

## • 临床论著 •

# 胆石形成基本因素和条件研究

无锡市第三医院

尹光耀 杨柏岩 孙复兴 李康  
刘丽梅 郑慧 蔡正新 唐静芬

**内容提要** 通过扫描电镜和能谱仪同步检测胆囊粘膜、胆石和结石的超微结构、金属元素及其氧化物，观察胆石核心的细菌及胆囊收缩素对异形胆囊的收缩效应，探索肝胆功能、肝胆疾病和胆石症的关系。综合研究成果提出：胆石形成的启动因素是肝胆系统的感染与炎症；胆石形成的基本条件是肝胆系统整合和自稳态生理调节的紊乱；胆石结构形成是胆道内胆汁理化力学作用的结果；“肝胆同治”是胆石症的防治原则。

胆石成因的探索是胆石症防治研究的基础。我们通过对52例患者的胆囊粘膜、胆石的超微结构及其与胆汁的金属元素检测，对胆石与结石超微结构的对比，对40例患者作胆囊收缩素(CCK)缩胆效应的观察；对308例胆石症患者作肝胆形态和肝胆功能的分析；对79例肝功能代偿期乙型肝炎患者作乙肝表面抗原、肝脏形态与胆石发生率的分析等，对胆石形成的基本因素和条件进行了综合研究，现报告如下。

### 资料与方法

采集52例患者手术切下的新鲜胆囊标本，其中无结石性胆囊炎6例，胆囊结石29例，胆囊胆管结石9例，胆总管结石8例。每份胆囊粘膜标本均取自胆囊体部 $2 \times 2\text{ cm}$ ，正中切开，分别制成扫描电镜(SEM)与能谱仪(EDAX)样本<sup>(1)</sup>。结石与胆石则剖开，真空溅射黄金，SEM观察。胆石经SEM与红外光谱分析分为胆色素类混合结石和胆固醇类混合结石。

416例临床疑为胆道疾病作肝胆B超检查患者，男106例，女310例，年龄26~72岁，平均47岁。B超均诊断为胆囊炎胆石症。其中手术治疗308例，非手术治疗108例（非胆石症92例，胆石症16例）。这些患者均作SGPT、AKP、LDH、 $\gamma$ -GT、HBsAg和血清白蛋白等肝胆功能检查。

102例口服碘番酸胆囊造影图象清晰的患者，男39例，女63例，年龄28~72岁，平均42岁。其中，62例服碘番酸36h后观察排胆功能；40例作CCK缩胆效应观察<sup>(2)</sup>。

### 结果与分析

**一、胆囊粘膜超微结构：**52例胆囊粘膜病理组织检验均有慢性炎症改变。SEM观察，炎症病变轻的，粘膜皱襞折叠均匀，沟回清楚；有的粘膜皱襞扁平，沟谷变窄，顶部变宽；有的粘膜皱襞粗大，回高沟深。粘膜皱襞上有隐窝，隐窝上皮呈腺口样排列，中心部深层有上皮为衬。上皮细胞排列紧密，如鹅卵石嵌砌，细胞间有间隙；细胞大小均匀，呈多边形，侧面呈高柱状。上皮细胞顶端丛生微绒毛，偶见粘液小滴。上皮细胞的分泌与炎症活动程度有关，炎症严重，分泌旺盛，可见集簇的球状粘液颗粒。成片上皮细胞溃破糜烂脱落形成溃疡，溃疡由中心向外扩展，邻近上皮细胞被挤压破坏，形态与排列不规则，溃疡基底露出粘膜下网状固有层。病灶处有纤维素性渗出物，红、白细胞。部分上皮细胞再生增殖，再生细胞大小不一，排列紧密，挤叠呈结节状，致使粘膜皱襞高低起伏，宽窄不等。局部组织出现纤维化改变。此种病变随炎症复发而加重。

粘膜皱襞隐窝处和溃疡基底部易于发现有

胆色素钙颗粒、胆固醇晶片、粘液物质和红白细胞堆积形成的微小结石，或堆积如“石林”，或成簇呈“花卉”，有时与寄生虫残体相伴存（图1）。微小结石与术中取得结石在超微结构上是一致的，说明其为后者的雏型。

SEM观察胆囊粘膜发现，6例无结石性胆囊炎粘膜有寄生虫残体1例，微小溃疡5例和微小结石5例；29例胆囊结石粘膜有寄生虫残体2例，微小溃疡27例和微小结石26例；9例胆囊胆管结石粘膜有微小溃疡7例和微小结石6例；8例胆总管结石粘膜均有微小溃疡和微小结石。说明炎症性胆囊粘膜均有成石趋势。

**二、胆石与鲕石超微结构SEM观察：**（1）胆固醇类混合结石（25份标本），放射状结构，核心周围较疏松，外层致密。有些放射力线偏曲向环状结构发展（图2）。核心由胆色素钙颗粒、胆固醇晶片和粘液物质等组成。胆固醇结

晶似云母片，平行排列或连结成网眼状，有些似钟乳石或冰棱柱，晶片间无紧密粘接，缝隙间沉积有胆色素钙颗粒。（2）胆色素类混合结石（32份标本），同心层结构，也有不规则结构。有些同心层结构与放射状结构交互出现，或在同心层上见放射状排列结构（图3）。核心比较疏松，胆色素钙颗粒似球状，与胆固醇晶片混杂在一起。疏松堆积的胆色素钙颗粒间有很多孔隙，呈蜂窝状，似珊瑚石。（3）鲕石（35份标本），多为极粗砂、中砂级颗粒（2~0.25mm），常见为粗砂级（1~0.5mm）。SEM观察有核心和同心层的结构（图4）。核心由内碎屑、化石（完整的或破碎的）、陆源碎屑或其它物质组成。同心层由以碳酸钙为主要成分的泥晶方解石或文石组成。鲕石的放射状结构其放射力线可穿透整个同心层，或仅限于几个同心层。故胆石与鲕石有相似的理化力学机制。

**三、胆石核心细菌观察：**17份胆石标本在

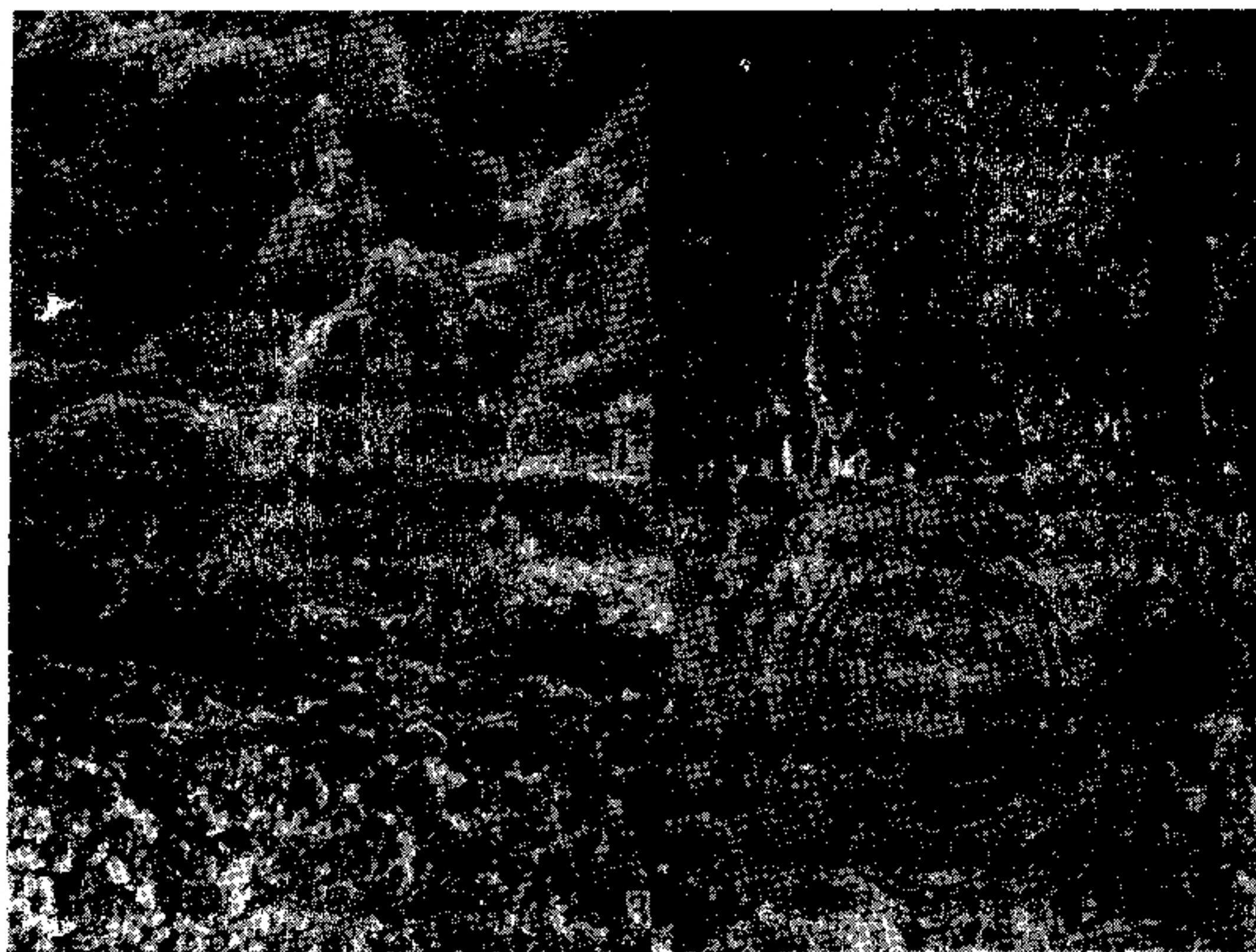


图1 胆囊粘膜沉积的微小结石 ×640 图2 胆石放射力线偏曲 ×210 图3 胆石中间为同心层，上下两端为放射状 ×320 图4 鲶石同心层结构 ×160

无菌条件下取其核心制成悬液，作革兰氏染色，有阴性杆菌者 15 份(占 88%)，其中胆囊结石 7 份(占 41%)，胆总管结石 8 份(占 47%)。提示胆石核心形成与细菌感染有一定关系。

四、患者胆囊粘膜、胆汁和胆石金属元素测定：EDAX 能检测原子序数 12 以下的元素，自动计算各元素在所测得元素系列间的重量百分比(WT%)，以此为相对重量单位。各标本重复测定 5 次取均值。共测得 Mg、Al、K、Na、

Ca、Fe、Cu、Zn、Ti、Ni、Cr 等 20 种元素及其氧化物，以 Mg、Al、Ca、Cu 及其氧化物量变明显。各组胆囊粘膜金属元素及其氧化物含量见表 1。

按胆结石化学性质分类的胆囊粘膜、胆汁和胆石中 Mg、Al、Cu 量变差异无显著意义，而 Ca 和 CaO 则有显著性意义， $P < 0.05 \sim 0.001$ ，见表 2。提示胆色素类混合结石的形成与胆囊粘膜分泌 Ca 增加和胆汁中 Ca 浓度增高有关。

五、肝胆功能检测：79 例肝功能代偿期患

表 1 四组胆囊粘膜金属元素含量 (WT%, M±SD)

组别	例数	Mg	MgO	Al	Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	Ca	CaO	Cu	CuO
胆囊结石	18	10.56±3.63	4.72±0.99	8.50±2.49	4.38±0.95	5.15±2.40	1.86±0.64	3.41±1.89	2.95±2.10
胆囊胆管结石	8	7.79±2.65	4.30±1.33	8.35±3.45	4.76±0.96	4.71±1.61	2.25±0.56	3.62±2.50	3.07±1.36
胆总管结石	5	7.96±3.58	4.99±1.39	9.44±3.29	4.42±0.93	4.35±0.98	2.33±0.53	3.01±0.94	2.31±0.75
无结石性胆囊炎	6	5.86±2.23	5.90±0.73	9.47±2.98	4.90±0.53	6.37±2.16	1.13±0.03	3.56±2.89	1.69±0.76

表 2 不同胆石性质的胆囊粘膜、胆汁和胆石  
Ca、CaO 含量 (WT%, M±SD)

	例数	Ca	CaO	P 值
胆色素类混合结石 胆囊粘膜	17	5.83±1.79	2.58±0.02	<0.001
胆固醇类混合结石 胆囊粘膜	14	3.77±1.79*	1.37±0.33	<0.001
胆色素类混合结石 胆汁		7.14±4.50		
胆固醇类混合结石 胆汁	4	2.20±1.11		<0.05
胆色素类混合结石	17	54.36±14.44		
胆固醇类混合结石	14	17.65±8.85		<0.001

注：与胆色素结石胆囊粘膜相比，\* $P < 0.05$

者，其中 HBsAg(+) 42 例，HBsAg(-) 37 例，前者胆石症发生率和 B 超示肝损害情况高于后者( $P < 0.05 \sim 0.001$ )，见表 3。

308 例胆石症手术患者，肝胆功能生化检测：SGPT>40u，157 例(50.97%)；AKP>14u，159 例(51.62%)；LDH>540 u，37 例(12.01%)；γ-GT>40 u，177 例(57.47%)；血清白蛋白<3.5 g，46 例(14.94%)；HBsAg(+) 30 例(9.74%)。B 超示肝损害者其肝胆功能生化检测指标异常率明显高于 B 超示无肝损害者，差异有显著性( $P < 0.05 \sim 0.001$ )，见表 4。提示肝胆病理改变与胆石形成互为因果。

六、胆囊病理形态与排胆功能：口服碘番

表 3 HBsAg(+) 与 HBsAg(-) 患者的胆石发生率与 B 超比较

	例数	肝右叶斜径>14.7cm 例 %	肝光点粗密 例 %	胆囊壁增厚>0.3cm, 壁不均 例 %	胆囊增大或缩小 例 %	胆石症 例 %
HBsAg(+)	42	17 40.48	28 66.67	15 35.71	7 16.67	11 26.19
HBsAg(-)	37	3 8.11	10 27.03	4 10.81	1 2.70	3 8.11
P		<0.001	<0.001	<0.01	<0.05	<0.05

酸胆囊造影的胆囊图象有茄形、悬垂形、屈曲形和中隔形。茄形通常为正常形态，其余为异形，为病理形态；异形胆囊少数为先天性，多数为反复发作胆囊炎所造成。62 例患者服碘番

酸 36h 后 X 线摄片观察胆囊排空情况，排空者茄形为 25 例，异形为 17 例；未排空者茄形为 4 例，异形为 16 例，茄形收缩功能强于异形( $P < 0.01$ )。40 例患者服碘酸 X 线造影，采

表4 308例胆石症患者肝胆功能与B超检查

B超 例数	SGPT>40u 例 %	AKP>14u 例 %	LDH>540u 例 %	$\gamma$ -GT>40u 例 %	HBsAg(+) 例 %	血清白蛋白<3.5g% 例 %
有肝病变 172	113 65.70	98 56.98	25 14.53	153 88.95	28 16.28	37 21.51
无肝病变 136	44 32.35	61 44.85	12 8.82	24 17.64	2 1.47	9 6.61
P值	<0.001	<0.05	>0.05	<0.001	<0.01	<0.001

用Siffert方法<sup>(3)</sup>测量照片上胆囊面积，自身对照观察其肌肉注射CCK 5.4 mg(泰州生产)33 min后胆囊面积缩小程度。面积缩小>50%者，茄形为11例，异形为7例；面积缩小≤50%者，茄形为6例，异形为16例，CCK缩胆效应茄形高于异形( $P<0.05$ )。胆石发生率茄形为8.4%，异形为16.7%，与我们以往报道相近似<sup>(4)</sup>。异形胆囊收缩功能差，胆汁滞留，有利于胆石核心的形成。

## 讨 论

一、胆石形成的启动因素是肝胆系统感染性炎症：胆囊结石症、胆囊胆管结石症、胆总管结石症和无结石性胆囊炎的胆囊粘膜上，多数均有微小溃疡和微小结石，说明凡有胆囊粘膜感染性炎症病变均有成石趋势。胆囊内和胆管内的胆色素类混合结石及胆固醇类混合结石的核心，多数能找到细菌或寄生虫残体。慢性肝炎HBsAg(+)患者胆石发生率高。慢性胆囊炎胆石症患者肝活检电镜观察发现，既有肝炎的一般病理变化，又有肝外淤胆的特殊病理表现<sup>(5)</sup>。以上观察结果提示，肝胆系统感染性炎症病变在胆石形成过程中是不可忽视的基本因素，甚至是启动因素。

肝胆系统的炎症能够改变胆汁成分、理化特性和流体力学。炎症刺激胆道粘膜分泌物质、粘多糖、粘蛋白和钙离子，这些物质随炎症程度加重而分泌增多。糖蛋白、金属离子和游离胆红素结合成难溶性化合物沉淀析出。胆道粘膜分泌糖蛋白与大肠杆菌感染有关；糖蛋白在结石形成中起网架作用<sup>(6,7)</sup>，包绕在胆色素钙颗粒周围<sup>(8)</sup>；硫酸化糖蛋白有促进钙盐凝固作用<sup>(6)</sup>。炎症促使胆汁酸化，pH值降低，细菌性 $\beta$ -葡萄糖醛酸苷酶活性增高，葡萄糖二酸

-1,4-内脂活性降低，游离胆红素浓度增高，与钙结合成胆色素钙的浓度也增加。肝功能损害胆酸分泌减少，但胆囊粘膜对胆盐吸收增加，致使胆汁内胆固醇浓度增高。炎症反复发作，胆道内膜肿胀、溃烂、增生和纤维化，胆道壁增厚，胆囊管狭窄或不全性梗阻；Oddi's括约肌炎性水肿、痉挛和功能障碍，致使胆汁滞留，为饱和的胆固醇晶片、胆色素钙、粘膜坏死脱落组织、细菌集团或寄生虫残体沉积组合成胆石核心创造了条件。胆固醇结晶、胆色素钙颗粒及其它一些难溶性化合物继续沉积在胆石核心表面，使之不断增大，逐渐形成混合性胆石，根据其所含胆固醇和胆红素的比例，区分为胆固醇类和胆色素类混合结石。

二、胆石形成的基本条件是肝胆系统整合和自稳态生理调节的紊乱：在正常机体内，肝胆系统的各器官与组织密切配合，互相制约，不断调节，使胆汁分泌、成分、理化特性和流体力学维持在生理范围的动态平衡。这种生理效应称之为整合和自稳态。因而正常机体胆囊内虽有胆汁射流的漩涡运动，却并不形成胆石；同样在尚未破坏其整合和自稳态的肝胆系统疾病中，胆囊内即使已形成微小结石也易被胆汁冲入肠道。只有当机体遭受各种致病因素的侵袭，肝胆系统部分或全部器官和组织产生了器质或功能性病变时，整合和自稳态生理调节紊乱或破坏，遂为胆石形成创造了基本条件。

三、胆石结构的形成是胆汁理化力学作用的结果：胆石的形成需具备（1）胆汁内胆色素钙和胆固醇不断达到饱和状态。（2）胆石核心有充分来源。（3）胆囊内有胆汁射流的漩涡运动。肝胆系统感染性炎症及整合和自稳态生理调节的紊乱为此创造了条件。胆石的结构有同心层、放射状和无定型或泥沙状。

1. 胆石同心层、放射状结构的形成：胆石核心悬浮于胆汁射流的漩涡运动中旋转滚动，饱和的胆色素钙、胆固醇晶片和粘液物质在其表面沉积涂布，当此表面层超过了胆汁饱和度，沉积速度变慢，便产生了一个同心层；当胆汁浓度再次饱和时，沉积运动又开始，继而又产生一个同心层。Weyl 和 Carozzi 在人工结石实验时观察到了同心层结构的形成<sup>(9)</sup>。由于胆石在胆汁中旋转滚动时向心力和离心力的不均匀，胆色素钙和胆固醇含量的不均匀，各种物质凝聚力的不均匀，造成在相同的射流条件下，可产生同心层结构、放射状结构，有时同心层与放射状结构交互出现，或放射力线偏曲向同心层结构发展的趋势。胆石同心层、放射状结构的形成，在胆囊内需存在胆汁射流的漩涡运动，而胆汁射流受到胆囊管内径、胆汁流量和胆囊壁张力等因素的影响。若胆石形成在感染性炎症影响到胆汁射流明显减弱前，则胆石有典型的同心层或放射状结构，外观为圆形或椭圆形。若胆石形成后，射流也因上述因素的影响明显减弱了，则胆石内层可有明显的同心层或放射状结构，外层疏松紊乱，外观为多边形。

2. 胆石无定型或泥沙状结构的形成：当肝胆系统感染性炎症迅速破坏肝胆管内膜、胆囊管壁和胆囊壁，影响胆汁射流的产生，此时胆

囊内与胆管内均形成因胆汁滞留所致的坠积性胆石。胆石无明显结构，为无定型或泥沙状。

肝胆疾病同步产生或互为因果已为临床与病理研究所证实，因而防治胆石症需应用“肝胆相表里”、“肝胆同治”的原则，即治疗肝脏病要兼顾到胆，治疗胆道病要兼顾到肝，以保护和修复肝胆系统整合和自稳态的生理效应。

## 参 考 文 献

1. 尹光耀，等。胆石成因的实验研究。江苏医药 1988; 14(1):2.
2. 尹光耀。胆囊收缩素在胆囊造影术中的应用。中华消化杂志 1983; 3(3):162.
3. Siffert G. A simple method for computing the volume of human gallbladder. Radiology 1949; 52:94.
4. 尹光耀。胆囊胆管形态与结石形成的关系。铁道医学 1983; 11(4):193.
5. 贾守仁，等。慢性胆囊炎胆石症肝脏的超微病理研究。山西医药杂志 1987; 16(6):325.
6. Soloway RD. Pigment gallstones. Gastroenterology 1977; 72:162.
7. Matsushiro T. Glycoproteins and sulfated glycoprotein isolation from human bile. Clin Chem Acta 1970; 30:645.
8. Maki T. Role of sulfated glycoprotein in gallstone formation. SGO 1971; 132:846.
9. 华东石油学院。沉积岩石学。第1版。北京：石油工业出版社，1982:177.

## 维生素K<sub>3</sub>胆囊穴封闭治疗胆绞痛

江西医学院抚州分院附属医院中医科 钟毅

笔者近两年来采用维生素 K<sub>3</sub> 胆囊穴封闭法治疗胆绞痛 120 例，疗效明显，报道如下。

**临床资料** 本组病例男 28 例，女 92 例。其中急、慢性胆囊炎 27 例，胆石症 59 例，胆道蛔虫症 34 例。年龄 20~65 岁。

**治疗方法** 取双侧胆囊穴，常规消毒，用 10ml 注射器套 6.5 或 7 号针头，抽取维生素 K<sub>3</sub> 8ml，垂直刺入皮肤 3~4 cm 至“得气”后，注射药液，边推药液边退针至皮下层，将药液均匀地注入，每穴各注射 4ml，无效者，30min 后可重复治疗 1 次。

**结果** 显效：1 次穴位注射，5 min 后疼痛缓

解者 62 例，占 51.67%。好转：1 次注射 5~10 min 后疼痛减轻者 56 例，占 46.67%。无效：注射后疼痛暂时减轻，但不久反复发作者 2 例，占 1.66%。总有效率为 98.34%。

**讨 论** 穴位封闭是使针刺疗法和药物联合发挥作用的中西医结合疗法。胆囊穴属奇穴，位于腓骨小头前下方 2~3 cm 处，具有解痉止痛之功效。现代药理研究证实，维生素 K<sub>3</sub> 有解除奥狄氏括约肌和平滑肌痉挛之功效，两者配合使用可共奏解痉止痛之功。因此，采用维生素 K<sub>3</sub> 胆囊穴封闭是治疗胆绞痛的有效方法。

## Abstracts of Original Articles

### A Research on the Fundamental Factors and Conditions of Gallstone Formation

Yin Guangyao (尹光耀), et al

*The Wuxi Third Hospital, Wuxi*

The authors applied scanning electron microscope with synchronization of EDAX to detect the ultrastructure of gallbladder mucosa, metallic elements and their oxides, to observe the bacteria of the core of the gallstone; applied cholecystokinin to observe the effects of abnormal gallbladder contraction on stone formation; applied biochemical, immunological criteria to determine the association between liver and gallbladder diseases and gallstone; applied scanning electron microscope to compare the analysis of mechanical structure of ooides and gallstone. According to the results of research, the authors conclude: (1) The basic condition of the formation of the gallstone was the disturbance of physiological reaction of "integration" and "homeostasis" of liver-biliary system. (2) The essential factor of the formation of gallstone was the infection of liver-biliary system. (3) The formation of the gallstone structure was caused by changed physical and chemical mechanics of bile. (4) The synchronization treatment of liver-biliary was the principle of preventing and treating gallstone.

(Original article on page 391)

### Clinical and Experimental Observations of Jinqiancao Gao (金钱草膏) on Preventive and Therapeutic Effects in Chololithiasis

Zhang Guangsheng (张广生), Li Shizhong (李世忠), et al

*Xiyuan Hospital, China Academy of TCM, Beijing*

This paper reports the clinical treatment of 120 patients with chololithiasis for 2 months with Jinqiancao Gao. The Results showed that the clinical effective rate was 92.5%, among which 29 cases were cured, 42 cases markedly improved and 40 cases ineffective. Animal experiments showed that this medicine can prevent gallstone growth. The gallstone growth rate was 78.5% in the control group and 42.8% in the experimental group ( $P < 0.05$ ). The mechanism of the decrease of gallstone growth rate suggests that the said medicine could inhibit the activity of  $\beta$ -Glucuronidase in the bile, diminish the non-combined bilirubin and prevent the bile from forming bilirubin stones.

The result of cultured liver cells in vitro showed that the cholesterol synthesis was markedly inhibited by Jinqiancao Gao. Thus the cholesterol concentration of bile was decreased. These effects in turn prevented the bile from forming cholesterol stones.

(Original article on page 396)

### Effect of Ever-Young Pill on Decreased Fluid Intelligence and Symptoms Associated with Aging

Chen Kai (陈楷), Chen Keji (陈可冀), Sun Fuli (孙福立), et al

*Geriatrics Institute, Xiyuan Hospital, China Academy of TCM, Beijing*

A test was carried out to evaluate the effect of Ever-Young Pill (EYP) on decreased fluid intelligence and symptoms associated with aging. Nootropil and placebo were used as control drugs. Random, single-blind and self-control observation methods were applied. 90 days were spent for the clinical study. 154 older persons were divided into three groups (EYP 63, nootropil 60, placebo 31). The method of measuring intelligence was talking between man and computer. The computerized program was worked out by our department. The measure included eight parameters. A semi-quantitative method was used to evaluate the symptoms of aging. The main results were as follows: In the group of EYP, there were significant differences ( $P < 0.01$ ) in speed of calculation (SC,  $5.92 \pm 2.5$ ,  $5.1 \pm 2.1$ ), speed of digits and pictures (SDP,  $24.2 \pm 6.2$ ,  $21.7 \pm 6.7$ ), two digits span ( $2.8 \pm 1.0$ ,  $3.2 \pm 0.8$ ) and other two parameters before and after treatment. In the group of nootropil, SDP and SC were also improved significantly. In the normal control's there was not any evident change. In the early declined health group treated with EYP and nootropil separately, four parameters were improved in each group. The best effect of EYP obtained was on Kidney Yang deficiency (肾阳虚) and Kidney and Heart Qi Yang deficiency Syndromes (心肾气阳虚证). In other syndromes, the results