

• 临床论著 •

# 微创保胆取石术联合牛磺熊去氧胆酸与腹腔镜胆囊切除术治疗胆囊结石的对比研究

张宏 潘耀振 张浩 詹磊 孙诚谊

**【摘要】** 目的 探讨微创保胆取石术联合牛磺熊去氧胆酸与腹腔镜胆囊切除术治疗胆囊结石的疗效。方法 统计贵阳医学院附属医院2011年5月至2012年5月收治的微创保胆取石治疗胆结石患者100例和腹腔镜胆囊切除治疗胆结石患者173例,保胆患者作为治疗组术后均口服牛磺熊去氧胆酸,胆囊切除患者作为对照组术后给予常规抗炎支持治疗,所有患者术后平均随访时间为1年,统计各组患者胆石症状改善情况和治疗组患者的胆囊壁厚、胆囊功能水平和结石复发率。结果 治疗组患者手术前胆绞痛、腹胀、右上腹不适发生率分别为47.1%、21.8%、100%,胆囊壁厚为(3.42±0.49)mm,手术后1年胆绞痛、腹胀、右上腹不适发生率分别为2.3%、9.2%、2.3%,胆囊壁厚为(2.57±0.69)mm;胆结石患者组胆囊排空指数为43.11±20.82,保胆取石术后两年患者组胆囊排空指数为56.00±10.77,正常组胆囊排空指数为56.65±13.45,患者手术前后胆石症状、胆囊壁厚的差异均具有统计学意义( $P<0.05$ ),保胆取石术后两年患者组胆囊排空指数与正常组差异无统计学意义( $P>0.05$ ),而与胆囊结石组患者组差异有统计学意义( $P<0.05$ );术后1年治疗组患者腹泻、腹胀、右上腹不适症状发生率分别为2.3%、9.2%、2.3%,对照组患者腹泻、腹胀、右上腹不适症状发生率分别为33.6%、25.5%、17.3%,两组之间胆石症状的差异均具有统计学意义( $P<0.05$ ),治疗组患者术后胆固醇结石复发率有降低趋势。结论 保胆取石术后口服牛磺熊去氧胆酸对术后患者胆囊功能的恢复及预防胆囊胆固醇结石的复发有重要意义。

**【关键词】** 保胆取石术; 胆囊结石病; 牛磺熊去氧胆酸

## Contrastive study for treatment of cholecystolithiasis by minimally invasive cholecystolithotomy with gallbladder reservation combined tauroursodeoxycholic acid and laparoscopic cholecystectomy

Zhang Hong, Pan Yaozhen, Zhang Hao, Zhan Lei, Sun Chengyi. Department of Hepatobiliary Surgery, The Affiliated Hospital of Guiyang Medical College, Guizhou Research Institute of Hepatobiliary, Pancreatic and Spleen Disease, Guiyang 550001, China

Corresponding author: Sun Chengyi, Email: chengyisun@medmail.com.cn

**【Abstract】 Objective** To explore the therapeutic effects for treatment of cholecystolithiasis by minimally invasive cholecystolithotomy with gallbladder reservation combined tauroursodeoxycholic acid and laparoscopic cholecystectomy. **Methods** 100 patients with cholecystolithiasis who received minimally invasive cholecystolithotomy with gallbladder reservation and 173 patients with cholecystolithiasis who underwent laparoscopic cholecystectomy in The Affiliated Hospital of Guiyang Medical College from May 2011 to May 2013. Patients who underwent minimally invasive cholecystolithotomy with gallbladder reservation as trial group were given TUDCA after surgery, patients who received LC as control group were given conventional antiinflammatory therapy after surgery. the overall follow-up period is 1 year. Then we statistically analyze improvement of cholelith symptoms in every group, thickness of gall bladder

wall, contraction function of the gallbladder and recurrence rate of cholesterol gallstone in trial group.

**Results** There was significant difference in trial group between pre-operation and post-operation in terms of the rate of cholelith symptoms, thickness of gall bladder wall and the contraction function of gallbladder ( $P < 0.05$ ). There was significant difference between trial group and control group 1 year after surgery in terms of the rate of cholelith symptoms ( $P < 0.05$ ), the rate of the recurrence of cholesterol gallstone was decreased in the trial group. **Conclusion** Minimally invasive cholecystolithotomy with gallbladder reservation combined tauroursodeoxycholic acid is meaningful for recovering the function of gallbladder and preventing postoperative recurrence of cholesterol gallstone.

**【 Key words 】** Cholecystolithotomy with gallbladder reservation; Cholecystolithiasis; TAURO-URSOXOXYCHOLIC ACID

随着人们生活水平的不断提高, 饮食结构的改变, 胆囊炎、胆囊息肉、胆囊结石的发病率逐年有上升趋势。胆囊切除术作为治疗胆囊炎、胆囊息肉、胆囊结石等胆囊良性疾病的方法, 运用于临床已有上百年的历史<sup>[1]</sup>。但近年来的研究发现胆囊切除术后存在消化不良、腹胀、腹泻、十二指肠液胃、胃液食管的反流、胆囊切除术后综合征、术中胆管损伤、术后胆总管结石发生率升高、结肠癌发生率增加等一系列并发症, 流行病学研究证实其发生率为10%~15%<sup>[2]</sup>。因此保留胆囊、去除结石的临床研究十分活跃, 其不足之处是保胆取石存在较高复发率, 5年复发率达40%。而牛磺熊去氧胆酸(TUDCA)能增加胆汁中胆酸的浓度、抑制胆固醇结晶的形成、促进胆固醇结石的溶解, 既有溶石防石的作用, 又有保肝利胆的作用<sup>[3-4]</sup>, 因此, 观察微创保胆取石术后联合口服牛磺熊去氧胆酸辅助治疗胆囊结石的治疗效果, 对提高胆囊结石治愈率和降低术后结石复发率具有十分重要的意义。

## 对象与方法

### 一、研究对象

选取本院2011年5月至2012年5月收治的保胆取石患者100例和胆囊切除患者173例, 保胆取石患者男33例, 女67例, 平均年龄为(38.58±14.11)岁, 平均身体质量指数(BMI)(24±3.37) kg/m<sup>2</sup>, 右上腹疼痛病史0.5~10年, 其中单发结石47例, 多发结石48例, 结石伴息肉5例, 结石数量最多1例为630枚, 结石平均直径(1.69±0.74) cm, 术后剖开结石观察形态并做结石成分分析验证均为胆固醇性结石(图1), 胆囊切除患者男61例, 女112例, 平均年龄为(49.96±14.33)岁, 平均BMI(26.34±4.41) kg/m<sup>2</sup>, 右上腹疼痛病史1~15年, 其中单发结石34例, 多发结石139例, 结石

平均直径(1.43±0.78) cm, 所有患者术后均随访10~14个月, 平均随访时间为12个月。本研究已通过贵阳医学院附属医院伦理委员会批准, 并获得所有保胆取石患者自愿签署的知情同意书。

保胆取石病例的选择标准如下: (1) 患者年龄20~75岁, 知情并要求行保胆取石术者; (2) 术前胆囊超声显示胆囊壁厚度≤4 mm, 术中胆囊无萎缩, 胆囊管无结石嵌顿或有结石嵌顿但能推挤至胆囊; (3) 超声收缩功能试验显示收缩功能良好(脂肪餐后2 h 胆囊收缩≥30%); (4) 无合并严重心肺肝功能障碍, 无凝血机制障碍, 非结核活动期; (5) 无合并急性胆囊炎, 胰腺炎, 胆总管结石, 胆总管梗阻等情况, 无上腹部手术史; (6) 非怀孕期及哺乳期妇女。

### 二、研究分组

1. 治疗组(保胆取石手术后联用口服牛磺熊去氧胆酸组): 患者均采用微创保胆取石手术治疗。术后患者采用低脂饮食, 术后第2天给予滔罗特(牛磺熊去氧胆酸) 250 mg 口服, 2次/d, 连服1个月; 次月起滔罗特 250 mg 口服, 2次/d, 连续口服5 d后停药10 d, 坚持服药5个月。

2. 对照组(腹腔镜胆囊切除组): 患者行常规腹腔镜胆囊切除手术, 术后给予常规抗炎支持治疗。

### 三、保胆取石手术方法

1. 术前准备: 术前三腹超声常规检查患者胆囊的炎症情况及结石的大小, 数量及位置, 同时做胆囊底部体表定位。

2. 手术规范: 我院所有的微创保胆取石手术均为同一个医疗团队在同一种手术操作方法下完成, 所有手术器械, 耗材, 手术流程均无任何差别。

3. 手术方法: 同LC法建立人工气腹, 在胆囊底部两侧吊线并穿刺, 用吸引器抽净胆囊腔内胆汁

减压,在穿刺部位切开胆囊,用分离钳轻轻将结石挤压至胆囊底,将取出的结石放入已准备好的收纳袋中,并使用胆道镜从切口处进入胆囊内仔细观察,如有残余结石用取石网篮取尽,如发现胆囊息肉用活检钳取出即可。确认取净结石后生理盐水轻轻冲洗胆囊。用0/5可吸收线将胆囊切口做外翻全层连续缝合。缝合完毕后取出收纳袋,去除气腹并常规处理腹壁切口。术后给予常规抗感染治疗。

#### 四、随访观察指标

采用电话及电子邮件的方法对患者进行随访,观察指标包括:(1)胆囊结石症状改善情况:胆囊结石症状包括上腹部或剑突下疼痛向右肩背部放射的胆绞痛症状,右上腹不适,腹胀。(2)微创保胆取石术后胆固醇结石的复发情况:术后1年内每3个月,1年后每6个月来我院复查上腹超声检测患者胆囊壁厚度及结石有无复发,如有结石复发情况,详细记录复发结石数量,大小,及时处理,复发结石的处理方法:改变患者服用方法,给予口服牛磺熊去氧胆酸500 mg/d,口服,连续服用3个月后续复查超声观察胆囊情况。(3)胆囊收缩功能测定:选取在我院行保胆取石术后满2年的患者19例,我院未经手术的胆囊结石患者25例和胆囊息肉患者19例以及无胆囊疾病的志愿者27例,胆囊超声测定各组受试者空腹时胆囊的最大长径,横径和前后径,计算出餐前胆囊容积,然后对各组受试者进食我院营养科统一配制的脂肪餐,40 min后再次对各组受试者行胆囊超声测定进食脂肪餐后胆囊的最大长径,横径和前后径并计算出餐后胆囊容积,餐后胆囊排空指数=(餐前容积-餐后容积)/餐前容积×100%。此排空指数即可代表胆囊收缩功能<sup>[5]</sup>。

#### 五、统计学处理

采用SPSS 17.0软件进行数据统计分析,计量资料用均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间均数的比较采用 $t$ 检验,组间复发率的比较采用独立样本 $R \times C$ 列联表的 $\chi^2$ 检验,检验水平 $\alpha=0.05$ 。

### 结 果

1. 手术前后1年治疗组患者胆囊壁厚及胆石症状对比:100例保胆取石患者,获得有效随访87例,173例胆囊切除患者,获得有效随访98例,所有患者平均随访时间约为1年,87例口服牛磺熊去氧胆酸患者均未发生明显药物不良反应,失访原

因:患者联系方式更换、住地改变、患者不予配合复查等。

治疗组手术前后1年胆囊壁厚( $t=9.304$ ,  $P=0.000$ )、胆绞痛( $\chi^2=46.98$ ,  $P=0.000$ )、腹胀( $\chi^2=5.305$ ,  $P=0.021$ )及右上腹不适症状发生率( $\chi^2=166.18$ ,  $P=0.000$ )和两组术后1年的腹泻( $\chi^2=29.57$ ,  $P=0.000$ )、腹胀( $\chi^2=8.370$ ,  $P=0.004$ )、右上腹不适症状发生率( $\chi^2=11.32$ ,  $P=0.001$ )的差异均具有统计学意义,见表1,2。

表1 治疗组手术前后1年症状对比( $n=87$ )

组别	例数	胆囊壁厚 (mm, $\bar{x} \pm s$ )	胆绞痛 [例,(%)]	腹胀 [例,(%)]	右上腹不 适[例,(%)]
术前	87	3.42±0.49	41(47.1)	19(21.8)	87(100.0)
术后1年	87	2.57±0.69	2(2.3)	8(9.2)	2(2.3)

表2 两组术后1年症状对比[例, (%) ]

组别	例数	腹泻	腹胀	右上腹不适
治疗组	87	2(2.3)	8(9.2)	2(2.3)
对照组	98	33(33.6)	25(25.5)	17(17.3)

2. 治疗组复发情况:治疗组中有效随访87例,术后随访时间10~14个月,平均随访12个月,通过术后胆囊超声复查结果发现治疗组患者胆囊形态逐步恢复正常,胆囊壁明显变薄变光滑,胆汁透声变好,见图2;其中发现结石复发2例,1年复发率为2.3%,1例经调整牛磺熊去氧胆酸用药方案后症状已有好转,结石变小;1例应患者要求经腹腔镜胆囊切除术后治愈。

3. 胆囊收缩功能测定:保胆取石手术组和胆囊结石患者组之间排空指数的差异有统计学意义( $t=2.455$ ,  $P=0.018$ ),保胆取石手术组和正常组之间( $t=0.207$ ,  $P=0.837$ ),胆囊结石患者组和胆囊息肉患者组之间( $t=-2.022$ ,  $P=0.050$ )排空指数的差异均没有统计学意义,见表3。保胆取石术后两年患者的胆囊收缩功能相对于胆囊结石患者明显提高,已达到正常人胆囊功能的水平。

表3 各组胆囊收缩功能测定结果( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	餐前容积(ml)	餐后容积(ml)	排空指数
保胆取石手术组	19	18.90±10.85	8.17±4.74	56.00±10.77
胆囊结石患者组	25	28.95±17.63	16.24±13.57	43.11±20.82
胆囊息肉患者组	19	20.81±7.08	9.23±5.73	55.55±19.36
正常组	27	19.13±4.77	8.08±2.78	56.65±13.45

### 讨 论

胆囊结石是影响人类健康的常见疾病,据国外

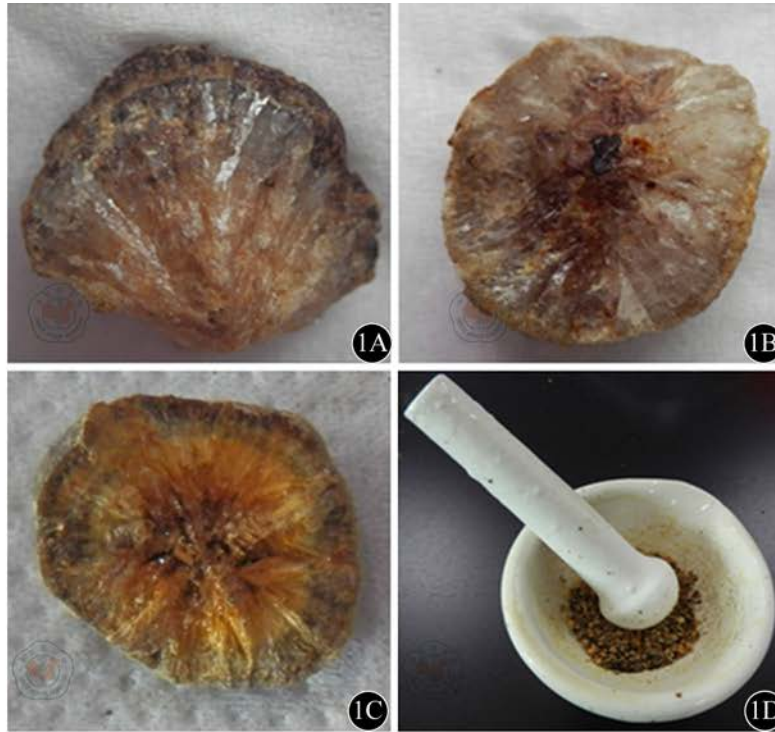


图1 胆固醇性结石剖面



图2 治疗组患者手术前后胆囊超声结果。2A: 患者术前胆囊超声图像; 2B: 患者术后半年胆囊超声图像; 2C: 患者术后一年胆囊超声图像; 2D: 患者术后两年胆囊超声图像

学者最新统计成人中胆囊结石的发生率在 20% 左右, 常见于 40 岁以上的肥胖女性<sup>[6-7]</sup>, 随着我国人民生活水平的提高, 饮食结构的改变, 胆囊结石的

发病率有逐年上升的趋势。长期以来, 治疗胆囊结石除保守治疗外, 大都采用胆囊切除手术治疗胆囊结石, 但胆囊既是一个消化器官, 也是一个具有免

疫作用的器官,胆囊切除后可发生诸多的并发症, Aprea 等<sup>[8]</sup>研究认为胆囊切除术后半年内胆汁反流性胃炎发生率大约在 58%左右, Goldacre 等<sup>[2]</sup>报道在胆囊切除术后第 1 年,小肠,结肠,直肠的肿瘤发生率有增高的趋势,三种肿瘤增高比率分别为 4.6%, 2.0%, 1.7%。但胆囊切除术后 8~10 年这个比率将下降到不显著的水平。Mertens 等<sup>[9-10]</sup>报道患者胆囊切除术后一系列胆汁排泄障碍可能还与高度特质焦虑 (HTA) 有关。胆囊切除后,发生胆囊切除术后综合征 (PSC) 的情况也比较常见,胆囊切除术后综合征是指胆囊切除后原有的腹部胆石症状仍然存在或者又有新的症状发生的一组症候群,包括发热、黄疸、嗝气、恶心呕吐、上腹闷胀不适、胆绞痛伴肩背部放射疼痛、消化不良、大便次数增多等症状<sup>[11]</sup>, Jaunoo 等<sup>[12]</sup>认为 PSC 可能与胆道损伤,胆漏,胆道瘘管形成,或残余的胆管结石有关,远期并发症还有胆管结石复发和胆道狭窄等。随着腹腔镜胆囊切除手术的逐渐增多,胆囊切除术后综合征得发生率也随之增长。因此保胆取石手术开始被越来越多的人所关注,但其不足之处是术后存在着较高的复发率,有文献报道保胆取石术后 5~10 年结石复发率高达 30%~40%。

以往保胆取石常常采取的是开腹保胆取石术,手术出血多,创伤大,恢复慢,且并发症多。而我们采用的腹腔镜和胆道镜双镜联合下保胆取石手术有以下优点:(1)切口定位精确,取石完全彻底,手术操作更加方便简单<sup>[13]</sup>;(2)创口小,出血量较小;(3)术后排气时间及手术后离出院时间短,降级了医院感染的概率,患者更容易接受;(4)术后并发症减少,术后切口感染或出血、腹腔或盆腔残余感染、术后黏连性肠梗阻是开腹手术后常见并发症;(5)减少医源性胆管损伤,该手术先松解、再操作,能有效避免损伤胆囊周围组织,腹腔镜下保胆取石术具有创伤小、恢复快、并发症少、住院时间短等。但内镜下保胆手术目前适应证较为狭窄,开展内镜下保胆手术的患者必须是:无急性炎症,无肥厚增生性胆囊壁,胆囊收缩功能好,患者愿意接受内镜下保胆手术;对于可能是癌变胆囊、萎缩性胆囊炎、瓷化胆囊是绝对禁忌证。因此,术前评估好患者情况及手术适应证是保证手术成功的重要保障。

有研究报道胆固醇结石疾病是一种代谢综合征<sup>[14-15]</sup>,其主要病因是胆汁成分的失衡,胆汁中胆

固醇的过饱和和胆汁酸浓度的不足均易引起胆汁产生胆固醇结晶继而形成结石,由此可见预防胆固醇结石复发的关键是纠正胆汁成分的失衡,第一代溶石药鹅去氧胆酸 (CDCA chenodcoxycholic acid) 由于疗程、安全性等问题使其应用受到限制,早已被淘汰<sup>[16]</sup>。第二代的熊去氧胆酸 (UDCA Ursodeoxycholic Acid) 由于是非结合的胆汁酸,口服后需要与体内牛磺酸结合才能产生活性的牛磺熊去氧胆酸,但体内的牛磺酸又不可能大量供应,所以目前最好的防石药物是胆汁酸中最重要的活性成分——牛磺熊去氧胆酸 (TUDCA Tauroursodeoxycholic acid),牛磺熊去氧胆酸能增加胆汁中胆酸的浓度、抑制胆固醇结晶的形成、促进胆固醇结石的溶解,既有溶石防石的作用,又有保肝利胆的作用<sup>[17]</sup>。我们的研究中发现保胆取石手术后联用口服牛磺熊去氧胆酸不仅能有效地缓解患者的腹部胆石症状,而且还可以使患者胆囊壁的厚度显著减少,胆囊的炎症反应明显减轻并加强胆囊收缩功能的恢复,对胆囊胆固醇结石的复发也有一定的预防作用,我们认为这不仅与我们现在的双镜联合保胆取石手术相对于以往老式胆取石手术在技术上得到了长足进步密不可分,也可能与牛磺熊去氧胆酸改变了患者术后胆汁成分失调有很大关系。相信在不久的将来保胆取石手术将成为治疗胆囊结石的一种新的选择,真正做到取石是手段,保胆是目的。

#### 参 考 文 献

- [1] Gupta N, Arora MP. Single-incision laparoscopic cholecystectomy[J]. Singapore Med J, 2012, 53(12): 856.
- [2] Goldacre MJ, Wotton CJ, Abisgold J, et al. Association between cholecystectomy and intestinal cancer—a national record linkage study[J]. Annals of Surgery, 2012, 256(6): 1068-1072.
- [3] Jimenez-Castro MB, Elias-Miro M, Mendes-Braz M, et al. Tauroursodeoxycholic Acid Affects PPARgamma and TLR4 in Steatotic Liver Transplantation[J]. Am J Transplant, 2012, 12(12): 3257-3271.
- [4] Gohlke H, Schmitz B, Sommerfeld A, et al.  $\alpha(5) \beta(1)$  -integrins are sensors for tauroursodeoxycholic acid in hepatocytes[J]. Hepatology, 2012, 9(17): 1-13.
- [5] Dodds WJ, Groh WJ, Darweesh RM, et al. Sonographic measurement of gallbladder volume[J]. AJR Am J Roentgenol, 1985, 145(5): 1009-1011.
- [6] Constantinescu T, Huwood Al Jabouri AK, Brătu E, et al. Gallstone disease in young population incidence, complications, therapeutic approach[J]. Chirurgia, 2012, 5(107): 579-582.
- [7] Premkumar M, Sable T. Obesity, dyslipidemia and cholesterol gallstone disease during one year of Antarctic residence[J]. Rural Remote Health, 2012, 12(4): 2186.
- [8] Aprea G, Canfora A, Ferronetti A, et al. Morpho-functional gastric

pre-and post-operative changes in elderly patients undergoing laparoscopic cholecystectomy for gallstone related disease[J]. BMC Surg, 2012, 12 (1): 5.

[9] Mertens MC, Roukema JA, Scholtes VP, et al. Risk assessment in cholelithiasis: is cholecystectomy always to be preferred?[J]. J Gastrointest Surg, 2010, 14(8): 1271-1279.

[10] Mertens MC, Roukema JA, Scholtes VP, et al. Trait anxiety predicts outcome 6 weeks after cholecystectomy. A prospective follow-up study[J]. Ann Behav Med, 2011, 41(2): 264-269.

[11] Navaneethan U, Choure A, Venkatesh PG, et al. Presence of concomitant inflammatory bowel disease is associated with an increased risk of postcholecystectomy complications[J]. Inflamm Bowel Dis, 2012, 18(9): 1682-1688.

[12] Jaunoo SS, Mohandas S, Almond LM. Postcholecystectomy syndrome (PCS)[J]. Int J Surg, 2010, 8(1): 15-17.

[13] Wei S. The clinical application of the hard gallbladder endoscope combined with soft choledochoscope in the surgery of laparoscopic

microscopic trauma for the removal of calculi and preservation of gallbladder[J]. J Laparoendosc Adv Surg Tech A, 2013, 23(2):106-108.

[14] Kuipers F, Groen AK. Chipping Away at gallstones[J]. Nat Med, 2008, 14(7):715-716.

[15] Biddinger SB, Haas JT, Yu BB, et al. Hepatic insulin resistance directly promotes formation of cholesterol gallstones[J]. Nat Med, 2008, 14(7): 778-782.

[16] Gong RY, Lu ZL, Zhang LD, et al. The synthesis of MP-CDCA conjugates and dissolution kinetics of model cholesterol gallstones[J]. Acta Biomater, 2008, 4(5): 1421-1426.

[17] Portincasa P, Diciaula A, Palmieri V, et al. Tauroursodeoxycholic acid, ursodeoxycholic acid and gallbladder motility in gallstone patients and healthy subjects[J]. Ital J Gastroenterol, 1996, 28(2): 111-113.

(收稿日期: 2014-01-02)

(本文编辑: 马超)

张宏, 潘耀振, 张浩, 等. 微创保胆取石术联合牛磺熊去氧胆酸与腹腔镜胆囊切除术治疗胆囊结石的对比研究 [J/CD]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2014, 8 (5): 873-878.

