

胆道流体力学改变对肝内胆管结石成因的影响

白亦焄 李江 蔡晓蓓 武芳芳 刘斌

【摘要】 肝内胆管结石是存于肝内胆管、位于肝管分叉以上的结石。肝内胆管的胆固醇结石比例越来越高,这类结石的发生与胆道感染或梗阻无关。这一情况提示:肝内胆管结石的形成不仅仅存在于胆道微环境的改变,其源头很可能在于肝细胞或胆管细胞代谢功能的改变。笔者从胆道流体力学角度对肝内胆管结石的形成机制进行综述。

【关键词】 肝胆管结石病; 胆道流体力学; Oddi 括约肌

Changes of biliary hydrodynamics on the formation of intrahepatic bile duct stones Bai Yitao, Li Jiang, Cai Xiaobei, Wu Fangfang, Liu Bin. Department of Biliopancreatic and Splenic Surgery, First Affiliated Hospital, Kunming Medical University, Kunming 650031, China

Corresponding author: Liu Bin, Email: lblh597088@139.com

【Abstract】 Intrahepatic bile duct stones located at the upper part of the hepatic duct. The percentage of intrahepatic biliary cholesterol calculus is increasing in recent years, and the incidence of this type of bile duct stones is free from infection or obstruction. The formation of intrahepatic bile duct stones might not only related to the micro-environment changes in the biliary tract, but also related to the changes of metabolic function of hepatocytes or cholangiocytes. In this article, the mechanism of biliary hydrodynamics on the formation of intrahepatic bile duct stones was reviewed.

【Key words】 Hepatolithiasis; Biliary hydrodynamics; Sphincter of Oddi

肝内胆管结石是存于肝内胆管系统、位于肝管分叉以上的结石^[1]。以往针对肝内胆管结石成因的研究倾向于胆道感染、胆红素异常降解、幽门螺杆菌抑或大肠杆菌等肠道细菌的异位增殖等。然而近年来,研究者认为:黏蛋白基因异常所致胆汁黏稠、淤滞以及视黄醇结合蛋白在体外胆汁体系中的促胆固醇成核作用是肝内胆管结石形成的分子机制^[2-3]。肝内胆管结石中胆固醇结石比例较高,这些结石的

发生与胆道是否感染或梗阻无关^[2]。该现象提示:胆管结石的形成还可能与肝细胞或胆管细胞代谢功能改变有关;而胆道梗阻或者感染仅是成石的促动因素,而非始动因素。本文从胆道流体力学改变导致慢性增生性胆管炎发生、最后形成结石的递进关系对肝内胆管结石形成原因进行探讨。

1 胆道流体力学

目前流体力学在医学方面的研究主要集中在心脏瓣膜、人工器官等,并已经取得了许多突破性的成就。但对于流速相对缓慢的器官组织如胆道的研究进展相对较少。侯淑英等^[4]的研究结果证明:胆汁在低剪切速率下剪切变稀而在高剪切速率下剪切增稠,具有牛顿流体的特性,从而使通过流体力学研究胆道系统成为可能。胆道流体力学的改变包括胆道流量和压力的变化,从胆道流体力学角度研究胆道系统的变化情况就显得尤为重要,不仅可以指导临床对胆道疾病进行判定,而且还可以为从物理角度处理结石等问题提供有力的理论依据。

1.1 影响胆汁分泌的因素

占 4% 肝脏细胞总数的胆管细胞生成约 40% 的胆汁。然而,胆管细胞是高耗氧、高代谢、低缺氧耐受、易受自由基损害的细胞群体,内环境的改变将首先导致胆管细胞的变化。肝血窦是相邻肝板之间的腔隙,是一种特殊的毛细血管,是肝细胞与血流之间进行物质交换的场所。然而肝血窦血管缺少平滑肌细胞,血管直径的调节是由具有收缩性肝血窦内皮细胞参与的^[5-6]。肝脏血窦内皮细胞的持续性收缩将导致管腔狭窄、供血量相应不足,最终导致胆管细胞发生缺血缺氧的病理变化。

胆汁的分泌受神经内分泌的调节,即交感神经兴奋→胆囊管舒张、Oddi 括约肌收缩→胆汁排出减少。胆总管有丰富的神经支配,包括丰富的神经纤维、神经干和浆膜神经丛。Sonoda 等^[7]针对澳洲貂 Oddi 括约肌研究结果表明:胆总管及 Oddi 括约肌的神经通路在胚胎起源上是同源且多突触的,电刺

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2014.05.018

基金项目:云南省自然科学基金(2008ZC118M)

作者单位:650031 昆明医科大学第一附属医院肝胆胰脾科(第一作者现在云南昆钢医院普通外科)

通信作者:刘斌,Email:lblh597088@139.com

激胆总管尤其是远端近 Oddi 括约肌处易引起括约肌的持续收缩。许兆龙等^[8]检测 Oddi 括约肌的肌电活动后发现:Oddi 括约肌作为消化系统平滑肌的一部分,其收缩和舒张活动伴有生物电现象的产生,Oddi 括约肌运动功能的改变从根本上会反映在细胞电活动的改变上。因此也说明胆总管与 Oddi 括约肌之间存在壁内神经联系,而持续的精神紧张势必引起 Oddi 括约肌的持续痉挛。吴硕东等^[9]的研究结果表明:迷走神经对 Oddi 括约肌运动有着重要的调节作用,切断迷走神经可使消化间期 Oddi 括约肌肌张力减低,餐后 Oddi 括约肌舒张延迟,但切断迷走神经并不影响 Oddi 括约肌的舒张程度。由此推断迷走神经对 Oddi 括约肌的调节作用可能是通过激素途径实现的。而韩留安^[10]发现胃大部切除术后发生胆石症的几率增高与迷走神经损伤后 Oddi 括约肌收缩运动受抑制有关。

持续的交感神经兴奋必将引起肝动脉的痉挛,从而导致动脉内血流的变化,进而引起胆管细胞相对供血不足,而胆管细胞的缺血缺氧的病理变化引起一系列病理生理改变。临床实践中,笔者发现:原发性肝内胆管结石患者 B 超检查结果示第一肝门处门静脉旁肝动脉主干平均血流速度较高[患者血流速度为 (65 ± 17) cm/s,健康志愿者血流速度为 (42 ± 16) cm/s],这反映肝胆管结石患者血管痉挛确实持续存在。

1.2 胆道流体力学的动力和阻力

胆道系统的胆汁不仅涉及流体力学也涉及到固体力学,因为胆汁是由胆汁流量和软组织变形的特点决定的。从力学的观点来看,胆道系统可以被认为是一个泵系统,其中胆囊提供动力和压力,胆管中胆汁的流速率取决于胆道的阻力以及胆囊和胆总管末端下游之间的压降,即胆囊的运动功能与压降、流速率和流动阻力密切相关^[11]。压降随着流量及黏度的增加而增加。胆囊管及肝内胆管内的胆汁是层流。对于一个给定的压降,如果胆道系统的流阻高,在胆囊排空时只有很少量的胆汁排出^[12]。多项研究表明:胆囊管的迂曲性质导致了其内的胆汁双向、二次流动,进一步分析发现胆囊管内的压降为与其长度、直径相等的直通圆管的 4 倍^[13-14]。在饮食刺激下,胆囊内的压力与体积变化遵守一种明显的线性关系。胆囊运动功能异常可导致胆囊排空障碍,并且有助于胆汁淤滞和胆汁形成。多项研究结果表明:胆囊排空异常的患者易于形成结石^[15-16]。胆石形成前胆囊管流阻是增加的,因此胆管内胆汁

的压力增加导致胆囊内胆汁排出不畅,也间接导致胆囊结石的形成^[17]。而胆囊结石形成后所致胆囊舒缩功能的改变也反之影响了肝内胆汁的流动,进而间接导致了肝内胆管结石的形成。

1.3 胆道流体力学的分子生物学基础

人胆盐输出泵是位于肝细胞膜上介导其底物依赖 ATP 自细胞内转运至毛细胆管的一种膜糖蛋白,而胆汁酸(盐)是其合适底物,在肝细胞介导下由肝细胞分泌至胆管。Cogliati 等^[18]指出肝脏胆汁酸结合蛋白在驱动胆管内胆汁流动、维持胆汁酸稳态及功能、适应各种病理条件发挥重要作用,而胆汁酸也有维持胆固醇可溶性的功能。正常人体内,肝脏胆汁酸结合蛋白间会形成瞬时二硫键,从而引起了蛋白构型的变化以及结合蛋白的功能,使其更好地驱动胆汁流动。但在缺氧状态下,胆汁酸及胆汁酸结合蛋白生成均减少,瞬时二硫键生成也减少,胆汁流动状态必将受到影响,故引起局部的胆汁淤滞。而胆汁中的胆盐本身对组织细胞就有强烈的毒性作用,再次损害生物膜功能,导致线粒体呼吸链功能障碍和氧化磷酸化紊乱,肝细胞能量代谢障碍,肝细胞活力低下。水电解质功能障碍,胆汁合成异常,胆管压力发生改变,胆汁流动性紊乱,进而形成结石。

乔铁等^[19]指出:胆管内压持续增高直接导致胆囊腔胆汁淤滞压高,胆汁进入罗-阿氏窦,进而导致罗-阿氏窦炎症的出现,胆囊黏膜随之发生溃疡,结石嵌入肌层内,结石表面被纤维组织包绕便形成壁内结石,因此胆管流体力学的变化也直接导致胆囊结石抑或胆囊壁间结石的形成。

水通道蛋白又称为水孔蛋白,是一类可调节水进出细胞膜的水通道同源蛋白大家族的总称。水通道蛋白在胆汁生成及流动中发挥重要作用,在由上皮细胞构成的胆管内发现大量的水进出,因此在胆管上皮细胞层面研究水通道蛋白是很有启发性的,并且提供了重要的深入了解胆汁分泌及吸收的分子机制^[20]。冯学超等^[21]认为:I 型水通道蛋白可能与血管渗透性的改变有关。何守敏和黄鹤光^[22]在实验中发现:I 型水通道蛋白在重症胰腺炎组织中高表达,可能与重症急性胰腺炎所致肝损伤时大量的炎症细胞因子释放损伤肝脏毛细血管内皮细胞,导致肝脏毛细血管通透性增加有关。因此,在胆道系统中慢性的缺氧及长期的炎症刺激均会导致 I 型水通道蛋白过度表达,从而导致毛细血管的通透性增加,以至于胆管细胞周围充血、水肿,继而加重缺氧症状,最终导致胆管细胞的损害从而影响胆汁的生成及流动。

2 慢性增生性胆管炎

由于结石本身极其继发的感染均可刺激胆管壁组织持续性过度增生,发生慢性增生性胆管炎和胆管狭窄。慢性增生性胆管炎的反复发作又可通过产生黏蛋白及造成胆管狭窄胆汁淤滞等病理改变促成新结石的形成。因而即使取尽结石,由结石引发的慢性增生性胆管炎仍将持续并且广泛存在,成为术后结石复发的隐患。由此可见,通过对术后或胆道镜取石后遗留慢性增生性胆管炎的后续治疗可能会有助于预防肝内胆管结石复发及胆管再狭窄。周勇等^[23]的研究结果表明:慢性增生性胆管炎大鼠的胆管上皮和腺体的黏液性化生,特别是酸性黏液性化生现象十分明显,需特别指出的是酸性黏蛋白因含有较多的硫酸基而较中性黏蛋白更易使胆汁中的其他成分聚集、沉淀,形成结石的核心和丝网状支架,更有利于胆红素颗粒,脱落的上皮和菌落聚集于网眼中,形成结石。此外,慢性炎症增生的刺激可使 mucin3 等黏蛋白基因激活和黏蛋白分泌,肝内胆管胆汁的流速率进而降低从而使局部的胆汁淤滞,结石进而形成。常伟华等^[24]建立家兔肝内胆管结石模型后认为:胆压升高及感染本身是形成胆道微结石的两个必要条件,但早期并不影响 Oddi 括约肌功能,而微结石的形成可能在成型结石形成过程末期起关键作用——微小结石排出时引起 Oddi 括约肌机械损伤伴炎症反应。肌纤维变性引起了 Oddi 括约肌活动障碍,直至失去了 Oddi 括约肌对胆汁排泄所起的单向阀门作用;而十二指肠-胆道反流增加,进一步加重胆道梗阻,导致胆汁淤滞,进一步引发胆汁感染,促进胆汁成分析出沉淀,最终形成成形结石。

3 小结

综上所述,末梢胆管结石的形成与胆道流体力学改变有关,而肝外胆道的结石形成与 Oddi 括约肌功能的退化及胃肠道细菌的移位有关,即肝外胆管结石的形成促进肝内胆管结石的形成。现在,肝内胆管结石的成因仍无定论,只有深入对肝内胆管结石病因学的研究,不断揭示病理机制,才能够为肝内胆管结石的预防及治疗提供坚实的理论基础。

参考文献

- [1] 吴孟超,吴在德.黄家驷外科学[M].7版.北京:人民卫生出版社,2008:1810-1811.
- [2] 祝学光.肝胆管结石成因研究近况[J].临床外科杂志,2005,13(7):401-402.
- [3] 张殿彩,丁永斌,夏建国,等.视黄醇结合蛋白的促胆固醇成核

效应[J].中华消化外科杂志,2012,11(5):476-479.

- [4] 侯淑英,张海鹏,初航,等.胆囊内胆汁粘度及胆汁成分对胆石形成影响的临床和动物实验研究[J].中国医科大学学报,2003,32(5):460-461.
- [5] McCuskey RS. Morphological mechanisms for regulating blood flow through hepatic sinusoids[J]. Liver,2000,20(1):3-7.
- [6] Yagi S, Iida T, Hori T, et al. Effect of portal haemodynamics on liver graft and intestinal mucosa after small-for-size liver transplantation in swine[J]. Eur Surg Res,2012,48(3):163-170.
- [7] Sonoda S, Takahata S, Jabar H, et al. Electrical activation of common bile duct nerves modulates sphincter of Oddi motility in the Australian possum[J]. HPB (Oxford), 2005, 7(4):303-312.
- [8] 许兆龙,陈飞,刘永康,等.肝胆管结石患者胆总管切开取石术后 Oddi 括约肌肌电的研究[J].中华消化外科杂志,2011,10(3):203-205.
- [9] 吴硕东,于宏,苏洋,等.原发性胆管色素结石形成原因的阶段性研究总结[J].中华肝胆外科杂志,2007,13(8):515-518.
- [10] 韩留安.胃大部切除术后胆囊结石形成的机理探讨[J].中国现代普通外科进展,2011,14(2):154-156.
- [11] Luo X, Li W, Bird N, et al. On the mechanical behavior of the human biliary system[J]. World J Gastroenterol,2007,13(9):1384-1392.
- [12] Ooi RC, Luo XY, Chin SB, et al. The flow of bile in the human cystic duct[J]. J Biomech,2004,37(12):1913-1922.
- [13] Ooi RC. The flow of bile in human cystic duct[D]. UK: University of Sheffield,2004.
- [14] Bird NC, Ooi RC, Luo XY, et al. Investigation of the functional three-dimensional anatomy of the human cystic duct: a single helix?[J]. Clin Anat,2006,19(6):528-534.
- [15] Li WG, Luo XY, Johnson AG, et al. One-dimensional models of the human biliary system[J]. J Biomech Eng,2007,129(2):163-173.
- [16] Ooi RC, Luo XY, Chin SB, et al. Fluidstructure-Interaction (F. S. I) Simulation of the Human Cystic Duct [M]. In Proc. of Summer Bioengineering Conference, Florida, USA, 2003.
- [17] Çerçi SS, Özbek FM, Çerçi C, et al. Gallbladder function and dynamics of bile flow in asymptomatic gallstone disease[J]. World J Gastroenterol,2009,15(22):2763-2767.
- [18] Cogliati C, Tomaselli S, Assfalg M, et al. Disulfide bridge regulates ligand-binding site selectivity in liver bile acid-binding proteins[J]. FEBS J,2009,276(20):6011-6023.
- [19] 乔铁,马瑞红,冯禹阳,等.胆囊壁间结石研究[J].中华肝胆外科杂志,2011,17(9):741-744.
- [20] Portincasa P, Calamita G. Water channel proteins in bile formation and flow in health and disease: when immiscible becomes miscible[J]. Molr Aspects Med,2012,33(5/6):651-664.
- [21] 冯学超,高洪文,何成彦,等.水通道 AQP1 敲除小鼠肿瘤血管生成障碍及肿瘤生长减缓[J].生物化学与生物物理进展,2005,32(4):310-313.
- [22] 何守敏,黄鹤光.羟乙基淀粉对重症急性胰腺炎大鼠肝脏水通道蛋白-1 表达及肝脏损伤的影响[J].中华肝胆外科杂志,2011,17(2):123-126.
- [23] 周勇,李富宇,王晓东,等.应用 c-myc shRNA 治疗慢性增生性胆管炎在肝内胆管结石治疗中的价值[J].中国普外基础与临床杂志,2010,17(10):1039-1045.
- [24] 常伟华,李智华,陈飞. Oddi 括约肌功能异常在兔肝内胆管结石形成中的作用[J].中国普通外科杂志,2009,18(2):131-135.

(收稿日期:2014-01-03)

(本文编辑:张玉琳)