肝硬化不同胆囊壁增厚或改变超声分型与病理生理机制的关系研究进展

宋如昕, 唐碧秋(综述), 杨东红, 马苏美(审校)

作者单位: 730000 甘肃, 兰州大学第一临床医学院

作者简介: 宋如昕(1992-), 男, 本科在读, 研究方向: 医学影像。E-mail: songruxin_srx@163.com

通讯作者: 杨东红(1979-), 男, 医学硕士, 主治医师, 研究方向: 腹部超声诊疗技术。E-mail: oscar19791128@163.com

[摘要] 肝硬化患者胆囊壁增厚常在灰阶超声检查时不同个体表现出具有不同特征的增厚类型。门静脉高压, 低蛋白血症, 腹水, 炎症反应等都是导致肝硬化病人胆囊壁增厚的主要病因, 但关于不同类型增厚的病理生理机制研究目前尚不明确。该文将肝硬化时胆囊壁增厚根据灰阶超声表现进行分型, 并就其与增厚机制之间的关系研究进展进行综述。

[关键词] 肝硬化; 胆囊壁增厚; 超声检查

[中图分类号] R 575 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2014)08-0784-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2014.08.35

Research progress of the relations between the different ultrasonic types of gallbladder wall thickening or change in patients with LC and its physiopathologic mechanism SONG Ru-xin, TANG Bi-qiu, YANG Dong-hong, et al. *The First Hospital of Lanzhou University, Gansu 730000, China*

[Abstract] Gallbladder wall thickening of patients with liver cirrhosis was commonly observed by gray-scale ultrasound. Its characteristic of performance varies for individuals. The main reasons leading to gallbladder wall thickening of cirrhotic patients include portal hypertension, hypomagnesemia, inflammatory reaction, etc. However, the physiopathologic mechanism of different types of thickening is not clear in current research. In this review, the gallbladder wall thickening with cirrhosis was classified and the relationship between the performance and the physiopathologic mechanism was summarized.

[Key words] Liver cirrhosis; Gallbladder wall thickening; Ultrasound examination

慢性肝病发展到肝硬化阶段势必伴发诸多严重并发症, 如脾脏肿大、胃底食管静脉曲张、腹水、胆囊壁增厚或改变等, 其中很多并发症可致患者最终死亡。临床诊断和评估肝硬化首选超声技术, 且超声技术目前能评估几乎所有的肝硬化并发症。其中胆囊壁增厚或改变(gallbladder wall thickening, GBWT)作为肝硬化并发症在超声检查时常常被观察到。随着现代超声探头分辨率不断改善, 包括高低频超声探头在检查 GBWT 时, 可将胆囊壁内膜、肌层和外膜观察得很清晰。故本综述将肝硬化不同 GBWT 进行超声分型并将其与相关的病理生理机制关系进行探讨, 旨在通过总结相关文献进展, 对下一步肝硬化 GBWT 的内在机制研究做一铺垫。正常胆囊壁表现为轮廓清晰, 囊壁亮线光滑、整齐, 囊壁厚度不超过 2 mm。目前公认胆囊壁厚度 > 3 mm 为增厚的

标准。在肝硬化患者的 GBWT 超声表现中, 除厚度增加以外, 尚有其他较具有特征性的超声表现, 以下超声表现类型在检查中部分为独立出现, 部分为联合出现。

1 弥漫性胆囊壁增厚

肝硬化时可见的 GBWT 超声表现类型之一, 即表现为胆囊壁厚度增加, 但不呈双边影。也有文献^[1,2]称为单纯性增厚, 或者单层增厚。此型表现为胆囊壁单纯性增厚, 回声均匀增强或减低, 轮廓清。导致弥漫性胆囊壁增厚(diffuse gallbladder wall thickening, DGBWT)的机制很多, 门静脉高压是肝硬化时胆囊壁增厚的重要原因。肝硬化时肝内正常组织结构被破坏, 假小叶形成, 肝内血管被压迫而数量减少、形态扭曲及发生闭塞, 导致门静脉压力增高。同时由于肝动脉和门静脉之间的侧枝循环形成, 肝

动脉血流直接流入门静脉而加重门静脉压力^[3]。1981年 Ralls等^[4]首先报道 DGBWT 与门脉直径增宽有关。临床上一般认为门静脉直径大小反应出门静脉内血流压力。而 Chawla等^[5]认为门静脉内径并非评估门静脉血流的敏感指标。李琛等^[6]引入门静脉平均血流速度及门静脉血流量这两个评估门静脉压力更准确、更敏感的指标,验证了门静脉内径与 DGBWT 程度呈正相关,同时得出,门静脉平均血流速度及门静脉血流量与 DGBWT 厚度均呈负相关($r = -0.939, r = -0.950, P$ 均 < 0.05)。Sakata等^[7]用20只门静脉高压肝硬化模型的大鼠与正常对照组比较,发现实验组的胆囊壁增厚明显,胆囊壁的血管面积亦显著增大;门脉压力与胆囊壁厚和血管面积呈正相关,因此认为门静脉高压引起血管扩张和黏膜下水肿,是导致 DGBWT 的一个重要因素。门静脉高压时,门静脉系统中一氧化氮浓度增高,而一氧化氮对胆囊壁的血管平滑肌及胆囊本身的平滑肌有强烈的松弛作用,导致 DGBWT^[8]。腹水与 DGBWT 关系密切。在王克霞等^[9]研究的136例肝硬变患者临床资料中,胆囊壁增厚的发生率,腹水患者中为87.4%;无腹水者中仅为12.6%,说明肝硬变引起 DGBWT 与腹水形成有密切关系。廖海燕等^[10]的研究发现有腹腔积液者胆囊壁增厚发生率为89.7%,高于无腹腔积液者的50.0% ($P < 0.05$),与前者研究结论一致。由于肝脏病变产生的各种生理生化因素对胆道的长期作用,导致肝硬化患者胆道系统在组织学上与正常对照组存在明显差别。周斌贤^[11]对失代偿期肝硬化继发的胆道病理组织学研究表明,病例组胆囊壁胶原纤维组织明显增生。通过肝外胆道 Mallory 三色法染色后发现,胆囊壁纤维肌层内胶原纤维组织增生明显,胶原纤维组织增生穿插、分隔、替代平滑肌,严重者伴有玻璃样变性、脂肪变性。该研究从病理角度得出终末期肝硬化患者其胆道呈明显的慢性炎性改变。其渗出物中的纤维蛋白原所形成的纤维素交织成网,可限制病原微生物的扩散,使病灶局限化,有利于吞噬细胞发挥吞噬作用;同时在炎症的后期纤维素网成为修复的支架,使纤维母细胞产生大量胶原纤维,从而使胆道壁纤维化增厚。

2 毛糙型胆囊壁增厚

胆囊壁超声表现边缘毛糙、不光滑或欠光滑,多数研究^[12-14]认为其毛糙表现与肝炎病毒作用有关。有报道^[15]发现肝炎后肝硬化患者胆汁中有乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)抗原抗体,胆管上皮

中检出 HBV 基因^[16]。杨丽华等^[17]的研究证实,HBV 病毒表面抗原在胆囊黏膜组织中的表达在观察组与对照组的阳性率差异有统计学意义($P < 0.05$)。在郑荣琴等^[18]的研究中,112例慢性病毒性肝炎患者根据肝脏病理炎症活动程度被分为 G1 ~ G4 四个等级,毛糙型胆囊壁增厚(rough gallbladder wall thickening, RGBWT)发生率分别为20.0%、44.7%、71.1%、100.0%,RGBWT 发生率随肝炎症程度加重而上升,说明 RGBWT 与肝炎病毒之间存在相关联系。许德军等^[19]研究发现,随着慢性肝炎肝实质损伤的加重,RGBWT 百分比也逐渐增高,病理表现为轻度慢性肝炎患者中 RGBWT 者占二分之一;中度慢性肝炎患者93.33%发生 RGBWT;重度慢性肝炎患者100%发生 RGBWT。肝脏病理炎症活动度与 RGBWT 呈显著正相关($r = 0.6076, P < 0.001$),肝脏纤维化程度与 RGBWT 也呈显著正相关($r = 0.3083, P < 0.001$)。肝炎病毒导致 RGBWT 的作用机理,目前有如下学术观点:肝炎病毒可直接损伤胆囊壁致慢性炎症水肿而增厚^[20]。研究^[21]认为乙型肝炎病毒可通过形成免疫复合物沉积于胆系中,在激活补体清除免疫复合物的同时损伤胆囊黏膜上皮,破坏胆囊局部黏膜屏障。由于肝炎病毒直接侵袭胆囊壁黏膜及黏膜下造成损伤,及其他免疫病理改变,致使囊壁上皮细胞炎性水肿,从而引起 RGBWT。亦有研究^[22,23]认为 RGBWT 与胆结石形成而引起的胆囊慢性炎性改变的刺激作用有关。周斌贤^[11]对失代偿期肝硬化胆道的病理组织学分析中,采用兔抗人 VIII 因子相关抗原多克隆抗体 HIC 染色法观察到,病例组与正常组胆道血管面积均数比较差异有统计学意义,支持发生炎性改变。该研究还依据 Lennon 胆道炎性评分法,选择了黏膜上皮病变、炎细胞浸润、成纤维细胞增生、出血、水肿、血管扩张、罗阿氏窦形成共7个指标按分级指标量化后进行统计分析,从病理角度得出终末期肝硬化及重症肝炎患者其胆道呈明显的慢性炎症改变,较对照组有显著性差异。急性胆囊炎肝源性感染时,肠道内细菌经门静脉进入肝脏后,如未被肝脏消灭,可在胆汁中排出而感染胆囊,肝内细菌经淋巴管道进入胆囊。故肝硬化合并 RGBWT 要注意与急性胆囊炎肝源性感染相鉴别。周斌贤^[9]收集的肝硬化病理组从临床资料上看均无发热、白细胞增高等细菌感染症状,而胆囊壁在组织病理学上却出现明显的炎性改变,说明终末期肝硬化合并的胆道炎症改变,常为非细菌性,属卡他性炎症,往往是经较长时间逐渐发展而来。

3 双边型胆囊壁增厚

在肝硬化患者中,双边型胆囊壁增厚(bilateral gallbladder wall thickening, BGBWT)很常见。胆囊壁组织各层肿胀导致内膜与外膜之间间距加大,超声观察下表现为胆囊壁内外两层高回声之间夹有一低回声层,有文献^[24]将其称为层状结构、双轨征,也有文献^[25,26]称为复合型病变(与单纯性病变相对)。与 BGBWT 相关的可能机制研究较多。有文献^[27,28]认为低蛋白血症是导致 BGBWT 最主要的直接原因。肝硬化时肝脏合成蛋白质(尤其是白蛋白)的功能减退,蛋白类食物的摄入不足和消化吸收障碍,白蛋白不断地漏入腹腔。上述三个因素导致血浆白蛋白显著降低^[21],进而血浆内胶体渗透压降低,血管内液体外渗增加,出现 BGBWT。BGBWT 可能是全身水肿的一部分^[29],且由低蛋白血症引起 BGBWT 表现为普遍地均匀性水肿样增厚,表面光滑,呈双层反射。这种双边样的增厚被 Sanders 称为胆囊壁沼泽样水肿,伴腹水者尤为明显^[13]。闫丽娟^[14]对 75 例肝硬化病人的研究结果表明,BGBWT 的发生率随着血浆白蛋白的降低而逐渐增加,而 BGBWT 的程度并不与血浆白蛋白降低程度成正比。这也说明 BGBWT 非单一因素所致。胆囊与肝脏相毗邻,胆囊静脉和肝外胆道静脉通常注入门静脉,故门脉压力增高继而可引发胆囊静脉回流受阻,胆囊毛细血管壁通透性增加。毛细血管有效滤过压增加,胆囊壁组织液生成增多,回流减少而致胆囊壁内的组织间液滞留在胆囊壁内,导致胆囊黏膜水肿,从而发生 BGBWT。胆囊壁淋巴液回流障碍,亦会使胆囊壁组织水肿、肿胀增厚即发生 BGBWT^[30]。肝硬化门脉高压时可造成淋巴液回流受阻,与部分未经吸收的肝淋巴在通过肝包膜时漏入腹膜腔前首先引起胆囊壁水肿、增厚。严重病例可因胆囊壁内膜无菌性炎症及固有膜、外膜水肿,导致各层间距离增大,密度不均而表现为 BGBWT。肝炎肝硬化患者门静脉高压症时肝动脉血流动力学变化对 BGBWT 也有影响。杨东红等^[31]的研究表明肝炎肝硬化门静脉高压症时,肝动脉血流量亦呈相对或绝对增加。且肝动脉内径、收缩期峰值流速、舒张末期流速与 BGBWT 厚度成正相关关系。门静脉高压可继发其他病理生理效应,继而成为 BGBWT 的促进因素。胆囊静脉回流障碍,导致胆囊充血、水肿,造成胆囊收缩排空功能下降,胆汁浓缩、瘀滞,甚至结石形成,对胆囊壁的慢性炎症刺激而致胆囊壁增厚^[32]。王小丛等^[33]研究的 76 例肝硬化 BGBWT 患者中,72 例伴

大量腹水,而 50 例胆囊壁单层增厚型患者中,11 例伴大量腹水,分析表明肝硬化患者胆囊壁出现双边征与该患者是否伴大量腹水呈显著相关关系($\chi^2 = 23.277, P < 0.001$)。黄咏东等^[34]的研究也认为,伴有腹水的肝硬化患者多以 BGBWT 为表现。而无腹水的肝硬化患者则以 RGBWT 为多见。说明有腹水的肝硬化病例胆囊壁改变较重(RGBWT 或 BGBWT)。而无腹水的肝硬化胆囊壁改变较轻。良性腹水患者 GBWT,呈双层或多层回声;恶性腹水患者胆囊壁多呈单层回声^[16]。说明腹水中的某些实验室指标可能与 GBWT 有某些内在联系。在对腹水导致 GBWT 机制的论述中,大多数文献^[9,24,35]将其归结于原发及继发病变的作用所致,如与腹水合并出现的低蛋白血症、门静脉高压等。并且许多文章^[36,37]认为,胆囊在腹水中长时间的浸泡,会导致胆囊壁肿胀,腹水对胆囊壁的直接浸泡效应也会对 BGBWT 的产生有贡献作用。许琳琳^[24]认为肝硬化过程中,BGBWT 先于腹水出现,且肝硬化患者 BGBWT 较腹水多见,且随 BGBWT 程度的变化,腹水阳性率逐渐增高;肝硬化从代偿期到失代偿期,一般先有 BGBWT 而后出现腹水,主要与胆囊淋巴回流受阻与部分未经吸收的肝淋巴在透过肝包膜漏入腹腔前首先引起胆囊水肿有关。但这种观点并未获一致认同。肝硬化时肝细胞受损后溶质泵失能,Na⁺-K⁺-ATP 酶活性降低,使大部分水和盐被胆囊壁吸收,使胆汁浓缩,成分改变,刺激胆囊壁,使之充血、水肿、渗出物增多。胆汁潴留长期刺激胆囊壁引起胆囊内膜慢性反应性水肿,炎性增厚亦是 BGBWT 机制之一。

4 结语

综上所述,肝硬化所伴发 GBWT 均由多种不同的因素所致,对不同胆囊壁改变进行超声分型并和相关病理生理机制发生联系有助于进一步阐明 BGBWT 的发生机制,并有助于为临床判断肝硬化病情变化提供新的依据。

参考文献

- 1 闫丽娟,马苏美,周怀琪,等.肝硬化胆囊壁的高频超声分型与门静脉主干及右支血流动力学的关系[J].中国医学影像技术,2010,26(3):525-528.
- 2 林青,李泽花,王慧云.胆囊壁声像图改变对鉴别肝硬化性与恶性肿瘤性腹水的价值[J].医学影像学杂志,2003,13(11):856-857.
- 3 沈柏用,陈曼,詹维伟,等.彩色 Doppler 超声检测门静脉和肝动脉在肝硬化门静脉高压症诊断中的作用[J].中华肝胆外科杂志,2006,12(4):225-228.

- 4 Ralls PW, Quinn MF, Juttner HU, et al. Gallbladder Wall thickening: Patients without intrinsic gallbladder disease [J]. AJR Am J Roentgenol, 1981, 137(1): 65-68.
- 5 Chawla Y, Santa N, Dhiman P K, et al. Portal hemodynamics by duplex doppler sonography in different grades of cirrhosis [J]. Dig Dis Sci, 1998, 43(2): 354-357.
- 6 李琛, 杨志刚, 马恩森, 等. 肝硬化失代偿患者胆囊壁增厚与门静脉系统血流动力学改变的相关性探讨 [J]. 生物医学工程学杂志, 2010, 6(27): 583-585.
- 7 Sakata R, Ueno T, Torimura T, et al. Reduced contractility and histological changes in the gallbladder due to portal hypertension in a hamster cirrhosis model [J]. Digestion, 1997, 58(5): 444-451.
- 8 唐智敏. 一氧化氮在肝硬化所致门脉高压症研究中的价值 [J]. 国外医学(内科学分册), 1994, 21(12): 523.
- 9 王克霞, 武前文, 许礼发, 等. 失代偿性肝硬化患者胆囊壁增厚与腹水关系 [J]. 世界消化杂志, 2000, 8(5): 598-599.
- 10 廖海燕, 卢艳明, 舒婷, 等. 肝硬化患者胆囊壁超声改变的探讨 [J]. 中国热带医学, 2008, 8(10): 1788-1750.
- 11 周斌贤. 失代偿期肝硬化及重症肝炎继发的胆道病理改变分析 [D]. 四川大学, 2006.
- 12 王丹, 张国辉, 丁龙垚. 彩色多普勒超声对肝硬化与胆囊病变关系的探讨 [J]. 中国超声诊断杂志, 2004, 5(5): 388-389.
- 13 杨定夫, 张蕾, 李月梅, 等. 胆囊壁增厚的声像图特征及诊断价值 [J]. 临床超声医学杂志, 2004, 6(1): 15-17.
- 14 闫丽娟. 肝硬化胆囊壁变化的超声分型及机制的研究 [D]. 兰州大学, 2010.
- 15 杨改姣, 秦琳, 李丽平. 24例肝硬化患者胆囊壁声像图厚度变化分析 [J]. 邯郸医学高等专科学校学报, 1999, 12(5): 387.
- 16 Blum H E, Stowring L, Figus A, et al. Detection of hepatitis B virus DNA in hepatocytes, bile duct epithelium, and vascular elements by in situ hybridization [J]. Proc Nat Acad Sci USA, 1983, 80(21): 6685-6688.
- 17 杨丽华, 欧阳静萍, 唐智娇, 等. 乙型肝炎患者胆囊黏膜中病毒抗原表达分析 [J]. 临床内科杂志, 2005, 22(10): 685-687.
- 18 郑荣琴, 李建国. 慢性病毒性肝炎胆囊壁声像异常与肝组织炎症坏死程度的关系 [J]. 放射学实践, 1999, 14(3): 176-177.
- 19 许德军, 李文, 李太平, 等. 慢性病毒性肝炎肝组织病理分级分期与胆囊壁声像图变化的对比分析 [J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 1998, 7(2): 189-190.
- 20 赵登蕴, 宋佩辉, 郝连杰, 等. 病毒性肝炎病人的胆道系统损害及其意义 [J]. 临床内科杂志, 1990, 7(1): 19-19.
- 21 江建宁, 单晓阳, 苏明华, 等. 肝病的胆囊声像图临床分析 - 附 537 例报告 [J]. 临床肝胆病杂志, 2000, 16(1): 54-55.
- 22 齐石, 李宏军, 赵大伟. 胆囊壁增厚与乙型肝炎后肝硬化相关因素研究 [J]. 磁共振成像, 2011, 2(6): 408-412.
- 23 Acalovschi M, Dumitrascu DL, Nicoara CD. Gallbladder contractility in liver cirrhosis: comparative study in patients with and without gallbladder stones [J]. Dig Dis Sci, 2004, 49(1): 17-24.
- 24 许琳琳. 肝硬化患者胆囊壁增厚的临床分析 [D]. 浙江大学, 2009.
- 25 王宵月, 李君. 非胆囊疾患胆囊壁增厚的超声影像诊断 [J]. 现代中西医结合杂志, 1996, 5(4): 6-7.
- 26 咸爱莲, 刘艳华, 杨大明. 胆囊声象图变化对腹水病因诊断价值的探讨 [J]. 中国超声医学杂志, 1990, 6(4): 252-253.
- 27 闫丽娟, 马苏美, 周怀琪, 等. 非胆源性疾病胆囊壁双边影与低蛋白血症的关系 [J]. 临床超声医学杂志, 2009, 11(11): 750-752.
- 28 王天朝, 李淑芬, 张丽萍, 等. 肝病患者胆囊壁增厚的声像图特点分析 [J]. 中华现代影像学杂志, 2005, 2(11): 1024-1025.
- 29 袁胜安, 李淑芳, 张东海, 等. 肝硬化患者的胆囊壁厚度, 门静脉宽度及血浆白蛋白量与腹水关系的探讨 [J]. 临床荟萃, 1994, 9(3): 116-117.
- 30 胡咏香. B超检测胆囊壁声像对鉴别腹水性质的意义 [J]. 中国疗养医学, 1998, 7(2): 55-56.
- 31 杨东红, 闫丽娟, 陈飞, 等. 肝炎肝硬化门静脉高压症胆囊壁增厚时的肝动脉血流动力学变化研究 [J]. 临床超声医学杂志, 2011, 13(1): 52-53.
- 32 Moschetta A, Stolk M F J, Rehfeld J F, et al. Severe impairment of postprandial cholecystokinin release and gall-bladder emptying and high risk of gallstone formation in acromegalic patients during Sandostatin LAR [J]. Alimentary pharmacology & therapeutics, 2001, 15(2): 181-185.
- 33 王小丛, 杨晓英, 吴限, 等. 178例肝硬化患者胆囊壁声像图临床分析 [J]. 临床肝胆病杂志, 2005, 21(5): 302-303.
- 34 黄咏东, 符林梅. 肝硬化时胆囊壁的B超表现 [J]. 临床荟萃, 1995, 10(23): 1091-1092.
- 35 李正斌, 罗春娥. 胆囊壁声像与腹水性质的关系探讨 [J]. 中国现代医学杂志, 2004, 14(22): 126-127, 133.
- 36 刘秀英. 非胆囊性病变胆囊壁的超声声像图分析及其鉴别 [J]. 中国实用医药, 2009, 4(6): 85-86.
- 37 罗超. 肝硬化合并胆囊壁增厚 334 例临床分析 [D]. 新疆医科大学, 2009.

[收稿日期 2013-12-16][本文编辑 谭毅 吕文娟]

作者书写统计学符号须知

本刊执行国家标准 GB3358-82《统计学名词及符号》的有关规定, 请作者书写统计学符号时注意以下规格: 1. 样本的算术平均数用英文小写 $\bar{x}$ 表示, 不用大写 $\bar{X}$ 表示, 也不用 *Mean* 或 *M* (中位数仍用 *M*); 2. 标准差用英文小写 *s*, 不用 *SD*; 3. 标准误用英文小写 $s\bar{x}$, 不用 *SE*, 也不用 *SEM*; 4. *t* 检验用英文小写 *t*; 5. *F* 检验用英文大写 *F*; 6. 卡方检验用希腊文小写 χ^2 ; 7. 相关系数用英文小写 *r*; 8. 自由度用希腊文小写 ν (钮); 9. 样本数用英文小写 *n*; 10. 概率用英文大写 *P*; 11. 以上符号 $\bar{x}$ 、*s*、 $s\bar{x}$ 、*t*、*F*、 χ^2 、*r*、 ν 、*n*、*P* 均用斜体。望作者注意。