

胆囊切除后需警惕大肠癌

范明成

四川省通江县人民医院 636700

[中图分类号] R657.4 [文献标识码] A [文章编号] 2095-7165 (2020) 06-112-01

目前治疗胆囊结石和胆囊息肉病症的主要治疗方法便是胆囊切除术。近些年来,很多学者发现一种奇怪的现象并产生了疑惑,那边是结肠癌的病例中出现了极大一部分胆囊切除患者。欧洲学者通过临床研究发现当胆囊切除术患者发生结肠癌的概率要高于未切除者,并且相关临床研究显示胆囊切除 10 年以上患者相较于未切除胆囊患者的大肠癌发病率更高,那么这一现象仅仅只是偶然吗?还是两者间存在着某种必然的联系?

一、胆囊切除术和大肠癌之间的关系

胆结石、胆囊炎性疾病及肿瘤均需要进行胆囊切除,大肠癌具有较高的发病率,在大肠癌患者的既往手术史中,胆囊切除术患者的发病率明显高于其他患者。通过研究结果可知,胆囊切除是大肠癌的独立风险因子,病变范围同切除后时间呈正相关关系,时间越久,病变范围也就越大。随着人们生活方式的不断变化,现如今我国大肠癌的发病率正呈逐年增长的趋势。根据大量的对照研究显示,人种、年龄、切除胆囊后的时间可能为影响较大的因素。

二、胆囊切除术导致大肠癌出现的可能机制

胆囊切除术导致大肠癌发病率提高的现象由多种因素引起,主要原因为胆囊切除术导致肠道中的胆汁酸出现代谢紊乱,进而诱发癌症信号通路,致使大肠癌出现。相关病例显示由于胆囊结石而接受胆囊切除术的患者在手术环节中小块结石掉入到肠腔中导致炎症出现,进而导致大肠癌一系列炎症通路,最终引起大肠癌。这一猜测也得到了临床的广泛认可。胆结石同全身诸多部位肿瘤的出现关系密切。除了胆囊切除的原因,胆结石病也是导致大肠癌出现的一大重要因素,无论性别年龄、人种、地区、大肠癌家族史、体质量等均会导致大肠癌患病率的提高。所以,同胆囊切除术相比,胆结石病是导致大肠癌的最主要因素,会导致结肠癌特别是左半结肠癌的患病率增加。不过胆结石疾病同大肠癌的关系以及胆囊切除术与大肠癌关系的矛盾结论表明,胆囊切除术导致大肠癌患病率的提高主要是由于胆汁酸的代谢和失调。

三、胆囊切除导致胆汁酸代谢紊乱进而致使大肠癌出现

通常情况下,在肝脏诸多酶的作用下,胆固醇会产生初级胆汁酸,主要为胆酸(BA)和鹅脱氧胆酸(CDCA),在胆囊中贮存;进食过程中分泌到肠道,参与脂类消化吸收作用,一些通过空肠、回肠以及结肠上段细菌的作用分别形成次级胆汁酸脱氧胆酸(DCA)和熊脱氧胆酸(UDCA),并且后者能够继续还原为石胆酸(LCA)。在全部分类的胆汁酸中,其中脱氧胆酸具有羟基和羧基的亲水性,其余均为具有甲基和羟核的疏水性胆汁酸。在回肠的末端位置绝大部分胆汁酸通过门静脉进入肝脏,在肝细胞的加工下形成胆汁酸,实现胆汁酸的肠肝循环。临床研究显示,导致胆汁酸代谢紊乱的主要因素包括年龄、转运时间、肝功能、药物干预及胆囊手术。胆囊切除术便是一项重要的因素。将胆囊切除后 oddi 括约肌功能衰退,致使大量胆汁流入到十二指肠,肝肠循环持续进行,胆酸反流及肠道中的胆酸量明显增加,继而导致胆囊切除术和综合征发生率提高。

肠腔内的高浓度的疏水性胆汁酸胆酸、鹅脱氧胆酸、次级胆汁酸脱氧胆酸等均能够导致大肠癌不断发展,并且具有一定亲水性胆汁酸的熊脱氧胆酸则能够有效抑制大肠癌的发展。如果熊脱氧胆酸在胆汁酸池中具有主导作用,一些具有风险性的胆汁酸肠道重吸收率也会

不断降低、大肠癌患者粪便中具有较高的次级胆汁酸脱氧胆酸含量以及石胆酸含量,而总胆汁酸含量变化较少。这也表明胆汁酸代谢功能紊乱对大肠癌形成的影响同总胆汁酸浓度并不相关,而是同疏水性胆汁酸与亲水性胆汁酸在胆汁酸池中的比例息息相关。临床研究将熊脱氧胆酸干预应用于老鼠模型中,并不能降低次级胆汁酸脱氧胆酸的绝对值,但是有效降低了次级胆汁酸脱氧胆酸/熊脱氧胆酸的比值,提高了粪便中胆汁酸亲水性,进而抑制大肠癌的继续发展。完成胆囊切除,诸多初级结合胆汁酸不具有停留和贮存位置,没有充足的时间被肠道厌氧菌分解为次级胆汁酸脱氧胆酸和熊脱氧胆酸,导致后者比例严重降低。除此之外,结肠内胆汁酸浓度的提高对细菌抑制作用增强导致结肠内菌群出现失调,细菌的分解能力下降,进而导致疏水性胆汁酸在酸池中比例的不断升高,为癌变奠定了基础。

疏水性胆汁酸对于肠道的细胞毒副作用组约体现于肠道上皮受损方面。肠道上皮细胞中存在一种胆汁酸载体 FABP6,属于癌相关蛋白的一种,具有一定的特殊性,相较于正常上皮,其在原发性大肠癌中的表达更高。根据 FABP6、次级胆汁酸脱氧胆酸等疏水性胆汁酸在肠上皮细胞内积聚并导致肿瘤细胞和增殖通路的行程。通路主要包括下述几方面:第一,在结肠癌细胞的毒草碱受体作用下导致肿瘤细胞增殖并激活 ERKs 及 PKC 信号通路进而激活 AP-1,导致 DNA 受损。将氧化偶氮甲烷(AOM)作为致癌物的家兔实验中,脱氧胆酸大大提高了加长咬的发生率。第二,次级胆汁酸脱氧胆酸能够激活 MAPK 的 P38 途径进而激活致命细胞增殖信号转导路径,但是熊脱氧胆酸能够有效降低 COX-2 调节因子抑制肿瘤发展。第三,次级胆汁酸脱氧胆酸在 EGFR、ERK、PKC 等多种信号通路上条 MUC2, MUC2 是一种在大肠癌细胞中具有异常高表达的黏蛋白,进而形成致癌作用。第四,通过对偶联 MCT1 或 MCT1 的 H⁺ 中间转运过程的抑制,鹅脱氧胆酸能够对肠道中(14) C-BT 吸收形成抑制。第五,次级胆汁酸脱氧胆酸等疏睡醒胆汁酸同熊脱氧胆酸结合回肠胆汁酸结合蛋白 IBABP 的第一结合位点进而抑制激活 FXR α ,使其表达降低进而导致大肠癌出现。除了 FXR α 之外, NHERF1 等其他核受体的表达也能导致肠道细胞发生癌变。根据上述几点,可知疏水性胆汁酸能够对信号转导通路进行激活进而致使肠上皮损伤以及肿瘤细胞发生增值,胆汁酸比例的严重失调致使大肠癌发病率升高,临床可使用熊脱氧胆酸药物干预进行预防。除了对疏水性胆汁酸毒性作用形成抑制外,熊脱氧胆酸还能够通过激活 RAS 通路和抑制 COX-2 通路达到预防恶性肿瘤的目的。

即使并没有循证医学证据能够说明胆囊切除术同大肠癌发病率的关系,但是建议行胆囊切除术的患者,应该每 2-3 年前往医院进行一次肠镜检查。通过肠镜检查能够帮助患者发现结肠病变,同时也可以通过内镜微创治疗良性病变及肿瘤。

大肠癌在我国具有较高的发病率,对于该疾病早期筛查和预防十分重要。胆囊切除术后患者发生大肠癌的几率较高,同时该类型也是导致大肠癌的危险因素,特别是行胆结石病切除胆囊患者。主要原因同胆汁酸代谢功能紊乱相关。因此,已经患胆结石病患者,应定期加强对大肠癌的监测,进行肠镜检查,有效降低大肠癌发生率。对于切除术后患者,可以使用熊脱氧胆酸干预方法进行预防。除此之外保持规律的饮食习惯和十分重要,注意观察大便性状变化情况,是否存在出血,都十分重要。