

原位肝移植后胆管铸型组肝功能分析及预警指标筛选*

杨玉龙¹, 刘振文², 林美举¹, 张洪威¹, 史力军¹

Analysis of liver function test and screening of early warning indicators for biliary cast group after orthotopic liver transplantation

Yang Yu-long¹, Liu Zhen-wen², Lin Mei-ju¹, Zhang Hong-wei¹, Shi Li-jun¹

Abstract

BACKGROUND: When biliary cast syndrome in liver transplantation is identified, the transplanted liver has been injured to different extents because of obstruction of biliary tract and repeated infection, therefore, it is extremely important to detect biliary cast syndrome.

OBJECTIVE: To detect the liver function of patients who underwent orthotopic liver transplantation and exhibited biliary cast complications and to screen the warning indicators for early diagnosis of biliary casts.

METHODS: We retrospectively analyzed the liver function indices of 25 patients with biliary tract complications after liver transplantation, which have been confirmed by endoscopic or radiographic cholangiography. The 25 patients were assigned to four groups according to the syndromes: biliary cast ($n=7$), biliary duct anastomotic stricture ($n=5$), biliary cast + anastomotic biliary stricture ($n=13$) and normal biliary duct ($n=18$).

RESULTS AND CONCLUSION: At 1 week after liver transplantation, there was no significant difference in liver function indices between normal biliary duct and other groups ($P>0.05$). At 1 months after liver transplantation, serum γ -glutamyl transpeptidase was significantly higher in the biliary cast group, biliary cast + anastomotic biliary stricture group than in the normal biliary duct group ($P<0.01$), and it was significantly lower in the biliary duct anastomotic stricture group than in the biliary cast group ($P<0.05$). The results showed that biliary cast is the potential complication of orthotopic liver transplantation; serum γ -glutamyl transpeptidase can be used as a warning indicator of biliary cast group after orthotopic liver transplantation and it is also an important reference indicator for identification of jaundice causes following surgery and an indication for choledochoscopy and surgical treatment.

Yang Y, Liu ZW, Lin MJ, Zhang HW, Shi LJ. Analysis of liver function test and screening of early warning indicators for biliary cast group after orthotopic liver transplantation. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu. 2011;15(31): 5707-5712. [http://www.crter.cn http://en.zglckf.com]

摘要

背景: 当肝移植胆管铸型诊断明确时移植肝因为胆道梗阻和反复感染已经受到不同程度的损伤, 因此早期发现胆管铸型显得尤为重要。

目的: 检测原位肝移植后发生胆管铸型胆道并发症患者的肝功能, 从中筛选出可供早期诊断胆管铸型的预警指标。

方法: 回顾性分析经胆道内镜诊治或胆道造影已经确定发生肝移植后胆道并发症患者 25 例的肝功能指标, 其中胆管铸型组 7 例, 胆管吻合口狭窄 5 例, 胆管铸型并吻合口狭窄 13 例; 以胆道内镜检查肝移植后胆道正常的 18 例患者为对照组。

结果与结论: 肝移植后 1 周, 正常组与胆道并发症各分组受者血清肝功能指标差异均无显著性意义($P>0.05$)。肝移植后 1 个月胆管铸型组、胆管铸型并吻合口狭窄组血清 γ -谷氨酰转肽酶水平显著高于胆道正常组($P<0.01$), 胆管吻合口狭窄组血清 γ -谷氨酰转肽酶水平显著低于胆管铸型组($P<0.05$)。提示胆管铸型是原位肝移植后潜在的并发症, γ -谷氨酰转肽酶可作为原位肝移植后胆管铸型组的预警指标, 也是肝移植后鉴别黄疸原因的重要参考指标和胆道镜检查和外科治疗的指征。

关键词: 胆管铸型; 肝移植; 肝功能; 胆道镜; 胆管狭窄

doi:10.3969/j.issn.1673-8225.2011.31.002

杨玉龙, 刘振文, 林美举, 张洪威, 史力军. 原位肝移植后胆管铸型组肝功能分析及预警指标筛选[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2011, 15(31):5707-5712. [http://www.crter.org http://cn.zglckf.com]

0 引言

肝功能是肝移植后监测移植肝脏的重要常规指标, 对新移植肝的功能、肝移植后胆道并发症的判断起重要作用。本文回顾分析经胆道内镜诊治已经确定发生肝移植后胆道并发症患者的肝功能, 以胆道内镜检查肝移植后胆道正常的 18 例移植患者为对照组, 分别对肝移植后 1 周及 1 个月(4 周)两个时间段患者的肝功能进行统计学分析和检验, 从中筛选出对胆道并发症

有预警意义的肝功能指标。

1 对象和方法

设计: 对比观察。

时间及地点: 于 2008-08/2010-10 在大连大学附属中山医院胆道外科完成。

对象: 25 例肝移植后经过胆道内镜诊治明确为胆管铸型、供-受体胆管吻合口狭窄、胆管铸型并供-受体胆管吻合口狭窄的患者作为胆道并发症组, 男 19 例, 女 6 例; 年龄 15~45 岁,

¹Department of Biliary Minimally Invasive Surgery, Zhongshan Hospital of Dalian University, Dalian 116001, Liaoning Province, China; ²Organ Transplantation Center, the 302 Hospital of Chinese PLA, Beijing 100039, China

Yang Yu-long, Professor, Chief physician, Department of Biliary Minimally Invasive Surgery, Zhongshan Hospital of Dalian University, Dalian 116001, Liaoning Province, China
YYL516@126.com

Supported by: Science and Technology Bureau Plan Program of Dalian City, No. 2010E15SF178*

Received: 2011-02-17
Accepted: 2011-06-23

¹ 大连大学附属中山医院胆道外科, 辽宁省大连市 116001; ² 解放军 302 医院器官移植中心, 北京市 100039

杨玉龙, 男, 1966 年生, 辽宁省大连市人, 汉族, 中国医科大学毕业, 教授, 主任医师, 主要从事胆道微创技术、肝移植术后胆管铸型、胆管组织工程研究。
YYL516@126.com

中图分类号: R617
文献标识码: A
文章编号: 1673-8225 (2011)31-05707-06

收稿日期: 2011-02-17
修回日期: 2011-06-23
(20110120009/G · S)

平均44.52岁; 其中胆管铸型组7例, 胆管吻合口狭窄组5例, 胆管铸型及吻合口狭窄组13例。经胆道内镜检查肝移植后胆道正常的18例移植患者为对照组, 其中男17例, 女1例; 年龄22~49岁, 平均47.36岁。所有患者均实施经典原位肝移植, 供受体胆管采取端-端吻合并留置T管。所有患者对治疗方案均知情同意, 且得到医院伦理道德委员会批准。

正常组的纳入标准: ①胆道镜经T管瘻道观察肝内外胆管黏膜无红肿、溃疡, 供-受体胆管吻合口愈合佳、无狭窄, 无红肿渗出等迹象。②肝功能后3个月恢复正常。

胆管铸型组的纳入标准: 经胆道镜检查, 诊断明确肝内外有胆管铸型, 并利用胆道镜取出铸型物。

胆管吻合口狭窄组的纳入标准: 经T管造影和胆道镜检查, 明确供-受体胆管吻合口狭窄。

胆管铸型及吻合口狭窄组的纳入标准: 兼具有胆管铸型组及吻合口狭窄组的入选条件。

仪器与试剂: 肝功能分析仪器为日本日立公司生产7600全自动生化分析仪, 试剂采用北京九强生物技术有限公司提供的酶学诊断试剂盒。

方法:

标本采取: 晨起空腹抽取静脉血。

标本处理: 所有标本均一次性采血, 无抗凝, 无冰冻, 在4 h内检测。

酶谱检测: 采用速率法, 并做正常、异常值对照, 参数设置参考试剂盒说明书。检测患者血清谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、 γ -谷氨酰转肽酶(gamma glutamate transpeptidase, GGT)、总胆红素、直接胆红素、总蛋白及白蛋白水平。

主要观察指标: 收集肝移植后1周、1个月(4周)胆道并发症组与胆道正常组的肝功能检验报告。

统计学分析: 由林美举医生使用SPSS 12.0软件进行统计学分析, 统计数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 t 检验。

2 结果

2.1 参与者数量分析 按意向性处理分析, 纳入胆道并发症组25例, 胆道正常组18例, 全部进入结果分析, 无脱落。

2.2 基线资料均衡性检验结果 各组基线资料经检验差异无显著性意义($P > 0.05$), 见表1, 2。

2.3 肝移植后1周的肝功能指标分析结果 肝移植后1周, 正常组与胆道并发症各分组受者血清中ALT、AST、ALP、GGT、总胆红素、直接胆红素、总蛋

白、白蛋白水平差异均无显著性意义($P > 0.05$), 见表3。

表1 肝移植前各组供者血清谷丙转氨酶、谷草转氨酶、碱性磷酸酶、 γ -谷氨酰转肽酶、总胆红素、直接胆红素、总蛋白、白蛋白水平比较

Table 1 Comparison of alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), alkaline phosphatase (ALP), γ -glutamyltransferase (GGT), total bilirubin (TBIL), direct bilirubin (DBIL), total protein (TP), albumin (ALB) of donor before liver transplantation ($\bar{x} \pm s$)

Item	Normal biliary duct group (n=18)	Biliary cast group (n=7)
GGT (U/L)	23.42±9.63	16.25±14.63
ALP (U/L)	72.42±35.17	68.58±31.69
TBIL (μ mol/L)	15.45±8.56	17.47±9.62
DBIL (μ mol/L)	4.72±2.56	3.78±2.56
ALT (U/L)	20.47±14.32	19.46±13.67
AST (U/L)	19.58±15.16	18.09±10.34
TP (g/L)	72.14±12.40	67.81±11.34
ALB (g/L)	45.57±7.52	38.27±9.58

Item	Biliary duct anastomotic stricture group (n=5)	Biliary duct + anastomotic biliary stricture group (n=13)
GGT (U/L)	20.57±10.38	26.10±14.58
ALP (U/L)	69.23±36.83	75.67±35.72
TBIL (μ mol/L)	13.57±10.66	12.76±9.78
DBIL (μ mol/L)	3.32±2.98	2.98±1.47
ALT (U/L)	21.56±15.35	20.52±15.68
AST (U/L)	20.21±11.68	18.78±13.98
TP (g/L)	68.70±14.67	71.56±11.90
ALB (g/L)	40.27±6.92	39.56±8.67

表2 肝移植前各组受者血清谷丙转氨酶、谷草转氨酶、碱性磷酸酶、 γ -谷氨酰转肽酶、总胆红素、直接胆红素、总蛋白、白蛋白水平比较

Table 2 Comparison of alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), alkaline phosphatase (ALP), γ -glutamyltransferase (GGT), total bilirubin (TBIL), direct bilirubin (DBIL), total protein (TP), albumin (ALB) of recipient before liver transplantation ($\bar{x} \pm s$)

Item	Normal biliary duct group (n=18)	Biliary cast group (n=7)
GGT (U/L)	452.61±135.10	462.0±180.18
ALP (U/L)	230.42±65.72	267.00±95.67
TBIL (μ mol/L)	190.77±60.62	187.62±51.67
DBIL (μ mol/L)	108.35±38.35	98.61±29.37
ALT (U/L)	131.57±61.48	152.47±33.51
AST (U/L)	120.46±37.26	124.45±35.42
TP (g/L)	59.26±6.70	59.90±7.70
ALB (g/L)	30.57±9.58	29.72±8.72

Item	Biliary duct anastomotic stricture group (n=5)	Biliary duct + anastomotic biliary stricture group (n=13)
GGT (U/L)	386.40±147.40	381.52±155.77
ALP (U/L)	234.78±89.54	209.58±71.52
TBIL (μ mol/L)	169.72±69.64	175.82±59.72
DBIL (μ mol/L)	104.67±27.51	110.42±25.75
ALT (U/L)	135.40±75.90	127.85±63.87
AST (U/L)	135.36±49.52	138.00±45.62
TP (g/L)	60.76±5.53	58.65±6.21
ALB (g/L)	30.62±4.62	30.93±5.90

表3 肝移植后1周各组受者血清谷丙转氨酶、谷草转氨酶、碱性磷酸酶、 γ -谷氨酰转肽酶、总胆红素、直接胆红素、总蛋白、白蛋白水平比较

Table 3 Comparison of alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), alkaline phosphatase (ALP), γ -glutamyltransferase (GGT), total bilirubin (TBIL), direct bilirubin (DBIL), total protein (TP), albumin (ALB) of recipient at 3 wk after liver transplantation ($\bar{x} \pm s$)

Item	Normal biliary duct group (n=18)	Biliary cast group (n=7)
GGT (U/L)	131.78 $\pm$ 124.15	160.5 $\pm$ 94.28
ALP (U/L)	93.78 $\pm$ 57.54	87.25 $\pm$ 41.20
TBIL (μ mol/L)	55.22 $\pm$ 68.84	62.08 $\pm$ 40.51
DBIL (μ mol/L)	32.49 $\pm$ 47.69	36.62 $\pm$ 23.90
ALT (U/L)	169.50 $\pm$ 156.20	83.25 $\pm$ 22.14
AST (U/L)	81.67 $\pm$ 57.24	63.00 $\pm$ 19.27
TP (g/L)	61.54 $\pm$ 8.40	54.70 $\pm$ 10.14
ALB (g/L)	38.84 $\pm$ 6.78	35.16 $\pm$ 6.67

Item	Biliary duct anastomotic stricture group (n=5)	Biliary duct + anastomotic biliary stricture group (n=13)
GGT (U/L)	105.80 $\pm$ 78.46	126.10 $\pm$ 85.84
ALP (U/L)	68.60 $\pm$ 21.97	77.40 $\pm$ 32.65
TBIL (μ mol/L)	33.06 $\pm$ 19.11	42.60 $\pm$ 29.55
DBIL (μ mol/L)	16.52 $\pm$ 11.43	24.62 $\pm$ 17.81
ALT (U/L)	196.40 $\pm$ 209.69	434.20 $\pm$ 829.30
AST (U/L)	115.80 $\pm$ 68.14	183.50 $\pm$ 219.10
TP (g/L)	60.70 $\pm$ 5.53	55.87 $\pm$ 8.72
ALB (g/L)	38.56 $\pm$ 5.76	35.79 $\pm$ 5.53

2.4 肝移植后1个月的肝功能指标分析结果 见表4。

表4 肝移植后1个月各组受者血清谷丙转氨酶、谷草转氨酶、碱性磷酸酶、 γ -谷氨酰转肽酶、总胆红素、直接胆红素、总蛋白、白蛋白水平比较

Table 4 Comparison of alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), alkaline phosphatase (ALP), γ -glutamyltransferase (GGT), total bilirubin (TBIL), direct bilirubin (DBIL), total protein (TP), albumin (ALB) of recipient at 1 mon after liver transplantation ($\bar{x} \pm s$)

Item	Normal biliary duct group (n=18)	Biliary cast group (n=7)
GGT (U/L)	55.72 $\pm$ 41.78	164.00 $\pm$ 76.65 ^a
ALP (U/L)	102.11 $\pm$ 52.08	159.00 $\pm$ 76.49
TBIL (μ mol/L)	33.04 $\pm$ 62.41	22.93 $\pm$ 11.43
DBIL (μ mol/L)	18.99 $\pm$ 46.21	12.35 $\pm$ 8.29
ALT (U/L)	72.44 $\pm$ 72.62	74.25 $\pm$ 38.47
AST (U/L)	40.78 $\pm$ 36.57	34.50 $\pm$ 15.20
TP (g/L)	63.06 $\pm$ 5.80	56.32 $\pm$ 13.64
ALB (g/L)	40.26 $\pm$ 3.62	35.96 $\pm$ 8.34

Item	Biliary duct anastomotic stricture group (n=5)	Biliary duct + anastomotic biliary stricture group (n=13)
GGT (U/L)	85.20 $\pm$ 58.81 ^b	139.70 $\pm$ 67.03 ^a
ALP (U/L)	92.60 $\pm$ 21.97	132.40 $\pm$ 67.94
TBIL (μ mol/L)	19.18 $\pm$ 9.98	20.43 $\pm$ 9.24
DBIL (μ mol/L)	9.90 $\pm$ 6.69	10.59 $\pm$ 5.88
ALT (U/L)	101.40 $\pm$ 70.81	102.90 $\pm$ 54.92
AST (U/L)	36.60 $\pm$ 29.30	58.00 $\pm$ 52.73
TP (g/L)	61.96 $\pm$ 4.83	58.05 $\pm$ 8.51
ALB (g/L)	38.12 $\pm$ 3.57	37.70 $\pm$ 5.80

肝移植后1个月(4周), ALT、AST、ALP、总胆红

素、直接胆红素、总蛋白、白蛋白水平在正常组与胆道并发症各分组间差异均无显著性意义($P > 0.05$);胆管铸型组、胆管铸型并吻合口狭窄组血清GGT水平显著高于胆道正常组($P < 0.01$),胆管吻合口狭窄组血清GGT水平显著低于胆管铸型组($P < 0.05$)。

2.5 典型病例 男性患者,36岁,2005-07因为乙肝肝硬化,肝功能失代偿行经典原位肝移植。肝移植后3周经T管造影:肝内外胆管显影正常,但肝总管内似有条索状负影,见图1。



Figure 1 T-tube image at 3 wk after liver transplantation: imaging of biliary bile duct was normal, but strip-shaped negative shadow seemed to be in the common hepatic duct

图1 肝移植后3周的T管造影:肝内外胆管显影正常,但肝总管内似有条索状负影

此阶段患者无明显的临床症状和体征。肝移植后9周的T管造影:肝总管内及II胆管内条索状负影、左肝管及分支不显影,见图2。

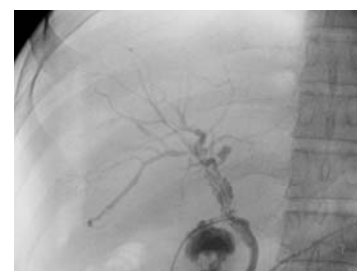


Figure 2 T-tube image at 9 wk after liver transplantation: there were strip-shaped negative shadow in common hepatic duct and II biliary bile ducts, the left hepatic duct and the branch did not show imaging

图2 肝移植后9周的T管造影:肝总管内及II胆管内条索状负影、左肝管及分支不显影

但自3个月月开始,患者开始出现渐进性黄疸,间断性发热,应用保肝、减黄药物(古拉定、思美泰)不见缓解,利用胆道镜技术,经T管瘻道,取出肝内外的胆管铸型,见图3。

治疗后造影:肝内外胆管显影清晰,见图4。

肝功各指标明显下降,再保留T管4周,引流的胆汁性状正常,胆道镜观察胆道内无铸型物和残渣后拔T管,随访至今,肝功除仍在异常值外,其余均正常。



Figure 3 Bile duct cast mirror material/stone removed through T-tube fistula choledochoscope
图3 经T管瘻道胆道镜取出的胆管铸型物/结石



Figure 4 Selective angiography by cholangioscope after removal of bile duct molding, the image of hepatic bile duct was clear
图4 取出胆管铸型后经胆道镜选择性造影: 肝内外胆管显影清晰

3 讨论

3.1 肝移植后的胆管铸型物/结石的概述 胆管铸型综合征是肝移植后严重威胁患者生命的并发症, 其发生率在35%~18%, 是目前肝移植界的难题, 也是限制肝移植发展的重要瓶颈之一, 出现了胆管铸型综合征往往需要二次肝移植^[1-5], 给患者带来巨大的身心痛苦和经济负担。因此, 是移植界急需解决的难题。

胆管铸型物/结石是指肝内外胆管有胆泥样凝固物质形成, 形态类似于树枝树干结构, 肝移植后胆道铸型综合征是指肝移植后肝内外胆管形成胆泥样固体铸型, 引起反复发作的肝管炎, 发展成胆汁性肝硬化和肝功能衰竭^[2], 确切的发病机制目前尚不十分清楚。目前对胆道铸型物/结石形成原因说法不一^[3-4, 6], 如肝动脉栓塞、切取供肝时无意中的损伤、供肝胆道早期的充分冲洗、供肝的冷热缺血时间、再灌注损伤、排斥反应、T管放置时间、巨细胞病毒感染、ABO血型不符、受体原发性硬化性胆管炎等因素导致的胆管损伤的发生密切相关。临床常以“胆道铸型综合征”来描述胆管损伤导致的一系列临床症候群, 作者在临床中发现^[7-8], 肝移植患者术后数月开始出现黄疸, 胆管呈渐进性狭窄样改变, 肝穿刺病理检查又不支持急、慢性排斥反应, 通过胆道内镜

取出的铸型物/结石, 这些提示, 作为一个独立的器官系统的胆道(无论从胚胎发育, 还是其组织结构、血供均是独立的), 在肝移植时是否也享有“免疫特惠”的待遇, 肝脏移植时胆道系统是被动移植的, 既然胆道系统也参与移植, 那么胆道移植就亦应同样受到重视, 这就要求从另一个角度来看待和分析肝移植后胆道出现的问题。

目前缺血/再灌注损伤仍然是原位肝移植术中无法回避的病理过程, 供肝胆管作为对缺血/再灌注损伤敏感的靶器官, 必然要承受热缺血、冷保存损害及后续的再灌注过程造成的多重打击, 导致移植器官发生可逆性和不可逆性的损害。在国外, 最初进行肝移植是使用脑死亡者进行肝移植, 取供肝和肝移植几乎同步进行, 冷缺血及低温保存时间很短, 胆管因缺血缺氧及再灌注损伤程度很轻, 因而临床肝移植的成功率比较高, 但后来由于这类供肝资源稀缺, 逐渐开始使用无心跳的死者的肝脏作为供肝, 不可避免的冷缺血及低温保存时间要延长, 胆管铸型物堵塞明显增多, 成为肝移植术后胆道并发症的共同特点。这其中的一个重要原因就是, 长时间的低温保存使对缺血缺氧敏感的胆管细胞受到伤害, 同时在供肝被低温保存后再复温的过程中, 尽管肝细胞依然保持功能, 但胆管细胞却无法承受降温复温这样的“折腾”, 对缺血缺氧敏感的胆管细胞更容易受到伤害, 受损的胆管上皮细胞脱落、渗出的炎性细胞等有形成分在胆道内形成铸型的“结石”样物质堵塞胆管, 在临床也看到了部分患者在移植后, 肝功能虽尚好, 但是, 胆管却无法工作。因此缺血/再灌注损伤被认为是导致非外科性移植胆管树损害最重要的始动因素, 在胆管上皮组织损伤和胆道铸型物/结石形成的过程中起着重要作用^[4-5, 9], 但是其具体机制尚不清楚。

3.2 肝移植后胆管铸型物/结石的初探 作者在成功地应用胆道内镜技术解决了移植后的胆管铸型结石中, 发现了在不同阶段、时期有不同病理学形态和胆管铸型的特点, 其临床治疗效果和预后也各不相同^[10-11], 从而启发我们深入研究, 如何在胆管铸型出现早期发现其迹象, 通过肝功能各项指标分析, 寻找其早期发生的预警指标, 从而对此部分移植后群体有针对性随访和重视, 及早治疗胆管铸型, 避免移植肝的损伤, 提高肝移植的成功率和移植后生活质量。

目前对肝移植后胆管铸型的发生的征兆和预警的研究报道只是限于易患高危因素分析^[12-3], 其诊断是在胆道铸型已经形成后, 依靠影像学(胆道造影)检查明确的, 此部分患者群移植肝脏往往已经受到不同程度的损伤, 如及早内镜微创取出胆管铸型解除胆道梗阻会使很大一部分的移植肝得到保留^[7-8, 12], 但临床中缺乏明确的诊断指标, 很多是贻误在病因反复分析和论证上, 如反复的肝穿活检、免疫排斥的分析等等。因此, 如何在胆管铸型形成尚未引起胆道梗阻损伤移植的肝脏时, 依据

特定的预警指标, 有针对性进行胆道镜检查 and 内镜或外科手术治疗显得尤为重要。

作者完成的胆管铸型结石的病例中^[7-8, 12], 胆道内镜观察和取活检, 发现肝移植后胆道正常组的病例中的胆管黏膜的活检也均见有胆管损伤修复的痕迹, 说明了铸型结石与胆管损伤关系的密切相关性。但这只是从病理学和细胞学的角度进行研究的。在本组胆道内镜治疗胆管损伤的病例中, 发现移植后1个月内(3周)胆管造影是清晰的, 随着时间的延长, 出现了胆管酶谱(GGT、ALP)逐渐升高的迹象, 大量的炎性细胞和渗出的纤维素同黏稠的胆汁或是感染的胆汁混合形成铸型物/结石, 出现了镜下观察的胆管损伤的病理学改变和取出的胆管铸型, 这些病例没有如上述的发生高危因素, 说明随之而移植的胆道系统有其独特机制。

3.3 肝功指标与胆管损伤及胆管铸型相关性分析 肝功能指标蕴藏着肝胆疾病潜在的临床信息。用于评判肝移植后肝功能的指标比较多, 何种指标在肝移植后早期对胆管铸型并发症最为敏感和特异是临床所关心的问题。为进一步明确肝功指标在肝移植中的诊断作用, 作者结合临床进行了肝功指标的监测及统计学评价, 以肝移植后正常患者为胆道并发症组的对照组, 回顾性进行肝功指标在肝移植后早期的诊断价值评估, 统计结果结合临床显示, 肝移植后早期肝功酶谱测定的主要诊断价值不但能反映移植肝的损伤程度^[13], 也能反映与胆道损伤相关的早期并发症。

与胆道密切相关的常见的肝功指标是ALP、GGT、总胆红素、直接胆红素。ALP广泛存在于身体各组织器官, 在肝胆疾病时ALP的升高可能是由于蓄积的胆汁酸溶解细胞膜释放ALP增多, 或肝细胞经毛细胆管或胆管向肠腔排泄障碍, 或阻碍胆汁排泄的因素诱导肝细胞合成ALP增多所致, 同时结合ALT、AST的检测结果显示, 可鉴别肝细胞性黄疸或胆汁淤积性黄疸。完全阻塞性黄疸时, ALP酶活性高于肝内阻塞, 本资料中正常组及胆道并发症组各分组, ALP均有不同幅度升高, 说明肝移植后肝脏和胆道系统均经历缺血再灌注损伤的病理过程, 蓄积的胆汁酸溶解细胞膜释放ALP增多或肝细胞经毛细胆管排泄障碍, 致使无论是正常组和胆道并发症组均升高。但在移植后1周、1个月与正常组相比差异无显著性学意义($P > 0.05$), 说明该项指标在预警胆管铸型发生上没有意义。总胆红素、直接胆红素也得到相同的结果。血清中了GGT主要来源于肝脏, 由肝线粒体产生, 局限于小胆管上皮细胞和肝细胞的内质网并从胆汁中排泻, 胆管上皮细胞的损害和胆汁淤积使了GGT从膜结合部位释放增加逆流入血, 其值高低与胆管上皮的损害、胆汁淤积程度呈正相关, 作者资料统计的结果也体现出该酶谱相关性。结果显示, 肝移植后1周的GGT, 无论是在正常组还是胆道并发症组, 均有明显升高, 说

明不但胆道并发症组的胆管上皮受到损伤, 正常组也有同样的结果, 这与胆道内镜观察及活检病理的结果相符合^[10-11, 14], 但各组间比较差异无显著性意义($P > 0.05$)。数据显示, 胆管铸型组GGT值最高, 说明胆管上皮损伤最为严重, 胆道镜检查也证实这一结论, 胆管损伤重, 胆管修复时间长, 经过移植后1个月的恢复, 正常组的胆管上皮得到不同程度的修复, 胆道内镜取活检病理显示有修复上皮, 标志胆管损伤程度的酶谱标志物的GGT也明显下降。胆管铸型组同正常组和胆管吻合口狭窄组比较有显著性差异($P < 0.01$); 胆管吻合口狭窄组胆管损伤程度较轻, 同正常组, 胆道镜活检可见修复的胆管上皮^[8, 15], 但狭窄可引起不同程度梗阻性黄疸导致GGT较正常组高, 虽然较正常组高但差异并无显著性意义, 可能与本组样本数小有关。胆管铸型组与胆管铸型并吻合口狭窄组比较, 胆管铸型并吻合口狭窄组既有胆管铸型的胆管病理损伤又有狭窄导致梗阻性黄疸, 理论上应较胆管铸型组高, 但资料中的结果相反, 原因可能与该组单发型和多发型胆管铸型的病例相对较多有关, 因为作者既往临床研究结果显示, 单发型和多发型铸型胆管损伤较完全铸型轻, 修复好、预后佳, 胆管损伤较完全胆管铸型组轻, 故GGT值会相对较低, 但两组比较差异并无显著性意义^[12, 14, 16]。

3.4 胆管铸型组肝功能预警指的筛选 有研究从胆道铸型物/结石的蛋白及分子生物学的角度进行分析, 希望会得到对胆管铸型诊断有指导意义的结果。结果显示, 在共同的蛋白谱中有3种纤维蛋白, 另外还有乳铁蛋白、S100钙结合蛋白A9(S100-A9)和组织蛋白酶G^[5]。最新的研究显示, 乳铁蛋白、S100-A9都能激活TLR4^[17-18], 纤维蛋白、组织蛋白酶G也与TLR4密切相关^[19]。Harada等^[20]的研究发现胆管上皮细胞也能表达TLR4, 而且与胆管炎有关。TLR4信号通路在缺血/再灌注损伤中有着重要作用^[17-26], ROS、HMGB-1、MyD88、NF- κ B、TNF- α 、COX-2、前列腺素E2可能是该信号通路中重要的因子, 推测此信号通路在胆道缺血再灌注损伤中也有着相似的作用, TLR4可能成为肝移植后胆道缺血/再灌注损伤的治疗靶点。

本文从临床的角度出发, 利用肝移植中现有肝功能临床数据进行回顾性分析和研究, 以期发现对肝移植后胆管铸型具有预警意义的踪迹。数据显示, 移植后胆道并发症组与正常组GGT均有升高, 在移植后1周比较差异无显著性意义, 但在移植后1个月GGT差异具有显著性意义: 胆道正常组与胆管铸型组、胆管铸型并吻合口狭窄组差异有非常显著性意义($P < 0.01$), 说明GGT在判定胆管铸型发生上有临床意义, 而且, GGT在1个月以后的随访及治疗过程中持高不降, 说明该酶谱的在胆管铸型检测中的意义, 可以作为移植后胆管铸型的预警指标, 即如肝功检测GGT高于(164 ± 76.65) U/L, 提示

发生胆管铸型; 高于(139.7±67.03) U/L, 说明有胆管铸型并吻合口狭窄之可能。胆管吻合口狭窄组与胆道正常组差异无显著性意义, 说明GGT在判定吻合口狭窄无统计学意义, 不能作为狭窄判定的预警指标, 也可以认为在胆道并发症上的判定上, GGT指标的变化不能预测吻合口狭窄, 而只是对胆管铸型的发生有预警意义, 其值高低与胆管上皮的损害呈正相关, 与吻合口狭窄无明显相关性。

综合上述分析, 作者认为, 肝功能中的GGT可作为原位肝移植后胆管铸型组的预警指标, 是肝移植后鉴别黄疸原因和胆道镜检查的重要参考指标。

4 参考文献

- [1] Shah JN, Haigh WG, Lee SP, et al. Biliary casts after orthotopic liver transplantation: clinical factors, treatment, biochemical analysis. *Am J Gastroenterol*. 2003;98:1861-1867.
- [2] Gor NV, Levy RM, Ahn J, et al. Biliary cast syndrome following liver transplantation: Predictive factors and clinical outcomes. *Liver Transpl*. 2008;14(10): 1466-1472.
- [3] Srinivasiah N, Reddy MS, Balupuri S, et al. Biliary cast syndrome: literature review and a single centre experience in liver transplant recipients. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2008;7(3): 300-303.
- [4] Accatino L, Pizarro M, Solis N, et al. Bile secretory function after warm hepatic ischemia-reperfusion injury in the rat. *Liver Transpl*. 2003;9(11):1199-1210.
- [5] Zhu X, Shen ZY, Zang YJ, et al. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu. 2010;14(18): 3401-3404. 朱晓丹, 沈中阳, 臧运金, 等. 肝移植后胆道铸型4例全蛋白质的表达[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2010, 14(18): 3401-3404.
- [6] Qian YB, Liu CL, Lo CM, et al. Risk factors for biliary complications after liver transplantation. *Arch Surg*. 2004;139(10): 1101-1105.
- [7] Yang YL, Fu WL, Tan WX, et al. Zhonghua Qiguan Yizhi Zazhi. 2005;26(9):561-563. 杨玉龙, 付维利, 谭文翔, 等. 利用纤维胆道镜诊断和治疗肝移植术后胆道并发症6例[J]. 中华器官移植杂志, 2005, 26(9): 561-563.
- [8] Yang YL, Zhang BS, et al. Zhonghua Xiaohua Xiaohua Neike Zazhi. 2005;22(3): 191-193. 杨玉龙, 付维利, 张宝善, 等. 原位肝移植术后胆道并发症内镜治疗的探讨[J]. 中华消化内镜杂志, 2005, 22(3): 191-193.
- [9] Vairetti M, Ferrigno A, Ertone R, et al. Exogenous melatonin enhances bile flow and ATP levels after cold storage and reperfusion in rat liver: implications for liver transplantation. *J Pineal Res*. 2005;38(4):223-230.
- [10] Yang YL, Fu WL, Liu XB, et al. Zhonghua Gandan Waike Zazhi. 2005;11(8): 528-529. 杨玉龙, 付维利, 刘小北, 等. 原位肝移植术后胆道内窥镜的观察[J]. 中华肝胆外科杂志, 2005, 11(8): 528-529.
- [11] Yang YL, Zhang BS, Feng QS. Zhonghua Gandan Waike Zazhi. 2010;16(1):19-22. 杨玉龙, 张宝善, 冯秋实. 胆道内窥镜肝移植术后胆管损伤变化的观察[J]. 中华肝胆外科杂志, 2010, 16(1): 19-22.
- [12] Yang YL, Chen HL, Tan WX, et al. Zhonghua Qiguan Yizhi Zazhi. 2007;28(8): 454-457. 杨玉龙, 陈海龙, 谭文翔, 等. 原位肝移植术后胆管狭窄的诊断和治疗[J]. 中华器官移植杂志, 2007, 28(8): 454-457.
- [13] Wang D, Chen JH, Lan XP, et al. Zhenduanxue Lilun yu Shijian. 2005;4(1): 41-48. 王丹, 陈锦华, 兰小鹏, 等. 应用受试者工作特征曲线评价肝酶谱对肝移植早期的肝功能诊断价值[J]. 诊断学理论与实践, 2005, 4(1): 41-48.
- [14] Tan WX, Yang YL, Wang XG, et al. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu. 2008;12(53):10583-10587. 谭文翔, 杨玉龙, 王曙光, 等. 原位肝移植后胆管损伤的病理学改变[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2008, 12(53):10583-10587.
- [15] Srinivasiah N, Reddy MS, Balupuri S, et al. Biliary cast syndrome: literature review and a single centre experience in liver transplant recipients. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2008;7(3): 300-303.

- [16] Yang YL, Chen HL, Tan WA, et al. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu. 2008;12(31):6181-6186. 杨玉龙, 陈海龙, 谭文翔, 等. 原位肝移植后胆管狭窄与胆道内镜下球囊扩张及支撑管治疗[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2008; 12(31):6181-6186.
- [17] Ando K, Hasegawa K, Shindo K, et al. Human lactoferrin activates NF-kappaB through the Toll-like receptor 4 pathway while it interferes with the lipopolysaccharide-stimulated TLR4 signaling. *FEBS J*. 2010;277(9): 2051-2066.
- [18] Ehrchen JM, Sunderkötter C, Foell D, et al. The endogenous Toll-like receptor 4 agonist S100A8/S100A9 (calprotectin) as innate amplifier of infection, autoimmunity, and cancer. *J Leukoc Biol*. 2009;86(3): 557-566.
- [19] Moses T, Wagner L, Fleming SD. TLR4-mediated Cox-2 expression increases intestinal ischemia/reperfusion-induced damage. *J Leukoc Biol*. 2009;86(4): 971-980.
- [20] Harada K, Isse K, Nakanuma Y. Interferon accelerates NF-kB activation of biliary epithelial cells induced by Toll-like receptor and ligand interaction. *J Clin Pathol*. 2006;59(2):184-190.
- [21] Korkmaz B, Horwitz MS, Jenne DE, et al. Neutrophil elastase, proteinase 3, and cathepsin G as therapeutic targets in human diseases. *Pharmacol Rev*. 2010;62(4): 726-759.
- [22] Akira S, Takeda K. Toll-like receptor signalling. *Nat Rev Immunol*. 2004;4(7): 499-511.
- [23] Dvoriantchikova G, Barakat DJ, Hernandez E, et al. Toll-like receptor 4 contributes to retinal ischemia/reperfusion injury. *Mol Vis*. 2010;16(1): 1907-1912.
- [24] Ha T, Liu L, Kelley J, et al. Toll-Like Receptors: New Players in Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury. *Antioxid Redox Signal*. 2011. [Epub ahead of print]
- [25] Shen XD, Ke B, Zhai Y, et al. Absence of toll-like receptor 4 (TLR4) signaling in the donor organ reduces ischemia and reperfusion injury in a murine liver transplantation model. *Liver Transpl*. 2007; 13(10): 1435-1443.
- [26] Vasileiou I, Kostopanagiotou G, Katsargyris A, et al. Toll-like receptors: a novel target for therapeutic intervention in intestinal and hepatic ischemia-reperfusion injury? *Expert Opin Ther Targets*. 2010;14(8): 839-853.

来自本文课题的更多信息--

基金资助: 大连市科技局计划项目(2010E15SF178) “原位肝移植术后胆管铸型组与正常组胆汁蛋白组学研究”。

作者贡献: 杨玉龙、刘振文负责实验设计、实施, 林美举负责盲法评估和统计学处理。

利益冲突: 课题未涉及任何厂家及相关雇主或其他经济组织直接或间接的经济或利益的赞助。

伦理批准: 所有入选患者对治疗方案均知情同意, 且得到医院伦理道德委员会批准。

本文创新性: 检索 Pubmed 数据库(1980-01/2010-10)、维普数据库(1994/2010-10)、CNKI 数据库(1994/2010-10)的相关内容, 目前对肝移植后胆管铸型发生的征兆和预警的研究报道只是限于易患高危因素分析, 其诊断是在胆道铸型已经形成后, 依靠影像学(胆道造影)检查明确的, 此部分患者群移植肝往往已经受到不同程度的损伤, 如及早判定并行内镜微创取出胆管铸型解除胆道梗阻将会这部分的患者得到及时有效治疗, 但目前临床中尚缺乏早期的预警研究, 很多是在病因反复分析和论证上, 耽误了诊断和治疗。文章通过回顾性分析肝移植后恢复正常组与发生胆管铸型组在移植后不同时间段的肝功能数据, 并行统计学处理, 筛选出具有临床指导意义的预警指标, 从而在胆管铸型形成初期尚未引起胆道梗阻损伤移植肝脏时做出判断, 及时有效地采取治疗手段干预, 降低或减轻移植后胆管铸型对移植供体的损伤, 提高肝移植成功率。