乌梅丸合四逆散加减方治疗胆结石微创术后患者的疗效及对患者胆囊功能、炎性因子的影响

吕建东[1],王伟[2],孙太冉[1],刘燏平[1],席江伟[1],贾贤达[1],
王振苗[1],高绮[1],刘斌[1*]
(1. 河北北方学院附属第二医院,河北 张家口 075100;2. 定州市中医医院,河北 保定 073000)

摘要 目的:探究乌梅丸合四逆散加减方用于胆结石微创术后的疗效。方法:纳入 2021 年 1 月—2023 年 12 月在河北北方学院附属第二医院进行微创手术的胆结石患者 82 例,随机分为对照组、中药组,每组 41 例,术后均予以熊去氧胆酸片,中药组加用乌梅丸合四逆散加减方治疗,测量两组治疗前后胆囊功能指标、血清炎性因子及胃肠道激素水平,记录两组患者康复情况,评估临床疗效。结果:治疗后中药组胆囊收缩率(GCR)显著高于对照组($P<0.05$),胆囊壁厚度明显低于对照组($P<0.05$);治疗后中药组血清白介素(Interleukin,IL)-4、IL-10 水平显著低于对照组($P<0.05$);治疗后中药组血清胃动素(MTL)水平显著高于对照组($P<0.05$),血管活性肠肽(VIP)水平显著低于对照组($P<0.05$);中药组住院时间、肛门首次排气时间、首次排便时间均显著短于对照组($P<0.05$);总有效率对比,中药组显著高于对照组($P<0.05$)。结论:胆结石微创术后给予乌梅丸合四逆散加减方可改善患者胆囊功能,抑制其炎症反应,促进患者术后胃肠道功能恢复,整体疗效显著。

关键词 乌梅丸合四逆散加减方;胆结石;腹腔镜手术;胆囊功能;炎性因子
中图分类号:R256.4 **文献标识码**:A **文章编号**:1002-2392(2025)05-0102-05
DOI:10.19664/j.cnki.1002-2392.250105

胆结石为常见消化系统疾病,其发生与个人饮食习惯、遗传、生活习惯等多种因素有关,近年发病率呈上升趋势[1]。手术是胆结石的主要治疗手段,在符合手术指征的前提下开展保胆取石术可尽可能保留患者胆囊正常生理功能,维持患者正常的消化、吸收功能[2]。传统开腹保胆取石术创伤性大,术后并发症控制不理想,近年腹腔镜微创手术逐渐替代开腹手术广泛用于胆结石患者的治疗[3]。然而,微创手术后患者依然有一定胆结石复发风险,需予以相应治疗以降低患者复发风险,巩固手术效果。中医认为胆结石属于“黄疸”“胁痛”等范畴,为肝胆疏泄失调引起,治疗需用清肝利胆、通腑排石之法[4-5]。乌梅丸合四逆散加减方为河北北方学院附属第二医院多年临床实践中应用效果较好的方剂,为深入探究其用于胆结石微创术后的疗效及对患者胆囊功能、炎症反应等方面的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2021 年 1 月—2023 年 12 月在河北北方学院附属第二医院中医科治疗的胆结石患者 82 例,经随机数字表法分为对照组和中药组,每组 41 例,对照组男女比例为 24∶17;年龄最小 31 岁,最大 59 岁,平均年龄(47.52±5.06)岁;结石直径最小 5.33 mm,最大 11.96 mm,平均直径(8.05±0.98)mm;病程最短 15 个月,最长 43 个月,平均病程(30.52±3.52)个月。中药组男女比例为 23∶18;年龄最小 32 岁,最大61 岁,平均年龄(47.67±5.08)岁;结石直径最小5.37 mm,最大 12.05 mm,平均直径(8.09±0.94)mm;病程最短 14 个月,最长 45 个月,平均病程(30.61±3.57)个月。两组性别构成、结石直径、病程等资料无明显差异($P>0.05$),具有可比性。此次研究已征得河北北方学院附属第二医院伦理委员会批准(202101-09)。

1.2 诊断标准

西医诊断符合《中国慢性胆囊炎、胆囊结石内科

收稿日期:2024-04-16 **修回日期**:2024-08-04
基金项目:河北省中医药管理局科研计划课题(2020240)
作者简介:吕建东(1983-),男,硕士,主治中医师,主要从事中医药防治肝胆疾病相关研究。
*通信作者:刘斌(1978-),男,副主任中医师,主要从事中医药防治肝胆疾病相关研究。

诊疗共识意见(2018 年)》[6] 中相关疾病定义。①临床症状有嗳气、腹胀、恶心、右上腹痛等;②超声检查见胆囊壁增厚、胆囊内结石灶;③血液检查见肝功能异常,表现为转氨酶、碱性磷酸酶升高等。

中医诊断参考《肝胆病中西医诊疗学》[7],辨证为肝胆湿热型。主症:右上腹疼痛拒按,目黄、舌红、苔黄腻、脉弦滑;次症:恶心呕吐、口苦、胸闷纳呆、口黏、小便黄赤、便秘。

1.3 纳入及排除标准

1.3.1 纳入标准

①符合以上中西医诊断标准;②胆囊壁厚度≤5 mm,胆囊形态、功能良好,黏膜正常;③符合腹腔镜下保胆取石术指征,且已顺利进行手术;④既往无此次所用组方任意一味中药的严重过敏史;④知情,已签署知情同意书。

1.3.2 排除标准

①既往有肝胆手术史;②腹膜炎或腹腔内严重粘连;③合并肝硬化、肝癌等其他肝脏疾病;④严重凝血、免疫功能异常;⑤认知功能障碍。

1.4 治疗方法

两组患者术后均进行常规抗感染治疗,服用熊去氧胆酸片(上海上药中西制药有限公司,国药准字 H31021950),8 ~ 10 mg/kg,2 次/d。中药组加用乌梅丸合四逆散加减方治疗,组方:乌梅 20 g,柴胡 15 g,枳壳 10 g,白芍 15 g,黄连 6 g,黄柏 6 g,党参 10 g,当归 10 g,干姜 3 g,金钱草 15 g,鳖甲 20 g,胁痛严重加郁金 10 g,川楝子 5 g;恶心加半夏 12 g,竹茹 10 g。取清水 1 000 mL 小火煎煮,直至药液余留 300 mL 左右,使用一次性中药分装袋,分 3 份(100 mL/袋)保存于 0 ~ 5 ℃,早中晚各服 1 次,服用时 1 剂/d。两组患者均持续治疗 1 周。

1.5 观察指标及疗效判定标准

1.5.1 GCR 及胆囊壁厚度测量

治疗前后使用超声系统(Resona R9,深圳迈瑞)测量胆囊壁厚度及容积,完成 GCR 计算(公式:餐前与餐后胆囊容积之差/餐前胆囊容积 ×100%)。

1.5.2 血清炎性因子、胃肠道激素

治疗前后抽取空腹肘静脉血 4 mL,4 500 r/min,离心 7 min 获取血清,经酶联免疫吸附法检测 IL - 4、IL - 10、VIP 及 MTL 水平,试剂盒购于上海科培瑞生物科技有限公司,完全按照厂商操作说明执行检测步骤。

1.5.3 康复情况

记录患者肛门首次排气时间、住院时间、首次排便时间。

1.5.4 疗效评定

参考《中药新药临床研究指导原则》[8] 完成疗效评级,痊愈:治疗后症状、体征完全消失,超声检查未见结石;显效:症状、体征显著改善,超声未见结石;好转:症状、体征有一定改善,超声未见结石;无效:症状、体征无改善或超声检查见结石征。总有效率 = (痊愈例数 + 显效例数 + 好转例数)/总例数 ×100%。

1.5.5 安全性评估

统计患者服药期间胃肠道症状、过敏症状等不良反应。

1.6 统计学分析

利用 SPSS25.0 软件进行统计学分析,VIP、GCR、IL - 4 等计量资料均符合正态分布且方差齐性,以($\bar{x} \pm s$)表示,组间、组内对比对应采取独立 t 检验与配对 t 检验;计量资料非正态分布或方差不齐,进行秩和检验;计数资料表示为[例(%)],行卡方检验,$P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 GCR 及胆囊壁厚度比较

治疗前两组胆囊厚度、GCR 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗后中药组、对照组 GCR 上升,胆囊壁厚度下降($P < 0.05$),且中药组 GCR 上升幅度及胆囊壁厚度下降幅度大于对照组($P < 0.05$),见表 1。

表 1 两组胆结石微创术后患者胆囊壁厚度、GCR 比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	胆囊壁厚度/mm		GCR/%	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	41	2.93 ± 0.31	2.69 ± 0.27#	45.16 ± 4.62	55.94 ± 5.71#
中药组	41	2.96 ± 0.30	2.28 ± 0.23#*	45.82 ± 4.65	64.25 ± 6.52#*

注:与本组治疗前比较,#$P < 0.05$,与对照组治疗后比较,*$P < 0.05$。

2.2 两组血清炎性因子水平比较

治疗前两组血清 IL - 4、IL - 10 水平无明显差异($P > 0.05$),治疗后两组均下降($P < 0.05$),且中药组下降幅度大于对照组($P < 0.05$),见表 2。

表 2 两组胆结石微创术后患者血清 IL - 4、IL - 10 水平比较($\bar{x} \pm s$,ng/L)

组别	例数	IL - 4		IL - 10	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	41	45.31 ± 4.63	37.05 ± 3.82#	81.02 ± 8.21	67.25 ± 6.79#
中药组	41	44.97 ± 4.58	31.02 ± 3.14#*	80.36 ± 8.19	60.02 ± 6.07#*

注:与本组治疗前比较,#$P < 0.05$,与对照组治疗后比较,*$P < 0.05$。

2.3 两组血清胃肠道激素水平比较

治疗前中药组与对照组血清 VIP、MTL 水平无明显差异($P > 0.05$),治疗后 VIP 水平均下降,MTL 水平

均上升($P<0.05$),中药组 VIP 下降幅度及 MTL 上升幅度大于对照组($P<0.05$),见表 3。

表 3 两组胆结石微创术后患者血清 VIP、MTL 水平比较($\bar{x}\pm s$,ng/L)

组别	例数	VIP		MTL	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	41	68.63±7.05	47.63±4.86#	168.96±17.05	239.25±24.47#
中药组	41	69.45±7.11	37.14±3.89#*	169.47±17.12	287.37±29.14#*

注:与本组治疗前比较,#$P<0.05$,与对照组治疗后比较,*$P<0.05$。

2.4 两组康复情况比较

中药组肛门首次排气时间、住院时间及首次排便时间均显著短于对照组($P<0.05$),见表 4。

表 4 两组胆结石微创术后患者康复情况比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	肛门首次排气时间/h	住院时间/d	首次排便时间/h
对照组	41	28.33±2.91	6.31±0.67	36.94±3.75
中药组	41	23.16±2.42*	5.16±0.53*	30.25±3.14*

注:与对照组比较,*$P<0.05$。

2.5 两组疗效比较

总有效率比较,中药组显著高于对照组($P<0.05$),见表 5。

表 5 两组胆结石微创术后患者疗效对比[例(%)]

组别	例数	痊愈	显效	好转	无效	总有效
对照组	41	15(36.59)	10(24.39)	8(19.51)	8(19.51)	33(80.49)
中药组	41	21(51.22)	11(26.83)	8(19.51)	1(2.44)	40(97.56)
χ^2 值						6.116
P 值						0.013

2.6 两组安全性评估

两组患者治疗期间均未发生重度不良反应,其中对照组出现 3 例轻度不良反应,包括 2 例胃肠道症状(便秘 1 例,腹泻 1 例),1 例过敏症状(皮肤瘙痒),不良反应发生率 7.32%;中药组出现 4 例轻度不良反应,包括包括 3 例胃肠道症状(便秘1 例,腹泻 1 例,恶心呕吐 1 例),1 例过敏症状(皮肤瘙痒),不良反应发生率 9.76%,组间不良反应发生率对比无显著差异($\chi^2=0.156$,$P=0.693$)。所有患者症状较轻,未进行停药或对症处理等干预措施,1 ~ 2 d 后自行缓解。

3 讨论

胆结石的发生为多种因素共同作用的结果,如胆汁成分改变、胆囊收缩功能下降等,胆结石形成后未及时治疗可引起急、慢性胆囊炎,严重时可诱发胆源性胰腺炎等[9]。腹腔镜保胆取石术是治疗胆结石的常用术式之一,与传统开腹手术比较,腹腔镜术式具有创伤性小,术后康复快等优点[10-11]。然而,患者腹腔镜手术后仍需进行治疗,以预防结石复发。

中医理论中胆结石属于“腹痛”“黄疸”“胁痛”等范畴,其病位在胆,病因为情志失调、饮食不节、寒温不适等原因引起的肝胆疏泄失调,胆中清不降,湿郁化热,湿热壅结于肝胆,胆液疏泄不畅,煎熬胆汁,久而成石,阻滞胆道而致病[12-13]。鉴于上述认识,本病的治疗应以清肝利胆、通腑排石为治疗原则。乌梅丸及四逆散均出自《伤寒论》,前者可清上温下、缓肝调中,后者可调和肝脾、透邪解郁,两者合用,辨证加减,用于肝胆湿热型胆结石的治疗可取得良好效果。乌梅丸合四逆散加减方组方中乌梅除热烦满,柴胡疏肝解郁,二者共为君药;枳壳行气宽中,白芍养血敛阴、柔肝止痛,黄连、黄柏清热燥湿、泻火解毒,四者共为臣药;金钱草清热利湿、排石通淋,鳖甲软坚散结,二者佐助清热排石消石之力;党参补中益气,当归理气活血止痛,佐制清利苦寒之性;干姜温中散寒、补益脾胃,反佐苦寒之性;诸药共用,可清肝利胆、疏肝解郁、通腑排石。此次研究表明,中药组治疗后 GCR、胆囊壁厚度均优于对照组($P<0.05$),说明乌梅丸合四逆散加减方用于胆结石微创术后可改善患者胆囊功能,有利于术后二次胆结石的预防。药理学研究发现,乌梅富含有机酸、黄酮类化合物,可刺激胆汁分泌及胆囊收缩[14-15];干姜富含姜辣素,可刺激神经末梢,保护血管内皮功能,有利于改善胆囊局部血液循环[16];黄连中富含黄连素,可抑制炎症反应,抑制胆囊黏膜炎性增生,因而中药组治疗后 GCR、胆囊壁厚度优于对照组[17]。

术后炎症反应可影响胆囊功能,引起胆汁分泌及排泄障碍,增加患者结石复发风险[18-19]。IL-4、IL-10均为炎性因子,其外周血水平与受评估对象炎症情况密切相关。此次观察中中药组治疗后血清 IL-4、IL-10水平低于对照组($P<0.05$),说明乌梅丸合四逆散加减方可减轻此类患者术后炎症反应。分析认为,柴胡中富含柴胡皂苷、挥发油,可调节免疫系统,减轻患者术后免疫性炎症反应[20];黄柏中富含黄柏素,可抑制炎症细胞活化,减少炎症介质释放,因而中药组炎性因子水平低于对照组[21]。胆结石患者普遍伴有胃肠道功能障碍,表现为胃肠道激素水平紊乱。VIP、MTL 均为胃肠道激素,其中 MTL 可刺激胃肠道平滑肌收缩,促进肠道蠕动;VIP 可松弛肠道平滑肌、食

管下段括约肌,MTL 水平过低或 VIP 水平过高均易引起胃肠道功能紊乱[22-23]。本观察结果表明,中药组治疗后血清 VIP、MTL 水平均优于对照组($P<0.05$),说明乌梅丸合四逆散加减方可改善此类患者的胃肠道功能。研究表明,柴胡中柴胡皂苷可作用于特定的神经递质及信号通路,影响神经元活性及信号传递,通过调节中枢神经系统影响 VIP、MTL 等胃肠道激素的分泌[24]。曾林等[25]在胆结石合并慢性胆囊炎患者术后应用疏利通泄汤进行治疗,结果发现该中药方剂可显著改善患者术后炎症反应,促进其胃肠道激素水平恢复,其研究结果与本次研究相似,均证实胆结石患者术后应用中药进行治疗可促进其胃肠道功能恢复。中药组肛门首次排气时间、住院时间及首次排便时间及总有效率优于对照组($P<0.05$),说明乌梅丸合四逆散加减方可促进此类患者术后康复,提升整体疗效,此结果与上述炎性因子、胆囊功能等观察结果相符。

综上所述,乌梅丸合四逆散加减方用于胆结石微创术后可改善患者胆囊功能,抑制炎症反应,并可调节患者胃肠道激素水平,促康复作用显著。本次研究收集的胆结石手术患者较少,未考察该方剂对此类患者远期复发情况的影响,这些不足可能导致研究观察结果有数据偏倚,且不能断定该方剂的远期疗效,故今后需通过纳入更多病例并增加长时间随访进行完善。

参考文献:

[1] KHARAZMI E, SCHERER D, BOEKSTEGERS F, et al. Gallstones, cholecystectomy, and kidney cancer: observational and Mendelian randomization results based on large cohorts[J]. Gastroenterology, 2023, 165(1): 218-227. e8.

[2] 卓世鹏,李建明,冯伟静. 微创保胆取石与腹腔镜手术对胆结石患者胃肠功能及预后的影响[J]. 海南医学,2020,31(3):316-318.

[3] 上官昌盛,向英. 两种腹腔镜下保胆取石术对胆囊结石患者炎性因子及 T 淋巴细胞亚群的影响[J]. 中华普通外科学文献(电子版),2018,12(4):251-254,288.

[4] 葛长青,李全福,王丽璞,等. 消炎排石汤对胆结石保胆取石术后患者复发情况及血清肝脏核受体类似物 1、胆囊收缩素 A 受体的影响[J]. 河北中医,2022,44(2):225-228.

[5] 王永增,马艳荣,刘玉生,等. 疏肝利胆通泄汤对慢性胆囊炎伴胆结石患者的治疗效果分析[J]. 中医药学报,2021,49(9):84-88.

[6] 中华消化杂志编辑委员会,中华医学会消化病学分会肝胆疾病协作组. 中国慢性胆囊炎、胆囊结石内科诊疗共识意见(2018 年)[J]. 中华消化杂志,2019,39(2):73-79.

[7] 王伯祥. 肝胆病中西医诊疗学[M]. 北京:中国中医药出版社,2000:19-21.

[8] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京:中国医药科技出版社,2002:124-127.

[9] 艳平,张能平. 利胆排石汤辅助胆道镜取石术治疗慢性胆囊炎合并胆结石疗效及对胆汁成石成分、炎性细胞因子的影响[J]. 现代中西医结合杂志,2019,28(4):406-408.

[10] 刘飞,罗兰,潘俊江. 内镜保胆取石术与腹腔镜胆囊切除术治疗胆囊结石围手术期安全性的 Meta 分析[J]. 中国内镜杂志,2023,29(7):37-47.

[11] 金昌国,胡浩,艾向南,等. 腹腔镜与开腹保胆取石手术治疗胆囊结石效果对比研究[J]. 中国急救复苏与灾害医学杂志,2018,13(8):757-759.

[12] 单秋旺,霍鹏,李琳琳,等. 中药消炎利胆汤联合常规西药对胆结石微创术后患者胆囊功能、炎性因子和临床疗效的影响[J]. 湖南中医药大学学报,2019,39(11):1399-1402.

[13] 王思玉,邓晋妹,彭美哲,等. 疏肝利胆排石汤对胆结石合并慢性胆囊炎患者胃肠功能、应激反应及血清 CEA、CA19-9 表达影响[J]. 辽宁中医药大学学报,2020,22(6):95-98.

[14] 杨亚淅,王瑞,钱程程,等. 乌梅化学成分、药理作用研究进展及质量标志物预测[J]. 中成药,2023,45(5):1583-1588.

[15] 王秀芳,牛鑫,姚娓. 乌梅丸现代临床运用和药理研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报,2023,25(3):136-141.

[16] 龙全江,徐雪琴. 干姜化学成分、药理作用及加工炮制研究文献分析[J]. 现代中药研究与实践,2015,29(1):82-83.

[17] 刘晓龙,李春燕,肖先,等. 黄连主要活性成分及药理作用研究进展[J]. 新乡医学院学报,2023,40(8):784-790.

[18] 叶春凤,缪珊珊,许斌. 利胆排石汤在预防腹腔镜术后胆管再发结石中的应用价值[J]. 肝胆外科杂志,2021,29(3):208-211.

[19] 殷国贤,朱慧,顾澄宇,等. 腹腔镜胆囊切除联合胆总管切开取石 T 管引流术后结石复发情况及术后结石复发的相关危险因素分析[J]. 中华普外科手术学杂志(电子版),2019,13(5):476-478.

[20] 李力恒,陈丽萍,胡晓阳,等. 柴胡的化学成分及药理作用研究进展[J]. 中医药学报,2023,51(2):109-112.

[21] 李嘉诚,吴岚,蔡同凯,等. 黄柏化学成分及其药理作用研究进展[J]. 药学实践杂志,2018,36(5):389-391,398.

[22] 冯永安,白茂鹏. 两种术式对于胆道结石患者术后胆道压力与胃肠道功能研究[J]. 中华普外科手术学杂志(电子版),2019,13(1):89-92.

[23] 娄静,王菲,赵雷,等. 柴芍疏肝利胆排石汤对胆结石合并慢性胆囊炎患者炎症、应激反应及胃肠功能的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2019,25(23):86-92.

[24] 李艳凤,刘雅舒,李艳生. 柴胡的化学成分与药理作用研究进展[J]. 西北药学杂志,2022,37(5):186-192.

[25] 曾林,张勇,罗九宝,等. LC 术后应用疏利通泄汤治疗慢性胆囊炎合并胆结石患者对胃肠功能的影响[J]. 实用肝脏病杂志,2023,26(4):572-575.

Efficacy of the Modified Formula of Mume Pills Combined with Sini Powder in Treating Patients after Minimally Invasive Gallstone Surgery and Its Effects on Gallbladder Function and Inflammatory Factors

LV Jiandong[1], WANG Wei[2], SUN Tairan[1], LIU Yuping[1], XI Jiangwei[1], JIA Xianda[1], WANG Zhenmiao[1], GAO Qi[1], LIU Bin[1]

(1. *The Second Affiliated Hospital of Hebei North University*, *Zhangjiakou* 075100, *China*; 2. *Dingzhou Traditional Chinese Medicine Hospital*, *Baoding* 073000, *China*)

Abstract Objective: To investigate the efficacy of Mume Pill combined with modified Sini Powder in treating patients after minimally invasive gallstone surgery. Methods: A total of 82 patients with gallstones who underwent minimally invasive surgery from January 2021 to December 2023 at The Second Affiliated Hospital of Hebei North University were enrolled and randomly divided into two groups: the control group and the traditional Chinese medicine (TCM) group, with 41 patients in each group. Both groups were treated with ursodeoxycholic acid tablets postoperatively, while the TCM group received additional Mume Pill combined with modified Sini Powder. Gallbladder function indicators, serum inflammatory factors, and gastrointestinal hormone levels were measured before and after treatment. The recovery status of the patients and clinical efficacy were also assessed. Results: After treatment, the TCM group showed a significantly higher gallbladder contraction rate (GCR) and a significantly lower gallbladder wall thickness compared to the control group ($P<0.05$). Serum levels of interleukin (IL)-4 and IL-10 in the TCM group were significantly lower than those in the control group ($P<0.05$). After treatment, the TCM group had significantly higher serum motilin (MTL) levels and significantly lower vasoactive intestinal peptide (VIP) levels than the control group ($P<0.05$). The TCM group had a significantly shorter hospital stay, first flatus time, and first bowel movement time compared to the control group ($P<0.05$). The total effective rate in the TCM group was significantly higher than in the control group ($P<0.05$). Conclusion: The use of Mume Pill combined with modified Sini Powder after minimally invasive gallstone surgery can improve gallbladder function, suppress inflammation, and promote the recovery of gastrointestinal function, with significant overall efficacy.

Key words Mume Pill combined with modified Sini Powder; Gallstones; Laparoscopic surgery; Gallbladder function; Inflammatory factors