

文献研究

致石饲料致动物胆固醇结石模型造模要素 及中医药防治的数据挖掘

张 纯¹ 徐晓娟¹ 王 张² 邓蒂斯¹ 李宛静¹ 雒芙蓉¹ 梁小青¹ 张 森¹

(1 成都中医药大学临床医学院, 成都, 610073; 2 成都中医药大学民族医药学院, 成都, 611137)

摘要 目的:定量研究致石饲料致胆固醇结石动物模型的造模要素,为提高造模效率及评价药物有效性提供方法学参考。方法:选取1993—2016年期间研究致石饲料致胆固醇结石动物模型的文献,录入动物种别、致石饲料配方、成石率、测试指标、受试药物等重要信息,定量统计和分析造模要素。结果:常用豚鼠、小鼠、兔等动物;致石饲料常用胆固醇、脂肪等,其中豚鼠最常用的致石饲料配方为90.00%全价饲料、1%胆固醇、2%猪油、5%蔗糖和2%酪蛋白,连续喂养49 d,成石率平均为87.40%;小鼠最常用的配方为83.50%全价饲料、1%胆固醇、15%脂肪、0.5%胆酸,连续喂养45 d,成石率平均为89.48%;兔最常用的配方为98.80%全价饲料、1.2%胆固醇,连续喂养50 d,成石率平均为72.40%;犬喂食含0.3%胆固醇的致石饲料,连续42 d,成石率为100%;树鼩喂食含胆固醇20%、蔗糖20%、大油(猪油)15%、蛋黄20%、玉米粉25%的致石饲料,连续喂养42 d,成石率为100%;金黄地鼠喂食含葡萄糖74.3%、酪蛋白20%、食盐5%、维生素0.5%和氯化胆碱0.2%的致石饲料,连续21 d,成石率为50%。常测试的指标为,胆汁中TC、TBIL、LDL、BA、PL、HDL等,血清中TC、TG、TBIL、LDL、BA、HDL、CKK等。造模的同时给药,常用药物包括鹅去氧胆酸、熊去氧胆酸和中药复方,涉及甘草、大黄、白芍、金钱草、柴胡、茵陈等77种药材。结论:致石饲料常用于制造胆固醇结石动物模型,但配方及其成石率差异大、成本高、耗时长,中医药有利于肝胆系统功能恢复,防止成石性胆汁的产生,评价指标主要涵盖脂质、肝功能及胆道动力学等。

关键词 致石饲料;胆固醇结石;动物模型;造模要素;数据挖掘

Study on the Model Elements and the Data Mining of Traditional Chinese Medicine in Animal Model of Cholesterol Gallstone Caused by Stone Feed

Zhang Chun¹, Xu Xiaojuan¹, Wang Zhang², Deng Disi¹, Li Wanjing¹, Luo Furong¹, Liang Xiaoqing¹, Zhang Miao¹

(1 Clinical Medicine School, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610073, China;

2 College of Ethnomedicine, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China)

Abstract Objective: To conduct a quantitative study on the modeling factors of animal model of cholesterol gallstone induced by stone feed to provide references for improving the efficiency of modeling and evaluating the effectiveness of drugs. **Methods:** Literatures on animal models of cholesterol gallstone induced by stone feed published during 1993 to 2016 were collected, and the important information such as the animal species, the feed formulation, the rate of stone formation, the test indexes and the drugs were input. A quantitative statistics as well as an analysis of modeling elements were conducted. **Results:** The commonly used animals for test were guinea pigs, mice, rabbits and stone feed commonly adopted cholesterol and fat. One of the most commonly used feed formulation for guinea pigs was 90% complete feed, 1% cholesterol, 2% lard, 5% sucrose and 2% casein and after a 49-day continuous feeding, the stone formation rate was 87.40%. The most commonly used formula for mice was 83.50% complete feed, 1% cholesterol, 15% fat, and 0.5% cholic acid. After a 45-day continuous feeding, the average rate of stone formation was about 89.48%. The most commonly used formula for rabbits was 98.80% complete feed, 1.2% cholesterol and after a 50-day continuous feeding, the average rate of stone formation was about 72.40%. Dogs fed with 0.3% cholesterol stone feed for 42 consecutive days showed a 100% stone formation rate. Tree shrews fed with 20% cholesterol, 20% sucrose, 15% lard (lard), 20% egg, 25% corn flour for 42 days also showed a 100% rate of stone formation while the hamster glucose fed with 74.3% casein, 20%, salt 5%, vitamin 0.5% and 0.2% choline chloride lithogenic diet for 21 consecutive days showed a 50% stone formation rate. The indicators of the test included TC, TBIL, LDL, Ba, PL, HDL, etc and serum TC, TG, TBIL, LDL, Ba, HDL, CKK, etc. Drugs were given in the process of modeling and the commonly used drugs included chenodeoxycholic acid, ursodeoxycholic acid, and compound Chinese Medicine which contains 77 kinds of medicinal herbs such as Radix Glycyrrhizae, Radix et Rhizoma Rhei,

作者简介:张纯(1990.02—),女,硕士研究生在读,研究方向:中医妇科学,E-mail:446418325@qq.com

通信作者:王张(1980.04—),男,博士后,副研究员,硕士研究生导师,研究方向:中药和民族药药理学,E-mail:wzcqcd@163.com

Radix Paeoniae Alba, Herba Lysimachiae, Radix Bupleuri, Herba Artemisiae Scopariae and so on. **Conclusion:** Stone feed is generally used in the manufacture of cholesterol gallstone animal model, but the formulation and the rate of stone formation often vary with a high cost and a time-consuming process. Traditional Chinese medicine plays a positive role in recovering the functions of hepatobiliary systems and preventing cacocholia. The evaluation indexes mainly include lipid, liver function and biliary dynamics.

Key Words Stone feed; Cholesterol calculus; Animal model; Modeling elements; Data mining

中图分类号: R282 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2018.05.058

胆囊结石是消化系统常见疾病,近年来发病率逐步增加^[1],其中约 75% 为胆固醇结石,其余主要为胆色素结石^[2]。目前认为其形成的基础为总胆固醇(TC)、胆汁酸(BA)及卵磷脂(LC)等成分比例失调,导致胆固醇从胆汁中析出凝结成晶发病。胆固醇结石的治疗以手术为主,尤其是腹腔镜胆囊切除术,是治疗胆囊结石患者的首要选择。在药物治疗上,最常用熊去氧胆酸(UDCA),能增加胆汁酸盐在胆汁中的浓度,导致胆汁酸成分变化,促进胆固醇型结石逐渐溶解。与西药比较,中药能从多方面、多层次作用于肝细胞及胆道系统,常用柴胡、甘草、芍药、金钱草、延胡索、香附等,通过疏肝解郁,清热祛湿,利尿通淋等功效防治胆固醇结石的产生。

目前常用的胆固醇结石造模方法为致石饲料诱导法,成分为动物全价饲料加上不同百分比的 TC、脂肪及 BA 等,其原理为模仿人体内胆固醇型胆结石生成机制。研究表明通过喂饲致石饲料形成胆固醇结石的过程与人类胆固醇结石发生、发展的过程接近,具有操作简便、无手术创伤、便于观察等优点^[3],但是各文献报道的致石饲料配方多样、成功率参差不齐,又因该模型的造模成本高、耗时长,故我们对国内 20 多年来利用致石饲料制造胆固醇结石模型的造模要素及其中医药防治的实验研究结果进行数据挖掘和分析,为提高造模效率及评价中医药防治胆固醇结石的疗效提供定量的方法学参考。

1 资料与方法

1.1 文献来源 在中国知网(CNKI)中,收集 1993—2016 年期间(24 年)研究致石饲料致胆固醇结石动物模型的文獻。

1.2 检索策略 通过 CNKI 进行高级论文检索,输入文章题目致石饲料致胆固醇结石动物模型的造模,检索 1993—2016 年相关文献检索。

1.3 纳入标准 收集研究致石饲料致胆固醇结石动物模型的文章纳入本研究,最后筛选出符合研究所需的文献 57 篇。

1.4 排除标准 临床胆结石研究、动物胆色素结石实验研究、植入结石研究等文章不纳入本研究。

1.5 数据的规范与数据库的建立

1.5.1 数据库的建立 制作《致石饲料致胆固醇结石动物模型的造模要素挖掘数据表》。

1.5.2 数据库的规范 应用 Excel 软件,录入每篇文章题目,杂志名称,出版年度,第一作者、通信作者及其所在地区,实验动物种别、性别、购置时体重,致石饲料配方、给予量、造模天数、成石率,受试药物名称、药物组成、阳性药、给药天数,成石率、结石位置和概况,测试指标等信息。

1.6 数据分析 对录入的每项数据进行统计和分析,定量归纳造模要素。

2 结果

本研究涉及全国 20 个省市的研究单位,其中研究单位最多的是北京、上海、广州,分别为 20.31%、14.06%、9.38%。可能与当地经济水平发达,饮食结构中脂肪的摄入比例较高,继而胆固醇结石发病率较高有关,另外亦与这些地区的科研单位较多有关。

2.1 动物情况

2.1.1 动物种别及其使用频率依次为豚鼠(40.98%)、小鼠(27.87%)、兔(26.22%)、犬(1.64%)、金黄地鼠(1.64%)和树鼩(1.64%)。早期用豚鼠和兔比较多,近年来小鼠使用频率增多,可能与小鼠的饲养成本较低有关。

2.1.2 人类雌性患胆固醇结石的概率高于雄性^[4],因雌激素可升高 TC 水平,进而使胆固醇过饱和析出结晶引起结石。但文献中多使用雄性,可能是为了排除雌性动物体内雌激素对胆固醇结石形成的促进作用。

2.1.3 雄性豚鼠的体重为 180~300 g,雌性为 200~320 g;小鼠的体重为 18~22 g;兔的体重为 1.8~3.0 kg;雄性犬的体重多为 2~3 kg;雄性金黄地鼠的体重为 80~130 g;树鼩的体重为 180~200 g。

2.2 造模结果

2.2.1 豚鼠 1)致石饲料配方 24 篇文献共记载了 15 种致石饲料配方(表 1)其中成分按照使用频率由高到低依次为豚鼠全价饲料、胆固醇、脂肪、蔗糖、酪

蛋白、胆酸、纤维素及其他(如甲基硫氧嘧啶等)。常用配方为豚鼠全价饲料(90.00%)、胆固醇(1%)、猪油(2%)、蔗糖(5%)和酪蛋白(2%),给予豚鼠49 d后,平均成石率高达87.40%。胆固醇为必需成分,其在致石饲料中的比例按照使用频率由高到低依次为1%、1.5%、1.2%、2%、0.5%、0.05%、0.1%、1.25%。2)给药周期平均52 d(标准差为16.27 d),仅有8篇文献记载了给予量,多为每只40 g/d 只和每只100 g/d,亦有每只30 g/d 和50 g/d。3)成石率及结石外观模型组的平均成石率为85.59%(标准差为11.1%)。胆结石主要位于胆囊内,为黄褐色不规则的颗粒状或为胆石泥砂或为胆固醇钙盐结晶。

2.2.2 小鼠 1)15篇文献共记载了5种致石饲料配方(表2),其成分按照使用频率依次为小鼠全价饲料、胆固醇、脂肪、胆酸、蔗糖、酪蛋白、纤维素及其他(如复方盐)。常用配方为小鼠全价饲料(83.50%)、胆固醇(1%)、脂肪(15%)、胆酸(或胆

汁酸、猪胆盐)(0.5%)。胆固醇(或双氢胆固醇)、脂肪、胆酸(或胆汁酸、猪胆盐)为必需成分;其中,胆固醇使用频率由高到低依次为1%、2%、1.25%、0.5%。2)致石饲料给予周期和致石率给予周期平均为51 d(标准差为9 d),模型组的成石率平均为92.9%(标准差为7.14%)。

2.2.3 兔 1)16篇文献共记载了5种致石饲料配方(表3),其成分按照使用频率依次为兔全价饲料、胆固醇、猪油、胆酸及其他(如蛋黄)。常用配方为兔全价饲料(98.80%)、胆固醇(1.2%),胆固醇为必需成分,其在致石饲料中的比例按照使用频率由高到低依次为1.2%、1%、1.5%、2%。2)致石饲料给予周期和成石率给予周期平均为31 d(标准差为7.14 d);模型组的成石率平均为85.83%(标准差为16.39%)。

2.2.4 犬 李秋荣等^[58]喂食犬含0.3%胆固醇致石饲料,喂食42 d的成石率为100%,胆囊内可见色泽呈黄白和黑褐色的多发性结石。

表1 致石饲料致豚鼠胆固醇结石模型中致石饲料配方和成石率情况

文献	致石饲料配方(%)								造模和同时给药时间(d)	成石率(%)		
	豚鼠全价饲料	胆固醇/双氢胆固	脂肪	蔗糖/葡萄糖	酪蛋白	胆酸/胆汁酸/猪胆盐	纤维素	其他		模型组	阳性药组	受试药组
1篇 ^[5]	98.00	2.00	—	—	—	—	—	—	35	74.60	—	—
1篇 ^[6]	87.50	2.00	10	—	—	0.50	—	—	49	82.35	38.89	27.78
2篇 ^[7-8]	98.50	1.50	—	—	—	—	—	—	46 *	87.5 *	29.17 *	42.92 *
1篇 ^[9]	85.00	1.50	1.50	12	—	—	—	—	20	100.00	—	19.70
1篇 ^[10]	78.50	1.50	—	20	—	—	—	—	50	75.00	—	0.00
1篇 ^[11]	83.25	1.25	15	—	—	0.50	—	—	56	86.67	13.30	26.67
2篇 ^[12-13]	90.30	1.20	—	5	—	—	—	鱼肝油3.5	80	70.80	—	47.80
1篇 ^[4]	98.50	1.00	—	—	—	0.50	—	—	42	75.00	15.00	10.00
4篇 ^[14-17]	90	1.00	2	5	2	—	—	—	49	87.4 *	25.17 *	23.33 *
1篇 ^[18]	89.96	1.00	2	3	2	0.04	2	—	70	100.00	20.00	30.00
1篇 ^[19]	88.80	1.00	10	—	—	—	—	甲基硫氧嘧啶0.2	30	90.90	41.66	20.00
2篇 ^[20-21]	81	1.00	3.50	6.50	8	—	—	—	56	84.62	26.67	21.43
2篇 ^[22-23]	99.50	0.50	—	—	—	—	—	—	49 *	100.00	—	9.65 *
1篇 ^[24]	90.86	0.10	2	3	2	0.04	2	—	70	100.00	12.50	12.50
1篇 ^[25]	95.45	0.05	1	1.50	1	—	1	—	60	72.73	45.45	30.77
2篇 ^[26-27]	未透露比例	未透露比例	未透露比例	未透露比例	未透露比例	未透露比例	未透露比例	未透露比例	44 *	94.12 *	34.4 *	33.89 *

注: * 为平均值

表2 致石饲料致小鼠胆固醇结石模型中致石饲料配方和成石率情况

文献	致石饲料配方(%)								造模和同时给药时间(d)	成石率(%)		
	小鼠全价饲料	胆固醇/双氢胆固	脂肪	胆酸/胆汁酸/猪胆盐	蔗糖/葡萄糖	酪蛋白	纤维素	其他		模型组	阳性药组	受试药组
3篇 ^[28-30]	82.50	2.00	15	0.50	—	—	—	—	38 *	100 *	—	23.33
3篇 ^[31-33]	83.25	1.25	15	0.50	—	—	—	—	58 *	100 *	—	37.71 *
7篇 ^[34-40]	83.50	1.00	15	0.50	—	—	—	—	45 *	89.48 *	20.1 *	30.77 *
1篇 ^[41]	16	1.00	2	0.50	51	20	4.50	5(复方盐)	42	100	—	95
1篇 ^[42]	未透露比例	未透露比例	未透露比例	未透露比例	未透露比例	未透露比例	未透露比例	未透露比例	60	85.71	28.57	30.77

注: * 为平均值

表3 致石饲料致兔胆固醇结石模型中致石饲料配方和成石率情况

文章	致石饲料配方(%)					造模和同 时给药 时间(d)	成石率(%)		
	兔全价 饲料	胆固醇/ 双氢胆固	猪油	胆酸/胆汁酸/ 猪胆盐	其他		模型组	阳性药组	受试药组
1篇 ^[43]	92.50	0.02	0.035	—	2蛋黄	30	83.33	0.00	16.67
1篇 ^[8]	98.50	1.50	—	—	—	42	100.00	87.50	37.50
10篇 ^[44-53]	98.80	1.20	—	—	—	50*	72.40*	—	23.64*
1篇 ^[54]	98.30	1.20	—	0.50	—	30	60.00	0.00	0
3篇 ^[55-57]	99.00	1.00	—	—	—	22	100.00	43*	38.00*

注：* 为平均值

2.2.5 树鼯 魏克强等^[59]喂食致石饲料,其中含胆固醇20%、蔗糖20%、大油(猪油)15%、蛋黄20%、玉米粉25%,连续喂养42 d,成石率为100%。

2.2.6 金黄地鼠 傅德良等^[64]喂食致石饲料,其中含葡萄糖74.3%、酪蛋白20%、食盐5%、维生素0.5%和氯化胆碱0.2%。26只动物第3周起有结石形成,其中13只的胆囊内有明显的结石形成。

2.3 评价指标

2.3.1 数据挖掘发现(表4),动物长期喂食胆固醇致石饲料后,胆汁中的TC、CSI、Ca、TBIL、MCP、DBIL、IBIL、BS、LDL、TP均上升,BA、PL、TBA、HDL、CG、LC均下降。胆汁中的胆盐是重要的表面活性剂,与TC及PL以简单胶团或复合胶团形式存在于胆汁中^[60],是胆结石形成的重要基础之一,胆红素与钙形成胆红素盐,在胆汁环境中,肝脏分泌的蛋白质与胆囊分泌的MCP失去活性,通过化学键或静电作用,与胆红素盐及胶体形成网架基质,从而形成胆结石。在胆汁环境中,LC与BA分别形成微胶粒,能够使脂肪和TC乳化成对人体无害的微胶粒,一定比例的PL、BA、TC能够在水中均匀分散,防止胆结石形成^[61]。HDL及LDL主要在肝脏中分泌,主要承担TC的转运及TC的清除,因而防止胆结石发生,LDL的功能是将肝脏中的TC运输到各个组织,当TC在细胞内聚集时,LDL的表达和激动将会被抑制,进而促进TC的堆积^[62]。

2.3.2 数据挖掘发现(表5),动物长期喂食胆固醇致石饲料后,血清中的TC、TG、TBIL、ALT、AST、TL、LDL、non HDL C、IL-2、MDA、APN activity、APN Mr-na、TBA、HDL2、HDL3、ApoC II、P、VLDL、IL-1β、TP、β-Lp、MUC1、MUC2、MUC3、GCA、GLU、SBIL、BUN均上升,HDL、SOD、ApoA I、CKK、GIR、TCA、BA均下降。血脂代谢水平异常是胆囊胆固醇结石形成的重要因素^[63]。血清中高密度脂蛋白(HDL)的降低和低密度脂蛋白(LDL)的升高是胆汁胆固醇的重要来源,摄入过多的TC会导致血清中TC增高,而胆

汁中的TC又与血清中TC密切相关^[64]。从数据挖掘结果可知,血清中TG、TC的浓度过高更易发生胆结石,其机制可能与上述一致。胆汁主要由肝脏分泌,肝脏的损伤会导致蛋白分泌失调,促使结石发生,ALT、AST是肝脏功能的重要检测指标,其上升提示肝脏功能损伤。IL-6、IL-β₁表达升高是由胆汁细菌感染导致的炎性递质释放过量,提示细菌感染也是导致胆结石发生的原因之一,CKK的下降也会导致胆汁的淤积从而引发胆结石。

表4 致石饲料致胆固醇结石动物模型胆汁中测指标

测试指标	模型组		用药组	
	指标变化	篇数	指标变化	篇数
总胆固醇(TC)	↑	32	↓	21
胆汁酸(BA)	↓	10	↑	8
磷脂(PL)	↓	9	↑	8
胆固醇饱和指数(CSI)	↑	8	↓	6
钙(Ca)	↑	6	↓	5
总胆红素(TBIL)	↑	6	↓	5
黏蛋白(MCP)	↑	6	↓	4
总胆汁酸(TBA)	↓	5	↑	6
直接胆红素(DBIL)	↑	4	↓	4
间接胆红素(IBIL)	↑	2	↓	2
胆盐(BS)	↑	2	↓	2
高密度脂蛋白(HDL)	↓	2	↑	2
低密度脂蛋白(LDL)	↑	2	↓	2
肝胆酸(CG)	↓	1	↑	1
卵磷脂(LC)	↓	1	↑	1
总蛋白(TP)	↑	1	↓	1

2.3.3 其他指标 在促成石成分中,除黏蛋白由胆囊上皮分泌外,其余大部分均来源于肝脏。肝脏是胆汁的主要来源,胆汁的分泌和形成主要由肝细胞完成,肝脏是TC合成及向BA转化的重要器官。喂食高胆固醇致石饲料后测得肝Sep2、肝脏质量、胆囊长径、胆囊体积、胆汁容积、胆固醇胆盐比等升高,肝胆汁磷脂比值、肝胆汁总胆汁盐、CCK受体mRNA、B-UGT等均下降,促进胆固醇结石形成。

2.4 药物防治

2.4.1 采用预防性给药的方式,即在造模的同时给药,有利于减少实验周期,提高研究效率。给药周期

平均为 49 d (标准差为 15 d),与临床长期给药的情况类似。

表 5 致石饲料致胆固醇结石动物模型血清中的测试指标

测试指标	模型组		用药组	
	指标变化	篇数	指标变化	篇数
总胆固醇 (TC)	↑	43	↓	30
三酰甘油 (TG)	↑	15	↓	12
高密度脂蛋白 (HDL)	↓	6	↑	4
总胆红素 (TBIL)	↑	5	↓	2
谷丙转氨酶 (ALT)	↑	3	↓	3
谷草转氨酶 (AST)	↑	3	↓	2
总脂 (TL)	↑	3	↓	3
低密度脂蛋白 (LDL)	↑	2	↓	2
非高密度脂蛋白胆固醇 (non HDL-C)	↑	2	↓	2
白细胞介素 2 (IL-2)	↑	2	↓	2
丙二醛 (MDA)	↑	2	↓	2
超氧化物歧化酶 (SOD)	↓	2	↑	2
脂联素 (APN activity)	↑	2	↓	2
脂联素 Mrna (APN Mrna)	↑	2	↓	2
总胆汁酸 (TBA)	↑	2	↓	2
高密度脂蛋白 2 (HDL2)	↑	2	-	-
高密度脂蛋白 3 (HDL3)	↑	2	-	-
载脂蛋白 C II (ApoC II)	↑	1	-	-
磷脂 (P)	↑	1	↓	1
极低密度脂蛋白 (VLDL)	↑	1	↓	1
白细胞介素 1β (IL-1β)	↑	1	↓	1
血清总蛋白 (TP)	↑	1	↓	1
β 脂蛋白 (β-Lp)	↑	1	↓	1
(MUC1)				
黏蛋白基因 (MUC2)	↑	1	↓	1
(MUC3)				
甘氨酸胆酸 (GCA)	↑	1	↓	1
载脂蛋白 A I (ApoA I)	↓	1	-	-
血浆胆囊收缩素 (CKK)	↓	1	↑	1
胰岛素抵抗 (GIR)	↓	1	↑	1
牛磺胆酸 (TCA)	↓	1	↑	1
血糖 (GLU)	↑	1	↓	1
血清 (SBIL)	↑	1	↓	1
血浆尿素氮 (BUN)	↑	1	↓	1
胆汁酸 (BA)	↓	1	↑	1

2. 4. 2 阳性对照药组的成石率平均为 19. 27% (标准差为 17. 4%),能明显预防结石的形成。常用鹅去氧胆酸和熊去氧胆酸,通过降低胆汁胆固醇的分泌使胆汁去饱和,不饱和胆汁则具有溶解胆固醇的作用,使胆石表面的胆固醇分子不断地被溶解,胆石体积逐渐缩小以至完全溶解。

2. 4. 3 能减轻胆囊炎症反应,提高胆囊的收缩功能,降低胆囊结石的成石率。药物组的平均成石率为 24. 37% (标准差为 15. 64%),57 篇文章中使用中药复方 23 个,即大柴胡汤^[13]、胆石六号汤剂^[27]、利胆排石汤^[33]、消炎利胆汤^[11]、疏肝利胆汤^[46]、胆

囊Ⅲ号方^[26]、中药排石方^[56]、含 28 种中药的复方^[9]、消石散^[61]、茵陈合剂^[57]、金钱对唑合剂^[24]、养肝利胆颗粒^[6]、益胆颗粒^[55]、胆病颗粒^[4]、舒胆通颗粒^[18]、利胆排石冲剂^[16]、胆宁片^[15]、防石胶囊^[25]、大黄灵仙胶囊^[37]、胆石消胶囊^[38]、肝胆宁^[15]、舒肝顺气丸^[23]、小檗碱^[53]。

2. 4. 4 77 种,即 (括号内为使用频率) 甘草 (38. 89%),大黄 (36. 11%),白芍 (33. 33%),金钱草 (33. 33%),柴胡 (30. 56%),郁金 (27. 78%),延胡索 (22. 22%),茵陈 (19. 44%),香附 (19. 44%),枳实 (19. 44%),鸡内金 (16. 67%),木香 (16. 67%),黄芩 (8. 33%),芒硝 (8. 33%) 等。现代药理研究表明,甘草具有降脂、保肝的作用;大黄可促进胆汁分泌,并使胆红素和胆汁酸含量增加;金钱草可以促进胆汁的分泌。中药配伍具有利尿通淋,解毒消肿,祛瘀止痛,利胆退黄的功效从而防治胆固醇结石,常见的药对如:1) 柔肝缓急止痛用白芍、甘草;2) 利尿通淋利石用金钱草、大黄;3) 和解表里用白芍、柴胡;4) 清泄肝胆之热用柴胡、黄芩;5) 理气解郁用郁金、枳实;6) 醒脾开胃用鸡内金、木香;7) 泻下通便用大黄、芒硝。

2. 4. 5 有效性评价指标 胆汁中指标 BA、LC、PL、TBA、HDL 等均升高,TC、CSI、TBIL、LDL 等均下降,血清中 BA、HDL、CKK 等均升高,TC、TG、ALT、AST、LDL 等均下降,其他指标胆囊收缩频率、CKK、B-UGT 等表达升高,肝 Scp2、肝脏质量、胆囊体积等下降,均有利于防治胆固醇结石的形成。

3 讨论

胆结石属于中医学“肝胀”“胆胀”“胁痛”的范畴。肝性刚强,性喜调达恶抑郁,因此肝气、肝阳常为有余,肝阴、肝血常为不足。元代李杲提出胁痛的主要病机是肝木妄行,肝与脾均位于中焦,肝主疏泄影响脾胃的运化,故肝胆患病易传于脾,致脾之运化水谷及水湿功能异常,脾虚不能升清,水谷停滞于中焦,生热蕴湿,气机阻滞,造成肝胆的疏泄失常,胆汁淤积而形成结石^[66]。因此中医治疗该病从肝论治,治法疏肝利胆,清热祛湿,排石通淋。中医用药,主要目的不是将结石溶解或者排除,而是减少致石因素、减轻炎症反应和疼痛等。

现代医学研究表明,肝脏分泌异常引起胆汁成分变化,使胆固醇的过饱和和结晶析出,是导致胆固醇结石形成的一个重要条件^[65]。评价指标主要涵盖脂质、肝功能及胆道动力学等方面,因此,治疗胆固醇结石的关键是恢复肝胆系统的正常功能,防止成

石性胆汁的产生。

致石饲料制造胆固醇结石动物模型,虽然十分常用,成石率也较高,但是文献报道的致石饲料配方差异大、成功率参差不齐,再加上成本高、耗时长,导致开展相关研究的效率不高。故我们收集归纳总结国内近24年有关动物胆固醇结石造模与中医药防治的文献,开展胆固醇结石动物模型造模要素挖掘研究,可精准把握造模要素,提高造模的成功率,对胆固醇结石的有效性评价具有一定的参考和指导价值。

但是,本研究存在不足之处,如文献的研究质量未加区分,有的作者在造模方面未透露造模饲料具体配方,在治疗上未罗列复方中中药的组成及剂量,甚至存在真实性问题等问题,进而导致数据结果的科学性稍显不足。

参考文献

- [1] Zeng Q, He Y, Qiang DC, et al. Prevalence and epidemiological pattern of gallstones in urban residents in China[J]. Eur J Gastroenterol Hepato, 2012, 24(12): 1459-1460.
- [2] Qiao T, Ma RH, Luo XB, et al. The systematic classification of gallbladder stones[J]. PLoS One, 2013, 8(10): e74887.
- [3] 梁晓强, 朱培庭, 张静喆. 胆石病实验模型的研究进展[J]. 上海医药, 2014, 35(18): 8-9.
- [4] 邓甜甜. 齐刺胆的下合穴对豚鼠急性胆囊炎模型血浆 β -EP和CCK-8影响的研究[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2014.
- [5] 邓漾, 韩天权, 商俊, 等. 胆汁酸代谢经典途径酶基因表达与豚鼠胆石病关系的研究[J]. 外科理论与实践, 2001, 6(3): 149-153.
- [6] 方邦江, 周爽, 裴新军, 等. 养肝利胆颗粒对胆囊胆固醇结石豚鼠胰岛素抵抗的干预作用[J]. 中西医结合学报, 2009, 7(12): 1159-1163.
- [7] 陈玲, 涂春香, 施文荣. 鬼针草对实验性豚鼠胆囊结石的影响[J]. 福建中医药, 2009, 40(3): 40-41.
- [8] 侯晓明, 罗燕燕, 董莹, 等. 排石饮液对实验性胆结石的拮抗作用研究[J]. 北京中医, 2004, 23(3): 179-183.
- [9] 张静哲, 袁作彪, 高炬, 等. 养肝柔肝法逆转豚鼠成石胆汁致石性的实验研究[J]. 结合医学学报: 英文版, 2003, 1(4): 289-292.
- [10] 朱东晨, 黄大鹤, 高方, 等. 绿茶预防胆固醇结石动物实验研究[J]. 白求恩医科大学学报, 1993, 19(3): 258-259.
- [11] 张栋梁, 齐清会, 李毅, 等. 通里攻下法防治豚鼠结石性胆囊炎的实验研究[J]. 江苏中医药, 2012, 44(3): 68-69.
- [12] 周文江, 杨萍, 杨幼明, 等. 鱼肝油对豚鼠胆囊胆固醇结石生成的影响[J]. 现代实用医学, 2001, 13(10): 507-508.
- [13] 陈小菁, 胡晓晴, 许亚超, 等. 大柴胡汤对豚鼠胆囊黏蛋白分泌及其基因表达的影响[J]. 江西中医药, 2015, 46(10): 34-36.
- [14] 葛少祥, 彭代银, 刘金旗, 等. 连钱草治疗胆固醇结石的实验研究[J]. 中药材, 2007, 30(7): 842-845.
- [15] 钟洁, 吴万垠. 肝胆宁抑制豚鼠胆固醇结石形成的实验研究[J]. 新消化病学杂志, 1995, 3(2): 69-71.
- [16] 崔海兰, 尉中民. 利胆排石冲剂防治胆石病的实验研究[J]. 中医药学刊, 2004, 22(7): 1208-1210.
- [17] 葛少祥, 彭代银, 刘金旗, 等. 连钱草治疗胆固醇结石的实验研

- 究[J]. 中药材, 2007, 30(7): 842-845.
- [18] 陆红, 张信岳, 刘芳芳, 等. 舒胆通颗粒防治胆石症的实验研究[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2009, 14(9): 1028-1031.
- [19] 康国治, 潘晓明, 李彪, 等. 复方熊胆粉防治胆石病的药效学研究[J]. 中国中医药科技, 1996, 3(5): 20, 21-26.
- [20] 刘皓, 王平, 冷秀梅, 等. 中药胆宁片治疗胆囊胆固醇结石作用机制的实验研究[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2014, 22(11): 658-661.
- [21] 刘皓, 范尧夫, 王平, 等. 胆宁片对胆固醇结石模型豚鼠胆囊运动功能及血浆CCK水平的影响[J]. 长春中医药大学学报, 2014, 30(5): 773-776.
- [22] 李均乐, 田立新. 绞股蓝预防豚鼠胆囊胆固醇结石形成[J]. 中华肝胆外科杂志, 2002, 8(10): 609-610.
- [23] 陈犁, 吕姗姗, 谯志文, 等. 舒肝顺气丸利胆药效学研究[J]. 世界中西医结合杂志, 2014, 9(12): 1281-1284.
- [24] 周大兴, 将志炕, 阮叶萍, 等. 金钱对啮合剂防治胆石症的实验研究[J]. 浙江中医药大学学报, 2006, 30(5): 530-532.
- [25] 刘禹翔, 李健, 黄彬, 等. 中药预防胆囊胆固醇结石实验研究[J]. 中国中医急症, 2008, 17(5): 666-667.
- [26] 董米连, 薛之祥. 胆囊Ⅲ号方预防胆固醇结石的实验研究[J]. 中国中西医结合外科杂志, 1997, 3(1): 6-8.
- [27] 沈平, 方邦江, 朱培庭, 等. 养肝柔肝中药对胆囊胆固醇结石豚鼠胆囊细胞钙离子浓度的影响[J]. 中西医结合学报, 2007, 5(2): 179-182.
- [28] 皮儒先, 伍强, 谢斌, 等. 辣椒碱影响高脂餐小鼠胆囊结石形成及其机制研究[J]. 免疫学杂志, 2016, 32(5): 369-375.
- [29] 李勇男, 吴硕东, 田雨. 姜黄素在预防高脂饮食小鼠胆囊胆固醇性结石中的作用[J]. 肝胆胰外科杂志, 2015, 27(6): 506-511.
- [30] 李勇男, 吴硕东, 田雨. 姜黄素联合胡椒碱在预防小鼠胆囊胆固醇性结石中的作用[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2015, 22(12): 1453-1459.
- [31] 徐霜, 胡金凤, 楚世峰, 等. 萆拔油非皂化物预防胆固醇结石的形成[J]. 药学报, 2013, 48(7): 1178-1182.
- [32] 孙阳, 梁颖, 徐少娜, 等. 利胆排石汤对实验性胆结石小鼠肝脏形态学影响[J]. 中医药信息, 2010, 27(2): 41-43.
- [33] 梁颖, 孙阳, 毕克滨, 等. 利胆排石汤对胆结石小鼠脂类代谢及肝组织B-UGr活性的影响[J]. 中医药信息, 2008, 25(6): 77-79.
- [34] 安国顺, 王海梅, 巴图乌拉, 等. 萆拔油非皂化物抑制C57BL/6小鼠胆囊结石的形成[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2008, 14(3): 235-238.
- [35] 吕震, 俞渊, 王兵, 等. 大黄灵仙胶囊对小鼠胆结石形成及肝病理和血液生化指标的影响[J]. 医学研究生学报, 2016, 29(6): 577-581.
- [36] 张静喆, 梁晓强, 顾宏刚, 等. 养肝利胆颗粒对胆固醇结石小鼠肝脏基因表达的影响[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2011, 19(4): 234-238.
- [37] 唐乾利, 吕震, 俞渊, 等. 大黄灵仙胶囊调控胆结石小鼠肝细胞转运蛋白表达及胆汁代谢谱的机制研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2016, 36(8): 953-959.
- [38] 张俊威, 许庆瑞, 姚琳, 等. 胆石消胶囊消石利胆作用的实验研究[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2012, 20(8): 359-361.
- [39] 王海梅, 巴图乌拉, 王俊峰, 等. 萆拔油非皂化物抑制C57BL/6小鼠胆囊结石的形成[J]. 北京中医药杂志, 2006, 25(10): 630-

- 632.
- [40] 邱玉华,王海梅,吴京涛,等. 胡椒碱抑制 C57BL/6 小鼠胆囊结石形成的研究[J]. 北京中医,2007,26(9):617-619.
- [41] 张红军,祝学光,陈祥柏. 药物诱导胆红素葡萄糖醛酸转移酶的基因表达对小鼠胆结石形成的抑制作用[J]. 中华普通外科杂志,1999,14(5):344-347.
- [42] 钱英,胡姗姗,陈泽慧,等. 胆石六号汤对小鼠胆固醇结石的影响[J]. 中药药理与临床,2013,29(3):147-149.
- [43] 王羊,张成,冯金鸽. 大黄素影响胆固醇结石形成的实验研究[J]. 陕西医学杂志,2016,45(6):656-658.
- [44] 刘惠武,严红梅,余首德,等. 疏肝利胆汤抑制兔胆结石形成的作用及机制研究[J]. 中国中西医结合消化杂志,2016,24(1):15-16.
- [45] 赵纪春,朱红,程南生. 兔胆囊结石形成过程中脂代谢和载脂蛋白变化研究[J]. 华西医科大学学报,1997,28(4):17-20.
- [46] 赵纪春,舒晔,程南生,等. 胆囊结石中胆固醇代谢变化的实验研究[J]. 中国普通外科杂志,2000,9(2):124-128.
- [47] 张继红,杨可祯,韩本立. 红霉素预防家兔胆结石形成的实验研究[J]. 广东医学,1996,17(1):46-48.
- [48] 别平,黄志强,王敖川,等. 胆囊巨噬细胞与胆囊炎症和结石形成关系的动物实验与临床研究[J]. 第三军医大学学报,1994,16(6):425-428.
- [49] 李月廷,祝学光. 胡椒碱抑制兔胆结石形成的作用和机制[J]. 中华肝胆外科杂志,2003(9):426-428.
- [50] 李月廷,祝学光,陈祥柏,等. 熊去氧胆酸抑制兔胆结石形成的作用及机制[J]. 北京大学学报,2001,33(3):469-471.
- [51] 张继红,韩本立. 消炎痛、红霉素预防胆结石形成的实验研究[J]. 中国普通外科杂志,1998,7(3):5-8.
- [52] 苏敬东,李士骏,赵浩亮. 咖啡因预防家兔胆结石形成的研究[J]. 中华实验外科杂志,1994,11(1):27-28.
- [53] 王江华,陈先祥,蔡庆和,等. 小檗碱抑制兔胆固醇结石形成的作用和机制[J]. 肝胆胰外科杂志,2007,19(5):288-290.
- [54] 黄大鹤,王农,陈云波,等. 饮酒对胆固醇结石的预防作用的实验研究[J]. 肝胆胰外科杂志,1994(3):1-4.
- [55] 梁颖. 利胆排石汤抗实验性胆固醇结石作用及作用机理的研究[D]. 哈尔滨:黑龙江中医药大学,2007.
- [56] 于福文,康庆伟. 中药排石方抑制胆固醇结石的实验研究[J]. 中国城乡企业卫生,2009,10(5):107-108.
- [57] 阎姝,崔乃强,方步武,等. 茵陈合剂对家兔胆固醇结石成石性胆汁分泌的影响[J]. 中国中西医结合外科杂志,2008,14(1):50-55.
- [58] 李秋荣,拱玉华,周建萍,等. 高胆固醇饮食对胆结石形成的研究[J]. 临床肝胆病杂志,2002,18(5):320-封3.
- [59] 魏克强,许淑琴. 消石散对中国树鼠胆结石形成的影响[J]. 甘肃科学学报,2002,14(4):78-80.
- [60] 孙颖,杨展澜,申国荣,等. 胆结石组成和形成机理的研究进展[J]. 中国科学 B 辑,2001,31(5):385-393.
- [61] 陈轶响,陈深,吴科能. 胆结石的化学基础研究进展[J]. 中国社区医师,2014,30(18):7-8.
- [62] 孙泓,蒲小平. 胆石病动物模型及药物靶点的研究进展[J]. 中国新药杂志,2007,16(22):1844-1848.
- [63] Klass DM, Bührmann K, Sauter G, et al. Biliary lipids, cholesterol and bile synthesis: different adaptive mechanisms to dietary cholesterol in lean and obese subjects[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2006, 23(7):895-905.
- [64] 靖俊,丁宁,丁晓萌,等. 高脂饮食对雄性小鼠生殖功能和睾丸内氧化低密度脂蛋白变化的影响[J]. 医学研究生学报,2016,29(2):133-137.
- [65] vanBerge-Henegouwen GP1, Venneman NG, Portincasa P, Kusters A, et al. Relevance of hereditary defects in lipid transport proteins for the pathogenesis of cholesterolgallstone disease[J]. Scand J Gastroenterol Suppl, 2004(241):60-69.
- [66] 陆勇,王绍明. 健脾利胆中药脉冲疗法预防保胆取石术后结石复发的临床研究[D]. 成都:成都中医药大学,2011.

(2017-05-08 收稿 责任编辑:杨觉雄)

整合药理学:2018 哈尔滨中医方证代谢组学与药物代谢峰会 (2018 年 6 月 22-24 日,第一轮通知,哈尔滨,华旗饭店)

大会主题:精准代谢分析助力中药(药物)精准研究

主办单位:国家中医方证代谢组学研究中心、中-美中医方证代谢组学技术合作中心、海军军医大学、上海交通大学

承办单位:黑龙江中医药大学,西南濒危药材资源开发国家工程实验室

协办单位:沃特世(中国)有限公司等

合作媒体:世界中医药杂志英文刊(WJTCM), Acta Pharmaceutica Sinica B 等

征集主题:代谢组学新技术新方法、中医药代谢组学、药物代谢组学、药物分析与代谢、系统药理学、药物代谢动力学/毒代动力学、中药/药物质量评价、生命分析化学、生物物质

谱与组学

稿件投递邮箱:chinmedomics2018@163.com

投稿截止日期:2018 年 5 月 31 日

注册费标准及汇款方式

5 月 1 日前 1200 元人民币,之后和现场交费 1600 元人民币,学生参会注册费 800 元人民币(参会时请出示学生证),汇款时注明 Chinmedomics2018 注册费+汇款人全名。特邀专家会议费由主办方承担。

汇款信息如下

户名:黑龙江中医药大学

账号:168951127680

开户行:中国银行哈尔滨平房支行丽麓支行