

华支睾吸虫感染 与胆囊结石

主编 乔铁

华支睾吸虫感染与胆囊结石

主 编 乔 铁

军事医学科学出版社

· 北 京 ·

内容提要

本书为首部系统性介绍胆囊结石与华支睾吸虫感染关系的专著。书中荟萃了胆囊结石、华支睾吸虫和华支睾吸虫病,以及胆囊结石与华支睾吸虫感染之间关系的最新研究成果和研究进展。内容注重基础实验研究与临床实践、疾病预防的有机结合。不仅介绍了相关疾病的病因、发病机制和研究进展,更是图文并茂地叙述了胆囊结石与华支睾吸虫感染关系的实验研究、分子生物学、影像学、病理学诊断、临床的治疗和预防,以及药物应用等多个学科领域。书中配有大量的原始图片和统计表格,详尽展示、描述了涉及的多学科、多领域的成果。本书能够为从事胆道疾病、寄生虫病研究、治疗和预防的实验人员、临床医生和技术诊断人员,以及相关分子生物学、流行病学和药学研究者提供重要的参考数据、指引和借鉴。

图书在版编目(CIP)数据

华支睾吸虫感染与胆囊结石/乔铁主编.
-北京:军事医学科学出版社,2013.9
ISBN 978-7-5163-0337-5

I. ①华… II. ①乔… III. ①华支睾吸虫病-研究
②胆囊疾病-结石(病理)-研究 IV. ①R532.23 ②R575.6

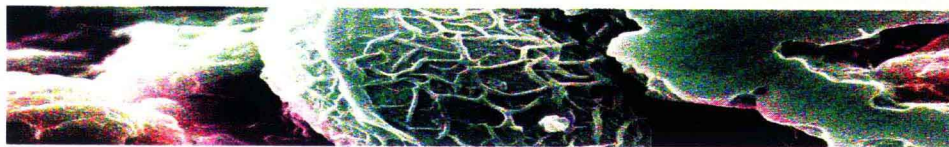
中国版本图书馆CIP数据核字(2013)第231594号

策划编辑:李 玫 责任编辑:李 玫
出 版 人:孙 宇
出 版:军事医学科学出版社
地 址:北京市海淀区太平路27号
邮 编:100850
联系电话:发行部:(010) 66931051, 66931049, 63827166
 编辑部:(010) 66931039
传 真:(010) 63801284
网 址:<http://www.mmsp.cn>
印 装:中煤涿州制图印刷厂北京分厂印刷
发 行:新华书店

开 本:889mm×1194mm 1/16
印 张:7.25
字 数:214千字
版 次:2013年11月第1版
印 次:2013年11月第1次
定 价:98.00元

本社图书凡缺、损、倒、脱页者,本社发行部负责调换

编著者 CONTRIBUTION AUTHORS



主 编 乔 铁

名誉主编 黄志强(院士) 张宝善 张阳德 陈训如

副 主 编 罗小兵 李美媛

编 委

马瑞红	杨柳青	郑培明	罗振亮	蔡洪英	周平义
冯禹阳	王兴强	王小锋	王 刚	董 荟	罗润娥
吴健华	何群芝	谢景夏	乔景亮	胡先平	高月明
罗玲英	高 瑞				

主编简介

EDITOR INTRODUCTION

卫生部肝胆肠外科研究中心胆囊疾病研究所所长，中国医师协会内镜医师分会常务委员，卫生部内镜诊疗技术普通外科培训基地主任，中德内镜研究所所长，CHiAO 内镜发明人，中国发明协会会员。

广州市番禺胆囊病研究所所长，广州市番禺区智能内镜研究所所长，广州市番禺科协副主席，广州市番禺科技拔尖人才，广州亚运会火炬手，广州市番禺区第二人民医院院长。

《中国内镜杂志》副主编，《中国现代医学杂志》、《中国生物医学工程杂志》常务编委，中国保胆取石网总编，桥牌内镜网总编。

1982年毕业于西安医学院，曾在第三军医大学附属西南医院肝胆外科进修学习，1993年开始从事腹腔镜内镜外科工作，完成腹腔镜微创手术

4000例，胆道镜手术1000例，取石保胆手术2000余例。发表论文、论著50篇，完成科技项目6项，专著5部。2008年至今，短短五年多时间，先后申报了近千项中国国家专利，38项国际专利申请(PCT)，6项美国专利。迄今，获得678项中国国家专利授权，3项德国专利授权，是全球拥有专利最多的医生，名副其实的医生发明家。

提出“医、工、理、贸结合”新概念，创建了中国第一家也是目前国内唯一一家“医工贸结合试验基地”，使医学、工程学、贸易学等不同社会分工在功能与资源上进行协同与集成，从而提升原始创新能力、突破关键技术，打造中国医疗的核心竞争力。

2008年5月，与卫生部肝胆肠外科研究中心合作创建了卫生部肝胆肠外科研究中心胆囊疾病研究所并担任所长，成为国内第一家也是目前国内唯一一家以胆囊疾病为研究对象的全国性学术机构。2008年5月，创建了广州市番禺区胆囊病研究所并担任所长，成为国内第一家以胆囊疾病为研究对象的科研机构。

2009年起，提出取石保胆手术始终是一项以预防为中心的系统工程，不能走老路，并用系统的理念进行了探索和实践。以临床需求为导向的基础研究，为预防胆囊结石复发提供了客观依据。在对183例胆囊结石研碎后涂片，通过光学显微镜镜检发现虫卵，经PCR确定，虫卵检出率64.5%，因此改变饮食习惯（食淡水鱼生、虾生等），抗虫治疗，就能降低华支睾吸虫病流行区取石保胆手术后胆囊结石的复发率。胆囊结石与华支睾吸虫卵的微观结构、胆汁沉渣微观结构等全新的系列研究，系统性揭开了胆囊结石的微观世界，看到了华支睾吸虫卵在胆囊结石成因中的真面目。临床上运用新技术，在1672例取石保胆手术患者中发现胆囊壁间结石451例，占26.95%，提出诊断和处理好壁间结石就有可能显著降低胆囊结石的复发率。

创建了广州宝胆医疗器械科技有限公司，研发出了拥有100%自主知识产权的CHiAO系列医用内镜新产品，包括高清CHiAO B型胆道镜，高清CHiAO C型胆道镜，CHiAO D型胆道镜，高清子母宫腔、输卵管镜等10余种独一无二的内镜产品，引领医用内镜技术、产品的新潮流。

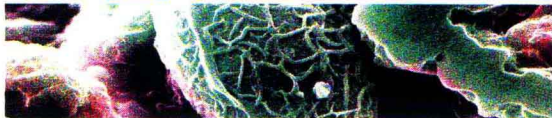
开发了CHiAO内镜品牌，CHiAO已经成为中国发明、中国设计、德国制造的代名词，自主创新、自有品牌、自主知识产权的独特风景线。



乔 铁

前言

PREWORD



公元前1085~945年古埃及木乃伊、中国湖北江陵凤凰山西汉古尸中均发现有胆囊结石。如今，胆囊结石的发病率在成年人依然高达10%。因此，胆囊结石是一个既古老而又年轻的严重危害人民群众的常见病、多发病。而对于胆囊结石的认识可以追溯到公元前4世纪以前，遗憾的是几千年过去了，时至今日，它的病因尚未完全明了。

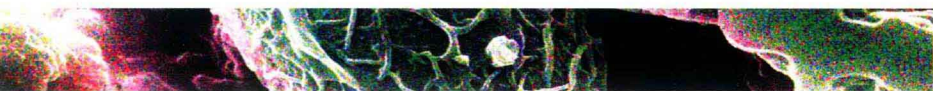
华支睾吸虫病是由华支睾吸虫寄生于肝胆管内引起肝胆管病变为主的一种人兽共患性寄生虫病。东亚和东南亚地区，包括北美的一些亚洲移民聚居区为华支睾吸虫病的流行区，中国也是华支睾吸虫病的重要流行区，感染人数高达1500万人。随着食鱼生、虾生等不良生活习惯在中国大范围的复燃，华支睾吸虫已经成为中国最严重的食源性寄生虫之一。

研究证实，华支睾吸虫感染与肝胆管结石、胆管炎、胆囊炎、肝硬化、胆管癌等有着密切的关系。广州市番禺区第二人民医院注重基础试验研究与临床实践、疾病预防的有机结合，通过结石碾碎镜检，在胆囊结石中发现了大量华支睾吸虫卵，并通过一系列研究表明，华支睾吸虫感染与胆囊结石发病密切相关。虫卵刺激胆囊黏膜引起黏液分泌增多，以虫卵为核心，通过黏蛋白的黏附作用，不断黏附、包裹胆红素颗粒、碳酸钙晶体、胆固醇晶体等不溶物，最终形成结石。虫卵寄生引起的胆囊炎，虫卵带来的肠道细菌感染可能也是结石形成的重要原因。

为了展示这一研究成果，广州市番禺区第二人民医院、广州市番禺区胆囊病研究所组成《华支睾吸虫感染与胆囊结石》编辑委员会，在短短一年时间内编辑成书。《华支睾吸虫感染与胆囊结石》共6章，不仅介绍了胆囊结石、华支睾吸虫病的病因、发病机制及研究进展，更是图文并茂地叙述了胆囊结石与华支睾吸虫感染关系的试验研究、分子生物学、影像学、病理学诊断、临床治疗和预防以及药物应用的多个学科领域。书中配有大量的原始图片和统计表格，详尽展示、描述了涉及的多学科、多领域的成果。为人们重新认识胆囊结石，了解胆囊结石提供重要参考。黄志强院士、张宝善教授、张阳德教授、何继善院士、陈训如教授、刘衍民教授一直以来给予了我们无私的帮助，在此向他们表示崇高的敬意和衷心的感谢。

乔铁

2013年8月25日



目录 | CONTENTS

第一章 胆囊结石病	(2)
第一节 胆囊结石病概述及研究现状	(2)
第二节 胆囊结石病因及发病机制	(3)
第三节 胆囊结石与微生物的关系	(8)
第二章 华支睾吸虫	(14)
第一节 华支睾吸虫概述及研究现状	(14)
第二节 华支睾吸虫生活史与传播途径	(16)
第三节 华支睾吸虫卵	(19)
第四节 华支睾吸虫与宿主	(29)
第五节 华支睾吸虫的分子生物学研究进展	(31)
第三章 华支睾吸虫病	(39)
第一节 华支睾吸虫病概述及流行病学	(39)
第二节 华支睾吸虫病的发病机制与病理生理	(40)
第三节 华支睾吸虫病的临床表现和诊断	(42)
第四节 华支睾吸虫病治疗与预防	(48)
第五节 华支睾吸虫病的合并症与并发症	(49)
第四章 华支睾吸虫感染与胆囊结石	(54)
第一节 华支睾吸虫感染与肝胆疾病	(54)
第二节 华支睾吸虫感染与胆囊结石的关系	(58)
第五章 胆囊结石合并华支睾吸虫感染	(63)
第一节 胆囊结石患者合并华支睾吸虫感染的初步调查	(63)
第二节 临床特点分析	(65)
第三节 胆囊结石合并华支睾吸虫感染的影像学诊断	(67)
第四节 胆囊结石合并华支睾吸虫感染的病理诊断	(72)
第五节 胆囊结石合并华支睾吸虫感染的实验室诊断	(76)
第六节 华支睾吸虫卵的形态变化与胆囊结石形成的关系研究	(79)

第七节 胆汁、胆石的成分分析	(84)
第六章 合并华支睾吸虫感染的胆囊结石患者的治疗与预防	(92)
第一节 治疗方式的选择	(92)
第二节 CHiAO 硬镜取石保胆术治疗合并华支睾吸虫感染的胆囊结石	(93)
第三节 CHiAO 硬镜取石保胆术后预防结石复发策略	(97)
第四节 治疗与预防药物	(98)
第五节 基于实验分析的系统防治策略	(101)
第六节 防治药物与方法的展望	(104)



第一节 胆囊结石病概述及研究现状

胆囊结石病是一种既古老又现代的疾病，它可能与人类的历史一样古老。最早在埃及的木乃伊（公元前 1085~945 年）中便发现患有胆囊结石病。在中国，1975 年在湖北江陵凤凰山出土的 168 号西汉墓中（公元前 206 至公元 25 年）发现男性古尸的胆囊中有 270 颗胆石，并且从结石核心检出华支睾吸虫卵。

目前，胆囊结石病是世界范围内的常见病、多发病，其患病率因种族、遗传、地理、饮食等因素而异。据 Barbara 报道，欧洲的胆囊结石患病率为 5.9%~21.9%，男女比例为 1:1.5，女性胆囊结石的患病率明显高于男性；而亚洲的患病率远低于欧洲，为 3.2%~6.1%。Everhart JF 报道，有北美印第安血统的中老年女性的患病率为 64.1%，男性为 29.5%。Miquelon JF 报道，有印第安血统的智利女性患病率为 50%。1999 年 Kratzer 等用超声研究了世界范围的胆囊结石患病率，美国胆囊结石患病率为 13.3%~17.9%，中国胆囊结石患病率为 3.5%。意大利 1995 年的一项研究表明，在 30~64 岁人群中，胆囊结石的患病率为 14.7%。法国 Carolibosc 报道女性胆囊结石患病率 17.8%。Graves EJ 报道，德国胆囊结石的患病率为 10%~15%。日本人群调查显示，19 岁以下的居民无胆囊结石症患者，胆石症多见于成年人和高年龄组。从上述可以看出，西方国家的胆囊结石发病率在 10%~20%，而中国在 7%~10%，比西方国家发病率要低，并且随着人民生活水平的提高及生活方式的改变，胆囊结石的发病率有不断上升的趋势。胆囊结石已经成为严重困扰人类健康的疾病。

胆囊结石的主要成分是胆固醇、胆色素、碳酸钙等钙盐，此外含量较少的还有脂肪酸、三酰甘油、蛋白质、磷酸盐、黏蛋白等。传统分类法按胆结石中胆固醇的含量将胆结石分为三大类，胆固醇型结石（胆固醇含量 $\geq 70\%$ ）、胆色素型结石（胆固醇含量 $\leq 30\%$ ）、混合型结石（胆固醇含量介于二者之间）。傅培彬教授等根据结石的剖面结构和化学成分将胆结石分为放射状石、放射年轮状石、岩层状叠层石、铸型无定型石、沙层状叠层石、泥沙状石、黑色结石和复合结石八大类。乔铁等利用红外光谱技术及扫描电镜技术对胆囊结石的成分及微观结构进行了系统性研究，根据结石构成成分及分布比例不同将胆囊结石分为八大类十余种亚型。对胆囊结石成分及微观世界的进一步深入研究将有助于揭示胆囊结石形成的病理机制。

胆囊结石的发病是多种因素综合作用的结果，对胆囊结石病因及发病机制的研究一直是胆道外科的研究热点。流行病学研究表明，个体因素、饮食习惯、女性妊娠、家族遗传及消化系统疾病等均与胆囊结石的发病密切相关。不同类型的胆囊结石发病机制不尽相同，概括来讲，胆固醇类结石是在胆汁胆固醇过饱和的前提下和在促成核因子的作用下，胆固醇结晶析出、凝聚形成的。胆囊收缩素受体缺乏、细菌和免疫球蛋白通过不同的作用机制，直接或间接地影响胆固醇类结石的形成。而胆色素类结石的本质是以胆红素与多种金属离子如 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 形成的螯合形的高聚物，其形成过程遵循溶解-沉淀平衡的溶度积原理。细菌感染、糖蛋白和自由基等可促进结石的形成，胆汁酸盐则减少其形成。近年来，学者们对胆囊结石形成的分子生物学、遗传学、免疫学、环境医学等进行了系统性研究，取得了诸多新的研究成果。如胆囊结石“致石基因”的研究，幽门螺杆菌与胆囊结石的关系，华支睾吸虫感染与胆囊结石的关系，胆汁及胆石成分和微观结构的分析，促（抗）成核蛋白因子的研究等。对胆囊结石病理机制的进一步研究，对于今后胆囊结石的预防和治疗具有重要的指导意义。

随着人们对胆囊结石病认识的不断深入，有关胆囊结石病的治疗也经历了从有创到微创、从“切胆”到

“保胆”的漫长历程。胆囊切除术是治疗胆囊结石的传统方法，也是目前世界上最主要和最广泛的治疗方法。近年来，随着对胆囊功能的深入研究，部分学者提出了“内镜微创取石保胆术”治疗胆囊结石的新理念，取尽结石的同时保留了胆囊的功能，取得了良好的社会效益。当然，选择内镜微创保胆取石术要严格掌握适应证，不能一味追求“保胆”，如胆囊炎症损伤严重、胆囊失去功能或合并其他严重并发症者，则必须要切除胆囊。

总之，胆囊结石病目前依旧是一种严重危害人类健康的常见病，人们对于胆囊结石病的研究和认识还不够深入，胆囊结石的病因及发病机制仍不明确，临床上对于胆囊结石病的诊断、治疗和预防还需要更多的探索和实践，攻克胆囊结石任重道远。

第二节 胆囊结石病因及发病机制

一、病因

胆囊结石的发病是多种因素综合作用的结果，流行病学的研究表明胆囊结石发病的危险因素主要与以下几个方面有关。

（一）饮食因素

高饱和脂肪及高胆固醇膳食是胆囊结石的高危因素，高胆固醇、高饱和脂肪的食物对血清胆固醇升高有明显促进作用，并能抑制肝脏分泌胆汁酸，使胆汁酸代谢池缩小。此外空腹时间过长、节食减肥、饮食不卫生等也可引发胆囊结石。

（二）生理因素

包括体重指数 ≥ 25 、女性多孕次、绝经等。

（三）行为因素

包括长期大量饮酒、饮水过少、长期禁食、肥胖、体力活动减少、口服避孕药等。

（四）遗传家族史

胆石症家族史是公认的胆石症危险因素，一系列与体内脂质代谢以及胆囊动力密切相关的基因成为研究的重点。

（五）胆囊及基础疾病史

包括胆道寄生虫病、胆囊炎、高血压、冠心病、肝硬化、糖尿病等多种疾病容易并发胆囊结石。

二、发病机制

胆囊结石的发病机制迄今仍不明确。但是，研究者和临床医生在下面一点上取得了共识：不同类型或不同成分的胆囊结石，其发病机制可能区别很大。因此，研究、探讨胆囊结石的发病机制的首要问题是正确分析、认识胆囊结石的成分和类型。

（一）胆囊结石的分类

传统的、也是目前最常用的胆囊结石分类方法：根据胆囊结石的颜色、大小、硬度及结石中胆固醇的百分含量等性质将结石分为胆固醇结石、胆色素结石和混合性结石。此外，还有研究者根据结石的外观颜色将胆色素类结石进一步细分为棕色色素类结石和黑色色素类结石。此方法简单、快速，但往往偏重于结石的外



观、物理性状和胆固醇的含量，忽视了结石中的其他化学成分和结晶形状、排列。广州市番禺区胆囊病研究所乔铁等结合红外光谱分析、光学和电子扫描显微镜、元素的 X 射线能谱分析等技术，全面系统分类了广州地区 807 例胆囊结石，发现了 8 大类 10 余种亚型的结石类型（表 1-1），分别是：胆固醇结石（36.8%）、胆色素结石（26.9%）、碳酸钙结石（17.2%）、混合型结石（16.0%）、磷酸盐结石（1.5%）、硬脂酸钙结石（1.1%）、少见的蛋白类结石（0.4%）以及在胆囊内发现的首例胱氨酸结石。这些结果显示，胆囊结石的类型以及分布远不是那样简单，不同的、种类繁多的结石类型暗藏着形成机制的差异，这又与胆囊结石病的病因、发病机制的多样性密切相关。

表 1-1 807 例结石多技术系统分类法的类型和百分比

结石类型	胆固醇 结石	胆色素 结石	碳酸钙 结石	磷酸盐 结石	硬脂酸钙 结石	蛋白类 结石	胱氨酸 结石	混合型 结石	合计
例数	297	217	139	12	9	3	1	129	807
百分比 (%)	36.8	26.9	17.2	1.5	1.1	0.4	0.1	16.0	100

（二）各型胆囊结石的发病机制探讨

1. 胆固醇结石形成机制

胆囊胆固醇结石的形成包含三个连续性步骤：胆汁胆固醇过饱和、胆固醇结晶析出、在促核形成因素作用下聚集并逐渐形成结石。胆固醇结石形成的主要机制有：脂质代谢异常、胆囊动力学紊乱、细菌感染、前成核蛋白因子、致石基因表达等。

（1）脂质代谢异常：高脂血症在胆囊结石形成中起着重要作用，胆固醇晶体的形成主要与胆汁中胆固醇、卵磷脂、胆汁酸三者之间的相对浓度有密切的关系，正常胆汁中胆固醇含量往往接近饱和状态，胆固醇和卵磷脂不溶于水，必须与胆汁酸结合为微胶粒状存在于胆汁中，这些微胶粒的稳定性主要依靠上述三类脂质的相对浓度，当某些因素引起卵磷脂的增高或胆汁酸浓度降低时，即可形成胆固醇的过饱和状态，过饱和的胆固醇在其核心周围结晶沉淀，自中心向外呈螺旋状增长，并使胆固醇晶体呈放射状、层状、条索状排列，形成胆固醇性结石。血中三酰甘油含量增高，肝脏转运降解脂肪能力下降，导致胆固醇转化为胆酸过程障碍，胆汁中胆酸浓度下降，胆固醇含量增加，胆固醇可溶性降低，也易形成结石。

（2）胆囊动力学紊乱：胆囊运动减弱是胆石发生的重要因素之一，而胆囊收缩素（CCK）受体的缺乏可能是胆囊运动功能受损的一个重要原因。CCK 通过与胆囊壁特定膜受体结合，经细胞内第二信使传递系统引起胆囊收缩。实验证明，胆固醇结石的胆囊中 CCK 受体明显减少，如 Sato 等发现 CCK 受体基因缺陷的小鼠容易出现胆泥和胆石形成。而胆囊 CCK-A 受体表达下调是高胆固醇实验豚鼠早期胆囊收缩功能障碍的主要原因。胆囊排空功能异常，使得胆囊空腹体积增大，导致胆囊胆汁淤积，从而为胆固醇晶体的析出、结石形成提供了时间和场所。此外胆囊黏膜上皮具有脂质吸收作用，而胆囊结石病人胆囊上皮细胞选择性吸收胆汁胆固醇和磷脂的能力下降，这可能使胆囊失去调节胆汁胆固醇溶解度的能力。

（3）细菌感染：自建立 Small 三角学说以来，大多数研究者都认为胆固醇结石的胆汁环境是无菌的，这些结石的病因与细菌无关。由于检测技术、时间以及细菌本身的特点等复杂因素，从胆固醇结石中培养细菌往往是失败的。近年来，随着 PCR 检测技术及扫描电镜技术的应用，国内外很多学者都通过实验验证了细菌

在胆固醇结石中的存在及其作用。细菌发挥作用的机制可能为,细菌产生的 β -葡萄糖醛酸苷酶、磷脂酶和胆汁酸水解酶可催化胆汁类脂成分水解,为形成钙沉淀提供原料。而且细菌代谢产物本身是胆固醇形成结晶并聚积生长的良好基质。此外,细菌感染能激发人体免疫或代谢状态的改变,导致胆囊黏膜分泌紊乱,胆囊运动功能障碍,胆汁淤积。因此,部分学者提出细菌源性物质可能直接参与胆固醇结石的形成,并且与非细菌致石机制有交叉作用,通过影响或改变人体免疫代谢产物间接促进胆固醇结石的形成。

(4) 致石基因表达:流行病学研究显示,胆囊结石病符合多基因病遗传模式。近年来的一系列研究表明,胆囊结石病是多种“致石基因”同环境因素相互复杂作用所导致的。1995年Paigen和Cnrey等利用近交系小鼠,发现了首个小鼠致石基因——Lith1基因,由此开始了胆固醇结石病在遗传基础方面的研究。Lammert等在小鼠基因中发现2号染色体含核受体基因Retinoid X receptor α (NR2B1),该基因可调控胆固醇分解,在胆固醇结石形成中起重要作用。而在人体中也存在类似作用的基因。Noe等研究发现ABCB11基因纯合子缺陷可以导致胆汁酸盐分泌的完全终止和严重的胆囊结石。秦俭等在3和9号染色体的连锁位点D3S1266和D9S1682上发现胆石病致病基因连锁位点。而蒋兆彦等也报道了胆囊胆固醇结石病人的肝脏ABCG5和ABCG8的表达增高,尤以ABCG8的差异有统计学意义,该基因表达增高可限制了胆囊上皮对胆汁胆固醇的重吸收,导致胆汁胆固醇过饱和。此外,刘嘉林等的研究提示低密度脂蛋白受体(LDLR)基因可能属于结石基因族成员之一。更多胆囊结石发病相关致石基因的鉴定与功能研究,将有助于阐明胆囊结石病的发病机理。

(5) 前成核蛋白因子:胆结石的形成不是单一的病理因素所致,而是肝胆系统在多种因素的综合影响下发生一系列的病理过程。大量的研究表明胆汁中同时存在促、抗成核因子。这一重大突破已成为当前国内外研究胆结石的一个热点。已发现胆汁中的促成核因子有分子量大于300 kD的黏蛋白,分子量分别为130 kD、114 kD、84 kD、42 kD的糖蛋白,以及钙结合蛋白,免疫球蛋白片段等多肽链;抗成核因子有分子量分别为121 kD、63 kD、58 kD的糖蛋白,以及载脂蛋白(Apo lipoprotein) A1、A2等小分子多肽。这些促、抗成核因子共存与同一胆汁系统中,彼此拮抗而又协调平衡,控制着胆固醇结石的形成过程。

2. 胆色素结石形成机制

胆色素结石的本质是以胆红素与多种金属离子如 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 形成的螯合形高聚物,其形成过程遵循溶解-沉淀平衡的溶度积原理。细菌感染、糖蛋白和自由基等均可促进胆色素结石的形成。

(1) 细菌感染学说:最早是由Maki提出的胆色素结石的形成机制,认为感染胆汁中的细菌所产生的 β -葡萄糖醛酸酶将能溶于水的胆色素葡萄糖醛酸苷(结合胆红素,CB)水解为游离胆红素(UCB)和葡萄糖醛酸,UCB与胆汁中的钙离子结合形成胆色素钙析出沉淀,感染胆汁中的糖蛋白再将胆色素钙沉淀颗粒凝聚在一起从而形成胆色素结石。此外,正常的肝细胞、胆囊黏膜、胆道上皮细胞也分泌 β -葡萄糖醛酸酶,它可以直接水解CB为UCB。研究表明,无论是在感染性胆汁还是非感染性胆汁中,内源性的 β -葡萄糖醛酸酶在胆色素结石的形成过程中都可能起到了关键作用。

(2) 糖蛋白的作用:糖蛋白是一类蛋白为主、糖为辅基的结合蛋白,分为黏性和非黏性糖蛋白。胆汁中的糖蛋白常相互聚集形成胶状物,从而为胆红素钙颗粒的沉积提供了良好的基质环境。同时,由于糖蛋白的黏着作用而使得沉聚在糖蛋白胶状物中的胆红素钙沉淀不易排出,起一个使各种沉淀物滞留而逐渐变大形成结石的作用。在对胆囊胆汁及胆囊黏膜中的黏蛋白表达分析研究表明,在多数色素性结石的胆囊胆汁及胆囊黏膜中黏蛋白表达量明显增加,胆汁黏稠度增高,流动性差。其中黏蛋白MUC2及MUC5AC表达量异常增



高，是一种重要的结石促成核因子，而 MUC3 表达量下降，可能为一种抑成核因子。

(3) 自由基学说：1982 年 Elerk 等暗示胆色素结石的形成可能与自由基有关。已经证明胆色素自由基至少由半醌自由基和金属过氧化物自由基组成。自由基促进胆囊结石形成的机制可能为：①自由基引发“胆红素钙”的聚合，聚合后的沉淀难以再溶解，迫使平衡向生成沉淀方向单向进行；②自由基在组织培养液中能刺激胆管黏膜分泌更多的糖蛋白，通过糖蛋白阻止“胆红素钙”重新溶解，从而有利于胆色素结石的形成。

(4) 胆色素结石形成机制探讨：Maki 学说一直被公认为胆色素结石形成机制的最好解释，但是，此学说的依据是建立在体外实验的基础上的——将成石胆汁与大肠杆菌体外培养得出的结论。在人体内，也会是这样的情况吗？关于胆囊结石的形成机制，始终不应该忘记是多种因素综合作用的结果，这些因素的关系尚待深入研究。因此，将上述多个方面的学说和结论综合起来，可有利于解释和研究胆色素结石甚或胆囊结石的形成机制。

3. 碳酸钙结石的形成机制

碳酸钙结石的形成机制目前亦不清楚。以往研究报道，碳酸钙结石多发现于幼儿或少年胆结石患者。但乔铁等发现广州地区成年人中占有较高的比例（17.2%），且以 30~60 岁男性为主。同时，还发现这些患者有着很高的华支睾吸虫感染率。这为碳酸钙结石的病因研究提供了重要信息，提示华支睾吸虫感染可能是造成碳酸钙结石形成的重要因素，具体的作用机制仍需进一步研究。

4. 混合型结石的形成机制

混合型结石指含有两种及两种以上不同化学成分的结石，这类结石构成复杂、成分多样。最常见的为胆固醇-胆色素混合结石，但乔铁等发现胆色素-碳酸钙、胆固醇-碳酸钙、胆色素-硬脂酸钙以及三种成分混杂的结石类型并不少见。混合型结石的形成机制研究很少，有人认为与胆囊的炎症有关，但缺乏临床证据支持。乔铁等发现此类结石好发于 30~60 岁人群，男女无差别，提示其形成机制与其他类型结石不同，性别因素对其影响不大。

5. 其他少见类型结石的形成机制

一些少见类型的结石如磷酸盐结石、蛋白类结石、硬脂酸钙结石等临床偶有报道，但原因不明，可能与一些少见的因素有关，比如个体特殊情况、特殊理化因素、微生物的作用等有关。

乔铁等还发现了首例胆囊内的胱氨酸结石，此例病人入院时还同时存在胆囊内的胆固醇结石和急性胆囊炎。因此，胱氨酸结石的形成可能与胆固醇结石病人胆汁中胆固醇代谢异常，加之急性炎症时白细胞分泌的一些特殊酶类相互作用有关。但也不能排除与前期治疗急性炎症时使用头孢类抗生素的关系，因为含硫氨基酸（包括半胱氨酸和胱氨酸）是头孢类抗菌药的重要中间体，进入人体胆囊后，极有可能代谢形成胱氨酸结晶或晶体。

（三）影响胆囊结石形成的其他因素

研究表明，胆汁中的胆汁酸、磷脂、钙离子等多种成分的改变与胆结石的形成密切相关。另外，糖尿病、肝硬化及华支睾吸虫病等多种疾病容易并发胆囊结石病。

1. 胆汁酸的作用 研究发现胆色素结石和胆固醇结石患者胆汁中的胆汁酸含量都明显低于正常人。孙百军等利用体外培养肝细胞的方法，观察了急性胆道感染大鼠模型胆汁分泌的改变，发现原胆汁中胆汁酸含量明显下降，而且出现异常高浓度的 UCB，这种原胆汁具有形成胆色素结石的趋势。胆汁酸比例改变会对结石

的形成产生影响。由于甘氨酸结合胆酸极性相对较小,对非极性的脂类的溶解力小,其增多有利于结石形成;而牛磺结合胆酸有较强的负性,可增加微粒体双层结构的 ζ 电位,稳定性增大,其减少不利于 UCB 的溶解,从而影响胆色素钙的沉淀溶解平衡,促进结石形成。

2. 胆汁中钙离子的变化 研究证明,胆汁中胆盐减少、细菌作用、磷脂增加等均能使钙离子浓度升高;甘氨酸盐、甘-卵磷脂混合微胶粒、牛磺结合型胆酸能使钙离子充分溶解;细菌能使结合胆汁酸分解并选择性地降低胆盐浓度,而磷脂则能促进钙离子与胆色素负离子的结合。

3. 糖尿病与胆囊结石 长期血糖控制不良、超重、高脂血症、高胰岛素血症及合并慢性并发症者易患胆结石,其形成机制如下:

(1) 血清胆固醇、三酰甘油含量与胆汁胆固醇饱和指数成正比,高脂血症易致胆汁胆固醇过饱和。

(2) 高胰岛素水平可以激活低密度脂蛋白 (LDL) 受体,加强 LDL 胆固醇从血液转运到肝脏,胰岛素还能激活肝的羟甲基戊二酰辅酶 A 还原酶,增加胆固醇排泄到胆汁中。

(3) 糖尿病患者的胆囊有广泛的神经与微血管病变,致使神经冲动传导阻滞,胆囊收缩功能不良。

以上因素致使胆汁淤积,脂质、有机盐或无机盐从胆汁中析出,胆囊本身结构和功能的改变又提供了足够的时间使结晶形成和生长,加之糖尿病患者长期血糖控制不良容易合并感染,慢性炎性刺激致使炎性渗出物、脱落的上皮细胞、坏死组织、细菌等均易成为结石的核心,最终形成胆石症。

4. 肝硬化与胆囊结石 肝脏是胆汁产生的唯一器官,肝硬化时,肝功能降低引起胆汁成分的改变,胆囊功能降低,机体免疫功能下降等多种因素,导致了胆囊结石发生率升高。其作用机制主要有以下几个方面:

(1) 肝硬化时,由于门静脉高压引起胆囊静脉血回流受阻,使胆囊壁充血、水肿,增厚等病变发生率升高,胆囊壁病变会引起胆囊收缩排空功能下降,胆汁潴留而有利结石的形成。

(2) 胆囊壁病变时,胆囊上皮细胞受损,不能从胆汁中吸收胆固醇和卵磷脂,而胆盐克分子比降低,降低了胆汁的胆固醇溶解度。另外胆囊上皮细胞功能紊乱引起黏蛋白分泌的增加或其他的促成核蛋白分泌增加,抗成核蛋白分泌减少,这些均有利于胆囊结石的形成。

(3) 肝硬化时,肝细胞被破坏,肝内酶不足,胆固醇向胆汁酸的转化减少,从而导致胆汁酸减少。胆汁酸减少易于引起胆固醇晶体与胆红素钙盐沉淀从而形成结石。

(4) 肝硬化患者抵抗力降低易受细菌感染,细菌感染时产生大量的 β -葡萄糖醛酸酶,促进色素性结石的形成。

5. 华支睾吸虫感染与胆囊结石 近年来,乔铁等通过对胆囊结石研碎镜检发现了大量华支睾吸虫卵,并通过一系列研究表明华支睾吸虫感染与胆囊结石发病密切相关。虫卵刺激胆囊黏膜引起黏液分泌增多,从而以虫卵为核心,通过黏蛋白的黏附作用,不断黏附、包裹胆红素颗粒、碳酸钙晶体、胆固醇晶体等胆汁不溶物,最终导致结石形成。此外虫卵寄生胆囊还可引起肠道细菌感染,从而诱发色素性结石的形成。

综上所述,胆囊结石是一种多因素、多样化的复杂疾病或症状,认识其病因及发病机制既要某些点上纵向的深入研究,也需要点和面的横向结合;既要考虑肝胆系统的因素,更应结合身体其他系统的作用,如神经-体液因素、血液因素、遗传免疫因素、身体代谢情况等等。精细、深入的纵向研究结合横向的系统化分析,必将揭开胆囊结石病的厚重面纱。



第三节 胆囊结石与微生物的关系

近年来,随着大量新技术、新方法的应用,越来越多的研究表明,胆道感染与胆囊结石关系密切。除细菌感染外,寄生虫、病毒等感染也是诱发胆囊结石的重要因素。因此,深入研究胆囊结石与微生物的关系,将有助于胆囊结石病理机制的阐释,也将对临床胆囊结石病的早期诊断与治疗提供重要的指导意义。

一、胆囊结石与细菌

长期以来,由于采用的检测方法和技术有限,国内外众多研究者对细菌在胆结石发病中的作用一直存在争议。然而 Swindsinski 1995 年使用聚合酶链式反应 (PCR) 从胆固醇结石中扩增出细菌 DNA 片段,揭开了探索细菌参与成石的序幕。此后越来越多的研究发现,在大多数胆石病患者的胆囊内发现都有细菌存在的证据。因此,细菌感染与胆囊结石之间的关系受到越来越多的关注。

健康人的胆囊内一般是无细菌生长的,因为 Oddi 括约肌与胆汁流有效地抑制了细菌的侵袭与繁殖。而当机体免疫力降低或正常的防御功能受损时,一些机体正常菌群转变为条件致病菌通过胆道逆行感染或通过血液或淋巴循环进入胆囊,引发急、慢性胆囊炎并成为胆囊结石形成的始动因子。临床上用于胆囊结石患者细菌感染的检测手段主要有细菌培养、细菌 DNA 的扩增鉴定、扫描电镜及透射电镜观察,胆囊结石患者的胆汁、结石以及胆囊壁标本中均能检测到细菌存在。这些感染的细菌多是直接或间接来源于肠道正常菌群,其中除需氧菌外,亦有部分厌氧菌及 L 型细菌被检出。通过对细菌感染的分类研究发现,需氧菌感染中以大肠杆菌、克雷伯菌检出率最高,此外还有枸橼酸杆菌属、肠杆菌属、肠球菌、葡萄球菌属、变形杆菌属、假单胞菌属、沙雷氏菌属和链球菌等;厌氧菌感染中以脆弱类杆菌为主,其他包括变形梭杆菌、痤疮丙酸杆菌、贪婪丙酸杆菌、产气荚膜杆菌、厌氧性链球菌等厌氧菌。两种及两种以上细菌引起的混合感染在大多数胆囊结石患者中常见。

细菌感染诱发胆囊结石的作用机制尚不十分明确,总结来看,可能通过以下几种方式来参与或影响胆囊结石的形成。

1. 多数细菌可产生 β -葡萄糖醛酸酶,从而分解结合胆红素,与钙等金属离子结合形成胆红素结石。
2. 细菌感染可导致胆囊壁黏膜分泌紊乱,进而引发急、慢性胆囊炎,胆囊运动功能障碍,胆汁淤积,形成沉淀。
3. 细菌的代谢产物如多糖蛋白质复合物或其他基质对于胆色素和胆固醇起凝聚和支架作用,而细菌内毒素 (LPS)、超氧化物歧化酶 (SOD) 可以促进胆囊上皮糖蛋白的分泌,从而加快胆结石的形成。
4. 多数引起胆道感染的细菌还能产生磷脂酶,降解卵磷脂为软脂酸,形成软脂酸钙沉淀,细菌的这一作用有利于胆囊结石的形成。
5. 某些细菌可通过激活一些特殊酶的活性,促进胆固醇的沉淀,从而启动胆固醇结石的形成。
6. 有研究发现大肠埃希菌、假单胞菌属、葡萄球菌等细菌能明显缩短胆固醇晶体成核时间,即有促成核作用。

除肠道细菌外,幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*, Hp) 与胆囊结石病的关系成为近年来的研究热点, Hp 通常存在于胃黏膜,引起胃炎、胃十二指肠溃疡等疾病,由于其体外培养难度较大因而一度被人们所忽视。然而近年来随着 PCR 扩增及 DNA 测序技术的快速发展,在胆囊结石患者的胆汁、胆石及胆囊壁标本中均检

测的 Hp DNA 的存在,提示 Hp 可能经血液或逆行感染等途径进入胆囊因而引发结石。有研究表明 Hp 可表达一种细胞毒素相关蛋白 (CagA),该蛋白具有氨基肽酶活性和促进胆固醇结晶的性质。此外 Hp 也可能通过产生较高活性的磷脂酶 A2 来水解卵磷脂产生游离脂肪酸,而游离脂肪酸有使成核时间提前,促进胆结石形成的作用。另有研究表明 Hp 感染可以影响胆囊壁胆囊收缩素 (CCK - A) 受体基因的表达,胆囊壁 CCK - A 受体表达的降低,CCK 的敏感性降低,空腹胆囊容积增大,导致胆囊排空的异常,胆汁的淤积,最终导致胆囊结石的形成。有关胆囊 Hp 感染引发胆囊结石的病理机制尚待进一步深入研究。

纳米细菌是芬兰科学家 Kajander 发现的一种比普通细菌小得多、具有独特生物矿化能力的微生物,只是由于其独特的生物学特性,对生长环境要求非常严格,新陈代谢极为缓慢,不易通过普通的培养方法培养成功,加之它的菌体极小,用一般的光学显微镜几乎不能观察到,因此长期以来人们未能发现它的存在。近年随着免疫组化技术和电子显微镜的广泛应用,研究人员在人体许多组织都发现了纳米细菌的身影。国内研究者对 76 例胆囊结石患者血清、胆汁、胆囊黏膜标本进行纳米细菌培养,并通过免疫组化染色和透射电镜扫描对培养的阳性标本进行纳米细菌的鉴定,结果发现血清感染阳性率为 31.6%,胆汁阳性率为 61.3%,胆囊黏膜为 35.0%,并在胆囊黏膜钙化灶内也有纳米细菌存在。国外研究也发现 95% 以上肾结石患者血液、尿液、结石中存在纳米细菌;牙菌斑、牙髓结石中也有纳米细菌。纳米细菌有独特的矿化能力,可以利用培养体系中的钙、磷合成羟基磷灰石作为其生物被膜的主要成分,从而具有极强的抵抗不利环境的能力,因此纳米细菌一旦感染人和动物,就很难被机体的防御机制清除而长期存在并使患者生理功能紊乱。由于胆囊结石和肾结石在成核机理方面有许多相似之处,并且有动物实验证实纳米细菌可以引起兔的胆囊结石,因此纳米细菌可能也在人类胆囊结石的发生中扮演了重要角色,但其具体致病机制有待进一步研究。

综上所述,需氧菌或兼性厌氧菌、厌氧菌、L 型细菌、Hp 及纳米细菌等进入胆道后,通过引起急、慢性胆囊炎、生成多种代谢产物、激活特殊的酶促进胆固醇成核以及独特的矿化能力等多种方式,对胆囊结石的发生起了始动作用,或者加速胆囊结石的形成过程。因此在临床工作中对各种细菌感染引起的胆道疾病要给予足够重视,应采用先进的检测方法,对感染细菌及早做出诊断,并应用有效药物进行合理彻底的治疗,以期能阻止胆囊结石的发生或延缓其形成过程。

二、 胆囊结石与病毒

近年来的研究证明,HBV 可以在肝外器官和组织中存在和复制,引起病毒性胆囊炎、胆管炎。病毒性肝炎时,肝细胞受损,合成蛋白及胆酸障碍,胆汁酸池缩小。肝细胞富含 β -葡萄糖醛酸酶 (β -G)。当肝细胞破坏后 β -G 随胆汁进入胆道,细菌继发性感染胆道系统亦使 β -G 升高,使胆囊内 β -G 升高。胆汁中的 β -G 将结合胆红素水解为非结合胆红素和葡萄糖醛酸,非结合胆红素与钙离子结合而沉淀,从而促进色素性结石的形成。此外,肝炎肝硬化时伴脾亢,红细胞破坏增多,胆汁中非结合胆红素也会增加。以上因素导致乙肝病毒感染患者胆石症发病率升高,且多为胆色素结石或混合性结石。

此外亦有研究报道在胆囊胆固醇结石中检测到乙肝病毒 DNA,乙肝病毒在胆囊胆固醇结石形成方面可能有这样一些作用:

1. 乙肝病毒感染引起免疫性胆囊炎、胆管炎,以及肝细胞受损,造成胆汁分泌障碍、胆汁理化性质改变和胆汁淤滞,有利于胆石形成。
2. 已知糖蛋白具有成核活性,乙肝病毒结构蛋白中的中分子蛋白为一种糖蛋白,也可能具有成核活性导致结石形成。



3. 乙肝病毒衣壳蛋白中的前 S 蛋白具有很强的免疫原性,可引起宿主产生免疫应答,产生免疫球蛋白,而免疫球蛋白已公认为一种成核因子参与胆石的成核机制。

三、 胆囊结石与寄生虫

寄生虫感染与肝内外胆管结石的关系已有诸多报道,临床常见引起胆石症的胆道寄生虫主要有人蛔虫、华支睾吸虫、麝猫后睾吸虫、猫后睾吸虫等,成虫寄生胆管可诱发炎症、坏死等病变,引起胆汁成分改变从而易于晶体析出;此外成虫或虫体碎片刺激胆管上皮细胞发生杯状化生,导致糖蛋白、黏蛋白等黏液样物质分泌增多,易于黏附一些胆固醇晶体、碳酸钙晶体等,继发感染还可促进胆红素钙盐的沉积,虫卵表面亦有糖蛋白样物质存在,有利于各类晶体黏附、沉积于虫卵表面从而形成以虫卵为核心的各类结石。

胆囊结石与寄生虫感染的研究报道较少,近年来的研究发现,在华支睾吸虫病流行区华支睾吸虫感染与胆囊结石形成密切相关,胆囊结石中华支睾吸虫卵检出率可高达 80%,且以碳酸钙及胆色素性结石为主。华支睾吸虫感染诱发胆囊结石的病理机制主要有以下几点:

1. 虫体或虫卵堆积胆囊阻塞胆囊管,导致胆道梗阻、胆汁淤积,有利于胆汁中晶体的析出、沉积。
2. 成虫虫体、虫卵及其分泌代谢产物的机械、化学刺激引起胆囊黏膜的炎症、增生等一系列病理改变,胆囊黏膜杯状化生,黏液及糖蛋白分泌增多。
3. 虫卵寄生改变胆汁成分,胆汁黏稠,糖蛋白、黏蛋白黏附于虫卵表面成为结石核心而起支架作用,同时促进胆固醇晶体、碳酸钙晶体及胆色素钙盐等的沉积最终导致结石的形成。
4. 继发细菌感染:虫体逆行及机体免疫力下降等均可并发细菌感染,细菌大量繁殖导致胆汁中的细菌性 β -葡萄糖醛酸酶活性升高并使胆汁结合胆红素水解为游离胆红素 (Unconjugated Bilirubin, UCB), UCB 与钙离子结合成难溶于水的胆红素钙,而胆红素钙沉积于虫卵表面从而形成色素性结石。

综上所述,微生物感染在胆囊结石的形成中具有重要作用。细菌、病毒、寄生虫感染均可单独或合并其他因素导致各类胆囊结石的发生。因此对于胆囊结石患者进行积极的各类感染检测、早期诊断、明确病因,对于临床胆囊结石患者的治疗与预防具有重要的临床意义。同时对各类感染引起的胆囊结石类型及病理机制的深入探讨,也必将有助于进一步阐释胆囊结石的发病机理。