柴胡疏肝散加减联合手术治疗肝胆管结石35例临床观察

张 歆[1],张 磊[1],刘 杰[1],黄 龙[2,3],张 琦[2,3]

(1.安徽省淮北市濉溪中医院,安徽 濉溪 235100;2.安徽中医药大学第一附属医院普外科,安徽 合肥 230031;3.安徽省中医药科学院中医外科研究所,安徽 合肥 230031)

[摘要]目的 探讨疏肝法联合手术治疗肝胆管结石的临床疗效。**方法** 将67例胆总管结石患者随机分为对照组(32例)和观察组(35例),对照组患者行腹腔镜胆总管探查术治疗,观察组患者在对照组治疗的基础上术后口服加减柴胡疏肝散。干预1周后,观察两组患者机体功能恢复情况和炎症指标、肝功能水平,随访12个月后观察结石复发率。**结果** 与对照组比较,观察组患者肛门排气时间、进食时间、术后住院时间均明显缩短($P<0.05$);与治疗前比较,两组患者术后7 d血清超敏C-反应蛋白(high-sensitive C-reaction protein, hs-CRP)、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase,ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase,AST)、谷氨酰基转移酶(gamma glutamyltransferase,GGT)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase,ALP)水平均明显降低($P<0.05$),观察组患者血清hs-CRP、AST、GGT降低程度显著大于对照组($P<0.05$);观察组结石复发率显著低于对照组($\chi^2=6.118$,$P=0.013$)。**结论** 术后应用疏肝中药能够促进机体胃肠功能恢复,缩短住院时间,降低炎症指标,改善肝功能及降低结石再生和复发率。

[关键词]肝胆管结石;中西医结合疗法;从肝治胆;疏肝法;柴胡疏肝散

[中图分类号]R364.2+5 [DOI]10.3969/j.issn.2095-7246.2020.01.008

肝胆管结石根据胆管的解剖结构可分为肝内胆管结石和肝外胆管结石,其在中国发病率为30%以上,已成为临床常见难治性良性疾病之一[1]。肝胆管结石平时一般无症状或仅有上腹部的不适,结石造成胆管梗阻时,可出现腹痛、寒战高热、黄疸等临床表现,如不及时治疗,可逐渐发展为急性梗阻性化脓性胆管炎并危及生命[2]。目前主要的治疗方法是手术治疗。传统的开腹胆总管切开是经典手术方式,随着腹腔镜及内镜技术的发展,肝胆管结石的手术方式逐渐趋于微创化。但术后胆管感染、炎症以及肝功能的损伤,会导致结石的再生和复发,术后中医药的应用不仅有助于残余结石的排出,而且有助于胆管细菌、炎症的清除和肝功能的恢复,防治结石的再生和复发。本研究观察了腹腔镜胆总管探查术(laparoscopic common bile duct exploration, LCBDE)联合中药治疗胆管结石的效果,旨在为胆管结石的防治提供参考。

1 临床资料

1.1 诊断标准

1.1.1 肝胆管结石诊断标准[3] 症状体征可见有右上腹压痛、肝区叩击痛、身黄、目黄、尿黄。B型超声、CT或磁共振胰胆管成像(magnetic resonance cholangiopancreatography,MRCP)检查提示胆总管有结石及结石分布情况。

1.1.2 中医证候诊断标准[4] 肝气郁结:两胁胀痛,牵引右肩不适,口苦咽干,心烦,或低热腹胀,舌苔薄黄,脉弦等,或无任何症状。

1.2 纳入标准

①B型超声、CT或MRCP诊断为胆管结石;②十二指肠乳头括约肌功能正常,无十二指肠乳头狭窄;③无其他肝功能损害,如病毒性肝炎、免疫性肝病;④符合中医证候诊断标准。

1.3 排除标准

①合并有肝内胆管结石;②胆总管下端狭窄,十二指肠乳头括约肌功能不全;③其他原因导致肝功能异常,如肝炎;④合并其他脏器功能障碍不能耐受手术者;⑤拒不按照规定治疗,不能正常口服中药或不服药者。

1.4 一般资料

选择2015年1月至2018年12月安徽省淮北市濉溪县中医院收治的肝胆管结石患者67例,均符合肝胆管结石诊断标准。其中,32例患者行腹腔镜下胆总管切开取石术,被纳入对照组;35例患者行腹腔镜下胆总管切开取石术+中药治疗,被纳入观察组。对照组:男16例,女16例;年龄48~65岁,平均年龄(56.37±5.51)岁;病程7~17月,平均病程(12.28±2.53)个月。观察组:男18例,女17例;年龄47~69岁,平均年龄(57.71±6.22)岁;病程7~17年,平均病程(11.51±2.77)个

基金项目:国家临床重点专科(中医外科)开放性课题项目(2019zdzk01)

作者简介:张歆(1966-),男,副主任医师

月。两组性别、年龄、病程比较，差异均无统计学意义（性别：$\chi^2=0.014$，$P=0.907$；年龄：$t=-0.929$，$P=0.356$；病程：$t=1.180$，$P=0.242$。）

2 方法

2.1 治疗方法

2.1.1 对照组 常规无菌操作铺巾，常规四孔法，分离胆囊管、胆总管，胆总管穿刺确认胆汁后，胆总管纵向切开1 cm，取石，胆管镜下观察胆总管上部及左右肝管、总管下段无残留结石。自B孔置入18号T管，T管尾端打结关闭，头端植入后，用可吸收线“8”字缝合胆总管前壁。术后两组均常规行止血、抗感染、保肝等处理。

2.1.2 观察组 在对照组疗法的基础上给予加减柴胡疏肝散（金钱草30 g，枳壳、赤芍、白芍各20 g，厚朴、延胡索、柴胡、香附、郁金、鸡内金各15 g），煎服200 mL，从术后第1天开始服用，每日2次，连服2周。

2.2 指标观察方法

2.2.1 机体功能恢复情况 记录两组患者肛门排气时间、进食时间和术后住院时间。其中肛门排气时间、进食时间和术后住院时间有专人询问和记录。

2.2.2 炎症指标 分别在术前和术后第7天早晨7:00分别抽取静脉血3 mL，采用速率散射比浊法检测超敏C-反应蛋白（high-sensitivity C-reactive protein，hs-CRP）水平。

2.2.3 肝功能 分别在术前和术后第7天早晨7:00分别抽取静脉血5 mL。采用全自动生化分析仪（日立HITACHI7180型）检测丙氨酸氨基转移酶（alanine aminotransferase，ALT）、天冬氨酸氨基转移酶（aspartate aminotransferase，AST）、谷氨酰基转移酶（gamma-glutamyltransferase，GGT）、碱性磷酸酶（alkaline phosphatase，ALP）水平。

2.2.4 结石再生和复发随访 术后12个月，选择B型超声、CT、MRCP中2项复查结石再生和复发情况。

2.3 统计学方法

所有数据均采用SPSS 21.0进行统计学分析。连续型变量采用“均数±标准差（$\bar{x}\pm s$）”进行统计学描述。同组治疗前后均数比较，采用配对t检验或Wilcoxon秩和检验；两组均数比较，采用两个独立样本t检验或Mann-Whitney U检验。采用双侧检验，显著性水准为$\alpha=0.05$。

3 结果

3.1 两组患者术后肛门排气时间、进食时间、术后住院时间比较 与对照组比较，观察组患者术后肛门排气时间、进食时间及住院时间均明显缩短（$P<0.05$）。见表1。

表1 两组患者术后肛门排气时间、进食时间、术后住院时间比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	n	肛门排气时间/h	进食时间/h	术后住院时间/d
对照	32	23.94±3.32	25.13±2.87	11.84±1.44
观察	35	19.60±4.27#	21.40±2.63#	9.69±1.51#

注：与对照组比较，#$P<0.05$

3.2 两组患者手术前后hs-CRP水平比较 术前两组患者血清hs-CRP水平比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）；术后第7天，两组患者血清hs-CRP水平均较术前显著降低（$P<0.05$），观察组术后血清hs-CRP水平降低程度显著大于对照组（$P<0.05$）。见表2。

表2 两组患者手术前后hs-CRP水平比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	n	hs-CRP/(mg/L)		
		术前	术后7 d	差值
对照	32	68.88±11.71	11.31±3.28*	57.56±13.16
观察	35	71.74±11.38	7.49±2.82*	64.26±10.89#

注：与治疗前比较，*$P<0.05$；与对照组比较，#$P<0.05$

3.3 两组患者手术前后肝功能水平比较 术前两组患者血清ALT、AST、GGT、ALP水平比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）；术后7 d，两组患者血清ALT、AST、GGT、ALP水平均较治疗前显著降低（$P<0.05$），观察组患者血清ALT、AST、GGT水平降低程度显著大于对照组（$P<0.05$）。见表3。

表3 两组患者手术前后肝功能水平比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	n	ALT/(U/L)			AST/(U/L)		
		术前	术后7 d	差值	术前	术后7 d	差值
对照	32	173.81±54.34	42.84±9.25*	130.97±58.63	134.31±42.91	53.34±14.43*	80.97±40.88
观察	35	190.29±54.27	30.86±5.81*	159.43±54.26#	143.51±29.77	37.86±15.18*	105.66±34.41#
组别	n	GGT/(U/L)			ALP/(U/L)		
		术前	术后7 d	差值	术前	术后7 d	差值
对照	32	222.25±53.22	58.28±36.63*	163.97±56.78	241.12±51.50	137.72±34.06*	103.41±44.19
观察	35	221.57±60.10	27.09± 6.17*	194.49±60.22#	228.60±59.04	103.31±16.30*	125.28±54.38

注：与治疗前比较，*$P<0.05$；与对照组比较，#$P<0.05$

3.4 两组术后结石再生和复发率比较 观察组结石再生2例,复发率为5.71%,对照组结石再生9例,复发率为28.12%,观察组结石复发率明显低于对照组,差异具有统计学意义($\chi^2=6.118$,$P=0.013$)。

4 讨论

胆管结石是肝胆外科常见病,发病率为胆囊结石的10%~20%。结石梗阻于胆管,病情进展速度快,梗阻时间越长则胆管内压力越大,若治疗不及时则易致使肝功能指标(ALT、AST、GGT、ALP)持续增高,并引发多种并发症,严重者威胁患者生命[5]。也有的患者表现为急性胆源性胰腺炎、黄疸、急性化脓性胆管炎等并发症[6-7]。随着微创技术的发展及运用,其治疗亦趋于微创化,LCBDE逐渐成为治疗胆管结石的主要手段。然而术后留置T管虽然能有效预防胆汁泄漏并为术后残留结石的取出预留了通道[8-9],但是也使得细菌可以通过T管入侵导致感染,同时T管作为异物亦存在引发胆管系统炎症的风险,加上肝功能尚未恢复,在很大程度上增加了结石的复发率。因此,如何降低胆管结石术后复发率亦成为临床工作者的研究重点。近年来,中药联合微创手术治疗受到越来越多的关注。中药联合微创手术能进一步促进患者的恢复,具有缩短住院时间、减轻患者经济负担、预防术后结石再生等优势[10-11]。

胆总管结石属中医学"胆石症""胁痛"范畴。中医学认为,足厥阴肝经和足少阳胆经相互属络,从而构成表里相合关系。生理上,肝为刚脏,喜条达,主疏泄;胆附于肝,内藏胆汁,由肝之余气所化,两者在生理上相辅相成,共同维持小肠内水谷精微的消化和吸收。二者病理上亦相互关联。笔者通过长期的临床观察发现,其中医证型多表现为肝郁气滞,病机为情志不舒、郁怒日久、久病不愈等引起肝疏泄不利,胆汁淤滞于内,不能排泄或排泄不畅,日久聚而凝结成石,发为胆石症。笔者认为胆石症病位在胆管,但是病因在肝。基于此,笔者提出"从肝治胆"法治疗胆总管结石,采用柴胡疏肝散进行治疗。方中选用柴胡疏肝解郁,配香附、枳壳、郁金、厚朴以行气理气,白芍、延胡索缓急止痛,赤芍活血止痛,金钱草、鸡内金利胆排石,共奏疏肝理气、活血止痛之功效。研究表明,经内镜下逆行胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)术后联用柴胡疏肝散可增加胆总管结石患者胆汁中总胆汁酸含量,降低直接胆红素、间接胆红素、总胆固醇、Ca^{2+}等致石成分含量和β-Gase活性,从而有效预防结石的复发。陈建林等[12]通过研究发现,柴胡疏肝散可以通过调节ERCP术后胆总管结石患者胆汁成分,从而有效预防结石的复发。笔者通过本研究发现,观察组结石复发率明显低于对照组,中药柴胡疏肝散可以有效降低术后结石复发率。

本研究表明,LCBDE结合T管引流术后联合中药治疗胆总管结石患者,一方面可以迅速降低hs-CRP、ALT、AST、GGT、ALP水平,进而消除胆管炎症,促进肝功能的早日恢复;另一方面可明显缩短患者肛门排气时间、进食时间和术后住院时间,减轻患者经济负担。

参考文献:

[1] 雷正明,温剑,付文广,等.单个医院30年2359例肝胆管结石患者临床特征的变迁[J].中华肝胆外科杂志,2014,20(2):86-88.

[2] KOC B,KARAHAN S,ADAS G,et al. Comparison of laparoscopic common bile duct exploration and endoscopic retrograde cholangiopancreatography plus laparoscopic cholecystectomy for choledocholithiasis: a prospective randomized study[J]. Am J Surg,2013,206(4):457-463.

[3] 中华医学会外科学分会胆道外科组.中国肝胆管结石病诊断治疗指南[M].北京:人民卫生出版社,2011.

[4] 韩冰.中医病证诊疗全书[M].天津:天津科技出版社,1999:354.

[5] TIAN J,LI JW,CHEN J,et al. Laparoscopic hepatectomy with bileduct exploration for the treatment of hepatolithiasis:an experience of 116 cases[J]. Dig Liver Dis,2013,45(6):493-498.

[6] KO C W,LEE S P. Epidemiology and natural history of common bile duct stones and prediction of disease[J]. Gastrointest Endosc,2002,56(6 Suppl):S165-S169.

[7] TAZUMA S. Gallstone disease: epidemiology, pathogenesis, and classification of biliary stones (common bile duct and intrahepatic)[J]. Best Pract Res Cl Ga,2006,20(6):1075-1083.

[8] WILLIAMS J A,TREACY P J,SIDEY P,et al. Primary duct closure versus T-tube drainage following exploration of the common bile duct[J]. Aus NZ J Surg, 1994, 64(12): 823-826.

[9] ISLA A M,GRINIATSOS J,KARVOUNIS E,et al. Advantages of laparoscopic stented choledochorrhaphy over T-tube placement[J]. Brit J Surg,2004,91(7):862-866.

[10] 周富海,于庆生,梁久银,等.腹腔镜胆管探查联合十二味疏肝利胆冲剂治疗肝外胆管结石20例[J].安徽中医学院学报,2013,32(6):36-40.

[11] 周富海,于庆生,梁久银,等.十二味疏肝利胆冲剂联合

ERCP治疗胆总管结石30例临床分析[J].云南中医学院学报,2015,38(5):75-77.
[12] 陈建林,陈锦锋,韩宇斌,等.柴胡疏肝散对ERCP术后胆总管结石患者胆汁成分的影响[J].新中医,2018,50(1):98-100.

(收稿日期:2019-06-05;编辑:曹健)

Clinical Effect of Modified Chaihu Shugan Powder Combined with Surgery in Treatment of Hepatolithiasis: An Analysis of 35 Cases

ZHANG Xin[1], *ZHANG Lei*[1], *LIU Jie*[1], *HUANG Long*[2,3], *ZHANG Qi*[2,3]
(1. *Suixi Hospital of Traditional Chinese Medicine in Huaibei, Anhui Suixi* 235100, *China*; 2. *Department of General Surgery, The First Affiliated Hospital of Anhui University of Chinese Medicine, Anhui Hefei* 230031, *China*; 3. *Institute of Chinese Traditional Surgery, Anhui Academy of Chinese Medicine, Anhui Hefei* 230031, *China*)

[**Abstract**] **Objective** To investigate the clinical effect of the liver-soothing method combined with surgery in the treatment of hepatolithiasis. **Methods** A total of 67 patients with hepatolithiasis were randomly divided into control group with 32 patients and observation group with 35 patients. The patients in the control group underwent laparoscopic common bile duct exploration and cholecystolithotomy, and those in the observation group received oral administration of modified Chaihu Shugan Powder in addition to the treatment in the control group. Body function recovery, inflammation indices, and liver function were observed after 1 week of intervention, and the recurrence rate of calculi was determined after 12 months of follow-up. **Results** Compared with the control group, the observation group had significantly shorter time to first flatus, time to diet, and length of postoperative hospital stay ($P<0.05$). On day 7 after surgery, both groups had significant reductions in the serum levels of high-sensitive C-reaction protein (hs-CRP), alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase (AST), gamma glutamyltransferase (GGT), and alkaline phosphatase ($P<0.05$), and compared with the control group, the observation group had significantly greater reductions in hs-CRP, AST, and GGT ($P<0.05$). The observation group had a significantly lower recurrence rate of calculi than the control group ($\chi^2=6.118$, $P=0.013$). **Conclusion** Postoperative application of liver-soothing traditional Chinese medicine can promote the recovery of gastrointestinal function, shorten the length of hospital stay, reduce inflammation indices, improve liver function parameters, and reduce stone regeneration and recurrence rate.

[**Key words**] Hepatolithiasis; Integrated traditional Chinese and Western medicine therapy; Treating cholelithiasis from the liver; Liver-soothing method; Chaihu Shugan Powder