

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.04.010

减黄治疗后早期胆管炎的相关因素分析*

叶新华¹ 陆一凡¹ 孙长杰¹ 李 成² 李能平³ 赵良超^{1Δ} 张家强⁴

(上海交通大学医学院附属瑞金医院 1 普外科; 2 超声科; 3 急诊科; 4 胰腺外科 上海 201801)

摘要 目的:探讨恶性梗阻性黄疸患者接受减黄治疗后早期胆管炎的相关因素。**方法:**回顾性分析自 2013 年 1 月至 2020 年 7 月上海瑞金医院北部院区普外科收治的恶性梗阻性黄疸患者的临床资料,根据减黄治疗后 2 周内是否发生胆管炎分为早期胆管炎组与非早期胆管炎,采用 SPSS 21.0 统计软件进行数据分析处理。**结果:**共入组 69 例临床资料,男性 40 例,女性 29 例,减黄治疗后早期发生胆管炎者 17 例,中位时间 3(2, 11.5)天。两组患者在年龄、性别、病程、总胆红素、引流方式上未发现统计学差异,而引流物直径、胆道梗阻部位存在统计学差异($P<0.05$),进一步 Logistic 回归分析提示引流物直径是减黄治疗后发生早期胆管炎的相关因素[OR=0.889, 95% CI(0.792, 0.998), $P=0.046$]。**结论:**恶性梗阻性黄疸行减黄治疗时,应选择直径较大的引流物,对胆道进行充分、有效的引流,可减少减黄治疗后早期胆管炎的发生。

关键词:恶性梗阻性黄疸;胆道引流;胆管炎

中图分类号:R657.4;R575.7 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2022)04-647-04

Analysis of Related Factors of Early Cholangitis after Biliary Drainage*

YE Jin-hua¹, LU Yi-fan¹, SUN Chang-jie¹, LI Cheng², LI Neng-ping³, ZHAO Liang-chao^{1Δ}, ZHANG Jia-qiang⁴

(1 Department of General Surgery; 2 Department of Ultrasound; 3 Department of Emergency; 4 Department of Pancreatic Surgery,

Ruijin Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai, 201801, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the related factors of early cholangitis after biliary drainage for malignant obstructive jaundice. **Methods:** The clinical data of patients with malignant obstructive jaundice, from January 2013 to July 2020, treated in Department of General Surgery, Ruijin Hospital North, Shanghai JiaoTong University School of Medicine were analyzed retrospectively. According to cholangitis in two weeks after biliary drainage, the patients were divided into two groups. The clinical characteristics were analyzed by SPSS 21.0. **Results:** A total of 69 patients were enrolled in this study, including 40 males and 29 females. 17 patients developed cholangitis within 2 weeks after biliary drainage, with a median infection time of 3 (2-11.5 days). There were no significant differences in age, gender, course of disease, total bilirubin and drainage mode between the two groups, but there were significant differences in the diameter of drainage and the location of biliary obstruction ($P<0.05$). Logistic regression analysis showed that the diameter of drainage was the related factor of early cholangitis after biliary drainage [OR=0.889, 95%CI (0.792, 0.998), $P=0.046$]. **Conclusion:** When malignant obstructive jaundice is treated by biliary drainage, large diameter drainage should be selected. It can reduce the occurrence of early cholangitis after biliary drainage for malignant obstructive jaundice by adequate and effective drainage of biliary.

Key words: Malignant obstructive jaundice; Biliary drainage; Cholangitis

Chinese Library Classification(CLC): R657.4; R575.7 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2022)04-647-04

前言

恶性梗阻性黄疸指恶性肿瘤性病变浸润或压迫胆道,阻碍胆汁排泄,导致黄疸,常见于胆管癌、壶腹部癌、胰腺癌等^[1]。患者最主要表现为肝功能异常,同时还可影响肠道微生态、凝血功能、免疫系统等诸多生理过程,影响患者的临床诊疗^[2]。目前经内镜胆道引流术(Endoscopic biliary drainage, EBD)与经皮经肝胆管穿刺引流术(Percutaneous transhepatic cholangial drainage, PTCD)是两种常用的减黄治疗方法,胆管炎是减黄治疗后的主要并发症之一,早期发生的胆管炎显著影响患者的恢

复及后续治疗^[3]。本研究旨在探讨恶性梗阻性黄疸患者行减黄治疗后早期胆管炎的相关因素。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集自 2013 年 1 月至 2020 年 7 月上海交通大学医学院附属瑞金医院普外科(北部)收治的恶性梗阻性黄疸患者的临床资料。

1.1.1 纳入标准 (1)患者存在梗阻性黄疸临床表现;(2)CT、MRI 影像学检查提示胰头、壶腹部区、胆管占位性病变,存在胆

* 基金项目:国家自然科学基金项目(8180101219)

作者简介:叶新华(1986-),男,硕士研究生,主治医师,研究方向:肝胆胰疾病的外科治疗,电话:13524256427, E-mail: wellg678@163.com

Δ 通讯作者:赵良超(1984-),男,博士,主治医师,研究方向:肝胆胰疾病的外科治疗

(收稿日期:2021-06-21 接受日期:2021-07-17)

管扩张;(3)患者成功接受 PTCD 或 EBD 减黄治疗。

1.1.2 排除标准 (1)患者减黄治疗前存在胆管炎;(2)患者合并脏器功能衰竭;(3)患者既往 PTCD 或 EBD 治疗史。

1.1.3 诊断标准 急性胆管炎的诊断标准采用《东京指南(2018)》^[4]:(1)炎症表现,如体温 $>38^{\circ}\text{C}$ 或白细胞、C 反应蛋白升高;(2)胆汁淤积表现,黄疸或肝功能检测异常;(3)影像学表现,胆管扩张或胆管炎的病因证据。

1.2 手术方式

1.2.1 PTCD 患者取平卧位,超声定位穿刺点及扩张胆管,常规消毒铺巾,2%利多卡因局部浸润麻醉后,超声引导下穿刺目标胆管,回抽可见胆汁,经穿刺针置入导丝,退出穿刺针,沿导丝置入胆道引流管,调整导管位置,拔除导丝,胆汁引流通畅,固定导管。

1.2.2 EBD 患者取俯卧位,进镜至十二指肠,于十二指肠降部找到主乳头,使用切开刀经十二指肠乳头选择插管至胆道,注入造影剂明确胆道形态,了解梗阻部位,调整导丝越过胆道狭窄处,进入近端扩张胆管,沿导丝置入胆道支架或鼻胆管,支架末端位于十二指肠内,内镜下观察胆汁引流通畅。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 21.0 统计软件进行数据分析处理,计量资料以均值 $\pm$ 标准差或中位数和四分位数间距[M(P25, P75)]表示,正态分布的计量资料采用 t 检验,非正态分布的计量资料、等级资料采用 Wilcoxon 秩和检验;计数资料以例数或百分率表示,采用 Fisher 确切概率检验。多因素分析采用 Logistic 回归分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

本研究共纳入恶性梗阻性黄疸患者 69 例,其中男性 40 例,女性 29 例,中位发病年龄 68 (61,79) 岁,中位病程 15

(12,30)天,患者均表现为皮肤巩膜黄染,既往合并糖尿病 8 例、胆石症 8 例、慢性乙型肝炎 5 例。临床诊断为胰腺癌 31 例、胆管癌 16 例、壶腹部癌 13 例、胃癌 6 例、胆囊癌 2 例、结肠癌 1 例。入组患者均接受减黄治疗,PTCD 治疗 19 例,均为胆道置管外引流术,EBD 治疗 50 例,其中行鼻胆管外引流 7 例,胆道塑料支架内引流 21 例,胆道金属支架内引流 22 例。减黄治疗后 2 周内发生早期胆管炎者 17 例,早期胆管炎发生率为 24.6%,中位时间 3(2,11.5 天)天,胆汁培养或血培养检查阳性者 7 例,其中大肠埃希菌 2 例、肺炎克雷伯菌 2 例、屎肠球菌 2 例、粪肠球菌 1 例。1 例胃癌晚期患者减黄治疗后第 1 天出现急性胆管炎,引发肝功能衰竭,于第 3 天死亡,其余患者经过治疗后胆管炎控制。

早期胆管炎组与非早期胆管炎组相比,患者在年龄、性别、胆石症史、病程、术前生化指标未见明显统计学差异(表 1)。比较两组减黄治疗情况显示引流物直径、胆道梗阻部位存在统计学差异($P<0.05$),而减黄方式、引流途径上未发现统计学差异(表 2)。进一步行 Logistic 回归分析提示引流物直径是恶性梗阻性黄疸患者行减黄治疗后发生早期胆管炎的独立相关因素[OR=0.889, 95%CI(0.792, 0.998), $P=0.046$](表 3)。

3 讨论

恶性梗阻性黄疸患者最直接表现为肝功能受损,同时还可破坏肠道粘膜屏障,使肠源性内毒素吸收增加,影响心功能、肾功能、凝血功能、免疫系统等诸多生理过程,产生一系列病理生理改变^[2,5]。目前指南不推荐根治性手术前常规进行减黄治疗,但对于短期内无法接受手术、需行新辅助治疗、胆管炎、全身情况差等患者,术前减黄仍有积极意义^[6,7]。减黄治疗后,肝功能的恢复常常需要 4-6 周左右的时间,根治性手术前减黄 2 周时间,可减少术后并发症的发生,而延长减黄时间不能进一步降

表 1 早期胆管炎组与非早期胆管炎组一般情况比较

Table 1 Comparison of general conditions between early cholangitis group and non-early cholangitis group

	Early cholangitis group	Non-early cholangitis group	Statistics	P value
	(n=17)	(n=52)		
Age(y)	71(57,80)	68(61,79)	587.5	0.917
Sex			/	1
Male	10	30		
Female	7	22		
Course of disease(d)	14(14,30)	15(10,30)	1819	0.989
BMI	22.95 $\pm$ 0.82	22.05 $\pm$ 0.40	-1.064	0.291
History of gallstones			/	0.096
Yes	4	4		
No	13	48		
Before surgery				
GLU(mmol/L)	5.95(5.05,6.26)	5.75(5.27,7.41)	523.500	0.680
TBIL(μ mol/L)	262.05 $\pm$ 129.48	281.99 $\pm$ 131.92	0.544	0.589
ALB(g/L)	35.44 $\pm$ 4.97	35.33 $\pm$ 4.97	-0.078	0.938
PT(s)	12.1(11.1,15.6)	12.1(11.0,12.9)	1738.500	0.422

表 2 早期胆管炎组与非早期胆管炎组减黄治疗比较

Table 2 Comparison of yellow reduction treatment between early cholangitis group and non-early cholangitis group

	Early cholangitis group(n=17)	Non-early cholangitis group(n=52)	P value
Yellow reduction type			0.533
PTCD	6	13	
EBD	11	39	
Obstruction site			0.029
High position	4	2	
Low position	13	50	
Drainage type			0.397
Internal drainage	9	34	
External drainage	8	18	
Drainage diameter			0.038
7Fr	8	17	
8.5Fr	8	14	
30Fr	1	21	

表 3 减黄治疗后早期胆管炎的多因素 Logistic 回归分析

Table 3 Multivariate Logistic regression analysis of early cholangitis after jaundice treatment

Clinical factors	b value	Standard error	Wald value	OR	95%CI	P value
Age	0.044	0.029	2.186	1.045	(0.986,1.107)	0.139
History of gallstones	-1.233	0.955	1.667	0.291	(0.045,1.894)	0.197
Total bilirubin	-0.002	0.003	0.466	0.998	(0.992,1.004)	0.495
Obstruction site	2.064	1.104	3.499	7.880	(0.906,68.543)	0.061
Drainage type	-0.225	0.860	0.068	0.798	(0.148,4.308)	0.794
Drainage diameter	-0.117	0.059	3.968	0.889	(0.792,0.998)	0.046

低术后并发症率^[8]。减黄治疗期间发生急性胆管炎,不仅会延缓肝功能的恢复,还可能增加根治手术的难度及术后并发症率。Darnell 等^[9]研究发现术前减黄期间发生胆管炎是胰腺癌患者接受胰十二指肠根治术后死亡的独立危险因素。而对于肿瘤晚期、无法接受根治手术的患者,就诊时患者一般情况较差,及早解除胆道梗阻,使得肝功能及全身状态得以恢复,为辅助治疗创造条件。减黄治疗后早期的胆管炎,可能会加重肝功能的损害,可能引起脏器功能衰竭,危及患者生命^[10]。本研究中有 1 例胃癌术后复发导致的胆总管梗阻患者,减黄治疗后第 1 天出现胆管炎,进而引发肝功能衰竭,于治疗后第 3 天死亡。因此,对于恶性梗阻性黄疸患者减黄治疗时,减少早期胆管炎具有重要的临床意义。

目前恶性梗阻性黄疸患者除手术治疗以外,减黄治疗方式主要以 EBD 和 PTCD 为主,胆道引流途径可以放置胆道支架进行内引流,亦或放置导管进行外引流^[11]。内引流术使得胆汁进入肠道,可以恢复肝肠循环,调节肠道菌群,减少肠道菌群移位及内毒素的吸收,而胆道外引流时,肠道屏障难以恢复,肝脏生理的功能及机体的免疫状态并未得到充分的修复^[12]。有学者^[13]提出 PTCD 外引流治疗可能会增加胆管癌转移、复发风

险,首先考虑行 EBD 减黄治疗。临床诊疗时,根据患者具体情况选择减黄治疗方式,如需长期维持胆道引流,应首先考虑内引流途径,如患者存在胆道插管困难、全身状态差、既往上消化道手术史等情况,可考虑采用 PTCD 流进行减黄治疗。

恶性梗阻性黄疸患者,肝脏功能、胆汁分泌、免疫机制等屏障机制受损,容易发生胆管炎。胆管炎发生的基本条件是细菌进入胆道系统与胆道压力增高,而细菌进入胆道的途径主要为消化道反流与门静脉途径^[14]。本研究 19 例行 PTCD 减黄治疗的患者中,引流操作未经过消化道,仍然有 6 例发生早期胆管炎,同时早期胆管炎组与非早期胆管炎组相比,在减黄治疗方式与胆道引流途径上无统计学差异,由此可见,门静脉途径在减黄治疗后早期胆管炎的发生中有着重要的作用。

在减黄治疗早期,保持胆道引流通畅,降低胆道内压力,即便细菌进入胆道系统,亦难以导致胆管炎的发生,本组研究显示引流物直径是胆管炎的独立危险因素 [OR=0.889,95%CI (0.792, 0.998), $P=0.046$], 使用直径较大的引流物充分引流胆道,降低胆道内压力,从而减少早期胆管炎的发生。引流物管径较细时,可能导致胆道引流不充分,未能充分降低胆道内压力,因此仍可能有胆管炎发生^[15]。目前常用塑料支架或鼻胆管直径

为7-8.5Fr,而金属自膨胀式支架直径约30Fr^[10]。由于非覆膜胆道金属支架放置后难以取出,且费用较为昂贵,限制了其在手术前减黄治疗的使用,多用于恶性肿瘤患者的姑息治疗。近年来,针对需行新辅助治疗的胰腺癌患者中研究发现,全覆膜金属胆道支架放置后其支架相关并发症明显少于塑料支架,同时支架易于取出,可减少对后期根治手术的影响^[17]。

高位胆道梗阻的患者,肿瘤常累及多支胆管,胆道引流难以充分,减黄治疗后容易发生胆管炎。Coelen 等^[12]研究发现高位胆道梗阻患者行 PTCD 或 EBD 减黄治疗后胆管炎的发生率分别为 63%、67%。本组研究也显示两组患者胆道梗阻部位存在统计学差异($P<0.05$)。对于累及肝门部胆管的患者,术前应明确胆道梗阻范围,评估减黄治疗的风险,必要时可联合多种途径胆道引流方式,对扩张胆管进行充分引流,从而提升胆道引流效果,减少胆管炎的发生^[18]。

减黄治疗后胆管炎常以大肠埃希菌、粪肠球菌、屎肠球菌等来自肠道的条件致病菌为导致感染的主要病原菌,肠道病原菌侵入是导致梗阻性黄疸减黄治疗后早期感染的主要原因^[19]。减黄治疗后出现耐药菌感染的机会增加,可导致根治术后切口感染率增加^[20]。Klimczak 等^[21]研究发现在 EBD 行胆道引流前,恶性梗阻性黄疸患者的胆汁中已有细菌存在,但这些菌群的来源及其与胆管炎的关系尚有待进一步研究探索。在临床操作过程中,应注意规范操作,充分引流胆道,对于已发生感染的患者,首先应保持胆道引流通畅,必要时可考虑更换支架或、冲洗引流管或通过多途径进行胆道引流,在经验性抗感染治疗之前,尽可能留取胆汁、血液标本,根据病原学检查结果,及时调整抗菌治疗方案。

避免恶性梗阻性黄疸减黄治疗术后早期胆管炎对患者的恢复具有重要意义,对胆道进行充分引流,彻底降低胆道内压力,可减少早期胆管炎的发生。但本研究样本量有限,且为临床资料的分析,其确切发生机制尚有待于进一步研究探索。

参考文献(References)

- [1] Kurniawan J, Hasan I, Gani RA, et al. Mortality-related Factors in Patients with Malignant Obstructive Jaundice [J]. *Acta Med Indones*, 2016, 48(4): 282-288
- [2] Pavlidis ET, Pavlidis TE. Pathophysiological consequences of obstructive jaundice and perioperative management[J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2018, 17(1): 17-21
- [3] Duan F, Cui L, Bai Y, et al. Comparison of efficacy and complications of endoscopic and percutaneous biliary drainage in malignant obstructive jaundice: a systematic review and meta-analysis [J]. *Cancer Imaging*, 2017, 17(1): 27
- [4] Yokoe M, Hata J, Takada T, et al. Tokyo Guidelines 2018: diagnostic criteria and severity grading of acute cholecystitis (with videos)[J]. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2018, 25(1): 41-54
- [5] Chowdhury AH, Camara M, Martinez-Pomares L, et al. Immune dysfunction in patients with obstructive jaundice before and after endoscopic retrograde cholangiopancreatography [J]. *ClinSci (Lond)*, 2016, 130(17): 1535-1544
- [6] Okusaka T, Nakamura M, Yoshida M, et al. Clinical Practice Guidelines for Pancreatic Cancer 2019 From the Japan Pancreas Society: A Synopsis[J]. *Pancreas*, 2020, 49(3): 326-335
- [7] 中国抗癌协会胰腺癌专业委员会. 胰腺癌综合诊治指南 (2018 版) [J]. *中华外科杂志*, 2018(7): 481-494
- [8] Son JH, Kim J, Lee SH, et al. The optimal duration of preoperative biliary drainage for periampullary tumors that cause severe obstructive jaundice[J]. *Am J Surg*, 2013, 206(1): 40-46
- [9] Darnell EP, Wang TJ, Lumish MA, et al. Preoperative cholangitis is an independent risk factor for mortality in patients after pancreatoduodenectomy for pancreatic cancer [J]. *Am J Surg*, 2020, S0002-9610(20): 30479-7
- [10] Sha J, Dong Y, Niu H. A prospective study of risk factors for in-hospital mortality in patients with malignant obstructive jaundice undergoing percutaneous biliary drainage [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(15): e15131
- [11] Rizzo A, Ricci AD, Frega G, et al. How to Choose Between Percutaneous Transhepatic and Endoscopic Biliary Drainage in Malignant Obstructive Jaundice: An Updated Systematic Review and Meta-analysis[J]. *In Vivo*, 2020, 34(4): 1701-1714
- [12] Coelen RJS, Roos E, Wiggers JK, et al. Endoscopic versus percutaneous biliary drainage in patients with resectable perihilar cholangiocarcinoma: a multicentre, randomised controlled trial [J]. *Lancet GastroenterolHepatol*, 2018, 3(10): 681-690
- [13] 王云检, 尤国华, 张璐阳, 等. 肝门部胆管癌患者术前不同胆道引流方式的 Meta 分析[J]. *中华肝胆外科杂志*, 2018, 24(12): 818-822
- [14] Sung J Y, Costerton J W, Shaffer E A . Defense system in the biliary tract against bacterial infection [J]. *Digestive Diseases & Sciences*, 1992, 37(5): 689-96
- [15] 金龙, 邹英华. 梗阻性黄疸经皮肝穿刺胆道引流及支架植入术专家共识(2018)[J]. *中国介入影像与治疗学*, 2019, 016(001): 2-7
- [16] Tol JA, van Hooft JE, Timmer R, et al. Metal or plastic stents for preoperative biliary drainage in resectable pancreatic cancer [J]. *Gut*, 2016, 65(12): 1981-1987
- [17] Crippa S, Cirocchi R, Partelli S, et al. Systematic review and meta-analysis of metal versus plastic stents for preoperative biliary drainage in resectableperiampullary or pancreatic head tumors. *Eur J Surg Oncol*, 2016, 42(9): 1278-1285
- [18] 魏建, 李洪璐, 郭江, 等. 复合胆道引流术治疗 Bismuth IV 型 Klatskin 肿瘤所致恶性梗阻性黄疸 [J]. *中国介入影像与治疗学*, 2018, 15(6): 337-340
- [19] Scheufele F, Aichinger L, Jöger C, et al. Effect of preoperative biliary drainage on bacterial flora in bile of patients with periampullary cancer[J]. *Br J Surg*, 2017, 104(2): e182-e188
- [20] Yarmohammadi H, Covey AM. Percutaneous biliary interventions and complications in malignant bile duct obstruction [J]. *Chin Clin Oncol*, 2016, 5(5): 68
- [21] Klimczak T, Kaczka K, Klimczak J, et al. "Primary bacterial culture of bile and pancreatic juice in tumor related jaundice (TROJ) - is ascending cholangitis always our fault?" [J]. *Scand J Gastroenterol*, 2018, 53(12): 1569-1574