

胆舒通片对胆道系统作用的实验研究

石巧娟¹, 郑建普², 柯贤福¹, 王德俭², 林长征², 曹永孝² (1. 浙江省医学科学院实验动物中心, 杭州 310013; 2. 西安交通大学医学院, 西安 710061)

摘要: **目的** 观察胆舒通片的利胆、镇痛、抗炎作用。 **方法** 用 BL-410 生物实验系统测定家兔胆囊运动, 胆汁流量、Oddi 括约肌紧张性和胆道末端内压, 并采用相应的药理学模型研究胆舒通片的抗炎、镇痛作用。 **结果** 胆舒通片能增加胆囊收缩曲线下面积, 显著增加家兔胆囊收缩的频率和收缩幅度, 表明胆舒通片有增强胆囊收缩的作用。胆舒通片能促进胆汁分泌, 可降低胆道末端内压, 具有松弛 Oddi 括约肌的作用。可提高小鼠的热刺激痛阈, 减少醋酸引起的扭体次数; 对蛋清性足跖肿胀及对二甲苯引起的耳廓肿胀均有抑制作用, 降低毛细血管通透性。 **结论** 胆舒通片具有利胆、抗炎、镇痛作用。

作者简介: 石巧娟, 女, 药理学硕士 Tel: (0571) 88215497 E-mail: shiqiaojuan@163.com

Pharmacological Study of Danshutong Tablets on the Biliary System

SHI Qiao-juan¹, ZHENG Jian-pu², KE Xian-fu¹, WANG De-jian², LIN Chang-zhen², CAO Yong-xiao² (1. Zhejiang Academy of Medical Sciences, Hangzhou 310013, China; 2. School of Medicine, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To observe the cholagogic, analgesic and antiinflammatory effects of danshutong tablets. **METHODS** The bile circulation, the tensivity of sphincter of Oddi and the gallbladder contractibility of rabbits were determined, the analgesic and antiinflammatory actions were studied on the corresponding pharmacological models. **RESULTS** Danshutong tablets significantly increased the frequency, amplitude, and the area under curve (AUC) of rabbit gallbladder contractibility and the bile circulation, it also relaxed the sphincter of Oddi. Danshutong tablets could enhance mouse pain threshold, and decrease the number of mouse torsive posture. Danshutong tablets inhibited the swollen of rat metatarsuses by the egg white and the swollen of mouse ears by dimethylbenzene. Danshutong tablets could reduce the capillary permeability of mouse skin and abdomen. **CONCLUSION** Danshutong tablets had the effects of cholagogic, analgesic and anti-inflammatory.

KEY WORDS: Danshutong tablets; cholagogic; the sphincter of Oddi; analgesia; antiinflammation

胆道疾病(胆囊炎、胆石症)是临床常见病,多发病之一,近年来,随着经济的发展,人们饮食结构的改变和人口老龄化的加重,在国内发病率有明显上升趋势。尤其是老年人生理机能减退,免疫力下降,往往易并发细菌感染引起急性发作,威胁健康,影响生活质量。因此加强胆囊炎、胆石症的防治研究,具有重要的临床意义。胆舒通片是大柴胡汤、四逆散及茵陈蒿汤的加减方,由柴胡、金钱草、郁金、枳壳、茵陈、生大黄、白豆蔻等十几味中药组成,具有疏肝理气、活血利湿之功效,用于治疗急慢性胆囊炎,胆道感染,胆结石等,笔者通过动物实验进一步阐明本药的药理作用机制,为临床应用提供参考依据。

1 材料

1.1 动物

SD大鼠,雄性,合格证号陕动证字08-005号;ICR种小鼠,雌雄兼用,合格证号陕动证字08-004号;家兔,体重,合格证号陕动证字08-018号,均由西安交通大学实验动物中心提供。动物饲养条件:室温(26±3)℃,相对湿度45%~55%。每日人工照明12h,每天上下午各换气0.5h,按性别分笼饲养,自由饮水,喂颗粒饲料。

1.2 仪器

BL-410生物机能实验系统:成都泰盟电子有限公司。YH-4B型生压力传感器:北京航天医学工程研究所。AT-738生化仪:上海安泰分析仪器有限公司。

1.3 药品与试剂

胆舒通片浸膏粉,由江苏汇生药物研究有限公司提供,批号020601,每1g相当于生药6.42g;胆维他片,成都国嘉生物制品股份有限公司,批号020403;盐酸哌替定注射液,西安博华制药有限责任公司,批号0003007;伊文思蓝,上海化学试剂采购站试剂厂;醋酸,二甲苯,乌拉坦均为分析纯。

2 统计方法

实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用秩和检验(Wilcoxon rank sum test)或 t 检验进行分析处理。

3 方法与结果

3.1 对胆囊收缩、胆汁流量和括约肌的影响

将家兔(2.5~3.0kg)随机分为5组。①生理盐水对照组;②~④分别为胆舒通片(DT)0.1,0.2,0.4g·kg⁻¹组;⑤胆维他片(DWT,6mg·kg⁻¹)组。经十二指肠近幽门端注射给药。按文献方法^[1,3]家兔经乌拉坦(0.75g·kg⁻¹)麻醉、固定、剖腹,暴露胆囊,游离胆囊管,结扎近端,将胆囊管剪一小口,插入导管A,其与压力传感器相连,留待检测胆囊的运动状态。以生理盐水沿A导管缓缓注入胆囊,去除气泡,使其适度充盈,而后与压力传感器相连,将胆囊及肝脏放回原位,用浸泡生理盐水的纱布覆盖,经BL-410生物机能实验系统记录胆囊收缩情况。在十二指肠降部显示胆总管,循向肝侧插入导管B,引流胆汁,记录胆汁流量。在向肠侧的胆总管上插入C导管,与另一压力传感器相连,经生物机能实验系统测量Oddi氏括约肌的紧张度。手术稳定20min后,记录测定各指标。

3.1.1 对胆囊收缩的记录 A导管与压力传感器相连并接通多道生理仪,连续记录药前0.5h和药后0~0.5,0.5~1,1~1.5和1.5~2h胆囊内压的变化。记录参数:G(增益):20000;T(时间常数):5s;F(频率):0.3Hz;速度:2s/div。以收缩频率、波幅及曲线下面积(AUC)为指标分析曲线图,将药后各时段和药前的进行组间比较,表1显示家兔胆囊收缩的AUC,药前各组AUC无显著性差异,药后0~0.5h,与对照组比较,胆舒通片0.1,0.4g·kg⁻¹组能增加AUC($P < 0.05$)。在药后0.5~1h胆舒通片3个剂量组则都显著提高AUC($P < 0.05$)。表2显示胆舒通片对家兔胆囊收缩频率的影响,胆舒通片大中剂量组药后0~2h与对照组比较收缩频率增加都有显著性差异($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$),胆舒通片小

剂量组药后 0~1 h 也能显著增加胆囊的收缩频率 ($P < 0.05$)。表 3 显示胆舒通片对家兔胆囊收缩幅度的影响,与对照组比较胆舒通片 3 个剂量组收缩幅度都明显增加 ($P <$

0.01 或 $P < 0.05$),胆舒通片大剂量组在药后 0~0.5 h 即可增加胆囊的收缩频率 ($P < 0.05$)。以上结果表明胆舒通片有促进胆囊收缩的作用。

表 1 胆舒通片对家兔胆囊收缩曲线下面积的影响 ($n = 12, \bar{x} \pm s$)

Tab 1 The effect of danshutong tablets on the area under curve (AUC) of the rabbit gallbladder contractibility ($n = 12, \bar{x} \pm s$)

Group	Dose /g · kg ⁻¹	AUC 0.5 h before ad. /10 ⁻³ mmHg · s	The increment of AUC/10 ⁻³ mmHg · s			
			0~0.5 h	0.5~1 h	1~1.5 h	1.5~2 h
Control	-	74 ± 71	-10 ± 25	-9 ± 22	12 ± 14	6 ± 25
DT	0.1	52 ± 32	11 ± 17 ¹⁾	20 ± 32 ¹⁾	26 ± 41	45 ± 49 ¹⁾
DT	0.2	77 ± 72	1 ± 22	17 ± 29 ¹⁾	15 ± 27	19 ± 40
DT	0.4	53 ± 38	18 ± 32 ¹⁾	19 ± 35 ¹⁾	30 ± 42	41 ± 63
DWT	0.006	75 ± 35	33 ± 36 ²⁾	14 ± 66 ¹⁾	17 ± 25	14 ± 72

注:与对照组比较,¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$;DT:胆舒通片;DWT:胆维他片;ad.:口服给药

Note: Compared to the control group,¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$. DT: danshutong tablets, DWT: danweita tablets, ad.: administration.

表 2 胆舒通片对家兔胆囊收缩频率(次·30 min⁻¹)的影响 ($n = 12, \bar{x} \pm s$)

Tab 2 The effect of danshutong tablets on the frequency of the rabbit gallbladder contractibility ($n = 12, \bar{x} \pm s$)

Group	Dose /g · kg ⁻¹	Frequency 0.5 h before ad. /30 min	The increment of frequency/30 min			
			0~0.5 h	0.5~1 h	1~1.5 h	1.5~2 h
Control	-	5.8 ± 2.9	-0.3 ± 1.2	-0.3 ± 1.7	-0.2 ± 1.9	-2.2 ± 3.4
DT	0.1	4.7 ± 2.9	5.4 ± 6.8 ¹⁾	5.9 ± 9.2 ¹⁾	7.6 ± 13.5	5.0 ± 7.5 ¹⁾
DT	0.2	4.6 ± 3.0	1.7 ± 2.8 ¹⁾	3.7 ± 5.0 ¹⁾	4.4 ± 4.9 ²⁾	3.0 ± 2.8 ²⁾
DT	0.4	4.6 ± 2.2	3.4 ± 4.8 ¹⁾	6.4 ± 8.4 ¹⁾	6.1 ± 5.9 ²⁾	4.7 ± 3.6 ²⁾
DWT	0.006	4.8 ± 3.5	3.6 ± 5.4 ¹⁾	3.8 ± 4.8 ¹⁾	4.4 ± 7.0 ¹⁾	2.8 ± 2.7 ²⁾

注:与对照组比较,¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$;DT:胆舒通片;DWT:胆维他片;ad.:口服给药

Note: Compared to the control group,¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$. DT: danshutong tablets, DWT: danweita tablets, ad.: administration.

表 3 胆舒通片对家兔胆囊收缩幅度的影响 ($n = 12, \bar{x} \pm s$)

Tab 3 The effect of danshutong tablets on the amplitude of the rabbit gallbladder contractibility ($n = 12, \bar{x} \pm s$)

Group	Dose /g · kg ⁻¹	Amplitude 0.5 h before ad. /mmHg	The increment of amplitude/mmHg			
			0~0.5 h	0.5~1 h	1~1.5 h	1.5~2 h
Control	-	0.89 ± 0.44	-0.22 ± 0.46	-0.21 ± 0.38	-0.12 ± 0.31	0.03 ± 0.37
DT	0.1	0.66 ± 0.51	-0.08 ± 0.46	0.16 ± 0.26 ¹⁾	0.15 ± 0.23 ¹⁾	0.42 ± 0.64 ¹⁾
DT	0.2	0.70 ± 0.39	-0.01 ± 0.79	0.40 ± 0.56 ²⁾	0.11 ± 0.56	0.14 ± 0.64
DT	0.4	0.54 ± 0.17	0.18 ± 0.24 ¹⁾	0.23 ± 0.62 ¹⁾	0.13 ± 0.37	0.16 ± 0.54
DWT	0.006	0.85 ± 0.47	0.15 ± 0.34 ¹⁾	0.22 ± 0.46 ¹⁾	0.25 ± 0.47	0.20 ± 0.62

注:与对照组比较,¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$;DT:胆舒通片;DWT:胆维他片;ad.:口服给药

Note: Compared to the control group,¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$. DT: danshutong tablets, DWT: danweita tablets, ad.: administration.

3.1.2 对胆汁流量的影响 同前,分 5 个时段记录 B 导管的胆汁流出量,以胆汁流量变化率为指标,进行组间比较,从表 4 可见,胆汁流量随时间变化而下降,且下降趋势不断增加,但与对照组比较胆舒通片各组可使递减趋势明显缓和($P < 0.01$)

或 $P < 0.05$),说明胆舒通片具有促进胆汁分泌的作用。

$$\text{胆汁流量变化率} = \frac{\text{给药前值} - \text{给药后值}}{\text{给药前值}} \times 100\%$$

表 4 胆舒通片对家兔胆汁流量(mL)的影响 ($n = 12, \bar{x} \pm s$)

3.1.3 胆道 Oddi 括约肌紧张性的测定 将 C 导管经三通

Tab 4 The effect of danshutong tablets on the bile circulation of rabbits ($n = 12, \bar{x} \pm s$)

Group	Dose /g · kg ⁻¹	The circulation 0.5 h before ad. /mL	The descent rate of the bile circulation/%			
			0~0.5 h	0.5~1 h	0~0.5 h	1.5~2 h
Control	-	3.9 ± 1.7	23.0 ± 14.5	32.0 ± 11.9	39.2 ± 12.9	48.2 ± 11.5
DT	0.1	3.6 ± 1.5	9.8 ± 14.1 ¹⁾	12.4 ± 24.6 ¹⁾	26.6 ± 20.1	33.7 ± 20.9 ¹⁾
DT	0.2	3.0 ± 1.6	9.9 ± 14.0 ¹⁾	15.6 ± 12.6 ²⁾	21.9 ± 11.2 ²⁾	33.9 ± 13.1 ²⁾
DT	0.4	3.6 ± 1.2	13.6 ± 14.5	15.4 ± 14.5 ²⁾	26.2 ± 15.1 ¹⁾	32.4 ± 12.7 ²⁾
DWT	0.006	4.0 ± 1.7	13.2 ± 9.0 ¹⁾	21.3 ± 11.0 ¹⁾	31.3 ± 11.0	46.7 ± 14.2

注:与对照组比较,¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$;DT:胆舒通片;DWT:胆维他片;ad.:口服给药

Note: Compared to the control group,¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$. DT: danshutong tablets, DWT: danweita tablets, ad.: administration.

活塞与记录仪的测压管相连,并置测压管的零点与胆道的水平一致,旋动三通扭柄使注入管与测压管相通,注入生理盐水,使液面上升至200 mmHg,再旋三通扭柄使测压管与C导管相通,水银柱逐渐降低,记录管中液面自200 mmHg降至稳定时所需的时间即为降速,用曲线的斜率分析降速。记录参数:G(增益):50;T(时间常数):DC;F(频率):3 Hz;走纸速度:1 s/div。记录药前0.5 h和药后0~0.5,0.5~1,1~1.5和1.5~2 h以上各指标的药前药后的变化值。胆道末端内压和胆道水银柱压降速反映 Oddi 括约肌的紧张性。表5显示胆舒通片对家兔胆道末端内压的影响,结果可见,胆舒通片0.4 g·kg⁻¹组药后0~1.5 h的内压下降值与对照组比较

表5 胆舒通片对家兔胆道下段管内压(mmHg)的影响(n=12)

Tab 5 The effect of danshutong tablets on biliary tract terminal pressure of rabbits(n=12)

Group	Dose /g·kg ⁻¹	Pressure 0.5 h before ad./mmHg	The decrease of pressure /mmHg			
			0~0.5 h	0.5~1 h	1~1.5 h	1.5~2 h
Control	-	2.75 ± 12.41	1.75 ± 2.13	-0.19 ± 4.85	-1.01 ± 3.03	-1.27 ± 1.92
DT	0.1	6.40 ± 8.11	0.85 ± 2.09	0.69 ± 3.30	1.21 ± 2.58	0.49 ± 2.02
DT	0.2	7.50 ± 8.63	2.08 ± 3.60	1.51 ± 3.81	2.89 ± 5.26 ¹⁾	5.07 ± 9.04
DT	0.4	8.48 ± 8.71	6.64 ± 4.86 ²⁾	4.92 ± 6.38 ¹⁾	5.78 ± 7.80 ¹⁾	0.46 ± 8.42
DWT	0.006	19.30 ± 14.73	6.17 ± 5.92 ²⁾	7.81 ± 6.85 ²⁾	9.73 ± 8.91 ²⁾	7.81 ± 7.63 ²⁾

注:与对照组比较,¹⁾P<0.05,²⁾P<0.01;DT:胆舒通片;DWT:胆维他片;ad.:口服给药

Note: Compared to the control group,¹⁾P<0.05,²⁾P<0.01. DT: danshutong tablets, DWT: danweita tablets, ad.: administration.

表6 胆舒通片对家兔胆道括约肌降速(mmHg·s⁻¹)的影响(n=12, $\bar{x} \pm s$)

Tab 6 The effect of danshutong tablets on the tensity of sphincter of Oddi in rabbits(n=12, $\bar{x} \pm s$)

Group	Dose /g·kg ⁻¹	Speed 0.5 h before ad./mmHg·s ⁻¹	The increment of decline speed of mercury /mmHg·s ⁻¹			
			0~0.5 h	0.5~1 h	1~1.5 h	1.5~2 h
Control	-	13.21 ± 3.40	0.09 ± 0.30	-0.26 ± 0.53	-0.17 ± 0.86	-0.33 ± 0.90
DT	0.1	13.30 ± 1.68	0.05 ± 0.45	0.45 ± 0.68 ²⁾	0.65 ± 0.76 ¹⁾	1.29 ± 1.32 ²⁾
DT	0.2	13.55 ± 1.90	-0.02 ± 0.48	0.34 ± 0.96	0.60 ± 1.33	1.17 ± 1.88 ¹⁾
DT	0.4	14.86 ± 1.76	0.44 ± 0.36 ¹⁾	0.41 ± 0.42 ¹⁾	0.57 ± 0.82	0.62 ± 0.81
DWT	0.006	14.00 ± 2.63	0.56 ± 0.59 ¹⁾	0.74 ± 0.83 ²⁾	1.30 ± 1.18	2.04 ± 1.90 ¹⁾

注:与对照组比较,¹⁾P<0.05,²⁾P<0.01;DT:胆舒通片;DWT:胆维他片;ad.:口服给药

Note: Compared to the control group,¹⁾P<0.05,²⁾P<0.01. DT: danshutong tablets, DWT: danweita tablets, ad.: administration.

3.2 镇痛作用^[1]

3.2.1 用热板法^[1]考察胆舒通片对小鼠痛阈的影响,结果显示,胆舒通片各剂量组的痛阈与对照组比较显著提高(P<0.05),表明胆舒通片具有镇痛作用。

3.2.2 用醋酸法考察胆舒通片对小鼠扭体反应的影响,结果表明胆舒通片三个剂量组可使小鼠扭体潜伏期显著延长,扭体次数明显减少(P<0.01或P<0.05),同样说明胆舒通片具有明显的镇痛作用。

3.3 抗炎作用

3.3.1 胆舒通片对蛋清所致大鼠足跖肿胀的影响^[2,3]研究表明,与正常组比较,胆舒通片0.8 g·kg⁻¹药后2~6 h足跖肿胀率明显低于对照组,0.2 g·kg⁻¹和0.4 g·kg⁻¹组药后2 h的足跖肿胀率亦明显低于对照组。

3.3.2 胆舒通片对二甲苯小鼠耳廓肿胀的影响^[1]研究表明,胆舒通片0.5,1.0 g·kg⁻¹剂量组的耳廓肿胀率明显低于对照组(P<0.05)。

均有显著性差异,0.2 g·kg⁻¹组药后1~1.5 h也能明显使胆道末端内压降低(P<0.05或P<0.01)。表6显示胆舒通片对家兔胆道 Oddi 紧张性的影响,胆舒通片0.1 g·kg⁻¹组药后0.5~2 h胆道水银柱压降速变化值(药后-药前)与对照组比较明显差异(P<0.05或P<0.01);0.2 g·kg⁻¹组药后1.5~2 h可明显使降速增加(P<0.05),在0.5~1.5 h亦有此趋势。0.4 g·kg⁻¹组在药后0~1.5 h水银柱压降速亦明显加快(P<0.05或P<0.01)。以上结果表明胆舒通片有降低胆道末端内压,松弛 Oddi 括约肌的作用。

$$\text{水银柱压降速} = \frac{200 \text{ mmHg} - \text{稳定值}}{\text{降落持续时间}}$$

3.3.3 对毛细血管通透性的影响^[1]:①胆舒通片1.0,0.5 g·kg⁻¹组可明显降低二甲苯所致小鼠皮肤毛细血管通透性。②胆舒通片对醋酸所致的小鼠腹腔毛细血管通透性的影响研究表明,胆舒通片3个剂量组染料光密度均显著低于对照组(P<0.05),表明能够抑制小鼠腹腔毛细血管通透性,具有抗炎作用。

4 结论

实验显示胆舒通片能增加胆囊收缩曲线下面积,显著增加家兔胆囊收缩的频率和收缩幅度,表明胆舒通片有增强胆囊收缩的作用。胆舒通片能促进胆汁分泌,可降低胆道末端内压,明显增加水银柱压下降的速度,体现了其松弛 Oddi 括约肌的作用。用热板法和扭体法观察镇痛作用,显示胆舒通片能提高热刺激的痛阈,减少扭体次数,表明有镇痛作用。胆舒通片可降低蛋清所致大鼠足跖肿胀,给药2 h时,抗炎作用达高峰;对二甲苯引起的小鼠耳廓肿胀有抑制作用;能够明显地降低耳廓血管通透性和小鼠腹腔毛细血管通透性。

5 讨论

研究发现胆舒通片有促进胆囊收缩曲线下面积,能显著增加家兔胆囊收缩的频率和收缩幅度,表明胆舒通片有增强胆囊收缩的作用。胆舒通片具有促进胆汁分泌的作用,还可降低胆道末端内压,明显增加水银柱压下降的速度,体现了其松弛 Oddi 括约肌的作用。

因为受手术的影响,兔子胆管插管后胆汁流量随时间延长而下降,且下降趋势不断增加,胆舒通片各组可使递减趋势明显缓和,表明了其促进胆汁分泌的作用,实验从多方面体现了药物的利胆作用。

现代医学认为,细菌感染与炎症刺激导致胆道痉挛与胆囊功能减退,使胆道狭窄、闭塞胆汁浓缩淤积;胆汁排泄不畅又反过来加重感染与炎症,二者互为影响,形成恶性循环。所以胆石病的治疗中抗炎是不可忽视的治疗环节,本实验中的胆舒通片对蛋清性足跖肿胀和对二甲苯性耳部急性炎症反应及毛细血管通透性具有明显的抑制作用。根据实验,推测其作用机制可能与其抑制炎症组织的通透性和前列腺素的生物合成有关。另外,从镇痛实验结果看出,具有显著的

持续镇痛作用。以上药理作用为胆舒通片治疗胆囊炎、胆石症提供了佐证。说明该药通过消炎利胆,消除胆汁淤滞,既可治疗胆囊炎,缓解胆绞痛,同时又能明显增加胆汁的分泌和流量以冲刷胆石,发挥排石、防石作用,亦符合了中医“通则不痛”的理论。

参考文献

- [1] CHEN Q. Chinese pharmacology research methodology(中药药理研究方法学)[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 1994:197.
- [2] CAO Y X, ZHANG F M, LIU J, *et al.* The effects of Kebikang on anti-inflammatory, immunosuppressive and analgesia [J]. Chin J Exp Tradit Med Form(中国实验方剂学杂志), 1996, 2(1): 15-19.
- [3] LI Y K. Chinese pharmacology experimental methodology(中药药理实验方法学)[M]. Shanghai: Shanghai Scientific and Technical Publishers, 1991:298.

收稿日期:2006-11-23