

胆囊结石患者肠道通透性的改变及其意义

雷福明, 黄文生, 崔士华

雷福明, 黄文生, 崔士华, 北京大学首钢医院普通外科二病区 北京市 100041

雷福明, 主任医师, 主要从事普外科方面的工作.

作者贡献分布: 此课题由雷福明设计; 黄文生负责病例选择工作, 崔士华负责标本采集、检测等工作; 论文写作由雷福明完成.

通讯作者: 雷福明, 主任医师, 100041, 北京市石景山区晋元庄9号, 北京大学首钢医院普通外科二病区. leifuming@126.com
电话: 010-57830367

收稿日期: 2012-06-03 修回日期: 2012-10-08

接受日期: 2012-10-23 在线出版日期: 2012-11-08

Changes in intestinal permeability in patients with cholecystolithiasis

Fu-Ming Lei, Wen-Sheng Huang, Shi-Hua Cui

Fu-Ming Lei, Wen-Sheng Huang, Shi-Hua Cui, Department of General Surgery, Peking University Shougang Hospital, Beijing 100041, China

Correspondence to: Lei-Fu Ming, Chief Physician, Department of General Surgery, Peking University Shougang Hospital, Beijing 100041, China. leifuming@126.com

Received: 2012-06-03 Revised: 2012-10-08

Accepted: 2012-10-23 Published online: 2012-11-08

Abstract

AIM: To investigate whether intestinal permeability changes in patients with cholecystolithiasis.

METHODS: Twenty-four patients with cholecystolithiasis and 20 healthy adults were included in the study. Intestinal permeability was assessed using the urine lactulose/mannitol (L/M) ratio measured by high pressure liquid chromatography.

RESULTS: Intestinal permeability was significantly higher in terms of the L/M ratio in the cholecystolithiasis group than in the control group (0.035 ± 0.026 vs 0.020 ± 0.005 , $P = 0.015$). The percentage of subjects who had a L/M ratio exceeding the upper limit of normal (0.022) was significantly higher in the cholecystolithiasis group than in the control group (66.7% vs 15%, $P = 0.001$).

CONCLUSION: Intestinal permeability changes in patients with cholecystolithiasis.

Key Words: Intestinal permeability; Lactulose/mannitol; Cholecystolithiasis

Lei FM, Huang WS, Cui SH. Changes in intestinal permeability in patients with cholecystolithiasis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2012; 20(31): 3043-3046

摘要

目的: 检测胆囊结石患者肠道通透性.

方法: 24例无其他疾病的胆囊结石患者作为观察组, 20例健康成人作为对照组, 口服乳果糖/甘露醇(lactulose/mannitol, L/M)试剂, 收集尿液, 应用高压液相色谱仪法测定乳果糖/甘露醇比值, 评价肠道通透性.

结果: 胆囊结石组 L/M 比值为 0.035 ± 0.026 , 对照组 L/M 比值为 0.020 ± 0.005 ; 两组有统计学差异($P = 0.015$), 胆囊结石组中 L/M 比例为升高 66.7%(16/24), 而对照组为 15%(3/20), 两组相比 $P = 0.001$.

结论: 胆囊结石患者存在肠道通透性改变.

关键词: 肠通透性; 乳果糖/甘露醇比值; 胆囊结石

雷福明, 黄文生, 崔士华. 胆囊结石患者肠道通透性的改变及其意义. *世界华人消化杂志* 2012; 20(31): 3043-3046

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/3043.asp>

0 引言

胆囊结石是常见病、多发病, 但是其发生机制目前仍未完全清楚, 胆汁酸代谢紊乱是其重要原因. 肠屏障功能是目前研究的热点, 已有众多研究提示其不但和溃疡性结肠炎^[1]、克罗恩病^[2]、肠易激综合征^[3]、乳糜泻^[4]等多种疾病的发生、发展相关, 而且参与了糖尿病^[5]、特应性皮炎^[6]等多种自身免疫性疾病的发生. 目前已有动物实验证实: 在诱导胆囊结石动物模型过程中, 出现肠道通透性改变, 通过改善肠道通透性, 可降低胆囊结石诱导成功率. 提示肠道通透性有可能参与了胆囊结石的形成或发生、发展.

■背景资料

胆囊结石是外科临床常见疾病, 其发病率逐渐上升; 在我国成年人胆囊结石的发病率大概为 10%, 中年妇女甚至高达 15%, 其中 70% 以上的胆囊结石属胆固醇类结石; 但是, 其发病机制仍然未完全明了. 肠屏障功能是指肠黏膜控制分子摄入机体的能力. 肠屏障一般是由肠道的机械屏障、免疫屏障、生物屏障和化学屏障(消化液、酸碱度以及黏液等)4 部分组成. 肠屏障作为机体抵抗疾病的主要防线, 成为近来研究的热点.

■同行评议者

梁力建, 教授, 中山大学附属第一医院肝胆外科

■ 研发前沿

关于胆囊结石的发生发展目前仍然未完全清楚,发现胆囊结石形成机制仍然是目前需要解决的问题。如何降低胆囊结石的发生率、如何治疗以及如何减少治疗后复发是目前的研究方向。

1 材料和方法

1.1 材料 病例选择标准: 年龄18-60岁, 男女不限, 由B超诊断胆囊结石, 磁共振胰胆管造影(magnetic resonance cholangiopancreatography, MRCP)除外胆总管末端结石; 既往有慢性炎症性肠道疾病、慢性肠道运输性障碍性疾病、腹部手术史或者近3 mo有急性胆囊炎反复发作患者不得纳入此研究。取20名健康成年人年龄18-50岁作为对照。该实验设计经医学伦理委员会批准, 所有研究对象实验前告知相关事项并签署同意书。

1.2 方法

1.2.1 肠通透性的测定: 肠通透性的测定有许多方法, 但是经常应用于人体的检测方法是尿乳果糖/甘露醇(lactulose/mannitol, L/M)比值这一糖探针技术。L/M比值越高说明肠通透性越高。

1.2.2 尿L/M比值测定: (1)标本采集: 测试前禁食12 h, 测试当日上午排尿后口服小剂量乳果糖/甘露醇测试剂(含乳果糖2 g, 甘露醇1 g), 服药后禁食2 h, 收集患者6 h尿液标本, 记录尿量, 摇匀后获取10 mL尿液, 加入硫柳汞2 mg, -20 °C储存待测; (2)L/M测定过程: 将0.5 g阴离子树脂(Dowex 1X8 GL-form, 44340 Fluka)和0.5 g阳离子树脂(Dowex 50 WX8 H⁺-form, 44509 Fluka)装入5 mL注射器内, 制成阴阳离子交换柱。取待测尿样5 mL离心10 min(4 000 r/min), 取上清液, 根据尿量将标本稀释50-200倍, 加入离子交换树脂中除去离子。滤过液再经0.22 μm的滤膜过滤除去蛋白及颗粒后上机检测; (3)仪器条件: 带脉冲电化学检测器的高效液相色谱仪(DIONEX Corporation, Sunnyvale, CA, USA), 层析系统(DX-500)由GP40梯度泵和ED40电化学检测器组成, 测量电极为金电极, Ag-AgCl为参比电极, 色谱柱为CarboPac-PA1阴离子柱(250 mm×40 mm, DIONEX)。流动相为0.1 mol/L的NaOH, 流速1.0 mL/min, 进样量为25 μL, 检测电极电压+0.10 V, 氧化电极电压+0.75 V, 还原电极电压-0.10 V。用PeakNet(DIONEX)配套软件对图形进行积分处理, 测得峰面积, 并根据标准曲线算出标本的浓度。再根据尿中乳果糖、甘露醇的浓度和尿量算出排除量, 以排除量除以口服量算出各自的排泄率, 获得L/M比值。应用此方法得到的正常人L/M比值为0.020±0.002。

统计学处理 使用SPSS17.0进行, 所有数据以mean±SD表示, 两组L/M的比较在正态性检验后进行t检验; 两组组年龄的比较应用t检验, 两组性

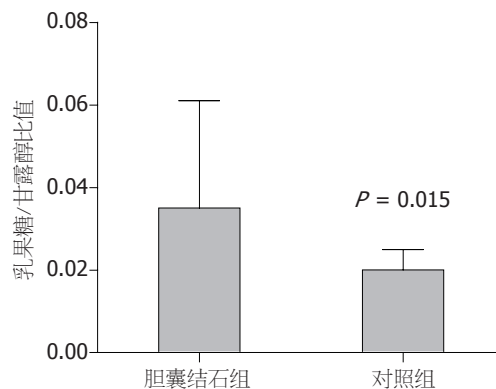


图1 两组乳果糖/甘露醇比较。胆囊结石组为0.035±0.026, 对照组为0.020±0.005。

别的比较应用 χ^2 检验, 两组L/M比值升高比例应用卡方检验, $P<0.05$ 认为具有统计学差异。

2 结果

2.1 患者一般资料 胆囊结石组24例, 其中男11例, 女13例, 年龄40.5±8.4岁(21-56岁); 对照组20例, 其中男8例, 女12例, 年龄39.4±7.3岁(27-55岁)。两组性别之间无统计学差异($P=0.382$); 两组年龄之间无统计学差异($P=0.637$)。

2.2 肠道通透性改变 胆囊结石组L/M比值为0.035±0.026, 对照组L/M比值为0.020±0.005; 两组有统计学差异($P=0.015$, 图1)。依照协和医院给予应用此方法检出的正常人L/M比值为0.020±0.002。胆囊结石组: 24例患者中, 16例超出此范围, 升高比例为66.7%; 而对照组20例, 3例超出此范围, 升高比例为15%; 两组相比 $P=0.001$, 图2。

3 讨论

胆囊结石是外科临床常见疾病, 其发病率逐渐上升; 现在我国成年人胆囊结石的发病率大概为10%, 中年妇女甚至高达15%, 其中70%以上的胆囊结石属胆固醇类结石; 但是, 其发病机制仍然未完全明确。肠屏障功能是指肠黏膜控制分子摄入机体的能力。肠屏障一般是由肠道的机械屏障、免疫屏障、生物屏障和化学屏障(消化液、酸碱度以及黏液等)4部分组成。肠屏障作为机体抵抗疾病的主要防线, 成为近来研究的热点。

胆囊结石的主要成分为胆固醇或胆色素, 还有少量比例不等的钙盐、黏液糖蛋白等; 可分为胆固醇结石和胆色素结石两大类。国内学者在对豚鼠胆色素动物模型研究中, 使用致石饲料喂养诱导胆囊结石, 发现豚鼠成石率为68.4%,

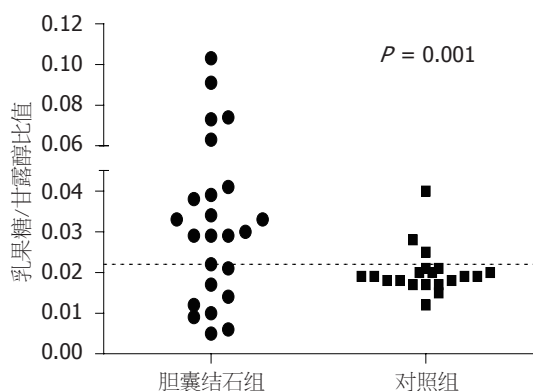


图2 两组乳糖/甘露醇异常比例比较. 胆囊结石组: 16/24例患者超出正常范围, 升高比例为66.7%; 而对照组 3/20例超出此范围, 升高比例为15%. 虚线位置为正常上限.

而在给予肠黏膜保护剂-谷氨酰胺, 改善肠道通透性后, 其成石率降至36.8%^[7-9]. 本研究在人体内证实胆囊结石患者的肠道通透性明显高于正常对照组(0.035 ± 0.026 vs 0.020 ± 0.005 , $P = 0.015$). 参考正常标准, 约66.6%的胆囊结石患者存在肠道通透性升高, 由于本研究中纳入的胆囊结石患者, 无其他合并疾病, 所以预计临床上胆囊结石患者肠道通透性升高比例将会远远超过此数值.

多年来的研究, 已经明确胆囊胆固醇结石的形成包含3个连续性步骤: 胆汁胆固醇过饱和、胆固醇结晶析出、在促核形成因素作用下聚集并逐渐形成结石. 胆汁中胆固醇、胆汁酸盐和卵磷脂的关系变化会影响胆固醇的溶解和胆囊结石的发生; 胆囊功能、细菌、基因等能直接或间接参与、影响胆固醇结石的形成.

在诱导胆色素动物模型中: 与正常对照组相比, 成石组肠黏膜细胞绒毛排列紊乱、肠黏膜出现水肿和少量炎性细胞浸润、血管扩张, 肠壁各层变薄、绒毛高度降低, 宽度减小; 固有层和上皮层内的T、B淋巴细胞明显减少, CD3+ T细胞数和CD40+ B细胞总数减少, 分泌IgA的浆细胞数量减少; 而在给予谷氨酰胺后, 均得到不同程度的缓解, 且差异有统计学意义^[7-9].

据此可推断: 胆囊结石发生过程中, 可能发生肠屏障功能障碍, 表现为机械屏障、免疫屏障等改变, 导致细菌移位、内毒素血症、胆汁β-葡萄糖醛酸酶活性改变, 在促进胆色素结石的形成中发挥一定功能.

众所周知, 胆囊结石形成的一个重要条件是胆汁酸代谢紊乱, 而在胆汁酸代谢中一个很重要的组成部分即为肠肝循环: 即结合型初级胆汁酸(胆酸和鹅脱氧胆酸)随胆汁进入小肠参与

脂类的消化吸收后, 大部分不随粪便排出, 而是经门静脉入肝, 重新代谢. 但是停留在肠道内的鹅脱氧胆酸在肠道细菌7α-脱羟酶作用下形成石胆酸; 而石胆酸不被重吸收, 随粪便排出.

目前认为石胆酸可导致肠黏膜细胞的慢性损伤甚至癌变. 国内学者黄杰安等^[10]发现结直肠癌患者石胆酸含量明显增加; Zusman等^[11]从超微结构发现: 石胆酸灌肠后大鼠结肠上皮细胞核膜不规则, 环状粗面内质网、胶样张力丝和邻近粘液泡形成; 另外还有研究证实石胆酸对NTS/3T3细胞(胚胎纤维母细胞)的细胞间隙连接有着明显的抑制作用^[12].

胆囊结石形成后, 若发生胆囊炎反复发作、胆囊管梗阻, 势必出现胆汁动力学改变, 流入肠道的胆汁量增加, 石胆酸增加. 如此, 有可能导致肠道黏膜细胞损伤、通透性增加.

本研究也有不足之处: 首先是样本量偏少, 胆囊结石组数据变异较大; 其次, 纳入标准严格, 不能完全代表临床胆囊结石肠道通透性情况. 为了更好的阐述胆囊结石和肠道通透性之间的关系, 需要进行大样本的临床实验和大量基础研究探讨并证实.

总之, 关于胆囊结石的发生发展目前仍然未完全清楚, 发现胆囊结石形成机制仍然是目前需要解决的问题. 如何降低胆囊结石的发生率、如何治疗以及如何减少治疗后复发是目前的研究方向. 本研究结合既往试验, 在人体证实胆囊患者肠道通透性改变, 这对于胆囊结石的发生机制提供了新的认识, 另外对于胆囊结石患者治疗, 尤其是结石发现早期的干预提供了新思路.

4 参考文献

- Xia XM, Wang FY, Xu WA, Wang ZK, Liu J, Lu YK, Jin XX, Lu H, Shen YZ. CXCR4 antagonist AMD3100 attenuates colonic damage in mice with experimental colitis. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 2873-2880
- Gecse K, Róka R, Séra T, Rosztóczy A, Annaházi A, Izbéki F, Nagy F, Molnár T, Szepes Z, Pávics L, Bueno L, Wittmann T. Leaky gut in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome and inactive ulcerative colitis. *Digestion* 2012; 85: 40-46
- Bao CH, Wu LY, Shi Y, Wu HG, Liu HR, Zhang R, Yu LQ, Wang JH. Moxibustion down-regulates colonic epithelial cell apoptosis and repairs tight junctions in rats with Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 4960-4970
- Sapone A, Lammers KM, Casolaro V, Cammarota M, Giuliano MT, De Rosa M, Stefanile R, Mazzarella G, Tolone C, Russo MI, Esposito P, Ferraraccio F, Carteni M, Riegler G, de Magistris L, Fasano A. Di-

■相关报道

Zusman等从超微结构发现: 石胆酸灌肠后大鼠结肠上皮细胞核膜不规则, 环状粗面内质网、胶样张力丝和邻近粘液泡形成; 另外还有研究证实石胆酸对NTS/3T3细胞(胚胎纤维母细胞)的细胞间隙连接有着明显的抑制作用.

■同行评价

本研究结果可信, 有一定的价值, 但是创新性一般.

- vergence of gut permeability and mucosal immune gene expression in two gluten-associated conditions: celiac disease and gluten sensitivity. *BMC Med* 2011; 9: 23
- 5 Vaarala O. The gut as a regulator of early inflammation in type 1 diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2011; 18: 241-247
- 6 Rosenfeldt V, Benfeldt E, Valerius NH, Paerregaard A, Michaelsen KF. Effect of probiotics on gastrointestinal symptoms and small intestinal permeability in children with atopic dermatitis. *J Pediatr* 2004; 145: 612-616
- 7 Su Y, Wu S, Fan Y, Jin J, Zhang Z. The preliminary experimental and clinical study of the relationship between the pigment gallstone and intestinal mucosal barrier. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 1451-1456
- 8 于浩, 金俊哲, 吴硕东. 豚鼠胆色素结石模型的肠道免疫屏障研究. *中国医科大学学报* 2010; 39: 31-34
- 9 Fan Y, Wu SD, Sun L, Fu BB, Su Y. Possible relationship between intestinal barrier function and formation of pigment gallstones in hamsters. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2008; 7: 529-532
- 10 黄杰安, 于皆平, 沈志祥, 罗和生. 大肠癌患者粪胆汁酸的代谢状况. *世界华人消化杂志* 1999; 7: 707-708
- 11 Zusman I, Zimmer A. Ultrastructural changes in rat colorectal epithelium and tumors after treatment with N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine and secondary bile acids. *Acta Anat (Basel)* 1991; 141: 282-288
- 12 梁立新, 毕洁. 胆汁酸的遗传毒性和对细胞间隙连接通讯(GJIC)抑制作用的研究. *癌变·畸变·突变* 1998; 10: 76-81

编辑 李军亮 电编 鲁亚静

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2012年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

WJG 成功通过评审被 PMC 收录

本刊讯 PubMed Central(PMC)是由美国国家医学图书馆(NLM)下属国家生物技术信息中心(NCBI)创立的开放存取(Open Access)的生物医学和生命科学全文数据库. 此数据库只收录采取国际同行评审制度评议的期刊, 并对收录期刊有较高的科学、编辑及数据文件质量要求.

截至目前, 我国只有两本期刊被PMC收录. 《浙江大学学报B》(英文版)(*Journal of Zhejiang University Science B*)是我国第一本通过PMC评审并于2006-03-15被收录的期刊. 《世界胃肠病学杂志》(英文版)(*World Journal of Gastroenterology, WJG*)第二本通过PMC评审并于2009-03-26被收录, 全文免费向公众开放, 见: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/tocrender.fcgi?journal=818&action=archive> (WJG编辑部主任: 程剑侠 2009-03-26)