

## • 实验研究 Experiment research •

## 经皮肝穿刺胆管-胃引流治疗梗阻性黄疸动物实验

吕维富, 胡曙东, 王伟昱, 张学彬, 侯昌龙, 张行明

**【摘要】 目的** 探讨经皮肝穿刺胆管-胃引流(PTCGD)治疗顽固性胆道梗阻黄疸的可行性、安全性和有效性。**方法** 健康杂种家猪 20 只,行胆总管结扎,建立梗阻性黄疸动物模型。动物于术后 14 d 随机分成两组:①PTCGD 组(A 组,  $n = 10$ ):行 PTCGD,置入内引流管。②对照组(B 组,  $n = 10$ ):在胆总管结扎后不予治疗。两组在不同时间段内观察血清总胆红素(TBIL)、直接胆红素(DBIL)、丙氨酸转氨酶(ALT)、白蛋白(ALB)变化,比较 2 组间及内引流前后差异,观察肝脏病理学和影像学改变。**结果** A 组技术成功率为 100%,行 PTCGD 后肝内胆管扩张明显减轻,肝功能显著改善,病理表现显示肝组织明显修复好转。B 组动物分别死于胆总管结扎术后 23 ~ 32 d, TBIL、DBIL、ALT 在胆总管结扎后持续升高,并且随梗阻时间延长逐步加重,胆管造影显示肝内外胆管重度扩张,病理显示肝小叶出现大片状坏死,小叶间胆管胆汁淤滞,扩张明显,肝细胞崩解。**结论** PTCGD 是梗阻性黄疸动物模型,特别是常规介入放射学技术不能成功的顽固性胆道梗阻又一较为安全、有效、微创的治疗方法。

**【关键词】** 胆管阻塞,内引流术;放射学,介入性;动物,实验研究

中图分类号:R735.8 文献标识码:A 文章编号:1008-794X(2007)-04-0269-04

**Animal experimental study of percutaneous transhepatic cholangiogastric drainage for the management of biliary tract obstruction** Lü Wei-fu, HU Shu-dong, WANG Wei-yu, ZHANG Xue-bin, HOU Chang-long, ZHANG Xing-ming. Department of Radiology, Anhui Provincial Hospital, Hefei 230001, China

**【Abstract】 Objective** To evaluate the feasibility, safety and efficacy of percutaneous transhepatic cholangio-gastric drainage (PTCGD) for the management of obstructive jaundice, especially, for the refractory cases. **Methods** The ligations of common bile ducts were performed in 20 healthy pigs, including 9 males and 11 females. They were randomly divided into two groups after 14 days of ligation. Group A ( $n = 10$ ) underwent PTCGD, and Group B ( $n = 10$ ) served as control group (without management). Liver function, including TBIL, DBIL, ALT and ALB in plasma; and furthermore with CT of liver were carried out in different period for comparison between the 2 groups consisting those before and after the ligation. The changes were demonstrated on CT and the pathology was investigated through hematoxylin and eosin stain under microscopy. **Results** The technical success rate reached 100% in Group A, with complications occurred mainly of biliary hemobilia and fever. TBIL, DBIL and ALT continuously increased after the ligation but obviously decreased after PTCGD, with rebuilt of the damaged liver tissue. On the contrary, all animals in Group B died on the 23 rd to 32nd day after the ligation of common bile duct. The mean survival time was 28.3 days. TBIL, DBIL and ALT continuously increased from ligation until death. The intra- and extra-hepatic ducts were obviously dilated on the cholangiograms. Severe necrosis of hepatic cells and bile stasis of intra-lobule biliary ducts appeared under microscopy. **Conclusions** PTCGD is a safe, microinvasive and effective palliative therapy for biliary obstruction, especially the refractory cases in the experimental animals. (J Intervent Radiol, 2007, 16: 269-272)

**【Key words】** Biliary obstruction; Radiology, interventional; Animal, experimental.

经皮肝穿刺胆管引流术 (percutaneous transhepatic cholangial drainage, PTCO) 或胆道支架置入术是治疗晚期胆道梗阻的重要手段<sup>[1]</sup>。尽管这是一项成熟的介入放射学诊疗技术, 但仍有 8% ~ 20% 的患者由于无法将导丝通过胆管狭窄段, 从而无法行 PTCO 或胆道支架置入术, 仅能行外引流, 导致消化液丢失, 引起消化功能失调和电解质失衡<sup>[1-3]</sup>。对于这类患者, 若能在扩张的肝内胆管与胃腔或十二指肠之间建立引流通道, 恢复胆道生理功能, 则不失为一项有益的尝试<sup>[3]</sup>。本课题采用动物实验方法, 行经皮肝穿刺胆管-胃引流术 (percutaneous transhepatic cholangial-gastric drainage, PTCGD), 对此种术式的可行性、安全性和有效性进行评估。

## 1 材料与方法

### 1.1 梗阻性黄疸动物模型建立

健康杂种家猪 20 只, 雄性 9 只, 雌性 11 只, 体重 15 ~ 20 kg。术前 6 h 禁食、禁水。氯胺酮 (10 mg/kg) 肌肉注射麻醉后固定于手术台上。硫喷妥钠 (7 mg·kg<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup>) 维持静脉麻醉。中上腹备皮, 无菌手术。取右肋缘下斜切口进腹, 于十二指肠乳头上缘分离出胆总管, 剪断并用 4 # 丝线作双重结扎。取肝脏实质 1.0 cm × 1.0 cm × 1.0 cm 作为正常病理对照, 关腹。术后抗炎治疗 3 d。

### 1.2 PTCGD 模型建立

1.2.1 动物分组 实验动物行胆总管结扎后均存活, 胆总管结扎后 14 d, 随机分为两组 (每组 10 只): ① PTCGD 组; ② 对照组: 胆总管结扎后不作任何治疗。

1.2.2 操作过程 手术准备与麻醉同前。将 PTCGD 组动物仰卧于 DSA 操作台上, 插入鼻饲管进入胃, 注入 2 % 泛影葡胺稀释液 500 ~ 1 000 ml 充盈胃腔, 使胃腔显影并使胃小弯与肝左叶相贴, 以利于术中定位和穿刺。取右侧腋中线肋膈角下两个肋间隙作为进针点, 头倾 20° ~ 35° 角进针。选用 18 G Chiba 穿刺针行经皮肝穿刺胆管造影 (percutaneous transhepatic cholangiography, PTC), 明确肝内胆管扩张程度、形态和范围。若穿刺针已刺中欲引流的胆管, 则继续进针, 经胃小弯进入胃腔; 若穿刺针角度欠佳, 则调整方向后再穿。注入对比剂证实穿刺针进入胃腔后, 将 0.014 英寸超滑导丝从穿刺针插入胃内。撤除穿刺针后沿微导丝插入 5 F 扩张管至胃腔, 交换 0.014 英寸超滑导丝为 0.038 英寸加强导丝。用 DSA 技术测量靶胆管直径以及至胃腔的距离

以利于内引流管的塑形。从注射器接口端剪去 8 F COOK 内引流管多余部分, 将断端 5 mm 段等分为 4 瓣, 用高温蒸气外翻塑形成花瓣状, 以利固定 (图 1)。回撤扩皮管, 沿加强导丝送入引流管, 用 8 F 扩皮管将内引流管推送至靶胆管, 使其近端置于扩张胆管内, 远端置于胃内 (图 2)。最后用明胶海绵条封堵右肝穿刺道。术后给予止血、抗炎治疗 5 d。

对照组动物不予处理。

### 1.3 术后观察

1.3.1 生化检测 PTCGD 组分别于胆总管结扎术前、术后 14 d (PTCGD 当时)、21 d (PTCGD 术后 7 d)、44 d (PTCGD 术后 30 d) 抽取股静脉血检测血清总胆红素 (TBIL)、直接胆红素 (DBIL)、丙氨酸转氨酶 (ALT)、总蛋白 (TP) 和白蛋白 (ALB) 水平。对照组由于胆总管结扎后 23 ~ 32 d, 平均 (28.3 ± 6.1) d 陆续死亡, 因此 B 组仅有胆总管结扎前、14 d 和 21 d 上述指标。

### 1.3.2 影像学检查

1.3.2.1 2 组在胆总管结扎术后 14 d 行肝脏 CT 扫描, 从肝顶部扫描至肾静脉平面, 层厚 10 mm, 层距 10 mm。

1.3.2.2 PTCGD 组在术后 60 d 处死, 取右肋缘下斜切口进腹, 剪断引流管胃腔端, 注入 30% 泛影葡胺, 逆行胆管造影, 了解胆管扩张及引流管通畅情况。

1.3.2.3 对照组死亡的动物剖腹直接穿刺肝外胆管造影。

1.3.3 病理学检查 分别在进腹结扎胆总管时取正常肝脏实质 1 cm × 1 cm × 1 cm 作为正常病理对照; 胆总管结扎术后 14 d 在 CT 引导下用 21 G 肝穿刺活检针获取肝脏实质长 1 ~ 2 cm 组织条, 观察制模后胆汁性肝硬化病理改变; PTCGD 组在术后 60 d 处死时、对照组死亡时即刻切取肝脏实质。上述标本固定于 4% 甲醛液内, 石蜡包埋, 常规切片, HE 染色。同时观察 PTCGD 组处死后肝胃之间组织粘连情况、胃黏膜改变、引流管通畅情况。

### 1.4 统计学处理

TBIL、DBIL、ALT、TP、ALB 结果以均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示。用 SPSS 统计软件作 *t* 检验, *P* < 0.05 认为有显著统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般情况观察

2.1.1 PTCGD 组 术后皮肤黄染逐日消退, 食欲增加, 精神状态好转, 活动度和体重增加。其中 1 只术

后 1~3 d 出现少许黑便, 对症治疗后恢复正常。

2.1.2 对照组 胆道梗阻表现逐渐加重, 陆续于术后 23~32 d 死亡, 平均生存时间为  $(28.3 \pm 6.1)$  d。死亡原因: 肝功能衰竭 6 例, 消化道大出血 2 例, 多器官功能衰竭 2 例。

## 2.2 技术成功率及疗效

PTCGD 组均成功置入内引流管, 技术成功率为 100%, 2 只内引流管近端置于右肝管, 8 只置于左肝管。有 1 只死于 PTCGD 后第 11 天, 死亡原因为消化道大出血。其余 9 只按术前计划观察。

## 2.3 生化指标检测结果

### 2.3.1 TBIL 检测(表 1)

### 2.3.2 DBIL 检测(表 2)

表 1 TBIL 检测结果( $\mu\text{mol/L}$ )

组别	术前	结扎后		
		14 d	21 d	44 d ( $n=9$ )
PTCGD 组	$2.5 \pm 1.1$	$101.3 \pm 11.0^{\Delta}$	$27.1 \pm 5.5^*$	$25.6 \pm 5.2$
对照组	$1.8 \pm 0.9$	$101.5 \pm 10.9$	$142.3 \pm 7.6^{\nabla}$	—

$\Delta$ : 结扎前后比较  $t = 28.26$ ,  $P < 0.01$ ; \*: PTCGD 前后比较  $t = 16.11$ ,  $P < 0.01$ ;  $\nabla$ : 与两组比较  $t = 29.43$ ,  $P < 0.01$ , 均有显著差异。

表 2 DBIL 的检测结果( $\mu\text{mol/L}$ )

组别	术前	结扎后		
		14 d	21 d	44 d ( $n=9$ )
PTCGD 组	$1.3 \pm 0.6^*$	$78.1 \pm 13.0$	$16.07 \pm 3.7^{\nabla}$	$3.5 \pm 2.7$
对照组	$0.9 \pm 0.5$	$78.5 \pm 12.6$	$103.75 \pm 15.7^{\Delta}$	—

\* 术前两组间比较  $t = 1.785$ ,  $P > 0.05$ ;  $\Delta$ : A、B 组间比较  $t = 17.20$ ,  $P < 0.01$ ;  $\nabla$ : A 组 PTCGD 前后比较  $P < 0.01$ 。

### 2.3.3 ALT 检测(表 3)

表 3 丙氨酸转氨酶(ALT)检测结果(U/L)

组别	术前	结扎后		
		14 d	21 d	44 d ( $n=9$ )
PTCGD 组	$18.6 \pm 4.8^*$	$57.6 \pm 8.1^{\nabla}$	$20.4 \pm 5.5^{\Delta}$	$19.0 \pm 5.0$
对照组	$17.7 \pm 5.4$	$57.3 \pm 8.3$	$77.5 \pm 8.8$	—

\*: 术前两组间比较  $t = 0.427$ ,  $P > 0.05$ ;  $\nabla$ : 胆总管结扎后 14 d 两组间比较  $t = 0.10$ ,  $P > 0.05$ ;  $\Delta$ : PTCGD 组术后 7 d 与同期 B 组比较  $t = 17.42$ ,  $P < 0.01$

## 2.4 影像学表现

两组动物在胆总管结扎术后 14 d 行肝脏 CT 扫描显示肝内胆管、肝总管和胆总管明显扩张, 胆总管直径最宽约达 16 mm, 胆囊增大明显, 最大径约为 45.6 mm。PTC 显示肝内胆管呈蔓藤状改变。PTCGD 术后 60 d 逆行胆管造影显示引流管通畅, 未见移位, 肝内胆管未见扩张。B 组死亡后直接穿刺胆管造影显示肝内外胆管重度扩张。

## 2.5 病理学变化

PTCGD 组术后 60 d 大体病理观察见肝脏表面

散在分布小结节, 肝左叶与胃小弯相粘连, 引流管包裹、固定于其内(图 3)。引流管肝内端位置固定, 未见移位, 引流管所经过的通道内壁光滑, 未见明显增生。胃呈慢性炎性改变, 可见部分胃黏膜糜烂, 脆性增加, 未见溃疡。光学显微镜观察见肝脏假小叶形成, 小胆管数量明显减少。肝细胞坏死灶有所修复, 可见再生, 有双核肝细胞出现(图 4)。对照组死亡后病理解剖见肝脏萎缩, 肝表面再生结节形成, 大量腹水。光学显微镜观察见小叶正常结构消失, 出现大片状坏死, 肝细胞崩解, 小叶间胆管胆汁淤滞, 扩张明显。

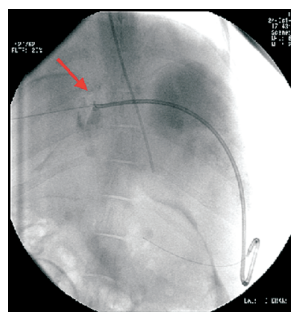


图 1 引流管近端用高温蒸气外翻塑形成花瓣状, 以利固定( $\uparrow$ )

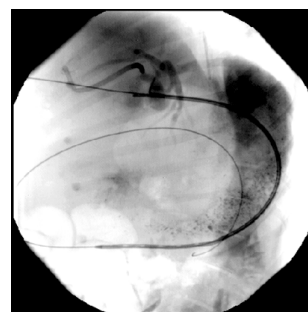


图 2 显示引流管置入过程, 沿加强导丝送入引流管, 用 8 F 扩皮管将内引流管推送至靶胆管, 使其近端置于扩张胆管内, 远端置于胃内



图 3 PTCGD 术后 60 d, 剖腹探查见肝左叶与胃小弯广泛粘连, 引流管被包裹、固定( $\uparrow$ )

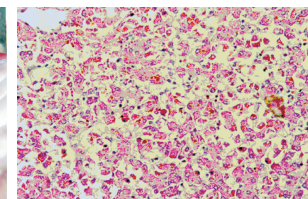


图 4 胆总管结扎后 14 d, 肝小叶结构紊乱, 可见点状坏死和片状坏死, 肝细胞内见胆色素颗粒沉着(HE,  $\times 100$ )

## 3 讨论

### 3.1 可行性分析

肝大部分位于右季肋区和腹上区, 小部分位于左季肋区。肝左叶与胃小弯相邻, 肝脏与胃之间有肝胃韧带及肝十二指肠韧带, 两者位置相对固定, 且能有效防止炎症扩散<sup>[4]</sup>。胃壁有 4 层结构, 肌层由 3 层平滑肌组成<sup>[4]</sup>, 对引流管有固定和支持作用。本实验原设计系将引流管远端置于十二指肠内, 但由于猪的胃腔比较宽大且为四足爬行, 引流管不易固定, 故仅能将引流管远端置于胃腔。胃内为酸性环境, pH 值可达 1~2。胆汁略偏碱性, 当胃液 pH < 3, 胆盐不被离子化, 可直接损伤黏膜; 在 pH > 5



时,胆盐被离子化,不能穿过细胞膜,但能和脂类结合,破坏表面上皮的完整性,引起胃炎<sup>[5,6]</sup>。本实验病理显示 PTCGD 组胃黏膜多为轻中度慢性炎性病变。临床上胆汁反流或胃肠重建术后患者虽有胆汁性胃炎但可长期耐受而没有明显症状,证明人类对胆汁反流具有一定的承受能力。另外,本实验虽未观察到反流性胆管炎存在,但理论上难以避免,今后若将这一技术应用于人类,应尽可能将引流管远端置入十二指肠内,避免上述问题出现。

### 3.2 疗效分析

**3.2.1 影像学评估** CT 扫描对梗阻性黄疸的定位诊断准确率为 95% ~ 100%, 定性诊断准确率为 75% ~ 90%。实验动物胆总管结扎后 14 d CT 扫描可见肝内胆管明显扩张。PTCGD 组胆总管结扎后 14 d 行 PTC 检查,胆管明显扩张,呈蔓藤状改变。术后 60 d 经引流管逆行造影证实肝内胆管无明显扩张,证明本引流术式能够充分解除肝内胆管梗阻。

**3.2.2 生化评估** 胆管梗阻后,胆管压力增大,胆汁逆流入血,胆红素随血流进入肝组织和其他组织。胆汁的细胞毒机制、内毒素作用、自由基损伤、淤胆后血管床受压的低灌注状态,都为多器官损伤的机制<sup>[7-9]</sup>。本实验 2 组动物在胆总管结扎后 14 d 肝功能检测显示 DBIL、TBIL、ALT 等指标明显异常。PTCGD 组术后胆管梗阻解除,以上指标开始好转并随着缓解时间延长而更加明显。证明 PTCGD 可中止肝脏进一步损害。对照组随胆道梗阻时间延长,上述指标负偏离愈加明显,表明肝细胞损害逐步加重。

**3.2.3 病理学评估** 肝细胞毒性作用导致细胞缺血、缺氧、肿胀、自由基增高,代谢障碍乃至坏死。两组动物在胆管结扎后病理表现为肝细胞混浊肿胀,变性,点状坏死,部分坏死灶连接成片,肝实质内见灶性炎细胞浸润,小叶间胆管扩张、淤胆。B 组随梗阻时间延长,坏死逐步加重。PTCGD 组术后胆管压力减低,肝细胞炎性反应减低,肝脏微结构理论上应恢复,但肝组织内仍见有假小叶存在,这可能是部分动物生化学指标在治疗后仍不能恢复正常的原因。

**3.2.4 安全性评估** 恶性梗阻性黄疸患者身体状况较差,无论何种治疗措施均具有较高风险。文献

报道外科手术病死率高于介入治疗,且生存期无明显延长<sup>[10,11]</sup>。本组动物在 PTCGD 后一般状况和生活质量明显提高,无消化道大出血、胆汁瘘和胃穿孔等严重并发症出现;生物化学检测指标、影像学检查、病理学变化明显改善,大部分指标已经接近正常,长期观察引流管无脱落和阻塞,证明 PTCGD 对于常规介入技术不能解除的顽固性胆道梗阻动物模型是一项较为有效、安全、微创的姑息性治疗手段,能有效减轻动物胆道梗阻症状,改善生存期,满足正常的生理功能。

### 【参考文献】

- [1] Tibble JA, Cairns SR. Role of endoscopic endoprotheses in proximal malignant biliary obstruction [J]. J Hepatobiliary Pancreat Surg, 2001, 8: 118 - 123.
- [2] Lee JW, Han JK, Kim TK, et al. Obstructive jaundice in hepatocellular carcinoma: response after percutaneous transhepatic biliary drainage and prognostic factors [J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2002, 25: 176 - 179.
- [3] 丁文彬, 陈俊豪, 钱俊波, 等. 经皮经肝胆道穿刺胃造瘘术一例[J]. 介入放射学杂志, 2004, 13: 270.
- [4] Soulez G, Gagner M, Therasse E, et al. Malignant biliary obstruction: preliminary results of palliative treatment with hepaticogastrostomy under fluoroscopic, endoscopic, and Laparoscopic guidance[J]. Radiology, 1992: 241 - 246.
- [5] Clinq A, Ahiskal R, Okta BK, et al. Biliary decompression reduces the susceptibility to ethanol-induced ulcer in jaundiced rats[J]. Physiol Res, 2002, 51: 619 - 627.
- [6] Rheault MJ, Legros G, Nyhus LM. Reflux gastritis[J]. Dig Surg, 1998, 5: 5 - 16.
- [7] 刘 海, 王炳煌, 张炳颜, 等. 梗阻性黄疸肝脏损伤的研究进展[J]. 临床肝胆病杂志, 1996, 3: 125 - 128.
- [8] Chistopher J, Ingoldly MD, Gilber I AD. Endotoxemia in human obstructive jaundice[J]. Am J Surg, 1984, 147: 766 - 971.
- [9] Thompson J, Cohen J, Moore RH, et al. endotoxemia in obstructive jaundice, observations on cause and clinical significance [J]. Am J Surg, 1998, 176: 155 - 159.
- [10] 龚建平, 韩本立, 罗 丁, 等. 急性胆管感染对肠粘膜屏障损伤的研究[J]. 中华实验外科杂志, 1991, 3: 115 - 117.
- [11] Nishio H, Miyata K, Hanai M, et al. Resection of an icteric type hepatoma with tumor thrombi filling the right posterior bile duct [J]. Hepatogastroenterology, 2002, 49: 1682 - 1685.

(收稿日期:2005-08-01)