·综述·

# 胆囊切除术后腹泻的研究进展

杜同跃,陈闯,郑以山*
(南京中医药大学附属南京医院·南京市第二医院重症医学科,南京 210003)

【摘 要】 胆囊切除术后腹泻(PCD)是胆囊切除术后综合征(PCS)的常见症状之一,不仅发病率高,且严重影响患者的工作和生活。因此,PCD的治疗已逐渐成为研究热点。然而,目前PCD的发病机制及其治疗方法尚不明确。本文就PCD的相关流行病学、病理生理、发病机制及治疗策略等方面进行综述。

【关键词】 胆囊切除术后综合征;胆囊切除术后腹泻;胆汁酸腹泻
【中图分类号】 R574.4 【文献标志码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2022.06.102

# Research progress in diarrhea after cholecystectomy

DU Tong-Yue, CHEN Chuang, ZHENG Yi-Shan*
(Department of Intensive Medicine, Nanjing Hospital Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine · Second Hospital of Nanjing, Nanjing 210003, China)

【Abstract】 Post-cholecystectomy diarrhea (PCD), one of the common complications of post-cholecystectomy syndrome (PCS), not only has a high incidence but also seriously affects the daily life and work of patients. Therefore, treatment of PCD has gradually become a research hotspot. However, the pathogenesis and treatment of PCD remains unclear. This article reviews the epidemiology, pathophysiology, pathogenesis and treatment strategies of patients with PCD.

【Key words】 post-cholecystectomy syndrome; post-cholecystectomy diarrhea; bile acid diarrhea
*This work was supported by General Program of Jiangsu Provincial Science and Technology Agency* (BE2016613).
*Corresponding author: ZHENG Yi-Shan, E-mail: doctor0219@163.com*

胆囊切除术后综合征(post-cholecystectomy syndrome,PCS)是指胆囊切除后出现的症候群,发生率约5%~40%[1,2]。其中,胆囊切除术后腹泻(post-cholecystectomy diarrhea,PCD)是其重要表现形式,临床特点为排便急迫,排便频率增加,多发生在白天。目前,研究认为PCD与胆汁直接排入十二指肠有关[3]。胆囊切除不仅使胆囊的生理解剖发生改变,同时也影响胆汁代谢的病理生理过程。本文就PCD的相关流行病学、病理生理、发病机制及治疗策略等方面进行综述。

## 1 PCD的流行病学

PCD是PCS的一种常见并发症[1]。Kim等[4]对138例行胆囊切除术患者的随访研究发现,患者术后出现腹泻的比例高达57.2%。近期一项关于不明原因慢性腹泻的研究显示,高达44.4%的患者为胆汁酸腹泻,其中胆囊切除术后患者占比29%[5]。2020年加拿大慢性腹泻指南强调,胆囊切除是慢性腹泻的危险因素之一[6]。此外,Ribas Blasco等[7]研究发现,≥50%的患者胆囊切除术后出现排便习惯异常,其中23%的患者半年后症状仍未缓解。上述研究提示,PCD有高发和慢性发病的趋势。

## 2 胆囊切除术后的病理生理改变

胆囊切除不仅会改变胆囊系统解剖结构,也会使胆汁酸代谢的病理生理过程发生异常。胆汁酸是胆汁的重要成份,不仅参与机体的营养代谢,还对肠道的免疫起着重要调节作用。胆汁酸代谢异常主要表现为胆汁酸的排泄规律改变,肠肝循环频率增加,合成增多及重吸收减少,成分改变与肠道菌群失调等。

### 2.1 胆汁酸的排泄规律改变

胆汁酸排泄有自身的规律,生理条件下进食0.5 h后十二指肠内的胆汁酸浓度急剧升高,1~2 h

收稿日期:2021-06-02;接受日期:2021-08-08
基金项目:江苏省科技厅社会发展面上项目(BE2016613)
通信作者:郑以山,E-mail:doctor0219@163.com

内血清胆汁酸浓度比空腹时高 2 倍。胆囊切除后疏水性胆汁酸连续不断的分泌,并直接进入小肠[8]。这种机制的改变会诱发运动性复合体增加,引起肠道菌群发生变化,最终导致腹泻[2]。此外,胆囊切除后成纤维细胞生长因子 19(fibroblast growth factor 19, FGF 19)分泌显著降低,引起胆汁酸分泌昼夜节律发生改变,从而加重腹泻[9]。

### 2.2 胆汁酸的肠肝循环频率增加

肠肝循环是胆汁酸维持自身功能的重要方式。生理情况下初级胆汁酸由胆囊进入回肠末端和结肠上段后,在肠道菌群作用下生成次级胆汁酸。约 95%的次级胆汁酸在末端回肠被主动重吸收[10],最终通过门静脉系统到肝细胞中重新合成,完成肠肝循环[11]。每次进食后引发 2~4 次肠肝循环,每天约 6~15 次[12]。Zhang 等[13]研究表明,与胆囊切除前相比,术后患者肠肝循环率显著增加($P$<0.05)。

### 2.3 胆汁酸的合成增多、重吸收减少

肝脏每天约产生 1000 ml 胆汁,正常情况下胆汁酸合成受到各种神经体液的精细调控。FGF19 是一种肠源性激素,其与肝细胞表面的 FGF 受体 4 结合,通过抑制胆固醇 7a 羟化酶合成,最终减少肝脏胆汁酸的生成量[14]。早期认为,胆囊切除后预计肠肝循环加速,负反馈增加,胆汁酸合成相应减少。但研究后发现,胆囊切除后血浆中胆汁酸含量反而上调了 2 倍[10]。可能原因为,一方面胆囊中的 FGF19 的含量分别是远端回肠和血清中的 250 和 23 倍[9],胆囊切除后 FGF19 合成减少,引起胆汁酸负反馈减弱,从而诱发胆汁酸合成增多;另一方面胆汁酸腹泻患者回肠中 FGF19 负反馈受损[16],也会引起胆汁酸合成增加。生理状态下鹅脱氧胆酸(chenodeoxycholic acid, CDCA)激活法尼醇 X 受体(farnesoid X receptor, FXR),诱导胆囊上皮细胞和胆囊 D1 细胞中 FGF19 的转录,并呈剂量依赖性[9]。有研究发现,激活的 FXR 受体,也可通过小异二聚体伴侣抑制钠牛磺胆酸共转运多肽、有机阴离子转运多肽及顶端钠依赖性胆汁酸转运蛋白在回肠中的表达,减少胆汁酸的重吸收[15]。

### 2.4 胆汁酸含量增多、成份改变与肠道菌群失调

胆囊切除术后胆汁酸含量增加及成份改变与肠道菌群的交互作用加重肠道菌群失调。有研究显示,当胆汁酸含量增高时,可直接与细菌细胞膜上的磷脂结合并破坏膜内蛋白质结构,导致细菌内部的各种酶及其他内容物流出,杀灭肠道菌群,引发肠道菌群失调[17],此外,不同类型胆汁酸的比例发生变化,也会引起肠道菌群的改变[18],尤其当胆酸转化为脱氧胆酸(deoxycholic acid, DCA)后,其杀菌能力增加 10 倍以上[17]。此外,随着胆汁酸含量增加及肠肝循环增快,细菌对胆汁酸的去结合和去羟基化作用加剧,从而增加次级胆汁酸含量,特别是 DCA 的比例,进一步影响肠内菌群的构成[19]。

## 3 PCD 的发病机制

PCD 的发病机制复杂。目前越来越多的研究认为,疏水性胆汁酸促使肠道的分泌功能增强、运动增快,肠黏膜屏障受损和肠道菌群的改变可能在 PCD 中发挥着重要作用。

### 3.1 疏水性胆汁酸致肠道的分泌及运动失调

疏水性胆汁酸包括胆酸、CDCA、DCA 和石胆酸。有研究发现,口服 750~1 000 mg/d CDCA 可引起腹泻,且与对照组相比,健康志愿者口服 500~1 000 mg/d 鹅脱氧胆酸钠缓释胶囊,可使结肠加速转运,大便次数增加、稠度降低[20]。深入研究发现,CDCA 不仅可通过刺激结肠中环磷酸腺苷信号通路使囊性纤维跨膜电导调节剂磷酸化,引起氯化物分泌增多,还可激活 G 蛋白偶联胆汁酸受体 5(G protein coupled bile acid receptor 5, TGR5),使结肠运动加快[21]。

### 3.2 胆汁酸致肠黏膜屏障受损

有研究指出,不同浓度和类型的胆汁酸对肠黏膜的影响不同[22]。因此,胆汁酸的细微定量或定性变动可能会大大影响黏膜的生理功能[23]。胆囊切除后胆汁酸浓度和不同类型的胆汁酸比例发生改变,通过诱导紧密连接蛋白 ZO-2、JAM-A、AClaudin-3 和 Claudin-4 表达量的下降进而引起细胞内第二信使 NF-kB 的持续激活,下调肠黏膜上皮干细胞的功能,最终使肠黏膜的自我修复能力减弱。此外,胆汁酸还可通过诱导活性氧的生成和损伤肠黏膜上皮细胞内的 DNA,从而激活细胞内在的凋亡通路,促使肠黏膜细胞凋亡的发生,造成肠黏膜屏障的破坏[24],最终引起菌群及其毒素移位,加重腹泻。

### 3.3 胆汁酸致肠道菌群失调

胆汁酸的量和成份的改变可通过引起肠道菌群失调进而在 PCD 中发挥作用。Li 等[25]的研究显示,PCD 患者的微生物多样性和丰富发生变化,主要表现为厚壁菌门及拟杆菌门的比例减少,双歧杆菌和乳球菌的丰富度下降,普氏菌和萨特氏菌比例显著增加。另有研究发现,PCD 组患者的粪便中牛磺胆酸、牛磺 β-鼠胆酸、牛磺熊去氧胆酸和脱氧胆酸含量高于非 PCD 组和健康组。进一步分析发现,异常的胆汁酸代谢物与肠道菌群变化有关。此外,改变的肠道菌群与 PCD 的临床指征也有明显相关性[26]。一项对胆汁酸相关腹泻患者的研究发现,约

24.5%的患者出现肠道菌群的改变。同时,梭状芽胞杆菌的增加与粪便胆汁酸水平和血清7α-羟基-4-胆甾烯3-酮呈正相关($r=0.2$, $P<0.05$),与血清FGF19浓度呈负相关($r=0.2$, $P<0.05$)[15]。Jia等[27]研究发现,梭状芽胞杆菌对初级胆汁酸向次级胆汁酸转化起关键作用。因此,推测梭状芽胞杆菌可能与PCD有关。以上研究提示,胆汁酸代谢异常与肠道菌群失调的相互作用对于PCD的发生发展起着重要作用。

## 4 PCD的治疗方法

### 4.1 低脂高纤维素饮食

低脂高纤维素类食物的摄入能够改善腹胀及排便性状[28]。从营养学的角度,建议胆囊切除患者采取低脂高纤维素饮食。但近期研究显示,低脂饮食不能改善PCD患者的症状[7]。此外一项回顾性分析发现,纤维素饮食可引起腹胀和胀气[29]。考虑上述临床研究存在异质性等因素,未来仍需大量前瞻性随机对照研究,进一步证实低脂高纤维素饮食在PCD患者中的治疗作用。

### 4.2 胆汁酸螯合剂

胆汁酸螯合剂为碱性阴离子交换树脂,可通过阻滞胆汁酸的重吸收、促进胆汁酸排泄,降低胆汁酸。目前胆汁酸螯合剂主要包括考来烯胺、考来维仑和降胆宁,其中考来烯胺是治疗胆汁酸腹泻最常用的药物[30]。最新指南也推荐考来烯胺作为胆汁酸腹泻初始治疗的首选药物[6]。但有研究表明,在考来烯胺治疗有效的患者中,82%会在7.7年后复发[31]。此外,考来烯胺也易引起腹胀及恶心等症状[32]。考来维仑和降胆宁作为二线胆汁酸螯合剂,可通过减缓患者的升结肠排空来改善结肠运输和排便速率,但副作用为恶心、腹胀及非特异性便秘[33]。

### 4.3 奥贝胆酸

奥贝胆酸(obeticholic acid, OCA)是一种FXR激动剂,合成的OCA能够与CDCA竞争性地与FXR结合,从而减弱结肠上皮细胞上钙和环磷酸腺苷依赖性氯的分泌,刺激FGF19产生,减少肝脏胆汁酸的合成,降低患者排便频率,改善粪便的性状[34]。

### 4.4 Crofelemer

Crofelemer于2012年12月获得美国FDA批准,用于缓解艾滋病患者非感染性腹泻。Crofelemer通过抑制环磷腺苷酸刺激的囊性纤维化跨膜电导调节因子和钙激活氯通道,降低钠和氯离子的分泌,最终缓解腹泻。此外,Crofelemer也常用于多种分泌型腹泻疾病。但其对PCD的作用,目前尚未开展临床试验进行证实[35]。

### 4.5 益生菌

近期有研究发现,口服益生菌可恢复PCD患者的肠道菌群,从而减轻腹泻[8]。然而,Chey等[29]的回顾性荟萃分析发现,益生菌能够改善肠易激综合征患者的腹痛和腹胀症状。但是,进一步对益生菌的种类进行亚组分析后显示,益生菌的疗效较差。研究者推测可能与益生菌成份的差异有关,需要高质量的研究进一步证实其疗效。益生菌在PCD中治疗的作用仍处于初步探索阶段,有望深入研究证实其疗效。

### 4.6 粪菌移植

粪菌移植是将健康供体菌群转移到菌群异常的患者肠道中,从而帮助其恢复正常的肠道菌群平衡,治愈疾病[36]。早期研究发现,粪便中的微小核糖核酸能够特异性地调控细菌基因表达,从而调节肠道菌群[37]。近期,Fujimoto等[38]研究发现,粪菌移植能够对肠道菌群进行重建,恢复肠道菌群功能,修复肠黏膜。此外,粪菌移植在治疗肠易激综合征相关腹泻方面已取得显著疗效[39]。然而,临床对于其是否可用于治疗PCD仍存在争议,还需进一步的研究。

## 5 展 望

目前,PCD的病理生理机制尚不明确,治疗方案虽多,但治疗效果一般,且治疗费用昂贵。因此,故有待开展深入研究制定有效的治疗方案。此外,PCD患者与健康人群的肠道菌群存在明显差异,有望通过改善肠道菌群实现PCD治疗的革命性突破。

**【参考文献】**


[1] Tarnasky PR. Post-cholecystectomy syndrome and sphincter of Oddi dysfunction: past, present and future[J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2016, 10(12): 1359-1372. DOI: 10.1080/17474124.2016.1251308.

[2] Sagar NM, Cree IA, Covington JA, *et al*. The interplay of the gut microbiome, bile acids, and volatile organic compounds[J]. Gastroenterol Res Pract, 2015: 398585. DOI: 10.1155/2015/398585.

[3] Farrugia A, Attard JA, Khan S, *et al*. Postcholecystectomy diarrhoea rate and predictive factors: a systematic review of the literature[J]. BMJ Open, 2022, 12(2): e046172. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-046172.

[4] Kim H, Han IW, Heo JS, *et al*. Postcholecystectomy syndrome: symptom clusters after laparoscopic cholecystectomy[J]. Ann Surg Treat Res, 2018, 95(3): 135-140. DOI: 10.4174/astr.2018.95.3.135.

[5] Vijayvargiya P, Gonzalez Izundegui D, Calderon G, *et al*. Fecal bile acid testing in assessing patients with chronic unexplained diarrhea: implications for healthcare utilization[J]. Am J Gastroenterol, 2020, 115(7): 1094-1102. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000637.

[6] Sadowski DC, Camilleri M, Chey WD, *et al*. Canadian associa-

tion of gastroenterology clinical practice guideline on the management of bile acid diarrhea[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2020, 18(1): 24-41, e1. DOI: 10.1016/j.cgh.2019.08.062.

[7] Ribas Blasco Y, Pérez Muñante M, Gómez-Fernández L, *et al*. Low-fat diet after cholecystectomy: should it be systematically recommended?[J]. Cir Esp(Engl Ed), 2020, 98(1): 36-42. DOI: 10.1016/j.ciresp.2019.05.009.

[8] Altomare DF, Rotelli MT, Palasciano N. Diet after cholecystectomy[J]. Curr Med Chem, 2019, 26(19): 3662-3665. DOI: 10.2174/0929867324666170518100053.

[9] Barrera F, Azócar L, Molina H, *et al*. Effect of cholecystectomy on bile acid synthesis and circulating levels of fibroblast growth factor 19[J]. Ann Hepatol, 2015, 14(5): 710-721.

[10] Slijepcevic D, van de Graaf SF. Bile acid uptake transporters as targets for therapy[J]. Dig Dis, 2017, 35(3): 251-258. DOI: 10.1159/000450983.

[11] Chiang JY. Bile acids: regulation of synthesis[J]. J Lipid Res, 2009, 50(10): 1955-1966. DOI: 10.1194/jlr.R900010-JLR200.

[12] Lo Sasso G, Petruzzelli M, Moschetta A. A translational view on the biliary lipid secretory network[J]. Biochim Biophys Acta, 2008, 1781(3): 79-96. DOI: 10.1016/j.bbalip.2007.12.002.

[13] Zhang F, Duan Y, Xi L, *et al*. The influences of cholecystectomy on the circadian rhythms of bile acids as well as the enterohepatic transporters and enzymes systems in mice[J]. Chronobiol Int, 2018, 35(5): 673-690. DOI: 10.1080/07420528.2018.1426596.

[14] Camilleri M. Physiological underpinnings of irritable bowel syndrome: neurohormonal mechanisms[J]. J Physiol, 2014, 592(14): 2967-2980. DOI: 10.1113/jphysiol.2014.270892.

[15] Debray D, Rainteau D, Barbu V, *et al*. Defects in gallbladder emptying and bile acid homeostasis in mice with cystic fibrosis transmembrane conductance regulator deficiencies[J]. Gastroenterology, 2012, 142(7): 1581-1591, e6. DOI: 10.1053/j.gastro.2012.02.033.

[16] Zhao L, Yang W, Chen Y, *et al*. A Clostridia-rich microbiota enhances bile acid excretion in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome[J]. J Clin Invest, 2020, 130(1): 438-450. DOI: 10.1172/JCI130976.

[17] Nie YF, Hu J, Yan XH. Cross-talk between bile acids and intestinal microbiota in host metabolism and health[J]. J Zhejiang Univ Sci B, 2015, 16(6): 436-446. DOI: 10.1631/jzus.B1400327.

[18] Zheng X, Huang F, Zhao A, *et al*. Bile acid is a significant host factor shaping the gut microbiome of diet-induced obese mice[J]. BMC Biol, 2017, 15(1): 120. DOI: 10.1186/s12915-017-0462-7.

[19] Housset C, Chrétien Y, Debray D, *et al*. Functions of the gallbladder[J]. Compr Physiol, 2016, 6(3): 1549-1577. DOI: 10.1002/cphy.c150050.

[20] Rao AS, Wong BS, Camilleri M, *et al*. Chenodeoxycholate in females with irritable bowel syndrome-constipation: a pharmacodynamic and pharmacogenetic analysis[J]. Gastroenterology, 2010, 139(5): 1549-1558, e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2010.07.052.

[21] Camilleri M, Vijayvargiya P. The role of bile acids in chronic diarrhea[J]. Am J Gastroenterol, 2020, 115(10): 1596-1603. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000696.

[22] Jansen PL, Ghallab A, Vartak N, *et al*. The ascending pathophysiology of cholestatic liver disease[J]. Hepatology, 2017, 65(2): 722-738. DOI: 10.1002/hep.28965.

[23] Long SL, Gahan CGM, Joyce SA. Interactions between gut bacteria and bile in health and disease[J]. Mol Aspects Med, 2017, 56: 54-65. DOI: 10.1016/j.mam.2017.06.002.

[24] Hegyi P, Maléth J, Walters JR, *et al*. Guts and gall: bile acids in regulation of intestinal epithelial function in health and disease[J]. Physiol Rev, 2018, 98(4): 1983-2023. DOI: 10.1152/physrev.00054.2017.

[25] Li YD, Liu BN, Zhao SH, *et al*. Changes in gut microbiota composition and diversity associated with post-cholecystectomy diarrhea[J]. World J Gastroenterol, 2021, 27(5): 391-403. DOI: 10.3748/wjg.v27.i5.391.

[26] Xu Y, Jing H, Wang J, *et al*. Disordered gut microbiota correlates with altered fecal bile acid metabolism and post-cholecystectomy diarrhea[J]. Front Microbiol, 2022, 13: 800604. DOI: 10.3389/fmicb.2022.800604.

[27] Jia B. Commentary: gut microbiome-mediated bile acid metabolism regulates liver cancer *via* NKT cells[J]. Front Immunol, 2019, 10: 282. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00282.

[28] Jackson A, Lalji A, Kabir M, *et al*. The efficacy of a low-fat diet to manage the symptoms of bile acid malabsorption-outcomes in patients previously treated for cancer[J]. Clin Med (Lond), 2017, 17(5): 412-418. DOI: 10.7861/clinmedicine.17-5-412.

[29] Chey WD, Kurlander J, Eswaran S. Irritable bowel syndrome: a clinical review[J]. JAMA, 2015, 313(9): 949-958. DOI: 10.1001/jama.2015.0954.

[30] Bannaga A, Kelman L, O'Connor M, *et al*. How bad is bile acid diarrhoea: an online survey of patient-reported symptoms and outcomes[J]. BMJ Open Gastroenterol, 2017, 4(1): e000116. DOI: 10.1136/bmjgast-2016-000116.

[31] Ruiz-Campos L, Gisbert JP, Ysamat M, *et al*. Systematic review with meta-analysis: the prevalence of bile acid malabsorption and response to colestyramine in patients with chronic watery diarrhoea and previous cholecystectomy[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2019, 49(3): 242-250. DOI: 10.1111/apt.15099.

[32] Bajor A, Törnblom H, Rudling M, *et al*. Increased colonic bile acid exposure: a relevant factor for symptoms and treatment in IBS[J]. Gut, 2015, 64(1): 84-92. DOI: 10.1136/gutjnl-2013-305965.

[33] Mroz MS, Keating N, Ward JB, *et al*. Farnesoid X receptor agonists attenuate colonic epithelial secretory function and prevent experimental diarrhoea *in vivo*[J]. Gut, 2014, 63(5): 808-817. DOI: 10.1136/gutjnl-2013-305088.

[34] Walters JR, Johnston IM, Nolan JD, *et al*. The response of patients with bile acid diarrhoea to the farnesoid X receptor agonist obeticholic acid[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2015, 41(1): 54-64. DOI: 10.1111/apt.12999.

[35] Castro JG, Chin-Beckford N. Crofelemer for the symptomatic relief of non-infectious diarrhea in adult patients with HIV/AIDS on antiretroviral therapy[J]. Expert Rev Clin Pharmacol, 2015, 8(6): 683-690. DOI: 10.1586/17512433.2015.1082424.

[36] Vindigni SM, Surawicz CM. Fecal microbiota transplantation[J]. Gastroenterol Clin North Am, 2017, 46(1): 171-185. DOI: 10.1016/j.gtc.2016.09.012.

[37] Liu S, da Cunha AP, Rezende RM, *et al*. The host shapes the gut microbiota *via* fecal microRNA[J]. Cell Host Microbe, 2016, 19(1): 32-43. DOI: 10.1016/j.chom.2015.12.005.

[38] Fujimoto K, Kimura Y, Allegretti JR, *et al*. Functional restoration of bacteriomes and viromes by fecal microbiota transplantation[J]. Gastroenterology, 2021, 160(6): 2089-2102, e12. DOI: 10.1053/j.gastro.2021.02.013.

[39] El-Salhy M, Hausken T, Hatlebakk JG. Increasing the dose and/or repeating faecal microbiota transplantation (FMT) increases the response in patients with irritable bowel syndrome (IBS)[J]. Nutrients, 2019, 11(6): 1415. DOI: 10.3390/nu11061415.

(编辑：和雨璇)