

消炎利胆片防治胆结石实验研究

唐干益¹, 李安², 李敏¹, 廖乐乐¹, 潘小冰¹, 胡丰¹, 张一凡³, 林娟³, 覃仁安³

1. 深圳流花医院, 广东 深圳 518002
2. 中山大学附属第五医院, 广东 珠海 519000
3. 广州白云山和记黄埔中药有限公司, 广东 广州 510515

[摘要] 目的: 研究消炎利胆片对胆结石的防治作用并探讨其作用机制。方法: 采用皮下注射盐酸林可霉素法建立豚鼠胆色素结石模型, 记录成石率, 测定总胆红素、结合胆红素、钙离子、 β -葡萄糖醛酸苷酶活性及肝功能相关指标等, 研究消炎利胆片对胆结石形成的影响。结果: 与模型组相比, 治疗组豚鼠胆结石成石率显著降低, 胆汁中游离胆红素、钙离子、 β -葡萄糖醛酸苷酶活性显著降低 ($P < 0.05$), 高剂量组肝功能指标谷草转氨酶与谷丙转氨酶比值显著升高 ($P < 0.01$)。结论: 消炎利胆片对胆结石的形成有显著的抑制作用, 并能改善肝损伤。

[关键词] 胆结石; 消炎利胆片; 肝功能; 豚鼠

[中图分类号] R575.62 [文献标志码] A [文章编号] 0256-7415 (2015) 09-0211-03

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2015.09.098

随着人们生活方式和饮食结构发生巨大变化, 胆结石的发病率呈现逐年上升的趋势。随着对胆囊功能、胆囊切除后病理生理变化的深入研究及微创技术的发展, “保胆取石”的理念逐渐被外科医生和患者接受, 并取得了良好的效果。然而, 保胆术后胆囊结石的复发率较高, 成为新的研究热点。分析腹腔镜联合胆道镜保胆取石术患者的临床资料发现, 术后口服消炎利胆片的患者, 胆结石复发率显著降低。消炎利胆片由穿心莲、溪黄草、苦木三味药组成, 具有清热, 祛湿, 利胆的功效, 临床上主要用于肝胆湿热引起的口苦、胁痛; 急性胆囊炎、胆管炎。本研究旨在探讨消炎利胆片对胆石症的防治作用及其作用机制, 以为临床应用提供理论依据。

1 材料与方

1.1 试验药物 消炎利胆片 [0.26 g/片, 相当于饮片 2.6 g, 由广州白云山和记黄埔中药有限公司生产, 批号: A4A007, 临床用量 4.68 g/(人·d)]。实验前用蒸馏水配成所需浓度的水溶液。

1.2 动物 普通级豚鼠, 雌雄各半, 250~350 g, 由南方医科大学实验动物中心提供, 许可证号: SCXK(粤)2011-0015, No.44002100002976。

1.3 仪器 UV2550 紫外分光光度计(岛津)、水浴锅、电子天平、318C+ 型多功能酶标仪(上海沛欧分析仪器有限公司)、3-30K 型低温离心机(Sigma)。

1.4 方法

1.4.1 模型建立 选用健康豚鼠 90 只, 雌雄各半, 随机分为 6 组: 空白组 10 只、模型组 16 只、阳性药物组(熊去氧胆酸) 16 只、消炎利胆片低剂量组(0.5 倍临床剂量) 16 只、消炎利胆片中剂量组(相当于临床剂量) 16 只、消炎利胆片高剂量组(2 倍临床剂量) 16 只。正常喂养 7 天, 第 8 天开始, 按照 50 mg/(kg·d) 于大腿根部皮下注射盐酸林可霉素, 连续 7 天。药物组在造模同时予药物灌胃。模型组及正常组以药物组等体积生理盐水灌胃, 连续 5 周后处死。期间每周称重 1 次, 以调整给药剂量。

1.4.2 指标检测 称量体重, 记录进食量, 观察精神状态、营养状况等。麻醉后, 腹主动脉取血, 离心后回收血浆备用。观察胆囊及肝脏形态, 摘取胆囊, 观察结石情况、计算成石率。收集胆汁, 离心后取上清液备用。采用试剂盒测定胆汁总胆红素(TB il)、结合胆红素(DB il)含量, 并计算游离胆红素(IB il), 测定钙离子含量, β -葡萄糖醛酸苷酶(β -glucuronidase, β -G)活性, 血浆谷丙转氨酶(ALT)与谷草转氨酶(AST)活性。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 17.0 处理, 计数资料以($\bar{x} \pm s$)表示, 采用 t 检验。计量资料数据采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 实验动物生长形态 实验过程中, 模型组较空白组进食量、体重均明显下降, 被毛杂乱无光泽。消炎利胆片各剂量组

[收稿日期] 2015-06-30

[基金项目] 国家“重大新药创制”科技重大专项 (2009ZX09308-003)

[作者简介] 唐干益 (1972-), 男, 副主任药师, 主要从事药理学研究。

[通信作者] 覃仁安, E-mail: qinrenan@813zy.com。

及阳性药物组以上状况均有所改善,但与正常组比较,仍有一定差异。

2.2 胆囊及肝脏形态 正常组胆囊中胆汁清亮、透明,呈淡黄色,肝脏呈红褐色,无斑点病变。模型组胆汁颜色较深,胆囊底部有明显的块状结石或泥沙样沉淀,部分胆囊壁有充血现象。部分豚鼠肝脏边缘呈透明状,表面有白色或黄褐色斑点。消炎利胆片各剂量组成石情况有不同程度的减少,肝脏损伤情况亦有改善,且有一定的剂量相关性。

2.3 各组胆囊成石情况 见表1。模型组成石率与空白组比较,差异有统计学意义($P < 0.01$),豚鼠胆结石模型建立成功。实验动物口服阳性对照药熊去氧胆酸后的成石情况较模型组有显著性差异($P < 0.05$)。消炎利胆片低剂量、中剂量组成石率与模型组相比较,有一定程度的降低,且与剂量相关,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。消炎利胆片高剂量组与模型组相比,成石率显著降低($P < 0.01$),且与阳性对照药相比,抑制成石效果更佳。

表1 各组胆囊成石情况 例

| 组别 | n | 成石情况 | | 成石率(%) |
|------|----|-------|----|--------|
| | | 泥沙样沉淀 | 结石 | |
| 空白组 | 10 | 1 | 0 | 10.0 |
| 模型组 | 16 | 4 | 10 | 87.5 |
| 阳性组 | 16 | 4 | 3 | 43.7 |
| 低剂量组 | 16 | 6 | 5 | 68.7 |
| 中剂量组 | 16 | 4 | 4 | 50.0 |
| 高剂量组 | 16 | 4 | 2 | 37.5 |

与模型组比较,① $P < 0.05$,② $P < 0.01$

2.4 胆汁中各生化指标分析 见表2。与空白组比较,模型组胆汁中 IBil、 Ca^{2+} 含量显著升高,DBil显著降低, $\beta-G$ 的活性显著增强($P < 0.05$, $P < 0.01$)。消炎利胆片组与模型组相比可见:低剂量组胆汁 TBil、 Ca^{2+} 及 $\beta-G$ 活性均有一定程度的降低,DBil增加,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。IBil降低,差异有统计学意义($P < 0.01$)。中、高剂量组胆汁 IBil 含量及 $\beta-G$ 活性均降低,差异有统计学意义($P < 0.05$, $P < 0.01$)。DBil较模型组均显著升高($P < 0.01$)。高剂量组 TBil、 Ca^{2+} 含量显著降低($P < 0.05$, $P < 0.01$)。

表2 胆汁中各生化指标分析($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n | TBil ($\mu\text{mol/L}$) | DBil ($\mu\text{mol/L}$) | IBil ($\mu\text{mol/L}$) | Ca^{2+} (mmol/L) | $\beta-G(\times 10^{-3}U$ /mgprot) |
|------|----|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|----------------------------------|---------------------------------------|
| 空白组 | 10 | 17.06±4.40 | 14.38±4.75 | 2.68±0.93 | 1.52±0.33 | 1.94±0.49 |
| 模型组 | 16 | 19.20±1.71 | 10.47±2.51 | 8.72±1.84 | 1.86±0.38 | 2.79±0.58 |
| 低剂量组 | 16 | 18.74±2.58 | 11.79±3.13 | 6.95±1.52 | 1.76±0.24 | 2.47±0.71 |
| 中剂量组 | 16 | 18.15±1.47 | 13.36±2.35 | 4.79±1.22 | 1.62±0.29 | 2.11±0.64 |
| 高剂量组 | 16 | 17.42±1.60 | 14.13±2.32 | 3.29±1.00 | 1.56±0.30 | 2.01±0.59 |

与模型组比较,① $P < 0.05$,② $P < 0.01$

2.5 肝功能指标比较 见表3。模型组与空白组相比,ALT、AST 活性均显著升高,AST/ALT 减小($P < 0.01$),且小于1,提示该胆结石模型对肝脏有一定的损伤。阳性药物对盐酸林可霉素造成的肝脏损伤无改善作用,且有微弱的加重。消炎利胆片低剂量组即显示出对盐酸林可霉素造成的肝损伤有一定程度的改善作用,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。中、高剂量组显著的降低 ALT、AST 活性,且 AST/ALT 升高,差异有统计学意义($P < 0.05$, $P < 0.01$)。

表3 肝功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n | ALT(U/gprot) | AST(U/gprot) | AST/ALT |
|-------|----|--------------|--------------|-----------|
| 空白组 | 10 | 20.95±4.58 | 38.32±5.14 | 1.89±0.34 |
| 模型组 | 16 | 90.50±13.38 | 53.14±10.97 | 0.59±0.08 |
| 阳性药物组 | 16 | 100.21±15.89 | 53.16±11.87 | 0.53±0.05 |
| 低剂量组 | 16 | 84.94±14.20 | 51.43±9.43 | 0.61±0.05 |
| 中剂量组 | 16 | 75.74±12.70 | 48.03±10.60 | 0.63±0.08 |
| 高剂量组 | 16 | 59.99±9.35 | 43.61±7.81 | 0.73±0.08 |

与模型组比较,① $P < 0.05$,② $P < 0.01$

3 讨论

近年来,胆结石的发病率逐年上升,资料表明,在西方国家,胆结石的发病率为 5.9%~21.9%。而在亚洲,大约有 3.1%~10.7%的人患有胆石症^[1]。雷正明等^[2]术后随访 1183 例手术治疗胆结石患者发现,服用消炎利胆片的患者再手术率为 5.08%;常规治疗组再手术率为 16.8%。刘宏斌等^[3]对比 97 例行腹腔镜联合胆道镜保胆取石术患者的临床资料发现,术后口服消炎利胆片患者中,胆结石复发率为 3.45%,对照组复发率为 5.13%,差异有统计学意义($P < 0.01$)。临床数据证明消炎利胆片对胆结石的形成有一定的防治作用。但是其作用机制尚未有研究报道。

胆色素结石形成有三个必要条件和一个中心环节:必要条件即胆汁中 IBil 增多、胆汁中 Ca^{2+} 增加及助溶因素减弱,中心环节即胆红素钙的沉淀与溶解平衡失调^[4]。其中胆汁中 IBil 的增高,是胆色素结石形成最重要的因素。Maki 学说认为,胆囊受到细菌感染后不仅能产生多糖复合物,促进胆色素沉淀和聚集,而且可以产生 $\beta-G$ 促进胆石形成^[5]。 $\beta-G$ 将能溶于水的胆红素葡萄糖醛酸苷水解为 IBil 和葡萄糖醛酸。 $\beta-G$ 在胆囊组织内和胆汁中活性升高后,可以使 DBil 分解生成 IBil 的反应加剧。在生理情况下,即使胆汁中有 IBil、 Ca^{2+} 存在,也不易形成结石,其原因之一在于 IBil 含量很少,另一方面在于胆汁中的胆盐能使其离子化,避免与 Ca^{2+} 接触。当胆汁中 IBil 含量增加时,便会产生胆红素钙沉淀,成为胆色素结石的基础。Soloway RD^[6]进一步量化了 IBil 在胆色素结石形成中的地位,指出胆汁中 IBil 占 TBil 的比例大于 15% 时,胆汁有成石趋势。

消炎利胆片由穿心莲、溪黄草、苦木三味药组成,方中穿

心莲清热解毒，燥湿消肿为君药；溪黄草清热燥湿为臣药；苦木燥湿利胆为佐使药。诸药相合，共奏清热解毒、燥湿利胆之功。前期研究表明：消炎利胆片总提取物的利胆作用明显，可以明显加快胆汁的排出，且对胆囊平滑肌收缩促进作用显著^[7]。因此，对于由于胆囊排空异常，引起胆汁淤积而出现的胆结石症，消炎利胆片有一定的治疗或辅助治疗作用。另外，消炎利胆片对 2，4-二硝基氟苯和巴豆油诱发的耳肿胀及血管通透性增加具有明显的抑制作用，提示消炎利胆片对急性炎症有显著的抑制效果^[8]。

皮下注射盐酸林可霉素建立胆结石模型的原理主要是造成肝损伤进而引起胆囊炎症。实验结果显示消炎利胆片对血浆 ALT、AST 含量有明显的抑制作用，说明其对肝损伤具有改善作用。但仍与正常值有一定的差距，且 ALT/AST 小于 1，提示肝脏仍有一定程度的损伤，可能与药物经肝脏代谢有关。另一方面，消炎利胆片中、高剂量能够显著降低胆汁中 β -G 活性、IBil 及 Ca^{2+} 含量，抑制胆结石的形成。由于消炎利胆片对急性炎症具有显著的抑制效果，可能通过抑制胆囊的炎症反应，减少 β -G 的产生，进而抑制 DBil 分解生成 IBil 的反应。同时，消炎利胆片显著降低胆汁中 Ca^{2+} 的含量，从而抑制胆红素钙沉淀的产生。

综上所述，消炎利胆片对皮下注射盐酸林可霉素引起的胆结石有显著的抑制作用，可能与减少肝损伤，抑制胆囊炎症，降低胆汁中 β -G 活性及 IBil、 Ca^{2+} 的含量有关，消炎利胆片能明显降低保胆取石术后结石的复发率，且价格便宜，具有明显的临床使用优势和特色，值得进一步研究和推广。

[参考文献]

- [1] 万晓冬, 王成龙, 徐俊. 外科手术联合消炎利胆片治疗胆结石患者 85 例临床观察[J]. 海峡药学, 2012, 24(7): 169-170.
- [2] 雷正明, 黎靖, 李秋, 等. 消炎利胆治疗对肝胆结石病术后复发的防治效果[J]. 中国现代医学杂志, 2006, 16(3): 423-425.
- [3] 刘宏斌, 高超. 双镜联合保胆取石术结合消炎利胆片治疗胆囊结石的临床研究[J]. 成都医学院学报, 2012, 7(1): 68-69, 72.
- [4] Tompkins RK, Kraft AR, Zimmernan E, et al. Clinical and biochemical evidence of increased gallstone formation after complete vagotomy [J]. Surgery, 1972, 71(2): 196-200.
- [5] Maki T. Pathogenesis of calcium Bilirubinate gallstone: role of E. Coli, β -glucuronidase, and coagulation by inorganic ions, polyelectrolytes and agitation [J]. Annsurg, 1966, 164: 90-100.
- [6] Soloway RD. Pigment gallstone [J]. Gastroenterol, 1977, 8(2): 86-87.
- [7] 阮秀霞, 黄国鑫, 赵学军. 消炎利胆片总提取物的利胆实验研究[J]. 现代医院, 2008, 8(12): 16-18.
- [8] 尹小萍, 栗原博, 宝丽, 等. 消炎利胆片对实验性肝炎及急性炎症的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2008, 14(11): 45-48.

(责任编辑：骆欢欢，李海霞)

=====

· 书讯 · 1. 欢迎购买《新中医》杂志合订本。合订本便于收藏，易于查阅，最有益于读者。1996 年每套 53 元，1997 年、1998 年每套各 55 元，1999 年、2000 年每套各 67 元，2001 年、2002 年、2003 年、2004 年每套各 88 元，2005 年、2006 年每套各 110 元，2007 年、2008 年每套各 130 元，2009 年、2010 年每套各 150 元，2011 年每套 200 元，2012 年、2013 年、2014 年每套各 230 元（均含邮费）。欲购者请汇款至广州市番禺区广州大学城环东路 232 号广州中医药大学《新中医》编辑部发行科（邮政编码：510006），并在汇款单附言栏注明书名、套数。

2. 欢迎邮购以下书籍 中国秘方验方精选续集（25 元）、岭南正骨精要（15 元）、郁症论（15 元）、儿童多动症（25 元）、许小士儿科临床经验集（13 元）、中药新用精选（23 元）、简明中药成分手册（58 元）、毒药本草（90 元）、中医经典新探索与临床发挥（15 元）、针灸精选（23 元）、实用针灸临床处方（15 元）、岭南针灸经验集（42 元）、岭南中草药撮要（45 元）、中药及其制剂不良反应大典（48 元）、当代著名中医学家临床经验蒲辅周研究（35 元）、岭南儿科双璧（20 元）、外科专病中医临床诊治（55 元）、消化科专病中医临床诊治（60 元）、血液科专病中医临床诊治（65 元）。购书款均含邮费。《新中医》编辑部