

损伤性胆管狭窄手术时机对肝功能变化影响的实验研究

解春军

(天津市蓟州区中医院外科,天津 301900)

摘要:目的 研究损伤性胆管狭窄手术时机对肝功能变化的影响。方法 选取 32 只家兔,随机分为 4 组,每组 8 只。A 组直接行胆管切断对端吻合术,B 组胆管梗阻 20 d、C 组胆管梗阻 30 d、D 组胆管梗阻 80 d,一期胆总管均置入橡皮塞,造成不完全性胆管梗阻,3 个月后进行胆道再通及胆管对端吻合术,测定各组肝功能指标,对比肝功能变化情况。结果 兔梗阻二期术前 B、C、D 组血清总胆红素(TBIL)、直接胆红素(DBIL)、谷丙转氨酶(ALT)、碱性磷酸酶(ALP)水平明显高于 A 组,且 D 组明显高于 B、C 组,差异有统计学意义($P < 0.05$);兔梗阻 B、C 组胆管修复术后 7 d TBIL、DBIL、ALT、ALP 水平明显恢复,D 组恢复缓慢,差异有统计学意义($P < 0.05$);二期手术前各组动物模型扩张胆管壁胶原纤维含量均较 A 组增高,差异有统计学意义($P < 0.05$),二期术后 B 组与术前差异无统计学意义($P > 0.05$),C、D 组明显下降,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 损伤性胆管狭窄手术,应遵循越早越好的原则,以促进肝功能的恢复,尽早进行胆管修复重建术,对肝功能损害小,肝功能恢复较快,具有重要的临床意义。

关键词:损伤性胆管狭窄;手术时机;肝功能

中图分类号:R657.4

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2018.03.024

文章编号:1006-1959(2018)03-0078-03

Experimental Study on the Influence of Timing of Operation on the Changes of Hepatic Function in Patients with Traumatic Biliary Stricture

XIE Chun-jun

(Department of Surgery, Jizhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301900, China)

Abstract: Objective To study the influence of the timing of surgery for traumatic biliary stricture on the changes of liver function.

Methods 32 rabbits were selected and randomly divided into 4 groups with 8 in each. Group A underwent direct choledochotomy and end-to-end anastomosis. Group B had biliary obstruction for 20 d, group C had biliary obstruction for 30 d, group D had 80 d of obstruction. In one stage, rubber plug was inserted into the common bile duct, resulting in incomplete bile duct obstruction. After 3 months of operation, bile duct recanalization and cholangiostomy were performed to determine the liver function of each group. **Results** The levels of serum total bilirubin (TBIL), direct bilirubin (DBIL), alanine aminotransferase (ALT) and alkaline phosphatase (ALP) in groups B, C and D before operation were significantly higher than those in group A, group D was significantly higher than group B and C ($P < 0.05$). Rabbits were obstructed by B, and the level of 7 d TBIL, DBIL, ALT, ALP after the repair of bile duct in group C was obviously restored, and the recovery of D group was slow, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The content of collagen fibers in dilated bile duct wall in each group was higher than that in group A before secondary operation, the difference was statistically significant ($P < 0.05$), no statistically significant two B after operation compared with the preoperative difference ($P > 0.05$), C and D group decreased significantly, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** The surgical injury of bile duct stricture, should follow the principle as early as possible, in order to promote liver function can recover as soon as possible, bile duct reconstruction, less damage to liver function and liver function recovery, has important clinical significance.

Key words: Injury biliary stricture; Operation timing; Liver function

胆管损伤(Bile duct injury)是胆道手术的严重并发症之一,通常病情复杂,治疗困难,若治疗不当,会导致患者接受多次手术治疗,不仅增加了治疗难度,且疗效逐渐降低,严重时甚至会发展成为肝硬化、肝衰竭,出现较高的病死率^[1]。同时胆管损伤狭窄发生后,对胆管的损伤程度与手术时间有直接的关系,是否可直接行修复术,修复后远期是否会狭窄梗阻,其手术时机的选择备受争议^[2]。本文作者结合自身经验,建立兔胆管损伤后狭窄修复模型,观察梗阻时

程对肝脏功能的影响,进一步研究损伤性胆管狭窄修复手术时机的选择对肝功能变化的影响。

1 资料与方法

1.1 实验对象 选取相同月龄、相同批次的健康家兔 32 只,体重 2.1~2.7 kg,雌雄兼用,经过动物实验伦理委员会审核。

1.2 方法 随机分为 4 组,每组 8 只。A 组直接行胆管切断对端吻合术,B 组胆管梗阻 20 d、C 组胆管梗阻 30 d、D 组胆管梗阻 80 d,一期胆总管均置入橡皮塞造成不完全性胆管梗阻,3 个月后进行胆道再通及胆管对端吻合术。全部实验动物不同时期取血

作者简介:解春军(1970.3-),男,天津人,本科,主治医师,科主任,研究方向:泌尿外科学及临床医学教育管理

观察者和测定肝功能变化。①一期手术:一期手术橡皮塞置入胆总管,术前注射硫酸庆大霉素,采用盐酸氯胺酮麻醉,并辅以地西洋注射液,无菌环境操作下于上腹正中切开 5 cm,然后胆总管置入橡皮塞,关腹^[3]。②二期手术:二期行胆道再通及胆管对端吻合术,同样麻醉后开腹,仔细钝性分离胆总管梗阻处。

1.3 观察指标 观察动物一般情况;测定一期术后,二期术后各组动物肝功能指标(TBIL、DBIL、ALT、ALP),方法:抽取各组动物晨起空腹血 5 ml,然后将其注入2支干燥的试管内,5 min 后离心分离血清,并且立即进行肝功能各项指标检验^[4]。胶原含量测定,制作石蜡切片,并进行染色,观察胶原含量变化情况。

1.4 统计学方法 采用 SPSS25.0 软件包处理数据,计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 动物一般情况观察 一期手术后B、C、D组家兔

表1 各组动物模型二期术前 TBIL、DBIL、ALT、ALP 水平变化($\bar{x} \pm s$)

组别	n	TBIL($\mu\text{mol/L}$)	DBIL($\mu\text{mol/L}$)	ALT (U/L)	ALP (U/L)
A组	8	6.45 \pm 1.52	2.54 \pm 1.21	48.30 \pm 1.10	68.74 \pm 5.82
B组	8	26.39 \pm 0.45 ^{*△}	52.49 \pm 24.80 ^{*△}	73.0 \pm 6.63 ^{*△}	113.0 \pm 5.89 ^{*△}
C组	8	39.29 \pm 0.99 ^{*△}	56.49 \pm 21.10 ^{*△}	83.66 \pm 7.8 ^{*△}	138.0 \pm 9.25 ^{*△}
D组	8	63.11 \pm 3.34 [*]	65.49 \pm 8.34 [*]	164.76 \pm 33.85 [*]	183.19 \pm 11.09 [*]

注:与 A 组对比,^{*} $P < 0.05$;与D组对比,[△] $P < 0.05$

表2 各组动物模型二期修复术后 7 d后 TBIL、DBIL、ALT、ALP 水平变化($\bar{x} \pm s$)

组别	n	TBIL($\mu\text{mol/L}$)	DBIL($\mu\text{mol/L}$)	ALT (U/L)	ALP (U/L)
A组	8	3.92 \pm 0.61	2.04 \pm 0.23	29.33 \pm 5.55	42.60 \pm 13.55
B组	8	4.10 \pm 0.11 ^{*△}	2.32 \pm 0.50 ^{*△}	45.01 \pm 4.66 ^{*△}	48.67 \pm 3.70 ^{*△}
C组	8	18.08 \pm 0.26 ^{*△}	4.81 \pm 1.20 ^{*△}	93.26 \pm 6.43 ^{*△}	74.0 \pm 6.32 ^{*△}
D组	8	30.29 \pm 1.22 [*]	10.73 \pm 1.73 [*]	122.0 \pm 8.65 [*]	136.0 \pm 10.03 [*]

注:与 A 组对比,^{*} $P < 0.05$;与D组对比,[△] $P < 0.05$

2.5 二期术前各组动物模型胶原含量对比 二期手术前各组动物模型扩张胆管壁胶原纤维含量均较A组增高,差异有统计学意义($P < 0.05$),二期术后B组与术前差异无统计学意义($P > 0.05$),C、D组明显下降,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表3。

表3 二期术前各组动物模型胶原含量对比($\bar{x} \pm s$)

组别	n	二期术前	二期术后	t	P
A组	8	37.22 \pm 5.73	/	/	/
B组	8	42.05 \pm 17.23	40.02 \pm 7.40	7.19	> 0.05
C组	8	47.26 \pm 8.67	43.91 \pm 6.89	8.03	< 0.05
D组	8	61.47 \pm 8.78	52.04 \pm 15.01	9.11	< 0.05

3 讨论

损伤性胆管狭窄的治疗与时间有着紧密的联

饮食减少,活动减少,体重减轻,1~2 d 可见耳、眼黄染,其后黄疸逐渐加重。二期手术后 D组1只黄疸集中,饮食不佳,3~5 d 逐渐饮食、活动改善,体重逐渐增长,黄疸逐渐消退,至二期手术后 7 d后,黄疸完全消退。

2.2 病理观察 B组兔胆管梗阻 20 d,观察可见肝细胞有浊肿变性。C组兔胆管梗阻 30 d,观察显示干细胞进展为灶状坏死。D组兔胆管梗阻 80 d,肝小叶内可见多种形态的坏死灶,并连接成片状,增生的纤维组织和炎症细胞将肝小叶分割,同时假小叶形成。

2.3 各组动物模型二期术前 TBIL、DBIL、ALT、ALP 水平变化 兔梗阻B、C、D组血清总胆红素(TBIL)、直接胆红素(DBIL)谷丙转氨酶(ALT)碱性磷酸酶(ALP)水平明显高于A组,且D组明显高于B、C组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

2.4 各组动物模型二期修复术 7 d后 TBIL、DBIL、ALT、ALP 水平变化 兔梗阻B、C组胆管修复术 7 d后 TBIL、DBIL、ALT、ALP 水平明显恢复,D组恢复缓慢,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

系,梗阻型胆道损伤临床主要表现为进行性黄疸,黄疸发展速度快^[5]。临床对该类胆管损伤的处理时机存在较多争议,原因使各自考虑问题的侧重点不同,部分学者侧重手术操作难度与局部的吻合环境,提倡延期修复^[6]。而部分学者侧重胆管损伤后导致的黄疸对肝脏造成的损伤,以及对正常胆管的破坏和胆管损伤后受损胆管在不同时间内的瘢痕纤维增生对修复胆管瘢痕挛缩性狭窄的影响,提倡早期进行修复^[7]。

胆管发生梗阻后,胆管内压力快速升高,胆汁淤积,首先对肝脏造成伤害。梗阻性黄疸对肝脏可能造成严重损伤,通常会出现肝功能不全、内毒素血症、

肝硬化、门脉高压症。由于肝功能受损,网状内皮系统对血液中内毒素清除率下降,从而增加了内毒素血症的发生率^[8]。内毒素不仅能直接损害干细胞,而且会通过细胞因子和激活氧自由基的途径,加重肝损害。所以,胆管梗阻时间越长,黄疸越严重,最终会发展成为肝衰竭和肝硬化,严重威胁患者的生命安全。本文通过电镜观察干细胞的变化,可见肝脏胶原蛋白含量明显增加,内部结构消失,并且出现不同程度的肿胀,内质网出现断裂,糖原消失,细胞器损伤的程度即范围与梗阻的时间成正比。以上研究结果表明,梗阻时间越长,肝功能损害越严重^[9]。

胆道再通后,肝功能的恢复情况与手术时机也存密切的关系。本研究结果显示,修复术后 A组、B组兔干细胞肿胀基本恢复,淤胆消失,炎症细胞吸收,肝功能基本恢复。而 C组、D组仍存在肝内纤维增生,且血清 TBIL、DBIL、ALT、ALP 水平明显高于 A组。该结果提示梗阻时间短,受损的肝脏明显恢复。但梗阻时间过长,肝脏损伤存在一定程度的不可逆。出现以上原因,是因为梗阻型胆道损伤后,在早期炎症水肿明显减轻,胆管扩张仅在 1.5 cm 左右,符合胆肠内引流要求。同时胆管壁增厚显著,局部组织粘连不紧密。故损伤后及时给予修复不会对肝功能造成不可逆的损伤,且损伤程度轻,可避免肝功能损害影响术后恢复。此外,胆管损伤后胆管胶原组织含量会发生明显的变化,会影响胆管修复术后吻合口狭窄。所以,损伤时程越长,胶原含量越高,修复术后极易发生胆管吻合口再狭窄^[10]。

本研究显示,梗阻性黄疸对肝脏损害明显,胆管梗阻时间越长,肝脏损害程度越严重。在胆管梗阻接触后肝脏功能会得到不同程度的恢复,但梗阻时间如果过长,梗阻即使解除后,肝功能恢复不仅缓慢,甚至会出现不可逆的情况。所以,临床对于损伤性胆管狭窄患者,在具备条件的前提下,临床应早期行胆管修复重建术,以促进患者肝功能的恢复。需要注意的是,本次研究动物体积小、实验观察时间有限,与人类存在一定的差异,所以手术时机与人类临

床也可能存在差异。故本文只对临床损伤性胆管狭窄手术时机的选择上提供一定的实验性理论依据。在临床损伤胆管狭窄患者手术时机科学选择的同时,还需要手术者经验丰富,操作熟练。只有经验丰富的胆道医生,遵循临床吻合无张力和良好血供环境的同时,选择正常胆管进行吻合,并在吻合时做到黏膜对黏膜的缝合,只有将以上各方面综合运用好,才能获得最佳的临床治疗效果。

综上所述,损伤性胆管狭窄手术时机对肝功能会产生一定的影响,肝功能的恢复与手术时机呈反相关,损伤时间越长,肝功能恢复越慢。所以,临床中可以参考本文动物实验结果,并结合临床患者具体情况,科学合理选择手术时机,以其获得良好的治疗效果,避免因手术时机选择不佳造成的不良治疗效果。

参考文献:

- [1]张永杰.如何掌握胆道损伤后再手术时机[J].肝胆外科杂志,2004,12(3):166-168.
- [2]中华医学会外科学分会胆道外科学组.胆管损伤的诊断和治疗指南(2013 版)[J].中华消化外科杂志,2013,12(2):81-95.
- [3]詹国清,董家鸿,王槐志,等.损伤性胆管狭窄手术时机与肝胆病理改变之间关系的实验研究[J].中华临床医学实践杂志,2004,3(4):305-307.
- [4]黄强,刘臣海,王成,等.家犬梗阻型胆管损伤外科修复时机的探讨[J].中华普通外科杂志,2011,26(2):130-133.
- [5]张爱龙,薛新波.梗阻性黄疸时对肝损害的机制研究现状[J].临床外科杂志,2003,11(2):72-74.
- [6]Kapoor VK.Bile duct injury repair:when what who[J].J Hepatobiliary Pancreat Surg,2007,14(5):476-479.
- [7]张晓卫,黄志强.胆道梗阻解除后肝功能指标的临床观察与评价[J].肝胆外科杂志,1994,2(2):101-102.
- [8]贾鹏松.90例 损伤性胆管狭窄患者手术时机及手术效果的临床回顾性分析[J].中国实用医刊,2015,42(16):24-25.
- [9]金立,林擎天,侯宝生,等.损伤性肝外胆管狭窄的诊断和治疗[J].肝胆胰外科杂志,2010,22(6):483-485.
- [10]黄志强.经验值得注意——再论胆管损伤与损伤性胆管狭窄[J].中国实用外科杂志,2011,31(7):551-553.

收稿日期:2017-10-23;修回日期:2017-10-25

编辑/张建婷