胆宁片等3种药物预防ERCP术后胆总管结石复发的效果比较Δ

施颖琦*，沈美琴，仇建伟（南通市第一人民医院消化内科，江苏 南通 226000）

中图分类号 R969.4；R975+.5 **文献标志码** A **文章编号** 1001-0408（2023）15-1874-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2023.15.16

摘 要 目的 比较胆宁片、牛磺熊去氧胆酸和熊去氧胆酸预防内镜逆行胰胆管造影（ERCP）术后患者胆总管结石复发的效果。**方法** 回顾性分析南通市第一人民医院2017年1月—2020年1月153例行ERCP胆总管取石术患者的临床资料，根据患者术后接受药物治疗的不同分为3组，即胆宁片组（A组，49例）、牛磺熊去氧胆酸组（B组，44例）和熊去氧胆酸组（C组，60例）。以上各组药物均为单用，分别于术后2周开始使用，疗程均为180 d。比较3组患者ERCP术后6个月的胆汁成分指标[血清总胆红素（Tbil）、直接胆红素（Dbil）、碱性磷酸酶（ALP）、谷氨酰转移酶（GGT）]，脂代谢指标[血清总胆固醇（TC）、甘油三酯（TG）、低密度脂蛋白（LDL）、高密度脂蛋白（HDL）]水平，临床症状（腹痛、腹胀、恶心、纳差）发生情况及术后6、12、18、24个月胆总管结石复发情况。**结果** 与术前比较，3组患者术后6个月的血清Tbil、Dbil、ALP、GGT、TC、TG、LDL水平均显著降低（$P<0.05$），血清HDL水平均显著升高（$P<0.05$），发生腹痛、腹胀、恶心、纳差的患者占比均显著降低（$P<0.05$）。A、B组患者的Tbil水平显著低于C组（$P<0.05$），A组患者的Dbil、ALP水平均显著低于B、C组（$P<0.05$），但3组患者的GGT水平比较差异无统计学意义（$P>0.05$）；相较于A、C组，B组患者的4个脂代谢指标水平均得到显著改善（$P<0.05$）；A组发生腹痛、腹胀、纳差的患者占比明显低于B、C组（$P<0.05$），但3组发生恶心症状的患者占比差异无统计学意义（$P>0.05$）。术后6、12、18个月时，3组患者的胆总管结石复发率比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）；术后24个月时，A组患者的胆总管结石复发率（2.04%）显著低于B组（15.91%）和C组（15.00%）（$P<0.05$）。**结论** ERCP术后应用胆宁片相较于应用牛磺熊去氧胆酸和熊去氧胆酸，更有利于减少胆汁酸分泌、预防胆结石复发、改善临床症状，但牛磺熊去氧胆酸较其他2种药物更能明显加速患者脂代谢。

关键词 胆宁片；牛磺熊去氧胆酸；熊去氧胆酸；内镜逆行胰胆管造影；胆总管结石；复发

Comparison of the efficacy of 3 kinds of drugs such as Danning tablet on preventing the recurrence of choledocholithiasis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography

SHI Yingqi, SHEN Meiqin, QIU Jianwei (Dept. of Gastroenterology, Nantong First People's Hospital, Jiangsu Nantong 226000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE To compare the efficacy of Danning tablet, taurosodeoxycholic acid and ursodeoxycholic acid in preventing the recurrence of choledocholithiasis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP). **METHODS** The clinical data of 153 patients who underwent ERCP choledocholithotomy from January 2017 to January 2020 in Nantong First People's Hospital were retrospectively analyzed. According to the different drug treatment received after surgery, patients were divided into three groups, namely, Danning tablet group (group A, 49 cases), tauroursodeoxycholic acid group (group B, 44 cases) and ursodeoxycholic acid group (group C, 60 cases). The above groups of drugs are all single-use, starting from 2 weeks after surgery for a course of 180 days. The effects of bile component indicators [total bilirubin (Tbil), direct bilirubin (Dbil), alkaline phosphatase (ALP), glutamyltransferase (GGT)], lipid metabolism indicators [total cholesterol (TC), triglyceride (TG), low-density lipoprotein (LDL), high-density lipoprotein (HDL)], the occurrence of clinical symptoms (abdominal pain, bloating, nausea, and poor appetite) at 6 months after ERCP, and the recurrence of choledocholithiasis at 6, 12, 18 and 24 months after surgery were compared among 3 groups. **RESULTS** Compared with before surgery, the serum levels of Tbil, Dbil, ALP, GGT, TC, TG and LDL were significantly reduced ($P<0.05$), while serum HDL levels were significantly increased ($P<0.05$) in the three groups at 6 months after surgery. The proportion of patients who experienced abdominal pain, bloating, nausea, and poor appetite at 6 months after surgery was significantly reduced ($P<0.05$). The Tbil levels of groups A and B were significantly lower than those of group C ($P<0.05$), while the Dbil and ALP levels of group A were significantly lower than those of groups B and C ($P<0.05$); however, there was no statistically

Δ**基金项目** 江苏省重点研发计划项目（No.JS2021SD122）

＊**第一作者** 副主任医师，硕士。研究方向：炎症性肠病、胆总管结石、消化道早癌。E-mail：shiyq2012@163.com

significant difference in GGT levels among the 3 groups ($P>0.05$). Compared with groups A and C, the levels of four lipid metabolism indicators in group B were significantly improved ($P<0.05$); the proportion of patients with abdominal pain, bloating, and poor appetite in group A was significantly lower than groups B and C ($P<0.05$), but there was no statistically significant difference in the proportion of patients with nausea among the 3 groups ($P>0.05$). At 6, 12 and 18 months after surgery, there was no statistically significant difference in the rate of choledocholithiasis recurrence among the 3 groups ($P>0.05$); at 24 months after surgery, the rate of choledocholithiasis recurrence in group A (2.04%) was significantly lower than group B (15.91%) and group C (15.00%) ($P<0.05$). **CONCLUSIONS** Compared with tauroursodeoxycholic acid and ursodeoxycholic acid, the application of Danning tablet after ERCP is more beneficial to reduce the secretion of bile acid, prevent the recurrence of gallstones, and improve clinical symptoms, but tauroursodeoxycholic acid can significantly accelerate the lipid metabolism of patients compared with the other two drugs.

KEYWORDS Danning tablets; tauroursodeoxycholic acid; ursodeoxycholic acid; endoscopic retrograde cholangiopancreatography; choledocholithiasis; recurrence

胆总管结石是位于胆总管内的急性或慢性结石性疾病，为我国常见疾病之一，在成人中的发病率约为10%～15%[1-2]。胆总管结石不仅可以引起其他胆道系统疾病，还可引起肝脏、胰腺等器官疾病，故需要尽早接受针对性治疗[3]。目前针对胆总管结石的主要治疗方法为外科手术，包括胆总管切开术和内镜逆行胰胆管造影（endoscopic retrograde cholangiopancreatography，ERCP）术等。胆总管切开术治疗周期较长，且可能出现肠液回流和胆道感染等并发症[4]；ERCP术具有治疗周期较短、并发症较少的优点，但经ERCP术彻底清除结石后，胆总管结石的复发率仍然为2%～15%[5]，因此通过药物治疗手段来预防结石复发尤为重要。胆宁片作为第1个具有防石功能的中成药，具有疏肝利胆、清热通下之功效，临床常用于治疗慢性胆道感染、胆石症[6]。熊去氧胆酸可降低胆汁中胆固醇及胆固醇脂，有利于胆结石中的胆固醇逐渐溶解，常用于治疗和预防胆汁缺乏性脂肪泻、胆固醇型胆结石的形成[7]。牛磺熊去氧胆酸是熊胆汁的有效成分，对胆结石及肝病具有明显的疗效，其亲水性和溶解性较熊去氧胆酸强，可以更有效、迅速地被循环及转运到胆汁中[8]。上述3种药物常常被用于胆结石术后的结石复发预防，但究竟哪一种药物的效果更好，目前尚未有定论。本研究比较了上述3种药物在预防ERCP术后胆总管结石复发方面的效果，旨在为临床药物选择提供参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料

回顾性收集南通市第一人民医院（以下简称“我院”）2017年1月－2020年1月153例行ERCP胆总管取石术患者的临床资料，其中男性72例、女性81例。根据患者术后接受的不同治疗药物分为3组，即胆宁片组（A组，49例）、牛磺熊去氧胆酸组（B组，44例）、熊去氧胆酸组（C组，60例），以上各组药物均为单用。收集患者相关临床数据，包括一般资料（年龄、性别、病程、烟酒史、高血压病史等）和胆结石发病情况[结石数目（单发或多发）、最大结石直径、最大胆管直径、术前胆囊壁厚度、胆结石分类（胆固醇类结石、胆色素类结石、混合型结石）]。以上资料均由同一名研究者收集。本研究获得我院医学伦理委员会审批（审批编号为YYLL20210078）。

1.2 纳入与排除标准

本研究的纳入标准为：（1）年龄为18～65岁；（2）符合胆总管结石诊断标准，即患者右上腹剧烈疼痛，伴有恶心呕吐、黄疸、发热、厌食等症状，经腹部CT、胰胆管造影、彩色多普勒超声检查等提示胆总管结石；（3）已经行ERCP胆总管取石术，术后造影未见结石残留；（4）患者胆汁成分、肝功能、脂代谢等相关检验检查项目完整。

本研究的排除标准为：（1）ERCP术后每6个月随访1次所允许的时间窗误差大于7 d者；（2）合并严重脏器（如心、肺、肝等）功能损害者；（3）患有精神疾病或生活不能自理者；（4）妊娠期和哺乳期妇女；（5）临床资料收集不全者。

1.3 药物治疗方案

A组患者口服胆宁片（上海和黄药业有限公司，国药准字Z10910040，规格为0.36 g/片），每次1.8 g，tid。B组患者口服牛磺熊去氧胆酸胶囊（商品名滔罗特，意大利Doppel Farmaceutici S.R.L.，国药准字HJ20150398，规格250 mg/粒），每次500 mg，每晚饭后服用，连续服用5 d后停药10 d，之后继续服用，以此循环，15 d为1个周期。C组患者口服熊去氧胆酸胶囊（商品名优思弗，德国Losan Pharma GmbH，注册证号H20181059，规格250 mg/粒），每次500 mg，tid。3组患者均在术后2周开始服药，疗程均为180 d。

1.4 观察及评价指标

1.4.1 胆汁成分指标

收集所有患者术后6个月血清总胆红素（total bilirubin，Tbil）、直接胆红素（direct bilirubin，Dbil）、碱性磷酸酶（alkaline phosphatase，ALP）、谷氨酰转移酶（glutamyltranspeptidase，GGT）数据，并与术前数据进行比较。

1.4.2 脂代谢指标

收集所有患者术后6个月血清总胆固醇（total cholesterol，TC）、甘油三酯（triglyceride，TG）、低密度脂蛋白（low-density lipoprotein，LDL）、高密度脂蛋白（high-density lipoprotein，HDL）数据，并与术前数据进行比较。

1.4.3 术后临床症状

我院消化内科针对行ERCP术的患者，在其出院带药的同时会嘱其在出院后1个月回我院门诊随访观察，以评估术后情况；对于未发生明显并发症的患者，继续嘱其在术后每6个月门诊随访观察1次，持续24个月，以评估预后。收集所有患者术后6个月的临床症状（包括腹痛、腹胀、恶心、纳差）发生情况，并与术前所记录的情况进行比较。

1.4.4 术后胆总管结石复发情况

收集所有患者术后6、12、18、24个月胆总管结石的复发情况，计算复发率[复发率（%）＝复发的患者例数/患者总例数×100%]。复发性胆总管结石定义为在胆总管结石术后6个月及以后出现的症状性胆总管结石，一般认为ERCP术后1年内的复发为早期复发，1年以后的复发为晚期复发[9－10]。采用磁共振胰胆管造影、腹部超声或内窥镜超声诊断胆总管结石的复发情况。

1.5 统计学方法

应用SPSS 23.0软件进行统计分析。正态分布的计量资料以$\bar{x}\pm s$表示，不同时间点的数据比较采用重复测量方差分析，3组间比较采用One-Way ANOVA检验，3组中两两比较采用Turkey检验；计数资料比较采用χ^2检验或Fisher确切概率法检验。检验水准$\alpha=0.05$。

2 结果

2.1 3组患者临床资料比较

3组患者的临床资料比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$），具有可比性。结果见表1。

2.2 3组患者术前和术后6个月胆汁成分指标比较结果

术后6个月，3组患者胆汁成分各项指标水平均较术前显著降低（$P<0.05$）；A、B组患者的血清Tbil水平显著低于C组（$P<0.05$），而A组和B组之间的血清Tbil水平差异无统计学意义（$P>0.05$）；A组患者的血清Dbil、ALP水平均显著低于B、C组（$P<0.05$），而B组和C组之间的血清Dbil、ALP水平比较差异无统计学意义（$P>0.05$）；3组患者的血清GGT水平比较差异无统计学意义（$P>0.05$）。结果见表2。

2.3 3组患者术前和术后6个月脂代谢指标比较结果

术后6个月，3组患者的血清HDL水平均较术前显著升高，TC、TG、LDL水平均较术前显著降低（$P<0.05$）；相较于A、C组，B组患者的上述4种脂代谢指标水平均得到显著改善（$P<0.05$）。结果见表3。

2.4 3组患者术后6个月临床症状比较结果

术后6个月，3组发生腹痛、腹胀、恶心、纳差的患者占比均较术前显著降低（$P<0.05$）；A组发生腹痛、腹胀、纳差的患者占比明显低于B、C组（$P<0.05$），但3组发生恶心症状的患者占比差异无统计学意义（$P>0.05$）。结果见表4。

2.5 3组患者术后胆总管结石复发情况比较结果

术后6、12、18个月时，3组患者的胆总管结石复发率比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）；术后24个月时，A组患者的结石复发率显著低于B、C组（$P<0.05$）。结果见表5。

3 讨论

3.1 药物预防ERCP术后胆结石复发的必要性

胆总管结石是最常见的消化系统疾病之一，其病理基础是胆固醇、胆红素和胆汁酸代谢受损，最终可引起急性化脓性胆管炎、胰腺炎、胆道穿孔等[11－12]。ERCP术是目前最常见的治疗胆总管结石的方法，操作简单、创伤小、并发症少、取石成功率高，清除率高达95%，但复发性胆总管结石的发生率为2%～15%[5.13－14]。胆总管结石复发，尤其是多次复发，会导致反复的胆管炎，并给患者带来严重的不适和经济负担，重复进行ERCP术会显著增加干预风险、延长患者住院时间并增加医保支出。因此，ERCP术后采用药物治疗来预防胆结石复发就显得尤为必要。

表1 3组患者临床资料比较

组别	n	年龄（$\bar{x}\pm s$）/岁	性别/例		病程/年	吸烟史/例	酗酒史/例	高血压/例	糖尿病/例	冠心病/例	结石数目/例		最大结石直径（$\bar{x}\pm s$）/mm	最大胆管直径（$\bar{x}\pm s$）/mm	术前胆囊壁厚度（$\bar{x}\pm s$）/mm	结石分类/例		
			男	女							单发	多发				胆固醇类	胆色素类	混合型
A	49	55.51±8.24	25	24	2.12±0.78	15	6	11	8	8	12	37	12.93±3.01	15.13±4.06	3.62±0.85	6	20	23
B	44	55.92±7.13	20	24	2.36±0.57	13	5	9	7	9	13	31	12.08±4.74	14.82±4.99	3.37±0.72	4	17	23
C	60	55.02±9.39	27	33	2.07±0.66	19	8	13	10	9	21	39	12.25±3.88	15.77±3.03	3.55±0.71	15	21	24

表2　3组患者术前和术后6个月胆汁成分指标比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	n	时间	Tbil/(μmol/L)	Dbil/(μmol/L)	ALP/(U/L)	GGT/(U/L)
A	49	术前	157.62±37.03	107.22±27.09	347.24±81.55	301.93±83.91
		术后6个月	85.36±26.48[ab]	55.24±13.93[a]	169.74±31.01[a]	162.48±30.63[a]
B	44	术前	153.12±32.84	111.12±32.42	342.76±78.49	307.82±85.62
		术后6个月	85.91±22.94[ab]	67.74±11.53[ac]	188.74±30.63[ac]	165.73±33.03[a]
C	60	术前	155.29±33.92	105.83±24.65	345.59±83.82	305.15±80.84
		术后6个月	99.91±21.63[a]	70.92±10.40[ac]	196.92±26.91[ac]	169.52±37.26[a]

a：与术前比较，$P<0.05$；b：与C组比较，$P<0.05$；c.与A组比较，$P<0.05$。

表3　3组患者术前和术后6个月脂代谢指标比较（$\bar{x}\pm s$，mmol/L）

组别	n	时间	TC	TG	LDL	HDL
A	49	术前	7.91±0.99	2.61±0.73	3.90±0.55	1.28±0.37
		术后6个月	5.97±1.33[ab]	1.69±0.31[ab]	2.77±0.81[ab]	1.50±0.53[ab]
B	44	术前	7.82±1.03	2.58±0.62	3.93±0.37	1.24±0.24
		术后6个月	5.27±1.01[a]	1.42±0.52[a]	2.32±0.93[a]	1.71±0.53[a]
C	60	术前	7.62±1.35	2.84±0.50	3.81±0.39	1.19±0.26
		术后6个月	6.17±0.91[ab]	1.78±0.44[ab]	2.91±0.62[ab]	1.47±0.53[ab]

a：与术前比较，$P<0.05$；b：与B组比较，$P<0.05$。

表4　3组患者术后6个月临床症状比较[例数（占比/%）]

组别	n	时间	腹痛	腹胀	恶心	纳差
A	49	术前	47(95.92)	36(73.47)	33(67.35)	25(51.02)
		术后6个月	2(4.08)[a]	2(4.08)[a]	8(16.33)[a]	1(2.04)[a]
B	44	术前	43(97.73)	32(72.73)	31(70.45)	25(56.82)
		术后6个月	10(22.73)[ab]	9(20.45)[ab]	10(22.73)[a]	6(13.64)[ab]
C	60	术前	58(96.67)	46(76.67)	40(66.67)	36(60.00)
		术后6个月	13(21.67)[ab]	11(18.33)[ab]	13(21.67)[a]	10(16.67)[ab]

a：与术前比较，$P<0.05$；b：与A组比较，$P<0.05$。

表5　3组患者结石复发情况比较[复发例数（复发率/%）]

组别	n	术后6个月	术后12个月	术后18个月	术后24个月
A	49	1(2.04)	1(2.04)	1(2.04)	1(2.04)
B	44	1(2.27)	3(6.82)	5(11.36)	7(15.91)[a]
C	60	2(3.33)	4(6.67)	5(8.33)	9(15.00)[a]

a：与A组比较，$P<0.05$。

3.2　3种药物预防胆结石复发的效果

胆汁淤积、胆道动力学异常和胆管感染是导致胆总管结石复发的主要原因[14]。胆宁片为中药复方制剂，已被证明可有效用于治疗胆囊炎和预防人体胆固醇结石形成，临床已广泛应用于治疗肝胆疾病，尤其是胆囊结石、胆囊炎、脂肪肝综合征等[15-16]。在动物研究中发现，胆宁片可能通过增加胆汁酸和促进胆红素排泄胆汁来改善大鼠肝脏中胆汁酸积累和胆汁淤积导致的肝损伤[15]。熊去氧胆酸目前主要用于治疗原发性胆汁性肝硬化，溶解胆囊功能正常患者的放射性胆结石，以及治疗儿科患者与囊性纤维化相关的肝胆疾病[17]。牛磺熊去氧胆酸是在熊去氧胆酸的结合途径中形成的，通常用作某些胆汁淤积综合征的胆汁酸替代疗法；研究发现，牛磺熊去氧胆酸可以通过改善高脂喂养小鼠的肠道微生物群来抑制小肠脂质的吸收和合成，从而减少胆结石的形成[18-19]。上述3种药物都是ERCP术后预防胆结石复发的常用药物。

3.3　胆宁片调节胆汁成分的疗效优于其他2种药物

本研究通过比较胆宁片、牛磺熊去氧胆酸和熊去氧胆酸3种药物调节患者术后胆汁成分和脂代谢的效果后发现，胆宁片调节胆汁成分的疗效优于牛磺熊去氧胆酸，而熊去氧胆酸在三者中的疗效相对有限；牛磺熊去氧胆酸调节脂代谢的效果优于其他2种药物。有研究发现，牛磺熊去氧胆酸可显著抑制高脂饮食小鼠胆囊胆固醇结石形成[20]。另有研究表明，熊去氧胆酸与牛磺熊去氧胆酸对保胆取石术后患者近期结石复发的效果有差异：经后者治疗后，患者的胆囊壁更薄，胆囊收缩率更高，结石复发率更低，临床总有效率高于前者[19]。本研究结果印证了该研究结果。

3.4　胆宁片降低胆总管结石复发率和改善临床症状的效果优于其他2种药物

本研究还考察了3种药物降低结石复发率和改善临床症状的效果，结果均显示胆宁片的效果最明显。本研究结果显示，经胆宁片治疗后发生腹痛、腹胀和纳差的患者占比均明显低于其他2组，这与黄永刚等[21]发现用胆宁片预防胆囊切除术后综合征效果较好的报道结果一致。本研究结果显示，经胆宁片治疗后的患者胆总管结石复发率较低，术后24个月仅有2.04%的患者复发，这与朱星屹等[22]研究结果一致。该研究发现，胆宁片组患者在术后6个月的平均胆囊壁厚度明显薄于牛磺熊去氧胆酸组患者，胆囊结石复发率明显低于牛磺熊去氧胆酸组患者。

3.5　本研究的局限性

首先，本研究是一项单中心回顾性研究，相对前瞻性研究，回顾性研究存在一定的局限性（如数据的收集可能存在偏见，并且难以控制变量等）。同时，若患者日常饮食过于油腻，蔬菜水果摄入量少，导致胆汁分泌过多，或缺乏运动/肥胖的人群体内胆固醇合成量增加，或患者有其他一些基础疾病或代谢疾病，都有可能导致胆总管结石复发，但本研究未考虑以上因素的影响，因此3组患者之间的基线数据难以精确匹配，而且患者人数有限，需要进一步扩大样本量进行验证研究，以进一步验证本研究结果的准确性。

综上所述，ERCP术后应用胆宁片相较于应用牛磺熊去氧胆酸和熊去氧胆酸，更有利于减少胆汁酸分泌、预防胆总管结石复发、改善临床症状，但牛磺熊去氧胆酸较其他2种药物更能明显加速患者脂代谢。本研究结果可为临床药物治疗方案的选择提供参考依据。

参考文献

[1] WU J Q, WANG G Z. Retention time of endoscopic nasobiliary drainage and symptomatic choledocholithiasis recurrence after endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a single-center, retrospective study in Fuyang, China[J]. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech, 2022, 32(4): 481-487.

[2] CIANCI P, RESTINI E. Management of cholelithiasis with choledocholithiasis: endoscopic and surgical approaches[J]. World J Gastroenterol, 2021, 27(28): 4536-4554.

[3] TRACY B M, POULOSE B K, PATERSON C W, et al. National adherence to the ASGE-SAGES guidelines for managing suspected choledocholithiasis: an EAST multicenter study[J]. J Trauma Acute Care Surg, 2022, 92(2): 305-312.

[4] JAN Y, HUSSAIN M, AMAN Z, et al. Primary closure vs T-tube drainage following open choledochotomy for CBD (common bile duct) stones[J]. Cureus, 2023, 15(3): e35846.

[5] FISHMAN D S, BARTH B, MAN-WAI TSAI C, et al. A prospective multicenter analysis from the pediatric ERCP database initiative: predictors of choledocholithiasis at ERCP in pediatric patients[J]. Gastrointest Endosc, 2021, 94(2): 311-317.e1.

[6] MA Y J, LI J M, JU Z C, et al. Danning Tablets alleviate high fat diet-induced obesity and fatty liver in mice via modulating SREBP pathway[J]. J Ethnopharmacol, 2021, 279: 114320.

[7] SHEN Y Y, LU C J, SONG Z B, et al. Ursodeoxycholic acid reduces antitumor immunosuppression by inducing CHIP-mediated TGF-β degradation[J]. Nat Commun, 2022, 13(1): 3419.

[8] HOU Y H, LUAN J Y, HUANG T D, et al. Tauroursodeoxycholic acid alleviates secondary injury in spinal cord injury mice by reducing oxidative stress, apoptosis, and inflammatory response[J]. J Neuroinflammation, 2021, 18(1): 216.

[9] 顾崇琪, 宋吉涛, 陈晶. ERCP术后复发性胆总管结石的诊治现状[J]. 现代消化及介入诊疗, 2021, 26(5): 657-661.

[10] KONSTANTAKIS C, TRIANTOS C, THEOPISTOS V, et al. Recurrence of choledocholithiasis following endoscopic bile duct clearance: long term results and factors associated with recurrent bile duct stones[J]. World J Gastrointest Endosc, 2017, 9(1): 26-33.

[11] Abdurakhmanovich K O, UGLI G S O. Ultrasonic diagnosis methods for choledocholithiasis[J]. Cent Asian J Med Nat Sci, 2022, 3(2): 43-47.

[12] GUO T, WANG L, XIE P, et al. Surgical methods of treatment for cholecystolithiasis combined with choledocholithiasis: six years' experience of a single institution[J]. Surg Endosc, 2022, 36(7): 4903-4911.

[13] WANG X, WANG X P, SUN H, et al. Endoscopic papillary large balloon dilation reduces further recurrence in patients with recurrent common bile duct stones: a randomized controlled trial[J]. Am J Gastroenterol, 2022, 117(5): 740-747.

[14] 徐雯, 王正峰, 王海平, 等. 经内镜逆行胰胆管造影术后胆总管结石复发危险因素分析及其预测模型的应用价值[J]. 中华消化外科杂志, 2021, 20(8): 890-897.

[15] LIN T, LI L, LIANG C J, et al. Network pharmacology-based investigation of the therapeutic mechanisms of action of danning tablets in nonalcoholic fatty liver disease [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2021, 2021: 3495360.

[16] 卢泳宇, 刘昌江, 黄帅. 水飞蓟宾葡甲胺联合胆宁片治疗酒精性肝炎患者疗效及其对血脂和氧化应激指标的影响[J]. 实用肝脏病杂志, 2020, 23(5): 662-665.

[17] NAMISAKI T, FUJINAGA Y, MORIYA K, et al. The association of histological progression with biochemical response to ursodeoxycholic acid in primary biliary cholangitis[J]. Hepatol Res, 2021, 51(1): 31-38.

[18] JOHN B V, KHAKOO N S, SCHWARTZ K B, et al. Ursodeoxycholic acid response is associated with reduced mortality in primary biliary cholangitis with compensated cirrhosis[J]. Am J Gastroenterol, 2021, 116(9): 1913-1923.

[19] LU Q F, JIANG Z Y, WANG Q H, et al. The effect of tauroursodeoxycholic acid (TUDCA) and gut microbiota on murine gallbladder stone formation[J]. Ann Hepatol, 2021, 23: 100289.

[20] 陆启帆, 蒋兆彦, 王启晗, 等. 牛磺熊去氧胆酸预防高脂饮食小鼠胆囊结石的研究[J]. 外科理论与实践, 2019, 24(6): 522-529.

[21] 黄永刚, 顾卯林, 郭吕, 等. 胆宁片预防胆囊切除术后综合征临床分析[J]. 实用中医药杂志, 2020, 36(9): 1215.

[22] 朱星屹, 刘京山, 张晓彤, 等. 胆宁片预防内镜保胆取石术后胆囊结石复发的研究[J]. 中国内镜杂志, 2022, 28(5): 33-39.

（收稿日期：2022-12-29　修回日期：2023-07-21）

（编辑：胡晓霖）