

硝石片治疗胆石症的临床观察 及实验研究

张祥德¹ 马宗林¹ 裴德恺⁵ 张远炎² 梁国保³ 程相省⁴ 刘旭明¹
程维兴¹ 高静涛⁵ 王晓明⁵ 梅 杰⁵ 王冬梅⁵ 吕吉元⁵ 满洪升⁵

胆石症是临床常见多发病之一,近几年来随着胆囊(道)显像技术的迅速发展和应用,本病的发现率有了显著提高,但是迄今为止仍缺乏理想的治疗方法。60年代末和70年代初,国外采用胆甾酸(鹅去氧胆酸、熊去氧胆酸)进行药物溶石取得了一定的成功^[1],而我国在这方面的研究尚未取得重大进展。为此,我们根据中医的基本理论,博采诸家之长,广泛吸取现代药理研究之精华,在1978年运用中药溶解胆石取得初步经验的基础上,研制成溶石新药硝石片。自1984年4月~1986年8月,对胆石症进行了较为系统的临床观察及实验研究,现将结果报告如下:

临 床 观 察

一、一般资料

本组90例中,男33例,女57例,男女之比为1:1.73。年龄20~61岁,平均42.33岁,40岁以上占68.89%。病程1个月~22年,平均3.6年。干部52例,战士1例,工人23例,农民1例,家属13例。

二、病例选择

病例来自新疆各地,除孕妇外,凡经胆囊(道)造影或B型超声波(以下简称B超)检查证实为胆石症者,均列入治疗观察对象。其中胆囊(道)造影检查83例(口服法77例,静脉法5例,经内窥镜逆行性胰胆管造影1例),B超检查88例。诊断为胆囊结石85例,右肝管结石5例。多发性结石74例,单发性结石16例。结石最大直径3.2厘米,最小0.4厘米。透光性结石65例,

不透光性结石12例。除4例无典型胆绞痛外,均有不同程度胆囊区或肝区疼痛,多数伴有腹部胀满、呃逆嗝气、口苦咽干、恶心厌油、大便秘结等症。胆囊区有明显压痛71例,肝区叩击痛5例,发热4例,黄疸2例。

三、治疗方法与结果

(一) 治疗方法:全部病例均在门诊口服硝石片(处方自拟,由火硝、芒硝、绿矾、郁金、鸡内金、山楂等九味药物所组成,乌鲁木齐生化制药厂提供),每日3次,每次5~8片(相当原生药6~9克),饭前或饭后温开水送服。服药期间停服其他药物,生活规律及工作照常。本组平均服药时间为8.37个月。

(二) 结果分析:治疗后行胆囊(道)造影复查60例(口服法57例,静脉法3例),B超复查75例。根据造影结合B超复查结果,对结石治疗后变化情况进行综合分析并评定疗效。本组病例,治疗后结石完全溶解消失,评为治愈者19例(21.11%);结石变小或减少,评为有效者23例(25.56%);结石无变化或增大,评为无效者48例(53.33%)。总有效率为46.67%。

1. 胆石部位与疗效的关系:胆囊结石85例,治愈18例,有效21例,无效46例,总有效率45.88%;右肝管结石5例,治愈1例,有效、无效各2例。在胆囊结石85例中,结石位在胆囊体(颈)部者19例,治愈10例,有效3例,无效6例,总有效率68.42%;结石位在胆囊

¹兰州军区乌鲁木齐总医院; ²中国人民解放军第十二医院; ³新疆军区司令部门诊部; ⁴中国人民解放军第二十三医院; ⁵大连医学院

底部者59例,治愈6例,有效15例,无效38例,总有效率35.59%;结石满胆囊者7例,治愈2例,有效3例,无效2例。结石在胆囊体(颈)部较在胆囊底部的疗效显著($\chi^2=15.95$, $P<0.001$)。

2. 结石大小与疗效的关系:结石直径小于1.0厘米70例,治愈19例,有效17例,无效34例,总有效率51.43%;结石直径大于1.0厘米20例,有效6例,无效14例,总有效率30.0%。结石直径小于1.0厘米较大于1.0厘米的疗效显著($\chi^2=6.96$, $P<0.05$)。

3. 结石数量与疗效的关系:多发性结石74例,治愈14例,有效21例,无效39例,总有效率47.3%;单发性结石16例,治愈5例,有效2例,无效9例,总有效率43.75%。

4. 胆囊功能与疗效的关系:治疗前作胆囊造影检查(口服法)77例,结果示胆囊收缩功能正常者41例,治疗后获治愈12例,有效14例,无效15例,总有效率63.41%;胆囊收缩功能不良者24例,治愈2例,有效6例,无效16例,总有效率33.33%;胆囊不收缩者5例,治愈1例,无效4例;胆囊不显影者7例,均无效。胆囊收缩功能正常较收缩功能不良者的疗效显著($\chi^2=6.36$, $P<0.05$)。

5. 疗程与疗效的关系:疗程在3个月以内者15例,治愈6例,有效2例,无效7例,总有效率53.33%;疗程4~6个月25例,治愈5例,有效7例,无效13例,总有效率48.0%;疗程7~9个月17例,治愈4例,有效4例,无效9例,总有效率47.06%;疗程10~12个月29例,治愈4例,有效9例,无效16例,总有效率44.83%;疗程在13个月以上者4例,有效1例,无效3例。

实验研究

一、实验材料

(一) 药品制备:硝石片的实验用制剂有煎剂、粉剂、浸剂三种。硝石片煎剂:原生药按片剂比例配方,清水浸泡12小时,煮沸后文火煎煮3次,每次30分钟,合并滤渣,浓缩成

50%、75%、100%三种不同的浓度;硝石片粉剂:将硝石片在研磨器中研制成粉剂;硝石片浸剂:原生药按片剂比例配方,粉碎后蒸馏水浸泡18小时,用两层纱布过滤,配制成20%浸剂。

(二) 实验结石:人胆囊结石(化学成份未经鉴定)经干燥处理后称重,在95%酒精中浸泡30分钟灭菌,再用生理盐水冲洗干净。

(三) 实验动物:健康家兔,体重1.5~2.9千克,雌雄不限;杂种雌性家犬,体重12千克左右。

二、实验方法与结果

(一) 溶石实验

1. 硝石片对体外人胆囊结石的影响:取人胆囊结石47枚,重量20~88毫克,分别放在47个无菌试管中,随机区分为4组,A、B、C三组为实验组,D组为对照组。实验组A、B、C三组按序加入100%、75%、50%硝石片煎剂,对照组用0.9%生理盐水。每管溶液均为8毫升,管口以胶盖塞紧。置于室温下,每日将试管上下颠倒两次,15周后观察结石变化情况。结果表明:实验组38枚结石中,全溶20枚(52.63%);对照组(D组)9枚结石中,仅1枚结石的表面有轻度松解迹象,其余均无变化。实验组中A组全溶率为71.43%(10/14),B组全溶率为66.67%(8/12),C组全溶率为16.66%(2/12)。三组之间有显著性差异($\chi^2=9.16$, $P<0.05$)。实验表明A组溶石作用最强,提示溶石强度与硝石片煎剂浓度成正比。实验组中未溶结石的减重率均非常显著。

2. 硝石片对植入兔体内胆石的影响:家兔16只,随机区分为两组,实验组11只,对照组5只。于实验前禁食12小时,按每千克体重100毫克硫喷妥钠肌肉注射麻醉。手术取右肋缘下斜形切口,在肝裂隙找到胆囊,先在胆囊体部做一荷包缝合,从荷包中央切一小口,纳入直径>3.0毫米的人胆囊结石1枚,结扎荷包线,清拭后关闭腹腔。手术12小时后给予新鲜蔬菜,以后逐渐改为普通饲料。实验组动物于术后第三天开始投喂硝石片粉剂,每千克体重200毫

克/日。两组动物均连续观察3个月,处死剖取胆囊中结石,干燥处理后与实验前进行比较。结果表明,实验组有8枚结石全部溶解,3枚结石变小。实验后3枚结石重量为 4.0 ± 6.99 毫克(平均值 $\pm$ 标准差,下同)与实验前11枚结石重量 23.73 ± 3.20 毫克比较,减重非常显著($t=7.41$, $P<0.001$)。对照组5枚结石无一枚溶解,其中1枚结石反而增大,实验后5枚结石重 37.44 ± 58.89 毫克,与实验前5枚结石重 21.58 ± 4.53 毫克比较,差异不显著($t=0.60$, $P>0.05$)。

3. 硝石片对体内溶石动物实验主要脏器病理形态的影响:实验动物处死后,随即解剖,取其心、肝、肾、胆囊等主要脏器,固定于10%福尔马林内,再取各脏器组织块,常规处理,石蜡包埋切片,HE染色,光学显微镜下观察。结果表明,对照组5只家兔心、肾组织结构无异常;肝小叶正常,肝细胞染色无异常,肝板排列整齐,汇管区胆囊周围有少量淋巴细胞浸润;胆囊壁各层结构清晰,其中3只兔胆囊粘膜上皮部分脱落,粘膜内少数慢性炎细胞浸润,胆囊腔内有分泌物滞留,其余2只兔胆囊粘膜完好,粘膜上皮轻度增生。实验组11只家兔,肝小叶结构正常,肝细胞及肝索无特殊变化,染色正常,肝窦无明显改变,中央静脉轻度扩张,汇管区胆管周围少量淋巴细胞浸润;胆囊壁各层结构正常,其中10只兔胆囊粘膜上皮完整,上皮轻度增生,胆囊内无分泌物滞留,仅1只兔胆囊粘膜表面上皮部分脱落,腔内有少量分泌物,胆囊壁各层均无炎细胞浸润,粘膜上皮细胞结构十分清晰;心肌正常;肾小球多数呈轻度扩张,肾间质血管轻度扩张充血,肾小管结构正常。

4. 硝石片对狗胆汁成份的影响:家犬5条,在无菌操作下作胆囊及胃幽门部置管造瘘,以备收集胆汁及灌注药物用。术后3天,待动物恢复饮食后,在空腹16小时的情况下,于每日上午8点30分到9点收集基础胆汁后,按500毫克/千克体重的剂量,经胃瘘管灌注硝石片浸剂,而后每隔1小时收集胆汁,连续4

次。除1条犬观察4天,另一条犬观察9天外,其余3条犬均观察5天。将收集的各份胆汁按高铁-硫酸显色法测胆固醇;硫酸过氯酸消化、抗坏血酸还原法测卵磷脂⁽²⁾;用荧光分光法测总胆酸⁽³⁾;并按毫克分子浓度%作Small氏三角坐标定点,测胆汁中胆固醇等的饱和度关系。结果表明:(1)给药后胆汁中胆固醇的含量(105.5 ± 77.7 毫克%)较给药前(122.9 ± 101.9 毫克%)降低;给药后胆汁中总胆汁酸的含量(2954.2 ± 1662.2 毫克%)亦较给药前(3215.1 ± 2914.3 毫克%)降低;而给药后胆汁中卵磷脂的含量(3625.0 ± 2734.8 毫克%)则较给药前(3594.5 ± 2449.5 毫克%)增高。(2)胆汁中胆固醇、卵磷脂、总胆汁酸毫克分子浓度%在三角坐标中的定点,除个别外,实验前后均在胶粒稳定区之内,未见明显改变。如根据毫克分子浓度%观察给药前后总胆汁酸含量的变化,在28次实验中显示给药后4小时内的平均值增加者有19次(67.9%),减少者9次(32.1%);若以在4小时内曾出现过1次增加者计,则在28次实验中有25次(89.3%);出现过2次增加者有20次(71.4%)。提示硝石片有促使胆汁内总胆汁酸一时性增加的趋势。

(二) 抑菌实验:观察硝石片对胆道常见致病菌的影响。

取鉴定过的纯菌,接种于3.0毫升普通肉汤内,放置在37℃温箱中6小时。于直径9.0厘米灭菌培养皿中,加菌液1.0毫升,琼脂培养基20.0毫升,立即旋转混匀,待琼脂凝固后,用外径6.0毫米的无菌玻璃管在平板上打洞,取出洞内培养基,滴入100%硝石片煎剂0.05毫升,放置在37℃温箱中,12小时后观察抑菌效果,并在同样条件下实验重复6次。结果表明,硝石片对大肠杆菌、副大肠杆菌、绿脓杆菌、副伤寒杆菌的抑菌圈直径分别为 14.0 ± 0.89 、 13.0 ± 0.63 、 17.83 ± 1.33 、 13.67 ± 1.03 毫米;对金黄色葡萄球菌、白色葡萄球菌、变形杆菌、产碱杆菌的抑菌圈直径分别为 18.33 ± 1.86 、 20.50 ± 1.05 、 13.17 ± 0.15 、 17.67 ± 0.82 毫米。

讨 论

一、硝石片对胆石溶解作用的评价

本文90例胆石症临床疗效观察表明,硝石片对胆囊结石和肝管结石均有一定的溶解作用。在病例不加选择的情况下,口服硝石片平均8.37个月后,结石全溶率为21.11%。目前国内广泛应用的溶石药物鹅去氧胆酸和熊去氧胆酸,根据美国多设施的协同研究结果,服药2年后的结石全溶率平均为23.0%(波动范围5.2~40.8%)⁽⁴⁾,与硝石片溶石疗效相接近。胆固醇结石患者,其胆石自然消失率为0.6~6.0%,一年内平均消失率约1.0%以下⁽¹⁾。有人报告约45.0~90.0%的患者在胆石排出时有明显排石反应^(5,6),本组无此现象,且有23.33%的患者治疗后结石变小。动物体内及体外溶石实验结果均证明,硝石片对胆囊结石有相当明显的溶解作用。由此可以认为,本组结石的消失,确系硝石片的药物所致。

二、硝石片溶石机理的初步探讨

胆石症中医归属“肝胀”、“胆胀”、“结胸”等病症的范畴。胆为“中精之府”,内藏“精汁”,即清净之胆汁。胆汁源自“肝之余气”,肝胆共司疏泄之职。若肝气郁滞,过食肥甘,外邪内侵,蛔虫上扰,均可阻碍气机,影响肝气疏泄和胆气通降的功能,导致胆汁瘀积,湿热内蕴,煎熬日久,沉积而结为砂石。现代医学亦认为,肝脏是产生成石性胆汁的场所,在成石胆汁形成之前,肝内胆固醇的分解代谢早有异常⁽⁷⁾,胆汁不能使胆固醇溶解是结石生成的关键⁽⁸⁾。基于上述见解,创硝石片旨在疏利,旁及化坚。方中火硝、芒硝软坚散结,消溶胆石。《抱朴子》云:火硝“能消柔五金,化七十二石为水”。绿矾燥湿化痰,《医学衷中参西录》谓硝石“与皂矾(绿矾)同用,善治内伤黄疸,消胆石”。鸡内金善化瘀积。山楂善消“油垢之积”。郁金行气解郁,化瘀止痛,伍以疏肝利胆、通降泻热之品,共奏消炎利胆、降脂溶石之功。药理研究证明,硝石片能降低狗胆汁中胆固醇的含量,总胆汁酸亦有一时性增加的趋势。

推测硝石片能促进肝脏某些酶的生成及活性,加速胆固醇的分解和代谢,因而胆汁中胆固醇含量下降,胆盐和磷脂的水平相对升高,增强了胆汁对胆固醇的溶解能力,使结石逐渐消溶。研究还发现,硝石片对胆道常见致病细菌有较强的抑制作用;并能促进胆囊上皮代谢,使其上皮新生和分泌排泄功能增强,胆囊炎症的改善,减少了对胆盐的过度吸收,这无疑对胆石的消溶和防止新生结石的形成,起着重要的协同作用。

三、硝石片溶石规律分析

硝石片治疗胆石症结石全溶率为21.11%,总有效率为46.67%。溶石有效的均为X线透光性结石,胆囊结石和肝管结石均有一定的溶解作用,胆囊收缩功能好、结石在胆囊体(颈)部较胆囊收缩功能差、结石在胆囊底部效果明显。结石直径小于1.0厘米较大于1.0厘米者疗效显著。根据胆固醇结石多发生在胆囊,X线透光和比重较色素性结石轻,因而多漂浮在胆囊体(颈)部的特点,推测硝石片可能对胆固醇为主的结石疗效最佳。溶石无效者,除胆囊功能丧失等因素外,结石化学结构的不同对溶石疗效的影响可能更为重要。临床上单纯的胆固醇结石并不多见,含钙结石高达98.27%。结石形态研究和化学分析发现,胆固醇结石的核心具有多种形式的钙盐,还含有其他金属离子,其中铜和镁的含量最高。色素性结石钙的含量最高⁽⁹⁾。硝石片大概不能有效地络合这些金属元素,因此对这部分结石疗效较差。本文观察发现,疗程与疗效不成正比,机理尚不清楚,可能与结石的化学结构不同有关,含钙、铜、镁等金属离子高的结石,延长疗程并不能使其疗效显著提高。因此,我们认为凡连续服硝石片8个月结石仍无变化者,应改用其他方法治疗。

四、硝石片对胆石症症状及体征的治疗作用和毒副作用

本组多数病人服硝石片数日后,食欲明显增加,精神好转,疼痛腹胀、恶心厌油等症状显著减轻或完全消失,便秘一般药后1~3天可

缓解。临床症状及体征完全消失率为85.39%，总有效率为98.88%。

本组病例服硝石片时间最短47天，最长24个月，均未发现任何不良反应。治疗后复查肝功能62例，血常规56例，尿常规21例，亦未发现异常变化。实验研究证明，硝石片对小鼠染色体无损伤，对基因无诱变性^(10,11)。

本文通过临床初步验证和有关实验研究结果表明，硝石片确有消炎解痉、降脂溶石等功能，且具有疗程短、成本低、无毒副作用等优点，是治疗胆石症较好的药物，值得进一步深入研究。

参 考 文 献

- (1) 徐叔云，安徽医学院学报(4):16, 1977。
- (2) 上海市医学化验所主编：临床生化检验(上册)。180~185页，上海科技出版社，1979。
- (3) Samuel JL, et al: Analytical Chemistiy 33(7):856, 1961。
- (4) 掘山悟朗等，综合临床(2):315, 1985。
- (5) 龟田治男，最新医学(27):113, 1972。
- (6) 赵竟成，中华外科杂志18(4):292, 1981。
- (7) 蔡瑞等，国外医学外科分册8(2):86, 1981。
- (8) 陈皓摘译，国外医学外科分册7(2):67, 1980。
- (9) 邓绍庆等，国外医学外科分册9(6):333, 1982。
- (10) 殷学军等，硝石片对小鼠骨髓多染红细胞微核(PCE-MN)频率的影响。内部资料，1986。
- (11) 刘德祥等，鼠伤寒沙门氏菌/微粒体系统对硝石片诱变性的检测。内部资料，1986。

许钜材治疗颞颌关节脱位的经验

钱忠权* 叶肇和** 许 靖**

许钜材副主任医师，从事中医骨伤科60余年，学验俱丰。笔者曾随师学习，获益良多。兹将老师治疗颞颌关节脱位的经验，整理如次。

整复脱位，患者体位要适中

颞颌关节脱位，一般复位都很容易，但也有少数者复位并非完全顺利。要真正能顺利复位而一次成功，许老的经验是，除掌握轻重相宜的原则外，更要掌握整复脱位患者的适中体位。适中的体位，就是患者下颌牙齿咬合面位于术者上臂下垂肘关节水平位的稍下方。准确地说，这时术者两肘关节的上臂与前臂的夹角为120~130°。根据力学的原理，在这种角度下对手法复位最有利，故复位也就最易成功。否则，患者坐位过高或过低均会给复位带来困难。如患者曹某，女，52岁，于1980年11月9日在打哈欠时，致使颞颌关节脱位。复位时随便取了一张方凳，经复了二次均未成功。后根据许老的经验，结合患者的身高，选择了一张坐位适中的背靠椅，使复位顺利成功。这证明复位时坐位高低、体位适中，是整复颞颌关节脱位复位成功的关键。当然，医患双方紧密合作，解除患者的恐惧、紧张，在复位刹那，主动咬合，配合术者采用含蓄之力，更能相得益彰。

习惯脱位，用药须补肝肾

颞颌关节脱位，手法复位常能收到立竿见影之效。但对于年高体弱的患者，整复虽然容易，也容易再度脱位。许老认为，凡年老体弱者，肝血不足，肾

气亏虚，韧带松弛，待整复后，除要加用妥善的外固定外，必须内服中药，培补肝肾。因此，对老年习惯性颞颌关节脱位患者，复位只是治标，而补肝益肾、强筋健骨才是治本，它体现了中医治病必求其本的治疗原则。如患者朱某，女，73岁，形体消瘦，四年来经常因打呵欠而致颞颌关节脱位。1980年4月13日下午，由于嚼硬物又致颞颌关节脱位而来就诊。经手法复位成功，用四头带固定10天。在固定期间，嘱食流汁、软食，勿食硬物，不张大口；解除固定后6周内也要注意不食硬物，不张大口。不料患者未遵医嘱，当晚自动解除外固定，以致一张大口说话又致脱位。第二天返院就诊时，我们鉴于其属年高体弱，肝肾亏虚，筋骨不健，韧带松弛而致习惯性脱位，法当补气养血、培补肝肾。故在复位后，除执行上述医嘱外，拟中药服用。处方：熟地黄15克，制首乌15克，枸杞子10克，菟丝子10克，杭白芍10克，全当归10克，炙黄芪10克，潞党参10克，川续断10克，大川芎5克，川桂枝5克，红枣10克。先后服12剂，同时嘱患者配合自我按摩，两手食指放在耳后翳风穴上按压揉摩，以痛为度，每日2次，每次50下，连续坚持按摩3个月，以舒经通络。经随访三年未见复发。

* 江苏省如东县中医院

** 江苏省高邮县中医院