

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2018.18.019

华支睾吸虫感染患者的胆汁成分及各成分相关性分析

罗小兵¹, 夏厚才¹, 蔡洪英², 马瑞红¹, 乔 铁³

(1. 广东省广州市南沙区第六人民医院检验科 511470; 2. 广东省广州市南沙区第六人民医院病理科 511470; 3. 广东省广州市中德内镜研究所 511430)

摘要:目的 分析胆囊结石合并华支睾吸虫感染患者的胆汁成分及其相关性。方法 连续测定 135 例华支睾吸虫病流行区胆囊结石患者的胆汁成分,包括微量清蛋白(MALB)、 β_2 微球蛋白(β_2 -MG)、免疫球蛋白(IgA、IgG 和 IgM)、补体(C_3 和 C_4)、pH 值、总胆红素(TBIL)、总胆汁酸(TBA)、胆固醇(CHO)、钙离子(Ca^{2+})和碳酸氢根离子(HCO_3^-);同时以胆汁/胆石镜检虫卵结果将患者分为华支睾吸虫感染阳性组和阴性组,对比两组间各成分的水平,分析阳性组的胆汁成分变化情况及各指标的相关性。结果 与感染阴性组相比,阳性组胆汁中 MALB、pH 和 HCO_3^- 的水平较高,而 CHO 水平较低,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。阳性组胆汁中各成分的相关性分析表明,MALB 与 TBIL 和 Ca^{2+} 呈正相关($r = 0.174, 0.263, P < 0.05$);pH 与 HCO_3^- 呈正相关($r = 0.522, P < 0.05$),与 IgA、TBIL、TBA、CHO 和 Ca^{2+} 呈负相关($r = -0.315, -0.250, -0.294, -0.214$ 和 $-0.168, P < 0.05$);此外,CHO 与 HCO_3^- 呈负相关($r = -0.232, P < 0.05$),与 TBIL、TBA 和 Ca^{2+} 呈正相关($r = 0.497, 0.430$ 和 $0.218, P < 0.05$)。结论 华支睾吸虫感染患者胆汁的 pH、 HCO_3^- 、CHO 和 MALB 的水平会发生变化,且改变的成分之间存在相关。

关键词:胆囊结石; 胆汁; 华支睾吸虫; 胆固醇; 微量清蛋白

中图分类号:R575.6+2

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2018)18-2751-04

Analysis of content and correlation of bile composition in gallstone patients with Clonorchis sinensis infection

LUO Xiaobing¹, XIA Houcai¹, CAI Hongying², MA Ruihong¹, QIAO Tie³

(1. Department of Clinical Laboratory, the 6th People's Hospital of Nansha District, Guangzhou, Guangdong 511470, China; 2. Department of Pathology, the 6th People's Hospital of Nansha District, Guangzhou, Guangdong 511470, China; 3. China and Germany Endoscopy Institute, Guangzhou, Guangdong 511430, China)

Abstract: Objective To explore the change of bile component caused by Clonorchis sinensis (C. sinensis) infection through analysis of the bile component content and correlation in the gallstone patients with C. sinensis infection. **Methods** The bile components of 135 gallstone patients from clonorchiasis epidemic area were consecutively measured in this study. The bile components were consisted of as follow: microalbumin (MALB), β_2 -microglobulin (β_2 -MG), immunoglobulin (including IgA, IgG and IgM), complement (including C_3 and C_4), pH, total bilirubin (TBIL), total bile acid (TBA), cholesterol (CHO), calcium (Ca^{2+}) and bicarbonate (HCO_3^-). Meanwhile, the patients were divided into positive and negative groups of C. sinensis infection according to the result of eggs by bile and/or stone microscopy. Then, the component contents in the two groups were compared, and the changes of the bile components and the correlation of each index were analyzed in the positive group were analyzed. **Results** Compared with the negative group, MALB (mg/L, 429.0 vs. 198.0), pH (7.64 vs. 7.47) and HCO_3^- (mmol/L, 20.8 vs. 17.3) in the positive group were significantly higher, but CHO was lower (mmol/L, 3.45 vs. 5.40), ($P < 0.05$). The correlation of the single component index in the positive bile (expressed as the correlation coefficient that expressed, $P < 0.05$) showed as follow: MALB was positively correlated with TBIL and Ca^{2+} ($r = 0.174$ and 0.263 , respectively); pH was positively correlated with HCO_3^- ($r = 0.522$) but negatively correlated with IgA, TBIL, TBA, CHO and Ca^{2+} ($r = -0.315, -0.250, -0.294, -0.214$ and -0.168 respectively). In addition, CHO was negatively correlated with HCO_3^- ($r = -0.232$) and positively correlated with TBIL, TBA and Ca^{2+} ($r = 0.497, 0.430$ and 0.218 , respectively). **Conclusion** In the gallstone patients with C. sinensis infection, the contents of pH, HCO_3^- , CHO and MALB in bile are different, and there are correlations between the changed components.

Key words: cholecystolithiasis; bile components; clonorchis sinensis; cholesterol; microalbumin; correlation

华支睾吸虫病俗称肝吸虫病,是由华支睾吸虫寄生在人体肝内胆管所引起的以肝胆病变为主的一种食源性寄生虫病。据报道,全球约有 3 500 万人感染此病,中国感染人数约为 1 249 万人^[1-3]。目前,华支睾吸虫感染与胆结石的关系已有报道证实,但相应的致病机制仍不清楚^[4-6]。多数研究认为,各种原因引起的胆汁成分改变是结石发生、发展的可能致病因素。当前,有关华支睾吸虫感染相关胆囊结石的胆汁成分研究报道较少,本研究初探了华支睾吸虫感染的胆囊结石患者的多种胆汁成分及其相互关系,以期对相关研究提供借鉴和参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 连续选取 2016 年 4—12 月广州市南沙区第六人民医院 135 例胆囊结石患者,所有患者均为本地(华支睾吸虫流行区)户籍居民,并在本院普外科成功实施硬镜取石保胆手术。其中男 64 例,女 71 例,年龄 18~80 岁,中位年龄 46.30 岁。

1.2 仪器与试剂 微量清蛋白(MALB)、 β_2 微球蛋白(β_2 -MG)、总胆红素(TBIL)、胆固醇(CHO)和总钙(Ca)测定用商品试剂盒购自北京中生生物技术公司,免疫球蛋白(IgA、IgG 和 IgM)和补体(C_3 和 C_4)测定试剂购自深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司,碳酸氢根(HCO_3^-)商品试剂盒购自四川迈克生物技术公司,总胆汁酸(TBA)试剂盒购自日本积水医疗株式会社。上述胆汁成分测定仪器为日本东芝公司 TBA-120FR 全自动生化分析仪;pH 测定仪为美国 Thermo Fisher Scientific 公司产品。

1.3 方法

1.3.1 标本获取 患者的胆囊胆汁于术中以无菌方式获得:取胆汁 5~10 mL,置于肝素抗凝管内送检。所获标本于 1 h 内送检,不能及时送检的置于 4 °C 保存不超过 4 h。所有标本的获取均征得患者本人及其家属同意,并经医院伦理委员会审核通过。

1.3.2 检测方法 取送检胆囊胆汁 5 mL 于无菌刻度离心管内,380×g 离心 10 min,吸取上层胆汁用于化学成分测定,留取离心沉淀物约 300 μ L 检查华支睾吸虫卵。胆汁化学成分测定按照参考文献[7]的方法,测定 MALB、 β_2 -MG、IgA、IgG、IgM、 C_3 、 C_4 、pH 值、TBIL、TBA、CHO、 Ca^{2+} 和 HCO_3^- 共 13 项指标。胆汁及结石中的华支睾吸虫卵检测采用显微镜检法^[8]。临床上称为“白胆汁”(即外观无颜色、总胆红素测不出的胆汁)排除于本研究。

1.4 统计学处理 采用 SPSS16.0 统计学软件进行分析。计量资料先用描述性分析检验两组数据资料

是否正态分布和方差齐性,本研究数据资料为非正态分布且方差不齐,故用中位数(M)和四分位数间距(P_{75} , P_{25})表示,组间比较使用两独立样本的非参数检验;胆汁各成分间的相关分析采用 Kendall's tau-b 相关系数表示,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 华支睾吸虫感染阳性和阴性患者的胆汁成分对比 根据胆汁离心沉淀镜检结果,将 135 例胆囊结石患者分为感染阳性和感染阴性两组,阳性组 68 例,阴性组 67 例,然后比较两组患者的胆汁各成分水平。与华支睾吸虫感染阴性组相比,阳性组胆汁中 MALB(429.0 mg/L vs. 198.0 mg/L)、pH(7.64 vs. 7.47)和 HCO_3^- (20.8 mmol/L vs. 17.3 mmol/L)的水平较高,而 CHO 水平较低(3.45 mmol/L vs. 5.40 mmol/L),差异均有统计学意义($P < 0.05$);其他成分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

表 1 华支睾吸虫感染阳性与阴性患者之间的胆汁成分对比 [$M(P_{75}, P_{25})$]

胆汁成分指标	阳性组 (n=68)	阴性组 (n=67)	P
MALB(mg/L)	429.0(181.5,651.5) ^a	198.0(103.0,489.0)	0.004
β_2 -MG(mg/L)	6.40(5.30,8.15)	6.90(5.80,8.80)	0.153
IgA(g/L)	1.00(0.70,1.50)	1.10(0.80,1.50)	0.634
IgG(g/L)	0.85(0.60,1.30)	0.90(0.60,1.40)	0.742
IgM(g/L)	0.45(0.30,1.00)	0.60(0.30,1.00)	0.406
C_3 (g/L)	0.50(0.40,0.75)	0.60(0.45,0.80)	0.220
C_4 (g/L)	0.45(0.35,0.65)	0.60(0.50,0.95)	0.083
pH	7.64(7.46,7.91) [*]	7.47(7.32,7.61)	0.001
TBIL(μ mol/L)	1 516.0(890.0,2 725.0)	1 881.0(900.0,2 950.0)	0.330
TBA(mmol/L)	94.4(60.2,154.4)	127.8(74.1,183.9)	0.064
CHO(mmol/L)	3.45(2.04,6.43) [*]	5.40(3.40,8.30)	0.003
Ca^{2+} (mmol/L)	2.27(1.81,3.21)	2.30(1.75,3.64)	0.718
HCO_3^- (mmol/L)	20.8(13.3,30.3) [*]	17.3(11.0,22.5)	0.015

注:与阴性组相比, * $P < 0.05$

2.2 阳性组胆汁中各成分的相关关系 阳性组胆汁中, MALB 与 TBIL 和 Ca^{2+} 呈正相关($r = 0.174$ 、 0.263 , $P < 0.05$); pH 与 HCO_3^- 呈正相关($r = 0.522$, $P < 0.05$),但与 IgA、TBIL、TBA、CHO 和 Ca^{2+} 呈负相关($r = -0.315$ 、 -0.250 、 -0.294 、 -0.214 和 -0.168 , $P < 0.05$);此外, CHO 与 HCO_3^- 呈负相关($r = -0.232$, $P < 0.05$),与 TBIL、TBA 和 Ca^{2+} 呈正相关($r = 0.497$ 、 0.430 和 0.218 , $P < 0.05$);其他各成分间无相关性($P > 0.05$),见表 2。

表 2 华支睾吸虫感染者胆汁各成分间的相关系数 (n=68)

指标	MALB	β ₂ -MG	IgA	IgG	IgM	C ₃	C ₄	pH	TBIL	TBA	CHO	Ca ²⁺	HCO ₃ ⁻
MALB	1.000	0.094	-0.022	-0.018	0.045	-0.086	0.017	0.072	0.174 *	0.064	0.098	0.263 *	-0.045
β ₂ -MG		1.000	0.215	0.293	0.165	-0.291	-0.255	-0.036	-0.071	-0.057	-0.108	0.047	0.133
IgA			1.000	0.901 *	0.886 *	-0.300	-0.287	-0.315 *	0.143	0.098	-0.067	0.188	-0.054
IgG				1.000	0.833 *	-0.346 *	-0.320	-0.265	0.165	0.130	-0.098	0.130	-0.058
IgM					1.000	-0.185	-0.227	-0.268	0.109	0.068	-0.018	0.240	-0.086
C ₃						1.000	0.643 *	0.254	-0.046	0.132	0.201	-0.149	-0.040
C ₄							1.000	0.158	-0.129	0.034	-0.006	-0.022	-0.034
pH								1.000	-0.250 *	-0.294 *	-0.214 *	-0.168 *	0.522 *
TBIL									1.000	0.631 *	0.497 *	0.261 *	-0.270 *
TBA										1.000	0.430 *	0.281 *	-0.357 *
CHO											1.000	0.218 *	-0.232 *
Ca ²⁺												1.000	-0.116
HCO ₃ ⁻													1.000

注:相关系数比较, * P<0.05

3 讨 论

人体感染华支睾吸虫后,可引起一系列的肝胆系统损伤,引起胆囊炎、胆结石甚至胆管癌发生^[9-11]。其中,华支睾吸虫感染引起胆囊结石已有报道证实,但其具体机制仍不清楚^[4-6]。大多数研究认为人体内胆结石的产生和结石类型与胆汁的成分改变密不可分,但是在华支睾吸虫病流行区,胆囊结石患者的人群分布和结石类型与其他地区明显不同^[12-14]。因此本文作者推测,与普通胆结石患者相比,华支睾吸虫感染的胆结石患者体内的胆汁成分可能也有不同。基于此,作者测定对比了华支睾吸虫感染胆结石患者与非感染患者的 13 种胆汁成分,并分析了感染患者各种成分之间的相关性,得到了一些有意义的结果和发现。

本研究发现,与普通胆囊结石患者相比,华支睾吸虫感染患者的胆汁中 pH 和 HCO₃⁻ 的水平较高(二者呈正相关, r=0.522),而 CHO 水平较低(P<0.05)。从结果可以看出,由于感染患者胆汁成分的不同,比如较高的 HCO₃⁻,可能会导致胆囊内产生较多的 CO₂,过多的 CO₂ 在一定条件下与 Ca²⁺ 结合产生碳酸钙结晶或沉淀,进而逐步形成以碳酸钙为主要成分的结石;同时,感染患者胆汁中的胆固醇水平较低,因此由于胆固醇过饱和而导致胆固醇结石发生的可能性变小。上述两种胆汁成分改变情况同时存在,最终引起华支睾吸虫感染患者的胆结石类型与普通患者明显不同:即感染者的胆结石类型以碳酸钙类结石为主,胆固醇类结石最少,而普通患者绝大多数为胆固醇结石。本研究还发现,感染患者胆汁中的 MALB 水平高于非感染患者,推测可能与华支睾吸虫感染所致肝内胆管局部机械损伤及炎症引起的胆管通透性增加有关,但由于研究的局限,还需要进一步研究证实。

为了进一步了解华支睾吸虫感染与胆汁成分改变的关系,笔者还分析了胆汁中各种成分间的相关性。结果显示,阳性组胆汁中的 MALB 与 TBIL 和 Ca²⁺ 水平, pH 与 HCO₃⁻ 之间呈正相关(r=0.522, P<0.05),提示华支睾吸虫感染引起肝内胆管通透性及胆管内外离子交换改变,进而导致胆汁的整体化学性质和相应功能改变的可能性。同时,由于 HCO₃⁻ 和(或)pH 与 TBIL、TBA、CHO 和 Ca²⁺ 之间呈负相关(P<0.05),因此在胆汁中高 HCO₃⁻ (与之对应较高的 pH)和高 MALB 水平共同作用下,阳性组的胆汁中 CHO 水平相对较低、CO₂ 相对过多、但 TBIL、TBA 和 Ca²⁺ 水平改变不显著,进而造成胆固醇结石的可能性降低,碳酸钙类和胆红素类结石更易形成的结局^[15]。此外,感染者胆汁中 pH 与 IgA、IgG 与补体 C₃ 之间呈负相关,提示华支睾吸虫感染者尤其是胆汁高 pH 者可能发生分泌型抗体 IgA 减少及胆道的免疫防御改变,这可能是华支睾吸虫持续感染或抵抗机体胆管系统局部免疫功能的机制之一。需要注意的是,由于本研究的样本只限于胆囊结石患者,是否全部华支睾吸虫感染人群都存在上述胆汁成分的改变,还需要更多的研究来证实。

综上所述,华支睾吸虫感染的胆结石患者胆汁成分发生改变,主要表现为 HCO₃⁻ 及其相关的 pH、MALB 增高,以及相关的胆固醇减低及潜在的胆道局部免疫功能改变,这种改变的长期存在,可能最终导致胆囊结石的发生及结石主要成分的不同。胆汁成分的研究,有助于从另一个方面了解华支睾吸虫感染所致胆道系统损伤的机制、发展和结局,为临床治疗和相关研究提供重要参考。

参考文献

[1] 钱门宝,周晓农,方悦怡,等. 加强中国(下转第 2756 页)

脓毒血症患儿的 LAC 水平可作为评估脓毒血症预后和病情严重程度的一个重要指标。本研究结果提示,血乳酸水平越高,脓毒血症患者预后情况越差($P < 0.05$)。

本研究结果中, A 组 PCT、LAC 水平值均低于 B 组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); A 组 PLT 水平高于 B 组($P < 0.05$)。其中血清 PCT、LAC 水平越高, PTL 水平越低, 提示脓毒血症预后越差。说明三者均可作为脓毒血症的预后的评价指标, 具有一定的临床应用价值, 为医生提供准确的信息。

综上所述, PCT、LAC 和 PLT 在鉴别诊断、监测重症患者病情及指导治疗等方面均有重要作用, 临床上可结合这些相关指标对脓毒血症患者病情预后进行评估, 并早期干预治疗, 防止病情恶化。

参考文献

- [1] 顾群, 沈鸣华, 钱铭净, 等. 老年急性脑卒中患者肺部感染危险因素分析与预防[J]. 中华医院感染学杂志, 2015, 24(10): 2265-2266.
- [2] 闫建汶. PCT、超敏 C 反应蛋白、乳酸在脓毒血症预后判断中的应用价值[J]. 中外医学研究, 2016, 14(14): 51-53.
- [3] 但刚, 胡莉娜, 江忠勇, 等. 脓毒症患者血小板功能相关指标检查及临床意义[J]. 检验医学与临床, 2015, 12(9): 1191-1192.
- [4] GUCLU E, DURMAZ Y, KARABAY O. Effect of severe sepsis on platelet count and their indices[J]. Afr Health Sci, 2013, 13(2): 333-338.

- [5] 张俊. 血清降钙素原对全身细菌性感染的早期诊断价值研究[J]. 中国基层医药, 2017, 24(4): 593-595.
- [6] 唐雯娟. 血降钙素原、D-二聚体检测对脓毒血症患者预后判断价值分析[J]. 现代养生, 2017, 33(2): 69.
- [7] 王春岩, 宫奇莲, 王丽红. 小儿脓毒症血浆 D-二聚体、凝血四项、血小板变化及临床价值[J]. 中国实用医刊, 2017, 44(2): 108-109.
- [8] 白奎, 王玉珍, 许宏侠, 等. 血小板参数对脓毒症病情评估及预后预测的临床意义[J]. 中国现代医生, 2016, 54(11): 60-62.
- [9] GÜÇYETMEZ B, ATALAN H K, BERKTAS M, et al. C-reactive protein and hemogram parameters for the non-sepsis SIRS and sepsis: what do they mean? [J]. Critical Care, 2015, 19(S1): 51-52.
- [10] HISAMUDDIN E, HISAM A, WAHID S, et al. Validity of C-reactive protein (CRP) for diagnosis of neonatal sepsis[J]. Pak J Med Sci, 2015, 31(3): 527-531.
- [11] 罗玲玲, 林应荣, 潘丹峰, 等. 重症脓毒血症患儿血乳酸水平的变化及其与临床预后的关系[J]. 中国基层医药, 2017, 24(1): 64-67.
- [12] BURKHART C S, DELLKUSTER S, SIEGEMUND M, et al. Effect of n-3 fatty acids on markers of brain injury and incidence of sepsis-associated delirium in septic patients[J]. Acta Anaesthesiol Scand, 2014, 58(6): 689-700.

(收稿日期: 2018-01-19 修回日期: 2018-04-04)

(上接第 2753 页)

- [1] 华支睾吸虫病研究[J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志, 2011, 29(3): 211-214.
- [2] 沈明学, 金小林, 李健, 等. 江苏省北部地区华支睾吸虫病流行现状调查[J]. 中国血吸虫病防治杂志, 2010, 22(5): 468-471.
- [3] 郝玉花, 李玉香, 孙青松, 等. 华支睾吸虫感染致胆管癌机制的研究进展[J]. 中华传染病杂志, 2014, 32(11): 702-704.
- [4] 杨六成, 黄宝裕, 薛桂芳, 等. 外科治疗合并华支睾吸虫感染的胆道疾病 125 例[J]. 消化外科, 2003, 2(2): 138-140.
- [5] 黄嘉殷, 方小衡. 华支睾吸虫感染与肝胆疾病的关系[J]. 热带医学杂志, 2010, 10(2): 226-228.
- [6] 邓卓晖, 方悦怡. 广东省华支睾吸虫病流行态势与防控策略[J]. 中国血吸虫病防治杂志, 2016, 28(3): 229-233.
- [7] 乔铁, 张宝善, 陈训如. CHiAO 胆囊镜取石(息肉)保胆手术探索与实践[M]. 北京: 军事医学科学出版社, 2012: 202-204.
- [8] 罗小兵, 乔铁, 马瑞红, 等. 广东珠三角地区胆囊结石患者的华支睾吸虫感染情况及其胆汁成分分析[J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志, 2013, 31(5): 376-380.

- [9] 陈祖泽, 方悦怡, 张启明, 等. 华支睾吸虫感染与急性胆囊炎的关系——流行区调查与临床资料分析[J]. 中国病原生物学杂志, 1997, 10(1): 31-33.
- [10] 乔铁, 马瑞红, 罗小兵, 等. 华支睾吸虫卵参与胆囊结石的形成[J]. 中华肝胆外科杂志, 2012, 18(9): 671-675.
- [11] 王彩琴, 余新炳, 李学荣. 华支睾吸虫感染与胆管癌发生发展关系的研究进展[J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志, 2015, 33(2): 142-146.
- [12] 洪南康, 孟承伟. 胆结石病人胆汁成分与结石形成的关系[J]. 中华外科杂志, 1983, 21(6): 321-325.
- [13] 周义生, 李贵龙, 李玉珍, 等. 旋磁场对胆结石病人胆汁中胆红素、钙、胆固醇和 pH 的影响[J]. 消化外科, 2002, 1(4): 256-258.
- [14] 何彦安, 雷正明, 叶明新, 等. 胆囊黏膜 G 蛋白偶联胆酸受体 1 表达与胆囊结石致石胆汁关系的研究[J]. 中华肝胆外科杂志, 2012, 18(4): 256-260.
- [15] 马瑞红, 乔铁, 罗振亮, 等. 华支睾吸虫病流行区胆石症患者胆囊结石类型及华支睾吸虫感染情况[J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志, 2015, 33(3): 167-171.

(收稿日期: 2018-01-27 修回日期: 2018-04-12)