

肠胆反流与Oddi括约肌压力之间的关系

孙韶龙, 崔东旭, 戴显伟, 吴硕东, 许永庆

背景资料
Oddi括约肌在维持胆道压力, 调节胆汁排泄及防止十二指肠胆道反流方面起重要作用, 而T管引流术后的患者十二指肠胆道反流的发生情况如何, 以及其发生与Oddi括约肌压力之间关系还不很清楚。

孙韶龙, 崔东旭, 戴显伟, 吴硕东, 许永庆, 中国医科大学盛京医院普外科 辽宁省沈阳市 110004
作者贡献分布: 孙韶龙与崔东旭对此文所作贡献均等; 此课题由孙韶龙、崔东旭、戴显伟、吴硕东及许永庆设计; 研究过程由孙韶龙、崔东旭、戴显伟、吴硕东及许永庆操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由孙韶龙提供; 数据分析由吴硕东完成; 本文写作由孙韶龙完成。
通讯作者: 孙韶龙, 110004, 辽宁省沈阳市和平区三好街36号, 中国医科大学盛京医院普外科. doublegragons@yahoo.com.cn
电话: 024-83956512
收稿日期: 2007-04-03 修回日期: 2008-01-15

Relationship between duodenobiliary reflux and pressure of Oddi sphincter

Shao-Long Sun, Dong-Xu Cui, Xian-Wei Dai, Shuo-Dong Wu, Yong-Qing Xu

Shao-Long Sun, Dong-Xu Cui, Xian-Wei Dai, Shuo-Dong Wu, Yong-Qing Xu, Department of General Surgery, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, Liaoning Province, China
Correspondence to: Shao-Long Sun, Department of General Surgery, Shengjing Hospital of China Medical University, 36 Sanhao Street, Heping District, Shenyang 110004, Liaoning Province, China. doublegragons@yahoo.com.cn
Received: 2007-04-03 Revised: 2008-01-15

Abstract

AIM: To observe the relationship between duodenobiliary reflux in patients who underwent choledocholithotomy plus T-tube drainage and pressure of Oddi sphincter.

METHODS: A total of 51 patients who underwent choledocholithotomy plus T-tube drainage were studied. After duodenobiliary reflux due to oral 185 MBq (5 mCi) of technetium-99m diethylenetriaminepentaacetic acid (^{99m}Tc-DTPA) was observed, the patients were divided into reflux group positive for duodenobiliary reflux and control group negative for duodenobiliary reflux. Thirty-three of them were selected randomly and the pressure of Oddi sphincter was assessed by choledochoscope manometry to find if there is a certain relationship between them.

RESULTS: Duodenobiliary reflux was detected in 31% (16/51) of the patients who underwent choledocholithotomy plus T-tube drainage

and in 10 of the 33 randomly selected patients, while no duodenobiliary reflux was detected in the remaining 23 patients of the control group. The basal pressure and contraction amplitude of Oddi sphincter and the pressure of common bile duct were significantly lower in the reflux group than in the control group (7.2 ± 3.9 mmHg vs 14.7 ± 11.0 mmHg, 53.5 ± 24.5 mmHg vs 117.2 ± 65.6 mmHg, 5.1 ± 1.6 mmHg vs 11.5 ± 7.4 mmHg, *P* < 0.05). No significant difference was found in the frequency of contractions, duration of contractions or pressure of common bile duct between the two groups.

CONCLUSION: The occurrence of duodenobiliary reflux is related with the contraction amplitude and basal pressure of Oddi sphincter and the common bile duct pressure, but not with the contraction frequency and duration of Oddi sphincter and the pressure of common bile duct. Duodenobiliary reflux may play a role in the pathogenesis of choledocholithiasis.

Key Words: Cholelithiasis; Duodenobiliary reflux; Manometry; Biliary kinetics

Sun SL, Cui DX, Dai XW, Wu SD, Xu YQ. Relationship between duodenobiliary reflux and pressure of Oddi sphincter. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2008; 16(4): 446-449

摘要

目的: 探讨胆石症患者十二指肠胆道反流的发生与Oddi括约肌压力之间的关系。

方法: 采用口服核素观察十二指肠胆道反流的方法, 将51例胆道残石患者分为反流组和对照组, 并从中随机双盲选择33例患者进行Oddi括约肌测压研究, 比较十二指肠胆道反流的发生与Oddi括约肌压力之间是否存在一定的关系。

结果: 51例行胆道取石T型管引流术后的患者中有16例检测到十二指肠胆道反流(31%); 所选择的33例患者中有10例检测到十二指肠胆道反流(反流组), 余23例未检测到反流的作为对照组, 反流组Oddi括约肌基础压、

同行评议者
乔岐禄, 主任医师, 北京大学第一医院外科

收缩波幅、胆总管压显著低于对照组(7.2 ± 3.9 mmHg vs 14.7 ± 11.0 mmHg, 53.5 ± 24.5 mmHg vs 117.2 ± 65.6 mmHg, 5.1 ± 1.6 mmHg vs 11.5 ± 7.4 mmHg, $P < 0.05$). 两组十二指肠压(DP)、Oddi括约肌收缩频率(SOF)及收缩间期(SOD)无显著性差异($P > 0.05$).

结论: 肠胆反流的发生与Oddi括约肌收缩波幅、基础压及胆肠压力差显著性下降有关, 而与Oddi括约肌的收缩频率、间期及十二指肠压无关.

关键词: 胆石症; 肠胆反流; 压力测量法; 胆道动力学

孙韶龙, 崔东旭, 戴显伟, 吴硕东, 许永庆. 肠胆反流与Oddi括约肌压力之间的关系. 世界华人消化杂志 2008; 16(4): 446-449 <http://www.wjgnet.com/1009-3079/16/446.asp>

0 引言

胆道探查取石加T管引流术后的患者有较高的胆石复发率, 为6.4%-18%^[1], 其复发率因结石的部位、类型及手术的不同而不同. 一些因素, 如Oddi括约肌狭窄、残余结石、慢性胆管炎、胆道细菌感染、胆管狭窄、不健康的饮食习惯、不适当的治疗或不规范的操作等, 可能与胆管结石的高复发率有关. 关于胆道中的细菌, 目前公认是来源于肠道, 或者经过十二指肠大乳头逆行感染, 或者穿透肠黏膜进入胆道, 但是这方面的证据并不多见; 而且, 关于胆石症患者肠胆反流的发生率如何, 以及肠胆反流的发生与Oddi括约肌压力之间的关系怎样, 国内外鲜见报道. 由于Oddi括约肌在维持胆道压力, 调节胆汁排泄及防止十二指肠胆道反流方面起重要作用, 因此, 我们采用放射性核素标记大分子物质锝-99m二乙三胺五乙酸(technetium-99m diethylenetriaminepentaacetic acid, 简称^{99m}Tc-DTPA)来观察T管引流术后的患者十二指肠胆道反流的发生情况, 并且经胆道镜测量这些患者Oddi括约肌压力; 对于有无发生肠胆反流的患者之间, 比较其Oddi括约肌的压力差异.

1 材料和方法

1.1 材料 2004-04/2005-02因胆道残石在中国医科大学附属二院住院治疗的患者51例, 男15例, 女36例, 年龄27-90(平均59.2)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 mo. 观察所有患者肠胆反流的发生情况, 将发生十二指肠胆道反流的患者作为反

流组, 其余作为对照组; 并从中随机双盲的选择33名患者, 男10例, 女18例, 年龄27-73(平均56.6)岁, 进行Oddi括约肌测压研究. 测压器械为PC polygram HR高分辨、多通道胃肠功能测定仪及相应测压软件、三通道测压导管、低顺应性水灌注系统、氮气泵及PENTEX LX-750p纤维胆道镜. 三通道测压导管长2 m, 直径1.7 mm, 末端有3个侧孔, 相隔2 mm, 每孔开口于不同方向.

1.2 方法 患者于检查前禁食1夜, *po* 1 mL含有185 MBq(5 mCi)的^{99m}Tc-DTPA水, 接着240 mL水漱服, 患者立即平卧位. 经T型引流管收集接下来的2 h胆汁, 取其中的20 mL, 采用放射活度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%^[2-3]. 受试者检查前2 d不使用对胆道压力有影响的药物, 禁食1夜. 设置电脑测压系统参数, 氮气压力为40 kPa, 水流速度为0.5 mL/min, 连接测压导管, 经T型管窦道导入胆道镜, 观察乳头部是否蠕动良好、有无狭窄及纤维化或结石, 取净结石后, 由胆道镜侧孔插入测压导管, 直视下经乳头达十二指肠, 稳定30 s后测压, 后拽导管至Oddi括约肌部, 直视结合电脑出现时相波可明确导管处于Oddi括约肌内, 测压后导管拽至胆总管内进行测压^[4].

统计学处理 数据结果以mean \pm SD表示, 组间差异采用Student's *t*检验, $P < 0.05$ 认为有显著性差异.

2 结果

51例行胆道取石T型管引流术后的患者中有16例检测到十二指肠胆道反流(31%), 此16例反流阳性患者的2 h胆汁中得计数为 209.5 ± 264.0 kBq, 占摄入剂量的1.1%左右, 其余35例胆汁样品中未检测到放射性活度. 从所有患者中按照随机双盲原则选择了33例进行Oddi括约肌测压, 经*po* ^{99m}Tc-DTPA证实, 10例存在十二指肠胆道反流(反流组), 其余23例无反流(对照组). 两组Oddi括约肌测压结果见表1. 两组患者在年龄及性别组成方面无显著性差异. 反流组Oddi括约肌基础压(SOBP)、收缩波幅(SOCA)、胆总管压(CBDP)显著低于对照组($P < 0.05$), 特别是SOCA, 其平均值在反流组尚不及对照组的1/2(53.5 ± 24.5 mmHg vs 117.2 ± 65.6 mmHg). 两

创新盘点
本研究采用新的方法检测十二指肠胆道反流, 率先发现肠胆反流的发生与Oddi括约肌基础压、收缩波幅及胆总管压力的显著性下降有关.

应用要点

本文建立了简洁有效的检测十二指肠胆道反流的方法,并且探讨该反流的发生因素,有利于指导临床预防因反流导致的诸如胆道感染等并发症。

表 1 T型管引流术后患者Oddi括约肌测压结果(mean ± SD, mmHg)

分组	n	男/女	年龄(岁)	DP	SOBP	SOCA	SOD	SOF	CBDP
反流	10	3/7	62.6 ± 9.3	4.6 ± 4.5	7.2 ± 3.9	53.5 ± 24.5	5.1 ± 1.5	6.4 ± 2.0	5.1 ± 1.6
对照	23	5/18	54.0 ± 12.5	5.6 ± 3.2	14.7 ± 11.0 ^a	117.2 ± 65.6 ^a	5.8 ± 1.3	6.3 ± 1.9	11.5 ± 7.4 ^a

^aP < 0.05 vs 反流。

组十二指肠压(DP)、Oddi括约肌收缩频率(SOF)及收缩间期(SOD)无显著性差异。

3 讨论

消化道反流是一种不正常现象,临床上多见的有十二指肠胃反流和胃食管反流,分别形成反流性胃炎和反流性食管炎;除此之外,还有十二指肠胆道反流和胰液胆道反流,分别与胆管炎和胆总管囊肿的发病有关。十二指肠胆道反流发生后,由于会有十二指肠液、肠道细菌及内毒素、食物等进入胆道,这些物质都有可能引起胆结石的发病,因此肠胆反流有可能与胆石形成有关。

目前用于检测十二指肠胆道反流的方法主要有: *po* 泛影葡胺后放射线检查^[5], *po* 苏打后超声波检测^[6], 以及服用核素标记的大分子物质, 如^{99m}Tc-DTPA等, 闪烁扫描检测^[7-8]。这些方法有一个共同特点, 就是都需要使用复杂且昂贵的医疗检测设备(如X线发射仪, 超声仪, SPECT等), 其中的一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, 难定量评价。我们首次对胆道取石T管引流术后的患者采用^{99m}Tc-DTPA检测十二指肠胆道反流, 此方法唯一用到的设备就是RM905型放射活度检测仪。其原理是高分子质量的^{99m}Tc-DTPA(M_r 549 000)难以穿透肠道黏膜^[9], 并且经过肾脏而非肝脏排泄。因此如果我们在患者的胆汁中检测到放射性活度, 就可以判断其存在十二指肠胆道反流。因为^{99m}Tc-DTPA再没有其他的途径进入胆汁了, 这就是可以用*po* ^{99m}Tc-DTPA检测十二指肠胆道反流的原理。此方法简单易行, 廉价、安全, 由于得半衰期短(仅6 h), 可以在短时间内重复研究。其检测结果可以很容易的被那些不是很精通影像诊断学的研究者所理解。此方法有很高的特异性(可达100%), 但敏感性尚不清楚, 因为十二指肠胆道反流的发生可以被一些因素影响, 如Oddi括约肌的功能状态、十二指肠的蠕动及胆道运动情况等。这意味着在胆道取石术后的

患者中实际反流发生率比我们的研究结果可能要高。

本研究首次对T管引流术后的患者采用^{99m}Tc-DTPA检测十二指肠胆道反流, 发现这些患者中肠胆反流的发病率为31%, 反流的核素剂量占摄入量的1.1%左右, 尽管此方法无法用于健康志愿者, 缺乏对照, 但是我们认为正常人是应该存在肠胆反流的。这是因为正常的Oddi括约肌具有单向阀门作用, 可以维持胆道压力, 调节胆汁排泄, 防止十二指肠胆道反流的发生。那么是否说明在T管引流术后的患者中, 其较高的肠胆反流发病率与Oddi括约肌功能异常有关呢? 由于目前Oddi括约肌测压是公认的研究Oddi括约肌功能的金标准, 在胆道动力学及Oddi括约肌功能判断上有重要意义, 于是我们从所有受试对象中随机双盲的选择了33例(经*po* ^{99m}Tc-DTPA证实, 10例存在肠胆反流, 反流发病率30.3%, 卡方检验证实与总体发病率无显著性差异)进行Oddi括约肌测压, 结果发现, 反流组Oddi括约肌收缩波幅显著低于对照组, 而且该组Oddi括约肌基础压和胆总管压亦低于对照组, 而两组在十二指肠压、Oddi括约肌收缩间期及频率方面无显著性差异。进一步的分析发现, 由于反流组胆总管压低于对照组, 两组间十二指肠压无显著性差异, 二者的差值即胆肠压力差(CBDP-SOBP), 反流组低于对照组, 经统计学分析, 此差异具有显著性。

Oddi括约肌的存在, 维持了胆道的压力, 使胆总管压力高于十二指肠压, 即胆肠压力差为正值。本项研究中, 反流组胆肠压力差(1.0 ± 0.8 mmHg)与对照组(5.2 ± 1.3 mmHg)比较, 差异具有显著性(P < 0.05)。可见, 胆肠压力差减小是发生十二指肠胆道反流的直接原因。然而, 如果Oddi括约肌的功能正常, 即使胆肠压力差下降至负值, 即胆总管压力小于十二指肠压, 也可以不发生肠胆反流。这个负值是有一定限度的, Calabuig *et al*^[10]研究发现, 以100 cm水柱的压力灌注负鼠十二指肠, 未观察到有十二指肠液

反流进入胆道. 如果Oddi括约肌的功能正常, 那么胆肠压力差是不可能减小的, 更不可能为负值. 也就是说, 反流组胆肠压力差的下降, 归根于Oddi括约肌的功能异常. 本研究发现, 反流组Oddi括约肌的基础压和收缩波幅显著低于对照组, 尤其以SOCA的降低明显, 不及对照组的1/2. SOCA和SOBP的下降, 说明Oddi括约肌的“泵”的功能减弱, 其后果是胆肠压力差下降, 肠胆反流发生.

胆道取石T管引流术后的患者存在十二指肠胆道反流, 可能与胆总管结石取石术后较高的结石复发率有关, 因为在存在十二指肠胆道反流的患者中, 肠道细菌和内毒素更容易进入肝胆系统, 而该实验则为此细菌易位提供了间接的证据. 这些细菌进入肝胆系统后, 其中的一些可以产生 β -葡萄糖苷酸酶和磷脂酶A, 分别水解胆汁中的结合胆红素和卵磷脂, 其产物非结合胆红素和软脂酸可以与钙离子结合成沉淀, 作为色素结石的主要成分. 而且, 内毒素可以通过细胞毒效应或其他机制激活肝脏细胞、胆道上皮细胞或胆汁中的白细胞, 释放内源性 β -葡萄糖苷酸酶^[11], Ho *et al*^[12-13]发现内源性 β -葡萄糖苷酸酶在色素结石的发病中可能也起重要作用.

除了细菌和内毒素以外, 十二指肠液和食物也有可能通过反流进入胆道. 在离体实验中, 成石性胆汁中加入十二指肠液可以促进结石的形成, 说明十二指肠胆道反流在结石的形成中起一定的作用. 而且, 反流入胆道的食物, 如鱼骨、櫻桃柄^[14]等, 可以作为胆道异物起到结石的成核作用, 胆汁中的黏蛋白、胆红素钙、细菌及其他物质会围绕此核心聚集, 形成结石^[15]. 所有这些证明十二指肠胆道反流在结石的发病中起到一定的作用.

总之, 根据以上研究, 我们推测, 由于某种原因造成Oddi括约肌功能障碍(sphincter of oddi dysfunction), 表现在SOCA、SOBP及胆肠压力差显著性下降, 导致肠胆反流的发生, 反流物(包括十二指肠液、食物等异物、肠道细菌及毒素等)通过不同的途径参与胆总管色素结石的发病. 但是, 由于本研究所选择的对象均为那些因胆总管结石已经行手术治疗的, 故究竟是先有胆石症的发病, 还是先有Oddi括约肌功能障碍的发生, 尚有待于进一步的研究.

T管引流术后的患者中存在肠胆反流, 其发

病率在31%左右; 肠胆反流的发生与Oddi括约肌收缩波幅、基础压及胆肠压力差显著性下降有关, 而与Oddi括约肌的收缩频率、间期及十二指肠肠压无关. 肠胆反流有可能参与胆总管结石的发病.

4 参考文献

- 1 Uchiyama K, Onishi H, Tani M, Kinoshita H, Kawai M, Ueno M, Yamaue H. Long-term prognosis after treatment of patients with choledocholithiasis. *Ann Surg* 2003; 238: 97-102
- 2 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
- 3 孙韶龙, 吴硕东, 隋东明, 戴显伟, 崔东旭. 口服^{99m}Tc-DTPA检测胆石症患者肠黏膜通透性. *中华医学杂志* 2007; 87: 464-467
- 4 Wu SD, Zhang ZH, Jin JZ, Kong J, Wang W, Zhang Q, Li DY, Wang MF. Effects of narcotic analgesic drugs on human Oddi's sphincter motility. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 2901-2904
- 5 魏义, 张寅, 王凯, 吴硕东. 胆管空肠Roux-en-Y吻合与内镜下乳头肌切开术后肠胆返流与胆汁排泄的对比研究. *肝胆外科杂志* 2003; 11: 119-120
- 6 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
- 7 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
- 8 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
- 9 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
- 10 Calabuig R, Weems WA, Moody FG. Choledochoduodenal flow: effect of the sphincter of Oddi in opossums and cats. *Gastroenterology* 1990; 99: 1641-1646
- 11 Osnes T, Sandstad O, Skar V, Osnes M. Lipopolysaccharides and beta-glucuronidase activity in choledochal bile in relation to choledocholithiasis. *Digestion* 1997; 58: 437-443
- 12 Ho KJ, Lin XZ, Yu SC, Chen JS, Wu CZ. Cholelithiasis in Taiwan. Gallstone characteristics, surgical incidence, bile lipid composition, and role of beta-glucuronidase. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 1963-1973
- 13 Ho KJ, Hsu SC, Chen JS, Ho LH. Human biliary beta-glucuronidase: correlation of its activity with deconjugation of bilirubin in the bile. *Eur J Clin Invest* 1986; 16: 361-367
- 14 Kelly MD, Hugh TB. Cherry stalk in the common bile duct. *Aust N Z J Surg* 1993; 63: 571-574
- 15 Chen HH, Zhang WH, Wang SS, Caruana JA. Twenty-two year experience with the diagnosis and treatment of intrahepatic calculi. *Surg Gynecol Obstet* 1984; 159: 519-524

名词解释
十二指肠胆道反流: 是指肠液的物质经过十二指肠逆流到胆管的反常现象, 即经常文献中出现的胆肠反流, 但笔者认为“从胆到肠”不是反流, 故十二指肠胆道反流更贴切.

同行评价
本文设计合理, 结论可靠, 具有一定的科学价值.

编辑 李军亮 电编 何基才