

## 内镜时代肝外胆道结石的微创治疗研究进展<sup>①</sup>

李巧登<sup>1</sup>, 孙礼侠<sup>2②</sup>

(1. 皖南医学院研究生学院, 安徽 芜湖 241000 E-mail: 18155396112@163.com;

2. 安徽省芜湖市第二人民医院肝胆外科, 安徽 芜湖 241000)

**摘要:** 近年来随着微创外科理念和内镜技术的发展, 肝外胆道结石的治疗也迎来了新的发展, 内镜辅助手术由于其微创、精准等优点逐渐取代传统手术方式成为治疗胆石病的重要手段。临床上腹腔镜、十二指肠镜以及胆道镜技术的综合应用实现了治疗方案的多样化。本文就肝外胆道结石的微创治疗研究进展作一综述。

**关键词:** 胆囊结石; 胆总管结石; 内镜; 治疗

**中图分类号:** R657.4<sup>+</sup>2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1001-5817(2017)04-0313-04

**doi:** 10.3969/j.issn.1001-5817.2017.04.021

肝外胆道结石是胆道外科最常见的疾病之一, 包括胆囊结石和胆总管结石, 其中以胆囊结石合并胆总管结石多见。在西方发达国家, 胆石病的发病率为 10%~20%, 在我国胆石病约占普外科住院患者总人数的 11.5%<sup>[1]</sup>, 随着生活水平的提高, 其发病率有上升趋势, 已严重地影响患者的生活质量。腹腔镜、胆道镜、十二指肠镜技术的产生和应用标志着胆道外科内镜时代的到来, 内镜时代肝外胆道结石的处理已由传统开腹手术向微创手术转变, 治疗更趋微创化、个体化。

### 1 胆囊结石的微创治疗

1.1 腹腔镜胆囊切除术(laparoscopic cholecystectomy, LC) 自 1882 年首例胆囊切除术由 Carl Langenbuch 完成至今, 该术式已经历了 130 多年。1987 年法国最先开展 LC 以来, LC 成为治疗胆囊结石的标准方式。LC 的适应证同开腹胆囊切除术基本相同, 包括无症状和有症状的胆囊结石疾病, 急性结石性胆囊炎已不再是 LC 的禁忌证。最新的东京指南表明, 早期腹腔镜胆囊切除术(ELC)适用于轻度急性胆囊炎患者, 而延期腹腔镜胆囊切除术(DLC)可在中度或重度胆囊炎患者中施行<sup>[2]</sup>。Menahem 等<sup>[3]</sup>通过 Meta 分析认为, 对于急性胆囊炎患者, ELC 组与 DLC 组胆漏发生率和中转开腹率无差异, 早期行 LC 可明显减少住院时间。Bickel 等<sup>[4]</sup>认为胆囊结石发病 2 d 内施行手术, 可以降低 LC 中转开腹率。LC 中转开腹的影响因素较多。曾玉金等<sup>[5]</sup>经多因素分析认为既往腹部手术史、肥胖、胆囊炎反复发作史、术者经验以及胆囊壁厚是影响 LC 中转开腹的独立危险因素。也有研究指出, 手术时机、白细胞计数、胆囊颈部结石嵌顿是急性结石性胆囊炎 LC 中转开腹的独立危险因素<sup>[6]</sup>。

1.2 单孔腹腔镜胆囊切除术(single-incision laparoscopic cholecystectomy, SILC) 单孔腹腔镜手术(single-incision laparoscopic surgery, SILS)具有无瘢痕、疼痛小、恢复快等优点。SILC 是最普遍应用的一种 SILS, 最常见的通道是经脐, 1997 年 Navarra 等<sup>[7]</sup>报道了第一例经脐单孔腹腔镜胆囊切除术。我国多家医院也开展了相关研究, 李欣等<sup>[8]</sup>指出当术者跨越学习曲线之后, 由于操作技术的成熟, SILC 并发症的发生率已明显降低。

1.3 经自然孔道胆囊切除术(NOTES cholecystectomy) 自然腔道内镜手术(NOTES)是指内镜通过自然的孔道进入腹腔内完成镜下外科操作, 避免了腹壁切口, 从而没有瘢痕。NOTES 中最常见的是胆囊切除术。2007 年, Branco 等<sup>[9]</sup>报道了经阴道途径的胆囊切除术(TVC)。有 Meta 分析认为 TVC 能减少术后恢复时间<sup>[10]</sup>。

1.4 腹腔镜联合胆道镜保胆取石术(laparoscopy combined with choledochoscopy cholelithotomy) 随着人们对胆囊功能的重新认识, 腹腔镜联合胆道镜微创保胆取石术成为治疗胆囊结石的一种补充方式。与胆囊切除术相比, 其保留了胆囊功能; 避免了胆囊切除术后相关并发症的发生, 如胆管损伤、消化不良、反流性胃炎等; 降低了胆总管结石发生率; 降低了胆囊切除术后结肠癌发生的风险等<sup>[11]</sup>。保胆取石术的主要争议在于结石复发, 多个研究表明内镜下微创保胆取石术后 10 年结石复发率在 10%以内。骆助林等<sup>[12]</sup>通过 Logistic 回归模型研究认为, 结石家族史、BMI 和糖尿病是胆囊结石复发的独立危险因素。也有学者认为结石残留是结石复发的主要因素<sup>[13]</sup>。

① 基金项目: 2014 年度芜湖市科技计划重点项目(2014hm18)

② 通信作者, E-mail: qdlee2015@163.com

## 2 胆总管结石的微创治疗

2.1 内镜逆行性胰胆管造影与内镜下十二指肠乳头括约肌切开术(ERCP/EST)、内镜下鼻胆管引流术(endoscopic nasobiliary drainage, ENBD) 19世纪70年代 ERCP/EST 已经开展,现已成为内镜治疗胆总管结石的主要方式。与传统手术相比,ERCP/EST 相对安全。但是,EST 术后乳头功能的破坏和后期的乳头狭窄等问题也不容忽视<sup>[14]</sup>,所以对于年轻患者我们不主张行 EST。EST 适应证有待统一。EST 主要适用于胆道术后胆总管结石残留或复发、合并基础疾病不宜手术、发生严重并发症如急性重症胆管炎或重症胆源性胰腺炎等情况的病人<sup>[15]</sup>。潘步建等<sup>[16]</sup>认为,胆总管直径 $<0.8\text{ cm}$ 时,结石数量较多,泥沙样结石难以取净或胆总管下端欠通畅时宜行 EST 取石。1975年,ENBD 首次成功应用。ENBD 可使胆总管结石术前受损的肝脏功能得以改善,还可以在术中行鼻胆管造影。

2.2 内镜下乳头肌球囊扩张术(endoscopic papillary balloon dilation, EPBD) 1982年,Staritz<sup>[17]</sup>首次报道了 EPBD,该法保留了乳头括约肌的功能,出血和穿孔的发生率较 EST 低。缺点在于反复扩张乳头、需多次取石。EPBD 对直径 $<1\text{ cm}$ 的胆总管结石具有较好的效果,但对于一些复杂性结石如结石直径 $>15\text{ mm}$ 、多发性结石、结石嵌顿则效果不佳,应该行 EST 联合内镜下乳头大球囊扩张术(EPLBD)治疗<sup>[18]</sup>。Fujisawa 等<sup>[19]</sup>通过随机对照研究比较 EPLBD 和 EST,指出长时间、高压、充分的气囊扩张可降低 ERCP 术后急性胰腺炎(PEP)发病率,而乳头的扩张不足是导致 PEP 的根本原因。

2.3 腹腔镜胆总管探查术(laparoscopic common bile duct exploration, LCBDE) LCBDE 有两种术式:腹腔镜经胆囊管取石术和腹腔镜胆总管切开取石术。

2.3.1 腹腔镜经胆囊管取石术(laparoscopic transcystic stone extraction, LTSE) LTSE 能很好地利用了自然管道进行继发性胆总管结石的治疗,保证了胆总管的完整性,但该方法临床应用较少。研究表明,LTSE 组较 LCBDE 组手术时间短,住院时间短,总住院费用低,并发症低,但结石清除率和中转开腹率二者无明显差异<sup>[20]</sup>。

2.3.2 腹腔镜胆总管切开取石术 1991年首例 LCBDE 由 Jacobs<sup>[21]</sup>报道。根据术后处理可分为一期缝合术和 T 管引流术。LCBDE+T 管引流术能够对胆道进行减压,可降低术后胆漏的发生率,还可通过窦道反复取石,尤其适用于直径 $>1.5\text{ cm}$ 的结石<sup>[22]</sup>。Koc 等<sup>[23]</sup>认为,与 ERCP/EST 术相比,LCBDE+T 管引流术安全性更高,取石成功率更高。Dong 等<sup>[24]</sup>研究表明,腹腔镜胆总管一期缝合术能够替代 T 管引流

术。与 T 管引流术相比,一期缝合术手术时间短、术后住院时间短和住院费用低,而结石清除率和术后并发症发生率二者无差别<sup>[25]</sup>。

## 3 胆囊结石合并胆总管结石的微创治疗

3.1 内镜下十二指肠乳头括约肌切开术+腹腔镜胆囊切除术(EST+LC) EST+LC 是治疗胆囊结石合并胆总管结石常见的微创方法。目前普遍认可的是二期方案,即先行 EST 再行 LC,先行 EST 既可清除胆管内的结石,也可降低 LC 术中胆道损伤的发生率<sup>[26]</sup>。有观点认为应先行 LC 术,再行 EST,可避免 LC 术中胆囊结石落入胆总管内,后形成继发性胆总管结石<sup>[26]</sup>。也有学者认为 LC 应与 EST 同时进行,该方案使患者痛苦小,住院时间短,总体住院费用低,ERCP 相关胰腺炎发生率也明显降低<sup>[27]</sup>。对于 EST 术后间隔多久进行 LC,有学者认为 EST 术与 LC 术间隔时间越短越好,最佳时间为 3 d 之内。对于并发胆管炎病情较重,中转开腹可能性大,LC 术应该在 16 周内进行<sup>[28]</sup>。

3.2 腹腔镜胆总管探查术联合腹腔镜胆囊切除术(LCBDE+LC) LCBDE+LC 方案具有一次手术成功率高,术后并发症少等优点。术后并发症主要包括胆漏、胆道狭窄、感染等,并且由于术后需对胆道进行减压处理,术中往往会使用 T 管引流,会增加胆漏以及感染等并发症的风险<sup>[29]</sup>。与 EST+LC 组相比较,二者结石清除率和并发症发生率无明显差异,LCBDE+LC 组住院时间和住院费用较少<sup>[30]</sup>。LCBDE+LC 方案保护了 Oddi 括约肌功能,没有改变胆道的内环境,远期疗效较好<sup>[31]</sup>。

3.3 三镜联合方案 腹腔镜、十二指肠镜、胆道镜(三镜联合)方案,多数学者主张分两步进行,术前行 ERCP 确定结石的位置、数量以及大小后行 ENBD,从而降低胆道压力,再行 LCBDE 一期缝合或 T 管引流。与 LC 联合 EST 相比较,三镜联合方案结石复发率和反流性胆管炎发生率明显降低<sup>[32]</sup>。与腹腔镜胆总管切开 T 管引流术相比,三镜联合方案的手术时间、术后胆漏、术后住院时间都明显减少<sup>[33]</sup>。虽然三镜联合方案具有很多优势,但要求术者掌握复杂的内镜操作技术和具备丰富的临床经验以及扎实的解剖理论基础,且住院费用较高,这些都限制了该技术的推广及普及。

## 4 结语

综上所述,内镜时代肝外胆道结石的治疗方法愈来愈趋向微创化、个体化和精准化。腹腔镜、十二指肠镜、胆道镜每一种技术都有其优缺点,我们应该扬长避短,发挥各自的技术优势,选择合理的治疗方式,从而实现疗效的最大化。随着微创技术的发展以及临床研

究的深入,内镜微创胆道外科必将迎来更加广阔的发展前景。

#### 参考文献:

- [1] Li X, Guo X, Ji H, et al. Gallstones in Patients with Chronic Liver Diseases[J]. *Biomed Res Int*, 2017(2017): 9749802.
- [2] Gomi H, Solomkin JS, Takada T, et al. TG13 antimicrobial therapy for acute cholangitis and cholecystitis[J]. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2013, 20(1): 60-70.
- [3] Menahem B, Mulliri A, Fohlen A, et al. Delayed laparoscopic cholecystectomy increases the total hospital stay compared to an early laparoscopic cholecystectomy after acute cholecystitis: an updated meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *HPB(Oxford)*, 2015, 17(10): 857-862.
- [4] Bickel A, Hoffman RS, Loberant N, et al. Timing of percutaneous cholecystostomy affects conversion rate of delayed laparoscopic cholecystectomy for severe acute cholecystitis[J]. *Surg Endosc*, 2016, 30(3): 1028-33.
- [5] 曾玉金,雷练昌,李庆华,等.腹腔镜胆囊切除术中转开腹的危险因素分析[J]. *腹腔镜外科杂志*, 2014, 19(10): 763-767.
- [6] 魏彬,蔡青山,王志峰,等.腹腔镜下胆囊切除术治疗急性胆囊炎的最佳时机及影响中转开腹的因素分析[J]. *肝胆外科杂志*, 2015, 23(4): 273-276.
- [7] Navarra G, Pozza E, Occhionorelli S, et al. One-wound laparoscopic cholecystectomy [J]. *Br J Surg*, 1997, 84(5): 695.
- [8] 李欣,侯纯升,白洋,等.单孔腹腔镜胆囊切除术的学习曲线:累积求和分析法[J]. *中国微创外科杂志*, 2016, 16(3): 241-244.
- [9] Branco Filho AJ, Noda RW, Kondo W, et al. Initial experience with hybrid transvaginal cholecystectomy [J]. *Gastrointest Endosc*, 2007, 66(6): 1245-1248.
- [10] Sodergren MH, Markar S, Pucher PH, et al. Safety of transvaginal hybrid NOTES cholecystectomy: a systematic review and meta-analysis[J]. *Surg Endosc*, 2015, 29(8): 2077-2090.
- [11] 赵俊.纤维胆道镜联合腹腔镜保胆取石术的临床运用[J]. *右江民族医学院学报*, 2015, 15(1): 66-67.
- [12] 骆助林,陈理国,田伏洲,等.保胆取石术后结石复发相关因素及长期随访分析[J]. *中国全科医学*, 2012, 15(7C): 2471-2473.
- [13] Gao DK, Wei SH, Li W, et al. Totally laparoscopic gallbladder-preserving surgery: A minimally invasive and favorable approach for cholelithiasis[J]. *Exp Ther Med*, 2015, 9(2): 395-398.
- [14] Yang J, Jin H, Gu W, et al. Determinants of long-term complications of endoscopic sphincterotomy are infections and high risk factors of bile duct and not sphincter of Oddi dysfunction[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2015, 27(4): 412-418.
- [15] Poh BR, Ho SP, Sritharan M, et al. Randomized clinical trial of intraoperative endoscopic retrograde cholangiopancreatography versus laparoscopic bile duct exploration in patients with choledocholithiasis[J]. *Br J Surg*, 2016, 103(9): 1117-1124.
- [16] 潘步建,徐迈宇,陈峰,等.腹腔镜联合胆道镜或十二指肠镜治疗胆总管结石合并胆囊结石的对比研究[J]. *中国微创外科杂志*, 2014, 14(10): 906-909.
- [17] Staritz M, Ewe K, Meyer Zum Bischenfelde KH. Endoscopic papillary dilation, a possible alternative to endoscopic papillotomy [J]. *Lancet*, 1982, 1(8284): 1306-1307.
- [18] Xu XD, Dai JJ, Qian JQ, et al. Prevention of pancreatitis after papillary balloon dilatation by nasobiliary drainage: a randomized controlled trial[J]. *Dig Dis Sci*, 2015, 60(4): 1087-1091.
- [19] Fujisawa T, Kagawa K, Hisatomi K, et al. Is endoscopic papillary balloon dilatation really a risk factor for post-ERCP pancreatitis? [J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(26): 5909-5916.
- [20] Feng Q, Huang Y, Wang K, et al. Laparoscopic Transcystic Common Bile Duct Exploration: Advantages over Laparoscopic Choledochotomy[J]. *PLoS One*, 2016, 11(9): e0162885.
- [21] Jacobs M, Verdeja JC, Goldstein HS. Laparoscopic choledocholithotomy [J]. *J Laparoendosc Surg*, 1991, 1(2): 79-82.
- [22] 蔡峻.胆道镜在治疗肝内外胆管结石再手术的临床价值及分析[J]. *右江民族医学院学报*, 2015, 37(5): 698-699.
- [23] Koc B, Karahan S, Adas G, et al. Comparison of laparoscopic common bile duct exploration and endoscopic retrograde cholangiopancreatography plus laparoscopic cholecystectomy for choledocholithiasis: a prospective randomized study[J]. *Am J Surg*, 2013, 206(4): 457-463.
- [24] Dong ZT, Wu GZ, Luo KL, et al. Primary closure after laparoscopic common bile duct exploration versus T-tube [J]. *J Surg Res*, 2014, 189(2): 249-254.
- [25] Zhang WJ, Xu GF, Huang Q, et al. Treatment of gallbladder stone with common bile duct stones in the laparoscopic era[J]. *BMC Surg*, 2015, 15: 7.
- [26] 陈淦,曹葆强,龚仁华,等. ERCP、EST 联合 LC 治疗胆囊结石合并胆总管结石的临床分析[J]. *腹腔镜外科杂志*, 2015, 20(6): 448-450.
- [27] Wang B, Liu Z, Lu Y, et al. A meta-analysis of preoperative versus intraoperative endoscopic sphincterotomy in patients with gallbladder and suspected common bile duct stones[J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2015, 95(18): 1425-1429.

- and metas-tasis of gastric cancer via downregulation of FAK expression[J]. *Cell Signal*, 2014, 26(5):1011-1020.
- [5] Deb TB, Barndt RJ, Zuo AH, et al. PTEN-mediated ERK 1/2 inhibition and paradoxical cellular proliferation following Pnck overexpression[J]. *Cell Cycle*, 2014, 13(6): 961-973.
- [6] Abraham AG, O'Neill E. PI3K/Akt-mediated regulation of p53 in cancer [J]. *Biochem Soc Trans*, 2014, 42(4):798-803.
- [7] Nakanishi A, Kitagishi Y, Ogura Y, et al. The tumor suppressor PTEN interacts with p53 in hereditary cancer (Review)[J]. *Int J Oncol*, 2014, 44(6):1813-1819.
- [8] 张勇, 陈腾. PI3K/AKT 信号通路及与结肠直肠癌关系的研究进展[J]. *外科理论与实践*, 2012, 17(2):187-190.
- [9] 荆超. PTEN、PI3K 的表达与结肠癌预后相关性研究[D]. 大连:大连医科大学, 2014.
- [10] 秦雅静. PTEN、PI3K 在结肠癌中的表达及意义[D]. 大连:大连医科大学, 2013.
- [11] 马颖, 杨向红, 林连捷, 等. PTEN 和 Caspase-3 在大肠癌中的表达及临床意义[J]. *中国医科大学学报*, 2010, 39(4):290-292.
- [12] 谢文君, 李晓虹, 付天红, 等. 大肠癌组织中 PTEN 蛋白的表达及其与患者临床病理特征和预后的关系[J]. *中国药物与临床*, 2012, 12(1):46-47.
- [13] 邓飞, 李拥军, 蔡正斌, 等. 结肠癌组织中 EZH2 和 PTEN 基因表达与临床病理特征的相关性分析[J]. *现代肿瘤医学*, 2015, 23(17):2466-2469.
- [14] Simren M, Stotzer PO, Sjoval H, et al. Abnormal levels of neuropeptide Y and peptide YY in the colon in irritable bowel syndrome[J]. *Eur J Gastroenterol Hepato*, 2003, 15(1):55-62.
- [15] Wang S, Cheng Z, Yang X, et al. Effect of wild type PTEN gene on proliferation and invasion of multiple myeloma[J]. *Int J Hematol*, 2010, 92(1):83-94.
- [16] Laurent-Puig P, Cayre A, Manceau G, et al. Analysis of PTEN, BRAF, and EGFR status in determining benefit from cetuximab therapy in wild-type KRAS metastatic colon cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(35):5924-5930.
- [17] 虞义建, 虞玲燕, 王双珠. 西妥昔单抗联合 FOLFOX4 对老年结肠癌患者组织 PTEN 及 PI3K 表达的影响[J]. *现代生物医学进展*, 2016, 36(4):158-160.
- [18] 周密. 美洛昔康对人结肠癌 LoVo 细胞增殖和凋亡的作用及其相关机制研究[D]. 重庆:重庆医科大学, 2015.
- [19] Mehrian-Shai R, Chen CD, Shi T, et al. Insulin growth factor-binding protein 2 is a candidate biomarker for PTEN status and PI3K/Akt pathway activation in glioblastoma and prostate cancer[J]. *PNAS*, 2007, 104(13):5563-5568.
- [20] Pasquini L, Petronelli A, Petrucci E, et al. Primary ovarian cancer cells are sensitive to the proapoptotic effects of proteasome inhibitors[J]. *Int J Oncol*, 2010, 36(3):707-713.
- [21] McConkey DJ, Zhu K. Mechanisms of proteasome inhibitor action and resistance in cancer [J]. *Drug Resist Updat*, 2008, 11:164-179.
- [22] 王鹤霏, 封斌, 孙艺, 等. 蛋白酶体抑制剂硼替佐米抑制 PI3K/Akt 通路致结肠癌 SW480 细胞凋亡[J]. *现代生物医学进展*, 2013, 13(11):2044-2048.
- [23] Kim A, Park S, Lee JE, et al. The dual PI3K and mTOR inhibitor NVP-BE235 exhibits anti-proliferative activity and overcomes bortezomib resistance in mantle cell lymphoma cells[J]. *Leuk Res*, 2012, 36(7):912-920.

收稿日期:2017-04-12;修回日期:2017-08-21

(上接第 315 页)

- [28] Zargar SA, Mushtaq M, Beg MA, et al. Wait-and-see policy versus cholecystectomy after endoscopic sphincterotomy for bile-duct stones in high-risk patients with co-existing gallbladder stones: a prospective randomised trial [J]. *Arab J Gastroenterol*, 2014, 15(1):24-26.
- [29] Zhu JG, Guo W, Han W, et al. Laparoscopic Transcystic Common Bile Duct Exploration in the Elderly is as Effective and Safe as in Younger Patients[J]. *J Laparosc Adv Surg Tech A*, 2017, 27(1):48-52.
- [30] 刘志刚, 陈圣林, 刘丹峰, 等. 两种方案的两镜联合技术微创治疗肝外胆道系统结石的比较[J]. *肝胆外科杂志*, 2015, 23(6):415-417.
- [31] 慎华平, 张国雷, 张鸣杰, 等. ERCP+EST 联合 LC 治疗胆囊结石伴胆总管结石的疗效评价[J]. *肝胆胰外科杂志*, 2014, 26(5):359-361.
- [32] El Wakil MR, Abdelkader NA, Salem Hel-D, et al. Different techniques for management of common bile duct stones: a single centre experience[J]. *J Egypt Soc Parasitol*, 2014, 44(3):539-546.
- [33] Podda M, Polignano FM, Luhmann A, et al. Systematic review with meta-analysis of studies comparing primary duct closure and T-tube drainage after laparoscopic common bile duct exploration for choledocholithiasis [J]. *Surg Endosc*, 2016, 30(3):845-861.

收稿日期:2017-04-01;修回日期:2017-06-12