



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2022.08.014  
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2022.08.014  
Chinese Journal of General Surgery, 2022, 31(8):1113-1120.

· 文献综述 ·

## 肠道菌群与胆石症病因的研究进展

程檬<sup>1</sup>, 牛志强<sup>2</sup>, 陈宗坤<sup>1</sup>, 张海洋<sup>1</sup>, 霍晨达<sup>1</sup>, 刘立新<sup>3</sup>, 魏志刚<sup>2</sup>, 莱智勇<sup>2</sup>, 徐钧<sup>2</sup>

(1. 山西医科大学第一临床医学院, 山西太原 030001; 山西医科大学第一医院 2. 肝胆胰外科及肝脏移植中心  
3. 消化内科, 山西太原 030001)

### 摘要

胆石症是最常见的胆道外科疾病, 临床症状主要取决于结石的部位、胆道梗阻、胆道感染等因素, 具体可表现为腹痛、发热、恶心、呕吐、黄疸等症状。随着人口的老龄化、膳食结构的改变, 其发病率呈逐渐上升趋势。目前虽然诊断及治疗技术已相对成熟, 但胆道结石形成的具体病因及发病机制尚未完全阐明。代谢综合征相关疾病可能与胆石症的形成与发展存在密切关系。肠道菌群失调可能会引起代谢变化, 导致代谢相关疾病的发生发展, 因此胆石症的发生与肠道微生态失衡存在密切的关系, 但有关肠道微生态失衡与胆石症发生的关系研究相对较少, 其作用机制也不甚清楚。笔者综述肠道菌群在胆石症形成的发病机制中的作用, 探讨未来的研究方向。

### 关键词

胆石症; 胃肠道微生物组; 综述  
中图分类号: R657.4

## Research progress of intestinal flora in etiology of cholelithiasis

CHENG Meng<sup>1</sup>, NIU Zhiqiang<sup>2</sup>, CHEN Zongkun<sup>1</sup>, ZHANG Haiyang<sup>1</sup>, HUO Chenda<sup>1</sup>, LIU Lixin<sup>3</sup>,  
WEI Zhigang<sup>2</sup>, LAI Zhiyong<sup>2</sup>, XU Jun<sup>2</sup>

(1. The First Clinical Medical College, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China; 2. Hepatobiliary and Pancreatic Surgery and Liver Transplant Center 3. Department of Gastroenterology, the First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China)

### Abstract

Cholelithiasis is the most common biliary surgical disease. The clinical symptoms mainly depend on the location of the stones, biliary obstruction, biliary tract infection and other factors, and can be manifested as abdominal pain, fever, nausea, vomiting, jaundice and other features. With the aging of population and the change in dietary pattern, the incidence of this disorder is gradually increasing. Although the diagnosis and treatment technology has been relatively mature, the specific cause and pathogenesis of the formation of biliary stones have not been fully elucidated. Metabolic syndrome related diseases may be closely associated with the formation and development of cholelithiasis. Intestinal dysbacteriosis can induce metabolic changes, and lead to the development of metabolism related diseases. Therefore, cholelithiasis has a close relationship with intestinal microecological imbalance, but the studies on the relationship between intestinal microecological imbalance and occurrence of cholelithiasis are relatively limited, and the action mechanism is still unclear. Here, the authors review the role of intestinal

基金项目: 山西省自然科学基金资助项目 (202103021224408)。

收稿日期: 2022-06-01; 修订日期: 2022-07-22。

作者简介: 程檬, 山西医科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及临床方面的研究。

通信作者: 莱智勇, Email: 18234119681@163.com; 徐钧, Email: xujun@sxmu.edu.cn

microbiota in the pathogenesis of cholelithiasis, and discuss the future research directions.

**Key words** Cholelithiasis; Gastrointestinal Microbiome; Review

**CLC number:** R657.4

胆石症（又称胆结石）是指胆道系统包括胆囊和肝内外胆管内形成结石的疾病，是肝胆外科最常见的疾病之一。其临床表现取决于结石的部位、是否造成梗阻及梗阻的程度、是否引起胆道感染等因素<sup>[1]</sup>。在发达国家，大约有20%的成年人患有胆石症，其发病率为0.60%~1.39%，女性显著高于男性<sup>[2-3]</sup>，且发病率随着年龄的增长而增加。我国成人胆石症发病率为10%~15%，男女比例约为1:2.5，好发于40~60岁人群，并且随着人口的老齡化、饮食结构的改变，其发病率还在逐年上升<sup>[1]</sup>。在针对胆石症的病因学研究<sup>[4-5]</sup>中发现，糖尿病、肥胖等代谢综合征相关疾病可能与胆石症的形成与发展存在密切关系。进一步研究<sup>[6]</sup>表明，肠道菌群失调可能引起并促进了糖尿病、肥胖等代谢异常疾病的发生发展。有研究<sup>[7]</sup>发现，胆石症患者的肠道菌群多样性及某些菌群的丰度显著降低。然而，目前有关肠道微生态失衡在胆石症发生的病理生理学机制不甚清楚，亟待全面了解肠道菌群与胆石症的关系，为胆石症的生物预防提供理论依据。因此，本文对肠道微生态失衡在胆石症病因研究方面的新进展进行概括和探讨。

## 1 胆石症的病因及发病机制

### 1.1 胆石症的病因

胆石症具有较高的发病率，其中80%为无症状患者<sup>[8]</sup>。研究<sup>[9]</sup>表明，胆结石的危险因素包括：(1)不可变因素，如年龄、性别、种族、遗传；(2)可变因素，如代谢综合征、饮食结构、肠道微生态失衡等。胆结石根据其化学成分可分为胆固醇结石、胆色素结石、混合性结石。其中，胆固醇结石占胆结石的70%以上，剩余30%的病例，其结石成分包含胆色素，不同类型的结石其发病机制也不尽相同。

### 1.2 胆固醇结石的发病机制

胆固醇结石主要来源于胆固醇过饱和的浓缩胆汁中固体胆固醇晶体的沉淀<sup>[10]</sup>，此类结石的发病机制主要包括遗传因素、胆汁成分改变、胆

固醇的肠道吸收、胆囊运动障碍<sup>[11]</sup>等4个方面。(1)遗传因素：Gellert-Kristensen等<sup>[12]</sup>一项Meta分析确定了ABCG8、SULT2A1、CYP7A1、TM4SF4、ABCB4和TTC39B等基因中6个不同位点可编码参与胆固醇代谢、转运以及胆汁酸磺酰化的酶，与胆固醇结石的发生密切相关。ABCB11基因编码的胆盐输出泵（bile salt export pump, BSEP）蛋白的主要功能是将细胞内胆汁酸运输到胆管，促进胆固醇溶解，抑制胆固醇结晶<sup>[13]</sup>。Gan等<sup>[14]</sup>对443例肝内胆管结石患者与560名健康志愿者进行外显子测序，发现肝内胆管结石患者存在ABCB11基因突变。该研究进一步采用聚合酶链反应和蛋白质印迹分析检测肝内胆管结石患者肝组织中ABCB11 mRNA和BSEP蛋白的表达水平，结果表明肝组织中ABCB11 mRNA表达降低，其编码的BSEP蛋白也随之下降，蛋白质在细胞膜中的分布减少，提示ABCB11基因突变可能是胆石症的危险因素。胆石症的形成可能是多个基因相互作用的结果，这为胆石症的病因学研究提供了新的思路。(2)胆汁成分改变：胆固醇结石的发生主要由于胆汁中胆固醇过饱和而导致胆固醇凝结为晶体析出。而导致胆固醇过饱和的因素都有可能是引起胆石症发生的病因。Wang等<sup>[15]</sup>利用致石饮食喂养去势雌性小鼠，同时肌肉注射G蛋白偶联受体激动剂，结果表明G蛋白偶联受体激动剂通过激活G蛋白偶联受体（雌激素受体），破坏胆固醇和胆汁酸盐的代谢途径，进而导致胆固醇沉积形成结石。女性胆道结石患病率显著高于男性，可能是由于雌激素通过上调雌激素受体和G蛋白偶联受体而促进胆固醇沉积。肝脏胆固醇的高分泌使胆汁中胆固醇过饱和，在胆囊中快速变相结晶沉积。肝X受体（liver X receptor, LXR）作为胆汁酸传感器，是控制胆固醇和胆汁酸代谢的重要途径。LXR受体激活增加胆汁中胆固醇的含量，易导致胆固醇结晶沉淀，形成胆固醇结石<sup>[16]</sup>。Uppal等<sup>[17]</sup>喂养小鼠致石饮食，同时激活小鼠的LXR受体，发现LXR受体激活使小鼠对致石饮食致敏，诱导胆囊胆固醇结晶形成。(3)胆固醇的肠道吸收：胆石症患者表

现出胆固醇的吸收和合成之间不平衡。高胆固醇饮食人群胆汁内胆固醇分泌增加而胆汁酸的合成减少,胆汁过饱和而易发生胆道结石。Han等<sup>[18]</sup>喂食豚鼠致石饮食,再应用显微镜观察其胆囊结石,发现胆固醇吸收率和胆结石患病率之间存在显著的正相关,肠道胆固醇吸收率高是胆固醇结石形成的独立危险因素。肠道胆固醇的吸收依赖于肠道刷状缘细胞上的尼曼-匹克(Niemann-Pick C1-Like 1, NPC1L1)转运体。应用NPC1L1转运体的选择性抑制剂,可抑制肠道胆固醇吸收,减少通过胆固醇的肠淋巴循环到达肝脏的胆固醇量,在这种情况下,即使喂食致石饮食,胆结石易感小鼠胆固醇结石的形成也会被阻止<sup>[19]</sup>。因此降低胆固醇的肠道吸收,可有效防止胆石症的发生。(4)胆囊运动:利用CT、磁共振等影像学检查,发现胆囊结石患者空腹和餐后残余胆囊体积增大,排空延迟<sup>[20]</sup>。胆囊运动功能障碍为胆固醇成核和结石生长提供了充足的时间。Wang等<sup>[21]</sup>利用CCK基因敲除小鼠与野生型小鼠进行研究,结果表明与野生型小鼠相比,基因敲除小鼠的空腹胆囊体积增加,胆汁胆固醇浓度升高,胆囊内形成微小结石。该研究进一步对基因敲除小鼠腹腔注射CCK-8,结果发现基因敲除小鼠胆结石生成减少,表明胆囊受到CCK的刺激后体积减小、排空增强,从而减少胆结石的生成。

除此之外,糖尿病<sup>[4]</sup>、肥胖<sup>[5]</sup>、肠道微生态失衡<sup>[22]</sup>等都为胆固醇结石发生的独立危险因素。因此,为减少胆石症及其并发症的发生,一级预防显得尤为重要。

### 1.3 胆色素结石的发病机制

胆色素结石的发生主要是由于胆汁中游离胆红素过饱和,与钙结合形成不溶性的胆红素钙<sup>[23]</sup>。既往研究<sup>[24]</sup>表明,胆色素结石的发病机制包括细菌感染、胆汁淤积、肝脏胆红素分泌过多等3个方面。(1)细菌感染:杨玉龙等<sup>[25]</sup>对55例胆色素结石进行电镜观察,发现细菌存在于胆色素结石的核心,说明细菌在结石的发生发展过程中起到始动因子的作用,证实了细菌在结石的形成过程中发挥着重要作用。(2)胆汁淤积:在胆道狭窄的情况下,胆汁流速减慢导致胆汁淤积,为胆色素结石的成石提供了充分的时间与场所。Huang等<sup>[26]</sup>对245例行经皮经肝胆道镜取石术的患者进行长期观察,发现胆道狭窄患者的肝内胆管结石复发时间

早于对照组,表明胆汁淤积对胆色素结石的形成有一定的作用。(3)肝脏胆红素分泌过多:肝脏代谢产生胆汁的过程中,非结合胆红素生成增多是胆色素结石形成的一个先决条件。孙百军等<sup>[27]</sup>对急性胆道感染大鼠的肝细胞进行培养,并对培养液中非结合胆红素的含量进行检测,结果发现随着非结合胆红素含量的增加,胆色素结石的形成趋势逐渐上升。

胆色素结石发病机制极为复杂,其具体的病因及发病机制仍需进一步研究完善。

## 2 肠道菌群

人和其他哺乳动物的肠腔内分布着数万亿的微生物,我们统称为肠道菌群<sup>[28]</sup>。肠道菌群目前被认为是由500~1 000种细菌组成的新的、复杂的器官<sup>[29]</sup>。所有肠道微生物的基因组被称为“微生物组”,它比人类核基因组大100多倍。正常人类肠道菌群的功能包括:代谢和营养功能、保护宿主免受病原菌的侵袭、维持肠道黏膜的完整性及免疫反应的调节<sup>[30-31]</sup>。正常情况下,肠道菌群处于一种动态平衡中。当受到宿主或外界环境的影响,肠道微生态失衡,从而导致疾病的发生。因此,肠道微生态对人类健康的影响日益显著<sup>[32]</sup>。目前研究表明,肠道微生态失衡与肝癌<sup>[33]</sup>、结直肠癌<sup>[34-35]</sup>、炎症性肠病<sup>[36]</sup>、肥胖、糖尿病、抑郁症、心血管疾病等慢性疾病密切相关<sup>[6]</sup>。由此可见,保持人体和肠道微生物良好的共生关系对人体健康是至关重要的。

## 3 胆石症与肠道菌群的研究进展

### 3.1 胆固醇结石与肠道菌群

胆石症的发生可能与肠道微生态失衡密切相关。Wang等<sup>[22]</sup>采用致石饮食喂养小鼠,通过16S rRNA基因测序确定小鼠的粪便微生物群,发现在形成胆固醇结石的小鼠粪便中Firmicutes菌的含量及Firmicutes/Bacteroidetes(F/B)的比值降低,肠道菌群丰度和多样性也显著降低。由此可见,肠道菌群失调可能在小鼠胆固醇结石形成的发病机制中起重要作用。Wang等<sup>[7]</sup>利用16S rRNA基因测序技术对胆石症患者及健康志愿者的粪便进行DNA测序,结果表明胆石症患者肠道菌群多

样性及某些菌群的丰度显著降低,尤其是厚壁菌,且肠道中产生7 $\alpha$ -脱羟基酶的细菌数量显著增加,而参与胆固醇代谢的菌群数量显著减少。从而得出肠道菌群失调影响胆汁酸和胆固醇的代谢,并与胆结石形成有关。目前,肠道微生态失衡引起胆结石的机制尚待进一步明确,可能与以下途径有关。

### 3.2 肠道菌群失调影响胆汁酸和胆固醇的代谢

**3.2.1 肠肝循环与胆汁酸代谢** 在解剖上,胆道系统作为消化道的重要组成部分,是联系肝脏与肠道的重要枢纽。胆汁酸由肝细胞以胆固醇为原料在胆固醇7 $\alpha$ -羟化酶(cytochrome P450 7A1, CYP7A1)的作用下合成结合胆汁酸,然后排入肠道。结合胆汁酸被肠道中产胆汁酸盐水解酶(bile salt hydrolase, BSH)的细菌催化为游离胆汁酸,游离胆汁酸再被7 $\alpha$ -脱羟基菌转化为次级胆汁酸,最后各种类型的胆汁酸被肠上皮细胞吸收并穿过基底外侧膜进入门静脉返回肝脏,完成肠肝循环<sup>[37]</sup>。胆汁酸的肠肝循环使肝脏、胆道系统和肠道产生天然的联系,在整个过程中,CYP7A1是胆汁酸生成的限速酶,肠道菌群通过调节此酶的基因表达水平来调控胆汁酸的合成。因此,肠道菌群失调引起胆结石的形成,可能与胆汁酸和胆固醇的代谢异常相关。

**3.2.2 胆汁酸盐水解酶与游离胆汁酸** 正常人体肠道中含有大量生成BSH的细菌,可使结合胆汁酸转变为游离胆汁酸。游离胆汁酸作为法尼类受体(farnesoid X receptor, FXR)的配体,可抑制CYP7A1的表达,从而减少胆汁酸的合成。这种负反馈调节机制使胆汁酸池的大小在生理状态下保持动态平衡<sup>[38]</sup>。当肠道微生态失衡时,生成BSH的细菌活性增强,产生的游离胆汁酸增多,从而更加抑制CYP7A1的表达使胆汁酸的生成减少,导致胆汁中胆固醇过饱和析出成石。Inagaki等<sup>[39]</sup>在小鼠研究中发现FXR激活后诱导肠上皮细胞释放成纤维细胞生长因子15(fibroblast growth factor 15, FGF15),FGF15通过血液循环作用于肝细胞上的受体,抑制肝酶CYP7A1的表达,导致胆汁酸代谢障碍。Jung等<sup>[40]</sup>通过对正常人的胆管细胞进行体外培养发现FXR被胆汁酸激活后可诱导成纤维细胞生长因子19(fibroblast growth factor 19, FGF19)的表达和分泌,并通过血液循环与肝细胞中的受体结合,抑制CYP7A1的转录与表达,降低胆汁酸

代谢。

**3.2.3 7 $\alpha$ -脱羟基菌与次级胆汁酸** 7 $\alpha$ -脱羟基菌具有将游离胆汁酸转化为次级胆汁酸的功能。正常人体肠道中仅有少量的细菌具有7 $\alpha$ -脱羟基活性。游离胆汁酸在其作用下转化为次级胆汁酸石胆酸(lithocholic acid, LCA)和脱氧胆酸(deoxycholic acid, DCA)。LCA与DCA是胆囊平滑肌细胞上G蛋白偶联胆汁酸受体(the G protein-coupled bile acid receptor 5, TGR5)的激动剂,可使胆囊平滑肌松弛,胆囊充盈。Li等<sup>[41]</sup>利用TGR5基因敲除小鼠与野生型小鼠进行研究,发现野生型小鼠的胆囊平滑肌松弛,胆囊体积较大。当肠道中具有7 $\alpha$ -脱羟基活性的细菌增多时,生成的LCA与DCA也增多,刺激TGR5使胆囊平滑肌松弛,胆囊充盈,胆囊排空延迟,为生成胆固醇结石提供了充足的时间。Hu等<sup>[42]</sup>在胆结石患者及易感小鼠的粪便中发现富含脱硫弧菌,脱硫弧菌与游离胆汁酸结合发生脱羟基化反应生成次级胆汁酸,可导致DCA增加和 $\beta$ MCA( $\beta$ -muricholic acid,  $\beta$ -鼠胆酸,亲水性胆汁酸)减少,而提高胆汁酸的疏水性,促进肠道胆固醇吸收,增加胆汁中胆固醇含量。该研究进一步表明,脱硫弧菌的代谢产物硫化氢增加,促进肝脏FXR表达和抑制CYP7A1的表达,减少胆汁酸代谢,使胆固醇沉积成石。因此,肠道微生态失衡可通过影响胆汁酸代谢而促进胆固醇结石的形成。

**3.2.4 肠道小分子物质导致代谢异常** 肠道菌群代谢产生的小分子物质,如短链脂肪酸、氧化三甲胺等也会参与机体的代谢从而增加胆结石患病几率。短链脂肪酸不仅可提供肠道上皮细胞所需的能量,还可被吸收入机体参与调节机体的能量代谢<sup>[43]</sup>。肠道菌群失调时短链脂肪酸的产量异常,可能与糖尿病、脂肪肝等代谢异常疾病相关<sup>[44]</sup>。这些疾病为胆结石的独立危险因素,间接增加了胆结石的患病风险。氧化三甲胺可影响胆汁酸及胆固醇的代谢<sup>[45]</sup>,从而影响胆结石的发生。

**3.2.5 肠道菌群失调引起免疫调节异常** 肠道微生态失衡时可改变肠道屏障功能,引起机体的免疫调节异常。当肠道中肠杆菌属的种类增多而粪杆菌属的种类减少时,肠道内T细胞的数量明显增多<sup>[46]</sup>。Maurer等<sup>[47]</sup>利用丧失T细胞和B细胞功能的小鼠(Rag小鼠)与野生型小鼠进行研究,发现野生型小鼠比Rag小鼠更易患胆固醇结石。将T淋巴

细胞移植到 Rag 小鼠后胆结石患病率显著增加,而移植 B 淋巴细胞后胆结石患病率无明显变化。此研究表明 T 细胞在小鼠胆固醇结石的生成中起着关键作用。有关免疫调节异常与胆石症发病的研究相对较少,肠道菌群失调引起免疫调节异常是否是胆石症的发病机制尚待研究。

### 3.3 胆色素结石与肠道菌群

胆色素结石的形成与胆道细菌感染、胆汁淤滞等多种因素相关<sup>[24]</sup>。孙权等<sup>[48]</sup>从胆色素结石中提取到细菌 DNA,应用聚合酶链反应技术进行检测,结果证实在胆色素结石中存在细菌 DNA,表明细菌可能参与胆色素结石的形成过程。研究<sup>[49-50]</sup>表明,胆管内的细菌可直接或间接来源于肠道,细菌可能直接通过 Oddi 括约肌反流入胆管,也可能经过肠黏膜屏障进入门脉系统再入胆管。肠黏膜屏障功能异常将导致细菌移位,引起胆道感染,增加胆色素结石的患病风险。细菌感染引起胆色素结石的机制可能是:(1)细菌产生大量的 $\beta$ -葡萄糖醛酸苷酶,将结合胆红素水解成非结合胆红素,非结合胆红素再与钙离子结合形成胆色素结石<sup>[51]</sup>。(2)细菌还可产生内毒素,激活机体细胞释放内源性 $\beta$ -葡萄糖醛酸苷酶,参与结石的形成<sup>[49-50]</sup>。(3)细菌可产生糖蛋白,使细菌易于黏附到异物表面促进胆色素沉淀和凝聚<sup>[51]</sup>。(4)细菌产生磷脂酶降低胆汁中卵磷脂的浓度,使胆红素溶解度降低,促进游离胆红素与钙结合发生沉淀<sup>[51]</sup>。(5)细菌产生的自由基是胆红素钙形成的触发因子,还可促使胆道上皮细胞分泌更多的糖蛋白促进成石。

## 4 总结与展望

胆石症因其具有较高的发病率,且为肝胆外科常见的良性疾病,故其病因及发病机制的研究引起国内外的大量关注。16S rRNA 测序技术及细菌宏基因测序技术等问世以及生物信息学分析平台的升级,为了解肠道菌群生态变化和其扮演的生物学功能提供了重要技术支持。既往研究已表明肠道菌群对人体健康有很大影响,与糖尿病、代谢综合征、炎症性肠病等多种疾病密切相关。在胆石症的病因学研究发现,肠道菌群失调可能直接或间接地导致胆石症的发生。肠道菌群失调可通过多种途径影响胆结石的形成,主要途径可能是菌群变化影响了消化系统胆固醇及胆汁酸

的代谢,以及胆道系统感染使得胆色素与钙离子结合形成了胆色素结石。目前关于肠道菌群与胆石症相关的病理生理学机制研究正逐渐开展起来。在胆结石发生过程中,肠道菌群扮演着何种角色,具体通过何种途径,产生何种病理和生理学作用,都需要更多的研究来证实和阐明。如能明确肠道微生态和胆石症发生的病理生理学关系及作用机制后,可为胆石症的一级预防提供重要的理论依据和防治策略。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

### 参考文献

- [1] 李军祥,陈詒,梁健.胆石症中西医结合诊疗共识意见(2017年)[J].中国中西医结合消化杂志,2018,26(2):132-138. doi: :10.3969/j.issn.1671-038X.2018.02.04.
- [2] Li JX, Chen J, Liang J. Consensus opinion on diagnosis and treatment of cholelithiasis with integrated traditional Chinese and western medicine (2017) [J]. Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine on Digestion, 2018, 26(2):132-138. doi: :10.3969/j.issn.1671-038X.2018.02.04.
- [3] Di Ciaula A, Wang DQH, Portincasa P. Cholesterol cholelithiasis: part of a systemic metabolic disease, prone to primary prevention[J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2019, 13(2):157-171. doi: 10.1080/17474124.2019.1549988.
- [4] Shabanzadeh DM. Incidence of gallstone disease and complications[J]. Curr Opin Gastroenterol, 2018, 34(2):81-89. doi: 10.1097/MOG.0000000000000418.
- [5] Littlefield A, Lenahan C. Cholelithiasis: presentation and management[J]. J Midwifery Womens Health, 2019, 64(3): 289-297. doi: 10.1111/jmwh.12959.
- [6] Frybova B, Drabek J, Lochmannova J, et al. Cholelithiasis and choledocholithiasis in children; risk factors for development[J]. PLoS One, 2018, 13(5): e0196475. doi: 10.1371/journal.pone.0196475.
- [7] Hills RD Jr, Pontefract BA, Misheon HR, et al. Gut microbiome: profound implications for diet and disease[J]. Nutrients, 2019, 11(7):1613. doi: 10.3390/nu11071613.
- [8] Wang Q, Hao CJ, Yao WC, et al. Intestinal flora imbalance affects bile acid metabolism and is associated with gallstone formation[J]. BMC Gastroenterol, 2020, 20(1): 59. doi: 10.1186/s12876-020-01195-1.
- [9] Shaffer EA. Epidemiology and risk factors for gallstone disease: has the paradigm changed in the 21st century? [J]. Curr

- Gastroenterol Rep, 2005, 7(2):132-140. doi: 10.1007/s11894-005-0051-8.
- [9] Pak M, Lindseth G. Risk factors for cholelithiasis[J]. Gastroenterol Nurs, 2016, 39(4):297-309. doi: 10.1097/SGA.0000000000000235.
- [10] 中华消化杂志编辑委员会, 中华医学会消化病学分会肝胆疾病协作组. 中国慢性胆囊炎、胆囊结石内科诊疗共识意见(2018年)[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(6): 1231-1236. doi: 10.3969/j.issn.1001-5256.2019.06.011.
- Editorial Board of Chinese Journal of Digestion, Cooperation Group of Hepatobiliary Diseases of Chinese Society of Gastroenterology. Consensus on diagnosis and treatment of chronic cholecystitis and gallstones in China (2018)[J]. Journal of Clinical Hepatology, 2019, 35(6): 1231-1236. doi: 10.3969/j.issn.1001-5256.2019.06.011.
- [11] Di Ciaula A, Wang DQH, 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.[PubMed]
- [12] Gellert-Kristensen H, Dalila N, Fallgaard Nielsen S, et al. Identification and replication of six loci associated with gallstone disease[J]. Hepatology, 2019, 70(2): 597-609. doi: 10.1002/hep.30313.
- [13] van Wessel DBE, Thompson RJ, Gonzales E, et al. Genotype correlates with the natural history of severe bile salt export pump deficiency[J]. J Hepatol, 2020, 73(1): 84-93. doi: 10.1016/j.jhep.2020.02.007.
- [14] Gan L, Pan SG, Cui JC, et al. Functional analysis of the correlation between ABCB11 gene mutation and primary intrahepatic stone[J]. Mol Med Rep, 2019, 19(1):195-204. doi: 10.3892/mmr.2018.9661.
- [15] Wang HH, de Bari O, Arnatt CK, et al. Activation of estrogen receptor G protein-coupled receptor 30 enhances cholesterol cholelithogenesis in female mice[J]. Hepatology, 2020, 72(6):2077-2089. doi: 10.1002/hep.31212.[PubMed]
- [16] Fan N, Meng K, Zhang YQ, et al. The effect of ursodeoxycholic acid on the relative expression of the lipid metabolism genes in mouse cholesterol gallstone models[J]. Lipids Health Dis, 2020, 19(1):158. doi: 10.1186/s12944-020-01334-3.
- [17] Uppal H, Zhai YG, Gangopadhyay A, et al. Activation of liver X receptor sensitizes mice to gallbladder cholesterol crystallization[J]. Hepatology, 2008, 47(4):1331-1342. doi: 10.1002/hep.22175.
- [18] Han T, Lv YG, Wang SJ, et al. Pioglitazone prevents cholesterol gallstone formation through the regulation of cholesterol homeostasis in Guinea pigs with a lithogenic diet[J]. Lipids Health Dis, 2019, 18(1):218. doi: 10.1186/s12944-019-1159-4.
- [19] Huang CS, Yu XC, Fordstrom P, et al. Cryo-EM structures of NPC1L1 reveal mechanisms of cholesterol transport and ezetimibe inhibition[J]. Sci Adv, 2020, 6(25):eabb1989. doi: 10.1126/sciadv.abb1989.
- [20] 傅德良. 胆囊运动在胆固醇结石形成中的作用[J]. 国外医学外科学分册, 1994, 21(3): 139-141. doi: 10.3760/cma.j.issn.1000-6877.1994.03.105.
- Fu DL. The role of gallbladder exercise in the formation of cholesterol gallstones[J]. International Journal of Surgery, 1994, 21(3):139-141. doi: 10.3760/cma.j.issn.1000-6877.1994.03.105.
- [21] Wang HH, Liu M, Portincasa P, et al. Lack of endogenous cholecystokinin promotes cholelithogenesis in mice[J]. Neurogastroenterol Motil, 2016, 28(3): 364-375. doi: 10.1111/nmo.12734.
- [22] Wang QH, Jiao L, He CQ, 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.
- [23] 关中正, 唐乾利. 胆色素结石形成中各因素作用的研究进展[J]. 吉林医药学院学报, 2007, 28(2): 109-112. doi: 10.3969/j.issn.1673-2995.2007.02.025.
- Guan ZZ, Tang QL. Progresses in research of various factors functioning in the forms of bile pigment stones[J] Journal of Jilin Medical College, 2007, 28(2):109-112. doi: 10.3969/j.issn.1673-2995.2007.02.025.
- [24] 周薇, 唐乾利. 胆色素结石成因的研究进展[J]. 医学综述, 2008, 14(9):1351-1353. doi: 10.3969/j.issn.1006-2084.2008.09.028.
- Zhou W, Tang QL. Advance in study on formation of pigment gallstone[J]. Medical Recapitulate, 2008, 14(9): 1351-1353. doi: 10.3969/j.issn.1006-2084.2008.09.028.
- [25] 杨玉龙, 谭文翔, 付维利, 等. 胆系感染的菌群结构分析及临床意义 [J]. 肝胆胰外科杂志, 2004, 16(1): 26-28. doi: 10.3969/j.issn.1007-1954.2004.01.010.
- Yang YL, Tan WX, Fu WL, et al. Structural analysis and clinical significance of the bacterial group in infection of the biliary system[J]. Journal of Hepatopancreatobiliary Surgery, , 2004, 16(1): 26-28. doi:10.3969/j.issn.1007-1954.2004.01.010.
- [26] Huang MH, Chen CH, Yang JC, et al. Long-term outcome of percutaneous transhepatic cholangioscopic lithotomy for hepatolithiasis[J]. Am J Gastroenterol, 2003, 98(12): 2655-2662. doi: 10.1016/j.amjgastroenterol.2003.09.040.
- [27] 孙百军, 崔乃强. 急性胆道感染大鼠肝细胞原胆汁分泌的改变 [J]. 中国中西医结合外科杂志, 2005, 11(3): 235-237. doi: 10.3969/j.issn.1007-6948.2005.03.030.
- Sun BJ, Cui NQ. Changes of prime bile secretion of hepatocytes of rat with acute cholangitis[J]. Chinese Journal of Surgery of Integrated Traditional and Western Medicine, 2005, 11(3):235-237. doi: 10.3969/j.issn.1007-6948.2005.03.030.
- [28] 杨涛, 杨大平, 钱友存. 肠道菌群对机体免疫反应的调节和影响[J].

- 中华炎性肠病杂志:中英文, 2019, 3(3):198-202. doi: 10.3760/cma.j.issn.2096-367X.2019.03.005.
- Yang T, Yang DP, Qian YC. Regulation and impact of gut microbiota on host immune responses[J]. Chinese Journal of Inflammatory Bowel Disease 2019, 3(3):198-202. doi: 10.3760/cma.j.issn.2096-367X.2019.03.005.
- [29] Ma QT, Li YQ, Li PF, et al. Research progress in the relationship between type 2 diabetes mellitus and intestinal flora[J]. Biomed Pharmacother, 2019, 117: 109138. doi: 10.1016/j.biopha.2019.109138.
- [30] Sebastián Domingo JJ, Sánchez Sánchez C. From the intestinal flora to the microbiome[J]. Rev Esp Enferm Dig, 2018, 110(1): 51-56. doi: 10.17235/reed.2017.4947/2017.
- [31] Wiczorska K, Stolarek M, Stec R. The role of the gut microbiome in colorectal cancer: where are we? where are we going? [J]. Clin Colorectal Cancer, 2020, 19(1): 5-12. doi: 10.1016/j.clcc.2019.07.006.
- [32] Gilbert JA, Blaser MJ, Caporaso JG, et al. Current understanding of the human microbiome[J]. Nat. Med., 2018, 24(4):392-400. doi: 10.1038/nm.4517.
- [33] 周凯妃, 王继龙, 滕艳娟, 等. 肝细胞癌患者肠道菌群的影响因素分析[J]. 中国普通外科杂志, 2020, 29(7):877-883. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2020.07.012.
- Zhou KF, Wang JL, Teng YJ, et al. Analysis of influencing factors for gut microbiota in patients with hepatocellular carcinoma[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2020, 29(7): 877-883. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2020.07.012.
- [34] 王赫, 史新龙, 李晶晶, 等. 肠道菌群与结直肠癌关系的研究进展[J]. 中国普通外科杂志, 2020, 29(10):1261-1269. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2020.10.013.
- Wang H, Shi XL, Li JJ, et al. Research progress in relationship between gut microbiota and colorectal cancer[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2020, 29(10): 1261-1269. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2020.10.013.
- [35] 宋德心, 王伟东, 高瑞祺, 等. 肠道菌群在结直肠癌发生发展和诊断治疗中的作用研究进展[J]. 中国普通外科杂志, 2022, 31(4): 527-536. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2022.04.015.
- Song DX, Wang WD, Gao RQ, et al. Research progress on role of intestinal flora in occurrence and development as well as diagnosis and treatment of colorectal cancer[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2022, 31(4): 527-536. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2022.04.015.
- [36] 岑蒙莎, 郑霞, 戴宁, 等. 肠道菌群、胆汁酸及其交互作用对炎症性肠病的影响及临床应用进展[J]. 中华炎性肠病杂志, 2021(3): 242-245. doi: 10.3760/cma.j.cn101480-20200827-00095.
- Cen MS, Zheng X, Dai N, et al. The influence of bile acid, microbiota and their interaction on inflammatory bowel disease and the related progress in clinical application[J]. Chinese Journal of Inflammatory Bowel Disease, 2021(3):242-245. doi: 10.3760/cma.j.cn101480-20200827-00095.
- [37] Dawson PA, Karpen SJ. Intestinal transport and metabolism of bile acids[J]. J Lipid Res, 2015, 56(6): 1085-1099. doi: 10.1194/jlr.R054114.
- [38] 王强, 薛东波. 肠道菌群通过影响胆汁酸代谢参与胆囊胆固醇结石形成[J]. 肝胆胰外科杂志, 2020, 32(1):6-8. doi: 10.11952/j.issn.1007-1954.2020.01.002.
- Wang Q, Xue DB. Intestinal flora participates in cholesterol gallstone formation by affecting bile acid metabolism[J]. Journal of Hepatopancreatobiliary Surgery, 2020, 32(1):6-8. doi: 10.11952/j.issn.1007-1954.2020.01.002.
- [39] Inagaki T, Choi M, Moschetta A, et al. Fibroblast growth factor 15 functions as an enterohepatic signal to regulate bile acid homeostasis[J]. Cell Metab, 2005, 2(4): 217-225. doi: 10.1016/j.cmet.2005.09.001.
- [40] Jung D, York JP, Wang L, et al. FXR-induced secretion of FGF15/19 inhibits CYP27 expression in cholangiocytes through p38 kinase pathway[J]. Pflugers Arch, 2014, 466(5):1011-1019. doi: 10.1007/s00424-013-1364-3.
- [41] Li TT, Holmstrom SR, Kir S, et al. The G protein-coupled bile acid receptor, TGR5, stimulates gallbladder filling[J]. Mol Endocrinol, 2011, 25(6):1066-1071. doi: 10.1210/me.2010-0460.
- [42] Hu H, Shao WT, Liu Q, et al. Gut microbiota promotes cholesterol gallstone formation by modulating bile acid composition and biliary cholesterol secretion[J]. Nat Commun, 2022, 13:252. doi: 10.1038/s41467-021-27758-8.
- [43] 蒋兆彦, 胡海, 韩天权, 等. 肠道菌群改变与胆固醇结石病[J]. 外科理论与实践, 2019, 24(2): 93-95. doi: 10.16139/j.1007-9610.2019.02.001.
- Jiang ZY, Hu H, Han TQ, et al. Alteration of gut microbiota and pathogenesis of cholelithiasis[J]. Journal of Surgery Concepts & Practice, 2019, 24(2): 93-95. doi: 10.16139/j.1007-9610.2019.02.001.
- [44] Chu HK, Duan Y, Yang L, et al. Small metabolites, possible big changes: a microbiota-centered view of non-alcoholic fatty liver disease[J]. Gut, 2019, 68(2): 359-370. doi: 10.1136/gutjnl-2018-316307.
- [45] 桑海泉, 任伟强, 陈鹏. 黄素单加氧酶3及其代谢产物水平的变化对高原地区胆囊胆固醇结石形成影响的实验研究[J]. 中国普通外科杂志, 2021, 30(2): 158-164. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2021.02.005.
- Sang HQ, Ren WQ, Chen P. Experimental study of changes in flavin monooxygenase 3 and its metabolite levels in formation of

- gallbladder cholesterol stone in plateau areas[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2021, 30(2):158-164. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2021.02.005.
- [46] 兰平, 吴锦杰, 何真. 肠道微生物与炎症性肠病[J]. 中华炎症肠病杂志: 中英文, 2020, 4(1):2-6. doi: 10.3760/cma.j.issn.2096-367X.2020.01.002.
- Lan P, Wu JJ, He Z. Intestinal microbiome and inflammatory bowel disease[J]. Chinese Journal of Inflammatory Bowel Disease, 2020, 4(1):2-6. doi: 10.3760/cma.j.issn.2096-367X.2020.01.002.
- [47] Maurer KJ, Rao VP, Ge ZM, 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.
- [48] 孙权, 刘志苏, 徐旭东. 应用套式PCR技术对胆色素结石成因的研究[J]. 中华普通外科杂志, 2005, 20(9):601-602. doi: 10.3760/j.issn:1007-631X.2005.09.024.
- Sun Q, Liu ZS, Xu XD. Study on the causes of bile pigment stones by nested PCR[J]. Zhong Hua Pu Tong Wai Ke Za Zhi, 2005, 20(9):601-602. doi: 10.3760/j.issn:1007-631X.2005.09.024.
- [49] 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. doi: 10.3969/j.issn.1009-3079.2006.07.017.
- Jin JZ, Wu SD, Su Y, et al. Influence of duodenal-biliary reflux on formation of bile duct pigment gallstone[J]. World Chinese Journal of Digestology, 2006, 14(7):727-730. doi: 10.3969/j.issn.1009-3079.2006.07.017.
- [50] 苏洋, 吴硕东, 金俊哲, 等. 肠屏障功能对豚鼠胆囊胆色素结石形成的影响[J]. 世界华人消化杂志, 2005, 13(24):2853-2857. doi: 10.3969/j.issn.1009-3079.2005.24.009.
- Su Y, Wu SD, Jin JZ, et al. Influence of intestinal barrier function on pigment gallstone formation in Guinea pig model[J]. World Chinese Journal of Digestology, 2005, 13(24):2853-2857. doi: 10.3969/j.issn.1009-3079.2005.24.009.
- [51] 李静, 苗龙, 周文策. 消化道微生物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.
- Li J, Miao L, Zhou WC. Research progress of relationship between gastrointestinal tract microecology and cholelithiasis[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2020, 29(8):1000-1005. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2020.08.012.

( 本文编辑 熊杨 )

**本文引用格式:**程檬, 牛志强, 陈宗坤, 等. 肠道菌群与胆石症病因的研究进展[J]. 中国普通外科杂志, 2022, 31(8):1113-1120. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2022.08.014

**Cite this article as:** Cheng M, Niu ZQ, Chen ZK, et al. Research progress of intestinal flora in etiology of cholelithiasis[J]. Chin J Gen Surg, 2022, 31(8):1113-1120. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2022.08.014



微信扫一扫  
关注该服务号

## 敬请关注《中国普通外科杂志》官方微信平台

《中国普通外科杂志》官方公众微信正式上线启动(服务号: ZGPTWKZZFWH), 我们将通过微信平台定期或不定期推送本刊的优秀文章、工作信息、活动通知以及国内外最新研究成果与进展等。同时, 您也可在微信上留言, 向我们咨询相关问题, 并对我们的工作提出意见和建议。《中国普通外科杂志》公众微信号的开通是我们在移动互联网时代背景下的创新求变之举, 希望能为广大读者与作者带来更多的温馨和便利。

欢迎扫描二维码, 关注《中国普通外科杂志》杂志社官方微信服务平台。

中国普通外科杂志编辑部