

急性非结石性胆囊炎研究进展

黎昭君, 唐继红

昆明医科大学第二附属医院肝胆胰外科, 云南 昆明 650101

摘要: 急性非结石性胆囊炎(AAC)其发病率约占急性胆囊炎的2%~15%,常发生于急危重症患者(如严重创伤、烧伤、大手术后以及重症监护病房的病人),并且缺乏特异性的临床表现,往往导致延误诊断,增加胆囊坏疽和穿孔的发生率。因此早期诊断并根据患者的自身情况选择合适的治疗方案,具有重要的临床意义。本文就 AAC 的发病机制、诊断和治疗进展做一综述。

关键词: 急性非结石性胆囊炎; 诊断; 胆囊切除术; 经皮胆囊造口术

中图分类号: R 657.4⁺1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2019)10-1438-03

急性非结石性胆囊炎(acute acalculous cholecystitis, AAC)是一种相关影像学检查、术中及病理结果均未发现结石存在的急性坏死性炎症, AAC 虽然已被确认超过 150 年,但其诊断仍较困难^[1]。到目前为止, AAC 的发病机制仍不完全清楚,常被认为是一种与急性结石性胆囊炎(acute calculous cholecystitis, ACC)不同的、相对独立的临床疾病。病理学研究提示, AAC 在很大程度上是全身性危重疾病的表现,而 ACC 是胆囊局部疾病^[2]。本文从 AAC 的发病机制、诊断和治疗等角度,对 AAC 的研究进展综述如下,以期提高对 AAC 的早期诊断和救治的认识。

1 病因及发病机制

AAC 的发病机制是复杂的、多因素的,包括解剖性和功能性因素,可引起胆囊缺血、胆汁排泄障碍、胆汁淤积和继发细菌感染。(1)胆道系统解剖结构异常:儿童急性胆囊炎的发生多考虑为非结石性胆囊炎^[3]。由于胆道系统先天发育障碍、胆囊颈过长、发生扭曲、胆管囊肿以及管径狭窄畸形等因素^[4],引起胆汁排空障碍,造成胆汁淤积和继发感染,从而诱发 AAC。(2)胆汁淤积:长期禁食、肠外营养、肠梗阻、严重脱水等可引起功能性的胆汁排泄障碍;同时术中及术后应用镇静或/和镇痛(如吗啡)药物,也会影响胆囊收缩和 Oddi 括约肌的功能,从而引起淤胆。胆汁淤积和浓缩可导致胆汁化学成分比例的改变,高浓度的胆盐会对胆囊黏膜产生刺激,造成损伤,增加穿孔和坏疽的风险^[5];同样,胆汁中的其他成分(如溶血性磷脂酰胆碱、 β -葡糖糖醛酸酶)也与 AAC 的发生有关^[6]。(3)胆囊缺血-再灌注损伤^[5]:是 AAC 发生的主要因素。由于胆囊动脉是属于终末动脉,一旦发生供血不足,容易引起胆囊壁的缺血坏死。应激(如手术、创伤)、低血压、应用血管活性药物均会引起血管收缩,造成血流灌注不足,同时胆汁淤积会增加胆囊腔内的压力,进一步降低了胆囊灌注压。Orlando 等^[7]研究也提出胆囊缺血和胆汁淤积导致灌注不足的理论,他们认为再灌注损伤可能是关键性因素,而细菌入侵为次要因素。长期的缺血会使机体磷脂酶 A2 和超氧化物歧

化酶(SOD)激活,同时增加脂质过氧化物的含量,也可直接导致胆囊黏膜的损伤、坏死^[8]。Hakala 等^[9]研究表明胆囊动脉造影结果显示 ACC 与 AAC 之间存在显著差异, ACC 的血管成像是明显的动脉扩张和毛细血管正常充盈,而 AAC 则为多发性动脉闭塞和毛细血管充盈较差,且不规则,因此他们建议将 AAC 更名为急性缺血性胆囊炎(acute ischemic cholecystitis, AIC),以便更好地阐述其病因、发病机制、病理等方面的特性,这进一步说明了 AAC 是一种相对独立的临床疾病。Laurila 等^[2]和 Vakkala 等^[10]研究也证实胆囊缺血-再灌注损伤与机体炎性介质反应存在相关性。(4)细菌感染:正常胆汁中不存在细菌,细菌侵入主要为胆道逆行性感染,包括革兰阴性菌(如大肠埃希菌、克雷伯杆菌等)和革兰阳性菌(如粪肠球菌、葡萄球菌等),并以前者感染为主。由于 Oddi 括约肌结构和功能正常,肠道细菌一般不易通过而进入胆道系统引起感染。当进行胃肠道手术、使用阿片类镇痛剂不当,使得 Oddi 括约肌损伤、痉挛,增加感染几率。同时脓毒血症引起的全身感染,细菌经血液循环到达胆囊,并在胆囊内定植,也会引起 AAC;另外周围脏器的感染,病菌可直接移位至胆囊,从而诱发 AAC。(5)合并相关危险因素:相关危险因素会增加 AAC 发生的几率^[11],如糖尿病、高血压、动脉粥样硬化疾病、血管炎以及免疫功能缺陷等因素。(6)神经因素:Kullmann 等^[12]研究指出神经因素也可诱发 AAC。因此,只要能够使迷走神经张力下降的因素,均可能导致 AAC 发生,或成为胆囊炎发病的另一个附加因素。

2 诊断

AAC 的临床表现不太典型,具有病因复杂、起病急骤、进展快等特点^[13]; AAC 也常发生在创伤、手术后、重症监护病房,患者处于昏迷、气管插管、使用镇静、镇痛药物状态,不能进行言语沟通,配合查体或者被原发疾病所掩盖。另外对于老年病人,因其常患有一种或多种慢性疾病,如高血压、糖尿病、动脉粥样硬化性疾病等,加之机体对疼痛和外界刺激的反应性较青年人低下;往往容易被误诊或漏诊,使得治疗延误,

导致不良后果。因此,加强临床医生对 AAC 的认识,对于早期诊断具有关键性的作用。

2.1 症状和体征 患者可能出现的症状有持续性或间歇性右上腹疼痛、不明原因的发热,伴发一些非特异性的胃肠道症状如恶心、呕吐;部分患者亦可出现黄疸。体征包括右上腹压痛、可触及右上腹包块、Murphy 征(+),当胆囊穿孔时,可出现腹膜刺激征(全腹部压痛、反跳痛及肌紧张)。

2.2 实验室检查 患者发生 AAC 时,可出现如下实验室指标的异常。(1)白细胞、中性粒细胞、C 反应蛋白(CRP)均可高于正常值。(2)肝功能指标(丙氨酸氨基转移酶、门冬氨酸氨基转移酶)可有不同程度升高,也可伴有胆红素值轻-中度升高。(3)血淀粉酶可出现轻度升高,但需排除其他导致淀粉酶升高的因素。(4)诊断性腹穿,抽得胆汁样液体。(5)血培养结果阳性。但这些临床表现和实验室指标均无特异性,加之其他相关疾病的干扰,仅可作为诊断 AAC 的参考。

2.3 影像学检查 当患者出现上述临床表现和实验室检查指标的异常、伴有急危重症疾病或慢性消耗性疾病,尤其是老年患者,应警惕本病。影像学检查往往可以协助诊断。(1)B 超检查:往往被认为是一种简单有效的检查手段,并且能够在床旁进行操作,可以作为诊断 AAC 的首选方式^[1];诊断依据为①超声 Murphy 征阳性(即用探头向胆囊部位加压时出现疼痛)。②胆囊内无结石存在(即无强回声团、后方伴声影、随体位而移动的声像)。③胆囊增大(长径 ≥ 8 cm,横径 ≥ 5 cm)。④胆囊壁增厚(胆囊壁 ≥ 3.5 mm,呈现所谓的“双边征”或者“双壁征”)。⑤B 超提示腹腔存在积液,抽出胆汁样液体。⑥胆囊腔或壁内出现气体回声。⑦回声性胆汁(胆泥可能)^[14]。有关文献报道,超声的特异度和敏感度在 30%~100%之间,出现这样的波动,主要因为其主观性较强,诊断标准存在差异,腹部肠气干扰等影响^[1]。(2)CT 检查:其诊断标准与 B 超相似,但同 B 超相比,仍具有一定的特点。它的客观性较强,不受腹腔内气体干扰,其检查结果可由影像学医师和临床医师共同阅读诊断,可用于鉴别诊断腹部其他疾病;对于高度怀疑 AAC、但 B 超检查阴性患者,CT 可有助于协助诊断;因此,必要时行 B 超和 CT 检查,以提高结果的敏感性和特异性。(3)磁共振胰胆管成像(MRCP):是一种利用磁共振水成像的原理,无需对比剂即可清楚地显示胆胰管系统的影像技术,具有简单、无创、安全等特点,并且能够进行三维、多角度的胆道系统成像,对于因胆道系统解剖异常而发生 AAC 的诊断,可以提供重要的临床依据。Shiryajev 等^[15]也报道了通过 MRCP 确诊 Mirizzi 综合征合并 AAC 的案例。经内镜逆行性胰胆管造影(ERCP)虽然可用于诊断和治疗 AAC,但相对于 MRCP,它是一种有创性操作,易诱发胰腺炎,操作难度增加,对胆道解剖异常、有过胃十二指肠手术的患者,ERCP 往往具有局限性。(4)肝胆动态显像:是指静脉注射能被肝细胞摄取并经胆道排泄的放射性药物:显像剂^{99m}Tc 标记的乙酰苯胺亚氨基乙酸类化合物(^{99m}Tc-EHIDA),模拟肝脏摄取胆红素过程,将其分泌入胆汁,然后排泄至肠道,用闪烁相机动态显像,以了解肝胆系统的形态结构和功能;正常情况下,60 min 内胆囊、胆总管及小肠均显像,若 60 min 胆囊仍不显像,则为 AAC

阳性^[11,16]。Shafiq 等^[17]报道了腹部超声和 CT 扫描均为阴性,但行静脉注射亚氨基乙酸肝胆(hepatobiliary iminodiacetic acid,HIDA)扫描检查为阳性,并确诊为 AAC 案例。国外文献报告指出,HIDA 的特异度为 38%~100%,敏感度为 67%~100%^[1],但其假阳性率相对较高,凡是能够影响显像剂的摄取、分泌、排泄异常(如长期禁食、肠外营养治疗、严重肝病等)都有可能引起 60 min 胆囊不显影,出现假阳性;可注射吗啡使 Oddi 括约肌收缩,来降低假阳性率。同时,HIDA 假阴性率很低约占 1%,主要见于胆囊穿孔引起的胆漏。可见 HIDA 不失为一项诊断 AAC 的重要检查技术。

3 治疗

由于 AAC 病情复杂多样,一旦确诊 AAC,需尽快进行干预;根据患者的年龄大小、病情轻重、有无并发症、是否耐受手术而制定个体化的治疗方案,以期降低并发症的发生率。治疗包括保守治疗、胆囊切除术、经皮胆囊造口术和超声内镜下腔内金属支架置入术。

3.1 保守治疗 早期诊断及及时,患者全身情况较好,病情轻者,可先试行内科保守治疗^[13]。保守治疗包括禁食、胃肠减压、抗感染、维持电解质及酸碱平衡等对症支持治疗和原发病的处理;动态复查血常规、生化、感染等指标,并密切监测患者生命体征及病情变化,对于抗菌药物的选择,由于胆道感染多以革兰阴性菌为主,可选用第 3 代头孢菌素、氨基糖苷类抗感染治疗。若保守治疗一段时间后,患者的病情未得到缓解,甚至加重,有发生胆囊坏疽和穿孔的风险,应果断行外科治疗。

3.2 胆囊切除术 以往研究表明,对于 AAC 的患者首选的治疗方式多为胆囊切除术,包括腹腔镜下胆囊切除术、开腹胆囊切除术、胆囊大部分切除术,并以创伤最小为原则。在手术前,需要进行一般准备包括患者的心理准备、生理准备,还有特殊准备如营养支持、纠正患者凝血障碍、调整血糖、评估心肺功能等^[18]。在手术过程中,操作者应该规范,轻柔,仔细分离粘连的组织,防止损伤重要的血管、神经;如果胆囊三角粘连严重无法分离清楚或者出现难以控制的出血,应立即中转开腹。若发现胆囊坏疽、嵌入肝脏,使得切除困难,可行胆囊大部分切除术,并同时残留的胆囊黏膜行搔刮和化学处理,避免出现胆汁性腹膜炎。术后常规留置引流管,观察并记录引流液的颜色、量及性状。

3.3 经皮胆囊造口术(percutaneous cholecystostomy,PC) 对于病情危重,尚不能耐受麻醉和手术的患者,可选择行超声引导下经皮胆囊造口术。PC 管的置入途径有经肝(又称为经皮经肝胆囊穿刺置管引流术,percutaneous transhepatic gallbladder drainage,PTGD)和经腹途径^[5],临床上一般首选 PTGD^[19],因经腹途径容易引起胆漏,并且纤维窦道形成时间相对晚于经肝途径。PC 用于治疗 AAC 具有以下优点:(1)可以迅速缓解胆囊内的压力,引流效果好,炎症消退快;(2)相对于手术而言,PC 的创伤小,麻醉风险低;(3)操作时间短,恢复快,术后并发症发生率低;(4)可作为单一的治疗手段。有关文献指出,尤其对于老年患者,PTGD 具有疗效明确、操作简便、并发症少的特点,是安全、有效的治疗方法^[19]。放置 PC 管后应注

意观察胆汁的颜色、引流量及性状,防止 PC 管脱出、扭曲、阻塞。何时移除 PC 管仍然存在分歧,Balmadrid^[20]认为 1 周后患者的症状和实验室检查得到改善,可行胆囊造影,若显示胆囊管通畅且对比剂可顺利进入十二指肠,则考虑拔除 PC 管。Noh 等^[21]对 271 例 AAC 患者行 PC 治疗,在放置 PC 管 4 d 后,235 例(86.7%)患者症状和实验室指标得到改善,仅有 6 例(2.2%)出现并发症,移除 PC 管后复发率仅为 2.3%。

3.4 腔内全覆盖金属支架置入术(lumen-apposing fully covered metal stent,LAMS) LAMS 是指通过超声内镜引导下在十二指肠球部或胃窦部与胆囊之间置入一个金属支架,支架的两边分别固定在胃肠道和胆囊上,建立一个安全通道,从而起到内引流的作用。适用于胆囊增大、靠近十二指肠或胃窦部、且直接行手术切除难度大、容易导致十二指肠或者胃穿孔的患者;此外也可用于不能耐受手术且预期寿命短的患者,起到姑息治疗的作用^[20]。一项多中心回顾性研究表明,LAMS 具有非常高的临床可行性,与 PC 相比,具有更低的疼痛评分、住院时间更短,重复干预少^[22]。Jain 等^[23]对 189 例在超声内镜引导下行 LAMS 的患者进行分析,表明支架发生移位的发生率仅为 1.1%。可见,LAMS 可作为治疗 AAC 又一重要的治疗方法。

4 结 语

结合临床症状、体征、实验室指标以及影像学检查,早期正确地评估 AAC,对于提高临床治愈率和减少并发症的发生至关重要。一经确诊,应积极控制原发疾病,同时予以禁食、胃肠减压、控制感染、补液抗休克等对症支持治疗;若保守治疗无效,应果断行胆囊切除术,首选腹腔镜下胆囊切除术,必要时可行胆囊大部分切除术或者中转开腹。如果患者病情危重、存在基础疾病不能耐受手术及麻醉刺激或具有强烈保留胆囊的意愿,可考虑行 PC 术,其具有操作简便、创伤小、并发症少等特点,同时可以起到诊断和治疗的作用。因此 PC 术可以作为一种有效的急救措施和择期行胆囊切除的桥梁手段。对于超声内镜下 LAMS 术在 AAC 上的应用,国内相关报道较少,还需进一步探讨。

参 考 文 献

- [1] Huffman JL, Schenker S. Acute acalculous cholecystitis: a review [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2010, 8(1): 15-22.
- [2] Laurila JJ, Ala-Kokko TI, Laurila PA, et al. Histopathology of acute acalculous cholecystitis in critically ill patients [J]. *Histopathology*, 2005, 47(5): 485-492.
- [3] Poddighe D, Sazonov V. Acute acalculous cholecystitis in children [J]. *World J Gastroenterol*, 2018, 24(43): 4870-4879.
- [4] 朱揆伯,张先家. 急性无结石性胆囊炎 34 例分析 [J]. *实用外科杂志*, 1985, 5(1): 41-42.
- [5] Barie PS, Eachempati SR. Acute acalculous cholecystitis [J]. *Gastroenterol Clin North Am*, 2010, 39(2): 343-357.
- [6] Neiderhiser DH. Acute acalculous cholecystitis induced by lysophos-

- phatidylcholine [J]. *Am J Pathol*, 1986, 124(3): 559-563.
- [7] Orlando R, Gleason E, Drezner AD. Acute acalculous cholecystitis in the critically ill patient [J]. *Am J Surg*, 1983, 145(4): 472-476.
- [8] Taoka H. Experimental study on the pathogenesis of acute acalculous cholecystitis, with special reference to the roles of microcirculatory disturbances, free radicals and membrane-bound phospholipase A2 [J]. *Gastroenterol Jpn*, 1991, 26(5): 633-644.
- [9] Hakala T, Nuutinen PJ, Ruokonen ET, et al. Microangiopathy in acute acalculous cholecystitis [J]. *Br J Surg*, 1997, 84(9): 1249-1252.
- [10] Vakkala M, Laurila JJ, Saarnio J, et al. Cellular turnover and expression of hypoxic-inducible factor in acute acalculous and calculous cholecystitis [J]. *Crit Care*, 2017, 11(5): R116.
- [11] Owen CC, Jain R. Acute acalculous cholecystitis [J]. *Curt Treat Options Gastroenterol*, 2005, 8(2): 99-104.
- [12] Kullmann T, Issekutz A, Olah A, et al. Acute acalculous cholecystitis: from common to rare causes [J]. *Orv Hetil*, 2014, 155(3): 89-91.
- [13] 高君,孙文兵. 急性非结石性胆囊炎的诊断和治疗 [J]. *中国临床医生*, 2010, 38(11): 3-6.
- [14] 邹松平,王宇,赵巍,等. 急性非结石性胆囊炎超声诊断价值 [J]. *中国现代药物应用*, 2012, 6(22): 36-37.
- [15] Shiryajev YN, Glebova AV, Koryakina TV, et al. Acute acalculous cholecystitis complicated by MRCP-confirmed Mirizzi syndrome: a case report [J]. *Int J Surg Case Rep*, 2011, 3(5): 193-195.
- [16] Hassan IM, Que L, Rutland M. The Role of Glyceryl Trinitrate (GTN) in ^{99m}Tc-HIDA with Morphine Provocation Scan for the Investigation of Type III Sphincter of Oddi Dysfunction (SOD) [J]. *J Nucl Med*, 2016, 57 Suppl 2: 646.
- [17] Shafiq M, Zafar Y. Acute Acalculous Cholecystitis in the Setting of Negative Ultrasound and Computed Tomography Scan of the Abdomen [J]. *Cureus*, 2018, 10(2): e2243.
- [18] 宋建宁,罗玉政,洪明等. 腹腔镜下治疗急性胆囊炎 130 例的临床分析 [J]. *重庆医学*, 2010, 39(5): 553-554.
- [19] 李一伟,刘浩润,李为民,等. 超声引导下经皮经肝胆囊穿刺置管引流治疗老年急性非结石性胆囊炎的可行性及疗效 [J]. *临床消化病杂志*, 2015, 27(3): 141-143.
- [20] Balmadrid B. Recent advances in management of acalculous cholecystitis [J]. 2018, 7: 1660.
- [21] Noh SY, Gwon DI, Ko GY, et al. Role of percutaneous cholecystostomy for acute acalculous cholecystitis: clinical outcomes of 271 patients [J]. *Eur Radiol*, 2018, 28(4): 1449-1455.
- [22] Irani S, Ngamruengphong S, Teoh A, et al. Similar Efficacies of Endoscopic Ultrasound Gallbladder Drainage With a Lumen-Apposing Metal Stent Versus Percutaneous Transhepatic Gallbladder Drainage for Acute Cholecystitis [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2017, 15(5): 738-745.
- [23] Jain D, Bhandari BS, Agrawal N, et al. Endoscopic Ultrasound-Guided Gallbladder Drainage Using a Lumen-Apposing Metal Stent for Acute Cholecystitis: A Systematic Review [J]. *Clin Endosc*, 2018, 51(5): 450-462.