

消石利胆胶囊联合熊去氧胆酸治疗胆囊结石临床研究*

刘 彤, 李 楠, 李 栋, 翟 超, 刘 倩[△]

(山东省淄博市第一医院, 山东 淄博 255200)

摘要:目的 观察消石利胆胶囊联合熊去氧胆酸治疗胆囊结石的临床疗效。方法 选取医院 2014 年 2 月至 2017 年 12 月收治的胆囊结石患者 243 例,按随机数字表法分为观察组(122 例)和对照组(121 例)。两组患者均予常规对症治疗,并口服熊去氧胆酸胶囊,观察组患者在此基础上餐后口服消石利胆胶囊;两组患者均治疗 8 周。结果 观察组总有效率为 92.62%,明显高于对照组的 81.82% ($P < 0.05$);与治疗前比较,两组患者治疗后血清超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)及白细胞介素 6(IL-6)水平均显著降低,结石直径显著缩小,疼痛评级指数和现有疼痛强度均显著下降 ($P < 0.05$),且观察组上述指标均明显优于对照组 ($P < 0.05$);两组不良反应发生率相当(41.10% 比 5.79%, $P > 0.05$)。结论 消石利胆胶囊联合熊去氧胆酸治疗胆囊结石,能有效缓解症状,改善胆汁淤积状态,缩小结石直径,抑制机体炎症反应。

关键词:消石利胆胶囊;熊去氧胆酸;胆囊结石;临床疗效

中图分类号:R969.4;R2-031;R975+.5

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2019)08-0030-03

Clinical Study on Xiaoshi Lidan Capsules Combined with Ursodeoxycholic Acid in the Treatment of Gallstone

LIU Tong, LI Nan, LI Dong, ZHAI Chao, LIU Qian

(The First Hospital of Zibo, Zibo, Shandong, China 255200)

Abstract: Objective To observe the clinical effect of Xiaoshi Lidan Capsules combined with ursodeoxycholic acid in the treatment of gallstones. **Methods** Totally 243 patients with gallstones admitted to our hospital from February 2014 to December 2017 were selected and divided into the observation group(122 cases) and the control group(121 cases) by the random number table method. The patients in the two groups were given routine symptomatic treatment and oral administration of Ursodeoxycholic Acid Capsules, on this basis, the patients in the observation group took Xiaoshi Lidan Capsules orally after meals. The patients in the two groups were treated for 8 weeks. **Results** The total effective rate of the observation group was 92.62%, which was significantly higher than 81.82% of the control group ($P < 0.05$). Compared with before treatment, the levels of high-sensitivity C-reactive protein(hs-CRP) and interleukin-6(IL-6) were significantly decreased, the stone diameter was significantly reduced, the pain rating index and the current pain intensity were significantly decreased in the two groups ($P < 0.05$), and the above indexes in the observation group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). The incidence rate of adverse reactions in the two groups was similar(4.10% vs. 5.79%, $P > 0.05$). **Conclusion** Xiaoshi Lidan Capsules combined with ursodeoxycholic acid in the treatment of gallstones can effectively relieve symptoms, improve cholestasis, reduce stone diameter and inhibit inflammatory reaction.

Key words: Xiaoshi Lidan Capsules; ursodeoxycholic acid; gallstone; clinical effect

胆囊结石多见于成年女性,40 岁后,随年龄的增加发病率逐渐上升,胆汁淤积、胆固醇、胆汁酸比例失衡是引起胆囊结石的主要原因^[1]。临床以胆固醇结石最多见^[2],在我国新疆、甘肃、陕西等西北地区发病率较高,其典型症状为胆绞痛、右上腹隐痛,主要表现为急、慢性胆囊炎^[3-4]。临床治疗首选腹腔镜胆囊切除,但无症状的,尤其是结石直径小于 2 cm 的胆囊结石不需要积极手术。对于不采用手术治疗的胆囊结石,西医多采用熊去氧胆酸减少胆汁中胆固醇和胆固醇酯含量^[5]。ZHANG 等^[6]研究发现,熊去氧胆酸虽有溶解胆固醇的作用,但其疗程长、疗效欠佳,且对钙盐沉积的结石作用有限,临床应用受限。消石利胆胶囊是由醋柴胡、青

皮、黄芩、金钱草、海金沙、茵陈、威灵仙等 13 味中药经现代工艺精制而成的成方制剂,有疏肝利胆、行气止痛功效。本研究中观察了消石利胆胶囊联合熊去氧胆酸治疗胆囊结石的临床疗效及相关不良反应。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合《中国慢性胆囊炎、胆囊结石内科诊疗共识意见(2014 年,上海)》^[7]胆囊结石诊断标准。本研究经医院医学伦理委员会批准,患者签署知情同意书。

排除标准:对本研究拟用药物不能耐受或有过敏史;既往有胆源性胰腺炎、梗阻性黄疸、急性胆囊炎史;心律失常、心肌缺血等心脏疾病;其他系统严重疾患。

*基金项目:山东省自然科学基金计划项目[ZR2016HM026]。

第一作者:刘彤,男,大学本科,副主任医师,研究方向为肝胆外科学,(电子信箱)18617397931@163.com。

[△]通信作者:刘倩,女,大学本科,主治医师,研究方向为心电图学,(电子信箱)838789873@qq.com。

病例选择与分组:选取医院2014年2月至2017年12月收治的胆囊结石患者243例,按随机数字表法分为观察组(122例)和对照组(121例)。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表1。

表1 两组患者一般资料比较

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{X} \pm s$,岁)	病程 ($\bar{X} \pm s$,年)	胆囊结石直径 ($\bar{X} \pm s$,cm)
观察组($n=122$)	60/62	53.71 $\pm$ 12.54	6.61 $\pm$ 1.15	0.56 $\pm$ 0.22
对照组($n=121$)	61/60	54.21 $\pm$ 13.09	6.73 $\pm$ 1.64	0.58 $\pm$ 0.29
χ^2/t 值	0.037	0.304	0.660	0.605
P 值	0.848	0.761	0.510	0.546

1.2 方法

两组患者均常规给予抗炎、止痛、解痉等对症治疗。对照组患者给予熊去氧胆酸胶囊(商品名优思弗,德国,进口药品注册证号H20100502,规格为每粒250mg),每次10mg/kg,晚餐后服用;观察组在此基础上餐后口服消石利胆胶囊(保定天浩制药有限公司,国药准字Z22027143,规格为每粒0.4g),每次1.2g,每天3次。两组患者均治疗2个疗程(4周为1个疗程)。

1.3 观察指标及疗效判定标准

炎性指标:分别于治疗前后清晨抽取患者空腹肘静脉血各5mL,以乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝,3000r/min离心10min,分离血清。采用酶联免疫吸附(ELISA)法检测白细胞介素6(IL-6)含量,采用贝克曼AU-680型全自动生化分析仪检测血清超敏C反应蛋白(hs-CRP)含量。试剂盒购自上海江莱生物科技有限公司,严格按照说明书进行操作。

结石直径:分别于治疗前后通过腹部B超与口服胆囊造影剂确定结石直径。

相关疼痛评分:采用McGill疼痛问卷表(MPQ)^[8]从感觉、情感、评价及其他相关方面对患者的疼痛情况进行全面评价,得到疼痛评级指数(PRI)、现有疼痛强度(PPI)。PRI包括15项,其中11项为感觉项,4项为情感项,每项分为4个等级,分别计0,1,2,3分,满分45分;PPI分为无痛、轻度不适、不适、难受、可怕的疼痛、极为痛苦6级,分别计0,1,2,3,4,5分,分数越高,疼痛感越强。

疗效判定^[9]:治愈,上腹部疼痛、右肋下疼痛等症状消失,症候积分较前减少95%以上;显效,前述症状基本消失,症候积分较前减少75%~95%;有效,前述症状有一定好转,症候积分较前减少35%~75%;无效,前述症状未见明显好转,或加重,症候积分较前减少35%以下。总有效=治愈+显效+有效。

不良反应:比较两组患者用药后腹泻、风疹、头痛等不良反应发生情况。

1.4 统计学处理

采用SPSS 20.0统计学软件分析。计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表4。治疗期间,观察组出现腹泻、头痛各2例,风疹1例,对照组出现腹泻3例,风疹、头痛各2例。两组不良反应发生率相当(4.10%比5.79%, $\chi^2=0.104$, $P > 0.05$)。

3 讨论

调查显示,我国慢性胆囊炎多由胆囊结石引发,而胆囊结石中又以胆固醇结石为主(占90%以上)^[10]。其形成机制目前认为主要与胆固醇、胆汁代谢紊乱从而使胆固醇、胆盐及其他物质沉积有关,临床治疗以改善胆汁淤积状态、促进胆汁排出、抗炎等为主^[11]。熊去氧胆酸在临床胆固醇性胆囊结石的治疗中能有效促进内源性胆汁酸分泌、抑制胆汁酸重吸收,增加溶剂,稀释溶

表2 两组患者临床疗效比较[例(%)]

组别	治愈	显效	有效	无效	总有效
观察组($n=122$)	67(54.92)	35(28.69)	11(9.02)	9(7.38)	113(92.62)*
对照组($n=121$)	48(39.67)	27(22.31)	24(19.83)	22(18.18)	99(81.82)

注:与对照组比较, $\chi^2=6.372$,* $P=0.012 < 0.05$ 。

表3 两组患者腹痛评分比较($\bar{X} \pm s$,分)

组别	PRI		PPI	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组($n=122$)	19.13 $\pm$ 3.64	9.14 $\pm$ 1.66*	2.26 $\pm$ 0.37	1.69 $\pm$ 0.23*
对照组($n=121$)	18.74 $\pm$ 4.21	12.45 $\pm$ 2.07*	2.31 $\pm$ 0.35	1.85 $\pm$ 0.31*
t 值	0.772	13.744	1.082	4.566
P 值	0.441	0.001	0.280	0.001

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$ 。表4同。

表4 两组患者血清炎性因子及胆囊结石直径比较($\bar{X} \pm s$)

组别	hs-CRP(mg/L)		IL-6(ng/L)		结石直径(cm)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组($n=122$)	20.94 $\pm$ 5.57	9.85 $\pm$ 3.98*	52.63 $\pm$ 9.32	31.48 $\pm$ 6.59*	0.56 $\pm$ 0.22	0.12 $\pm$ 0.51*
对照组($n=121$)	12.51 $\pm$ 5.02	11.27 $\pm$ 5.35*	53.68 $\pm$ 8.74	48.52 $\pm$ 7.93*	0.58 $\pm$ 0.29	0.33 $\pm$ 0.66*
t 值	0.632	4.444	0.906	18.210	0.605	2.774
P 值	0.528	0.001	0.366	0.001	0.546	0.001

质,从而降低其饱和度,促进结石溶解^[12]。庞月梅^[13]的研究表明,其还能抑制肝脏对胆固醇的合成,促进转化与排泄,但存在一定缺点,如疗程长等。

中医认为,胆囊结石属“胆胀”“胁痛”等范畴,是由于阴虚内热、痰湿郁结、肝失疏泄等因素作用,使肝气郁结,邪气入里化热,胆气机通降失调引起肝胆湿热郁结,胆液混浊凝固,结成沙石,表现为“胸胁胀痛”,治疗多以清热利湿、疏肝理气、利胆排石、活血化瘀等为主^[14]。消石利胆胶囊中的柴胡、青皮、郁金等能促进胆囊排空及胆汁分泌;金钱草、黄芩能有效减轻机体炎性反应;金钱草作为排石主药,联合海金沙能有效溶解胆囊结石,缩小结石直径;青皮、郁金、大黄等能减少胆固醇淤积。诸药合用,利胆、抗炎效果较明显^[15]。胆囊结石能否排出体外主要与结石直径、质地、胆汁流量、药物作用等相关。本研究结果显示,观察组总有效率明显高于对照组,且治疗后,观察组患者的hs-CRP和IL-6明显低于对照组,结石直径明显小于对照组($P < 0.01$)。张乐等^[16]的研究也表明,消石利胆胶囊能作用于胆囊括约肌与胆总管括约肌,利胆排石作用明显,联合熊去氧胆酸能有效缩小结石直径,调节胆固醇、脂类代谢,起到抗炎、利胆作用。究其原因,可能与小分子酸性稳定蛋白调节胆固醇结晶和胆汁中钙离子沉积,减少 β -葡萄糖醛酸苷酶释放,抑制非结合胆红素合成有关。研究提示,肠道及胆道本身的细菌逆行进入胆囊,是形成胆囊结石及胆囊炎的重要原因。同时,胆囊收缩分泌功能异常,导致胆汁淤滞,胆道引流不畅,也是形成慢性炎症的重要因素。另外,结石常伴胆道平滑肌痉挛,可引起胆囊及胆道上皮细胞损伤,从而引起相关炎性反应。熊去氧胆酸可抑制胆固醇合成,加速胆汁分泌,溶解胆结石,从而改善胆道淤滞,起到利胆作用。消石利胆胶囊具有促进胆汁分泌,增强胆囊收缩,抗炎、止痛等功效,从而有效改善hs-CRP、IL-6等炎性指标。本研究中,经治疗后,观察组患者的PRI和PPI评分均明显低于对照组,说明两药联用,利胆、消炎效果更显著,患者腹痛缓解较单用熊去氧胆酸明显。两组的不良反应发生率比较无明显差异,说明药物安全性较高,可作为临床治疗的选择依据。

综上所述,消石利胆胶囊联合熊去氧胆酸治疗胆囊结石,能有效缓解症状,缩小结石直径,抑制炎性反应。

参考文献:

- [1] 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.
- [2] 沈旦,郭庆渠,吴育连. 腹腔镜联合十二指肠镜不同序贯次序治疗胆囊结石并胆总管结石效果对比研究[J]. 中国内

镜杂志, 2015, 21(1): 90-93.

- [3] 张静,刘静,陈丹,等. 新疆地区体检人群胆囊结石与代谢综合征及其组分相关性分析[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2016, 30(9): 894-896.
- [4] 慎浩鑫,宋虎伟,陈晨,等. 陕西省2009-2013年胆囊癌临床流行病学调查报告[J]. 中华肝胆外科杂志, 2015, 21(1): 5-8.
- [5] 李春来,段泽艳,吴正阳,等. 内镜微创保胆取石联合口服熊去氧胆酸治疗胆囊结石的临床效果[J]. 世界华人消化杂志, 2014, 22(30): 4642-4646.
- [6] ZHANG Y, PENG J, LI X, et al. Endoscopic-Laparoscopic Cholecystolithotomy in Treatment of Cholecystolithiasis Compared With Traditional Laparoscopic Cholecystectomy[J]. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech, 2016, 26(5): 377-380.
- [7] 中华消化杂志编辑委员会. 中国慢性胆囊炎、胆囊结石内科诊疗共识意见(2014年,上海)[J]. 中华消化杂志, 2014, 34(12): 7-11.
- [8] HAWKER GA, MIAN S, KENDZERSKA T, et al. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis pain(ICOAP)[J]. Arthritis Care Res, 2011, 63(S11): S240-S252.
- [9] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 82.
- [10] XUAN T, WANG G, YONG T, et al. Minilaparoscopic versus single incision cholecystectomy for the treatment of cholecystolithiasis: a meta-analysis and systematic review[J]. BMC Surgery, 2017, 17(1): 91.
- [11] REINDERS JS, GOUMA DJ, UBBINK DT, et al. Transcystic or transductal stone extraction during single-stage treatment of choledochocystolithiasis: a systematic review[J]. World J Surg, 2014, 38(9): 2403-2411.
- [12] 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.
- [13] 庞月梅. 复方鳖甲软肝片联合熊去氧胆酸胶囊治疗原发性胆汁性肝硬化临床研究[J]. 航空航天医学杂志, 2017, 28(5): 592-593.
- [14] 谢浩,龙昊,宋正伟,等. 腹腔镜联合胆道镜治疗胆囊结石合并胆总管结石的临床疗效分析[J]. 重庆医学, 2013, 42(20): 2358-2359.
- [15] 王科杰. 消石利胆胶囊与熊去氧胆酸胶囊治疗慢性胆固醇结石性胆囊炎的疗效比较[J]. 中国民康医学, 2017, 29(24): 72-74.
- [16] 张乐,白月奎,欧云菴,等. 腹腔镜胆囊切除胆道探查术治疗胆囊结石合并胆总管结石的临床观察[J]. 中国普通外科杂志, 2014, 23(8): 1141-1143.

(收稿日期:2018-08-20)