

- [4] 蔡中琴. 用正交试验法优选苦参中苦参碱的最佳提取工艺 [J]. 中药材, 1998, 21(4): 203.
- [5] 陆蕴如, 杨钟可, 董育妹. 苦参在复方中化学成分变化的研究

[J]. 中国中药杂志, 1996, 21(7): 412.

收稿日期: 2004-03-08

复方溶石剂一号的效果及安全性评价

张虹 (武警医学院附属医院特诊科, 天津 300162)

摘要 目的: 评价复方溶石剂一号的效果及毒副作用。方法: 观察各溶石剂一号在 37℃ 的溶石效果; 观察溶石剂一号对家兔结膜的刺激性及对器官和血液生化指标的影响; 并通过手术观察其在狗体内的溶石情况。结果: 复方溶石剂一号在体外和体内均较阳性对照药效果好, 对家兔的结膜基本无刺激性, 对器官和血液生化指标的影响较阳性对照药小。结论: 复方溶石剂一号是一种优良的溶石剂。

关键词 溶石剂; 胆结石; 药物治疗

中图分类号: R575.6+2

文献标识码: A

文章编号: 1006-0111(2005)-0024-04

Study on the efficacy and safety of compound lithontripic No. 1

ZHANG Hong (Department of Special Diagnostics, Affiliated Hospital of WuJing Medical College, Tianjing 300162, China)

ABSTRACT Objective : To evaluate the efficacy and the side effect of compound lithontripic No. 1. **Method** : The lithontripic efficacy of the compound lithontripic No. 1 at 37℃ and the thrill to rabbit's eyes were observed. The effect of lithontripic No. 1 to the apparatus and hematological index were researched. The lithontripic effect on postoperative dog was also observed. **Results** : The effect of Lithontripic No. 1 is better than the positive controlled drug in vitro and in vivo. The lithontripic No. 1 hadn't any thrill to rabbit's eyes and the effect on apparatus and hematological was less than the positive controlled drug. **Conclusion** : The lithontripic No. 1 is a kind of good compound in treatment of gallstone.

KEY WORDS lithontripic; gallstone; medication

在我国胆结石发病率在 8% ~ 13% 之间, 发生的位置分布在胆囊、胆总管、肝内外胆管, 我国以原发性胆管结石所占比例较高, 但胆囊结石所占比例近 10 年来有上升趋势^[1]。胆石症临床上以往多采用手术切除胆囊的手术方法治疗, 由于创伤大, 术后常引起消化不良、嗝气、食道返流等术后综合征, 病人痛苦大, 所以在临床上应用有很大的局限性; 目前多采用通过窦道用胆道镜取胆道石, 或对无体外窦道者在内镜下作 Oddi 括约肌切开 (EST) 取石或经皮经肝胆道镜 (PTCS) 取石^[2]; 但是这些治疗费用较大, 很多患者难以接受。从 20 世纪 80 年代初开始, 针对胆结石国内外都进行了非手术疗法治疗的研究, 各种方法各有利弊, 其中口服溶石药物治疗周期长、疗效差; 而结合介入方法将胆结石溶石剂直接注入胆囊或胆管内, 具有对病人损伤小、效果好、恢复快、费用少等特点, 已经成为对手术治疗的必要补充^[3,4]。

本课题就第二军医大学研制的复方溶石剂一号

与现有的胆结石溶石剂进行了体外的溶石情况、局部刺激性、生物学毒性以及体内溶石情况的比较, 以此对溶石剂进行全面的比较评价。

1 实验材料和仪器

人胆结石样本 (包括胆固醇结石、胆色素结石和混合性结石, 重 0.35g ~ 5g), 由长征医院普外科、江苏武警总队医院、河南偃师市人民医院提供; 复方溶石剂一号, 由第二军医大学药学院有机化学教研室提供; 新西兰兔 (雌雄各半, 体重 2.5kg ~ 3.0kg), 杂种犬 (体重约 15kg), 均由第二军医大学实验动物中心提供。

血液生化指标由长征医院实验科测定 (美国贝克曼公司仪器及 ACX4 系列试剂); 病理学检验由长海医院病理科协助完成。

2 实验方法

2.1 体外溶石实验 将 0.5g 胆结石标本与溶石剂 2 mL 置于试管内, 在 37℃ 恒温水浴箱内, 观察记录胆结石溶解时间, 2h 后取出残留胆石, 分别烘干称

重。结果见表1和表2。

2.2 局部刺激性实验 将溶石剂滴入兔右侧眼结膜囊内,观察并记录兔的反应和眼结膜随时间的变化。

2.3 生物学毒性实验

2.3.1 实验方法 将兔30只随机分成3组,每组10只,采用3%戊巴比妥钠1 mL/kg腹腔注射麻醉后,自耳缘静脉抽取全血2 mL离心后留血清送检。常规备皮、消毒、铺洞巾,以腹正中切口5 cm逐层分离进入腹腔,充分暴露胆囊后用无齿镊提起胆囊底部,用1 mL注射器接5号针头刺入胆囊内,充分抽吸胆汁后固定针头更换注射器注入不同的溶石剂均1 mL,其中,A组给予 α -甲基吡啶,B组给予乙基叔丁基醚,C组给予复方溶石剂一号;检查胆囊无渗漏及腹腔脏器无损伤后逐层关腹,待苏醒后常规饲养。

2.3.2 样品处理方法 将每组10只兔子随机分为5组,每组2只,分别在术后饲养0.5、1、3、7和14d时,耳缘静脉取血送检,结果见表3;并采用股动脉放血法处死。常规解剖,观察并记录脏器变化,将

心、肺、肝、胆囊、胆总管、胃窦部、十二指肠、脾、胰、肾、肾上腺、膀胱、睾丸(卵巢、子宫)等送病检。

2.4 动物结石模型体内溶石实验

2.4.1 动物处理方法 杂种犬用3%戊巴比妥钠1 mL/kg静脉麻醉后固定,常规备皮、消毒、铺洞巾,从剑突下正中切口逐层进入腹腔,充分暴露胆囊,抽出胆汁后在胆囊底部做一荷包环形缝线,从中间切口放入人结石样本两颗(均重0.5g的胆固醇结石和胆色素结石),荷包缝合胆囊底部切口后,检查无异常逐层关腹,待苏醒后常规饲养20d。

2.4.2 溶石实验方法 将胆结石模型犬静脉麻醉后固定,备皮消毒后行超声引导下经皮经肝胆囊穿刺置管术,反复抽吸无胆汁时注入溶石剂约10 mL,保留0.5 h后更新溶石剂,至2.5 h;溶石结束后放血法处死,解剖观察溶石情况。

3 实验结果

3.1 体外溶石实验结果(见表1,表2)

表1 各溶石剂对胆固醇结石的溶石效果

| 试剂 | 样品编号 | 结石重(mg) | 溶石时间(h) | 相对结石减重率(%) | 平均溶石率(%) |
|----------------|------|---------|---------|------------|----------|
| 二甲基亚砷 | 1 | 364 | 48 | 2.64 | 1.59 |
| | 2 | 426 | 48 | 0.87 | |
| | 3 | 489 | 48 | 1.25 | |
| 乙基叔丁基醚 | 4 | 366 | 1 | 100 | 100 |
| | 5 | 412 | 1 | 100 | |
| | 6 | 475 | 1 | 100 | |
| α -甲基吡啶 | 7 | 376 | 0.5 | 100 | 100 |
| | 8 | 428 | 0.5 | 100 | |
| | 9 | 586 | 0.5 | 100 | |
| 复方溶石剂一号 | 10 | 373 | 0.3 | 100 | 100 |
| | 11 | 439 | 0.3 | 100 | |
| | 12 | 486 | 0.3 | 100 | |

表2 各溶石剂对胆色素结石的溶石效果

| 试剂 | 样品编号 | 结石重(mg) | 溶石时间(h) | 相对结石减重率(%) | 平均溶石率(%) |
|----------------|------|---------|---------|------------|----------|
| 二甲基亚砷* | 1 | 328 | 48 | 100 | 100 |
| | 2 | 391 | 48 | 100 | |
| | 3 | 453 | 48 | 100 | |
| 乙基叔丁基醚 | 4 | 365 | 48 | 1.25 | 0.67 |
| | 5 | 426 | 48 | 0.23 | |
| | 6 | 463 | 48 | 0.54 | |
| α -甲基吡啶 | 7 | 372 | 2 | 100 | 100 |
| | 8 | 411 | 2 | 100 | |
| | 9 | 572 | 2 | 100 | |
| 复方溶石剂一号 | 10 | 365 | 2 | 100 | 100 |
| | 11 | 431 | 2 | 100 | |
| | 12 | 463 | 2 | 100 | |

*单一的二甲基亚砷无溶解作用,需要用直链聚磷酸钠先对胆色素结石处理15 min。

3.2 溶石剂局部刺激性实验结果 兔结膜滴入 α -甲基吡啶后立即红肿,兔烦躁不安;72h结膜仍明

显充血,分泌物增多,有1mm大小的溃疡,5d后开始恢复,14d基本恢复正常;滴入复方溶石剂一号后,

兔结膜囊 5min 内眼睑红肿,结膜充血,兔较安静;1h 观察一次无明显变化,未见溃疡,角膜无混浊,但泪较多;20h 开始恢复,有少量分泌物,结膜无充血,48h 完全恢复正常。

3.3 溶石剂生物学毒性实验结果

3.3.1 兔脏器病理学检查结果 术后 12h, α -甲基吡啶组淋巴结灶性间质炎,胆囊腔内有渗出,黏膜坏死,胆囊旁肝组织有出血坏死,胆管周围炎伴纤维组织增生,乙基叔丁基醚组肺支气管淋巴结增生,胆囊腔内渗出、黏膜炎性变,肝小叶炎、胆管周围轻度炎伴纤维增生;复方溶石剂一号组肺呈轻度间质炎,胆囊壁出血坏死性炎,轻度胆管炎。其余脏器均为无变化。

在术后第 1 天, α -甲基吡啶组肺淤血伴有灶性片状出血,支气管淋巴结增生;胆囊腔内淤血,囊壁出血坏死伴浆液渗出;肝脏在胆囊周边组织呈片状出血坏死,胆管周围炎,纤维组织增生,小叶内小灶性炎;乙基叔丁基醚组肺呈片状出血伴支气管淋巴结增生;胆囊内渗出、壁出血坏死。肝呈片状灶性出血坏死,胆管炎性变;复方溶石剂一号组肺轻度间质炎、无出血;胆囊呈出血坏死性炎;胆管周围肝组织轻度炎性变。其余脏器均为无变化。

在术后第 3 天, α -甲基吡啶组肺灶性间质性肺炎,轻度淤血,支气管淋巴结增生;胆囊内浆液渗出,黏膜一只无变化,另一只囊壁出血坏死;胆囊周围肝组织出血坏死,呈条带状分布,门管区胆管炎,纤维组织增生,肝细胞小灶性坏死,炎细胞浸润、纤维增生,肝实质片状坏死;肾脏灶性间质炎;乙基叔丁基醚组支气管旁淋巴结增生,肺淤血;胆囊内浆液渗出,胆囊壁一只兔子无变化,另一只灶性坏死;肝

脏轻度间质炎、小灶炎伴小片状坏死,胆管炎、胆管周围炎伴纤维增生;复方溶石剂一号组一只兔肺为小叶性肺炎(感染与溶石剂无关),另一只肺无变化,胆囊出血坏死性炎,肝脏呈胆管周围炎,实质无变化。其余脏器无变化。

在术后第 7 天, α -甲基吡啶组肺支气管旁淋巴结增生,一只肺实质无变化,另一只肺泡腔内出血,实质淤血;胆囊腔内浆液渗出,囊壁部分出血坏死并累及邻近肝组织呈凝固性坏死和灶性出血坏死伴纤维组织增生,胆管周围炎伴纤维增生;肾小球淤血,近曲小管浊肿,远曲小管不规则扩张、见蛋白管型,肾间质淤血、灶性炎症;有一只兔十二指肠黏膜灶性坏死伴炎细胞浸润;乙基叔丁基醚组肺灶性出血,支气管旁淋巴结增生胆囊腔内渗液,黏膜无异常;肝实质基本正常,胆管炎伴周围炎;复方溶石剂一号组肺呈轻度间质炎;胆囊轻度出血坏死性炎,腔内浆液渗出;胆周肝组织轻度出血纤维化伴间质炎,胆管周围炎伴轻度纤维增生。其余脏器无变化。

在术后第 14 天, α -甲基吡啶组一只兔支气管旁淋巴结增生;胆囊正常,胆管周围炎伴纤维增生;肾淤血;十二指肠黏膜轻度炎症。另一只肺片状出血;胆囊壁灶性坏死,腔内出血、渗出;胆旁肝组织坏死、纤维增生,轻度胆管周围炎;肾近曲小管浊肿,远曲小管扩张,有蛋白管型;乙基叔丁基醚组肺淤血,支气管旁淋巴结增生,胆囊腔内渗出。壁一只无异常、另一只黏膜部分坏死;肝实质正常,胆管周围炎;复方溶石剂一号组肺轻度间质炎;肝组织正常;胆囊黏膜部分出血坏死伴纤维增生。其余脏器无变化。

3.3.2 兔血液生化检验结果

表 3 溶石剂对家兔生化指标的影响

| 检验项目 | 空白对照 | 给药组 | | |
|-------|----------------|----------------|---------------|---------------|
| | | α -甲基吡啶 | 乙基叔丁基醚 | 复方溶石剂一号 |
| AST | 25.79 ± 14.17 | 55.25 ± 41.94 | 50.28 ± 61.08 | 37 ± 29.38 |
| AKP | 63.27 ± 33.53 | 43.7 ± 34.77 | 51 ± 33.57 | - |
| TBIL | 9.19 ± 4.37 | 10.1 ± 9.62 | 7.5 ± 3.55 | 7.8 ± 2.04 |
| DBIL | 3.29 ± 3.15 | - | - | 2.6 ± 1.90 |
| IBIL | 4.71 ± 1.38 | - | - | 5.2 ± 1.62 |
| ALT | 36.21 ± 18.16 | 67.5 ± 52.40 | 76.42 ± 65.37 | 38 ± 24.39 |
| BUN | 8.51 ± 1.73 | 7.58 ± 3.52 | 10.85 ± 9.35 | 8.19 ± 5.11 |
| CREI | 98.37 ± 21.46 | 103.67 ± 33.77 | 101 ± 64.94 | 98.3 ± 41.97 |
| CR/BU | 11.07 ± 3.44 | 11.71 ± 3.35 | 9.88 ± 2.64 | 12.11 ± 4.78 |
| AMY | 229.88 ± 85.78 | 297.5 ± 115.9 | 258 ± 54.29 | 192.8 ± 80.26 |

3.4 狗胆结石模型体内溶石实验结果 α -甲基吡啶组的体内溶石实验发现,更新溶石剂间用生理盐水冲洗胆囊,则胆固醇结石体积缩小一半,减重率

为(52.24 ± 7.14)%,胆色素结石大小减重率为(0.26 ± 0.11)%;但更新溶石剂间未用盐水冲洗的犬,两种结石的减重率均为 100%。

而对于复方溶石剂一号组,更新溶石剂间是否用盐水冲洗对结果影响不大,两种结石的减重率均为100%。

4 讨论

胆结石根据其主要成分,可分成胆固醇结石(CS)、胆色素结石(PS)和混合性结石。目前投入临床实验阶段的胆结石溶石剂有两类:①甲基叔丁基醚、乙基叔丁基醚等溶解胆固醇结石;②二甲基亚砜、偏聚磷酸钠等溶解胆色素结石^[5~7]。但在应用中发现以上这些溶石剂都有一定的缺点:胆固醇结石溶解剂局部腐蚀性大,易引起胆囊坏死,如进入血循环后可引起肺广泛出血、急性肾脏损伤和肝脏多发性灶性坏死等严重的副作用;而胆色素结石溶解剂的溶石速度慢,不能满足临床要求^[8~11]。因此,胆结石直接溶石术一直未能进入临床实用阶段,而打破这一僵局的关键就在于高效、低毒溶石剂的发现。

从胆固醇结石的体外溶石实验中可以看到复方溶石剂一号的速度最快;且其局部刺激性明显小于 α -甲基吡啶组。

对兔生物学毒性实验中有明显变化的脏器主要为胆囊、肝、肺及肾,其他脏器无明显病理改变。 α -甲基吡啶造成胆囊黏膜坏死脱落并穿透胆囊壁造成邻近肝组织的片状坏死,囊腔内浆液渗出,病变在3 d时最明显,7 d有所恢复;乙基叔丁基醚与之类似;而复方溶石剂一号对胆囊形成局部出血坏死性炎症,无明显的黏膜脱落及邻近肝组织的坏死病变,情况明显好于前两者。胆总管在各组均未见明显异常。 α -甲基吡啶和乙基叔丁基醚对肝脏形成广泛损害,出现灶性的凝固性坏死,门管区的胆管炎伴纤维组织增生;而复方溶石剂一号对肝脏仅造成轻度的胆管周围炎,对肝实质无明显损害。乙基叔丁基醚造成肺出血后在两周时间内不能恢复,同时还伴有肺支气管旁淋巴结增生, α -甲基吡啶造成的损伤次之,复方溶石剂一号则无肺出血现象。 α -甲基吡啶组和乙基叔丁基醚组在第3天开始出现肾脏病变,表现为近曲小管浊肿、远曲小管不规则扩张伴蛋白管型,复方溶石剂一号组则仅为近曲小管浊肿。十二指肠黏膜的损伤仅1例在7、14 d时间段的乙基叔丁基醚组出现灶性坏死伴炎细胞浸润,另两组未发现这样的病变。

从血液生化指标检查结果来看, α -甲基吡啶组和乙基叔丁基醚组在AST项明显增加,ALT、CREI、AMY指标有轻度上升外,其它几项仍在正常值内;复方溶石剂一号组除AST轻度增加外,其它各项指标均在正常范围内。表明复方溶石剂一号在

三组中对血液生化指标的影响是最低的。

实验中还发现即使在 α -甲基吡啶内加入5%的水其溶石效果就几乎消失,这是由于水中的 H^+ 离子占据了-甲基吡啶的活性部位使其失去了溶石作用,这可能是更新溶石剂间用生理盐水冲洗胆囊而使 α -甲基吡啶在狗体内溶石失败的原因。而复方溶石剂一号降低了 α -甲基吡啶的浓度,使其腐蚀性和毒性降低,同时加入的丙酸乙酯也是结石溶解剂,二者从结石的不同部位协同作用而加快了溶石速度,并降低了对脏器的损害。

复方溶石剂一号的体内外溶石效果好,局部刺激性较小,是毒性相对较低,是一优良的胆结石溶石剂。其作为一种新药,临床效果还有待于进一步的研究。

参考文献:

- [1] 章建东,李兆申.胆结石的直接灌注溶解疗法[J].新消化病学杂志,1997,5(1):60.
- [2] Allen MJ, Borody TJ, Bugllosi TF, et al. Rapid dissolution of gallstone by methyl tert-butyl ether[J]. N Engl J Med, 1985, 312(4): 217.
- [3] Thistle JL, May GR, Bender CE, et al. Dissolution of cholesterol gallbladder stones by methyl tert-butyl ether administered by percutaneous transhepatic catheter[J]. N Engl J Med, 1989, 320(10): 633.
- [4] Vergunst H, Terpstra OT, Nijs HGF, et al. In vitro comparison of different gallstone dissolution solvents[J]. Gut, 1991, 32(2): 211.
- [5] Igimi H, Asakawa S, Trmura R, et al. DMSO preparation as a direct solubilizer of calcium bilirubinate stones[J]. Hepato Gastroenterol, 1994, 41(1): 65.
- [6] Kelly TR, Dowling RH, Gleenson D, et al. A new inflatable T tube for completion cholangiography[J]. Surg Gynecol Obstet, 1983, 157(2): 374.
- [7] Zakko SF, Ramsby GR, Srb SM, et al. Automatic computerized solvent litholysis (ACSL) for gallbladder stones: experience with methyl tert-butyl ether (MTBE) and a microprocessor-assisted solvent transfer (MST). Gastroenterology, 1990; 98(5): 647-650.
- [8] Edison SA, Maier M, Kohler B, et al. Direct dissolution of gallstones with methyl tert-butyl ether by endoscopic cannulation of the gallbladder[J]. Amer J Gastroenterol, 1993, 88(8): 1242.
- [9] 王炳生,姚庆礼,王晨曦.非手术疗法联合应用治疗胆管残余结石[J].中华外科杂志,1994,32:100.
- [10] Leonetti G et al. Drugs, 1995; 49(4): 516-535.
- [11] Paolisso G, D'Amore A, Volpe C, Balbi V, Saccomanno F, Galzerano D, Giugliano D, Varricchio M, D'Onofrio F; Evidence for a relationship between oxidative stress and insulin action in non-insulin-dependent (type II) diabetic patients[J]. Metab Clin Exp 1994, 43:1426.