

中华医学会系列杂志

ISSN 1007-5232

CN 32-1463/R

中华消化内镜杂志®

ZHONGHUA XIAOHUA NEIJING ZAZHI

2022年10月 第39卷 第10期

CHINESE JOURNAL OF DIGESTIVE ENDOSCOPY

Volume 39 Number 10
October 2022



中华医学会

CHINESE
MEDICAL
ASSOCIATION

ISSN 1007-5232



FUJIFILM

清晰诊疗 健康相伴

广告

New Generation Endoscope System

NEW

ELUXEO 7000

新一代内窥镜系统



**新定义
新选择**

NEW DEFINITION NEW CHOICE



沪械广审(文)第221130-01509号

富士胶片株式会社
FUJIFILM Corporation
东京都港区西麻布二丁目26番30号

富士胶片(中国)投资有限公司
FUJIFILM (China) Investment Co., Ltd.
中国(上海)自由贸易试验区银城中路68号2801室
Tel: 021-5010 6000 Fax: 021-5010 6750

 禁忌内容或注意事项详见说明书。

ELUXEO7000为VP-7000与BL-7000的统称

VP-7000: 电子图像处理器 国械注进20172222462

BL-7000: 医用内窥镜用冷光源 国械注进20182060487

商标 **FUJIFILM** 和产品标识均为日本富士胶片株式会社持有。

PENTAX
MEDICAL



阔“视”界 大有可为

EUSU10

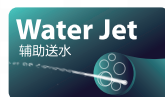
超声电子上消化道内镜：国械注进 20213060225
超声电子上消化道内镜：国械注进 20213060226
超声电子上消化道内镜：国械注进 20213060227
沪械广审（文）第 260623-25522 号
生产商：豪雅株式会社
生产商地址：东京都新宿区西新宿六丁目 10 番 1 号
禁忌内容或注意事项详见说明书

广告

SonoScape 开立

广告

聚谱境界 纵染全局



HD-550 全高清电子内镜系统

- 聚谱成像技术 (SFI)
- 光电复合染色成像技术 (VIST)
- VLS-55系列四波长LED光源
- 全密封一键式插拔镜体
- 大钳道辅助送水治疗型内镜

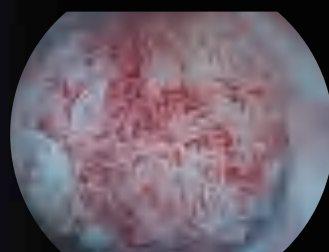
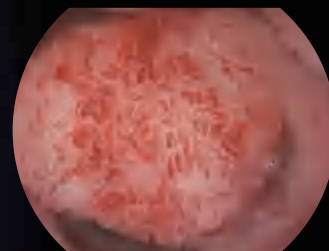
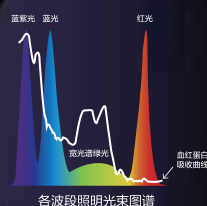


红光

蓝光

蓝紫光

白光



SFI图像



VIST图像

深圳开立生物医疗科技股份有限公司
SONOSCAPE MEDICAL CORP.
地址：深圳市南山区科技中二路深圳软件园二期12栋2楼
电话：86-755-26722890

网站：www.sonoscape.com
邮箱：sonoscape@sonoscape.net
禁忌内容或者注意事项详见说明书
粤械广审（文）第231218-06850号

注册证编号
医用内窥镜图像处理器 粤械注准20182061081
医用内窥镜冷光源 粤械注准20192061100
电子上消化道内窥镜 国械注准20193060037
电子下消化道内窥镜 国械注准20193060046

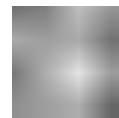
中华消化内镜杂志[®]

CHINESE JOURNAL OF DIGESTIVE ENDOSCOPY

月刊 1996年8月改刊 第39卷 第10期 2022年10月20日出版



微信: xhnjsw



新浪微博

主 管

中国科学技术协会

主 办

中华医学会
100710, 北京市东四西大街42号

编 辑

中华消化内镜杂志编辑委员会
210003, 南京市紫竹林3号
电话: (025)83472831, 83478997
传真: (025)83472821
Email: xhnj@xhnj.com
http://www.zhxnjzz.com
http://www.medjournals.cn

总编辑

张澍田

编辑部主任

唐涌进

出 版

《中华医学杂志》社有限责任公司
100710, 北京市东四西大街42号
电话(传真): (010)51322059
Email: office@cmaph.org

广告发布登记号

广登32010000093号

印 刷

江苏省地质测绘院

发 行

范围: 公开
国内: 南京报刊发行局
国外: 中国国际图书贸易集团
有限公司
(北京399信箱, 100044)
代号 M4676

订 购

全国各地邮政局
邮发代号 28-105

邮 购

中华消化内镜杂志编辑部
210003, 南京市紫竹林3号
电话: (025)83472831
Email: xhnj@xhnj.com

定 价

每期25.00元, 全年300.00元

中国标准连续出版物号

ISSN 1007-5232

CN 32-1463/R

2022年版版权归中华医学会所有

未经授权, 不得转载、摘编本刊
文章, 不得使用本刊的版式设计

除非特别声明, 本刊刊出的所有
文章不代表中华医学会和本刊
编委会的观点

本刊如有印装质量问题, 请向本刊
编辑部调换

目 次

共识与指南

中国胰腺假性囊肿内镜诊治专家共识意见(2022年) 765

国家消化病临床医学研究中心(上海)

中华医学会消化内镜学分会超声内镜学组

中国医师协会胰腺病学专业委员会

专家论坛

内镜下胰管支架的临床应用及研究进展 778

胡良峰 金震东

急性坏死性胰腺炎局部并发症内镜治疗的问题及挑战 783

王雷

胰痿的内镜诊治进展 787

沈珊珊 邹晓平

内镜超声在胰源性门静脉高压诊治中的应用及进展 791

丁震

菁英论坛

经内镜逆行胰胆管造影术中子母镜系统的发展历史及临床进展 796

蔡亦李 胡良峰

论 著

慢性胰腺炎胰周积液的特征及处理策略 801

黄珊珊 姜海行 覃山羽 苏积裕 蒋异凡 赖静妮

经内镜逆行胰胆管造影术后中重度胰腺炎的危险因素分析 807

张妍 任贵 史鑫 王静怡 王旭 楼立君 陈龙 潘阳林

超高龄患者经内镜逆行胰胆管造影术后并发症的危险因素分析 813

谭燕 王馨怡 方军 王帆 江平 王红玲 吴继雄 张亚飞 赵秋

超细金属支架在肝门胆管恶性狭窄中的应用 820

高道健 邢铃 叶馨 吴军 王田田 夏明星 胡冰

复发性胆总管结石患者的胆汁菌群多样性分析 827

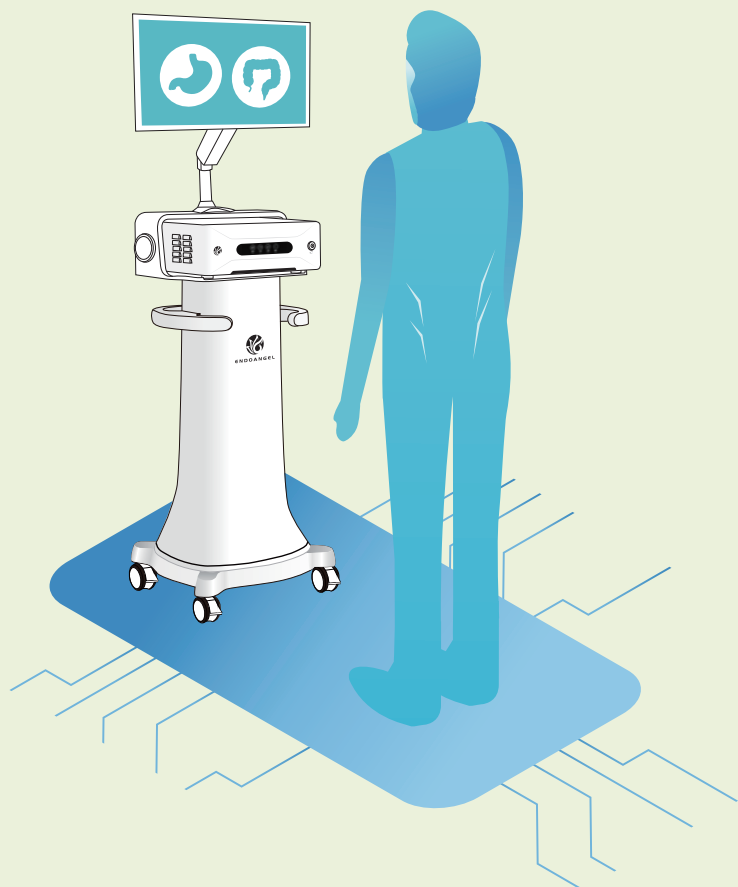
陶芹 郑亮 罗辉 石鑫 吴谦 潘阳林

广告

消化道

辅助监测软件

自动识别上下消化道，开始监测



产品介绍



胃功能



胃26部位
盲区监测



检查耗时
实时监测



操作情况
实时评分



图文自动
存储系统



肠功能



回盲部
自动识别



进镜时间和
退镜时间监测



肠镜
退镜速度监测



图文自动
存储系统

产品特点

直观

显示各项质控指标
实时点亮 相应部位

规范

缩短培训周期
大幅度提高临床操作规范性

智能

AI 赋能
减少漏诊误诊

贴心

图文自动存储系统
数据永久储存 防止漏图丢图

以上产品介绍均来源于技术要求

产品名称：消化道辅助监测软件

公司名称：武汉楚精灵医疗科技有限公司
Wuhan ENDOANGEL Medical Technology Co., LTD

公司地址：武汉东湖新技术开发区高新大道818号武汉高科医疗器械园
B地块一期B10栋5层03号（自贸区武汉片区）

电话：027-87053935

禁忌内容或者注意事项详见说明书

注册证号：鄂械注准20222213648

广告审批文号：鄂械广审（文）第 240510-05134 号

专利：基于计算机视觉的肠镜退镜速度实时监测方法和系统（专利号：3926540）

短篇论著

- 内镜超声引导下新型管腔金属支架治疗感染性胰腺坏死的临床应用初探(含视频) 833
张超 沈红璋 杨建锋 金杭斌 楼奇峰 张筱凤
- 帽状息肉病临床和内镜特征及内镜下切除治疗效果 838
陈淑佳 祁胜宾 孙秀静 李鹏 张澍田

病例报道

- 经内镜逆行胰胆管造影术中特殊胆总管穿孔1例 841
范彦 狄书杰 宋起龙 黄平晓 张姮
- 直视镜下经内镜逆行胰胆管造影术困难憩室乳头插管3例(含视频) 844
万新月 黄旭 周中银 于红刚
- 内镜诊治Ⅲ型先天性胆管扩张症1例 846
王川 苏树英

综 述

- 抗反流黏膜切除术治疗难治性胃食管反流病的进展 848
任书瑶 王其立 朱宏斌 王东旭
- 医源性消化道穿孔治疗策略的研究进展 852
杨满慧 张银 孙克文

读者·作者·编者

- 《中华消化内镜杂志》对来稿中统计学处理的有关要求 777
- 中华医学会系列杂志论文作者署名规范 795
- 发表学术论文“五不准” 800
- 《中华消化内镜杂志》2022年可直接使用英文缩写的常用词汇 837

插页目次 845

本刊稿约见第39卷第1期第82页、第7期第586页

本期责任编辑 顾文景

AQL-200L智能多光谱内镜解决方案

1+3式多模式图像显示



☎ 400-921-0114

🏢 上海澳华内镜股份有限公司

📄 股票代码: 688212

📍 上海市闵行区光中路133弄66号澳华内镜大厦(邮编201108)

🌐 <https://www.aohua.com/>

沪械广审(文)第230128-34115号

禁忌内容或注意事项详见说明书

检查消化道疾病的“电子眼”

MiroCam[®] 胶囊内镜



10.8x24.5mm

尺寸小 易吞服



人体通信技术

传输免受干扰保密性好



有效期长

24个月



6帧/秒

拍摄速度快



工作12小时以上

电量持久



170°宽视角

多视野拍摄图像



食道



胃



小肠



大肠

北京华亘安邦科技有限公司
BEIJING RICHEN ANBANG TECHNOLOGY CO., LTD.

地址：北京市朝阳区酒仙桥北路7号电通创意广场4号楼

联系电话：010-6494-8021

客服电话：400-600-6395

网址：www.china-richen.com.cn 传 真：010-8176-3746



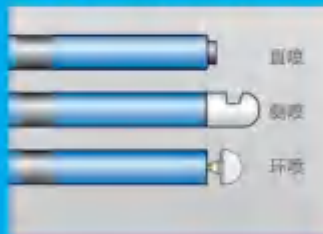
【产品名称】胶囊式内镜系统 【型号规格】MiroCam II
【注册证号】国械注进20173220625 【注册人名称】InroMedic Co., Ltd. (株) 英特美迪
【生产地址】Suite 1105, 1105, 41, Digital-ro 31-gil, Guro-gu, Seoul, Korea
【代理人名称】广州华亘安邦科技有限公司
【代理人住所】广州市番禺区南村镇工业大道11号广博B楼201
【适用范围】主要用于成人小肠疾病诊断。禁食中重度便秘患者及严重肠梗阻患者。
禁忌内容或者注意事项详见说明书。粤械广审（文）第220302-05900号

氩气电极 (FiAPC 探头)

- ☑ 一次性使用，抗折性佳
- ☑ 起弧距离好，低功率起弧
- ☑ 器械自动识别，即插即用
- ☑ 工作参数自动存储
- ☑ 双重过滤功能，加强患者保护性
- ☑ APC电极末端气体压力自动保持恒定
- ☑ APC电极末端ERBE色环标记
- ☑ 与ERBE所有内镜氩气刀兼容
- ☑ 1.5mm, 2.3mm等不同直径氩气电极可选

禁忌内容或注意事项详见说明书

用于高频手术中对血管、组织进行止血和消融



生产企业: Erbe Elektromedizin GmbH
德国爱尔博电子医疗器械公司
产品注册证号及名称:
[1] 国械注进 20163250794 (氩气电极)
沪械广审(文)第250729-08795号

爱尔博(上海)医疗器械有限公司

地址: 上海市延安西路2201号上海国际贸易中心3002室 邮编: 200336
电话: 021-62758440 邮箱: info@erbachina.com
传真: 021-62758874 技术服务热线: 400-108-1851



广告

尿素呼气实验 检测幽门螺旋杆菌

幽门螺旋杆菌检测产品



幽门螺旋杆菌检测仪

注册号：皖械注准 20202220336



闪烁采样瓶

注册号：皖械注准 20202220044



^{14}C 液体闪烁计数仪

注册号：皖械注准 20172400038



^{13}C 红外光谱仪

注册号：皖械注准 20182400066

请仔细阅读产品说明书或在医务人员的指导下购买和使用

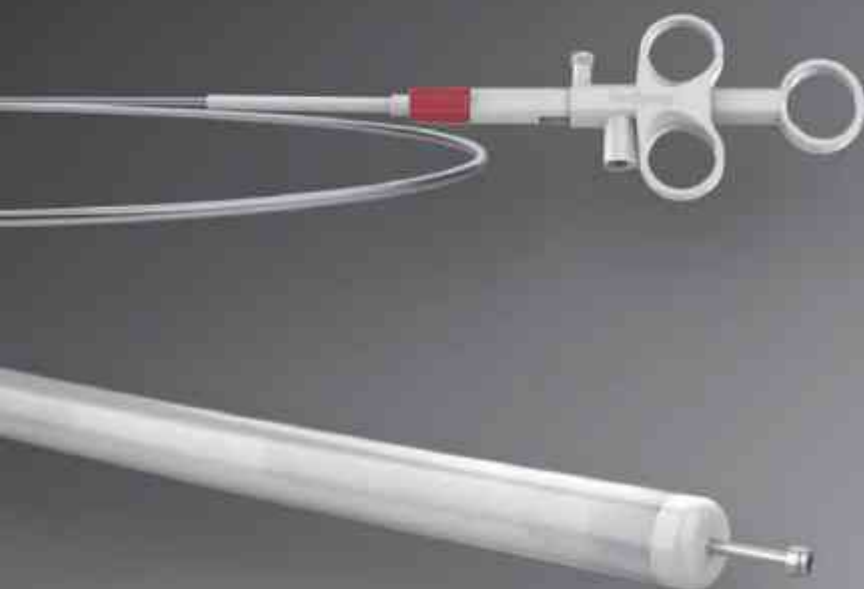
—— 禁忌内容或注意事项详见说明书。



安徽养和医疗器械设备有限公司

皖械广审（文）第 220413-02618 号

地址：安徽省安庆市桐城市经济开发区同祥北路 8 号
电话：0556-6566669



鲲鹏刀

【一次性使用黏膜切开刀】

ESD系列



江苏唯德康医疗科技有限公司
Jiangsu Vedkang Medical Science and Technology Co., Ltd.

- ④ 地址：江苏武进经济开发区果香路52号
- ④ 电话：+86-519-69877755
- ④ 传真：+86-519-69877753
- ④ 邮箱：sales@vedkang.com

产品注册证及名称：

国械注准20193010885（一次性使用黏膜切开刀）

苏械广审（文）第240319-01612号
▲禁忌内容或注意事项详见说明书
以上仅指本公司产品

·论著·

复发性胆总管结石患者的胆汁菌群多样性分析

陶芹^{1,2} 郑亮³ 罗辉² 石鑫² 吴谦¹ 潘阳林²¹西安交通大学医学部公共卫生学院, 西安 710061; ²空军军医大学第一附属医院消化内科, 西安 710032; ³中国人民解放军 32145 部队卫生连, 新乡 453000

通信作者: 吴谦, Email: wuqian@xjtu.edu.cn

【摘要】 目的 比较不同类型胆总管结石患者胆汁的菌群情况。**方法** 纳入 2017 年 8 月—2018 年 1 月在空军军医大学第一附属医院消化内科经腹部超声、腹部 CT 和(或)磁共振胰胆管成像术诊断胆总管结石,并接受经内镜逆行胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)治疗的 45 例患者,根据既往病史和 ERCP 术中情况将患者分为无结石(non-stone, NS)组、初发胆固醇结石(primary cholesterol stone, PCS)组、初发胆色素结石(primary pigmental stone, PPS)组和复发性结石(recurrent stone, RS)组。在注射造影剂之前收集胆汁行 16S rRNA 测序,分析胆汁中的菌群结构及多样性。**结果** 非 RS 组为 33 例(包括 NS 组 8 例、PCS 组 8 例、PPS 组 17 例),RS 组 12 例。RS 组中憩室内乳头患者[41.67%(5/12)比 3.03%(1/33), $\chi^2=8.27$, $P=0.004$]、松软结石患者[91.67%(11/12)比 36.36%(12/33), $\chi^2=10.77$, $P=0.001$]及色素结石患者[100.00%(12/12)比 51.52%(17/33), $\chi^2=7.04$, $P=0.008$]的比例均高于非 RS 组,其余基线资料差异均无统计学意义($P>0.05$)。在门、属水平,RS 组与 PPS 组的菌群丰度相当。Alpha 及 Beta 多样性分析显示,RS 组与 PPS 组相比差异无统计学意义,但两者多样性均显著低于 NS 组、PCS 组($P<0.05$)。MetaStat 分析显示,幽门螺杆菌种为 RS 组患者的胆道优势菌群,而变形菌门和大肠杆菌种为 RS 组和 PPS 组患者的胆道优势菌群。**结论** RS 组与 PPS 组的菌群丰度相当。RS 组和 PPS 组胆汁菌群多样性明显低于 PCS 组和 NS 组。幽门螺杆菌种为 RS 组的胆道优势菌群。

【关键词】 胆总管结石病; 复发; 胰胆管造影术,内窥镜逆行; 胆汁; 微生物组

Analysis of bile bacterial diversity in patients with recurrent common bile duct stones

Tao Qin^{1,2}, Zheng Liang³, Luo Hui², Shi Xin², Wu Qian¹, Pan Yanglin²¹School of Public Health, Xi'an Jiaotong University Health Science Center, Xi'an 710061, China;²Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Air Force Medical University, Xi'an 710032, China; ³Health Company, No. 32145 Unit of PLA, Xinxiang 453000, China

Corresponding author: Wu Qian, Email: wuqian@xjtu.edu.cn

【Abstract】 Objective To compare the bile bacterial diversity in patients with different types of common bile duct stones (CBDS). **Methods** A total of 45 patients with CBDS diagnosed by abdominal ultrasound, abdominal CT and (or) magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP) and treated by endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) in the First Affiliated Hospital of Air Force Medical University from August 2017 to January 2018 were divided into the non-stone (NS) group, the primary cholesterol stone (PCS) group, the primary pigment stone (PPS) group, and the recurrent stone (RS) group. 16S rRNA sequencing was used to analyze the microbale community structure and diversity in bile which was collected before contrast medium injection. **Results** Thirty-three patients were in the non-RS

DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20211018-00483

收稿日期 2021-10-18 本文编辑 钱程

引用本文:陶芹,郑亮,罗辉,等.复发性胆总管结石患者的胆汁菌群多样性分析[J].中华消化内镜杂志,2022,39(10):827-832. DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20211018-00483.



group (8 in the NS group, 8 in the PCS group, and 17 in the PPS group) and 12 were in the RS group. The proportion of patients with intra-diverticular papilla [41.67% (5/12) VS 3.03% (1/33), $\chi^2=8.27$, $P=0.004$], loose stones [91.67% (11/12) VS 36.36% (12/33), $\chi^2=10.77$, $P=0.001$] and pigmental stones [100.00% (12/12) VS 51.52% (17/33), $\chi^2=7.04$, $P=0.008$] were significantly higher in the RS group than those in the non-RS group. There was no significant difference in other baseline data ($P>0.05$). At the phylum and genus level, the bacterial abundance was similar in the RS and PPS group. Alpha and Beta diversity analysis showed that the microbial diversity was similar between the RS and PPS group, both of which were lower than those in the NS and PCS group ($P<0.05$). MetaStat analysis revealed that *Helicobacter pylori* was the dominant bacteria in the RS group, and *Proteobacteria* and *Escherichia coli* were the dominant bacteria in both RS and PPS groups. **Conclusion** Bacterial abundance of bile in the RS group is similar to that of the PPS group, but the diversity of biliary bacteria flora in the RS group and PPS group are significantly lower than those in the PCS group and NS group. *Helicobacter pylori* is the dominant biliary bacteria in the RS group.

【Key words】 Cholelithiasis; Recidivism; Cholangiopancreatography, endoscopic retrograde; Bile; Microbiome

胆总管结石的形成原因较为复杂,其具体机制尚需阐明。根据胆总管结石的组成,其可分为胆固醇结石和色素结石两大类,前者多继发于胆囊胆固醇结石的脱落,后者多认为与慢性炎症有关。经内镜逆行胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)是治疗胆总管结石的首选方法。然而,ERCP术后胆总管结石的复发率为5%~10%,有研究发现复发性胆总管结石均为胆色素结石^[1]。我们先前的研究发现,十二指肠胆道反流、胆道下段的夹角 $<135^\circ$ 以及十二指肠乳头周围憩室是ERCP术后胆总管结石复发的高危因素^[2]。除上述物理因素之外,胆总管结石的复发可能与ERCP术后胆管括约肌破坏导致的胆道微环境变化有关。近年来,Ye等^[3]发现复发性胆总管结石患者的胆汁菌群多样性明显低于胆道狭窄患者,也进一步提示了胆道微环境变化在结石复发中的作用。然而,该研究以胆道良恶性狭窄患者作为对照有其不足。Chen等^[4]比较了复发性胆总管结石和初发性胆总管结石的微生态差异,但未能考虑不同结石类型(胆固醇型和胆色素型)的影响。因此,复发性胆总管结石与胆道微生态的关系尚需进一步探索。

本研究在胆总管复发结石(recurrent stone, RS)的微生态研究中,引入了3个不同的对照组,即无结石(non-stone, NS)组,初发胆固醇结石(primary cholesterol stone, PCS)组和初发胆色素结石(primary pigmental stone, PPS)组,以期更加准确地界定胆总管复发结石的胆道微生态特点。通过分析复发性结石与不同结石对照的差异,将为更加深入地理解胆道微生态与胆管结石复发间的关系奠定基础。

资料与方法

一、患者资料

所有患者于2017年8月—2018年1月在空军军医大学第一附属医院消化内科临床诊断为胆总管结石,并行ERCP治疗。纳入标准:①年龄18~80岁;②术前影像学检查[腹部B超声、腹部CT和(或)磁共振胰胆管成像术(magnetic resonance cholangiopancreatography, MRCP)]诊断为胆总管结石。排除标准:①合并胆管良恶性狭窄者;②ERCP术前1周内接受抗生素治疗者;③ERCP术前1个月内接受放化疗、激素、免疫抑制剂、肠道微生物制剂或粪菌移植治疗者;④合并心、肾、呼吸功能不全者;⑤孕妇或哺乳期妇女。患者术前均签署知情同意书。根据既往病史和ERCP术中情况将患者分为4组,其定义如下:①NS组:术中造影未发现胆总管结石,考虑结石已经自行排出;②PCS组:既往无胆总管结石病史,ERCP取出结石颜色为白色或黄白色,考虑为胆固醇性结石;③PPS组:既往无胆总管结石病史,ERCP取出结石颜色为黄褐色或黑褐色,考虑为胆色素性结石;④RS组:既往曾行ERCP胆总管取石且已取尽结石,此次因胆总管结石复发再次行ERCP治疗,两次治疗间隔6个月以上。非RS组包括NS、PCS和PPS3组的总病例。结石质地松软的定义为:取石过程中,结石未经机械碎石即发生破碎。

二、资料收集及样本处理

通过病例系统及ERCP报告回顾性收集患者及结石相关的资料,包括性别、年龄、身高、体重、吸烟史、饮酒史、有无胆囊结石及胆囊切除手术史、有无肝内结石、术前生化指标[白细胞计数(white

blood cell, WBC)、丙氨酸转氨酶 (alanine aminotransferase, ALT)、碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP)、总胆红素 (total bilirubin, TBIL)、乳头与十二指肠憩室关系、结石大小、数量及性质。胆汁为 ERCP 术中注射造影剂前收集,用于胆汁培养或常规的实验室检查,剩余部分无菌冻存于 -80°C 冰箱备用。冻存胆汁样本干冰运输,使用 5 mL 胆汁进行总 RNA 提取、定量分析、聚合酶链式反应 (polymerase chain reaction, PCR) 以及测序分析,测序平台为 HiSeq PE2500 平台 (美国 Illumina 公司)。

三、生物信息学分析

对测序得到的原始数据进行拼接质控、嵌合体过滤得到有效数据,对有效数据进行运算分类单元 (operational taxonomic units, OTU) 聚类 and 物种分类分析。不同序列的相似程度高于 97% 即认为是同一个 OTU。根据 OTUs 聚类结果,对每个 OTU 序列做物种注释,得到对应物种信息和基于物种的丰度分布情况;对 OTUs 进行丰度、Alpha 和 Beta 多样性计算等分析,得到胆汁内菌群丰度和多样性信息,也可获得不同结石类型患者胆汁的特有 OTUs 信息。采用 MetaStat 分析方法寻找各组间具有差异性的物种。

四、统计学分析

采用 SPSS 25.0 统计软件进行分析,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较使用独立样本 t 检验;不符合正态分布的计量资料以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,两组间比较用两独立样本的 Mann-Whitney U 检验。计数资料以例 (%) 表示,使用卡方检验或 Fisher 精确检验进行分析。测序数据及分析采用 R 软件 (Version 2.15.3) 等软件完成,运用 Tukey 和 Wilcoxon 秩和检验方法进行分析组间物种多样性的差异, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。利用 MetaStat 方法对组间的物种丰度数据进行假设检验得到 P 值,避免类似于假阳性结果的产生,通过对 P 值的校正,得到 q 值, $q < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、基线资料

研究共纳入 45 例 ERCP 患者,其中 NS 组 8 例、PCS 组 8 例、PPS 组 17 例和 RS 组 12 例。将 4 组患者

分为 RS 组和非 RS 组 (NS 组 + PCS 组 + PPS 组) 进行比较,两组在性别、年龄、体重指数、吸烟、饮酒、胆囊情况、肝内胆管结石、乳头旁憩室、结石最大径、结石数量和术前生化指标等方面的差异均无统计学意义 ($P > 0.05$, 表 1)。RS 组中憩室内乳头患者 (41.67% 比 3.03%, $\chi^2 = 8.27$, $P = 0.004$)、松软结石患者 (91.67% 比 36.36%, $\chi^2 = 10.77$, $P = 0.001$) 及色素结石患者 (100.0% 比 51.5%, $\chi^2 = 7.04$, $P = 0.008$) 的比例均高于非 RS 组,差异均有统计学意义。

二、胆汁测序的质量控制

45 份胆汁标本均成功提取 RNA 并完成测序,成功率 100%。共得到 3 203 506 条原始序列,经过拼接质控、嵌合体过滤后,其中 2 300 500 条 (71.8%) 可用于后续分析。匹配融合后,共获得 4 422 个 OTUs。其中 4 组共同有 719 个 OTUs, NS 组特有 377 个 OTUs, PCS 组特有 89 个 OTUs, PPS 组特有 121 个 OTUs, RS 组特有 87 个 OTUs。

三、4 组患者胆汁的菌群丰度

图 1A 显示门水平最大丰度前 10 的物种在各组的分布情况。其中 RS 组和 PPS 组组间各菌群相对丰度差异无统计学意义 ($P > 0.05$); RS 组变形菌门 (*Proteobacteria*) 相对丰度高于 NS 组 (63.26% 比 22.14%, $t = 3.03$, $P = 0.009$) 和 PCS 组 (63.26% 比 17.21%, $t = 3.31$, $P = 0.005$)。RS 组的拟杆菌门 (*Bacteroidetes*) 相对丰度低于 PCS 组 (2.81% 比 35.86%), 差异有统计学意义 ($t = -3.95$, $P = 0.026$)。

图 1B 显示属水平最大丰度前 10 的物种在各组的分布情况。其中 RS 组和 PPS 组组间各菌群相对丰度差异无统计学意义 ($P > 0.05$); RS 组大肠杆菌志贺菌属 (*Escherichia-Shigella*) 的相对丰度高于 NS 组 (39.38% 比 4.69%, $t = 5.84$, $P < 0.001$) 和 PCS 组 (39.38% 比 1.61%, $t = 6.45$, $P < 0.001$)。RS 组枸橼酸杆菌属 (*Citrobacter*) 的相对丰度高于 PCS 组 (3.99% 比 0.03%), 差异有统计学意义 ($t = 3.50$, $P = 0.005$)。

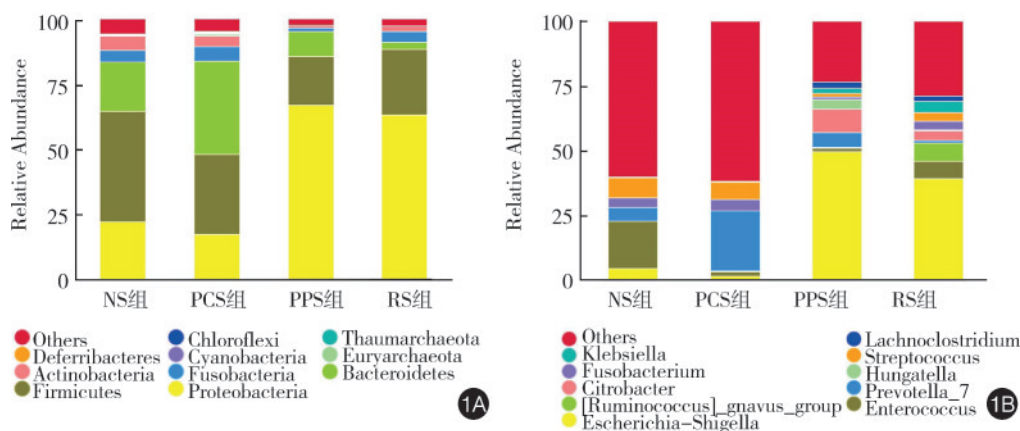
四、4 组患者胆汁的菌群多样性

使用 Alpha 多样性分析评估各组的物种分布的多样性。Chao1 指数和 Shannon 指数均显示 RS 组和 PPS 组的 Alpha 多样性均显著低于 NS 组和 PCS 组 ($P < 0.05$)。RS 组的 Alpha 多样性也有低于 PPS 组的趋势,但两组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。NS 组的 Alpha 多样性高于 PCS 组,但两组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$) (图 2)。

表 1 不同种类胆总管结石患者基线资料比较

项目	NS组	PCS组	PPS组	非RS组总体 (NS+PCS+PPS)	RS组	统计量	P值(RS 组 比非 RS组)
例数	8	8	17	33	12		
性别(男/女)	2/6	2/6	10/7	14/19	5/7	$\chi^2=0.00$	0.964
年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	66.25 $\pm$ 10.56	53.25 $\pm$ 23.7	61.58 $\pm$ 17.66	61.00 $\pm$ 17.52	63.08 $\pm$ 10.60	$t=-0.38$	0.707
体重指数(kg/m ² , $\bar{x}\pm s$)	27.01 $\pm$ 3.89	23.32 $\pm$ 2.07	21.19 $\pm$ 2.58	22.71 $\pm$ 3.51	20.05 $\pm$ 1.03	$t=1.85$	0.077
吸烟[例(%)]	2(25.00)	2(25.00)	4(23.53)	8(24.24)	1(8.33)	$\chi^2=0.58$	0.448
饮酒[例(%)]	0(0.00)	0(0.00)	2(11.76)	2(6.06)	1(8.33)		1.000
胆囊切除术[例(%)]	8(100.00)	2(25.00)	9(52.94)	19(57.58)	11(91.67)	$\chi^2=3.20$	0.074
胆囊未切除[例(%)]							0.267
无结石	0(0.00)	0(0.00)	3(17.65)	3(9.09)	1(8.33)		
有结石	0(0.00)	6(75.00)	5(29.41)	11(33.33)	0(0.00)		
肝内结石[例(%)]	0(0.00)	0(0.00)	2(11.76)	2(6.06)	0(0.00)		1.000
术前生化							
WBC[$\times 10^9/L$, $M(Q_1, Q_3)$]	6.15 (5.06, 6.87)	11.59 (5.98, 17.22)	4.23 (3.82, 5.17)	5.03 (3.95, 6.03)	4.82 (4.12, 5.92)	$Z=-0.28$	0.783
ALT[IU/L, $M(Q_1, Q_3)$]	21.50 (21.25, 43.25)	54.50 (28.00, 72.00)	79.00 (22.50, 258.50)	48.00 (22.50, 163.50)	20.50 (13.25, 112.25)	$Z=-1.57$	0.115
ALP[IU/L, $M(Q_1, Q_3)$]	76.50 (61.50, 96.75)	88.00 (45.50, 141.75)	143.00 (82.50, 322.00)	111.00 (74.50, 214.50)	105.50 (83.25, 118.75)	$Z=-0.55$	0.581
TBIL[IU/L, $M(Q_1, Q_3)$]	14.95 (9.85, 17.50)	40.95 (19.65, 56.10)	18.60 (9.35, 27.25)	18.00 (10.15, 27.75)	15.65 (9.93, 21.60)	$Z=-0.71$	0.475
十二指肠乳头与憩室的关系[例(%)]							
憩室旁	2(25.00)	2(25.00)	7(41.17)	11(33.33)	1(8.33)	$\chi^2=1.68$	0.195
憩室内	0(0.00)	0(0.00)	1(5.88)	1(3.03)	5(41.67)	$\chi^2=8.27$	0.004
结石最大横径[mm, $M(Q_1, Q_3)$]	-	7.50 (3.50, 11.50)	7.00 (5.00, 10.00)	7.00 (5.00, 10.00)	10.00 (8.00, 12.00)	$Z=-1.63$	0.104
结石数量[个, $M(Q_1, Q_3)$]	-	11(2, 11)	2(1, 4)	2(1, 4)	3(3, 5)	$Z=-1.38$	0.168
松软结石[例(%)]	-	2(25.00)	10(58.82)	12(36.36)	11(91.67)	$\chi^2=10.77$	0.001
色素结石[例(%)]	-	0(0.00)	17(100.00)	17(51.52)	12(100.00)	$\chi^2=7.04$	0.008

注: NS指无结石; PCS指初发胆固醇结石; PPS指初发胆色素结石; RS指复发结石; WBC指白细胞计数; ALT指丙氨酸转氨酶; ALP指碱性磷酸酶; TBIL指总胆红素; “-”表示“无”

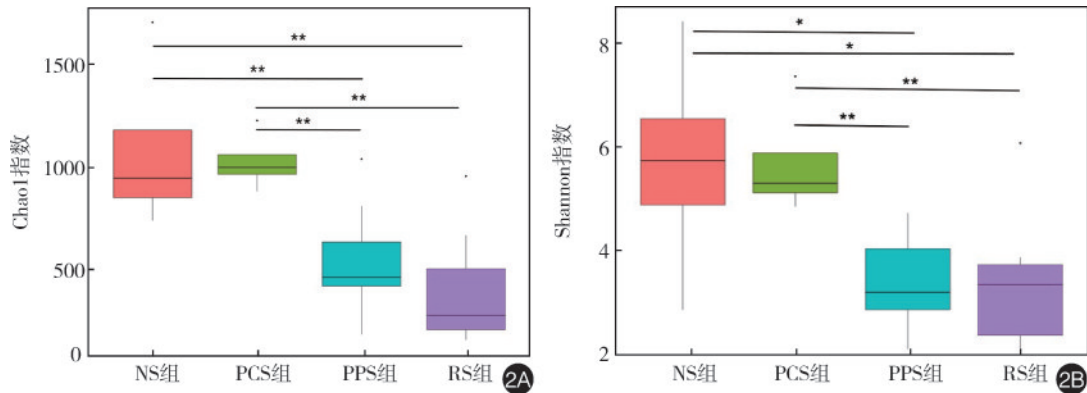


注: NS指无结石; PCS指初发胆固醇结石; PPS指初发胆色素结石; RS指复发结石

图 1 最大丰度前十的物种在 4 组胆总管结石患者胆汁中的分布柱状图 1A: 门水平最大丰度前十的物种在各组中的分布; 1B: 属水平最大丰度前十的物种在各组中的分布

Beta 多样性分析显示, RS 组和 PPS 组样本的菌群组成较为集中且成份相似, 而 NS 组和 PCS 组样

本的菌群组成相对分散, 提示 RS 组和 PPS 组的 Beta 多样性较低(图 3)。



注: NS指无结石组; PCS指初发胆固醇结石组; PPS指初发胆色素结石组; RS指复发结石; *代表 $P < 0.05$; **代表 $P < 0.01$

图2 4组胆总管结石患者胆汁物种分布的多样性比较 2A:物种分布多样性Chao1指数比较; 2B:物种分布多样性Shannon指数比较

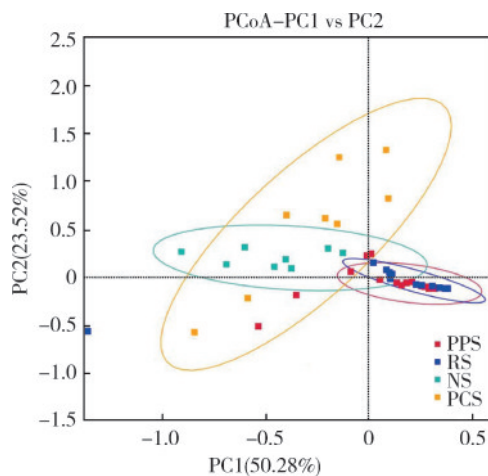


图3 4组胆总管结石患者胆汁Beta多样性分析

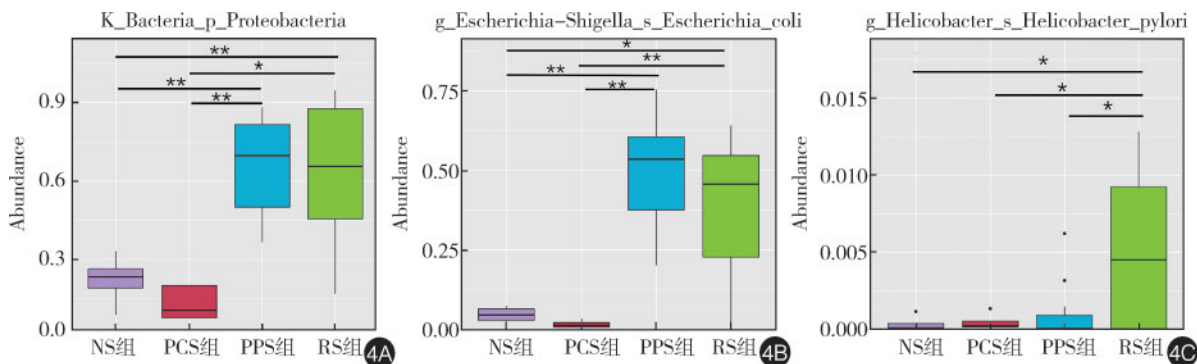
五、4组患者胆道菌群差异显著物种

RS组和PPS组变形菌门(*Proteobacteria*)和大肠杆菌种(*Escherichia coli*)的丰度均显著高于NS组和PCS组($q < 0.05$),而RS组和PPS组间差异无统计学意义(图4A、4B)。变形菌门(*Proteobacteria*)和大肠杆菌种(*Escherichia coli*)为RS组和PPS组的胆道优势菌群。RS组幽门螺杆菌种(*Helicobacter pylori*)

的丰度显著高于其他3组($q < 0.05$,图4C),幽门螺杆菌种(*Helicobacter pylori*)为RS组的胆道优势菌群。

讨论

胆总管结石是一种常见的胆道疾病,急性发病危及生命,慢性反复发作严重影响生活质量。尤其是对于复发性胆总管结石患者,急切需要有效的干预手段,减少结石的发生,改善生活质量。探索胆总管结石形成和复发的机制意义重大,越来越多证据显示胆道微环境在其中的重要作用。多项研究表明,胆道中的微生物群存在自我保护机制,其与胆道疾病(如胆总管结石、复发性胆总管结石、远端胆管癌等)有关,细菌定植与胆结石的形成有关^[5-10]。在不同类型胆管结石中,胆管色素结石的细菌存在率超过90%,其形成与胆汁淤积、胆汁感染及细菌 β -葡萄糖苷酶降解胆红素葡萄糖苷酸等有关。然而,目前对于不同类型、不同成分的胆总管结石与胆汁微生物群改变之间的关系在国际上鲜



注: *代表 $q < 0.05$; **代表 $q < 0.01$

图4 不同物种在4组胆总管结石患者胆汁中的丰度 4A:变形菌门(*Proteobacteria*)在4组中的丰度; 4B:大肠杆菌种(*Escherichia coli*)在4组中的丰度; 4C:幽门螺杆菌种(*Helicobacter pylori*)

见报道。

本研究应用 16S rRNA 测序技术及生物信息学分析方法,对不同类型胆总管结石患者的胆道菌群进行分析,比较了 NS、PCS、PPS 和 RS 4 组患者的胆道菌群分布特征及结构差异。发现 RS 组结石有其特定的一些特点:(1)RS 组患者结石多较为松软,其十二指肠乳头开口更易位于憩室内;(2)在门、属水平最大丰度前 10 的物种菌群丰度,RS 组与 PPS 组较为类似;(3)RS 组和 PPS 组的 Alpha 及 Beta 多样性均较低;(4)幽门螺杆菌种是 RS 组患者胆汁较为独特的菌群构成。总体而言,RS 组患者的菌群相对独特,总体类似于 PPS 组患者,但也有不同。

既往文献报道认为,胆总管复发结石属于胆色素结石,与我们的发现是一致的^[1]。我们发现,PPS 组和 RS 组患者胆汁菌群多样性类似,这说明与胆道炎症相关的胆色素结石有着类似的菌群组成。然而,RS 组与 PPS 组也有区别。我们发现,变形菌门和大肠杆菌种为两组患者共有的胆道优势菌群,而幽门螺杆菌种则为 RS 组患者的胆道优势菌群。Fatemi 等^[11]的研究发现,幽门螺杆菌感染的存在促进了胆结石的形成。我们推测,RS 组患者均有十二指肠乳头切开史,乳头屏障功能被破坏,存在十二指肠肠液反流入胆道的可能,增加了胆道逆行感染幽门螺杆菌的风险。而 PPS 组患者的十二指肠乳头功能完整,减少了十二指肠液反流入胆道的风险。但是幽门螺杆菌与色素结石形成以及结石复发的关系和具体机制仍需要进一步研究。

本研究显示,PPS 组与 PCS 组患者胆汁菌群多样性明显不同。这一发现支持 PPS 组结石的形成主要与胆道慢性炎症有关的观点,与 PCS 组结石的形成有明显的不同,PCS 组结石一般是自胆囊脱落所致。我们发现 PCS 组胆汁菌群多样性类似于 NS 组,也进一步说明胆总管本身并无明显菌群异常和炎性改变。

综上所述,本研究从不同结石构成角度揭示了 RS 组的胆汁菌群丰度;RS 组的胆汁菌群多样性明显低于 PCS 组和 NS 组;RS 组与 PPS 组在门、属水平最大丰度前 10 的物种菌群丰度相当。从而进一步提示应将不同类型的胆总管结石区分对待。但是由于现有研究样本量有限、技术水平等各种原因,现发现的各组之间有差异的菌群是否是影响结石形成的原因还需进一步有效性验证。随着后续研

究的不断深入,对胆道微生物的干预可能有助于预防和治疗胆结石疾病,减少胆总管结石的复发。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突。

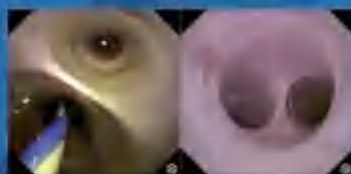
作者贡献声明 陶芹:数据整理、论文撰写;郑亮:资料收集;罗辉、石鑫:统计分析;吴谦:论文修改;潘阳林:研究指导、经费支持

参 考 文 献

- [1] Sugiyama M, Atomi Y. Risk factors predictive of late complications after endoscopic sphincterotomy for bile duct stones: long-term (more than 10 years) follow-up study[J]. *Am J Gastroenterol*, 2002, 97(11): 2763-2767. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2002.07019.x.
- [2] Zhang R, Luo H, Pan Y, et al. Rate of duodenal-biliary reflux increases in patients with recurrent common bile duct stones: evidence from barium meal examination[J]. *Gastrointest Endosc*, 2015, 82(4): 660-665. DOI: 10.1016/j.gie.2015.03.1908.
- [3] Ye C, Zhou W, Zhang H, et al. Alterations of the bile microbiome in recurrent common bile duct stone[J]. *Biomed Res Int*, 2020,2020:4637560. DOI: 10.1155/2020/4637560.
- [4] Chen B, Fu SW, Lu L, et al. A preliminary study of biliary microbiota in patients with bile duct stones or distal cholangiocarcinoma[J]. *Biomed Res Int*, 2019,2019:1092563. DOI: 10.1155/2019/1092563.
- [5] Ye F, Shen H, Li Z, et al. Influence of the biliary system on biliary bacteria revealed by bacterial communities of the human biliary and upper digestive tracts[J]. *PLoS One*, 2016, 11(3):e0150519. DOI: 10.1371/journal.pone.0150519.
- [6] Peng Y, Yang Y, Liu Y, et al. Cholesterol gallstones and bile host diverse bacterial communities with potential to promote the formation of gallstones[J]. *Microb Pathog*, 2015, 83-84: 57-63. DOI: 10.1016/j.micpath.2015.05.002.
- [7] Shen H, Ye F, Xie L, et al. Metagenomic sequencing of bile from gallstone patients to identify different microbial community patterns and novel biliary bacteria[J]. *Sci Rep*, 2015,5:17450. DOI: 10.1038/srep17450.
- [8] Wu Y, Xu CJ, Xu SF. Advances in risk factors for recurrence of common bile duct stones[J]. *Int J Med Sci*, 2021, 18(4): 1067-1074. DOI: 10.7150/ijms.52974.
- [9] Wang Y, Qi M, Qin C, et al. Role of the biliary microbiome in gallstone disease[J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2018, 12(12):1193-1205. DOI: 10.1080/17474124.2018.1533812.
- [10] 李静, 苗龙, 周文策. 消化道微生态与胆结石疾病关系的研究进展[J]. *中国普通外科杂志*, 2020,29(8):1000-1005.
- [11] Fatemi SM, Doosti A, Shokri D, et al. Is there a correlation between *Helicobacter pylori* and enterohepatic *Helicobacter* species and gallstone cholecystitis?[J]. *Middle East J Dig Dis*, 2018,10(1):24-30. DOI: 10.15171/mejdd.2017.86.

一次性胰胆成像导管

清：高亮光源，清晰成像



灵：四向转角

细：9F纤细管径

大：器械通道直径 $\geq 1.8\text{mm}$

成像控制器

规格型号	导管直径	器械通道直径	有效工作长度	视野角度
CDS22001	9F	$\geq 1.0\text{ mm}$	2200 mm	120°
CDS11001	11F	$\geq 1.8\text{ mm}$		

广告

苏械广审(文)第250206-16195号
 苏械注准 20212061554 苏械注准 20212061309
 南微医学科技股份有限公司生产
 禁忌内容或注意事项详见说明书 仅限专业医疗人员使用

C400 全国服务热线
 025 3000
www.micro-tech.com.cn

南微医学科技股份有限公司
 南京高新区高科三路10号
 025 5874 4269
info@micro-tech.com.cn



新增术中注液功能,减少耗材交换

- 注液功能,可以实现切开后的注液。减少耗材交换。
- 锁定功能,将手柄滑块推到最大,刀头完全伸出,可将钩的方向锁定。
- 先端的L型设计,即使是位于垂直部位的组织,也能对黏膜实施精准的提起和剥离操作。

一次性使用高频黏膜切开刀

KD-625LR/QR/UR

奥林巴斯(北京)销售服务有限公司

北京总部:北京市朝阳区新源南路1-3号平安国际金融中心A座8层
代表电话:010-58199000

本资料仅供医学专业人士阅读。

禁忌内容或注意事项详见说明书。

所有类比均基于本公司产品。特此说明。

规格、设计及附件如有变更,请以产品注册信息为准。

一次性使用高频黏膜切开刀 国械注进20213010035

沪械广审(文)第260202-15525号

AD0068SV V01-2105