geenen JE, Sherman S, et al. Endoscopic sphincterotomy for stones by experts is safe, even in younger patients with normal ducts [J]. *Ann Surg*, 1998, 227 (2): 201-204.
- [2] Freeman ML, Nelson DB, Sherman S, et al. Complications of endoscopic biliary sphincterotomy [J]. *N Engl J Med*, 1996, 335 (13): 909-918. DOI: 10.1056/NEJM199609263351301.
- [3] Bergman JJ, van der Mey S, Rauws EA, et al. Long-term follow-up after endoscopic sphincterotomy for bile duct stones in patients younger than 60 years of age [J]. *Gastrointest Endosc*, 1996, 44 (6): 643-649.
- [4] Prat F, Malak NA, Pelletier G, et al. Biliary symptoms and complications more than 8 years after endoscopic sphincterotomy for choledocholithiasis [J]. *Gastroenterology*, 1996, 110 (3): 894-899.
- [5] Uchiyama K, Onishi H, Tani M, et al. Long-term prognosis after treatment of patients with choledocholithiasis [J]. *Ann Surg*, 2003, 238 (1): 97-102. DOI: 10.1097/01.sla.0000077923.38307.84.
- [6] Kim DI, Kim MH, Lee SK, et al. Risk factors for recurrence of primary bile duct stones after endoscopic biliary sphincterotomy [J]. *Gastrointest Endosc*, 2001, 54 (1): 42-48.
- [7] 曾建平,董家鸿. Oddi 括约肌:从切开到修复 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2017, 33 (2): 209-212. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2017.02.001.
- [8] Yi SY. Recurrence of biliary symptoms after endoscopic sphincterotomy for choledocholithiasis in patients with gall bladder stones [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2000, 15 (6): 661-664.
- [9] Coppola R, Riccioni ME, Ciletti S, et al. Analysis of complications of endoscopic sphincterotomy for biliary stones in a consecutive series of 546 patients [J]. *Surg Endosc*, 1997, 11 (2): 129-132.
- [10] Ochi Y, Mukawa K, Kiyosawa K, et al. Comparing the treatment outcomes of endoscopic papillary dilation and endoscopic sphincterotomy for removal of bile duct stones [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 1999, 14 (1): 90-96.
- [11] Yasuda I, Tomita E, Enya M, et al. Can endoscopic papillary balloon dilation really preserve sphincter of Oddi function? [J]. *Gut*, 2001, 49 (5): 686-691.
- [12] Bergman JJ, van Berkel AM, Groen AK, et al. Biliary manometry, bacterial characteristics, bile composition, and histologic changes fifteen to seventeen years after endoscopic sphincterotomy [J]. *Gastrointest Endosc*, 1997, 45 (5): 400-405.

(收稿日期:2018-09-04)

(本文编辑:周昊)