

· 学科进展与展望 ·

中西医结合防治胆石病基础研究进展*

唐乾利¹ 黄名威² 俞渊³ 赫军³
王清坚³ 周薇¹ 黄炜¹ 付军¹

(1 广西中医学院, 南宁 530001; 2 广西医科大学附属肿瘤医院, 南宁 530021;
3 广西中医学院第一附属医院, 南宁 530023)

[摘要] 该文介绍了胆石病中西医结合防治基础研究的概况,同时介绍所取得的部分研究成果,阐述中西医结合防治胆石病的优势,并提出今后的研究思路及展望。

[关键词] 胆石病, 中西医结合基础研究, 研究进展, 国家自然科学基金, 广西自然科学基金

胆石病是发生在胆道系统内的一种病理钙化现象,虽然近百年来研究者从未停止过对胆石病的研究,但胆石病的防治至今仍是世界性的难题^[1]。胆石病的难治性,究其原因最根本在于人们对胆结石的形成机制还不清楚,难以从根源上对其进行防治。因此,要从根本上改变胆石病的治疗现状,必须进一步探索胆石形成机制,研究防治胆石病的措施。这是本文作者提出中西医结合防治胆石病系列构想的初始动力。本课题组在胆石病基础研究及防治研究方面做了一些工作,先后发表综述和研究论文 20 余篇。现就胆石病中西医结合防治基础研究近况及展望综述如下,以期抛砖引玉。

1 胆石病成因研究概况

胆结石依据其组分的不同可分为胆固醇结石、色素性结石及混合性结石。目前胆固醇结石的形成机制研究较多,已深入到基因水平。胆固醇结石多发生在胆囊内,各种因素的综合作用导致胆汁中胆固醇分泌增加并过饱和是形成胆固醇结石的关键。与胆固醇结石不同,色素性结石多发生在胆管内,其机制是一个极为复杂的问题,涉及内容很多,远不如胆固醇结石成石机制清楚。但近半个世纪的研究证明,色素性结石形成必须有 3 个必要条件和 1 个中心环节。必要条件是胆汁中游离胆红素增多、胆汁中钙离子增加及助溶因素减弱;中心环节是胆红素

钙的沉淀与溶解平衡失调。其中胆汁中游离胆红素的增高,是色素性结石形成最重要的因素。Maki 的细菌感染学说虽然对病因的探讨起了很大的作用,但尚不能完全解释色素性结石的发病机制。国内学者近些年来对色素性结石的发病机理展开了广泛的研究,内容涉及免疫、微量元素、氧自由基、氨基酸含量、游离脂肪酸含量、金属元素在内的各方面的研究,但尚无突破性进展。两种成分结石的流行病学特点及发病机制的迥然不同使得人们研究胆结石的防治时必须加以区分。然而,大量存在的混合性结石现象提示两种结石的形成可能具有某些共性^[2]。作者认为,无论结石的成分是胆固醇性、色素性还是混合性,它们的形成都经历“致石性胆汁”的生成、结晶析出、沉淀形成结石的不同阶段。可以说,胆结石形成的根源在于致石性胆汁的分泌,而肝细胞损害则是致石性胆汁形成的中心环节。根据大量的临床资料表明,胆结石的形成与肝脏的病变密切相关^[3,4],而胆结石的形成同样对肝脏产生继发性损害,这种相互作用的结果形成恶性循环可能是导致胆结石根治困难的原因之一^[5]。本课题组在胆结石模型的实验中发现实验动物出现肝损害早于胆结石形成,并证明肝损害与胆结石的形成有关^[6,7]。这些现象说明各种致石因素在肝脏的综合表达导致肝细胞受损并引起胆汁成分代谢的改变从而导致致石性

* 国家自然科学基金资助项目(30660232 和 81060298);广西自然科学基金项目(桂科自 0640144)及广西自然科学基金重点项目(桂科自 0991016Z)。

本文于 2010 年 10 月 19 日收到。

胆汁形成^[8]。致石性胆汁在促成核因子(如坏死组织、糖蛋白、自由基等)作用或胆道梗阻、胆汁淤滞环境下加快结晶析出,经过复杂的理化反应^[5,6],最终形成结石。

2 胆石病的防治研究进展

外科治疗是胆石病治疗链环中重要的一环。近10年由于腹腔镜下胆囊切除术的成熟、并发症的降低,其疗效已被广泛接受,LC是胆囊切除术的“金标准”的地位已被确立。但微创外科的发展以及随着对胆囊切除术后病理生理的影响和胆囊功能认识的不断深入,保留胆囊取出结石的意识和理念日渐增强,对于胆囊疾患,众多专家提出应该首先考虑保护人体的器官功能,维持内环境的平衡,必要时再考虑切除胆囊^[9]。“保胆取石术”再次引起我们重视。肝内胆管结石的治疗仍遵循“清除结石,解除狭窄,矫治畸形,切除病肝,通畅引流”的“20字原则”。随着腹腔镜技术的进步,利用其行胆总管切开、配合胆道镜进行肝内胆管取石或肝叶切除术减少了手术创伤、降低了术后感染等并发症。胆道镜的改进,超细胆道镜(直径为2mm)的出现可直接进入3级、4级肝管取石,有效地降低了残石率,使术后预防结石复发成为研究热点。在2008年消化学科的权威杂志*Gastroenterology*,发表了用Ezetimibe预防胆石病的实验和临床研究,也说明了胆石病的预防在该领域的重要性^[10]。

在中医药研究领域,中药复方及单味中药的利胆、防石作用被更广泛地应用于围手术期的防治中,其作用机制已从单纯的利胆排石、影响胆道肌力等深入到从细胞、基因等层次的研究,并取得可喜成果。学者们已意识到,中药防治胆石病的机理与化学药物有很大的不同,是利胆、排石、溶石、防石等综合作用的结果,中医药治疗胆结石病有着巨大的潜在优势,尤其是在降低残石率和减少胆石复发率,以及降低手术并发症,提高患者生命质量方面优势明显^[7]。其“胆病从肝论治”的理论思想与现代医学对该病的认识不谋而合^[11],充分体现了祖国医学是一个伟大的宝库。当然,随着胆石病基础研究的不断深入,中西医对中医药防治胆石病的临床与科研都趋于理性。

胆道化学性栓塞是在胆道镜取石后,应用无水乙醇加 α -氰基丙烯酸酯的组合对病变的胆管腔进行胆道化学性栓塞治疗。国内吴兴武等人进行了首例报道^[12],认为栓塞的胆管明显扩张,其黏膜上皮完

全毁损消失,均被异物肉芽肿和纤维组织取代,可有效地根除慢性增生性胆管炎、胆道狭窄等病理学改变,进而达到预防结石复发的目的。但其必要性、可行性、远期疗效仍受广大学者质疑,作为一种新的治疗方法需要进一步深入的实验研究和一定数量病例、较长时间的临床观察,才能被学术界认可。

3 研究胆石病的一条新途径——代谢组学

胆结石形成机制的研究涉及到胆石病的防治效果,然而胆结石的形成是一个复杂的过程,与肝脏功能变化密切相关。肝脏是机体代谢的枢纽,参与了大部分的合成、分解、转化和排泄等代谢过程。其中某些酶系和功能是肝脏特有的,因此从代谢的角度对肝脏疾病进行系统研究可能是解决复杂发病机制的重要途径。代谢组学是继基因组学、转录组学、蛋白质组学后系统生物学的另一重要研究内容,是一种新的整体性的分析技术,对生物体内所有代谢物进行定量分析,并寻找代谢物与生理病理变化的相对关系的研究方式,可以从整体层面上了解生物体系各个模块的功能。因此代谢组学在肝脏疾病的研究中起了不可忽视的作用,在最近短短几年内应用迅速增多并日益成为研究的热点。其研究领域覆盖了疾病的诊断、营养学、药物作用机制、药物毒理学及植物学等方面,但应用于胆石病的研究尚未见报道。作者注意到,代谢组学的系统研究方法与中医药治疗疾病所遵从的整体思想具有惊人的一致性,因此很适合应用于中医药防治疾病的机理研究,同时也适合用于评价中药复方的作用靶点及药物毒性^[13]。

4 中医学对胆石病的认识在胆石病防治研究中的启示作用

中医学认为胆与肝相连,附于肝之短叶间,肝胆有经脉互为络属,构成表里关系,胆汁来源于肝之余气,胆汁所以能正常排泄和发挥作用,亦依靠肝的疏泄功能。故中医认为胆病多源于肝,主张胆病从肝论治,且“胆病从肝论治”的原则应该贯彻到胆结石防治的全过程。由此可见中医学对于胆病发病机理的认识深刻地揭示了胆结石形成与肝脏的密切联系,并使胆石病的根治看到希望。正是基于这种认识,中医治疗胆结石时以肝脏为中心进行辩证论治,采用疏肝利胆、滋肝养阴等治则为基础并取得了良好的效果。然而由于胆结石的形成机制并未完全清楚,因此中医药防治胆结石的机理也有待进一步探

讨。目前中医药治疗胆结石的机理研究主要在胆汁成分的改变及胆道动力学方面进行,部分研究进入了分子水平^[14,15]。在国家自然科学基金(30660232)和广西自然科学基金(桂科自 0640144 和桂科自 0991016Z)的资助下,本课题组通过观察大黄灵仙胶囊对豚鼠胆结石形成、肝超微结构以及肝组织中 CYP7A mRNA 表达的影响,兔动物模型及细胞造模,研究肝组织超微结构、胆汁酸盐运输子 BSEP, ABCG5/ABCG8 及调控因子 FXR 基因和胆固醇、胆红素代谢相关酶 CYP7A1、UDPGA 基因表达等进行了系列研究。本课题组通过克隆的方法获得豚鼠胆石相关基因——固醇 7 α -羟化酶(CYP7A1)和胆汁酸盐输出泵(BSEP)的 cDNA 序列,并首次公布在美国生物信息中心(NCBI),登录号分别为: GQ507494(CYP7A1)和 GQ169125(BSEP)^[15]。前期研究证实中医药对胆石病防治有一定作用^[7,14,15],尤其是采用慢性肝损伤家兔建立胆石病模型方法可靠,且说明了慢性肝损伤、肝硬化与胆石病发生有密切关系,并随着肝脏病变的加重,成石率升高^[5,6,15]。进一步研究表明,大黄灵仙胶囊具有保护豚鼠结石模型肝组织及调节固醇 7 α -羟化酶和胆汁酸盐输出泵等胆结石相关基因表达的作用,这种作用可能与其预防胆结石的作用有关^[15]。本课题组 2010 年再次获得国家自然科学基金项目的资助:兔胆石病模型血清代谢组学特征分析与大黄灵仙胶囊的干预作用研究(81060298),本研究项目将在已经完备的胆结石建模基础上对兔胆石病模型的代谢组学特征进行动态研究,并分析大黄灵仙胶囊的干预作用。通过对代谢组数据的全面分析充分挖掘与胆结石形成相关的代谢物信息,从而揭示胆结石形成的机制,同时可更全面的了解大黄灵仙胶囊防治胆结石的作用靶点,也为代谢组学进一步应用于胆石病临床研究奠定基础。

我们认为,尽管中医药防治胆结石的研究取得一些进展,但对于胆结石防治的意义及作用仍然非常有限,这是由胆结石本身的复杂性及中医药的特点决定的。目前已经明确,胆结石的发病是多因素、多途径、多层次作用的结果,其过程可能比想象的要复杂得多。同样,进行中医药防治胆结石研究时应该认识到中药是由活性物质群构成,并按一定要求

进行配伍组合,活性物质群是通过多靶点、多途径整合发挥作用。因此试图观察某个成石环节或某些基因的改变来探讨中医药防治胆结石的机理,可能只是管窥一见、冰山一角,既脱离了胆石病的发病特点,也不符合中医药整体思想的原则。因此,今后胆结石防治研究策略需要改变,对于发病机制及药物成分复杂的中药复方研究,应该采取中医药理论的“整体观”作为研究指导原则,而运用代谢组学的研究方法进行系统性,关联性研究可能更为合适。

参 考 文 献

- [1] Fong Y, Wong J. Evolution in surgery: influence of minimally invasive approaches on the hepatobiliary surgeon. *Surg Infect(Larchmt)*, 2009, 10(5): 399—406.
- [2] Sossé Djessou P, Aké Mondé A, Tiahou G et al. Gallstone biochemical characteristics using Fourier transform infrared spectroscopy method. *Ann Biol Clin (Paris)*, 2010, 68(1): 39—42.
- [3] 缪敏,袁静义,黄童.胆石症流行病学调查及其与脂肪肝、肥胖的关系. *浙江医学*, 2007, 29(1):88—89.
- [4] Roesch-Dietlen F, Perez-Morales A, Melo-Santisteban G et al. Frequency and clinical, biochemical and histological characteristics of nonalcoholic fatty liver disease in patients with gallstone disease. *Cir Cir.*, 2008, 76(1): 37—42.
- [5] 俞渊,唐乾利,赫军等.慢性肝损伤家兔胆石症模型制作及成石因素研究. *中国医药导报*, 2007, 4(12):106108.
- [6] 黄名威,唐乾利,赫军等.慢性肝损伤与胆结石形成相关性研究. *广西医科大学学报*, 2008, 25(6): 876—878.
- [7] Tang Q Guan Z, Wei X et al. Clinical Study on Dahuang Lingxian Decoction against Postoperative Recurrence of Cholelithiasis. *Global Journal of Health Science*, 2009, (1): 23—26.
- [8] Xie Y, Newberry E P, Kennedy S M et al. Increased susceptibility to diet-induced gallstones in liver fatty acid binding protein knockout mice. *J Lipid Res*, 2009, 50(5): 977—987.
- [9] 张宝善.腹腔镜微创保胆取石的新思维新概念. *肝胆胰外科杂志*, 2009, 21(5):337—339.
- [10] Wang H H, Portincasa P, Mendez-Sanchez N et al. Effect of ezetimibe on the prevention and dissolution of cholesterol gallstones. *Gastroenterology*, 2008, 134(7): 2101—2110.
- [11] 唐乾利,黄名威,俞渊等.“胆病从肝论治”在防治胆结石实验研究中的应用. *中医药信息*, 2010, 27(1): 16—19.
- [12] 吴兴武,李富宇,何生等.应用胆道化学性栓塞治疗难治性肝胆管结石症的首例报道. *中华肝胆外科杂志* 2007, 13(8): 508—510.
- [13] 贾伟,蒋健,刘平等.代谢组学在中医药复杂理论体系研究中的应用. *中国中药杂志*, 2006, 31(8): 621—62.
- [14] 唐乾利,俞渊,黄名威等.大黄灵仙胶囊对慢性肝损伤后胆结石形成的干预作用研究. *时珍国医国药*, 2009, 20(11): 2661—2664.
- [15] 黄名威,唐乾利,赫军等.豚鼠胆汁酸盐输出泵(BSEP)基因克隆及其在胆结石豚鼠肝组织中的表达分析. *基础医学与临床*, 2010, 30(7): 673—676.

(下转第 16 页)

- [60] 吴迪, 冯雷, 张传清等. 基于可见/近红外光谱技术的番茄叶片灰霉病检测研究. 光谱学与光谱分析, 2007, 27(11): 2208—2211.
- [61] 陈兵, 李少昆, 王克如等. 棉花黄萎病病叶光谱特征与病情严重度的估测. 中国农业科学, 2007, 40(12): 2709—2715.
- [62] 纪素文, 王荣本. 应用计算机图象处理技术识别玉米苗期田间杂草的研究. 农业工程学报, 2001, 17(3): 154—156.
- [63] 龙满生, 何东健. 玉米苗期杂草的计算机识别技术研究. 农业工程学报, 2007, 23(7): 139—144.
- [64] 唐卫东, 李萍萍, 卢章平. 虚拟植物系统模型耦合构建技术. 农业机械学报, 2008, 39(5): 94—98.
- [65] 胡少军, 何东健, 耿楠等. 基于图像处理的小麦叶片形态的三维重建. 农业工程学报, 2007, 23(1): 150—154.
- [66] 李永秀, 罗卫红, 倪纪恒等. 温室黄瓜干物质分配与产量预测模拟模型初步研究. 农业工程学报, 2006, 22(2): 116—121.
- [67] 史为民, 陈青云, 曲梅. 日光温室黄瓜非均质冠层光合生产的模拟. 农业工程学报, 2008, 24(2): 181—187.
- [68] 罗锡文, 张智刚, 赵祚喜等. 东方红 X-804 拖拉机的 DGPS 自动导航控制系统. 农业工程学报, 2009, 25(11): 139—145.
- [69] 陈军, 朱忠祥, 鸟巢凉. 拖拉机沿曲线路径的跟踪控制. 农业工程学报, 2006, 22(11): 108—111.
- [70] 陈军, 朱忠祥, 鸟巢凉. 基于神经网络的农用车辆自动跟踪控制. 农业机械学报, 2007, 38(5): 131—133, 121.
- [71] 陈军, 韩冰, 朱忠祥. 拖拉机半挂车机组自动直线倒车控制器设计与实验. 农业机械学报, 2008, 39(1): 102—105.
- [72] 朱忠祥, 宋正河, 谢斌等. 拖拉机队列自动控制系统. 农业机械学报, 2009, 40(8): 149—154.
- [73] 刘小军, 朱艳, 姚霞等. 基于 WebGis 的农业空间信息管理及辅助决策系统. 农业工程学报, 2006, 22(5): 125—129.
- [74] 陈天恩, 赵春江, 陈立平等. 测土配方施肥辅助决策平台的研究与应用. 计算机应用研究, 2008, 25(9): 2748—2750.

RESEARCH PROGRESS OF INFORMATION SCIENCE-RELATED PROBLEMS IN PRECISION AGRICULTURE

He Dongjian¹ He Yong² Li Minzan³ Hong Tiansheng⁴
Wang Chenghong⁵ Song Su⁵ Liu Yungang⁵

(1 Northwest A&F University, Yangling 712100; 2 Zhejiang University, Hangzhou 310029;
3 China Agricultural University, Beijing 100083; 4 South China Agricultural University, Guangzhou 510642;
5 National Natural Science Foundation of China, Beijing 100085)

Abstract Information technology (IT) is the core component of precision agriculture. Based on the achievement of “the Seminar on Significant IT-related Scientific Problems in Precision Agriculture”, this paper addresses the concept of precision agriculture and the information technology involved. Specifically, the paper analyzes the domestic and overseas current situation and development trends of farming information acquisition techniques in precision agriculture, crop growth simulation model and regulation, intelligent agricultural decision support system, equipments technology and products in precision agriculture, and so on, and particularly puts forward prior funded fields in the next 5 to 10 years.

Key words precision agriculture, information technology, research progress

(上接第 9 页)

BASIC RESEARCH ADVANCES IN THE PREVENTION AND TREATMENT OF GALLSTONES WITH INTEGRATED TCM-WM THERAPY

Tang Qianli¹ Huang Mingwei² Yu Yuan³ He Jun³
Wang Qingjian³ Zhou Wei¹ Huang Wei¹ Fu Jun¹

(1 Guangxi University of TCM, Nanning 530001; 2 The Affiliated Cancer Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021;
3 The First Affiliated Hospital of Guangxi University of TCM, Nanning 530023)

Abstract The article introduces the basic research progress in the prevention and treatment of gallstones with integrated TCM-WM therapy, and reviews the partly achievements obtained from the projects supported by the National Natural Science Foundation of China and the Guangxi Natural Science Foundation by our research group in the aspects of fundamental researches of gallstones with integrated TCM-WM therapy. Finally we sum up the advantage of integrated TCM-WM therapy in the prevention and treatment of gallstones, and put forward the ideas and prospects for future research.

Key words gallstones, basic research in integrated TCM-WM therapy, research advance, The National Natural Science Foundation of China, The Guangxi Natural Science Foundation