

从胆囊功能认识切胆和保胆取石手术

蒋兆彦, 韩天权, 张圣道

(上海交通大学医学院附属瑞金医院外科 上海消化外科研究所, 上海 200025)

关键词: 胆囊功能; 胆囊结石; 保胆取石; 胆囊切除

中图分类号: R657.4 文献标识码: A 文章编号: 1007-9610(2011)04-0348-04

1882年, Carl Langebuch 实施第 1 例择期胆囊切除术, 他的观点是“胆囊切除术适合于在病人和医师的忍耐程度都达到极限时”^[1]。显然, 从目前认识的手术时机和指征而言, 手术时间太迟。

胆囊结石病(简称胆石病)是国内外的常见病。最近, 上海交通大学医学院附属瑞金医院采用 B 超诊断方法对 6 844 名上海市区 20~79 岁常住居民的调查发现, 已接受胆囊切除占 2.49%, 尚未手术者胆石病的检出率为 9.06%, 合计为 11.55%, 远高于上世纪八九十年代的患病率(5.6%~5.7%)^[2]。上世纪后期在国内外曾开展体外震波碎石、口服熊去氧胆酸溶石及灌注溶石治疗胆石病, 均因疗效有限及高复发率而最终弃用。当前治疗胆石病的有效治疗方法仍是 100 多年前建立的胆囊切除术。腹腔镜胆囊切除术因创伤小的优点而得到推广, 成为现今最常用的方法。然而, 腹腔镜胆囊切除术仍存在一定的手术并发症发生率(3.1%)和死亡率(0.3%~0.5%)^[3]。近年, 国内有学者提出保胆取石手术治疗胆石病^[4-5]。其无需解剖胆囊三角, 避免了胆道损伤并发症, 保留胆囊功能, 是胆石病治疗的又一种方式, 由此产生了保胆取石和切胆的争议。以下仅从胆囊功能来分析和评价该问题。

胆囊具有维持胆汁酸肝胆肠循环的作用

胆囊参与维持胆汁酸肝胆肠循环。肝脏合成、分泌胆汁酸, 消化间期储存于胆囊, 餐后胆囊收缩排入小肠。95%胆汁酸于末端回肠摄入, 经门静脉进入肝脏, 完成胆汁酸的肝胆肠循环。人体胆汁酸每天循环 6~10 次。回肠末端少量未吸收的胆汁酸从粪便排出, 该部分由肝脏合成弥补^[6], 以保持胆汁酸池的稳定。胆汁酸的肝胆肠循环还具有将肠道信号传入肝脏、调节胆汁酸合成的作用^[7]。正常胆囊的

舒张与收缩功能对胆汁酸循环起一定作用。

胆囊的舒张收缩功能

大部分胆石为胆固醇类结石, 作为基础发病条件的胆汁胆固醇过饱和, 与肝脏胆小管侧膜 ATP 结合盒(ATP binding cassette, ABC)G5/G8(胆固醇转运蛋白)表达增加密切相关^[8-9]。胆囊运动(舒张与收缩功能)紊乱, 使胆固醇过饱和、胆汁不能排出, 造成了胆固醇结晶形成及胆石生长的环境, 成为促进胆石病发生的因素。1995 年, 我院改良 Everson 等^[10]和 Dodds 等^[11]B 超检查胆囊功能的方法, 方便临床应用。先测出空腹胆囊最大长径(L)、宽径(W)和前后径(H), 用椭圆体积(V)公式($V = \pi/6 \times L \times H \times W$)计算近似空腹胆囊容积(fasting volume, FV); 脂肪餐(常用 2 个油煎鸡蛋或 250 mL 牛奶)后间隔 30 min 测量 3 个胆囊残余容积(residual volume, RV), 取最小值为 RV 90 min; 胆囊排空指数(ejection fraction, EF)计算公式: $EF = (FV - RV_{90\text{min}}) / FV \times 100\%$ 。采用该方法检测上海某单位职工胆石病病人与正常人的胆囊收缩功能。按胆囊 EF 70%界值划分, 胆囊收缩功能良好组(EF ≥ 70%)的 FV、RV 和 EF 都接近正常组, 胆囊收缩功能差组的 FV 与正常组、胆囊收缩功能良好组相似, 分别为(26.6±2.9)mL、(23.3±0.5)mL、(25.2±1.4)mL; 但 RV 升高, 分别为(14.2±1.9)mL、(4.47±0.19)mL、(4.13±0.3)mL($P < 0.05$) (见图 1A); EF 降低, 分别为(47.2±3.7)%、(80.2±0.7)%、(83.4±0.9)%($P < 0.05$) (见图 1B)。以上表明收缩功能差的胆囊在脂肪餐后无法完全收缩排空胆汁。研究不包括胆囊充满结石或颈部结石嵌顿导致胆囊积液的胆石病人, 这些病人的胆囊基本不具备收缩功能, 肝脏分泌胆汁无法进入胆囊, 餐后胆囊也无法排空, 相当于胆囊自行切除病变。

胆囊舒张收缩功能减弱的相关因素有: ①胆

基金项目: 国家自然科学基金(30700310, 81070367)

通讯作者: 韩天权, E-mail: digurgj@yahoo.com.cn

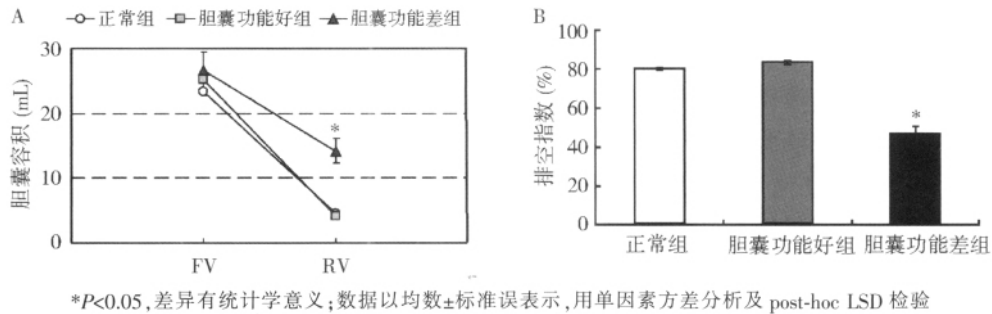


图 1 胆石病人胆囊收缩功能检查

固醇沉淀在胆囊平滑肌，影响胆囊收缩素 (cholecystokinin, CCK) 受体的信号传导；②胆囊 CCK 受体数减少，对 CCK 反应减弱；③胆囊炎症和纤维组织增生。胆囊一旦发生收缩功能减退，单纯取石无法改善功能，胆固醇沉积及形成胆石的病变将继续，最终导致胆石病复发。1995 年，胆石病危险人群预测研究显示胆囊 EF 是发生胆石病的重要指标，男性危险度为 2.00 (95%CI 1.39~2.85, P=0.0002)，女性为 2.07 (95%CI 1.36~3.15, P=0.0007)^[12]。

胆囊舒张是胆汁进入胆囊浓缩、进食期间调节胆囊胆汁排出的基础。近期对腹腔镜胆囊切除术胆石病人的胆囊功能研究表明，胆囊收缩功能差的胆石病人，其舒张功能同样较差，胆囊几乎丧失胆汁排空和再充盈的功能(见图 2)。按胆囊 EF 30%和 60%将胆石病人分为：EF<30%组(无收缩功能)12 例，EF 30%~60%组(收缩功能减弱)24 例，EF>60%组(收缩功能较好)9 例。胆囊无收缩功能组的 FV[(52.2±10.2) mL]大于收缩功能减弱组[(30.4±2.2) mL]和收缩功能较好组[(35.0±4.3) mL]。无收缩功能组餐后 RV 90 min 显著高于其他两组病人，分别为(44.0±9.3) mL、(15.6±1.0) mL、(11.2±1.0) mL(P<0.01)。餐后 90~180 min，胆囊渐舒张。无收缩功能组的 RV 180 min[(39.8±8.0) mL]，低于 RV 90 min，表明胆囊无舒张，而收缩功能减弱组和收缩功能较好组的 RV 180 min[(20.2±1.7) mL和(20.8±2.6) mL]分别是其自身 RV 90 min 的 1.3 倍和 1.8 倍。

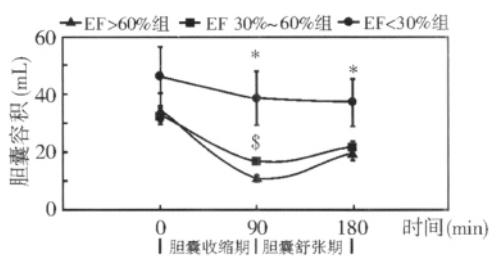


图 2 腹腔镜胆囊切除术的胆石病人胆囊收缩和舒张功能的比较

餐后胆囊再充盈受纤维细胞生长因子 19 及 G 蛋白偶联胆汁酸受体的调节，其在胆石病发生中的作用尚待研究^[13-14]。

胆囊对胆汁成分的摄取作用

胆囊组织由黏膜、黏膜下层、肌层和浆膜层组成。正常胆囊黏膜摄取胆汁水分、胆固醇和胆汁酸等成分。肝脏每天分泌 800~1 000 mL 胆汁，正常胆囊容积仅 20~30 mL，因而胆囊浓缩功能极其重要。胆囊黏膜摄取水分由水通道蛋白(aquaporin, Aqp)完成。小鼠胆石模型显示，成石胆囊浓缩功能减退与 Aqp1 和 Aqp8 蛋白表达降低相关^[15]。正常胆囊有吸收胆汁胆固醇的能力^[16-17]，胆石病人的吸收功能降低^[18]。可见胆囊黏膜吸收胆汁胆固醇在一定程度上调节胆汁胆固醇饱和度。笔者研究发现，胆固醇摄取相关蛋白在胆囊表达，如尼曼匹克 C1 样 1 蛋白(Niemann Pick C1 like 1, NPC1L1)、ABCG5/G8 蛋白，而胆石病人的表达出现异常。

胆石病人胆囊黏膜常伴胆固醇沉积^[19]。胆囊黏膜细胞摄取和酯化胆固醇增加，转运排出能力降低，使胆固醇酯沉积于胆囊黏膜下，被巨噬细胞吞噬积聚。胆固醇沉积常表现为弥漫性或息肉样。胆囊胆固醇沉积的病理机制尚未明确，可能与黏膜胆固醇摄取蛋白 NPC1L1 表达增加及乙酰胆固醇乙酰转移酶活性增加有关。胆固醇沉积与胆石病是否相关尚不清楚。部分胆囊息肉样胆固醇沉积(胆固醇结晶息肉)可能是一些早期结石。保胆取石后，胆囊黏膜病变依旧存在，是否增加胆石复发的概率尚待研究。总之，保胆取石治疗的成功依赖于对胆囊黏膜病变系列现象的认识及对胆石发病机制的不断深入研究。

保胆取石与切胆指征

根据胆囊功能分析可见，对于胆囊收缩功能与

吸收分泌功能都正常的胆石病人,单纯取石手术在保留胆汁酸肝胆肠循环的完整性、保留胆囊对胆汁成分的调节等方面具有积极意义,且由于胆囊收缩功能良好,胆石不易复发,可视为保胆手术对象。另一方面,若胆囊收缩功能不正常、胆囊完全萎缩,呈现胆囊腺肌症等病变以及颈部结石嵌顿、胆囊积液等并发症,则完全失去保留胆囊的价值,为保胆不宜。对于胆囊黏膜胆固醇沉积是否增加胆石复发危险,在研究明确之前,其保胆取石需谨慎。目前对保胆手术尚存争议,未确定明确指征。因此,在认识胆囊功能及形成胆囊结石与息肉时胆囊病变的基础上,拟定保胆取石手术的指征是成功治疗、减少胆石复发的科学前提。对胆石病治疗是否保留胆囊主要根据 B 超胆囊功能检查结果以及临床表现与病史。B 超检查胆囊收缩舒张功能在临床开展较少,但临床意义重大,故应视为重点。胆囊黏膜的摄取功能目前难以检测,主要根据 B 超检测黏膜下脂质沉积以及术中肉眼观察评判。

保胆取石的建议指征:①胆囊结石,以单发结石的取石效果好;②胆囊 FV 在 15~25 mL;③胆囊 RV 在 5 mL 左右, < 7 mL;④胆囊 EF 70%~80%,以 >75% 为佳;⑤胆囊壁厚 ≤ 2 mm;⑥无胆囊息肉样病变;⑦胆石病无症状,无并发症。

胆囊切除的建议指征:①胆囊充满结石;②胆囊积液;③胆囊结石合并息肉;④胆囊 FV > 40 mL;⑤胆囊 RV > 15 mL;⑥胆囊 EF < 50 mL;⑦胆囊壁厚 ≥ 5 mm;⑧胆囊萎缩;⑨胆石病症状反复发作,并发继发性胆总管结石、胆源性胰腺炎以及其他胆石病严重并发症。

上述指征和反指征是根据胆囊功能及胆石病自然病程。胆囊功能检测数据间有一段距离,有待临床检验修改。建议的指征应当经过临床实践反复多次考察检验并修正,保胆取石手术的可行性最终有待多中心、大样本临床研究提供循证医学的证据,5~10 年长期随访胆石病复发率为重要的评判标准。

保胆取石后复发的预防

胆石病发生的首要因素是肝脏分泌胆汁胆固醇增加和胆固醇过饱和,胆囊取石并未有效改变胆汁胆固醇饱和度,胆石病复发依旧是病人和医师共同关心的关键问题。取石术后配合一定的药物治疗来预防胆石病复发是重要措施。熊去氧胆酸增加胆

汁酸的疏水性、降低胆固醇饱和指数。抑制胆固醇合成的药物如他汀类^[20],以及抑制肠道胆固醇摄取的药物如 ezetimibe^[21],经报道在一定程度上有防治胆石病的作用。控制胆石病危险因素(肥胖、饮食等),对预防胆石病同样有重要意义。

当前国内保胆取石治疗的热情值得科学评价,虽然在国际胆道外科领域尚未见报道。保胆取石后的关键问题是防止复发,需要结合胆石病人群发病率的流行病学、胆石病预防及其发病机制,从临床与基础两方面研究。

[参考文献]

- [1] Langenbuch C. Ein fall von exstirpation der gallenblase wegen chronischer cholelithiasis[J]. Berlin Klin Wochenschr, 1882, 48: 725-727.
- [2] 韩天权, 张圣道. 胆石病流行病学研究的现状和发展[J]. 胃肠病学, 2003, 8(3): 166-168.
- [3] Ingraham AM, Cohen ME, Ko CY, et al. A current profile and assessment of north American cholecystectomy: results from the American college of surgeons national surgical quality improvement program[J]. J Am Coll Surg, 2010, 211(2): 176-186.
- [4] 张宝善, 刘京山. 内镜微创保胆取石 1520 例临床分析[J]. 中华普外科手术学杂志, 2009, 3(1): 39-41.
- [5] 张宝善. 腹腔镜微创保胆取石的新思维新概念[J]. 肝胆胰外科杂志, 2009, 21(5): 337-343.
- [6] Chiang JY. Bile acids: regulation of synthesis [J]. J Lipid Res, 2009, 50(10): 1955-1966.
- [7] Angelin B. Telling the liver (not) to make bile acids: a new voice from the gut? [J]. Cell Metab, 2005, 2(4): 209-210.
- [8] Jiang ZY, Parini P, Eggertsen G, et al. Increased expression of LXR alpha, ABCG5, ABCG8, and SR-B1 in the liver from normolipidemic, nonobese Chinese gallstone patients[J]. J Lipid Res, 2008, 49(2): 464-472.
- [9] Wittenburg H, Lyons MA, Li R, et al. FXR and ABCG5/ABCG8 as determinants of cholesterol gallstone formation from quantitative trait locus mapping in mice[J]. Gastroenterology, 2003, 125(3): 868-881.
- [10] Everson GT, Braverman DZ, Johnson ML, et al. A critical evaluation of real-time ultrasonography for the study of gallbladder volume and contraction[J]. Gastroenterology, 1980, 79(1): 40-46.
- [11] Dodds WJ, Groh WJ, Darweesh RM, et al. Sonographic measurement of gallbladder volume[J]. Am J Roentgenol, 1985, 145(5): 1009-1011.

[12] 韩天权,张圣道,陈胜,等.用 Logistic 回归模型预测胆固醇结石易患人群[J].中华消化杂志,1995,15(6):313-316.

[13] Choi M, Moschetta A, Bookout AL, et al. Identification of a hormonal basis for gallbladder filling[J]. Nat Med,2006,12(11):1253-1255.

[14] Li T, Holmstrom SR, Kir S, et al. The G protein-coupled bile acid receptor, TGR5, stimulates gallbladder filling[J]. Mol Endocrinol,2011,25(6):1066-1071.

[15] van Erpecum KJ, Wang DQ, Moschetta A, et al. Gallbladder histopathology during murine gallstone formation: relation to motility and concentrating function[J]. J Lipid Res,2006,47(1):32-41.

[16] Jacyna MR, Ross PE, Bakar MA, et al. Characteristics of cholesterol absorption by human gall bladder: relevance to cholesterosis[J]. J Clin Pathol,1987,40(5):524-529.

[17] Ross PE, Butt AN, Gallacher C. Cholesterol absorption

by the gall bladder[J]. J Clin Pathol,1990,43(7):572-575.

[18] Corradini SG, Elisei W, Giovannelli L, et al. Impaired human gallbladder lipid absorption in cholesterol gallstone disease and its effect on cholesterol solubility in bile[J]. Gastroenterology,2000,118(5):912-920.

[19] Womack NA, Haffner H. Cholesterosis: its significance in the badly damaged gallbladder[J]. Ann Surg,1944,119(3):391-401.

[20] Tsai CJ, Leitzmann MF, Willett WC, et al. Statin use and the risk of cholecystectomy in women[J]. Gastroenterology,2009,136(5):1593-1600.

[21] Wang HH, Portincasa P, Mendez-Sanchez N, et al. Effect of ezetimibe on the prevention and dissolution of cholesterol gallstones[J]. Gastroenterology,2008,134(7):2101-2110.

(收稿日期:2011-05-30)

(本文编辑:许华芳)

· 简讯 ·

2011 年国家继续医学教育项目
上海交通大学医学院附属瑞金医院
第八期《胆胰疾病内镜诊治新进展》学习班通知

经国家卫生部继续教育委员会批准,上海交通大学医学院附属瑞金医院 2011 年国家继续医学教育项目——《胆胰疾病内镜诊治新进展》第八期学习班,定于 2011 年 8 月 22~27 日举办。届时将邀请张圣道、郑民华、吴卫泽、龚彪及其他国内知名专家教授授课,系统介绍内镜技术在胆胰疾病的诊断与治疗上的应用和新进展。

参加者经考试合格可取得国家级 Ⅰ 类学分 10 分。
本学习班的项目编号 2011-04-01-042。

现将有关事项通知如下:

学习班举办时间 2011 年 8 月 22~27 日。

地址:上海交通大学医学院附属瑞金医院(瑞金二路

197 号)9 号楼 13 楼会议室。

学员对象:中级职称及以上的消化内外科医务人员。

学杂费:800 元/人,报到时交款。住宿及交通费自理,会务组可统一安排。

有意参加本学习班者,请将回执表填妥并于 8 月 10 日前寄至:上海瑞金二路 197 号瑞金医院继教办 丁连才收。邮编:200025,电话:021-64370045 转 662955 或 662958。我们将于 8 月 10 日后陆续发出报到通知。

上海交通大学医学院附属瑞金医院 外科,继教办

2011 年 5 月

2011 年第八期《胆胰疾病内镜诊治新进展》国家级学习班
学员申请表(回执)

工作单位和科室 _____ 邮编 _____
单位地址 _____ 电话 _____

姓名	性别	年龄	职称	职务	学历	住宿否	备注

备注: 1. 请将本通知转给需要的同志(复印有效)。
2. 对于未寄回执者,不能保证其学习和住宿名额。