

肠道菌群通过影响胆汁酸代谢参与胆石症形成的研究进展

韩澳¹, 俞渊^{2*}, 庞浇安², 张沁汀¹, 陈辉帆¹, 梁舒惟¹,
韦慧怡¹, 李宇¹, 张慎³, 黄色新⁴, 劳纯灏³, 符琰斯³

¹广西中医药大学研究生院, 广西 南宁

²广西中医药大学第一附属医院肝胆外科, 广西 南宁

³灵山县人民医院康复医学科, 广西 钦州

⁴钦州市第一人民医院产科, 广西 钦州

收稿日期: 2025年4月14日; 录用日期: 2025年5月7日; 发布日期: 2025年5月16日

摘要

胆石症是一种常见的消化系统疾病,其主要特征是胆囊内形成结石。现有研究表明,胆囊结石(GSD)的发生发展涉及多重病理生理机制。流行病学调查显示,膳食结构异常、体质量指数超标等外源性因素与遗传易感性等内源性因素共同参与了疾病进程。从病理生理学角度分析,胆汁成分改变(如胆固醇过饱和状态)、胆囊动力学异常(包括收缩功能障碍和排空受阻)以及胆汁酸代谢紊乱等内在机制,构成了GSD形成的关键环节。这些因素相互作用,共同促进了胆固醇结晶的成核、生长和聚集。其流行病学特征在不同地区和人群中存在显著差异,影响其发病率的因素包括性别、年龄、种族和生活方式等。本文通过研究查阅国内外文献,综述了胆汁酸在肠道菌群对胆石症作用机制中的最新研究进展,包括肠道菌群对胆汁酸代谢的调控、胆汁酸代谢紊乱与胆石症的关系,本研究致力于深入探讨GSD的病理生理机制,通过系统分析其分子调控网络,识别关键作用靶点,进而开发创新性治疗策略。研究结果将为GSD的早期预防、临床治疗及预后改善提供理论依据和实践指导,推动该领域研究向纵深发展。

关键词

胆石症, 微生态, 胆汁酸, 肠道菌群, 综述

Research Progress on the Role of Gut Microbiota in Gallstone Formation through Bile Acid Metabolism

Ao Han¹, Yuan Yu^{2*}, Jiao'an Pang², Zhiting Zhang¹, Huifan Chen¹, Shuwei Liang¹,
Huiyi Wei¹, Yu Li¹, Shen Zhang³, Sexin Huang⁴, Chunhao Lao³, Yansi Fu³

*通讯作者。

文章引用: 韩澳, 俞渊, 庞浇安, 张沁汀, 陈辉帆, 梁舒惟, 韦慧怡, 李宇, 张慎, 黄色新, 劳纯灏, 符琰斯. 肠道菌群通过影响胆汁酸代谢参与胆石症形成的研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(5): 758-767.

DOI: 10.12677/acm.2025.1551432

¹Graduate School of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning Guangxi

²Department of Hepatobiliary Surgery, The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning Guangxi

³Rehabilitation Medicine Department, Lingshan County People's Hospital, Qinzhou Guangxi

⁴Obstetrics Department, The First People's Hospital of Qinzhou City, Qinzhou Guangxi

Received: Apr. 14th, 2025; accepted: May 7th, 2025; published: May 16th, 2025

Abstract

Gallstone disease (GSD) is a common digestive system disorder characterized by the formation of stones within the gallbladder. Current research indicates that the development of gallbladder stones involves multiple pathophysiological mechanisms. Epidemiological investigations reveal that both exogenous factors, such as abnormal dietary patterns and excessive body mass index, and endogenous factors, including genetic susceptibility, contribute to the disease process. From a pathophysiological perspective, intrinsic mechanisms such as alterations in bile composition (e.g., cholesterol supersaturation), gallbladder motility disorders (including impaired contractile function and obstructed emptying), and bile acid metabolism dysregulation constitute key components in the formation of GSD. These factors interact synergistically, collectively promoting the nucleation, growth, and aggregation of cholesterol crystals. Its epidemiological characteristics exhibit significant variations across different regions and populations, with factors influencing its incidence including gender, age, ethnicity, and lifestyle. This article reviews the latest research progress on the role of bile acids in the mechanism of gallstone disease mediated by gut microbiota by studying and referencing both domestic and international literature. This includes the regulation of bile acid metabolism by gut microbiota and the relationship between bile acid metabolism disorders and gallstone disease. This study aims to delve into the pathophysiological mechanisms of GSD, identify key targets through systematic analysis of its molecular regulatory network, and subsequently develop innovative therapeutic strategies. The research findings will provide a theoretical basis and practical guidance for the early prevention, clinical treatment, and prognosis improvement of GSD, driving the field's research towards greater depth and advancement.

Keywords

Cholelithiasis, Microecology, Bile Acid, Intestinal Flora, Review

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

胆石症(GSD), 又称胆结石, 在中医学被划分为“胆胀”“胁痛”“黄疸”等病范畴。西医称为胆囊结石, 是指胆管或胆囊内形成结石的疾病, 是肝胆外科常见的疾病之一, 常伴的临床症状包括腹痛、寒战、发热、黄疸、恶心和呕吐等。胆石症的发病机制与胆囊或胆管内胆汁成分异常结晶密切相关, 主要包括胆固醇结石、胆色素结石和混合结石。作为胆汁的主要有机成分, 胆汁酸的代谢稳态在胆道系统疾病中扮演着关键角色。最新研究发现, 肠道微生物群与宿主之间的代谢互作网络在胆汁酸代谢调控中发挥着重要作用, 这为阐明胆石症的病理机制提供了新的研究方向。具体而言, 肠道菌群通过 FXR-FGF19 信号通路、胆汁酸去结合化作用以及次级胆汁酸生成等多种分子机制, 调节胆汁酸的合成、转化与肠肝

循环,从而导致胆汁成分改变,最终影响胆固醇结晶的形成与胆石的发生发展进程。《素问·四气调神大论》提到:“是故圣人不治已病治未病,不治已乱治未乱。”胆石症是临床常见的急腹症之一,其并发症风险不容忽视。若未能及时采取有效干预措施,可能继发化脓性胆道炎症、胰腺炎、胆道梗阻,乃至胆囊穿孔等严重并发症,这些病理改变不仅加重器官损伤,还可能危及患者生命,显著影响预后质量。在各类胆道结石中,胆囊结石的发病率尤为突出。基于其潜在的临床危害性,早期识别和及时干预对于改善患者预后具有重要的临床意义。流行病学调查显示,胆囊结石的全球患病率介于6%至25%之间,其发病率与年龄增长呈显著正相关[1]。胆囊结石在中国人群中约占所有胆结石病例的76.33%,而在西方国家,这一比例则高达90%至95%[2]。研究数据显示,GSD的患病率存在显著的性别差异。女性群体中,40.4%的受试者出现GSD相关表现,具体包括13.1%的胆结石检出率。相比之下,男性GSD总体患病率仅为17.1%,其中8.9%表现为胆结石。值得注意的是,在64岁以上老年人群中,男性患病相对风险(PRR)达到3.85(95%置信区间3.00~4.94),显著高于同龄女性群体的1.78[3]。胆囊结石的形成与遗传因素、生活方式和饮食习惯的相互作用密切相关,且其发生受特定致病机制的影响。关注胆石症的病因,发病机制,治疗方法及预后也与人类身体健康息息相关。近几年,胆结石和肠道菌群之间的关系也逐渐成为研究的热点。一些研究表明,肠道菌群的组成可能会对胆结石的形成产生影响,尤其是在胆汁酸代谢、炎症反应和肠道屏障等方面。本研究通过系统回顾和分析国内外相关文献,重点探讨胆囊结石(GSD)与肠道微生物群之间的相互作用及其病理生理关联。研究旨在深入阐明GSD的发病机制,特别是从微生物-宿主代谢轴的角度揭示其形成和发展规律。通过整合现有研究成果,本研究将为GSD的预防策略制定、临床治疗方案优化以及预后改善提供新的理论依据和研究方向,推动该领域向更深层次发展。

2. GSD 的病因

胆囊胆固醇结石(GSD)的发病机制涉及遗传易感性与环境暴露的交互作用。研究表明,遗传因素可解释约四分之一的人群患病风险差异,而环境因素在疾病发生发展过程中同样发挥着关键作用。这种多因素致病的特征使得GSD成为一种复杂的代谢性疾病。张景岳在《景岳全书·杂证谟·积聚》中提到:“积之成者,正气不足,而后邪气踞之。”现有研究证实,多种危险因素与胆石症的发生密切相关。这些因素可分为三大类:首先是不良生活习惯,包括烟草使用、酒精摄入过量以及体力活动不足;其次是膳食结构失衡,主要表现为高脂高糖饮食的过度摄入;最后是相关疾病状态,如代谢综合征(肥胖、2型糖尿病、非酒精性脂肪肝)以及消化系统疾病(肝硬化、炎症性肠病、消化功能障碍)等。这些因素通过不同机制影响胆汁成分和胆囊功能,从而增加胆石形成的风险[4],与胆汁中胆固醇过饱和、结晶化和胆囊收缩性降低有关,与不良饮食习惯如过量的热量和动物脂肪摄入、长时间禁食、节食、肠道蠕动减少,也与高脂血症,肥胖等因素有着相关性[5]。

2.1. 胆汁酸在 GSD 的作用

胆汁的主要成分,即胆汁酸(bile acid, BAs),胆汁酸由胆固醇在肝脏中合成,主要包括胆酸(CA)和鹅去氧胆酸(CDCA),并以结合型胆汁酸的形式分泌到胆汁中。在肠道中参与脂质的消化和吸收,发挥着至关重要的作用。人体每天仅通过肠肝循环排泄大约5%的胆汁酸[6]。在生理状态下,约95%的胆汁酸经由回肠末端特异性转运蛋白进行重吸收,随后通过门静脉系统返回肝脏,完成肠肝循环过程。这一复杂的代谢通路受到多重因素的调控,包括激素水平变化、细菌易位现象等,其中肠道微生物群的调节作用尤为关键。研究表明,肠道菌群通过影响胆汁酸的合成、转化与重吸收,在维持胆汁酸代谢稳态中发挥着重要作用。另一方面,胆汁酸又反过来影响肠道菌群的分布和结构,胆汁酸代谢紊乱是GSD形成的尤

为重要的因素[7]。

2.1.1. 胆汁酸对 GSD 的免疫调节

研究表明,胆汁酸成分的改变与代谢性疾病的发生发展存在显著相关性。胆汁酸通过影响肠道免疫系统,参与调节机体的免疫反应,抑制肠道中细菌的过度生长,维持免疫平衡。一方面,胆汁酸能够乳化肠道中的脂质并促进其吸收;另一方面,它还作为信号分子,在调节胆汁酸稳态、能量消耗、葡萄糖和脂质代谢以及免疫功能中发挥着关键作用[8]。综上所述,胆汁酸代谢的紊乱是代谢性疾病的一个重要风险因素,还通过免疫调节功能在疾病的发生和发展中起到重要作用。因此胆汁酸和胆固醇的代谢异常失调等因素可能与引起胆结石的形成相关。

2.1.2. 胆汁酸维持肠道屏障

肠道屏障是肠-肝相互作用的解剖和功能基础,是抵御病原微生物入侵的关键防线,并在维持胆汁酸平衡中发挥重要作用。当肠道黏膜屏障功能发生故障时,致病微生物及其代谢产物可能通过门静脉系统迁移至肝脏,导致肝组织发生炎症反应和病理损伤。与此同时,胆汁酸作为一种重要的信号分子,BAAs也可通过改变细菌群落结构直接而快速地影响宿主代谢的进程[9],调节肝脏代谢、塑造肠道菌群结构,并维持肠道屏障的完整性[10]。作为重要的信号分子,胆汁酸在调节肠道微生物稳态中发挥着关键作用,能够抑制条件致病菌的异常增殖。同时,胆道系统的屏障功能对于促进淤积性胆结石患者的胆汁酸排出具有重要生理意义,这一过程有助于维持胆汁成分的平衡。综上所述,胆汁酸在肠肝循环中发挥着多种关键作用,其稳态的维持对于整体健康至关重要。

3. 肠道菌群 - 胆汁酸在胆石症中的作用机制

肠道菌群通过调节胆汁酸代谢参与胆固醇结石的形成,其具体机制包括以下几个方面:

3.1. 胆汁酸的水解与转化

胆汁酸在肝脏中由胆固醇产生,并在进食时释放到十二指肠中,以促进脂质的消化和吸收。在生理状态下,约95%的胆汁酸通过末端回肠的主动转运机制被重吸收,进入肠肝循环系统。仅有5%左右的胆汁酸能够到达结肠区域。肝细胞以胆固醇为前体物质合成初级胆汁酸,这些胆汁酸在肠道中可被特定微生物群代谢转化。其中,具有胆盐水解酶(BSH)活性的菌群,主要包括革兰氏阳性菌属,如乳杆菌属、双歧杆菌属、梭菌属、拟杆菌属以及肠球菌属,在胆汁酸的去结合化过程中发挥关键作用[11],在这些活性细菌的作用下形成游离胆汁酸[12],在胆汁酸生物合成通路中,7 α -羟化酶(CYP7A1)作为关键限速酶,其活性受到严格调控。研究表明,肠道微生物群可通过多种分子机制影响该酶的基因转录水平,从而调节胆汁酸的生成速率。这种微生物-宿主互作在维持胆汁酸代谢稳态中发挥着重要作用[13]。在肠道微生物群的作用下,特别是通过7 α -脱羟酶的催化反应,初级胆汁酸被转化为次级胆汁酸。这一转化过程主要生成脱氧胆酸(DCA)和石胆酸(LCA)等代谢产物,它们在维持胆汁酸池的组成平衡和功能稳态中发挥着关键作用。这种微生物介导的生物转化过程是胆汁酸代谢的重要环节[14]。

3.2. 胆汁酸代谢紊乱与胆固醇结石形成

胆固醇胆结石的发生与胆汁酸代谢紊乱密切相关,而胆汁酸代谢主要受肝细胞和肠道菌群的调控[15]。肠道菌群的紊乱可能导致胆汁酸代谢失调。胆结石相关微生物(如脱硫弧菌)通过多重机制影响胆汁代谢:肠道菌群方面:促进7 α -脱羟基化作用,增加次级胆汁酸(DCA)生成,产生H₂S调节肝脏FXR-CYP7A1通路,改变胆汁酸谱(DCA \uparrow / β MCA \downarrow),提高疏水性。胆固醇代谢方面:增强肠道胆固醇吸收,促进肝细胞胆固醇分泌入胆汁,通过BSH-FXR通路抑制胆汁酸合成[16]。同时,肠道菌群失衡是引发血脂异常的重

要因素。例如,膳食纤维在肠道微生物的作用下会产生三甲胺(TMA),而 TMA 在肝脏中经黄素单加氧酶 3 (FMO3)催化转化为三甲胺氧化物(TMAO)。TMAO 通过双重机制影响胆固醇稳态:首先,它能够抑制肝脏胆汁酸的生物合成,从而干扰胆固醇的正常代谢过程;其次,该代谢物可上调巨噬细胞表面清道夫受体的表达,促进细胞内胆固醇的异常蓄积,最终导致泡沫细胞的形成。这些病理改变在动脉粥样硬化等疾病的发生发展中具有重要意义。此外, TMAO 还会阻碍胆固醇的逆转运过程,最终影响整个脂质代谢的正常进行[17]。

3.3. 胆汁酸代谢的调节

肠道微生物群通过调控关键核受体和膜受体的表达水平来影响胆汁酸代谢稳态。具体而言,其主要作用于法尼醇 X 受体(FXR)和 G 蛋白偶联胆汁酸受体 1 (GPBAR1, 亦称 TGR5)这两个重要信号分子。FXR 作为核受体超家族成员,在调节胆汁酸合成、转运和代谢中发挥核心作用;而 TGR5 作为细胞膜表面受体,参与胆汁酸信号转导和代谢调控。这种双重调控机制在维持胆汁酸代谢平衡中具有重要意义[18]。例如,肠道微生物通过催化胆汁酸分子中羟基(位于 C3、C7 和 C12 位点)的氧化反应、差向异构化以及 $7\alpha/7\beta$ -脱羟基化等步骤,完成胆汁酸的主要代谢转化。其中, 7α -和 7β -羟基类固醇脱氢酶($7\alpha/\beta$ -HSDHs)是参与胆汁酸差向异构化过程的关键酶类[19]。肠道菌群失调可导致具有胆盐水解酶(BSH)活性的细菌过度增殖,从而增加游离胆汁酸的生成。这些代谢产物通过负反馈机制抑制 CYP7A1 基因的表达,降低胆汁酸的生物合成。这种代谢紊乱会导致胆汁中胆固醇浓度超过其溶解度极限,形成过饱和状态,最终促进胆固醇结晶的成核和生长,为胆石形成创造条件。这一系列病理生理改变揭示了肠道微生态失衡在胆石症发生发展中的重要作用[20]。胆固醇在肝脏内经过 CYP7A1 和 CYP27A1 的酶促反应形成初级胆汁酸,进入肠道后,肠道微生物群通过其代谢活性将结合型胆汁酸转化为游离形式。这些游离胆汁酸作为信号分子,能够激活肠道上皮细胞中的核受体 FXR 和膜受体 TGR5 (GPBAR1)。受体激活后诱导成纤维细胞生长因子 19 (FGF19, 啮齿类中为 FGF15)的分泌。FGF19 通过门静脉系统到达肝脏,与 FGFR4/Klotho β 受体复合物结合,进而抑制 CYP7A1 基因的转录。这种级联反应导致两个重要病理改变:一是肝脏胆固醇向胆汁酸的转化减少,二是胆汁中胆固醇浓度升高。最终,这种代谢紊乱增加了胆固醇过饱和和状态的风险,为胆石形成创造了有利条件[21]。肠道微生物群通过多重机制参与胆囊胆固醇结石的形成过程。其主要作用途径包括调控胆汁酸代谢稳态和抑制胆固醇生物合成。具体而言,微生物群通过影响法尼醇 X 受体(FXR)信号转导通路来调节胆汁酸代谢。在这一过程中,初级胆汁酸被转化为次级胆汁酸,其中熊去氧胆酸(UDCA)作为重要的代谢产物,能够下调肝脏胆固醇合成相关酶的活性,降低胆汁中胆固醇的过饱和程度,从而促进胆固醇结石的溶解。这一系列分子事件揭示了肠道菌群在胆石症病理生理过程中的重要作用。这一过程不仅体现了肠道菌群与胆汁酸代谢之间的密切联系,也揭示了其在胆囊结石防治中的潜在作用[22]。

3.4. 影响胆汁酸分泌与循环

肠道微生物群通过其代谢活性显著影响胆汁酸(BAs)的组成特征。这种调节作用主要体现在两个方面:首先,它增加了胆汁酸分子的结构多样性;其次,改变了胆汁酸池的整体疏水性质。这些改变对胆汁酸的生理功能和代谢特性产生重要影响,进而影响宿主的代谢稳态[23]。BAs 作为重要的信号分子,通过激活核受体和膜受体系统参与代谢调控。其作用机制主要包括以下方面:核受体调控途径:法尼醇 X 受体 (FXR)途径:作为 BAs 的主要感受器,FXR 在肝脏、肠道等组织中高表达。当 BAs 水平升高时,FXR 被激活后可:通过 SHP 抑制 CYP7A1 表达,负反馈调节 BAs 合成上调 BSEP、MRP2 等转运蛋白表达,促进胆汁排泄调控 ASBT、OST α/β 等转运体,影响肠肝循环[24]。肠道菌群通过调节胆汁酸的分泌和肠肝循环,间接影响胆石症的发生。胆汁酸的分泌与循环是一个复杂的过程,受到多种因素的调控,其中肠

道菌群的代谢产物扮演着重要角色。胆汁酸与肠道菌群之间存在复杂的双向作用关系。一方面,胆汁酸对肠道菌群具有显著的调节作用,其可通过破坏细菌细胞膜的完整性来抑制某些细菌的生长,表现出抗菌活性。特别是非结合型胆汁酸,由于其疏水性较高,相比结合型胆汁酸,具有更强的抗菌能力[25]。当肠道菌群处于平衡状态时,它们可以正常代谢胆汁酸,维持其在肠道和肝脏之间的循环平衡。然而,一旦肠道菌群失调,这种平衡可能会被打破。最新研究证据表明,益生菌干预对胆固醇性胆石症具有预防作用。其作用机制涉及以下两个方面:首先,通过降低血清内毒素(LPS)浓度,改善肠道微生态环境;其次,调控法尼醇 X 受体-成纤维细胞生长因子 19(FXR-FGF19)信号转导途径,优化胆汁酸的肠肝循环代谢过程。这种双重调节作用能够有效降低胆汁胆固醇饱和度,从而显著减少胆固醇结晶沉积的风险[26]。例如,口服益生菌制剂可降低胆固醇结石高危人群的血清 LPS 水平,同时调节胆汁酸经肠肝循环代谢的经典通路法尼酯 X 受体(FXR)-FGF19 通路,从而减少胆汁中的胆固醇过饱和,降低胆固醇结石的形成概率[27]。作为胆固醇衍生的内源性信号分子,胆汁酸的生物合成和代谢转化过程受到肠道微生物群的精细调控。当肠道微生态发生紊乱时,胆汁酸代谢通路出现异常,可能破坏肝脏代谢稳态,进而引发一系列病理生理改变。这种微生物-宿主代谢轴的失调在胆石症的发生发展中起着重要作用[28]。肠道菌群失调还可能影响胆汁酸的成分和比例,进一步干扰胆汁酸的正常代谢,加剧胆石症的发生风险。

3.5. 调节炎症反应

肠道微生物群具有双重功能,既可能发挥抗炎作用,也可能引发促炎反应,这种作用的倾向主要取决于肠道微生物群中不同物种的相对丰度。当肠道微生物群发生改变,例如病原菌数量增加而有益菌数量减少时,通常会与炎症的发生密切相关[29]。肠道菌群失调不仅会引发先天免疫细胞的异常激活,还会导致多种细胞因子的失衡。具体表现为促炎细胞因子(如白细胞介素-12 [IL-12]、白细胞介素-23 [IL-23]和干扰素 α [IFN- α])的表达水平上调,同时抗炎细胞因子(如肿瘤坏死因子 β [TNF- β]和白细胞介素-10 [IL-10])的分泌量减少[30]。同时,肠道菌群失调还会引发全身性炎症反应,炎性因子通过血液循环影响胆囊,加重胆囊炎症。肠道微生物群与胆囊巨噬细胞之间存在复杂的相互作用网络,这种互作可能通过调控炎症反应和胆汁酸代谢通路来影响胆石的形成机制。研究表明,在胆石发生过程中,胆囊组织中巨噬细胞的数量显著增加,并呈现活化状态。这些活化的免疫细胞分泌多种促炎因子,包括肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和白细胞介素-1 β (IL-1 β),这些细胞因子在胆石形成的病理生理过程中起着重要作用。这种微生物-免疫细胞的交互作用为胆石症的发病机制提供了新的解释。这些细胞因子可引发胆囊的炎症反应,影响胆囊的正常分泌和收缩功能,从而促进胆结石的形成[31]。

4. 治疗

4.1. 手术治疗

对于结石体积较大且药物干预效果不理想的患者,外科手术干预是最佳治疗选择。手术疗法能够彻底清除病灶,在胆石症的临床治疗中具有显著优势。目前,外科手术仍然是治疗该疾病最有效的方法,其治疗效果已得到广泛验证。这种治疗方式特别适用于复杂病例和难治性患者,能够快速缓解临床症状并预防并发症的发生。胆道镜辅助手术在胆石症治疗中主要有两种方式:ELC(保胆取石术)和LCBDE。ELC因保留胆囊功能而受患者青睐,但其存在结石复发率高和潜在癌变风险等争议问题,临床应用价值尚需更多证据支持[32]。目前腹腔镜胆囊切除术(LC)在外科手术治疗中广泛应用。

4.1.1. 腹腔镜胆囊切除术(LC)

LC是目前治疗胆囊疾病(如胆囊结石和其他良性疾病)的首选方法,也是应用最早、最广泛的腹腔镜

镜手术之一。自 1987 年引入临床应用以来,腹腔镜胆囊切除术(LC)因其微创特性、术后恢复迅速以及住院周期短等优势,已逐步取代传统开腹手术方式,成为胆囊疾病外科治疗的首选方案。这种术式的广泛应用标志着胆道外科进入了微创时代,其临床疗效和安全性已得到广泛验证[33],腹腔镜胆囊切除术(LC)因其微创特性、术后恢复迅速以及并发症发生率低等优势,已成为胆囊结石治疗的首选方案,特别适用于出现临床症状或并发症的患者。手术采用全身麻醉,患者取仰卧位。术者在脐部和剑突下分别建立 12.5 mm 的操作孔,并在右肋缘下锁骨中线和腋前线置入 5 mm 的辅助操作孔。通过腹腔镜系统,术者可以清晰观察腹腔内器官,包括肝脏、胃肠道和胆囊。手术过程中,首先牵引胆囊底部,然后精细解剖 Calot 三角区,完整剥离胆囊。最后,将切除的胆囊和结石装入专用标本袋,经剑突下切口取出。电凝止血后,结束气腹,取出器械,缝合手术创伤[34]。这种术式显著改善了患者的术后恢复质量。

4.1.2. 口服溶石治疗

对于处于临床缓解期(含无症状性胆石症)的患者,若经腹部超声检查证实胆囊功能正常,且 X 线检查未发现阳性结石,可考虑药物保守治疗。治疗方案主要包括使用鹅去氧胆酸(CDCA)和熊去氧胆酸(UDCA)等胆汁酸制剂。这种治疗策略特别适用于胆固醇性结石患者,通过溶解结石来达到治疗目的。CDCA 每日剂量为 12~15 mg/kg,但可能引起腹泻与肝细胞损伤等不良反应,主要表现为 ALT 升高。熊去氧胆酸(UDCA)不仅具备与鹅去氧胆酸(CDCA)相似的溶石效果,还能够抑制肠道对胆固醇的吸收,减少胆汁中胆固醇的分泌量,且具有较好的安全性。临床推荐每日给药剂量不低于 10 mg/kg,疗程需持续 6 个月以上。若治疗 12 个月后,经腹部超声或胆囊造影检查未见明显改善,则应终止治疗。此外,胆酸钠片和去氧胆酸片剂也可用于临床,其主要作用机制是促进胆汁分泌和排泄,从而改善胆道功能[35]。这些药物在胆石症的保守治疗中发挥着重要作用。

4.2. 非手术治疗

4.2.1. 瘦素

瘦素是一种调节能量平衡的激素,在胆囊胆固醇结石的形成过程中扮演着关键角色[36]。瘦素水平升高可直接影响胆汁成分的组成比例。其作用机制主要包括:增加亲水性胆汁酸盐的占比,降低疏水性胆汁酸盐的浓度,显著缩小胆汁酸盐池容量。同时,这种改变能够减少肠道对胆固醇的吸收效率,从而抑制膳食来源胆固醇的摄取以及胆囊对胆固醇的重吸收过程[37]。这种多重作用机制共同影响了胆固醇代谢的稳态。瘦素通过改变胆汁酸盐的组成和大小,降低其溶解能力,导致胆固醇结晶的形成,进而引发胆结石[38]。研究表明,瘦素可通过特定的信号转导途径调控胆汁酸代谢稳态。该通路的功能障碍可能与胆石形成的病理过程存在显著关联。这一机制的阐明为开发新型治疗药物和优化临床治疗方案提供了重要的理论依据,有望推动胆石症防治策略的创新[39]。

4.2.2. 胆红素

当肝细胞发生功能障碍时,其对胆红素的摄取、结合以及排泄能力显著降低。这种病理改变导致非结合型胆红素在血液循环中异常积累,进而引发高胆红素血症。这一系列变化反映了肝脏代谢功能的损伤程度。过量的间接胆红素会进入胆汁,使胆汁中的胆红素饱和度增加,析出沉淀,这些沉淀物容易聚集形成结石[40]。作为重要的生物表面活性剂,胆汁酸能够破坏非结合胆红素分子内部的氢键网络,显著提高其在水相中的溶解特性。研究表明,这种增溶效应与胆汁酸的浓度呈正相关,即随着胆汁酸浓度的增加,其对胆红素的增溶能力也随之增强。这一发现为理解胆汁成分的相互作用提供了新的视角。胆汁酸浓度越高,胆红素钙沉淀形成的概率就越低,进而起到预防结石形成的作用[41]。

4.2.3. 体重

健康的生活方式，尤其是保持健康的体重，肥胖可直接导致胆结石形成，肥胖这种风险的上升可能是由代谢的改变导致的，包含胆固醇饱和胆汁的分泌以及胆囊功能的损伤[42]。对于预防有症状的胆结石非常重要，在胰岛素抵抗(IR)的豚鼠模型中，应用胰岛素增敏药物(吡格列酮)，像二甲双胍或噻唑烷二酮类药物(例如吡格列酮)，能预防胆结石形成、肝损伤和胆囊损伤[43]。

4.3. 中医治疗

在中医学中，胆结石的组成成分，如胆固醇、胆汁、钙盐等，可归入“精”的范畴。当这些物质在体内过量堆积，达到过饱和状态时，就会形成病理产物。胆汁的长期饱和状态导致胆固醇和钙盐不断沉积，形成结石，这与中医认为结石是由痰浊、瘀血等病理产物长期停滞聚集而成的观点相吻合[44]。通过调节人体的脏腑功能和气血运行，促进胆汁分泌和排泄，缓解胆结石引起的症状。但中医治疗多作为辅助手段，对于较大或症状明显的结石，仍需结合其他治疗方法。通过对胆汁化学成分和胆汁酸代谢途径的系统研究，医学研究者揭示了胆汁酸组成改变与胆石形成之间的病理生理联系。这一重要发现为开发新型溶石药物提供了理论基础，推动了胆石症药物治疗领域的创新发展。这些研究成果显著提升了临床治疗水平，为患者提供了更多治疗选择。根据中医病因病机理论，胆石症的发生主要与肝胆系统功能失调有关。其核心病机可归纳为两个方面：一是肝气郁结导致肝胆疏泄功能失常；二是外伤等因素引起的瘀血阻滞，造成气血运行不畅。这些病理改变会影响胆气的正常运行，导致胆汁排泄障碍，长期积累则形成结石。这种认识为中医药治疗胆石症提供了理论依据。中医药排石汤剂通过多靶点作用机制发挥治疗效果：首先，能够改善肝胆系统功能，促进胆汁正常分泌和排泄；其次，可抑制肠道对钙离子的吸收，降低胆汁中钙离子浓度，从而减少胆汁黏稠度。这些作用共同抑制了胆石的进一步生长，并促进其溶解。临床研究表明，该方剂在改善胆道功能和预防结石增大方面具有显著疗效[45]。

以上研究表明，对于胆石症的治疗，针对不同人群以及症状，采用综合治疗方案选择效果最佳，胆结石的治疗需综合考虑结石的大小、部位、性质，患者的临床症状、身体状况以及各种治疗方法的适用条件等因素。针对临床表现轻微或无症状的患者，建议采取定期随访观察的策略，通过影像学检查监测病情变化。对于出现明显症状或并发症的病例，则需要根据患者的具体情况，包括结石大小、位置、胆囊功能状态等因素，制定个体化的治疗方案，选择适宜的手术干预或药物保守治疗。这种分层诊疗策略有助于优化治疗效果，提高患者预后。同时，患者在治疗后也应注意饮食和生活方式的调整，以减少结石的复发风险。

5. 研究展望

目前对于肠道菌群与胆汁酸相互作用的分子机制仍有许多未知之处，需要进一步深入研究，深入解析菌群-胆汁酸互作机制。例如，不同肠道菌群如何通过特定的代谢途径和酶系对胆汁酸进行修饰和转化，以及这些修饰后的胆汁酸如何与宿主的生理过程相互作用，进而影响胆石症的发生和发展。同时，继续探索潜在的治疗靶点，基于肠道菌群与胆汁酸在胆石症中的重要作用，未来可以探索以肠道菌群和胆汁酸代谢为靶点的新型治疗方法。例如，通过调节肠道菌群的组成和功能，恢复胆汁酸的正常代谢，从而预防和治疗胆石症。

本研究表明，肠道微生物群通过调控胆汁酸代谢通路，改变胆汁酸组成特征和生理功能，在胆固醇结石形成过程中发挥重要作用。维持肠道微生物生态系统的稳态平衡，对于预防胆固醇性胆石症具有重要的临床意义。这一发现为胆石症的预防和治疗提供了新的思路和潜在干预靶点。

基金项目

广西中医药大学研究生教育创新计划项目(YCSY2023035)；广西高校中青年教师科研基础能力项目

(2022KY1668)。

参考文献

- [1] 赵健楠, 刘洋, 王向, 等. 胆囊结石处理的临床决策: 从适应证到术式选择的再探索[J]. 中国普通外科杂志, 2025, 34(2): 245-252.
- [2] Yang, T., Zhong, J., Zhang, R., Xiao, F., Wang, Y., Tao, H., *et al.* (2024) Different Types and Numbers Metabolic Abnormalities and Risk of Gallbladder Stone Disease in Adults. *Frontiers in Nutrition*, **11**, Article ID: 1443575. <https://doi.org/10.3389/fnut.2024.1443575>
- [3] Rodriguez Gatta, D., Huidobro, L., Petermann-Rocha, F., Van de Wyngard, V., Godoy, F., Cid, V., *et al.* (2024) Sex Disparities in Gallstone Disease: Insights from the MAUCO Prospective Population-Based Cohort Study. *BMJ Open Gastroenterology*, **11**, e001457. <https://doi.org/10.1136/bmjgast-2024-001457>
- [4] Teng, F., Tang, Y., Lu, Z., Chen, K. and Chen, Z. (2024) Investigating Causal Links between Gallstones, Cholecystectomy, and 33 Site-Specific Cancers: A Mendelian Randomization Post-Meta-Analysis Study. *BMC Cancer*, **24**, Article No. 1192. <https://doi.org/10.1186/s12885-024-12906-2>
- [5] 阎良, 黄建平. 胆固醇结石的发病机制与治疗[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2022, 30(9): 679-684.
- [6] 赵瀚东, 高鹏, 詹丽. 肠道菌群及其代谢物在胆囊胆固醇结石形成中的作用机制[J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(4): 947-950.
- [7] Chen, J., Yan, L., Ma, X., Yuan, P., Zhao, F., Han, Z., *et al.* (2022) Alteration of Gut Microbiota in Type 2 Diabetes Complicated with Cholelithiasis Patients. *Chinese Medical Journal*, **135**, 2125-2127. <https://doi.org/10.1097/cm9.0000000000002102>
- [8] Hu, H., Shao, W., Liu, Q., Liu, N., Wang, Q., Xu, J., *et al.* (2022) Gut Microbiota Promotes Cholesterol Gallstone Formation by Modulating Bile Acid Composition and Biliary Cholesterol Secretion. *Nature Communications*, **13**, Article No. 252. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-27758-8>
- [9] 孙晴晴, 刘胜兵, 王明月, 刘钰, 钱奕岑, 潘巍巍. 胆汁酸在肠黏膜屏障及相关肠道疾病中作用的研究进展[J]. 生理科学进展, 2024, 55(6): 568-574.
- [10] Wang, Q., Lin, H., Shen, C., Zhang, M., Wang, X., Yuan, M., *et al.* (2023) Gut Microbiota Regulates Postprandial GLP-1 Response via Ileal Bile Acid-TGR5 Signaling. *Gut Microbes*, **15**, Article ID: 2274124. <https://doi.org/10.1080/19490976.2023.2274124>
- [11] 吴振坤, 张先卓, 曹洁, 岳平, 孟文勃, 林延延. 消化道微生态与胆石症关系研究进展[J]. 中国微生态学杂志, 2023, 35(3): 366-369.
- [12] 范妙言, 崔梦妍, 赵梦琦, 江巧丽, 陆颖影. 肠道菌群在胆石症及其防治中作用的研究进展[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2024, 33(4): 432-435.
- [13] 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+25.
- [14] 陈祯美, 林晶, 陈进宏. 《2021 年日本胃肠病学会循证临床实践指南: 胆石症》意见要点[J]. 临床肝胆病杂志, 2023, 39(11): 2569-2574.
- [15] 白焯. 胆石症病因网络的系统流行病学研究[D]: [博士学位论文]. 重庆: 重庆医科大学, 2023.
- [16] Li, Y., Wang, L., Yi, Q., Luo, L. and Xiong, Y. (2024) Regulation of Bile Acids and Their Receptor FXR in Metabolic Diseases. *Frontiers in Nutrition*, **11**, Article ID: 1447878. <https://doi.org/10.3389/fnut.2024.1447878>
- [17] 冯彬彬, 韩俊泉, 杨朝帅, 高天婴, 冉佳文, 王红. 基于“土壅木郁”理论探讨肠道菌群失调与胆固醇结石的相关性[J]. 北京中医药大学学报, 2023, 46(7): 980-984.
- [18] 王素英, 闵莉. 从异病同治探讨肠道菌群对胆石症湿热病理的影响[J]. 中医药学报, 2022, 50(6): 1-5.
- [19] Yoon, J., Do, J., Velankanni, P., Lee, C. and Kwon, H. (2023) Gut Microbial Metabolites on Host Immune Responses in Health and Disease. *Immune Network*, **23**, e6. <https://doi.org/10.4110/in.2023.23.e6>
- [20] 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.
- [21] 罗欣, 成鹏, 陆茵, 韦忠红. 丁香酸调控胆汁酸代谢和肠道屏障改善胆汁淤积肝病的研究[J]. 南京中医药大学学报, 2024, 40(4): 350-358.
- [22] 樊凤良, 孙海军. 肠道菌群与胆固醇结石、胆色素结石形成关系的研究进展[J]. 疑难病杂志, 2023, 22(8): 893-896.
- [23] 蒋若云, 王玉. 肠道菌群代谢物胆汁酸与银屑病的研究进展[J]. 微生物学免疫学进展, 2024, 52(4): 96-100.
- [24] 唐银佩, 朱正望, 朱平生, 等. 胆汁酸与肠道菌群互作在胆汁淤积发病和治疗中的作用[J]. 安徽医科大学学报, 2024, 49(4): 679-684.

- 2025(3): 578-583.
- [25] 夏西茜, 丁珂珂, 张慧恒, 等. 肠道菌群介导胆汁酸影响炎症性肠病的研究进展[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2024, 44(7): 839-846.
- [26] 马先豪, 孙岩波, 岑云云, 等. 胆汁酸代谢对胆固醇结石形成影响的研究进展[J]. 肿瘤代谢与营养电子杂志, 2023, 10(3): 430-436.
- [27] 叶绿望, 王丛, 范俊维, 等. 基于 FXR-FGF19 通路研究益生菌对胆总管结石患者胆汁酸代谢的影响[J]. 胃肠病学, 2024, 29(1): 10-14.
- [28] 李茜荣, 寇小妮. 肠道菌群-胆汁酸轴在非酒精性脂肪肝病相关肝细胞癌中的研究进展[J]. 现代消化及介入诊疗, 2024, 29(6): 754-759.
- [29] Yang, M., Massad, K., Kimchi, E.T., Staveley-O'Carroll, K.F. and Li, G. (2024) Gut Microbiota and Metabolite Interface-Mediated Hepatic Inflammation. *Immunometabolism*, **6**, e00037. <https://doi.org/10.1097/in9.0000000000000037>
- [30] 王佳妮, 周殿友, 武丽娟. 肠道菌群在类风湿关节炎研究中的应用进展[J]. 河北医科大学学报, 2025, 46(2): 235-240.
- [31] 宁雅倩, 秦文昊, 王慧丽, 杨档档, 林杉, 胡冰. 肠道菌群和机体免疫与胆石症关系的研究进展[J]. 胃肠病学, 2023, 28(5): 302-306.
- [32] 滕金豪, 陈伟豪, 潘孟, 等. 胆石症的形成机制及外科治疗现状[J]. 安徽医科大学学报, 2024, 59(8): 1489-1494.
- [33] Ye, X., Niu, X., Bai, D., Cao, Y., Mao, Y., Liu, H., *et al.* (2024) Comparison of Gallbladder Extraction via the Subxiphoid Port and the Supraumbilical Port during Laparoscopic Cholecystectomy: A Prospective Randomized Clinical Trial. *International Journal of Surgery*, **111**, 628-634. <https://doi.org/10.1097/js9.0000000000001932>
- [34] 刘世洪, 李赣兵, 罗妍妍, 吴晶. 腹腔镜胆囊切除术联合胆舒胶囊在胆结石患者中的应用及对 TNF- α IL-8 及 CRP 的影响研究[J]. 基层医学论坛, 2025, 29(5): 5-8+12.
- [35] 毛堂友, 姚树坤, 白宇宁, 谢春娥, 李晓红, 李军祥. 胆石症中西医结合诊疗专家共识(2025 年) [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2025, 33(3): 242-251.
- [36] 陈静, 何洁, 陈江慧, 等. 瘦素基因 G2548A 多态性及环境因素与胆囊胆固醇结石关联性研究[J]. 四川大学学报(医学版), 2017, 48(3): 410-417.
- [37] 彭晓飞, 吴红伟, 张小文. 胆汁中的瘦素与胆结石的形成[J]. 医学综述, 2009, 15(17): 2570-2571.
- [38] 陈轶响, 陈琛, 吴科能. 胆结石的化学基础研究进展[J]. 中国社区医师, 2014, 30(18): 7-8.
- [39] 何静宇, 温剑, 杨闯, 张永川. 瘦素调节胆汁酸代谢影响胆石形成[J]. 基础医学与临床, 2019, 39(12): 1723-1728.
- [40] 杨永, 杨连招, 莫新少. 胆结石并胆道感染菌群与术后胆红素变化规律的护理研究[J]. 护理研究, 2012, 26(25): 2361-2363.
- [41] 王坤, 葛春林. 胆汁成分改变及其相关疾病研究进展[J]. 中国医学工程, 2012, 20(7): 187-188.
- [42] Wang, T., Xie, R., Jiang, C. and Chen, L. (2024) Associations between Life's Essential 8 and Gallstones among US Adults: A Cross-Sectional Study from NHANES 2017-2018. *PLOS ONE*, **19**, e0312857. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0312857>
- [43] Yuan, S., Lu, Y., Xiao, Z. and Ma, S. (2025) Body Mass Index Mediates the Relationship between Estimated Glucose Disposal Rate and Gallstones. *Scientific Reports*, **15**, Article No. 2214. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-86708-2>
- [44] 邵苗苗, 王玉丽, 李婉婷, 赵睿, 孙凯隆, 王毓麟. 基于“阳化气, 阴成形”探讨胆石症的中医病机及治疗思路[J]. 亚太传统医药, 2024, 20(11): 103-106.
- [45] 潘志明. 50 例中医排石汤药治疗胆结石的临床效果[J]. 内蒙古中医药, 2014, 33(27): 36.