

胆囊结石形成机制及诊疗现状研究

周洋, 卓臣义, 唐乾利

(右江民族医学院/广西肝胆疾病临床研究中心, 广西 百色 533000)

摘要: 胆囊结石是常见、多发的疾病,严重影响人们的健康和生活。其成因繁杂,涉及多种因素、多个环节,一直是临床研究的热点和难点。近年来国内外学者分别从代谢组学、蛋白组学、基因组学等多角度、多方面对胆囊结石成因及其形成机制进行探讨,因此,总结目前胆囊结石的形成机制方面的研究,提出相关防治措施具有重要的临床价值。该文从胆囊结石形成的诱发因素、临床手术治疗研究进展进行汇总分析,以期探究胆囊结石的形成机制及临床防治提供一定思路与借鉴。

关键词: 胆囊结石;形成机制;诱发因素;手术治疗

中图分类号: R575.621

文献标识码: A

文章编号: 1001-5817(2019)02-0203-04

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2019.02.023

胆囊结石是常见、多发的胆道系统疾病,形成机制不甚清楚,诊断相对容易,手术切除胆囊有一定副作用及并发症,微创保胆取石术已成大势所趋;而中西医结合防治方法亦取得了满意效果。本文拟从胆囊结石的发病机制及诊疗现状综述如下。

1 胆囊结石形成的基础研究

1.1 胆汁中胆固醇-胆汁酸平衡紊乱 胆汁中胆固醇/胆汁酸平衡紊乱致使胆固醇病理性过饱和是胆固醇结石形成的先决条件,其中胆固醇/胆汁酸代谢异常和(或)肝细胞胆固醇析出沉积与胆固醇结石的形成密切相关^[1-2];另一方面,肝脏相关酶作用紊乱、自身代谢功能缺陷,由此产生的致石性胆汁也是形成胆囊结石的主要致病因素,上述原因致使胆色素结石或者胆固醇结石形成^[3]。肝脏是胆汁生成的源头,也是胆固醇合成及转化的重要器官,因此,胆囊结石病灶虽在胆,源头在肝,其引发原因主要有:①肝细胞分泌胆固醇过多;②肝细胞分泌进入胆汁的胆汁酸和磷脂的降低及游离胆固醇增多;③以上二者的联合作用。相关研究表明 ATP 结合 ABCG5 和 G8 位于胆总管,对胆固醇的分泌至关重要,两者配合参与胆固醇分泌,肝脏 ABCG5/ABCG8 高表达与过饱和胆汁的形成有关;该对基因在胆囊黏膜中高表达同样可促进病理性胆汁形成,ABCG5/ABCG8 的高表达,限制了胆囊上皮对胆固醇的代偿性吸收,最终维持胆汁的过饱和状态,胆囊保持这种环境容易使胆固醇结晶的产生,长期以往,最

终形成胆囊结石^[4-5]。

1.2 人体肠-肝轴结构破坏和(或)功能紊乱 人体肠/肝轴结构破坏和(或)功能紊乱是肝脏疾病发生的重要原因,胆汁酸——肠/肝轴主要代谢产物并对其起关键性作用^[6]。肝脏作为合成胆汁酸的唯一器官,合成途径包括经典途径和替代途径,分别由细胞色素 P450 酶-胆固醇 7 α -羟化酶(CYP7A1)介导和甾醇 27-羟化酶(CYP27A1)介导,其中,经典途径在肝细胞滑面内质网上进行,替代途径在线粒体上进行,两种途径的合成原料都是胆固醇,且均在肝实质细胞中合成^[7]。CYP7A1 作为催化肝脏中胆固醇分解为胆汁酸的限速酶,具有维持其代谢平衡的作用,影响 CYP7A1 表达的因素众多,如胆汁酸、羟固醇、激素水平、药物以及昼夜变化规律等,其中核受体的调节是关键^[8]。LRH-1 作为调节肝脏脂类的转录因子,位于 1 号染色体,属于 NR5 亚族,由于受体不明确开始被称为孤儿核受体,有典型的核受体结构,研究发现肝脏 LRH-1 基因在胆石症患者体内呈高表达状态,提示肝脏通过 LRH-1 调节转录来调控其下游基因,造成胆固醇在胆汁中的过饱和状态,为胆固醇结石生成创造合适环境^[9-10]。胆固醇代谢的终产物——胆汁酸,具有防止胆石形成作用,胆汁酸盐可使胆固醇游离分散,此时分散的胆固醇以可溶性微团形式存在于胆囊,此形式下的胆固醇具有抑制胆汁析出沉淀,且不易沉淀形成结石^[11]。

基金项目: 2018 年国家自然科学基金项目(81860851);2017 年广西科学研究与技术开发计划项目(重点研发计划)(桂科 AB17195071)

第一作者简介: 周洋(1990—),男,在读硕士研究生,研究方向:临床医学普外科疾病的基础与临床研究,E-mail:284743092@qq.com

通信作者简介: 唐乾利(1961—),男,二级教授、主任医师,医学博士,博士研究生导师,研究方向:临床医学普外科及中西医结合外科学,E-mail:htmgx@163.com

1.3 胆囊运动功能异常 胆囊周而复始的收缩与舒张驱动胆汁的肠肝循环,然胆囊的上述运动功能在结石形成过程中会出现异常,表现为空腹胆囊残余体积增加和对胆囊收缩素(CCK)反应的降低^[12]。胆囊收缩与舒张驱动异常致使胆汁长期淤积,促进胆固醇结晶析出,过量的结晶聚集成镜下可见的微结石,长时间滞留也可以使胆囊胆汁过度浓缩,胆汁浓度高易促进结晶形成。研究表明,胆囊运动功能异常见于结石形成早期,由于胆囊运动功能异常所形成的结石反过来又影响胆囊平滑肌收缩功能,二者互为因果,且伴随炎症产生刺激胆囊壁增厚,增厚程度随疾病的进展而加重^[13]。

1.4 机体代谢功能失衡 代谢综合征伴随多种疾病的发生、发展,同样与胆囊结石形成相关联,其中腰围增加、甘油三酯(TG)升高、高密度脂蛋白(HDL)降低均为胆囊结石发生的独立危险因素^[14]。消化系统多余脂肪常蓄积于肠道、胃、肝、胆、胰等器官的周围和内部,不仅会影响新陈代谢而且会对肝脏造成损害,引发肝功能异常,致使胆固醇交换率升高,导致胆囊内胆固醇含量增高而析出结晶,促进胆囊结石形成^[15]。过量的甘油三酯可以镶嵌在胆囊平滑肌细胞的细胞膜上,胆囊壁细胞的膜流动性降低,影响胆囊收缩功能,使胆汁在胆囊内长时间滞留,促进了胆固醇结晶从过饱和胆汁析出后结晶成核,从而使其聚合、增长成为肉眼可见结石的时间缩短^[16]。HDL作为转运蛋白,具有逆向转运胆固醇作用,可以防止肝外组织细胞上的游离胆固醇沉积,作用场所同样在肝细胞,当高密度脂蛋白与肝细胞上受体结合,并在质膜的脂酶水解作用下,可使胆固醇酯生成游离胆固醇,后者主要合成胆汁酸,降低生成胆囊结石的原料,阻止了结石的形成^[17]。

1.5 雌激素对胆囊结石的影响 流行病学研究显示:胆囊结石患者女性与男性比例约为3:1,表明雌激素对于胆囊结石的发生是一种危险因素。雌激素可增强合成胆固醇的限速酶HMG-CoA还原酶的活性,促进胆固醇的内源性合成;此外,雌性激素可影响CYP7A1介导的胆汁酸合成的经典途径,最终影响胆汁酸的合成,导致胆汁中胆固醇的含量升高^[18]。雌激素还可以影响肝脏中的脂质代谢,提高胆囊胆汁成石指数,促进胆囊结石的形成;同时雌性激素E2和孕激素P与平滑肌细胞上的受体结合,松弛平滑肌,使调控胆囊肌肉收缩的信号分子处于低表达状态,影响胆囊收缩运动,使胆囊收缩与舒张驱动胆汁迟缓,致使胆汁淤积、促进胆囊结石的形成^[19]。

2 胆囊结石的临床表现及治疗

2.1 胆囊结石的临床诊断及手术治疗 结石所在部位、大小以及胆囊管有无梗阻和胆囊有无炎症综合决

定胆囊结石的临床症状,依据临床症状及病史大多可做出诊断,影像学检查可帮助确诊。胆囊结石的诊断首选超声检查,其准确率达95%~98%,腹部CT及MRCP检查有助于排除肝内外胆管结石及肝胆管恶性肿瘤。其临床症状可表现为:胆绞痛、上腹隐痛、胆囊积液以及胆石症的并发症等^[20]。

2.2 胆囊结石临床治疗措施

2.2.1 胆囊结石手术治疗

2.2.1.1 腹腔镜胆囊切除术的适应证 针对胆囊结石,选择保守治疗往往只能对症处理,暂时缓解症状,治标不治本,切除胆囊是治疗该病的“金标准”。首例腹腔镜胆囊切除术(LC)于1987年实施,具有术后恢复快、损伤小、安全性高等优势,得到患者的普遍欢迎。微创技术的发展,不仅为临床治疗提供了便利,与传统开腹手术相比,还具有风险及术后并发症发生率低等优势,为患者术后快速康复创造条件。对结石数量较多、体积较大特别是>2 cm、合并胆囊息肉且直径≥1 cm、胆囊壁厚、收缩功能不良(应注意其收缩功能的判定应根据第6版《超声医学》确定的正确标准)、瓷性胆囊,研究表明:符合上述条件者与胆囊癌的发生发展有关,无论有无症状,均建议积极实施胆囊切除术^[21]。尤其是有过明显的胆绞痛症状、胆囊结石颈部嵌顿、胆囊白胆汁甚至胆囊积液、结石充满胆囊、胆囊壁明显增厚,以及伴有家族史、糖尿病病史的胆石症状反复发作,均应首选实施胆囊切除术,有胆囊外并发症者同期或适时处理相关并发症^[22]。对于具备了上述手术指征,即便是症状不很明显的胆囊结石,临床治疗中应考虑手术干预,以防止结石性胆囊炎的反复发作和胆囊癌的发生。

2.2.1.2 手术相关风险及保胆取石术的优势 相关研究结果证实:胆囊切除与胃、结直肠癌等消化道肿瘤的发生并无相关性联系^[23],对于具备了手术指征、即便是症状不很明显的胆囊结石,保留了病变胆囊,不仅易再次复发胆囊结石、胆囊炎而造成患者的再手术,增加经济负担和机体损伤,而且可能造成预后极差的胆囊癌的发生发展和延误治疗^[24]。部分胆囊切除患者不可避免出现一系列不良事件:①手术所致周围组织损伤,其中最严重的并发症是胆管损伤;②胆管动力障碍;③消化不良,其中腹泻最为常见;④反流性胃炎以及食管炎;⑤胆总管结石的发生率升高;⑥增加罹患肠道肿瘤风险等^[25]。郑学彪^[26]在临床研究发现胆囊结石患者通过采用微创保胆取石术具有手术效果好、手术时间短,术中出血少等优势;与此同时,兼有术后并发症显著降低,且可提高患者对手术的满意率,具有较高临床应用价值。微创保胆取石术已成大势所趋,为大多数肝胆外科医生掌握及广泛运用,并被越来越

多的病患者选择。

2.2.2 溶石、排石、体外振波碎石等疗法 溶石疗法：简言之口服胆酸制剂，该制剂可增加胆汁内胆汁酸浓度达到溶石目的，但即使结石完全溶解，结石复发率也超过50%^[27]。中药排石疗法的缺陷主要有两个，不能将结石完全、安全排出胆囊排到肠道，而且可能诱发医源性胆囊管梗阻、急性胆源性胰腺炎的危险较大^[28]。体外震波碎石方法虽然可用于泌尿系统结石，但是由于胆道系统与泌尿系统结石成分不同，一般功率的体外震波无法满足胆囊结石的碎石应用；再者，结石碎片可能造成医源性胆道梗阻和胰腺炎，故应慎重使用。上述方法在临床应用已经日渐减少。

3 现状与展望

胆石病是临床常见多发病，就世界范围来说，发病率为7%~10%，在东亚地区发病率可达2%~25%，我国总检出率为6.6%，主要分布于华东、华南及西南地区，且有逐年上升的趋势^[29]。流行病学的研究表明，胆囊结石是遗传、环境、饮食等多种因素综合作用的结果。多年来，国内学者从多方面对其进行机制及防治的探索，其发病机制尚未明确，影响胆囊结石形成因素众多，目前主要认为有以下几点：胆道感染、胆汁中胆固醇-胆汁酸平衡紊乱、人体肠-肝轴结构破坏和(或)功能紊乱、胆囊运动功能的异常、机体代谢功能失衡以及雌激素的影响。

中西医结合防治方法亦取得了满意效果，唐乾利等^[30]提出胆病从肝论治，在基础理论及临床应用方面做了系列研究，如通过中药制剂大黄灵仙方有效降低胆石术后复发率及残石率，并能有效预防结石的形成；再者，通过动物模型的构建，总结出大黄灵仙方有明显保护动物肝胆组织的作用，能维持胆汁中总胆汁酸的含量，减少“致石性胆汁”的生成，有效预防胆固醇结石的形成^[31]；大黄灵仙方改善肝细胞病理形态结构，使细胞从炎症损伤状态逐渐好转至生理功能水平，减少炎症因子的蛋白表达量，减轻肝细胞炎症损伤，促使肝细胞再生，加快肝功能恢复^[32-33]；胆结石的形成都经历“致石性胆汁”的生成、结晶析出、沉淀形成结石等不同阶段^[34]。

临床工作中根据症状及影像学检查明确胆囊结石诊断不难。腹腔镜手术切除胆囊治疗胆囊结石以其独有的优势和疗效，受到广大患者的普遍欢迎，成为目前首选治疗方案。其他非手术治疗如中药排石、药物溶石、震波碎石等因其并发症、疗程长、结石复发等限制临床应用，因此手术治疗仍处于不可替代的地位，至于单纯切胆囊还是保留胆囊，由临床医生根据患者胆囊功能及胆道系统状况具体分析，以选择最适宜的术式行个体化治疗。尽管目前胆囊结石有较多的治疗手

段，但因其病情容易反复，预防显得尤为重要，主要应根据自身存在的危险因素进行有效规避，合理饮食，改善生活习惯。西医以治疗为主，中医重在预防，中西医结合成为未来有效治疗胆囊结石的重要手段和目标，仍需各位临床医生和学者们的不懈努力。

参考文献：

- [1] Bourgooin S, Lamblin G, Rose P, et al. Response to Re: Minimally invasive management of gallstone ileus with cholecystoduodenal fistula[J]. ANZ J Surg, 2019, 89(3): 267-268.
- [2] 孙逊, 张静喆, 章学林, 等. LXR_s/FXR 介导的胆固醇/胆汁酸代谢链在疏肝利胆中药“从肝论治”胆固醇结石中的重要作用[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(3): 1178-1180.
- [3] 李孔才, 温海斌, 李德, 等. 熊去氧胆酸联合胆宁片对胆石症患者胆汁成分和成石趋势的影响[J]. 吉林医学, 2017, 38(11): 2060-2062.
- [4] 蒋兆彦, 胡海, 韩天权, 等. 胆固醇的肠肝循环: 肝脏和小肠在胆石形成中的作用[J]. 外科理论与实践, 2017, 22(3): 191-194.
- [5] Tada H, Nomura A, Yamagishi M, et al. First case of sitosterolemia caused by double heterozygous mutations in ABCG5 and ABCG8 genes[J]. J Clin Lipidol, 2018, 12(5): 1164-1168.
- [6] 皮宇, 高侃, 朱伟云. 机体胆汁酸肠-肝轴的研究进展[J]. 生理科学进展, 2017, 48(3): 161-166.
- [7] 闫凇, 梁超. 胆固醇 7 α -羟化酶的研究进展[J]. 临床医学进展, 2018, 8(1): 64-68.
- [8] 任明, 郭嵩, 杨士勇, 等. 胆结石小鼠肝脏核受体基因 LRH-1 及其调控基因 CYP7A1 的表达[J]. 中国现代普通外科进展, 2014, 17(10): 763-767.
- [9] 杨士勇, 韩天权, 时开网, 等. 胆结石病人肝脏核受体 LRH-1 及其调控基因表达的研究[J]. 中华肝胆外科杂志, 2009, 15(5): 325-328.
- [10] Jiang Z Y, Parini P, Eggertsen G, et al. Increased expression of LXR alpha, ABCG5, ABCG8, and SR-BI in the liver from normolipidemic, nonobese Chinese gallstone patients[J]. Journal of Lipid Research, 2008, 49(2): 464-472.
- [11] Moschetta A, Bookout AL, Mangelsdorf DJ. Prevention of cholesterol gallstone disease by FXR agonists in a mouse model[J]. Nature Medicine, 2004, 10(12): 1352-1358.
- [12] 陈永生, 吴硕东. 胆囊功能与胆囊胆固醇结石[J]. 中国现代普通外科进展, 2017, 20(2): 120-123.
- [13] Lavoie B, Nausch B, Zane EA, et al. Disruption of gallbladder smooth muscle function is an early feature in the development of cholesterol gallstone disease[J]. Neurogastroenterology & Motility, 2012, 24(7): e313-e324.
- [14] 周冰冰, 王学梅, 张茜, 等. 代谢综合征与胆囊结石的相

- 关性分析[J]. 临床肝胆病杂志, 2017, 33(5): 880-882.
- [15] 张静, 刘静, 陈丹, 等. 新疆地区体检人群胆囊结石与代谢综合征及其组分相关性分析[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2016, 30(9): 894-896.
- [16] Chen Y, Kong J, Wu S. Cholesterol gallstone disease: focusing on the role of gallbladder[J]. Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology, 2015, 95(2): 124.
- [17] Levinson SS. High-Density Lipoprotein Metabolism and Reverse Cholesterol Transport[J]. Journal of Clinical Ligand Assay, 2006, 29(1): 23-28.
- [18] Ruhl CE, Everhart JE. Association of diabetes, serum insulin, and C-peptide with gallbladder disease[J]. Hepatology, 2000, 31(2): 299-303.
- [19] 陈海平, 杨文军, 邱招涨, 等. 雌性激素及脂质代谢异常在胆囊结石发病中的作用[J]. 肝胆胰外科杂志, 2009, 21(4): 282-284.
- [20] 陈孝平, 汪建平. 外科学[M]. 9 版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 461-462.
- [21] 黄志强. 胆囊结石[M]//吴阶平, 裘法祖, 吴孟超, 等. 黄家骊外科学(中). 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 1799.
- [22] 卢绮萍. 关注胆囊结石病治疗策略的争议、共识与发展[J]. 腹部外科, 2017, 30(5): 334-337.
- [23] 郭绍红译, Maria Coats, Sami M Shimi. 胆囊切除术与消化道癌症的风险: 一项系统性综述[J]. 中国微创外科杂志, 2017(1): 27-32.
- [24] 赵海鹰, 刘金钢. 从过度和不足角度看无症状性胆囊结石与胆囊息肉的规范化治疗[J]. 中国实用外科杂志, 2016, 36(10): 1053-1057.
- [25] 宋睿, 杜国平. 保胆取石的研究现状及结石复发的探究[J]. 医学综述, 2017, 23(21): 144-148.
- [26] 郑学彪. 微创保胆取石术与腹腔镜胆囊切除术治疗胆结石的手术效果分析[J]. 中外医学研究, 2019, 17(4): 147-148.
- [27] Hyun JJ, Lee HS, Kim CD, et al. Efficacy of Magnesium trihydrate of Ursodeoxycholic Acid and Chenodeoxycholic Acid for Gallstone Dissolution: A Prospective Multi-center Trial[J]. Gut & Liver, 2015, 9(4): 547-555.
- [28] 陈跃, 冯连吉, 李全朋, 等. 中西药联合应用溶解胆结石的实验研究[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2016, 36(10): 1188-1191, 1197.
- [29] Meng ZW, Han SH, Zhu JH, et al. Risk Factors for Cholangiocarcinoma After Initial Hepatectomy for Intrahepatic Stones [J]. World J Surg, 2017, 41(3): 835-843.
- [30] 唐乾利, 刘祖军, 伍松合, 等. 大黄灵仙胶囊降低胆石术后残石率及复发率疗效观察[J]. 新中医, 2002, 34(6): 17-19.
- [31] 俞渊, 王兵, 唐乾利, 等. 大黄灵仙颗粒调控 IL-6、EGR-1 表达治疗胆石症的实验研究[J]. 辽宁中医杂志, 2017, 44(7): 1514-1517.
- [32] 唐乾利, 王兵, 俞渊, 等. 大黄灵仙颗粒对慢性肝纤维化胆石病兔干预作用[J]. 武汉大学学报(医学版), 2017, 38(1): 6-10.
- [33] 唐乾利, 黄欣, 俞渊, 等. 兔胆石症的代谢组学特征及大黄灵仙胶囊的干预作用[J]. 医学导报, 2013, 32(12): 1538-1542.
- [34] 唐乾利, 吕震, 王兵, 等. 大黄灵仙胶囊调控 ABCB1 和 ABCC2 干预胆结石形成的作用机制研究[J]. 重庆医学, 2018, 47(1): 4-10.

收稿日期: 2019-03-11; 修回日期: 2019-03-20

(上接第 200 页)

- [9] De Souza A. Movement disorders and the osmotic demyelination syndrome[J]. Parkinsonism Relat Disord, 2013, 19(8): 709-716.
- [10] Singh TD, Fugate JE, Rabinstein AA. Central pontine and extrapontine myelinolysis: a systematic review[J]. European journal of neurology, 2014, 21(12): 1443-1450.
- [11] Nagler EV, Vanmassenhove J, van der Veer SN, et al. Diagnosis and treatment of hyponatremia: a systematic review of clinical practice guidelines and consensus statements[J]. BMC Med, 2014, 12: 1.
- [12] Patterson JH. The impact of hyponatremia[J]. Pharmacotherapy, 2011, 31(5 suppl): 5S.
- [13] R J Martin. Central pontine and extrapontine myelinolysis: the osmotic demyelination syndromes[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2004, 75(Suppl 3): iii22-8.

收稿日期: 2019-02-26; 修回日期: 2019-04-01