胆囊结石成因的研究进展

Progress of research on source of cholecystolithiasis

文霞初[1],刘晓富[2],刘 亮[2] (1.宁乡县人民医院普通外科;2.宁乡县第三人民医院外科,湖南 宁乡 410600)

[关键词] 胆囊结石;成因;研究进展
[中图分类号] R575.6;R363.1 [文献标识码] B [文章编号] 1672-5042(2009)01-0056-02

胆囊结石是临床常见病,随着发病率的日趋增加,严重影响人民的健康和生活质量。尽管目前对胆固醇结石的形成机制仍不十分明了,但近年来胆石成因的研究有了较大进展,现综述如下。

1 胆汁胆固醇过饱和的机制

胆囊结石多为胆固醇结石,胆汁中胆固醇过饱和是胆石形成的前提条件。近年来在该领域主要有两大进展:共同成石论的提出和胆盐介导胆固醇运载方式的调节。早在20世纪60年代有作者描述了胆盐、卵磷脂以及胆固醇之间的相互关系和关于胆固醇结石形成机制的著名假说,认为微胶粒相胆固醇的过饱和是胆固醇结晶析出的基础,胆固醇、磷脂、胆盐三者比例失调则会导致结石形成[1]。近年来研究认为胆汁中的其他成分如胆色素、微量金属元素、蛋白质和微生物等,也参与了结石的形成。在此基础上推测胆汁的成石性是胆汁中诸多致石因素的综合表达,并认为胆固醇结石和胆色素结石具有共同的成石启动步骤,胆红素和胆固醇在成石胆汁中共同沉淀和饱和,即"共同成石",在正常胆汁中则无此关系。然而,微胶粒学说不能解释超过溶解范围的胆固醇并未马上沉淀形成结晶的现象。1983年提出了关于胆固醇溶解和转运机制的新的学说"泡"的概念。实验表明胆汁泡才是成石胆固醇的主要载体,单层胆汁泡聚集、融合成复层泡,复层泡进一步聚集导致胆固醇结晶核团的形成[2-3]。因此胆汁中的泡相胆固醇才是真正的致石胆固醇,而微胶粒相胆固醇则是起缓冲作用的部分。胆固醇在微胶粒相和泡相之间存在动态平衡,胆盐对胆固醇在微胶粒相和泡相间的双向移动起重要调节作用,增加胆盐浓度促使泡相胆固醇向微胶粒相转移,降低胆汁成石性,反之则增加泡相胆固醇浓度和,有助于胆固醇结晶成核和析出。

2 胆囊功能异常

2.1 胆囊动力功能异常

胆囊收缩功能异常、排空延迟,使得胆囊内胆汁滞留,而已形成的胆固醇结晶不能被及时的排入肠道,聚集成石。有学者研究发现胆囊收缩功能的异常只存在于胆固醇结石患者,在胆色素结石患者则不存在或不明显[4]。有研究显示:在胆囊结石的小鼠中,胆囊收缩素A受体(CCK-AR)基因的表达明显下降,去除了CCK-AR基因的小鼠的胆囊结石发生率明显上升[5]。研究还发现:胆石病组CCK-AR mRNA表达量明显低于对照组($P<0.01$),收缩减弱组的mRNA表达又明显低于收缩正常组($P<0.05$),且CCK-AR mRNA表达的变化与胆囊排空率呈显著正相关[6]。胆囊运动受内分泌和神经的调控。调节胆囊运动的激素有两类:一类是促动力激素,包括缩胆囊素、胃泌素、胰泌素、胃动素、神经肽Y、P物质等;另一类为胆囊运动抑制剂,包括肠血管活性肽、生长抑素、胰多肽、肽YY,以及前列腺素、NO、雌激素等[7]。内分泌和神经调节异常都会影响胆囊收缩,导致胆囊结石的发生率明显增加。另外,全胃肠外营养(TPN)、胃肠道手术后禁食、胃大部分切除等也会影响胆囊的运动功能。

2.2 胆囊粘膜功能异常

正常胆囊粘膜有分泌功能,其分泌蛋白在胆囊结石的形成过程中具有重要的作用,其中粘糖蛋白是一种成核因子[8]。胆囊上皮有脂质吸收作用,在胆石病患者中,胆囊上皮细胞选择性吸收胆汁胆固醇和磷脂的能力降低。Conter等[9]认为胆囊结石形成早期磷脂与胆汁酸比值升高,胆汁浓缩,产生促成核作用。胆汁的浓缩伴随着胆汁的酸化,而酸化能提高钙在胆汁中的溶解度,有利于胆囊结石的形成。

3 脂类代谢异常

胆囊结石的形成与脂质运输、代谢、分泌异常有密切的关系,血浆HDL参与机体胆固醇逆转运,将机体内过多的胆固醇转运至肝脏代谢。参与该摄取过程的是肝脏清道夫受体(SR2BI),研究表明SR2BI在调节血脂过程中具有重要作用,它和胆石病的关系正受到关注[10]。当小鼠肝脏过度表达该受体时,血浆中HDL受体含量降低,而胆汁中胆固醇含量升高;若破坏肝脏表面的SR2BI,则在升高血浆HDL的同时,胆汁中胆固醇含量降低。袁作彪等[11]在实验中发现,高血清胆固醇明显增高时肝细胞有较严重的脂肪变性及淤胆表现,但胆汁中总胆固醇变化不明显,结果显示,高胆固醇血症可促进胆色素结石的形成,提示胆固醇与胆结石的形成之间很可能存在某种关系,从而确定最终形成胆固醇或胆色素结石。原因可能是:总胆汁酸合成降低,血清胆固醇升高会抑制内源性胆固醇的合成,使有效用于胆汁酸的原料减少,而且肝细胞的脂肪变性,可直接影响到7a-羟化酶等的活性,其正常合成胆汁酸的功能受到影响,两方面的共同作用,使其降低钙离子浓度与活度的效

[收稿日期] 2008-09-25 [修回日期] 2008-10-10

应不能充分发挥,致"胆红素钙"向着沉淀的方向进行。瘦素(leptin)发现于1994年,是脂肪细胞分泌的167-氨基酸残基组成的蛋白质,具有调节神经内分泌功能、能量平衡、摄食、生长发育等作用。Hyogo等[12]研究发现leptin通过清除脂肪组织中过量胆固醇、增加血胆固醇排泄,导致胆汁胆固醇饱和,促进胆石形成。雷正明等[13]研究发现胆囊结石组leptin显著高于肝胆管结石组,且leptin与体重指数、胆汁胆固醇饱和指数呈正相关。

4 胆石形成学说

胆汁中溶解状态的胆固醇形成胆固醇单水结晶(CMC)的过程称为成核。目前在成核活性蛋白研究领域中主要有以下三方面:①研究表明糖链参与和介导了胆石的形成,对调节成核效应蛋白活性起重要作用;②最强促/抑成核蛋白的筛选和鉴定在众多的成核活性蛋白中究竟哪种最具病理学意义,尚缺乏系统研究和比较;③胆石的形成与否取决于促/抑成核因子活性的强度比,促成核因子活性超过抑成核因子有助于胆固醇成核,反之则会抑制结石的形成。随着越来越多的促/抗成核因子的不断发现,人们一度期待,这些成分将被分离出来,并最终用于胆囊胆固醇结石的预防和治疗[11-13]。遗憾的是,这一目标始终没能实现。近年来,促/抗成核因子的确切作用也受到质疑。已知胆色素结石的发生与胆道感染有密切关系,细菌参加胆固醇结石的形成已引起国内外学者的广泛关注。有研究发现,螺杆菌DNA存在于胆囊结石、胆汁及胆囊粘膜中,显示螺杆菌感染和胆囊结石的形成有关,目前国内外研究推测HP参与胆结石形成,感染破坏胆囊功能、损伤胆管粘膜使胆汁淤滞,同时胆囊、胆管损伤后又利于其他细菌的侵袭,促进结石形成。但是,胆汁细菌感染是发生在胆石形成前还是后仍不明了,但可以肯定胆固醇结石不是无菌的[14-16]。

5 胆石形成的基因研究

胆囊结石的发生可由多种未确定基因和环境的复杂相互作用所形成。通过对人群、家系和动物研究提示胆固醇结石病具有遗传性。迄今已经有23种Lith基因被确认[17],其中Lith-1和Lith-2的重要性已肯定。有研究发现[18],编码胆汁酸盐输出泵或ABCB11的基因被认为是Lith-1最有可能的候选基因。胆囊结石的基因研究为最终揭示胆石的发病机制找到了一个突破口,它在理论上解释了胆囊结石的发生为何具有一定的遗传倾向。已有的研究发现:有些基因,如载脂蛋白E、胆固醇载体蛋白2、低密度脂蛋白(LDL)受体、HMG-CoA还原酶、高密度脂蛋白(HDL)、胆固醇脂转移因子、胆固醇7a-羟化酶等基因影响胆固醇的代谢;有些基因,如MDR族基因影响磷脂的转运;有些基因则调节胆囊收缩素及其受体,以及胆汁粘蛋白等。目前认为胆固醇结石是多种基因相互作用的结果,这方面的研究进展将有助于筛选易发人群,对预测和预防胆固醇结石的发生有重要临床价值。

经过几十年的探索,人们对胆囊结石形成机制的认识不断深入。胆固醇代谢异常、胆囊功能异常、成核异常及致石基因等因素在胆石形成中都起到了重要的作用。随着研究的深入,有理由相信,关于胆囊结石形成机制的研究将取得较大的突破,对揭开胆石成因的谜团,研究更有效的防治措施,将具有重大的理论和现实意义。

[参考文献]

[1] Admirand WH. Small DM. The physiochemical basis of cholesterol gallstone formation in man[J]. J Clin Invest, 1968, 47(5): 1043-1052.

[2] Ahrendt SA, Fox-Talbot MK, Kaufman HS, et al. Characterization of a small vesicular cholesterol carrier in human gallbladder bile[J]. Ann Surg, 1994, 220(5): 635-643.

[3] Noe J, Stieger B, Meier PJ. Functional expression of the canalicular bile salt export pump of human liver [J]. Gastroenterology, 2002, 123(5): 1659-1666.

[4] Pozo MJ, Camello PJ, Mawe GM. Chemical mediators of gallbladder dysmotility[J]. Cur Med Chem, 2004, 11(13): 1801-1812.

[5] Miyasaka K, TaKata Y, Funakoshi A. Association of cholecystokinin A recptor gene polymorphism with cholelithiasis and the molecular mechanisms of this polymorphism[J]. J Gastroenterol, 2002, 37(14): 102-106.

[6] 陈剑雄,赖新锋,林良辉. 右肝内胆管孤立结石的病理特点与手术治疗[J]. 局解手术学杂志, 2007, 16(4): 241-243.

[7] 秦朝晖,蔡 端. 胆囊运动失调与胆囊结石形成中的作用[J]. 肝胆胰外杂志, 2003, 15(4): 280-283.

[8] 刘为民,彭彦辉. 胆汁中蛋白成分对胆固醇结石形成的影响[J]. 中国普通外科杂志, 2006, 15(3): 224-226.

[9] Conter RL, Roslyn JJ, Porter Fink V, et al. Gallbladder absorption increase during early cholesterol gallstone formation [J]. Am J Surg, 1986, 151(1): 184-191.

[10] 韩天权,蒋兆彦,张圣道. 胆结石成因研究进展[J]. 中国实用外科杂志, 2001, 21(2): 123-125.

[11] 袁作彪,朱培庭,章学林,等. 高胆固醇血症与豚鼠胆囊色素性结石的形成[J]. 中华外科杂志, 2003, 41(12): 946.

[12] Hyogo H, Roy S, Cohen DE. Restoration of gallstone susceptibility by leptin in C57BL/6J ob/ob mice[J]. J Lipid Res, 2003, 44(6): 1232-1240.

[13] 雷正明,曾道炳,陈 跃,等. 瘦素、胆囊收缩素、血脂与胆石类型关系探讨[J]. 中华肝胆外科杂志, 2007, 13(4): 220-224.

[14] Kawai M, Iwahashi M, Uchiyama K, et al. Gram-positive cocci are associated with the formation of completely pure cholesterol stones[J]. Am J Gastroenterol, 2002, 97(1): 83-88.

[15] 杨玉龙,刘小北,谭文翔,等. 胆固醇结石中的细菌及其在成石机制中的作用[J]. 肝胆胰外科杂志, 2005, 17(1): 14-17.

[16] 顾建平,黄桂余,徐子平. 胆固醇结石患者胆道系统幽门螺杆菌研究[J]. 中国普通外科杂志, 2005, 14(8): 618-620.

[17] Lyons MA, Korstanje R, Li R, et al. Single and interacting QTLs for cholesterol gallstones revealed in an intercross between mouse strains NZB and SM[J]. Mamm Genome, 2005, 16(3): 152-163.

[18] Henkel A, Wei Z, Cohen DE, et al. Mice overexpressing hepatic Abcb11 rapidly develop cholesterol gallstones[J]. Mamm Genome, 2005, 16(12): 903-908.

(编辑:郭光金)