



doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2017.08.015
http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2017.08.015
Chinese Journal of General Surgery, 2017, 26(8):1057-1064.

· 文献综述 ·

肠胆反流与胆色素结石形成的关系

王珣越 综述 韩金岩, 吴硕东 校审

(中国医科大学附属盛京医院 第二普通外科, 辽宁 沈阳 110004)

摘要

目前认为胆色素结石的成因与胆汁淤积, 加上胆道细菌产生的外源性 β -葡萄糖苷酶分解胆汁中的结合胆红素等诸多因素有关, 而且许多研究都认为胆道细菌的来源与 Oddi 括约肌松弛导致肠胆反流有着密切的关系。笔者总结目前研究现状并结合自己的相关研究与思考, 探讨肠胆反流与胆管色素结石形成的关系。

关键词

胆结石; 胆色素类; 肠胆反流; 综述文献
中图分类号: R657.4

Relationship between duodeno-biliary reflux and pigment gallstone formation

WANG Ouyue, HAN Jinyan, WU Shuodong

(The Second Department of General Surgery, Shengjing Hospital, China Medical University, Shenyang 110004, China)

Abstract

The reasons for pigment gallstone formation are currently regarded as being related to the sedimentation of bile sludge plus other factors such as deconjugation of the conjugated bilirubin by exogenous β -glucuronidase produced by bacteria in biliary tract. Moreover, many investigations demonstrated that the source of biliary bacteria is closely related to duodeno-biliary reflux due to sphincter of Oddi relaxation. The authors overview the current research status and the relevant investigations and combine them with the authors' own related studies and reflections to discuss the relationship between duodeno-biliary reflux and pigment gallstone formation.

Key words

Cholelithiasis; Bile Pigments; Duodeno-Biliary Reflux; Pigment; Review
CLC number: R657.4

胆色素结石是原发性胆管结石的主要类型, 在中国占胆石症患者的10%~20%。胆管取石加T管引流术后结石复发率为6.4%~18%^[1]左右, 且复发的结石也主要为胆色素结石^[2]。许多因素都会导致胆汁中结石相关成分例如游离胆红素、胆汁酸、钙离子等成分的含量发生改变, 从而导致结

石形成^[3]。Oddi括约肌是控制胆汁排泄及胆胰管道压力的唯一门户, 其功能状态与胆管相关疾病的发生密不可分。肠胆反流是由于先天或后天因素造成的十二指肠乳头括约肌功能受损或者胆道肠吻合术后, 肠道内容物逆行反流入胆道系统, 进而引起胆道感染等相关并发症的一种非正常现象。而胆道感染则是胆色素结石形成的重要因素之一。因此逐渐认识到肠胆反流与胆色素结石的形成和复发有着密切的关系^[4]。

收稿日期: 2017-06-16; 修订日期: 2017-07-14。

作者简介: 王珣越, 中国医科大学附属盛京医院硕士研究生, 主要从事胆石症治疗方面的研究。

通信作者: 吴硕东, Email: wushuodong@yahoo.com.cn

1 肠胆反流的提出

Oddi括约肌通过神经内分泌等途径精确的调控胆胰管压力,调节着胆汁和胰液流入十二指肠和防止十二指肠内容物反流。笔者^[5]在对临床患者的研究中也发现:(1)十二指肠稀钡造影中发现胆道显影;(2)胆道镜观察中发现胆道镜可自由通过十二指肠乳头进入肠腔;(3)胃肠内容物附着于胆道管壁表面及胆色素结石表面;基于临床中所观察到的现象与相关的基础研究,首先提出胆色素结石的形成与Oddi括约肌松弛有密不可分的关系。松弛的Oddi括约肌是造成肠胆反流重要因素,使肠道细菌逆行进入胆道,造成胆道感染,通过内毒素、酶等途径诱发胆色素结石的形成^[6-8]。内镜下十二指肠乳头切开取石,胆总管空肠吻合术,胆恶性梗阻支架植入等手术^[9],均可造成Oddi括约肌阀门功能受损或丧失,引起肠胆反流。例如EST手术切开并破坏其Oddi括约肌平滑肌纤维,十二指肠乳头正常收缩功能受损,导致肠胆反流^[10-14],研究^[15-16]表明EST术后4年以内胆总管结石复发率较高,主要集中于取石术后2~5年内。Mu等^[11]通过随访研究也认为EST术对Oddi括约肌的破坏与术后胆色素结石复发密切相关。笔者^[5, 8, 17]通过T管胆汁放射性核素分析与钡剂反流等临床实验确实地观察到肠胆反流的存在,胆管色素结石患者确实存在Oddi括约肌松弛的现象,且患者中存在肠胆反流者可能比临床观察到的例数更多。Liang等^[18-19]发现经T管窦道经胆道镜则可观察到十二指肠乳头开口扩大,认为Oddi括约肌损伤导致正常收缩功能丧失,更容易引起肠胆反流,诱发胆管炎及结石形成。

2 肠胆反流引起胆汁成分的改变

2.1 胆汁中成分改变

2.1.1 胆道细菌感染与 β -葡萄糖苷酶(β -G)

肠胆反流中最主要的病理生理改变就是肠道细菌逆行进入胆道。Maki学说认为胆汁中细菌产生的外源性 β -G成分可分解结合型胆红素,从而形成胆色素钙结石。许多研究^[10, 19-22]通过胆汁、结石的细菌分析及 β -G的分析已经证实胆道细菌感染在胆色素结石形成中的重要作用。胆道细菌研

究中发现胆道感染胆道厌氧菌检出率高,且在胆色素结石患者胆汁中细菌产酶能力强、产酶量高,且多重感染的发生率显著上升,在胆色素结石形成中有着更重要的作用。胆色素结石患者T管引流胆汁研究后也发现胆汁中非结合型胆红素与 β -G含量成正相关,而升高的非结合型胆红素与钙离子结合直接能引起胆色素结石的形成^[23]。

2.1.2 细菌黏液 另外细菌其他产物在胆色素结石形成中的作用也有相应的研究,Stewart等^[22]研究胆道细菌产物与结石种类时发现,胆道分离出的细菌大量产生黏液、 β -G与磷脂酶可促进胆色素结石的形成。而胆道细菌若只分泌 β -G与磷脂酶则促进混合型结石的形成。针对此结果他们认为细菌产生的黏液因子可帮助细菌定植于胆道上皮,还能保护保护细菌免受抗体、抗生素、细胞吞噬作用的影响,进而促进胆色素结石的形成。Liang等^[18]在胆石成因和胆道系统感染的研究中,发现中间普氏菌、产气荚膜杆菌、肠球菌等部分细菌可以产生黏液或生物薄膜,使胆汁黏度增加,在胆色素胆石形成的过程中起着重要作用。

2.1.3 胆汁中其他成分 另一些研究^[24-25]也发现,胆汁中其他成分如胆汁酸、黏蛋白、钙离子等相关成分在胆色素结石的形成中也起着一定的作用。胆道细菌感染产生的一些细菌酶的作用,导致胆汁理化性质改变,破坏了胆汁胶体平衡状态,形成成石胆汁,细菌产生的结合型胆汁酸水解酶可促进结合型胆汁酸向游离型胆汁酸转化,游离型胆汁酸如胆酸、脱氧胆酸、石胆酸等含量升高。有研究^[23, 26]发现患者胆道结石术后康复后,胆汁酸浓度升高,非结合胆红素与 β -G活性均有明显下降。相关文献^[27-28]也报道在胆色素结石中,胆汁酸平均含量比胆固醇结石中的胆汁酸高出许多。Liang等^[18]在对Oddi括约肌松弛的患者胆汁研究中,甘氨酸结合胆酸如甘氨胆酸和甘氨脱氧胆酸,含量与Oddi括约肌正常组明显升高,牛磺脱氧胆酸及牛磺石胆酸含量则相对较低,与细菌分析的结果主要提示嗜胆菌属可能参与牛磺酸代谢过程,促进胆色素结石形成。

以往的研究^[25]也发现细菌产生的磷脂酶A1在此过程中的重要作用。笔者^[29-31]还发现胆色素结石尤其是形成于肝内胆管的结石,成分中除了胆色素钙沉淀,还存在着较多脂肪酸钙,且以游离型

较多,表明胆汁中脂肪酸的含量和成分的变化胆色素结石形成过程也有着密切关系。胆色素结石中和脂肪酸(如软脂酸和硬脂酸)含量远高于不饱和脂肪酸^[32]。

胆汁中成分如糖蛋白和黏蛋白、钙离子、自由基等在部分研究中也逐渐证实促进胆色素结石的形成。Liang等^[18]研究Oddi括约肌松弛患者胆汁,认为单不饱和脂肪酸如油酸、油酸酰胺、糖蛋白与黏蛋白的成分可使非结合胆红素钙的结合-溶解平衡向结合的方向单向进行,尤其与肝内胆色素结石密切相关^[33]。细菌产生的内毒素可以在结石形成中作为成核因子,也可以刺激内源性 β -G的产生从而促进结石形成^[1],并且此内毒素可由胆管中的细菌直接产生,也可由肠道中的细菌产生后经肠胆反流进入胆管。

3 肠胆反流的检测方法

3.1 X线胆道钡剂直接观察

在随访研究中,胆道支架术后的患者易发生胆管炎,在上消化道钡餐造影中可直接观察到钡剂进入胆总管甚至肝内胆管,证实肠胆反流的存在^[34]。Zhang等^[35]在对45例胆囊切除、胆总管T型管引流患者的研究中发现35.6%的患者在研究中发现十二指肠钡剂反流。叶萍等^[36]也发现EST术后的患者存在稀钡反流的现象。经内镜十二指肠乳头的切开大小也能影响到其反流的发生,EST切口 >1.1 cm患者中,总体钡剂反流率可达36.8%^[25]。Zhang等^[37]在EST或ERCP术后胆总管结石复发的患者中,比较系统地使用上消化道钡餐造影,观察胆总管结石复发患者反流率明显高于未复发组患者,也提示经内镜十二指肠乳头切开取石术造成的肠胆反流与胆总色素结石复发有着密切的关系。

3.2 经胆道T管留取胆汁核素分析

李小庆等^[9]在较早期就曾使用口服胆影葡胺,紫外吸收波谱法检测T管胆汁中是否有胆影葡胺来明确是否有十二指肠内容物反流入胆道中。其研究结果表明在胆总管术后留置T管负压引流患者中大部分可观察到肠胆反流的现象。口服核素标记的^{99m}Tc-DAPA或^{99m}Tc-DTPA在胆道切开留置T管的患者中已有使用。因其分子量较大不能经过口服途径直接穿过小肠黏膜上皮而吸收入血,更不能经

过肝脏代谢排入胆道,因此若是在留置T管或者鼻胆管引流的胆汁中检验出^{99m}Tc的放射性活度^[5],则证明其通过Oddi括约肌反流入胆道中^[38-39],且特异性较高。笔者^[5, 8, 17]曾对多例行胆囊切除胆总管切开取石、T管留置术的患者行口服^{99m}Tc-DTPA的检测发现反流率为38.46%~39.02%。经T管留取胆汁检测放射性核素敏感度比钡剂上消化道钡餐造影法敏感度稍高,但实际存在的肠胆反流仍可能会远高于实验中观察到的例数。但此法仅适用于留置T管或经皮经肝胆道穿刺置管的患者,少量核素反流则不易检出,受胃肠道机械功能及肠道内分泌影响较大,例如胃蠕动功能较差、胃储留的患者,在实际应用中仍有着一定的限制。

3.3 Oddi括约肌测压(SOM)

SOM是一种直接测量Oddi括约肌收缩压、收缩峰值与收缩频率的方式,可以更加直观的来观察和研究Oddi括约肌是否发生松弛,是判断Oddi括约肌及胆总管压力的金标准,可利用十二指肠镜或胆总管分别通过ERCP或T管窦道;通过内镜或者T管窦道完成。Geenen等^[7]规定人类的Oddi括约肌除了分别比胆总管压 $[(1.65 \pm 0.20)$ kPa]和胰管压 $[(2.09 \pm 0.20)$ kPa]高0.53 kPa的基础压之外。胆道周期性收缩压振幅可达 (13.6 ± 6.6) kPa。结石或内镜下Oddi括约肌操作的刺激导致其乳头孔径扩大,在远期则表现为括约肌松弛,收缩压力峰值降低等。其孔径可 >0.6 cm^[40],而正常孔径约为0.2~0.3 cm。Zhang等^[41]通过动物胆色素致石饮食的研究认为胆色素致石饮食可能会影响胆管Cajal样细胞功能与相关神经内分泌调节有关如血管活性肠肽、胃泌素等水平变化从而影响胆道平滑肌收缩,使Oddi括约肌的收缩频率降低、收缩基础压和波幅明显增高。Mu等^[11]研究EST术后患者中发现Oddi括约肌切开后造成胆总管压力的明显下降,在行EST取石术后,测压结果显示收缩幅度和收缩频率均低于术前。笔者^[6, 35, 42-43]发现基础压、胆总管压、收缩波幅均有明显降低,特别是收缩波幅在反流组患者与非反流组对比中差异极大。刘虎等^[3]对肝内胆管结石患者进行Oddi括约肌测压也发现反流组的Oddi括约肌基础压、收缩幅度、胆总管压力三者数值均明显低于对照组,也认为Oddi括约肌压力下降可能是肝内胆管结石的使动因素之一。

3.4 胆汁细菌检测

正常人体的胆道中是无菌的状态，胆道中的细菌目前主要认为肠道内细菌通过功能异常的十二指肠乳头进入胆管逆行感染^[44]。少部分细菌通过肠道黏膜屏障进入门脉系统，但进入肝血窦后绝大部分都被Kupffer细胞所清除，故基本认为肝脏产生的胆汁本身是无菌状态^[5, 45]。反流的细菌易引发胆道的慢性炎症，使胆汁变得较为黏稠及浑浊^[18]。胆汁细菌培养培养、聚合酶链式反应（PCR），还有目前逐渐兴起的高通量测序法^[42, 46-47]，也称为下一代测序（next generation sequencing, NGS），这些方法都曾大量被应用于胆汁细菌的分析中，尤其是在胆色素结石患者中，都曾发现胆汁中有不同程度不同种类的细菌感染。Ye等^[44]通过高通量测序分析胆汁细菌发现其与十二指肠样本相似度较高，以大肠杆菌及克雷白杆菌为主，且丰度较其他部位样本高，且认为上消化道如十二指肠是胆道细菌感染的主要来源。Abeyuriya等^[48]发现胆色素患者胆汁中细菌检出率高于胆固醇结石患者的胆汁，且非胆管结石患者的胆汁中无细菌检出。

4 如何避免肠胆反流

Oddi括约肌功能的重要性已不言而喻。在不断地探索中，学者们^[37, 49-51]认为应该采用合理的措施，保证取石成功率的同时减少对胆总管及Oddi括约肌的刺激及破坏，保护Oddi括约肌功能并避免反流。许多学者也认为因为Oddi括约肌的功能是不可替代和复制的，相关操作都须注意保护Oddi括约肌。在肝胆管结石的处理中，除遵循“取尽结石，解除狭窄，通畅引流”的原则外，还应尽力保护Oddi括约肌结构和功能的完整，以减少结石复发、避免严重并发症的发生^[52-53]。在行经内镜下十二指肠乳头切开取石术时，若是患者Oddi括约肌功能障碍，行EST时需持谨慎态度，尽量采取保守治疗方案，可试用促进胆道运动及利胆药物以缓解临床症状，保留完整的Oddi括约肌功能^[54]。Mu等^[11]也认为EST切口的大小与术后胆道结石复发相关，较小的乳头切开可保留部分Oddi括约肌功能，降低胆管炎和胆色素结石复发率。为取出总胆管结石而破坏Oddi括约肌时，应

慎重选择术式；如需要切开括约肌，也应尽量避免切开过大，以减少肠液反流的发生^[9, 55]。有学者^[56]尝试改良的内镜下经十二指肠乳头球囊扩张取石术（EPBD）在取石中保护Oddi括约肌，认为在随访研究中可以降低远期胆管石复发与胆管炎的发生^[14, 55-59]。在需要胆肠吻合建立胆汁通路时，应选择反流较少的Roux-en-Y吻合或其他反流更少的术式。魏义等^[60]通过对比研究发现胆肠Roux-en-Y吻合术后钡剂反流率远低于EST组。但针对Roux-en-Y吻合，过去普遍认为上行肠袢需要长度40~75 cm，才能较好的避免反流。但近年也有学者^[61]尝试缩短上行肠袢长度至20 cm左右，也能较好地避免反流，且可以允许术后远期的内镜操作。但这种Roux-en-Y胆肠吻合也因废除了Oddi括约肌的功能，仍然存在着带来肠胆反流并引起胆管炎及胆色素结石的复发的风险，因此在应用中仍然是备受争议^[4]。因此另有学者^[62-63]曾尝试Roux-en-Y吻合术或胆道恶性梗阻扩张支架中，可使用抗反流装置，可以阻断反流，防止反流性胆管炎的发生，但其远期效果目前仍处于研究与探索中。在原位肝移植手术中，研究^[64]表明胆道重建使用的胆管对胆管吻合术因保留了胆管下段Oddi括约肌功能，术后反流性胆管炎发生率相对较低。Cui等^[65-66]则尝试使用人工建立与胆管相连的皮下盲袢窦道来进行胆管取石，同时保留Oddi括约肌正常功能，避免肠胆反流的发生，在实际应用中已初见成效。林宇凤、周孝思等^[4, 49]则通过临床研究结果认为，保留Oddi括约肌的肝门胆管狭窄成形术（简称保护成形手术）相比于废除Oddi括约肌的胆肠吻合术，降低了术后胆管炎的复发率和远期的结石复发率。然而目前针对如何在手术中一方面取尽结石通畅引流，另一方面又保护Oddi括约肌功能，避免肠胆反流的发生，预防胆色素结石复发，更得需要结合患者的一般情况及具体的肝胆系统疾病等进行分层研究，进行进一步的多因素分析，才能找到更合适的临床决策^[4]。

Oddi括约肌结构功能对胆胰系统的稳及胆石病的发生发展中占有重要地位，尤其是松弛、关闭不全等异常状态带来的肠胆反流，可以引起细菌感染，造成胆汁理化性质改变促进胆色素结石的发生。对肠胆反流的研究有待更加基础、多中心、长期随访、多因素的进一步探究。一些破

坏Oddi括约肌结构的手术操作的选择更应该引起重视,合理应用治疗方式,以求得到Oddi括约肌正常功能的保护的重视。随着对Oddi括约肌功能以及肠胆反流研究的日渐深入,重视保护Oddi括约肌功能的理念越来越得到广泛认可,对肠胆反流、胆色素结石成因研究以及指导胆色素结石疾病的治疗和预防方面产生深远影响和重要的意义^[17]。

参考文献

- [1] 孙韶龙,崔东旭,戴显伟,等. 肠胆反流与Oddi括约肌压力之间的关系[J]. 世界华人消化杂志, 2008, 16(4):446-449. doi:10.3969/j.issn.1009-3079.2008.04.019.
Sun SL, Cui DX, Dai XW, et al. Relationship between duodenobiliary reflux and pressure of Oddi sphincter[J]. World Chinese Journal of Digestology, 2008, 16(4):446-449. doi:10.3969/j.issn.1009-3079.2008.04.019.
- [2] Kim KH, Rhu JH, Kim TN. Recurrence of bile duct stones after endoscopic papillary large balloon dilation combined with limited sphincterotomy: long-term follow-up study[J]. Gut Liver, 2012, 6(1):107-112. doi: 10.5009/gnl.2012.6.1.107.
- [3] 刘虎,韩文秀,汪正广,等. 胆石症患者Oddi括约肌压力表现及其意义[J]. 中华消化内镜杂志, 2011, 28(7):361-364. doi:10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2011.07.001.
Liu H, Han WX, Wang ZG, et al. Biliary manometry in patients with cholelithiasis[J]. Chinese Journal of Digestive Endoscopy, 2011, 28(7):361-364. doi:10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2011.07.001.
- [4] 林宇凤,凌晓锋. 肝内胆管结石病治疗中Oddi括约肌功能的存废争议[J]. 中国微创外科杂志, 2016, 16(10):931-935. doi:10.3969/j.issn.1009-6604.2016.10.017.
Lin YF, Ling XF. Controversy on the Oddi Sphincter Function in the Treatment of Hepatolithiasis: Preservation Versus Deprivation[J]. Chinese Journal of Minimally Invasive Surgery, 2016, 16(10):931-935. doi:10.3969/j.issn.1009-6604.2016.10.017.
- [5] 吴硕东,田雨. Oddi括约肌功能异常与胆管胆色素结石病[J]. 外科理论与实践, 2007, 12(4):312-314. doi:10.3969/j.issn.1007-9610.2007.04.004.
Wu SD, Tian Y. Sphincter of Oddi dysfunction and its impact on biliary pigment stone formation[J]. Journal of Surgery Concepts & Practice, 2007, 12(4):312-314. doi:10.3969/j.issn.1007-9610.2007.04.004.
- [6] 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. doi:10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2007.08.006.
Wu SD, Yu H, Su Y, et al. Study on etiology of primary bile duct pigment stones[J]. Chinese Journal of Hepatobiliary Surgery, 2007, 13(8):515-518. doi:10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2007.08.006.
- [7] Geenen JE, Hogan WJ, Dodds WJ, et al. Intraluminal pressure recording from the human sphincter of Oddi[J]. Gastroenterology, 1980, 78(2):317-324.
- [8] 金俊哲,吴硕东,苏洋,等. 肠胆反流对胆管胆色素结石形成的影响[J]. 世界华人消化杂志, 2006, 14(7):727-730. doi: 10.11569/wcjd.v14.i7.727.
Jin JZ, Wu SD, Su Y, et al. Influence of duodenal-biliary reflux on formation of bile duct pigment gallstone[J]. World Chinese Journal of Digestology, 2006, 14(7):727-730. doi: 10.11569/wcjd.v14.i7.727.
- [9] 李小庆,冉瑞图,钟大昌. T管引流时肠内容物逆入胆管的临床研究[J]. 中华外科杂志, 1992, 30(2):81-83.
Li XQ, Ran RT, Zhong DC. Clinical study of reflux of intestinal contents into bile duct during T-tube drainage[J]. Chinese Journal of Surgery, 1992, 30(2):81-83.
- [10] 戈佳云,李都,邹浩,等. EST后再发结石的原因分析和治疗对策[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2010, 17(1):77-80.
Ge JY, Li D, Zou H, et al. Processing Strategy and Etiological Analysis of Relapsed Biliary Calculi after Endoscopic Sphincterotomy[J]. Chinese Journal of Bases and Clinics in General Surgery 2010, 17(1):77-80.
- [11] Mu H, Gao J, Kong Q, et al. Prognostic Factors and Postoperative Recurrence of Calculus Following Small-Incision Sphincterotomy with Papillary Balloon Dilation for the Treatment of Intractable Choledocholithiasis: A 72-Month Follow-Up Study[J]. Dig Dis Sci, 2015, 60(7):2144-2149. doi: 10.1007/s10620-015-3559-2.
- [12] 柴宁莉,万军,吴本俨,等. 95例Oddi括约肌切开后近期及远期并发症的临床分析[J]. 中华肝胆外科杂志, 2010, 16(9):659-663. doi:10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2010.09.006.
Cai NL, Wan J, Wu BY, et al. Clinical analysis of short- and long-term complications after endoscopic Oddi's sphincterotomy in 95 patients[J]. Chinese Journal of Hepatobiliary Surgery, 2010, 16(9):659-663. doi:10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2010.09.006.
- [13] Sugiyama M, Suzuki Y, Abe N, et al. Endoscopic retreatment of recurrent choledocholithiasis after sphincterotomy[J]. Gut, 2004, 53(12):1856-1859.
- [14] Lu Y, Wu JC, Liu L, et al. Short-term and long-term outcomes after endoscopic sphincterotomy versus endoscopic papillary balloon dilation for bile duct stones[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2014, 26(12):1367-1373. doi: 10.1097/MEG.0000000000000218.
- [15] Oliveira-Cunha M, Dennison AR, Garcea G. Late complications after endoscopic sphincterotomy[J]. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech, 2016, 26(1):1-5. doi: 10.1097/SLE.0000000000000226.

- [16] Heili MJ, Wintz NK, Fowler DL. Choledocholithiasis: endoscopic versus laparoscopic management[J]. *Am Surg*, 1999, 65(2):135-138.
- [17] 吴硕东, 金俊哲, 张振海, 等. 观察和检测肠胆反流现象方法学的建立[J]. *世界华人消化杂志*, 2007, 15(25):2737-2740. doi: 10.11569/wcjd.v15.i25.2737.
- Wu SD, Jin JZ, Zhang ZH, et al. Establishing a methodology for detection and confirmation of duodenal-biliary reflux[J]. *World Chinese Journal of Digestology*, 2007, 15(25):2737-2740. doi: 10.11569/wcjd.v15.i25.2737.
- [18] Liang T, Su W, Zhang Q, et al. Roles of Sphincter of Oddi Laxity in Bile Duct Microenvironment in Patients with Cholangiolithiasis: From the Perspective of the Microbiome and Metabolome [J]. *J Am Coll Surg*, 2016, 222(3):269-280. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2015.12.009.
- [19] Liang TB, Liu Y, Bai XL, et al. Sphincter of Oddi laxity: an important factor in hepatolithiasis [J]. *World J Gastroenterol*, 2010, 16(8):1014-1018.
- [20] 刘景丰, 陈国熙, 许东坡, 等. 胆石症患者胆道细菌的研究III 厌氧菌在胆红素钙结石形成中的作用[J]. *福建医学院学报*, 1990, 24(3):208-212.
- Liu JF, Chen GX, Xu DP, et al. Bacterial research of cholelithiasis patients III: role of anaerobic bacteria in bilirubin calcium stone formation[J]. *Journal of Fujian Medical University: Social Science Edition*, 1990, 24(3):208-212.
- [21] Mandryka Y, Klimczak J, Duszewski M, et al. Bile duct infections as a late complication after endoscopic sphincterotomy[J]. *Pol Merkur Lekarski*, 2006, 21(126):525-527.
- [22] Stewart L, Griffiss JM, Way LW. Spectrum of gallstone disease in the veterans population[J]. *Am J Surg*, 2005, 190(5):746-751.
- [23] 张柏和, 吴孟超. 胆汁成分与胆红素钙结石形成关系的临床研究[J]. *临床肝胆病杂志*, 1989, 5(1):28-29.
- Zhang BH, Wu MC. Clinical study of relationship between constituents and bilirubin calcium stone formation[J]. *Chinese Journal of Clinical Hepatology*, 1989, 5(1):28-29.
- [24] 蔡红娇, 裘法祖. 胆红素钙结石形成的机制研究[J]. *中华实验外科杂志*, 2006, 23(11):1319-1321. doi:10.3760/j.issn:1001-9030.2006.11.013.
- Cai HJ, Qiu FZ. Mechanism of the formation of calcium bilirubinate gallstone[J]. *Chinese Journal of Experimental Surgery*, 2006, 23(11):1319-1321. doi:10.3760/j.issn:1001-9030.2006.11.013.
- [25] Vitek L, Carey MC. New pathophysiological concepts underlying pathogenesis of pigment gallstones[J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2012, 36(2):122-129. doi: 10.1016/j.clinre.2011.08.010.
- [26] Merritt ME, Donaldson JR. Effect of bile salts on the DNA and membrane integrity of enteric bacteria[J]. *J Med Microbiol*, 2009, 58(Pt 12):1533-1541. doi: 10.1099/jmm.0.014092-0.
- [27] Koivusalo A, Pakarinen M, Gylling H, et al. Relation of cholesterol metabolism to pediatric gallstone disease: a retrospective controlled study [J]. *BMC Gastroenterol*, 2015, 15:74. doi: 10.1186/s12876-015-0304-4.
- [28] Koivusalo AI, Pakarinen MP, Sittiwet C, et al. Cholesterol, non-cholesterol sterol and bile acids in paediatric gallstones[J]. *Dig Liver Dis*, 2010, 42(1):61-66. doi: 10.1016/j.dld.2009.06.006.
- [29] Wu SD, Uchiyama K, Fan Y. The role and mechanism of fatty acids in gallstones[J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2007, 6(4):399-401.
- [30] 吴硕东, 陈淑珍, 谷村弘, 等. 胆石中胆汁酸的分析及其意义的探讨[J]. *中华实验外科杂志*, 1998, 15(2):102-104. doi:10.3760/j.issn:1001-9030.1998.02.003.
- Wu SD, Chen SZ, Gu CH, et al. Analysis of bile acids in gallstone and its implication[J]. *Chinese Journal of Experimental Surgery*, 1998, 15(2):102-104. doi:10.3760/j.issn:1001-9030.1998.02.003.
- [31] 吴硕东, 陈淑珍. 胆石中脂肪酸存在的意义及其发生机制的探讨[J]. *中华外科杂志*, 1997, 35(12):742-744.
- Wu SD, Chen SZ. The role and mechanism of fatty acids in gallstones[J]. *Chinese Journal of Surgery*, 1997, 35(12):742-744.
- [32] 孔静, 吴硕东, 陈永生, 等. 胆色素结石形成过程中胆汁成分变化[J]. *中华实验外科杂志*, 2013, 30(11):2270-2271. doi:10.3760/cma.j.issn.1001-9030.2013.11.008.
- Kong J, Wu SD, Chen YS, et al. Experimental study on pigment gallstone with liquid chromatography-mass spectrometry detection of bile metabolomics research[J]. *Chinese Journal of Experimental Surgery*, 2013, 30(11):2270-2271. doi:10.3760/cma.j.issn.1001-9030.2013.11.008.
- [33] 谭宜将, 刘衍民. 胆囊结石发病原因研究现状与进展[J]. *中国实用外科杂志*, 2009, 29(7):602-603.
- Tan YJ, Liu YM. Current research status and progress of pathogenesis for gallstones[J]. *Chinese Journal of Practical Surgery*, 2009, 29(7):602-603.
- [34] Lee YN, Moon JH, Choi HJ, et al. Effectiveness of a newly designed antireflux valve metal stent to reduce duodenobiliary reflux in patients with unresectable distal malignant biliary obstruction: a randomized, controlled pilot study (with videos)[J]. *Gastrointest Endosc*, 2016, 83(2):404-412. doi: 10.1016/j.gie.2015.08.084.
- [35] Zhang ZH, Wu SD, Wang B, et al. Sphincter of Oddi hypomotility and its relationship with duodenal-biliary reflux, plasma motilin and serum gastrin[J]. *World J Gastroenterol*, 2008, 14(25):4077-4081.
- [36] 叶萍, 李兆申, 邹多武, 等. 稀钡检测十二指肠乳头括约肌切开术后患者乳头功能[J]. *中华消化内镜杂志*, 2006, 23(2):94-97.

- doi:10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2006.02.004.
- Ye P, Li ZS, Zou DW, et al. Thin barium meal examination of papilla function after endoscopic sphincterotomy[J]. Chinese Journal of Digestive Endoscopy, 2006, 23(2):94-97. doi:10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2006.02.004.
- [37] Zhang R, Luo H, Pan Y, et al. Rate of duodenal-biliary reflux increases in patients with recurrent common bile duct stones: evidence from barium meal examination[J]. Gastrointest Endosc, 2015, 82(4):660-665. doi: 10.1016/j.gie.2015.03.1908.
- [38] Li YS, Li N, Kang J, et al. Method and use of 99mTc-DTPA to assess intestinal permeability[J]. JPEN, 1998, 5:227-229.
- [39] Fu BQ, Xu YP, Tao LS, et al. Endoscopic papillary balloon intermittent dilatation and endoscopic sphincterotomy for bile duct stones[J]. World J Gastroenterol, 2013, 19(15):2425-2432. doi: 10.3748/wjg.v19.i15.2425.
- [40] 袁通立, 肖群, 杨毅, 等. Oddi括约肌松弛症76例临床分析[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2012, 19(5):546-549.
- Yuan TL, Xiao Q, Yang Y, et al. Clinical Analysis of 76 Patients with Sphincter of Oddi Relaxation[J]. Chinese Journal of Bases and Clinics in General Surgery, 2012, 19(5):546-549.
- [41] Zhang ZH, Qin CK, Wu SD, et al. Roles of sphincter of Oddi motility and serum vasoactive intestinal peptide, gastrin and cholecystokinin octapeptide[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(16):4730-4736. doi: 10.3748/wjg.v20.i16.4730.
- [42] Human Microbiome Project Consortium. A framework for human microbiome research[J]. Nature, 2012, 486(7402):215-221. doi: 10.1038/nature11209.
- [43] Sun S, Wu S, Cui D et al. Sphincter of Oddi manometry by choledochoscope in patients with duodenobiliary reflux[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2011, 26(8):1252-1255. doi: 10.1111/j.1440-1746.2011.06689.x.
- [44] Ye F, Shen H, Li Z, et al. Influence of the Biliary System on Biliary Bacteria Revealed by Bacterial Communities of the Human Biliary and Upper Digestive Tracts[J]. PLoS One, 2016, 11(3):e0150519. doi: 10.1371/journal.pone.0150519.
- [45] 苏洋, 吴硕东, 田雨, 等. Oddi括约肌异常在胆石形成中的作用[J]. 临床肝胆病杂志, 2013, 29(12):959-961. doi:10.3969/j.issn.1001-5256.2013.11.023.
- Su Y, Wu SD, Tian Y, et al. Role of sphincter of Oddi dysfunction in formation of biliary calculi[J]. Journal of Clinical Hepatology, 2013, 29(12):959-961. doi:10.3969/j.issn.1001-5256.2013.11.023.
- [46] Shen H, Ye F, Xie L, et al. Metagenomic sequencing of bile from gallstone patients to identify different microbial community patterns and novel biliary bacteria[J]. Sci Rep, 2015, 5:17450. doi: 10.1038/srep17450.
- [47] Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome[J]. Nature, 2012, 486(7402):207-214. doi: 10.1038/nature11234.
- [48] Abeysuriya V, Deen KI, Wijesuriya T, et al. Microbiology of gallbladder bile in uncomplicated symptomatic cholelithiasis [J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2008, 7(6):633-637.
- [49] 周孝思. 肝内胆管结石患者的Oddi括约肌不宜废除[J]. 肝胆胰外科杂志, 2011, 23(3):177-181. doi:10.3969/j.issn.1007-1954.2011.03.001.
- Zhou XS. Inappropriate abolishment of sphincter of Oddi in patients with intrahepatic stone[J]. Journal of Hepatopancreatobiliary Surgery, 2011, 23(3):177-181. doi:10.3969/j.issn.1007-1954.2011.03.001.
- [50] Disario JA, Freeman ML, Bjorkman DJ, et al. Endoscopic balloon dilation compared with sphincterotomy for extraction of bile duct stones[J]. Gastroenterology, 2004, 127(5):1291-1299.
- [51] Yasuda I, Tomita E, Enya M, et al. Can endoscopic papillary balloon dilation really preserve sphincter of Oddi function?[J]. Gut, 2001, 49(5):686-691.
- [52] 李桂臣. 肝胆管结石术中Oddi括约肌保护的意義及措施[J]. 中国实用外科杂志, 2016, 36(3):283-285.
- Li GC. Significance and measures of the sphincter of oddi preservation in the operation of hepatic bile duct stones[J]. Chinese Journal of Practical Surgery, 2016, 36(3):283-285.
- [53] Laukkarinen J, Chow P, Sand J, et al. Long-term changes in hepatobiliary physiology after Roux-en-Y hepaticojejunostomy[J]. J Surg Res, 2007, 143(2):270-275.
- [54] 孔静, 吴硕东. Oddi括约肌功能失调与胆囊结石及胆囊切除术后胆总管结石的关系[J]. 肝胆外科杂志, 2002, 10(1):75-77. doi:10.3969/j.issn.1006-4761.2002.01.039.
- Kong J, Wu SD. Relations of sphincter of Oddi dysfunction with gallbladder stones and recurrent choledocholithiasis after cholecystectomy[J]. Journal of Hepatobiliary Surgery, 2002, 10(1):75-77. doi:10.3969/j.issn.1006-4761.2002.01.039.
- [55] Kojima Y, Nakagawa H, Miyata A, et al. Long-term prognosis of bile duct stones: endoscopic papillary balloon dilatation versus endoscopic sphincterotomy[J]. Dig Endosc, 2010, 22(1):21-24. doi: 10.1111/j.1443-1661.2009.00913.x.
- [56] Park JS, Jeong S, Bang BW, et al. Endoscopic Papillary Large Balloon Dilatation Without Sphincterotomy for the Treatment of Large Common Bile Duct Stone: Long-Term Outcomes at a Single Center[J]. Dig Dis Sci, 2016, 61(10):3045-3053. doi: 10.1007/s10620-016-4220-4.
- [57] Paspatis GA, Paraskeva K, Vardas E, et al. Long-term recurrence of bile duct stones after endoscopic papillary large balloon dilation

- with sphincterotomy: 4-year extended follow-up of a randomized trial[J]. *Surg Endosc*, 2017, 31(2):650–655. doi: 10.1007/s00464-016-5012-9.
- [58] Paik WH, Ryu JK, Park JM, et al. Which is the better treatment for the removal of large biliary stones? Endoscopic papillary large balloon dilation versus endoscopic sphincterotomy[J]. *Gut Liver*, 2014, 8(4):438–444. doi: 10.5009/gnl.2014.8.4.438.
- [59] Doi S, Yasuda I, Mukai T, et al. Comparison of long-term outcomes after endoscopic sphincterotomy versus endoscopic papillary balloon dilation: a propensity score-based cohort analysis[J]. *J Gastroenterol*, 2013, 48(9):1090–1096. doi: 10.1007/s00535-012-0707-8.
- [60] 魏义, 张寅, 王凯, 等. 胆管空肠Roux-en-Y吻合与内镜下乳头肌切开术后肠胆返流与胆汁排泄的对比研究[J]. *肝胆外科杂志*, 2003, 11(2):119–120. doi:10.3969/j.issn.1006-4761.2003.02.017.
- Wei Y, Zhang Y, Wang K, et al. Function of anti-regurgitation and ability of draining bile after two different internal choledochocentenal drainage[J]. *Journal of Hepatobiliary Surgery*, 2003, 11(2):119–120. doi:10.3969/j.issn.1006-4761.2003.02.017.
- [61] Felder SI, Menon VG, Nissen NN, et al. Hepaticojejunostomy using short-limb Roux-en-Y reconstruction[J]. *JAMA Surg*, 2013, 148(3):253–257. doi: 10.1001/jamasurg.2013.601.
- [62] 梁超杰, 刘付宝, 王国斌, 等. 胆肠内引流术后再发肝内胆管结石的外科治疗[J]. *中国普通外科杂志*, 2015, 24(2):231–235. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.02.015.
- Liang CJ, Liu FB, Wang GB, et al. Surgical management of recurrent intrahepatic stones after choledochojejunostomy[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2015, 24(2):231–235. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.02.015.
- [63] 崔云甫, 蒋桂星. 胆肠吻合术的变迁及进展[J]. *中国现代普通外科进展*, 2007, 10(2):114–116. doi:10.3969/j.issn.1009-9905.2007.02.007.
- Cui YF, Jiang GX. The history and advance in choledochojejunostomy[J]. *Chinese Journal of Current Advances in General Surgery*, 2007, 10(2):114–116. doi:10.3969/j.issn.1009-9905.2007.02.007.
- [64] Pandanaboyana S, Bell R, Bartlett AJ, et al. Meta-analysis of Duct-to-duct versus Roux-en-Y biliary reconstruction following liver transplantation for primary sclerosing cholangitis[J]. *Transpl Int*, 2015, 28(4):485–491. doi: 10.1111/tri.12513.
- [65] Cui L, Xu Z, Ling XF, et al. Laparoscopic hepaticoplasty using gallbladder as a subcutaneous tunnel for hepatolithiasis[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(12):3350–3355. doi: 10.3748/wjg.v20.i12.3350.
- [66] Lian YG, Zhang WT, Xu Z, et al. Oddi sphincter preserved cholangioplasty with hepatico-subcutaneous stoma for hepatolithiasis[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(45):12865–12872. doi: 10.3748/wjg.v21.i45.12865.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式: 王瓯越, 韩金岩, 吴硕东. 肠胆反流与胆色素结石形成的关系[J]. *中国普通外科杂志*, 2017, 26(8):1057–1064. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2017.08.015

Cite this article as: Wang OY, Han JY, Wu SD. Relationship between duodeno-biliary reflux and pigment gallstone formation[J]. *Chin J Gen Surg*, 2017, 26(8):1057–1064. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2017.08.015

本刊 2017 年下半年各期重点内容安排

本刊 2017 年下半年各期重点内容安排如下, 欢迎赐稿。

第 7 期 肝脏外科疾病及肝移植

第 8 期 胆道肿瘤的临床与基础研究

第 9 期 胰腺肿瘤的临床与基础研究

第 10 期 胃肠道肿瘤手术及综合治疗

第 11 期 乳腺、甲状腺疾病的临床与基础研究

第 12 期 血管外科疾病的治疗进展及其他

中国普通外科杂志编辑部