

重视胆石病的胆囊病理机制研究

蒋兆彦 吴健 韩天权 张圣道

[摘要] 胆囊胆固醇结石病(简称胆石病)是国内外常见病。保留胆囊取出结石的治疗对象应当是胆囊功能正常的胆石病病人,改良 B 超三维胆囊功能检查是选择治疗对象的有效方法。胆囊黏膜调节胆汁胆固醇饱和度,胆囊分泌黏蛋白促进成核以及胆囊收缩和舒张功能障碍,表明胆囊参与胆石形成的整个机制。影响胆囊动力的因素除了胆囊收缩素外,还有成纤维细胞生长因子 15/19、G 蛋白偶联胆汁酸受体等。深入探讨胆囊病理机制,对于胆石病防治的临床研究和发病机制的基础研究都有重要意义。

[关键词] 胆囊;胆石病;胆固醇;发病机制

[中图分类号] R657.4⁺2 **[文献标识码]** A **[DOI]** 10.3969/j.issn.1003-5591.2015.05.002

Insights on the role of gallbladder in cholelithiasis Jiang Zhaoyan, Wu Jian, Han Tianquan, Zhang Shengdao. Department of Surgery, Shanghai Institute of Digestive Disease, Ruijin Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200025, China
Corresponding author: Han Tianquan, Email: digsurgrj@163.com

[Abstract] Gallbladder cholesterol stone disease is a worldwide disorder. The cholecystectomy for gallbladder stone should be based on normal contraction of gallbladder tested by modified B type ultrasound examination of gallbladder volume with three dimensional measurements, which is based on the sum-of-cylinders method. Gallbladder mucosa can regulate the saturation of cholesterol in bile. Mucin glycoprotein secreted from gallbladder accelerates nucleation of cholesterol monohydrate crystals. Defects in gallbladder contraction and relaxation are found in the patients with gallbladder stones. Therefore, all the three defects in secretion, nucleation and motility of gallbladder are involved in the formation of cholesterol gallstone. The factors that affect gallbladder motility, such as cholecystokinin, fibroblast growth factor 15/19, G protein-coupled bile acid receptor and others, were studied. Further studies on the role of gallbladder in gallstone disease would be warranted both in understanding the formation of gallstones and in the clinical prevention and treatment of gallstone disease

[Key words] Gallbladder; Cholelithiasis; Cholesterol; Pathogenesis

近 10 多年来,国内外胆固醇结石病(简称胆石病)的研究一直处于低谷。近期国内开展的保留胆囊取出结石手术受到关注,中华医学会外科学分会胆道外科学组正在进行胆囊结石清除术的全国多中心临床研究。保留胆囊的治疗,并不适用于所有胆石病病人。为使胆石病不复发,关键是严格治疗指征,要求治疗的胆石病病人有较正常的胆囊功能^[1]。通过改良 B 超三维胆囊功能检查,按照胆囊收缩率在 75%以上(或 70%~75%),以及胆囊壁厚度在 2~3 mm 的判别标准,选择胆囊功能良好的病人,达

到尽可能使保留的胆囊不复发结石的目的^[2]。

胆囊在生理上是储存和排放胆汁的器官,在生理上是产生胆石的病灶部位。胆囊与肝脏的共同作用导致胆石产生。达成共识的胆石发病机制包括胆汁的胆固醇过饱和与促/抗成核因子失衡,以及胆囊功能异常^[3]。在临床上,这三方面的异常除胆囊功能外,检测过饱和胆汁和检测促/抗成核异常都很困难,因而使胆囊功能具有特别的重要性。从胆石发病机制角度而言,胆囊的病理改变不仅仅表现在胆囊收缩功能方面,实际上,胆囊对于胆石发病的重要性涉及形成胆石的几乎全部病理机制,包括胆汁胆固醇的含量增加,胆汁促成核的异常和胆囊收缩迟缓。

一、胆囊黏膜调节胆汁胆固醇饱和度
胆囊上皮即胆囊黏膜,生理状态下除了吸收水

基金项目:国家自然科学基金(81270537)

作者单位:200025 上海,上海交通大学医学院附属瑞金医院外科上海消化外科研究所

通信作者:韩天权,Email: digsurgrj@163.com

和电解质外,还具有吸收胆固醇的能力^[4]。胆囊黏膜摄取胆固醇的能力降低,继而导致胆汁胆固醇过饱和,这对胆石形成有显著的病理影响^[5]。

胆囊黏膜表达多个胆固醇转运蛋白,如 ATP 结合盒(ATP binding cassette, ABC) A1、ABCG1 和 ABCG5/G8,以调节胆囊黏膜细胞内胆固醇和胆汁胆固醇含量。多项研究发现,胆石病病人胆囊中 ABCA1、ABCG1、ABCG5/G8 表达较正常对照升高,促使细胞内胆固醇排向胆囊腔,这是促使和增加胆囊胆汁过饱和状态的不可忽视原因^[6-7]。

高密度脂蛋白受体为清道夫受体 B 型 I(scavenger receptor B type I, SRBI),主要在肝脏和肾上腺表达,在胆囊黏膜柱状细胞顶侧也有 SRBI 的表达。胆囊黏膜 SRBI 的作用是从胆囊内向胆囊壁转运胆汁胆固醇。胆囊黏膜 SRBI 表达减弱,表示对胆汁胆固醇的摄取作用下降^[8]。但小鼠 SRBI 基因敲除后,胆囊壁胆固醇含量并未增加,提示胆囊黏膜是否表达 SRBI 对胆石病的发生并不起关键作用^[9]。

G 蛋白偶联胆汁酸受体(G-protein-coupled bile acid receptor 1, TGR5)具有结合胆汁酸的功能,并受胆汁酸的激活。胆石病病人胆囊黏膜的 TGR5 表达增强,进而增加细胞顶侧胆汁酸盐转运蛋白对胆汁酸的重吸收,降低胆囊胆汁中胆汁酸含量,形成致石性胆汁^[10]。TGR5 重吸收胆汁酸后,可反馈抑制肝脏胆固醇 7 α -羟化酶的表达,使胆汁酸合成减少。敲除小鼠 TGR5 基因后喂养致石饲料,成石率显著降低。该现象的机制可能是降低胆囊 TGR5 重吸收胆汁酸,同时失去 TGR5 对肝脏 7 α -羟化酶负反馈抑制的双重作用。TGR5 还介导囊性纤维化跨膜转运调节物,促进胆囊黏膜分泌氯离子,调控胆囊胆汁、水电解质含量^[11]。

二、胆囊改变促/抗成核因子平衡

胆囊具有分泌黏蛋白(mucin, MUC)的功能。早期研究就发现,MUC 的生理功能可能是保护胆囊黏膜,但 MUC 本身是促成核因子,过量时促使胆固醇结晶成核^[12]。组织化学染色发现,胆石病病人胆囊黏膜内有丰富的高尔基复合体和粗面内质网,含糖蛋白分泌颗粒增多,溶酶体含量降低,提示细胞内溶解颗粒的作用受到抑制,导致黏蛋白积聚。胆石病病人胆囊黏膜细胞黏蛋白的表达也发生改变:MUC1、MUC2、MUC5AC、MUC5B、MUC6 表达增高^[13-14]。上述胆囊黏膜改变的结果是,胆囊胆汁成核因子的平衡被打破,成核形成胆固醇结晶。胆囊

内结晶未排出,进一步聚集生长,最终形成胆囊结石。

三、胆囊收缩和舒张功能障碍

胆囊黏膜吸收过饱和胆汁中胆固醇进入胆囊壁,过多的胆固醇与胆囊平滑肌细胞膜整合,使膜的流动性下降,影响胆囊收缩和舒张功能^[15]。对草原大鼠以及临床研究均表明,胆囊运动功能障碍出现于胆囊结石发生的早期。

胆囊收缩素(cholecystokinin, CCK)受体分布广泛,有 A 受体和 B 受体两种亚型,胆囊平滑肌细胞主要是 CCK-A 受体。CCK 与其受体结合,兴奋胆囊平滑肌,使胆囊收缩。敲除小鼠 CCK 受体基因后,影响胆囊的排空功能,增加成石风险^[16]。研究报道,胆石病病人胆囊平滑肌 CCK 受体功能受损,胆囊收缩功能障碍^[17]。胆石病病人胆囊收缩功能严重障碍时,胆囊 CCK-A 受体 mRNA 表达显著下降^[18]。关于胆石病病人血清 CCK 水平是否异常,多项研究结果并不一致。因此,胆石病病人的 CCK 功能轴(CCK 及其受体)是 CCK 受体的功能减弱和数量减少,而不是 CCK 含量的减少。

血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide, VIP)的作用与 CCK 相反,主要抑制胆囊排空。VIP 的高表达会抑制胆囊的排空,与结石形成相关。研究显示胆石病病人血浆 VIP 显著高于正常人,空腹胆囊容积越大,血浆 VIP 和胆汁 VIP 浓度越高, VIP 受体表达也越高^[19]。

以往研究较多注重于胆囊收缩功能,而 TGR5 可能与胆囊充盈有关。TGR5 除了参与胆汁酸调控外,还促进胆囊充盈^[20]。在疏水性胆汁酸盐的刺激下,TGR5 可通过 cAMP-PKA 通路激活 ATP 敏感的钾离子通道,损害胆囊平滑肌功能,导致胆囊排空障碍^[21]。胆石病病人胆囊 TGR5 的高表达可能与结石形成有关。

成纤维细胞生长因子 15/19(fibroblast growth factor 15/19, FGF15/19)在人体为 FGF19,而在动物为 FGF15,主要表达于回肠和胆囊,是近 10 年受到关注的调节胆囊充盈的因子。Choi 等^[22]给予敲除 FGF15 基因的禁食小鼠注射重组 FGF15/19 蛋白 15 min 后,胆囊容积增大 10 倍,远大于对照野生型小鼠,甚至高浓度的 FGF15/19 可完全阻断 CCK 促胆囊收缩的作用。其引起胆囊充盈的机制可能与增加 cAMP 含量,使胆囊平滑肌松弛有关。FGF15/19 与 FGF 受体结合后发挥调节作用,小鼠敲除 FGF 受体后胆囊容积减小。临床研究显示,

FGF19 与胆囊充盈有关^[23-24]。肝脏 FGF15/19 与 FGF 受体 4 结合,通过 JNK/c-Jun 和 ERK1/2 途径抑制胆固醇 7 α -羟化酶的表达。目前关于 FGF15/19 与胆石病关系的临床研究不多。Renner 等^[25]发现胆石病人 FGF19mRNA 表达和血浆 FGF19 水平与正常人没有明显差异。笔者的研究显示:在胆石病人中,胆囊严重收缩障碍病人胆囊 FGF19 mRNA 表达和空腹血浆 FGF19 含量均显著低于正常胆囊功能和轻度收缩障碍病人^[18],提示胆石病人不仅收缩功能障碍,舒张功能也减弱,且与 FGF19 的调节异常有关。

四、结语


胆石病在很长时间内是国内外的常见病。2010 年对上海市区和郊区的流行病学研究显示,该市胆石病的患病率已在 13% 以上。随着对健康的重视和体检的普及,每年检出大量无症状的胆石病人。一方面,临床要处理症状性胆石病人,避免发生胆石病的诸多甚至是危险的并发症,如重症胆源性胰腺炎和胆囊癌等;要研究对无症状胆石病人的治疗方案,包括当前的保留胆囊治疗。另一方面,要继续进一步研究胆石病的发病机制和危险因素,尤其是深入研究胆囊在胆石病发生中的具体环节和可采用的预防措施,来预防胆石病的发生。胆石病的防治,仍然是任重而道远。

参 考 文 献

- 1 蒋兆彦,韩天权,乙芳,等.改良的 B 超三维胆囊功能检测与判断标准.肝胆胰外科杂志,2013,25:229-231.
- 2 韩天权,张圣道.保胆取石的术后胆石复发及预防.中华肝胆外科杂志,2009,15:4-5.
- 3 Portincasa P, Moschetta A, Palasciano G. Cholesterol gallstone disease. Lancet, 2006, 368: 230-239.
- 4 Lee J, Choi HS. Reverse cholesterol transport in cultured gallbladder epithelial cells. Korean J Gastroenterol, 2004, 43: 145-152.
- 5 Corradini SG, Elisei W, Giovannelli L, et al. Impaired human gallbladder lipid absorption in cholesterol gallstone disease and its effect on cholesterol solubility in bile. Gastroenterology, 2000, 118: 912-920.
- 6 Yoon JH, Choi HS, Jun DW, et al. ATP-binding cassette sterol transporters are differentially expressed in normal and diseased human gallbladder. Dig Dis Sci, 2013, 58: 431-439.
- 7 李成强,韩天权,蒋兆彦,等.胆固醇息肉病人胆囊黏膜 ABCG1 表达的研究.外科理论与实践,2011,16:474-477.
- 8 李承龙,冯贤松,谢玉宏,等. SR-BI 在胆固醇结石病人胆囊黏膜上皮中的表达.腹部外科,2006,19:55-56.
- 9 Miquel JF, Moreno M, Amigo L, et al. Expression and regulation of scavenger receptor class B type I (SR-BI) in gall bladder epithelium. Gut, 2003, 52: 1017-1024.
- 10 何彦安,雷正明,叶明新,等.胆囊黏膜 G 蛋白偶联胆汁酸受体 1 表达与胆囊结石致胆胆汁关系的研究.中华肝胆外科杂志,2012,18:256-260.
- 11 Keitel V, Cupisti K, Ullmer C, et al. The membrane-bound bile acid receptor TGR5 is localized in the epithelium of human gallbladders. Hepatology, 2009, 50: 861-870.
- 12 Afdhal NH, Niu N, Gantz D, et al. Bovine gallbladder mucin accelerates cholesterol monohydrate crystal growth in model bile. Gastroenterology, 1993, 104: 1515-1523.
- 13 Kim HJ, Kim SH, Chae GB, et al. Increased expression of mucin 5AC mRNA and decreased expression of epidermal growth-factor receptor mRNA in gallstone patients. Tohoku J Exp Med, 2008, 214: 139-144.
- 14 胡海,蒋兆彦,所广军,等.胆固醇结石病人胆囊黏蛋白基因表达差异的研究.中华肝胆外科杂志,2006,12:37-39.
- 15 Chen Q, Amaral J, Oh S, et al. Gallbladder relaxation in patients with pigment and cholesterol stones. Gastroenterology, 1997, 113: 930-937.
- 16 Wang DQ, Schmitz F, Kopin AS, et al. Targeted disruption of the murine cholecystokinin-1 receptor promotes intestinal cholesterol absorption and susceptibility to cholesterol cholelithiasis. J Clin Invest, 2004, 114: 521-528.
- 17 Zhu J, Han TQ, Chen S, et al. Gallbladder motor function, plasma cholecystokinin and cholecystokinin receptor of gallbladders in cholesterol stone patients. World J Gastroenterol, 2005, 11: 1685-1689.
- 18 雷铭,蒋兆彦,曹奕鸥,等.胆囊结石病人成纤维细胞生长因子-19 的血浆含量及胆囊黏膜表达特点.外科理论与实践,2012,17:252-256.
- 19 高戈,丁志强,邹声泉.血管活性肠肽及其受体与胆囊胆固醇结石病人胆囊排空的相关研究.临床外科杂志,2004,12:224-226.
- 20 Li T, Holmstrom SR, Kir S, et al. The G protein-coupled bile acid receptor, TGR5, stimulates gallbladder filling. Mol Endocrinol, 2011, 25: 1066-1071.
- 21 Lavoie B, Balemba OB, Godfrey C, et al. Hydrophobic bile salts inhibit gallbladder smooth muscle function via stimulation of GPBAR1 receptors and activation of KATP channels. J Physiol, 2010, 588(Pt 17): 3295-3305.
- 22 Choi M, Moschetta A, Bookout AL, et al. Identification of a hormonal basis for gallbladder filling. Nat Med, 2006, 12: 1253-1255.
- 23 Schreuder TC, Marsman HA, Lenicek M, et al. The hepatic response to FGF19 is impaired in patients with nonalcoholic fatty liver disease and insulin resistance. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2010, 298: G440-G445.
- 24 雷铭,徐子平,蔡劼,等.正常人血浆成纤维细胞生长因子 19 与胆囊容积变化的关系.外科理论与实践,2011,16:365-369.
- 25 Renner O, Harsch S, Matysik S, et al. Upregulation of hepatic bile acid synthesis via fibroblast growth factor 19 is defective in gallstone disease but functional in overweight individuals. United European Gastroenterol J, 2014, 2: 216-225.

(收稿日期:2015-06-16)

重视胆石病的胆囊病理机制研究

作者: [蒋兆彦](#), [吴健](#), [韩天权](#), [张圣道](#), [Jiang Zhaoyan](#), [Wu Jian](#), [Han Tianquan](#), [Zhang Shengdao](#)
作者单位: [上海交通大学医学院附属瑞金医院外科上海消化外科研究所, 上海, 200025](#)
刊名: [腹部外科](#) 
英文刊名: [Journal of Abdominal Surgery](#)
年, 卷(期): 2015, 28(5)

引用本文格式: [蒋兆彦](#). [吴健](#). [韩天权](#). [张圣道](#). [Jiang Zhaoyan](#). [Wu Jian](#). [Han Tianquan](#). [Zhang Shengdao](#) 重视胆石病的胆囊病理机制研究[期刊论文]-[腹部外科](#) 2015(5)