



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2020.08.012
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2020.08.012
Chinese Journal of General Surgery, 2020, 29(8):1000-1005.

· 文献综述 ·

消化道微生态与胆结石疾病关系的研究进展

李静¹, 苗龙², 周文策^{1,2}

(1. 兰州大学第一临床医学院, 甘肃 兰州 730000; 2. 兰州大学第一医院 普通外科, 甘肃 兰州 730000)

摘要

胆结石在全世界范围内都是常见病和多发病, 其形成是一个复杂的遗传和环境因素相互作用的过程, 至今尚未完全阐明。对人体微生物组学的研究, 发现消化道微生态系统参与维持机体的多种生理功能, 其失调也与多种疾病的发病过程相关。近年来对胆结石的众多研究表明消化道微生态在其发病机制中起重要作用。笔者从消化道微生态在人体微生态中的地位、胆结石发病机制的研究概况、胆道微生态与胆结石疾病的关系及肠道微生态与胆结石疾病的关系几个方面, 针对消化道微生态与胆结石疾病的关系进行综述。

关键词

胆结石; 消化道微生态; 综述

中图分类号: R575.6

Research progress of relationship between gastrointestinal tract microecology and cholelithiasis

LI Jing¹, MIAO Long², ZHOU Wence^{1,2}

(1. The First Clinical Medical College, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China; 2. Department of General Surgery, the First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China)

Abstract

Cholelithiasis is a common and frequently-occurring disease worldwide. Its pathogenesis is a complex process involving both genetic and environmental factors, and has not yet been fully elucidated. The studies of human microbiome discovered that the microecosystem of the gastrointestinal tract participates in maintaining multiple physiological functions, and its imbalance is also related to the pathogenesis of many diseases. Numerous studies on cholelithiasis in recent years suggested that the gastrointestinal tract microecology plays an important role in its pathogenesis. Here, the authors address the relationship between the gastrointestinal tract microecology and cholelithiasis from the perspectives of the role of the gastrointestinal tract microecology in human microecology, the general research situation of the pathogenesis of cholelithiasis, and the relations of biliary microecology and intestinal microecology with cholelithiasis.

Key words

Cholelithiasis; Digestive microecology; Review

CLC number: R575.6

基金项目: 甘肃省科技厅重点研发基金资助项目(17YF1FA128); 甘肃省兰州市人才创新创业基金资助项目(2017-RC-37)。

收稿日期: 2020-05-22; 修订日期: 2020-07-17。

作者简介: 李静, 兰州大学第一临床医学院硕士研究生, 主要从事肝胆胰疾病基础与临床方面的研究。

通信作者: 周文策, Email: zhouwc@lzu.edu.cn

胆结石疾病是世界范围内的常见病。它在西方国家非常普遍,影响着超过10%的人口^[1],而在过去的几十年里,随着经济的快速发展和生活方式、饮食习惯的西化,胆结石在我国的发病率已接近西方^[2]。随着分子生物学技术的发展,近年来出现了多种非培养的分子技术方法,包括16s RNA测序、宏基因组测序等;这些技术在人类微生物组研究中的应用,使人们对人体微生态有了更加全面、深入的认识^[3],消化道微生态与胆结石形成的关系也受到广泛关注,使结石形成机制的研究进入了微生物研究新阶段。本文主要从消化道微生态在人体微生态中的地位、胆结石发病机制的研究概况、胆道微生态与胆结石疾病的关系及肠道微生态与胆结石疾病的关系几个方面,针对消化道微生态与胆结石疾病的关系进行系统综述。

1 消化道微生态是人体微生态的重要组成部分

人体内每个微生物栖息地都具有独特的微生物群落,并且它们之间并不是相互隔离的^[4]。之后发现不仅个体的菌群组成高度个性化,而且它们的时间变异性也具有明显的个性化特征^[5]。消化道微生态系统作为人体微生态系统的重要组成部分,拥有人体微生物群落个体差异性、时间空间变异性等特点,且随时间变化差异性较小,同时其个体差异性主要与遗传因素相关^[6]。

1.1 消化道微生态的特点

消化道为长腔型且不同部位生理功能不同,其微生物数量及优势菌群分布也存在差异。在消化道的不同部位,细菌的组成和数量是不同的,胃酸、胆汁和胰腺的分泌物会阻碍大多数细菌在胃和小肠近端定殖,在胃和十二指肠($10^3 \sim 10^4$)、小肠($10^4 \sim 10^7$)、大肠($10^{11} \sim 10^{12}$)中,大肠的菌群含量最高,占粪便质量的60%^[7]。除了沿胃肠道轴的菌群组成变化外,表面黏附菌群和管腔菌群也不同,黏膜表面的厌氧菌与好氧菌之比较腔内低^[8]。消化道微生物群参与多种机体功能,但其个体差异性大且多变的特点,导致其参与生理功能及疾病发生的机制复杂,尚需进一步研究明确。

1.2 消化道微生态与疾病的关系

众多研究表明,消化道微生态失调与多种疾病相关:口腔微生物可能在胰腺癌的发生发展中占

据重要地位^[9];胆道微生物参与胆结石的形成^[10],同时与胆道恶性肿瘤的进展相关^[11];肠道菌群失调与心血管疾病、肥胖^[12],糖尿病^[13]、代谢综合征^[14]、非酒精性肝硬化(NAFLD)^[15]、结直肠恶性肿瘤^[16]、胆结石^[17]等疾病之间可能存在直接联系。与胆结石形成相关的消化道微生物群主要为胆道及肠道微生物群,且这两者间存在密不可分的联系。

2 胆结石发病机制的研究概况

胆结石的形成是一个复杂的遗传和环境因素相互作用的过程。一项对双胞胎的大型研究^[18]表明,在有症状的胆结石患者中,基因对表型的贡献为25%,共有的环境因素占13%,独特的环境因素占62%。近年来的研究^[19-20]发现胆结石的危险因素包括:性别(女性)、年龄、怀孕、早产、缺乏运动、肥胖和营养过剩,同时代谢综合征(如糖尿病、甲亢等)的相关因素也增加了患胆结石的风险。

胆结石发病机制复杂,且不同成分类型的结石其形成机制不同。胆固醇结石的形成机制包括5个方面,它们共同促进胆固醇结晶和胆石形成:(1)遗传因素和造石基因;(2)肝胆固醇分泌过多;(3)胆汁过饱和及快速相变;(4)胆囊运动减弱;(5)肠道因素,包括肠道菌群因素。棕色素结石的形成机制包括:(1)遗传因素;(2)肝脏胆红素分泌过多;(3)胆汁淤积;(4)细菌感染^[21]。其中,细菌可能通过改变胆汁成分或减弱胆囊运动功能参与结石形成^[17]。

综上所述,胆结石疾病为多因素作用的结果,胆固醇结石及胆色素结石的形成过程中均有微生物及其代谢产物参与,在此基础上我们对消化道微生态与不同类型胆结石的形成关系的研究进行整理归纳,以梳理其内容并为未来的研究明确方向。

3 胆道微生态与胆结石疾病的关系

3.1 胆道微生物群参与胆结石形成的机制

早在一个世纪前就有学者^[22]在胆结石患者的胆汁中培养出了多种细菌,推测胆道细菌感染可能参与结石的形成。50年后,Maki就细菌参与结石形成的机制提出了假说,即细菌产生的外源性 β -葡萄糖苷酶(β -G)可将结合胆红素水解为

游离胆红素和葡萄糖醛酸,游离胆红素可与胆汁中的钙离子结合形成胆红素钙,为胆色素结石的主要成分^[23]。该结论在以犬为模型的动物实验中被证实^[24]。其后,有学者^[25-27]发现细菌黏液中的黏蛋白可通过相互凝集构成的网状支架将胆汁中的胆红素钙、棕榈酸钙沉淀,甚至将细菌微菌落聚集在一起而形成结石。Stewart等^[26]通过检测棕色色素结石患者胆道内的细菌源性 β -G和细菌黏液(检测率分别为62%和100%),提出在结石形成过程中,细菌产生的黏液可能比 β -G具有更重要的作用。Robins等^[27]研究报道,胆道感染细菌所产生的磷脂酶,可以通过水解磷脂生成的棕榈酸与胆汁中的钙离子结合形成不溶于水的棕榈酸钙沉淀,参与棕色色素结石的形成。Shen等^[28]采用WMS测序技术在胆总管结石患者感染的多种细菌中鉴定出了pIdA基因,从基因水平证明细菌源性磷脂酶参与棕色色素结石的形成。以上众多研究表明,胆道微生态在胆结石的形成过程中发挥着重要作用,主要通过细菌代谢产生的 β -G、黏蛋白及磷脂酶参与胆结石的发病,当然仍有其他未知机制需要我们继续探索。

3.2 胆道内的微生物存在自我保护机制

多年来的传统观点认为,因胆汁的特殊理化性质,如胆汁酸、营养限制、pH及渗透压的变化均不利于细菌在胆道生长繁殖,导致正常胆道是无菌环境^[29]。在发生胆道感染时,在胆道中定植的细菌存在着自我保护机制:(1)细菌可通过形成抗原性弱的L型细菌(即细胞壁缺陷型变体)逃避机体免疫系统的攻击,使其可在胆道中长期生存,使胆道持续处于慢性炎症状态中^[30];(2)细菌生物膜为黏附于细菌表面的组成复杂的聚集体,其组成包括:黏液、蛋白质、脂质、多糖及核酸等;细菌可通过形成生物膜保护包裹于其中的微生物,嵌入生物膜内的细菌对宿主的免疫清除、抗生素以及机械应力都具有高度抗性^[31]。定植在胆道的细菌通过炎症或改变胆道的运动功能引起一系列胆道疾病。

3.3 胆道微生物的来源

胆道感染的细菌从何而来?众多研究者进行了探讨。研究^[10]采用16S rRNA扩增子测序技术,对6例胆结石患者的胆道、十二指肠、胃和口腔的细菌群落进行了研究。该研究首次在同一个体中进行比较研究,结果发现所有胆道细菌均可在上消化道检出,胆道微生物群与十二指肠液样本

的相似度高于胃液或唾液样本,支持了胆道细菌起源于肠道细菌逆行感染的假设。肠道细菌逆行感染到胆道(即肠胆反流)主要与Oddi括约肌的功能有关,Oddi括约肌的主要功能是控制胆汁排放、防止肠内容物反流,当其功能异常时,肠内容物反流至胆道,从而导致胆道细菌感染^[32]。除此之外还有血源性、易位性多种学说,各有其证据,也可能同时并存^[17]。

近年来,随着对胆道微生态研究的深入及焦磷酸测序的应用,健康胆道无菌的观点遭受了挑战。Jiménez等^[33]在健康猪的胆道发现有细菌存在。随后Molinero等^[34]针对从无肝胆疾病的肝移植供体的胆汁进行了分析,首次在没有任何肝胆疾病的个体的胆汁中检测到细菌群落。因此,我们可以认为,胆道本身存在一个微生态系统,在胆道疾病致病因素的作用下,这个生态系统的平衡受到干扰而失衡,如优势菌群变化、菌群多样性降低、微生物代谢改变等,通过具体的致病机制引发疾病。

4 肠道微生态与胆结石疾病的关系

4.1 肠道微生物与胆结石的形成有关

Wu等^[17]首次采用16S rRNA扩增子测序(简称16S测序)技术对胆囊结石患者及健康者的胆汁及粪便进行研究,发现胆囊结石患者存在明显的肠道菌群失调。Wang等^[35]通过构建小鼠胆固醇结石模型,得出数据显示致石饮食(LD)喂食的小鼠肠道微生物的丰富度和多样性降低。厚壁菌门以及厚壁菌门与拟杆菌门之比显著降低。两组间肠道菌群组成在门、科、属水平上也存在差异。因此认为肠道菌群失调可能与小鼠胆固醇结石的形成密切相关。有学者^[36]发现,胆囊切除改变流向肠道的胆汁,从而改变胆汁酸与肠道微生物之间的作用关系,即胆囊切除术后患者结石复发率高可能与肠道菌群的改变有关。从人类样本和小鼠模型样本均得出肠道微生物群与胆结石的形成相关的结论,但仍需更严谨的动物实验来证明其正确性。

Maurer等^[37]通过小鼠胆固醇结石模型探究T细胞功能在结石形成过程中的作用时,发现来自不同饲养机构的BALB/c小鼠,胆固醇结石患病率不同。Fremont-Rahl等^[38]就该现象提出假设:这些差异可能是因为这两个机构之间的饲养条件

明显不同导致的。Fremont-Rahl等^[38]为探究在这些密切相关的小鼠亚系之间观察到的胆固醇结石患病率的显著差异是否与胃肠道常驻微生物群有关,进行了菌群移植实验,其数据表明宿主微生物群的差异改变了胆固醇胆结石表型的成分,并且主要通过炎症和改变胆囊运动功能来实现^[38]。Fremont-Rahl等^[38]通过更严谨科学的实验方法再次证明肠道微生态参与胆结石的发病,并初步探讨了其可能的发病机制。

4.2 肠道微生物参与胆结石形成的机制

针对肠道微生物通过何种途径参与胆结石的形成,许多研究者为此进行了探索。一项关于肠道菌群失调与胆固醇胆结石相关的细菌群落组成的大规模研究中发现,胆结石患者的大约70%肠道细菌在胆道中被检测到。因此他们认为肠道微生物可能通过逆行进入胆道引起胆道感染诱发结石发生^[17]。

吴硕东团队^[39]发现在饮食诱导的金黄地鼠胆固醇结石模型中,出现了肠道运输(IT)功能下降,表明肠道功能在胆固醇结石形成过程中可能起着重要的作用。该团队进一步就豚鼠胆固醇结石形成过程中肠道转运功能下降的细胞和分子机制进行了研究。结果提示高胆固醇饮食通过抑制c-kit/scf信号通路,导致豚鼠小肠卡哈尔间质细胞(ICC)数量减少和功能障碍,导致小肠自发性节律性收缩功能障碍及IT功能下降,这参与了胆固醇结石的形成^[40]。

正常情况下,大多数肠道细菌位于肠腔和外黏液层。在某些病理情况下,肠道细菌可能会破坏肠道上皮,通过门静脉到达肝脏,即肠道细菌向肝脏易位^[41]。Ma等^[42]在一项研究肠道微生物群促进自身免疫性胆管炎的研究中发现,肠道微生物群驱动肝脏细菌易位,通过Toll样受体2(TLR2)参与自身免疫性胆管炎的发病。

Liu等^[43]通过实验发现在接触有机氯农药的小鼠中,肠道微生物群丰度和组成发生了异常,说明肠道微生物群会受到食物中毒素的影响,可能与胆结石的发病有关。最近的研究^[44]表明,经肠道微生物代谢食物中的胆碱等产生的三甲胺-N-氧化物(TMAO)可作用于肝脏引起胆汁胆固醇高分泌参与胆结石形成,证明了微生物可以通过影响代谢来参与疾病的发生。

综上所述,肠道微生物可能存在多种通路参与胆结石的形成:(1)肠道细菌逆行至胆道引起胆

道慢性炎症;(2)在胆结石致病因素的作用下,肠道屏障受损,肠黏膜通透性增加,肠道微生物通过门静脉到达肝脏,发生细菌肝脏易位;(3)微生物随肝脏分泌胆汁进入胆道系统,破坏了胆道微生态的平衡,引起胆道感染从而诱发结石形成;(4)易位到肝脏的微生物造成肝脏分泌胆汁的异常,胆汁代谢发生变化,如形成致石胆汁,从而引起胆结石形成;当然,还需要进一步更严谨的动物模型实验来验证以上假设。

5 小结

越来越多的疾病的发生被认为与消化道微生态有关,而消化道微生态参与胆结石的形成也逐渐被众多研究者认可。胆道中的微生物群存在自我保护机制,从而可以在胆道中长期生存,通过引起胆道慢性炎症及微生物代谢产生的 β -G、黏蛋白、磷脂酶等物质诱导胆结石的产生。此外肠道微生物群通过逆行至胆道引起胆道感染、细菌易位、内毒素血症影响胆汁代谢等途径参与胆结石形成。

消化道微生态参与胆结石形成的机制存在很大争议,部分学者^[45]认为肠道微生物群可以影响宿主免疫系统和代谢系统,但不会导致细菌移位或传播,一定程度上否定了细菌易位学说。消化道微生物群落及其代谢产物容易受多种内在及外界环境因素的影响而发生变化,因此,通过对粪便或胆汁中的菌群进行16SrRNA扩增子测序或代谢组学研究来表示肠道微生物群的多样性,不一定与胆结石疾病表型相关,即这些实验并不能说明消化道微生态与胆结石发生的因果关系,这需要更多更严谨的粪便移植实验来更好的说明。另外一个较大的挑战是识别整个消化道生态系统中某个微生物或微生物代谢物起到关键作用是很困难的。到目前为止,很多实验的结果仍然是描述性的,其背后的机制还需要进一步了解。

参考文献

- [1] Scherber PR, Lammert F, Glanemann M. Gallstone disease: Optimal timing of treatment[J]. *J Hepatol*, 2017, 67(3):645-647. doi: 10.1016/j.jhep.2017.04.003.
- [2] Fan LL, Chen BH, Dai ZJ. The relation between gallstone disease and cardiovascular disease[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):15104. doi:

- 10.1038/s41598-017-15430-5.
- [3] Taverniti V, Guglielmetti S. Methodological issues in the study of intestinal microbiota in irritable bowel syndrome[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(27):8821-8836. doi: 10.3748/wjg.v20.i27.8821.
- [4] Fernández L, Langa S, Martín V, et al. The human milk microbiota: origin and potential roles in health and disease[J]. *Pharmacol Res*, 2013, 69(1):1-10. doi: 10.1016/j.phrs.2012.09.001.
- [5] Flores GE, Caporaso JG, Henley JB, et al. Temporal variability is a personalized feature of the human microbiome[J]. *Genome Biol*, 2014, 15(12):531. doi: 10.1186/s13059-014-0531-y.
- [6] Lelouvier B, Servant F, Paissé S, et al. Changes in blood microbiota profiles associated with liver fibrosis in obese patients: A pilot analysis[J]. *Hepatology*, 2016, 64(6):2015-2027. doi: 10.1002/hep.28829.
- [7] Jandhyala SM, Talukdar R, Subramanyam C, et al. Role of the normal gut microbiota[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(29):8787-8803. doi: 10.3748/wjg.v21.i29.8787.
- [8] Zoetendal EG, Raes J, van den Bogert B, et al. The human small intestinal microbiota is driven by rapid uptake and conversion of simple carbohydrates[J]. *ISME J*, 2012, 6(7):1415-1426. doi: 10.1038/ismej.2011.212.
- [9] Fan X, Alekseyenko AV, Wu J, et al. Human oral microbiome and prospective risk for pancreatic cancer: a population-based nested case-control study[J]. *Gut*, 2018, 67(1):120-127. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312580.
- [10] Ye F, Shen H, Li Z, et al. Influence of the Biliary System on Biliary Bacteria Revealed by Bacterial Communities of the Human Biliary and Upper Digestive Tracts[J]. *PLoS One*, 2016, 11(3):e0150519. doi: 10.1371/journal.pone.0150519.
- [11] Pereira P, Aho V, Arola J, et al. Bile microbiota in primary sclerosing cholangitis: Impact on disease progression and development of biliary dysplasia [J]. *PLoS One*, 2017, 12(8):e0182924. doi: 10.1371/journal.pone.0182924.
- [12] Ley RE. Obesity and the human microbiome[J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2010, 26(1):5-11. doi: 10.1097/MOG.0b013e328333d751.
- [13] Larsen N, Vogensen FK, van den Berg FW, et al. Gut microbiota in human adults with type 2 diabetes differs from non-diabetic adults[J]. *PLoS One*, 2010, 5(2):e9085. doi: 10.1371/journal.pone.0009085.
- [14] Murphy EF, Cotter PD, Hogan A, et al. Divergent metabolic outcomes arising from targeted manipulation of the gut microbiota in diet-induced obesity[J]. *Gut*, 2013, 62(2):220-226. doi: 10.1136/gutjnl-2011-300705.
- [15] De Minicis S, Rychlicki C, Agostinelli L, et al. Dysbiosis contributes to fibrogenesis in the course of chronic liver injury in mice[J]. *Hepatology*, 2014, 59(5):1738-1749. doi: 10.1002/hep.26695.
- [16] Wang X, Yang Y, Huycke MM. Microbiome-driven carcinogenesis in colorectal cancer: Models and mechanisms[J]. *Free Radic Biol Med*, 2017, 105:3-15. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.10.504.
- [17] 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. doi: 10.1186/1471-2164-14-669.
- [18] Katsika D, Grjibovski A, Einarsson C, et al. Genetic and environmental influences on symptomatic gallstone disease: a Swedish study of 43,141 twin pairs[J]. *Hepatology*, 2005, 41(5):1138-1143. doi: 10.1002/hep.20654.
- [19] National Institute for Health and Care Excellence. Developmental follow-up of children and young people born preterm[EB/OL]. NICE Guideline, No. 72, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK447731/>.
- [20] 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. doi: 10.1097/MOG.0000000000000423.
- [21] Lammert F, Gurusamy K, Ko CW, et al. Gallstones[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2016, 2:16024. doi: 10.1038/nrdp.2016.24.
- [22] 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. doi: 10.1586/17474124.2016.1109445.
- [23] Maki T. Pathogenesis of calcium bilirubinate gallstone: role of E. coli, beta-glucuronidase and coagulation by inorganic ions, polyelectrolytes and agitation[J]. *Ann Surg*, 1966, 164(1):90-100. doi: 10.1097/00000658-196607000-00010.
- [24] Swidsinski A, Lee SP. The role of bacteria in gallstone pathogenesis[J]. *Front Biosci*, 2001, 6:E93-103. doi: 10.2741/swidsinski.
- [25] Stewart L, Griffiss JM, Jarvis GA, et al. Biliary bacterial factors determine the path of gallstone formation[J]. *Am J Surg*, 2006, 192(5):598-603. doi: 10.1016/j.amjsurg.2006.08.001.
- [26] Stewart L, Ponce R, Oesterle AL, 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. doi: 10.1016/s1091-255x(00)80100-6.
- [27] Robins SJ, Fasulo JM, Patton GM. Lipids of pigment gallstones[J]. *Biochim Biophys Acta*, 1982, 712(1):21-25. doi: 10.1016/0005-2760(82)90079-0.

- [28] Shen H, Ye F, Xie L, et al. Metagenomic sequencing of bile from gallstone patients to identify different microbial community patterns and novel biliary bacteria[J]. *Sci Rep*, 2015, 5:17450. doi: 10.1038/srep17450.
- [29] Csendes A, Burdiles P, Maluenda F, et al. Simultaneous bacteriologic assessment of bile from gallbladder and common bile duct in control subjects and patients with gallstones and common duct stones[J]. *Arch Surg*, 1996, 131(4):389–394. doi: 10.1001/archsurg.1996.01430160047008.
- [30] Errington J. Cell wall-deficient, L-form bacteria in the 21st century: a personal perspective[J]. *Biochem Soc Trans*, 2017, 45(2):287–295. doi: 10.1042/BST20160435.
- [31] Kragh KN, Hutchison JB, Melaugh G, et al. Role of Multicellular Aggregates in Biofilm Formation[J]. *mBio*, 2016, 7(2):e00237. doi: 10.1128/mBio.00237–16.
- [32] Mu H, Gao J, Kong Q, et al. Prognostic Factors and Postoperative Recurrence of Calculus Following Small-Incision Sphincterotomy with Papillary Balloon Dilation for the Treatment of Intractable Choledocholithiasis: A 72-Month Follow-Up Study[J]. *Dig Dis Sci*, 2015, 60(7):2144–2149. doi: 10.1007/s10620–015–3559–2.
- [33] Jiménez E, Sánchez B, Farina A, et al. Characterization of the bile and gall bladder microbiota of healthy pigs[J]. *Microbiologyopen*, 2014, 3(6):937–949. doi: 10.1002/mbo3.218.
- [34] Molinero N, Ruiz L, Milani C, et al. The human gallbladder microbiome is related to the physiological state and the biliary metabolic profile[J]. *Microbiome*, 2019, 7(1):100. doi: 10.1186/s40168–019–0712–8.
- [35] Wang Q, Jiao L, He C, et al. Alteration of gut microbiota in association with cholesterol gallstone formation in mice[J]. *BMC Gastroenterol*, 2017, 17(1):74. doi: 10.1186/s12876–017–0629–2.
- [36] Keren N, Konikoff FM, Paitan Y, et al. Interactions between the intestinal microbiota and bile acids in gallstones patients[J]. *Environ Microbiol Rep*, 2015, 7(6):874–880. doi: 10.1111/1758–2229.12319.
- [37] Maurer KJ, Rao VP, Ge Z, et al. T-cell function is critical for murine cholesterol gallstone formation[J]. *Gastroenterology*, 2007, 133(4):1304–1315. doi: 10.1053/j.gastro.2007.07.005.
- [38] Fremont-Rahl JJ, Ge Z, Umana C, et al. An analysis of the role of the indigenous microbiota in cholesterol gallstone pathogenesis[J]. *PLoS One*, 2013, 8(7):e70657. doi: 10.1371/journal.pone.0070657.
- [39] Fan Y, Wu SD, Fu BB. Effect of intestinal transit on the formation of cholesterol gallstones in hamsters[J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2007, 6(5):513–515.
- [40] Fan Y, Wu S, Yin Z, et al. Cellular and molecular mechanism study of declined intestinal transit function in the cholesterol gallstone formation process of the guinea pig[J]. *Exp Ther Med*, 2014, 8(5):1518–1522. doi: 10.3892/etm.2014.1943.
- [41] Chassaing B, Etienne-Mesmin L, Gewirtz AT. Microbiota-liver axis in hepatic disease[J]. *Hepatology*, 2014, 59(1):328–339. doi: 10.1002/hep.26494.
- [42] Ma HD, Zhao ZB, Ma WT, et al. Gut microbiota translocation promotes autoimmune cholangitis[J]. *J Autoimmun*, 2018, 95:47–57. doi: 10.1016/j.jaut.2018.09.010.
- [43] Liu Q, Shao W, Zhang C, et al. Organochloride pesticides modulated gut microbiota and influenced bile acid metabolism in mice[J]. *Environ Pollut*, 2017, 226:268–276. doi: 10.1016/j.envpol.2017.03.068.
- [44] Chen Y, Weng Z, Liu Q, et al. FMO3 and its metabolite TMAO contribute to the formation of gallstones[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2019, 1865(10):2576–2585. doi: 10.1016/j.bbdis.2019.06.016.
- [45] Alverdy JC, Hyoju SK, Weigerinck M, et al. The gut microbiome and the mechanism of surgical infection[J]. *Br J Surg*, 2017, 104(2):e14–23. doi: 10.1002/bjs.10405.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式: 李静, 苗龙, 周文策. 消化道微生态与胆结石疾病关系的研究进展[J]. *中国普通外科杂志*, 2020, 29(8):1000–1005. doi:10.7659/j.issn.1005–6947.2020.08.012

Cite this article as: Li J, Miao L, Zhou WC. Research progress of relationship between gastrointestinal tract microecology and cholelithiasis[J]. *Chin J Gen Surg*, 2020, 29(8):1000–1005. doi:10.7659/j.issn.1005–6947.2020.08.012