

胆固醇结石的发病机制与治疗*

阎良¹ 黄建平^{1Δ}

[摘要] 胆囊结石是整个世界范围内的常见消化道疾病之一,一旦出现并发症,会产生重大的经济和社会负担。胆囊结石中大部分患者为胆固醇结石。该文分析胆固醇结石的西医发病机制以及中医病因病机,同时进一步总结了胆固醇结石的治疗方法,从现代医学和传统医学角度提供胆固醇结石的诊疗思路。

[关键词] 胆固醇结石;致石基因;气滞;治疗

DOI:10.3969/j.issn.1671-038X.2022.09.13

[中图分类号] R657.4 **[文献标志码]** A

Review on the pathogenesis and treatment of cholesterol stones

YAN Liang HUANG Jianping

(Department of General Surgery, Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai, 200021, China)

Corresponding author: HUANG Jianping, E-mail: 13801867985@163.com

Summary Cholecystolithiasis is one of the common gastrointestinal diseases in the world, but once there are complications, it will produce a significant economic and social burden. Most of them were cholesterol stones. The author analyzed the pathogenesis of cholesterol stones in western medicine and the etiology and pathogenesis of cholesterol stones in Traditional Chinese Medicine. At the same time, the treatment methods of cholesterol stones were further summarized. From the different angles of modern medicine and Traditional Chinese Medicine, this paper provides the diagnosis and treatment ideas for the treatment of cholesterol stones.

Key words cholesterol stones; lithogenic gene; Qi stagnation; treatment

胆囊结石是整个世界范围内的常见消化道疾病之一。在美国和欧洲,胆囊结石的致死率为10%~15%。大约75%的成年胆囊结石患者没有明显症状,一旦出现临床症状或并发症,则会产生重大的经济和社会负担^[1-2]。我国在2000年以前开展过2次全国范围的临床流行病学调查,1989年的第1次调查结果显示,胆囊结石患者约占所有普外科住院患者的10.05%,而1994年的第2次调查结果中该比例上升到11.53%^[3]。

不管是西方国家还是国内,根据胆固醇含量的多少来进行分类目前仍作为胆囊结石分类的经典标准而被广为接受^[4]。过去采用化学分析法或红外光谱法分析胆囊结石中的胆固醇含量,其中胆固醇结石的胆固醇含量 $\geq 70\%$,胆色素结石的胆固醇含量 $\leq 30\%$,胆固醇含量介于二者之间者为混合型结石^[5]。近几年,超声、MRI、CT等影像学鉴别手段在胆囊结石的检出及成分鉴别中也逐渐体现出各自的特点,逐渐代替化学分析法或红外光谱法成为新一代首选的胆囊结石成分鉴定工具^[6]。

在西方国家,胆固醇结石的发病率占全部胆囊结石患者的75%~80%,这和种族、膳食结构、发病年龄密切相关^[7]。20世纪90年代以前,包括我国在内的亚洲国家主要以胆色素结石为主。近十几年来随着生活水平的提高,膳食结构西方化、营养状况改善以及人口老龄化等原因,我国胆囊结石的发病特点发生了极大改变,和西方国家一样呈现出以胆固醇结石为主的特点^[8]。另一方面,伴随医学水平的提高和发展,胆道蛔虫病及相关的胆道感染的发病率大幅度降低,这也是胆色素结石所占比例快速下降的重要原因^[9]。

胆固醇结石发病机制的基础和临床研究持续受到了全世界的关注和重视。不仅针对成年胆固醇结石患者,2017年欧洲肝脏协会发布了关于胆道结石预防、诊断和治疗的临床指南,其中包含了一项对超过10万名孕产妇以及新生儿胆固醇结石相关风险的研究^[10]。同样在2017年,世界卫生组织通过logistic回归模型证实,在老年心血管疾病人群中,胆固醇结石与胰岛素抵抗、全身炎症、肥胖以及2型糖尿病存在密切联系^[11]。

1 胆固醇结石的发病机制

目前已知5个主要的因素决定了胆固醇结石的发病机制:遗传背景和致石基因(lithogenic

*基金项目:上海中医药大学预算内项目(No:2020LK050)

¹上海中医药大学附属曙光医院普外科(上海,200021)

^Δ审校者

通信作者:黄建平, E-mail:13801867985@163.com

gene, LITH)、胆汁中固体胆固醇晶体沉淀、胆囊运动功能障碍、肠道菌群紊乱、饮食与生活方式。

1.1 遗传背景和 LITH 基因

在家谱遗传和特定族裔群体中,胆固醇结石的患病率很高^[12-13]。比如,美国和加拿大的某些原住民种族其发病率可以达到 75%~80%^[14]。1995 年 Khanuja 教授给予 9 种近交系小鼠喂养 18 周的致石饲料,发现胆固醇结石具有显性遗传性状,并且为多基因遗传^[15]。该研究将其中 1 个位于 2 号染色体区 D2Mit11 和 D2Mit66 区之间的基因命名为 LITH 基因。这是医学史上第 1 个被命名为与胆固醇结石相关的基因位点,简称 LITH1 基因。

已在小鼠模型中被证实,各种 LITH 基因参与胆固醇和胆汁酸的合成、输送以及代谢^[16-17]。在人类胆固醇结石的遗传易感性方面,全基因组相关性分析(genome-wide association study, GWAS)被全世界的基因专家广泛应用^[18]。ATP 结合盒转运蛋白 G5 和 G8(ABCG5/G8)负责肝脏胆固醇的分泌,其 2 个主要的变种 ABCG5-R50C 和 ABCG8-D19H 与德国、智利、中国和印度等地区的胆固醇结石发病密切相关^[19-20]。与 GG 基因型携带者相比,ABCG8 上的 rs11887534 位点 CG 基因型携带者患胆固醇结石、胆囊癌和胆管癌的风险要高出许多^[21]。同时,胆固醇结石的发病率增加与法尼酯 X 受体(farnesoid X receptor, FXR)基因的 3 个变种(rs35724、rs11110385、rs11110386)有关^[22],也与脂蛋白 E4 等位基因、黏蛋白基因、成纤维细胞生长因子受体 4(fibroblast grow factor receptor 4, FGFR4)的多态性相关^[23]。

2016 年在欧洲一项大规模的 GWAS 研究(收录了 8720 例患者,55 152 例正常人群,均为欧洲族裔)探索了胆固醇结石与相关的单核苷酸多态性,确定了 4 种截然不同的位点(SULT2A1、TM4SF4、GCKR 和 CYP7A1)编码酶,这些酶涉及胆固醇代谢和运输以及胆汁酸或羟基化的亚硫酸盐^[18]。

环境因素和基因与环境相互作用可以通过表观遗传机制影响基因表达,最显而易见的表现是肥胖和脂肪储存^[24]。在细胞水平上,miRNA-122 调节胆固醇平衡^[25]。肥胖患者的血清 miRNA-122 水平要比正常人群高 3.07 倍,提示了胆固醇结石的巨大风险,同样类似的风险还包括胰岛素抵抗^[26]。

1.2 胆汁中固体胆固醇晶体沉淀

胆固醇结石起源于固体胆固醇晶体的沉淀,其形成的主要原因是胆固醇与胆汁酸溶解失平衡。多个研究讨论了调节胆汁成分和胆固醇溶解的因素,包括细菌感染、黏蛋白等都会导致胆固醇紧密结合,从而形成胆固醇结石^[26]。CD36 作为 B 类清

道夫受体被发现能够促进细胞游离脂肪酸摄取,调节肝脏和肠道胆固醇代谢。Xie 等^[27]的实验表明,与野生型小鼠比较,CD36 基因敲除小鼠对饮食诱导的胆固醇结石有更大的耐受性。值得注意的是,这些 CD36 基因敲除小鼠是通过调节胆囊平滑肌对甲基胆碱和氯化钾的敏感性,使胆囊平滑肌的张力改变,胆囊收缩力也得到改善。

胆汁酸从肝脏合成进入胆囊,进食后胆囊收缩排空胆汁进入肠道,排出的胆汁在回肠被重吸收后通过门静脉循环运回肝脏,这一过程称为胆汁酸的肝肠循环。胆固醇结石患者表现出胆固醇的吸收和合成之间的不平衡——高膳食胆固醇导致胆汁胆固醇分泌增加,胆汁酸合成减少,所有这些都导致胆汁过饱和^[28]。小肠吸收膳食胆固醇,重新吸收分泌胆汁胆固醇,两者都具有可变的吸收效率。在动物模型中,高胆固醇饮食和高肠道胆固醇吸收效率是胆固醇结石形成的两种独立危险因素。胆固醇的摄入量会随着尼曼匹克 C1 型类似蛋白(niemann-pick C1-like 1, Npc1 L1)转运体的变异而改变^[29]。Ezetimibe 是一种有效的 Npc1 L1 选择性抑制剂,通过抑制肠道胆固醇的吸收和胆汁胆固醇饱和,减少通过肠淋巴循环到达肝脏的胆固醇量。在这种情况下,即使喂食致石饲料,Ezetimibe 也能够对胆固醇结石的易感小鼠产生预防作用^[30]。相反,胰岛素抵抗正是通过减少肠道胆固醇的吸收增加胆固醇合成,影响胆固醇的稳态平衡,促进结石生成。

1.3 胆囊运动功能障碍

约 1/3 的胆固醇结石患者超声显示,餐后的胆囊体积与禁食状态下的胆囊比较,不能排空或者延迟排空^[31]。这种情况可能早于胆固醇结石出现,并且不受结石是否存在的影响。除非患者长期患有慢性胆囊炎症或者机械性的胆道阻塞,才会体现出必然的联系^[32]。也就是说,上述这些患者并非结石引起的急慢性炎症导致胆囊运动功能障碍,而是胆囊运动功能障碍影响了胆固醇结石的发病率。

胆汁中持续的胆固醇过饱和可以增强胆囊肌层对胆固醇的吸收,减少胆固醇向胆汁的回扩散,抑制动作电位和 Ca^{2+} 电流。在动物试验中,Tharp 等^[33]证明了抑制甘油三酯的积累可以增强胆囊壁收缩力,从而防止结石形成。脂质沉积引起的胆囊平滑肌的收缩和松弛功能障碍有关,而过度的胆固醇吸收可能导致胆囊黏膜的炎症细胞过度增殖^[34]。胆囊运动功能障碍为胆固醇堆积和结石生长提供了充足的时间,并且一部分患者在成功进行体外碎石或者口服溶石治疗以后,更容易复发胆固醇结石^[35]。

内源性胆囊收缩素(cholecystokinin, CCK)通过激活位于胆囊肌细胞上的 CCK-1 受体(CCK-1

receptors, CCK-1R)调节餐后的胆囊排空状态^[36]。Wang等^[37]证实, CCK基因敲除小鼠喂食致石饲料后表现出餐后胆囊排空障碍,并在早期出现胆固醇结晶和结石形成;小鼠还存在空腹胆囊体积增大、肠道传输时间减缓、肠道胆固醇吸收增加、胆汁过饱和等情况。Devazepide是一种CCK-1R拮抗剂,也能产生类似的效果,因为CCK与CCK-1R结合后就无法参与G蛋白活化,产生致石效果^[38]。所以,从胆囊排空体积和胆囊平滑肌张力来看,胆固醇结石患者要比胆色素结石患者存在更严重的功能障碍。目前已经证实, CCK-1R基因中的多态性以及CCK-1R表达改变可能与人类胆固醇结石有关。CCK-1R的高表达在胆固醇结石和2型糖尿病患者中普遍存在,另外一些无糖尿病、无胆固醇结石但伴有胰岛素抵抗或者多囊卵巢综合征的研究参与者中,也呈现出CCK-1R高表达和胆囊运动障碍^[39-40]。大部分这样的情况下胆囊运动功能障碍通过二甲双胍治疗能够得到缓解。

在胆固醇结石的形成过程中,胆囊运动障碍还涉及餐后胆囊排空和再充盈阶段之间胆囊容积的节律性波动。餐后再充盈需要适当的胆囊括约肌松弛,在人体中由血管活性肠肽和人成纤维细胞生长因子19蛋白(human fibroblast growth factor 19 protein, FGF19)介导,在小鼠体内则是FGF15介导^[41]。FGF19作用于胆囊上皮、胆管细胞和回肠,其在胆汁内的浓度约为血清的23倍。增加的FGF19进入门静脉循环,依赖胆汁到达回肠末端并激活FXR。Zhou等^[42]观察FGF19调节胆汁酸的代谢途径,在12周大的Abcb4基因敲除小鼠中发现了类似于人类胆固醇结石疾病的临床特征,包括生物化学、组织学和胆汁成分等。FGF19通过抑制胆固醇7 α -羟化酶(cholesterol 7 α -hydroxylase, CYP7A1)和胆固醇27 α -羟化酶(cholesterol 27 α -hydroxylase, Cyp27a1)在肝内的表达,减少胆汁酸合成途径,降低胆汁酸在肝内和血清中的水平,从而逆转肝损伤、减少胆道纤维化,降低了Abcb4基因敲除小鼠的胆固醇结石发病率。

1.4 肠道菌群紊乱

胆汁酸从肝脏合成经胆道排入肠道,而后进入一个完整的胆汁酸肝肠循环过程,其代谢受到激素水平、细菌移位等许多因素的影响,其中肠道菌群调节是重要的一环。另一方面,胆汁酸又反过来影响肠道菌群的分布和结构,胆汁酸代谢紊乱是胆固醇结石形成的因素之一^[43]。

实验表明,在伴有肠道消化不良的胆固醇结石患者中,肠道菌群紊乱在发病机制中发挥着重要作用。Wu等^[44]研究了29例胆固醇结石患者和38例非胆固醇结石患者的肠道、胆汁和胆固醇结石细菌群落的组成,分析了299 217个细菌16S核糖体

RNA基因序列,发现肠道细菌中的变形杆菌门(proteobacteria)显著增加,包括如大肠杆菌、沙门菌、Hp等,而粪杆菌属(faecalibacterium)、毛螺菌属(lachnospira)、罗斯菌属(roseburia)数量则大幅度减少。

Wang等^[45]发现,喂食致石饲料后形成胆固醇结石的小鼠,其肠道微生物的丰富性降低,且多样性较低。与小鼠动物实验类似,在临床实验中相比选择保守治疗的胆固醇结石患者,接受过胆囊切除手术的患者肠道微生物群的数量及多样性均减少^[46]。这都表明肠道菌群与胆固醇结石的发病有密不可分的联系。

1.5 饮食和生活方式

生活方式和饮食习惯影响胆固醇结石病的发病。Bertola-Compagnucci等^[47]的研究发现,胆固醇结石患者的能量摄入量可能高于正常人群。其中增加风险的因素包括进食高能量食物、高脂肪含量食物、大量甜食和果糖、低纤维摄入、快餐、肉类、低维生素摄入等;降低风险的因素包括进食鱼类、补充维生素、蔬菜、蛋白、水果、纤维素等。因此,调整生活方式和饮食习惯在胆固醇结石的预防中具有潜在作用。欧洲肝脏研究学会小组得出的结论是:健康的生活方式和食物、定期的体力活动以及维持理想的体重可以降低胆固醇结石的发病率,并能有效控制胆固醇结石的症状^[48]。

2 胆固醇结石的中医病因病机

2.1 七情所伤

情志抑郁或者暴怒伤肝,肝气失于条达,阻于胁络,故胁肋胀痛;气属无形,时聚时散,聚散无常,故疼痛走窜不定;情志变化与气之郁结关系密切,故疼痛随情志变化而有所增减;肝经气机不畅,故胸闷不舒,喜太息;肝气横逆,易犯脾胃,故脘腹胀满,食少嗝气,脉弦为肝郁之象。

2.2 饮食不当

饮食不当伤及脾胃,脾失健运,蕴湿生痰,郁久化热,熏蒸肝阳,阻碍气机而病;而饮食肥甘酒醇,或者饥饱不节,肝络失和,气机不畅,胆不疏泄,故有胁痛口苦,伴有脉弦,此为饮食不当之征象。

2.3 肝胆湿热

肝胆湿热,阻碍气机,湿热中阻,气机升降失常,故胸闷纳呆,脘腹胀满,恶心呕吐;肝气翻腾,湿热内蒸,故心烦懊依;湿热交蒸,胆汁不循常道而外溢,可出现目黄、身黄、小便黄赤;舌苔黄腻,脉弦滑数,为肝胆湿热之征。

2.4 瘀血停滞

气郁日久,气滞血瘀,痹阻胁络,气机失畅,故见胁痛如刺,固定不移,入夜尤甚,痛处拒按;瘀结停滞,积久不散,则渐成癥块;面色黧黑,舌质偏暗或见瘀斑,舌下脉络曲张,脉弦涩,均为瘀血内

停之征。

2.5 阴血不足,因虚致痛

气滞日久,肝郁化热,耗伤肝阴,或气滞无力生血,精血亏损,不能濡养肝络,以致胁肋隐痛,绵绵不绝,遇劳加重;肝郁血虚,往往与阴虚相伴,阴虚易生内热,故口干心烦;虚火扰心,故夜寐不安;精血亏虚,不能上荣,故头晕目眩,视物昏花;肝血亏虚,冲任失养,故妇女经少色淡;舌红少苔,脉细数,为阴虚内热之象。

胆固醇结石的病因病机中,实证以气滞、食伤、湿热、血瘀为主,四者中又以气滞当先。饮食不当,脾失健运,蕴湿生痰,阻碍气机。肝胆湿热,湿热中阻,气机升降失常。气郁日久,气滞血瘀,痹阻气机。而虚证中多属阴血不足。其原因亦为久病气滞,日久肝郁化热,耗伤阴血所致。

如上所述,肝气郁结是胆固醇结石的根本病机,肝气郁结,导致气机不畅,肝胆脉络不通,而见“胁痛”“黄疸”“胆胀”等各种各样的临床表现。

3 胆固醇结石的治疗

3.1 胆固醇结石的西医治疗

胆固醇结石的治疗主要分为 3 大类:药物治疗、物理治疗和手术治疗。无论哪种治疗方式,在强调个体化和精准治疗的当下,都没有绝对的适应证。

熊去氧胆酸是药物治疗胆固醇结石中最经典的药物,它有两大大作用:①增加胆汁酸的分泌,增加的胆汁酸能促进胆固醇结石中胆固醇的溶解;②对肝脏的胆固醇合成有抑制作用,从而降低血清及胆汁中胆固醇的浓度。在我国特别是基层医院,从 20 世纪 80 年代开始运用至今已有超过 30 年历史。随着临床医生对胆总管结石的危害了解得越来越清晰,认识到结石缩小或者“溶解”之后,一部分胆固醇结石有可能进入胆囊管形成胆囊管或者胆囊颈部结石嵌顿,加重症状;另一部分则可能进入胆总管成为胆总管结石,进而引起急性化脓性胆管炎、胆源性胰腺炎等其他相关性疾病。这些疾病带来的风险成倍高于胆固醇结石,甚至可危及患者生命。

同样类似的还有以体外震波碎石以及总攻排石治疗为代表的物理治疗方法。担心碎石、排石后的残余结石进入胆总管,是物理治疗最大的顾虑。所以对于胆固醇结石的治疗,熊去氧胆酸和这些物理治疗方法逐渐不再应用,而以腹腔镜胆囊切除术手术治疗为主。

自从 1987 年法国医生 Mouret 完成世界上第一台腹腔镜胆囊切除术以来,由于该手术方式具有疗效确切、手术时间短、创伤小、恢复快等特点,被全世界患者广为接受。目前腹腔镜胆囊切除手术已经成为全世界治疗胆固醇结石的金标准^[48]。随

着快速康复外科在国内的开展以及日间病房数量的大幅度增加,使得许多基层医院的腹腔镜胆囊切除手术得到了长足发展。但无论是传统开腹胆囊切除还是微创腹腔镜胆囊切除,至今仍然存在许多令人顾虑的地方。比如术后胆漏、胆道梗阻、胆道感染、胆管结石以及胆囊切除术后综合征等,都是临床上难以解决的并发症^[49]。特别是正常人体存在的、整个消化系统最高的解剖变异率,也让术中胆道损伤变得无法避免。正是因为这些顾虑,《中国慢性胆囊炎、胆囊结石内科诊疗共识意见(2014 年,上海)》中也明确提到,寻求疗效确切的保守治疗方法已经成为临床医生的迫切需求和不断探索的内容^[50]。

3.2 胆固醇结石的中医治疗

中医药是药物治疗胆固醇结石中重要的一部分,并且是非常有特色、效果出众的一部分。中医自古就对肝胆系统疾病有着许多文字记载,中药对“胁痛”“黄疸”“胆胀”等病有良好的疗效,针刺甚至对足少阳胆经循行部位的疼痛有“一针灵”的效果。《说文解字》作为我国的第一部文字学专著,很早就明确描述了肝脏与胆腑的解剖位置关系,即胆为“连肝之腑”。《五十二病方》虽然并没有肝胆疾病的记载,但却已经有以动物胆入药的描述。《内经》中即有大量对肝、胆的解剖、生理功能与其他脏器关系及相关疾病的记载。《素问·灵兰秘典论》中写道,“肝者,将军之官,谋虑出焉。胆者,中正之官,决断出焉”,这是肝、胆病理、生理功能的一部分概况。《灵枢·胀论》中记载了肝胆疾病的发病部位、疼痛性质、伴随的症状以及体征,“胆胀者,胁下痛胀,口中苦,善太息”。之后张仲景在《伤寒论》专列“少阳病脉证篇”,《金匮要略》专列“黄疸篇”。宋代官方编纂的《圣济总录》提出了 36 种不同黄疸的命名,并阐要说明了各自的病因病机及治疗方法,列举了代表性的方药。上述这些说明中医不但很早就对肝胆系统已有初步的认识,同时历代文献中记载了大量中药、方剂、医案,为后人应用中医药治疗肝胆疾病提供了理论基础。

根据胆固醇结石不同的临床表现,其被列入“胁痛”“黄疸”“胆胀”,甚至“腹痛”范畴,但是治病求于本,现代中医提倡辨病论治与辨证论治相结合,目前大部分临床医师将本病归于“胆石症”。根据《胆石症中西医结合诊疗共识意见(2017 年)》^[51],本证可分为肝郁气滞证,治以疏肝理气,利胆排石,方拟柴胡疏肝散加减;肝胆湿热证,治以清热祛湿,利胆排石,方拟大柴胡汤加减;肝阴不足证,治以滋阴清热,利胆排石,方拟一贯煎加减;瘀血阻滞证,治以疏肝利胆,活血化瘀,方拟膈下逐瘀汤加减;热毒内蕴证,治以清热解毒,泻火通腑,方拟大承气汤合茵陈蒿汤加减。此外针刺疗法在胆

石症的治疗中常有较好疗效,不仅能疏经通络,亦可调和脏腑功能,促进胆石排出。常取阳陵泉、胆囊穴、胆腧、足三支沟等,或可根据患者的辨证分型分别施予补泻手法^[52]。

在围手术期,中医药同样有良好的作用效果。舒新华等^[53]给予胆囊颈部结石嵌顿合并胆道泥沙样结石患者术后清胆汤口服,大大降低了患者围手术期的并发症和远期结石的复发率。张建斌等^[54]运用参苓白术散治疗胆囊切除术后综合征,对于术后慢性腹泻具有理想的改善效果。任明振^[55]对于胆囊切除术后患者给予清胆逐瘀方,患者胃肠功能恢复情况及炎症因子水平均有良好改善。

综上所述,胆固醇结石的发病机制多种多样,与西医的传统治疗方法相比,中医药治疗胆固醇结石存在一定的特色和优势。中西医结合治疗特别是围手术期应用中医药,可能是今后治疗胆固醇结石的标准诊疗思路和有效手段。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Everhart JE, Ruhl CE. Burden of digestive diseases in the United States part III: liver, biliary tract, and pancreas[J]. *Gastroenterology*, 2009, 136(4):1134-1144.
- [2] Shaffer EA. Epidemiology and risk factors for gallstone disease: has the paradigm changed in the 21st century? [J]. *Curr Gastroenterol Rep*, 2005, 7(2): 132-140.
- [3] 中华医学会外科学分会胆道外科学组,中国医师协会外科医师分会胆道外科医师委员会.胆囊良性疾病外科治疗的专家共识(2021版)[J]. *中华外科杂志*, 2022, 60(1):4-9.
- [4] 冯矗,罗浩,万柳华,等.胆囊结石药物治疗现状[J]. *临床军医杂志*, 2022, 50(5):544-546.
- [5] 冯健,崔乃强.中西医结合治疗胆石病的现状与展望[J]. *临床肝胆病杂志*, 2018, 34(4):704-709.
- [6] 米利晓,孙建男,赵恒宇.影像学方法鉴别胆囊结石成分的研究进展[J]. *中国临床医学影像杂志*, 2018, 29(3):215-217.
- [7] Lammert F, Gurusamy K, Ko CW, et al. Gallstones [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2016, 2:16024.
- [8] 张中文,蒋兆彦,韩天权,等.胆石病的流行病学和危险因素[J]. *外科理论与实践*, 2011, 16(4):408-412.
- [9] 韩天权,崔巍,张圣道.胆石形成机制基础与临床研究[J]. *中国实用外科杂志*, 2009, 29(7):599-601.
- [10] Ibiebele I, Schnitzler M, Nippita T, et al. Outcomes of gallstone disease during pregnancy: a population-based data linkage study [J]. *Paediatr Perinat Epidemiol*, 2017, 31(6):522-530.
- [11] National Institute for Health and Care Excellence. Clinical Guidelines: Developmental Follow-up of Children and Young People Born Preterm (NG72). Published; 9 August 2017.
- [12] Di Ciaula A, Wang DQ, Portincasa P. An update on the pathogenesis of cholesterol gallstone disease [J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2018, 34(2):71-80.
- [13] Hsing AW, Bai Y, Andreotti G, et al. Family history of gallstones and the risk of biliary tract cancer and gallstones: a population-based study in Shanghai, China [J]. *Int J Cancer*, 2007, 121(4):832-838.
- [14] Portincasa P, Moschetta A, Palasciano G. Cholesterol gallstone disease [J]. *Lancet*, 2006, 368(9531):230-239.
- [15] Khanuja B, Cheah YC, Hunt M, et al. Lith1, a major gene affecting cholesterol gallstone formation among inbred strains of mice [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1995, 92(17):7729-7733.
- [16] Wang TY, Portincasa P, Liu M, et al. Mouse models of gallstone disease [J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2018, 34(2):59-70.
- [17] Lyons MA, Wittenburg H. Cholesterol gallstone susceptibility loci: a mouse map, candidate gene evaluation, and guide to human LITH genes [J]. *Gastroenterology*, 2006, 131(6):1943-1970.
- [18] Joshi AD, Andersson C, Buch S, et al. Four susceptibility loci for gallstone & disease identified in a meta-analysis of genome-wide association Studies [J]. *Gastroenterology*, 2016, 151(2):351-363.
- [19] Grunhage F, Acalovschi M, Tirziu S, et al. Increased gallstone risk in humans conferred by common variant of hepatic ATP-binding cassette transporter for cholesterol [J]. *Hepatology*, 2007, 46(3):793-801.
- [20] Von Schonfels W, Buch S, Wolk M, et al. Recurrence of gallstones after cholecystectomy is associated with ABCG5/8 genotype [J]. *J Gastroenterol*, 2013, 48(3):391-396.
- [21] Xu HL, Cheng JR, Andreotti G, et al. Cholesterol metabolism gene polymorphisms and the risk of biliary tract cancers and stones: a population-based case-control study in Shanghai, China [J]. *Carcinogenesis*, 2011, 32(1):58-62.
- [22] Hirobe-Jahn S, Harsch S, Renner O, et al. Association of FXR gene variants with cholelithiasis [J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2015, 39(1):68-79.
- [23] Chen Q, Li WJ, Wan YY, et al. Fibroblast growth factor receptor 4 Gly388Arg polymorphism associated with severity of gallstone disease in a Chinese population [J]. *Genet Mol Res*, 2012, 11(1):548-555.
- [24] Di Ciaula A, Portincasa P. Fat, epigenome and pancreatic diseases. Interplay and common pathways from a toxic and obesogenic environment [J]. *Eur J Intern Med*, 2014, 25(10):865-873.
- [25] Moore KJ, Rayner KJ, Suarez Y, et al. MicroRNAs and cholesterol metabolism [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2010, 21(12):699-706.
- [26] Portincasa P, Di Ciaula A, de Bari O, et al. Management of gallstones and its related complications [J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2016, 10(1):93-

- 112.
- [27] Xie Y, Cifarelli V, Pietka T, et al. CD36 knockout mice are protected against β -lithogenic diet-induced gallstones[J]. *J Lipid Res*, 2017, 58(8):1692-1701.
- [28] Ye X, Shen S, Xu Z, et al. Sodium butyrate alleviates cholesterol gallstones by regulating bile acid metabolism[J]. *Eur J Pharmacol*, 2021, 908:174341.
- [29] Wang DQ, Zhang L, Wang HH. High cholesterol absorption efficiency and rapid biliary secretion of chylomicron remnant cholesterol enhance cholelithogenesis in gallstone-susceptible mice[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2005, 1733(1):90-99.
- [30] Wang HH, Portincasa P, Mendez-Sanchez N, et al. Effect of ezetimibe on the prevention and dissolution of cholesterol gallstones[J]. *Gastroenterology*, 2008, 134(7):2101-2110.
- [31] Shabanzadeh DM. New determinants for gallstone disease[J]. *Dan Med J*, 2018, 65(2):B5438.
- [32] Wang HH, Portincasa P, Liu M, et al. An Update on the Lithogenic Mechanisms of Cholecystokinin a Receptor (CCKAR), an Important Gallstone Gene for Lith13[J]. *Genes (Basel)*, 2020, 11(12):1438.
- [33] Tharp KM, Khalifeh-Soltani A, Park HM, et al. Prevention of gallbladder hypomotility via FATP2 inhibition protects from lithogenic diet-induced cholelithiasis[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2016, 310(10):855-864.
- [34] Wang HH, Portincasa P, Wang DQ. Molecular pathophysiology and physical chemistry of cholesterol gallstones[J]. *Front Biosci*, 2008, 13:401-423.
- [35] Lavoie B, Nausch B, Zane EA, et al. Disruption of gallbladder smooth muscle function is an early feature in the development of cholesterol gallstone disease[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2012, 24(7):313-324.
- [36] 唐亚, 廖日斌, 薛力玮, 等. 炎症介导的 PI3K/Akt/Sp1 信号通路激活及内源性 H₂S 生成加剧重症急性胰腺炎肠道损伤[J]. *中国病理生理杂志*, 2019, 35(8):1475-1482.
- [37] Wang HH, Liu M, Portincasa P, et al. Lack of endogenous cholecystokinin promotes cholelithogenesis in mice[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2016, 28(3):364-375.
- [38] Wang HH, Portincasa P, Wang DQ. The cholecystokinin-1 receptor antagonist devazepide increases cholesterol cholelithogenesis in mice[J]. *Eur J Clin Invest*, 2016, 46(2):158-169.
- [39] Nakeeb A, Comuzzie AG, Al-Azzawi H, et al. Insulin resistance causes human gallbladder dysmotility[J]. *J Gastrointest Surg*, 2006, 10(7):940-948.
- [40] Ding X, Lu CY, Mei Y, et al. Correlation between gene expression of CCK-A receptor and emptying dysfunction of the gallbladder in patients with gallstones and diabetes mellitus[J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2005, 4(2):295-298.
- [41] Choi M, Moschetta A, Bookout AL, et al. Identification of a hormonal basis for gallbladder filling[J]. *Nat Med*, 2006, 12(11):1253-1255.
- [42] Zhou M, Learned RM, Rossi SJ, et al. Engineered fibroblast growth factor 19 reduces liver injury and resolves sclerosing cholangitis in Mdr2-deficient mice[J]. *Hepatology*, 2016, 63(3):914-929.
- [43] Lammert F, Acalovschi M, Ercolani G, et al. EASL clinical practice guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of gallstones[J]. *J Hepatol*, 2016, 65(1):146-181.
- [44] Wu T, Zhang Z, Liu B, et al. Gut microbiota dysbiosis and bacterial community assembly associated with cholesterol gallstones in large-scale study[J]. *BMC Genomics*, 2013, 14:669.
- [45] Wang Q, Jiao L, He C, et al. Alteration of gut microbiota in association with β -cholesterol gallstone formation in mice[J]. *BMC Gastroenterol*, 2017, 17(1):74.
- [46] Hu H, Shao W, Liu Q, et al. Gut microbiota promotes cholesterol gallstone formation by modulating bile acid composition and biliary cholesterol secretion[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1):252.
- [47] Bertola-Compagnucci A, Perroud HA, Batalles SM, et al. A nested case-control study on dietary fat consumption and the risk for gallstone disease[J]. *J Hum Nutr Diet*, 2016, 29(3):338-344.
- [48] 郑明华, 主译. 肝胆病学[M]. 12 版. 北京:人民卫生出版社, 2014.
- [49] 蒋晨春, 刘昕, 雷朝君, 等. 内镜联合术式用于胆囊并胆总管结石的效果及对疼痛的影响[J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2020, 28(1):35-38.
- [50] 中华消化杂志编辑委员会, 中华医学会消化病学分会肝胆疾病协作组, 上海交通大学医学院附属瑞金医院消化内科, 等. 中国慢性胆囊炎、胆囊结石内科诊疗共识意见(2014 年, 上海)[J]. *临床肝胆病杂志*, 2015, 31(1):7-11.
- [51] 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会. 胆石症中西医结合诊疗共识意见(2017 年)[J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2018, 26(2):132-137.
- [52] 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会. 急性胆囊炎中西医结合诊疗共识意见[J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2018, 26(10):805-811.
- [53] 舒新华, 万喜兴, 黄海英. 清胆汤加减在胆囊颈部结石嵌顿合并胆道泥沙样结石术后的临床应用[J]. *江西中医药*, 2013, 44(9):36-37.
- [54] 张建斌, 曹岐新, 王群. 柴胡疏肝散合参苓白术散加减治疗胆囊切除术后慢性腹泻 60 例[J]. *中国中医药科技*, 2018, 25(5):735-737.
- [55] 任明振. 清胆逐瘀方对胆囊切除术后患者胃肠功能恢复及炎症因子的影响[J]. *光明中医*, 2021, 36(13):2209-2211.

(收稿日期:2022-04-08)

(本文编辑:衡璐)