

中国大陆地区肝移植后缺血性胆道病变诊断及治疗专家共识

杨扬 王金锐 郑荣琴 罗渝昆 杜联芳 任秀昀 丁红
孟晓春 黄明声 任杰 郑丰平 易述红 汪根树 汪国营

【摘要】 肝移植后缺血性胆道病变已成为影响肝移植中长期疗效进一步提高的主要原因。根据专家经验、我国现实情况和文献报道，本文对目前缺血性胆道病变的诊断和治疗达成共识，从缺血性胆道病变的病因及病理改变、临床表现、诊断、治疗及预后等方面予以阐述，供同仁参考。

【关键词】 肝移植；缺血性胆道病变；超声造影；磁共振胰胆管成像；经皮经肝穿刺胆管造影；经内镜逆行性胰胆管造影

【中图分类号】R617 **【文献标志码】**A **【文章编号】**1674-7445 (2015) 01-000?-?

肝移植后缺血性胆道病变也称为胆管非吻合口狭窄^[1]，是指由于胆管血供障碍所导致的局限性或弥漫性胆管破坏，使得移植肝胆管树出现非吻合口性节段性狭窄、扩张、肝内胆管消失，最终造成胆管机械性梗阻和继发性胆道感染^[2-3]，现已成为阻碍肝移植中长期疗效进一步提高的主要原因。我国不同医院之间对缺血性胆道病变的诊断和治疗还存在较大差异。因此，根据专家经验、我国现实情况和文献报道，我们对目前缺血性胆道病变的诊断和治疗达成以下共识，供同仁参考。

1 缺血性胆道病变的病因及病理改变

有文献证实，多种病因如供肝冷热缺血时间过长、急慢性排斥反应、巨细胞病毒（CMV）感染、胆道内胆汁残留等^[4-6]，直接或间接地作用于胆管周围血管丛（peri-biliary vascular plexus, PBP）^[4-8]，引起 PBP 破坏从而导致受累胆管出现节段性胆管上皮坏死、胆管扩张或胆管脓肿以及纤维组织增生、瘢痕形成、管腔狭窄，最终胆管消失，是缺血性胆道病变可能的发病机制之一。据胆道狭窄的部位和范围，缺血性胆道病变可分为肝外胆道狭窄、肝内胆

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2015.01.00?

作者单位：510630 广州，中山大学附属第三医院（杨扬、郑荣琴、孟晓春、黄明声、任杰、郑丰平、易述红、汪根树、汪国营）；北京大学第三医院（王金锐）；中国人民解放军总医院（罗渝昆）；上海市第一人民医院（杜联芳）；武警总医院器官移植研究所（任秀昀）；复旦大学附属中山医院（丁红）

道狭窄、肝内外胆道狭窄 3 种类型^[2-3]。

2 缺血性胆道病变的临床表现

缺血性胆道病变的症状和体征缺乏特异性，与排斥、胆管吻合口狭窄等疾病难以区分^[9]。疾病早期，通常无显著症状。随着病情进展，逐渐出现皮肤巩膜黄染、皮肤瘙痒、纳差、乏力、发热、右上腹不适和疼痛等非特异性症状^[10]。病程晚期，会发展为胆汁淤积性肝硬化、门静脉高压症等，发生腹腔积液、上消化道出血等。

3 缺血性胆道病变的诊断

3.1 实验室检查

实验室检查是追踪观察移植肝功能的最常用方法，但对诊断缺血性胆道病变缺乏特异性。缺血性胆道病变病程早期，通常仅有反映微胆管阻塞的 γ -谷氨酰转移酶（gamma-glutamyl transferase, GGT）、碱性磷酸酶（alkaline phosphatase, ALP）等指标持续升高；随着胆道阻塞的进展，血清胆红素、胆汁酸增高，并可伴有不同程度的丙氨酸转氨酶（ALT）和天冬氨酸转氨酶（AST）的升高。当合并有胆道感染时，会出现血白细胞和中性粒细胞增高。病情进展至胆汁性肝硬化、肝功能失代偿时，则表现为低白蛋白血症和凝血功能异常。

3.2 常规超声和超声造影检查

常规超声是肝移植术后最常用的影像学检查手段。除胆道外，常规超声可同时观察肝实质、门静脉、肝动脉、肝静脉及下腔静脉情况。

缺血性胆道病变声像图表现为肝内胆管不均匀或串珠样扩张，胆管壁增厚；肝门部胆管腔变细甚至消失，管腔透声差，管壁增厚。多数学者认为，常规超声不能明确诊断缺血性胆道病变，仅能通过判定胆管扩张提示胆道并发症^[11-16]，且由于移植后胆道顺应性下降，部分胆道梗阻患者其肝内胆管无明显扩张^[17]，导致常规超声漏诊，故即便常规超声未见胆道扩张，若临床怀疑，也应增加磁共振胰胆管成像（magnetic resonance cholangiopancreatography, MRCP）检查。近来，也有学者提出，肝门部胆管腔透声差这一征象对缺血性胆道病变具有较高的诊断效能^[18]。

超声造影（contrast-enhanced ultrasonography, CEUS）可提高肝移植后血管并发症的超声诊断水平已得到公认^[19-22]。近来，有学者提出 CEUS 上肝门部胆管壁在动脉期呈无或低增强，提示胆道血供不良，这一征象对缺血性胆道病变可能具有早期诊断价值^[23]。但上述研究尚需进一步临床验证。

常规超声与 CEUS 的优势在于其简便、安全、可床旁进行，可连续多次、实时观察，有利于及时了解疾病进展；此外，CEUS 可实现对胆管血流灌注情况的在体实时观测。局限性在于超声视野局限，对胆道狭窄难以有效判定，往往难以明确诊断缺血性胆道病变。

3.3 磁共振胰胆管成像

MRCP 是无创性显示胆管系统病变的理想手段，对发现缺血性胆道病变、评估胆道狭窄部位、范围及类型有较高的临床价值^[9, 24-27]。肝外型缺血性胆道病变表现为肝外胆道局限性狭窄或闭塞，可伴有或不伴有肝内胆道扩张；肝内型则表现为肝内胆管多发、节段性狭窄，伴有狭窄远端胆管不规则扩张，狭窄段与扩张段相间可呈串珠状或雪花状表现。混合型则兼具上述表现。此外，严重病例常出现胆汁瘤、胆源性肝脓肿、胆泥或胆石。

MRCP 的优势在于可无创、清晰显示胆管树整体形态^[27]，不受胆道阻塞等因素影响，不仅能诊断缺血性胆道病变，还能判定胆道狭窄部位^[9, 27]，指导治疗。但对肝门部积液、呼吸难以配合或体内植入金属者，应用受到限制；此外，肝内胆道弥漫性狭窄不伴有胆道扩张者，易造成 MRCP 假阴性诊断。

3.4 肝穿刺活组织检查

由于缺血性胆道病变以累及肝门部胆管为主^[28]，肝穿刺活组织检查（活检）风险大，操作难度高，因此，在缺血性胆道病变的诊断中价值不大。在移植肝功能异常原因不明时，肝穿刺活检有助于急性排斥反应、CMV 感染等易与缺血性胆道病变混淆的疾病诊断。

3.5 胆道造影

经皮经肝穿刺胆管造影（percutaneous transhepatic cholangiography, PTC）或经内镜逆行性胰胆管造影（endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP）检查是确诊缺血性胆道病变的金标准^[29-30]，可清晰显示肝内外胆道情况，表现为单纯的肝外或肝内胆道异常，也可以肝内外胆道同时累及。

肝外局限性病变表现为肝外胆道局限性管腔狭窄或闭塞，可以伴随或不伴随肝内胆道扩张。肝内缺血性胆道病变常表现为肝内胆道多处节段性狭窄和扩张，管腔不规则，内膜毛糙，可伴有胆汁湖形成，或伴有胆泥或结石形成（表现为充盈缺损影）；肝内缺血性胆道病变有时肝内胆道扩张并不明显，严重的病例常常表现为肝内胆管弥漫性狭窄，甚至无明显的胆道管腔形态。

胆道造影的优势在于可以明确是否存在胆道病变，了解缺血性胆道病变的范围、胆道形态及严重性，可以同时进行介入治疗；局限性在于 PTC 属于创伤性的检查，在全身感染尚未得到有效控制的患者中应用受到限制，在重度肝功能损害、凝血机制紊乱的患者中的应用也受到限制。

4 缺血性胆道病变的预防

多数学者认为针对缺血性胆道病变的高危因素进行多层面预防，是降低缺血性胆道病变发生率、病死率的有效手段。主要预防手段包括：缩短供肝的冷缺血和热缺血时间，充分的

胆道冲洗，修肝时保持胆道周围血管丛的完整性，尽量避免 ABO 血型不合肝移植，积极预防和治疗急慢性排斥反应、CMV 感染和胆道感染等^[31-32]。

5 缺血性胆道病变的治疗

缺血性胆道病变需要根据胆道狭窄的部位、范围和程度，并结合肝移植的手术方式合理制定个体化治疗方案。治疗的原则为减轻并修复胆道损伤、改善胆道微循环、解除胆道梗阻、引流胆汁、控制感染。治疗的目标为恢复胆道通畅性、减轻症状和体征、改善肝功能、避免或延缓再次肝移植。

5.1 药物治疗

口服药物治疗，包括消炎利胆、改善胆道微循环、肝功能保护等药物，仅能起到姑息治疗作用。

5.2 介入治疗

5.2.1 消化内镜介入治疗 ERCP 可在进一步明确缺血性胆道病变的部位和严重程度的基础上开展胆管内病变的治疗，被认为是缺血性胆道病变的首选治疗方法之一。其治疗方式包括乳头肌切开，胆管狭窄段探条或球囊扩张，放置鼻胆管或内支架引流，应用碎石器碎石、取石网篮取出结石、胆泥或铸型、气囊导管清理胆道等。通常需要反复多次地进行球囊扩张、更换内支架及应用多支架引流。

5.2.2 放射介入治疗 通过 PTC 球囊扩张、置管引流及支架治疗来引流胆汁，从而减轻胆汁淤积、改善肝功能。PTC 治疗对肝门部胆管狭窄疗效较好，但对弥漫性肝内胆道狭窄疗效不佳^[33]。

PTC 或 ERCP 各具优缺点，可依据胆管狭窄的部位、操作者经验、胆道吻合术式等进行选择，也可以相互补充。值得注意的是，胆肠吻合术患者无法采用 ERCP。

介入治疗的效果取决于胆道狭窄的部位、范围和程度，有时需要多次进行才能提高疗效，可不同程度减轻胆汁淤积和改善肝功能，延缓再次肝移植。但反复的介入治疗并不能逆转胆管狭窄的病理进程，且增加了胆道感染发生率，甚至出现致命性严重感染。对于肝内外胆道的弥漫性狭窄，无论何种介入治疗效果都不理想^[33]，不宜反复进行。因此，把握恰当的介入治疗指征是必要的。

5.3 手术治疗

对于病变部位仅局限于肝外胆管者，在上述治疗效果不佳时可选择手术治疗^[28, 34]。肝外胆道狭窄者可切除狭窄段胆管及疤痕纤维组织，取净胆道结石或铸型，行胆管空肠吻合术或肝门板空肠吻合术。肝内局限性胆道狭窄伴胆汁湖或肝脓肿时可行肝局部切除术。但上述手术需慎重实施，因为多数情况下缺血性胆道病变为肝内、肝外胆道多发狭窄，手术难以根本

解决胆道阻塞问题，且手术失败率较高。

5.4 再次肝移植

通过上述药物、介入治疗，仅少数患者可取得良好疗效，再次肝移植仍然是唯一的根治性手段。当缺血性胆道病变出现反复发作的胆管炎、肝功能逐渐恶化、继发性胆汁性肝硬化时，再次肝移植不可避免，应尽早纳入肝移植等待名单。再次肝移植要在患者出现严重的肝功能失代偿之前实施，等待再移植期间，应给予积极有效的对症治疗，这对延缓再次肝移植、选择最佳的再移植时机、提高再移植手术成功率、改善患者预后至关重要。

6 缺血性胆道病变的预后和展望

间充质干细胞具有免疫调节、炎症趋化、组织修复等多种生物特性，初步研究结果表明，其在器官移植领域有较好的应用前景，值得进一步研究^[35-39]。总体而言，缺血性胆道病变在早期诊断、预后预测及治疗方法等方面，仍然存在诸多瓶颈问题，使其成为目前影响肝移植中远期疗效进一步提高的主要原因之一，值得深入研究。

参考文献：

- [1] Cameron AM, Busuttil RW. Ischemic cholangiopathy after liver transplantation[J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2005, 4(4):495-501.
- [2] Batts KP. Ischemic cholangitis[J]. Mayo Clin Proc, 1998, 73(4):380-385.
- [3] Deltenre P, Valla DC. Ischemic cholangiopathy[J]. Semin Liver Dis, 2008, 28(3):235-246.
- [4] Sanchez-Urdazpal L, Gores GJ, Ward EM, et al. Ischemic-type biliary complications after orthotopic liver transplantation[J]. Hepatology, 1992, 16(1):49-53.
- [5] Qian YB, Liu CL, Lo CM, et al. Risk factors for biliary complications after liver transplantation[J]. Arch Surg, 2004, 139(10):1101-1105.
- [6] Li WG, Huang ZQ. Vascular plexus around the bile duct and biliary complications after liver transplantation[J]. J Clin Surg, 2006, 14(4):248-250.
李文岗, 黄志强. 胆管周围血管丛与肝移植术后胆管并发症[J]. 临床外科杂志, 2006, 14(4):248-250.
- [7] Doppman JL, Girton M, Kahn R. Proximal versus peripheral hepatic artery embolization experimental study in monkeys[J]. Radiology, 1978, 128(3):577-588.
- [8] Sonomura T. Optimal size of embolic material in transcatheter arterial embolization of the liver[J]. Nihon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi (日文), 1994, 54(6):489-499.

- [9] Laghi A, Pavone P, Catalano C, et al. MR cholangiography of late biliary complications after liver transplantation[J]. AJR Am J Roentgenol, 1999, 172(6):1541-1546.
- [10] Lu MQ. Causes and treatment for bile duct strictures after liver transplantation[J]. Chin J Pract Surg, 2006, 26(3):169-171.
陆敏强. 肝移植术后胆道狭窄的原因和治疗[J]. 中国实用外科杂志, 2006, 26(3):169-171.
- [11] Fang JH, Xu L, Lai L, et al. Ultrasonographic representation of biliary stricture after orthotopic liver transplantation[J]. Clin Educ Gen Pract, 2005, 3(4):215-217.
方建华, 许亮, 来蕾, 等. 原位肝移植术后胆道狭窄的超声学检查表现[J]. 全科医学临床与教育, 2005, 3(4):215-217.
- [12] Liu JY, Huang DZ, Zhang QP, et al. Value of B-mode ultrasonography in the diagnosis of biliary complications after liver transplantation[J]. Radiol Pract, 2007, 22(3):309-311.
刘景云, 黄道中, 张青萍, 等. 二维超声对肝移植术后胆道并发症的诊断价值[J]. 放射学实践, 2007, 22(3):309-311.
- [13] Crossin JD, Muradali D, Wilson SR. US of liver transplants: normal and abnormal[J]. Radiographics, 2003, 23(5):1093-1114.
- [14] Liu J, Huang DZ, Zhou YY, et al. Ultrasonographic detection of related factors causing postoperative jaundice after liver transplantation[J]. Chin J Ultrasound Med, 2006, 22(7):529-531.
刘健, 黄道中, 周元媛, 等. 超声对引起原位肝移植术后黄疸相关因素的分析[J]. 中国超声医学杂志, 2006, 22(7):529-531.
- [15] Zhang WW, Kong WT, Qiu YD, et al. Color Doppler ultrasonography in diagnosis of complications after orthotopic liver transplantation[J]. Chin J Ultrasound Med, 2007, 23(12):914-916.
张炜炜, 孔文韬, 仇毓东, 等. 彩色多普勒超声在肝移植术后并发症诊断中的应用[J]. 中国超声医学杂志, 2007, 23(12):914-916.
- [16] Zoepf T, Maldonado-Lopez EJ, Hilgard P, et al. Diagnosis of biliary strictures after liver transplantation: which is the best tool?[J]. World J

Gastroenterol, 2005, 11(19):2945-2948.

- [17] Zemel G, Zajko AB, Skolnick ML, et al. The role of sonography and transhepatic cholangiography in the diagnosis of biliary complications after liver transplantation[J]. AJR Am J Roentgenol, 1988, 151(5):943-946.
- [18] Lyu Y, Liao M, Cao JY, et al. Preliminary discussion of ultrasonograms of biliary sludge and its relationship with the prognosis of patients after liver transplantation[J]. Organ Transplant, 2014, (3):178-181.
- 吕艳, 廖梅, 曹君妍, 等. 肝移植术后胆泥超声声像图表现及其与预后相关性的初步探讨[J]. 器官移植, 2014, 5(3):178-181.
- [19] Lu Q, Zhong XF, Huang ZX, et al. Role of contrast-enhanced ultrasound in decision support for diagnosis and treatment of hepatic artery thrombosis after liver transplantation[J]. Eur J Radiol, 2012, 81(3):e338-e343.
- [20] Zheng RQ, Mao R, Ren J, et al. Contrast-enhanced ultrasound for the evaluation of hepatic artery stenosis after liver transplantation: potential role in changing the clinical algorithm[J]. Liver Transpl, 2010, 16(6):729-735.
- [21] Berstad AE, Brabrand K, Foss A. Clinical utility of microbubble contrast-enhanced ultrasound in the diagnosis of hepatic artery occlusion after liver transplantation[J]. Transpl Int, 2009, 22(10):954-960.
- [22] Rennert J, Dornia C, Georgieva M, et al. Identification of early complications following liver transplantation using contrast enhanced ultrasound (CEUS). first results[J]. J Gastrointestin Liver Dis, 2012, 21(4):407-412.
- [23] 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.
- [24] Valls C, Alba E, Cruz M, et al. Biliary complications after liver transplantation: diagnosis with MR cholangiopancreatography[J]. AJR Am J Roentgenol, 2005, 184(3):812-820.
- [25] Wu JW, Gao H, Lu GM, et al. MRCP diagnosis of biliary stricture after liver transplantation[J]. J Chin Clin Med Imaging, 2007, 18(6):401-404.
- 吴建伟, 高红, 卢光明, 等. MRCP 诊断肝脏移植术后胆管狭窄[J]. 中国临床医学影像杂志, 2007, 18(6):401-404.

- [26] Jiang T, Wang J, Xiao XS, et al. Diagnosis of biliary complications after OLT with MRCP[J]. J Hepatobil Surg, 2006, 14(4):254-257.
- 蒋涛, 王俭, 肖湘生, 等. 应用 MRCP 对 63 例肝移植术后胆道并发症的临床分析[J]. 肝胆外科杂志, 2006, 14(4):254-257.
- [27] Ward J, Sheridan MB, Guthrie JA, et al. Bile duct strictures after hepatobiliary surgery: assessment with MR cholangiography[J]. Radiology, 2004, 231(1):101-108.
- [28] Schlitt HJ, Meier PN, Nashan B, et al. Reconstructive surgery for ischemic-type lesions at the bile duct bifurcation after liver transplantation[J]. Ann Surg, 1999, 229(1):137-145.
- [29] Wang GS, Lu MQ, Yang Y, et al. The practical value of endoscopic retrograde cholangiography in biliary complications after liver transplantation[J]. Chin J Surg, 2006, 44(21):1453-1455.
- 汪根树, 陆敏强, 杨扬, 等. 经内镜逆行胆管造影在肝移植术后胆管并发症中的应用价值[J]. 中华外科杂志, 2006, 44(21):1453-1455.
- [30] Wang GS, Chen GH, Lu MQ, et al. Treatment of biliary stricture after orthotopic liver transplantation: a report of 43 cases[J]. Chin J Pract Surg, 2006, 26(6):432-434.
- 汪根树, 陈规划, 陆敏强, 等. 原位肝移植术后胆管狭窄的治疗(附 43 例报告)[J]. 中国实用外科杂志, 2006, 26(6):432-434.
- [31] Buis CI, Hoekstra H, Verdonk RC, et al. Causes and consequences of ischemic-type biliary lesions after liver transplantation[J]. J Hepatobiliary Pancreat Surg, 2006, 13(6):517-524.
- [32] Mao YJ, Liao M, Lyu Y, et al. Evaluation of ultrasonography in diagnosis of biliary stricture after liver transplantation[J]. Chin J Hepatic Surg: Electr Edit, 2014, 3(4):231-234.
- 毛永江, 廖梅, 吕艳, 等. 超声检查在肝移植术后胆管狭窄诊断中的价值[J]. 中华肝脏外科手术学电子杂志, 2014, 3(4):231-234.
- [33] Williams ED, Draganov PV. Endoscopic management of biliary strictures after liver transplantation[J]. World J Gastroenterol, 2009, 15(30):3725-3733.
- [34] Catalano G, Urbani L, Biancofiore G, et al. Hepatic resection after liver

transplantation as a graft-saving procedure: indication criteria, timing and outcome[J]. Transplant Proc, 2004, 36(3):545-546.

[35] Qu ZW, Chen DZ, Sheng QS, et al. Preventive effects of autologous bone marrow mononuclear cell implantation on intrahepatic ischemic-type biliary lesion in rabbits[J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2010, 9(6):593-599.

[36] Sheng QS, Chen WB, Lin JJ, et al. Effects of autologous bone marrow mononuclear cells implantation on cholangiocytes apoptosis in model of intrahepatic ischemic type biliary lesion in rabbits[J]. Transplant Proc, 2012, 44(5):1435-1438.

[37] Zhao DF, Chen DZ. Study of the protective effect of mesenchymal stem cells transplantation on ischemic biliary stricture[J]. Chin J Gen Surg, 2011, 20(8):823-826.

赵德芳, 陈大志. 骨髓间充质干细胞移植对胆道缺血性狭窄的防治作用研究[J]. 中国普通外科杂志, 2011, 20(8):823-826.

[38] Zhao DF, Chen DZ. Mesenchymal stem cells differentiate into an endothelial phenotype after transplanted into biliary ischemic lesion in rats[J]. Chin J Clin: Electr Edit, 2011, 5(20):5964-5968.

赵德芳, 陈大志. 骨髓间充质干细胞移植于大鼠缺血性损伤胆道组织后表达血管内皮细胞表型[J]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2011, 5(20):5964-5968.

[39] Wang Q, Song WF, Yi SH, et al. Effect of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells transplantation on ischemic-type biliary lesions rabbit model[J]. Organ Transplant, 2012, 3(3):127-132.

王桥, 宋伟峰, 易述红, 等. 人脐带间充质干细胞移植预防兔缺血性胆道病变的初步实验研究[J]. 器官移植, 2012, 3(3):127-132.

(收稿日期: 2014-11-13)

(本文编辑: 邬加佳)