

亲水性胆汁酸防治胆固醇结石作用机制的研究进展

王波^{1,2}, 胡海^{1*}

1. 上海市东方医院(同济大学附属上海市东方医院) 胆石科, 上海 200120

2. 同济大学 医学院, 上海 200333

摘要: 胆汁酸主要在肝脏中合成, 是胆汁的主要成分之一, 其含量和成分的改变与胆固醇结石形成具有密切关系。亲水性胆汁酸在胆固醇结石的形成、治疗中起重要作用, 其具有溶解胆汁中胆固醇并调节胆固醇饱和度的重要作用, 减少成核异常及保护并改善胆囊收缩功能的作用。对亲水性胆汁酸对防治胆固醇结石形成的作用机制进行综述。

关键词: 胆固醇结石; 胆汁酸; 熊去氧胆酸

中图分类号: R977 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2018)07-1854-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.07.064

Research progress on action mechanism of hydrophilic bile acids in prevention and treatment of cholesterol gallstone

WANG Bo^{1,2}, HU Hai¹

1. Department of Hepatobiliary Surgery, Shanghai Oriental Hospital (Oriental Hospital Affiliated of Tongji University), Shanghai 200120, China

2. School of Medicine, Tongji University, Shanghai 200333, China

Abstract: Bile acids are synthesized from cholesterol in the liver. It's one of the main components of bile, and the change of its content and composition is closely related to the formation of cholesterol gallstones. Hydrophilic bile acids play an important role in cholesterol gallstones' formation and treatment, which have an important role in dissolving cholesterol and regulating the saturation of cholesterol, reducing the abnormal nucleation, protecting and improving the contraction function of the gallbladder. In this paper, the action mechanism of hydrophilic bile acids in prevention and treatment of cholesterol gallstone are reviewed.

Key words: cholesterol gallstone; bile acids; ursodeoxycholic acid

胆囊结石病(胆石病)是消化系统中最常见的一种疾病。近年来,随着我国人民生活质量日益提高,饮食习惯和饮食结构的西方化,胆石病的发生率不断上升,并超过10.0%^[1],其中大部分为胆固醇性结石。胆汁胆固醇过饱和、成核异常及胆囊功能障碍是结石发生的3大要素。胆固醇结石的形成包含3个步骤:胆汁胆固醇过饱和、胆固醇结晶析出、在促核形成因素作用下聚集并逐渐形成结石。与胆固醇结石发生相关因素主要包括^[2]:(1)促使胆汁中胆固醇过度饱和的因素;(2)促进胆固醇析出以及结晶核心形成的因素;(3)抑制胆囊收缩功能的因素;(4)抑制胆汁酸肠肝循环的因素。胆固

醇过饱和,胆汁会损害胆囊的运动功能,使胆汁在胆囊内阻滞时间增加,致使胆固醇结晶便于析出。运动功能损伤的胆囊又使胆汁的肠肝循环增加,其结果造成疏水性很强的脱氧胆酸比重在胆汁池中上升。脱氧胆酸可使肝脏分泌更多的胆固醇进入胆汁,其细胞毒性又可加重胆囊运动功能的损伤。因而,由胆固醇过饱和所引起的这个恶性循环是胆固醇结石形成的一个重要因素,而胆汁酸代谢紊乱和胆固醇稳态的破坏是其发病的根源^[3]。胆汁酸是胆汁中的主要成分之一。按亲疏水性特点,胆汁酸又有亲水性和疏水性之分。胆汁酸分子内既含有亲水性的羟基和羧基,又含有疏水性的烃核和甲基。亲水基

收稿日期: 2018-04-25

作者简介: 王波,男,主要从事胆石病的微创手术研究。E-mail: 14799305072@163.com

*通信作者 胡海,男,主任医师。E-mail: huhaiseminar@126.com

团均为 α 型,而甲基为 β 型,两类不同性质的基团恰位于环戊烷多氢菲核的两侧,这种构型使得胆汁酸有疏水性和亲水性双重性质。疏水性胆汁酸包括去氧胆酸、鹅去氧胆酸、甘氨酸去氧胆酸和石胆酸,其疏水性的大小顺序依次为胆酸<鹅去氧胆酸<去氧胆酸<甘氨酸去氧胆酸<石胆酸^[4]。疏水性胆汁酸又称毒性胆汁酸,可通过氧化应激反应诱导细胞线粒体功能紊乱和内质网应激、刺激促炎性介质产生以及激活死亡受体等方式导致肝细胞的损伤、坏死和凋亡^[5]。而亲水性胆汁酸具有抑制肝细胞的凋亡过程及毛细胆管的流动性来保护肝细胞膜,增加膜稳定性,拮抗疏水性胆汁酸的细胞毒性作用。熊去氧胆酸是亲水性胆汁酸的代表性物质,它是一亲水性强,去垢性差,几乎无肝细胞毒性的胆汁酸,具有使胆汁酸库中亲水性胆汁酸富集的能力,增加胆汁酸的分泌量,稳定胆固醇结构的作用等优点。在胆固醇结石防治中亦有应用,熊去氧胆酸、牛磺熊去氧胆酸等亲水性胆汁酸是迄今为止使用最广泛、效果最明确的溶石药物,也是目前保胆取石术后预防结石复发的最主要药物^[6]。本文以亲水性胆汁酸的研究进展为切入点,对亲水性胆汁酸在胆固醇结石防治中的作用机制进行综述。

1 溶解胆固醇并减少胆固醇过饱和作用

胆汁酸既有脂溶性又有水溶性,还有较强的界面活性,能与磷脂、胆固醇等疏水性分子形成复合微胶粒,一旦胆汁酸代谢改变或胆固醇含量过高,胆汁内胆固醇不能维持微胶粒状态而从胆汁中析出微晶,则集结成石^[7]。胆汁酸本身的成分构成改变在胆石形成中也具有重要意义。胆汁酸是肠道摄取胆固醇的重要溶质,特别是胆酸具有促进小肠摄取胆固醇的作用,胆石病患者胆汁中胆酸/鹅去氧胆酸比例升高^[8]。甾醇12 α -羟化酶(CYP8B1)羟化C₄形成胆酸。Murphy等^[9]给敲除CYP8B1基因的小鼠喂养含0.1%胆酸饲料,发现其肠道胆固醇吸收增加50%。此外,CYP8B1催化7 α -羟化胆汁酸的12 α -位基化,控制胆酸转化为鹅去氧胆酸的快慢,其活性与胆汁中胆酸/鹅去氧胆酸比例及胆汁酸池疏水性密切相关。去氧胆酸具有很强的疏水性,当其含量增加时,可促使肝脏分泌更多的胆固醇进入胆汁,形成过饱和胆汁^[10]。而熊去氧胆酸是增加胆汁中胆固醇溶解度的有效药物,其主要药效是熊去氧胆酸能降低胆固醇合成,减少胆固醇的吸收和分泌,使胆固醇结晶在饱和胆汁中得以溶解而达到溶石效

果,其还能在胆石表面形成胆固醇和卵磷脂的液晶相,使胆固醇结晶能溶解于过饱和胆汁中^[11]。熊去氧胆酸通过减少胆汁中胆固醇过饱和,从而降低胆石形成先决条件的风险^[12]。这一药效可能是由于胆固醇的分散和液晶体的形成,进而促进了胆固醇结石的逐渐溶解,从而既有预防及溶解胆石的作用,又有利于保肝的作用,对固醇类胆石症有较好的防治效果^[13-14]。动物实验表明^[15],借助熊去氧胆酸亲水性、无细胞毒性以及对细胞的保护作用,替代亲脂性、去污剂样毒性的胆汁酸,且具有免疫调节、保护肝细胞膜的作用。同时熊去氧胆酸具有促进内源性胆汁酸分泌、拮抗疏水性胆汁酸的作用^[16],能够预防结石形成。

熊去氧胆酸可以通过调整机体内胆汁酸的平衡,改善胆汁的淤积,最终改善胆石患者胆汁中胆固醇过饱和。Ellis等^[17]研究指出通过分析结合胆汁酸和mRNA测定结果发现,结合胆汁酸和游离胆汁酸按照以下顺序抑制胆汁酸合成和CYP7A1的mRNA水平:鹅去氧胆酸>去氧胆酸>胆酸>熊去氧胆酸。而Liu等^[18]的研究同样表明在胆汁酸合成经典途径中,除熊去氧胆酸以外,余胆汁酸明显抑制了CYP7A1的活性。另有研究发现胆盐输出泵表达量下降将导致胆汁酸分泌减少、胆汁淤积^[19],其是调节胆汁酸排泄的关键转运体。Donner等^[20]通过阻断大鼠胆管诱导胆汁淤积后,发现随着阻断时间的延长胆盐输出泵蛋白表达逐渐减少,胆汁淤积不断加重。而Kong等^[21]发现胆囊结石患者肝脏胆盐输出泵基因的mRNA及蛋白表达量较正常人明显下降,提示胆盐输出泵蛋白与胆石病有一点相关性,并且该蛋白的表达可能与机体能量代谢密切相关。Kagawa等^[22]研究表明熊去氧胆酸有助于修复受损的胆盐输出泵,从而来调节胆汁酸、胆固醇的代谢水平。熊去氧胆酸还可促进肝细胞分泌胆汁酸和其他有机离子,如胆红素葡萄糖苷酸、谷胱甘肽结合物,阻止疏水性胆汁酸诱导胆汁淤积^[23-25]。

2 减少成核异常作用

胆汁中胆固醇成核是结石形成的重要环节,研究发现胆汁中存在促/抑成核因子的动态平衡,一旦平衡被打破将导致胆汁中胆固醇析出、结晶进而形成结石^[26]。氨肽酶N是ConA糖蛋白中作用较强的一种^[27]。目前认为胆汁中的胆汁酸与氨肽酶N的疏水区互相作用而把氨肽酶N带入胆汁中并在胆囊胆汁中起促成核作用。既往动物实验表明^[28],熊去氧

胆酸对于促成核物质氨肽酶 N 活性有显著的抑制作用。研究发现胆石患者胆汁中氨肽酶 N 活性较无结石者明显升高,给胆石患者服用熊去氧胆酸后发现,胆汁饱和度下降的同时还伴随着氨肽酶 N 活性平行性地降低^[29]。Salvioli 等^[30]则在含熊去氧胆酸的模拟胆汁中发现不典型胆固醇晶体,这种晶体常常有光滑的边缘,易于变小,甚至消失。由此推论熊去氧胆酸可促进胆固醇晶体的溶解,因此降低氨肽酶 N 活性,也就降低了氨肽酶 N 在胆汁中的促成核活性,从而对胆固醇结石起预防作用。既往研究还表明^[31]熊去氧胆酸通过降低胆固醇饱和指数以及胆固醇结石患者胆囊胆汁中胆固醇液晶和胆固醇-水合物晶体的减少来延长成核时间。

3 保护并改善胆囊收缩功能

最近,胆囊功能的研究逐渐引起人们的关注^[32]。而胆囊收缩素(CCK)是调节胆囊动力的主要激素,也是收缩胆囊作用最强的激素^[33],CCK 通过与受体 CCK-AR 结合发挥其生物学作用。已有研究表明疏水性胆汁酸可以诱导生成自由基并损伤细胞膜,并抑制 CCK 引起的收缩^[34];还有研究指出疏水性胆汁酸鹅去氧胆酸和胆酸会降低 CCK 平滑肌收缩效应从而影响胆囊排空^[35]。与之相反的是,亲水性胆汁酸则能减少平滑肌细胞膜胆固醇含量,拮抗胆固醇和疏水性胆汁酸对 CCK-AR 的抑制作用,从而改善胆囊收缩功能并促进胆囊排空^[36]。Desai 等^[37]研究数据指出:(1)胆汁酸可能和胆固醇竞争性地与 CCK-AR 结合,可能其结合位点相同。(2)熊去氧胆酸能够纠正过饱和的胆固醇与 CCK-AR 结合而造成的异常状态。Mas 等^[38]研究则表明,胆石症患者口服熊去氧胆酸 6 周,其胆囊离体肌条对 CCK-8 反应明显优于对照组。一项临床双盲随机对照试验证实,胆囊结石患者口服熊去氧胆酸调节肝脏胆固醇代谢,降低胆汁中胆固醇浓度,可明显降低了胆囊组织中脂质过氧化水平,减少炎症介质生成,并改善胆囊收缩功能^[39]。

Cajal 间质细胞样细胞(ICLC)在胆道系统的发现和基于既往大量胃肠道 Cajal 间质细胞(ICC)的成熟研究成果之上。研究业已证实,豚鼠和人类胆道系统存在 ICLC^[40],ICLC 是胆囊平滑肌起搏细胞并调控胆囊自发性电节律和平滑肌活动^[41]。Pasternak 等^[42]研究发现,胆固醇结石患者胆囊组织中 ICLC 数量较正常胆囊组织明显减少、胆囊动力受损、收缩功能减退。范莹等^[43]研究发现,在胆固

醇结石形成过程中,胆囊组织 c-kit、SCF、mRNA、SCF 蛋白表达水平下降,SCF/c-kit 通路抑制可能导致胆囊胆固醇结石形成。肖勇等^[44]研究则证实,CCK 对 ICLC 遭特异性破坏的豚鼠胆囊离体肌条兴奋作用几乎消失,CCK 可能通过 ICLC 来影响胆囊收缩功能。目前尚未有研究指出熊去氧胆酸作用于 ICLC 从而改善胆囊功能的具体机制,但研究结果^[45]显示熊去氧胆酸有效增高小肠推进率以及升高 c-kit 含量,证实熊去氧胆酸可使胃肠 Cajal 细胞 c-kit 含量升高,胃肠功能得以改善。进而推论熊去氧胆酸可以使胆囊 ICLC 细胞 c-kit 含量升高,从而改善胆囊收缩功能。

胆固醇过饱和会加速其以渗透的方式通过上皮层并与胆囊平滑肌细胞膜相结合。高胆固醇对胆囊平滑肌 CCK-AR 损伤作用明确、机制清楚。Pozo 等^[46]实验研究表明,胆汁高浓度胆固醇渗透进入平滑肌,并在其细胞膜上沉积,从而影响平滑肌的收缩,机制为平滑肌细胞膜脂质成分和膜流动性改变使得膜上 Ca^{2+} 通道失活,继而改变了膜上相关受体和蛋白活性、平滑肌细胞对刺激其收缩或弛缓相关因子失去反应,最终导致了胆囊内胆淤积。Jr 等^[47]研究则证实:高胆固醇产生细胞毒膜性效应影响肌细胞膜上 CCK-AR 表达从而导致其生理效应下调。熊去氧胆酸对于 CCK-AR 方面胆囊功能的保护作用在此不再赘述。目前的研究数据支持的假设,即过剩的胆固醇给致石性胆汁酸创造了一个可以改变正常疏水性胆汁酸和胆囊保护机制平衡的环境。疏水性胆汁酸可以通过刺激活性氧的生成来破坏胆囊平滑肌细胞受体和损害钙通道^[39,48]。而熊去氧胆酸似乎具有中和疏水性胆汁酸活性的作用^[36]。目前尚未有研究证实熊去氧胆酸具有改善胆囊收缩的机制。仅从目前的研究数据^[39]证明:经过熊去氧胆酸治疗后的胆囊平滑肌收缩是与降低质膜胆固醇含量和改善氧化应激、炎症标记物有关的。熊去氧胆酸改善胆囊平滑肌收缩性是通过降低血浆中胆固醇含量和氧化应激的生化指数来实现的。熊去氧胆酸作为溶解胆囊结石药物,其药理学特征除了降低胆固醇的生成,降低胆汁中胆固醇饱和度,提高胆固醇溶解度之外,还具有刺激胆囊平滑肌收缩的作用,改善胆囊平滑肌收缩及炎性浸润^[49]。

4 结语

熊去氧胆酸可通过调节胆汁酸、增加对胆汁中胆固醇溶解度,降低胆固醇饱和指数,减少成核异

常等对于结石形成具有一定的预防作用。因而，熊去氧胆酸对于胆固醇结石的防治具有重要的保护作用。目前尚未有足够的研究证实熊去氧胆酸改善胆囊收缩的具体机制。因此需要充分研究熊去氧胆酸对胆囊功能的保护作用，进一步探讨其对胆固醇结石的防治。综上所述，研究表明胆固醇结石成因除“胆汁内胆固醇过饱和及成核理论”外，高胆固醇致胆囊收缩功能障碍是结石形成关键。在通过降低过饱和胆固醇或减少成核异常来干预胆固醇结石形成的研究遭遇”瓶颈“后，通过拮抗胆囊收缩功能损伤来干预胆固醇结石形成可能是胆石病防治新的突破口，具有良好的研究前景和重要意义。

参考文献

[1] Stinton L M, Myers R P, Shaffer E A. Epidemiology of gallstone [J]. *Gastroenterol Clin North Am*, 2010, 39(2): 157-169.

[2] Reshetnyak V I. Concept of the pathogenesis and treatment of cholelithiasis [J]. *World J Hepatol*, 2012, 4(2): 18-34.

[3] Wang H H, Portincasa P, Wang D Q. Molecular pathophysiology and physicalchemistry of cholesterol gallstones [J]. *Front Biosci*, 2008, 13: 401-423.

[4] Thomas C, Pellicciari R, Pruzanski M, et al. Targeting bile-acid signalling for metabolic diseases [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2008, 7(8): 678-693.

[5] 王 锋, 李 克. 疏水性胆汁酸诱导肝细胞损伤机制研究进展 [J]. *医学研究生学报*, 2012, 25(8): 882-885.

[6] Guarino M P, Cocca S, Altomare A, et al. Ursodeoxycholic acid therapy in gallbladder disease, a story not yet completed [J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(31): 5029-5034.

[7] Portincasa P, Moschetta A, Palasciano G. From lipid secretion to cholesterol crystallization in bile. Relevance in cholesterol gallstone disease [J]. *Ann Hepatol*, 2002, 1(3): 121-128.

[8] Wang Y, Jones P J, Woollett L A, et al. Effects of chenodeoxycholic acid and deoxycholic acid on cholesterol absorption and metabolism in humans [J]. *Transl Res*, 2006, 148(1): 37-45.

[9] Murphy C, Parini P, Wang J, et al. Cholic acid as key regulator of cholesterol synthesis, intestinal absorption and hepatic storage in mice [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2005, 1735(3): 167-175.

[10] Portincasa P, Moschetta A, Palasciano G. Cholesterol gallstone disease [J]. *Lancet*, 2006, 368(9531): 230-239.

[11] 段思怡. 熊去氧胆酸胶囊的质量控制及熊去氧胆酸在家兔体内的药代动力学研究 [D]. 成都: 四川大学, 2007.

[12] Stokes C S, Gluud L L, Casper M, et al. Ursodeoxycholic

acid and diets higher in fat prevent gallbladder stones during weight loss: a meta-analysis of randomized controlled trails [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2014, 12(7): 1090-1100.

[13] Wang H H, Portincasa P, de Bari O, et al. Prevention of cholesterol gallstones by inhibiting hepatic biosynthesis and intestinal absorption of cholesterol [J]. *Eur J Clin Invest*, 2013, 43(4): 413-426.

[14] Buryova H, Chalupsky K, Zbodakova O, et al. Liver protective effect of ursodeoxycholic acid includes regulation of ADAM17 activity [J]. *BMC Gastroenterol*, 2013, 13: 155.

[15] Deitz K L, Makielski K M, Williams J M, et al. Effect of 6-8 weeks of oral ursodeoxycholic acid administration on serum concentrations of fasting and postprandial bile acids and biochemical analytes in healthy dogs [J]. *Vet Clin Pathol*, 2015, 44(3): 431-436.

[16] Festi D, Montagnani M, Azzaroli F, et al. Clinical efficacy and effectiveness of ursodeoxycholic acid in cholestatic liver diseases [J]. *Curr Clin Pharmacol*, 2007, 2(2): 155-177.

[17] Ellis E, Axelson M, Abrahamsson A, et al. Feedback regulation of bile acid synthesis in primary human hepatocytes: evidence that CDCA is the strongest inhibitor [J]. *Hepatology*, 2003, 38(4): 930-938.

[18] Liu J, Lu H, Lu Y F, et al. Potency of individual bile acids to regulate bile acid synthesis and transport genes in primary human hepatocyte cultures [J]. *Toxicol Sci*, 2014, 141(2): 538-546.

[19] 温 剑. Leptin/AMPK α_2 /BSEP 调控的胆汁酸代谢在胆石形成中的作用研究 [D]. 泸州: 泸州医学院, 2014.

[20] Donner M G, Schumacher S, Warskulat U, et al. Obstructive cholestasis Induces TNF-alpha-and IL-1-mediated periportal downregulation of Bsep and zonal regulation of Ntcp, Oatp1a4, and Oatp1b2 [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2007, 293(6): G1134-G1146.

[21] Kong F M, Sui C Y, Li Y J, et al. Hepatobiliary membrane transporters involving in the formation of cholesterol calculus [J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2006, 5(2): 286-289.

[22] Kagawa T, Orii R, Hirose S, et al. Ursodeoxycholic acid stabilizes the bile salt export pump in the apical membrane in MDCK II cells [J]. *J Gastroenterol*, 2014, 49(5): 890-899.

[23] Mousa H S, Lleo A, Invernizzi P, et al. Advances in pharmacotherapy for primary biliary cirrhosis [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2015, 16(5): 633-643.

[24] Poupon R. Ursodeoxycholic acid and bile-acid mimetics as therapeutic agents for cholestatic liver diseases: an overview of their mechanisms of action [J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2012, 36(Suppl 1): S3-S12.

- [25] Beuers U, Trauner M, Jansen P, *et al.* New paradigms in the treatment of hepatic cholestasis: from UDCA to FXR, PXR and beyond [J]. *J Hepatol*, 2015, 62(1 Suppl): S25-S37.
- [26] Castro-Torres I G, de Jesús Cárdenas-Vázquez R, Velázquez-González C, *et al.* Future therapeutic targets for the treatment and prevention of cholesterol gallstones [J]. *Eur J Pharmacol*, 2015, 765: 366-374.
- [27] Núñez L, Amigo L, Mingrone G, *et al.* Biliary aminopeptidase N and the cholesterol crystallisation defect in cholelithiasis [J]. *Gut*, 1995, 37(3): 442-426.
- [28] 陈祥柏, 祝学光, 张红军. 氨肽酶N在胆固醇结石成因中作用的初步研究 [J]. 中华肝胆外科杂志, 2000, 6(3): 195-197.
- [29] 李月廷, 祝学光, 陈祥柏, 等. 熊脱氧胆酸抑制兔胆结石形成的作用及机制 [J]. 北京大学学报: 医学版, 2001, 33(5): 469-471.
- [30] Salvioli G, Igimi H, Carey M C. Cholesterol gallstone dissolution in bile, dissolution kinetics of crystalline cholesterol monohydrate by conjugated chenodeoxycholate-lecithin and conjugated ursodeoxycholate-lecithin mixtures: dissimilar phase equilibria and dissolution mechanisms [J]. *J Lipid Res*, 1983, 24(6): 701-720.
- [31] Tudyka J, Wechsler J G, Mason R, *et al.* The effect of ursodeoxycholic acid on nucleation time in patients with solitary or multiple gallbladder stones [J]. *Am J Gastroenterol*, 1994, 89(8): 1206-1210.
- [32] Dikkers A, Tietge U J. The neglected cousin of the hepatocyte: how gallbladder epithelial cells might contribute to cholesterol gallstone formation [J]. *Dig Dis Sci*, 2013, 58(2): 296-298.
- [33] Rehfeld J F. Clinical endocrinology and metabolism. Cholecystokinin [J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2004, 18(4): 569-586.
- [34] Xiao Z L, Rho A K, Biancani P, *et al.* Effects of bile acids on the muscle functions of guinea pig gallbladder [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2002, 283(1): G87-G94.
- [35] Behar J, Mawe G M, Carey M C. Roles of cholesterol and bile salts in the pathogenesis of gallbladder hypomotility and inflammation: cholecystitis is not caused by cystic duct obstruction [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2013, 25(4): 283-290.
- [36] Xiao Z L, Biancani P, Carey M C, *et al.* Hydrophilic but not hydrophobic bile acids prevent gallbladder muscle dysfunction in acute cholecystitis [J]. *Hepatology*, 2003, 37(6): 1442-1450.
- [37] Desai A J, Dong M, Harikumar K G, *et al.* Impact of ursodeoxycholic acid on a CCK1R cholesterol-binding site may contribute to its positive effects in digestive function [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2015, 309(5): G377-G386.
- [38] Mas M R, Comert B, Mas N, *et al.* Effects of long term hydrophilic bile acid therapy on *in vitro* contraction of gallbladder muscle strips in patients with cholesterol gallstones [J]. *World J Gastroenterol*, 2007, 13(32): 4336-4339.
- [39] Guarino M P, Cong P, Cicala M, *et al.* Ursodeoxycholic acid improves muscle contractility and inflammation in symptomatic gallbladders with cholesterol gallstones [J]. *Gut*, 2007, 55(6): 815-820.
- [40] Lavoie B, Balemba O B, Nelson M T. Morphological and physiological evidence for interstitial cell of Cajal-like cells in the guinea pig gallbladder [J]. *J Physiol*, 2007, 579(2): 487-501.
- [41] Pasternak A, Gil K, Gajda M, *et al.* Interstitialcajal-like cell: a new player in cholelithiasis? [J]. *Am J Gastroenterol*, 2014, 109(4): 603-604.
- [42] Pasternak A, Gil K, Matyja A, *et al.* Loss of gallbladder interstitial Cajal-like cells in patients with cholelithiasis [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2013, 25(1): e17-e24.
- [43] 范莹, 吴硕东, 付倍蓓, 等. 高胆固醇饮食豚鼠胆囊组织中 c-kit 和 SCF mRNA 及蛋白的表达变化研究 [J]. 中国普外基础与临床杂志, 2012, 19(10): 1063-1068.
- [44] 肖勇, 余保平, 吴志轩, 等. 胆囊收缩素对胆固醇结石豚鼠离体胆囊肌条的影响 [J]. 世界华人消化杂志, 2008, 16(20): 2280-2284.
- [45] 王燕燕, 许小红, 李彦. 熊去氧胆酸对肝硬化大鼠血清 IL-6、MMP-3、TIMP-1 及胃肠 Cajal 细胞 c-kit 表达的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(8): 1435-1438.
- [46] Pozo M J, Camello P J, Mawe G M. Chemical mediators of gallbladder dysmotility [J]. *Curr Med Chem*, 2004, 11(13): 1801-1812.
- [47] Jr K F. Effects of dietary cholesterol on cholesterol and bile acid homeostasis in patients with cholesterol gallstones [J]. *J Clin Invest*, 1994, 93(3): 1186-1194.
- [48] Xiao Z L, Andrada M J, Biancani P, *et al.* Reactive oxygen species (H₂O₂): effects on the gallbladder muscle of guinea pigs [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2002, 282(2): 300-306.
- [49] Caroit S, Guarino M P, Ciala M, *et al.* Effect of ursodeoxycholic acid on inflammatory infiltrate in gallbladder muscle of cholesterol gallstone patients [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2010, 22(8): 866-873.