文章编号:1000-5404(2010)11-1235-02

短篇论著

胃乐散治疗急性化脓性梗阻性胆管炎的实验研究

舒 涛[1],范振海[2,3],吴 芹[3],杨桂荷[4],兑丹华[1],余丽梅[2,3] (563003 贵州 遵义,遵义医学院:附属医院肝胆外科[1],附属医院贵州省细胞工程室[2],贵州省基础药理重点实验室[3],药学系2005级[4])

[摘要] **目的** 观察胃乐散对大鼠急性化脓性梗阻性胆管炎模型的治疗作用。**方法** 不完全结扎胆总管及注射大肠杆菌制备Wistar大鼠急性化脓性梗阻性胆管炎模型,胃乐散灌胃给药治疗72 h后,取血和胆总管组织标本,进行血象、血胆红素和组织病理学检查。**结果** 与假手术组相比,模型组大鼠外周血白细胞数显著升高;与模型组相比,胃乐散低剂量组(0.2 g/kg)和高剂量组(0.4 g/kg)血中白细胞数明显降低,低剂量胃乐散还可降低血中胆红素水平。病理组织学检查显示,模型组大鼠胆总管明显扩张;胆总管上皮细胞排列紊乱,黏膜完整性受到严重破坏,腺腔破坏明显,组织间和腺上皮水肿的明显;而胃乐散治疗后胆总管的上述组织病理学变化得到明显改善。**结论** 胃乐散对急性化脓性梗阻性胆管炎有明显治疗作用。

[关键词] 胃乐散;胆管炎;血象;胆总管
[中图法分类号] R289.5; R575.7 **[文献标志码]** A

急性重症胆管炎(acute cholangitis of severe type, ACST)是胆道梗阻和胆道感染等一系列肝胆疾病的严重感染并发症,病变发展到后期常伴休克和多器官功能衰竭,是良性胆道疾病死亡的首要原因[1,2]。大鼠急性不全梗阻性化脓性胆管(acute obstructive suppurative cholangitis, AOSC)相当于ACST发展过程中的早期阶段[3]。随着病变的进一步发展、炎症水肿的加剧,可造成胆道的完全梗阻,进展为ACST。除外科手术及时解除胆道梗阻并通畅引流胆汁外,及早而有效地降低胆管内压力外,早期予以有效药物干预可延缓或减轻病情发展。

胃乐散(Wei-Le-san, WLS)是由白芍、苍术、元胡、肉桂等6位中药组成。实验研究表明,WLS对肠运动功能具有调节作用,对乙酸性、幽门结扎型等实验性消化性溃疡也具有明显治疗作用。组方中的白芍、元胡、苍术等具有镇痛、抗炎、抗菌等作用[4,5]。本研究旨在观察WLS对AOSC的疗效,为其临床应用提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 药品和材料

WLS为遵义医学院药理教研室根据民间验方自制散剂,处方中所用药材均购于遵义医学附属医院中药房,用时将WLS用双蒸水配配制,4℃储存备用。大肠杆菌Fischerichin菌株25922由微生物学教研室提供。

1.2 实验动物与分组

清洁级雄性Wistar大鼠36只,第三军医大学实验动物中心提供,合格证书号SCXK2002008,体质量(250±20)g,适应性喂养1周后,将大鼠随机分成4组,每组9只,假手术组、模型组给予等量蒸馏水,WLS低剂量组和WLS高剂量组分别给予2%和4%的混悬液0.1 ml/kg,每天2次,分笼喂养。

1.3 AOSC大鼠模型制备

大鼠禁食12 h,不禁水,10%水合氯醛腹腔麻醉(0.35 ml/100 g)、固定、备皮、消毒,剑突下正中纵切口打开腹腔,在十二指肠上部肠系膜处,找到与门静脉伴行一起汇入肝门的胆总管,经胆道插管向胆总管内注入大肠杆菌稀释液0.2 ml(含菌量1.0×10^9 CFU/ml)后,不完全结扎胆总管,假手术组分离胆总管,不注射大肠杆菌,也不结扎胆总管,分层缝合腹腔、腹壁。术后4 h,动物清醒后,各组分别给予双蒸水和相应剂量WLS。

1.4 血象和血清胆红素检测

术后72 h,水合氯醛麻醉大鼠,颈总动脉取血送遵义医学院附属医院检验科检测白细胞(white blood cell, WBC)、红细胞(red blood cell, RBC)、血小板(platelet, Pt)计数及总胆红素(total bilirubin, TBIL)、直接胆红素(direct bilirubin, DBIL)和间接胆红素(indirect bilirubin, IBIL)。

1.5 胆管组织形态学变化

颈动脉放血处死大鼠,取胆管组织置于10%的中性福尔马林中固定过夜,常规石蜡包埋,切片,乙醇梯度脱水,HE染色,二甲苯透明,中性树胶封片,于光镜下观察胆管组织结构的病理变化。

1.6 统计学处理

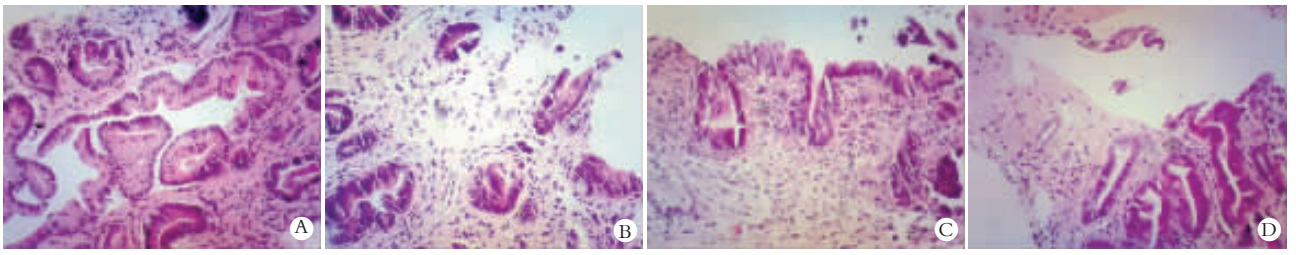
所有数据以$\bar{x}\pm s$表示,采用SPSS 13.0软件进行单因素方差分析,方差齐使用LSD法,2组比较用t检验。

2 结果

2.1 WLS对AOSC模型大鼠外周血WBC、RBC和Pt计数的影响

与假手术组相比,模型组外周血中白细胞数目显著增高($P<$

[通信作者] 舒 涛,E-mail:yusongabc@126.com



A:假手术组;B:模型组;C:WLS低剂量组;D:WLS高剂量组

图1 WLS对AOSC模型大鼠胆管组织形态学的变化 (HE ×100)

0.01);WLS低剂量组、高剂量组模型大鼠血中白细胞数均明显低于模型组($P<0.05$),而高于假手术组($P<0.05$),WLS低、高剂量组之间无明显差异($P>0.05$)。外周血RBC和Pt在各组间无显著差异($P>0.05$)。见表1。

表1 WLS对急性化脓性梗阻性胆管炎大鼠外周血中血细胞数的影响($n=8$, $\bar{x}\pm s$)

组别	WBC($\times10^9$/L)	Pt($\times10^9$/L)	RBC($\times10^{12}$/L)
假手术组	6.95±1.99[b]	928.50±605.04	6.99±1.79
模型组	26.13±9.38	714.28±331.23	7.37±1.74
WLS低剂量组	14.74±2.92[b]	922.42±208.08	8.33±1.04
WLS高剂量组	16.95±5.84[a]	767.50±378.58	6.80±1.65

a:$P<0.05$,b:$P<0.01$,与模型组比较

2.2 WLS降低AOSC模型大鼠血胆红素水平

与假手术组相比,模型组TBIL、DBIL和IBIL均显著升高($P<0.01$);低剂量WLS治疗72 h后,与模型组相比,血TBIL、DBIL和IBIL水平显著降低($P<0.01$),而高剂量WLS对血TBIL、DBIL和IBIL水平却无明显改变($P>0.05$,表2)。

表2 WLS对急性化脓性梗阻性胆管炎大鼠血胆红素水平的影响(μmol/L,$n=8$, $\bar{x}\pm s$)

组别	总胆红素	直接胆红素	间接胆红素
假手术组	1.35±0.65[a]	0.41±0.11[a]	0.56±1.10[a]
模型组	155.62±17.10	101.61±11.48	54.03±7.50
WLS低剂量组	112.32±17.38[a]	77.02±11.69[a]	6.43±10.00[a]
WLS高剂量组	148.26±36.20	97.28±25.73	50.99±11.19

a:$P<0.01$,与模型组比较

2.3 WLS对AOSC模型大鼠胆管组织形态学的影响

肉眼观可见,与假手术相比,模型组大鼠胆总管于结扎线以上部位明显扩张;胆总管组织切片HE染色后,光镜下可见,正常胆管上皮细胞排列整齐,完整性好,腺腔完整,而模型组胆管排列紊乱,完整性受到严重破坏,组织间和腺上皮水肿明显,腺腔破坏明显;WLS剂量组胆管上皮间肿胀明显,但配列较整齐,完整性较好,腺上皮间肿胀明显,但腺腔破坏不明显(图1)。

3 讨论

急性重症胆管炎是严重的胆道感染性疾病,它的发生有两个必要因素:胆管梗阻和细菌感染,本实验采用胆管插管注入大肠杆菌的方法并不完全结扎大鼠胆管制模72 h后,与假手术组比较,模型组大鼠外周血白细胞数明显增高,血TBIL、DBIL和IBIL水平升高明显,且胆道的不完全梗阻,可见胆总管扩展,光镜下也观察到胆管上皮、腺腔结构的明显破坏和明显组织水肿。表明该模型制作成功,建立AOSC实验模型与寇丽等[3,6]所报道得AOSC改变一致。

本实验中,WLS治疗大鼠AOSC后,发现AOSC大鼠外周血白细胞数明显降低,低剂量WLS同时还显著降低血TBIL、DBIL和IBIL,病理组织学检查也显示,胆总管的扩展有所减轻,胆管上皮、腺腔结构的完整性和组织间的水肿也得到一定程度的改善,表明WLS对AOSC具有明显治疗作用,且该药可能具有一定的抗菌作用或减轻细菌内毒素所致炎症反应的作用。以往的研究报道,WLS中所含肉桂和苍术及其所含的某些有效成分对大肠杆菌具有明显的抗菌作用,且该方药中的白芍、苍术、肉桂、白术及其有效成分均有抗炎作用,这些也可能是WLS治疗AOSC的重要机制之一。此外,WLS方中的元胡的镇痛、舒张平滑肌作用,白芍、肉桂具有保肝、利胆作用等作用[4,5],可能也共同参与了WLS治疗AOSC的作用,但WLS的确切作用机制还有待于深入研究。

总之,WLS可明显降低AOSC模型大鼠血中白细胞数量,减低血胆红素水平,减轻胆管扩张和损伤,对AOSC具有明显治疗作用。

参考文献:

[1] 皮健, 王文涛, 温全, 等. 急性重症胆管炎的外科治疗[J]. 中国普通外科杂志, 2008, 17(8): 806-808.

[2] 麻树人, 赵云峰, 张宁. 内镜治疗急性重症胆管炎伴多器官功能衰竭14例报告[J]. 中国实用内科杂志, 2005, 25(12): 1120-1121.

[3] 寇丽, 薛承锐, 齐清会, 等. 大鼠急性不全梗阻性胆管炎模型的建立[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2005, 11(2): 138-140.

[4] 段启, 许冬谨, 刘传祥, 等. 白术的研究进展[J]. 中草药, 2008, 39(5): 附4-附6.

[5] 方琴. 肉桂的研究进展[J]. 中药新药与临床药理, 2007, 18(3): 249-252.

[6] 杨慷, 刘作金, 赵雷, 等. 急性梗阻性化脓性胆管炎时大鼠肝组织清道夫受体-A的表达及意义[J]. 第三军医大学学报, 2008, 30(18): 1714-1717.

(**收稿**: 2009-11-10;**修回**: 2010-01-13)

(编辑 张 维)