

利胆化瘀片的利胆消炎作用

杨琼, 陆付耳, 徐丽君, 高志强, 王开富

杨琼, 陆付耳, 徐丽君, 高志强, 王开富, 华中科技大学同济医学院附属同济医院中西医结合研究所 湖北省武汉市 430030
武汉市技术创新与产业化重大专项攻关课题资助项目, No. 2002600513415

通讯作者: 陆付耳, 430030, 湖北省武汉市解放大道1095号, 华中科技大学同济医学院附属同济医院中西医结合研究所.

felu@tjh.tjmu.edu.cn

电话: 027-83663237

收稿日期: 2007-05-11 修回日期: 2007-10-08

Cholagogic and anti-inflammatory effects of Lidan Huayu tablets

Qiong Yang, Fu-Er Lu, Li-Jun Xu, Zhi-Qiang Gao, Kai-Fu Wang

Qiong Yang, Fu-Er Lu, Li-Jun Xu, Zhi-Qiang Gao, Kai-Fu Wang, Institute of Integrative Traditional Chinese and Western Medicine, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science & Technology, Wuhan 430030, Hubei Province, China

Supported by: the Key Research Projects of Wuhan Municipal Technical Innovation and Industrialization, No. 2002600513415

Correspondence to: Dr. Fu-Er Lu, Institute of Integrative Traditional Chinese and Western Medicine, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science & Technology, 1095 Jiefang Avenue, Wuhan 430030, Hubei Province, China. felu@tjh.tjmu.edu.cn

Received: 2007-05-11 Revised: 2007-10-08

Abstract

AIM: To observe the cholagogic and anti-inflammatory effects of Lidan Huayu tablets in experimental animals.

METHODS: Murine bile output was measured to observe the effects of Lidan Huayu tablets on bile secretion and the composition or ratio of bilirubin and bile acids. Ursodeoxycholic acid was used as a positive control. The anti-inflammatory action of Lidan Huayu tablets was observed in a model of xylene-induced auricular swelling and acetic-acid-induced celiac microcapillary permeability in mice. Aspirin was used as a positive control.

RESULTS: Compared with the normal saline group, the bile secretory volume in the Lidan Huayu tablet treatment group increased signifi-

cantly in healthy rats in a dose-dependent manner, and this facilitating effect on bile excretion remained for > 3 h. The output of total bilirubin and bile acids was elevated. Xylene-induced auricular swelling and body twisting response to acetic acid were significantly reduced in mice treated with Lidan Huayu tablets.

CONCLUSION: Lidan Huayu tablets possess strong cholagogic and anti-inflammatory effects and may promote the excretion of bilirubin and bile acids.

Key Words: Lidan Huayu tablets; Cholagogic agent; Anti-inflammatory activity

Yang Q, Lu FE, Xu LJ, Gao ZQ, Wang KF. Cholagogic and anti-inflammatory effects of Lidan Huayu tablets. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2007; 15(33): 3531-3534

摘要

目的: 通过动物实验观察利胆化瘀片的利胆消炎作用。

方法: 以熊去氧胆酸为对照药物, 测定健康大鼠单位时间内胆汁流量, 观察利胆化瘀片对胆汁分泌及胆汁总胆红素及胆汁酸含量的影响。以阿司匹林为对照药物, 采用二甲苯及冰醋酸建立炎症模型, 观察利胆化瘀片对小鼠耳廓肿胀及血管通透性的影响。

结果: 利胆化瘀片明显增加胆汁分泌量, 且随剂量增加而利胆效应增强, 可持续3 h以上, 提高泌出胆汁、胆汁酸及总胆红素含量。低、中和高剂量组抑制小鼠因二甲苯所致的耳廓肿胀和对抗小鼠因冰醋酸所致的腹腔毛细血管通透性增加, 与模型组比较差异有显著性(34.9%, 39.5%, 52.3% vs 0; 38.6%, 52.6%, 55.5% vs 0, $P < 0.01$)。高剂量利胆化瘀片组利胆, 促总胆红素和胆汁酸排出作用, 与熊去氧胆酸组比较差异有显著性, 抗炎作用与ASP相似。中剂量利胆化瘀片组促总胆汁酸排出与熊去氧胆酸组比较差异有显著性, 对抗小鼠因冰醋酸所致的腹腔毛细血管通透性增加的作用与ASP相似。

背景资料

胆囊炎及胆石症是一种世界性常见古老的疾病, 并多同时发生, 发病年龄有年轻化趋势, 并随着年龄增长, 癌变发病率升高。利胆化瘀片是同济医院自行研制并在院内长期应用30余年。

应用要点
本文通过治疗机制的研究为利胆化瘀片的改进提供思路,为临床应用提供理论依据。

结论: 利胆化瘀片具有明显的利胆消炎及促总胆红素及胆汁酸排泄的作用。

关键词: 利胆化瘀片; 利胆; 抗炎

杨琼, 陆付耳, 徐丽君, 高志强, 王开富. 利胆化瘀片的利胆消炎作用. 世界华人消化杂志 2007;15(33): 3531-3534

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/15/3531.asp>

0 引言

利胆化瘀片由大黄、茵陈、金钱草等中药组成,是我院自行研制并在院内长期应用达30余年之久的有效验方制剂,具有清热解毒、疏肝利胆、祛瘀消炎之功效.临床主要用于治疗胆石症及胆囊炎,取得良好疗效.胆石症与胆囊炎关系密切,炎症可以促进结石形成,而结石梗阻又可发生炎症,常合并存在^[1].为了探讨该制剂利胆消炎的药理作用,为临床应用提供理论依据,本文对其拮抗小鼠急慢性炎症和对正常大鼠胆汁分泌及生化指标的影响进行了实验研究.

1 材料和方法

1.1 材料 利胆化瘀片由华中科技大学同济医学院中西医结合研究所提供. 1 g浸膏相当于2.54 g原生药,4℃冰箱保存,临床应用时用0.85%氯化钠溶液稀释至所需浓度.阿司匹林肠溶片,由石家庄神威药业股份有限公司生产,规格为25 mg/片,批号03042674.熊去氧胆酸片,由盘锦恒昌隆药业有限公司生产,规格为50 mg/片,批号040621.冰醋酸由北京北化精细化工厂生产,二甲苯由武汉有机合成化工厂生产,伊文思兰由上海化学试剂采购供应站生产,总胆红素试剂盒(批号20040922)由北京柏定生物工程有限公司提供,胆汁酸试剂盒(批号20041208)为英国原装朗道RANDOX试剂,由广州康达科学仪器有限公司提供.

1.2 方法

1.2.1 剂量设置: 利胆化瘀片临床成人日服生药用量为2 g/kg,按实验动物给药剂量公式计算后,折合成浸膏.大鼠低、中、高剂量分别为3.15、6.30、12.60 g/kg,分别相当于成人日服用量的4、8、16倍.小鼠低、中、高剂量分别为3.94、7.87、15.75 g/kg,分别相当于成人日服用量的5、10、20倍.熊去氧胆酸片根据利胆实验选用剂量为0.1 g/kg,阿司匹林片根据抗炎实验选用合适剂量为0.2 g/kg,相当于人日服用量的10倍.

1.2.2 对大鼠胆汁流量的影响^[2]: 取健康Wistar ♂

大鼠50只,体质量250-300 g,由华中科技大学同济医学院实验动物中心提供.称质量标记后随机分为5组,每组10只,每只灌胃容积以20 mL/kg来计算.以等量0.85%氯化钠液(NS)灌胃作为空白对照.熊去氧胆酸(UDCA)组及利胆化瘀片低(LHT I)、中(LHT II)、高剂量(LHT III)组见剂量设置1.2.1.连续用药2 d后,禁食不禁水12 h.末次给药前各组大鼠用3%戊巴比妥钠ip麻醉后(1 mL/kg),仰位固定于固定板上,沿腹部正中线切开约2 cm开腹,找到胃幽门部,翻转十二指肠,在十二指肠降部肠系膜中找到白色有韧性的胆管,在其下穿二根丝线,结扎乳头部,向肝脏方向作“V”形切口,插入引流管,见有淡黄绿色胆汁流出,结扎固定导管.另一端插入10 mL刻度离心管收集胆汁,手术后用止血钳夹闭腹壁,以浸生理盐水纱布覆盖.待稳定20 min后,收集30 min胆汁,然后各组大鼠分别自十二指肠给药.此后每隔1 h自十二指肠给5%(w/w)葡萄糖盐水5 mL/kg一次,每隔30 min收集胆汁一次,共3 h,记录胆汁流量.将末次给药后,3 h内收集到的胆汁测定总胆红素(TBI用重氮法测定)及胆汁酸(TBA用比色法测定)含量.

1.2.3 二甲苯致小鼠耳肿胀实验^[3]: 取昆明种小鼠50只,4周龄,体质量18-22 g,雌雄各半,由华中科技大学同济医学院实验动物中心提供.称质量标记后随机分为5组,每组10只.以等量0.85%氯化钠液(NS)灌胃作为空白对照.阿司匹林(ASP)组及利胆化瘀片低(LHT I)、中(LHT II)、高剂量(LHT III)组见剂量设置1.2.1.连续用药3 d后,禁食不禁水12 h.用药第4天,末次给药30 min后,于小鼠右耳两面涂二甲苯0.2 mL/只致肿,左耳不涂为正常耳,1 h后脱颈椎处死,用直径8 mm打孔器冲下左耳及右耳同一部位的圆片,于分析天平上称质量.右耳质量减去左耳质量为肿胀度,计算鼠耳肿胀度及肿胀抑制率.

1.2.4 小鼠腹腔毛细血管通透性的实验^[4]: 取昆明种小鼠50只,4周龄,体质量18-22 g,雌雄各半,由华中科技大学同济医学院实验动物中心提供.称重标记后随机分为5组,每组10只,各组设置及灌给剂量见1.2.3.连续用药3 d后,用药第4天,于末次给药1 h后,各鼠尾静脉注射0.5%伊文思兰0.1 mL/10 g,5 min后静脉注射7.5 mL/L醋酸溶液0.4 mL/只,30 min后处死动物,用0.85%氯化钠液8 mL冲洗腹腔分泌物,洗出后配成总体积为10 mL放于试管内,于3000 r/min离心10 min.取上清液,用半自动生化分析仪于620 nm比色,

同行评价
本文思路清晰, 资料可靠, 具有较好的理论意义和临床应用价值.

表 1 对各组大鼠胆汁流量的影响($n=10$, mean \pm SD, $\mu\text{L}/\text{min}$)

分组	剂量(g/kg)	-30 min	30 min	60 min	90 min	120 min	150 min	180 min
NS	-	11.33 \pm 1.67	10.33 \pm 1.33	9.67 \pm 1.67	9.00 \pm 1.33	8.33 \pm 1.33	7.67 \pm 1.00	7.00 \pm 1.00
UDCA	0.10	16.00 \pm 2.00 ^b	16.33 \pm 2.00 ^b	15.33 \pm 2.00 ^b	14.00 \pm 1.67 ^b	12.67 \pm 1.67 ^b	11.33 \pm 1.67 ^b	9.67 \pm 1.67 ^b
LHT I	3.15	14.67 \pm 2.33 ^b	14.33 \pm 2.33 ^b	13.67 \pm 1.67 ^b	12.33 \pm 2.00 ^b	11.00 \pm 1.67 ^b	9.67 \pm 1.67 ^a	8.67 \pm 1.33
LHT II	6.30	18.67 \pm 3.33 ^b	18.33 \pm 3.00 ^b	17.00 \pm 2.67 ^b	15.00 \pm 2.33 ^b	13.67 \pm 2.67 ^b	11.67 \pm 2.33 ^b	10.67 \pm 2.00 ^b
LHT III	12.60	21.00 \pm 3.33 ^{bd}	19.67 \pm 2.67 ^{bd}	18.67 \pm 2.33 ^{bd}	17.00 \pm 2.67 ^{bd}	15.67 \pm 2.00 ^{bd}	13.67 \pm 2.00 ^{bc}	11.33 \pm 2.00 ^{bc}

^a $P<0.05$, ^b $P<0.01$ vs NS组; ^c $P<0.05$, ^d $P<0.01$ vs UDCA组.

0.85%氯化钠液溶液调零, 测量腹腔洗出液的光密度, 记录4值.

统计学处理 实验数据以mean \pm SD表示, 用SPSS11.0软件包进行统计学处理.

2 结果

2.1 对大鼠胆汁流量的影响比较 在LHT组可观察到明显的利胆作用, 与NS组比较有显著性意义($P<0.01$). 低剂量组使正常大鼠胆汁流量可持续增加2 h, 中、高剂量组给药后3 h各时相都显著增加($P<0.01$). 高剂量组与UDCA组比较有显著差异($P<0.01$). 这表明高剂量组效果优于UDCA组, 并且药物作用在2 h内效果犹佳. 结果提示利胆化瘀片具有显著的利胆作用, 可持续增加达3 h以上(表1).

2.2 对大鼠胆汁总胆红素及胆汁酸含量的影响比较 在LHT组可观察到明显的促进总胆红素和胆汁酸排泄的作用, 与NS组比较有显著性意义($P<0.01$). 中剂量组促总胆汁酸排泄效果优于UDCA($P<0.01$), 高剂量组促总胆红素和胆汁酸排泄效果优于UDCA组($P<0.01$), 提示利胆化瘀片具有明显的促总胆红素和胆汁酸排出的作用(表2).

2.3 对二甲苯各组小鼠致炎的影响比较 在LHT组可观察到显著抑制小鼠耳肿胀程度的作用, 与NS组比较有显著性意义($P<0.01$). 其高剂量组抗炎作用与ASP组相似($P>0.05$), 表明利胆化瘀片对二甲苯引起的小鼠耳廓炎性水肿有显著抑制作用(表3).

2.4 各组小鼠对醋酸所致腹腔毛细血管通透性的影响比较 LHT组与NS组比较, 有显著性意义($P<0.01$), 能明显降低因醋酸所致的腹腔毛细血管通透性增加, 其中、高剂量组抗炎作用与ASP组相似($P>0.05$), 表明利胆化瘀片对醋酸引起的急性炎症有显著的拮抗作用(表3).

表 2 对正常大鼠胆汁成分的影响($n=10$, mean \pm SD, $\mu\text{mol}/\text{L}$)

分组	剂量(g/kg)	胆汁酸	总胆红素
NS	-	12.81 \pm 1.04	41.85 \pm 9.10
UDCA	0.10	15.23 \pm 1.22 ^b	60.48 \pm 14.54 ^b
LHT I	3.15	14.42 \pm 1.10 ^b	58.38 \pm 14.94
LHT II	6.30	17.43 \pm 1.57 ^{bd}	69.71 \pm 14.80 ^b
LHT III	12.60	17.85 \pm 1.56 ^{bd}	77.68 \pm 16.01 ^{bd}

^b $P<0.01$ vs NS组; ^d $P<0.01$ vs UDCA组.

3 讨论

胆道疾病极为常见, 通常包括胆石症和急慢性胆囊炎, 病情轻重不一, 诊断处理不当可危及生命或迁延不愈, 常反复发作^[5]. 祖国医学认为, 胆石症是因嗜食肥甘厚腻及湿浊热邪虫毒等蕴聚于胆, 胆汁淤积, 与邪毒凝结而成砂石之结石类疾病, 包括胆囊结石、胆总管结石及肝胆管结石. 急性胆囊炎是因湿热邪毒壅积于胆, 胆汁及气血瘀滞而化热之内脏热病. 慢性胆囊炎是因湿热痰瘀等邪阻滞于胆或情志郁怒等刺激, 使胆气淤滞不舒之内脏诸病^[6]. 在胆囊炎病例中90%以上属于结石性的, 胆囊炎与胆石症关系密切.

目前认为引起胆囊炎的主要病因是胆道排空障碍, 胆汁淤积、浓缩所致. 而胆石形成的机制非常复杂, 至今尚未完全明了. 但基本公认的因素有: 胆汁理化状态的改变、胆汁淤滞、感染等三种, 常为两种以上因素联合致病^[1]. 因此, 防治各种胆道梗阻性疾病的发生和发展, 利胆消炎仍是治疗用药的出发点, 去除感染灶、疏通胆道是主要的治疗方法^[5].

利胆化瘀片是同济医院资深专家在反复临床实践的基础上, 研制出的治疗胆石症及胆囊炎的有效验方, 主要由大黄、茵陈、金钱草等组成. 大黄味苦性寒, 可凉血解毒、清热泻火、祛瘀攻滞, 对消化系统有利胆作用, 可降低Oddi扩约肌张力, 令胆汁分泌增加, 同时令胆红素和胆汁酸含量增

表 3 利胆化瘀片对小鼠耳壳肿胀和腹腔毛细血管通透性的影响($n = 10$, mean \pm SD)

分组	剂量(g/kg)	左耳质量(mg)	右耳质量(mg)	鼠耳肿胀度 %	肿胀抑制率	t 值	抑制率(%)
NS	-	15.9	24.5	8.6 \pm 2.7	-	0.321 \pm 0.088	-
ASP	0.20	14.5	18.1 ^b	3.6 \pm 1.1 ^b	58.1	0.128 \pm 0.062 ^b	60.1
LHT	3.94	15.7	21.3 ^b	5.6 \pm 1.6 ^{bd}	34.9	0.197 \pm 0.075 ^{bd}	38.6
LHT	7.87	15.2	20.4 ^b	5.2 \pm 1.7 ^{bd}	39.5	0.152 \pm 0.072 ^b	52.6
LHT	15.75	15.5	19.6 ^b	4.1 \pm 1.2 ^b	52.3	0.143 \pm 0.058 ^b	55.5

^b $P < 0.01$ vs NS组; ^d $P < 0.01$ vs ASP组.

加,对多种动物实验性炎症有明显的抑制作用.茵陈味微苦微辛,性微寒,可清湿热退黄疸,能促进胆汁分泌增加和排泄,增加胆汁中胆红素和胆酸的含量,具有显著的解热镇痛消炎作用.金钱草味甘淡性凉,可清热利湿,通淋排石,具有抗炎镇痛利胆作用^[7].本实验表明,利胆化瘀片对二甲苯诱发的小鼠渗出性炎症有明显的抑制作用,提示其对急性炎症显著抗炎作用.对醋酸所致小鼠毛细血管通透性增加具有明显的抑制作用,提示其对慢性炎症有显著的拮抗作用.对正常大鼠利胆实验结果表明,利胆化瘀片能显著增加大鼠的胆汁分泌,令胆汁流量增加,有利于胆道系统内的炎症产物和小结石随胆汁流出,推测其利胆作用可能是治疗胆囊炎的药效基础^[8].并显著提高总胆汁酸和胆红素排泄含量,改善胆汁理化状态,有利于溶解胆固醇和胆色素^[9],从而抑制结石的形成,这也初步揭示了利胆化瘀片用于防治胆石症的药理基础.而无论何种原因引起的胆汁滞留,总会使胆囊受化学刺激引起胆囊炎^[10].因此促进胆汁排泄及代谢有利于消除淤积胆汁引起的化学刺激,所以利胆化瘀片可能是通过消炎并联合利胆作用来治疗胆囊炎的.同时通过消除感染抑制胆囊炎症,改变胆汁生化成分抑制结石形成,促进胆汁分

泌防止胆汁过度浓缩,疏解胆汁淤滞等发挥防治胆石的作用.至于利胆化瘀片药效作用是否与促进胆囊收缩,舒张胆道括约肌,缓解胆总管痉挛,增强胆囊排空功能有关,尚待进一步研究.本文结果提示,利胆化瘀片具有明显的利胆消炎作用,是治疗胆石症及胆囊炎有效中药复方制剂.

4 参考文献

- 1 陈奇. 中药药效研究思路与方法. 第1版. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 450-469
- 2 李仪奎, 王钦茂. 中药药理实验方法学. 第1版. 上海: 上海科学技术出版社, 1991: 70
- 3 张忠泉, 包翠屏. 药理学实验指导. 第1版. 郑州: 河南医科大学出版社, 2000: 44
- 4 陈奇. 中药药理学实验. 第1版. 上海: 上海科学技术出版社, 2001: 42, 441
- 5 巫协宁. 临床肝胆病学. 第1版. 上海: 上海科学技术文献出版社, 2002: 474-475
- 6 朱文锋, 何清湖. 现代中医临床诊断学. 第1版. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 604-606
- 7 蔡光先. 湖南药物志. 第1版. 湖南: 湖南科学技术出版社, 2004: 198, 2748, 3081
- 8 大浦彦吉. 大黄的药理疗效. 国外医学·中医中药分册 1992; 14: 17
- 9 贺平. 茵陈对小鼠肝药酶的影响. 中国中药杂志 1990; 15: 52
- 10 张小薄, 吴硕东, 孔静, 王伟. 法莫替丁及西咪替丁对Oddi括约肌压力变化的影响. 世界华人消化杂志 2007; 15: 897-900

编辑 程剑侠 电编 郭海丽

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2007年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

WJG 2007 年 1-11 月份收稿及发稿数字统计结果

本刊讯 *World Journal of Gastroenterology (WJG)* 2007年1-48期共发表文章1120篇, 其中国际文章791篇, 占71%; 国内文章329篇, 占29%. 社论63篇, 综述30篇, 专题亮点139篇, 文章663篇(基础研究和临床研究), 病例报告193篇, 读者来信等32篇, 评论性文章占发文总量的21%. 2007年1-11月份共收稿2432篇, 其中国内稿件912篇, 占38%; 国外稿件1520篇, 占62%; 退稿1000篇, 退稿率为41%. (常务副主任: 刘晔 2007-11-15)