

熊去氧胆酸治疗肝胆管结石行肝切除术后合并毛细胆管炎患者的临床疗效

易波, 朱泽民, 陈迅, 赵志坚, 唐才喜 (中南大学湘雅医学院附属株洲医院 肝胆胰脾外科, 湖南 株洲 412007)

摘要: 目的 探讨熊去氧胆酸治疗肝胆管结石行肝切除术后合并毛细胆管炎患者的临床疗效及安全性。方法 选取2016年1月至2018年1月中南大学湘雅医学院附属株洲医院收治的9例肝胆管结石行肝切除术后合并毛细胆管炎的患者为研究对象, 所有患者均给予熊去氧胆酸治疗 [10 mg / (kg·d), 早晚分2次口服, 连续治疗3个月], 观察治疗前后患者的临床症状(乏力、皮肤瘙痒、食欲减退、腹胀、黄疸等)、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、血清总胆红素(total bilirubin, TBil)、直接胆红素(direct bilirubin, DBil)、 γ -谷氨酰转肽酶(glutamyl transpeptidase, γ -GT)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、血液流变学指标(血低切黏度、血浆黏度及血小板聚集率)及药物不良反应。结果 治疗前患者ALT、AST、TBil、DBil、 γ -GT、ALP、全血低切黏度、血浆黏度、血小板聚集率分别为(62.3 ± 12.2) U/L、(65.8 ± 10.6) U/L、(23.6 ± 2.3) μ mol/L、(17.6 ± 2.1) μ mol/L、(78.9 ± 12.6) U/L、(174.3 ± 22.9) U/L、(14.3 ± 1.1) mPa·s、(1.56 ± 0.11) mPa·s、(49.5 ± 10.2)%, 治疗后上述指标分别为(34.3 ± 6.2) U/L、(25.6 ± 2.5) U/L、(10.2 ± 1.1) μ mol/L、(5.69 ± 0.25) μ mol/L、(39.5 ± 9.8) U/L、(102.6 ± 12.8) U/L、(9.0 ± 0.25) mPa·s、(1.25 ± 0.12) mPa·s、(39.9 ± 10.1)%, 差异均有统计学意义(P 均 < 0.001)。治疗前患者乏力、皮肤瘙痒、食欲减退、腹胀、黄疸等症发生例数分别为8例、7例、8例、8例、9例, 治疗后上述症状发生例数分别为2例、2例、2例、3例、2例, 差异均有统计学意义(P 均 < 0.05)。治疗总有效例数为8例, 仅1例发生头晕。结论 熊去氧胆酸治疗肝胆管结石行肝切除术后合并毛细胆管炎可有效改善患者临床症状, 改善肝功能及血液流变学。

关键词: 肝胆管结石; 肝切除术; 毛细胆管炎; 熊去氧胆酸; 肝功能

Clinical effect of ursodeoxycholic acid in the treatment of hepatolithiasis patients complicated with cholangitis after hepatectomy

YI Bo, ZHU Ze-min, CHEN Xun, ZHAO Zhi-jian, TANG Cai-xi (Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, the Affiliated Zhuzhou Hospital of XiangYa School of Medicine, Central South University, Zhuzhou 412007, Hunan Province, China)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy and safety of ursodeoxycholic acid in the treatment of hepatolithiasis complicated with cholangitis after hepatectomy. **Methods** Total of 9 cases of hepatolithiasis complicated with cholangitis after hepatectomy in the Affiliated Zhuzhou Hospital of XiangYa School of Medicine, Central South University from January 2016 to January 2018 were enrolled. All patients were treated with ursodeoxycholic acid 10 mg / (kg·d), oral administration twice in the morning and evening for three months. The clinical symptoms (weakness, itch of skin, anorexia, abdominal distension and jaundice), alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), total bilirubin (TBil), direct bilirubin (DBil), glutamyl transpeptidase (γ -GT), alkaline phosphatase (ALP), indexes of hemorheology (whole blood low shear viscosity, plasma viscosity and platelet aggregation rate) and adverse reactions were compared before and after treatment. **Results** Before treatment, ALT, AST, TBil, DBil, γ -GT, ALP, whole blood low shear viscosity, plasma viscosity and platelet aggregation rate were (62.3 ± 12.2) U/L, (65.8 ± 10.6) U/L, (23.6 ± 2.3) μ mol/L, (17.6 ± 2.1) μ mol/L, (78.9 ± 12.6) U/L, (174.3 ± 22.9) U/L, (14.3 ± 1.1) mPa·s, (1.56 ± 0.11) mPa·s and ($49.5 \pm$

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2019.04.012

基金项目: 湖南省科技计划项目经费资助(2016SK4006)

通讯作者: 唐才喜 Email: tcx0826@163.com

10.2)%, respectively; after treatment, the above indexes were (34.3 ± 6.2) U/L, (25.6 ± 2.5) U/L, (10.2 ± 1.1) $\mu\text{mol/L}$, (5.69 ± 0.25) $\mu\text{mol/L}$, (39.5 ± 9.8) U/L, (102.6 ± 12.8) U/L, (9.0 ± 0.25) mPa·s, (1.25 ± 0.12) mPa·s and (39.9 ± 10.1) %, respectively, the differences were statistically different (all $P < 0.001$). Before treatment, the number of weakness, itch of skin, anorexia, abdominal distension and jaundice were 8 cases, 7 cases, 8 cases, 8 cases and 9 cases, respectively, after treatment, the number of the above symptoms were 2 cases, 2 cases, 2 cases, 3 cases and 2 cases, respectively, the differences were statistically different (all $P < 0.05$). The total effective number were 8 cases, only one case occurred dizziness after treatment. **Conclusion** Ursodeoxycholic acid can effectively improve the clinical symptoms, liver function and hemorheology of cholangitis patients complicated with cholangitis after hepatectomy.

Key words: Hepatolithiasis; Hepatectomy; Cholangitis capillaris; Ursodeoxycholic acid; Liver function

毛细胆管炎又名胆汁淤积性肝炎, 主要是由毛细胆管功能障碍导致的与自身免疫功能有关的胆管炎症, 是肝胆管结石行肝切除术后常见的并发症, 严重影响患者术后的恢复。临床主要表现为梗阻性黄疸, 黄疸较重而且持续时间较长^[1-3]。目前毛细胆管炎的病因尚未明确, 因此尚无较好的治疗方案。临床有时应用小剂量糖皮质激素(如泼尼松)也可取得较好的效果^[4]。但激素的不良反应较多, 而对于肝胆管结石行肝切除术后并发毛细胆管炎患者进行相关药物治疗的研究较少, 因此本研究对肝胆管结石行肝切除术后合并毛细胆管炎的9例患者进行熊去氧胆酸治疗, 旨在探讨熊去氧胆酸治疗肝胆管结石行肝切除术后合并毛细胆管炎的疗效。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取2016年1月至2018年1月中南大学湘雅医学院附属株洲医院收治的9例肝胆管结石行肝切除术后合并毛细胆管炎的患者为研究对象。纳入标准^[5]: ①所有患者均经超声、磁共振胰胆管造影(magnetic resonance cholangiopancreatography, MRCP)/CT、实验室指标等辅助检查确诊毛细胆管炎; ②所有患者对使用的药物无过敏反应; ③患者均存在肝胆管结石, 并行肝切除术。排除标准: ①合并心、肺等重要器官损伤的患者; ②病毒性肝炎、药物性肝炎者; ③资料不全并退出本次研究的患者。本次研究取得患者及其家属的同意, 并签署了知情同意书, 获得医院伦理委员会批准。

1.2 用药方法 所有患者均口服熊去氧胆酸胶囊, 治疗剂量 $10 \text{ mg} / (\text{kg} \cdot \text{d})$, 早晚分2次口服, 连续服用3个月。

1.3 评价指标

1.3.1 临床症状缓解情况 对治疗前后患者的临床症状(乏力、皮肤瘙痒、食欲减退、腹胀、黄疸等)缓解情况进行分析。

1.3.2 肝功能指标 分别于治疗前后对患者血清丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、血清总胆红素(total bilirubin, TBil)、直接胆红素(direct bilirubin, DBil)、 γ -谷氨酰转肽酶(glutamyl transpeptidase, γ -GT)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)进行测定。

1.3.3 血液流变学指标 采用全自动血液流变综合检测仪分析患者治疗前后全血低切黏度、血浆黏度及血小板聚集率的变化。

1.3.4 不良反应 主要对治疗后发生的恶心、呕吐、头晕、头痛、疲乏及眩晕等不良反应进行统计分析。

1.3.5 临床疗效分析 治疗3个月后对患者的临床效果进行评价^[6], 显效: 治疗后患者的临床症状消失, 肝功能指标值恢复正常; 有效: 治疗后患者的临床症状得到明显改善, 肝功能指标值下降超过50%; 无效: 治疗后患者的病情未得到改善或加重。总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数 $\times 100\%$ 。

1.4 统计学处理 使用SPSS 19.0统计学软件进行分析, 肝功能指标、血流变学指标及症状消失时间等计量资料符合正态分布, 以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用配对 t 检验, 总有效率和不良反应率等以例数和百分比表示, 采用 Fisher 确切概率法检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 9例患者中男性5例, 女性4例, 年龄 $35 \sim 77$ 岁, 平均 (59.9 ± 10.2) 岁。

2.2 治疗前后肝功能指标 治疗后患者 ALT、AST、TBil、DBil、 γ -GT 及 ALP 均显著下降, 与治疗前相比, 差异有统计学意义 (P 均 < 0.001), 见表1。

2.3 治疗前后血液流变学指标 治疗后患者全血低切黏度、血浆黏度及血小板聚集率均显著下降, 与治

疗前相比, 差异有统计学意义 (P 均 < 0.001), 见表 2。

2.4 治疗前后临床症状缓解情况 治疗后患者发生乏力、皮肤瘙痒、食欲减退、腹胀及黄疸等比例显著降低,

与治疗前相比, 差异有统计学意义 (P 均 < 0.05), 见表 3。

2.5 临床疗效及不良反应 9 例患者显效 6 例, 有效 2 例, 无效 1 例。9 例患者仅 1 例出现头晕。

表 1 9 例肝胆管结石行肝切除术后合并毛细胆管炎患者经熊去氧胆酸胶囊治疗前后肝功能指标 ($\bar{x} \pm s$)

时间	ALT (U/L)	AST (U/L)	TBil ($\mu\text{mol/L}$)	DBil ($\mu\text{mol/L}$)	γ -GT (U/L)	ALP (U/L)
治疗前	62.3 \pm 12.2	65.8 \pm 10.6	23.6 \pm 2.3	17.6 \pm 2.1	78.9 \pm 12.6	174.3 \pm 22.9
治疗后	34.3 \pm 6.2	25.6 \pm 2.5	10.2 \pm 1.1	5.7 \pm 0.2	39.5 \pm 9.8	102.6 \pm 12.8
t 值	10.215	10.659	8.265	7.985	10.587	12.598
P 值	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001

表 2 9 例肝胆管结石行肝切除术后合并毛细胆管炎患者经熊去氧胆酸胶囊治疗前后血液流变学指标 ($\bar{x} \pm s$)

分组	全血低切黏度 (mPa·s)	血浆黏度 (mPa·s)	血小板聚集率 (%)
治疗前	14.3 \pm 1.1	1.56 \pm 0.11	49.5 \pm 10.2
治疗后	9.0 \pm 0.2	1.25 \pm 0.12	39.9 \pm 10.1
t 值	8.326	5.265	9.265
P 值	< 0.001	< 0.001	< 0.001

表 3 9 例肝胆管结石行肝切除术后合并毛细胆管炎患者经熊去氧胆酸胶囊治疗前后临床症状缓解情况 (例)

分组	乏力	皮肤瘙痒	食欲减退	腹胀	黄疸
治疗前	8	7	8	8	9
治疗后	2	2	2	3	2
P 值	0.004	0.018	0.004	0.016	0.001

3 讨论

肝胆管结石是原发于胆管系统(包括肝内胆管)内的结石, 解剖上结石位于肝总管分叉以上, 可同时伴有胆管狭窄。手术目的是尽量取净结石, 去除病灶, 解除胆道梗阻和狭窄, 从而使胆汁排出畅通。部分肝切除术是治疗肝胆管结石较常用的手术方式, 因其常需处理胆管内结石而易并发胆道术后常见的并发症毛细胆管炎, 该类疾病主要以毛细胆管损伤及炎症为主, 病因及病理机制尚未完全明确。目前认为该病发生可能的机制是微粒体羟化酶受抑制, 从而导致 Na^+/K^+ -ATP酶活动的减弱, 使生成的溶解度较低的胆汁酸不断减少, 进而使纤毛的运动功能受到限制, 胆汁酸流动障碍, 胆汁不能顺畅排泄, 即可引起胆汁淤积, 故又称为胆汁淤积性肝病^[7,8]。胆汁不能经胆小管排到肠管, 而是反流到血液, 进而使机体表现出黄疸, 同时也会伴乏力、皮肤瘙痒、食欲减退及腹胀等症状^[9]。生物化学指标如ALT、AST、TBil、DBil、ALP和 γ -GT等

会出现不同程度升高, 且该类患者出现黄疸症状时间长, 肝功能指标降低较慢, 恢复缓慢, 治疗时间长, 给患者及医务工作者带来一定困扰。

熊去氧胆酸是肝胆疾病常用药物, 其可促进体内源性胆汁酸分泌, 减少胆汁酸重吸收, 促进胆汁代谢, 并可溶解胆固醇性结石^[10-12], 广泛用于胆道疾病的治疗。但将其应用于肝胆管结石行肝切除术后合并毛细胆管炎患者的报道较少见, 然而已有多项研究证实了熊去氧胆酸具有促进内源性胆汁酸分泌的作用^[13,14], 这也为熊去氧胆酸治疗毛细胆管炎提供了一定的研究基础, 本研究结果初步证实了熊去氧胆酸可用于肝胆管结石行肝切除术后合并毛细胆管炎的治疗。

肝胆管结石行肝切除术后合并毛细胆管炎时就会出现不同的临床症状, 常见的有因胆红素浓度的增加而出现黄疸等临床症状^[15-22]。同时, 由于发生毛细胆管炎时胆汁排泄不畅, 毛细胆管内压增高, 血液也会发生相应改变, 从而使全血低切黏度、血

浆黏度及血小板聚集率显著升高^[23-25],患者表现出乏力等症状。而本研究通过长达3个月的熊去氧胆酸治疗,患者的全血低切黏度、血浆黏度及血小板聚集率显著降低,相应的乏力、皮肤瘙痒、食欲减退、腹胀及黄疸等症状也得到显著改善,治疗过程中仅1例出现头晕,可见该药物较安全,可用于此类疾病的治疗。

综上所述,肝胆管结石行肝切除术后合并毛细胆管炎患者经熊去氧胆酸治疗可有效改善临床症状、肝功能及血液流变学,较为安全可靠。

参考文献

- [1] Chalasani NP, Hayashi PH, Bonkovsky HL, et al. ACG clinical guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury[J]. *Am J Gastroenterol*, 2014, 109(7):950-967.
- [2] 李永良, 夏永红, 许显明, 等. 异甘草酸镁辅助糖皮质激素治疗胆道探查术后继发毛细胆管炎的临床疗效[J]. *中南医学科学杂志*, 2018, 46(2):169-171.
- [3] 周玖桥, 韩绍伟. 胆总管结石合并毛细胆管炎的诊疗体会[J]. *中南医学科学杂志*, 2015, 43(4):437-438.
- [4] 丁兵, 张瑜, 凌俊, 等. 异甘草酸镁联合糖皮质激素治疗胆道术后继发毛细胆管炎疗效分析[J]. *中国现代医药杂志*, 2017, 19(2):69-71.
- [5] 王璐, 韩英. 《2018年美国肝病学会原发性胆汁性胆管炎实践指导》摘译[J]. *临床肝胆病杂志*, 2018, 34(11):2300-2304.
- [6] Pollheimer MJ, Fickert P, Stieger B. Chronic cholestatic liver diseases: clues from histopathology for pathogenesis[J]. *Mol Aspects Med*, 2014, 37:35-56.
- [7] 韩平, 田德安. 肝内胆汁淤积发病机制及药物治疗新进展[J]. *胃肠病学和肝病杂志*, 2016, 25(5):584-588.
- [8] Cheung KS, Seto WK, Fung J. Epidemiology and natural history of primary biliary cholangitis in the Chinese: a territory-based study in Hong Kong between 2000 and 2015[J]. *Clin Transl Gastroenterol*, 2017, 8(8):e116.
- [9] de Liso F, Matinato C, Ronchi M, et al. The diagnostic accuracy of biomarkers for diagnosis of primary biliary cholangitis (PBC) in anti-mitochondrial antibody(AMA)-negative PBC patients: a review of literature[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2017, 56(1):25-31.
- [10] Tang R, Wei Y, Li Y, et al. Gut microbial profile is altered in primary biliary cholangitis and partially restored after UDCA therapy[J]. *Gut*, 2018, 67(3):534-541.
- [11] Li T, Apte U. Bile acid metabolism and signaling in cholestasis, inflammation, and cancer[J]. *Adv Pharmacol*, 2015, 74:263-302.
- [12] Li M, Zheng H, Tian QB, et al. HLA-DR polymorphism and primary biliary cirrhosis: evidence from a meta-analysis[J]. *Arch Med Res*, 2014, 45(3):270-279.
- [13] Bianchi I, Carbone M, Lleo A, et al. Genetics and epigenetics of primary biliary cirrhosis[J]. *Semin Liver Dis*, 2014, 34(3):255-264.
- [14] 王璐, 孙可帅, 韩若艺, 等. 非诺贝特联合熊去氧胆酸治疗单用熊去氧胆酸应答不佳的原发性胆汁性胆管炎患者的效果评价[J]. *临床肝胆病杂志*, 2018, 34(11):2368-2372.
- [15] 高东生, 陈中朝, 李勇攀, 等. 胆管结石合并胆管炎患者肿瘤标志物和肝酶谱的检测及临床意义[J]. *中国卫生检验杂志*, 2018, 28(10):1238-1240.
- [16] Le Tallec E, Ricordel C, Triquet L, et al. An original case of an association of eosinophilic fasciitis with cholangitis induced by Nivolumab[J]. *J Thorac Oncol*, 2019, 60(1):e13-e15.
- [17] Montano-Loza AJ, Hansen BE, Corpechot C, et al. Factors associated with recurrence of primary biliary cholangitis after liver transplantation and effects on graft and patient survival[J]. *Gastroenterology*, 2019, 156(1):96-107.
- [18] Hegade VS, Mells GF, Fisher H, et al. Pruritus is common and under-treated in patients with primary biliary cholangitis in the United Kingdom[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2018, DOI: 10.1016/j.cgh.2018.12.007.
- [19] Hitomi Y, Nakatani K, Kojima K, et al. NFKB1 and MANBA confer disease-susceptibility to primary biliary cholangitis via independent putative primary functional variants[J]. *Cellular Mol Gastroenterol Hepatol*, 2019, 7(3):515-532.
- [20] Endo S, Watanabe Y, Abe Y, et al. Hepatic inflammatory pseudotumor associated with primary biliary cholangitis and elevated alpha-fetoprotein lectin 3 fraction mimicking hepatocellular carcinoma[J]. *Surg Case Rep*, 2018, 4(1):114.
- [21] Cardinale V, Lleo A. Coronary flow reserve is an innovative tool for the early detection of cardiovascular dysfunction in primary biliary cholangitis patients[J]. *Dig Liver Dis*, 2019, 51(4):549-550.
- [22] Popp F, Semela D, von Kempis J, et al. Improvement of primary biliary cholangitis (PBC) under treatment with sulfasalazine and abatacept[J]. *BMJ Case Reports*, 2018, pii:bcr-2018-224205.
- [23] Martínez Casas OY, Díaz Ramírez GS, Marín Zuluaga JI, et al. Autoimmune hepatitis - primary biliary cholangitis overlap syndrome. Long-term outcomes of a retrospective cohort in a university hospital[J]. *Gastroenterol Hepatol*, 2018, 41(9):544-552.
- [24] Yang Q, Wu Z, Liu F, et al. Corrigendum to "Effective treatment of chronic proliferative cholangitis by local gentamicin infusion in rabbits"[J]. *Biomed Res Int*, 2018, 2018:8305927.
- [25] Marzioni M, Bassanelli C, Ripellino C, et al. Epidemiology of primary biliary cholangitis in Italy: evidence from a real-world database[J]. *Dig Liver Dis*, 2018, 51(5):724-729.

收稿日期: 2018-12-30

易波, 朱泽民, 陈迅, 等. 熊去氧胆酸治疗肝胆管结石行肝切除术后合并毛细胆管炎患者的临床疗效[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*, 2019, 11(4):77-80.