熊去氧胆酸联合胆管引流治疗胆道狭窄的临床分析

周 政，王光明，刘有理*
（安徽省宣城市人民医院消化内科，安徽宣城 242000）

摘要：目的 比较熊去氧胆酸联合胆道支架和单纯胆管支架引流治疗胆道狭窄的效果。**方法** 收集自2019年6月至2021年6月期间因胆道狭窄来我院行内镜逆行胰胆管造影术（endoscopic retrograde cholangiopancreatography，ERCP）治疗的患者，分为试验组（熊去氧胆酸联合胆道支架治疗，158例）和对照组（胆道支架引流治疗，162例）。比较患者ERCP术前和术后的总胆红素（total bilirubin，TBIL）、丙氨酸转氨酶（alanine transaminase，ALT）水平，并发症情况，以及术后随访6个月的胆道狭窄复发情况。**结果** 治疗后，两组TBIL、ALT水平均较治疗前明显下降（$P<0.05$），两组并发症的发生率比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。随访6个月，对照组的复发率高，差异有统计学意义（$P<0.05$）。**结论** 两组治疗均可改善黄疸，且熊去氧胆酸联合胆道支架治疗的复发率更低。

关键词：经内镜逆行胰胆管造影术；胆道支架；熊去氧胆酸；胆道狭窄
中图分类号：R575.7；R453.9 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188（2023）10-1050-05
DOI：10.13683/j.wph.2023.10.006

Clinical analysis of ursodeoxycholic acid combined with bile duct drainage in the treatment of biliary stricture

ZHOU Zheng, WANG Guangming, LIU Youli*
（*Department of Gastroenterology of XuanCheng People's Hospital, Xuancheng 242000, Anhui Province, China*）

Abstract: ***Objective*** To compare and analyze the effect of ursodeoxycholic acid combined with biliary stent drainage and biliary stent drainage alone in the treatment of biliary stricture. ***Methods*** Patients with biliary stricture who treated by endoscopic retrograde cholangiopancreatography（ERCP） in our hospital were collected from June 2019 to June 2021. The patients were divided into experimental group（ursodeoxycholic acid combined with biliary stent, 158 cases） and control group（biliary stent, 162 cases）. The levels of total bilirubin（TBil） and alanine transaminase（ALT） before and after ERCP were analyzed. The complications were analyzed and the recurrence of biliary stricture was followed up for 6 months after ERCP. ***Results*** After treatment, the levels of TBil and ALT in the two groups were significantly lower than those before treatment（$P<0.05$）. There was no significant difference in the incidence of complications between the two groups（$P>0.05$）. After 6 months of follow-up, the recurrence rate of biliary stricture in the control group was higher, and the difference was statistically significant（$P<0.05$）. ***Conclusion*** Both two groups can reduce jaundice, and ursodeoxycholic acid combined with biliary stent has a lower recurrence rate in the treatment of biliary stricture.

Key words: endoscopic retrograde cholangiopancreatography; biliary stent; ursodeoxycholic acid; biliary stricture

胆道狭窄分为良性和恶性，良性胆道狭窄即各种非恶性肿瘤原因所致的胆道局限性狭窄，包括胆管炎症、慢性胰腺炎、胆囊结石、胆管结石、胆囊切除术后以及Mirizzi综合征等疾病引起的胆道狭窄[1]。恶性疾病导致的胆道狭窄占70%～90%，恶性胆道狭窄包括胰腺癌、胆管癌、其他转移癌、肝癌、壶腹部周围癌以及胆囊癌等恶性疾病引起的胆道狭窄[2]。胆道狭窄的主要临床表现为黄疸、肝功能失代偿、胆管硬化、疼痛、皮肤瘙痒以及化脓性胆管

收稿日期：2022-08-05
作者简介：周政，副主任医师，研究方向：消化系疾病的诊断和治疗。
通信作者：刘有理，主任医师，研究方向：消化系疾病的诊治。

炎等临床症状。对于胆道梗阻疾病引起的胆道狭窄，常规介入治疗有鼻胆管引流、球囊扩张及支架植入等方法[3—4]。内镜逆行胰胆管造影术（endoscopic retrograde cholangiopancreatography，ERCP）在胆道狭窄病因的诊断方面具有较高的诊断价值[5—7]。本研究通过比较采用单纯胆道支架和熊去氧胆酸联合胆道支架引流治疗良性胆道狭窄效果，探讨治疗良性胆道狭窄的有效方法。

1 资料与方法

1.1 临床资料

收集自 2019 年 6 月至 2021 年 6 月期间因胆道狭窄来我院行 ERCP 治疗的患者 320 例，研究已通过医院伦理委员会审批（2023-lw005-01）。结合临床实际每年 ERCP 术患者病例数约 150 例，3 年期间筛选良性胆道狭窄病例，故选取 320 例。采用回顾性分析，根据是否使用熊去氧胆酸胶囊进行分组，其中对照组为胆道支架治疗 162 例，试验组为熊去氧胆酸联合胆道支架引流治疗 158 例。其中男性 165 例，女性 155 例。

1.2 纳入及排除标准

纳入标准：①所有良性胆道狭窄进行 ERCP 治疗的患者。②完善术前检查，无 ERCP 术禁忌。排除标准：①患有严重的心肺脑血管疾病，不能耐受 ERCP 术的患者。②有精神疾病不能配合 ERCP 术的患者。

1.3 方法

术前准备：①完善血常规、凝血功能及生化等术前检查。②明确有良性胆道狭窄行 ERCP 术指征。③签署 ERCP 术知情同意书。④术前 5 min 给予静脉注射解痉剂山莨菪碱 10 mg（1 ml ： 10 mg，2203214，杭州民生药业股份有限公司）、镇静剂地西泮 5 mg（2 ml ： 10 mg，221104，上海旭东海普药业有限公司）、镇静剂盐酸哌替啶 50 mg（2 ml ： 100 mg，01H12021，宜昌人福药业有限责任公司）。由经验丰富的内镜医生操作十二指肠镜循腔插镜至十二指肠降部乳头部位，选择性胆管插管进入胆管，发现胆道狭窄，根据情况采用胆道支架治疗。术后给予抗感染、抑酸及抑制胰酶分泌等治疗，监测术后 3、24 h 血常规、血淀粉酶指标，观察患者症状和体征变化。记录术后出血、感染、胰腺炎及穿孔等并发症的发生情况。试验组给予熊去氧胆酸胶囊（250 mg，L22357A，Losan Pharma GmbH）一日 2 次，每次 250 mg 口服。

1.4 观察指标

主要指标：ERCP 术后随访 6 个月胆道狭窄复发情况。

次要指标：比较术前、术后总胆红素（total bilirubin，TBIL）、丙氨酸转氨酶（alanine transaminase，ALT）水平，以及分析并发症情况。

1.5 统计学方法

采用 SPSS19.0 统计学软件进行数据分析，符合正态分布的计量资料用（$\bar{x}\pm s$）表示，组内和组间比较采用独立样本 t 检验，不符合正态分布资料的计量资料采用中位数和四分位数间距表示，组间比较采用非参数秩和检验。计数资料以 n（%）表示，采用 χ^2 检验进行比较，以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

两组患者在性别、年龄及病因比较差异无统计学意义（$P > 0.05$），具有可比性，见表 1。

2.2 两组患者 TBIL 和 ALT 水平

两组术后 TBIL、ALT 水平均较术前明显下降，差异有统计学意义（$P < 0.05$）。试验组术前术后的 TBIL 水平低于对照组，差异有统计学意义（$P < 0.05$）；试验组术前 ALT 水平低于对照组，差异有统计学意义（$P < 0.05$）；两组术后 ALT 水平差异无统计学意义（$P > 0.05$），详见表 2。

为进一步评估两组 ERCP 术治疗效果，进行两组术前和术后 TBIL 差值和 ALT 差值比较分析，试验组术前和术后 TBIL 差值低于对照组，差异有统计学意义（$P < 0.05$）；试验组术前和术后 ALT 差值与对照组比较，差异无统计学意义（$P > 0.05$），详见

表 3。

2.3 并发症情况

两组患者均未发生穿孔并发症；两组患者 ERCP 术后胰腺炎、消化道出血及胆管炎的发生率比较，差异无统计学意义（$P > 0.05$）.

2.4 随访

随访 6 个月，试验组复发 13 例（8.23%），对照组复发 28 例（17.28%），差异具有统计学意义（$\chi^2 = 5.872$，$P < 0.05$）。

3 讨论

胆道狭窄可致胆道梗阻引起的肝功能损害、梗阻性黄疸，严重时导致肝功能衰竭。临床上引起胆道狭窄的原因包括良性和恶性胆道狭窄，对于良性胆管狭窄如胆管结石通常采用胆道取石、胆管支架引流或鼻胆管引流[8—9]，对于恶性胆道狭窄可给予胆道支架或鼻胆管引流[10—12]。

本研究两组患者治疗后 TBIL、ALT 水平均较治疗前明显下降。胆道支架可通过引流胆汁进入肠腔，解除胆道梗阻，减轻胆汁淤积和肝功能损害，熊去氧胆酸有利胆作用，故两组治疗后 TBIL 水平和肝功能指标均明显好转。文献[13]报道，ERCP 术后胰腺炎发生率约 9.7%，高危人群发生率达 14.7%，合并 Oddi 括约肌功能失调的患者更高。慢性胰腺炎被认为是 ERCP 术后胰腺炎的保护因素[14]。ERCP 术后出血的发生率约 0.3% ～ 2%，是常见并发症之一[15]。ERCP 术后胆管炎的发生率约 0.5% ～ 3%，正确的 ERCP 操作能减少 ERCP 术后胆管炎的发生[16—17]。

表 3 两组术前和术后 TBIL 差值和 ALT 差值比较分析

Table 3 Comparative analysis of reduced value between preoperative and postoperative of TBIL and ALT in two groups

组别	术前和术后TBIL差值	术前和术后ALT差值
试验组（n=158）	35.31±7.64	103.07±10.50
对照组（n=162）	65.70±14.78	103.92±9.50
t值	23.019	0.760
P值	0.000	0.448

表 4 两组并发症情况［n(%)］

Table 4 Complications of two groups［n(%)］

分组	胰腺炎	胆管炎	消化道出血
试验组（n=158）	17(10.76)	9(5.70)	7(4.43)
对照组（n=162）	20(12.35)	10(6.17)	11(6.79)
χ^2值	0.197	0.033	0.839
P值	0.657	0.857	0.360

表 1 两组基线资料比较［n(%)］

Table 1 Comparison of baseline characteristics between the two groups［n(%)］

指标	试验组（n=158）	对照组（n=162）	χ^2值	P值
性别/男/女	85(53.80)/73(46.20)	80(49.38)/82(50.62)	0.624	0.429
年龄/岁（≥60/<60）	80(50.63)/78(49.37)	76(46.91)/86(53.09)	0.443	0.506
胆管结石	45(28.48)	43(26.54)	0.151	0.698
胆管炎	32(20.25)	28(17.28)	0.463	0.496
胆囊切除术后	54(34.18)	51(31.48)	0.264	0.608

表 2 两组患者术前术后 TBIL 水平和 ALT 水平比较（$\bar{x}\pm s$）

Table 2 The level of total bilirubin and alanine transaminase before and after operation in two groups（$\bar{x}\pm s$）

组别	TBIL		t值	P值	ALT		t值	P值
	术前	术后			术前	术后		
试验组（n=158）	121.89±6.65	86.58±4.55	55.075	<0.001	284.35±9.13	181.28±4.57	126.847	<0.001
对照组（n=162）	168.61±15.16	102.91±4.83	52.552	<0.001	286.25±6.86	182.33±6.83	136.628	<0.001
t值	−35.538	−31.118			−2.097	−1.599		
P值	<0.001	<0.001			0.037	0.111		

本病例中，试验组术后胰腺炎的发生率为 10.76%，胆管炎的发生率约 5.70%，出血的发生率约 4.43%；对照组术后胰腺炎的发生率为 12.35%，胆管炎的发生率约 6.17%，出血的发生率约 6.79%，两组差异无统计学意义，表明熊去氧胆酸未增加 ERCP 胆道支架引流术后并发症的发生率。研究显示，胆囊结石、碎石术及肝分泌胆汁的流量和流速与胆总管结石的复发有关，熊去氧胆酸胶囊作为亲水性胆汁酸，具备有效性和安全性，已被广泛用于肝胆疾病和消化系统疾病[18]。熊去氧胆酸胶囊抑制肠道对胆固醇的重吸收，减少胆固醇分泌入胆汁，可增强胆汁的流速和流量来改善胆汁的排泄，促进胆固醇结石溶解，减轻胆汁淤积，降低胆管结石的发生率。研究表明，在胆道大结石和多发结石的情况下，熊去氧胆酸联合胆道支架可有效减小结石大小，有利于结石排出[19]。本研究中，熊去氧胆酸联合胆道支架引流可降低胆道狭窄的复发率，胆道支架引流后可能有胆汁淤积及泥沙样结石沉积，从而导致胆道阻塞及狭窄的复发，熊去氧胆酸可促进胆固醇溶解，增加胆汁流速和流量促进胆汁排泄，减轻胆汁淤积，有利于胆道引流通畅，降低胆道阻塞及狭窄的复发率。

4 结论

综上所述，试验组和对照组均可以改善黄疸，解除胆道梗阻，减轻胆汁淤积和肝功能损害，熊去氧胆酸未增加胆道支架引流的并发症发生率，且联合胆道支架可以降低胆道狭窄的复发率。

参考文献：

[1] 郑晓, 孙波.《2017年亚太共识：良性胆道狭窄的内镜处理》摘译[M]. 临床肝胆病杂志, 2017, 33(8): 1448-1453.

[2] 周慷, 石海峰, 金征宇, 等. 胆道狭窄的介入治疗进展[J]. 中国介入影像与治疗学, 2017, 14(8): 509-512.

[3] Yamauchi H, Kida M, Miyata E, *et al.* Endoscopic balloon dilation for benign bilioenteric stricture: outcomes and factors affecting recurrence[J]. Dig Dis Sci, 2019, 64(12): 3557-3567.

[4] Tomoda T, Kato H, Miyamoto K, *et al*. Comparison between endoscopic biliary stenting combined with balloon dilation and balloon dilation alone for the treatment of benign hepaticojejunostomy ananstomotic stricture[J]. J Gastrointest Surg, 2020, 24(6): 1352-1358.

[5] Kim JH, Byun JH, Kim SY, *et al*. Sclerosing cholangitis with autoimmune pancreatitis versus primary sclerosing cholangitis: comparison on endoscopic retrograde cholangiography, MR cholangiography, CT, and MRI[J]. Acta Radiol, 2013, 54(6): 601-607.

[6] Rahman R, Ju J, Shamma's J, *et al*. Correlation between MRCP and ERCP findings at a tertiary care hospital[J]. W V Med J, 2010, 106(5): 14-19.

[7] Chang JH, Lee IS, Lim YS, *et al*. Role of magnetic resonance cholangiopancreatography for choledocholithiasis: analysis of patients with negative MRCP[J]. Scand J Gastroenterol, 2012, 47(2): 217-224.

[8] Wilson P, Webster G. Endoscopic management of biliary stone disease[J]. Frontline gastroenterol, 2017, 8(2): 129-132.

[9] 饶赛赛, 张俊文. 鼻胆管引流术在预防ERCP术后并发症中的意义及其引流时间的研究[J]. 重庆医学, 2016, 45(13): 1801-1802.

[10] Lin H, Li S, Liu X. The safety and efficacy of nasobiliary drainage versus biliary stenting in malignant biliary obstruction: a systematic review and meta-analysis[J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(46): e5253.

[11] Mukai S, Itoi T, Baron TH, *et al*. Indications and techniques of biliary drainage for acute cholangitis in updated Tokyo guidelines 2018[J]. J Hepatobiliary Pancreat Sci, 2017, 24(10): 537-549.

[12] Omodeo M, Malaga I, Manazzoni D, *et al*. Insertion of fully covered self-expanding metal stents in benign biliary diseases[J]. Rev Esp Enferm Dig, 2018, 110(1): 30-34.

[13] Kochar B, Akshintala VS, Afghani E, *et al*. Incidence, severity, and mortality of post-ERCP pancreatitis: a systematic review by using randomized, controlled trials[J]. Gastrointest Endosc, 2015, 81(1): 143-149.

[14] Löhr JM, Dominguez-Munoz E, Rosendahl J, *et al*. United european gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU)[J]. United European Gastroenterol, 2017, 5(2): 153-199.

[15] Rustagi T, Jamidar PA. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography-related adverse events: general overview[J]. Gastrointest Endosc Clin N Am, 2015, 25(1): 97-106.

[16] Wan X, Chen S, Zhao Q, *et al*. The efficacy of temporary placement of nasobiliary drainage following endoscopic metal stenting to prevent post-ERCP cholangitis in patients with cholangiocarcinoma[J]. Saudi J Gastroenterol, 2018, 24(6): 348-354.

[17] Khashab MA, Tariq A, Tariq U, *et al*. Delayed and unsuccessful endoscopic retrograde cholangiopancreatography are associated with worse outcomes in patients with acute cholangitis[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2012, 10(10): 1157-1161.

[18] 李莉, 刘揆亮, 刘红, 等. 熊去氧胆酸对内镜逆行胰胆管造影术后胆总管结石复发的预防作用及危险因素分析[J]. 北京医学, 2021, 43(1): 23-25.

[19] Hormati A, Ghadir MR, Sarkeshikian SS, *et al*.Adding ursodeoxycholic acid to the endoscopic treatment and common bile duct stenting for large and multiple biliary stones: will it improve the outcomes?[J]. Bio Med Central Gastroenterol, 2020, 20(1): 374-378.

（编辑：沈　盈）

