



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2014.08.022
http://www.zpwz.net/CN/abstract/abstract3997.shtml

· 文献综述 ·

胆囊功能紊乱的临床诊治进展

李军, 陈中浩 综述 孙鹏 审校

(上海交通大学医学院附属同仁医院 普通外科, 上海 200336)

摘要

胆囊功能紊乱(GD)是指有胆道绞痛的典型临床表现,却没有可以用来解释这种临床表现的异常病理生理发现的胆囊疾病。近年来,临床上对该病的诊治正逐步趋向统一,笔者就GD的研究进展做一综述。

[中国普通外科杂志, 2014, 23(8):1121-1125]

关键词

胆囊疾病; 胆囊功能紊乱; 综述文献
中图分类号: R657.4

Advances in diagnosis and treatment of gallbladder dyskinesia

LI Jun, CHEN Zhonghao, SUN Peng

(Department of General Surgery, Affiliated Tongren Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200336, China)

Corresponding author: LI Jun, Email: upinarm@hotmail.com

ABSTRACT

Gallbladder dyskinesia (GD) is a kind of gallbladder disease with typical pain of biliary colic for which, however, no abnormal pathophysiological finding has been able to explain. The diagnosis and treatment of this condition are constantly reaching agreement in recent years. In this paper, the authors address the progress in dealing with GD.

[Chinese Journal of General Surgery, 2014, 23(8):1121-1125]

KEYWORDS

Gallbladder Diseases; Gallbladder Dyskinesia; Review

CLC number: R657.4

胆囊功能紊乱(GD)既往文献称之为慢性无结石性胆囊炎(chronic acalculous gallbladder disease, GAGD)、胆囊管综合征、或胆囊切除综合征、硬化性乳头炎、乳头狭窄、胆道痉挛等。事实上胆道功能紊乱分为GD和Oddi括约肌紊乱(sphincter of Oddi dysfunction, SOD)两个既互相关联又相互独立的疾病。本文拟就GD近年的研究进展进行简要综述。

1 病因

GD最早由Westphal在1923年提出,认为是胆囊的自主神经系统紊乱所致。然而紊乱的具体机制直到现在仍然不是很清楚。目前有很多假说试图说明胆囊动力紊乱到临床表现以及潜在的病理生理之间的关系。比如胆囊收缩素(cholecystokinin, CCK)释放异常、胆囊壁CCK受体减少或敏感性降低、胆囊管CCK受体增多或敏感性增高、胆囊管和Oddi括约肌收缩不协调等^[1]。

GD引起胆绞痛的机制被认为是由于胆囊排出通道结构受阻或排空不协调所致。前者是由于胆囊管结构部分或完全阻塞,胆囊收缩排空能力下降(hypokinesia);后者由于胆囊收缩时,胆

收稿日期: 2014-04-20; 修订日期: 2014-07-11。

作者简介: 李军, 上海交通大学医学院附属同仁医院副主任医师, 主要从事普外肝胆外科方面的研究。

通信作者: 李军, Email: upinarm@hotmail.com

囊管括约肌、胆总管括约肌以及 Oddi 括约肌没有同步舒展所致 (dyskinesia), 这都引起胆囊内压力增高。

长期的不协调导致胆囊感染、胆囊壁高度敏感直至胆囊收缩运动功能衰退。Adams 等^[2]对 50 例诊断为 GD 的患者标本进行病理检查, 几乎都存在明显的慢性炎症改变。胆囊壁淋巴细胞浸润、纤维增生和胆囊结石引起的慢性炎症一致^[3]。而这些慢性炎症的反复刺激引起内脏神经痛觉过敏, 导致肩部牵涉性疼痛^[4]。

也有学者推测 GD 可能是更为广泛复杂的胃肠功能紊乱的一部分。在这类患者中, 普遍发现有比较高的胃食道反流性疾病、肠激惹疾病和低的胆囊排泄分数 (gallbladder ejection fraction, GBEF), 这可能暗示这些疾病之间存在某种联系^[5]。故有学者^[6]认为, 胆道功能紊乱和胃肠道功能紊乱一样 (包括厌食、慢性便秘和过敏性结肠炎), 是由饮食习惯、社会压力造成的, 是一种社会行为因素。

GD 的病因和病理生理可能不只是单一因素起作用, 很有可能是多种因素综合叠加所致。对 GD 的病因和病理生理进一步研究将从根本上改变对 GD 的认识。

2 临床表现和检查方法

GD 典型临床表现是右上腹或上腹部绞痛, 而 B 超检查无胆囊结石 / 胆总管结石。目前临床比较达成一致的是采用罗马 III 标准^[7]。绞痛具有以下特点: (1) 疼痛持续 30 min 以上; (2) 疼痛在不同的间隔反复发作; (3) 疼痛发生持续到一个稳固的水平; (4) 疼痛剧烈以至于需要停下日常工作需要立即看急诊; (5) 排便后疼痛不能缓解; (6) 疼痛不随体位改变而改变; (7) 抗酸剂治疗无效; (8) 临床辅助检查没有异常发现可以用来支持解释这种临床症状。支持该诊断的标准还包括下列至少一种以上临床表现: (1) 疼痛伴随恶心或者呕吐; (2) 疼痛放射至后背部或者右肩胛下方; (3) 半夜从睡梦中痛醒。

GD 除以上表现外, 还必须包括以下 2 点: (1) B 超胆囊无异常发现; (2) 肝脏酶学及结合胆红素、淀粉酶、脂肪酶等指标正常。

临床上评估胆囊功能的方法最初是采用口服

碘番酸和碘阿芬酸。这类药物吸收入体内后, 主要由肝脏经胆汁排泄, 含有造影剂的胆汁从胆管进入胆囊, 经胆囊的浓缩后, 胆囊内就充满了含有高浓度的造影剂。由于这种方法需要时间长, 受肠道吸收干扰比较大, 故准确性不是很高, 故临床现已逐步弃用。

B 超是通过测量空腹和进食高脂饮食后胆囊几何学上的变化, 从而计算出胆囊体积变化来计算胆囊的 GBEF。支持者认为, 这种方法避免了 X 射线对人员的损伤。但是这种方法受检查者主观差异性大和测量的不连续性, 且不能定量观察胆囊收缩前后的变化, 故在诊断 GD 中应用不广^[8-9]。

胆囊收缩素胆道核素显影 (cholecystokinin-cholescintigraphy, CCK-HIDA) 的原理是根据静脉注射 ^{99m}Tc 标记的二乙基亚氨基二醋酸 (technetium^{Tc-99}-labeled hepatobiliaryiminodiacetic acid, HIDA) 被肝细胞清除并分泌, 与胆汁一起经胆道排泄至肠道, 其在胆道系统流过径路的图像, 可用 γ 相机或单光子束发射计算机断层扫描仪 (SPECT) 定时记录和动态观察。正常情况下胆囊多在 15~30 min 显影。本方法对急性胆囊炎的诊断价值敏感性达 95%~98%, 特异性 90%, 而且能显示急性胆囊炎的病理生理过程^[3]。

在胆囊显影后静脉注射胆囊收缩素八肽的类似物 - 辛卡利多 (sincalid, CCK-8) 后观察胆囊注射前后体检的变化并通过计算机成像从而实时准确计算出胆囊 GBEF。本法为无创检查, 辐射物剂量小, 对患者无损害。

关于注射辛卡利多的剂量、给药方式、持续时间一直存有争议。Ziessman 等^[10-14]均认为无论成人还是儿童, 采用 0.02 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 的剂量持续 1 h 静脉给药观察胆囊体积变化应作为标准流程 (图像采集随注射同步进行, 由计算机处理给出定量结果)。在 2010 年 4 月费城召开的消化科和核医学大会上一致通过该方案作为检查 GD 的 CCK-HIDA 操作指南^[11]。这是因为 CCK 过快过量注入可以延缓胃排空; 引起食欲下降或恶心、肠蠕动增强或腹部痉挛痛等副作用^[14]。甚至造成胆囊管收缩致胆囊排空延迟从而出现假阳性。

Dibaise 等^[15]认为 CCK-HIDA 检查前至少 4~6 h 空腹, 且最好在门诊完成。这是因为住院患者较易受到其它治疗手段的干扰而出现假阳性。而

对辛卡利多过敏,怀疑肠梗阻、以及孕妇则禁止做该项检查。检查前鸦片类药物和抗胆碱能药物 48 h 前应该停药,对胆囊收缩功能有影响的药物 24 h 前也应该停用,包括:心痛定、消炎痛、奥曲肽、氨茶碱、苯丙二氮类、黄体酮、酚妥拉明、异丙肾上腺。尼古丁和酒精也应该检查前避免使用。

对 GBEF $\leq 38\%$ 应该报告异常。Richmond 等^[16]认为采用此方法可以给临床医生判断是否行腹腔镜胆囊切除术(LC)治疗胆道功能紊乱提供指南;他同时也认为应该更大范围多中心合作来进一步研究 CCK-HIDA 在胆道功能紊乱中的诊断价值。目前美国国家糖尿病、消化病和肾病研究院^[17]正对 Oddi 功能紊乱(含 GD)展开全国性的、多中心的、前瞻性的研究,相信不久就会出来一份详尽的临床指南。

3 诊断

诊断应根据患者病史、临床表现及相关辅助检查(如腹部 B 超肝胆系统有无实质性病变,胃镜或上消化道钡餐等检查排除胃肠道功能性疾患)再结合特异性的 CCK-HIDA 检查。由于 CCK-HIDA 对诊断 GD 的价值已经得到认可并且作为指南。

GD 的诊断除了要和特异性消化道疾病如贲门食管返流、上消化道溃疡、溃疡性结肠炎肠淤积、直肠便秘、内脏疼痛超敏失调等相鉴别。更需要和 SOD 相鉴别。SOD 分为不可逆的乳头有解剖异常的硬化性/狭窄性乳头炎和乳头解剖正常可逆性的功能紊乱这两种。

诊断 SOD 的金标准是在 ERCP 下插管做 Oddi 括约肌胆管胰管测压(sphincter of Oddimanometry, SOM)。根据 ERCP 造影情况分为 3 型。I 型有:(1)典型胆绞痛;(2)肝脏酶学升高(多数是 2 倍以上);(3)胆总管扩张 >12 mm;(4)仰卧位 ERCP 造影 CGD 排空 >45 min。II 型除了为(1)以外,(2)、(3)、(4)中各有 1 或 2 项。III 型只有(1)。虽然采用非侵袭性 MRCP 和核素肝脏扫描等,但由于特异性不高,都无法取代 ERCP^[18]。

早期 SOM 多采用 ERCP 插管成功后单纯灌注,术后胰腺炎发生率很高。目前多采用固体测压或边灌注边吸引的方法,术后胰腺炎发生率不到 5%^[19]。即使单次 SOM 结果正常也不能完全排除 SOD。Khashab 等^[20]曾对 5 352 例 SOM 进行分析,发现

有 1 037 例 SOM 正常。其中 30 例因腹痛症状一直不能缓解而反复行 ERCP 检查发现 SOM 异常而得到确诊。

4 治疗

对 GD 是采取保守治疗还是采用外科手术治疗,消化内科医生和外科医生之间一直存有争论。Fraiooli 等^[6]认为由于 GD 是由于社会环境、饮食习惯等因素引起,故采用口服含有硫酸盐和碳酸氢盐的矿泉水可以治疗 GD。即使在外科界,对手术后的疗效早期也存在不同的意见。

越来越多的学者认为,LC 是 GD 的首选治疗方式。对于胆囊管阻塞或 GBEF $\leq 35\%$ 的患者,LC 的愈后比较好。由于 LC 目前临床已经非常成熟,且在欧美绝对多数都是日间门诊手术完成,安全性和便利性极高。故许多学者认为一旦诊断 GD 的患者尽快行 LC。术后绝大多数患者症状短期均能得到缓解。由于 GD 儿童发病率显著高于成人,最近几年 GD 已经超过胆囊结石成为儿童第 1 位的 LC 手术适应证^[21]。Walker 等^[22]统计发现因 GD 而行 LC 的患者在最近 5 年里增加了 60.0%,使得总体患儿行 LC 的数目明显上升。Vegunta 等^[23]对 107 例儿童行 LC 手术的病因进行统计发现,62 例(58.0%)是 GD,而胆囊结石只占到手术的 29 例(29.0%)。Srinath 等^[21]对匹兹堡儿童医院 410 例患者统计发现,因 GD 住院治疗占 52.0%(213/410),超过因胆囊结石住院的患者(48.0%,197/410)。Langballe 等^[24]对丹麦全国过去 5 年里 35 444 例儿童行 LC 的病因进行统计,发现 GD 引起的因素超过胆囊结石。在 3 万多例 LC 患者中,没有死亡病例,91.0% 患儿住院 0~1 d。

由于文献大多数报道的是 LC 短期随访结果,故 Knott^[13]和 Veenstra 等^[25]分别对 GD 行 LC 的患者进行长达 10 年和 12 年的电话随访和问卷调查。问卷调查包括术后腹痛有无缓解、有无恶心呕吐、有无停课去看医生、是否后悔做 LC 等 14 个方面。结果显示,76.1% 和 88.0% 的患者症状持续完全缓解;那些症状不能缓解的患者也无一后悔选择做 LC。这可能和 LC 的微创以及日间手术广泛开展有关。所以作者认为对那些症状明显诊断明确的患者应推荐行 LC。

Wybourn 等^[26]对 149 例 GD 患者行 LC 术后长期随访(中位随访时间 46 个月)认为,对于腹痛症状明显且持续时间比较长的患者,术后 LC 症状长期缓解的可能性更高,达到 78%,是不采用手术治疗缓解的 2.36 倍。对诊断不到 1 年的 GD 患者应该先采用非手术治疗。

而 Lacher 等^[27]对 82 例儿童行 LC 术后的长期随访表明,术后腹痛症状长期缓解率仅为 44.2%,其中 GBEF<15% 的患者缓解程度明显好于 $\geq 15%$ 且 <38% 的患者。他建议对 GBEF $\geq 15%$ 的患者要彻底排除胃肠消化道疾病。

是否根据 CCK-HIDA 结果对 GBEF $\leq 38%$ 的患者统一行 LC 呢? Adams 等^[2]认为应根据患者的临床表现和辅助检查,个体化采用 LC 治疗。这是因为对于胆道功能紊乱是由 SOD 引起的腹痛患者在 LC 术后临床症状会表现更加明显,这就不得不采取 ERCP 行 SOM 检查甚至 Oddi 乳头切开。他曾对术前诊断为 GD 且 GBEF $\leq 38%$ 的患者行 LC 治疗,结果术后临床症状不缓解的 15 例患者行术后 ERCP 检查。其中 8 例行了乳头切开,1 例行了胰管括约肌切开后腹痛才得到缓解。这是因为胆囊切除后,胆囊作为胆道系统的“蓄水池”的缓冲作用消失,容易使本已经功能紊乱的 Oddi 括约肌情况更糟。

由于理论上绝对多数腹痛是由 GD 所致,且 LC 比 ERCP 风险小的多,故 Adams 等^[2]建议还是先做 LC 为好,毕竟单纯 LC 远比 ERCP 引起的术后胰腺炎风险小的多,但要和患者有良好的沟通。对于儿童 GD 患者, Srinath 等^[21]认为因 GD 而行 LC 的患儿虽然大多数腹痛症状得到缓解,但相关恶心、纳差等症状约 40% 术后长期症状缓解不明显,术后随访应采取更多的综合治疗措施给予关注。

由于对 GD 的机制未完全清楚,故也导致临床上对其的治疗存在上述争议。目前手术 LC 治疗有增多的趋势,尤其是小儿外科方面。

综上所述, GD 作为一种独立疾病越来越多的得到临床医师的重视。其临床表现和诊疗规范相信在不久的将来会达成一致。目前采用 LC 治疗 GD 正得到越来越多的临床医师的认可^[28]。

参考文献

[1] Merg AR, Kalinowski SE, Hinkhouse MM, et al. Mechanisms

of impaired gallbladder contractile response in chronic acalculous cholecystitis[J]. *J Gastrointest Surg*, 2002, 6(3):432-437.

[2] Adams DB. Biliary dyskinesia: does it exist? If so, how do we diagnose it? Is laparoscopic cholecystectomy effective or a sham operation?[J]. *J Gastrointest Surg*, 2013, 17(9):1550-1552.

[3] Ziessman HA. Hepatobiliary Scintigraphy in 2014[J]. *J Nucl Med*, 2014, 55(6):967-975.

[4] Kurucsai G, Joó I, Fejes R, et al. Somatosensory hypersensitivity in the referred pain area in patients with chronic biliary pain and a sphincter of Oddi dysfunction: new aspects of an almost forgotten pathogenetic mechanism[J]. *Am J Gastroenterol*, 2008, 103(11):2717-2725.

[5] Barnes SL, Clark DM, Schwartz RW, et al. Biliary dyskinesia: a brief review[J]. *Curr Surg*, 2004, 61(5):428-434.

[6] Fraioli A, Menunni G, Petracca L, et al. Sulphate-bicarbonate mineral waters in the treatment of biliary and digestive tract diseases[J]. *Clin Ter*, 2010, 161(2):163-168.

[7] Behar J, Corazziari E, Guelrud M, et al. Functional gallbladder and sphincter of Oddi disorders[J]. *Gastroenterology*, 2006, 130(5):1498-1509.

[8] Barr RG, Kido T, Grajo JR. Comparison of sonography and scintigraphy in the evaluation of gallbladder functional studies with cholecystokinin[J]. *J Ultrasound Med*, 2009, 28(9):1143-1147.

[9] Yoon HJ, Kim PN, Kim AY, et al. Three-dimensional sonographic evaluation of gallbladder contractility: comparison with cholescintigraphy[J]. *J Clin Ultrasound*, 2006, 34(3):123-127.

[10] Ziessman HA, Tulchinsky M, Lavelly WC, et al. Sincalide-stimulated cholescintigraphy: a multicenter investigation to determine optimal infusion methodology and gallbladder ejection fraction normal values[J]. *J Nucl Med*, 2010, 51(2):277-281.

[11] DiBaise JK, Richmond BK, Ziessman HA, et al. Cholecystokinin-cholescintigraphy in adults: consensus recommendations of an interdisciplinary panel[J]. *Clin Nucl Med*, 2012, 37(1):63-70.

[12] Tulchinsky M, Ciak BM, Debelke D, et al. SNM practice guideline for hepatobiliary scintigraphy 4.0[J]. *J Nucl Med Technol*, 2010, 38(4):210-218.

[13] Knott EM, Fike FB, Gasior AC, et al. Multi-institutional analysis of long-term symptom resolution after cholecystectomy for biliary dyskinesia in children[J]. *Pediatr Surg Int*, 2013, 29(12):1243-1247.

[14] DiBaise JK, Richmond BK, Ziessman HH, et al. Cholecystokinin-cholescintigraphy in adults: consensus recommendations of an interdisciplinary panel[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2011, 9(5):376-384.

[15] DiBaise JK. Evaluation and management of functional biliary pain in patients with an intact gallbladder[J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2009, 3(3):305-313.

- [16] Richmond BK, DiBaise J, Ziessman H. Utilization of cholecystokinin cholescintigraphy in clinical practice[J]. J Am Coll Surg, 2013, 217(2):317-323.
- [17] Evaluating Predictors & Interventions in Sphincter of Oddi Dysfunction (EPISOD). Available at: <http://clinicaltrials.gov/>. Accessed March 10, 2011.
- [18] Nakeeb A. Sphincter of Oddi dysfunction: how is it diagnosed? How is it classified? How do we treat it medically, endoscopically, and surgically?[J]. J Gastrointest Surg, 2013, 17(9):1557-1558.
- [19] Baillie J. Sphincter of Oddi dysfunction[J]. Curr Gastroenterol Rep, 2010, 12(2):130-134.
- [20] Khashab MA, Watkins JL, McHenry L Jr, et al. Frequency of sphincter of Oddi dysfunction in patients with previously normal sphincter of Oddi manometry studies[J]. Endoscopy, 2010, 42(5): 369-374.
- [21] Srinath AI, Youk AO, Bielefeldt K. Biliary dyskinesia and symptomatic gallstone disease in children: two sides of the same coin?[J]. Dig Dis Sci, 2014, 59(6):1307-1315.
- [22] Walker SK, Maki AC, Cannon RM, et al. Etiology and incidence of pediatric gallbladder disease[J]. Surgery, 2013, 154(4):927-933.
- [23] Vegunta RK, Raso M, Pollock J, et al. Biliary dyskinesia: the most common indication for cholecystectomy in children[J]. Surgery, 2005, 138(4):726-731.
- [24] Langballe KO, Bardram L. Cholecystectomy in Danish children--a nationwide study[J]. J Pediatr Surg, 2014, 49(4):626-630.
- [25] Veenstra BR, Deal RA, Redondo RE, et al. Long-term efficacy of laparoscopic cholecystectomy for the treatment of biliary dyskinesia[J]. Am J Surg, 2014, 207(3):366-370.
- [26] Wybourn CA, Kitsis RM, Baker TA, et al. Laparoscopic cholecystectomy for biliary dyskinesia: Which patients have long term benefit?[J]. Surgery, 2013, 154(4):761-767.
- [27] Lacher M, Yannam GR, Muensterer OJ, et al. Laparoscopic cholecystectomy for biliary dyskinesia in children: frequency increasing[J]. J Pediatr Surg, 2013, 48(8):1716-1721.
- [28] Bielefeldt K. The rising tide of cholecystectomy for biliary dyskinesia[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2013, 37(1):98-106.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式: 李军, 陈中浩, 孙鹏. 胆囊功能紊乱的临床诊治进展 [J]. 中国普通外科杂志, 2014, 23(8):1121-1125. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2014.08.022

Cite this article as: LI J, CHEN ZH, SUN P. Advances in diagnosis and treatment of gallbladder dyskinesia [J]. Chin J Gen Surg, 2014, 23(8):1121-1125. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2014.08.022

关于一稿两投和一稿两用问题处理的声明

本刊编辑部发现仍有个别作者一稿两投和一稿两用, 为了维护本刊的声誉和广大读者的利益, 本刊就一稿两投和一稿两用问题的处理声明如下。

1. 一稿两投和一稿两用的认定: 凡属原始研究的报告, 同语种一式两份投寄不同的杂志, 或主要数据和图表相同、只是文字表达可能存在某些不同之处的两篇文稿, 分别投寄不同的杂志, 属一稿两投; 一经为两杂志刊用, 则为一稿两用。会议纪要、疾病的诊断标准和防治指南、有关组织达成的共识性文件、新闻报道类文稿分别投寄不同的杂志, 以及在一种杂志发表过摘要而将全文投向另一杂志, 不属一稿两投。但作者若要重复投稿, 应向有关杂志编辑部作出说明。

2. 作者在接收到稿回执后满 3 个月未接到退稿通知, 表明稿件仍在处理中, 若欲投他刊, 应先与本刊编辑部联系。

3. 编辑部认为文稿有一稿两投或两用嫌疑时, 应认真收集有关资料并仔细核对后再通知作者, 在作出处理决定前请作者就此问题作出解释。编辑部与作者双方意见发生分歧时, 由上级主管部门或有关权威机构进行最后仲裁。

4. 一稿两投一经证实, 则立即退稿, 对该作者作为第一作者所撰写的论文, 2 年内将拒绝在本刊发表; 一稿两用一经证实, 将择期在杂志中刊出作者姓名、单位以及该论文系重复发表的通告, 对该作者作为第一作者所撰写的论文, 2 年内拒绝在本刊杂志发表。本刊将就此事向作者所在单位和该领域内的其他科技期刊进行通报。

中国普通外科杂志编辑部