

胆囊炎和胆系结石手术患者肝组织病理分析57例

祝 达, 马海林, 马志萍, 阿丽亚·热哈提, 希尔娜依·阿不都黑力力, 范晓棠, 何方平

■背景资料

因右上腹部不适, 诊断为慢性胆囊炎而行胆囊摘除手术的患者, 约40%手术后临床症状并未得到改善, 我们因此探讨胆系良性病变手术患者是否合并肝脏慢性疾患。

祝达, 马海林, 阿丽亚·热哈提, 希尔娜依·阿不都黑力力, 范晓棠, 何方平, 新疆医科大学第一附属医院肝病科 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830011

马志萍, 新疆医科大学第一附属医院病理科 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830011

祝达, 在读硕士, 主要从事各种肝脏疾病的临床研究。

新疆维吾尔自治区科技支撑基金资助项目, No. 201141137

国家自然科学基金地区面上基金资助项目, No. 81360138

作者贡献分布: 此课题由祝达与何方平设计; 研究过程由祝达、马海林、阿丽亚·热哈提、希尔娜依·阿不都黑力力及范晓棠操作完成; 病理分析由马志萍完成; 数据分析由祝达完成; 本文写作由祝达完成。

通讯作者: 何方平, 教授, 主任医师, 博士生导师, 830011, 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市鲤鱼山南路137号, 新疆医科大学第一附属医院肝病科。hefp@sina.com

电话: 0991-4366305

收稿日期: 2014-01-05 修回日期: 2014-01-26

接受日期: 2014-03-28 在线出版日期: 2014-04-28

Liver pathology in patients undergoing surgical treatment for biliary calculus or inflammation: Analysis of 57 cases

Da Zhu, Hai-Lin Ma, Zhi-Ping Ma, Aliya·Rehati, Xiernayi·Abuduhelili, Xiao-Tang Fan, Fang-Ping He

Da Zhu, Hai-Lin Ma, Aliya·Rehati, Xiernayi·Abuduhelili, Xiao-Tang Fan, Fang-Ping He, Department of Hepatology, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China
Zhi-Ping Ma, Department of Pathology, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Supported by: Science and Technology Supported Foundation of Xinjiang Uygur Autonomous Region, No. 201141137; Area General Program of National Natural Science Foundation of China, No. 81360138

Correspondence to: Fang-Ping He, Professor, Chief Physician, Department of Hepatology, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, 137 Liyushan South Road, Urumqi 830011, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China. hefp@sina.com

Received: 2014-01-05 Revised: 2014-01-26

Accepted: 2014-03-28 Published online: 2014-04-28

Abstract

AIM: To discuss the cause and effect relationship between biliary calculus or inflammation and liver damage in the patients undergoing surgery for benign biliary system diseases.

METHODS: A total of 1479 patients underwent

surgery for calculus of the bile duct, cholangitis, gallstones or cholecystitis from June 1, 2012 to May 31, 2013 at our hospital, of whom 120 underwent surgical liver pathology analysis, because their liver morphology was found to be abnormal by preoperative ultrasound, CT or MRI. There were 57 cases of liver injury for unknown reasons after excluding hepatitis B virus, hepatitis C virus, alcoholic liver disease, drug-induced liver disease, autoimmune liver disease, liver hydatid, hepatic cyst, hepatic hemangioma, hepatoma and biliary tract cancer. We analyzed and discussed the possible pathogenesis of these 57 cases.

RESULTS: Most of the patients undergoing biliary tract surgery had pathological liver injury (71.93%). Liver fibrosis was observed in 50.88% of cases. In comparison with calculus of the bile duct and cholangitis, gallstones and cholecystitis were more easily accompanied by steatosis (47.1% vs 17.5%, $P < 0.05$, $RR = 2.689$, 95%CI: 0.05-6.234; $OR = 4.190$, 95%CI: 1.196-14.683). Steatosis was more easily accompanied by inflammatory necrosis (26.7% vs 7.1%, $P < 0.05$, $RR = 3.733$, 95%CI: 0.05-14.780; $OR = 4.727$, 95%CI: 0.917-24.362). Diabetes was easily accompanied by inflammatory necrosis (42.9% vs 8.0%, $P < 0.05$, $RR = 5.357$, 95%CI: 0.05-19.094; $OR = 8.625$, 95%CI: 1.408-52.828).

CONCLUSION: In patients undergoing surgical resection for biliary tract diseases, quite a number of them have the clinical symptoms of non-alcoholic fatty liver disease. Therefore, it is necessary to strengthen the assessment of metabolic liver disease, especially non-alcoholic fatty liver disease, before deciding whether to manage biliary calculus or inflammation by surgical methods.

© 2014 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

Key Words: Liver; Pathology; Benign biliary disease; Non-alcoholic fatty liver disease

Zhu D, Ma HL, Ma ZP, Aliya Rehati, Xiernayi·Abuduhelili, Fan XT, He FP. Liver pathology in patients undergoing surgical

■同行评议者

胡国信, 副教授, 主任医师, 南昌大学第一附属医院 传染科

treatment for biliary calculus or inflammation: Analysis of 57 cases. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2014; 22(12): 1734-1738 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/1734.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i12.1734>

摘要

目的: 从肝脏病理组织学角度, 探讨在因胆系良性病变手术的患者中, 胆囊炎或胆系结石与肝脏损害之间的联系。

方法: 回顾性分析2012-06-01/2013-05-31因胆囊炎或胆囊结石行胆囊切除术, 和因胆管结石行胆管切开取石手术切除的患者共1479例, 其中120例因术前临床资料(超声、CT、MRI)或术中发现肝脏形态异常而行肝组织学检查, 排除乙型病毒性肝炎、丙型病毒性肝炎、酒精性肝病、药物性肝病、自身免疫性肝病、肝包虫、肝囊肿、肝血管瘤、肝脏及胆道肿瘤, 有57例肝脏损伤原因不明。我们对这57例进行了分析及探讨。

结果: (1)本研究的胆道手术患者中, 大部分病理学上存在肝脏损伤(71.93%), 其中肝纤维化者占50.88%; (2)胆囊结石或炎症较胆管结石或炎症, 合并脂肪变的显著性增高(47.1% vs 17.5%, $P < 0.05$, $RR = 2.689$, 95%CI: 1.160-6.234; $OR = 4.190$, 95%CI: 1.196-14.683); (3)脂肪变合并炎症坏死的显著性增高(26.7% vs 7.1%, $P < 0.05$, $RR = 3.733$, 95%CI: 0.943-14.780; $OR = 4.727$, 95%CI: 0.917-24.362); (4)糖尿病合并炎症坏死的显著性增高(42.9% vs 8.0%, $P < 0.05$, $RR = 5.357$, 95%CI: 1.503-19.094; $OR = 8.625$, 95%CI: 1.408-52.828)。

结论: 本研究从肝组织病理学角度观察这些因胆道疾病行手术切除患者的肝脏损伤特征, 结合其临床症状符合非酒精性脂肪性肝病的特点。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 肝脏; 病理; 良性胆系疾病; 非酒精性脂肪性肝病

核心提示: 非酒精性脂肪性肝病的右上腹部不适有可能被患者和外科医师归类为慢性胆囊炎相关症状而行胆囊切除术, 术后症状未得到改善, 本文收集胆系手术中同时行肝组织学活检的患者, 发现非酒精性脂肪性肝病及2型糖尿病等合并症在慢性胆囊炎行胆囊摘除术者显著升高。首次从肝脏病理学角度提示, 慢性胆囊炎手术切除适应症应该首先排除肝脏慢性炎症导致的胆囊炎性改变。

祝达, 马海林, 马志萍, 阿丽亚·热哈提, 希尔娜依·阿不都黑力力, 范晓棠, 何方平. 胆囊炎和胆系结石手术患者肝组织病理分析57例. 世界华人消化杂志 2014; 22(12): 1734-1738 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/1734.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i12.1734>

0 引言

临床上常可见胆道结石或炎症合并肝脏损伤^[1]。有文献报道是由于胆系疾病造成肝脏继发性损害, 并认为通过手术就可以解决^[2,3]。但临床上仍有手术后原有症状不缓解的现象, 且在胆道疾病与肝脏疾病的因果关系上尚无定论。范建高等^[4]的一份3175例的流行病学调查提示脂肪肝与胆石症的发病有关, 多数情况可能是脂肪肝发病先于胆石症, 并有报道结果与之类似^[5], 但确定胆道疾病和肝脏损害的证据多为影像学或血清学研究证据, 而缺乏直接的组织学依据。本文希望从肝脏病理组织学角度, 探讨在因胆系良性病变手术的患者中, 胆囊炎或胆系结石与肝脏损害之间的联系。

1 材料和方法

1.1 材料 选择2012-06-01/2013-05-31在新疆医科大学第一附属医院因胆囊炎或胆囊结石行胆囊切除术, 和因胆管结石行胆管切开取石手术切除的患者共1479例, 其中120例因术前临床资料或术中发现肝脏形态异常而行肝组织学检查, 排除乙型病毒性肝炎、丙型病毒性肝炎、酒精性肝病、药物性肝病、自身免疫性肝病、肝包虫、肝囊肿、肝血管瘤、肝脏及胆道肿瘤, 有57例肝脏损伤原因不明。其中男性21例(36.8%), 女性36例(63.2%), 平均年龄 59.33 ± 14.58 岁(14-83岁)。汉族26例(45.6%), 少数民族31例(54.4%), 其中维吾尔族17例(29.8%), 哈萨克族5例(8.8%), 回族9例(15.8%)。

1.2 方法 入组患者均手术获取相关胆管及胆囊良性病变组织, 于肝右叶下缘距胆囊床处切取大小约1 cm×0.5 cm×0.5 cm的楔形肝组织, 行病理学检查。所有标本均经过常规伊红-苏木精(HE)染色镜检及Masson染色, 并行免疫组织化学检查。按相关标准或指南排除乙型病毒性肝炎、丙型病毒性肝炎、酒精性肝病、药物性肝病、自身免疫性肝病、肝包虫、肝囊肿、肝血管瘤、肝脏及胆道肿瘤^[6-10]。肝脏病理学诊断按中华医学会肝病学会分会脂肪肝和酒精性肝病学组制定的标准^[11]来进行, 脂肪变为F1-4级, 炎

■ 研究前沿

非酒精性脂肪性肝病已经成为临床发病率最高的慢性肝脏疾病, 其临床表现的右上腹部不适有可能被患者和外科医师归类为慢性胆囊炎相关症状, 但该领域相关报道少见。

■相关报道

范建高教授通过血清学生化指标分析认为可能胆囊手术中一部分患者临床不适为非酒精性肝病所致,这意味着胆囊摘除手术适应症有必要改进,但范教授并未提供组织学相关证据。

表 1 本组胆道手术患者肝脏病理损伤比率 $n(\%)$

疾病分类	<i>n</i>	肝脏病理学改变	纤维化	炎症坏死	脂肪变
胆管疾病	40	29(50.88)	21(36.84)	5(8.77)	7(12.28)
胆囊疾病	17	12(21.05)	8(14.04)	2(3.51)	8(14.04)
合计	57	41(71.93)	29(50.88)	7(12.28)	15(26.32)

表 2 胆囊、胆管结石或炎症与肝脏损伤的关系 $n(\%)$

疾病分类	脂肪变		炎症坏死		纤维化	
	有	无	有	无	有	无
胆管疾病	7(17.5)	33(82.5)	5(12.5)	35(87.5)	21(52.5)	19(47.5)
胆囊疾病	8(47.1)	9(52.9)	2(11.8)	15(88.2)	8(47.1)	9(52.9)

表 3 脂肪变与炎症坏死、纤维化的关系 $n(\%)$

脂肪变	炎症坏死		纤维化	
	有	无	有	无
有	4(26.7)	11(73.3)	5(33.3)	10(66.7)
无	3(7.1)	39(92.9)	24(57.1)	18(42.9)

炎症坏死为G1-4级,纤维化为S1-4级。胆管及胆囊良性疾病诊断标准按中华医学会外科学分会胆道外科学组制定的标准^[12,13]来进行,将胆管结石或炎症(含合并胆囊结石或炎症者)与单纯胆囊结石或炎症分为两组。按中华医学会糖尿病学分会制定的标准^[14]将患有糖尿病与无糖尿病的患者分为两组。

统计学处理 所得数据经SPSS17.0统计软件分析。计数资料用率表示,采用四格表 χ^2 检验进行分析。以双侧检验 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肝脏病理学损伤构成比 本组胆道手术患者中,存在肝脏损伤者41例,占总数的71.93%。其中肝纤维化者29例(50.88%),炎症坏死者7例(12.28%),脂肪变者15例(26.32%)(表1)。具体构成为:单纯脂肪变7例(12.28%),单纯炎症坏死2例(3.51%),单纯纤维化23例(40.35%),脂肪变合并炎症坏死3例(5.26%),脂肪变合并纤维化4例(7.02%),炎症坏死合并纤维化1例(1.75%),脂肪变合并炎症坏死合并纤维化1例(1.75%)。

2.2 胆囊、胆管结石或炎症与肝脏损伤的关系 本研究中胆囊结石或炎症较胆管结石或炎症,合并脂肪变的显著性增高(47.1% vs 17.5%,

$P<0.05$, RR = 2.689, 95%CI: 1.160-6.234; OR = 4.190, 95%CI: 1.196-14.683)。合并炎症坏死、纤维化的比例,胆囊结石或炎症组略大于胆管结石或炎症组,但无统计学意义($P>0.05$)(表2)。

2.3 脂肪变与炎症坏死、纤维化的关系 本研究中,脂肪变患者合并炎症坏死的显著性增高(26.7% vs 7.1%, $P<0.05$, RR = 3.733, 95%CI: 0.943-14.780; OR = 4.727, 95%CI: 0.917-24.362)。脂肪变合并纤维化的比例未高于非脂肪变组(33.3% vs 57%),无统计学意义($P>0.05$)(表3)。

2.4 糖尿病与脂肪变、炎症坏死、纤维化的关系 本研究中,糖尿病合并炎症坏死的显著性增高(42.9% vs 8.0%, $P<0.05$, RR = 5.357, 95%CI: 1.503-19.094; OR = 8.625, 95%CI: 1.408-52.828)。糖尿病合并脂肪变和纤维化的比例高于非糖尿病组,无统计学意义($P>0.05$)(表4)。

3 讨论

胆管及胆囊结石或炎症为常见的胆系良性疾病,目前指南认为其中胆道炎症90%-95%是由胆道结石引起^[12],患者多以消化不良、上腹疼痛、胆绞痛等症状就诊,其解决手段主要是外科方式,随着腹腔镜技术的广泛应用,使手术适应症扩大化,相对应的胆石症复发、胆囊切除术后综合征、胆管损伤等并发症也有所增多^[13]。但除胆绞痛外,其他症状与结石似乎无必然联系^[14,15],2011版胆囊良性疾病治疗决策的专家共识中认为轻微或不典型症状可能源于其他上腹部脏器病变,同时也建议这类患者不需行预防性手术^[13]。但到底是源于哪些上腹部病变,非酒精性脂肪性肝病相关慢性炎症是否为其中一个病因,目前报

表 4 糖尿病与肝脏损伤的关系 $n(\%)$

糖尿病	脂肪变		炎症坏死		纤维化	
	有	无	有	无	有	无
有	3(42.9)	4(57.1)	3(42.9)	4(57.1)	4(57.1)	3(42.9)
无	12(24.0)	38(76.0)	4(8.0)	46(92.0)	25(50.0)	25(50.0)

道并不多见。

本次研究发现, 这57例胆道手术患者中, 胆囊疾病患者合并肝脏脂肪变的显著性升高 ($P<0.05$), 提示非酒精性脂肪性肝病使患者更易合并胆囊疾病, 包括炎症和结石, 甚至一部分患者的胆囊炎症临床表现实际上是非酒精性脂肪性肝炎的临床表现。这与范建高等的研究结论是一致的^[4]。其机制可能是因为胆石形成的主要原因为胆汁酸代谢异常^[16], 而胆汁酸代谢依赖于肝细胞、毛细胆管以及胆管内皮细胞表面转运蛋白的调节^[17], 从而由脂肪肝造成了胆汁酸代谢异常^[18], 也有报道认为是脂肪肝患者小肠细菌过生长^[19], 导致结肠运动改变, 从而影响胆汁酸代谢。也发现了伴有脂肪变及糖尿病的肝脏组织, 有更高的炎症坏死的倾向 ($P<0.05$), 伴有糖尿病的肝脏组织, 似乎有更高的脂肪变及纤维化的倾向, 但无统计学意义 ($P>0.05$)。而在相关报道中, 糖尿病对肝脏的病理损伤主要是核内糖原空洞、脂肪变性、间质纤维组织增生^[20]。这提示本组胆道手术患者可能主要为脂肪性肝病患者。本研究中的患者大部分存在慢性肝损伤病理学改变, 包括纤维化(50.88%)和炎症坏死(12.28%), 提示这些因胆道症状性手术切除的患者, 相当一部分的临床症状可能是脂肪性肝病的表现。

脂肪性肝病与胆石症存在共同的危险因素, 如肥胖、胰岛素抵抗及糖尿病等, 两者常常并存^[21-23]。而脂肪肝也可见消化不良、上腹疼痛不适症状。这提示可能是脂肪性肝病增加了胆囊结石的不适感, 增加了患者因胆囊结石就诊的频率, 甚至增加了患者选择手术摘除胆囊的倾向性。

本研究对新疆地区患者胆道良性疾病及其肝脏病理学改变进行了分析, 但本研究样本量较少(57例), 所得出的结果可能受抽样误差的影响, 进一步扩大样本量评估是必要的。

总之, 本研究从肝组织病理学角度观察这些因胆道疾病行手术切除患者的肝脏损伤特征, 结

合其临床症状符合非酒精性脂肪性肝病的特点。

4 参考文献

- Buchner AM, Sonnenberg A. Factors influencing the prevalence of gallstones in liver disease: the beneficial and harmful influences of alcohol. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 905-909 [PMID: 12003426]
- Volmer J. [Coincidence of liver cirrhosis and gallstones]. *Dtsch Z Verdau Stoffwechselkr* 1986; 46: 16-21 [PMID: 3720629]
- 叶明, 乐美兆, 宋小明, 张茂红, 李桂梅. 胆囊结石肝细胞和胆管黏液上皮化生的超微结构. 临床与实验病理学杂志 2001; 7: 213-215
- 范建高, 陈兰, 朱军, 吴坚炯, 李新建, 李锐, 李峰. 脂肪肝与胆石症关系的流行病学调查. 胃肠病学 2005; 10: 110-112
- 刘瑛, 张弛, 王敏, 熊璞, 陈晶, 王霞, 李华珠, 杨晓春, 周桂莲. 非酒精性脂肪性肝病增加胆囊结石患病风险. 重庆医科大学学报 2011; 36: 1122-1124
- 中华医学会肝病学分会、感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南. 中华肝病杂志 2005; 13: 881-891
- 中华医学会肝病学分会、中华医学会传染病与寄生虫病学分会. 丙型肝炎防治指南. 中华肝病杂志 2004; 12: 194-198
- 中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组. 酒精性肝病诊疗指南. 中华肝病杂志 2006; 14: 194-198
- 中华医学会风湿病学分会. 自身免疫性肝病诊断和治疗指南. 中华风湿病学杂志 2011; 15: 556-558
- 中华人民共和国卫生部. 原发性肝癌诊疗规范(2011年版). 临床肿瘤学杂志 2011; 16: 929-946
- 中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组. 非酒精性脂肪性肝病诊疗指南. 中华肝病杂志 2006; 14: 161-163
- 中华医学会外科学分会胆道外科学组. 急性胆道系统感染的诊断和治疗指南(2011版). 中华消化外科杂志 2011; 10: 9-13
- 中华医学会外科学分会胆道外科学组. 胆囊良性疾病治疗决策的专家共识(2011版). 中华消化外科杂志 2011; 10: 14-19
- 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2010年版). 中国糖尿病杂志 2012; 20: 1-36
- Berger MY, van der Velden JJ, Lijmer JG, de Kort H, Prins A, Bohnen AM. Abdominal symptoms: do they predict gallstones? A systematic review. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35: 70-76 [PMID: 10672838]
- 张汝玲, 陆伦根. 胆道及胆道疾病的研究现状与展望. 临床肝胆病杂志 2012; 28: 481-483
- Dawson PA, Lan T, Rao A. Bile acid transporters. *J Lipid Res* 2009; 50: 2340-2357 [PMID: 19498215]
- 宗春华, 徐雷鸣, 王秀玲. 脂肪肝和胆石病的血清胆汁酸分析. 中华消化杂志 1999; 19: 133-134
- Veysey MJ, Thomas LA, Mallet AI, Jenkins PJ, Besser GM, Murphy GM, Dowling RH. Colonic transit influences deoxycholic acid kinetics. *Gastroenterology* 2001; 121: 812-822 [PMID: 11606495]

■创新盘点

本文从胆系良性疾病变手术后患者切入, 收集手术中同时行肝组织学活检的患者, 分析其合并肝脏慢性炎症患者的可能临床因素, 发现非酒精性脂肪性肝病及2型糖尿病等合并症在慢性胆囊炎行胆囊摘除术者显著升高。

■同行评价

本文有一定的临床实际意义, 方法科学, 数据真实、可靠, 讨论分析恰当、客观。

- 20 韦敏怡, 冼苏, 冼苏, 秦映芬, 黄松. 糖尿病患者肝脏病变的病理研究. 中华糖尿病杂志 2005; 13: 454-455
- 21 Ramos-De la Medina A, Remes-Troche JM, Roesch-Dietlen FB, Pérez-Morales AG, Martínez S, Cid-Juarez S. Routine liver biopsy to screen for nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) during cholecystectomy for gallstone disease: is it justified? *J Gastrointest Surg* 2008; 12: 2097-2102; discussion 2102 [PMID: 18825466 DOI: 10.1007/s11605-008-0704-7]
- 22 Grundy SM. Metabolic complications of obesity. *Endocrine* 2000; 13: 155-165 [PMID: 11186217]
- 23 Bargiggia S, Maconi G, Elli M, Molteni P, Ardizzone S, Parente F, Todaro I, Greco S, Manzionna G, Bianchi Porro G. Sonographic prevalence of liver steatosis and biliary tract stones in patients with inflammatory bowel disease: study of 511 subjects at a single center. *J Clin Gastroenterol* 2003; 36: 417-420 [PMID: 12702985]

编辑 田滢 电编 鲁亚静



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有

• 消息 •

《世界华人消化杂志》于 2012-12-26 获得 RCCSE 中国权威学术期刊 (A+) 称号

本刊讯 《世界华人消化杂志》在第三届中国学术期刊评价中被武汉大学中国科学评价研究中心(RCCSE)评为“RCCSE中国权威学术期刊(A+)”。本次共有6 448种中文学术期刊参与评价, 计算出各刊的最终得分, 并将期刊最终得分按照从高到低依次排列, 按照期刊在学科领域中的得分划分到A+、A、A-、B+、B、C级6个排名等级范围。其中A+(权威期刊)取前5%; A(核心期刊)取前5%-20%; A-(扩展核心期刊)取前20%-30%; B+(准核心期刊)取前30%-50%; B(一般期刊)取前50%-80%; C(较差期刊)为80%-100%。