

# 硫普罗宁体外对人胆石的直接溶解作用

郭玉宁, 杨昭徐, 孙会敏, 岳志华, 杨 华, 易 红

郭玉宁, 杨昭徐, 中国医学科学院北京天坛医院消化内科 北京市 100050  
孙会敏, 岳志华, 中国药品生物制品检定所仪器分析室 北京市 100050  
杨华, 易红, 中国中医研究院中药研究所 北京市 100700  
北京市自然科学基金资助项目, No.7022033  
项目负责人: 杨华, 100700, 北京市, 中国中医研究院中药研究所.  
电话: 010-67050530  
收稿日期: 2004-08-16 接受日期: 2004-08-30

## 摘要

**目的:** 探讨巯基药物-硫普罗宁(Tiopronin)在直接接触溶石过程中所起的作用.

**方法:** 将形状、重量相似经手术获取的胆囊胆石随机分4组置入试管中, 分别加入不同溶石剂浸泡, 加盖后置于37℃恒温箱中. A组: 溶石I号(主要成分为甜橙油)组; B组: 硫普罗宁组; C组: 硫普罗宁与溶石I号混合液组; D组: 生理盐水对照组. 各组试管每日振摇2次, 每24h更换溶剂1次. 于24, 48, 72h取出残石, 干燥、称质量作比较, 计算胆石相对减质量率. 急性毒性试验: 60只小鼠分别以不同剂量硫普罗宁与溶石I号(1:3)混合液灌胃, 计算LD<sub>50</sub>及95%可信限.

**结果:** 生理盐水对照组胆石无溶解. 24, 48及72h胆石减质量率A组均大于B组( $P<0.01$ ); A组大于C组( $P<0.01$ ). 硫普罗宁与溶石I号(1:3)混合液为48.57 ml/kg, 其95%可信限为44.91-55.91 ml/kg.

**结论:** 本硫普罗宁对胆石有直接溶解作用. 硫普罗宁与溶石I号(1:3)混合乳剂对胆石溶解效果显著. 硫普罗宁与溶石I号(1:3)混合剂较安全.

郭玉宁, 杨昭徐, 孙会敏, 岳志华, 杨华, 易红. 硫普罗宁体外对人胆石的直接溶解作用. 世界华人消化杂志 2004;12(10):2496-2497  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/12/2496.asp>

## 0 引言

胆石病是消化系统常见病. 胆石的主要成分为胆固醇和胆色素<sup>[1]</sup>, 其次为多种金属元素及磷脂、蛋白质、粘蛋白等, 近年的研究表明, 胆色素结石的形成还与自由基有关<sup>[2]</sup>. 我们曾以甜橙油为主要成分研制出针对胆固醇结石的直接溶石剂-溶石I号, 在体外实验及临床应用中取得较好的溶石效果. 现应用巯基药物-硫普罗宁(Tiopronin)进行体外溶石试验. 探讨巯基药物对胆石的直接溶解作用及其在接触溶石过程中作为自由基清除剂对胆道局部黏膜的保护作用.

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 胆石病患者20例手术取出胆囊胆石. 予以清洗、干燥后称质量, 选择直径5 mm 4枚, 编号后随

机分为4组. 从另随机选择1枚, 采用红外光谱法(溴化钾压片法)及HPLC-ELSD-UV法<sup>[3]</sup>测定结石中胆固醇、胆红素含量, 结果胆固醇含量为77-98%. 注射用硫普罗宁(Tiopronin, 商品名为凯西莱)每瓶100 mg, 包括1瓶干粉和1瓶溶媒(2 ml), 由新谊药业股份有限公司提供; 溶石I号由本院配制. 昆明小鼠60只, 雌雄各半, 体质量18-22 g. 恒温箱、电子天平、日立270-30型红外分光光度计等.

**1.2 方法** 将来自同一患者形状、质量相似的结石随机分4组置入试管中, 分别为A组(硫普罗宁组): 加入硫普罗宁4 mL(200 mg); B组(溶石I号组): 加入溶石I号4 mL; C组(混合液组): 加入硫普罗宁1 mL(50 mg)和溶石I号3 mL混合液; D组(空白对照组): 加入生理盐水4 mL. 各组试管每日振摇2次, 每次30 min, 每24h更换溶剂1次. 24, 48, 72h, 取出残石, 清洗、干燥、称质量. 比较胆石的原始质量和残石质量, 计算胆石相对减质量率 = (结石原质量 - 结石残质量) / 结石原质量 × 100%

昆明小鼠60只, 随机分为6组, 每组10只. 空腹4h后, 分别给予混合液灌胃, 剂量为每10 g体质量0.32, 0.36, 0.40, 0.44, 0.49, 0.54 mL. 统计小鼠48h内死亡数, 计算LD<sub>50</sub>.

**统计学处理** 应用SPSS软件包, 采用 $t$ 检验对资料进行统计学分析.

## 2 结果

D组未加溶石剂, 仅加生理盐水作对照, 结石无溶解, 排除结石在生理盐水中自溶的可能. C组(混合液组)与A组(硫普罗宁组)比较, 24h结石减质量率( $P<0.01$ )、48h结石减质量率( $P<0.01$ )、72h结石减质量率( $P<0.01$ )均有非常显著差异. C组与B组(溶石I号组)比较, 24h结石减质量率( $P<0.01$ )、48h结石减质量率( $P<0.01$ ), 有非常显著差异; 72h结石减质量率( $P>0.05$ )无显著差异. (表1)各组小鼠死亡数分别为0, 1, 2, 3, 5和7只. 混合液LD<sub>50</sub>为48.57 mL/kg, 其95%的可信限为44.91-55.91 mL/kg.

表1 各组结石平均减质量率比较 ( $n=20$ , %, mean ± SD)

	24 h	48 h	72 h
A组	1.11 ± 0.70	2.18 ± 0.79	3.31 ± 1.08
B组	8.07 ± 1.72	32.81 ± 3.11	86.54 ± 18.04
C组	45.02 ± 6.27 <sup>b</sup>	74.19 ± 9.26 <sup>b</sup>	95.41 ± 8.24 <sup>b</sup>
D组	0	0	0

<sup>b</sup> $P<0.01$  vs A, B组.

### 3 讨论

硫普罗宁(Tiopronin, 商品名: 凯西莱)的化学结构是 N-(2-巯基丙酰基)-甘氨酸, 为一种含游离巯基的甘氨酸衍生物, 具有巯基化合物的药理作用, 能够清除有害自由基, 络合金属离子, 是一个很好的抗氧化剂. 本研究显示, 硫普罗宁对胆石有一定的溶解作用. 主要依据以下几方面: (1) 硫普罗宁具有络合金属离子的作用. (2) 硫普罗宁具有清除自由基的作用. 大多数胆石均混合含有胆固醇及胆色素成分, 本试验所用胆囊结石经测定胆固醇含量为 77-98%. 对胆石结构的研究表明, 胆石表面比较坚硬和致密, 而内部则较为松散, 胆固醇结石和胆色素结石的外壳部分均表现为胆固醇结晶与胆色素钙颗粒同时存在, 构成片状结构. 由于硫普罗宁可溶解结石胆色素部分尤其是金属成分, 溶石 I 号可溶解结石胆固醇部分, 二者混合使用似更有利于结石的溶解. 在本研究中也证实了这一观点.

硫普罗宁作为直接溶石剂单独使用时, 结石减重率较低. 对胆石在不同溶石剂中减重率的比较显示, 硫普罗宁与溶石 I 号混合液(1:3)对胆石的减重效果显著. 在溶石初始 48 h, 混合液组结石减重率显著大于其他组, 而 72 h 结石减重率比较显示, 混合液组与溶石 I 号组无显著差异. 提示硫普罗宁的加入使溶液穿透结石表层的能力有所增强, 进而促进了结石的溶解.

硫普罗宁在直接溶石治疗中, 可能起到黏膜保护作用. 大量基础和临床研究表明, 黏膜损伤在细胞和分子水平上与自由基有很密切的关系<sup>[4-5]</sup>. 巯基物质可以直

接或间接与氧自由基和活性亲电子物质反应, 具有清除自由基<sup>[6-7]</sup>、稳定细胞膜、保护线粒体结构等细胞保护作用<sup>[8]</sup>. 同时, 硫普罗宁在目前临床使用中安全性好, 无刺激性. 提示硫普罗宁有可能作为氧自由基清除剂, 在直接溶石治疗中, 可能起到黏膜保护作用. 目前对直接溶石药物的研究较多, 但多局限于体外或动物实验阶段, 主要是由于对局部黏膜的损伤较大, 难以用于临床, 如胆固醇结石溶解剂甲基叔丁基醚等. 硫普罗宁有望在溶石过程中起到黏膜保护作用, 从而减少溶石药物对局部黏膜的损伤. 但该药在临床应用时, 其使用方法, 用药剂量仍需进一步探讨.

### 4 参考文献

- 1 吴杰, 杨海珉, 李静仪, 宋一德, 刘刚. 国人胆囊结石的形态结构特征. 世界华人消化杂志 2003;11:1558-1562
- 2 朱友根, 周君富, 杨金禄, 彭芬英, 丁德云, 宋兆华, 蒋国祯. 一氧化氮等自由基与慢性胆囊炎伴结石的关系. 中华肝胆外科杂志 2001;7:164
- 3 岳志华, 孙会敏, 田颂九, 郭玉宁. HPLC-ELSD-UV 法同时测定人体胆结石中胆固醇、胆红素及各种胆酸的含量. 药物分析杂志 2004;24:310-331
- 4 张爱凤, 陈平圣, 李晓冰, 张丽达, 刘东风. 高压氧加自由基拮抗剂对大鼠肝脏基质金属蛋白酶-2 表达的影响. 世界华人消化杂志 2003;11:1909-1914
- 5 董满库, 崔彦, 周立艳, 施靖华, 王强, 王平, 吉敏, 李晓鸥. 山莨菪碱对肝脏缺血再灌注后氧自由基的影响. 世界华人消化杂志 2003;11:82-84
- 6 Cui PL, Yang ZX, Zhang L, Sun YL. Effects of sulfhydryl compounds on pancreatic cytoprotection in acute necrotic pancreatitis. Chin Med J 2003;116:57-61
- 7 崔培林, 杨昭徐, 张磊, 孙异临. 巯基物质对大鼠急性坏死性胰腺炎胰腺细胞保护作用. 中华急诊医学杂志 2003;12:170-172
- 8 梁丕霞, 吕栋, 李瑞军. 大鼠急性坏死性胰腺炎心肌组织中巯基物质的抗氧化作用. 世界华人消化杂志 2004;12:1724-1725

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2004 年版权归世界胃肠病学杂志社

• 研究快报 •

## 创伤应激对兔胆汁流量及血浆胃泌素、胰高血糖素含量的影响

李贤珍, 罗和生, 胡利明, 陈敏, 于皆平

李贤珍, 罗和生, 陈敏, 于皆平, 武汉大学人民医院消化内科 湖北省武汉市 430060  
胡利明, 武汉大学人民医院肝胆外科 湖北省武汉市 430060  
项目负责人: 罗和生, 430060, 湖北省武汉市武昌解放路 238 号, 武汉大学人民医院消化内科. loutang@public.wh.hb.cn  
电话: 027-88041919-2134  
收稿日期: 2004-08-25 接受日期: 2004-09-19

### 摘要

目的: 研究创伤应激兔胆汁流量、血浆胃泌素和胰高血糖素含量的变化及其关系.

方法: 行胆总管插管引流胆汁计量胆汁流量, 将兔双下肢钳断制备应激模型, 记录创伤应激前后胆汁流量的变化, 同时检测血浆胃泌素、胰高血糖素含量的改变.

结果: 创伤应激后兔胆汁流量较应激前明显增多(应激前后分别为  $2.12 \pm 0.24$  mL/20 min,  $3.01 \pm 0.36$  mL/20 min,  $P < 0.01$ ), 血浆胃泌素(GAS)、胰高血糖素(GL)含量升高(应激前后 GAS 分别为  $823.6 \pm 58.1$  ng/L,  $938.8 \pm 50.6$  ng/L,  $P < 0.01$ ; 应激前后 GL 分别  $106.3 \pm 5.4$  ng/L,  $202.0 \pm 6.7$  ng/L,  $P < 0.01$ ), 胆汁流量的变化与激素的改变一致.

结论: 创伤应激可使兔胆汁流量明显增多, 胃肠激素的变化可能是影响胆汁分泌和排出的重要因素.

李贤珍, 罗和生, 胡利明, 陈敏, 于皆平. 创伤应激对兔胆汁流量及血浆胃泌素、胰高血糖素含量的影响. 世界华人消化杂志 2004;12(10):2497-2498  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/12/2497.asp>