

文章编号:1005-6947(2004)02-0117-04

· 临床研究 ·

慢性胆囊炎的病理改变程度与并存病关系的研究

王仰坤, 蔡丰波, 吴英超, 杨冬梅, 王华幸, 于涵, 黄真强

(解放军第一五〇中心医院 病理科, 河南 洛阳 471031)

摘要:目的 研究慢性胆囊炎的病变程度及其与并存症的关系。方法 对442例慢性胆囊炎采用轻度、中度和重度三级分类法进行病理组织学观察;应用免疫组织化学(SP法)技术观察105例细胞的增殖情况。结果 慢性胆囊炎轻度217例,合并存在的结石、息肉、腺瘤者分别为141例(65.0%),37例(17.1%),1例(0.5%);中度134例,合并存在的结石、息肉、腺瘤、恶性肿瘤者分别为94例(70.1%),26例(19.4%),5例(3.7%),3例(2.2%);重度91例,合并存在的结石、息肉、腺瘤、恶性肿瘤者分别为81例(89.0%),24例(26.4%),22例(24.2%),10例(11.0%)。PCNA表达在慢性胆囊炎轻、中、重度中分别为12.3%,17.5%,38.7%。结果显示慢性胆囊炎的分级与胆囊结石、息肉、腺瘤和恶性肿瘤的并存病有密切关系。结论 重度慢性胆囊炎是胆囊癌的高危人群,应积极采取手术切除。

关键词: 胆囊炎/病理学; 慢性病

中图分类号: R575.61; R36

文献标识码: A

Relationship between the pathological degree of chronic cholecystitis and coincident diseases

WANG Yang-kun, GAI Feng-bo, WU Ying-chao, YANG Dong-mei, WANG Hua-xing, YU Han, HUANG Zhen-qiang

(Department of Pathology, The 150th Hospital of PLA, Luoyang, Henan 471031, China)

Abstract: **Objective** To detect the relationship between the pathological degrees of chronic cholecystitis and coincident diseases. **Method** The pathological degree was divided into mild, moderate and severe degree according to the pathological changes in 442 cases of chronic cholecystitis, and the proliferation of mucosa cell was detected by SP immunohistochemical staining in 105 cases. **Results** The coincident calculus, polyp, adenoma in the mild chronic cholecystitis were 65.0%, 17.1% and 0.5%, respectively. The coincident calculus, polyp, adenoma and malignant neoplasms in the moderate chronic cholecystitis were 70.1%, 19.4%, 3.7% and 2.2%. The coincident calculus, polyp, adenoma and malignant neoplasms in the severe chronic cholecystitis were 88.0%, 26.4%, 24.2% and 9.9%. The positive expression rates of PCNA in mild, moderate and severe chronic cholecystitis were 12.3%, 17.5% and 38.7%, respectively. The results showed that the pathological degree of chronic cholecystitis was obviously related to the coincidence of calculus, polyp, adenoma, malignant neoplasms. **Conclusions** Severe chronic cholecystitis is a high-risk lesion of gallbladder carcinoma, it should be removed surgically.

Key words: CHOLECYSTITIS/pathol; CHRONIC DISEASES

CLC number: R575.61; R36

Document code: A

收稿日期:2002-07-16; 修订日期:2003-10-06。

作者简介:王仰坤(1954-),男,河南项城人,解放军第一五〇中心医院主任医师,主要从事肿瘤病理方面的研究。

近年文献^[1,2]报道,有较长时间的胆道病史或伴有多发性胆囊结石以及胆囊的腺肌增生是胆囊癌的多发因素。长期的慢性胆囊炎可引起胆囊黏膜上皮增生,其 p53 和 p16 等多种基因蛋白的表达异常^[3,4]。目前,多数学者认为慢性胆囊炎与胆囊肿瘤的关系密切,本文就外科切除的慢性胆囊炎标本进行组织学分级对其与合并症的关系进行分析;对其中 105 例采用免疫组织化学(免疫组化)技术(SP 法)观察细胞的增殖率,旨在为慢性胆囊炎的预后评价和外科处理提供病理学依据。

1 资料和方法

1.1 临床资料

本组男 130 例,女 312 例。≤30 岁者 22 例,31~40 岁者 101 例,41~50 岁者 131 例,51~60 岁者 154 例,≥61 岁者 34 例。442 例均有不同程度的右上腹疼痛,其中 51 例伴有阵发性绞痛,并向肩背部放射;67 例伴有腹胀、恶心、呕吐及食欲不振。慢性胆囊炎病史为 2.7~31.2(平均 6.4)年。417 例行 B 超检查,提示胆囊内占位性病变或息肉样病变者 114 例,胆囊结石 293 例,胆囊壁局限性或弥漫性增厚 104 例。

1.2 病理学观察

442 例慢性胆囊炎标本中,有结石者 316 例(B 超提示有结石 293 例),占 71.5%;病理检查证实为胆固醇结石 76 例(24.1%),色素性结石 21 例(6.6%)和混合性结石 219 例(69.3%),结石最大直径 5 cm;合并息肉者 87 例,其中胆固醇息肉 64 例(73.6%),炎性息肉 23 例(26.4%);合并腺瘤者 28 例(6.3%)。本组息肉、腺瘤和恶性肿瘤共计 127 例(28.7%)。B 超提示有占位性病变或息肉样病变的 114 例中,病理检查证实乳头状腺瘤 11 例(9.6%),管状腺瘤 13 例(11.4%)和混合性腺瘤 4 例(3.5%)。慢性胆囊炎合并存在恶性肿瘤 13 例(2.9%),其中为腺癌 8 例,鳞癌、腺鳞癌、未分化癌、小细胞癌和恶性淋巴瘤各 1 例。黄色肉芽肿性胆囊炎未列入本组范围。

1.3 慢性胆囊炎的分级标准

轻度:病史 < 1 年;B 超提示胆囊有或无萎缩或增大,囊壁轻度肥厚或无明显的结节状增厚现象,无或有较少的结石;病理检查显示黏膜上皮保持完好,腺上皮细胞无异型性,炎细胞浸润以淋巴细胞

为主,有或无罗-阿氏窦下延,有腺体的轻度增生,黏液腺分泌增强。中度:介于上述轻度和重度之间。重度:病史 > 5 年;B 超检查提示有胆囊体积的萎缩或增大,有胆囊壁弥漫性或局限性(结节状)增厚,多有胆囊结石或伴有息肉样病变;病理检查显示黏膜上皮部分或大部分脱失,未脱失的腺上皮细胞形成代偿性区域性增生集中,增生的腺体有不规则的扩张,腺上皮细胞增生活跃。增厚的胆囊壁组织内形成单个腺管及多个腺管的异型增生灶(图 1),炎细胞浸润程度重,淋巴滤泡形成,纤维结缔组织增生,多有罗-阿氏窦下延,黏液腺分泌增强。

图 1 增生的胆囊壁组织内显示异型增生腺管(HE × 200)

1.4 免疫组化染色检测 PCNA

采用 SP 法。增殖细胞核抗原(PCNA),克隆系 Pc10,小鼠抗大鼠单克隆抗体均为 Zymed 公司产品。SP 试剂盒购自北京中山生物技术有限公司。DAB 显色,苏木素衬染,用 PBS 液代替第一抗体作阴性对照。用已知的阳性标本切片作阳性对照。计算平均每 100 个细胞中 PCNA 所占的阳性细胞数,然后将阳性结果分为 4 级:Ⅰ = 0% ~ 20%,Ⅱ = 21% ~ 30%,Ⅲ = 31% ~ 40%,Ⅳ = 41% ~ 100%。

1.5 统计学方法

用 χ^2 检验进行率的显著性比较。

2 结果

2.1 慢性胆囊炎的分级与并存病的关系

结果示慢性胆囊炎分级的严重度与其合并腺瘤和恶性肿瘤有关。重度慢性胆囊炎合并腺瘤和恶性肿瘤的比率显著高于轻度和中度者,差异有极显著性($P < 0.01$)(表 1)。

表 1 慢性胆囊炎与结石、息肉、腺瘤和恶性肿瘤的关系($n, \%$)

组别 (分级)	总例数	结石	息肉	腺瘤	恶性肿瘤
轻度	217	141(65.0)	37(17.1)	1(0.5) ¹⁾	0 ¹⁾
中度	134	94(70.1)	26(19.4)	5(3.7) ¹⁾	3(2.2) ²⁾
重度	91	81(89.0)	24(26.4)	22(24.2)	10(11.0)
合计	442	316(71.5)	87(19.7)	28(6.3)	13(2.9)

注:1)与重度胆囊炎比较 $\chi^2=21.45, P<0.01$; 2)与重度胆囊炎比较 $\chi^2=6.28, P<0.01$

2.2 PCNA 表达及其与慢性胆囊炎分级的关系

PCNA 阳性物质位于细胞核内(图 2)。轻度慢性胆囊炎中, PCNA 阳性细胞数少, 平均 12.3% (9.3% ~ 24.7%); 随着腺上皮增生程度的加重, 阳性细胞数增多, 重度慢性胆囊炎平均 38.7% (27.4% ~ 49.2%); 中度慢性胆囊炎平均为 17.5% (15.1% ~ 36.8%)。重度慢性胆囊炎 PCNA 阳性细胞数超过 20% 的例数和比率明显高于轻、中度者, 差异有极显著性 ($P < 0.01$), (表 2)。在 PCNA 阳性细胞数的分布上, 可见数个腺管的阳性表达, 提示区域性增生活跃。

图 2 增生的胆囊壁组织内异型增生腺管 PCNA 阳性表达(SP × 200)

表 2 PCNA 表达与慢性胆囊炎分级的关系

组别(分级)	例数	PCNA 阳性表达				阳性细胞率 (%)	阳性细胞数 <20% 例数(%)
		I	II	III	IV		
轻度	35 ¹⁾	33	2	0	0	12.3	2(5.7%) ²⁾
中度	35 ¹⁾	21	11	3	0	17.5	14(40.0%) ³⁾
重度	35 ¹⁾	9	12	9	5	38.7	26(74.3%)

注:1)轻度、中度、重度分别随机取 35 例; 与重度胆囊炎比较:2) $\chi^2=34.29, P<0.01$; 3) $\chi^2=8.40, P<0.01$

3 讨论

慢性胆囊炎是一种常见病。在组织病理学上, 慢性胆囊炎的严重程度主要取决于黏膜有无脱失, 腺体有无增生和异型性, 黏液分泌的量和性质的改变, 炎细胞浸润和纤维结缔组织增生的程度等方面的变化^[5,6]。笔者通过组织学观察, 发现轻度慢性胆囊炎合并胆囊结石和息肉的比例低, 而重度者合并胆囊结石和息肉的比例增高, 尤其是合并胆囊腺瘤和恶性肿瘤的比例较大 ($P < 0.01$)。本资料虽不能肯定胆囊炎与胆囊癌的直接关系, 但从病理学上看, 长期的慢性胆囊炎胆囊结石, 导致胆囊黏膜部分或大部分脱失, 胆囊失去浓缩胆汁的功能。组织学观察, 黏膜上皮形成区域性代偿性增生集中, 罗-阿窦下延, 其间慢性炎细胞浸润, 腺体增生、异型, 最后导致癌变。故认为, B 超提示胆囊壁弥漫性增厚或局限性(结节状)增厚者或伴有息肉样病变者, 不论有无临床症状, 均应外科手术切除。

PCNA 是 DNA 多聚酶的辅助因子, 是 DNA 主链复制, 修复, 正常细胞周期循环等不可少的蛋白质; 其表达与细胞增殖状态有关, G₁ 晚期在细胞核中表达增加, S 期达到高峰, G₂ 期减少, G₀ 期和 M 期无 PCNA 表达^[7]。本研究结果示轻度慢性胆囊炎 PCNA 的阳性细胞数较少, 重度者则明显增多 ($P < 0.01$)。慢性胆囊炎从轻度到重度 PCNA 的阳性细胞数递增, 并形成区域性的阳性表达。说明 PCNA 的阳性表达增强, S 期细胞增多, 细胞的增殖活跃, 有可能发生癌肿。PCNA 的检测对慢性胆囊炎上皮细胞增殖水平是有价值的参考指标; 其对细胞增生的活跃程度敏感, 能确切反映细胞的增殖状态。

胆囊癌的发病机制仍不清楚, 有学者^[2]认为与胆囊结石和胆汁有关。也有人^[7]提出胰胆管合流异常与胆囊癌的关系密切; 胆囊的肌腺症是胆囊癌的高危人群, 但目前尚无一致性结果。笔者以前的研究^[8,9]发现, 慢性胆囊炎可引起胆囊壁结节状增厚, 其间的腺体增生, 层黏蛋白显示基底膜不完整; DNA 含量分析显示增殖倍体增高。本研究发现慢性胆囊炎的病变程度与并存病关系密切。轻、中度慢性胆囊炎合并胆囊腺瘤和恶性肿瘤的比率远低于重度者, 差异有显著性 ($P < 0.01$)。说明胆囊结石、息肉、腺瘤和恶性肿瘤的发生与长期的胆囊

炎症有关。笔者认为,长期的慢性胆囊炎可导致腺上皮细胞增生、异型,最终发展为原位癌至原发性胆囊癌;胆囊萎缩或胆囊壁结节状增厚者最后发生胆囊壁肥厚型腺癌;胆囊炎伴胆囊腺瘤者可引起腺瘤癌变。因此认为,凡病史在5年以上,年龄在50岁以上的慢性胆囊炎患者,或年龄在45岁以上伴有胆囊结石、息肉,或B超提示慢性胆囊炎伴有息肉样物或占位性病变,或胆囊壁伴有弥漫性或局限性增厚者,均是手术治疗的指征。

参考文献:

- [1] Tsukada K, Hatakeyama K, Kurosaki I, *et al.* Outcome of radical surgery for carcinoma of the gallbladder according to the TNM stage [J]. *Surgery*, 1996, 120(5):816-821.
- [2] 林方略, 赵路, 冯远德, 等. 胆囊癌44例诊治及预后分析[J]. *中华肝胆外科杂志*, 1999, 5(4):258-259.
- [3] 王仰坤, 张敏, 马乃绪, 等. 良恶性病变 Ki-67 和 p27 表达及其与细胞凋亡的研究[J]. *肝胆外科杂志*, 2001, 9(6):474-477.
- [4] 王仰坤, 马乃绪, 王丽, 等. 慢性胆囊炎与肿瘤的关系[J]. *中华肝胆外科杂志*, 1999, 5(4):226-228.
- [5] Corradini SG, Elisei W, Giovannelli L, *et al.* Impaired human gallbladder lipid absorption in cholesterol gallstone disease and its effect on cholesterol solubility in bile [J]. *Gastroenterology*, 2000, 118(5):912-920.
- [6] 李灼日, 王子健, 吴燮卿. 结石性胆囊炎取石前后胆囊炎症的实验研究[J]. *中国普通外科杂志*, 2002, 11(2):80-83.
- [7] Yukawa M, Fujimori D, Hirayama A, *et al.* Expression of oncogene products and growth factors in early gallbladder cancer, advanced gallbladder cancer, and chronic cholecystitis [J]. *Human Pathol*, 1993, 24(1):37-40.
- [8] 王仰坤, 马乃绪, 潘红, 等. 胆囊腺上皮异型增生的层黏蛋白和表皮生长因子表达[J]. *临床与实验病理学杂志*, 1999, 15(3):207-209.
- [9] 王仰坤, 朱梅刚, 陈长年, 等. 慢性胆囊炎腺上皮异型增生细胞核 DNA 含量测定的研究[J]. *临床肝胆病杂志*, 1994, 10(3):195-198.

文章编号:1005-6947(2004)02-0120-01

· 病例报告 ·

腹腔内毛衣针误诊2年1例

姜涛, 路俊英

(山东省惠民县人民医院, 山东 惠民 251712)

关键词:异物/诊断; 误诊; 腹腔内

中图分类号:R649.4; R44

文献标识码:D

患者 男, 26岁。因酒后被毛衣针刺伤右下腹2年, 隐痛2个月入院。患者当时到卫生室诊治, 医生见其右下腹有少许划伤, 流血已止, 疼痛不重, 消毒包扎。伤口愈合后无明显不适。近2个月来, 右下腹出现隐痛。无腹泻及大便习惯改变。入院前曾在其他医院就诊3次, 经腹部平片等检查

均“未发现异常”。体查:全腹平软, 右下腹有一刺孔瘢痕, 右下腹触及条索状结节, 轻压痛。腹部平片示右下腹金属异物。手术探查见毛衣针位于腹腔左侧, 被大网膜包裹, 长约13cm, 顺利取出, 探查大网膜, 肠管及肠系膜未见损伤。术后痊愈出院。

讨论 此病例系患者酒后被毛衣针刺伤, 在卫生室包扎, 未做进一步处理。当时因酒后病史不清及医务人员未进行详细体检, 致使毛衣针被留

在腹部未及时取出, 并在腹腔内游动。近2个月来, 患者感下腹部隐痛, 在一医院行腹部拍片“未见异常”, 从而进一步延误治疗。经验教训:(1)对于被锐器损伤的患者, 均应常规做放射检查, 以明确有无异物存留在体内, 便于进一步处理。(2)医务人员应具有高度责任心详细询问有关病史, 对所做检查可疑之处, 须重复检查, 必要时请有关专家会诊, 以明确诊断, 及时处理。

收稿日期:2003-11-26。

作者简介:姜涛(1974-), 男, 山东滨州人, 山东省惠民县人民医院住院医师, 主要从事普外科方面的研究。