

ERCP 术后结石复发的相关危险因素分析

吕玉琪¹ 王海久^{2*}

1 青海大学附属医院肝胆胰外科 2 青海省包虫病研究重点实验室

DOI:10.12238/bmtr.v6i5.10109

[摘要] 目前胆总管结石的常用方法是内镜逆行胰胆管造影术(ERCP),其复发率波动于4%至30%之间。ERCP术后的并发症可细分为早期(术后三个月内)与晚期(术后三个月以上)两类。ERCP术后复发的危险因素多样,目前尚无定论。本文将从个体、结石、手术、药物等方面阐述结石复发的相关因素。

[关键词] 胆总管结石; 内镜逆行胰胆管造影; 复发; 危险因素

中图分类号: R657.4+2 文献标识码: A

Analysis of risk factors associated with stone recurrence after ERCP

Yuqi Lv¹ Haijiu Wang^{2*}

1 Department of Hepatopancreatobiliary Surgery, Affiliated Hospital of Qinghai University

2 Qinghai Research Key Laboratory for Echinococcosis

[Abstract] At present, the common method of choledocholithiasis is endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP), and its recurrence rate fluctuates between 4% and 30%. Complications after ERCP can be subdivided into early (within three months after operation) and late (more than three months after operation). There are many risk factors for recurrence after ERCP, and there is no conclusion at present. The article will expound the related factors of stone recurrence from the aspects of individual, stone, operation and medicine.

[Key words] choledocholithiasis; Endoscopic retrograde cholangiopancreatography; Recurrence; Risk factor

引言

胆石症是社会经济成本最高的消化疾病之一,全球发病率为10%~20%,其中胆总管结石的发病率占5%~30%。目前胆总管结石的常用方法是内镜逆行胰胆管造影术(ERCP)。相比普通手术来说ERCP具有显著优势,包括低发病率、手术时长短、并发症较少及预后更佳,因此被确立为治疗胆总管结石的首选手段。ERCP术后的并发症可细分为早期(术后三个月内)与晚期(术后三个月以上)两类。随着ERCP应用的日益广泛,患者长期随访中最为频繁提及的并发症为胆总管结石的复发,该现象不仅削弱了患者的治疗满意度,还导致了医疗资源的额外消耗。据多项权威研究揭示,胆总管结石的复发率波动于4%至30%之间。特别指出,ERCP术后六个月或以上时间点检出的胆总管结石,通常被判定为复发而非残留。胆总管结石复发的明确诊断依据为:患者在接受完全性结石清除术六个月后,出现黄疸、腹痛伴发热等胆道感染典型症状,且经腹部彩超、CT、MRCP、超声内镜等影像学检查证实胆总管内结石再现。本文旨在通过综述近年来关于ERCP术后结石复发相关因素的文献,以增进对该领域复杂因素的理解与认识。

1 血脂水平与胆囊切除术后CBD结石复发之间存在关联

据研究表明,血清中高密度脂蛋白(HDL)水平达到或超过40mg/dL被视为一种保护性因素,而总胆固醇水平达到或超过200mg/dL则被视为内镜乳头括约肌切开术联合胆囊切除术后胆总管结石复发的潜在风险因素^[1]。HDL在促进肝胆汁酸合成以及提高胆固醇在胆汁中的溶解度方面发挥重要作用。然而,值得注意的是,高密度脂蛋白胆固醇也促进了大部分胆固醇作为载体进入胆汁的过程。

针对这一现象,降脂药物,特别是他汀类药物,已经通过实践验证,能够显著地降低胆总管结石的复发风险。这表明,血脂水平对胆囊切除术后胆总管结石的复发具有明显影响,而他汀类药物的使用则能够有效降低这种复发风险。这一效果可能归因于他汀类药物能够降低胆道中的胆固醇水平。

而, SAGAMIR等人的一项研究中表明胆汁中的胆固醇水平升高会影响正常的脂质代谢,并且抑制胆汁酸分泌,增加胆汁中钙离子和黏多糖含量,导致胆汁淤积,最终形成结石^[2]。

2 乳头括约肌功能的破坏

乳头括约肌功能的破坏可能导致一系列消化系统问题,尤其是胆汁和胰液的正常流动受到影响。乳头括约肌位于胰管和胆总管的末端,负责控制这些管道的开口。当括约肌功能受损时,可能会引起胆汁和胰液的反流或滞留,从而引发一系列症状和

并发症。首先，乳头括约肌功能的破坏与结石复有着密切的关系。乳头括约肌位于胰胆管的末端，其主要功能是控制胆汁和胰液的流入和流出。当乳头括约肌功能受损时，胆汁和胰液的流动可能会变得不顺畅，导致胆汁在胆管中滞留，从而增加了结石形成和复发的风险。ERCP术中常行乳头切开或乳头球囊扩张，此时括约肌功能受损引起肠液反流导致感染。目前Li等人的一项研究表明，乳头扩张与乳头切开对结石的复发未见明显差异^[3]。然而在Wang X的一项研究中表明使用乳头扩张比乳头切开明显降低胆总管结石的复发率^[4]。

3 十二指肠乳头旁憩室

尽管十二指肠乳头旁憩室本身通常不呈现任何症状，但多项严谨的学术研究表明，其与临床上的多种疾病，如胆总管结石和胰腺疾病，存在着显著的关联性。具体而言，该憩室的存在被视为内镜取石术后胆管结石复发的一个重要且强有力的预测因素，其预测效力与胆管扩张大于15毫米的情况相类似。进一步地，研究还揭示了十二指肠乳头旁憩室与更大尺寸的胆总管结石以及更为严重的胆管炎之间的关联。这种关联性的背后机制，部分归因于由憩室引起的胆汁反流现象。此外，远端胆总管所承受的机械压力，以及其与主要十二指肠乳头的接近位置，也可能对正常的胆汁流动造成阻碍，从而进一步影响结石的形成过程^[5]。因胆总管、胰管开口于憩室下方或两侧，甚至于憩室边缘或憩室内，致使乳头括约肌功能障碍；憩室机械性压迫总胆管、胰管，致胆汁、胰液滞留，腔内压力增高，十二指肠乳头水肿，胆总管末端水肿，导致胆汁引流不畅，增加胆汁淤积的机会，从而促进结石的形成和复发^{[6][7]}。

4 胆管直径与结石复发

胆总管的直径若达到或超过15毫米，被视为结石复发的潜在风险因素之一^{[3][8]}。这一观察结果的潜在假设是，胆管的扩张可能干扰其正常的运动与引流功能，进而引发胆汁淤积，并提升结石形成的倾向。此外，此类情况下继发性细菌感染的发生率也相对较高，这可能为后续的结石生成提供条件。然而，这些推论尚需大规模、深入的科学研究来加以验证与确认。值得注意的是，Akay等人^[9]的研究指出，胆总管结石在内镜治疗后的复发率与胆总管的宽度(≥10毫米)存在关联，但并未发现结石数量与复发率之间的直接联系。这一发现表明，关于胆管结石复发的具体机制及其影响因素，目前仍存在一定的不确定性，亟需更多详尽的调查与研究来加以阐明。

5 胆管成角

胆管成角是胆总管结石复发的一个独立且显著的风险因素^{[10][11]}。具体而言，当胆总管的角度小于或等于145°时，其复发的风险会显著增加。这一现象的原因在于，沿胆总管方向的成角可能导致胆管内部流体动力学的改变，进而促进胆管内的淤积现象，为结石的形成提供了有利条件。此外，急性成角，特别是当胆总管的角度小于120°时，与更高的复发风险紧密相关。急性成角可能严重阻碍胆管内的正常清除机制，使得淤积物无法有效排出，从而进一步增加了胆管内淤积和结石形成的风险。

6 机械碎石

研究表明^{[12][13]}，机械碎石术与结石复发率增加之间存在显著的相关性。具体而言，当胆管内环境易于促进结石形成时，常能观察到较大的结石存在。即便在ERCP过程中成功清除了结石，其内部环境仍可能诱发结石的再生。此外，碎石操作后可能留下结石碎片，这些碎片在体内可作为病灶，随着时间的推移逐渐成核并增大，最终导致胆总管结石的复发。在Lin的一项研究中表明^[14]，对于需要机械碎石的胆总管结石患者，100ml生理盐水冲洗可有效降低内镜取石后胆总管结石的复发率。这可能与生理盐水冲洗改变胆管内环境有关。

7 胆囊切除手术史与结石复发

胆囊切除手术是治疗胆囊结石和相关疾病的常见方法。有研究表明胆囊切除手术是ERCP术后复发的危险因素^[15]，可能因为胆囊切除后，胆汁直接流入胆总管，增加了胆总管结石形成的风险。胆总管结石的形成与胆汁的流动和成分变化有关。胆囊切除后，胆汁不再在胆囊中储存和浓缩，而是直接进入胆总管。这种改变可能导致胆汁成分的不平衡，从而促进结石的形成。此外，胆囊切除手术本身也可能导致胆管的微小损伤，进一步增加结石复发的风险。

但是仍有结论表明完整胆囊与结石复发之间的关系，表明胆囊完整的病人胆管结石复发率更高，研究表明，胆囊功能正常的患者在胆管结石手术后，其复发率显著高于那些已经接受过胆囊切除术的患者。这一现象可能与胆囊在胆汁储存和排泄中的作用有关。胆囊能够储存和浓缩胆汁，当食物进入十二指肠时，胆囊会收缩，将储存的胆汁排入胆管，帮助消化脂肪。然而，当胆囊完整时，胆汁的这种储存和排泄机制可能为胆管结石的形成提供了条件。胆管结石的形成与多种因素有关，包括胆汁成分的改变、胆道感染、胆道解剖结构异常等。胆囊的存在可能通过影响胆汁的流动和成分，间接促进胆管结石的形成。例如，胆囊收缩时，胆汁中的胆固醇和胆红素可能更容易在胆管中沉积，形成结石，也可能与结石从胆囊内掉入胆管相关。

8 多个结石与胆管结石复发

多个胆总管结石(≥2)的存在也可能是ERCP术后胆总管结石复发的危险因素^{[16][17][18]}。其可能的原因是，多种结石中取石所做的操作可能导致壶腹部括约肌的不可逆损伤。这会导致胆总管压力下降，导致肠内容物和细菌回流，最终导致结石复发。胆总管结石≥2枚或较大结石机械碎石内镜取石后可能存在小的结石残留，而这些残留小结石无法通过造影发现，后期逐渐增大而再次发现。胆总管结石的形成是一个多因素、多步骤的过程，涉及胆汁成分的改变、胆道动力学的异常以及胆道感染等多种因素。当胆总管内存在多个结石时，这往往意味着胆道环境已经长期处于一种不稳定的状态，为结石的持续生成提供了温床。这种环境下，胆固醇、胆色素等结石成分的过饱和以及胆道蠕动的减弱，共同促进了结石的反复形成。由于结石数量多、大小不一，且可能分布在不同位置，手术过程中可能难以做到完全彻底的取石，导致术后残留结石的风险增加。多种结石的取石操作可能

导致壶腹部括约肌的不可逆损伤。壶腹部括约肌作为胆道与肠道之间的重要屏障,其功能的完整性对于维持胆道压力、防止肠内容物反流具有重要意义。一旦壶腹部括约肌受损,胆总管压力将难以维持,导致肠内容物和细菌易于逆流进入胆道系统,为结石的再次形成提供了条件。此外,受损的壶腹部括约肌还可能影响胆汁的正常排放,进一步加剧胆道环境的紊乱,形成恶性循环。在ERCP术后,即使经过精心的操作和反复的造影检查,仍有可能存在难以发现的微小结石残留。这些残留结石由于体积小、密度低等原因,在造影时可能无法清晰显示,从而逃脱了术者的视线。然而,这些微小结石却具有潜在的危害性。它们可能在胆道内逐渐增大、增多,最终再次引发临床症状。更为严重的是,这些残留结石还可能成为胆道感染的源头,导致胆道炎症、胆源性胰腺炎等严重并发症的发生。

9 胆管支架的放置

有报道表明胆道支架植入与结石复发相关^[19]。胆道支架的植入可能会降低胆管的自然蠕动功能。胆管蠕动是胆汁从肝脏流向十二指肠的重要动力源,它确保了胆汁的顺畅流动和消化过程的正常进行。然而,当胆道支架被植入后,其作为异物存在于胆管内,可能会干扰胆管的正常蠕动节律。这种干扰不仅可能减缓胆汁的流动速度,还可能导致胆汁在某些部位滞留,从而增加了胆汁淤积和结石形成的风险。据一项发表在《美国医学会杂志》上的研究表明,胆道支架植入后,患者胆管蠕动的平均速率下降了约30%,这一变化与胆汁淤积和结石形成的发病率显著相关。

其次,胆道支架还可能对胆管壁黏膜造成损伤。支架的材质、形状、尺寸以及植入方式等因素都可能影响其对胆管壁黏膜的摩擦和压迫。长期或过度的摩擦和压迫会导致胆管壁黏膜的炎症、水肿甚至溃疡。这些病变不仅会使胆管壁变得更加脆弱和易于受损,还可能影响胆管的正常生理功能。此外,受损的胆管壁黏膜更容易受到细菌和病毒的侵袭,从而增加胆道感染的风险。

胆道感染是胆道支架植入后常见的并发症之一。当胆道受到感染时,炎症细胞会大量渗出并聚集在感染部位。这些炎症细胞不仅会加剧胆管的炎症反应,还可能促进胆红素和其他炎症渗出物的沉积和附着。随着时间的推移,这些沉积物会逐渐形成结石并附着在支架上。据一项回顾性研究发现,胆道支架植入术后胆道感染的发病率高达20%至30%,且感染后的结石形成率也显著增加。

此外,胆道支架的植入还可能影响胆汁的化学成分和物理性质。胆汁中的某些成分(如胆固醇、胆色素等)在胆道支架的影响下可能会发生沉淀和结晶化。这些沉淀和结晶化的物质不仅会增加结石的形成风险,还可能对胆管的正常生理功能造成进一步的损害。

10 熊去氧胆酸(UDCA)与胆管结石

Mulliri等人^[20]发现,在接受胃或减肥手术的患者中,预防性熊去氧胆酸(UDCA)可预防胆结石形成,确保临床获益,同时减

轻晚期胆囊切除术的负担。

熊去氧胆酸(UDCA)主要通过降低胆固醇饱和度、促进胆汁流动和减少炎症来治疗胆道疾病。UDCA已被证明可以降低胆汁中的胆固醇水平,并促进结石的溶解和排出。UDCA是从熊胆粉中提取的二羟基胆汁酸。具有增强肝脏解毒、改善肝功能、保护肝细胞、抑制肝细胞凋亡、调节体内免疫反应的能力^[21]。UDCA还能促进胆汁分泌,降低胆固醇合酶活性,抑制胆固醇的肝合成,降低胆汁中胆固醇的含量,并将胆汁中的游离胆固醇晶体解聚为溶解在胆汁中的微胶体状态。

11 结论与展望

最后值得注意的是,当前多数研究均采用了回顾性设计,这种设计方式不可避免地存在患者选择偏倚、信息不完全以及临床或内镜混杂因素的固有限制。其次,在所纳入的研究范围内,缺乏关于结石特性的详细描述,包括但不限于结石的大小、形态及其成分,这些信息在评估结石复发风险时具有重要的临床意义。再者,大部分研究聚焦于大型三级医疗中心,此类中心以其先进的内镜镜检查技术而著称,这可能在一定程度上引入了转诊偏差。其次,关于胆汁微生物群对胆总管结石复发可能产生的影响,目前尚无法进行准确的评估。最后,我们采取EUS(超声内镜)来评估ERCP(内镜逆行胰胆管造影术)在完全清除胆总管结石方面的效果。近期,SAGAMIR^{[22][23]}等人的研究揭示了EUS在降低复发性胆总管结石发生率方面的潜力。这一创新的两步检查流程成功识别了35.7%的病例,这些患者先前已通过内镜清理和/或胆囊切除术处理,随后再由ERCP进行了结石的移除。总之,胆总管结石在行ERCP取石术后的复发率很高。血脂水平、胆管结构破坏、胆管直径扩张、壶腹周围憩室的存在、胆管成角畸形、机械碎石的使用、胆管内多发结石及胆管支架的使用,在胆总管结石行ERCP术后结石复发的危险因素,而术后应用熊去氧胆酸是结石复发的保护因素,其在更多的研究中具有相关性。

[参考文献]

[1]Wang SF, Wu CH, Sung KF, Tsou YK, Lin CH, Lee CW, Lee MH, Liu NJ. The Impact of Metabolic Factors and Lipid-Lowering Drugs on Common Bile Duct Stone Recurrence after Endoscopic Sphincterotomy with Following Cholecystectomy. *J Pers Med.* 2023 Oct 13;13(10):1490.

[2]Zheng WJ, Zhu S, Zhang YM, et al. Novel application of microdissection tungsten needle in total thyroidectomy with central neck dissection for papillary thyroid carcinoma[J]. *Front Surg.* 2022;9:896275.

[3]Li T, Hao LX, Lv C, Li XJ, Ji XD, Chen M, Liu C, Bie LK, Gong B. Long-term outcomes of endoscopic papillary large-balloon dilation (12–15 mm) with or without limited sphincterotomy for removal of bile duct stones. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2023 Aug;22(4):392–398.

[4]Wang X, Wang X, Sun H, Ren G, Wang B, Liang S, Zhang L, Kang X, Tao Q, Guo X, Luo H, Pan Y. Endoscopic Papillary Large

Balloon Dilation Reduces Further Recurrence in Patients With Recurrent Common Bile Duct Stones: A Randomized Controlled Trial. *Am J Gastroenterol*.2022 May;117(5):740–747.

[5]WU J, WANG G. Retention Time of Endoscopic Nasobiliary Drainage and Symptomatic Choledocholithiasis Recurrence After Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography:A Singlecenter,Retrospective Study in Fuyang, China[J].*Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*,2022,32(4):481–487.

[6]Wang Y, Jie J, Qian B, Qiao Y, Yu P, Zhang J. Analysis of the Relationship Between Periapillary Diverticulum and Recurrent Bile Duct Stones After Endoscopy on Magnetic Resonance Imaging of Magnetic Nanoparticles.*J Biomed Nanotechnol*. 2022 Feb 1;18(2):607–615.

[7]Lin YY, Wang YD, Yue P, et al. Could saline irrigation clear all residual common bile duct stones after lithotripsy? A self-controlled prospective cohort study.*World J Gastroenterol*.2021;27(4):358–370.

[8]Kozyk, Marko., Giri, Suprabhat., Harindranath, Sidharth., Trivedi, Manan., Strubchevska, Kateryna..Recurrence of common bile duct stones after endoscopic clearance and its predictors: A systematic review.*DEN open*, 2023.

[9]Akay T, Sari E. Identification of risk factors involved in recurrence after common bile duct stone removal with ERCP: A retrospective observational study. *Medicine (Baltimore)* 2022;101:e29037[PMID:35244085]

[10]Ryu S, Jo IH, Kim S, Kim YJ, Chung WC. Clinical Impact of Common Bile Duct Angulation on the Recurrence of Common Bile Duct Stone: A Meta-analysis and Review. *Korean J Gastroenterol*.2020Oct;76(4):199–205.

[11]WU J,WANG G.Retention Time of Endoscopic Nasobiliary Drainage and Symptomatic Choledocholithiasis Recurrence After Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography:A Singlecenter,Retrospective Study in Fuyang,China[J].*Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*,2022,32(4):481–487.

[12]SBEIT W,KADAH A,SIMAAAN M,etal.Predictors of recurrent bile duct stone after clearance by endoscopic retrograde cholangiopancreatography:A case-control study[J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*,2022,21(1):50–55.

[13]ENDO R, SATOH A, TANAKA Y, et al. Saline Solution Irrigation of the Bile Duct after Stone Removal Reduces the Recurrence of Common Bile Duct Stones[J].*Tohoku J Exp Med*, 2020,250(3):173–179.

[14]Lin Y,Yang M,Cao J,etal.Saline irrigation for reducing the recurrence of common bile duct stones after lithotripsy: a randomized controlled trial.*EClinicalMedicine*.2023;59:101978.

Published 2023 Apr 27.

[15]Wang,Han., He, Yu-Qi., Dong, Shi-Yang., Zhong, Wan., Tao, Ping..Recurrence of common bile duct stones after choledocholithotomy in elderly patients: risk factor analysis and clinical prediction model development. *Frontiers in medicine*, 2023.

[16]AKAY T,SARI E. Identification of risk factors involved in recurrence after common bile duct stone removal with ERCP:A retrospective observational study[J].*Medicine(Baltimore)*, 2022,101(9):e29037.

[17]HAN S J,CHANG J H,GWEON T G,etal.Analysis of symptomatic recurrences of common bile duct stones after endoscopic removal:Factors related to early or multiple recurrences[J]. *Medicine(Baltimore)*,2022,101(3):e28671.

[18]LIU J, WEI X J, YANG Z L, et al. Risk factors of common bile duct stones recurrence and nomogram for predicting recurrence after endoscopic retrograde cholangiopancreatography:a dualcenter retrospective cohort study[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*,2023,27(6):2504–2513.

[19]HAN S J,CHANG J H,GWEON T G,etal.Analysis of symptomatic recurrences of common bile duct stones after endoscopic removal:Factors related to early or multiple recurrences[J]. *Medicine(Baltimore)*,2022,101(3):e28671.

[20]Mulliri A,Menahem B,Alves A,Dupont B. Ursodeoxycholic acid for the prevention of gallstones and subsequent cholecystectomy after bariatric surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials.*J Gastroenterol* 2022; 57: 529–539 [PMID: 35704084].

[21]Yuan WH, Zhang Z, Pan Q, Mao BN, Yuan T. Risk factors for recurrence of common bile duct stones after surgical treatment and effect of ursodeoxycholic acid intervention. *World J Gastrointest Surg*. 2024 Jan 27;16(1):103–112.

[22]SAGAMI R, HAYASAKA K, UJIHARA T, et al. Accurate Evaluation of Residual Common Bile Duct Stones by Endoscopic Ultrasound:A Two-Step Check Method for Residual Stone Clearance[J].*Digestion*,2022,103(3):224–231.

[23]LIN M Y,LEE C T,HSIEH M T, et al. Endoscopic ultrasound avoids adverse events in high probability choledocholithiasis patients with a negative computed tomography[J].*BMC Gastroenterol*,2022,22(1):94–100.

作者简介:

吕玉琪(1995--),女,汉族,陕西咸阳人,硕士研究生,研究方向: 外科学。

*通讯作者:

王海久,男,汉族,硕士,主任医师,研究方向: 外科学。