

中图分类号: R969.4; R975.5

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2024)05-0094-04

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.05.023



熊去氧胆酸片对胆囊合并胆总管结石术后老年患者 肝功能及胆汁成分的影响*

刘小红, 别俊[△], 蔡宇, 陈智慧, 余秀娟

(四川省南充市中心医院, 四川 南充 637000)

摘要:目的 探讨熊去氧胆酸片对胆囊合并胆总管结石术后老年患者肝功能及胆汁成分的影响。方法 选取医院2021年2月至2023年2月收治的胆囊合并胆总管结石并行腹腔镜胆囊切除术联合消化内镜逆行性胰胆管造影术的老年(年龄不低于60岁)患者120例,按随机数字表法分为观察组和对照组,各60例。术后,对照组患者予常规治疗注射用头孢噻肟钠和异昔草酸镁注射液,观察组患者在对照组治疗基础上加用熊去氧胆酸片,两组患者均治疗3周。结果 治疗后,两组患者的胆囊壁厚度均显著变小($P < 0.05$),胆囊收缩率均显著升高($P < 0.05$),且观察组均显著优于对照组($P < 0.05$);两组患者的丙氨酸氨基转移酶、天门冬氨酸氨基转移酶水平均显著降低($P < 0.05$),且观察组均显著低于对照组($P < 0.05$);两组患者的胆汁总胆固醇、总胆红素水平均显著降低($P < 0.05$),总胆汁酸水平均显著升高($P < 0.05$),且观察组均显著优于对照组($P < 0.05$)。术后2个月,观察组患者的腹胀、右上腹不适、胆绞痛等临床症状消失率均显著高于对照组(95.00%比61.67%, 88.33%比68.33%, 100.00%比76.67%, $P < 0.05$)。术后1, 6, 12个月,观察组患者的结石复发率均显著低于对照组(0比1.67%, 3.33%比8.33%, 3.33%比18.33%, $P < 0.05$)。结论 熊去氧胆酸片可有效改善胆囊合并胆总管结石术后老年患者的肝功能及胆汁成分,减轻患者的临床症状,增强胆囊功能,减少结石复发。

关键词: 熊去氧胆酸片; 胆囊合并胆总管结石术; 肝功能; 胆汁成分

Effect of Ursodeoxycholic Acid Tablets on Liver Function and Bile Components in Elderly Patients with Gallbladder and Common Bile Duct Stones After Operation

LIU Xiaohong, BIE Jun, CAI Yu, CHEN Zhihui, YU Xiujuan

(Nanchong Central Hospital, Nanchong, Sichuan, China 637000)

Abstract: Objective To investigate the effect of Ursodeoxycholic Acid Tablets on liver function and bile components in elderly patients with gallbladder and common bile duct stones after operation. **Methods** A total of 120 elderly patients (≤ 60 years) with gallbladder and common bile duct stones who underwent laparoscopic cholecystectomy combined with common bile duct exploration and lithotomy in the hospital from February 2021 to February 2023 were selected and divided into the observation group and the control group according to the random number table method, with 60 cases in each group. The patients in the control group were given routine treatment (Cefotaxime Sodium for Injection and Magnesium Isoglycyrrhizinate Injection) after operation, on this basis, the patients in the observation group were treated with Ursodeoxycholic Acid Tablets. Both groups were treated for three weeks. **Results** After treatment, the thickness of the gallbladder wall in the two groups significantly decreased ($P < 0.05$), while the gallbladder contraction rate in the two groups significantly increased ($P < 0.05$), and those in the observation group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). The levels of alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) in the two groups significantly decreased ($P < 0.05$), and those in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). The levels of total cholesterol (TC) and total bilirubin (TbIL) in the two groups significantly decreased ($P < 0.05$), while the level of the total bile acid (TBA) in the two groups significantly increased ($P < 0.05$), and those in the observation group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). Two months after operation, the disappearance rates of clinical symptoms such as abdominal distension, discomfort in the upper right abdomen, and biliary colic in the observation group were significantly higher than those in the control group (95.00% vs. 61.67%, 88.33% vs. 68.33%, 100.00% vs. 76.67%, $P < 0.05$). The recurrence rates of stones in the observation group at 1, 6, and 12 months after operation were significantly lower than those in the control group (0 vs. 1.67%, 3.33% vs. 8.33%, 3.33% vs. 18.33%, $P < 0.05$). **Conclusion** Ursodeoxycholic Acid Tablets can effectively improve liver function and bile components in elderly patients with gallbladder and common bile duct stones after operation, alleviate clinical symptoms, enhance gallbladder function, and reduce the recurrence rate of stones.

Key words: Ursodeoxycholic Acid Tablets; operation for gallbladder and common bile duct stones; liver function; bile components

* 基金项目: 四川省科技计划项目[2023YFS0473]。

第一作者: 刘小红, 女, 大学本科, 副主任护师, 研究方向为肝胆胰脾学, (电子信箱)lxh76829@163.com。

[△]通信作者: 别俊, 男, 博士, 主任医师, 研究方向为外科肿瘤学, (电子信箱)13890402880@163.com。

胆囊结石属常见胆囊疾病,40岁后发病率与年龄呈正相关,发病时多出现右上腹不适、厌油、胆绞痛等症状,治疗不当将引起多种急性及慢性并发症。胆总管结石为高发并发症^[1]。目前,临床多采用手术方法治疗胆囊合并胆总管结石,腹腔镜胆囊切除术(LC)联合消化内镜逆行性胰胆管造影术(ERCP)是最常用的微创治疗手段,见效快,疗效好,操作简便,且易被患者接受。但该术式可能损伤Oddi括约肌,导致术后易诱发逆行性胆道感染、乳头狭窄等并发症,且有一定复发风险^[2]。熊去氧胆酸片属胆酸类药物,具有减少胆汁胆固醇溶石、肝细胞损伤与凋亡的作用^[3]。为此,本研究中探讨了熊去氧胆酸片对胆囊合并胆总管结石术后老年患者肝功能及胆汁成分的影响。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(2018年)》中胆囊合并胆总管结石诊断标准^[4],行LC联合ERCP治疗且手术顺利;年龄不低于60岁;术前3个月内无试验药物、激素药物应用史。本研究方案经医院医学伦理委员会批准(批件号为20201227-1),患者签署知情同意书。

排除标准:合并急性或慢性胰腺炎;肝、肾功能不全;心脏病等严重系统疾病;术后出现消化道穿孔等严重并发症;随访及临床资料不完整;对本研究中所用药物过敏;依从性差。

病例选择与分组:选取我院2021年2月至2023年2月收治的胆囊合并胆总管结石并行LC联合ERCP的老年患者120例,按随机数字表法分为观察组和对照组,各60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($n = 60$)

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups ($n = 60$)

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{X} \pm s$,岁)	结石数量 ($\bar{X} \pm s$,枚)	体质量指数 ($\bar{X} \pm s$,kg/m ²)	结石直径 ($\bar{X} \pm s$,cm)
观察组	29/31	68.34 ± 5.72	1.94 ± 0.73	24.61 ± 2.49	0.26 ± 0.09
对照组	32/28	69.43 ± 4.37	1.97 ± 0.81	23.97 ± 2.13	0.24 ± 0.01
χ^2/t 值	0.300	1.173	0.213	1.513	0.153
P 值	0.584	0.243	0.832	0.133	0.879

1.2 方法

两组患者均予LC联合ERCP治疗,全麻后经口利用导丝注入造影剂行ERCP检查,明确胆管情况后切开大肠乳头括约肌进行碎石及取石,胆道造影检查排除结石残留可能。ERCP术后,留置鼻胆管,监测血常规、血淀粉酶等,48 h未出现并发症则行LC。LC术后,对照

组患者予注射用头孢噻肟钠(陕西顿斯制药有限公司,国药准字H20023653,规格为每支2.0 g <按C₁₆H₁₇N₅O₇S₂计>)溶于100 mL 0.9%氯化钠注射液,静脉滴注,抗感染,每天2次,每次2 g;异甘草酸镁注射液(江苏正大天晴药业集团股份有限公司,国药准字H20051942,规格为每支10 mL:50 mg <按C₄₂H₆₀MgO₁₆计>)静脉滴注,保肝,每天1次,每次100 mg,并予补液及常规饮食护理等对症治疗。观察组患者在对照组治疗基础上加用熊去氧胆酸片(武汉普元药业有限责任公司,国药准字H20123209,规格为每片0.25 g)口服,每天2次,每次25 mg。两组患者均治疗3周,治疗后随访。

1.3 观察指标

1)胆囊功能。包括胆囊壁厚度和胆囊收缩率,手术前后2个月,采用B超检查患者餐前、餐后1 h胆囊容积和胆囊壁厚度。胆囊收缩率(%) = (餐前胆囊容积 - 餐后胆囊容积) / 餐前胆囊容积 × 100%。2)肝功能。抽取患者治疗前后的空腹静脉血各4 mL,离心,取血清,采用AU5400型生化分析仪(日本Olympus公司)检测血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)水平。3)胆汁成分。抽取术前插管、术后7 d鼻导管收集的空腹胆汁,离心,取上清液,采用酶联免疫吸附试验检测总胆固醇(TC)、总胆红素(TBiL)及总胆汁酸(TBA)水平。4)临床症状消失情况。术后2个月,统计患者腹胀、右上腹不适、胆绞痛等症状消失情况。5)结石复发情况。分别于术后1,6,12个月随访,了解患者结石复发情况。患者肝胆彩超或胰胆管造影结果显示结石并伴随发热、黄疸、上腹痛等症状,即为结石复发。

1.4 统计学处理

采用SPSS 21.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表6。

表2 两组患者胆囊功能比较($\bar{X} \pm s$, $n = 60$)

Tab. 2 Comparison of gallbladder function between the two groups ($\bar{X} \pm s$)

组别	胆囊收缩率(%)		胆囊壁厚度(mm)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	35.26 ± 8.56	56.72 ± 9.83*	3.62 ± 0.69	2.67 ± 0.83*
对照组	36.79 ± 8.14	44.59 ± 8.97*	3.59 ± 0.77	3.21 ± 0.63*
t 值	1.003	7.060	0.225	4.014
P 值	0.318	<0.01	0.823	<0.01

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$ 。表3和表4同。

Note: Compared with those before treatment, * $P < 0.05$ (for Tab. 2 - 4).

表3 两组患者肝功能指标比较($\bar{X} \pm s, U/L, n = 60$)

组别	ALT		AST	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	309.43 ± 51.34	97.94 ± 19.93 [*]	279.39 ± 49.32	87.63 ± 14.57 [*]
对照组	312.97 ± 54.49	136.62 ± 17.67 [*]	277.86 ± 53.76	117.46 ± 16.82 [*]
t值	0.366	11.249	0.162	10.383
P值	0.715	< 0.01	0.871	< 0.01

表4 两组患者胆汁成分比较($\bar{X} \pm s, n = 60$)

组别	TC (mmol/L)		TBL (μmol/L)		TBA (μmol/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	3.75 ± 1.01	1.31 ± 0.41 [*]	589.34 ± 108.62	197.63 ± 30.47 [*]	618.42 ± 74.45	1543.89 ± 107.36 [*]
对照组	3.69 ± 1.06	1.72 ± 0.32 [*]	592.46 ± 101.24	239.58 ± 32.35 [*]	620.75 ± 71.57	1367.73 ± 111.84 [*]
t值	0.317	6.106	0.163	7.312	0.175	8.802
P值	0.752	< 0.01	0.871	< 0.01	0.862	< 0.01

表5 两组患者临床症状消失情况比较[例(%), n = 60]

组别	腹胀	右上腹不适	胆绞痛
观察组	57(95.00)	53(88.33)	60(100.00)
对照组	37(61.67)	41(68.33)	46(76.67)
χ ² 值	28.900	24.083	46.000
P值	< 0.01	< 0.01	< 0.01

表6 两组患者结石复发情况比较[例(%), n = 60]

组别	术后1个月	术后6个月	术后12个月
观察组	0(0)	2(3.33)	2(3.33)
对照组	1(1.67)	5(8.33)	11(18.33)
χ ² 值	59.000	49.281	43.314
P值	< 0.01	< 0.01	< 0.01

3 讨论

胆囊结石合并胆总管结石属胆石症,是临床常见的消化道疾病。胆石症多由胆汁过饱和、肝胆功能失调等因素引起,按发病部位的不同分为胆囊结石与胆管结石。其中,胆囊结石合并胆总管结石约占胆石症的10%~20%,症状明显,病程短,多伴右上腹剧烈疼痛和黄疸,若不及时治疗,可能导致胆道感染及肝毒性、胆源性胰腺炎等并发症,甚至危及患者生命^[5-7]。LC联合ERCP作为治疗胆囊结石合并胆总管结石的临床一线微创治疗方案,较传统开腹手术更加精确高效、创口小、出血少,且患者预后好,尤其是对于身体机能逐渐下降的老年患者的术后身体负担更轻^[8-9]。但有研究表明,ERCP对Oddi括约肌会造成不同程度的损伤及引起胆道动力

学改变,复发率达10%以上,故需重视LC联合ERCP术后各项指标的稳定性及结石复发的预防^[10-11]。

熊去氧胆酸是一种亲水性胆汁酸,由胆固醇衍生而来,口服可抑制胆固醇肠道内重吸收,降低胆汁胆固醇饱和度,溶解胆固醇结石,同时具有替代有害内源性疏水性胆汁酸、抑制肝细胞凋亡、保护胆管上皮细胞、刺激胆汁分泌及免疫调节的作用^[12]。有研究表明,熊去氧胆酸可预防LC联合ERCP术后胆总管结石的复发^[13-14]。本研究结果显示,观察组患者术后1年内的复发率显著低于对照组($P < 0.05$),提示熊去氧胆酸可预防LC联合ERCP术后结石的复发,增加患者获益。

熊去氧胆酸约占人体胆汁酸的2%,其可通过Ca²⁺和蛋白激酶C(PKC)依赖性机制增强肝细胞分泌能力,调节胆汁亲水性,减少胆汁酸肝毒性,刺激肝细胞分泌,对抗炎性因子,以抑制肝细胞凋亡,显著改善肝脏组织学^[15]。急性胆石症导致部分肝细胞损伤或坏死,从而引起血清ALT和AST浓度升高。本研究结果显示,观察组患者治疗后的ALT和AST水平均显著低于对照组($P < 0.05$),提示熊去氧胆酸可促进患者术后的肝功能恢复,有利于患者后期免疫的平衡与预后的改善。

结石病理基础与胆汁成分改变相关,胆汁中胆固醇与胆红素过饱和是导致结石形成的必要条件,胆汁酸由胆固醇代谢产生,胆汁酸水平失衡将导致游离胆红素、钙离子无法有效溶解,致使结石析出^[16]。本研究结果显示,观察组患者治疗后的胆汁TC和TBL水平均显著低于对照组($P < 0.05$),TBA水平显著高于对照组($P < 0.05$),提示熊去氧胆酸片可调节TC、TBL、TBA 3种成分的比例,干预结石的病理过程,有利于胆石症复发的预防。

研究发现,胆石症患者因胆囊收缩功能受损,胆汁无法及时排空而潴留,且胆囊壁厚度因炎症反应刺激增厚,进一步影响胆汁的排出,胆汁中胆固醇结晶、胆红素钙沉淀增加,进而导致结石形成^[17-18]。本研究结果显示,观察组患者治疗后的胆囊壁厚度显著小于对照组($P < 0.05$),胆囊收缩率显著高于对照组($P < 0.05$),提示术后使用熊去氧胆酸片可缩小胆囊壁厚度,增强胆囊收缩功能。同时,观察组腹胀、右上腹不适、胆绞痛等临床症状消失情况均显著优于对照组($P < 0.05$),提示熊去氧胆酸片可改善患者术后的临床症状,有利于减轻患者的身体负担。

综上所述,熊去氧胆酸片可有效改善胆囊合并胆总管结石术后老年患者的肝功能及胆汁成分,减轻患者的临床症状,增强胆囊功能,减少结石复发。但本研究为单中心研究,纳入样本量较少,未来可扩大样本量及进行多中心、前瞻性的随机对照研究。