

高危急性胆囊炎引流治疗的研究现状

王医博 刘东斌 梁 阔

摘 要 急性胆囊炎是常见的外科急腹症,腹腔镜胆囊切除是首选治疗方法。但部分高龄、伴随严重基础疾病、合并重要脏器功能不全或凝血功能异常等高危患者,手术病死率和并发症发生率均较高,采取简单、快速、微创的胆囊引流方式是重要的治疗原则。经皮经肝胆囊穿刺引流术、经皮经肝胆囊穿刺抽吸术和经皮胆囊造瘘术是临床常用的治疗措施,近年来内镜经十二指肠乳头胆囊引流术、内镜超声引导下胆囊引流术等新的引流技术不断出现,在临床应用中取得了良好的效果,每种术式各有其优缺点和适应症。本文就高危急性胆囊炎患者引流治疗的现状进行综述,为临床医生的治疗选择提供参考。

关键词 急性胆囊炎 经皮经肝胆囊穿刺引流术 内镜经十二指肠乳头胆囊引流术 内镜超声引导下胆囊引流术

中图分类号 R657.4

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2020.10.040

急性胆囊炎(acute cholecystitis, AC)是由于胆管梗阻和细菌感染造成的常见外科急性炎性疾病,若炎症不能得到及时有效的控制,胆囊压力持续增高,病情会进一步恶化,出现严重的并发症甚至危及生命。而对于部分高龄、伴随严重基础疾病、合并重要脏器功能不全或凝血功能异常等高危患者,全身麻醉风险较大,手术并发症发生率高,围术期病死率显著增加。采用简单、快速、微创的胆囊引流术成为首要的处理原则,有效的胆囊减压也为后续的择期 LC 提供了可能。经皮经肝胆囊穿刺引流术(PTGBD)、经皮经肝胆囊穿刺抽吸术(PTGBA)及经皮胆囊造瘘术(PC)已被证明是疗效确切的引流减压的方式。近年来,又出现了内镜胆囊引流术(EGBD),包括内镜经十二指肠乳头胆囊引流术(ET-GBD)和内镜超声引导下胆囊引流术(EUS-GBD)等新型内镜引流术,其适用范围和转归不同于 PTGBD,在临床应用中越来越受到重视。

一、高危 AC 及处理原则

近年来,腹腔镜胆囊切除术(LC)已经成为 AC 治疗的金标准。依据中华医学会外科学分会《急性胆道系统感染的诊断和治疗指南(2011 版)》和《东京指南(2018)》(TG18),按照严重程度 AC 分为 I 级

(轻)、II 级(中)、III 级(重)。其中 II 级需符合下列 4 项指标中的 2 项,即白细胞计数值 $>18 \times 10^9/L$ 、右上腹压痛及压痛的肿块、发病时间持续超过 72h、明显的局部炎症表现;III 级为 AC 伴随至少 1 项器官或系统功能不全。指南推荐对于能够耐受手术的 I 级、II 级甚至部分 III 级患者(循环功能不全或肾功能不全能够被快速纠正的患者)早期行 LC。对于不能耐受手术的 II 级和 III 级患者,若保守治疗无效,则需要早期行胆囊引流治疗,包括 PTGBD 和 EGBD。临床上将不能耐受手术和全身麻醉的危重症患者称为高危 AC,其手术病死率和并发症发生率均较高^[1]。但目前对于高危 AC 的定义并没有统一规范的标准,国内指南认为重度 AC、保守治疗无效的中度 AC、高龄、一般情况差或合并胆囊癌的患者为高危患者。TG18 将查尔森合并症指数(CCI)和美国麻醉医师协会分级(ASA)作为高危 AC 判定的两个指标,即 $CCI \geq 6$ 且 $ASA \geq 3$ 级的 I、II 级患者或者 $CCI \geq 4$ 且 $ASA \geq 3$ 级的 III 级患者定义为高危 AC,此时患者不能耐受急诊 LC 手术,需尽早采取简便、快捷、微创的引流减压措施。

二、经皮胆囊引流技术

1. PTGBD 处理高危 AC: Radder 等 1980 年首先采用 PTGBD 来治疗胆囊积液,因其简单微创,并发症较少,引流减压成功率高,甚至部分非结石性高危 AC 亦可通过 PTGBD 达到治愈目的,已经成为高危 AC 患者的首选替代治疗方案。其操作成功率、临床缓解率、并发症发生率分别为 98%、90% 和 3.7%^[2]。PTGBD 能够显著降低高危患者手术风险,并为延期 LC 创造条件。Ke 等^[3]对 96 例 II 级 AC 患者的研究显

基金项目:国家人口与健康科学数据共享服务平台临床医学科学数据中心(协和)基金资助项目(NCMI-ABD02-201806);北京市卫生系统高层次卫生技术人才基金资助项目(2014-3-058)

作者单位:100053 首都医科大学宣武医院普通外科

通讯作者:梁阔,医学博士,主任医师,副教授,硕士生导师,电子邮箱:liangkuo611@163.com

示,PTGBD 治疗后行延期 LC (PTGBD + LC) 相比于急诊 LC,术中出血量 (33ml vs 101ml, $P=0.003$) 和中转开腹率明显降低 (4.1% vs 19.1%, $P=0.021$),而腹腔引流时间 (3.4 天 vs 9.0 天, $P=0.041$) 和住院时间 (8.2 天 vs 11.6 天, $P=0.000$) 也均明显缩短。El-Gendi 等^[4]对 150 例 II 级 AC 患者进行了前瞻性研究,结果 PTGBD + LC 较急诊 LC 中转开腹率明显减少 (2.7% vs 24.0%, $P=0.000$),手术时间显著缩短 (38.09min vs 87.80min, $P=0.000$),术中出血量明显减少 (26.33ml vs 41.73ml, $P=0.008$),术后并发症显著降低 (2.7% vs 26.7%, $P=0.000$)。

但也有研究认为,PTGBD + LC 中转开腹率较高^[5]。还有研究报道,III 级 AC 患者 PTGBD 也伴随较高的病死率、再住院率和住院时间延长^[6]。有研究报道 PTGBD 治疗病情缓解后未行 LC 的患者,AC 复发率高达 22%,因此 PTGBD 后的序贯治疗非常必要^[7]。PTGBD 术后较高的再入院率也值得注意。Sarwar 等^[8]回顾分析 266 例 PTGBD 患者资料,122 例 (45.9%) 在 30 天内再次入院,其中 78 例为引流相关不良事件所致,包括气胸、胆汁性腹膜炎、出血、引流管过早拔除或意外脱落等。

大量腹腔积液、凝血功能异常、长期服用抗凝药物或抗血小板药物等是 PTGBD 相对禁忌证。Patel 等^[9]认为 PT-INR < 1.5 可以进行 PTGBD,服用阿司匹林患者术前不需要停用,氯吡格雷需要术前停用 5 天,低分子肝素需要手术当天停用,但对于 APTT 的界值学术界仍有分歧。对于长期抗凝或服用抗血小板药物的患者行 PTGBD 的安全性还需要进一步验证。总体来说,PTGBD 简单、微创、安全、有效,可以用于高危 AC 患者的过渡治疗。

2. PTGBA 和 PC 的应用:PTGBA 较 PTGBD 操作更为简便,只需穿刺抽吸胆汁,无需放置引流管,减少了引流相关并发症,但如果胆汁黏稠细针难以抽吸常导致减压失败。一项采用 PTGBA 治疗 275 例高危 AC 患者的队列研究显示,263 例 (95.6%) 获得了临床缓解,并发症仅为 2.9%^[10]。在 Itoi 等^[2]系统回顾中,PTGBA 操作成功率、临床缓解率、不良事件发生率分别为 93%、83% 和 0.8%。鉴于 PTGBA 较高的安全性和有效性,该技术也是高危 AC 患者治疗的重要措施。

PC 也是高危 AC 患者的治疗选择之一,其手术操作过程相对简单,但胆囊造瘘也存在较高的麻醉风险和并发症发生率,病死率甚至高达 6% ~ 20%,临

床已较少采用^[11]。

三、内镜胆囊引流技术 (EGBD)

1. 内镜经十二指肠乳头胆囊引流术 (ET-GBD):1984 年 Kozarek 等最早提出 ET-GBD,此后随着新型导管和导丝的不断出现,ET-GBD 技术也不断发展。ET-GBD 包括鼻胆囊管引流和胆囊管支架引流,基本操作过程为在 ERCP 下将导丝经十二指肠乳头导入,再经胆囊管置入胆囊腔,而后沿导丝置入鼻胆管 (5 ~ 7F) 或支架 (7 ~ 10F)。ET-GBD 技术难度很高,如果存在胆囊管梗阻、盘曲呈锐角、造影无法显示等情况,都可能导致操作失败,而且术者的经验和技术也是重要的决定因素。一项纳入 809 例 AC 患者的 Meta 分析显示,ET-GBD 操作成功率 83%,临床缓解率 93%,并发症发生率 10%,胆囊炎复发率 3%,是高危 AC 患者安全有效的治疗手段^[7]。研究结果显示,ET-GBD 较 PTGBD 患者住院时间短,临床缓解率和并发症发生率接近,但操作成功率低^[12,13]。ET-GBD 适用于有严重凝血障碍、血小板减少症、腹腔积液和游离胆囊等不宜行 PTGBD 的高危患者,并且能保留胆囊结构的完整性^[14]。一项平均随访 17 个月的研究中,ET-GBD 治愈后 AC 复发率达到 10%,其能否作为 AC 的最终治疗手段还有待商榷^[15]。另外双猪尾支架移位以及 ERCP 操作导致的急性胰腺炎、胆囊穿孔、出血等并发症也限制了该项技术的推广。

鼻胆囊管引流和胆囊管支架引流两种技术各有优势,胆囊管支架为内引流,不会造成胆汁外流失衡,但其炎性脓液等需经肠道排出,而鼻胆囊管引流会导致胆汁流失,但通过引流管能够对胆囊腔进行反复冲洗。当然,引流管的留置也会造成恶心、疼痛等不适。一项随机对照试验中,二者操作成功率 (82.4% vs 88.9%),临床缓解率 (70.6% vs 83.3%) 和并发症发生率 (17.6% vs 12.5%) 比较差异无统计学意义^[16]。ET-GBD 操作技术要求都很高,需由高水平内镜医生操作完成。

2. 内镜超声引导下胆囊引流术 (EUS-GBD):EUS-GBD 由 Baron 等于 2007 年首次报道,因其胆汁引流接近生理性,避免了外引流带来的一系列不良反应,而其大口径引流通道的也为内镜取石提供了可能,使该技术有望取代胆囊切除术成为标准治疗。对于胆囊管梗阻、弯曲呈锐角、造影无法显示等难以采用 ET-GBD 患者,EUS-GBD 可以作为补救措施。EUS-GBD 操作步骤如下:内镜超声直视下寻找胆囊

与胃或十二指肠壁最佳穿刺点,避开血管,将细针经胃窦或十二指肠球部穿刺进入胆囊,回抽见胆汁后送入导丝,沿导丝扩张通道,而后将鼻胆引流管、双猪尾塑料支架(PS)、自膨式金属支架(SEMS)或腔内金属支架(LAMS)远端插入胆囊腔,最后展开支架近端或将引流管自鼻腔引出固定。

穿刺路径选择胃窦还是十二指肠,目前并没有证据表明两者间治疗效果存在明显的差异^[17,18]。但在理论上及操作流程来讲,两者也有差别。决定行延期 LC 手术患者,倾向于经胃入路,为术者操作提供较大空间,后期在行 LC 后,瘻管口也较容易闭合,同时该路径对胃肠解剖改变小,对胃肠功能无明显影响。但经胃入路存在食物和胆汁的反流,从而带来以下问题:①胃内容物进入胆囊造成胆囊炎的反复发作;②胆汁入胃造成的胆汁性胃炎增加胃癌的发生,类似于毕Ⅱ术式;③支架相对容易造成堵塞,后期护理带来不便。相对的经十二指肠入路反流及梗阻问题较少,局部空间狭小也减少了支架移位的可能。因此对于需要长期胆囊引流不考虑行延期 LC 手术的患者,十二指肠入路理论上是较好的选择。

EUS-GBD 包括鼻胆囊管引流(EUS-NGBD)和支架置入引流(EUS-TS),也需由技术高超的内镜医生完成,其操作成功率和临床缓解率分别达到 95.8% 和 93.4%,而不良事件发生率(如出血、AC 复发、支架移位、支架堵塞等)约为 12.0%^[19]。由于胆囊与胃或胆囊与十二指肠之间存在间隙,且穿刺完成后窦道需要反复扩张,因此有胆汁渗漏的风险。

近年来引流支架的材质和工艺也在不断改进,早期的 PS 放置成功率较高,但不良事件发生率达到 16.0%~18.2%,包括气腹、胆汁性腹膜炎、支架移位等,操作简便、价格低,适于拟行 LC 的高危 AC 患者

的过渡期治疗^[20]。随后出现的 SEMS 自动膨胀后两端呈凸缘状,与窦道贴合紧密能够减少胆漏发生,管径较大引流更为通畅,与塑料支架相比有明显优势。SEMS 操作成功率 95.8%,临床缓解率 90.1%,不良事件发生率 9.9%^[19]。但其凸缘支撑力较弱有发生移位风险,有研究者将 PS 或鼻胆囊引流管放入 SEMS 腔内以避免移位。新型 LAMS 则具有许多优势:①两端结构呈蘑菇头样,能够将胆囊壁与胃壁牢固锚定,避免发生支架移位和胆漏;②管腔直径 10~20mm,使得引流更为通畅;③支架口径允许取石网篮、激光及内镜等器械通过进行取石、息肉切除或坏死组织清除^[21]。LAMS 总体治疗效果与 SEMS 相近,且治疗干预的次数比 SEMS 更少,二者治疗效果均优于塑料支架^[19,22]。近期又出现了一种前端具有电灼功能的双蕈型全覆膜金属支架系统(Hot AXIOS),可以直接切开和扩张组织,减少了支架置入操作步骤,进一步提高了操作成功率。EUS-GBD 对操作技术要求很高,这需要一个较长的学习曲线,这也限制该项技术的推广。

EUS-GBD 与 PTGBD 比较,两者的操作成功率(95%~98% vs 99%~100%)和临床缓解率(89.8%~96.0% vs 86.0%~94.9%)相似,但 PTGBD 不良事件发生率高于 EUS-GBD(74.6% vs 32.2%, $P=0.000$),包括引流管脱落、堵塞、切口感染、管周渗漏等,引流管相关并发症导致的再住院率也明显高于后者(71.2% vs 6.8%, $P=0.000$)^[17,18,23,24]。而 PTGBD 术后需反复干预的次数也显著高于 EUS-GBD^[24]。多项研究显示,PTGBD 存在降低生活质量、造成胆汁流失、需要多次干预、并发症多等缺点,EUS-GBD 更加具有技术优势(表 1)。

表 1 EUS-GBD 与 PTGBD 操作成功率、临床缓解率及并发症发生率的比较

作者	发表年份	患者数量	技术成功率(%)	<i>P</i>	临床治愈率(%)	<i>P</i>	并发症发生率(%)	<i>P</i>
		EUSGDB vs PTGBD	EUSGDB vs PTGBD		EUSGDB vs PTGBD		EUSGDB vs PTGBD	
Irani 等 ^[23]	2017	45 vs 45	98 vs 100	0.88	96 vs 91	0.20	11 vs 32	0.65
Tyberg 等 ^[18]	2018	42 vs 113	95.23 vs 99.12	0.18	95.13 vs 85.84	0.16	21.43 vs 21.24	0.98
Teoh 等 ^[17]	2017	59 vs 59	96.6 vs 100	0.15	89.8 vs 94.9	0.30	32.2 vs 74.6	0.00

EUS-GBD 与 ET-GBD 比较,在安全性和有效性上均显示出了明显优势。一篇纳入 82 项研究的 Meta 分析显示,EUS-GBD 的操作成功率(95.3% vs 83.0%, $P<0.05$)和临床缓解率(96.7% vs 88.1%, $P<0.05$)均明显高于 ET-GBD,并发症发生率相近

(5.1% vs 4.3%)^[25]。Higa 等^[26]分析了 78 例高危 AC 患者资料,结果 EUS-GBD 操作成功率高于 ET-GBD(97.5% vs 84.2%, $P=0.058$),但差异无统计学意义,临床缓解率明显高于后者 ET-GBD(95.0% vs 76.3%, $P=0.020$),而 AC 复发率显著低于后者

(2.6% vs 18.8%, $P = 0.023$)。近年来几项研究均 得出了相同的结论(表2)。

表2 EUS-GBD 与 ET-GBD 操作成功率、临床缓解率及并发症发生率的比较

作者	发表 年份	患者数量	技术成功率(%)	P	临床治愈率(%)	P	并发症发生率(%)	P
		EUS-GBD vs ET-GBD	EUS-GBD vs ET-GBD		EUS-GBD vs ET-GBD		EUS-GBD vs ET-GBD	
Higa 等 ^[26]	2018	40 vs 38	97.5 vs 84.2	0.058	95.0 vs 76.3	0.02	17.9 vs 9.4	0.18
Siddiqui 等 ^{[[27]}	2018	102 vs 124	94 vs 88	0.11	90 vs 80	0.03	11.8 vs 7.2	0.25
Oh 等 ^[28]	2019	76 vs 96	99.3 vs 86.6	0.01	99.3 vs 86.0	0.00	7.1 vs 19.3	0.02

另外,EUS-GBD 能够置入较大口径的支架,允许内镜、网篮、活检钳等器械通过支架管腔进行取石、切除息肉或者清除坏死组织,有研究报道通过支架管腔进行活检确诊胆囊腺癌 1 例,为影像学诊断困难的胆囊占位患者提供了新的确诊手段。支架的留取也是需要注意的问题。若长期留置支架,引流通道的改变和反流造成的反复炎症将增加癌变的风险,而肉芽组织的过度生长也会导致金属支架的堵塞,支架与组织的反复摩擦又造成胆漏、出血以及支架移位等。有部分医疗中心选择后期移除支架,也有在瘘管形成后将金属支架更换为塑料支架,既减低堵塞的风险,又可持续引流减少 AC 的复发。支架能否长期留置以及可能带来的严重问题仍需要开展高质量的临床研究进一步证实。

不同的引流方式有其各自特点,EUS-GBD 与 ET-GBD 和 PTGBD 相比较,在安全性、有效性及干预次数等方面,均具有明显的优势。该治疗更适合于不能耐受胆囊切除手术需要长期引流的高危 AC 患者,对炎症缓解后计划行 LC 的患者不建议应用。

四、展 望

每种引流方式都有其技术优势和适应证。若患者无大量腹腔积液、凝血功能异常、长期抗凝治疗、胆囊解剖异常等禁忌证时,PTGBD 是大多数医疗中心最常采用的标准治疗方案。PTGBD 存在需要多次干预和胆囊炎复发率高等缺点,因此主要作为高危 AC 患者延期行 LC 前的过渡治疗方案。因其操作简单,可在基层广泛推广,但其引流相关的护理需要进一步完善,来降低外引流相关的计划外再入院。ET-GBD 安全有效,不破坏胆囊周围组织结构,当高危 AC 患者同时合并胆总管结石时,ET-GBD 能够一并处理而成为首选方案,但技术操作导致的急性胰腺炎等并发症需引起重视。EUS-GBD 可以作为非手术患者的主要治疗手段,或者作为 ET-GBD 操作失败时的替代方案,EUS-GBD 更适用于需要长期胆囊引流的高危 AC 患者,而对炎症缓解后拟行 LC 的患者不

建议应用。
EUS-GBD 的优势在于成功率较高、并发症少、住院时间较短以及诊疗途径多,为非全身麻醉下处理高危 AC 的首选方案。未来的一段时间医务工作者需要解决 EUS-GBD 的支架管腔反流,支架的更换和取出时机以及支架是否增加癌变风险等问题。随着引流导管、支架和内镜技术的不断进步,将来或许有望通过单纯的引流减压治愈高危 AC,从而以最小的创伤达到治疗目的,最大限度地提高患者的生活质量。

参考文献

1 Endo I, Takada T, Hwang TL, *et al.* Optimal treatment strategy for acute cholecystitis based on predictive factors: Japan - Taiwan multicenter cohort study[J]. J Hepatobiliary Pancreat Sci, 2017, 24(6): 346 - 361

2 Itoi T, Coelho - Prabhu N, Baron TH. Endoscopic gallbladder drainage for management of acute cholecystitis[J]. Gastrointest Endoscopy, 2010, 71(6): 1038 - 1045

3 Ke CW, Wu SD. Comparison of emergency cholecystectomy with delayed cholecystectomy after percutaneous transhepatic gallbladder drainage in patients with moderate acute cholecystitis[J]. J Laparosc Adv Surg Tech A, 2018, 28(6): 705 - 712

4 El - Gendi A, El - Shafei M, Emara D. Emergency versus delayed cholecystectomy after percutaneous transhepatic gallbladder drainage in grade II acute cholecystitis patients[J]. J Gastrointest Surg, 2017, 21(2): 284 - 293

5 Pavurala RB, Li DL, Porter K, *et al.* Percutaneous cholecystostomy - tube for high - risk patients with acute cholecystitis: current practice and implications for future research [J]. Surg Endosc, 2019, 33(10): 3396 - 3403

6 Dimou FM, Adhikari D, Mehta HB, *et al.* Outcomes in older patients with grade III cholecystitis and cholecystostomy tube placement: a propensity score analysis [J]. J Am Col Surg, 2017, 224(4): 502 - 511

7 Khan MA, Atiq O, Kubiliun N, *et al.* Efficacy and safety of endoscopic gallbladder drainage in acute cholecystitis: is it better than percutaneous gallbladder drainage? [J]. Gastrointest Endosc, 2017, 85(1): 76 - 87. e3

8 Sarwar A, Hostage CA, Weinstein JL, *et al.* Causes and rates of 30 - day readmissions after percutaneous transhepatic biliary drainage procedure[J]. Radiology, 2019, 290(3): 722 - 729

(转第 84 页)