DOI:10.16016/j.1000-5404.202008204

柴胡排石汤胆管灌注联合十二指肠镜治疗困难胆总管结石

唐腾骞,杨智清,刘丹青,欧 霞,甘 浪,张雷达 400038 重庆,陆军军医大学(第三军医大学)第一附属医院全军肝胆外科研究所

[**摘要**] **目的** 探讨柴胡排石汤胆管灌注联合十二指肠镜治疗困难胆总管结石的临床有效性及安全性。**方法** 纳入2018年8月至2020年1月本院困难胆总管结石患者60例,采用前瞻性随机对照研究分为试验组和对照组各30例。试验组行十二指肠镜下鼻胆管引流术,经鼻胆管注入20~50 mL柴胡排石汤,夹闭鼻胆管末端2 h后通畅引流,上述方法每日3次,共10 d。对照组以相同容积的生理盐水以同样的方法注入。观察胆总管结石溶解、裂解与取石效果等情况,在第10天复查B超及取石治疗。**结果** 试验组结石溶解、裂解率明显高于对照组($P<0.01$),手术时间和术中出血量均低于对照组($P<0.01$),结石一次取尽率高于对照组($P<0.05$)。与对照组相比,试验组未增加术后并发症的发生率。**结论** 柴胡排石汤胆管灌注联合十二指肠镜治疗困难胆总管结石安全、有效,为中西医结合治疗困难胆总管结石提供了新的依据。

[**关键词**] 柴胡排石汤;十二指肠镜;困难胆总管结石
[**中图法分类号**] R289.5; R574.51; R575.62 [**文献标志码**] A

Bile duct perfusion of Chaihu Paishi Decoction combined with duodenoscopy in treatment of difficult choledocholithiasis

TANG Tengqian, YANG Zhiqing, LIU Danqing, OU Xia, GAN Lang, ZHANG Leida Department of Hepatobiliary Surgery, First Affiliated Hospital, Army Medical University (Third Military Medical University), Chongqing, 400038, China

[**Abstract**] **Objective** To investigate the clinical efficacy and safety of Chaihu Paishi Decoction through bile duct perfusion combined with duodenoscopy in the treatment of difficult choledocholithiasis. **Methods** A prospective randomized controlled study was carried out on the patients with difficult choledocholithiasis admitted in our department from August 2018 to January 2020. They were randomly divided into an experimental group and a control group, with 30 cases in each group. In the experimental group, 20~50 mL Chaihu Paishi Decoction was injected into the nasobiliary duct under the guidance of duodenoscopy, and the end of the duct was clamped for 2 h. The above treatment was given 3 times per day, for 10 d. The control group was treated with normal saline in the same way. The stone dissolution, lysis rate and stone remove were observed to evaluate the efficiency. On the 10th day, ultrasound examination was performed, and duodenoscopy was carried out. **Results** The stone dissolution and lysis rates were significantly higher in the experimental group than those in the control group ($P<0.01$). The experimental group had obviously shorter operation time and less blood loss ($P<0.01$) and notably higher one-shot stone removal rate ($P<0.05$) when compared with the control group. The experimental group did not differ from the other group in the incidence of postoperative acute pancreatitis. **Conclusion** Chaihu Paishi Decoction through bile duct perfusion combined with duodenoscopy is safe and effective in the treatment of difficult common bile duct stones, which provides a new basis for the treatment in combination with traditional Chinese and Western medicine.

[**Key words**] Chaihu Paishi Decoction; duodenoscopy; difficult choledocholithiasis

Supported by the Project for Chinese Medicine Technology Research of Chongqing Municipal Health Commission (ZY201802095). Corresponding author: ZHANG Leida, E-mail:2518569931@qq.com

[**基金项目**] 重庆市卫生计生委中医药科技项目(ZY201802095)
[**通信作者**] 张雷达,E-mail:2518569931@qq.com

1000-5404/Copyright © 2021, 陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循 CC BY 许可协议(https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

胆总管结石可发生急性化脓性胆管炎、急性胰腺炎甚至重症急性胰腺炎，严重者威胁患者的生命，因此，胆总管结石需限期处理[1]。十二指肠镜及逆行胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography，ERCP)已成为胆总管结石的首选治疗方式,90%以上的胆总管结石可通过ERCP取石网篮和气囊导管完全清除结石。胆总管困难结石主要是指胆总管内形成的巨大结石,其结石直径>1.5 cm或直径1.2~1.5 cm,但与胆总管最大径差值<0.2 cm。胆总管结石操作棘手,易导致取石失败,手术时间增加,穿孔、胰腺炎等严重并发症发生率高。故胆总管困难结石已成为ERCP取石的难点[2]，但是,目前鲜见有关胆总管困难结石内镜下处理策略和方法的报道。所以寻找一种微创、廉价、易得、低风险的胆总管困难结石治疗方法迫在眉睫。

21世纪之初,国内外很多学者在利用中药溶石剂治疗肝内胆管结石的研究发现。它能将结石变小、裂解,但达不到完全溶解、排除的效果,逐渐被临床弃用。但与肝内胆管结石不同,胆总管结石可利用ERCP技术取出。如果能利用十二指肠镜置入鼻胆管,经鼻胆管注入溶石剂,将大结石变小、裂解,将是胆总管困难结石的理想治疗方法。本研究利用柴胡排石汤胆管灌注联合十二指肠镜治疗困难胆总管结石,探讨其可行性、安全性及有效性。

1 资料与方法

1.1 临床资料

1.1.1 一般资料 陆军医大学第一附属医院肝胆外科2018年8月至2020年1月入院治疗困难胆总管结石患者60例,分为试验组、对照组,各组30例。诊断标准依据《ERCP诊断指南(2010版)》。试验组30例,男性17例,女性13例,年龄36~74(56.71±10.96)岁,发病时间(4.01±1.13)d,结石大小(21.87±4.13)mm;对照组30例,男性14例,女性16例,年龄32~73(55.87±8.78)岁,发病时间(4.25±1.37)d,结石大小(20.01±3.56)mm。2组性别、年龄、发病时间、结石大小差异无统计学意义(P>0.05,表1)。

表1 两组困难胆总管结石患者一般资料比较

组别	n	性别(男/女,例)	年龄/岁	发病时间/d	结石大小/mm
试验组	30	17/13	56.71±10.96	4.01±1.13	21.87±4.13
对照组	30	14/16	55.87±8.78	4.25±1.37	20.01±3.56
χ^2/t值		0.267	0.352	0.627	0.871
P值		0.606	0.746	0.478	0.388

1.1.2 入组标准 经影像学方法(CT、MRI、超声)诊断为困难胆总管结石(结石直径>1.5 cm或直径为1.2~1.5 cm,但与胆总管最大径差值<0.2 cm)。患者均知情同意,临床入组及数据收集过程皆遵照赫尔辛基宣言,并通过陆军军医大学第一附属医院伦理委员会批准(2018-10-18)。

1.1.3 排除标准 ①除胆囊结石外其他胆胰管疾病者;②有上消化道狭窄、梗阻,估计不可能抵达十二指肠降段者;③有心肺功能不全等其他内镜禁忌者;④非结石嵌顿性急性胰腺炎或慢性胰腺炎急性发作期;⑤有胆道狭窄或梗阻,而不具备胆管引流技术者。

1.1.4 “柴胡排石汤”组成及制作方法 柴胡、郁金、黄芩、枳壳、青皮、姜黄、大黄、白芍各15 g,山楂10 g,川楝子12 g,金钱草30 g,以1∶10的体积比在开水里煮2遍,各1 h。使用前以纱布滤去杂质,红外线加热消毒后常温保存,待用。药物均由陆军军医大学第一附属医院药剂科提供。

1.2 操作方法

1.2.1 术前准备 所有患者术前接受完整检测,如血常规、肝功能、肾功能、电解质、凝血功能、心电图及肝胆胰超声等检查,术前禁食水6~8 h。

1.2.2 鼻胆管置入 口服消泡剂,静脉麻醉,取半俯卧位。经口插入十二指肠镜,进镜至十二指肠降段取直镜身,观察十二指肠乳头情况。导丝经乳头插入胆管内,视乳头情况加行乳头切开(EST)。导丝引导插入切开刀,胆管造影,评估结石大小、部位,胆管狭窄情况,是否合并其他胆系疾病,符合术前诊断者进入试验。经导丝引导置入8.5F鼻胆管至肝门部胆管,视情况同时放置塑料支架。观察无出血、穿孔后依次退镜,将鼻胆管经鼻引出,再次造影确保鼻胆管通畅,无移位,结束操作。术后进行常规抗感染等治疗。

1.2.3 柴胡排石汤使用 试验组在术后第1天开始经鼻胆管缓慢推注20~50 mL柴胡排石汤(用量以患者耐受程度决定),封闭鼻胆管末端2 h后恢复正常引流,上述方法每日3次,共10 d。对照组以相同容积的生理盐水以同样的推注方法处理。在第10天复查B超及鼻胆管造影对比试验组与对照组的胆总管内径及结石情况。

1.2.4 取石治疗 口服消泡剂,静脉麻醉,取半俯卧位。经口插入十二指肠镜,进镜至十二指肠降段取直镜身,观察十二指肠乳头情况。导丝经乳头插入胆管内,视乳头情况加行乳头切开(EST)。导丝引导插入切开刀,胆管造影,评估结石大小、部位,胆管狭窄情况。视情况采取常规取石、球囊扩张、机械碎石等方法

取尽结石。视情况同时放置塑料支架。观察无出血、穿孔后依次退镜,将鼻胆管经鼻引出,再次造影确保鼻胆管通畅,无移位,结束操作。

1.3 观察指标

比较胆总管结石溶解、裂解情况,取石时间,结石是否一次取尽,术中出血量。观察术后并发症,如急性胰腺炎、胆道出血、胆漏等。患者定期(3~6个月)复查超声、肝功,观察结石残余及复发情况。

1.4 统计学分析

采用SPSS 22.0统计软件进行数据处理。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间均数比较采用 t 检验,计数资料用例数表示,组间比较采用 χ^2 检验,检验水准 $\alpha=0.05$。

2 结果

2.1 两组困难胆总管结石患者疗效对比

试验组和对照组结石溶解、裂解分别为25例(83%)、7例(23%),试验组结石溶解、裂解率明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.01$)。试验组手术时间和术中出血量均低于对照组,差异有统计学意义($P<0.01$)。试验组30例患者结石均一次取尽,对照组结石一次取尽患者为25例(0.83%),5例患者行二次取石。试验组结石一次取尽率高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$,表2)。

2.2 两组患者术后并发症情况比较

试验组术后无急性胰腺炎并发症,对照组术后并发急性胰腺炎4例(13%),2组相比,差异无统计学意义。试验组术后结石复发1例(3%),无胆道出血、胆漏、结石残余。对照组术后结石复发2例(7%),胆道出血2例(7%),无胆漏、结石残余。2组术后结石复发、胆道出血、胆漏、结石残余并发症差异无统计学意义(表3)。

3 讨论

胆总管结石是胆道外科的常见病、多发病,常常导致患者发热、腹痛、黄疸及胆源性胰腺炎等。行开腹或腹腔镜下胆总管探查取石术是临床上治疗胆总管结石的常用手段。但随着十二指肠镜技术的成熟,经十二指肠镜下行ERCP胆总管取石凭借其创伤小、疗效好、痛苦小、恢复快等优点,已逐渐成为治疗胆总管结石的首选方法。困难胆总管结石主要是指胆总管内形成的巨大结石,管腔被结石充盈无间隙,常常导致取/碎石网篮无法张开,结石无法取出[3]。目前,ERCP治疗胆总管困难结石大致有3种办法:一是子母镜或Spy Glass内镜直视系统(Spy Glass)下液电或激光碎石,但因器械限制,子母镜/Spy Glass及液电、激光发生器均较昂贵,不利于推广普及,而且液电、激光碎石大大增加了胆道出血、损伤和逆行感染的风险[4-8];二是体外震波碎石合并内镜下取石,可引起肝脏损伤、心律失常等,且取石成功率不高[9-12];三是内镜下留置鼻胆管、胆总管内支架,依靠支架与结石的摩擦,使结石变小、裂解,择期行内镜下网篮取石。这种办法往往需要留置鼻胆管或胆道支架3个月甚至更长时间,增加了患者的痛苦,使治愈周期明显延长,且不能保证治疗效果。因此,急需寻找一种微创、廉价、易得、低风险的胆总管困难结石治疗方法。

辨证论治是中医治疗的核心。利用手术或者内镜治疗配合中药口服或直接注药溶石,同时发挥中西医治疗方式的优点。在溶石排石的同时有针对性地对患

表2 试验组、对照组困难胆总管结石患者术中相关指标比较

组别	例数	结石溶解、裂解(例/%)	取石时间/min	结石一次取尽(例/%)	术中出血量/mL
试验组	30	25(0.83)	6.91±1.86	30(1.00)	2.33±1.24
对照组	30	7(0.23)	15.33±5.02	25(0.83)	5.73±1.23
χ^2/t 值		21.696	8.627	5.455	10.658
P 值		<0.01	<0.01	<0.05	<0.01

表3 试验组、对照组困难胆总管结石患者术后并发症比较

组别	例数	急性胰腺炎	胆道出血	胆漏	结石残余	结石复发
试验组	30	0(0)	0(0)	0	0	1(0.03)
对照组	30	4(0.13)	2(0.07)	0	0	2(0.07)
P 值[a]		0.112	0.238	-	-	1.000

a:各指标比较构建的四格表中均存在理论频数<5的数据,故使用Fisher's确切概率法得到 P 值

者证型进行治疗,加强胆汁代谢,改善肝脏功能,最大程度排尽结石,有效防止结石复发[13]。近年来许多医院运用该方法取得了较好疗效。疏肝理气、清胆通腑法:柴胡、枳壳、郁金、金钱草、白芍等药材,配合 ERCP 下鼻胆管引流术治疗肝内胆管结石 20 例,痊愈 14 例,好转 6 例[14]。黄坚等[15]利用排石汤结合 ERCP 直接注药溶解肝内胆管结石,也取得了较好效果。董必文[16]观察柴胡溶石颗粒治疗 120 例胆石症患者,有效率达 95%,结石痊愈达 36%。近年来也有其他研究者观察到柴胡排石汤方剂萃取物具有较好的溶石效果[17]。可见,柴胡排石汤是理想的具有溶石、排石疗效的中药制剂。

本研究通过柴胡排石汤胆管灌注联合十二指肠镜治疗困难胆总管结石发现,试验组结石溶解、裂解 25 例(83%),而对照组结石溶解、裂解 7 例(23%),表明柴胡排石汤溶解、裂解结石疗效。同时,手术时间和术中出血量试验组均低于对照组,而且试验组 30 例患者结石均一次取尽。表明柴胡排石汤胆管灌注联合十二指肠镜治疗困难胆总管结石可有效地降低手术难度,缩短手术时间,减少出血量。

胰腺炎是 ERCP 术后较严重且最常见的并发症,其发生率为 1.1%~12.55%,而在高危患者中可达 10%~30%,其中约有 1%发展为重症急性胰腺炎,甚至引起患者死亡[18]。侯延平等[19]研究发现,胆总管结石患者术前及术后 3 d 予口服利胆排石汤(组成:琥珀、海金沙、大黄、柴胡、枳壳、郁金等中药制剂)可有效降低术后急性胰腺炎发病率。单连云等[20]将 138 例胆总管结石患者随机分为预防组和对照组,预防组 ERCP 术后给予柴芍承气汤(柴胡、白芍、大黄、黄芩、厚朴、枳实、芒硝)口服治疗;对照组术前、术后不用预防药物。结果显示,预防组中 1 例(1%)出现胰腺炎,对照组中 3 例(5%)发生胰腺炎。本研究分析术后并发症结果显示:试验组术后无急性胰腺炎并发症(0%),少于对照组的 4 例(13%),但差异无统计学意义。2 组术后结石复发、胆道出血、胆漏、结石残余并发症差异无统计学意义。因此,表明柴胡排石汤胆管灌注联合十二指肠镜治疗困难胆总管结石并不增加术后并发症的发生风险。

综上,柴胡排石汤胆管灌注联合十二指肠镜治疗困难胆总管结石可有效地降低手术难度,缩短手术时间,减少出血量及降低术后并发症。说明柴胡排石汤胆管灌注联合十二指肠镜治疗困难胆总管结石安全、有效,有望为中西医结合治疗困难胆总管结石提供新的依据。

参考文献:

[1] 中华医学会消化内镜分会 ERCP 学组. ERCP 诊治指南(2010 版)[J]. 中华消化内镜杂志,2010, 27(3): 113-118.
ERCP Group of Digestive Endoscopy Branch of Chinese Medical Association. Guidelines for the diagnostic and therapeutic ERCP(2010)[J]. Chin J Diges Endosc, 2010, 27(3): 113-118.

[2] 吴炎炎, 燕善军. ERCP 取石术后胆总管结石复发因素研究进展[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2020, 29(1):108-111.
WU Y Y, YAN S J. Research progress of recurrence factors of bile duct stones after ERCP[J]. Chin J Gastroenter Hepatol, 2020, 29(1):108-111.

[3] 林树文, 方颖华, 袁智明, 等. 3 镜联合同期治疗内镜取石失败的胆道结石[J]. 中国内镜杂志, 2016, 22(3): 101-104.
LIN S W, FANG Y H, YUAN Z M, *et al*. Synchronous treatment of combined choledochoscopy, duodenoscopy and laparoscopy for management-failed biliary calculi[J]. China J Endosc, 2016, 22(3): 101-104.

[4] BINMOELLER K F, BRÜCKNER M, THONKE F, *et al*. Treatment of difficult bile duct stones using mechanical, electrohydraulic and extracorporeal shock wave lithotripsy [J]. Endoscopy, 1993, 25(3): 201-206. DOI:10.1055/s-2007-1010293.

[5] SACKMANN M, HOLL J, SAUTER G H, *et al*. Extracorporeal shock wave lithotripsy for clearance of bile duct stones resistant to endoscopic extraction[J]. Gastrointest Endosc, 2001, 53(1): 27-32. DOI:10.1067/mge.2001.111042.

[6] 陈增银, 王存涛, 史光军. 胆道镜钬激光与液电碎石治疗肝内胆管结石的效果比较[J]. 中华肝胆外科杂志, 2019, 025(002):124-126.
CHEN Z Y, WANG C T, SHI G J. Effect of holmium laser and hydroelectric lithotripsy under choledochoscopy for complicated intrahepatic bile duct stones[J]. Chin J Hepatobiliary Surg, 2019, 025(002):124-126.

[7] JIANG J T, LI W G, ZHU Y P, *et al*. Comparison of the clinical efficacy and safety of retroperitoneal laparoscopic ureterolithotomy and ureteroscopic holmium laser lithotripsy in the treatment of obstructive upper ureteral calculi with concurrent urinary tract infections[J]. Lasers Med Sci, 2016, 31(5): 915-920. DOI:10.1007/s10103-016-1932-9.

[8] TINNE N, KNOOP G, KALLWEIT N, *et al*. Effects of cavitation bubble interaction with temporally separated fs-laser pulses[J]. J Biomed Opt, 2014, 19(4): 048001. DOI:10.

1117/1.jbo.19.4.048001.

[9] 王宏光. 胆总管结石内镜治疗进展[J]. 肝胆外科杂志, 2004, 12(4): 312-314.
WANG H G. The progress of endoscopic treatment of choledocholithiasis. J Hepatobiliary Surg, 2004, 12(4): 312-314.

[10] TANDAN M N. Extracorporeal shock wave lithotripsy for pancreatic and large common bile duct stones[J]. World J Gastroenterol, 2011, 17(39): 4365. DOI: 10.3748/wjg.v17.i39.4365.

[11] MURATORI R, AZZAROLI F, BUONFIGLIOLI F, *et al*. ESWL for difficult bile duct stones: a 15-year single centre experience[J]. World Journal of Gastroenterology, 2010, 16(33): 4159-4163.

[12] DARISETTY S. Epidural anesthesia is effective for extracorporeal shock wave lithotripsy of pancreatic and biliary calculi[J]. World J Gastrointest Surg, 2010, 2(5): 165. DOI: 10.4240/wjgs.v2.i5.165.

[13] 王和天, 刘殿池, 赵荣莱. 胆石症的中医病因病机[J]. 世界华人消化杂志, 2001, 9(9): 1031-1033.
WANG H T, LIU D C, ZHAO R L. TCM etiology and pathogenesis of cholelithiasis. World Chin J Dig, 2001, 9(9): 1031-1033.

[14] 郑少翰. 中西医结合治疗肝内胆管结石 56 例[J]. 福建中医药, 2005, 36(4): 24.
ZHENG S H. 10 Cases of Intrahepatic Bile Duct Stones Treated by Integrated Traditional Chinese and Western Medicine. Fujian J Tradit Chin Med, 2005, 36(4): 24.

[15] 黄坚, 熊风珍, 王峻, 等. 胆道排石合剂治疗肝内三级以上胆管结石 42 例临床分析[J]. 广州中医药大学学报, 2005, 22(3): 188-190.
HUANG J, XIONG F Z, WANG J, *et al*. Effects of Dandao Paishi mixture for the treatment of the third-level or above intrahepatic biliary duct stone: an observation of 42 cases [J]. J Guangzhou Univ Tradit Chin Med, 2005, 22(3): 188-190.

[16] 董必文. 柴胡溶石颗粒治疗胆石症临床研究[J]. 亚太传统医药, 2012, 8(1): 65-67.
DONG B W. a clinical study on treating cholelithiasis with chaihurongshi granules[J]. Asia-Pac Tradit Med, 2012, 8(1): 65-67.

[17] 唐蓉珠, 尚静娟, 董跃滨. 柴胡排石汤方剂萃取物的溶石效果研究[J]. 中国急救医学, 2016, 36(1): 115-116.
TANG R Z, SHANG J J, DONG Y B. Study on the dissolving effect of the extract of Chaihu Paishi Decoction [J]. Chin J Crit Care Med, 2016, 36(1): 115-116.

[18] DUMONCEAU J M, ANDRIULLI A, DEVIERE J, *et al*. European society of gastrointestinal endoscopy (ESGE) guideline: prophylaxis of post-ERCP pancreatitis [J]. Endoscopy, 2010, 42(6): 503-515. DOI: 10.1055/s-0029-1244208.

[19] 侯延平, 郭玉青, 谭明仪. 利胆排石汤对胆总管结石 ERCP 取石术后急性胰腺炎防治作用的研究[J]. 湖北中医杂志, 2008, 30(6): 32-33.
HOU Y P, GUO Y Q, TAN M Y. Study of Lidan Paishi Decoction on the Prevention and Treatment of Acute Pancreatitis after ERCP Removal of Common Bile Duct Stones[J]. Hubei J Tradit Chin Med, 2008, 30(6): 32-33.

[20] 单连云, 朱本贵, 时桂芹, 等. 柴芍承气汤对内镜下逆行胰胆管造影术后胰腺炎的预防作用[J]. 现代中西医结合杂志, 2010, 19(17): 2120-2121.
SHAN L Y, ZHU B G, SHI G Q, *et al*. The Preventive Effect of Chaishao Chengqi Decoction on Pancreatitis after Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography[J]. Mod J Integr Chin Tradit West Med, 2010, 19(17): 2120-2121.

(**收稿**:2020-08-23;**修回**:2020-10-28)

(编辑 邓强庭)