

# 肝内胆管结石的病因及发病机制

金山

## ■背景资料

肝内胆管结石是肝胆外科较为常见的疾病,病情复杂,病变部位广泛,手术并发症多,术后易复发,对肝脏及全身损害严重.肝内胆管结石的发生与环境因素、营养状态、胆道感染、胆汁淤积、病毒感染、寄生虫及胆管变异等因素有关,但详尽的发病机制仍不甚明了.

金山, 内蒙古医科大学附属医院普外科 内蒙古自治区呼和浩特市 010050

金山, 教授, 主任医师, 研究生导师, 主要从事肝胆外科基础及临床研究.

通讯作者: 金山, 教授, 主任医师, 010050, 内蒙古自治区呼和浩特市通道北街1号, 内蒙古医科大学附属医院普外科.

jinshangood@yahoo.com.cn

电话: 0471-6636914

收稿日期: 2012-07-27 修回日期: 2012-11-20

接受日期: 2012-12-03 在线出版日期: 2012-12-08

## Etiology and pathogenesis of hepatolithiasis

Shan Jin

Shan Jin, Department of Surgery, the Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010050, Inner Mongolia Autonomous Region, China

Correspondence to: Shan Jin, Professor, Chief Physician, Department of Surgery, the Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, 1 Tongdao North Street, Hohhot 010050, Inner Mongolia Autonomous Region, China. jinshangood@yahoo.com.cn

Received: 2012-07-27 Revised: 2012-11-20

Accepted: 2012-12-03 Published online: 2012-12-08

## Abstract

Hepatolithiasis is a relatively common disease frequently encountered in department of hepatobiliary surgery. Intrahepatic stones are a major cause of mortality in patients with non-neoplastic diseases of the biliary tract. Environmental factors, nutritional status, bile duct inflammation, biliary stasis, virus infection, parasites, and anatomic variation of the bile duct are involved in the pathogenesis of hepatolithiasis. Surgery is the main treatment for hepatolithiasis but is associated with many serious postoperative complications and relapse. Thus, it is important to fully understand the etiology of hepatolithiasis to take effective measures to prevent the disease.

Key Words: Hepatolithiasis; Etiology; Pathogenesis

Jin S. Etiology and pathogenesis of hepatolithiasis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2012; 20(34): 3324-3328

## 摘要

肝内胆管结石是肝胆外科较为常见疾病,是非

肿瘤性胆道疾病死亡的主要原因,其发生与环境因素、营养状态、胆道感染、胆汁淤积、病毒感染、寄生虫及胆管变异等因素有关.去除病灶、取尽结石、矫正狭窄、通畅引流、防止复发是该病的核心治疗原则.但肝内胆管结石病情复杂,病变部位广泛,手术并发症多,术后易复发,对肝脏及全身损害严重.因此,充分了解肝内胆管结石发病原因,采取有效措施降低该病的发生比治疗更为重要.

关键词: 肝内胆管结石; 病因; 发病机制

金山. 肝内胆管结石的病因及发病机制. 世界华人消化杂志 2012; 20(34): 3324-3328

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/3324.asp>

## 0 引言

肝内胆管结石(intrahepatic stones hepatolithiasis)是肝胆外科较为常见的疾病,是非肿瘤性胆道疾病死亡的主要原因.1906年Vachell等<sup>[1]</sup>首次正确描述,该病多见于东南亚地区,包括中国、日本、韩国和马来西亚等国家,其中某些国家发病率高达20%-30%<sup>[2]</sup>,在我国沿海地区、西南、香港及台湾等地区发病率也较高,达到16.1%<sup>[3,4]</sup>.在西方国家及印度发病率较低,平均发病率只有0.6%-1.3%<sup>[5,6]</sup>.肝内胆管结石的发生与环境因素、营养状态、胆道感染、胆汁淤积、寄生虫及胆管变异等因素有关<sup>[7]</sup>,主要以胆色素结石为主,左侧肝内胆管发生率明显多于右侧.主要病理改变有结石、胆道狭窄、胆管扩张、胆道感染、慢性肉芽肿性胆管炎、肝实质纤维化、萎缩及癌变等<sup>[8]</sup>.去除病灶、取尽结石、矫正狭窄、通畅引流、防止复发是该病的核心治疗原则.但肝内胆管结石病情复杂,病变部位广泛,手术并发症多,术后易复发,对肝脏及全身损害严重.因此,充分了解肝内胆管结石发病原因,采取有效措施降低该病的发生比治疗更为重要.本文主要对肝内胆管结石的病因及发病机制作一综述.

## 1 环境因素

东方的饮食结构主要是高碳水化合物、低脂

## ■同行评议者

江建新, 副主任医师, 贵阳医学院附属医院肝胆外科

肪、低蛋白饮食,这可能是肝内胆管结石的发病原因。饱和脂肪可使胆囊收缩、Oddi括约肌松弛,因此低饱和脂肪饮食会使胆汁淤滞,导致肝内胆管结石的发生。低蛋白饮食可使糖二酸-1,4-内酯( $\beta$ -葡萄糖醛酸抑制剂)水平下降,导致胆红素钙结石的形成。随着经济发展,饮食结构逐渐改变为高蛋白、高脂肪饮食,使得东亚地区肝内胆管结石发病率逐年下降。韩国Kim等<sup>[9]</sup>的研究指出,目前40%-50%的肝内胆管结石是混合成分,有一些更是单纯胆固醇结石,支持了肝内胆管结石病因的饮食假说。另一项病例对照研究观察了2年间本院就诊的55名肝内胆管结石患者与同期就诊非胆石症患者110名进行比较,发现生活环境中饮用水性质(自来水和河水)( $OR = 5.05, P = 0.0002$ )、马桶冲洗方式(自动冲洗和手洗)( $OR = 2.77, P = 0.039$ )、职业(农渔业和其他)( $OR = 4.79, P < 0.0001$ )与肝内胆管结石的发生有关<sup>[10]</sup>。Glenn等<sup>[11]</sup>进行了一项流行病学调查后报告,在移民美国的中国及日本人的后裔胆道疾病的发病率与美国本土居民发病率相似,提示肝内胆管结石的发生与环境有关。

## 2 营养状态

肝内胆管结石男女均可受累,30-40岁多发,社会低阶层多发,农村多于城市。Suzuki等<sup>[12]</sup>从流行病学和病因学角度分析后认为,肝内胆管结石的病因可能与蛋白质缺乏所致的营养不良有关。低社会阶层人群营养不良使免疫力下降,更容易被细菌感染。在肝内胆管结石患者中经常出现细菌感染,分离出的细菌主要是革兰阴性菌,包括大肠埃希菌、克雷伯杆菌、假单胞菌,其次是革兰阳性肠球菌。大约30%分离出细菌的病例合并厌氧菌感染。八坂贵宏等<sup>[10]</sup>研究发现从幼儿到成人 体质弱(营养状态差)( $OR = 8.35-13.5, P < 0.05$ )、肝功能受损( $OR = 2.5, P = 0.04$ )、黄疸( $OR = 16.9, P < 0.0001$ )与肝内胆管结石的发生有关。

## 3 细菌感染和胆汁淤积

胆道感染和胆汁淤积是胆色素结石形成的主要原因。正常胆汁中的胆红素大部分为葡萄糖醛酸胆红素(结合性胆红素),当细菌感染时产生 $\beta$ -葡萄糖醛酸酶和磷脂酶A1, $\beta$ -葡萄糖醛酸酶使结合性胆红素水解为非结合性胆红素,他与 $Ga^{2+}$ 结合成胆红素钙沉淀。而磷脂酶A1使磷脂水解,释放出游离脂肪酸,并与 $Ga^{2+}$ 结合生成钙棕榈酸钙和硬脂酸钙。另外,胆道感染时胆道黏膜分

泌大量糖蛋白,作为基质把上述各种沉淀物凝聚在一起形成结石。差不多所有的肝内胆管结石患者的胆汁培养均可检出细菌。分析我院近5年123例肝内胆管结石患者胆汁标本进行培养,细菌阳性率为69.1%(85/123),共获得149株病原菌。其中排在前5位的细菌分别是大肠埃希菌(32.2%)、肠球菌(20.8%)、克雷伯菌(11.4%)、假单胞菌(7.4%)、肠杆菌(6.0%)。胆汁淤积是肝内胆管结石形成的必要条件,引起胆汁淤积的原因有胆道狭窄、胆道畸形、梗阻远端胆管内压力升高、胆管扩张、细菌感染等。伴有较重炎症及胆道感染的胆汁淤积推测是由炎症细胞因子、活性氧介导的,但肝内的相关机制尚不明确。当给动物注射内毒素,像谷胱甘肽那样的非胆汁酸依赖性胆汁的分泌就会减少。细菌感染时,内毒素诱导的胆汁量减少主要是通过肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )介导,在炎症因子的作用下位于毛细胆管膜的多药耐药蛋白2(multidrug resistance associated protein 2, MRP2)的减少来完成的。这种MRP2的减少是因为毛细胆管膜上的MRP2分子向肝细胞的细胞质内移动造成的。在结合性胆红素的分泌中,MRP2起到了非常重要的作用,他与胆汁从肝窦向肝细胞内的转运及向毛细胆管的分泌有关<sup>[13]</sup>。

除了上述细菌之外,幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)可能与肝内胆管结石发生有关。Kuroki等<sup>[14]</sup>应用组织化学及PCR的方法检测了肝内胆管结石中*H. pylori*的存在,认为*H. pylori*能够促进胆管上皮的增殖,并且对肝内胆管结石向胆管癌的发展过程起了重要作用。包文中等<sup>[15]</sup>采用PCR方法检测胆汁及肝内胆管黏膜组织中的*H. pylori*-DNA,采用Western blot方法对胆汁中的*H. pylori*感染相关蛋白进行检测后认为,原发性肝内胆管结石患者胆汁中存在多种*H. pylori*感染相关蛋白,可能参与了肝内胆管结石的形成。

## 4 病毒感染

八坂贵宏等<sup>[10]</sup>的病例对照研究发现人类T淋巴细胞白血病病毒I型(human T-lymphotropic type I, HTLV-1)抗体阳性( $OR = 2.85, P = 0.0042$ )与肝内胆管结石发生有关。HTLV-1属于逆转录RNA病毒科肿瘤病毒亚科哺乳类C型病毒,是第1个被发现与人类疾病相关的逆转录病毒。HTLV-1引起肝内胆管结石的发生机制目前尚不明确,认为HTLV-1的感染可能引起全身性炎症反应、毛细

## ■创新盘点

本文总结了国内外肝内胆管结石病的相关文章,对该病发病原因及相关机制进行了综述。

## ■应用要点

本文详细阐述肝内胆管结石病的发病原因及相关机制,对肝内胆管结石的预防及治疗具有指导意义。

胆管炎及硬化性胆管炎,最终导致肝内胆管的炎性改变,导致肝内胆管结石的发生<sup>[10]</sup>。

## 5 寄生虫感染

肝内胆管结石发生的还可能与蛔虫、血吸虫及华支睾吸虫感染有关<sup>[16]</sup>。他们不仅可以破坏胆囊上皮出现炎症,还可以在该处产卵、寄生,形成结石。肠道细菌可以通过门脉系统定植于肝脏,另外肠道黏膜的受损,均可导致寄生虫重复感染。古川正人等<sup>[17]</sup>对45名肝内胆管结石患者和104名对照组进行了蛔虫特异性免疫球蛋白E(immunoglobulin E, IgE)抗体测定,发现肝内胆管结石患者阳性率为53.3%,对照组阳性率为14.4%,差异有显著性,提示肝内胆管结石的发生与蛔虫感染有关。文献报道蛔虫残片或虫卵为结石核心者占胆结石的36.5%-65.5%,可见胆道蛔虫是肝内胆管结石的重要原因之一<sup>[18]</sup>。胆道蛔虫感染引起肝内胆管结石的可能机制有:(1)蛔虫尸体以及虫卵形成结石核心;(2)引起胆管壁的炎症反应,胆道黏膜变粗糙,易形成结石;(3)蛔虫体引起胆管阻塞、胆汁淤积以及虫体对胆管的损伤导致细菌感染,胆汁成分发生改变促进结石形成<sup>[18]</sup>。

华支睾吸虫又名肝吸虫,人类进食含有囊蚴的生鱼而感染,囊膜被胃十二指肠消化而逸出幼虫,后经十二指肠壶腹部进入胆总管,吸附于肝内胆管,1 mo后发育为成虫,整个生活史约3 mo。华支睾吸虫从胆管上皮吸取其分泌的蛋白质和葡萄糖作为营养,而虫体被胆管上皮所分泌的稠厚黏液包绕。大量虫体、虫卵,加上胆管上皮脱落、增生和分泌大量黏液可以堵塞胆管,引起胆汁引流不畅,容易合并感染。另外代谢产物刺激胆管,使呈腺瘤或息肉样增生,胆管壁纤维增厚胆管狭窄,狭窄上方胆管可有囊性不规则扩张。门静脉周围纤维组织增生,淋巴细胞及嗜酸性细胞浸润,增加胆管梗阻,胆汁淤积。虫体和虫卵成为结石的核心,甚至引起胆管上皮癌或原发性肝癌<sup>[19]</sup>。

血吸虫寄生于人和哺乳动物的肠系膜静脉血管中,虫卵随血流进入肝脏,或随粪便排出。血吸虫感染后虫卵在胆管壁沉积、钙化而形成局部纤维瘢痕性狭窄或血吸虫肉芽肿压迫胆管引起胆道梗阻,成虫或虫卵也可成为结石的核心<sup>[20]</sup>。

## 6 胆道解剖学异常

肝脏胆道系统的先天性异常、获得性胆管狭窄

及扩张都可以促进肝内胆管胆色素结石的发生。Kayhan与Ono等<sup>[21,22]</sup>认为术后狭窄、硬化性胆管炎、Caroli's病、先天性胆总管囊肿以及肿瘤引起的胆汁淤积与肝内胆管结石的发生密切相关。先天性胆总管囊肿患者术前肝内胆管结石的发生率较低,但切除扩张胆管、重建胆道后发生率明显升高,达到1.5%-10.7%,并且术后肝内胆管结石发生平均时间为8.4年<sup>[23]</sup>。这可能与胆道重建后吻合口的狭窄及肝内胆管扩张有关,当胆道扩张或狭窄时,胆汁淤积,通过吻合口细菌逆行感染,对肝内胆管结石的形成起到协同作用<sup>[23]</sup>。另外,胆道缺血、胆管内血管曲张、门静脉海绵样病变引起的胆管狭窄,胆道梗阻,均与肝内胆管结石的形成有关<sup>[24]</sup>。

## 7 肝内胆管胆固醇结石形成机制

肝内胆管胆固醇结石的胆汁成分测定发现,与胆囊胆固醇结石相比较,肝内胆管胆固醇结石胆汁中胆固醇过饱和。胆汁中,胆固醇/磷脂比肝内胆管胆固醇结石中显著增高,导致胆汁中胆固醇分子的不稳定,容易析出胆固醇结晶。另外磷脂和胆固醇将表面活性强的胆汁酸通过形成微胶粒降低其功能,防止胆汁酸引起的胆管上皮的溶解。胆汁中磷脂/胆汁酸比低下引起微胶粒形成减少,胆汁酸疏水端对胆管上皮的损伤增加。重要的是,异常胆汁的生成不仅在含有结石的胆管内,没有结石的胆管中也生成。因此,不仅是存在结石部位的肝组织功能障碍,而是全肝功能出现了障碍<sup>[25]</sup>。另外,研究发现合成胆固醇关键酶HMG-辅酶A还原酶在含有结石的胆管与没有结石的胆管内的活性比对照组、胆囊胆固醇结石明显升高,转录水平也显著增加。并且胆汁酸合成中,胆固醇7 $\alpha$ -羟化酶在含有结石胆管内与没有结石胆管内活性均比对照组(胆囊胆固醇结石)明显降低,转录水平也显著下降<sup>[26]</sup>。

肝细胞膜(胆管侧)通透功能的研究中,发现肝细胞毛细胆管膜上的转运载体多耐药蛋白3(multidrug resistance protein3, MRP3)对磷脂的分泌过程中起重要作用。另外,磷脂分泌减少的进行性家族性肝内胆管淤积症3型和多耐药型蛋白2敲除的大鼠中出现了进行性非化脓性胆管炎,并且胆囊和胆管内胆固醇结石自然发生<sup>[27]</sup>。低磷脂分泌相关胆石症中,胆固醇结石患者内高频率MRP3遗传基因变异,引起MRP3功能低下,导致磷脂分泌异常<sup>[28]</sup>。这些提示,磷脂分泌障碍与胆管胆固醇结石的形成有关。



胆固醇合成亢进和胆汁酸生成低下,同时肝内转运和胆汁分泌功能异常以及胆管胆汁内胆固醇饱和度的上升,是肝内胆管结石形成的重要病理生理基础.这种胆汁、脂质成分的改变,胆管上皮的受损,花生四烯酸活化引起的黏蛋白分泌过剩,引起胆汁淤积,促进胆固醇结晶的析出,成为胆管内胆固醇结石或富含胆固醇结石形成的重要原因<sup>[29,30]</sup>.另外,溶解、转运脂质的血清载脂蛋白对胆固醇结晶的析出有抑制作用.肝内胆管胆固醇结石患者结石所在部位的肝组织内载脂蛋白A-I的表达减少,结果胆固醇结晶的析出亢进<sup>[31]</sup>.不论在胆管内还是胆囊内,胆固醇结晶析出的促进因子和抑制因子不平衡引起胆固醇结石的形成.综上所述,肝内胆管胆固醇结石的形成可能与全肝功能障碍有关.

## 8 其他

Tazuma<sup>[32]</sup>报告溶血性疾病可以使胆红素生成增多,促进胆色素结石的形成.长期进行善得定治疗的患者出现了肝内胆管结石,提示结石形成是善得定治疗的不良反应<sup>[33]</sup>.另外,肝细胞癌接受无水乙醇注射的患者也出现了肝内胆管结石,无水乙醇注射导致胆道损伤可能是结石形成的原因<sup>[34]</sup>.另外,遗传学、免疫学、病毒性肝炎等均与肝内胆管结石的发生有关.

## 9 结论

肝内胆管结石的发生与诸多因素有关.环境、卫生、营养状态、细菌感染、胆汁淤积、病毒感染、寄生虫、胆管解剖学异常等均可能引起肝内胆管结石的发生.对肝内胆管结石病因学研究的深入,不断揭示新的发病机理,能够为肝内胆管结石的预防及制定恰当的个体化治疗方案提供坚实的理论基础.

## 10 参考文献

- Vachell HR, Stevens WM. Case of intrahepatic calculi. *Br Med J* 1906; 1: 434-436
- Lim JH. Oriental cholangiohepatitis: pathologic, clinical, and radiologic features. *AJR Am J Roentgenol* 1991; 157: 1-8
- Kusano T, Isa T, Ohtsubo M, Yasaka T, Furukawa M. Natural progression of untreated hepatolithiasis that shows no clinical signs at its initial presentation. *J Clin Gastroenterol* 2001; 33: 114-117
- Tsui WM, Chan YK, Wong CT, Lo YF, Yeung YW, Lee YW. Hepatolithiasis and the syndrome of recurrent pyogenic cholangitis: clinical, radiologic, and pathologic features. *Semin Liver Dis* 2011; 31: 33-48
- Mori T, Sugiyama M, Atomi Y. Gallstone disease: Management of intrahepatic stones. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006; 20: 1117-1137
- Al-Sukhni W, Gallinger S, Pratzner A, Wei A, Ho CS, Kortan P, Taylor BR, Grant DR, McGilvray I, Cattral MS, Langer B, Greig PD. Recurrent pyogenic cholangitis with hepatolithiasis--the role of surgical therapy in North America. *J Gastrointest Surg* 2008; 12: 496-503
- Li F, Zhou Y, Cheng N, Mao H, Jiang L, Li N, Li Q, de Jong MC, Pawlik TM. Epidermal growth factor receptor as a target for anti-proliferative treatment of proliferative cholangitis in hepatolithiasis. *J Surg Res* 2011; 166: 87-94
- Deniz K, Torun E, Celikbilek M, Sözüer E. Combined hepatocellular and cholangiocarcinoma associated with hepatolithiasis: report of a case. *Surg Today* 2011; 41: 591-595
- Kim MH, Lee SS. [Current status of intrahepatic stones in Korea]. *Korean J Gastroenterol* 2003; 42: 89-95
- 八坂貴宏, 佐野信也. Case-Control Studyからみた肝内結石症の成因. *胆と膵* 2007; 28: 483-489
- Glenn F, MOODY FG. Intrahepatic calculi. *Ann Surg* 1961; 153: 711-724
- Suzuki Y, Mori T, Abe N, Sugiyama M, Atomi Y. Predictive factors for cholangiocarcinoma associated with hepatolithiasis determined on the basis of Japanese Multicenter study. *Hepatol Res* 2012; 42: 166-170
- 董家鸿. 胆道外科要点与盲点. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 228-229
- Kuroki T, Fukuda K, Yamanouchi K, Kitajima T, Matsuzaki S, Tajima Y, Furui J, Kanematsu T. Helicobacter pylori accelerates the biliary epithelial cell proliferation activity in hepatolithiasis. *Hepatogastroenterology* 2002; 49: 648-651
- 包文中, 孟翔凌. 幽门螺杆菌与原发肝内胆管结石形成的关系. *安徽医科大学学报* 2006; 41: 199-201
- Leung JW, Yu AS. Hepatolithiasis and biliary parasites. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1997; 11: 681-706
- 古川正人, 八坂貴宏, 白浜敏. 回虫感染と肝内結石. *胆と膵* 2003; 24: 753-757
- Alam S, Mustafa G, Rahman S, Kabir SA, Rashid HO, Khan M. Comparative study on presentation of biliary ascariasis with dead and living worms. *Saudi J Gastroenterol* 2010; 16: 203-206
- Jang KT, Hong SM, Lee KT, Lee JG, Choi SH, Heo JS, Choi DW, Choi D, Lim JH. Intraductal papillary neoplasm of the bile duct associated with Clonorchis sinensis infection. *Virchows Arch* 2008; 453: 589-598
- Zhou YM, Yin ZF, Yang JM, Li B, Shao WY, Xu F, Wang YL, Li DQ. Risk factors for intrahepatic cholangiocarcinoma: a case-control study in China. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 632-635
- Kayhan B, Akdoğan M, Parlak E, Ozarslan E, Sahin B. Hepatolithiasis: a Turkey experience. *Turk J Gastroenterol* 2007; 18: 28-32
- Ono Y, Kaneko K, Ogura Y, Sumida W, Tainaka T, Seo T, Ando H. Endoscopic resection of intrahepatic septal stenosis: minimally invasive approach to manage hepatolithiasis after choledochal cyst excision. *Pediatr Surg Int* 2006; 22: 939-941
- 金子健一朗, 安藤久実. 先天性胆道拡張症と肝内結石. *胆と膵* 2003; 24: 769-774
- Okudaira K, Kawaguchi A, Inoue T, Hashiguchi K, Tsuzuki Y, Nagao S, Itoh K, Miura S. Endoscopically removed hepatolithiasis associated with cavernous transformation of the portal vein and antiphospholipid antibody syndrome. *Dig Dis Sci*

## ■名词解释

多药耐药蛋白(MRP): 是位于多种极性细胞膜表面, 依赖ATP介导其底物自细胞内转运至细胞外的一类膜糖蛋白. 人类多药耐药蛋白家族包括: MRP1、MRP2、MRP3、MRP4、MRP5及MRP6.

# ■同行评议

本文回顾大量文献,分析了肝内胆管结石发生的诸多因素及其发生机制,对于肝内胆管结石的基础与临床研究具有一定的指导意义。

- 2006; 51: 1952-1955
- 25 Shoda J, Oda K, Suzuki H, Sugiyama Y, Ito K, Cohen DE, Feng L, Kamiya J, Nimura Y, Miyazaki H, Kano M, Matsuzaki Y, Tanaka N. Etiologic significance of defects in cholesterol, phospholipid, and bile acid metabolism in the liver of patients with intrahepatic calculi. *Hepatology* 2001; 33: 1194-1205
- 26 Shoda J, He BF, Tanaka N, Matsuzaki Y, Yamamori S, Osuga T. Primary dual defect of cholesterol and bile acid metabolism in liver of patients with intrahepatic calculi. *Gastroenterology* 1995; 108: 1534-1546
- 27 Lammert F, Wang DQ, Hillebrandt S, Geier A, Fickert P, Trauner M, Matern S, Paigen B, Carey MC. Spontaneous cholecysto- and hepatolithiasis in Mdr2<sup>-/-</sup> mice: a model for low phospholipid-associated cholelithiasis. *Hepatology* 2004; 39: 117-128
- 28 Rosmorduc O, Hermelin B, Boelle PY, Parc R, Taboury J, Poupon R. ABCB4 gene mutation-associated cholelithiasis in adults. *Gastroenterology* 2003; 125: 452-459
- 29 Shoda J, Ueda T, Kawamoto T, Todoroki T, Asano T, Sugimoto Y, Ichikawa A, Maruyama T, Nimura Y, Tanaka N. Prostaglandin E receptors in bile ducts of hepatolithiasis patients and the pathobiological significance for cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003; 1: 285-296
- 30 Shoda J, Kano M, Asano T, Irimura T, Ueda T, Iwasaki R, Furukawa M, Kamiya J, Nimura Y, Todoroki T, Matsuzaki Y, Tanaka N. Secretory low-molecular-weight phospholipases A2 and their specific receptor in bile ducts of patients with intrahepatic calculi: factors of chronic proliferative cholangitis. *Hepatology* 1999; 29: 1026-1036
- 31 Ohta T, Nagakawa T, Takeda T, Fonseca L, Kanno M, Mori K, Kayahara M, Ueno K, Miyazaki I, Terada T. Histological evaluation of the intrahepatic biliary tree in intrahepatic cholesterol stones, including immunohistochemical staining against apolipoprotein A-1. *Hepatology* 1993; 17: 531-537
- 32 Tazuma S. Gallstone disease: Epidemiology, pathogenesis, and classification of biliary stones (common bile duct and intrahepatic). *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006; 20: 1075-1083
- 33 Sheehan MT, Nippoldt TB. Hepatolithiasis (intrahepatic stone) during octreotide therapy for acromegaly: a case report. *Pituitary* 2000; 3: 227-230
- 34 Kwok PC. Intrahepatic ductal stone formation after percutaneous ethanol injection for residual hepatocellular carcinoma in the portal vein. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2004; 27: 299-300

编辑 李军亮 电编 鲁亚静

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2012年版权归世界华人消化杂志

## • 消息 •

## 中国科技信息研究所发布《世界华人消化杂志》 影响因子 0.694

本刊讯 2011-12-02, 一年一度的中国科技论文统计结果由中国科技信息研究所(简称中信所)在北京发布。《中国科技期刊引证报告(核心版)》统计显示, 2010年《世界华人消化杂志》总被引频次3458次, 影响因子0.694, 综合评价总分60.6分, 分别位居内科学类49种期刊的第5位、第7位、第6位, 分别位居1 998种中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)的第79位、第320位、第190位; 其他指标: 他引率0.83, 被引半衰期4.9, 来源文献量712, 文献选出率0.90, 参考文献量17963, 平均引文数25.23, 平均作者数4.35, 地区分布数29, 机构分布数349, 基金论文比0.45, 海外论文比0.01。(编辑部主任: 李军亮 2012-01-01)