

胆囊收缩素及其受体在胆囊结石形成过程中的作用

杨 阳 曲 强* 卫金花 刘 卫 洪 涛 何小东

(中国医学科学院北京协和医学院, 北京协和医院基本外科, 北京 100730)

摘要 胆囊收缩素(cholecystokinin, CCK)是引起胆囊收缩的最主要的激素, CCK通过作用于胆囊收缩素受体(cholecystokinin receptor, CCK-R)影响胆囊动力。越来越多的研究表明, 胆囊动力减弱是胆囊结石形成的重要因素之一。该文对胆囊收缩素及其受体对胆囊动力的影响以及它们在胆囊结石形成过程中所起的作用进行了综述。

关键词 胆囊收缩素; 胆囊收缩素受体; 胆囊动力; 胆囊结石形成

胆囊结石是一种世界范围内的常见病、多发病, 尤其是在欧美等发达国家其发病率可达10%~15%^[1], 给社会造成了沉重的医疗负担。文献报道, 约80%的胆囊结石为胆固醇结石^[2]。目前, 人们对于胆囊结石的发病机制仍未完全了解, 一般认为胆固醇结石的形成机制包括: (1)胆汁成分中胆固醇过饱和; (2)胆囊收缩动力减弱; (3)影响结晶的蛋白因子成分失衡。近年来研究发现, 胆囊结石的形成并不完全是由于胆汁的物理化学方面改变引起, 胆囊本身收缩功能的减弱以及紊乱在胆囊结石的形成过程中起着重要作用^[3]。

胆囊收缩素(cholecystokinin, CCK)是一种主要由小肠I型细胞合成和分泌的胃肠道激素, 是餐后促使胆囊收缩最主要的激素。进食后, 血浆CCK的浓度显著升高, 促使胆囊产生收缩。CCK只有与CCK受体结合之后才能发挥生理功能, 而CCK受体数量的减少或功能的下降将会影响到胆囊的收缩功能。本文就近年来的研究发现展开综述。

1 CCK的结构及其功能

1.1 CCK的结构

胆囊收缩素最早由Ivy和Oldberg于1928年发现^[4], 由于它能够引起胆囊的收缩, 所以被命名为胆囊收缩素。CCK主要是由上段小肠黏膜细胞分泌。在脑垂体的促肾上腺皮质激素细胞、促黑色素激素细胞以及部分肾上腺髓质细胞中也有CCK合成。Cck基因经转录翻译之后产生的最初产物为含有115个氨基酸的多肽。大部分具有生物活性的CCK由含有58个氨基酸的多肽(CCK-58)衍生而来, 而且在哺乳动物各物种之间的差异是有限的^[5]。对于CCK前

体的加工具有细胞特异性, 所以细胞分泌的CCK包括CCK-58、CCK-39、CCK-33、CCK-22、CCK-8、CCK-5等, 其中CCK-33是人体内肠道及血浆中含量最多的CCK成分, 而在神经元中CCK-8的含量最多。

CCK在C末端有着共同的Trp-Met-Asp-Phe-NH₂结构, 这种结构是高度保守的, 也是结合CCK受体所必需的^[6]。CCK在距离C末端第7位上为酪氨酸(Tyr), 以往认为只有该位置上的酪氨酸经过硫酸化后CCK才具有生物活性, 但近年来研究发现, 未经过硫酸化的CCK也具有一定的生物活性, 其生理功能也越来越受到人们的重视^[7]。

1.2 CCK的生理功能

CCK主要在餐后分泌, 食物中的蛋白质、L-氨基酸以及消化后的脂肪会导致CCK分泌大幅增加, 而碳水化合物对CCK分泌的刺激作用则很小。此外, 盐酸也可刺激分泌更多的CCK。CCK通过与CCK受体结合发挥生理功能, 目前认为主要包括以下方面: 刺激胰酶分泌; 促进胆囊收缩; 松弛Oddi括约肌; 抑制胃排空; 调节小肠和结肠动力; 发挥神经递质的作用^[8]。

2 CCK受体的结构及分布

2.1 CCK受体的结构与命名

胆囊收缩素受体(cholecystokinin receptor, CCK-R)是一个七次跨膜的受体, 分为胞外区、跨膜区及胞内区三部分, 属于G蛋白耦联受体超家族^[9]。最初, 人们发现CCK受体存在于胰腺腺泡细胞内, 遂将其命名为CCK-A受体, “A”代表“alimentary”。之后人们

又在大脑内发现了CCK的另一种受体, 将之命名为CCK-B受体, “B”代表“brain”^[6]。随着研究的不断深入, 人们发现CCK-A受体并不仅仅存在于胰腺腺泡细胞内, CCK-B受体也不仅仅存在于大脑内, 于是人们将CCK-A受体和CCK-B受体分别改称为CCK-1受体和CCK-2受体。这两种受体之间大约有48%的同源性, 但是它们对CCK的亲合性是不同的。CCK-1受体与硫酸化后的CCK的亲合力很高, 大约是CCK-2受体与硫酸化后CCK亲和力的500到1 000倍。但CCK-1受体与未硫酸化的CCK以及与CCK结构类似的另一种胃肠道激素——胃泌素(gastrin)的亲合力却很低。CCK-2受体则与之相反, 无论是对于是否经过硫酸化的CCK还是对于gastrin, 都有着较高的亲合力^[7]。

2.2 CCK受体的分布

CCK受体在体内分布广泛, 其中CCK-1受体以蛋白质形式表达于胰腺外分泌细胞^[10]、胃粘膜细胞^[11-12]、胆囊^[13]及胃肠道^[12,14]的平滑肌细胞, 在迷走神经传入纤维^[15]、肾上腺^[16]以及单核细胞^[11]中有CCK-1受体mRNA表达。CCK-2受体蛋白表达于胰腺内外分泌细胞^[17]、胃粘膜及肌层细胞^[12], 在单核细胞^[11]、迷走神经传入纤维^[15]以及肾上腺^[16]中同样可以检测到CCK-2受体mRNA的表达(表1)。由于仅在胆囊平滑肌细胞中检测出CCK-1受体的存在, 而未发现CCK-2受体的存在^[13], 因此认为胆囊中CCK与CCK-1受体结合, 介导胆囊产生收缩, 在胆囊收缩功能中发挥重要作用。

表1 CCK受体分布范围

Table 1 The distribution of CCK receptors

类别	表达类型	分布范围	参考文献
Classification	Expression type	Distribution	References
CCK-1 receptor	Protein	Exocrine pancreas	[10]
		Stomach mucosa	[11-12]
		Gallbladder smooth muscle cells	[13]
		Stomach and intestine smooth muscle cells	[12,14]
	mRNA	Vagal afferent fibers	[15]
		Adrenal gland	[16]
CCK-2 receptor	Protein	Mononuclear blood cells	[11]
		Exocrine and endocrine pancreas	[17]
		Stomach mucosa and muscularis	[12]
	mRNA	Mononuclear blood cells	[11]
		Vagal afferent fibers	[15]
		Adrenal gland	[16]

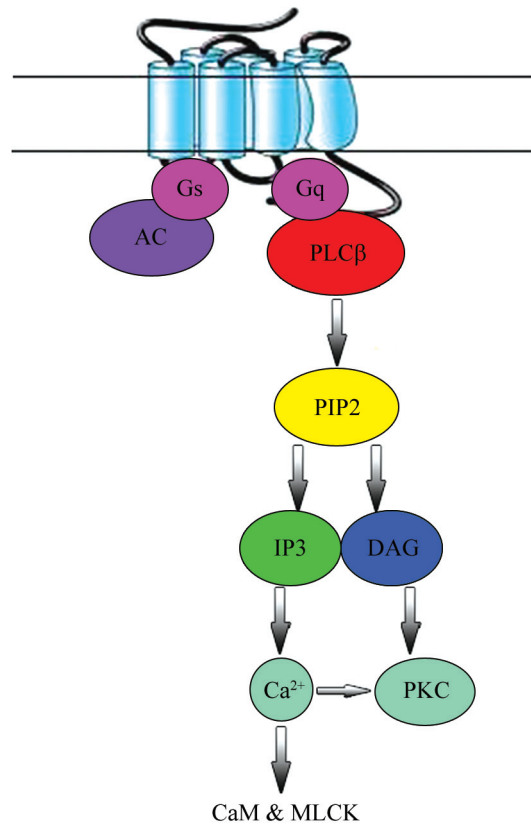
3 CCK及其受体通过影响胆囊动力在结石形成过程中发挥作用

CCK是促使胆囊产生收缩的最主要的激素, 进食后CCK分泌增多, 血浆中CCK含量上升, 通过与CCK受体的结合, 促使胆囊产生收缩, 同时松弛Oddi括约肌, 将胆汁排入肠道。越来越多的研究表明, 如果CCK分泌出现障碍或者CCK受体缺失、减少, 将会影响胆囊收缩功能, 造成胆囊动力障碍, 胆汁排空异常或出现胆汁潴留, 易于形成胆结石^[18-19]。

3.1 CCK及CCK受体促进胆囊收缩的作用机制

CCK与CCK受体结合之后促使胆囊产生收缩的机制研究引起了人们广泛的兴趣, 但目前人们对此并不十分了解, 认为可能存在几条不同的信号转导通路。目前研究最多、占据主导地位的是由G

蛋白中Gq家族介导的信号转导通路。其可能的机制为, CCK与CCK受体二者特异性结合后导致受体的构象发生改变, 与G蛋白的 α 亚基结合并激活G蛋白。G蛋白的 α 亚基激活磷酸酯酶C(phospholipase C, PLC), PLC促使二磷酸磷脂酰肌醇(phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate, PIP₂)水解为三磷酸肌醇(inositol triphosphate, IP₃)和甘油二酯(diglyceride, DAG)。随后IP₃进入内质网并介导储存钙的释放, 之后产生钙诱导钙的释放(calcium-induced calcium release), 大量钙的释放可进一步激活钙调蛋白(calmodulin, CaM)和肌球蛋白轻链激酶(myosin light chain kinase, MLCK), 诱导胆囊产生收缩^[20]。由DAG激活的蛋白激酶C(protein kinase C, PKC)可能通过其磷酸化作用参与胆囊收缩(图1)。



Gs、Gq: G蛋白的不同亚型; PLCβ: 磷脂酶C β; AC: 腺苷酸环化酶; PIP2: 二磷酸磷脂酰肌醇; IP3: 三磷酸肌醇; DAG: 甘油二酯; Ca²⁺: 钙离子; PKC: 蛋白激酶C; CaM: 钙调蛋白; MLCK: 肌球蛋白轻链激酶。

Gs,Gq: different subtypes of G proteins; PLCβ: phospholipase C β; AC: adenylate cyclase; PIP2: phosphatidylinositol 4, 5-bisphosphate; IP3: inositol triphosphate; DAG: diglyceride; Ca²⁺: Ca²⁺; PKC: protein kinase C; CaM: calmodulin; MLCK: myosin light chain kinase.

图1 CCK与CCK受体结合后介导胆囊收缩可能的信号转导通路

Fig.1 The possible signaling pathways of gallbladder contraction induced by CCK binding to CCK receptor

3.2 胆囊动力障碍与结石形成的关系

胆囊运动功能下降时,胆汁在胆囊内淤滞,胆盐不能及时进入肠道进行肠肝循环,胆汁中胆盐浓度下降,胆汁酸池缩小,影响了微胶粒的形成;更重要的是,胆固醇结晶的形成、聚集、析出、成核及结石的生长,需要足够的时间,而胆囊排空功能下降导致胆汁在胆囊内的淤滞则恰好提供了良好的时空条件。最终各种因素共同作用的结果可能会导致或加速胆囊结石的形成^[21]。

3.3 CCK缺乏与胆囊结石形成之间的关系

Wang等^[18]发现, *Cck*基因敲除(*Cck* gene knock-out)后的小鼠禁食后的胆囊体积(fasting volume, FV)和进食后的胆囊残余体积(residual volume, RV)较野生型小鼠都明显增大。喂食致结石饮食15天后,75%的基因敲除小鼠胆囊中形成了明显的结石,而仅有25%的野生型小鼠形成了胆固醇单结晶,但无

一例形成胆囊结石。推测其原因为*Cck*基因敲除后造成内源性CCK缺乏,导致胆囊运动功能减弱,胆囊体积增大,延长了胆囊中多余胆固醇的滞留时间,加快了晶体化的速度,促进了结石的形成。

章琳等^[21]用高胆固醇饮食构建了家兔胆结石的发病模型,发现实验组家兔的空腹胆囊容积、餐后最小胆囊残余容积均明显高于正常对照组[(1.27±0.04) cm³ vs (0.85±0.07) cm³; (0.84±0.03) cm³ vs (0.25±0.04) cm³; *P*<0.05], 进食脂肪餐后其血浆CCK浓度明显低于正常对照组[(4.75±0.58) ng/L vs (6.02±0.79) ng/L; *P*<0.05], 胆囊排空率明显低于正常对照组[(46.63±2.96)% vs (70.59±2.06)%; *P*<0.05]。实验组中有8例胆囊内发现直径1 mm左右的颗粒状结石,正常对照组家兔的胆囊内未见明显的颗粒状或团块状结石(*P*<0.05),说明高胆固醇饮食可以导致CCK含量的减少,从而减弱胆囊动力,易于胆囊结石

的形成。

Glasbrenner等^[22]采用超声波及放射免疫分析方法检测了胆囊结石患者的胆囊体积以及餐后血浆CCK浓度,结果显示其禁食后的胆囊体积与正常人无明显差异[(32.00±5.89) cm³ vs (26.20±2.65) cm³; $P>0.05$],但餐后的胆囊收缩功能较正常人明显减弱($P<0.01$),达到胆囊最大收缩功效所需的时间明显延长[(67.2±7.4) min vs (37.1±2.4) min; $P<0.05$],餐后CCK释放延迟并且血浆CCK水平降低 [(3.85±1.83) pmol/(L/30 min) vs (20.00±4.93) pmol/(L/30 min); $P<0.05$],说明CCK的缺乏可能与胆囊结石形成有关。

体内CCK的缺乏可加速胆囊结石的形成,人们也通过注射外源性的CCK预防结石的产生。在进行肠外营养治疗的患者中,其胆囊结石的发病率较正常人明显升高,有研究认为胆囊动力减弱之后造成的胆汁淤积是主要原因。Sitzmann等^[23]发现,在15例进行完全肠外营养的患者中,7例患者接受超生理剂量的外源性CCK-8静脉注射,其胆囊体积及胆囊残余体积均小于对照组,1周之后均未出现泥沙样结石,8例接受安慰剂治疗的患者中有5例患者产生了泥沙样结石($P<0.05$),提示静脉注射超生理剂量的外源性CCK-8可刺激胆囊产生频繁的收缩,重建受损的胆囊收缩功能,进而预防胆结石的形成。

3.4 CCK受体缺乏或功能受损与胆囊结石形成之间的关系

CCK受体数量及其功能的改变在胆囊动力的变化中起着关键的作用,进而影响胆囊结石的形成。Wang等^[19]发现,相对于野生型小鼠而言,CCK-1受体基因敲除(*Cck-1r* knock-out)小鼠的胆囊容积明显增大 [(46±25) μL vs (26±18) μL; $P<0.05$],小肠通过时间明显延长,胆汁中胆固醇分泌增加 [(9.7±1.7) μmol/(h·Kg) vs (6.8±2.1) μmol/(h·Kg); $P<0.05$],胆囊结石发病率明显上升(70% vs 31%; $P<0.001$)。Sato等^[24]报道了野生型小鼠受到外源性CCK-8S的刺激后其胆囊产生明显收缩,在CCK-1受体基因敲除小鼠中则无明显收缩,二者存在显著差异($P<0.05$)。当生存12个月和24个月时,CCK-1受体基因敲除小鼠产生胆囊结石的比率相对于野生型小鼠明显增加(3/8 vs 0/20; 6/17 vs 0/19; $P<0.05$)。Nihei等^[25]使用正常饲料及含有0.1%熊去氧胆酸(ursodeoxycholate, UDCA)的饲料喂养野生型小鼠及CCK-1受体基因敲除小鼠,发现两种饲料喂养的野生型小鼠胆囊结石发生率无变化,喂食含UDCA饲

料的CCK-1受体基因敲除小鼠胆囊结石的发生率较喂食正常饲料组有所降低(雄性: 26% vs 39%; 雌性: 25% vs 35%),但差异并不具有统计学意义($P>0.05$),说明CCK-1受体基因敲除后胆囊结石发生率上升,应用UDCA未能阻止胆囊结石的形成。

部分胆囊结石患者的胆囊动力减弱,其CCK受体的数量较正常人以及胆囊动力正常的胆囊结石患者减少。在Zhu等^[26]的研究中,他们选取33名胆囊结石患者作为研究组,选取10名健康成人以及8名死于严重外伤但无胆囊结石的死者分别作为对照组,发现胆囊结石患者的胆囊收缩功能存在差异,可分为胆囊“收缩正常”组和胆囊“收缩减弱”组。胆囊“收缩减弱”组中血浆CCK的含量显著的高于胆囊“收缩正常”组及对照组中血浆CCK的含量 [(55.86±3.86) pmol/L vs (37.85±0.88) pmol/L; (55.86±3.86) pmol/L vs (37.95±0.74) pmol/L, $P<0.01$],但其CCK受体的数量则显著的低于其它两组中CCK受体的数量 [(10.27±0.94) fmol/mg vs (22.66±0.55) fmol/mg; (10.27±0.94) fmol/mg vs (24.59±0.39) fmol/mg, $P<0.01$]。但无论是胆囊“收缩正常”组还是胆囊“收缩减弱”组,其CCK受体的活性均低于对照组($P<0.01$),并且胆囊排空分数(ejection fraction, EF)与CCK受体数量成正相关关系($r=0.9683$, $P<0.01$),血浆CCK含量与CCK受体数量呈负相关关系($r=-0.9627$, $P<0.01$)。朱铭岩等^[27]也发现,胆囊结石患者的胆囊中CCK-1受体表达数量明显低于健康对照组 [(0.59±0.11) vs (0.91±0.06), $P<0.01$],且胆囊结石患者CCK-1受体mRNA的表达与胆囊残余体积呈明显负相关关系($r=-0.65$, $P<0.01$)。陈志新等^[28]也发现,根据胆囊不同的收缩情况可将胆囊结石患者分为胆囊“收缩正常”组和胆囊“收缩减弱”组,其术前的血浆CCK水平明显高于对照组血浆CCK水平 [(42.91±2.88) pmol/L vs (31.50±1.62) pmol/L; $P<0.05$],但CCK受体数量较正常对照组降低($P<0.01$),提示CCK受体数量的下降是导致胆囊收缩功能减弱的主要原因。

高胆固醇饮食对于CCK受体功能有损害作用,可致使胆结石的发病率升高。Kano等^[29]发现喂食高胆固醇饲料的草原犬鼠的胆囊平滑肌标本受外源性CCK-8刺激后收缩功能减弱($P<0.05$),虽然CCK-1受体的mRNA含量增加(131% vs 58%, 2周; 139% vs 55%, 4周; 187% vs 56%, 6周; $P<0.05$),但其胆囊结石的发病率明显高于对照组(9% vs 0; 54% vs 0; 56% vs

0; $P < 0.05$), 相关机制可能是血浆中较高的胆固醇含量, 大量胆固醇进入细胞膜使得细胞膜的流动性发生改变, 导致CCK-1受体与G蛋白耦联的信号转导通路发生障碍所致。将患胆固醇结石胆囊的肌层标本放置在去胆固醇环境中培养之后, 其收缩功能可以恢复, 更进一步说明了高胆固醇环境可以减弱CCK受体的功能, 而且这种改变是可逆的^[30]。Jonkers等^[31]研究发现, 在高甘油三酯血症的患者餐后血浆CCK浓度较对照组明显升高 $[(2.18 \pm 0.09) \text{ pmol/L vs } (1.29 \pm 0.11) \text{ pmol/L}, P < 0.05]$, 但餐后胆囊排空却较对照组明显下降 $(P < 0.01)$, 胆囊对CCK的敏感性也明显下降 $(P < 0.01)$, 这些都有利于胆囊结石的形成。在进行降低甘油三酯的相关治疗之后, 胆囊对CCK的敏感性可以在一定程度上恢复, 但相关机制并不明确, 有待于进一步的研究。

随着近年来针对CCK受体特别是CCK-1受体细胞内信号通路的深入了解, 多种多肽型或非多肽型CCK类似物已有合成^[20]。这些类似物作为CCK受体激动剂可部分模拟CCK的作用。其中口服苯二氮类衍生物GI181771X已进入临床试验, 该试验主要观察其对减轻体重及胆固醇代谢的作用^[32], 但初步结果并不理想, 而且应用该药物后受试者胃肠道反应较重。目前在以CCK受体为靶向的合成试剂中, 尚无针对胆囊收缩或胆囊结石形成方面的相关报道, 但这方面的研究无疑将具有巨大的临床应用潜力。

4 总结与展望

通过大量的实验研究, 人们对胆囊结石的发病机制有了更加深入的了解, 发现了CCK及CCK受体在胆囊动力方面起着十分关键的作用, 进而影响胆囊结石的形成。目前, 尽管我们已经认识到CCK及CCK受体的缺乏或CCK受体功能的障碍会导致胆囊动力的减弱, 进而加速或促进胆囊结石的形成, 但CCK及其受体在胆囊结石形成过程中的作用及其机制仍需在临床工作中进一步验证, 只有这样才能更好的治疗和预防胆囊结石及与之相关的胆道并发症。

参考文献 (References)

- 1 Portincasa P, Moschetta A, Palasciano G. Cholesterol gallstone disease. *Lancet* 2006; 368(9531): 230-9.
- 2 Smelt AH. Triglycerides and gallstone formation. *Clin Chim Acta* 2010; 411(21/22): 1625-31.
- 3 Maurer KJ, Carey MC, Fox JG. Roles of infection, inflammation, and the immune system in cholesterol gallstone formation. *Gastroenterology* 2009; 136(2): 425-40.
- 4 Ivy AC, Oldberg E. A hormone mechanism for gallbladder contraction and evacuation. *Am J Physiol* 1928; 86: 599-613.
- 5 Bonetto V, Jornvall H, Andersson M, Renlund S, Mutt V, Sillard R. Isolation and characterization of sulphated and nonsulphated forms of cholecystokinin-58 and their action on gallbladder contraction. *Eur J Biochem* 1999; 264(2): 336-40.
- 6 Dufresne M, Seva C, Fourmy D. Cholecystokinin and gastrin receptors. *Physiol Rev* 2006; 86(3): 805-47.
- 7 Rehfeld JF, Agersnap M. Unsulfated cholecystokinin: An overlooked hormone? *Regul pept* 2012; 173(1/2/3): 1-5.
- 8 Schwizer W, Borovicka J, Kunz P, Fraser R, Kreiss C, D'Amato M, et al. Role of cholecystokinin in the regulation of liquid gastric emptying and gastric motility in humans: Studies with the CCK antagonist loxiglumide. *Gut* 1997; 41(4): 500-4.
- 9 Langer I, Tikhonova IG, Travers MA, Archer-Lahlou E, Escrieut C, Maigret B, et al. Evidence that interspecies polymorphism in the human and rat cholecystokinin receptor-2 affects structure of the binding site for the endogenous agonist cholecystokinin. *J Biol Chem* 2005; 280(23): 22198-204.
- 10 Morisset J, Julien S, Laine J. Localization of cholecystokinin receptor subtypes in the endocrine pancreas. *J Histochem Cytochem* 2003; 51(11): 1501-13.
- 11 Schmitz F, Goke MN, Otte JM, Schrader H, Reimann B, Kruse ML, et al. Cellular expression of CCK-A and CCK-B/gastrin receptors in human gastric mucosa. *Regul Pept* 2001; 102(2/3): 101-10.
- 12 Reubi JC, Waser B, Laderach U, Stettler C, Friess H, Halter F, et al. Localization of cholecystokinin A and cholecystokinin B-gastrin receptors in the human stomach. *Gastroenterology* 1997; 112(4): 1197-205.
- 13 Tokunaga Y, Cox KL, Coleman R, Concepcion W, Nakazato P, Esquivel CO. Characterization of cholecystokinin receptors on the human gallbladder. *Surgery* 1993; 113(2): 155-62.
- 14 Rettenbacher M, Reubi JC. Localization and characterization of neuropeptide receptors in human colon. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2001; 364(4): 291-304.
- 15 Moriarty P, Dimaline R, Thompson DG, Dockray GJ. Characterization of cholecystokinin A and cholecystokinin B receptors expressed by vagal afferent neurons. *Neuroscience* 1997; 79(3): 905-13.
- 16 Mazzocchi G, Malendowicz LK, Aragona F, Spinazzi R, Nussdorfer GG. Cholecystokinin (CCK) stimulates aldosterone secretion from human adrenocortical cells via CCK2 receptors coupled to the adenylate cyclase/protein kinase A signaling cascade. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(3): 1277-84.
- 17 Reubi JC, Waser B, Gugger M, Friess H, Kleeff J, Kaye H, et al. Distribution of CCK1 and CCK2 receptors in normal and diseased human pancreatic tissue. *Gastroenterology* 2003; 125(1): 98-106.
- 18 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(2): 138-46.
- 19 Wang DQ, Schmitz F, Kopin AS, Carey MC. Targeted disruption of the murine cholecystokinin-1 receptor promotes intestinal cholesterol absorption and susceptibility to cholesterol cholelithiasis.

- J Clin Invest 2004; 114(4): 521-8.
- 20 Cawston EE, Miller LJ. Therapeutic potential for novel drugs targeting the type 1 cholecystokinin receptor. *Br J Pharmacol* 2010; 159(5): 1009-21.
- 21 章琳, 董蕾. 高胆固醇饮食对胆囊结石形成和胆囊运动的影响. *西安交通大学学报(医学版)*(Zhang Lin, Dong Lei. The influence of high cholesterol diet on gallbladder calculus formation and gallbladder motility. *J Xi'an Jiaotong University, Med Sci*) 2005; 26(3): 260-2.
- 22 Glasbrenner B, Dominguez-Munoz JE, Nelson DK, Pieramico O, Holzwarth C, Riepl RL, *et al.* Postprandial release of cholecystokinin and pancreatic polypeptide in health and in gallstone disease: Relationships with gallbladder contraction. *Am J Gastroenterol* 1994; 89(3): 404-10.
- 23 Sitzmann JV, Pitt HA, Steinborn PA, Pasha ZR, Sanders RC. Cholecystokinin prevents parenteral nutrition induced biliary sludge in humans. *Surg Gynecol Obstet* 1990; 170(1): 25-31.
- 24 Sato N, Miyasaka K, Suzuki S, Kanai S, Ohta M, Kawanami T, *et al.* Lack of cholecystokinin-A receptor enhanced gallstone formation: A study in CCK-A receptor gene knockout mice. *Dig Dis Sci* 2003; 48 (10): 1944-7.
- 25 Nihei N, Sekime A, Miyasaka K, Kanai S, Takiguchi S, Funakoshi A. Administration of ursodeoxycholate failed to prevent sludge and/or gallstone formation in cholecystokinin-I(A) receptor-deficient mice. *Biomed Res* 2011; 32(6): 401-6.
- 26 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(11): 1685-9.
- 27 朱铭岩, 王志伟, 陈锦鹏, 黄健, 陆凤英, 陈玉泉. 胆囊结石患者CCK受体mRNA测定的临床意义. *肝胆胰外科杂志*(Zhu Mingyan, Wang Zhiwei, Chen Jinpeng, Huang Jian, Lu Fengying, Chen Yuquan. The expression of CCK mRNA of gallbladder wall in 100 patients with gallstones. *J HPB Surg*) 2004; 16(4): 255-7.
- 28 陈瑞新, 王志伟, 黄健, 沈洪薰. CCK-8在胆石症患者血浆中的水平变化及其临床意义. *放射免疫学杂志*(Chen Ruixin, Wang Zhiwei, Huang Jian, Shen Hongxun. Clinical significance of changes of plasma CCK-8 levels in patients with cholelithiasis. *Journal of Radioimmunology*) 2004; 17(5): 336-7.
- 29 Kano M, Shoda J, Satoh S, Kobayashi M, Matsuzaki Y, Abei M, *et al.* Increased expression of gallbladder cholecystokinin: A receptor in prairie dogs fed a high-cholesterol diet and its dissociation with decreased contractility in response to cholecystokinin. *J Lab Clin Med* 2002; 139(5): 285-94.
- 30 Yu P, Chen Q, Biancani P, Behar J. Membrane cholesterol alters gallbladder muscle contractility in prairie dogs. *Am J Physiol* 1996; 271(1 Pt 1): G56-61.
- 31 Jonkers IJ, Smelt AH, Ledebor M, Hollum ME, Biemond I, Kuipers F, *et al.* Gall bladder dysmotility: A risk factor for gallstone formation in hypertriglyceridaemia and reversal on triglyceride lowering therapy by bezafibrate and fish oil. *Gut* 2003; 52(1): 109-15.
- 32 Jordan J, Greenway FL, Leiter LA, Li Z, Jacobson P, Murphy K, *et al.* Stimulation of cholecystokinin-A receptors with GH181771X does not cause weight loss in overweight or obese patients. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 83(2): 281-7.

The Function of CCK and CCK Receptors during Gallstone Formation

Yang Yang, Qu Qiang*, Wei Jinhua, Liu Wei, Hong Tao, He Xiaodong

(Department of General Surgery, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College, CAMS, Beijing 100730, China)

Abstract Cholecystokinin (CCK) is the most important postprandial hormone inducing gallbladder contraction. It has great influence on the change of gallbladder motility by binding to CCK receptors (CCK-R). More and more researches reveal that the defect of gallbladder motility facilitates gallstone formation. This review focuses on the influence of CCK and CCK receptors on gallbladder motility and gallstone formation.

Key words cholecystokinin; cholecystokinin receptor; gallbladder motility; gallstone formation

Received: June 2, 2012 Accepted: July 18, 2012

*Corresponding author. Tel/Fax: 86-10-69158082, E-mail: qiangqu@hotmail.com