

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.14.011
文章编号: 1005-8982(2020)14-0059-06

新进展研究·论著

牛磺熊去氧胆酸预防内镜下胆总管取石术后 结石复发的有效性及安全性分析*

丁光荣, 王鹏斌, 薛迪强

(兰州市第二人民医院 消化科, 甘肃 兰州 730046)

摘要: 目的 评价牛磺熊去氧胆酸胶囊预防内镜下胆总管取石术后结石复发的有效性及安全性。**方法** 选取2016年3月—2016年6月于兰州市第二人民医院就诊的患者305例。将患者随机分为试验组与对照组。试验组应用牛磺熊去氧胆酸胶囊1粒/次, 3次/d; 对照组应用安慰剂胶囊1粒/次, 3次/d。对两组患者腹部B超、磁共振胰胆管成像、肝功能、肾功能及血常规进行比较分析。**结果** 试验组服药6个月时总复发率较对照组低($P < 0.05$), 试验组术后1和2年总复发率较对照组低($P < 0.05$)。两组服药前和服药3、6个月后的肝功能、肾功能比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 试验组服药前后Cr比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 两组服药前和服药3、6个月后的血常规比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 两组治疗前后的血常规比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。共3例患者出现不良反应, 不良反应率为0.98%。**结论** 牛磺熊去氧胆酸是预防内镜下胆总管取石术后结石复发有效且安全的药物。

关键词: 熊去氧胆酸; 胆总管结石

中图分类号: R657.43

文献标识码: A

Efficacy and safety analysis of tauroursodeoxycholic acid in preventing recurrence of stones after common bile duct stone removal under endoscopy*

Guang-rong Ding, Peng-bin Wang, Di-qiang Xue

(Department of Gastroenterology, The Second People Hospital of Lanzhou, Lanzhou, Gansu 730046, China)

Abstract: Objective To evaluate the Efficacy and safety analysis of tauroursodeoxycholic acid in preventing recurrence of stones after common bile duct stone removal under endoscopy. **Methods** A total of 305 patients from 2016.3 to 2016.6 were randomly divided into test group (E) and control group (C). The E group was given Taurolite, 1 capsule/time, 3 times a day. While the C group was given a placebo capsule, 1 capsule/time, 3 times a day. Abdominal B-ultrasonography, MRCP, liver and kidney function, and blood routine were reviewed every three months. **Results** The 6-month, 1-year, and 2-year follow-up results showed that the total recurrence rate of stones in the test group was less than that in the control group, which was statistically significant ($P < 0.05$). There was no significant difference in liver function and renal function between the two groups before and after taking medicine for 3 and 6 months ($P > 0.05$), but there was significant difference in Cr before and after treatment in the experimental group ($P < 0.05$); and there was no significant difference in blood routine before and after taking medicine for 3

收稿日期: 2020-01-26

* 基金项目: 兰州市科技计划项目 (No: 2016-2-7)

and 6 months ($P > 0.05$). There were no significant changes in blood routine indexes before and after medication between the two groups ($P > 0.05$). There were 3 cases of adverse reactions, and the adverse reaction rate was 0.98%. **Conclusions** Tauroursodeoxycholic acid is an effective and safe drug in prevention of recurrent bile duct stones after endoscopic clearance of common bile duct stones.

Keywords: deoxycholic acid; choledocholithiasis

因手术创伤小、患者术后恢复快,内镜逆行胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangio pancreatography, ERCP)取石已经成为胆总管结石治疗的首选方法^[1]。随着内镜器械设备的不断改进及医师手术技术的不断提高,经内镜下取石的适应证不断扩大,疗效获得了医患的广泛认可^[2]。但是仍有部分患者术后胆总管结石多次复发,需反复取石。有研究表明,各种胆总管结石取石手术术后复发率在5%~25%^[3]。如何预防结石复发成为摆在临床工作人员面前的难题。本研究旨在用口服牛磺熊去氧胆酸的方法来预防内镜下胆总管取石术后复发,并探讨合适的口服剂量及服药时间。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取2016年3月—2016年6月于兰州市第二人民医院内镜中心经磁共振胰胆管成像确诊为肝外胆管结石并接受内镜下取石成功的患者305例。将患者随机分为试验组与对照组,分别有156和149例。纳入标准:①年龄>18岁且<80岁;②术前磁共振胰胆管成像检查提示胆总管结石;③ERCP治疗确诊胆总管结石,术后经鼻胆管造影无结石残留;④既往无ERCP术史。排除标准:①合并胆囊结石、严重的胰腺疾病及肾功能不全;②妊娠或哺乳期;③合并有十二指肠乳头旁憩室;④胃十二指肠溃疡活动期;⑤合并肝内胆管结石者、胆总管先天性囊肿、胆道系统或十二指肠乳头肿瘤;⑥小肠切除或严重的小肠炎;⑦ERCP术中十二指肠乳头括约肌切开>0.5cm;⑧有胆道手术史。患者均自愿参加本研究并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 药品编盲 由第三方人员完成药品编盲工作和保留盲底。医师按每位患者就诊先后顺序和药物编号发放药品,不得选择药品,药物编号将在整个试验过程中保持不变。

1.2.2 试验设计 在6个月的双盲期,患者每3个月复查B超及磁共振胰胆管成像,同时行血常规、肝功

能及肾功能检查,并对牛磺熊去氧胆酸胶囊有效性和安全性进行评估。6个月时揭盲,对照组停药,试验组继续服药6个月,在试验期间如果结石复发则终止试验。试验组继续服药6个月后即术后1年随访复查1次腹部B超及磁共振胰胆管成像,术后2年再复查1次腹部B超及磁共振胰胆管成像,统计结石复发率。

1.2.3 试验用药 试验组口服滔罗特胶囊(意大利BRUSCHETTINI公司),该胶囊含牛磺熊去氧胆酸二水化合物250mg。对照组口服安慰剂胶囊(意大利BRUSCHETTINI公司),含滔罗特赋型剂,颜色、气味与原药相同。服药方法:口服,两组均服药3次/d,1粒/次,连服6个月。

1.3 有效性和安全性评价

疗效评估以随访期内腹部B超及磁共振胰胆管成像诊断为标准。有效:腹部B超及磁共振胰胆管成像显示肝外胆管内没有结石。复发:腹部B超及磁共振胰胆管成像显示肝外胆管内有结石,分为结石和泥沙样结石两类,分别统计。

比较服药前后血常规及肝肾功能生化指标的变化。评定化验异常与所试验药物的关系:与药物有关、可能与药物有关、可能与药物无关、与药物无关及无法评定。前两者计为药物不良反应,统计药物不良反应率。

1.4 统计学方法

数据分析采用SPSS 19.0统计软件,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,比较用 t 检验或随机区组设计的方差分析,进一步的两两比较用SNK- q 法;计数资料以构成比或率(%)表示,比较用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般资料比较

试验期间脱落和退出试验8例(2.6%),其中试验组3例,对照组5例。试验组2例和对照组3例均为无法坚持服药和随访而退出。试验组1例因急性心肌梗死去世而退出试验。对照组1例因失访,1例因

骨折住院而退出试验。由于失访和退出者比例较少, 对总体疗效影响有限, 在统计分析时仍将失访和退出试验者纳入。完成疗程和观察 297 例, 其中试验组

153 例, 对照组 144 例。两组患者在入组时性别、年龄、结石数、胆管直径、胆红素、WBC 及吸烟比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较

组别	<i>n</i>	男/女/例	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	胆管直径/(cm, $\bar{x} \pm s$)	结石数/(个, $\bar{x} \pm s$)	胆红素/($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x} \pm s$)	WBC/($\times 10^9$, $\bar{x} \pm s$)	吸烟/例
试验组	156	82/74	62 \pm 35	1.6 \pm 0.2	3.0 \pm 0.5	112.4 \pm 12.3	7.5 \pm 0.6	41
对照组	149	75/74	64 \pm 15	1.5 \pm 0.3	2.8 \pm 0.6	105.3 \pm 15.4	6.9 \pm 0.8	36
χ^2 值		0.652	1.951	0.563	1.651	0.750	1.871	0.752
<i>P</i> 值		1.100	0.076	1.050	0.086	1.450	0.085	1.040

2.2 两组不同时间泥沙样结石、结石复发率比较

两组服药 3 和 6 个月结石复发率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 两组服药 6 个月泥沙样结石复发率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 两组服药 6 个月时总复发率比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 试验组较对照组低。两组术后 1、2 年泥沙样结石和结石复发率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 两组术后 1 和 2 年总复发率比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 试验组较对照组低。见表 2。

2.3 两组服药前后肝功能、肾功能和血常规比较

两组服药前和服药 3、6 个月后的肝功能、肾功能比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 试验组服药前后 Cr 比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 其余指标

均无统计学意义 ($P > 0.05$)。对照组服药前后的肝功能、肾功能比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组服药前和服药 3、6 个月后的血常规比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 两组治疗前后的血常规比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 3 ~ 8。

2.4 不良反应

本研究共 3 例患者出现不良反应, 不良反应率为 0.98%。试验组 1 例服药 3 个月后发现 ALT 升高, 为 70 u/L, 没有临床症状, 肝功能、肾功能其他指标无明显异常, 未停药, 2 周后复查恢复正常。试验组 1 例服药 1 周后出现轻微恶心、腹部不适, 未停药, 1 周后症状消失。对照组 1 例服药 3 d 后恶心、上腹部不适, 未停药, 3 d 后症状消失。

表 2 两组不同时间泥沙样结石、结石复发率比较 %

组别	<i>n</i>	3 个月复发率			6 个月复发率		
		泥沙样结石	结石	总复发率	泥沙样结石	结石	总复发率
试验组	156	0.00	0.64	3.20	1.28	1.92	3.21
对照组	149	0.00	1.34	8.73	3.36	5.37	8.72
χ^2 值		-	0.002	4.181	0.683	1.706	4.181
<i>P</i> 值		-	0.968	0.041	0.409	0.191	0.041

组别	<i>n</i>	术后 1 年复发率			术后 2 年复发率		
		泥沙样结石	结石	总复发率	泥沙样结石	结石	总复发率
试验组	156	1.28	1.92	3.20	1.28	1.92	3.20
对照组	149	3.36	5.37	8.73	3.36	6.04	9.40
χ^2 值		0.683	1.706	4.181	0.683	2.415	5.000
<i>P</i> 值		0.409	0.191	0.041	0.409	0.120	0.025

表 3 两组不同服药时间前后肝功能、肾功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	ALT/ (u/L)	AST/ (u/L)	ALP/ (u/L)	TBiL/ (μmol/L)	ALB/ (g/L)	BUN/ (mmol/L)	Cr/ (μmol/L)
服药前							
试验组	22.3 ± 16.5	25.3 ± 10.5	76.0 ± 26.3	13.5 ± 5.6	38.5 ± 4.1	6.1 ± 1.2	78.1 ± 15.6
对照组	24.4 ± 15.3	23.4 ± 11.3	78.0 ± 23.5	14.2 ± 6.1	40.0 ± 2.5	5.7 ± 1.6	80.2 ± 16.6
t 值	0.415	0.523	0.553	0.643	0.326	0.548	0.651
P 值	1.075	0.887	0.592	0.652	1.411	0.793	0.587
服药 3 个月后							
试验组	23.3 ± 14.3	27.3 ± 11.2	68.0 ± 15.3	12.5 ± 3.6	39.1 ± 3.1	6.2 ± 0.2	68.1 ± 14.6
对照组	22.1 ± 12.3	22.4 ± 9.3	71.0 ± 24.5	13.1 ± 5.1	41.0 ± 2.5	5.9 ± 1.3	76.2 ± 12.6
t 值	0.483	1.523	1.651	0.543	0.926	0.748	0.381
P 值	0.975	0.197	0.088	0.851	0.452	0.493	1.087
服药 6 个月后							
试验组	21.3 ± 17.2	24.3 ± 12.1	77.0 ± 18.3	11.5 ± 4.6	34.5 ± 5.1	5.4 ± 2.3	59.2 ± 12.6
对照组	25.4 ± 11.6	23.1 ± 11.6	78.0 ± 24.1	15.2 ± 5.9	39.0 ± 4.5	6.8 ± 2.6	81.2 ± 10.3
t 值	0.415	0.623	1.052	0.743	0.526	0.148	1.552
P 值	0.391	0.587	0.374	0.432	0.711	1.281	0.177

表 4 试验组服药前后肝功能、肾功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

时间	ALT/ (u/L)	AST/ (u/L)	ALP/ (u/L)	TBiL/ (μmol/L)	ALB/ (g/L)	BUN/ (mmol/L)	Cr/ (μmol/L)
服药前	22.3 ± 16.5	25.3 ± 10.5	76.0 ± 26.3	13.5 ± 5.6	38.5 ± 4.1	6.1 ± 1.2	78.1 ± 15.6
服药 3 个月后	23.3 ± 14.3	27.3 ± 11.2	68.0 ± 15.3	12.5 ± 3.6	39.1 ± 3.1	6.2 ± 0.2	68.1 ± 14.6
服药 6 个月后	21.3 ± 17.2	24.3 ± 12.1	77.0 ± 18.3	11.5 ± 4.6	34.5 ± 5.1	5.4 ± 2.3	59.2 ± 12.6
F 值	0.753	0.547	0.653	2.014	0.604	2.342	3.001
P 值	1.803	2.314	1.913	1.452	2.012	0.115	0.046

表 5 对照组服药前后肝功能、肾功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

时间	ALT/ (u/L)	AST/ (u/L)	ALP/ (u/L)	TBiL/ (μmol/L)	ALB/ (g/L)	BUN/ (mmol/L)	Cr/ (μmol/L)
服药前	24.4 ± 15.3	23.4 ± 11.3	78.0 ± 23.5	14.2 ± 6.1	40.0 ± 2.5	5.7 ± 1.6	80.2 ± 16.6
服药 3 个月后	22.1 ± 12.3	22.4 ± 9.3	71.0 ± 24.5	13.1 ± 5.1	41.0 ± 2.5	5.9 ± 1.3	76.2 ± 12.6
服药 6 个月后	25.4 ± 11.6	23.1 ± 11.6	78.0 ± 24.1	15.2 ± 5.9	39.0 ± 4.5	6.8 ± 2.6	81.2 ± 10.3
F 值	1.649	0.752	0.867	2.058	1.076	2.752	1.342
P 值	0.672	1.976	1.342	0.354	0.968	0.081	0.853

表 6 两组不同服药时间血常规比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	WBC/ $\times 10^9$	RBC/ $\times 10^{12}$	Hb/(g/L)	PLT/ $\times 10^9$
服药前				
试验组	5.15 \pm 1.57	4.25 \pm 0.57	119.34 \pm 15.35	203.21 \pm 20.35
对照组	6.17 \pm 0.57	4.57 \pm 0.61	108.45 \pm 13.60	213.18 \pm 19.35
t 值	0.632	0.563	0.712	0.701
P 值	0.743	0.766	0.457	0.527
服药 3 个月后				
试验组	6.13 \pm 0.43	5.34 \pm 1.36	109.45 \pm 9.35	189.23 \pm 15.35
对照组	6.17 \pm 0.68	5.78 \pm 0.52	112.34 \pm 11.57	203.21 \pm 12.61
t 值	0.416	0.463	0.332	0.773
P 值	0.976	0.850	1.014	0.427
服药 6 个月后				
试验组	5.89 \pm 1.67	4.56 \pm 0.21	115.45 \pm 9.34	215.32 \pm 16.21
对照组	6.05 \pm 0.72	4.12 \pm 0.78	112.13 \pm 10.21	218.24 \pm 10.33
t 值	0.932	0.756	0.278	0.542
P 值	0.316	0.423	1.095	0.801

表 7 试验组服药前后血常规比较 ($\bar{x} \pm s$)

时间	WBC/ $\times 10^9$	RBC/ $\times 10^{12}$	Hb/(g/L)	PLT/ $\times 10^9$
服药前	5.15 \pm 1.57	4.25 \pm 0.57	119.34 \pm 15.35	203.21 \pm 20.35
服药 3 个月后	6.13 \pm 0.43	5.34 \pm 1.36	109.45 \pm 9.35	189.23 \pm 15.35
服药 6 个月后	5.89 \pm 1.67	4.56 \pm 0.21	115.45 \pm 9.34	215.32 \pm 16.21
F 值	1.652	1.230	1.981	2.871
P 值	0.707	0.903	0.662	0.102

表 8 对照组服药前后血常规比较表 ($\bar{x} \pm s$)

时间	WBC/ $\times 10^9$	RBC/ $\times 10^{12}$	Hb/(g/L)	PLT/ $\times 10^9$
服药前	5.15 \pm 1.57	4.25 \pm 0.57	119.34 \pm 15.35	203.21 \pm 20.35
服药 3 个月后	6.17 \pm 0.68	5.78 \pm 0.52	112.34 \pm 11.57	203.21 \pm 12.61
服药 6 个月后	6.05 \pm 0.72	4.12 \pm 0.78	112.13 \pm 10.21	218.24 \pm 10.33
F 值	0.752	1.990	2.452	2.953
P 值	1.422	0.603	0.234	0.082

3 讨论

ERCP 术后结石复发的原因很多, 目前国内外学者总结的主要因素有小结石残留、小肠液胆管内反流、胆总管代偿性增宽等所致胆汁排泄异常及胆汁中胆固醇

醇过饱和。多种因素长期积累最终导致结石再次形成。根据国内学者的研究, 胆总管结石术后复发的独立危险因素有患者高龄、既往胆道手术史、合并乳头旁憩室、结石数量 ≥ 2 枚、胆总管直径 ≥ 10 mm、机械碎石、胆管结石直径大、胆道积气、胆囊结石未治疗等^[4]。虽然有研究证实对胆总管结石取石术后结石复发危险因素的分析有助于提高手术医师的防范意识, 但危险因素在术前均已形成, 术后无法改变^[5]。要想预防或减少结石复发, 术后服用药物是一种选择。

能够溶解胆道结石的药物分为两类: 一类为含有胆酸钠的药物, 另一类为熊去氧胆酸。胆酸钠主要对胆色素结石有效, 熊去氧胆酸主要对胆固醇结石有效^[6]。含有胆酸钠的药物, 目前市面上只有复方甘油胆酸钠乳剂。这种药物可以在 T 管内灌注等方法直接接触胆道溶解结石, 但无法口服, 无法作为预防胆管结石复发的药物^[6]。熊去氧胆酸类药物可以促进肝细胞分泌胆汁酸的能力, 改变胆汁的成分, 也可以抑制肝脏胆固醇的合成, 从而溶解胆固醇结石^[7-9]。根据我国学者的研究, 我国胆石类型几乎均为混合性结石, 并且已经由胆色素结石为主转变为以胆固醇结石为主^[10]。所以, 从理论上来说, 口服熊去氧胆酸类药物预防胆总管结石复发是可行的。据报道, 熊去氧胆酸可以有效预防十二指肠乳头括约肌切开术后胆总管结石的复发^[7]。本研究所用牛磺熊去氧胆酸是新型的熊去氧胆酸类药物, 疗效优于传统的熊去氧胆酸。主要治疗胆囊胆固醇结石、原发性胆汁性胆管炎、原发性胆汁性肝硬化等疾病。对于预防我国胆总管结石术后复发是否有效及其安全值需要进一步研究。

本研究结果表明, 试验组服药 6 个月后结石总复发率低于对照组, 对照组术后 1 和 2 年结石总复发率高于试验组。说明口服牛磺熊去氧胆酸胶囊预防胆总管结石 ERCP 术后复发是有一定疗效的。而两组服药 3 个月结石复发率比较, 差异无统计学意义, 说明口服牛磺熊去氧胆酸胶囊预防 ERCP 胆总管结石复发也有时间依赖性, 服药时间必需长于 6 个月才能有效。

本试验也证实, 牛磺熊去氧胆酸胶囊的安全性较好。在服药期间, 没有出现严重的不良反应。两组服药前及服药 3 和 6 个月后除 Cr 外的肝功能、肾功能及血常规各项指标比较, 差异无统计学意义。说明肝、肾功能及血常规的指标变化与服用牛磺熊去氧胆酸胶囊无关。服药期间试验组出现 1 例恶心、上腹部不适的病例, 而对照组也出现 1 例类似病例, 均未停

药且治疗数天后症状消失。本研究由于病例数太少,无法确定是否由服用药物引起,有待于进一步的研究确定。

综上所述,牛磺熊去氧胆酸胶囊是预防 ERCP 术后胆总管结石复发有效而且安全的药物,值得临床推广应用。

参 考 文 献:

- [1] OGURA T, HIGUCHI K. A review of treatment options for bile duct stones[J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2016, 10(11): 1271-1278.
- [2] PASPATIS G A, PARASKEVA K, VARDAS E, et al. Long-term recurrence of bile duct stones after endoscopic papillary large balloon dilation with sphincterotomy: 4-year extended follow-up of a randomized trial[J]. *Surg Endosc*, 2017, 31(2): 650-655.
- [3] NISA N, JAKSIN S, SIRIBOON A, et al. Prospective randomized trial of EUS-assisted ERCP without fluoroscopy versus ERCP in common bile duct stones[J]. *Gastrointest Endosc*, 2017, 86(6): 1059-1065.
- [4] 王春秋, 马颖才, 朱志勇, 等. 经内镜逆行胰胆管造影术后胆总管结石复发的危险因素分析 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2017, 33(2): 297-299.
- [5] 何晓非, 郑柳, 陈杰. 胆总管结石患者经内镜逆行胰胆管造影术治疗后复发相关危险因素分析 [J]. *实用医院临床杂志*, 2018, 15(6): 176-179.
- [6] 张将, 袁霞, 王素珍, 等. 鼻胆管置管灌注溶石治疗肝胆管结石 [J]. *中华消化内镜杂志*, 2002, 19(6): 42-43.
- [7] CHEN X, YAN X R, ZHANG L P. Ursodeoxycholic acid after common bile duct stones removal for prevention of recurrence: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(45): DOI: 10.1097/MD.00000000000013086.
- [8] CHANG H Y, WANG C J, LIU B, et al. Ursodeoxycholic acid combined with percutaneous transhepatic balloon dilation for management of gallstones after elimination of common bile duct stones[J]. *World J Gastroenterol*, 2018, 24(39): 4489-4498.
- [9] ZHANG Y, JIANG R, ZHENG X, et al. Ursodeoxycholic acid accelerates bile acid enterohepatic circulation[J]. *Br J Pharmacol*, 2019, 176(16): 2848-2863.
- [10] 罗小兵, 乔铁, 马瑞红, 等. 结石研碎镜检法判定胆囊结石的成份类型 [J]. *中国现代医学杂志*, 2014, 24(4): 97-102.

(李科 编辑)

本文引用格式: 丁光荣, 王鹏斌, 薛迪强. 牛磺熊去氧胆酸预防内镜下胆总管取石术后结石复发的有效性及安全性分析 [J]. *中国现代医学杂志*, 2020, 30(14): 59-64.