

doi:10.3969/j.issn.1000-9760.2015.02.020

胆囊切除术后腹泻相关因素研究进展*

冯其贞 综述 李建军[△] 审校

(济宁医学院临床学院, 山东 济宁, 272067)

关键词 胆囊切除术; 胆囊切除术后综合征; 腹泻**中图分类号**: R657.4 **文献标识码**: A **文章编号**: 1000-9760(2015)04-142-04

胆囊结石在临床病例中较为常见, 发病率高, 目前胆囊切除术仍是治疗胆囊结石的首选治疗手段, 其术后的不良反应(又称胆囊切除术后综合征, postcholecystectomy syndrome, PCS)也随着病例数的增加越来越受关注。PCS以胆囊切除术后原有症状持续存在或在此基础上出现新发症状为特征, 主要表现为腹泻、腹痛、腹胀、便秘等不适。也有国外学者将PCS定义为: 胆囊切除术后患者重新出现的术前症状, 或者出现不同于术前的新发症状, 如腹痛、腹泻、腹胀、便秘、恶心、呕吐, 甚至出现典型的胆绞痛等症状。国内外学者对PCS定义的实质可概括为: 胆囊切除术后出现不适症状; 不适症状分为术前不适症状持续存在或者出现新发症状。据有关文献报道, 胆囊切除术后综合征的发生率约为12%~47%^[1-2]。临床表现以疼痛和非疼痛症状为主, 分别约占25%和43%。在非疼痛症状中, 以腹泻症状最为常见^[3]。胆囊切除术后腹泻发生率各家报道不一, Sand报告为15%, 且胆囊切除术后腹泻发生率高、持续时间长、难以治疗^[4]。另有资料证明, 胆囊切除术后腹泻是近端结肠癌的危险因素之一^[5]。因此, 明确胆囊切除术后导致腹泻的相关原因具有重要的意义。胆囊切除术后出现腹泻的原因争议很大, 可能与胆囊功能、胆汁成分、患者个体状态、神经内分泌等因素有关。

1 胆囊功能的影响

胆囊具有存储胆汁、浓缩胆汁和分泌黏液的功能。正常情况下, 肝脏产生胆汁, 存储于胆囊内, 再经过胆囊对胆汁的浓缩, 以便于在机体进食后分泌出足量胆汁成分, 以消化食物中的脂肪组织。胆囊切除术后初期, 肝脏分泌的胆汁酸盐节

律性地进入胆总管, 当胆总管内压力达到30cm H₂O时, 十二指肠大乳头处的环形肌舒张, 胆汁排入肠道, 由于肝内外胆管容积小(没有代偿性扩张)也无浓缩功能, 排入肠道的胆汁处于稀释状态, 无论从浓度还是从胆汁酸盐量方面说都不能满足脂肪消化的条件, 故不能起到脂肪乳化的作用。在进食后(特别是脂肪饮食), 稀释状态下的胆汁酸盐排入肠道, 使脂肪的消化及吸收不能得到完全进行, 未被乳化的脂肪在肠腔积累, 即可引起渗透性脂肪泻。胆囊切除术后3个月左右, 在这一段时间内, 胆总管会对胆囊的存储功能以胆管扩张的形式产生一定的代偿作用, 胆总管替代了胆囊的部分功能, 机体其它器官如胃肠道等对胆囊功能的缺失也逐渐适应, 此时进食后胆管排出胆汁的浓度及胆汁酸盐的量均有所增加, 脂肪的消化与吸收也较为充分, 所以腹泻在这一段时间后会有所缓解。孙诚谊等^[6]认为, 胆囊功能的丧失直接导致了慢性腹泻, 近端结肠癌、胰腺癌、肝细胞癌、食管腺癌发病率升高。邹大中等研究胆囊排空率与患者术后腹泻发生的相关性, 认为以胆囊排空率45%为界限, 术前测得胆囊排空率≥45%的患者术后腹泻发生率相对较高, 与此相反, 术前胆囊排空率<45%的患者术后腹泻的发生率相对较低, 并存在明显差异性^[7]。术前胆囊排空率越高, 所反映出的胆囊功能越好, 切除胆囊后, 其功能的突然缺失, 使机体不能完全代偿, 故术后腹泻率就相对较高。胆囊浓缩功能的丧失也是腹泻发生的原因之一, 肝脏每天分泌800~1200ml胆汁, 失去胆囊浓缩功能后, 过多的水分进入肠道, 引起腹泻。

2 胆汁成分的影响

Barkun等^[8]报道, 由于胆汁酸盐吸收不良所导致的腹泻, 占所有腹泻的30%~70%。胆汁酸

* [基金项目] 山东省青少年教育科学研究课题(编号: 14BSH216)

[△] [通信作者] 李建军, E-mail: lixv16@sohu.com

盐吸收障碍,导致腹泻这一现象,在 1967 年被首次报道^[9]。Nolan 等通过临床对照试验发现,胆囊切除术后患者以及胆汁酸吸收障碍患者纤维母细胞生长因子 19 (FGF19) 较正常人群明显减少。FGF19 在胆汁酸盐的合成过程中起到负反馈调节的作用,持续低水平的 FGF19 致使肝脏不断合成胆汁酸,超出了回肠回吸收胆汁酸的最大限度,产生胆汁酸型腹泻^[10]。另有观点认为,胆囊切除术后的患者,一方面,胆汁的排放节律失调,使胆盐过多进入结肠,胆汁本身即有促使结肠蠕动加快的作用,从而使过多的水分快速通过结肠而出现水样便;再者,肠腔内的厌氧菌作用于排入结肠的胆盐,使之羟基化成双羟胆酸,后者不仅促进肠蠕动,还能抑制结肠对水分的吸收,加剧腹泻^[11]。有学者还认为,通过粪便丢失大量胆盐时也可引起腹泻^[12]。这一观点也被术后腹泻患者粪便中胆汁酸盐成分明显高于对照组这一事实所证明^[13]。

3 患者的个体状态

3.1 年龄

Fisher 等^[14]认为胆囊切除术后腹泻与患者年龄有明显的相关性。高龄患者胆囊切除术后腹泻的发生率远远低于中青年,分析其可能原因:一是年轻人相对老年人进食油腻性食物的量及频率较高。二是老年人由于机体各器官功能均有不同程度的衰退,胆囊功能在其衰退过程中,部分被胆管代偿,而中青年患者这种代偿功能较差,机体对胆囊功能的依赖性大,胆囊切除后伴随胆囊功能的丧失,进食含油性食物时,机体很难在短时间内释放足量胆盐,食物中的脂肪消化及吸收障碍,引起脂肪性腹泻。

3.2 体重指数

体重指数高的患者比体重指数低的患者在切除胆囊后发生腹泻的概率较高,这一观点已在国内外学者中基本达成共识。产生这种现象的原因可归结于一下两方面^[15]。第一,肥胖状态会对机体胃肠道菌群产生过度生长的影响,从而使肥胖患者在胃肠菌群数量及组成等方面较正常患者均有不同程度改变;第二,肥胖者的机体对一些神经肽类如胆囊收缩素等的敏感性发生改变,进而对结肠的运动产生影响,在肠易激综合征患者中肥胖病人比例高这一现象也从同一角度阐述了肥胖对胆囊切除术后腹泻产生的影响。

3.3 精神因素

Imran Aziz 等^[16]发现精神焦虑与腹泻的发生

有明显的相关性。其具体机制尚不能完全明确。有学者认为,机体的焦虑状态对内分泌系统、胃肠道的功能等方面均能产生影响。激素分泌的紊乱,导致胃肠道功能的紊乱,从而引发腹泻的发生。在未行胆囊切除术的患者中,精神焦虑也是诱发腹泻为主型肠易激综合征的主要原因之一。

3.4 肠道菌群

切除胆囊后由于抗生素等药物的使用使肠道内菌群失调,除此之外胆汁酸盐在肠道的异常也会导致肠道内的菌群失调。一方面表现为有益菌的减少,如双歧杆菌、乳酸杆菌等;另一方面表现为有害机体的细菌增多,如大肠埃希菌、肠球菌等。细菌组成及数量上的改变引起腹泻的发生。从肠道菌群平衡的角度解释了胆囊切除术后发生腹泻的可能机制。

3.5 其他

Yueh 等^[17]认为术前腹泻、胃肠功能紊乱、性格缺陷、药物的影响、不洁饮食、高脂膳食等都可能为胆囊切除术后出现腹泻的原因。术前无腹泻的患者当中,<45 岁者,胆囊切除后出现腹泻的明显增多,且男性胆囊切除后较女性胆囊切除后出现腹泻的可能性大。建议年龄≤45 岁的男性,在进行胆囊切除术后 1 周内进食低脂饮食,以避免腹泻的发生。

4 神经内分泌因素

4.1 血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide, VIP)

VIP 又名舒血管肠肽,是由 28 个氨基酸构成的小分子直链肽,是一种具有多种生理功能的脑肠肽,也是肠神经系统中具有代表性的重要神经递质之一。除中枢神经系统和周围神经系统可产生 VIP 外,散在于胃肠道黏膜中的神经内分泌细胞也可合成和释放 VIP。VIP 在胃肠道中含量最高,其次是中枢神经系统和外周神经系统,外周血中 VIP 含量最低,在胃肠道中 VIP 主要分布于黏膜固有层和肌间神经丛。VIP 受体属于 G 蛋白偶联受体,主要分布于脑、消化道、心血管等部位,VIP 与其受体结合后通过 cAMP/PKA 信号通路发挥生物学效应。在消化道中,VIP 发挥着多种功能:VIP 可使胃、肠、胆囊舒张,抑制食管下括约肌、幽门括约肌、Oddi 括约肌等的收缩,抑制胃酸和胃蛋白酶的分泌。抑制肠道吸收,促进肠道水和离子的分泌。有报道 VIP 水平升高与腹泻相关,胆

囊切除术后 VIP 水平紊乱也是术后腹泻的机制之一, VIP 可使小肠环形括约肌舒张, 刺激胆汁、小肠电解质和水的分泌, 诱发肠道动力增强。有报道胆囊切除术后 VIP 水平升高可导致腹泻^[18]。

4.2 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)

5-HT 又名血清素, 是一种吲哚胺类脑肠肽, 广泛分布于消化道中。人体内的 5-HT 约 95% 分布于消化道。已有报道证明肠内 5-HT 是一种多功能信号分子^[19]。并参与调控胃肠运动、分泌反射并可调解内脏疼痛^[20]。5-HT 信号系统的异常会导致胃肠功能性疾病的发生。胆囊切除术后 5-HT 水平紊乱可诱发腹泻, 使消化道蠕动加快、肠道运转时间缩短、肠道水及电解质分泌增加导致腹泻。

4.3 胆囊收缩素(cholecystokinin, CCK)

CCK 由小肠黏膜 I 型细胞分泌, 经十二指肠释放。生理条件下, CCK 的主要功能是收缩胆囊, 引起胆囊平滑肌收缩和 Oddi 括约肌舒张, 促进胆汁排放^[21]。胆囊切除后, CCK 失去了作用的靶器官, 便在血液及胃肠道中囤积, 使激素水平发生紊乱, 从而导致胃肠道功能障碍, 进而导致了腹泻的发生。有研究发现静脉注射 CCK 后结肠运动呈推进性增强并诱发腹痛、腹泻^[22]。也有报道 CCK 并非局限于乙状结肠黏膜局部发挥作用, 还可作为激素通过血液循环发挥效应, 导致腹痛、腹泻等症状。国内外多项研究发现^[23], 肠易激综合征腹泻型患者 CCK 的血清浓度及胃肠道内浓度与正常人相比确有异常, 有报道 CCK 呈低水平, 也有报道 CCK 升高。CCK 水平异常是胆囊切除术后腹泻的原因之一。

5 小结

有研究报道表明, 胆囊切除术对 50% 的患者术前的疾病无治疗效果^[24], 患者行胆囊切除术后, 原有的症状持续存在, 并且术后出现新的症状^[25-26], 如腹泻等, 他们认为有必要对胆囊切除术的指征重新思考。无症状的胆囊结石, 对其胆囊功能进行评估, 如果胆囊排空率 $\geq 45\%$, 胆囊无恶性疾病时, 原则上采用非手术治疗或观察; 有症状的胆囊结石, 则要根据患者胆囊功能、患者年龄、患者体重指数等方面, 由临床医生详细评估手术的治疗效果, 预测术后发生胆囊切除术后综合征的风险, 严格掌握手术适应证。胆囊切除术后注意调整饮食结构, 鼓励患者进食清淡饮食, 保持良

好的饮食习惯; 调理好个人情绪; 保持肠道菌群平衡以减少腹泻。必要时用考来烯胺、考来替泊等药物对症治疗^[27]。

参考文献:

- [1] Krums L M, Parfenov A I, Gubina A V, et al. Cholegenic diarrhea is a type of postcholecystectomy syndrome[J]. Ter Arkh, 2013, 85(2): 32-35.
- [2] Kim G H, Lee H D, Kim M, et al. Fate of dyspeptic or colonic symptoms after laparoscopic cholecystectomy[J]. Neurogastroenterol Motil, 2014, 20(2): 253-260.
- [3] Blichfeldt-Eckhardt M R, Ording H, Andersen C, et al. Early visceral pain predicts chronic pain after laparoscopic cholecystectomy[J]. Pain, 2014, 155(11): 2400-2407.
- [4] Sand J, Pakkala S. Twenty to thirty year follow-up after cholecystectomy[J]. Hepatogastroenterology, 1996, 43(9): 534-537.
- [5] Bogdani B, Augustin G, Kekez T, et al. Perforated ascending colon cancer presenting as colonicutaneous fistula with abscess to the anterior abdominal wall at the site of a cholecystectomy scar treated with biologic mesh[J]. Coll Antropol, 2012, 36(1): 335-338.
- [6] 孙宜诚, 朱海涛. 胆囊功能的新认识[J]. 世界华人消化杂志, 2012, 20(33): 3181-3185.
- [7] 邹大中. 胆囊排空功能与胆囊切除术后腹泻的关系[J]. 现代医学杂志, 2007, 35(6): 238.
- [8] Barkun A N, Love J, Gould M. Bile acid malabsorption in chronic diarrhea: pathophysiology and treatment[J]. Can J Gastroenterol, 2013, 27(11): 653-659.
- [9] Camilleri M. Advances in understanding of bile acid diarrhea[J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2014, 8(1): 49-61.
- [10] Nolan J D, Johnston I M, Pattni S S. Diarrhea in crohn's disease: investigating the role of the ileal hormone Fibroblast Growth Factor 19[J]. Crohns Colitis, 2014, 10.
- [11] 荣万水, 吴建华, 刘京山, 等. 胆囊切除术对胆囊结石患者术后排便功能的影响[J]. 中国普通外科杂志, 2013, 22(2): 183-187.
- [12] Wilcox C, Turner J, Green J. Systematic review: the management of chronic diarrhoea due to bile acid malabsorption[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2014, 39(9): 923-939.
- [13] Ter Arkh L M, Parfenov A I, Gubina A V, et al. Cholegenic diarrhea is a type of postcholecystectomy syndrome[J]. Article in Russian, 2013, 85(2): 32-35.
- [14] Fisher M, Spiliadis D C, Tong L K. Diarrhoea after laparoscopic cholecystectomy: incidence and main determinants[J]. ANZ J Surg, 2008, 78(6): 482-486.
- [15] 魏晓, 刘威, 袁静. 人类肠道菌群与疾病关系的元基因组学研究进展[J]. 中国微生态学杂志, 2011, 23(1): 75-80.
- [16] Aziz I, Mumtaz S, Bholah H, et al. High Prevalence of idiopathic bile acid diarrhea among patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome based on rome III criteria[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2015, 4: 1-5.

此我们提倡社会充分利用各种宣传媒体面向大众普及科学知识,破除迷信,宣传生命互助,提高全民族的文化素质、道德水平和奉献精神^[8],提高医学生对遗体捐献用途意义的认知,让有意愿但犹豫不决的医学生尽快加入进来,加快我国遗体捐献事业的发展。

大多数医学生(78.08%)的医学生想了解遗体器官(组织)捐献后遗体的处理方式和用途,且有人数过半的医学生(56.99%)更能接受眼角膜捐献,这也是目前眼角膜的捐献多于其他捐献方式的原因之一,因此我们可以针对这一情况,对医学生加大学习宣传力度,提供更多的学习了解渠道。

总之,本次调查显示,医学生对于遗体器官(组织)捐献意愿的思想水平较高,但行为水平有待进一步提高。建议学校和相关部门采取有效措施,对在校医学生有针对性地开展遗体器官(组织)捐献宣传教育。同时在全社会范围内开展遗体器官(组织)捐献用途及意义的科普讲座活动,通过多样化的宣传途径并调动各种社会力量参与遗体器官(组织)捐献工作,充分发挥舆论的导向作用,倡导珍视生命、团结互助的良好社会风尚^[9],从而推动我国遗体器官(组织)捐献事业的发展,

进一步促进医疗卫生事业的发展。

参考文献:

- [1] 刘健华,钟光明,赵振富,等.医学院校无偿遗体捐献工作的探讨与实践[J].中国临床解剖学杂志,2011,29(4):211.
- [2] 张安勇,崔益群,吴伟凤.解析遗体捐献瓶颈的成因及解决措施[J].中国医学伦理学,2009,22(2):101-102.
- [3] 詹东,王金德,李雪涛,等.遗体捐献的现实意义和人文反思[J].医学与哲学,2011,32(3):54-55.
- [4] Ríos A, López-Navas A I, Navalón J C, et al. The Latin American population in Spain and organ donation, attitude toward deceased organ donation and organ donation rates[J]. Transpl Int, 2015, 28(4):437-447.
- [5] 张文馨,楼树慧,刘红霞.大学生器官捐献知识和态度的研究进展[J].医学与社会,2013,26(1):52-54.
- [6] 金昌,韦丽琴,吴建玲,等.医学院校学生遗体捐献认知情况及影响因素调查[J].中国医学伦理学,2011,24(6):760-761.
- [7] 孙建萍,高永平,王莲花.医学生对遗体捐献KAP的调查分析[J].数理医药学杂志,2008,15(4):348-350.
- [8] 孙建萍,高永平,王莲花.大学生对器官移植和器官捐献认知状况及态度的调查研究[J].医学与社会,2005,18(2):1-3.
- [9] 余燕华,黄海,王蜀燕.关于我国公民逝世后器官捐献与获取的伦理思考[J].中国医学伦理学,2012,25(5):572-574.
- [10] 杨颖,黄海,邱鸿钟.中国传统文化和观念对器官捐献意愿的影响分析[J].中国组织工程研究,2014,18(5):803-808.

(收稿日期 2015-01-15)

(上接第144页)

- [17] Yueh T P, Chen F Y, Lin T E, et al. Diarrhea after laparoscopic cholecystectomy: associated factors and predictors[J]. Asian J Surg, 2014, 37(4):171-174.
- [18] Han B. Correlation between gastrointestinal hormones and anxiety-depressive states in irritable bowel syndrome[J]. Exp Ther Med, 2013, 6(3):715-720.
- [19] Luthra P, Ford A C. The fall and rise of 5-hydroxytryptamine receptor antagonists in irritable bowel syndrome with diarrhea[J]. Gastroenterology, 2014, 147(2):527-528.
- [20] Gershon M D. 5-Hydroxytryptamine (serotonin) in the gastrointestinal tract[J]. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes, 2013, 20(1):14-21.
- [21] Terry N A, Walp E R, Lee R A. Impaired enteroendocrine development in intestinal-specific Islet1 mouse mutants causes impaired glucose homeostasis[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2014 Nov 15;307(10):G979-G991.
- [22] Terry N A, Lee R A, Walp E R, et al. Dysgenesis of enteroendocrine cells in ARX polyalanine expansion mutations[J]. Pediatr Gastroenterol Nutr, 2015, 60(2):192-199.

- [23] Beglinger C, Hu K, Wang Y. Multiple once-daily subcutaneous doses of pasireotide were well tolerated in healthy male volunteers: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over, Phase I study[J]. Endocrine, 2012, 42(2):366-374.
- [24] Ros E, Zambon D. Postcholecystectomy symptoms: a prospective study of gallstone patients before and two years after surgery[J]. Gut, 1987, 28:1500-1504.
- [25] Lamberts M P, Lugtenberg M, Rovers M M. Persistent and de novo symptoms after cholecystectomy: a systematic review of cholecystectomy effectiveness[J]. Surg Endosc, 2013, 27(3):709-718.
- [26] Parmar A K, Khandelwal R G, Mathew M J. Laparoscopic completion cholecystectomy: a retrospective study of 40 cases[J]. Asian J Endosc Surg, 2013, 6(2):96-99.
- [27] Danley T, St Anna L. Clinical inquiry. Postcholecystectomy diarrhea: what relieves it? [J]. J Fam Pract, 2011, 60(10):632c-632d.

(收稿日期 2015-03-09)