

浅谈胆囊结石的成因及预防

冶占明¹, 徐 贺¹, 樊海宁^{2*}

¹青海大学研究生院, 肝胆胰外科, 青海 西宁

²青海大学附属医院, 肝胆胰外科, 青海 西宁

收稿日期: 2021年9月29日; 录用日期: 2021年10月27日; 发布日期: 2021年11月3日

摘 要

胆囊结石是我国的常见病与多发病。我国胆石病的种类和发病率随着人民生活水平的提高也出现了很大的变化。其成因非常复杂, 与多种因素有关, 任何影响胆固醇与胆汁酸和磷脂浓度比例和造成胆汁瘀滞的因素都能导致结石形成。

关键词

胆囊结石, 流行病学, 病因, 分析

Discussion on the Cause and Prevention of Gallstone

Zhanming Ye¹, He Xu¹, Haining Fan^{2*}

¹Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

²Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Sep. 29th, 2021; accepted: Oct. 27th, 2021; published: Nov. 3rd, 2021

Abstract

Gallstone is a common and frequently-occurring disease in China. The types and incidence of cholelithiasis in China have changed greatly with the improvement of people's living standards. The cause of calculi is very complicated and related to many factors. Any factor that affects the ratio of cholesterol to bile acid and phospholipid concentration and causes bile stasis can lead to the formation of calculi.

*通讯作者。

Keywords

Gallstone, Epidemiology, The Cause, Analysis

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

我们国家的胆囊结石发病率居全球前三位。对于欧洲人和美国人来说,成年人有 10%~15% 的概率患胆囊结石[1]。而在中国,这个概率为 10%,是一种常见的疾病。中国普通外科患者胆囊结石和相关疾病的收住率约为患者总数的 11.5%,男女比例约为 2.57:1。其中两广和川藏地区发病率较高[2]。

就目前研究而言,胆囊结石的发病原因尚未有完全清晰的一套理论,病因异常复杂,与多种影响因素具有相关性。针对有些区域和民族的居民,雌激素、过度肥胖、血糖调节异常、高蛋白及高脂饮食、外科术后长期肠外营养、胃大部分切除术、肠道菌群的调节、胆囊形态等相关流行病学、病因学研究较多,以下就此进行概述。

2. 雌激素与胆囊结石的相关性

既往多项研究[3]表明,胆囊结石的患病率女性高于男性,这可能与长期口服避孕药有关[4]。此外,绝经后的女性以及患有前列腺癌的男性,在进行外源性补充雌激素治疗后,胆囊结石患病率就相应升高[5]。这些现象均提示雌激素可能在胆囊结石的发病中扮演重要角色。

在女性的性激素中,雌激素最重要,它在调节生物功能方面发挥着普遍而重要的作用,不仅可促进女性性器官的发育和成熟,也能维持女性第二性征,还帮助调控心脏、肝、胰腺、骨骼系统、脑和全身免疫的功能。胆固醇由肝脏分泌,如分泌过多则形成胆固醇过饱和,而雌激素可诱导肝脏胆固醇的合成与分泌[6]。Wang 等[7]研究发现,外源补充雌激素的抗成石试验小鼠,经 12 周致石饮食喂养后,肝脏胆固醇分泌增加,胆固醇结石形成率显著升高,而雌激素受体拮抗剂能够阻断雌激素的促进成石作用。Niemann-C1 样蛋白 1、三磷酸腺苷结合盒转运体 G 超家族成员 5 即 ABCG5,此外还有 ABCG8 均是参与小肠胆固醇转运摄取的重要蛋白[8]。有研究发现雌激素可以促进小肠对胆固醇的吸收,从而促进胆固醇结石形成,就分子层面而言,可能与经过 ER α 上调小肠中 NPC1L1、ABCG5 和 ABCG8 的表达具有相关性。依折麦布(ezetimibe)是一种选择性的 NPC1L1 抑制剂,可以抑制小肠对胆固醇的吸收。de Bari 等[9]发现在小鼠中依折麦布可显著降低雌激素诱导的胆固醇结石发生率($P < 0.05$),为高雌激素暴露水平患者提供了潜在的胆固醇结石预防策略。

3. 代谢综合征与胆囊结石的相关性

3.1. 肥胖与胆囊结石

代谢综合征是机体对三大营养物质代谢调节异常的一种疾病,即蛋白质(肥胖)、脂类(高血脂)、碳水化合物(血糖调节异常),其调节机制较为复杂,是一组严重影响患者机体及生活质量的复杂的代谢紊乱症候群。在中东国家,它的发病率约为 25% [10]。近年来,我国经济快速发展,人民生活水平提高,故而影响饮食习惯的变化,由原来的杂粮逐渐向高蛋白、高糖食物转换,导致肥胖问题日益严重,而 BMI ≥ 28 kg/m²

也被认为是与胆囊结石有密切相关性的因素。韩晓月等[11]的相关研究表明,喂食高蛋白组的小鼠体重会快速增大并伴有体脂上升,发展成胆道结石概率也增大,另外表明了高脂饮食引起的肥胖很容易发展成胆囊结石。究其原因,猜测可能和瘦素有一定相关性。

脂肪细胞不仅能储存能量,同时也会分泌一种称为瘦素的蛋白质类激素,其分泌量白天低于夜间,昼夜节律明显。其生物学作用是和相应的受体结合发挥相应的作用,如调节体质、调节能量、调节食欲等一系列功能。Lei 等人[12]的相关研究证实了瘦素与胆囊胆固醇结石的相关性,其研究报告表明,正常健康人的血液中的瘦素水平与胆囊结石患者的血清瘦素水平之间存在显著的差异,而这也表明了胆囊结石的形成可能与瘦素有关。因此,未来对瘦素的进一步研究及探索可能会对预防胆囊结石的发生提供新的方法及切入点。

3.2. 高脂血症与胆囊结石

在日常生活中,通常将总胆固醇、低密度脂蛋白及甘油三酯的升高或高密度脂蛋白胆固醇的降低称为高脂血症。高脂血症不仅是发生冠状动脉粥样硬化重要原因,有研究表明,它还与胆囊结石形成,尤其是胆固醇性胆囊结石的形成密切相关。Sarac 等[13]人的研究讨论证明,与健康正常人相比较,患有胆囊结石的患者,血液中瘦素、甘油三酯、总胆固醇、脂蛋白 a、及载脂蛋白 B 含量显著增高,与之相反的是他们的血清中载脂蛋白 a-1 和高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)含量却明显降低。此外,辜天慧[14]等用回顾性分析方法分析了 242 例进行手术治疗的胆囊结石患者的胆汁,发现胆固醇性结石患者的胆汁中胆固醇含量较非胆固醇性结石患者的含量明显升高。瘦素是一种蛋白质类激素,在它的诸多生理功能中有一项是帮助清除体内过多的胆固醇,促进血液中多余胆固醇的排泄,由于这项生理功能的原因,使得胆汁中的胆固醇含量过度饱和,而导致胆固醇结石。在人体内的多种血清蛋白中,高密度脂蛋白是其中一种,其生理功能也有多种,其中之一就是逆向转运胆固醇,即将周围组织中的胆固醇转运至肝脏,然后通过肝脏细胞的进一步转化将其转化为胆汁酸排出或者直接随胆汁排入肠道。它在体内胆固醇的运输中起着不可或缺的作用。有学者研究发现[15],将患有胆囊结石患者的血清高密度脂蛋白与正常健康人的进行对照研究,结果发现,患有胆囊结石患者血清中的高密度脂蛋白含量会有一定幅度的降低。相反,低密度脂蛋白含量却有一定程度的上升趋势。这可能是由于组织逆向转移胆固醇的能力下降,导致肝脏产生的胆汁酸减少,从而促进胆囊结石的形成。低密度脂蛋白也是携带胆固醇的脂蛋白颗粒。它负责将胆固醇输送到外周组织,导致外周组织胆固醇水平升高,导致胆固醇过度饱和。综上所述,证实了胆囊结石与高脂血症存在相关性,尤其是血清中的高密度脂蛋白和低密度脂蛋白这两种载脂蛋白含量密切相关,如以此为切入点,则对预防胆囊结石的发生会有一定的帮助作用。

3.3. 高血糖与胆囊结石

高血糖主要表现为血液中葡萄糖浓度高于正常,梁明杨等[16]研究报告提示人体由于血糖代谢异常使得血液中葡萄糖含量升高时,会增加患胆囊结石的风险。研究表明,HMG-CoA (3-羟基-3 甲基戊二酸单酰辅酶 A)是肝脏内源性胆固醇合成的关键酶。高血糖刺激胰岛素分泌,而高胰岛素能够刺激 HMG-CoA 还原酶的合成。高胰岛素可以通过调节胆固醇的合成来影响血脂水平,间接促进胆囊结石的形成。

综上,代谢综合征患者因体内脂质及血糖调节异常,体内的脂类及血糖含量通过不同及复杂的机制影响胆汁酸或者胆固醇代谢过程,进而促进胆囊结石的发生。

4. 肠道菌群与胆囊结石相关性

胆囊结石本质是代谢相关性疾病,在解剖关系上,胆道与肠道是相连接的,是消化道的重要组成部分。胆汁由肝细胞合成,通过胆管及胆道排入肠腔。它的代谢受到肠道菌群调控,菌群分布又受到受胆

汁酸影响[17]。故而,从肠道菌群与胆汁酸相互作用为出发点,进一步研究两者的相关性又是一个新的视角。根据相关研究的结果表明,患有胆囊结石的人胃肠道中肠球菌、链球菌以及肠杆菌的相对丰富度明显高于健康对照组,然而另一些肠道细菌则相对较低[18]。饮食方面,高频率的高脂、高糖、高蛋白的饮食结构也会对肠道当中的微生物结构造成不同程度的影响,相关调查表明,跟对照组相比较,实验组患者肠道中的优势菌种未见明显改变,但是菌群丰富度和多样性则明显降低($P < 0.05$)。此外,在肝肠循环的过程中,肠道菌群调节胆汁酸的变化,在胆汁酸的转化中起重要作用,进而影响胆囊结石的形成。综上,机体肠道中的菌群由于不同的机制和途径对胆汁酸的代谢起一定的作用,经过复杂变化进而影响胆囊结石发生。

5. 胃切除术与胆囊结石相关性

据统计胃切除术后患者患胆囊结石概率约 30%,究其原因,主要为胃切除术后对相关神经的损伤及对消化道激素的影响。迷走神经对胆囊收缩有调节功能,杜耀等[19]认为可行的胃切除根治术会在操作后阻断迷走神经,此神经效应会受到损伤,胃切除术后患者胆囊排空半衰期、胆汁留存率和进食后胆汁排入十二指肠滞后时间等都发生了明显改变。另外,研究表明[20]既往有胃切除手术病史的患者,在接受胃切除术后,相当一部分患者的胆囊收缩素(CCK)指数较正常对照组会明显下降,受到的钙离子、盐酸反应刺激相对减弱,使胆囊的正常功能性收缩发生紊乱,易为胆囊形成结石提供条件。

6. 胆囊畸形与胆囊结石相关性

有研究表明,学者将 169 例曾接受过腹腔镜下胆囊切除术的患者病例进行了系统分析[21],对他们切除的胆囊形态进行了观察,比较胆囊的大小及有无折叠现象,将结果与同区域、同期行腹部超声检查的体检的健康人群的胆囊比较,结果显示,胆囊结石组的胆囊折叠发生率为 32%,而对对照组的这种情况的发生率仅为 7%,此差异具有统计学意义。进而说明了胆囊结石的成因与胆囊的形态具有相关性。

7. 小结

综合以上分析,影响胆囊结石的发病因素较多且复杂,以上仅仅对部分原因进行了综述,未进行全面、系统的讲述。但是由此可开展的胆囊结石流行病学调查可以有多种形式,通过调查了解胆囊结石的发病趋势,可以在一定程度上了解胆囊结石的发病情况,并针对相关危险因素制定相关预防方法,从病因学上预防胆囊结石的发生。虽然其中的遗传、年龄、种族等因素是不可避免的,但其他因素,如体重、饮食结构的变化、生活方式等,可以在一定程度上自我调节,预防胆石症的发生。

参考文献

- [1] European Association for the Study of the Liver (EASL) (2016) EASL Clinical Practice Guidelines on the Prevention, Diagnosis and Treatment of Gallstones. *Journal of Hepatology*, **65**, 146-181.
<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.03.005>
- [2] 力毛措. 牧区胆结石患病率调查与原因分析[J]. 中国民族医药杂志, 2012, 32(6): 72-73.
- [3] Shabanzadeh, D.M., Sørensen, L.T. and Jørgensen, T. (2016) A Prediction Rule for Risk Stratification of Incidentally Discovered Gallstones: Results from a Large Cohort Study. *Gastroenterology*, **150**, 156-167.e1.
<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.09.002>
- [4] Sieron, D., Czerny, B., Sieron-Stoltny, K., et al. (2016) The Effect of Chronic Estrogen Application on Bile and Gallstone Composition in Women with Cholelithiasis. *Minerva Endocrinology*, **41**, 19-27.
- [5] Simonsen, M.H., Erichsen, R., Frøslev, T., et al. (2013) Postmenopausal Estrogen Therapy and Risk of Gallstone Disease: A Population-Based Case-Control Study. *Drug Safety*, **36**, 1189-1197.
<https://doi.org/10.1007/s40264-013-0118-7>
- [6] Lammert, F., Gurusamy, K., Ko, C.W., et al. (2016) Gallstones. *Nature Reviews Disease Primers*, **2**, 16024.

- <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.24>
- [7] Wang, H.H., Afdhal, N.H. and Wang, D.Q.H. (2004) Estrogen Receptor α , But Not β , Plays a Major Role in 17 β -Estradiol-Induced Murine Cholesterol Gallstones. *Gastroenterology*, **127**, 239-249. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2004.03.059>
- [8] Saha, P., Shumate, J.L., Caldwell, J.G., *et al.* (2020) Inter-Domain Dynamics Drive Cholesterol Transport by NPC1 and NPC1L1 Proteins. *Elife*, **9**, e57089. <https://doi.org/10.7554/eLife.57089>
- [9] de Bari, O., Wang, H.H., Portincasa, P., *et al.* (2014) Ezetimibe Prevents the Formation of Oestrogen-Induced Cholesterol Gallstones in Mice. *European Journal of Clinical Investigation*, **44**, 1159-1168. <https://doi.org/10.1111/eci.12350>
- [10] Ansarimoghaddam, A., Adineh, H.A., Zareban, I., *et al.* (2018) Prevalence of Metabolic Syndrome in Middle-East Countries: Meta-Analysis of Cross-Sectional Studies. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, **12**, 195-201. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2017.11.004>
- [11] 韩晓月, 薛荣泉, 夏医君, 等. 胆道结石动物模型的研究进展[J/CD]. 中华损伤与修复杂志(电子版), 2017, 12(6): 470-472.
- [12] Lei, Z.M., Ye, M.X., Fu, W.G., *et al.* (2008) Levels of Serum Leptin, Chole-Cystokinin, Plasma Lipid and Lipoprotein Differ between Patients with Gallstone or/and Those with Hepatolithiasis. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International*, **7**, 65-69.
- [13] Saracs, S., *et al.* (2015) Leptin Levels and Lipoprotein Profiles in Patients with Cholelithiasis. *Journal of International Medical Research*, **43**, 385-392. <https://doi.org/10.1177/0300060514561134>
- [14] 辜天慧. 242例胆道手术患者胆汁成分与胆石成因研究[J]. 川北医学院学报, 2016, 31(6): 838-840.
- [15] 希龙夫, 薛荣泉, 夏医君, 等. 瘦素在胆囊胆固醇结石形成中的作用[J]. 国际外科学杂志, 2017, 44(6): 383-387.
- [16] 梁明杨, 魏垚臣, 王一鸣, 等. 空腹血糖水平与胆石症发病风险的关系[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(11): 2517-2522.
- [17] 谢经丰, 王永芹, 袁晟光. 胆汁酸与肠道菌群及其相互影响在肝再生中的作用研究进展[J]. 肝胆胰外科杂志, 2018, 30(1): 87-88.
- [18] 邓太平, 李砚. 胆石症与肠道菌群的相关性临床分析[J]. 西北国防医学杂志, 2017, 38(5): 54-56.
- [19] 杜耀, 李卫平, 熊辉, 等. 保留幽门胃切除术治疗早期胃中部癌有效性和安全性的 Meta 分析[J]. 中华胃肠外科杂志, 2020, 23(11): 1088-1096.
- [20] 张天一, 王勇. 减重手术后新发胆囊结石的成因及对策[J]. 中华消化外科杂志, 2019(9): 893-896.
- [21] 梁法生, 张博, 兰云霞, 梁杰, 丁洁. 胆囊形态折叠与胆囊结石的关系[J]. 世界华人消化杂志, 2016, 24(15): 2390-2393.