

· 中医药 · 中西医结合 ·

利胆排石颗粒联合熊去氧胆酸胶囊在肝内胆管结石 腹腔镜术后应用效果

李广银, 成艳, 张健, 潘晓琼, 胡红

重庆涪陵中心医院药学部, 重庆 408000

摘要: **目的** 探究利胆排石颗粒联合熊去氧胆酸胶囊在肝内胆管结石患者行腹腔镜手术后的应用效果及中期随访结果。**方法** 选取 2013 年 6 月至 2015 年 6 月行腹腔镜手术治疗的肝内胆管结石患者 96 例, 依据抽签法分为对照组与观察组, 各 48 例。对照组术后采取熊去氧胆酸胶囊治疗, 观察组术后采取利胆排石颗粒联合熊去氧胆酸胶囊治疗, 均治疗 3 个月, 统计两组治疗效果、不良反应发生率, 并对比两组治疗前、治疗 3 个月后症状改善情况、胆汁中相关指标[总胆汁酸(TBA)、磷脂(PLIP)、胆固醇(CHO)]水平。**结果** 治疗 3 个月后, 观察组治疗效果优于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗 3 个月后, 两组右上腹疼痛、黄疸、寒战发热发生率均低于治疗前, 胆汁中 TBA、PLIP 水平高于治疗前, CHO 水平低于治疗前($P < 0.01$), 且治疗组以上指标改善均优于对照组($P < 0.05$, $P < 0.01$)。观察组不良反应发生率稍高于对照组, 差异无统计学意义(8.33% vs 6.25%, $P > 0.05$)。**结论** 对行腹腔镜手术治疗的肝内胆管结石患者术后予以利胆排石颗粒联合熊去氧胆酸胶囊治疗效果确切, 可明显缓解其临床症状, 改善胆汁中 TBA、PLIP、CHO 水平, 抑制结石形成, 且安全性较高。

关键词: 肝内胆管结石; 腹腔镜手术; 利胆排石颗粒; 熊去氧胆酸胶囊; 总胆汁酸; 磷脂; 胆固醇

中图分类号: R 364.2*5 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2019)09-1279-04

Effect of Lidan Paishi granule combined with ursodeoxycholic acid capsule in patients with calculus of intrahepatic duct after laparoscopy

LI Guang-yin, CHENG Yan, ZHANG Jian, PAN Xiao-qiong, HU Hong

Department of Pharmacy, Fuling Center Hospital of Chongqing City, Chongqing 408000, China

Abstract: Objective To investigate the application effect of Lidan Paishi granule combined with ursodeoxycholic acid capsule in patients with calculus of intrahepatic duct after laparoscopy, and its mid-term follow-up result. **Methods** A total of 96 patients with calculus of intrahepatic duct who received laparoscopy from June 2013 to June 2015 were selected and divided into observation group and control group according to the drawing lots method ($n = 48$, each). The control group was treated with ursodeoxycholic acid capsule after operation, while the observation group was treated with Lidan Paishi granule combined with ursodeoxycholic acid capsule after operation. All patients were treated for 3 months. The treatment effect and incidence of adverse reactions in the two groups were counted, and the improvement of symptoms and related bile indicators [total bile acid (TBA), phospholipid (PLIP), cholesterol (CHO)] levels before and after treatment in the two groups were compared. **Results** After 3 months of treatment, the treatment effect of observation group was significantly better than that of control group ($P < 0.05$). Compared with the control group, the right upper abdominal pain, jaundice and chills fever rate decreased, the levels of TBA and PLIP in bile increased, and the levels of CHO decreased in the observation group (all $P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the observation group was slightly higher than that in the control group, and there was no significant difference between the two groups (8.33% vs 6.25%, $P > 0.05$). **Conclusion** Lidan Paishi granule combined with ursodeoxycholic acid capsule has a definite therapeutic effect in patients with calculus of intrahepatic duct after laparoscopy. It can significantly alleviate the clinical symptoms, improve the levels of TBA, PLIP and CHO in bile, inhibit the formation of stones, reduce the residual and recurrence of stones, and has a high safety.

Key words: Calculus of intrahepatic duct; Laparoscopy; Lidan Paishi granule; Ursodeoxycholic acid capsule; Total bile acid; Phospholipid; Cholesterol

Fund program: Science and Technology Program of Fuling District of Chongqing (FLKZ2016ABB1065)

肝内胆管结石为外科常见胆道疾病之一,发病率约占胆石症的 15%~30%,症状表现为右上腹疼痛、黄疸、寒战发热等,若不予以及时治疗可造成肝胆管狭窄、胆源性肝脓肿、肝胆管炎等并发症,是导致良性胆道疾病患者病死的重要原因之一^[1-3]。外科手术为治疗该病的主要方法,主要治疗目的在于取净结石、恢复引流畅通、缓解胆道梗阻、防止结石复发^[4-6]。采取腹腔镜手术治疗虽具有微创、出血少、并发症少、恢复快等优点,但由于肝内胆管结石位置较隐蔽且患者常存在肝内胆管狭窄症状,致使肝内结石常无法彻底取净,易产生结石残留及复发^[7]。如何有效降低术后结石残留及复发率对提高治疗效果及改善患者预后尤为重要。熊去氧胆酸胶囊是一种治疗胆道结石的重要药物,可加速总胆汁酸(TBA)分泌,抑制胆固醇(CHO)水平,促进结石溶解^[8-10];利胆排石颗粒主要成分为柴胡、茵陈、蒲黄、龙胆、赤芍、金钱草、大黄等,可起到利胆排石、舒肝理气等功效^[11]。本研究观察利胆排石颗粒联合熊去氧胆酸胶囊在其行腹腔镜手术后的应用效果及中期随访结果。报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2013 年 6 月至 2015 年 6 月本院行腹腔镜手术治疗的肝内胆管结石患者 96 例,依据抽签法分为对照组($n=48$)与观察组($n=48$)。观察组男 27 例,女 21 例;年龄 24~69(43.15 ± 3.47)岁;病程 3 个月~5 年,平均(2.07 ± 0.54)年;结石部位:双侧肝内胆管 10 例,右肝内胆管 14 例,左肝内胆管 24 例。对照组男 26 例,女 22 例;年龄 22~67(42.69 ± 4.06)岁;病程 4 个月~5 年,平均(2.25 ± 0.46)年;结石部位:双侧肝内胆管 9 例,右肝内胆管 16 例,左肝内胆管 23 例。两组性别、年龄、结石部位、病程等基线资料均衡可比($P>0.05$)。且本研究经医院伦理协会审批通过。

1.2 入选标准 (1)纳入标准:符合《现代临床医学诊断标准丛书》中肝内胆管结石相关诊断标准^[12],且经 CT、B 超检查证实;尿胆红素、血胆红素、白细胞计数、尿胆原等实验室指标均明显增高;存在显著右上腹疼痛、黄疸、寒战发热等症状;患者均知情同意本研究,且能配合完成随访。(2)排除标准:总胆管下端明显狭窄者;肝内胆管结石直径超过 1.0 cm 者;肝内外胆管存在多发性结石者;合并急性重症胰腺炎、急性重度胆道感染及恶性肿瘤者;合并心、肾、肺等脏器

功能严重异常者;对利胆排石颗粒、熊去氧胆酸胶囊过敏者。

1.3 方法 两组术后均予以抗炎、保肝、预防感染等常规治疗。对照组术后采用熊去氧胆酸胶囊(四川科瑞德制药,国药准字:H20123205)治疗,500 mg/次,1 次/d,口服。观察组术后采取利胆排石颗粒(江西铜鼓仁和制药,国药准字:Z20055377)联合熊去氧胆酸胶囊治疗,利胆排石颗粒:20 g/次,2 次/d,口服;熊去氧胆酸胶囊用法用量与对照组相同。两组均治疗 3 个月。

1.4 观察指标 (1)治疗效果:无效为治疗 3 个月后患者右上腹疼痛、黄疸、寒战发热等症状未见缓解,B 超检查显示结石较治疗前无明显缩小;有效为临床症状有所缓解,B 超检查显示结石有所缩小,但缩小程度不足 50%;显效为临床症状显著缓解,B 超检查显示结石缩小 $\geq 50\%$,但仍有少量残余;治愈为临床症状与结石均消失^[13]。(2)治疗前、治疗 3 个月后右上腹疼痛、黄疸、寒战发热等症状改善情况。(3)治疗前、治疗 3 个月后采集两组 3 ml 胆汁,离心处理,清除胆汁内颗粒成分,以全自动生化分析仪(Olympus, AU400)测定胆汁中 TBA、磷脂(PLIP)、CHO 水平,试剂盒均购自南京建成生物工程研究所,有关操作严格依照仪器与试剂盒说明书进行。(4)不良反应发生情况。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 20.0 软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以例(%)表示,采用 χ^2 检验和校正 χ^2 检验,等级资料行 Mann-Whitney U 秩和检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗效果对比 治疗 3 个月后,观察组治疗效果优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.2 两组症状改善情况对比 治疗前,两组右上腹疼痛、黄疸、寒战发热发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$);治疗 3 个月后,两组右上腹疼痛、黄疸、寒战发热发生率均显著低于治疗前($P<0.01$),且观察组低于对照组($P<0.05$)。见表 2。

2.3 两组胆汁中相关指标比较 治疗前,两组胆汁中 TBA、PLIP、CHO 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$);治疗 3 个月后,两组胆汁中 TBA、PLIP 水平均高于治疗前,且观察组高于对照组,两组 CHO 水平均

低于治疗前,且观察组低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$)。见表 3。

2.4 两组不良反应比较 两组不良反应发生率比较差异无统计学意义(8.33% vs 6.25%, $P > 0.05$)。见表 4。

表 1 两组治疗效果对比 [n = 48, 例(%)]

组别	无效	有效	显效	治愈
观察组	3(6.25)	4(8.33)	10(20.83)	31(64.58)
对照组	12(25.00)	7(14.58)	6(12.50)	23(47.92)
Z 值	2.273			
P 值	0.023			

表 2 两组症状改善情况对比 [n = 48, 例(%)]

时间	组别	右上腹疼痛	黄疸	寒战发热
治疗前	观察组	44(91.67)	38(79.17)	36(75.00)
	对照组	46(95.83)	41(85.42)	38(79.17)
χ^2 值		0.178	0.286	0.236
P 值		0.673	0.593	0.627
治疗 3 个月后	观察组	5(10.42) ^a	0 ^a	0 ^a
	对照组	15(31.25) ^a	7(14.58) ^a	6(12.50) ^a
χ^2 值		6.316	5.547	4.444
P 值		0.012	0.019	0.035

注:与本组治疗前比较,^a $P < 0.01$ 。

表 3 两组胆汁中 TBA、PLIP、CHO 水平比较

(n = 48, mmol/L, $\bar{x} \pm s$)

时间	组别	TBA	PLIP	CHO
治疗前	观察组	853.34 ± 72.57	2.95 ± 0.87	123.26 ± 32.15
	对照组	842.53 ± 76.46	2.86 ± 0.98	128.57 ± 34.79
t 值		0.711	0.476	0.777
P 值		0.479	0.635	0.439
治疗 3 个月后	观察组	1232.25 ± 96.04 ^a	5.19 ± 1.24 ^a	70.30 ± 14.37 ^a
	对照组	1107.70 ± 84.63 ^a	3.52 ± 1.18 ^a	87.48 ± 15.24 ^a
t 值		6.741	6.759	5.682
P 值		0.000	0.000	0.000

注:与本组治疗前比较,^a $P < 0.01$ 。

表 4 两组不良反应发生率比较 [n = 48, 例(%)]

组别	恶心呕吐	腹泻	乏力	总发生率
观察组	2(4.17)	1(2.08)	1(2.08)	4(8.33)
对照组	1(2.08)	1(2.08)	1(2.08)	3(6.25)
χ^2 值	0.000			
P 值	1.000			

3 讨论

肝内胆管结石是指在左右肝管汇合部位以上各分支胆管中的结石,随疾病进展其不仅可对患者胆道系统功能造成严重损害,且易导致多种并发症,极大威胁其生命健康^[14-16]。采取腹腔镜手术治疗虽具有微创且安全性高等优势,但因该病患者常伴有肝内胆管狭窄症状,加之结石位置较隐蔽,常会导致肝内结石无法彻底取净,易造成结石残留与复发^[17-19]。故

探寻腹腔镜取石术后的进一步治疗方案成为临床研究热点。

肝内胆管结石形成及复发主要与胆道感染、胆汁成分异常(TBA 浓度降低、CHO 浓度升高)、胆汁淤积、胆道动力学异常等因素密切相关,其中胆汁成分异常及胆汁淤积的影响尤为显著^[20-22]。故有效改善胆汁成分、确保胆汁引流通畅为预防腹腔镜取石术后结石残留及复发的重要措施。熊去氧胆酸胶囊为治疗胆道结石的重要药物之一,经口服后可阻止 CHO 于肠道中重吸收并抑制其向胆汁中分泌,下调胆汁中 CHO 的饱和度,且可促进 TBA 分泌,提高胆汁中 TBA 水平,进而促使结石溶解,同时其能提高肝脏过氧化氢酶的活性度,增强肝脏抗毒及解毒能力,发挥提高患者免疫功能及保肝利胆的作用^[23-25]。

中医认为,肝内胆管结石属于“黄疸”、“胁痛”、“胃脘痛”等范畴,病机为于情志累伤、脾胃虚弱、饮食不节、寒温不适等多种因素作用下导致气血运行失畅,淤积于肝胆及脾胃,致使运化异常、湿热郁结中焦,从而影响肝之疏泄与胆之中清通降,如果湿热久蕴不散、胆汁久瘀不畅,则可煎熬、凝结为砂石,故治疗方法应遵循疏肝利胆、化痰通滞、清热排毒祛湿的原则^[26-28]。本研究所用利胆排石颗粒主要成分为柴胡、茵陈、蒲黄、龙胆、赤芍、金钱草、大黄、五灵脂、郁金、芒硝,其中柴胡可疏肝升阳、和解表里;茵陈、郁金可疏肝利胆;蒲黄利尿通淋、化瘀;龙胆泻肝胆火,清热燥湿;赤芍缓急止痛、通滞化瘀;金钱草消炎解毒、祛风止痛、清热利尿;大黄凉血解毒、泻下攻积、清热泻火、逐瘀通经;五灵脂散瘀止痛、通利血脉;芒硝破血通经、清热除湿、软坚泻下,诸药联合可共奏疏肝利胆、化痰通滞、清热排毒祛湿等功效,现代药理学证实,利胆排石颗粒中大黄含有大黄酚及大黄素,可有效降低胆汁、血清及肝脏中的 β -葡萄糖醛酸酶活性度,下调胆汁中游离胆红素、钙离子表达水平,逆转胆汁成石趋势,防止结石再生^[29];柴胡可加速肝细胞增殖,促进肝细胞核糖核酸与肝糖原生成,改善肝脏合成代谢,促进结石溶解;金钱草可加速胆汁分泌,并松弛胆总管括约肌,有助于胆汁生成及排泄;大黄可消炎解毒;龙胆、五灵脂、芒硝等可改善局部血液循环,促进淤结消散^[30-32]。

本研究观察利胆排石颗粒联合熊去氧胆酸胶囊在行腹腔镜手术后的应用效果,治疗 3 个月后观察组治疗效果优于对照组,右上腹疼痛、黄疸、寒战发热人数比例及胆汁中 CHO 水平低于对照组,胆汁中 TBA、PLIP 水平高于对照组,采用利胆排石颗粒联合熊去氧胆酸胶囊治疗可明显提高治疗效果,缓解患者临床

症状,改善胆汁中 TBA、PLIP、CHO 水平,抑制结石形成。利胆排石颗粒、熊去氧胆酸胶囊药理机制不同,结合使用可发挥相互辅助及相互补充等作用,进而增强疗效。两组不良反应发生率均较低。

综上所述,对行腹腔镜手术治疗的肝内胆管结石患者术后予以利胆排石颗粒联合熊去氧胆酸胶囊治疗效果确切,可明显缓解其临床症状,改善胆汁中 TBA、PLIP、CHO 水平,抑制结石形成,且安全性较高。但本研究所选样本量少,研究结果是否存在代表性仍需临床多渠道与多中心选择样本以增加样本量进行进一步探讨。

参考文献

[1] 王峰. 腹腔镜下解剖性行肝部分切除治疗肝内胆管结石[J]. 实用医学杂志, 2016, 32(12): 1989-1990, 1991.

[2] Mukai S, Itoi T, Tsuchiya T, et al. EUS-guided intrahepatic bile duct stone extraction via choledochoduodenostomy created by a lumen-apposing metal stent [J]. *Gastrointest Endosc*, 2016, 83(4): 832-833.

[3] Ono S, Maeda K, Baba K, et al. The efficacy of double-balloon enteroscopy for intrahepatic bile duct stones after Roux-en-Y hepaticojejunostomy for choledochal cysts [J]. *Pediatr Surg Int*, 2013, 29(11): 1103-1107.

[4] 李建军, 卢榜裕, 蔡小勇, 等. 腹腔镜肝切除术治疗肝内胆管结石的临床效果对比研究 [J]. *重庆医学*, 2014, 43(36): 4891-4894.

[5] 郭跃华, 张卓, 马杨, 等. 胆道镜治疗后肝内胆管结石并狭窄 13 年经验总结附 697 例报告 [J]. *中国普通外科杂志*, 2014, 23(2): 141-146.

[6] 陈永军, 蔡小勇, 卢榜裕, 等. 腹腔镜左肝切除联合胆道镜治疗肝内胆管结石的效果 [J]. *广东医学*, 2014, 35(2): 241-243.

[7] 陈晋, 朱日祥. 影响左肝外叶切除术治疗左肝内胆管结石术后复发的危险因素分析 [J]. *肝脏*, 2017, 22(6): 560-562.

[8] 黄建华, 高超. 茵陈四逆散联合熊去氧胆酸胶囊治疗肝胆气郁型肝内胆管结石随机平行对照研究 [J]. *实用中医内科杂志*, 2015, 29(1): 121-122.

[9] 包昶宇, 吕坤. 胆石清片联合熊去氧胆酸片预防肝内胆管结石术后复发 25 例 [J]. *中国药业*, 2013, 22(22): 79-80.

[10] 谢江, 周明忠, 蒙谦, 等. 消石利胆胶囊与熊去氧胆酸胶囊治疗慢性胆固醇性结石性胆囊炎的疗效比较 [J]. *中国药房*, 2016, 27(35): 4965-4967.

[11] 韩雪梅. 中西医结合治疗成人胆总管结石 15 例分析 [J]. *临床医学*, 2013, 33(11): 119-120.

[12] 贝郑平. 现代临床医学诊断标准丛书 [M]. 北京: 科学出版社, 1998: 293.

[13] 吴震宇. 利胆排石汤治疗肝内胆管结石取石术后胆结石残留及胆管狭窄疗效观察 [J]. *中华中医药学刊*, 2015, 33(6): 1480

- 1482.

[14] 刘子旭, 曹迁, 凌晓锋. 肝内胆管结石病治疗进展 [J]. *实用医学杂志*, 2016, 32(4): 513-515.

[15] Hassan SM, Butt MO, Luck NH, et al. Successful removal of intrahepatic bile duct stones by using a combination of extracorporeal shock wave lithotripsy and direct peroral cholangioscopy [J]. *Gastrointest Endosc*, 2014, 80(6): 1174.

[16] Mansor SM, Abdalla SI, Bendardaf RS. Laparoscopy assisted transjejunal endoscopic retrograde cholangiography for treatment of intrahepatic duct stones in a post Roux-En-Y patient [J]. *Saudi Med J*, 2015, 36(1): 104-107.

[17] 汤焕恢, 何群. 防止原发性肝内胆管结石残留和复发的对策 [J]. *外科理论与实践*, 2015, 20(2): 95-97.

[18] 耿小平. 肝内胆管结石外科治疗的要点与争议 [J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2014, 21(10): 1189-1191.

[19] 饶丹, 常清等. 腹腔镜肝切除治疗肝内胆管结石的临床研究 [J]. *河北医学*, 2016, 22(3): 425-428.

[20] 刘付宝, 耿小平. 肝内胆管结石的病因学研究 [J]. *肝胆外科杂志*, 2014, 22(3): 227-230.

[21] 刘洋, 程南生, 叶辉, 等. 口服消炎利胆片对肝内胆管结石术后患者胆汁成分的影响 [J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2014, 21(10): 1198-1202.

[22] 黄志强. 肝内胆管结石治疗演变和发展 [J]. *中国实用外科杂志*, 2015, 35(5): 468-470.

[23] 李国伟, 张贵锋. 熊去氧胆酸胶囊结合耳穴贴压治疗慢性结石性胆囊炎 60 例 [J]. *牡丹江医学院学报*, 2014, 35(2): 66-68.

[24] 陈建飞, 赵期康, 李晋忠, 等. 牛磺熊去氧胆酸与熊去氧胆酸对预防胆结石术后复发的临床研究 [J]. *中国微创外科杂志*, 2014, 14(4): 311-313.

[25] 王威, 石鑫, 陈虎, 等. 熊去氧胆酸对家兔保胆取石术后胆囊胆汁成分和胆囊组织中 VIP 和 Calponin 表达的影响 [J]. *河北医科大学学报*, 2016, 37(9): 1014-1017.

[26] 牛义贵. 利胆排石汤联合纤维十二指肠镜治疗胆总管结石 40 例 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2013, 19(2): 322-324.

[27] 李新, 曲晓荣. 自拟利胆排石汤治疗慢性胆囊炎合并胆结石临床分析 [J]. *中国社区医师*, 2015, 31(20): 76-77.

[28] 姜凯, 黄立秋. 利胆排石汤对胆结石患者治疗效果的临床研究 [J]. *辽宁中医药大学学报*, 2015, 17(4): 115-117.

[29] 张璞. 中药利胆排石汤治疗胆结石 56 例临床研究 [J]. *中医临床研究*, 2015, 7(23): 69-70.

[30] 彭秀山. 疏肝利胆排石汤治疗胆总管术后残余结石 66 例 [J]. *实用中西医结合临床*, 2016, 16(10): 6, 18.

[31] 钟文英, 郭玉青, 赵鹏, 等. 利胆排石汤联合逆行胰胆管造影术、十二指肠乳头切开术、鼻胆管引流术治疗胆总管结石 [J]. *中国医刊*, 2014, 49(7): 100-101.

[32] 杨闯, 张永川, 古广强, 等. 利胆排石汤联合纤维十二指肠镜治疗胆总管结石 40 例临床观察 [J]. *西部中医药*, 2013, 26(8): 40-42.

收稿日期: 2018-11-19 修回日期: 2018-12-20 编辑: 王娜娜