

胆酸钠和依地酸二钠复合用药的溶石效果研究 \*

张伟星<sup>1</sup> 陈 颖<sup>2</sup> 李百文<sup>1</sup> 李 雷<sup>1</sup> 宛新建<sup>1△</sup>

(1 上海交通大学附属第一人民医院消化内科 上海 200080 ;2 上海交通大学附属瑞金医院内分泌研究所 上海 200025)

**摘要** 目的 探讨胆酸钠和依地酸二钠不同摩尔比、胆汁中不同药物浓度、溶解时间与胆管结石溶石效果之间的关系。方法 设计在一个月胆汁中药物浓度为 0.1%的、摩尔比分别为 0:1、8:1、4:1、2:1、1:1、1:2、1:4、1:8 和 1:0 的九个等级的胆酸钠和依地酸二钠的溶石实验 ,摩尔比为 1:1 的这两种溶石药物在胆汁中药物浓度为 0、0.1%、0.2%、0.4%、0.8%、1.6%和 3.2%的溶石实验 ,和摩尔比 1:1 的溶石药物在胆汁中浓度为 0.1%的经过 0、1、2、4、8、16、32 和 64d 的溶石实验 ;评估这三个实验的各自溶石质量是否相等 (P<0.05 有显著性统计意义)。结果 胆汁中药物浓度、溶石时间相同时 ,单药依地酸二钠溶石效果比胆酸钠强 ,复合药物比单药效果好 ,越靠近摩尔比为 1:1 时的溶石能力越强 ,在摩尔比为 1:1 时溶石能力最强 ,在相同时间、摩尔比为 1:1 的复合药物中 ,药物浓度越大 ,溶石能力越强 ,在有充足溶石药物的条件下 ,相同摩尔比、相同药物浓度 ,溶解的时间越长 ,溶石能力越强(P<0.05 ,有显著性统计意义)。结论 胆酸钠和依地酸二钠摩尔比为 1:1 时 ,复合药物具有最大的溶石效果 ,在有充足溶石药物的条件下 ,药物浓度越大 ,溶解的时间越长 ,溶石能力越强

**关键词** 胆酸钠 ,依地酸二钠 ,胆管结石 ,溶石 ,胆汁

中图分类号 :R965 文献标识码 :A 文章编号 :1673-6273(2012)16-3115-05

The Research of Stone Dissolution Effect in Sodium Cholate and Disodium Edetate\*

ZHANG Wei-xing<sup>1</sup>, CHEN Ying<sup>2</sup>, LI Bai-wen<sup>1</sup>, LI Lei<sup>1</sup>, WAN Xin-jian<sup>1△</sup>

(1 Department of Gastroenterology, First People's Hospital of Shanghai Jiaotong University ,Shanghai, 200080, China;

2 Institute of Endocrine Diseases, Ruijin Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai, 200025, China)

**ABSTRACT Objective:** To study the relationship between the dissolution effect of bile duct stones and the different molar ratio of sodium cholate and disodium edetate, drug concentrations, and the time in the bile. **Methods :**To design the three dissolution experiments that the total drug concentration was 0.1% in the bile within one month, and the molar ratio of sodium cholate and disodium edetate was 0:1,8:1,4:1,2:1,1:1 1:2,1:4,1:8 and 1:0; that the molar ratio was 1:1, and drug concentrations in the bile were 0, 0.1%, 0.2%, 0.4%, 0.8%, 1.6% and 3.2% in within one month; that that the molar ratio was 1:1, drug concentration was 0.1%, and the time were 0,1,2,4,8,16,32 and 64d.To assess the quality loss of stones in the three experiments was equal (P <0.05 statistical significance). **Results .**Tt the total drug concentration of 0.1% in one month, disodium edetate dissolved more stones than sodium cholate, and complex drugs dissolved more stones than a single agent, and the closer the molar ratio of 1:1, the stronger dissolution ability, the strongest was 1:1. At complex drug of 1:1 in one month, the higher the drug concentration, the stronger dissolution ability. In the conditions of sufficient dissolution drugs, the total drug concentration of 0.1%, and the molar ratio of 1:1, the longer, the more the quality loss of stones (P<0.05, significant statistical significance). **Conclusion :**When the sodium cholate and sodiumcholate was 1:1,the complex drugs have the strongest dissolution effect; in the condition of sufficient dissolution drugs, the higher the drug concentration, the longer, the more the quality loss of stones.

**Key words:** Sodium cholate; Disodium edetate; Bile duct stones; Dissolution; Bile

**Chinese Library Classification(CLC):** R965 **Document code:** A

**Article ID:**1673-6273(2012)16-3115-05

前言

在我国常见且治疗困难的原发性胆管结石<sup>[1,2]</sup> ,90%以上为胆色素结石<sup>[3,4]</sup>。胆色素结石好发于肝胆管系统 ,尤以肝内胆管常见。胆色素结石有两类 ,胆红素钙结石<sup>[5,6]</sup>和黑色素结石 ,前者

多见 ,后者以黑色素、粘蛋白、蛋白为主 ,比较罕见 ,所以目前研究主要以胆红素钙结石为主。有研究发现 ,结石患者的胆汁中胆汁酸含量明显低于正常人。如果提高胆汁酸的浓度 ,则有利于结石的溶解 ,有学着应用胆酸钠<sup>[7,8]</sup>复方制剂取得良好溶石效果。依地酸二钠(EDTA)<sup>[9,10]</sup>为羧基络合剂 ,在碱性条件下对结

\* 基金项目 教育部博士点基金(新教师类)(2-0902)

作者简介 张伟星(1982-) ,男 ,医学硕士 ,主要从事消化道疾病研究

△通讯作者 宛新建(1969-) ,男 ,医学博士 ,教授 ,主任医师 ,主要从事消化道疾病研究 ,

电话 :021-63240090 ,E-mail: wanxj99@163.com

(收稿日期 2012-03-07 接受日期 2012-04-05)

石中的钙、镁等多种离子,具有强大的络合作用;与胆色素结石不仅形成可溶性复合物,而且还能使结石中的糖蛋白网状物质崩解,使结石溶解。胆酸钠和 EDTA<sup>[11-13]</sup>对人体较安全,在消化道吸收极少。因此,本课题探讨胆酸钠和依地酸二钠的复合药物比例、浓度、溶石时间与溶石效果之间的关系,为临床用药提供新的方法。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.2 实验仪器 细胞培养箱,15 ml 取样管,分析天秤,烘箱,纱布,紫外线灯,由本院实验中心提供。

1.1.3 实验试剂 猪胆汁:从屠宰场(上海市松江区肉品加工有限公司提供)获得猪胆囊,去除胆囊组织后,将胆汁倒入在覆盖有 4 层纱布的漏斗上,过滤后收集胆汁 10L,并装入透明液体瓶后用紫外灯照射 24 小时后备用。

胆管结石:患胆管结石的病人通过 ERCP 手术后,将成块的胆管结石取出后,在自然条件下风干 3 个月后备用,由我院消化内科、长海医院消化内科收集。

胆酸钠,依地酸二钠,由上海医药集团提供。

1.2 实验方法

取块状胆管结石,共 27 份,用分析天平称重,胆酸钠和依地酸二钠的按照摩尔比例 0:1、8:1、4:1、2:1、1:1、1:2、1:4、1:8 和 1:0 分成九个等级,每一个等级各 3 份,每一份的胆酸钠和依地酸二钠的总药物含量为 0.1 克。将这九个等级的溶石药物分别放入 10 ml 的取样管中。每个取样管放入块状结石各一份,每一个取样管加入 10ml 的猪胆汁,并扭紧取样管的盖子,将这些取样管入 37℃ 的培养箱培养 1 个月,如图 1-4。1 个月后取出这些取样管,然后将将这些结石取出,干燥后称重,计算减少结石减少的质量。取溶石质量均值( $\bar{x} \pm s$  g),列入下表 1,并作图 5 比较。



图 1 溶解前样品管中的结石(上面)、胆酸钠和依地酸二钠(底部)  
Fig.1 Stone(up), sodium cholate and disodium edetate(down) in the tube before dissolution

取块状胆管结石,用分析天平称重,共 21 份,胆酸钠和依地酸二钠的按照摩尔比例 1:1 复合,复合总药物分别为 0、0.01、0.02、0.04、0.08、1.6、3.2g 分成七个等级,每一个等级各 3 份。将这六个等级的溶石药物分别放入 10 ml 的取样管中。每个取样管放入块状结石各一份。每一个取样管加入 10 ml 左右

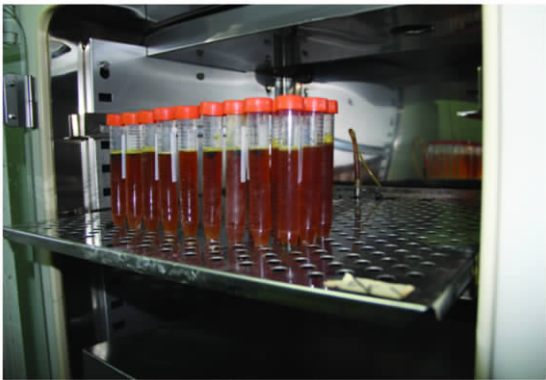


图 2 培养箱中的样品管  
Fig.2 Tubes of stones in the cell incubator



图 3 结石在装有猪胆汁的样品管中溶解过程  
Fig.3 Stone(up), sodium cholate and disodium edetate(down) in the tube of bile when dissolving

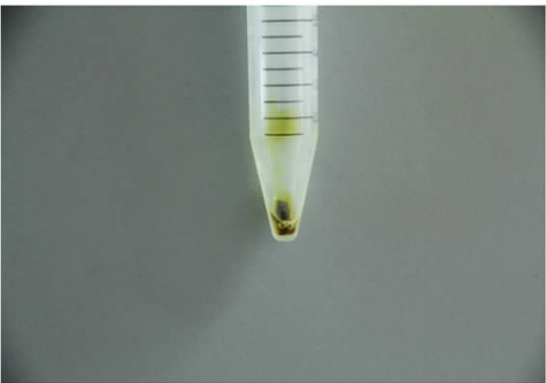


图 4 溶解后样品管中结石,同比变小  
Fig.4 Stone in the tube after dissolution

的猪胆汁(使药物浓度占胆汁百分比分别为 0、0.1%、0.2%、0.4%、0.8%、1.6%和 3.2%)并扭紧取样管的盖子。将这些取样管入 37℃ 的培养箱培养 1 个月。1 个月后取出这些取样管,然后将将这些结石取出,干燥后称重,计算减少结石减少的质量。取溶石的质量均值( $\bar{x} \pm s$  g),列入下表 2,并作图 6 比较。

取块状胆管结石,用分析天平称重,共 24 份,胆酸钠和依地酸二钠的按照摩尔比例 1:1,复合药物含量为 0.1 克,共 24 份。将这 24 份的溶石药物分别放入 10 ml 的取样管中。每个取

样管放入块状结石各一份，每一个取样管加入 10 ml 的猪胆汁，并扭紧取样管的盖子。将这些取样管入 37℃ 的培养箱培养。在 0d、1d、2d、4d、8d、16d、32d 和 64d 后分别取出这些取样管，然后将这些结石取出，烘干机烘干 24 小时后称重，计算减少结石减少的质量。取溶石的质量均值( $\bar{x} \pm s$ , g)，列入下表 3 并作图 7 比较。

1.3 实验结果判定

整块结石都溶解的，溶石的质量按照原来放入结石的质量计算；整块结石溶解成 2 块或者 2 块以上，但小于 4 块结石的小结石的，溶石的质量按照原来放入结石的质量减去后来的多块小结石的质量计算；整块结石溶解成 4 块以及 4 块以上的小结石的，溶石的质量按照原来放入结石的质量计算；整块结石质量增加的或者另有结石形成的，按照“负值”计算。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 13.0 统计软件包进行数据分析。所得数据以列表表示，对于同一实验方法，评估每一实验方法下溶石质量是否相等，成组设计的两样本均数比较采用 t 检验， $P < 0.05$  为差异有显著统计学意义。

2 结果

2.1 胆汁中药物浓度为 0.1% 的不同摩尔比的溶石药物溶石效果

相同的药物含量中，单纯的依地酸二钠溶石效果比单纯的胆酸钠强，但单纯用依地酸二钠或者胆酸钠的溶石效果没有胆酸钠和依地酸二钠混合用药的效果好；在胆酸钠和依地酸二钠混合用药中，两药摩尔比不同溶石效果也有差异，越靠近摩尔比为 1:1 时的溶石效果越好，在摩尔比为 1:1 时溶石效果最好。

2.2 摩尔比为 1:1 的溶石药物在胆汁中药物浓度不同的溶石效果

表 1 胆汁中药物浓度为 0.1% 的不同摩尔比的溶石药物溶石质量( $\bar{x} \pm s$ , mg)  
(注：最小测量单位为 0.001mg，实验结果表明  $P < 0.05$ ，差异有显著统计学意义)

Table 1 The stones quality loss of different molar ratio at the drug concentration of 0.1% ( $\bar{x} \pm s$ , mg)

(Note: The smallest unit of measurement was 0.001mg, the results showed  $P < 0.05$ , and the difference was statistically significant.)

| 编号(NO)                      | 1       | 2       | 3       | 4       | 5       | 6       | 7       | 8       | 9       | P 值<br>(P value) |
|-----------------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|------------------|
| 摩尔比<br>Molar ratio          | 0:1     | 8:1     | 4:1     | 2:1     | 1:1     | 1:2     | 1:4     | 1:8     | 1:0     |                  |
| 溶石质量<br>Stones quality loss | 196± 23 | 208± 30 | 213± 25 | 281± 24 | 376± 37 | 346± 21 | 327± 18 | 313± 33 | 297± 24 | <0.05            |

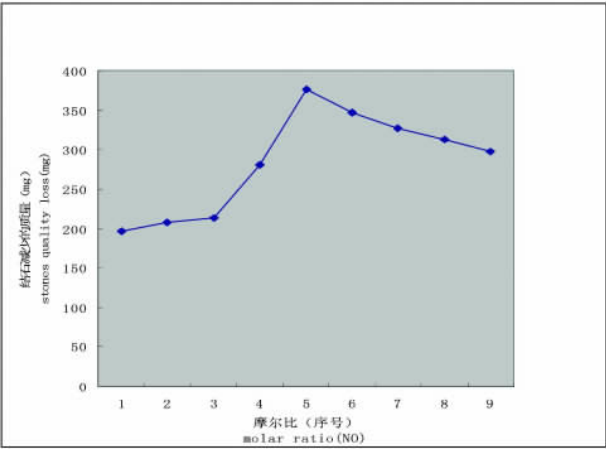


图 5 胆汁中药物浓度为 0.1% 的不同摩尔比的溶石药物溶石的质量  
注：1-9 序号分别代表摩尔比为 0:1, 8:1, 4:1, 2:1, 1:1, 1:2, 1:4, 1:8, 1:0

Fig.5 The stones quality loss of different molar ratio at the drug concentration of 0.1%

Note :That No.1 to 9 meant molar ratio from 0:1, 8:1, 4:1, 2:1, 1:1, 1:2, 1:4, 1:8 to 1:0

在胆酸钠和依地酸二钠摩尔比为 1:1 的混合药物中，当药物含量在胆汁中的浓度为 0 时，胆管结石的质量没有明显的变化，当药物含量浓度从 0.1% 增加到 3.2% 时，药物浓度越大，溶

石能力越强，结石溶解的质量越多。

2.3 摩尔比 1:1 的溶石药物在胆汁中浓度为 0.1% 的不同时间的溶石效果

在胆酸钠和依地酸二钠摩尔比为 1:1 的混合药物中，当药物含量在胆汁中的浓度为 0.1% 时，胆管结石的减少的质量在第 1 天变化最小，第 16 天变化最大，第 32 天和第 16 天变化相差不多，有可能药物在第 16 天时已经耗尽，第 64 天溶石的质量减少，可能是当溶石药物耗尽时，淤积的胆汁有利于结石的形成。这个实验提示，在有充足溶石药物的条件下，溶解的时间越长，溶石能力越强。

3 讨论

近年来国内外学者对胆红素钙结石的成石机制<sup>[14, 15]</sup>进行了广泛的研究，认为形成胆色素结石必须有三个必要条件和一个中心环节。必要条件是胆汁<sup>[16]</sup>中游离胆红素增多、胆汁中钙离子增加及助溶因素减弱，而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，是最重要的因素。而对溶石治疗的研究主要是药物灌注治疗<sup>[17, 18]</sup>。因灌注液直接与结石接触，故效果较好。目前胆红素钙结石的主要溶剂有氯仿、二甲基亚砷、蛋白溶剂肝素、木瓜蛋白酶、依地酸二钠、环己二胺内乙酸、六偏磷酸钠、表面活性剂油酸钾等。单剂毒副作用大，故复方制剂研究较热门。如已有研究表明复方胆汁酸钠及



表 2 胆汁中药物浓度为 0.1%的不同摩尔比的溶石药物溶石质量( $\bar{x} \pm s$ , mg)

(注 :最小测量单位为 0.001mg ,实验结果表明  $P<0.05$  ,差异有显著统计学意义)

Table 2 The stones quality loss of different molar ratio at the drug concentration of 0.1% ( $\bar{x} \pm s$ , mg)

(Note: The smallest unit of measurement was 0.001mg, the results showed  $P < 0.05$ , and the difference was statistically significant)

| 编号(NO)              | 1     | 2      | 3      | 4       | 5       | 6       | 7       | P 值(P value) |
|---------------------|-------|--------|--------|---------|---------|---------|---------|--------------|
| 药物浓度                | 0     | 0.01   | 0.02   | 0.04    | 0.08    | 0.16    | 0.32    |              |
| Concentrations      |       |        |        |         |         |         |         |              |
| 结石减少                | 0± 30 | 36± 17 | 71± 24 | 147± 28 | 291± 37 | 468± 43 | 472± 68 | <0.05        |
| Stones quality loss |       |        |        |         |         |         |         |              |

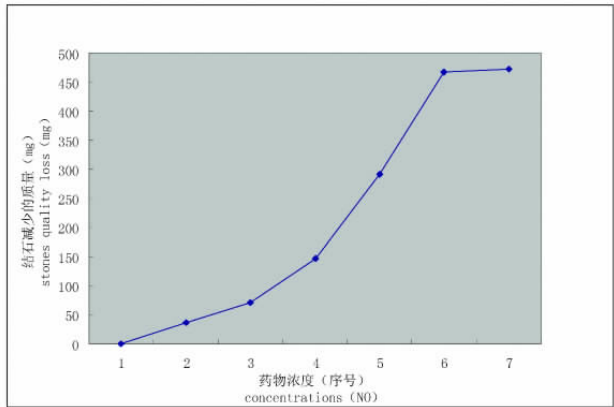


图 6 摩尔比为 1:1 的溶石药物在胆汁中药物浓度不同的溶石效果  
注 :1-7 序号分别代表药物浓度为 0, 0.1%, 0.2%, 0.4%, 0.8%, 1.6%和 3.2%  
Fig.6 The stones quality loss of different concentrations at molar ratio 1:1  
Note :That No.1 to 7 meant drug concentrations from 0, 0.1%, 0.2%, 0.4%, 0.8%, 1.6% to 3.2%

表 3 摩尔比 1:1 的溶石药物在胆汁中浓度为 0.1%的不同时间的溶石效果  $\bar{x} \pm s$ , mg)

(注 :最小测量单位为 0.001mg ,实验结果表明  $P<0.05$  ,差异有显著统计学意义)

Table 3 The stones quality loss of different time at molar ratio 1:1 and at the concentration of 0.1% ( $\bar{x} \pm s$ , mg)

(Note: The smallest unit of measurement was 0.001mg, the results showed  $P < 0.05$ , and the difference was statistically significant)

| 编号(NO)              | 1    | 2     | 3    | 4      | 5      | 6      | 7      | 8      | P 值(P value) |
|---------------------|------|-------|------|--------|--------|--------|--------|--------|--------------|
| 时间                  | 0d   | 1d    | 2d   | 4d     | 8d     | 16d    | 32d    | 64d    |              |
| Time                |      |       |      |        |        |        |        |        |              |
| 结石质量                | 0± 0 | 5± 10 | 8± 9 | 14± 13 | 23± 12 | 36± 16 | 34± 17 | 31± 21 | <0.05        |
| Stones quality loss |      |       |      |        |        |        |        |        |              |

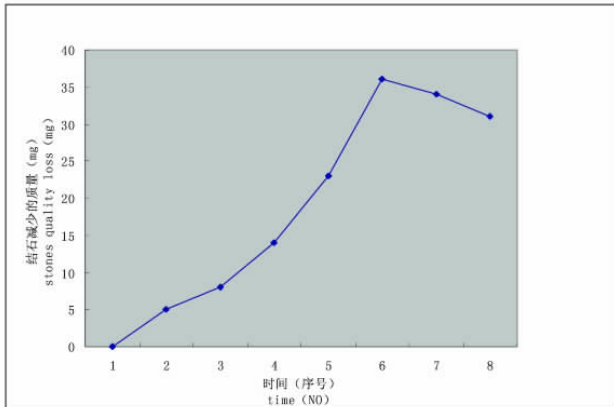


图 7 摩尔比 1:1 的溶石药物在胆汁中浓度为 0.1%的不同时间的溶石效果  
注 :1-8 序号分别代表时间为 0d, 1d, 2d, 4d, 8d, 16d, 32d 和 64d  
Fig.7 The stones quality loss of different time at molar ratio 1:1 and at the concentration of 0.1%  
Note :That No.1 to 7 meant time from 0d, 1d, 2d, 4d, 8d, 16d, 32d to 64d

胆酸钠 ,复方桔油乳剂等有一定的效果。因此本课题提出假设 :不同摩尔比的胆酸钠和依地酸二钠做成复合物 ,研究此复合物在胆汁中的不同的浓度、以及不同时间与溶石效果之间可能存在的联系。

3.1 胆酸钠和胆管结石之间的关系

致石性胆汁<sup>[19,20]</sup>是胆管结石的主要原因。胆汁主要成分为水、胆盐、胆色素、胆固醇、卵磷脂、碳酸氢盐和金属离子等。胆盐主要是胆汁酸形成的钠盐;胆色素是血红蛋白的分解产物,多为结合性胆红素,呈溶解状态,约占胆汁中有机固体成分的3%~5%。结石患者的胆汁的主要变化是结合胆红素含量减少,不溶性胆红素包括游离胆红素和单结合胆红素含量增加,它们易与钙离子结合,形成颗粒状沉淀物堆积成胆色素结石。胆汁酸对游离的胆红素有助溶作用,当胆汁酸浓度过低,与胆红素的比值下降时,可使病理性胆汁生成大量的色素沉淀,形成结石。胆盐使胆红素的氮环质子化,使所溶解的胆红素处于稳定

的离子化状态,并能与离子钙结合,使离子钙活度降低。当胆汁酸中二者比例降低时会增加胆色素结石形成的机会,因为胆汁酸比例变化影响了胆红素钙的沉淀-溶解平衡。所以,增加胆酸钠的浓度有利于结石的溶解。

我们的研究表明,单纯胆酸钠对胆管结石有效果,可以增加胆红素的助溶作用。究其原因是胆酸钠易形成微胶粒,溶解游离钙及胆红素,减少其与胆汁中的钙离子接触,打破了胆红素钙的沉淀-溶解平衡,对防止胆红素钙结晶形成,达到溶石目的。

3.2 金属离子和胆管结石之间的关系

正常胆汁中有钠、钾、钙、镁、铜、铁、锌等7种金属离子,形成结石的主要是钙、镁、铜和铁离子,而胆红素钙结石患者胆汁中钙、镁离子都有不同程度的升高,这表明这些离子浓度的升高是结石形成的一个重要机制。胆汁中胆红素钙结石的主要病因为葡萄糖醛酸胆红素降解为游离胆红素,游离胆红素和胆红

素钙的沉积,从而形成结石。胆汁中胆盐减少、细菌作用、磷脂增加等均能使钙离子浓度升高,高浓度的钙。镁离子促进钙离子与胆红素负离子的结合形成结石。所以,减少钙镁离子浓度是溶石的一种重要的策略。

我们的研究也表明,单纯依地酸二钠对胆管结石有溶解效果,究其原因依地酸二钠为氨基酸络合剂。在碱性条件下可络合结石中的钙、镁等多种离子,与胆色素结石形成可溶性复合物,还能溶解结石中的糖蛋白网状物质使之崩解而达到溶石的目的。

### 3.3 胆酸钠和依地酸二钠和胆管结石之间的关系

根据胆红素钙沉淀—溶解平衡学说,即非结合胆红素和钙中任何一者的浓度升高都使两者的乘积增大,一旦超过其“条件容度常数”,将导致胆红素沉淀生成。反之,可以防止沉淀生成。胆汁中的胆酸盐能使钙离子充分溶解,减少钙离子浓度的升高,而依地酸二钠在碱性条件下络合结石中的钙、镁等多种离子,而打破了胆红素钙的沉淀—溶解平衡,防止胆红素钙结晶形成。

我们的研究也证实,胆酸钠和依地酸二钠复合用药的效果比单独用要效果好,究其原因可能是胆酸钠和依地酸二钠双重作用打破了胆红素钙的沉淀—溶解平衡,溶解了结石。两药复合的结果,是在摩尔比为1:1时溶石效果最好。药物浓度越大,溶解的时间越长,溶石能力越强。

总之,本研究从药物试验层面揭示了三者之间的关系,比较了胆酸钠和依地酸二钠不同摩尔比、胆汁中药物浓度、溶解时间和溶石效果之间的关系,为临床上复合用药提供了新的思路。

### 参考文献(References)

- [1] Yeom SK, Lee SW, Cha SH, et al. Biliary reflux detection in anomalous union of the pancreatico-biliary duct patients [J]. World J Gastroenterol, 2012, 18(9): 952-959
- [2] Alexakis N, Connor S. Meta-analysis of one-vs. two-stage laparoscopic/endoscopic management of common bile duct stones[J]. HPB (Oxford), 2012, 14(4): 254-259
- [3] Mazlum M, Dilek FH, Yener AN, et al. Profile of gallbladder diseases diagnosed at Afyon Kocatepe University: a retrospective study [J]. Turk Patoloji Derg, 2011, 27(1): 23-30
- [4] Van Erpecum KJ. Pathogenesis of cholesterol and pigment gallstones: an update[J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2011, 35(4): 281-287
- [5] Asare GA, Addo P, Bugyei K, et al. Acute toxicity studies of aqueous leaf extract of *Phyllanthus niruri* [J]. Interdiscip Toxicol, 2011, 4(4): 206-210
- [6] Jarrar BM, Al-Rowaili MA. Chemical composition of gallstones from Al-jouf province of Saudi Arabia [J]. Malays J Med Sci, 2011, 18(2):

47-52

- [7] Hosomi R, Fukunaga K, Arai H, et al. Fish protein hydrolysates affect cholesterol metabolism in rats fed non-cholesterol and high-cholesterol diets[J]. J Med Food, 2012, 15(3): 299-306
- [8] Kim HS, Park YM, Kim HO, et al. Intraleisional phosphatidylcholine and sodium deoxycholate: a possible treatment option for nevus lipomatosus superficialis[J]. Pediatr Dermatol, 2012, 29(1): 119-121
- [9] Sinha SK, Mandal PK, Mallick J. Pseudothrombocytopenia—a caveat [J]. J Indian Med Assoc, 2011, 109(7): 476-478
- [10] Severo M, Pereira M, Bettencourt P, et al. B-type natriuretic peptide measured in serum—calibration using plasma samples for research purposes[J]. Clin Lab, 2011, 57(11-12): 1015-1019
- [11] Yu Q, Li P, Yang Q. Improving the absorption of earthworm fibrinolytic enzymes with mucosal enhancers[J]. Pharm Biol, 2010, 48(7): 816-821
- [12] Alvarez Alcalde M, Jover A, et al. Aggregation behavior of tetracarboxylic surfactants derived from cholic and deoxycholic acids and ethylenediaminetetraacetic acid [J]. Langmuir, 2009, 25 (16): 9037-9044
- [13] Corzo G, Gilliland SE. Measurement of bile salt hydrolase activity from *Lactobacillus acidophilus* based on disappearance of conjugated bile salts[J]. J Dairy Sci, 1999, 82(3): 466-471
- [14] Fan Z, Hawes R, Lawrence C, et al. Analysis of plastic stents in the treatment of large common bile duct stones in 45 patients[J]. Dig Endosc, 2011, 23(1): 86-90
- [15] Bisceglia M, Simeone A, Forlano R, et al. Fatal systemic venous air embolism during endoscopic retrograde cholangiopancreatography[J]. Adv Anat Pathol, 2009, 16(4): 255-262
- [16] Lizard G, Rouaud O, Demarquoy J, et al. Potential roles of peroxisomes in Alzheimer's disease and in dementia of the Alzheimer's type [J]. J Alzheimers Dis, 2012, 29(2): 241-254
- [17] Di Ciaula A, Wang DQ, Wang HH, et al. Targets for current pharmacologic therapy in cholesterol gallstone disease[J]. Gastroenterol Clin North Am, 2010, 39(2): 245-264
- [18] Portincasa P, Di Ciaula A, Wang HH, et al. Medicinal treatments of cholesterol gallstones: old, current and new perspectives[J]. Curr Med Chem, 2009, 16(12): 1531-1542
- [19] Corradini SG, Ferri F, Mordenti M, et al. Beneficial effect of sulphate-bicarbonate-calcium water on gallstone risk and weight control [J]. World J Gastroenterol, 2012, 18(9): 930-937
- [20] Adhikari S, Joshi R, Gopinathan C. Bilirubin as an anti precipitant against copper mediated denaturation of bovine serum albumin: formation of copper-bilirubin complex[J]. Biochim Biophys Acta, 1998, 1380(1): 109-114