

胆石症实验动物模型及其中药治疗研究进展

文 乐¹， 钟国跃¹， 李 星²， 蒋 坤²， 朱继孝^{1*}

(1. 江西中医药大学中药资源与民族药研究中心, 江西 南昌 330004; 2. 贵州百灵企业集团制药股份有限公司, 贵州 安顺 561000)

摘要：胆石症是一种严重威胁人类健康的消化系统疾病，近年来发病率呈上升趋势，建立恰当的动物模型是开展相关研究必须存在的一种形式。中药作为一种有效的非手术治疗方式，其应用可归纳为改变胆汁中各成分的占比，减轻胆管感染，改变胆道动力学。本文对胆石症实验动物模型及其中药治疗进行综述，以期对中药治疗胆石症的临床研究提供参考。

关键词：胆石症；动物模型；中药；研究进展

中图分类号：R965.1 **文献标志码：**A **文章编号：**1001-1528(2018)09-2040-05

doi:10. 3969/j. issn. 1001-1528. 2018. 09. 032

胆石症也称胆结石，是一种常见病，一般是由胆道动力学功能失调、胆汁成分异常共同作用所致，常表现为腹痛、恶心、右上腹按压痛、呕吐等。随着时代发展，人们营养结构和生活方式发生了极大变化，使得胆石症发病率呈逐年上升的趋势。西药单一的治疗方式不尽如人意，而中药能作用于包括胆管动力学和胆汁成分在内的多种环节，存在极大的潜在价值，目前，现代医学主要通过实验动物模型作为一种主要工具来研究生命科学的客观规律，本文通过对实验动物模型及其中药治疗研究进展进行综述，为今后相关临床研究提供参考。

1 胆固醇结石造模方法及中药治疗

1.1 造模方法

1.1.1 致石饲料喂养法 该模型的饲料特点是高胆固醇^[14]、高糖^[5]、不含非饱和脂肪酸，具体的食物配比目前没有一致方案。杨中良等^[1]在常规饲料中加入酪蛋白 15.0%、蔗糖 6.25%、猪油 3.75%、胆固醇 1.25%，饲养豚鼠 2 个月，造模成功；郭嵩等^[3]采用高脂饮食（1.0% 胆固醇、0.5% 脂肪酸、20% 脂肪）喂养 C57BL/6 小鼠 8 周，造模成功率高达 95%；胡嗣钦等^[4]在普通饲料加入 1.2% 胆固醇、5.0% 蔗糖、3.5% 鱼肝油饲养兔造模 2 个月；褚志强等^[5]采用葡萄糖 74.3%、酪蛋白 20%、混合盐 5%、混合维生素 0.5%、氯化胆碱 0.2% 饲养仓鼠 6 周，造模成功。另外，造模动物还有地鼠^[6-7]、近年来不常用的夜猴^[8]等。

1.1.2 植入结石法 在动物体内植入胆结石^[9]，但该方法由于手术难度较大，动物死亡率较高，故不常用。

1.2 胆汁中成分与胆固醇结石的关系及中药治疗 “胆固

醇过饱和”的理论指出，胆固醇在胆盐中与磷脂被包裹在微胶颗粒中，其溶解度最大的比例为 2~3:1，当不在此比例范围内时，胆固醇单水结晶就会从“微胶粒”中析出，从而为胆固醇结石产生创造条件。当胆汁中过多的胆固醇分泌，或者过多的胆固醇不足以被分泌到胆汁中卵磷脂和胆盐形成的胶团溶解时，就会形成胆汁过饱和，析出胆固醇晶体，形成胆固醇结石。胆汁中磷脂的主要来源是肝细胞，其中约 90% 都是卵磷脂，除此之外还有脑磷脂、鞘磷脂和溶血卵磷脂，磷脂大泡就是胆固醇与卵磷脂结合所形成的，大泡的聚集可能是胆固醇结晶形成的重要步骤。研究表明，胆固醇结石患者中单层囊泡能转运大部分胆固醇，含较多胆固醇的单层囊泡互相聚集、融合而形成多层囊泡，释出胆固醇单水结晶，形成胆固醇沉淀，产生结石^[10]；胆汁成分和理化性质在胆囊中会发生变化，当浓缩胆汁的能力不变，而胆囊稀释胆汁的功能降低时，会引起胆汁淤积，形成胆囊结石^[11]。近年来，国内外学者利用蛋白质组学技术从胆汁中分离出许多作用不同的蛋白质类物质，发现组成促成核体系的蛋白，如黏蛋白、纤维连接蛋白、免疫球蛋白、氨基肽酶 N、急性期反应蛋白等，而糖蛋白、结晶结合蛋白、Mr15000 蛋白质组成了抑成核蛋白体系，一旦促进因子和抑制因子的平衡被打破，就可以为胆固醇结石的形成创造条件^[12]，故胆汁中胆固醇、磷脂及促成核因子的变化是胆固醇结石是否形成的关键因素。

橘皮^[13]、决明子^[14]等中药材能对胆固醇结石起到一定治疗作用，如橘皮提取物能使鼠血浆和肝脏胆固醇水平降低，同时也能使肝甘油三酯水平，3-羟基-3 甲基-戊二酰辅酶 A（HMG-CoA）还原酶、酰基辅酶 A 胆固醇转移酶

收稿日期：2018-03-13
基金项目：江西民族药现代科技与产业发展协同创新中心开放基金项目（JXXT2017004）
作者简介：文 乐（1995—），女，硕士生，从事中药与民族药物有效成分及作用机理研究。Tel: (0791) 87119065，E-mail: 846578586@qq.com
* 通信作者：朱继孝，男，博士，教授，从事中药有效成分及作用机理研究。E-mail: zhujx81@sina.com

(ACAT) 活性降低,也可明显减少动物排泄物中胆固醇含有量,其机制可能为降低 HMG-CoA 还原酶及 ACAT 活性从,而减少肝内胆固醇生物合成的一种代偿反应。何菊英等^[14]于体外培养大鼠肝细胞后,采用 Folin-酚试剂法测定肝细胞蛋白质、合成 14C-胆固醇含有量,发现决明子在 14C-乙酸钠合成 14C-胆固醇的途径中发挥了阻抑作用,即在一定程度上抑制了内源性胆固醇合成;李炯等^[15]报道,升清胶囊(生大黄、陈皮、虎杖等)能使致石饲料引起的胆固醇结石小鼠血清 TC、LDL-C 含有量降低,HDL-C 含有量升高,通过改变胆汁成分减少结石形成;项建斌等^[16]观察利胆冲剂和胆酸钠对胆石症人群泡蛋白含有量及分布的影响时发现,Mr3500 泡蛋白在胆汁和血清中的含有量显著减少,其作为促成核因子含量降低,从而使胆汁致石性降低;赵滨等^[17]报道,胆宁片(大黄、虎杖、青皮、陈皮等)也能使胆汁和血清中 Mr3500 泡蛋白含有量减少,糖链结构改变,从而改变了其促成核活性,在一定程度上减轻了胆石的发生。

2 胆色素结石造模方法及中药治疗

2.1 造模方法

2.1.1 注射药物法^[18-19] 豚鼠皮下注射给予盐酸林可霉素 60 mg/kg,1 次/d,连续 4 d,停药 2 d 后再注射 3 d,成石率最高为 83.3%。

2.1.2 致石饲料喂养法 胆色素结石模型的食物特点是低蛋白^[20]、高纤维^[21]。钱英等^[20]在豚鼠普通饲料中加入 50% 淀粉、15% 葡萄糖,连续 30 d,结果造模成功;Wang 等^[21]在豚鼠正常饲料中加入酪蛋白 2%、蔗糖 3%、猪油 2%、微晶纤维素 2%、胆酸钠 0.04%、胆固醇 0.1%,饲养 60 d,可在胆囊内观察到黑褐色结石,造模成功率约为 90%。

2.2 胆汁中成分与胆色素结石的关系及中药治疗 胆色素主要为胆红素,游离型胆红素是脂溶性的,可由网状内皮细胞合成,而排入胆汁的结合型胆红素在肝细胞微粒体内通过酶促作用形成。成石胆汁中胆红素的主要变化是结合胆红素比例降低,不溶性胆红素比例增加,正常情况下,胆盐中的胆尿酸有助溶解游离胆红素的作用,但仅有 0.1% 为游离型;当胆道被感染时,游离型胆尿酸含有量提升几十倍,病理性胆汁中形成大量色素沉淀,从而生成结石;当出现胆汁淤积及胆道感染时,胆汁中胆尿酸含有量明显降低,从而使胆红素钙的沉淀-溶解平衡被破坏;当 Ca^{2+} 浓度升高时,游离 Ca^{2+} 增多,尤其在 pH 升高的状况下会形成沉淀而析出,而后渐次沉积,形成各类胆色素结石。

龙胆^[22]、茵陈^[23]等中药材可通过影响胆色素、金属离子及胆尿酸含有量来治疗胆色素结石。佟丽等^[22]通过 ANIT 造胆汁淤积型肝损伤模型,发现模型组 ALT、AST 活性显著升高,而大剂量龙胆粉针剂能抑制两者活性,增加肝组织中的谷胱甘肽过氧化物酶活力,明显增加胆汁流量,降低游离胆红素浓度;董岩等^[23]报道,茵陈能加速胆汁排泄,改善胆汁淤积,在提升胆汁分泌的同时也能增加其中

固体物、胆红素、胆酸的排出量;张科军等^[24]研究显示,利胆排石汤(柴胡、炒枳实、制大黄、金钱草等)能显著降低肝胆结石患者胆汁直接胆红素、间接胆红素、钙离子含有量,从而降低结石形成率;马向明等^[25]发现,金黄益胆颗粒(金钱草、大黄、黄芩、柴胡等)可使胆道内环境得到改善,使胆汁中总胆尿酸含有量增加,还可降低 DBIL、TBIL 等致石成分的含有量,而且长期服用疗效更佳($P < 0.01$);柳君东等^[26]报道,芍药甘草汤含药血清能使高胆固醇血症兔 SO 细胞内钙离子浓度降低,从而降低成石率,并呈现出剂量依赖性。

3 胆管感染及相关中药治疗

细菌感染在胆色素结石形成中的重要作用已得到国内外学者的普遍认同,细菌在胆结石形成中起作用的最直接证据是在胆汁和胆石中细菌的存在。李平等^[27]分析胆石症合并胆道感染(CBI)患者胆汁中的病原菌分布、构成及耐药情况,采集胆汁标本,进行细菌种类鉴定,共分离到病原菌 132 株,其中革兰阴性菌 98 株(74.24%)、革兰阳性菌 31 株(23.49%)、真菌 3 株(2.27%);Kawai 等^[28]利用 PCR 技术分析了纯胆固醇结石样本,证明了含有细菌的 DNA 成分样本数占 57%,且所有细菌均为革兰阳性细菌。细菌引起胆红素结石的可能机制有:(1)受感染的胆汁产生的大量 β -葡萄糖醛酸苷酶(β -G),是色素类结石形成过程中起关键作用的物质, β -G 可分为内源性和外源性,结合胆红素能被其水解成非结合胆红素和葡萄糖醛酸,前者能与钙离子结合而析出胆红素钙,其沉淀颗粒被胆汁中的糖蛋白凝聚在一起而形成胆色素结石。内源性 β -G 是通过细菌合成的内毒素刺激胆管上皮细胞、肝脏细胞或胆汁中的白细胞而产生的^[29-30],而外源性 β -G 可由大肠杆菌、梭形杆菌等产生;(2)细菌可合成多糖蛋白质复合物,这种阴离子糖蛋白有加快细菌在异物表面聚集形成微小菌落的作用,从而促进胆色素沉淀和聚集。近年来研究发现,胆汁中只有 38% 的细菌能产生葡萄糖醛酸苷酶,产生黏质多糖蛋白复合物的胆道细菌占 72%,推测其在结石形成中的权重可能超过葡萄糖醛酸苷酶^[31-32];(3)细菌能合成磷脂酶,使卵磷脂分解成为软脂酸,从而产生软脂酸钙沉淀。研究表明,卵磷脂具有降血脂功能^[33],同时由于胆汁中卵磷脂含有量降低,胆红素溶解度也随之减少,也可加快游离胆红素与钙结合而发生沉淀;(4)细菌感染时可产生大量氧自由基,而且当细菌感染机体时,核转录因子 NF- κ B 可被激活,使其从细胞质转位于细胞核,能通过与 NF- κ B 反应性基因的 κ B 位点结合,并调控 NF- κ B 反应性基因的转录,最后诱导产生和释放各种细胞因子,如 TNF- α 、IL-1、IL-2,以及黏附分子、炎症因子、氧化应激相关酶等^[34-36],能通过细胞内信使物质钙离子、环磷酸腺苷酸等的介导而产生大量氧自由基,氧自由基又可使胆囊黏膜上皮受刺激而合成大量黏蛋白^[37],黏蛋白交联构成结石基质,并通过其凝聚作用将胆红素钙的沉淀凝结于结石基质中,从而使结石增大,同时自由基还可通过促进胆道上皮

分泌更多的糖蛋白来加速成石。

大量研究发现,中药能保护胆囊黏膜避免受致石胆汁刺激,从而起到消除炎症、保护胆囊的作用。吴放等^[38]报道,金胆片(龙胆草、金钱草、虎杖等)可增加胆汁引流量,促进胆汁分泌,从而减少细菌数量,抑制胆汁内细菌滋生,可对胆总管探查术后胆汁内细菌滋生导致的感染起到防治作用;龙明照等^[39]在观察胆腑舒胶囊(金钱草、大黄、青皮、木香等)对实验性胆囊结石总胆汁酸、胆汁卵磷脂、黏蛋白及血清脂代谢影响时发现,模型组实验动物胆囊组织有明显的炎症反应,其炎症升高胆汁中黏蛋白含量,致使胆囊胆汁淤积,而胆腑舒胶囊能使黏蛋白含量明显降低;李健等^[40]探讨茵栀黄注射液(茵陈、黄芩、栀子等)胆道冲洗联合中药胆石术后方(金钱草、大黄、黄芩、枳实、血余炭等)对经口胆道镜术后患者胆管炎并发病的防治效果,收集对照组和给药组的胆汁进行细菌培养,发现给药组胆汁细菌培养阳性率、胆管炎发生率均显著下降($P < 0.05$);王恒杰等^[41]研究小柴胡汤加减方(柴胡、黄芩、太子参、法夏滑石等)对胆道术后患者胆汁成分及成石趋势的影响,将 31 名符合胆囊结石合并胆总管结石诊断的患者分成给药组和对照组,通过生化分析仪对胆汁成分进行分析,结果发现小柴胡汤加减方对胆红素的代谢具有明显调节作用,可能与其调节内源性及外源性 β -葡萄糖醛酸苷酶(β -Gase)、减少游离胆红素含量来抑制胆色素结石发生发展有关;刘龙忠等^[42]通过饮食诱导法建立胆色素结石模型,同时灌胃给予胆石六号汤剂(木香、金钱草、枳壳、虎杖、大黄、栀子、元胡等),发现治疗 30 d 后给药组胆汁和血清中肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、核转录因子(NF- κ B)蛋白表达量均显著降低($P < 0.05$);陈宇罡等^[43]采用盐酸林可霉素皮下注射建立胆石症模型,同时灌胃给予金茵利胆灵(大黄、虎杖、厚朴、金钱草等)药液,发现其高剂量下的成石率低于其他组,而且炎性改变最轻,可降低胆石症豚鼠胆囊黏膜 G 蛋白偶联胆汁酸受体(TGR5)阳性表达率,减轻胆囊炎症,减少胆石形成;王羊等^[44]报道,高胆固醇组的胆汁中胆固醇、黏蛋白浓度,以及胆囊管阻力、胆总管压力显著增高,而大黄素能明显降低胆汁中黏蛋白含量,甚至随其剂量增加,胆汁中黏蛋白浓度能下降到正常水平,具有降低胆汁中黏蛋白浓度的作用。

4 胆管动力学系统机制的影响及其中药治疗

胆管动力学系统异常导致胆石病的机制主要可以归纳为以下几个方面:(1)使肝细胞胆汁分泌量增加;(2)使Oddi括约肌(SO)松弛,协调胆管系统和十二指肠的平衡,SO动力改变是平滑肌神经、Cajal细胞、生物活性物质作用整合的结果,同时受肌间兴奋性、抑制性2种运动神经元调控,还受多种生物活性物质和药物的影响;(3)调节与胆汁分泌有关的胃肠激素水平。

胆囊结石患者胆囊 CCK-A 受体数目减少,对 CCK 敏感性下降,可导致胆囊的收缩功能降低^[45]。研究显示,胆

囊收缩缺陷是由于肌膜上 CCK-A 受体量和活性,以及受体与 G 蛋白相互作用异常所致^[46],其功能降低是 CCK 与 SS、VIP、GAS、MOT、胰岛素、甲状腺激素、生长激素相互协调的结果,它们之间可能通过胆碱能神经相互作用^[47-49]。

金钱草^[50]、木香^[51]等中药材可通过作用于胆管动力学系统来达到防治胆结石的效果。吴洪娟^[50]等给予治疗组金钱草 50 g 水煎服,2 次/d,4 周后观察疗效及治疗前后 CCK-A、VIP 水平变化,发现金钱草水煎剂有助于结石患者临床症状改善,缩小胆囊直径,减少结石数量,可能与其升高 CCK-A 含量、降低 VIP 含量有关;刘敬军等^[51]报道,木香可使犬胆囊明显收缩,并且对 CCK 无明显影响。

中药复方肝胆通^[52](茵陈、山栀、大黄、虎杖、郁金等)、金钱胆通(金钱草、茵陈、虎杖、柴胡等)^[53]对胆管动力学也有一定作用。傅华群等^[52]观察肝胆通对胆结石豚鼠体内胃肠激素水平的影响,测定了其体内门静脉及胆囊壁组织内胃动素、生长抑素含量,发现该方能增加体内胃动素水平,降低生长抑素水平,从而提高胆管的兴奋活动;张文俊等^[53]报道,金钱胆通能使胆管内压显著降低,同时也可增强胆管不规则收缩的幅度和频率。

5 小结与展望

5.1 迫切需要动物模型进行改良 利用动物模型可弥补临床上无法完成的实验性研究,探讨胆结石成石规律,许多作者已通过不同动物造模来研究胆道感染、胆汁成分、胆囊动力学功能改变在胆结石中的作用,为临床研究提供了重要线索。该方法具有成熟可靠、操作便捷、重复性好、成功率高、易于观察等优点,故能被普遍应用,但有些造模方法比较繁琐,与人类实际结石情况也存在一定差距。为了弥补动物和人类存在的差异性,近来已有人通过改变造模方式来控制动物胆石结构和胆汁组成,但这方面研究较少,方式也不成熟,故胆石病动物模型还不能完全代替临床研究,仅能反映其部分规律,有很大局限性,未来可在该方面多加研究,使动物模型更接近于人类胆石病。

5.2 关注中药机制研究 西医药的优势是起效快,但副作用大,治病易留根;中医药毒副作用小,预后相对较好。但与西药单一靶点不同,中药是多靶点、多途径、多层次整合发挥作用的,这给相关研究带来了一定难度。研究中药防治胆结石的作用机制是研制出高效低毒相关制剂的前提和关键,从分子生物学水平上进行研究将成为今后的趋势。

参考文献:

[1] 杨中良,杨秀云,李 剑,等. 金威消石颗粒抑制豚鼠胆固醇胆石形成的代谢组学研究[J]. 河南中医,2016,36(3): 420-423.

[2] Luszczki J J, Wojda E, Andres-Mach M, *et al.* Anticonvulsant and acute neurotoxic effects of imperatorin, osthole and valproate in the maximal electroshock seizure and chimney tests in mice: a comparative study[J]. *Epilepsy Res*, 2009, 85(2-3):

293-299.

[3] 郭 嵩, 杨士勇, 曹红勇, 等. 胆结石小鼠肝脏核受体基因 LRH-1 及其调控基因 SRBI 的表达[J]. 中国现代普通外科进展, 2017, 20(7): 511-514.

[4] 胡嗣钦, 陈 林, 王 兵, 等. 大黄灵仙胶囊调控兔胆石症模型肝功能及超微病理的作用机制研究[J]. 中国临床新医学, 2017, 10(6): 505-508.

[5] 褚志强, 尤承忠, 秦永林, 等. 炎症和凝血活化亢进在仓鼠胆囊胆固醇结石形成中作用的实验研究[J]. 中国病理生理杂志, 2005, 21(9): 1817-1820.

[6] 郜 娜, 杨庆宇. 白藜芦醇对高血脂模型小鼠的预防作用和对模型金黄地鼠的改善作用研究[J]. 中国药房, 2017, 28(31): 4393-4397.

[7] 申 强, 张海晶, 杨明华, 等. 血脂平胶囊对高血脂模型金黄地鼠血脂水平的影响及机制研究[J]. 中国药房, 2017, 28(16): 2212-2215.

[8] Pekow C A, Weller R E, Schulte S J, *et al.* Dietary induction of cholesterol gallstones in the owl monkey: preliminary findings in a new animal model[J]. *Lab Anim Sci*, 1995, 45(6): 657-662.

[9] 张卫国, 刘国华, 狄长安, 等. 猪胆石症模型制作及腹腔镜培训[J]. 腹腔镜外科杂志, 2014, 19(1): 51-53.

[10] Alena G, Eicke L. Cholesterol crystals and inflammation[J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2013, 15(3): 313.

[11] Tazuma S, Kanno K, Sugiyama A, *et al.* Nutritional factors (nutritional aspects) in biliary disorders: bile acid and lipid metabolism in gallstone diseases and pancreaticobiliary maljunction[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2013, 28(S4): 103-107.

[12] 张殿彩, 蔡 端. 基于蛋白质组学技术的胆汁蛋白研究进展[J]. 肝胆胰外科杂志, 2012, 24(1): 83-85.

[13] 王文渊, 韩立路, 张芸兰, 等. 橘皮柠檬烯的研究与应用进展[J]. 精细与专用化学品, 2012, 20(5): 46-50.

[14] 何菊英, 刘松青, 彭永富, 等. 决明子降血脂作用机制研究[J]. 中国药房, 2003, 14(4): 202-203.

[15] 李 炯, 陆 巍, 梁晓强, 等. 升清胶囊对胆固醇结石小鼠胆固醇及肝脏 B 类清道夫受体的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2016, 36(11): 1369-1372.

[16] 项建斌, 蔡 端, 张延龄, 等. 胆汁泡蛋白在胆石症人群的含量分布及其临床意义[J]. 中华肝胆外科杂志, 2001, 7(10): 621-623.

[17] 赵 滨, 杨培民, 项建斌, 等. 胆宁片对胆汁 33.5 kDa 泡蛋白含量和结构的影响[J]. 中国临床医学, 2011, 18(1): 74-75.

[18] 陈宇罡, 王聪庆, 曾 钢, 等. 金茵利胆灵对豚鼠胆石症及 G 蛋白偶联胆宁酸受体表达的影响[J]. 临床肝胆病杂志, 2014, 30(11): 1160-1163.

[19] 唐干益, 李 安, 李 敏, 等. 消炎利胆片防治胆结石实验研究[J]. 新中医, 2015, 47(9): 211-213.

[20] 钱 英, 李安军, 陈泽慧, 等. 胆石六号汤剂对豚鼠胆色素结石模型的防治作用[J]. 中国医院药学杂志, 2013, 33(24): 2033-2036.

[21] Wang D Q. Aging per se is an independent risk factor for cholesterol gallstone formation in gallstone susceptible mice[J]. *J Lipid Res*, 2002, 43(11): 1950-1959.

[22] 佟 丽, 陈育尧, 刘欢欢, 等. 龙胆粉针剂对实验性肝损伤的作用[J]. 第一军医大学学报, 2001, 21(12): 906-907.

[23] 董 岩, 王新芳, 崔长军, 等. 茵陈蒿的化学成分和药理作用研究进展[J]. 时珍国医国药, 2008, 19(4): 874-876.

[24] 张科军, 倪国明. 利胆排石汤对肝胆结石患者胆汁成分的影响[J]. 新中医, 2016, 48(1): 40-41.

[25] 马向明, 付庆江, 屈顺喜, 等. 金黄益胆颗粒对原发性胆管胆色素结石患者胆汁成分的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2012, 32(1): 25-28.

[26] 柳君东. 芍药甘草汤含药血清对高胆固醇血症兔 Oddi 括约肌细胞内钙离子浓度影响的研究[D]. 大连: 大连医科大学, 2012.

[27] 李 平, 康继莲. 胆石症合并胆道感染患者的病原菌分布及耐药性分析[J]. 检验医学与临床, 2017, 14(10): 1451-1452, 1455.

[28] Kawai M, Iwashashi 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.

[29] 金俊哲, 吴硕东, 苏 洋, 等. 肠胆反流对胆管胆色素结石形成的影响[J]. 世界华人消化杂志, 2006, 14(7): 727-730.

[30] 苏 洋, 吴硕东, 金俊哲, 等. 肠屏障功能对豚鼠胆管胆色素结石形成的影响[J]. 世界华人消化杂志, 2005, 13(24): 2853-2857.

[31] 郭 薇, 李晓阳, 刘立人. 糖蛋白与胆道黏膜及胆红素结石成因的相关性研究[J]. 黑龙江医学, 2002, 26(4): 245-246.

[32] Stewart L, Ponce R, Oesterle A L, *et al.* Pigment gallstone pathogenesis: slime production by biliary bacteria is more important than beta-glucuronidase production[J]. *J Gastrointest Surg*, 2000, 4(5): 547-553.

[33] 李晓军, 马跃英, 王海霞, 等. 大豆卵磷脂降血脂功能的动物实验研究[J]. 中国微生态学杂志, 2015, 27(8): 878-880.

[34] Ben-Neriah Y, Karin M. Inflammation meets cancer with NF- κ B as the matchmaker[J]. *Nat Immunol*, 2011, 12(8): 715-723.

[35] Didonato J A, Mercurio F, Karin M. NF- κ B and the link between inflammation and cancer[J]. *Immunol Rev*, 2012, 246(1): 379-400.

[36] 周昕欣, 金 龙, 吴晓兰. 加味四君子汤含药血清对 B16 恶性黑色素瘤细胞 NF- κ B (p65) 活性和表达的影响[J]. 中药药理与临床, 2013, 29(6): 121-124.

[37] Zen Y, Harada K, Sasaki M, *et al.* Lipopolysaccharide induces overexpression of MUC2 and MUC5AC in cultured biliary epithelial cells[J]. *Am J Pathol*, 2002, 161(4): 1475-1484.

[38] 吴 放. 金胆片对胆总管探查术后胆汁内细菌抑制作用的临床观察[J]. 吉林医学, 2012, 33(26): 5682-5683.

[39] 龙明照, 龙凤昌, 钱靖, 等. 胆腑舒胶囊对实验性胆囊结石胆汁卵磷脂、总胆汁酸、黏蛋白及血清脂代谢的影响[J]. 中国中医基础医学杂志, 2001, 7(7): 508-510.

[40] 李健, 牛社辉, 郑传彬, 等. 茵栀黄胆道冲洗联合中药口服防治经口胆道镜术后胆道感染的临床观察[J]. 中国中医药科技, 2017, 24(5): 612-613.

[41] 王恒杰, 刘长明, 郭吕, 等. 小柴胡汤加减方对胆道术后患者胆汁成分及成石趋势的影响[J]. 辽宁中医药大学学报, 2012, 14(11): 174-176.

[42] 刘龙忠, 钱英, 胡姗姗, 等. 胆石六号汤剂对豚鼠胆色素结石模型胆囊的抗炎作用[J]. 中国临床药理学杂志, 2015, 31(12): 1162-1164.

[43] 陈宇罡, 王聪庆, 曾钢, 等. 金茵利胆灵对豚鼠胆石症及 G 蛋白偶联胆汁酸受体表达的影响[J]. 临床肝胆病杂志, 2014, 30(11): 1160-1163.

[44] 王羊, 张成, 冯金鸽. 大黄素影响胆固醇结石形成的实验研究[J]. 陕西医学杂志, 2016, 45(6): 656-658.

[45] Ding X, Lu C Y, 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.

[46] Berna M J, Jensen R T. Role of CCK/gastrin receptors in gastrointestinal/metabolic diseases and results of human studies using gastrin/CCK receptor agonists/antagonists in these diseases [J]. *Curr Top Med Chem*, 2007, 7(12): 1211-1231.

[47] Zhu J, Han T Q, Chen S, *et al.* Gallbladder motor function, plasma cholecystokinin and cholecystokinin receptor of gallbladder in cholesterol stone patients [J]. *World J Gastroenterol*, 2005, 11(11): 1685-1689.

[48] Zhang Z H, Wu S D, Su Y, *et al.* Differences and significance of motilin, vasoactive intestinal peptide and gastrin in blood and gallbladder tissues of patients with gallstones[J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2008, 7(1): 58-64.

[49] Zhang Z H. Sphincter of oddi hypomotility and its relationship with duodenal-biliary reflux, plasma motilin and serum gastrin [J]. *World J Gastroenterol*, 2008, 14(25): 4077-4081.

[50] 吴洪娟, 李春兰, 马春兰, 等. 金钱草对胆囊结石患者血清胆囊收缩素受体和血管活性肠肽水平的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(25): 2793-2795.

[51] 刘敬军, 郑长青, 周卓, 等. 广金钱草、木香对犬胆囊运动及血浆 CCK 含量影响的实验研究[J]. 四川中医, 2008, 26(4): 31-32.

[52] 傅华群, 蒋筱强, 熊本京, 等. 肝胆通对胆结石豚鼠体内胃肠激素水平的影响[J]. 中国中西医结合外科杂志, 1999(1): 47-49.

[53] 张文俊, 李兆申, 谢渭芬, 等. 金钱胆通口服液治疗胆石症疗效研究[J]. 临床肝胆病杂志, 2003, 19(4): 229-231.