

大柴胡颗粒对胆色素结石豚鼠的保护作用

喻斌¹, 阮鸣², 张志芬³, 王兆龙³, 卢金福¹, 吕高红¹, 许惠琴^{1*}

1. 南京中医药大学 中药药理学省部共建重点实验室, 江苏 南京 210046

2. 南京晓庄学院 药用菌物研究所, 江苏 南京 211171

3. 南通精华制药股份有限公司, 江苏 南通 226005

摘要: 目的 观察大柴胡颗粒对胆色素结石豚鼠的保护作用。方法 将豚鼠随机分为对照组, 模型组, 大柴胡颗粒高、中、低剂量(4.4、2.2、1.1 g/kg)组和熊去氧胆酸(50 mg/kg)组。采用饲料法复制胆色素结石豚鼠模型, 观察大柴胡颗粒对胆色素结石豚鼠的成石率、血清天冬氨酸转氨酶(AST)、丙氨酸转氨酶(ALT)、碱性磷酸酶(AKP)、谷氨酰基转移酶(γ -GT)、总胆红素(TB)、1分钟胆红素水平、血浆和胆囊组织胃动素和生长抑素(SS)水平, 以及胆汁内总胆酸(TBA)、磷脂、总胆固醇(TC)、黏蛋白量的影响; 肝脏和胆囊组织进行HE染色, 观察其组织病变情况。结果 大柴胡颗粒中剂量组可显著降低结石成石率; 其3个剂量组均可降低胆囊SS水平; 其中、高剂量组可显著升高血浆和胆囊胃动素水平, 降低血清 γ -GT、1分钟胆红素水平和胆汁黏蛋白的量; 其高剂量组可显著降低血清AST和TB、血浆SS和胆汁中TC水平, 升高胆汁中TBA的量; 而低剂量组可显著升高胆汁中磷脂的量, 与模型组比较差异显著($P < 0.05, 0.01$)。组织病理学观察表明大柴胡颗粒可显著改善胆囊上皮增生, 减轻组织水肿、炎细胞浸润、肝脏脂肪变性、汇管区炎细胞浸润和纤维组织增生。结论 大柴胡颗粒对胆色素结石豚鼠具有一定的保护作用, 该作用可能与其减少肝胆细胞损伤、调节胆汁成分、促进胆汁分泌等机制相关。

关键词: 大柴胡颗粒; 胆色素结石; 胆汁分泌; 胃动素; 胆红素

中图分类号: R285.5; R975.5 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2012)08-1560-05

Protection of Dachaihu Granule on guinea pigs with bile pigment stones

YU Bin¹, RUAN Ming², ZHANG Zhi-fen³, WANG Zhao-long³, LU Jin-fu¹, LV Gao-hong¹, XU Hui-qin¹

1. Province and Ministry Cooperation Key Laboratory of Pharmacology of Chinese Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210046, China

2. Institute of Medicinal Fungi, Nanjing Xiaozhuang College, Nanjing 211171, China

3. Nantong Jinghua Pharmaceutical Co., Ltd., Nantong 226005, China

Abstract: **Objective** To observe the protection of Dachaihu Granules (DG) on guinea pigs with bile pigment stones. **Methods** Guinea pigs were randomly divided into six groups, such as control, model, DG high-, mid-, low-dose (4.4, 2.2, and 1.1 g/kg), and ursodeoxycholic acid (50 mg/kg) groups. The guinea pigs with bile pigment stones were established by fodder adjusting. With the interference of DG, the stone-forming rate, the levels of aspartate transaminase (AST), alanine transaminase (ALT), alkaline phosphatase (AKP), γ -glutamyl transferase (γ -GT), total bilirubin (TB), one minute bilirubin, motilin and somatostatin (SS) in plasma and gallbladder tissue were observed, and the content of total bile acids (TBA), phospholipids, total cholesterol (TC), and mucin in bile were detected; HE staining was carried out and tissue lesions were observed in the liver and gallbladder tissue. **Results** Three doses of DG could decrease the concentration of SS in gallbladder tissue. High- and mid-dose of DG could increase the content of motilin in gallbladder and plasma, and decrease the concentration of γ -GT, one minute bilirubin in serum, and mucin in bile; High-dose of DG could decrease AST, TB, and SS levels in plasma and TC in bile, and increase the content of TBA in bile; Mid-dose of DG could decrease the stone-forming rate and low-dose of DG could significantly increase the content of phospholipids in the bile compared with model group in obvious difference ($P < 0.05, 0.01$). In addition, the histological examination indicated that DG could markedly improve gallbladder epithelial hyperplasia and reduce tissue edema, inflammatory cell infiltration, hepatic steatosis, portal area inflammatory cell infiltration, and fibrous tissue proliferation. **Conclusion** DG displays the protection on guinea pigs with bile pigment stones to some extent, and the effect might involve with protecting liver and gallbladder cells, adjusting bile composition, and improving bile secretion.

Key words: Dachaihu Granules (DG); bile pigment stones; bile secretion; motilin; bilirubin

收稿日期: 2011-10-30

基金项目: 江苏省科技成果转化专项课题 (BA2010094)

作者简介: 喻斌 (1978—), 男, 江西鄱阳人, 在读博士, 讲师, 主要研究方向为中药药理学。Tel: (025)85811933 E-mail: nzyyubin@163.com

*通讯作者 许惠琴 Tel: (025)85811933 E-mail: hqxu309@yahoo.com.cn

张仲景的“大柴胡汤”具有外解少阳、内泻热结的功效，主治少阳病兼里实之证，临床上常用于治疗属湿热证范畴的胆系感染和胆结石症^[1-4]。药理学研究表明，大柴胡汤提取物能够促进大鼠胆汁分泌，具有利胆作用^[5]。但该方对胆结石动物模型的影响鲜见报道。大柴胡颗粒是在大柴胡汤基础上研制而成的现代中药复方制剂。本实验观察大柴胡颗粒对胆色素结石豚鼠模型的影响，为指导其防治胆石症临床用药提供参考。

1 材料

1.1 药品和试剂

大柴胡颗粒，南通精华制药股份有限公司，批号 100103；熊去氧胆酸片，上海黄河利业制药有限公司生产，批号 100801。碱性磷酸酶（AKP）、天冬氨酸转氨酶（AST）、丙氨酸转氨酶（ALT）、谷氨酰基转移酶（ γ -GT）、总胆红素（TB）、1 分钟胆红素试剂盒，南京建成生物工程研究所；总胆酸（TBA）试剂盒，北京九强生物技术有限公司；总胆固醇（TC）试剂盒，浙江东欧诊断产品有限公司；磷脂试剂盒，北京金豪制药股份有限公司；胃动素放免试剂盒、生长抑素（SS）放免试剂盒，北京华英生物技术研究所。

1.2 仪器

7020 型全自动生化仪、H7650 型透射电镜，日本日立公司；Synergy HT 型酶标仪，美国 Biotek 公司。

1.3 动物

豚鼠，体质量 350~450 g，雌雄各半，由南京市江宁区汤山青龙山动物繁殖场提供，生产许可证号为 SCXK（苏）2007-0008。

2 方法

2.1 分组、造模与给药

豚鼠 60 只随机分成 5 组：模型组，熊去氧胆酸组，大柴胡颗粒高、中、低剂量组，每组 12 只，雌雄各半。采用文献方法^[6]，给豚鼠连续 8 周喂饲致石饲料（在普通饲料中加入酪蛋白 2%、蔗糖 3%、猪油 2%、纤维素 2%、胆酸 0.04%、胆固醇 0.1%），制备胆色素结石模型。于造模第 5 周开始，大柴胡颗粒低、中、高剂量组豚鼠 ig 大柴胡颗粒 1.1、2.2、4.4 g/kg，阳性对照组 ig 熊去氧胆酸片 50 mg/kg，每日给药 1 次，连续给药 4 周。另取 8 只豚鼠作为对照组，雌雄各半。模型组和对照组均给予生理盐水 10 mL/kg。

2.2 指标检测

2.2.1 血液生化指标检测 末次给药后，各组豚鼠

用 10%水合氯醛 ip 麻醉，颈总动脉取血，1 份用 EDTA 抗凝，2 000 r/min 离心 10 min，血浆用于胃动素和 SS 放免检测；另一份不做抗凝处理，2 000 r/min 离心 10 min，血清用于 AST、ALT、AKP、 γ -GT、TB、1 分钟胆红素检测。

2.2.2 胆结石及胆汁中生化指标检测 取血完毕后处死豚鼠，暴露腹腔取胆囊，观察是否有结石形成，将胆汁移至 1.5 mL 离心管中，吸出结石，计算成石率。收集的胆汁用相关试剂盒测定 TBA、磷脂、TC 的量；采用磷钨酸沉淀-酚试剂法测定黏蛋白的量；用放免法检测胆囊组织中胃动素和 SS 的量。

2.2.3 胆囊、肝脏组织病理学观察 取部分胆囊及肝脏组织，10%福尔马林固定，光学显微镜（ $\times 200$ ）观察脏器主要病变。

2.3 统计学处理

计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，采用单因素方差分析进行统计学处理；计数资料采用 χ^2 检验进行统计学处理；统计分析均采用 SPSS 13.0 软件。

3 结果

3.1 对胆色素结石豚鼠成石率的影响

胆色素结石豚鼠模型形成的结石为泥沙型。对照组未见结石；模型组的成石率为 80%，与对照组比较差异极显著（ $P < 0.01$ ）。大柴胡颗粒中剂量组和熊去氧胆酸组成石率分别为 33.3%、36.4%，与模型组比较差异显著（ $P < 0.05$ ）；而大柴胡颗粒低剂量和高剂量组成石率分别为 62.5%、42.7%，与模型组比较无显著差异（ $P > 0.05$ ）。结果见表 1。

3.2 对胆色素结石豚鼠血清生化指标的影响

与对照组比较，模型组血清 AST、AKP、 γ -GT 和 1 分钟胆红素水平显著升高（ $P < 0.05$ 、0.01）。与

表 1 大柴胡颗粒对胆色素结石豚鼠成石率的影响

Table 1 Effect of DG on stone-forming rate in guinea pigs with bile pigment stones

组别	剂量 / (g·kg ⁻¹)	动物 / 只			成石率 / %
		观察数	有结石	无结石	
对照	—	8	0	8	0
模型	—	10	8	2	80.0 ^{▲▲}
大柴胡颗粒	1.1	8	5	3	62.5
	2.2	11	4	7	36.4 [*]
	4.4	12	5	7	41.7
熊去氧胆酸	0.05	12	4	8	33.3 [*]

与对照组比较：^{▲▲} $P < 0.01$ ；与模型组比较：^{*} $P < 0.05$

^{▲▲} $P < 0.01$ vs control group；^{*} $P < 0.05$ vs model group

模型组比较, 大柴胡颗粒中、高剂量组可显著降低 γ -GT 和 1 分钟胆红素水平 ($P<0.05$), 高剂量组还可显著降低 AST、TB 水平 ($P<0.05$)。结果见表 2。

3.3 对胆色素结石豚鼠血浆和胆囊组织胃动素和 SS 的影响

与对照组比较, 模型组豚鼠血浆和胆囊组织胃

动素的量显著降低, 而 SS 的量显著增加 ($P<0.01$)。与模型组比较, 大柴胡颗粒 3 个剂量组均可显著降低胆囊中 SS 的量 ($P<0.05$ 、 0.01), 高剂量组还可显著降低血浆 SS 水平 ($P<0.05$)。中、高剂量组可显著升高血浆和胆囊胃动素水平 ($P<0.05$ 、 0.01), 结果见表 3。

表 2 大柴胡颗粒对胆色素结石豚鼠血清生化指标的影响 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Effect of DG on serum biochemical indexes of guinea pigs with bile pigment stones ($\bar{x} \pm s$)

组 别	剂 量 / ($\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$)	动 物 / 只	AST / ($\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$)	ALT / ($\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$)	AKP (金氏单 位 / 100 mL)	γ -GT / ($\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$)	TB / ($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	1 分钟胆红素 / ($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)
对照	—	8	12.01 $\pm$ 2.76	13.03 $\pm$ 7.51	10.61 $\pm$ 2.97	31.16 $\pm$ 6.61	0.85 $\pm$ 0.13	14.25 $\pm$ 1.67
模型	—	10	46.11 $\pm$ 14.43 ^{▲▲}	19.14 $\pm$ 8.73	14.29 $\pm$ 2.70 [▲]	141.77 $\pm$ 36.70 ^{▲▲}	1.07 $\pm$ 0.33	21.39 $\pm$ 9.12 [▲]
大柴胡颗粒	1.1	8	32.66 $\pm$ 16.02	18.42 $\pm$ 7.84	13.57 $\pm$ 2.87	142.56 $\pm$ 12.04	1.06 $\pm$ 0.21	14.79 $\pm$ 3.88
	2.2	11	30.80 $\pm$ 19.15	15.23 $\pm$ 11.27	13.08 $\pm$ 4.35	101.84 $\pm$ 37.93 [*]	0.87 $\pm$ 0.12	14.26 $\pm$ 2.12 [*]
	4.4	12	28.56 $\pm$ 16.73 [*]	13.53 $\pm$ 9.32	12.44 $\pm$ 2.50	105.89 $\pm$ 34.73 [*]	0.82 $\pm$ 0.13 [*]	13.93 $\pm$ 2.82 [*]
熊去氧胆酸	0.05	12	28.44 $\pm$ 16.35 [*]	14.24 $\pm$ 8.88	11.52 $\pm$ 3.15 [*]	103.95 $\pm$ 32.56 [*]	0.99 $\pm$ 0.20	15.90 $\pm$ 3.61

与对照组比较: [▲] $P<0.05$ ^{▲▲} $P<0.01$; 与模型组比较: ^{*} $P<0.05$
[▲] $P<0.05$ ^{▲▲} $P<0.01$ vs control group; ^{*} $P<0.05$ vs model group

表 3 大柴胡颗粒对胆色素结石豚鼠血浆和胆囊组织中胃动素和 SS 的影响 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Effect of DG on motilin and SS in plasma and gallbladder tissue of guinea pigs with bile pigment stones ($\bar{x} \pm s$)

组 别	剂量/ ($\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$)	动物 / 只	胃动素 / ($\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$)		SS / ($\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$)	
			血浆	胆囊	血浆	胆囊
对照	—	8	449.84 $\pm$ 44.82	171.81 $\pm$ 14.08	21.07 $\pm$ 4.64	1.66 $\pm$ 0.52
模型	—	10	319.68 $\pm$ 39.05 ^{▲▲}	100.85 $\pm$ 41.27 ^{▲▲}	32.19 $\pm$ 5.36 ^{▲▲}	6.13 $\pm$ 1.33 ^{▲▲}
大柴胡颗粒	1.1	8	366.85 $\pm$ 58.04	136.16 $\pm$ 27.64	29.75 $\pm$ 7.40	4.67 $\pm$ 0.71 [*]
	2.2	11	369.53 $\pm$ 20.60 ^{**}	137.42 $\pm$ 20.43 [*]	28.66 $\pm$ 7.92	4.75 $\pm$ 0.89 [*]
	4.4	12	285.22 $\pm$ 33.08 ^{**}	148.03 $\pm$ 20.32 ^{**}	23.33 $\pm$ 8.96 [*]	4.14 $\pm$ 1.28 ^{**}
熊去氧胆酸	0.05	12	395.01 $\pm$ 43.42 ^{**}	146.43 $\pm$ 28.12 ^{**}	23.07 $\pm$ 4.32 ^{**}	3.91 $\pm$ 1.15 ^{**}

与对照组比较: ^{▲▲} $P<0.01$; 与模型组比较: ^{*} $P<0.05$ ^{**} $P<0.01$
^{▲▲} $P<0.01$ vs control group; ^{*} $P<0.05$ ^{**} $P<0.01$ vs model group

3.4 对胆色素结石豚鼠胆汁成分的影响

与对照组比较, 模型组豚鼠胆汁内 TBA、磷脂的量显著减少 ($P<0.05$ 、 0.01), TC、黏蛋白的量极显著增加 ($P<0.01$)。与模型组比较, 大柴胡颗粒中、高剂量组豚鼠胆汁中黏蛋白水平极显著下降 ($P<0.01$); 高剂量组还可升高 TBA 水平, 降低 PC 水平 ($P<0.01$), 低剂量组胆汁磷脂水平非常显著升高 ($P<0.01$)。结果见表 4。

3.5 对胆色素结石豚鼠胆囊和肝脏组织病理学的影响

豚鼠胆囊组织病理学观察可见, 对照豚鼠胆囊上皮未见明显增生, 未见肠上皮化生, 间质水肿

不明显, 偶见少量慢性炎细胞浸润。模型组团扇胆囊上皮增生活跃, 局部肠上皮化生, 间质水肿较明显, 可见较多慢性炎细胞浸润。熊去氧胆酸组豚鼠胆囊上皮增生不明显, 未见肠上皮化生, 间质轻度水肿, 可见少量慢性炎细胞浸润。大柴胡颗粒高剂量组豚鼠胆囊上皮增生不明显, 未见肠上皮化生, 间质轻度水肿, 可见少量慢性炎细胞浸润; 大柴胡颗粒中剂量组豚鼠胆囊上皮轻度增生, 未见肠上皮化生, 间质轻中度水肿, 可见少量慢性炎细胞浸润; 大柴胡颗粒低剂量组豚鼠胆囊上皮增生较活跃, 局部可见肠上皮化生, 间质水肿较明显, 可见较多慢性炎细胞浸润。结果见图 1。

表 4 大柴胡颗粒对胆色素结石豚鼠胆汁成分的影响 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Effect of DG on bile composition of guinea pigs with bile pigment stones ($\bar{x} \pm s$)

组 别	剂量 / ($\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$)	动物 / 只	TBA / ($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	磷脂 / ($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	TC / ($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	黏蛋白 / ($\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$)
对照	—	8	1 232.44 ± 64.84	1.21 ± 0.17	20.89 ± 1.72	1.98 ± 0.87
模型	—	10	1 164.61 ± 46.32 [▲]	1.04 ± 0.09 ^{▲▲}	27.21 ± 4.67 ^{▲▲}	3.65 ± 1.38 ^{▲▲}
大柴胡颗粒	1.1	8	1 169.99 ± 27.73	1.62 ± 0.52 ^{**}	26.72 ± 14.46	2.70 ± 1.36
	2.2	11	1 166.87 ± 65.53	1.09 ± 0.13	28.62 ± 9.80	2.14 ± 0.78 ^{**}
	4.4	12	1 219.35 ± 17.12 ^{**}	1.42 ± 0.64	20.73 ± 2.91 ^{**}	2.15 ± 0.98 ^{**}
熊去氧胆酸	0.05	12	1 231.16 ± 40.04 ^{**}	1.15 ± 0.28	21.22 ± 4.93 ^{**}	2.71 ± 1.18

与对照组比较: [▲] $P < 0.05$ ^{▲▲} $P < 0.01$; 与模型组比较: ^{**} $P < 0.01$

[▲] $P < 0.05$ ^{▲▲} $P < 0.01$ vs control group; ^{**} $P < 0.01$ vs model group

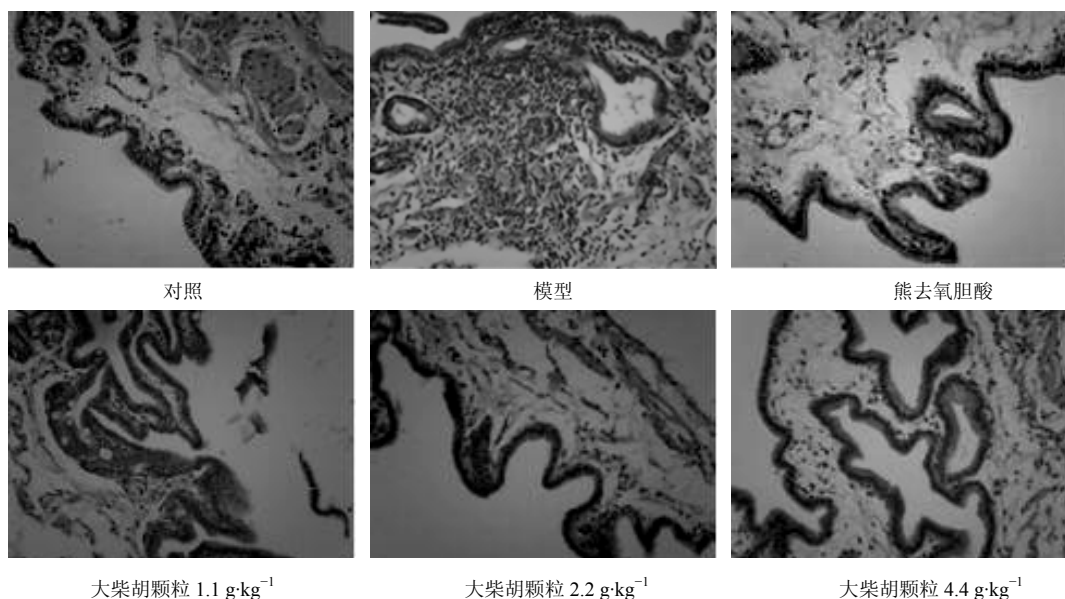


图 1 各组豚鼠胆囊病理组织学观察

Fig. 1 Pathological observation on gallbladder of guinea pigs with bile pigment stones in each group

肝脏组织病理学观察可见, 对照组豚鼠肝脏组织未见脂肪变性, 汇管区未见炎细胞浸润, 未见胆小管组织增生, 肝实质未见纤维组织增生。模型组豚鼠肝脏组织重度脂肪变性, 汇管区及肝实质部分区域可见较多炎细胞浸润, 汇管区胆小管组织增生, 部分肝实质区域纤维组织增生。熊去氧胆酸组豚鼠肝脏组织中度脂肪变性, 汇管区可见少量炎细胞浸润, 未见胆小管组织增生, 肝实质未见纤维组织增生。大柴胡颗粒高剂量组豚鼠肝脏组织中度脂肪变性, 汇管区未见炎细胞浸润, 未见胆小管组织增生, 肝实质未见纤维组织增生; 大柴胡颗粒中剂量组豚鼠肝脏组织轻中度脂肪变性, 汇管区未见炎细胞浸润, 未见胆小管组织增生, 肝实质未见纤维组织增生; 大柴胡颗粒低剂量组豚鼠肝脏组织轻中度脂肪变性, 汇管区可见少量炎细胞浸润, 未见胆小管组

织增生, 肝实质未见纤维组织增生。结果见图 2。

4 讨论

胃动素、SS 均是调节胆道动力活动和胆汁代谢的重要激素。胃动素是重要的胆道兴奋活动调节肽, 体外实验表明, 胃动素可诱发胆囊肌条呈剂量相关性收缩, 胆囊结石后, 只要胆囊平滑肌细胞未发生纤维化等病理改变, 胃动素对胆囊收缩的兴奋作用就不变, 此外胃动素对胆汁分泌亦有兴奋作用^[7]。SS 对胆道的作用体现在两个方面, 一是对胆囊的直接抑制作用, 单次给予小剂量外源性 SS 可完全抑制胆囊的收缩活动, 抑制胆汁分泌, 尤其是非胆酸依赖性胆汁分泌^[8]; 二是抑制胃动素、胆囊收缩素的分泌和对抗它们对胆道的兴奋作用。本实验中模型组豚鼠血浆和胆囊组织胃动素显著降低, 而 SS 显著增加, 表明胆结石豚鼠的胆汁分泌功能出现障碍。

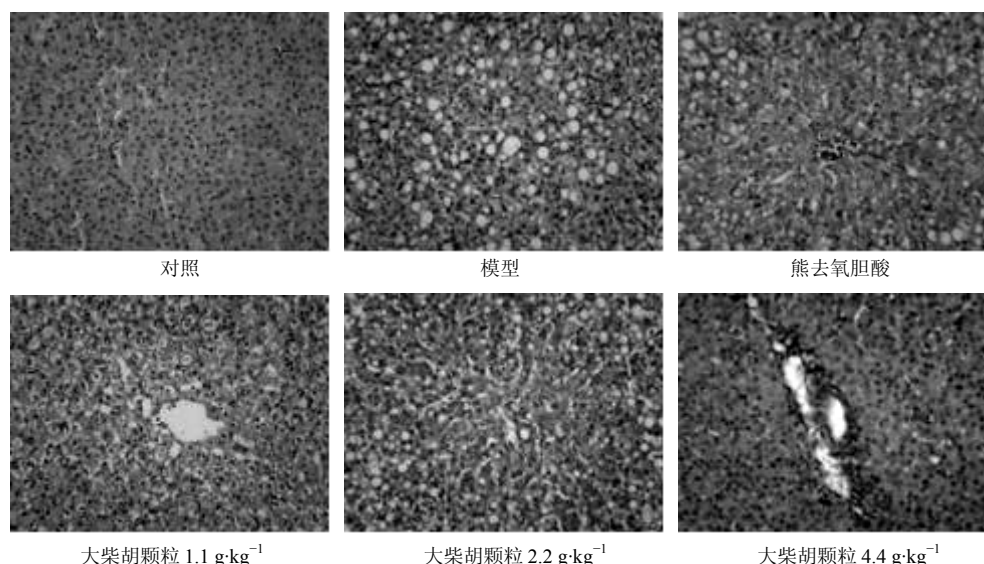


图 2 各组豚鼠肝脏病理组织学观察

Fig. 2 Pathological observation on liver of guinea pigs with bile pigment stones in each group

胆汁黏度的增大是胆石形成的重要因素,且胆汁黏度在增大的同时往往伴有胆汁成分比例失调^[9],如TBA、磷脂减少,TC和黏蛋白增加。还有研究表明,肝损伤往往伴随胆结石的形成,并对胆结石的发生有一定促进作用^[10]。本实验也发现模型组豚鼠与肝功能相关的血液生化指标出现异常。

给予胆色素结石豚鼠大柴胡颗粒后,明显抑制豚鼠胆结石的形成,其中大柴胡颗粒中剂量组豚鼠成石率为36.4%,显著低于模型组,作用最显著。大柴胡颗粒中、高剂量组可显著降低豚鼠血清 γ -GT和1分钟胆红素水平,高剂量组还可显著降低豚鼠血清AST、TB水平。大柴胡颗粒3个剂量组均可降低豚鼠胆囊SS的量,中、高剂量组可显著升高豚鼠血浆和胆囊胃动素水平,高剂量组还可显著降低豚鼠血浆SS水平。大柴胡颗粒中、高剂量组豚鼠胆汁中黏蛋白水平显著下降,高剂量组豚鼠TBA水平升高,TC水平降低,其低剂量组豚鼠磷脂水平显著升高。组织病理学观察发现在大柴胡颗粒的干预下,肝脏和胆囊组织脂肪变性和纤维增生等病变得到改善。

综上所述,大柴胡颗粒对胆色素结石豚鼠有一定的保护作用,该作用可能与其减少肝胆细胞损伤、调节胆汁成分、促进胆汁分泌、减少胆囊黏膜异常增生等作用相关。但在实验中也发现部分指标缺乏量-效关系,甚至未见改善作用,提示大柴胡颗粒的抗结石作用可能是通过多种途径而实现的。

参考文献

- [1] 刘凤民. 大柴胡汤治疗胆系感染 100 例临床疗效分析 [J]. 中医学报, 2010, 29(4): 747.
- [2] 李玲, 刘文全. 大柴胡汤合四金汤加减治疗胆囊泥沙样结石 1 例 [J]. 吉林中医药, 2011, 31(9): 904-905.
- [3] 燕醒狮. 大柴胡汤加减配合针刺治疗肝胆结石 58 例 [J]. 陕西中医, 2010, 31(1): 24-25.
- [4] 何锦丽, 徐声林. 大柴胡汤的药理作用和临床研究 [J]. 中草药, 1999, 30(4): 附 1-附 2.
- [5] 卓玉珍, 刘俊红, 李棣华, 等. 不同方法的柴胡提取液对大鼠的利胆作用研究 [J]. 时珍国医国药, 2011, 22(8): 1883.
- [6] 徐叔云, 卞如濂, 陈修. 药理实验方法学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2001.
- [7] Kaufman H S, Ahrendt S A, Pitt H A, *et al.* The effect of erythromycin on motility of the duodenum, sphincter of oddi and gallbladder in the prairie dog [J]. *Surgery*, 1993, 114(5): 543-548.
- [8] 傅华群, 余浩. 胆道的生理运动及调节 [J]. 中国实用外科杂志, 1998, 18(2): 113-115.
- [9] 侯淑英, 张海鹏, 初航, 等. 胆囊内胆汁粘度及胆汁成分对胆石形成影响的临床和动物实验研究 [J]. 中国医科大学学报, 2003, 32(5): 460-461.
- [10] 黄名威, 唐乾利, 赫军, 等. 慢性肝损伤与胆结石形成的相关性研究 [J]. 广西医科大学学报, 2008, 25(6): 876-878.