

· 临床论著 ·

牛磺熊去氧胆酸预防肝胆管结石术后复发的随机对照研究

肖震宇* 杨 藩 童 兵 黄志勇

(华中科技大学同济医学院附属同济医院普外科, 武汉 430030)

【摘要】 目的 探讨肝胆管结石手术后口服牛磺熊去氧胆酸(tauroursodeoxycholic acid, TUDCA)预防结石复发的有效性及临床价值。 方法 我院 2010 年 1 月~2012 年 1 月 90 例手术治疗的肝胆管结石患者, 术后采用完全随机化分组法分为 2 组, 每组 45 例。TUDCA 组口服 TUDCA(500 mg, 每天 1 次, 每月连续服用 5 天后停药 25 天, 治疗期为 2 年), 对照组不服药。2 组随访方法相同, 比较术后 2 年肝胆管结石复发率和因结石复发的再手术率。 结果 术后 2 年 TUDCA 组胆管结石复发率为 6.7% (3/45), 对照组为 26.7% (12/45) ($\chi^2 = 6.480, P = 0.011$); TUDCA 组再手术率为 2.2% (1/45), 对照组为 20.0% (9/45) ($\chi^2 = 7.200, P = 0.007$)。 结论 肝胆管结石手术后口服牛磺熊去氧胆酸能够有效预防胆管结石的复发。

【关键词】 肝胆管结石; 术后复发; 牛磺熊去氧胆酸

中图分类号: R657.4

文献标识: A

文章编号: 1009-6604(2015)10-0891-03

doi: 10.3969/j.issn.1009-6604.2015.10.008

A Randomized Controlled Study on Tauroursodeoxycholic Acid for the Prevention of Postoperative Relapse of Hepatic Calculus Xiao Zhenyu, Yang Fan, Tong Bing, et al. Department of General Surgery, Tongji Hospital of Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China

Corresponding author: Xiao Zhenyu, E-mail: xiaozhenyu58@163.com

【Abstract】 **Objective** To study the efficacy and application value of tauroursodeoxycholic acid(TUDCA) for the prevention of postoperative relapse of hepatic calculus. **Methods** A total of 90 hepatic calculus patients surgically treated in our hospital were divided into two groups randomly, with 45 patients in each group. The patients in the therapeutic group were given TUDCA after surgery for two years (500 mg/day for 5 days every month), whereas the patients in the control group received the same nursing and diet therapies without medication. Both groups were followed up for 2 years. The statistics of the relapse rate of hepatic calculus and reoperation rate were conducted, and the comparison between the two groups was performed. **Results** There was significant difference between the therapeutic group and the control group at two years after surgery in terms of the relapse rate of hepatic calculus [6.7% (3/45) vs. 26.7% (12/45), $\chi^2 = 6.480, P = 0.011$] and reoperation rate [2.2% (1/45) vs. 20.0% (9/45), $\chi^2 = 7.200, P = 0.007$]. **Conclusion** The application of TUDCA in patients after hepatic calculus surgery can prevent the relapse of hepatic stones.

【Key Words】 Hepatic calculus; Relapse after surgery; Tauroursodeoxycholic acid

肝胆管结石以患病率高、术后结石易复发以及再手术率高的特点, 成为肝胆外科常见的复杂疾病^[1]。随着对肝胆管结石认识的不断深入以及胆道镜在术中广泛应用, 对该病外科治疗水平有了很大提高, 然而肝胆管结石术后结石复发始终是一个尚未解决的难题。肝胆管结石 90% 是胆色素结石, 是由胆红素与钙形成的胆红素钙盐和高聚物为主要

成分。牛磺熊去氧胆酸(tauroursodeoxycholic acid, TUDCA)具有增加胆汁中胆汁酸的浓度、助溶胆红素并与钙离子结合, 从而减少不溶性胆红素钙形成的作用^[2]。因此, 探讨肝胆管结石手术后口服 TUDCA 能否预防结石再生, 降低复发率, 对于提高该疾病的治愈率具有重要的临床意义。我们对 2010 年 1 月~2012 年 1 月 90 例肝胆管结石术后患

* 通讯作者, E-mail: xiaozhenyu58@163.com

者采用随机分组,45 例口服 TUDCA,45 例不口服 TUDCA 者为对照组,并随访 2 年,结果表明术后口服 TUDCA 对于预防肝胆管结石的复发具有较好的效果,现报道如下。

1 临床资料与方法

1.1 一般资料

入组标准:患者既往有轻~中度黄疸(总胆红素 34.2~342 μmol/L)、反复发作的右上腹疼痛、畏寒、发热等胆石症状;术前均经 B 超、CT、MRI 等明确诊断及手术适应证;无严重心脑血管疾病;无严重药物过敏史;排除术后 2 周内影像学检查发现结石

残留者。

共 90 例患者入组,年龄 22~74 岁。其中单纯肝内胆管结石 60 例,单纯肝外胆管结石 11 例,肝内合并肝外胆管结石 19 例。结石位于左肝 46 例,右肝 18 例,左右肝均有结石 26 例。24 例合并肝内胆管扩张,12 例合并肝内胆管狭窄。

随机分组法:采用完全随机化分组,首先将患者按照治疗先后进行编号,然后利用随机数表获取随机数字,然后利用 excel 软件函数随机分为两组,即术后服用 TUDCA 组及对照组,每组 45 例。2 组基本临床资料比较见表 1,2 组术式及病理结石性质比较见表 2,具有可比性($P>0.05$)。

表 1 2 组一般资料比较 (n=45)

组别	年龄(岁)	性别		结石部位			结石数		总胆红素 (μmol/L)	肝功能 异常例数
		男	女	肝内	肝外	肝内外	单发	多发		
TUDCA 组	45.3±10.1	25	20	31	5	9	14	31	43.2±26.1	18
对照组	44.2±9.5	23	22	29	6	10	12	33	42.9±24.8	14
$t(\chi^2)$ 值	$t=0.550$	$\chi^2=0.179$		$\chi^2=0.210$			$\chi^2=0.216$		$t=0.050$	$\chi^2=0.376$
P 值	0.584	0.673		0.900			0.642		0.960	0.778

表 2 2 组术式及结石性质比较 (n=45)

组别	术式				胆肠吻合 例数	胆道镜探查 例数	结石性质*		
	胆管切开	左半肝切除	右肝切除	不规则肝切除			胆色素	胆固醇	混合性
TUDCA 组	5	19	5	16	13	10	38	5	2
对照组	6	17	7	15	12	9	40	3	2
χ^2 值		0.568				0.055	0.067	0.551	
P 值		0.904				0.814	0.796	0.759	

* 溴化钾压片法

1.2 服药和随访方法

术后给予常规抗炎支持治疗。对照组术后按常规护理及合理饮食指导,未进行预防性治疗。TUDCA 组术后 1 周排气排便完全恢复后,开始口服 TUDCA 胶囊 500 mg [滔罗特(Taurolite),批号:1374,规格:每粒 250 mg,意大利 Bruschettini S. r. l. 公司生产,进口药品注册证号:H20110233],每天 1 次,每月连续服用 5 天后停药 25 天,治疗期为 2 年。2 组每间隔 3 个月复查一次 B 超或 CT。

1.3 观察指标

术后 2 年复查统计下述指标:①结石复发:术后 2 周内 B 超或 CT 检查判断无结石残留,术后 3 个月后 B 超或 CT 检查提示有结石复发;②再次手术率:结石复发并出现胆道梗阻或急性化脓性胆管炎症状经保守治疗效果不佳者需要再次手术。

1.4 统计学分析

采用 SPSS17.7 软件,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,2

组计量资料比较采用独立样本 t 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

90 例均随访满术后 2 年,TUDCA 组均遵循治疗方案服药。TUDCA 组术后胆管结石复发 3 例(6.7%),对照组 12 例(26.7%, $\chi^2=6.480$, $P=0.011$),TUDCA 组由于胆管结石复发需要再次手术 1 例(2.2%),对照组 9 例(20.0%, $\chi^2=7.200$, $P=0.007$)。

3 讨论

肝胆管结石的主要治疗手段是外科治疗。对于尚未发生胆汁淤积性肝硬化的局限性病变,行规则性肝切除术可达到治愈目的;对于已经出现肝硬化的结石患者行以规则性肝切除术为主的联合手术方式,以阻止及延缓病情进一步发展为目的;对终末期

胆管结石可行肝移植治疗。然而手术治疗肝胆管结石后结石复发率高达 20% ~ 40%^[3,4], 仍然是肝胆外科所面临的棘手问题。肝胆管结石在我国大多为胆色素结石, 其形成主要与胆汁的成分构成改变、胆道流体动力学异常及胆管壁炎症有关, 其中最关键的原因是胆汁成分失衡, 胆汁中胆红素浓度升高、胆汁酸浓度下降、钙离子浓度升高均能促进肝胆管结石的形成。胆汁从肝脏分泌, 在胆囊储存, 继而排入肠道, 在末端回肠被重吸收, 最后经门静脉回流到肝脏形成循环。胆色素肝肠循环中脂质代谢异常被认为可能是肝胆管结石发病的重要机制之一^[5]。Tazuma 等^[6]通过实验证明, 胆道不全梗阻并感染可引起肝脏高密度脂蛋白合成减少与成熟障碍, 从而造成胆汁酸的原料胆固醇的转运及代谢异常。所以, 胆汁酸合成减少、胆汁中游离胆红素浓度升高是胆色素结石形成的决定性因素, 其发生可能与胆道壁损伤及感染有关。在生理情况下, 胆汁中的胆汁酸对游离胆红素有助溶作用。当胆汁酸浓度过低, 与胆红素的比值下降时, 胆汁中可生成较多的胆色素沉淀, 进而形成结石。另外, 当胆汁中胆汁酸浓度显著降低时, 便不能有效溶解游离胆红素及胆固醇, 也不能有效地与胆汁中 Ca^{2+} 结合形成可溶性钙盐, 使 Ca^{2+} 浓度增高。而胆汁中增多的 Ca^{2+} , 为非结合胆红素钙、软脂酸盐及硬脂酸盐增高提供了底物, 导致胆汁中较易形成微胶粒, 微胶粒达过饱和后形成结晶析出, 最终导致结石形成^[7]。可见纠正胆汁成分的失衡, 提高胆汁中胆汁酸浓度十分重要, 是预防肝胆管结石形成及术后复发的关键。

在本研究中, 我们采用 TUDCA 胶囊口服预防肝内胆管结石术后复发, 取得了良好效果。术后 2 年 TUDCA 组的胆管结石复发率及再手术率均显著低于对照组。在生理环境下, 熊去氧胆酸在胃内酸性环境下不易溶解, 至小肠内碱性环境下缓慢溶解, 大部分被小肠吸收, 少量进入结肠。在门脉血内, 熊去氧胆酸与蛋白质结合, 并被肝细胞摄取, 进而与氨基酸结合, 合成可溶性牛磺熊去氧胆酸和甘氨酸熊去氧胆酸, 后两者分泌入胆汁进入肠后, 经肠肝循环再次进入肝内^[8]。口服 TUDCA 胶囊无须进行生物转化而直接参与肝肠循环, 显著增加胆汁中胆汁酸的浓度, 溶解游离胆红素及胆固醇, 同时与胆汁中 Ca^{2+} 结合形成可溶性钙盐, 降低胆红素钙的溶度积, 从而减少不溶性胆红素钙的形成, 有效预防肝胆管结石的形成^[9]。同时由于 TUDCA 是胆汁酸之一,

其亲水性较熊去氧胆酸强, 具有良好的溶解性和较低的膜损伤效应, 因此能够有效提高胆色素肝肠循环的效能, 从而增强消化功能, 显著改善病人术后消化道并发症, 提高病人生活质量。

值得注意的是, 本研究 TUDCA 组每月只需服药 5 天, 大大方便了病人, 提高依从性, 也大大减少了费用, 提高性价比。

综上所述, 针对预防手术治疗后肝胆管结石复发, 我们总结出以下经验: ①术前进行有效的影像学检查, 明确诊断及手术适应证; ②正确的手术方式选择极为重要; ③提高手术技巧, 术中行胆道造影、B 超检查或胆道镜检查, 尽量取尽结石, 同时应减少对胆管的损伤; ④术后持续口服相应的药物, 预防再次形成结石。本研究结果显示, 术后口服 TUDCA 胶囊能够有效预防肝胆管结石复发。

参考文献

- 1 何 宇, 别 平. 肝胆管结石外科治疗难点与策略. 中华普外科手术学杂志, 2012, 6(4): 351 - 355.
- 2 Qiao X, Ye M, Pan DL, et al. Differentiation of various traditional Chinese medicines derived from animal bile and gallstone: simultaneous determination of bile acids by liquid chromatography coupled with triple quadrupole mass spectrometry. J Chromatogr A, 2011, 1218(1): 107 - 117.
- 3 段 勇, 胡 莞. 肝胆道结石二次手术 60 例的临床分析. 齐齐哈尔医学院学报, 2011, 10(1): 51.
- 4 傅贤波, 林三仁, 范竹萍, 等. 牛磺熊去氧胆酸溶解胆囊胆固醇结石有效性和安全性——随机、双盲、安慰剂对照、多中心临床研究. 中国微创外科杂志, 2007, 7(12): 1159 - 1163.
- 5 刘付宝, 耿小平. 肝内胆管结石的病因学研究. 肝胆外科杂志, 2014, 22(3): 227 - 230.
- 6 Tazuma S, Kanno K, Sugiyama A, et al. Nutritional factors (nutritional aspects) in biliary disorders: bile acid and lipid metabolism in gallstone diseases and pancreaticobiliary maljunction. J Gastroenterol Hepatol, 2013, 12(4): 103 - 107.
- 7 Vitek L, Carey MC. New pathophysiological concepts underlying pathogenesis of pigment gallstones. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2012, 36(2): 122 - 129.
- 8 Henkel AS, Gooijert KE, Havinga R, et al. Hepatic overexpression of Abcb11 in mice promotes the conservation of bile acids within the enterohepatic circulation. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2013, 304(2): 221 - 226.
- 9 Gallo V, De Micheli AG, Chiandussi L. Tauroursodeoxycholic acid vs. ursodeoxycholic acid in the dissolution of biliary calculi. Results of a single blind study. Clin Ter, 1993, 143(5): 421 - 428.

(收稿日期: 2015 - 08 - 31)

(修回日期: 2015 - 09 - 24)

(责任编辑: 王惠群)