

· 论著 ·

胆囊切除术后胆汁动力学及胃肠激素的研究

胡亦懿 杜国平 胡元元 冯雪仪 谢运铮

【摘要】 目的 分析胆囊切除术后胆汁动力学及血浆胆囊收缩素(CCK)和血管活性肠肽(VIP)水平的改变。**方法** 选取 29 名胆囊切除后患者为观察组,分为合并胆管扩张组(14 例)和不合并胆管扩张组(15 例),选择同期体检健康者 17 例作为对照组。受试者均接受 99mTc-EHIDA 肝胆动态核素显像检查评估胆道动力学情况,同时通过酶联免疫吸附法测定患者空腹及餐后血浆 CCK 及 VIP 水平。**结果** 3 组患者肝脏高峰摄取时间及肝脏半排时间差异无统计学意义($P>0.05$);合并胆管扩张组的肝总管显影时间、胆总管高峰时间、胆总管半排时间、十二指肠显影时间、肝门十二指肠通过时间较对照组延长($P<0.05$);不合并胆管扩张组十二指肠显影时间、肝门十二指肠通过时间较扩张组及对照组缩短($P<0.05$)。3 组空腹血浆 CCK、VIP 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$);合并胆管扩张组患者餐后血浆 CCK、VIP 水平均显著高于对照组及不合并胆管扩张组($P<0.05$)。**结论** 胆囊切除术后,不合并胆管扩张患者,在消化间期胆汁在胆管及肠道的流量及流速增加;合并胆管代偿性扩张患者,胆汁滞留胆总管内,胆汁排出肠道受阻,存在胃肠激素调节紊乱。

【关键词】 胆囊切除术; 胆汁动力学; 肝胆核素显像; 胆囊收缩素; 血管活性肠肽

基金项目:广东省医学科学技术研究基金项目(A2015552)

Changes of bile dynamics and plasma levels of gastrointestinal hormone after cholecystectomy Hu Yiyi*, Du Guoping, Hu Yuanyuan, Feng Xueyi, Xie Yunzheng. *VIP Medical Wards, Shunde Hospital of Southern Medical University, Foshan 528300, China

Corresponding author: Du Guoping, Email: duguoping2222128@126.com

【Abstract】 Objective To research the changes of bile dynamics and plasma levels of cholecystokinin (CCK) and vasoactive intestinal peptide (VIP) in post-cholecystectomy patients. **Methods** Twenty-nine post-cholecystectomy patients were selected as observation group, including 14 patients combined with bile duct dilatation and 15 without bile duct dilatation. Another 17 healthy subjects were enrolled as the control group. They were assessed with quantitative 99mTc-EHIDA hepatobiliary scintigraphy to determine bile dynamics. Plasma levels of CCK and VIP were measured by enzyme-linked immunosorbent assay. **Results** Scintigraphic analysis demonstrated that the time to maximum counts and half excretion of liver were no significantly different among the three groups (all $P>0.05$). The developing time of common hepatic duct, time of maximum counts of common bile duct, half excretion of common bile duct, developing time of duodenum, hepatic portal and duodenum transit time significantly increased in the bile duct dilatation group compared with those of the control group (all $P<0.05$). Development time of duodenum, hepatic portal and duodenum transit time were significantly less in the non-bile duct dilatation group compared with those in the bile duct dilatation group and control group (all $P<0.05$). Fasting plasma levels of CCK and VIP were no significantly different among the three groups (all $P>0.05$), while postprandial plasma levels of CCK and VIP were significantly higher in the bile duct dilatation group compared to those in the other two groups ($P<0.05$). **Conclusion** After cholecystectomy, the flow and

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2018.05.011

作者单位: 528300 佛山, 南方医科大学顺德医院 佛山市顺德区第一人民医院 VIP 高级诊疗区(胡亦懿、谢运铮), 消化内科(杜国平), 核医学科(胡元元), 检验科(冯雪仪)

通信作者: 杜国平, Email: duguoping2222128@126.com

velocity of bile in bile duct and intestine increases during the interdigestive period for patients without bile duct dilatation, while for patients with bile duct dilatation, bile remains in common bile duct and is blocked from intestine, with gastrointestinal hormone regulation disorder.

【Key words】 Cholecystectomy; Bile dynamics; Hepatobiliary scintigraphy; Cholecystokinin; Vasoactive intestinal peptide

Fund program: Medical Scientific Research Foundation of Guangdong Province (A2015552)

部分胆囊切除术后患者会出现或再次出现腹痛、腹泻、反酸、黄疸等一系列症状,称之为胆囊切除术后综合征^[1]。对明确无器质性病变者,又称之为胆囊切除术后胆道动力障碍^[2]。胆囊与 Oddi 括约肌、胆总管在神经体液调节下共同维系协调的胆汁运动。胆囊切除术后,因胆道系统结构改变,胆汁动力学及相关胃肠激素将发生一系列改变^[3]。本研究通过评估胆囊切除术后胆汁动力学及胃肠激素的变化,探讨术后胆管代偿性扩张的成因及与胆囊切除术后胆道动力障碍的关系。

资料与方法

一、病例资料

2014 年 3 月至 2017 年 9 月在南方医科大学顺德医院完成胆囊切除术的 29 例患者纳入研究。纳入标准:非妊娠期、哺乳期妇女;胆囊切除术后 6 个月及以上;肝功能、胆红素及血淀粉酶指标正常;无合并肝脏疾病、胆管结石、胆总管狭窄、胆道恶性肿瘤、胰腺炎、胰管狭窄、十二指肠乳头狭窄及憩室等器质性疾病;无其他手术史;无长期服用影响胃肠动力学药物史。患者术后经 B 超、CT 或 MRI 明确是否合并肝外胆管扩张,其中合并胆管扩张组 14 例,包括男 9 例、女 5 例,年龄 21~78 岁,平均(54.0±13.9)岁;不伴胆管扩张组 15 例,包括男 6 例、女 9 例,年龄 31~72 岁,平均(57.4±11.4)岁。选取同期体检健康者 17 例为对照组,其中男 9 例、女 8 例,年龄 21~64 岁,平均(47.2±10.0)岁。两观察组完成手术时间差异无统计学意义($P>0.05$),3 组年龄、性别比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

二、方法

1. 评估胆汁动力学:采用 99mTc-EHIDA 肝胆动态核素显像定量分析^[4]。所有受试者禁食 8 h 以上,静脉注射 99mTc-EHIDA 185~296 mBq 后取仰卧位,将美国 GE Infinia VC Hawkeye 4 型 SPECT 仪平行贴近受试者腹部(探头范围上方包括心脏,下方包括下腹部)进行动态显像。注射药物后开始连

续追踪,配低能高分辨准直器,矩阵 64×64,以 1 帧/min 采集,空腹监测 30 min,进餐脂餐后监测 60 min。跟踪肝脏、胆总管、十二指肠动态显影情况。利用动态图像,建立感兴趣区的时间放射性曲线,并对曲线进行分析得出以下参数:(1)肝脏高峰摄取时间:肝脏放射性计数高峰的时间;(2)肝脏半排时间:肝脏放射性计数高峰到计数减少一半所需要的时间;(3)胆汁排泄动力学指标:包括肝总管显影时间,胆总管高峰时间,胆总管半排时间,十二指肠显影时间,肝门十二指肠通过时间^[3-4]。

2. 血浆胃肠激素浓度测定:分别于空腹状态、餐后 30 min 内采集受试者肘静脉血各 4 mL,以 3 000 r/min 离心 5 min,零下 20℃ 冰箱保存待测。通过生物素双抗体夹心酶联免疫吸附法(ELISA)测定血浆胆囊收缩素(cholecystokinin, CCK)、血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide, VIP)浓度^[5-6]。

3. 统计学处理:采用 SPSS 20.0 统计软件进行统计分析,计数资料采用 χ^2 检验;正态分布的计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 描述,组间比较采用方差分析;非正态分布的计量资料采用 $M(P_{25}, P_{75})$ 描述,2 组间比较采用 Wilcoxon 符号秩和检验,3 组间比较采用 Kruskal-Wallis 检验,并用 Bonferroni 法进行两两比较。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义,采取双侧检验。

结 果

1. 胆汁动力学参数:3 组患者肝脏高峰摄取时间及肝脏半排时间比较差异无统计学意义($P>0.05$);合并胆管扩张组的肝总管显影时间、胆总管高峰时间、胆总管半排时间、十二指肠显影时间、肝门十二指肠通过时间较对照组延长($P<0.05$);不合并胆管扩张组的十二指肠显影时间、肝门十二指肠通过时间较扩张组及对照组缩短($P<0.05$)。见表 1。

2. 胃肠激素水平:3 组患者空腹血浆 CCK、VIP 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$),合并胆管扩张组患者餐后血浆 CCK、VIP 水平均明显高于不合并胆管扩张组及对照组($P<0.05$),见表 2。

表 1 胆囊切除术后患者与健康对照者胆汁动力学参数比较[min, $M(P_{25}, P_{75})$]

组别	例数	肝脏高峰摄取时间	肝脏半排时间	肝总管显影时间	胆总管高峰时间	胆总管半排时间	十二指肠显影时间	肝门十二指肠通过时间
合并胆管扩张组	14	18.5 (14.2, 22.2)	29.5 (23.0, 35.0)	22.0 (18.0, 24.3) ^a	46.5 (35.0, 59.3) ^a	25.5 (21.8, 35.3) ^a	36.0 (26.0, 45.8) ^a	28.5 (24.8, 35.3) ^a
不合并胆管扩张组	15	20.0 (15.0, 25.0)	26.0 (16.0, 32.0)	12.0 (9.0, 13.0) ^b	31.0 (26.0, 40.0) ^b	20.0 (18.0, 30.0)	17.0 (15.0, 22.0) ^{ab}	9.0 (7.0, 16.0) ^{ab}
对照组	17	16.0 (12.5, 20.0)	24.0 (21.0, 29.0)	11.0 (10.0, 14.5) ^b	30.0 (26.0, 36.0) ^b	21.0 (16.0, 23.5) ^b	27.0 (19.5, 30.5) ^b	22.0 (17.5, 23.5) ^b
χ^2 值		3.545	2.715	25.806	14.748	6.661	18.681	31.422
P 值		0.170	0.257	<0.001	0.001	0.036	<0.001	<0.001

注:与对照组比较,^a $P<0.05$;与合并胆管扩张组比较,^b $P<0.05$ 表 2 胆囊切除术后患者与健康对照者血浆胃肠激素水平比较[pg/mL, $M(P_{25}, P_{75})$]

组别	例数	空腹胆囊收缩素	餐后胆囊收缩素	空腹血管活性肠肽	餐后血管活性肠肽
合并胆管扩张组	14	322.0(174.7, 433.7)	1040.5(796.3, 1447.9) ^a	131.3(107.4, 163.4)	446.5(341.7, 619.1) ^a
不合并胆管扩张组	15	289.3(176.3, 442.1)	330.7(230.3, 530.0) ^b	105.8(85.3, 170.7)	183.2(109.7, 324.1) ^b
对照组	17	252.8(160.7, 391.6)	308.4(171.5, 483.8) ^b	127.7(77.0, 160.1)	171.0(98.1, 233.2) ^b
χ^2 值		0.393	24.334	1.161	15.760
P 值		0.821	<0.001	0.560	<0.001

注:与对照组比较,^a $P<0.05$;与合并胆管扩张组比较,^b $P<0.05$

讨 论

胆囊切除术,尤其是腹腔镜下胆囊切除术广泛应用于临床,在解除胆囊疾病的同时,也带来了一系列并发症及术后综合征。在我国每年因胆囊疾病行胆囊切除术的成年患者中,20%以上会出现胆囊切除术后综合征^[7]。这类患者会有多种临床症状,包括不同程度的上腹部疼痛,甚至为剧烈绞痛;消化不良症状,其中腹泻最为常见;反流性胃炎及食管炎;患结肠癌风险增加等。这些症状可由器质性病变引起,如胆管损伤、血管损伤、内脏损伤、急慢性胆管炎、胆总管结石、十二指肠乳头括约肌狭窄等,患者也可无器质性病变。正常情况下,胆囊调节肝外胆管的压强,胆囊、胆管及 Oddi 括约肌的结构、压力及蠕动方向是影响整个胆道压力的重要因素^[3]。胆囊切除术后,胆道的完整结构发生改变,因此引起胆道压力及胆汁动力学的一系列改变。当上述调节平衡受到破坏,机体无法代偿时,则出现不适症状,这与胆囊切除术后综合征有密切关系。

肝脏高峰摄取时间及肝脏半排时间主要反映肝细胞对放射性元素的摄取及胆汁在肝内的排泄。本研究 3 组患者以上指标比较无明显差异,提示胆囊切除术后结构的改变对肝脏对放射性药物的摄取和胆汁的排泄无明显影响。

肝总管显影时间、胆总管高峰时间、胆总管半排

时间、十二指肠显影时间及肝门十二指肠通过时间反映胆汁在胆管及十二指肠的排泄情况,受胆道结构、胆道压力、Oddi 括约肌功能状态及相关胃肠激素水平等因素影响。本研究合并胆管扩张组以上指标均较对照组延长($P<0.05$),说明该组患者胆囊切除术后胆汁在胆管内排泄减慢,聚积在胆管内,胆管内压力升高,胆汁排入肠道受阻。徐微娜等^[8]研究提出,胆囊与 Oddi 括约肌存在局部反射,由于失去胆囊的平衡功能,胆总管扩张会导致 Oddi 括约肌运动抑制并使基础压力升高,这就使一部分患者容易患上胆囊切除术后胆道动力障碍及 Oddi 括约肌功能失衡。当合并 Oddi 括约肌功能失衡时,胆总管代偿性地存在储存部分胆汁的功能,餐前胆汁储存在胆管,当进食脂餐后,胆管平滑肌收缩,胆道压力骤然升高,十二指肠乳头括约肌被冲开,胆汁排出,短时间内肠道胆汁的流量明显增加^[9]。这可以解释在临床上,部分胆囊切除术后合并胆管代偿性扩张患者进食时可诱发腹痛,腹痛呈现逐步加重,但一段时间后症状可逐步减轻或突然缓解。另外,因为 Oddi 括约肌持续收缩,此时胆汁排泄不畅,大量胆汁在开口处形成漩涡,容易形成胆总管结石^[10]。

本研究中胆囊切除术后不合并胆管扩张组患者十二指肠显影时间、肝门十二指肠通过时间较扩张组及对照组缩短($P<0.05$),说明因为失去胆囊的储存

功能,胆总管及肠道内胆汁流量增加,在消化间期较早排泄到肠道,致使部分患者发生十二指肠胃反流,出现上腹部胀痛不适、胃部烧灼感等症状,胃镜检查可见胃内胆汁反流。在细菌的作用下,肠道内胆汁酸可转变为次级胆酸,高浓度的次级胆酸刺激肠黏膜,使胃肠道处于超敏状态,患者容易发生腹痛及腹泻。该组患者肠道显影较早,考虑与胆管扩张组 Oddi 括约肌持续收缩及胆管内压力持续性增高等情况不同,本组患者在胆总管内的胆汁储存到一定量及胆管压力上升到一定程度时,括约肌便能开放以排泄胆汁,故没有合并胆管扩张情况。

目前,对于胆囊切除术后综合征与胃肠激素的关系研究没有明确结论。正常状态下,胆囊充盈期 Oddi 括约肌关闭,餐后有节律开放^[11]。这一运动除了受丰富的内脏运动神经来支配外,还受 CCK 和 VIP 等体液因素调节。CCK 可刺激胰酶分泌与合成,增强胰碳酸氢盐分泌,收缩胆囊,引起胆囊平滑肌收缩和 Oddi 括约肌舒张,促进胆汁排放^[5]。VIP 是胆道运动调节抑制性胃肠肽,可促使胆囊舒张,松弛 Oddi 括约肌,抑制消化期间胆囊随胃肠移行性运动复合波收缩,对抗餐后胆囊排空^[6]。CCK 及 VIP 与 Oddi 括约肌的舒张运动是统一协同的过程。

有关研究显示餐后生理剂量 CCK 通过非肾上腺素能-非胆碱能抑制性神经元介导,抑制 Oddi 括约肌的周期性收缩和降低其基础压,促使胆囊排空^[12]。但刘永康等^[13]关于 CCK 对犬 Oddi 括约肌电生理影响的实验提示,大剂量 CCK 对 Oddi 括约肌为兴奋作用,表现为肌电活动增强。本研究中合并胆管扩张组餐后 CCK、VIP 水平明显升高,考虑该组患者存在激素调节失衡。切除胆囊的患者进餐后,没有胆囊浓缩的胆汁排入十二指肠,同时又失去胆囊上 CCK 受体的作用,得不到负反馈抑制,收缩胆囊的肠肽可持续不断分泌,作用于胆管 CCK 受体,使胆管平滑肌过强收缩,部分代偿性扩张,Oddi 括约肌压力增高,从而出现上腹疼痛等不适症状^[8]。另一方面,因失去胆囊的平衡调节,VIP 对胆道运动的抑制作用减轻或消失,负反馈抑制缺失使血清 VIP 水平升高,而高浓度的 VIP 会引发胃肠功能紊乱及系列炎症反应,表现为腹痛等症状^[6]。该类患者因餐后大量 CCK 及 VIP 分泌,引起胆道压力增加,Oddi 括约肌功能障碍,胆汁聚积在胆总管内,Oddi 括约肌持续关闭或开放不通畅,引起胆管扩张。

综上所述,胆囊切除术后不少患者会出现胆汁

动力学改变,合并胆管扩张者存在胃肠激素紊乱,与胆囊切除术后综合征有密切关系。对于胆囊切除术后合并 Oddi 括约肌功能障碍引起胆管压力升高的腹痛患者,临床上可首先考虑药物干预治疗,疗效不佳者,可先行肝胆动态核素显像检查,通过分析胆道动力学情况判断 Oddi 括约肌功能状态。对于合并 Oddi 括约肌功能失衡的患者可行内镜下十二指肠乳头括约肌球囊扩张或切开治疗。

参考文献

- [1] 汤朝晖,吕立升,全志伟. 胆囊切除术后综合征诊治进展[J]. 中国实用外科杂志, 2015, 35(9): 1005-1007.
- [2] 田伏洲,赵铁军,张丙印,等. 胆囊切除术后胆道动力障碍的诊断与治疗[J]. 中国实用外科杂志, 1999, 19(6): 326-327.
- [3] Cotton PB, Elta GH, Carter CR, et al. Gallbladder and sphincter of Oddi disorders[J]. Gastroenterology, 2016, 150(6): 1420-1429. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.033.
- [4] Ziessman HA. Hepatobiliary scintigraphy in 2014[J]. J Nucl Med, 2014, 55(6): 967-975. DOI: 10.2967/jnumed.113.131490.
- [5] Terry NA, Walp ER, Lee RA, et al. Impaired enteroendocrine development in intestinal-specific Islet1 mouse mutants causes impaired glucose homeostasis[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2014, 307(10): G979-991. DOI: 10.1152/ajpgi.00390.2013.
- [6] Zhang ZH, Wu SD, Su Y, et al. Differences and significance of motilin, vasoactive intestinal peptide and gastrin in blood and gallbladder tissues of patients with gallstones[J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2008, 7(1): 58-64.
- [7] Bielefeldt K, Saligram S, Zickmund SL, et al. Cholecystectomy for biliary dyskinesia: how did we get there? [J]. Dig Dis Sci, 2014, 59(12): 2850-2863. DOI: 10.1007/s10620-014-3342-9.
- [8] 徐微娜,于树鹏,张彩霞. 放射性核素肝胆动态显像对胆囊切除术后患者胆汁动力学研究[J]. 中国误诊学杂志, 2008, 8(21): 5044-5046. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6647.2008.21.002.
- [9] 黄志强. 当代胆道外科学[M]. 上海: 上海科学技术文献出版社, 1998: 357.
- [10] Walsh TN, Russell RC. Cholecystectomy and gallbladder conservation[J]. Br J Surg, 1992, 79(1): 4-5.
- [11] 刘振华,王宁,张帅民,等. 胆囊切除术后兔血清 CCK8 的变化及意义[J]. 贵州医药, 2016, 40(7): 714-715. DOI: 10.3969/j.issn.1000-744X.2016.07.018.
- [12] Dong M, Sonoda Y, Kawamoto M, et al. Duodenum is important for the sphincter of Oddi motor response to cholecystokinin octapeptide in conscious dogs[J]. J Gastroenterol, 2005, 40(4): 389-395. DOI: 10.1007/s00535-004-1557-9.
- [13] 刘永康,李智华,禹建峰,等. CCK 对犬 Oddi 括约肌电生理影响的实验研究[J]. 重庆医学, 2007, 36(4): 328-329, 332. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2007.04.019.

(收稿日期: 2017-12-24)

(本文编辑: 朱悦)