

# 防石中药对家兔胆固醇结石模型成石影响的机理研究

李东华<sup>1\*</sup>, 崔云峰<sup>2</sup>, 崔乃强<sup>2</sup>

(1. 天津市急腹症研究所, 天津 300100; 2. 天津市南开医院, 天津 300100)

[摘要] 目的: 建立家兔胆固醇结石模型, 检测家兔肝组织固醇携带蛋白 2(Sterol Carrier Protein, SCP<sub>2</sub>) mRNA 的表达及中药对其影响。方法: 将 42 只家兔随机分为正常对照组、高胆固醇膳食组、熊去氧胆酸组、洛伐他丁组、茵陈组和复方中药组。利用高胆固醇膳食诱发家兔胆囊胆固醇结石模型, 采用半定量逆转录多聚酶链反应(RT-PCR)检测 SCP<sub>2</sub> mRNA 在兔肝组织的表达。结果: 4 周时处死动物, 正常对照组无结石形成; 高胆固醇膳食组 7 只动物有 6 只形成结石, 成石率达 85.71%; 熊去氧胆酸组成石率为 50.00%; 洛伐他丁组成石率高达 100%; 茵陈组和复方中药组成石率较低, 均为 42.86%。各实验组与对照组相比, SCP<sub>2</sub> mRNA 表达水平均有不同程度升高, 各给药组动物肝组织 SCP<sub>2</sub> mRNA 表达差异有显著性意义。熊去氧胆酸组和洛伐他丁组 SCP<sub>2</sub> mRNA 表达与高胆固醇膳食组相比差异无显著性意义, 茵陈组和复方中药组 SCP<sub>2</sub> mRNA 表达分别与高胆固醇膳食组相比差异有显著性意义( $P < 0.05$ )。除熊去氧胆酸组外, 其余各组动物肝组织 SCP<sub>2</sub> mRNA 表达均与本组胆汁成石指数(Lithogenic index, LI)呈正相关。结论: 高胆固醇膳食致家兔胆囊结石形成时肝组织 SCP<sub>2</sub> mRNA 表达升高。茵陈和复方中药能通过下调 SCP<sub>2</sub> mRNA 的表达降低胆固醇结石的发生率; 熊去氧胆酸也能降低动物的成石率, 但对 SCP<sub>2</sub> mRNA 表达没有明显影响。

[关键词] 固醇携带蛋白 2 mRNA; 中药; 成石指数; 胆固醇结石

[中图分类号] R285.5 [文献标识码] B [文章编号] 1005-9903(2007)05-0028-05

## The Effects and Mechanisms of Herbs on the Formation of Gallstones in Rabbit Cholesterol Gallstone Model

LI Dong-hua<sup>1\*</sup>, CUI Yun-feng<sup>2</sup>, CUI Nai-qiang<sup>2</sup>

(1. Tianjin Institute of Acute Abdominal Disease, Tianjin 300100, China; 2. Tianjin Nankai Hospital, Tianjin 300100, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the expression of SCP<sub>2</sub> mRNA and the effects of herbs on the expression in liver tissues of rabbit cholesterol gallstone model. **Methods:** Rabbit model was induced by high cholesterol diet (HCD) containing 1.2% cholesterol. 42 rabbits were randomized into 6 groups: normal control group (CON group) were given normal diet, high cholesterol diet group (HCD group) were given high cholesterol diet, ursodeoxycholic group (UDC group) were given high cholesterol diet and ursodeoxycholic acid, lovastatin group (LVT group) were given high cholesterol diet and lovastatin, Yinchen group (YCH group) were given high cholesterol diet and Yinchen, and Fufangzhongyao group (FZH group) were given high cholesterol diet and Fufangzhongyao. Liver tissue was obtained from rabbits after 4 weeks and SCP<sub>2</sub> mRNA expression was detected by using Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction (RT-PCR). **Results:** After 4 weeks, CON group had no gallstone formation. 85.71% of HCD group, 50.00% of HCD group, 100.00% of LVT group, 42.86% of YCH group and 42.86% of FZH group had formed stones in gallbladder. The expression level of SCP<sub>2</sub> mRNA were all increased in 5 experimental groups as compared with CON group. There were significant difference of SCP<sub>2</sub> mRNA expression within YCH and HCD groups, also within FZH and HCD groups. The expression level of SCP<sub>2</sub> mRNA was respectively related to its own bile lithogenic index (LI) in CON group, HCD group,

[收稿日期] 2006-09-26

[通讯作者] \* 李东华, Tel: (022) 27022268-2241; E-mail: donghualidoctor@yahoo.com.cn

LVT group, YCH group and FZH group. **Conclusions:** The SCP<sub>2</sub> mRNA of liver tissue is over-expression in HCD induced rabbit gallstone model. Yinchen can decrease the gallstone formation rate by down-regulating the expression of SCP<sub>2</sub> mRNA.

[ **Key words** ] SCP<sub>2</sub> mRNA; herbs; lithogenic index; cholesterol gallstone

胆石症属于中医学“胁痛”、“胃脘痛”等范畴。胆病从肝论治,是祖国医学治疗胆石病的基本原则。有文献对近年用于治疗胆石症的中草药进行了统计<sup>[1]</sup>,涉及的治法主要有疏肝利胆法、健脾和胃法、清热利胆法、化石通下法、养阴利胆法、泻火解毒法等。

本实验利用高胆固醇膳食(high cholesterol diet, HCD)诱发家兔胆囊胆固醇结石模型,分析家兔胆囊胆汁成分和血脂成分,采用半定量 RT-PCR 检测固醇携带蛋白 2(SCP<sub>2</sub>) mRNA 在家兔肝组织的表达并研究熊去氧胆酸、洛伐他丁、茵陈和具有疏肝利胆、清热利胆功效的复方中药对其表达的影响。

## 1 材料

健康北京大耳白家兔 42 只,雌雄各半,清洁级,体重(1.6~2.2) kg,3~4 月龄,由天津市明乐实验动物中心提供(07131)。胆固醇干粉系天津市光复精细化工研究所产品,由天津市实验动物中心加工成与普通颗粒饲料外观相同的含 1.2% 胆固醇的颗粒饲料。复方中药由茵陈、猪胆汁、川楝子和延胡索 4 味药物组成,天津大学药学院采用现代工艺进行提取,浓缩制成浸膏。

## 2 方法

**2.1 动物分组及模型制作** 成年健康北京大耳白家兔 42 只,适应性喂养 1 周后,随机分为 6 组,每组 7 只:正常对照组(CON)、高胆固醇饲料组(HCD)、熊去氧胆酸组(UDC)、洛伐他丁组(LVT)、茵陈组(YCH)和复方中药组(FZH)。CON 喂普通颗粒饲料;HCD 组喂以含 1.2% 胆固醇颗粒饲料<sup>[2]</sup>;UDC 组、LVT 组、YCH 组和 FZH 组除喂以含 1.2% 胆固醇颗粒饲料外,每日分别胃管注入熊去氧胆酸(0.225 g/d)、洛伐他丁(0.5 g/d)、茵陈水煎剂(11.25 g/d)和复方中药浸膏(20 g/d)。正常对照组和高胆固醇饲料组每日胃管注入水 6 mL。动物分笼饲养 4 周,自由进食饮水。

**2.2 标本收集** 实验动物处死前禁食 12 h。苯巴比妥钠麻醉,碘伏消毒后开腹,迅速取肝组织置 -80℃保存;取血 5 mL 进行血脂测定。距胆囊 0.5

cm 处结扎胆囊管并切断,完整分离胆囊,连同胆囊内胆汁一起置 37℃保存备用。

## 2.3 观测指标及检测方法

**2.3.1 胆汁胆固醇测定、胆汁酸测定** 采用酶比色法,磷脂测定采用酶显色法。胆汁成石指数(lithogenic index, LI)通过 Carey 表计算<sup>[3]</sup>。

**2.3.2 胆囊结石观测** 正常胆囊胆汁内无有形成分。结石判定标准:肉眼观察胆汁内棕黑色、成型颗粒,米粒大小;镜下见致密大团块胆固醇结晶。

**2.3.3 肝组织 SCP<sub>2</sub> mRNA 的检测** 采用半定量 RT-PCR。

总 RNA 提取采用 TRIZOL 法。半定量 RT-PCR: 扩增基因的引物序列如下:β-microglobulin, 扩增片段大小:285 bp, 上游引物:5' ATGCCTGCCGTGTGAACC ATGT, 下游引物:5' AGAGCTACCTGTGGAGCAAC CT; 家兔 SCP<sub>2</sub>, 扩增片段大小:517 bp, 上游引物:5' GCC AACGAATCCTCACTTAT, 下游引物:5' TTGCCATTC TTCACATCTACCA。逆转录—扩增参数:50℃逆转录 30 min, 94℃2 min 终止反应。94℃变性 30 s, 55℃退火 30 s, 72℃延伸 1 min, 24 个循环,循环后 72℃延伸 7 min, 4℃浸浴。电泳:5 μL PCR 产物 1.5% 琼脂糖电泳,数字凝胶自动分析系统摄影并测定内参和目的基因扩增电泳带的光密度值。

**2.4 统计处理** 数据以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,SPSS 10.0 统计软件进行分析。多个样本均数间比较和样本均数间的多重比较采用单向方差分析,多个样本率比较采用 R×C 表资料的 Pearson  $\chi^2$  检验,直线相关分析采用双变量相关分析等级相关系数(Pearson)方法。

## 3 结果

**3.1 实验动物胆囊成石情况** UDC 组和 LVT 组各有 1 只动物死亡,其余动物生长良好。CON 组无结石形成;HCD 组 7 只动物有 6 只形成结石,成石率达 85.71%;UDC 组成石率为 50.00%(3/6);LVT 组成石率高达 100%(6/6);YCH 组和 FZH 组成石率较低,均为 42.86%(3/7)。各组成石率比较  $\chi^2 = 16.799$ ,  $\nu = 5$ ,  $P = 0.005$ (双侧),可认为 6 组的成石率差异有显

著性意义。HCD 组、UDC 组、LVT 组、YCH 组和 FZH 组比较,  $\chi^2 = 10.081$ ,  $\nu = 4$ ,  $P = 0.039$  (双侧), 可认为 5 组的成石率差异有显著性意义; 利用  $\chi^2$  分割法, 将 HCD 组和 LVT 组合并, 将 UDC 组、YCH 组和 FZH 组合并, 再做  $\chi^2$  检验,  $\chi^2 = 7.620$ ,  $\nu = 1$ ,  $P = 0.006$  (双侧), 差异有显著性意义, 即可认为熊去氧胆酸、茵陈和复方中药能降低结石的发生率。各组实验动物体重成石情况详见表 1。

表 1 药物对高胆固醇饲喂家兔胆囊成石率的影响

组别	剂量 (g/d)	动物数量	体重 (kg)	成石动物(只)	成石率 (%)
CON	—	7	2.73 ± 0.18	0	0.00
HCD	—	7	2.86 ± 0.24	6	85.71 <sup>1)</sup>
HCD+ UDC 组	0.225	6	3.09 ± 0.44	3	50.00 <sup>2)</sup>
HCD+ LVT 组	0.5	6	3.08 ± 0.05	6	100.00
HCD+ YCH 组	1.25	7	3.29 ± 0.43 <sup>1)</sup>	3	42.86 <sup>2)</sup>
HCD+ FZH 组	20	7	2.76 ± 0.71	3	42.86 <sup>2)</sup>

注: 与正常对照组相比, <sup>1)</sup>  $P < 0.05$ ; 实验各组成石率与 HCD 组和 HCD+ LVT 组合并后相比, <sup>2)</sup>  $P < 0.05$

**3.2 胆囊胆汁成分测定结果和成石指数** 结果见表 2。各实验组动物胆囊胆汁胆固醇含量均升高, 与 CON 组相比, 差异有显著性意义 ( $P$  值均小于 0.001)。HCD 组胆汁酸含量为  $38.12 \pm 14.76$ , 较 CON 组 ( $68.67 \pm 8.52$ ) 降低, 差异有显著性意义 ( $P < 0.001$ )。CON 组 LI 为  $0.73 \pm 0.07$ , 各实验组 LI 均升高且有显著性 ( $P$  值均小于 0.05); UDC 组: YCH 组, FZH 组分别与 HCD 组比较 ( $0.95 \pm 0.13$  比  $1.85 \pm 0.09$ ,  $0.91 \pm 0.19$  比  $1.85 \pm 0.09$ ,  $0.87 \pm 0.19$  比  $1.85 \pm 0.09$ ),  $P$  值均小于 0.001, 差异有显著性; LVT 组和 HCD 组 LI 分别为  $1.78 \pm 0.06$  和  $1.85 \pm 0.09$ , 差异无显著性 ( $P > 0.05$ )。

表 2 药物对胆汁成分和胆汁成石指数的影响

组别	BC (mmol/L)	BA (mmol/L)	PL (mmol/L)	LI
CON 组(7)	$3.09 \pm 1.91$ <sup>1)</sup>	$68.67 \pm 8.52$ <sup>1)</sup>	$6.32 \pm 1.42$	$0.73 \pm 0.07$ <sup>1)</sup>
HCD 组(7)	$5.75 \pm 1.22$	$38.12 \pm 14.76$	$5.50 \pm 1.08$	$1.85 \pm 0.09$
HCD+ UDC 组(6)	$4.25 \pm 1.20$	$109.50 \pm 16.60$ <sup>1)</sup>	$6.75 \pm 1.93$ <sup>1)</sup>	$0.95 \pm 0.13$ <sup>1,2)</sup>
HCD+ LVT 组(6)	$4.60 \pm 0.82$	$42.00 \pm 12.83$	$5.05 \pm 1.89$	$1.78 \pm 0.06$ <sup>1)</sup>
HCD+ YCH 组(7)	$4.10 \pm 0.91$	$95.60 \pm 10.77$ <sup>1)</sup>	$11.75 \pm 1.11$ <sup>1)</sup>	$0.91 \pm 0.19$ <sup>1,2)</sup>
HCD+ FZH 组(7)	$4.17 \pm 1.14$ <sup>1)</sup>	$103.67 \pm 12.37$ <sup>1)</sup>	$12.93 \pm 1.08$ <sup>1)</sup>	$0.87 \pm 0.19$ <sup>1,2)</sup>

注: 与 HCD 组比较, <sup>1)</sup>  $P < 0.05$ ; 与 HCD+ LVT 组比较, <sup>2)</sup>  $P < 0.05$ 。

**3.3 肝组织 SCP<sub>2</sub> mRNA 的检测结果** SCP<sub>2</sub> mRNA 表达光密度值与  $\beta$ -microglobulin mRNA 表达光密度值相比得 SCP<sub>2</sub> mRNA 表达相对光密度值。CON 组 SCP<sub>2</sub> mRNA 表达最低, 各实验组与 CON 组相比 SCP<sub>2</sub> mRNA 表达水平均有不同程度升高, 差异有显著性意义。FZH 组 SCP<sub>2</sub> mRNA 表达与 HCD 组相比差异

有显著性 ( $1.23 \pm 0.50$  比  $1.58 \pm 0.33$ ,  $P = 0.047$ )。各组动物肝组织 SCP<sub>2</sub> mRNA 表达如表 3。除 UDC 组外, 其余各组动物肝组织 SCP<sub>2</sub> mRNA 表达均与本组胆汁 LI 呈正相关: CON 组线性回归方程为  $y = 0.348 + 0.44x$ , Pearson 相关系数  $r = 0.839$ ,  $P = 0.009$ ; HCD 组  $y = 1.495 + 0.226x$ ,  $r = 0.871$ ,  $P = 0.019$ ; LVT 组  $y = 0.979 + 0.471x$ ,  $r = 0.875$ ,  $P < 0.05$ ; YCH 组  $y = 0.861 + 0.574x$ ,  $r = 0.861$ ,  $P < 0.05$ ; FZH 组  $y = 0.448 + 0.345x$ ,  $r = 0.893$ ,  $P < 0.05$ 。

根据结石有无将所有饲以高胆固醇膳食的动物分为成石组 (20 只) 和未成石组 (13 只), 发现肝组织 SCP<sub>2</sub> mRNA 表达在成石组明显高于未成石组 ( $1.88 \pm 0.28$  比  $0.96 \pm 0.38$ ), 差异有显著性 ( $t = 14.467$ ,  $P < 0.001$ ), 如图 1。

表 3 药物对肝组织 SCP<sub>2</sub> mRNA 表达和成石的影响

组别	肝组织 SCP <sub>2</sub> mRNA 表达	LI
CON 组(7)	$0.88 \pm 0.13$ <sup>1)</sup>	$0.73 \pm 0.07$ <sup>1)</sup>
HCD 组(7)	$1.58 \pm 0.33$	$1.85 \pm 0.09$
HCD+ UDC 组(6)	$1.67 \pm 0.35$	$0.95 \pm 0.13$ <sup>1,3)</sup>
HCD+ LVT 组(6)	$1.70 \pm 0.10$	$1.78 \pm 0.06$
HCD+ YCH 组(7)	$1.25 \pm 0.29$ <sup>1,2,3)</sup>	$0.91 \pm 0.19$ <sup>1,3)</sup>
HCD+ FZH 组(7)	$1.23 \pm 0.50$ <sup>1,2,3)</sup>	$0.87 \pm 0.19$ <sup>1,3)</sup>

注: 与 HCD 组比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ ; 与 HCD+ UDC 组比较<sup>2)</sup>  $P < 0.05$ ; 与 HCD+ LVT 组比较<sup>3)</sup>  $P < 0.05$ 。

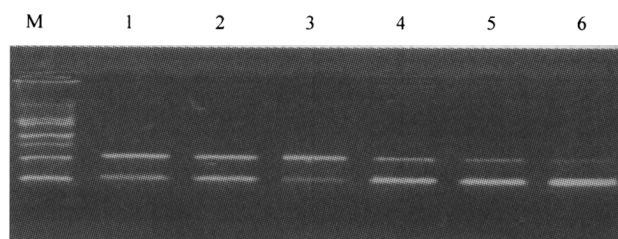


图 1 SCP<sub>2</sub> mRNA 在成石动物和不成石动物肝组织的表达 (1, 2, 3 为成石动物, 4, 5, 6 为不成石动物)

## 4 讨论

**4.1 动物模型成石情况** 家兔是制作胆固醇结石模型的首选动物, 本实验利用高胆固醇膳食诱发家兔胆囊结石, 成石率高达 85.71%, 与国内其它研究成石率近似<sup>1,2,4)</sup>。YCH 组体重和胆囊容积均有高于 CON 组和 HCD 组, 成石率却低于 CON 组和 HCD 组, 但我们没有发现体重、胆囊容积和成石率之间存在相关关系。这一结果提示体重和胆囊大小在高胆固醇膳食致胆囊结石形成过程中可能不起作用。

**4.2 胆汁成分变化和成石指数** 饲高胆固醇膳食致兔胆囊结石时脂代谢变化的另一特点是胆固醇在

肝脏的堆积。研究表明高胆固醇饲料组动物肝组织总胆固醇含量是对照组的 3.25 倍 ( $P < 0.05$ )<sup>[4]</sup>。机体在清除外源性胆固醇的过程中胆固醇与胆汁酸比例失调, 并由此导致胆固醇结石形成的始动因素——成石性胆汁形成。本实验和赵纪春等研究均显示在予以高胆固醇膳食 4 周后, 家兔胆囊胆汁成分改变, 胆固醇浓度增加, 转变成成石性胆汁<sup>[6]</sup>。

胆汁中胆固醇的来源尚有争议, 可来源于肝脏新合成的胆固醇以及血浆脂蛋白胆固醇。外源性胆固醇高摄入本身也能导致肝脏胆汁胆固醇分泌过多<sup>[7]</sup>。SCP<sub>2</sub> 作为一种胆固醇转运器, 能将肝脏新合成的胆固醇通过两条途径转运至胆汁: 一种借助于高尔基体和细胞微管系统, 另一种为直接通道, 将肝脏新合成的胆固醇从内质网快速转运至胆汁, 而不需细胞微管系统和高尔基体的介入<sup>[8]</sup>。胆汁胆固醇还可来源于 HDL-C、LDL-C 及 VLDL-C, 其转运及调节机制尚不清楚<sup>[9]</sup>。有文献报道血浆脂蛋白胆固醇可直接通过肝细胞浆膜转运分泌入毛细胆管而未经过肝细胞, 使胆固醇快速转运入胆汁<sup>[9]</sup>, SCP<sub>2</sub> 是否参与此过程尚待证实。

肝细胞合成胆汁酸的原料来自血浆脂蛋白胆固醇和肝脏新合成的胆固醇。高胆固醇膳食导致胆汁中胆汁酸减少可能与下列因素有关: (1) 外源性胆固醇摄入, 抑制了肝脏胆固醇合成, 从而使胆固醇(新合成的 30%~40%) 向胆汁酸的转化减少<sup>[5]</sup>; (2) 外源性胆固醇增多抑制了 C7H 的活性, 使胆汁酸生成进一步减少<sup>[4, 10]</sup>; (3) 给予高胆固醇膳食后, 由于肝脏胆固醇沉积, 为保证肝脏胆固醇稳定机制, 分泌更多的脂蛋白入血, 肝脏从胆汁酸合成转向脂蛋白合成, 故胆汁酸减少<sup>[8]</sup>; (4) 肝脏用于胆汁酸合成的胆固醇底物约 1/3 来源于 HDL-C<sup>[5]</sup>, 高胆固醇膳食使血浆 HDL-C 相对大量减少, 进一步导致胆汁酸合成减少。

体内胆固醇主要通过合成胆汁酸和直接分泌胆固醇入胆汁再排出体外, 当胆固醇向胆汁酸合成的排除途径减弱后, 则可能也只有通过排出更多的胆固醇入胆汁的形式排出体外; 高胆固醇膳食时肝脏的胆固醇摄取增加使胆汁中胆固醇排泌增多, 但不能使胆汁酸的合成和分泌增加, 这就进一步提高了胆汁胆固醇浓度, 促进了成石性胆汁的形成, 最终导致结石。

在胆汁中胆固醇溶解于由胆汁酸、磷脂所构成

的微团(micelle)中。LI 是指在一定的微团中实际溶解的胆固醇量与在同一体系中所能溶解的胆固醇最大量的比值。正常胆汁 LI 小于 1, 胆固醇患者胆汁 LI 大于 1<sup>[11]</sup>。用 LI 乘以 100, 就得到 Redingger 和 Small 所计算的胆固醇百分饱和度。自 1978 年 Carey 从胆汁总酯(胆固醇+胆汁酸+磷脂)和胆汁酸/胆汁酸+磷脂比值, 计算出溶解其中的最大胆固醇量之后, LI 便成为反映胆汁成石性的最佳指标。在本实验中我们发现高胆固醇膳食能提高家兔胆汁 LI。予以家兔高胆固醇膳食的同时每日胃管注入熊去氧胆酸, 可使胆汁中胆固醇和胆汁酸浓度同时增加, 但成石指数降低, 从而降低胆囊结石的发生率。

洛伐他丁是胆固醇合成限速酶 HMGCR 的抑制剂, 广泛应用于临床高脂血症的治疗。本实验没有发现洛伐他丁能改善胆汁成分, 降低成石指数和阻止胆石的形成, 提示单纯应用 HMGCR 抑制剂减少胆固醇生物合成并不能降低胆固醇结石的发生。

我们观察到 YCH 组和 FZH 组动物胆囊胆汁 LI 降低, 成石率下降, 提示茵陈和复方中药在高胆固醇膳食诱导家兔胆囊结石形成中具有阻止结石形成的作用。茵陈所含的多种化学成分如茵陈香豆酸甲、茵陈香豆酸乙、6, 7-二甲氧基香豆素、茵陈色原酮等均有良好的清热利胆效果<sup>[12]</sup>, 但其具体作用环节和机制有待于进一步深入研究。复方中药由茵陈、猪胆汁、川楝子和延胡索等 4 味药物组成, 川楝子和延胡索统属理气开郁药, 川楝子性味苦, 寒, 归肝、小肠、膀胱经, 有疏肝解郁之功效, 延胡索性味辛, 苦, 温, 归肝、脾经, 有行气止痛之功效。但我们没有发现复方中药的作用优于单味茵陈, 提示中药的组方有待进一步完善。

**4.3 SCP<sub>2</sub> mRNA 表达与胆固醇结石形成的关系及熊去氧胆酸、洛伐他丁、茵陈和复方中药对其表达的影响** 肝组织 SCP<sub>2</sub> mRNA 表达升高使相应的 SCP<sub>2</sub> 蛋白合成增多, 促进了胆囊结石的形成<sup>[13, 14]</sup>, 本实验也证实了这一结论: 当我们把所有高胆固醇膳食动物按成石与否分为两组, 发现 SCP<sub>2</sub> mRNA 表达在成石组动物表达升高, 差异有显著性意义。各实验组动物肝组织 SCP<sub>2</sub> mRNA 表达和 LI 如表 4。HCD 组 SCP<sub>2</sub> mRNA 表达与其 LI 呈正相关, 提示高胆固醇膳食诱发胆囊结石时 SCP<sub>2</sub> 基因转录水平的上调使胆汁胆固醇过饱和, 促进了结石的形成。SCP<sub>2</sub> mRNA 表达的调控为一复杂过程, 有文献报道雌二醇可使

其转录水平上调<sup>[15]</sup>,某些降血脂药如吉非贝齐<sup>[16]</sup>和前列腺素 F2  $\alpha$  可使其转录下调。我们在实验中观察到熊去氧胆酸能降低成石率,但 SCP<sub>2</sub> mRNA 表达并不低,提示熊去氧胆酸对 SCP<sub>2</sub> mRNA 表达无调节作用,可能只是通过增加胆汁中胆汁酸含量来增加胆固醇的溶解,从而降低结石的发生率。LVT 组 SCP<sub>2</sub> mRNA 表达 LI 和成石率均较 HCD 组差异无显著性,说明洛伐他丁不能影响肝组织 SCP<sub>2</sub> mRNA 表达,在高胆固醇膳食诱导家兔胆囊结石形成过程中不能阻止结石的发生。YCH 组和 FZH 组 SCP<sub>2</sub> mRNA 表达分别与 HCD 组相比差异有显著性,成石率也低,且 YCH 组和 FZH 组动物肝组织 SCP<sub>2</sub> mRNA 表达均与相应本组胆汁 LI 呈正相关,这一结果提示茵陈能使肝组织 SCP<sub>2</sub> mRNA 转录水平下调,随之合成 SCP<sub>2</sub> 蛋白减少,胆汁 CSI 减低,防止结石形成。由此我们初步得出结论:茵陈的某一或某些成分能通过下调肝组织 SCP<sub>2</sub> mRNA 的转录水平,从而阻止外源性高胆固醇摄入所引发的胆囊结石。

### [参考文献]

- [ 1 ] 董子亮,左杏果.胆石症的中药治疗[J].世界华人消化杂志,2001,9(9):1036-1038.
- [ 2 ] 别平,孟宪钧,杨可祯,等.前列腺素环磷酸腺苷在胆囊结石形成中的作用[J].中华外科杂志,1987,25:339-342.
- [ 3 ] Carey MC. Critical tables of calculating the cholesterol saturation of native bile[J]. J Lipid Res, 1978, 19: 945-955.
- [ 4 ] 汤新之,崔乃杰.临床生物化学[M].出版地:天津科学技术出版社,1999:256-260.
- [ 5 ] 舒晔,赵纪春,张明仪,等.兔胆囊结石成石过程中脂代谢的变化及高密度脂蛋白制剂对其影响的研究[J].华西医科大学学报,1999,30:64-67.
- [ 6 ] 赵纪春,肖路加,舒晔,等.肝细胞低密度脂蛋白受体,胆汁中胆汁酸及胆固醇在兔胆囊结石形成过程中的动态变化[J].中华消化杂志,1999,19:305-308.
- [ 7 ] Kern FJ. Effects of dietary cholesterol on cholesterol and bile acid homeostasis in patients with cholesterol gallstones[J]. J Clin Invest, 1994, 93: 1186-1194.
- [ 8 ] Puglielli L, Rigotti A, Amigo L, et al. Modulation of intrahepatic cholesterol trafficking: evidence by in vivo antisense treatment for the involvement of sterol carrier protein 2 in newly synthesized cholesterol transport into rat bile[J]. Biochem J, 1996, 317(Pt 3): 681-687.
- [ 9 ] Lin EK, Fernandez ML, Tosca Ma, et al. Regulation of hepatic metabolism in the guinea pig by dietary fat and cholesterol[J]. J Lipid, 1994, 35: 446-457.
- [ 10 ] Rudel L, Deckelman C, Wilson M, et al. Dietary cholesterol and down regulation of cholesterol 7-hydroxylase and cholesterol absorption in African monkey[J]. J Clin Invest, 1994, 93: 2463-2472.
- [ 11 ] Metzger AL, Heymsfield S, Grundy SM. The lithogenic index—a numerical expression of the relative lithogenicity of bile[J]. Gastroenterology, 1972, 62: 499-501.
- [ 12 ] 吴咸中.中西医结合急腹症方药学[M].出版地:天津科学技术出版社,2001:236.
- [ 13 ] Ito T, Kawata S, Imai Y, et al. Hepatic cholesterol metabolism in patients with cholesterol gallstones: enhanced intracellular transport of cholesterol[J]. Gastroenterology, 1996, 110(5): 1619-1627.
- [ 14 ] Fuchs M, Jammert F, Wang DQ, et al. Sterol carrier protein 2 participates in hypersecretion of biliary cholesterol during gallstone formation in genetically gallstone susceptible mice [J]. Biochem J, 1998, 336(Pt1): 33-37.
- [ 15 ] McLean MP, Puryear TK, Khan I, et al. Estradiol regulation of sterol carrier protein 2 independent of cytochrome P450 side-chain cleavage expression in the rat corpus luteum[J]. Endocrinology, 1989, 125(3): 1337-1344.
- [ 16 ] Charles LB, Sapna K, Nicholas OD. Regulation of sterol carrier protein 2 gene expression in rat liver and small intestine[J]. J Lipid Res, 1993, 34: 729-7397.