

观察和检测肠胆反流现象方法学的建立

吴硕东, 金俊哲, 张振海, 孙韶龙, 田雨, 王昊霖, 张立魁

吴硕东, 金俊哲, 张振海, 孙韶龙, 田雨, 王昊霖, 张立魁, 中国医科大学附属盛京医院第一微创、胆道外科 辽宁省沈阳市 110004

通讯作者: 吴硕东, 110004, 辽宁省沈阳市, 中国医科大学附属盛京医院第一微创、胆道外科. wushuodong@yahoo.com.cn
电话: 024-83955062

收稿日期: 2007-04-14 修回日期: 2007-08-22

Establishing a methodology for detection and confirmation of duodenal-biliary reflux

Shuo-Dong Wu, Jun-Zhe Jin, Zhen-Hai Zhang, Shao-Long Sun, Yu Tian, Hao-Lin Wang, Li-Kui Zhang

Shuo-Dong Wu, Jun-Zhe Jin, Zhen-Hai Zhang, Shao-Long Sun, Yu Tian, Hao-Lin Wang, Li-Kui Zhang, Department of the First Minimally Invasive Surgery and Biliary Surgery, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, Liaoning Province, China
Correspondence to: Shuo-Dong Wu, Department of the First Minimally Invasive Surgery and Biliary Surgery, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, Liaoning Province, China. wushuodong@yahoo.com.cn
Received: 2007-04-14 Revised: 2007-08-22

Abstract

AIM: To determine methods for detection and confirmation of duodenal-biliary reflux.

METHODS: One hundred and twenty-three patients with a T tube after cholecystectomy and choledochotomy were randomly divided into reflux and non-reflux groups by measuring the amount of radioactivity of ^{99m}Tc -DTPA, ICG, amylase, lipase and pepsinogen II in the bile. The incidence rate for barium in the biliary tract after barium meal examination was recorded to confirm the existence of duodenal-biliary reflux.

RESULTS: The amount of radioactivity of ^{99m}Tc -DTPA, ICG, amylase and lipase in the bile of patients with a T tube after cholecystectomy and choledochotomy was detected to a varying extent. Radioactivity of ^{99m}Tc -DTPA provided the most sensitive measure.

CONCLUSION: Establishing a methodology for detection and confirmation of duodenal-biliary reflux has an important role in research into estimat-

ing the structure and function of the Oddi sphincter and formation of bile duct pigment stones.

Key Words: Duodenal-biliary reflux; Detection; Methods

Wu SD, Jin JZ, Zhang ZH, Sun SL, Tian Y, Wang HL, Zhang LK. Establishing a methodology for detection and confirmation of duodenal-biliary reflux. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2007; 15(25): 2737-2740

摘要

目的: 寻找和建立有效的观察和检测肠胆反流现象的方法。

方法: 对胆道术后留有T型管的患者, 口服核素 ^{99m}Tc -DTPA和吲哚菁绿(ICG), 定时留取T型管引流的胆汁进行测定; 对胆道术后患者和Oddi括约肌切开(EST)术后患者给予口服稀钡胶浆, X线下观察平卧位及头低位钡剂在胆道中的显示; 对胆道术后留有T型管的患者胆汁中胰脂肪酶、胰淀粉酶以检测肠胆反流。

结果: 核素 ^{99m}Tc -DTPA法简单易行、廉价、可定量、检测结果容易理解。ICG检测肠胆反流具有核素检查同样的优势, 但敏感性不及核素检测。以胰淀粉酶和胰脂肪酶为标记物, 肠胆反流检出率高于核素检测, 但不能排除胰胆反流的影响, 缺乏特异性。钡餐对肠胆反流的观察虽然可以直视观察, 但仍有灵敏度不高, 难定量评价的缺点。

结论: 观察和检测肠胆反流现象的方法中核素法更具有优越性, 建立肠胆反流观察的方法学对于研究肠胆反流性疾病具有重要意义。

关键词: 肠胆反流; 检测; 方法

吴硕东, 金俊哲, 张振海, 孙韶龙, 田雨, 王昊霖, 张立魁. 观察和检测肠胆反流现象方法学的建立. *世界华人消化杂志* 2007;15(25):2737-2740
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/15/2737.asp>

0 引言

Oddi括约肌是胆胰管进入十二指肠处的平滑肌,

背景资料
肠胆反流是胆汁细菌感染的重要环节, 而细菌感染和胆色素结石的形成有着密切的关系。因而, 寻找和建立有效的观察和检测肠胆反流现象的方法对于研究肠胆反流在胆色素结石形成过程中的作用具有重要意义。

相关报道

李幼生 *et al*指出正常情况下大分子核素在体内均不被胃肠黏膜吸收,因此,本文提出,依据大分子核素的放射性,口服后可从T管引流胆汁证实经Oddi括约肌是否存在反流。

具有调控胆汁、胰液排泄的重要作用。迄今已知胆源性胰腺炎、先天性胆管囊状扩张症、胆囊切除术后综合征等均与其异常有关。胆管胆色素结石被认为与肠道细菌反流入胆管内形成的胆道感染存在密切联系。然而,有关肠胆反流现象的观察和检测方法尚未见到系统报道。我们将对一系列观察和检测肠胆反流现象的方法进行总结,以求寻找和建立有效的观察和检测肠胆反流现象的途径。

1 材料和方法

1.1 材料 2004-04/2006-02因胆道残石在我院住院治疗的患者123例,男48例,女75例,平均年龄58.1(27-81)岁,全部患者均已行胆囊切除、胆总管探查取石及T型管引流术,平均手术后时间2.5 mo。另取同期肝门胆管癌及十二指肠壶腹部恶性肿瘤患者11例,男8例,女3例,平均年龄55.9(29-73)岁。行PTCD置管1-2 wk并经造影证实胆总管末端完全梗阻且PTCD管未通过梗阻远端。

1.2 方法

1.2.1 口服核素^{99m}Tc-DTPA法 123例患者于检查前禁食一夜,口服含有185 MBq的^{99m}Tc-DTPA水1 mL,接着240 mL水漱服,立即平卧位。经T型引流管或PTCD管收集接下来的2 h胆汁,取其中的20 mL,采用RM905型放射活性检测仪计数放射性活度。如果胆汁中可以检测到放射性活度,则认为该患者存在十二指肠胆道反流。所有的^{99m}Tc-DTPA均在服用前配制,并且经放射色谱检测其放射化学纯度(radiochemical purity)。所有选用的药品^{99m}Tc-DTPA的放射化学纯度大于99%,即游离^{99m}Tc小于1%。

1.2.2 口服吲哚菁绿 胆道残石的患者12例,男4例,女8例,平均年龄58.3(48-80)岁,患者口服含有吲哚菁绿(ICG) 25 mg液体及水240 mL。按上法收集胆汁后立即用分光光度计比色,波长806 nm。根据标准曲线,计算实际测得的ICG含量。如胆汁中检测的ICG \geq 1 mg/L,则认为存在十二指肠胆道反流。

1.2.3 检测胆汁中胰酶含量 胆道残石的患者26例,男12例,女14例,平均年龄57.5(31-79)岁,收集T型管引流胆汁20 mL,用日立7170A生化分析仪测定胆汁中胰淀粉酶和胰脂肪酶含量,以胰淀粉酶 >100 U/L,胰脂肪酶 >60 U/L为阳性标准观察和判定肠胆反流的存在。

1.2.4 钡餐的观察 X线下观察胆道结石术后患者

表 1 胆汁中胰淀粉酶和胰脂肪酶的水平 and 肠胆反流

反流	胰淀粉酶		胰脂肪酶	
	n(%)	平均值(U/L)	n(%)	平均值(U/L)
阳性	12(46.2)	4022.0	22(84.6)	2607.5
阴性	14(53.8)	15.4	4(15.4)	42.2

和Oddi括约肌切开(EST)后患者口服稀钡胶浆后,平卧位及头低位钡剂在胆道中显示的情况,观察和判定肠胆反流。

2 结果

2.1 口服核素^{99m}Tc-DTPA法 11例PTCD引流患者术后2 h胆汁引流量为 43.9 ± 19.7 mL,胆汁中全部都未测出放射活度。行胆道取石T管引流术的患者123例中有44例检测到十二指肠胆道反流(35.8%)。其中,44例反流阳性患者2 h胆汁引流量 38.5 ± 17.2 mL,放射计数 99.7 ± 1.0 kBq。79例未检测到放射性活度的患者,2 h胆汁引流量 35.9 ± 20.0 mL。

2.2 口服吲哚菁绿(ICG)检测和观察肠胆反流 以不同浓度梯度的含有ICG胆汁与分光光度吸收A值做成标准曲线,可得到回归方程 $Y(A值) = 0.277 \times (ICG浓度mg/L)$,根据测得A值计算ICG浓度。12例ICG测定发现2例为阳性。而在同样标本中核素检测有4例为阳性(16.7%)。

2.3 检测胆汁中胰酶含量 血液中胰淀粉酶正常值为0-100 U/L,胰脂肪酶0-60 U/L。为此我们设定胆汁中胰酶含量超过血中正常值上限时为反流阳性(表1)。

2.4 钡餐观察肠胆反流 采用钡餐透视观察非胆系疾病(对照组),胆囊息肉、胆囊结石、胆管结石(胆管结石组1)和行EST切开取石后胆管结石组(胆管结石组2)及胆肠R-Y吻合术组。肠胆反流结果见表2。

3 讨论

消化道存在若干括约肌或肌性高压区,起到防止逆流之作用。Oddi括约肌解剖和功能的异常将能影响到胰胆反流、胆胰反流和十二指肠胆道反流的发生^[1]。Oddi括约肌的正常活动受神经体液的双重控制。不但Oddi括约肌与胆囊需要协调性工作,而且胃肠蠕动变化也会改变Oddi括约肌的功能状态。正常的Oddi括约肌的功能性运动,使胆汁及胰液排入十二指肠参与食物

消化和吸收. 一般不会出现十二指肠液向胆胰管道内的逆流. 以往人们推测胆道细菌感染的可能途径之一是由肠道反流进入胆道, 胆管结石发生中, 如 β -G酶^[2]、磷脂酶的作用等均与细菌感染密切相关^[3]. 我们针对几百例术后留置T管的胆道疾病患者采用胆道镜治疗和观察时发现, 不少病例肝内外胆管附壁上存在胃肠内容物样物质, 如蔬菜叶、米粒或食糜黏液等. 同样, 胆道镜很容易经Oddi括约肌开口进入十二指肠腔内.

那么如何观察和证实肠胆反流现象的存在呢? 目前, 人们观察十二指肠胆道反流的方法主要有: 口服泛影葡胺的放射线检查^[4]、口服苏打后超声波检测^[5]、超声多普勒检查^[6]以及服用核素标记的大分子物质, 如^{99m}Tc-DTPA后在闪烁扫描仪(8Pect)下测定^[7]. 这些结果只有依靠影像专家才能识别, 个体判定变化大, 灵敏度不高, 难以定量. 我们在关于胆管胆色素结石成因研究中建立和使用了一系列观察和检测肠胆反流现象的方法. 通过胆管结石患者T管引流胆汁, 分别定量检测其中核素、ICG、胰酶和胃蛋白酶原使判定更加精确化.

正常情况下大分子核素在体内均不被胃肠黏膜吸收^[8], 依据其特有的放射性, 可从T管引流胆汁证实经Oddi括约肌是否存在反流. 11例PTCD引流胆汁的检测均为阴性, 这也证实, 当胆管完全梗阻, 由肝内分泌的胆汁不具有放射性. 此方法简单易行、价廉、可定量、检测结果容易理解. ICG以往多用于评价肝脏储备功能, 浓度和吸光度呈线性关系^[9], 不经尿液排泄, 无肠肝循环, 在人体内不参与任何化学反应, 黑暗条件下可以室温存放24 h保持稳定^[10]. 因此可以对反流入胆管中的ICG进行定量. 本研究中ICG检测反流阳性率为核素检测的一半, 两种检测方法具有良好的对应关系, ICG检测肠胆反流具有核素检查同样的优势, 但敏感性不及核素检测. 胆汁中胰酶主要有3个来源: 血液中滤过; 胰胆反流和肠胆反流, 其中以前者为主. 因此将胆汁中胰酶超过血清正常值上限确定为反流阳性, 以胰淀粉酶和胰脂肪酶为标记物, 阳性率高于核素检测, 由于尚不能排除胰胆反流的影响, 目前, 其作用价值还有待于进一步探讨. 钡餐对肠胆反流的观察以往曾有应用, 虽然比较直视, 但仍有灵敏度不高, 不能定量, 难于观察等缺点, 从以上结果可以看到在已有的方法中, 核素方法更具有优越性.

表 2 各组患者钡餐后肠胆反流的观察结果 $n(\%)$

分组	<i>n</i>	阳性	阴性
对照	23	0(0)	23(100)
胆囊息肉	21	0(0)	21(100)
胆囊结石	48	0(0)	48(100)
胆管结石(1)	33	1(3.03)	32(96.97)
胆管结石(2)	42	30(73.81)	12(26.19)
胆肠R-Y吻合	19	4(21.05)	15(78.95)

作为防止十二指肠液反流的Oddi括约肌, 其功能状态与肠胆反流的发生存在密切的关系. 当Oddi括约肌功能运动不良时, 便失去了对胆汁排泄所起的单向阀门作用, 不能阻止十二指肠内容物反流至胆管内, 引发胆汁的感染和胆汁成分的析出, 沉淀最终成为结石. 故十二指肠胆道反流在胆管色素结石的形成中起着重要作用, 而Oddi括约肌异常则可能是根源所在. 这一点在我们的系列研究中也已得到证实^[11-17]. 建立系统有效而又简便易行的观察和检测肠胆反流的方法对研究胆管色素结石与Oddi括约肌的异常关系具有重要的意义.

4 参考文献

- Calabuig R, Weems WA, Moody FG. Choledochoduodenal flow: effect of the sphincter of Oddi in opossums and cats. *Gastroenterology* 1990; 99: 1641-1646
- Rege RV. The role of biliary calcium in gallstone pathogenesis. *Front Biosci* 2002; 7: e315-325
- Denson LA, Sturm E, Echevarria W, Zimmerman TL, Makishima M, Mangelsdorf DJ, Karpen SJ. The orphan nuclear receptor, shp, mediates bile acid-induced inhibition of the rat bile acid transporter, ntcp. *Gastroenterology* 2001; 121: 140-147
- Bilbao MK, Dotter CT. Reflux cholangiography in sphincteroplasty or enterobiliary anastomosis. *Radiology* 1975; 115: 585-588
- Wu CH, Chiu HM, Liu KL, Lin JT, Wang HP. Sonographic demonstration of duodenobiliary reflux with soda enhancement. *J Clin Ultrasound* 2004; 32: 249-252
- Germain A, Proux C, Oury F. Significance of radiocinematology in the diagnosis of duodenobiliary reflux and biliodigestive fistulas. *Mem Acad Chir (Paris)* 1961; 87: 854-858
- 冯变喜, 李德伟, 刘桂荣, 冯贵生. 胆囊结石病人存在肠胆返流. *山西医药杂志* 1996; 25: 250-251
- 李幼生, 李宁, 康健, 朱虹, 李福建, 黎介寿. ^{99m}Tc-DTPA测定肠道通透性的方法及应用. *肠外与肠内营养* 1998; 5: 227-229
- Caesar J, Shaldon S, Chiandussi L, Guevara L, Sherlock S. The use of indocyanine green in the measurement of hepatic blood flow and as a test of hepatic function. *Clin Sci* 1961; 21: 43-57
- Meijer DK, Weert B, Vermeer GA. Pharmacokinetics

应用要点
观察和检测肠胆反流现象的方法中核素法更具有优越性, 建立肠胆反流观察的方法学对于研究肠胆反流性疾病具有重要意义.

同行评价

本文总结了近2 a关于肠胆反流观察方法建立的临床科研工作, 行文流畅, 内容全面, 具有科学性和实用性, 尤其对临床工作有一定的指导意义.

- of biliary excretion in man. VI. Indocyanine green. *Eur J Clin Pharmacol* 1988; 35: 295-303
- 11 Sun SL, Wu SD, Zhang XB. Oral (99m)Tc-DTPA simultaneous determination of duodenobiliary reflux and intestinal permeability in patients after choledocholithotomy plus T-tube drainage. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2005; 4: 593-596
- 12 金俊哲, 吴硕东, 苏洋, 张振海, 张立魁. 肠胆反流在胆管胆色素结石患者中存在及其意义探讨. *中国老年学杂志* 2006; 26: 474-476
- 13 金俊哲, 吴硕东, 苏洋, 张振海, 张立魁, 孔静. 肠胆反流对胆管胆色素结石形成的影响. *世界华人消化杂志*

2006; 14: 727-730

- 14 孙韶龙, 吴硕东, 徐微娜, 于树鹏. 口服^{99m}Tc-DTPA同时检测T管引流术后患者十二指肠胆道反流与肠道通透性. *世界华人消化杂志* 2005; 13: 148-150
- 15 吴硕东, 张振海, 孙韶龙. 99Tcm-DTPA直接肠道灌注检测肠胆反流. *中华核医学杂志* 2006; 26: 373-375
- 16 吴硕东, 于宏, 王昊霖, 苏洋, 张振海, 孙韶龙, 孔静, 田雨, 田忠, 魏义, 金红旭, 金俊哲. Oddi括约肌与胆管色素结石形成关系的探讨. *中华外科杂志* 2007; 45: 58-61
- 17 吴硕东, 田雨. Oddi括约肌功能异常与胆管胆色素结石病. *外科理论与实践* 2007; 12: 313-314

编辑 程剑侠 电编 何基才

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2007年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

2007 年国际会议

Meeting Falk Workshop: Mechanisms of Intestinal Inflammation

10 October 2007

Dresden

symposia@falkfoundation.de

Meeting APDW 2007 - Asian Pacific Digestive Disease Week 2007

15-18 October 2007

Kobe

apdw@convention.co.jp

Meeting Falk Symposium 161: Future Perspectives in Gastroenterology

11-12 October 2007

Dresden

symposia@falkfoundation.de

15th United European Gastroenterology Week, UEGW
27-31 October 2007

Le Palais des Congrès de Paris, Paris, France

American College of Gastroenterology Annual Scientific Meeting

12-17 October 2007

Pennsylvania Convention Center

Philadelphia, PA

Meeting The Liver Meeting® 2007 - 57th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases

2-6 November 2007

Boston - MA

www.aasld.org