

## 中西药联合应用溶解胆囊结石的实验研究

陈 跃<sup>1,2</sup>, 冯连吉<sup>3</sup>, 李全朋<sup>1</sup>, 石永强<sup>2</sup>, 缪 林<sup>1\*</sup>

(<sup>1</sup>南京医科大学第二附属医院消化医学中心, 江苏 南京 210011; <sup>2</sup>南京市溧水区人民医院消化科, <sup>3</sup>普外科, 江苏 南京 211200)

**[摘要]** 目的:探讨中西医联合溶石治疗胆囊结石的疗效。方法:新西兰家兔 40 只,随机分成 A、B、C、D 组,每组 10 只。胆囊造瘘,置入结石,留置造瘘管。分别给予西药、中药、中西药结合或生理盐水。药物由造瘘管注入,每隔 1 h 注入 1 次,持续 72 h。实验结束后收集残余结石,清洗烘干称重。留取胆囊、肝脏、肾脏,行病理检查。上述动物在实验前后分别从耳缘静脉抽取静脉血检测生化指标。结果:西药和中西药联合均有明显的胆囊结石溶解作用,但西药组对肝肾功能的损害较大,肝胆肾组织炎症反应明显,而中西药联合对肝肾功能的损害较西药组小,肝胆肾组织炎症反应较轻;中药对肝肾功能的损害和肝胆肾组织炎症反应等不良反应最轻,但胆囊结石溶解作用也最小。结论:中西药联合应用既保持了西药的溶石效果,又减轻了单纯西药溶石的不良反应。

**[关键词]** 胆囊结石;溶石;疗效;不良反应

**[中图分类号]** R657.4

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2016)10-1188-04

**doi:** 10.7655/NYDXBNS20161008

## Experimental study on the dissolution of gallstone by integrated traditional Chinese and Western medicine

Chen Yue<sup>1,2</sup>, Feng Lianji<sup>3</sup>, Li Quanpeng<sup>1</sup>, Shi Yongqiang<sup>2</sup>, Miao Lin<sup>1\*</sup>

(<sup>1</sup>Institute of Digestive Endoscopy and Medical Center for Diseases, Second Affiliated Hospital of NJMU, Nanjing 210011; <sup>2</sup>Department of Gastroenterology, <sup>3</sup>Department of General Surgery, LiShui District People's Hospital, Nanjing 211200, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the clinical efficacy of litholysis by integrated traditional Chinese and Western medicine on rabbits with gallstone. **Methods:** A total of 40 New Zealand white rabbits were randomly divided into A, B, C and D group, with 10 in each group. They were given gallbladder fistula, placement of calculi, and indwelling fistula. Then they were respectively treated with Western medicine, Traditional Chinese, the combination of Traditional Chinese and Western Medicine, normal saline. The drug was injected by fistula, once every hour, 72 hours continuously. After the end of the experiment, the residual stones were collected, cleaned and dried and weighed. The gallbladder, liver, kidney were taken pathological examination. Blood biochemical indexes of venous blood were examined. **Results:** Western medicine and the combination of traditional Chinese and Western medicine all have the obvious function of dissolving gallbladder stones. However, function damage of the liver and kidney and inflammatory response of the liver, gallbladder, kidney tissues of Western medicine group was larger, and that of combination of Western and traditional Chinese medicine was smaller, and that of traditional Chinese medicine was the smallest, but the function of dissolving gallbladder stones it was the weakest. **Conclusion:** The combination of traditional Chinese and Western medicine can not only keep the dissolution of gallbladder stones, but also reduce the adverse reactions.

**[Key words]** gallstone; litholysis; efficacy; adverse reactions

[Acta Univ Med Nanjing, 2016, 36(10): 1188-1191, 1197]

**[基金项目]** 南京医科大学第二附属医院创新团队基金(2012001)

\*通信作者(Corresponding author), E-mail: miaofrest@163.com

胆结石是临床的常见病、多发病,其人群发病率约 16.9%,且随着人们饮食构成的改变和人口老龄化,其发病率逐年上升<sup>[1]</sup>。胆囊结石可导致慢性胆囊炎<sup>[2]</sup>,是急性胰腺炎的重要诱因<sup>[3]</sup>,还是胆囊癌发病的危险因素<sup>[4]</sup>。胆囊结石已成为严重影响人们健康的疾病。胆囊切除术是临床上常用的治疗胆囊结石的方法,但是胆囊切除术后有腹胀、腹痛、腹泻等不良反应<sup>[5]</sup>,还可能增加结肠癌的发病几率<sup>[6]</sup>。溶石排石无疑是一个很好的治疗方法。本研究以中药汤剂与西药序贯使用治疗兔胆囊结石,探讨中西医结合治疗胆囊结石的有效性及安全性,为溶石治疗提供实验和理论依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

10 份胆囊结石全部为临床外科手术时从胆囊中取出的标本。为了尽量不受胆汁成分、结石表面积和重量的影响,从每位患者胆囊中取出 4 枚大小、形状相似的完整结石(80~120 mg,不足 4 枚的不做研究,超过 4 枚的将多余部分弃之),进行清洗、高温消毒、干燥、称重,置于无菌试管中备用。西药溶石剂:30%的柠檬烯、二甲基亚砷的混合液;中药溶石剂:由金钱草、海金沙、鸡内金、醋柴胡、郁金、生山楂煎成的汤剂,均红外线消毒后备用。健康新西兰家兔 40 只,雌雄不限,体重 2.0~2.5 kg,随机分成 4 组,每组 10 只。

### 1.2 方法

取前述胆囊结石标本,每份随机分成 4 组,每组 1 枚结石。用 10%水合氯醛 5 mL/kg 腹腔麻醉家兔,开腹暴露游离胆囊底,切开一小口,置入结石,留置造瘘管,荷包缝合切口。往造瘘管注入生理盐水确认缝合处无渗漏。逐层缝合腹腔。术后往造瘘管中分别注入西药混合液 2 mL(西药组)、中药汤剂 2 mL(中药组)、西药混合液和中药汤剂各 2 mL(中西药组)或生理盐水 2 mL(生理盐水组)。每隔 1 h 注入 1 次,注入后保留 1 h,抽出冲洗后注入另一剂,如此反复,持续 72 h。在往上述家兔胆囊注入药物或生理盐水后用夹子夹紧造瘘管管口,使胆囊保持充盈状态。实验结束后,处死家兔剪开胆囊,收集残余结石,清洗烘干称重。上述动物在实验前后分别从耳缘静脉抽取静脉血行总胆红素(TB)、直接胆红素(DB)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、碱性磷酸酶(ALP)、 $\gamma$ -谷氨酰转肽酶( $\gamma$ -GT)、尿素氮(BUN)、肌酐(CRE)等肝肾功能

的检查并进行对比。留取胆囊、肝脏、肾脏组织,用 10%福尔马林溶液保存行病理检查。

### 1.3 统计学方法

应用 SPSS11.0 软件行数据分析,计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,多组间比较采用单因素方差分析,治疗前后比较采用配对 *t* 检验, $P \leq 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 各组用药前后结石质量的比较

4 组用药前结石质量无统计学差异。用药后,西药组、中药组、中西药组的结石质量均较治疗前明显减少,差异有统计学意义( $P$  均 $<0.05$ ),说明治疗有效;生理盐水组较治疗前无明显减少,治疗无明显疗效。中药组减少幅度最小,而中西药组减少较显著,中西药组与西药组减少的量无统计学差异,中西药组与中药组减少的量有统计学差异( $P < 0.05$ ,表 1)。

表 1 各组用药后的溶石效果比较

Table 1 Effects of dissolution of gallstones in each group after dealing with drugs ( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

组别	结石质量(mg)		
	治疗前	治疗后	减少量
西药组	102.5 $\pm$ 10.4	79.8 $\pm$ 9.6*	22.7 $\pm$ 2.9
中药组	98.6 $\pm$ 10.5	83.7 $\pm$ 9.8*	14.9 $\pm$ 2.0
中西药组	105.1 $\pm$ 10.3	74.3 $\pm$ 9.2*	30.8 $\pm$ 4.7#
生理盐水组	99.4 $\pm$ 10.2	94.8 $\pm$ 9.5	4.6 $\pm$ 0.2

与本组治疗前比较\* $P < 0.05$ ;与中药组比较,# $P < 0.05$ 。

### 2.2 各组用药前后肝肾功能的比较

4 组用药前肝肾功能各数值无统计学差异。用药后,西药组、中药组、中西药组的肝肾功能数值均较治疗前明显升高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),说明三组用药均对肝肾功能有损害;生理盐水组治疗前后无统计学差异。治疗后中西药组的肝肾功能数值较西药组低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),说明中西药组对肝肾功能的损害较西药组小;中西药组治疗后肝肾功能数值与中药组差异无统计学意义。

### 2.3 各组用药后病理结果

治疗后西药组见家兔胆囊组织黏膜上皮破坏,大量急慢性炎性细胞浸润,黏膜下间质水肿,灶区可见坏死(图 1),肝组织大量炎细胞浸润,伴肝细胞水肿,灶区溶解、消失,伴点状坏死(图 2),肾小管管腔内见红细胞、红细胞管型,中性粒细胞浸润(图 3)。中药组家兔胆囊组织黏膜层及黏膜下层少许急慢性炎细胞浸润,无上皮破坏,肝门管区可见胆管

表 2 各组用药前后肝功能的比较

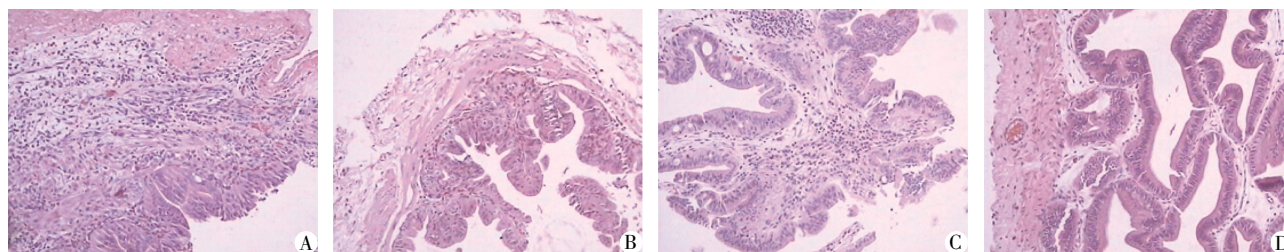
Table 2 Comparison of liver and renal functions before and after treatment in each group (n=10,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	TB( $\mu\text{mol/L}$ )		DB( $\mu\text{mol/L}$ )		ALT(U/L)		AST(U/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
西药组	3.8 $\pm$ 1.4	10.4 $\pm$ 2.6*	1.8 $\pm$ 0.9	4.6 $\pm$ 1.5*	63.4 $\pm$ 12.3	190.2 $\pm$ 31.7*	98.5 $\pm$ 15.6	246.1 $\pm$ 21.3*
中药组	3.9 $\pm$ 1.6	6.8 $\pm$ 2.1*	1.9 $\pm$ 1.2	3.1 $\pm$ 1.2*	64.7 $\pm$ 11.5	105.6 $\pm$ 23.8*	99.4 $\pm$ 15.8	155.3 $\pm$ 17.2*
中西药组	3.7 $\pm$ 1.5	7.0 $\pm$ 2.2**	1.7 $\pm$ 1.0	3.3 $\pm$ 1.3**	64.2 $\pm$ 12.1	113.5 $\pm$ 24.8**	97.8 $\pm$ 15.7	164.5 $\pm$ 17.4**
生理盐水组	3.7 $\pm$ 1.8	4.3 $\pm$ 1.9	1.8 $\pm$ 1.1	2.5 $\pm$ 1.1	63.7 $\pm$ 12.6	81.9 $\pm$ 15.7	98.4 $\pm$ 14.9	114.2 $\pm$ 13.6

组别	ALP(U/L)		$\gamma$ -GT(U/L)		BUN(mmol/L)		CRE( $\mu\text{mol/L}$ )	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
西药组	102.7 $\pm$ 20.5	253.1 $\pm$ 27.4*	65.4 $\pm$ 13.6	193.2 $\pm$ 22.7*	6.1 $\pm$ 1.2	15.6 $\pm$ 3.1*	92.1 $\pm$ 16.4	235.2 $\pm$ 25.6*
中药组	99.6 $\pm$ 18.6	219.6 $\pm$ 25.4*	64.8 $\pm$ 12.9	135.3 $\pm$ 19.5*	6.2 $\pm$ 1.3	11.8 $\pm$ 2.7*	93.4 $\pm$ 16.7	157.6 $\pm$ 21.4*
中西药组	101.5 $\pm$ 19.7	206.8 $\pm$ 21.5**	65.3 $\pm$ 13.4	142.6 $\pm$ 20.3**	6.0 $\pm$ 1.1	12.5 $\pm$ 2.9**	92.5 $\pm$ 15.9	179.6 $\pm$ 22.5**
生理盐水组	100.8 $\pm$ 20.3	198.7 $\pm$ 21.3	64.7 $\pm$ 13.2	129.5 $\pm$ 18.7	6.2 $\pm$ 1.4	9.4 $\pm$ 2.1	94.2 $\pm$ 16.8	131.4 $\pm$ 18.5

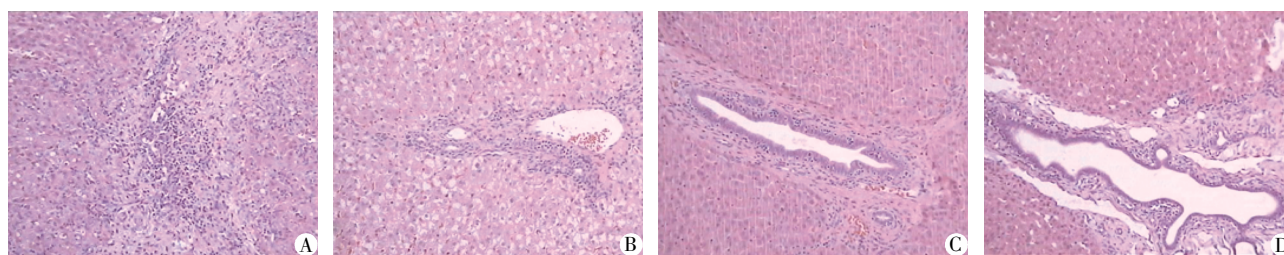
与本组治疗前比较, \*P < 0.05; 与西药组治疗后比较, \*\*P < 0.05。



A: 西药组, 黏膜上皮破坏, 大量急慢性炎性细胞浸润, 黏膜下间质水肿, 灶区可见坏死; B: 中药组, 黏膜层及黏膜下层少许急慢性炎细胞浸润, 无上皮破坏; C: 中西药组, 黏膜下间质疏松水肿, 伴急慢性炎细胞浸润; D: 生理盐水组正常。

图 1 治疗后各组新西兰家兔胆囊组织病理情况 (HE 染色,  $\times 400$ )

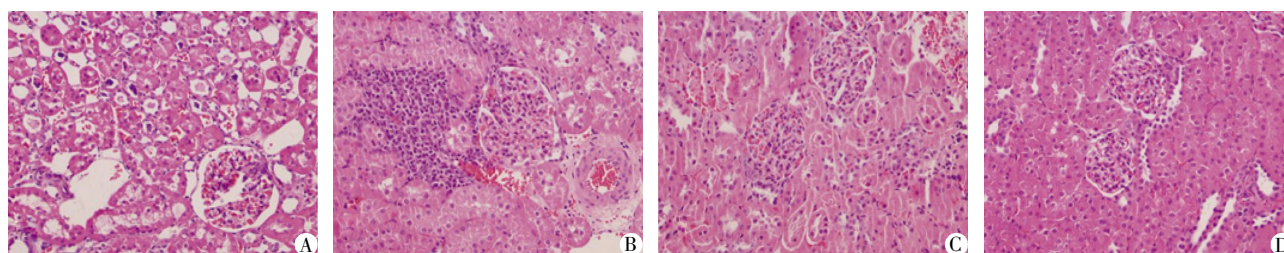
Figure 1 Pathological changes of gallbladder tissues in New Zealand rabbits after treatment(HE,  $\times 400$ )



A: 西药组, 大量炎细胞浸润, 伴肝细胞水肿, 灶区溶解、消失, 伴灶状坏死; B: 中药组, 门管区可见胆管炎症细胞浸润; C: 中西药组, 胆管区炎症细胞浸润, 肝细胞水肿; D: 生理盐水组正常。

图 2 治疗后各组新西兰家兔肝组织病理情况 (HE 染色,  $\times 400$ )

Figure 2 Pathological changes of liver tissues in New Zealand rabbits after treatment(HE,  $\times 400$ )



A: 西药组, 肾小管管腔内见红细胞、红细胞管型, 中性粒细胞浸润; B: 中药组, 肾小管内有红细胞, 间质中少量炎症细胞浸润; C: 中西药组, 肾小球毛细血管内皮增生, 伴间质中少量炎症细胞浸润; D: 生理盐水组正常。

图 3 治疗后各组新西兰家兔肾脏组织病理情况 (HE 染色,  $\times 400$ )

Figure 3 Pathological changes of renal tissues in New Zealand rabbits after treatment(HE,  $\times 400$ )

炎症细胞浸润,肾小管内有红细胞,间质中少量炎症细胞浸润。中西药组家兔胆囊组织黏膜下间质疏松水肿,伴急慢性炎细胞浸润,胆管区炎症细胞浸润,肝细胞水肿,肾小球毛细血管内皮增生,伴间质中少量炎症细胞浸润。生理盐水组正常。

### 3 讨 论

胆囊结石可分为胆固醇结石、胆色素结石及混合性结石,其形成与环境、遗传、年龄、性别、新陈代谢等多方面因素有关,但其发病机制至今未完全阐明<sup>[7]</sup>。研究发现,不同类型的结石发病机制各有不同。胆固醇结石主要与胆固醇过饱和、成核及胆囊动力紊乱相关<sup>[8]</sup>。而胆色素结石主要与细菌、寄生虫感染相关<sup>[9]</sup>。

目前治疗方法有外科手术、口服溶石药物、中医药治疗、体外冲击碎石疗法、灌注溶石疗法。外科手术分为开腹和腹腔镜,主要缺点为有创伤,术后易发生并发症。腹腔镜胆囊切除术为目前治疗有症状胆囊结石的金标准<sup>[10]</sup>。口服溶石疗法中西药主要有鹅去氧胆酸、熊去氧胆酸等胆酸制剂,但胆酸类药物对非胆固醇结石无效,且对于结石大于 15 mm、钙化、不浮动结石、病史较长者效果不佳;这类方法应用疗程较长、价格昂贵、停药后易复发;长期服用易导致肝功能损害、动脉硬化等不良反应<sup>[11]</sup>。鉴于胆固醇的吸收与胆固醇结石形成有密切联系,目前降低胆固醇类药物如他汀类和减少胆固醇吸收的药物如依泽替米贝,对胆囊结石的溶石作用尚在研究中<sup>[12]</sup>。中医药治疗大体包括中药内服方法、中成药内服方法、针灸疗法、耳穴贴压法等,单独使用效果欠佳<sup>[13-14]</sup>。体外冲击碎石疗法只适用于 X 线能透过的阴性结石,且结石少于 3 颗,直径在 15~25 mm、无胆道阻塞、一级胆囊收缩功能正常者;且多数情况下碎石不彻底,往往需要反复碎石<sup>[15]</sup>。直接灌注溶石疗法是目前治疗胆囊结石的非手术方法之一。方法为行经内镜逆行胰胆管造影术(ERCP)后,选择性将鼻胆管置入胆囊中,将有效的溶石药液注入胆囊中,直接接触胆囊结石以达到溶石的目的。已溶解的结石可从鼻胆管中排出,已变小的结石可通过取石网篮取出<sup>[16]</sup>。溶石剂有西药、中药,种类较多,此法的优点是创伤小、复发率低,缺点是技术难度高。西药溶石剂有胆固醇溶石剂(柠檬烯)和胆色素溶石剂(二甲基亚砷),均为美国联邦药品总署推荐和美国食品药品监督管理局批准的可以应用于临床研究的药物。很多研究表明柠檬烯对胆固醇结

石、二甲基亚砷对胆色素结石有较好的溶石作用,但这两种药物对于胆囊黏膜有直接接触性损伤,且可能对于肝肾有间接性损害,限制了其在临床上的应用<sup>[17]</sup>。单纯西药溶石灌注药物易使胆囊黏膜受损,导致胆管炎、胰腺炎,甚至出现溶血等严重的不良反应及并发症;单纯中药溶石效果欠佳。中西医结合是增强疗效,降低不良反应的策略<sup>[18]</sup>。

此次实验表明柠檬烯、二甲基亚砷对胆囊结石有显著溶石作用,而中药溶石剂对胆囊结石也有一定的溶石作用。中西药序贯灌注溶石与单纯使用西药溶石效果有所提高,但无明显差异。生化结果显示柠檬烯、二甲基亚砷对肝肾功能有明显损害,病理结果支持生化值变化。而西药与中药序贯使用,既保持了西药的溶石效果,又减轻了单纯西药溶石的不良反应。由于此实验所用结石为随机选取,未测定所含成分,因此可以认为西药溶石剂对各种类型胆囊结石均有效。在此基础上,将进一步研究如何调整中药配伍以减轻西药不良反应同时提高溶石效果。

#### [参考文献]

- [1] 中华消化杂志编辑委员会. 中国慢性胆囊炎、胆囊结石内科诊疗共识意见(2014 年,上海)[J]. 中华消化杂志, 2014, 34(12): 795-799
- [2] Rakesh BH, Rajendra GC. A prospective clinicopathological study of 50 cases of chronic calculous cholecystitis in the local population [J]. J Evolution Med Dent Sci, 2013, 2(35): 6706-6716
- [3] 陆 斌, 罗和生. 胆囊结石与急性胰腺炎的关系[J]. 中华胰腺病杂志, 2014, 14(4): 252-254
- [4] Seretis C, Lagoudianakis E, Gemenetzi G, et al. Metaplastic changes in chronic cholecystitis: implications for early diagnosis and surgical intervention to prevent the gallbladder metaplasia-dysplasia-carcinoma sequence [J]. J Clin Med Res, 2014, 6(1): 26-29
- [5] Iakimova LV. Paostcholecystectomy syndrome in children (case report) [J]. Eksp Klin Gastroenterol, 2013 (1): 64-67
- [6] 丁 慧, 房静远. 胆囊切除术增加大肠癌风险及其机制的研究进展 [J]. 中华消化内镜杂志, 2012, 29(12): 716-718
- [7] 于 岚, 何小东, 武 峤, 等. 胆囊结石相关危险因素的探讨[J]. 中华肝胆外科杂志, 2011, 17(9): 711-713
- [8] 蔡 强, 韩天权, 蒋兆彦. 胆汁酸代谢与胆固醇结石病 [J]. 上海医药, 2015, 36(18): 3-6
- [9] Qiao T, Ma RH, Luo XB, et al. Cholelithiasis is asso-

(下转第 1197 页)