

# 神经体液因素在胆结石形成中的作用机制

刘洋, 张洪义

刘洋, 张洪义, 中国人民解放军空军总医院肝胆外科 北京市 100142

作者贡献分布: 刘洋与张洪义对本文贡献均等; 刘洋完成选题、文献检索与论文撰写; 张洪义负责文章审核及修改。

通讯作者: 张洪义, 主任医师, 100142, 北京市, 中国人民解放军空军总医院肝胆外科. zhhyiyi1487@163.com

电话: 010-68410099

收稿日期: 2010-06-03 修回日期: 2010-07-12

接受日期: 2010-07-21 在线出版日期: 2010-09-08

## Mechanisms underlying the roles of nervous and humoral factors in the pathogenesis of gallstones

Yang Liu, Hong-Yi Zhang

Yang Liu, Hong-Yi Zhang, Department of Hepatobiliary Surgery, Air Force General Hospital of Chinese PLA, Beijing 100142, China

Correspondence to: Hong-Yi Zhang, Department of Hepatobiliary Surgery, Air Force General Hospital of Chinese PLA, Beijing 100142, China. zhhyiyi1487@163.com

Received: 2010-06-03 Revised: 2010-07-12

Accepted: 2010-07-21 Published online: 2010-09-08

## Abstract

Gallstone disease is a common disorder with an incidence rate of about 10%. Recent research has revealed that nervous and humoral factors are involved in the pathogenesis of gallstone disease. This article focuses on the mechanisms underlying the roles of parasympathetic nerve, sympathetic nerve, non-adrenergic non-cholinergic nerve, cholecystokinin, gastrin, bombesin, gastrin-releasing peptide, motilin, vasoactive intestinal polypeptide, somatostatin, pancreatic polypeptide, substance P, secretin, neurotensin, opioid peptide, nitric oxide, estrogen, thyroxine, and leptin in the pathogenesis of gallstones.

**Key Words:** Gallstone disease; Nervous factor; Humoral factor; Pathogenesis

Liu Y, Zhang HY. Mechanisms underlying the roles of nervous and humoral factors in the pathogenesis of gallstones. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(25): 2673-2678

## 摘要

胆结石是常见病, 患病率在10%左右。近年研

究显示, 神经体液因素参与胆结石的发病。本文将分别论述副交感神经、交感神经、非肾上腺能非胆碱能神经、胆囊收缩素、胃泌素、蛙皮素、胃泌素释放肽、胃动素、血管活性肠肽、生长抑素、胰多肽、P物质、胰泌素、神经减压素、阿片肽、一氧化氮、雌激素、甲状腺素及瘦素参与胆结石形成的作用机制。

**关键词:** 胆结石; 神经因素; 体液因素; 病因

刘洋, 张洪义. 神经体液因素在胆结石形成中的作用机制. *世界华人消化杂志* 2010; 18(25): 2673-2678

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/2673.asp>

## 0 引言

胆结石是世界性的高发性疾病, 患者约占人群的10%, 其中70%-80%的胆囊结石为胆固醇结石<sup>[1]</sup>。胆囊胆固醇结石的形成原因复杂, 涉及到遗传因素、脂类代谢异常、胆汁胆固醇过饱和、成核异常、胆囊功能改变等。过去的几十年中, 学者们对胆囊胆固醇结石患者的遗传易感性、脂类代谢异常、过饱和胆汁的成核异常进行了较深入的研究。近年来, 随着对胆道动力学异常及肠道运动功能失调在胆囊结石发病机制中的认识, 神经体液因素的作用也日益受到重视。现将神经体液因素在胆结石形成中的作用介绍如下。

## 1 神经因素在胆结石形成中的作用

胆囊运动的神经调控是通过壁内神经丛, 接受交感神经、副交感神经和胆总管十二指肠交界处的壁内神经丛的传入冲动调节。该神经丛包含胆碱能、儿茶酚胺能、五羟色胺和肽能神经元。

1.1 副交感神经 胆囊壁平滑肌有乙酰胆碱(acetylcholine, Ach)受体, 迷走神经兴奋引起胆囊收缩<sup>[2]</sup>。经体循环注入Ach、刺激副交感神经受体可增加胆囊压力, 能被阿托品所阻断。副交感神经对肝胆汁生成的影响尚不清楚, 可能存在种属差异。Sandhya等<sup>[3]</sup>观察到, 人迷走神经干切断后, 胆囊收缩功能并未受影响, 但容易形成胆汁

## ■背景资料

胆结石发病机制复杂, 涉及遗传因素、脂类代谢异常、胆汁胆固醇过饱和、成核异常等, 本文主要阐述了神经体液因素在胆结石发病中的可能作用机制。

## ■同行评议者

陈钟, 主任医师, 南通大学附属医院普外科

## ■研究前沿

该研究领域的热点集中在人及动物模型结石形成过程中各种激素含量、激素受体的动态变化及其相互作用。

淤积及结石。禹建峰等<sup>[4]</sup>发现切断犬的迷走神经干后,由于解除了迷走神经对奥迪氏括约肌(sphincter of Oddi, SO)运动的抑制作用,胆总管内压明显升高,内径明显增粗,胆汁内全部出现泥沙样沉淀。保留迷走神经的胃大部切除术可降低胆结石发生率<sup>[5]</sup>。说明迷走神经切断后引起的胆道动力学异常可促进胆结石的形成。刘传勇等<sup>[6]</sup>发现迷走中枢经外周迷走神经和Ach受体控制着兔消化间期胆囊及SO间协调运动。推测切除迷走神经后,胆囊及SO间运动不协调也是导致胆结石发生的原因。

1.2 交感神经 保持肠肝循环的狗实验时,静脉注入去甲肾上腺素、异丙肾上腺素和多巴胺,胆汁流量、胆汁中碳酸氢盐和氯化物排出量均增加,但胆盐排出量不增加,心得安可阻断上述拟交感神经药物的作用,说明利胆作用与 $\beta$ 受体有关。电刺激肝脏交感神经可引起胆流、胆酸分泌和门脉血流下降,门脉血流下降与胆汁分泌无关,说明肝细胞的分泌活动受交感神经支配<sup>[7]</sup>。兔消化间期胆囊压力的维持主要与交感神经及外周 $\alpha$ 受体有关,迷走神经的作用似乎不大,考虑交感神经活性与消化间期部分胆汁的排空有关<sup>[8]</sup>。

1.3 非肾上腺能非胆碱能神经 自主神经对胆道运动的调节相对不重要,其主要作用是调节并维持胆囊的紧张度。肠神经系统(enteric nervous system, ENS)是消化系壁内相对自主神经,具有独立于大脑而行使其功能的完整结构。分布在肌间和黏膜下层的神经丛的ENS主要由肽能神经纤维组成,ENS释放的胃肠肽可直接作用于靶细胞受体,也可通过血液到达靶器官或弥散到组织间液进入作用部位。研究表明,胆囊及SO上存在密集的肽能神经纤维,能产生生长抑素、胰多肽、血管活性肠肽等递质,均参与胆囊排空的调节<sup>[9,10]</sup>。同时胆道也存在5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)能神经纤维<sup>[11]</sup>,而且胃动素可通过5-HT受体调节消化间期胆道及胃肠道运动<sup>[12]</sup>。人胆囊炎及胆囊结石形成过程中,胆囊壁血管活性肠肽神经纤维数量增多、P物质神经纤维数量减少、神经肽Y神经纤维的分布发生改变<sup>[13]</sup>。非肾上腺能非胆碱能神经(non-adrenergic non-cholinergic neurons, NANC)在胆结石形成中发挥重要作用,其中涉及肽能神经纤维的含量、神经递质的变化及相互作用。

## 2 体液因素在胆结石形成中的作用

调节胆道运动的激素主要是胃肠激素。体液调

节较为复杂,与神经调节协调。胆道运动功能调节以体液调节为主,主要有胆囊收缩素(cholecystokinin, CCK)、胃泌素(gastrin, GAS)、蛙皮素(bombesin, BOM)、胃泌素释放肽(gastrin-releasing peptide, GRP)、胃动素(motilin, MOT)、血管活性肠肽(vasoactive intestinal polypeptide, VIP)、生长抑素(somatostatin, SS)、胰多肽(pancreatic polypeptide, PP)、P物质(substance P, SP)、胰泌素(secretin)、神经减压素(neurotensin, NT)等。

2.1 CCK CCK是由小肠黏膜细胞释放的一种肽类激素,也存在于中枢神经系统。CCK在血中很快降解,其半衰期约3 min。其主要作用是促进胆囊收缩和胰液、胆汁及小肠液分泌。CCK是调节胆囊和SO最主要的激素。胆囊壁上有CCK受体,CCK与受体特异结合,通过与之相偶联的G蛋白活化,促使二磷酸磷脂酰肌醇水解为三磷酸肌醇(inositol triphosphate, IP3)和甘油二酯(diglyceride, DAG);低浓度IP3通过使细胞内储钙释放及加强DAG激活蛋白激酶C的作用诱导胆囊收缩;高浓度IP3和CCK可使细胞内储钙大量释放,激活钙调蛋白和肌球蛋白轻链激酶,诱导胆囊收缩<sup>[14]</sup>。胆结石患者胆囊CCK-A受体数目减少及对CCK敏感性下降均可导致胆囊的收缩功能降低<sup>[15]</sup>。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<sup>[16]</sup>。胆结石患者胆囊CCK受体活性明显降低,血清CCK水平升高,可能是负反馈调节所致<sup>[17]</sup>。胆囊收缩功能的降低是CCK与VIP、SS、GAS、MOT、甲状腺激素、胰岛素、生长激素相互协调的结果,他们之间可能通过胆碱能神经相互作用<sup>[18-20]</sup>。

2.2 GAS GAS与CCK的结构相似,有人提出他有部分CCK的活性,但要在比CCK-8的剂量大得多的情况下才出现。将GAS置于胆囊腔内,可引起由神经介导的胆囊收缩,并呈剂量相关,其机制可能是通过CCK-B受体,经内脏神经介导<sup>[21]</sup>。Montet等<sup>[22]</sup>研究显示,胆石症患者血清胃泌素与正常对照组无明显差别。而Zhang等<sup>[19]</sup>研究发现,胆结石组空腹血清胃泌素明显高于对照组,并认为血清GAS含量升高可能是胆结石患者出现胃肠道症状的重要原因之一。胆囊切除患者SO基础压力及胆总管压力下降与血浆胃泌素水平有关<sup>[20]</sup>。胆结石形成早期,血浆胃泌素的变化以及如何参与胆石形成的具体机制尚不清楚,可能通过其他胃肠激素间接发挥作用。

**2.3 BOM和GRP** BOM是一种在青蛙的皮肤、脑组织及胃肠道中发现的多肽, 他与哺乳动物的GRP有相同的生物活性. BOM刺激的胆囊收缩可被阿托品和SS抑制, SS通过抑制BOM刺激的CCK释放, 抑制胆囊排空. BOM对胆囊的作用是经胆碱能神经及其他激素实现的. 给鼠注射BOM可以增加其胆汁中磷脂、胆固醇、胆固醇酯、游离脂肪酸水平, 而且提高了胆汁的胶体稳定性, 可防止胆汁形成结晶<sup>[23]</sup>. GRP可通过CCK诱发人胆囊收缩、犬SO舒张, 可增加负鼠胆囊紧张度, 但SO运动及经SO流出的胆汁量并无变化, 此反应可能是GRP直接作用于胆囊平滑肌或通过GAS释放所致<sup>[24]</sup>. GRP也可直接刺激豚鼠胆囊收缩<sup>[21]</sup>. 阻断GRP受体可抑制胆囊收缩和胃排空<sup>[25]</sup>. BOM及GRP通过影响胆汁的理化性质及胆道运动参与胆结石的形成.

**2.4 MOT** MOT是一种22个氨基酸的多肽, 主要分布于十二指肠和空肠近端黏膜的内分泌细胞. 他的分泌与胃肠道移行性复合运动(migrating motor complex, MMC)的Ⅲ相一致. 外源性MOT可使空腹状态下人胆囊容量减少, 胆囊收缩增强, 胆囊容量减少的程度与MMCⅢ相胆囊排空具同一性, MOT可能通过5-HT受体调节空腹胆囊排空<sup>[12,26]</sup>. 克拉霉素是MOT受体激动剂, 可引起正常人和胆结石患者胆囊收缩, 且不伴有血浆CCK水平升高或被CCK受体阻断剂阻断, 但阿托品能抑制其作用, 说明MOT还可通过胆碱能神经调节胆囊收缩<sup>[27]</sup>. 在豚鼠胆结石形成早期, 血浆MOT升高明显, 原因考虑为高胆固醇影响胃肠道平滑肌MOT、5-HT受体的信号转导<sup>[28]</sup>. 而且胆结石患者血浆MOT水平明显升高<sup>[19]</sup>. 胃壁和十二指肠壁的肌间神经丛内有MOT神经元和神经纤维存在. MOT是MMC的启动因素, 胆结石患者的MOT释放模式与小肠MMC运动失调. 谭展田等<sup>[29]</sup>报道豚鼠高胆固醇饮食胆结石形成前, 其胆囊壁和门静脉MOT含量下降, 而胆汁中MOT较血浆升高. 刘丽娜等<sup>[30]</sup>发现在结石形成较早期, 小肠MMC运动已开始下降并持续到结石形成期, 并认为很大程度上与MOT、SS等胃肠激素变化密切相关, 而起始因素为胆固醇饮食. 胃肠MMC与消化间期胆囊和SO周期性运动的协调一致是由胃肠MMC对胆囊、SO运动的启动及调节所实现的<sup>[31]</sup>. 小肠运动还可调节肠肝循环中肠内段胆汁酸的运转. 胆结石患者小肠传输时间与胆汁中脱氧胆酸(deoxycholic acid, DCA)摩尔百分比呈正向直线

关系, 小肠慢传输将导致高DCA水平, 进而胆固醇超饱和, 促进结石形成<sup>[32]</sup>. 消化间期小肠运动障碍, 且回肠传输速度明显降低, 将造成胆汁酸有效传输能力下降,  $G^{+}$ 厌氧菌对滞留回肠内的胆汁酸的羟化作用增加, 胆酸池中DCA生成增多, 过多DCA从多个环节促进结石形成且呈浓度依赖<sup>[33,34]</sup>.

**2.5 VIP** VIP广泛分布于中枢神经系统、胃肠道及泌尿生殖系统的神经元中, VIP是一种碱性肠肽, 由28个氨基酸残基组成. VIP存在于人和动物胆囊壁内神经末梢处, VIP可以松弛胆囊平滑肌、降低胆囊压力, 亦可抑制胆囊对CCK的反应. 电刺激迷走神经后可引起VIP的释放, 故VIP可作为迷走神经递质而发挥作用. 在诱发豚鼠胆结石形成过程中, 胆汁中的VIP和胆囊壁上的VIP受体最大结合容量值增大<sup>[35]</sup>. 胆结石患者血浆、胆汁中VIP及胆囊壁VIP受体明显升高<sup>[36]</sup>. VIP参与胆结石形成机制为: 引起胆囊静息张力下降, 胆囊扩张, 空腹容积增大, 胆汁淤积; 降低胆囊收缩性; 刺激胆囊上皮分泌黏蛋白, 调节胆囊的 $Na^{+}$ 和 $Cl^{-}$ 转运; 减少自然杀伤细胞的活性, 参与胆囊局部免疫功能调节<sup>[13,19,37]</sup>.

**2.6 SS** SS对胃肠道有广泛的抑制作用, 可抑制多种胃肠激素的分泌和作用, 包括GAS、CCK、VIP、MOT等. 豚鼠胆结石形成中, 胆汁及血浆中SS明显升高<sup>[35]</sup>. Wu等<sup>[38]</sup>发现不同剂量SS对SO作用不一致, 小剂量促进SO活动, 大剂量则抑制SO活动. 接受SS治疗的肢端肥大症患者胆结石发病率较正常人高, 这与SS抑制CCK的释放和胆囊的排空相关<sup>[39]</sup>. SS通过抑制胆囊收缩及调节其他胃肠激素水平在胆结石形成中发挥作用.

**2.7 胰多肽家族** 胰多肽家族包括PP、YY多肽(polypeptide YY, PYY)和神经肽Y(neuropeptide Y, NPY). PP可促进胆囊松弛, 调节餐后胆囊再充盈, 胆结石患者餐后血浆胰多肽水平较正常组明显升高<sup>[22]</sup>. 老年人餐后胆囊排空下降, 与血浆PYY水平升高相关<sup>[40]</sup>. PYY可抑制餐后头期胆囊收缩, 而不影响胆囊最大排空, 其作用由迷走神经介导<sup>[41]</sup>. 应用NPY刺激糖尿病老鼠, 其胆囊容积变化小, 这可能与胆囊肽能神经纤维变化相关<sup>[42]</sup>.

**2.8 其他肽类激素** SP是第一个同时在脑组织和胃肠道被发现的多肽. SP促进胆囊收缩, 也可直接刺激SO, 引起SO基础压升高, 胆汁流量减少<sup>[43]</sup>. 胆结石患者空腹及餐后P物质较对照组均明显升高<sup>[44]</sup>. 推测P物质升高导致胆汁淤积, 促

#### ■相关报道

研究证实, 高胆固醇血症家兔SONO含量降低, 高胆固醇血症通过影响NO的含量改变SO的舒张功能.

## ■同行评价

本文对神经体液因素在胆结石形成中的作用机制进行分析,对临床有一定的参考价值。

进了胆结石形成。

胰泌素(secretin)可促进胆汁分泌,主要是水分及碳酸氢盐增多,也可加强CCK的收缩胆囊作用,但存在种属差异。单独使用可抑制猫胆囊对水分的吸收,但对胆囊运动无明显影响,能松弛SO<sup>[45]</sup>。在老鼠肝外胆道梗阻模型中,胰泌素可以促进胆管细胞增生,敲除胰泌素受体可以下调其作用<sup>[46]</sup>。胰泌素不影响致石饮食下豚鼠胆石形成率。目前,胆结石患者血浆胰泌素变化尚不清楚,其参与胆结石形成的机制尚待研究。

大剂量NT使餐后胆囊排空明显减少,而用小剂量则否,表明NT抑制胆囊排空的作用与剂量有关<sup>[47]</sup>。胆结石患者餐后NT水平明显高于正常人,说明NT可能通过抑制胆囊排空导致的胆汁淤积促进胆结石形成<sup>[48]</sup>。此外NT作为神经递质调节中枢ACh等神经递质的释放,可能从中枢水平影响胆道动力<sup>[49]</sup>。

阿片肽(opioid peptide, OP)最早在脑和垂体中发现,主要分布于ENS、肠黏膜内分泌细胞、中枢神经系统,属抑制性神经递质,抑制胃肠和胆囊运动。脑室内注射鸦片肽,胆流有剂量依赖性下降,碳酸氢盐和胆酸分泌也显著下降,肾上腺素和胆碱能神经阻滞剂不能防止鸦片肽的作用,说明在脑中存在OP通路调节胆汁的分泌。OP对肝细胞也有直接的调节作用,用内啡肽灌注门静脉,引起胆酸、蛋白质和脂肪分泌降低<sup>[50,51]</sup>。阿片受体激动剂能抑制甲氨酰甲基胆碱诱导的胆囊收缩,这种效应不能被CCK所抵消,说明OP能通过迷走-胆碱能通路调节胆囊运动<sup>[52]</sup>。

**2.9 其他体液因素** NO可能为胆囊平滑肌收缩的抑制性递质,参与胆囊运动的调节<sup>[53]</sup>。进一步研究表明,刺激狗SO NANC神经引起的SO舒张可被河豚毒及氧合血红蛋白消除,但不受阿托品、心得安、CCK及VIP的影响,推测可能是电刺激使NANC释放NO,进而使SO松弛<sup>[54]</sup>。研究证实,高胆固醇血症家兔SONO含量降低,高胆固醇血症通过影响NO的含量改变SO的舒张功能<sup>[55]</sup>。NO通过改变SO压力参与了胆结石的形成。

雌激素可能通过的增加胆汁胆固醇饱和度,减缓胆囊收缩,增加促成核因子,导致敏感个体发生胆固醇结石<sup>[56]</sup>。此外,甲状腺素可直接或间接抑制SO收缩,调节胆囊排空<sup>[57]</sup>。胆结石患者血浆瘦素明显高于正常人,而载脂蛋白水平却明显低于正常人<sup>[58]</sup>。瘦素通过清除脂肪组织中过量胆固醇、增加血胆固醇排泄,导致胆汁胆固醇过饱和,促进胆石形成<sup>[59]</sup>。瘦素还通过调节胆结

石相关基因促进胆结石的形成<sup>[60]</sup>。

## 3 结论

各种神经体液因素存在广泛的联系,共同作用于胆道及胃肠道。胆结石患者和动物模型各种激素含量变化引起的胆道和肠道运动功能紊乱促进了结石的形成。胆结石患者有异常的MMC及MOT释放模式,这可能促使胆结石形成。胆结石形成之前,存在原发性胃肠运动下降,使胆酸池中DCA比例升高,过多DCA抑制胆囊和小肠运动,反过来进一步阻碍肝肠循环。胃肠运动障碍通过影响胆盐的肠肝循环和胆囊、SO的运动而促进胆结石形成。小肠MMC运动减退与胆囊运动减退之间存在密切联系,影响胆结石形成,其内在机制尚不清楚,迷走神经、ENS、MOT均可能起重要的调节作用。

## 4 参考文献

- 1 Shaffer EA. Gallstone disease: Epidemiology of gallbladder stone disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006; 20: 981-996
- 2 Guarino MP, Cong P, Cicala M, Alloni R, Carotti S, Behar J. Ursodeoxycholic acid improves muscle contractility and inflammation in symptomatic gallbladders with cholesterol gallstones. *Gut* 2007; 56: 815-820
- 3 Sandhya B, Kate V, Ananthakrishnan N, Bhuvaneshwari V, Koner BC. Effect on gallbladder function subsequent to truncal vagotomy and gastrojejunostomy for chronic duodenal ulcer. *Trop Gastroenterol* 2005; 26: 43-47
- 4 禹建峰, 李智华, 董家鸿, 刘永康. 犬迷走神经干切断术对Oddi括约肌的影响. *武警医学* 2007; 18: 667-672
- 5 Kojima K, Yamada H, Inokuchi M, Kawano T, Sugihara K. Functional evaluation after vagus-nerve-sparing laparoscopically assisted distal gastrectomy. *Surg Endosc* 2008; 22: 2003-2008
- 6 刘传勇, 刘京璋, 李自英, 刘克敬. 兔迷走神经在协调消化间期胆囊与奥迪氏括约肌运动方面的作用. *中国应用生理学杂志* 2000; 16: 347-349
- 7 Beckh K, Arnold R. Regulation of bile secretion by sympathetic nerves in perfused rat liver. *Am J Physiol* 1991; 261: G775-G780
- 8 刘传勇, 刘京璋, 李自英, 刘克敬. 迷走及交感神经对兔消化间期胆囊基础压的影响. *山东医科大学学报* 2000; 38: 32-35
- 9 Seo JH, Cho SS, Lee IS, Lee HS. Anatomical and neuropeptidergic properties of the duodenal neurons projecting to the gallbladder in the golden hamster. *Arch Histol Cytol* 2002; 65: 317-321
- 10 Balemba OB, Salter MJ, Mawe GM. Innervation of the extrahepatic biliary tract. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol* 2004; 280: 836-847
- 11 Lychkova AE. Serotonergic nervous system in intact heart and abdominal organs. *Bull Exp Biol Med* 2004; 138: 127-130
- 12 Luiking YC, Akkermans LM, Peeters TL, Cnossen PJ, Nieuwenhuijs VB, Vanberge -Henegouwen GP. Effects of motilin on human interdigestive gastrointestinal and gallbladder motility, and involvement

- of 5HT<sub>3</sub> receptors. *Neurogastroenterol Motil* 2002; 14: 151-159
- 13 Pongor E, Fehér E, Lászik A, Sipos P. [Changes of the different neuropeptide containing nerve elements in the inflamed human gall bladder] *Orv Hetil* 2006; 147: 1513-1518
  - 14 Wang HH, Portincasa P, Liu M, Tso P, Samuelson LC, Wang DQ. Effect of gallbladder hypomotility on cholesterol crystallization and growth in CCK-deficient mice. *Biochim Biophys Acta* 2010; 1801: 138-146
  - 15 Ding X, Lu CY, Mei Y, Liu CA, Shi YJ. Correlation between gene expression of CCK-A receptor and emptying dysfunction of the gallbladder in patients with gallstones and diabetes mellitus. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2005; 4: 295-298
  - 16 Berna MJ, Jensen RT. Role of CCK/gastrin receptors in gastrointestinal/metabolic diseases and results of human studies using gastrin/CCK receptor agonists/antagonists in these diseases. *Curr Top Med Chem* 2007; 7: 1211-1231
  - 17 Zhu J, Han TQ, Chen S, Jiang Y, Zhang SD. Gallbladder motor function, plasma cholecystokinin and cholecystokinin receptor of gallbladder in cholesterol stone patients. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 1685-1689
  - 18 Vakhrushev IaM, Khokhlacheva NA. [Factors contributing to gallstone formation and their interaction] *Ter Arkh* 2010; 82: 8-11
  - 19 Zhang ZH, Wu SD, Su Y, Jin JZ, Fan Y, Yu H, Zhang LK. Differences and significance of motilin, vasoactive intestinal peptide and gastrin in blood and gallbladder tissues of patients with gallstones. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2008; 7: 58-64
  - 20 Zhang ZH, Wu SD, Wang B, Su Y, Jin JZ, Kong J, Wang HL. Sphincter of Oddi hypomotility and its relationship with duodenal-biliary reflux, plasma motilin and serum gastrin. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 4077-4081
  - 21 Hansel SL, Dibaise JK. Gallbladder dyskinesia. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2008; 11: 78-84
  - 22 Montet JC, Caroli-Bosc FX, Ferrari P, Piche T, Baize N, Anty R, Montet AM, Rampal P, Tran A. Gallbladder motility and gut hormone plasma levels in subjects with and without gallstones. *Gastroenterol Clin Biol* 2005; 29: 569-572
  - 23 Moroz OF, Vesel's'kyi SP, Liashchenko TP, Nuryshchenko Nle. [Changes in ratio of lipid components in the rat bile after applying bombesin neuropeptide] *Ukr Biokhim Zh* 2009; 81: 52-58
  - 24 Konturek PC, Konturek SJ. The history of gastrointestinal hormones and the Polish contribution to elucidation of their biology and relation to nervous system. *J Physiol Pharmacol* 2003; 54 Suppl 3: 83-98
  - 25 Jensen RT, Battey JF, Spindel ER, Benya RV. International Union of Pharmacology. LXVIII. Mammalian bombesin receptors: nomenclature, distribution, pharmacology, signaling, and functions in normal and disease states. *Pharmacol Rev* 2008; 60: 1-42
  - 26 Luiking YC, Akkermans LM, van der Reijden AC, Peeters TL, van Berge-Henegouwen GP. Differential effects of motilin on interdigestive motility of the human gastric antrum, pylorus, small intestine and gallbladder. *Neurogastroenterol Motil* 2003; 15: 103-111
  - 27 Sengupta S, Modak P, McCauley N, O'Donnell LJ. Effect of oral clarithromycin on gall-bladder motility in normal subjects and those with gall-stones. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 95-99
  - 28 王陵, 董蕾, 段炜, 杨姝洁. 胆结石形成早期几种胃肠激素变化的实验研究. *武警医学院学报* 2008; 17: 963-969
  - 29 谭展田, 傅华群, 蒋筱强, 熊本京, 邹书兵, 胡镇球. 豚鼠胆汁中胃肠激素含量及其在成石过程中的变化. *中国普外基础与临床杂志* 1999; 6: 137-139
  - 30 刘丽娜, 候东莉, 董蕾, 张雪梅. 豚鼠胆结石形成过程中消化间期小肠IMC的变化. *南京医科大学学报(自然科学版)* 2006; 26: 813-816, 833
  - 31 Luiking YC, Kloppers NJ, Roelofs JM, Nieuwenhuijs VB, Peeters TL, Akkermans LM, van Berge Henegouwen GP. Effects of intraduodenal bile on interdigestive gastrointestinal and gallbladder motility in healthy subjects. *Digestion* 2001; 63: 195-202
  - 32 Azzaroli F, Mazzella G, Mazzeo C, Simoni P, Festi D, Colecchia A, Montagnani M, Martino C, Villanova N, Roda A, Roda E. Sluggish small bowel motility is involved in determining increased biliary deoxycholic acid in cholesterol gallstone patients. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2453-2459
  - 33 Colecchia A, Mazzella G, Sandri L, Azzaroli F, Magliuolo M, Simoni P, Bacchi-Reggiani ML, Roda E, Festi D. Ursodeoxycholic acid improves gastrointestinal motility defects in gallstone patients. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 5336-5343
  - 34 van Erpecum KJ, van Berge Henegouwen GP. Intestinal aspects of cholesterol gallstone formation. *Dig Liver Dis* 2003; 35 Suppl 3: S8-S11
  - 35 傅华群, 蒋筱强, 熊本京, 谭展田, 邹书兵, 胡镇球. 豚鼠体内生长抑素和血管活性肠肽在胆囊结石形成中的作用. *中华实验外科杂志* 2000; 17: 28-29
  - 36 高戈, 丁志强, 邹声泉. 血管活性肠肽及其受体与胆囊胆固醇结石患者胆囊排空的相关研究. *临床外科杂志* 2004; 12: 224-226
  - 37 Marzioni M, Fava G, Alvaro D, Alpini G, Benedetti A. Control of cholangiocyte adaptive responses by visceral hormones and neuropeptides. *Clin Rev Allergy Immunol* 2009; 36: 13-22
  - 38 Wu SD, Zhang ZH, Kong J, Li YJ, Jin JZ, Wang W, Li DY, Wang MF. Effects of somatostatin analogues on human sphincter of Oddi pressure. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2005; 4: 302-305
  - 39 Attanasio R, Mainolfi A, Grimaldi F, Cozzi R, Montini M, Carzaniga C, Grottoli S, Cortesi L, Albizzi M, Testa RM, Fatti L, De Giorgio D, Scaroni C, Cavagnini F, Loli P, Pagani G, Ghigo E. Somatostatin analogs and gallstones: a retrospective survey on a large series of acromegalic patients. *J Endocrinol Invest* 2008; 31: 704-710
  - 40 Di Francesco V, Zamboni M, Dioli A, Zoico E, Mazzali G, Omizzolo F, Bissoli L, Solerte SB, Benini L, Bosello O. Delayed postprandial gastric emptying and impaired gallbladder contraction together with elevated cholecystokinin and peptide YY serum levels sustain satiety and inhibit hunger in healthy elderly persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005; 60: 1581-1585
  - 41 Hoentjen F, Hopman WP, Jansen JB. Effect of circulating peptide YY on gallbladder emptying in humans. *Scand J Gastroenterol* 2001; 36: 1086-1091
  - 42 Graewin SJ, Kiely JM, Svatek CL, Pitt HA. Ciliary neurotrophic factor restores gallbladder contractility in leptin-resistant obese diabetic mice. *J Surg Res* 2006; 130: 146-151
  - 43 Cox MR, Padbury RT, Harvey JR, Baker RA, Toouli J, Saccone GT. Substance P stimulates sphincter of

- Oddi motility and inhibits trans-sphincteric flow in the Australian brush-tailed possum. *Neurogastroenterol Motil* 1998; 10: 165-173
- 44 Ortega López D, Martínez Sarmiento J, Borque M, Sobrino JA, Fernández D, Calderón T, Montes E, de Pablos I, Coca E, Mallén A, Mayol J, Alvarez Fernández-Represa J. Study of the secretion of substance P, neurotensin and somatostatin in patients with cholelithiasis. *Rev Esp Enferm Dig* 1997; 89: 425-434
- 45 张振海, 吴硕东. 胃肠肽类激素对胆囊及Oddi括约肌运动功能影响的研究进展. *中华肝胆外科杂志* 2006; 12: 571-573
- 46 Glaser S, Lam IP, Franchitto A, Gaudio E, Onori P, Chow BK, Wise C, Kopriva S, Venter J, White M, Ueno Y, Dostal D, Carpino G, Mancinelli R, Butler W, Chiasson V, DeMorrow S, Francis H, Alpini G. Knockout of secretin receptor reduces large cholangiocyte hyperplasia in mice with extrahepatic cholestasis induced by bile duct ligation. *Hepatology* 2010; 52: 204-214
- 47 Gullo L, Ancona D, Pezzilli R, Fusconi F, Bolondi L. Study of the effect of neurotensin on meal- and cerulein-induced gallbladder contraction. *Digestion* 1992; 53: 67-71
- 48 Marzio L. Factors affecting gallbladder motility: drugs. *Dig Liver Dis* 2003; 35 Suppl 3: S17-S19
- 49 Petkova-Kirova P, Rakovska A, Della Corte L, Zaekova G, Radomirov R, Mayer A. Neurotensin modulation of acetylcholine, GABA, and aspartate release from rat prefrontal cortex studied in vivo with microdialysis. *Brain Res Bull* 2008; 77: 129-135
- 50 Medvedev MA, Rudin IV, Garaeva AF. Role of hepatic opioid receptors in the regulation of bile excretion. *Bull Exp Biol Med* 2006; 142: 551-553
- 51 Masiuk TV, Vesel'skiĭ SP, Masiuk AI. [Effect of enkephalins on the liver secretory function] *Russ Fiziol Zh Im I M Sechenova* 1998; 84: 399-405
- 52 Otto B, Mawe GM, Riepl RL. mu-Opiate receptor agonist loperamide blocks bethanechol-induced gallbladder contraction, despite higher cholecystokinin plasma levels in man. *Neurogastroenterol Motil* 2005; 17: 761-766
- 53 Soylu S, Aydin C, Bagcivan I, Yildirim S, Koyuncu A, Topcu O, Arici S. Effects of NO/L-arginine pathway on gallbladder contractility in bile duct ligated guinea pigs. *J Surg Res* 2009; 155: 70-76
- 54 Gultekin H, Erdem SR, Emre-Aydingoz S, Tuncer M. The role of nitric oxide in the electrical field stimulation-induced contractions of sphincter of oddi and gallbladder strips in Guinea pigs. *J Pharmacol Sci* 2006; 101: 240-244
- 55 王小军, 朱志立, 李虎城, 董家鸿. 一氧化氮在高胆固醇血症家兔Oddi括约肌中的含量变化. *局解手术学杂志* 2007; 16: 229-231
- 56 Wang HH, Liu M, Clegg DJ, Portincasa P, Wang DQ. New insights into the molecular mechanisms underlying effects of estrogen on cholesterol gallstone formation. *Biochim Biophys Acta* 2009; 1791: 1037-1047
- 57 Cakir M, Kayacetin E, Toy H, Bozkurt S. Gallbladder motor function in patients with different thyroid hormone status. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2009; 117: 395-399
- 58 Wang SN, Yeh YT, Yu ML, Dai CY, Chi WC, Chung WL, Lee KT. Hyperleptinaemia and hypoadiponec-tinaemia are associated with gallstone disease. *Eur J Clin Invest* 2006; 36: 176-180
- 59 Swartz-Basile DA, Goldblatt MI, Choi SH, Svatek C, Tran K, Nakeeb A, Pitt HA. Biliary lipids and cholesterol crystal formation in leptin-deficient obese mice. *HPB (Oxford)* 2006; 8: 386-392
- 60 Graewin SJ, Kiely JM, Lu D, Svatek CL, Al-Azzawi HH, Swartz-Basile DA, Pitt HA. Leptin regulates gallbladder genes related to gallstone pathogenesis in leptin-deficient mice. *J Am Coll Surg* 2008; 206: 503-510

编辑 曹丽鸥 电编 何基才

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2010年版权归世界华人消化杂志

## • 消息 •

### 《2009年版中国科技期刊引证报告》(核心版)发布 《世界华人消化杂志》2008年影响因子 0.547

本刊讯 中国科学技术信息研究所发布2008年《世界华人消化杂志》的总被引频次为2 480, 位居1 868种中国科技论文统计源期刊的第100位, 41种内科学类期刊的第6位. 2008年《世界华人消化杂志》的影响因子为0.547, 41种内科学类期刊的第17位. 大家最为关注的是《2009年版中国科技期刊引证报告》(核心版)中新增一个综合评价指标, 即综合评价总分, 该指标根据科学计量学原理, 系统性地综合考虑被评价期刊的各影响力指标(总被引频次、影响因子、他引率、基金论文比、引文率等)在其所在学科中的相对位置, 并按照一定的权重系数将这些指标进行综合集成, 对期刊进行综合评价. 《世界华人消化杂志》总分为49.5, 在41种内科学类期刊中排名第8位, 在1 868种中国科技期刊排名第341位. (编辑部主任: 李军亮 2010-01-08)