

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2022.06.009

茵陈五苓散对阻塞性黄疸湿重于热证患者术后肝功能损害影响的随机对照试验

张井虹, 尚海涛, 刘军舰, 郝成飞, 张德林, 韩树旺, 李忠廉✉

天津市中西医结合医院, 天津市南开区长江道6号, 300100

[摘要] **目的** 探讨茵陈五苓散治疗阻塞性黄疸湿重于热证患者的临床疗效及安全性。**方法** 采用随机对照试验设计方案, 选取因胆总管结石造成的阻塞性黄疸湿重于热证患者76例, 随机分为治疗组与对照组各38例。对照组患者在胆道术后给予西医常规治疗, 治疗组术后第1天在常规治疗基础上加用茵陈五苓散方颗粒剂口服。两组均治疗7天。检测两组患者术前1天及术后1、5、7天肝功能指标, 包括总胆红素(TBIL)、直接胆红素(DBIL)、碱性磷酸酶(ALP)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、 γ -谷氨酰胺转氨酶(GGT), 治疗前后检测两组患者血常规指标、心电图, 并进行安全性评价。**结果** 两组患者术后1天、术后5天、术后7天TBIL、DBIL、ALP、ALT、GGT水平均较本组术前降低($P<0.05$)。与本组术后1天比较, 两组患者术后5天、7天肝功能指标均改善($P<0.05$); 与本组术后5天比较, 两组患者术后7天肝功能指标进一步改善($P<0.05$)。术后1天两组肝功能指标差异无统计学意义($P>0.05$), 而术后5天、术后7天治疗组肝功能指标改善显著优于对照组($P<0.01$)。两组患者治疗前后血常规指标及心电图均未见明显异常, 均未出现不良反应。**结论** 茵陈五苓散能够加快阻塞性黄疸湿重于热证患者胆道术后肝功能改善, 降低肝损害的敏感指标, 且安全性好。

[关键词] 阻塞性黄疸; 胆总管结石; 黄疸; 茵陈五苓散; 肝功能

阻塞性黄疸(obstructive jaundice, OJ), 也称外科黄疸, 是常见的外科疾病, 临床表现为典型的皮肤、巩膜黄染以及小便色黄, 胆总管结石是OJ最常见的良性原因^[1]。OJ发生期间, 胆汁中的物质包括胆盐、胆汁酸等, 无法排到肠道而聚集在血液循环中, 可引起全身中毒性效应并造成肝功能损害^[2]。及时解除梗阻使胆道再通是治疗本病的关键所在^[3-4], 临床治疗胆石性OJ多通过行腹腔镜/开腹胆总管探查取石术或内镜取石术解除梗阻, 而术后常规西医治疗肝功能的恢复比较缓慢, 有时病情还可能加重, 因此探索有效且安全可靠的联合治疗方式非常重要。既往研究^[5-6]表明, 中医药对黄疸的治疗在利胆减黄保肝方面有独特的优势。从OJ

临床主要表现为身黄、目黄、小便黄来看, 与中医学“黄疸病”相似。历代医家对黄疸的病因归于外感湿热疫毒和内伤饮食劳倦等, 病理因素包括湿热、瘀热、寒湿、疫毒、气滞、瘀血等, 其中湿热致病是黄疸形成的病机关键^[7]。茵陈五苓散最早出自《金匮要略》, 具有清热利湿、利胆退黄的功效, 是治疗黄疸病湿重于热证的经典方剂。现代药理研究^[8-9]发现, 茵陈五苓散具有抗脂质过氧化以及减黄、保肝作用, 同时对化学物质导致的肝损伤具有保护作用, 可促进肝再生。在既往研究^[10-11]中, 大多以固定的单药或者单方应用于黄疸患者, 无法为临床提供规范的诊疗方案。本研究采用辨病与辨证相结合的干预方式, 应用随机对照试验探讨茵陈五苓散对因胆总管结石造成的阻塞性黄疸湿重于热证患者术后肝功能损害的影响, 评价其临床疗效及安全性, 为茵陈五苓散的临床应用提供循证医学证据, 进一步明确中药结合外科方法治疗OJ的安全

基金项目: 天津市卫生健康委员会中医药重点领域科研项目(2019003); 天津市卫生健康委员会中医中西医结合科研课题(2021042)

✉ 通讯作者: nkyylz@163.com, (022)27435237

性、可靠性及优越性,完善OJ中西医结合治疗的技术规范并形成规范的诊疗方案。本研究通过了天津市中西医结合医院伦理委员会审批(批件号: NKYY_YXKT_IRB_2019_004_01)。

1 临床资料

1.1 西医诊断标准

西医诊断标准参照《外科学》中的OJ诊断标准^[1]:腹部疼痛,伴或不伴寒战发热,皮肤黏膜及巩膜黄染,小便色黄,大便呈白陶土样;(胆总管探查取石术或内镜取石术前)实验室血清总胆红素(TBil)>34.2 μmol/L,其中直接胆红素(DBil)占TBil 50%以上;术前影像学检查[CT、B超、磁共振胆胰管水成像(MRCP)]可证实的胆道梗阻;无肝脏原发疾病。

1.2 中医辨证标准

湿重于热证中医辨证标准参照《金匮要略》^[12]、《中医内科学》^[13]拟定。主症:1)身目发黄如橘;2)嗜卧乏力,头重身困;3)无发热或身热不扬。次症:1)右胁疼痛,脘闷腹胀;2)纳呆便溏,厌食油腻;3)恶心呕吐;4)口黏不渴,小便不利。舌脉:舌苔厚腻微黄,脉弦滑或濡缓。主症≥2项加次症≥2项,同时结合舌脉,即可诊断。

1.3 纳入标准

符合上述西医诊断标准与中医辨证标准;影像学诊断为胆总管结石且符合手术指征,拟行胆道手术者;年龄18~75岁,有独立行为能力者;同意配合治疗者,并签署知情同意书。

1.4 排除标准

合并肝细胞性黄疸、肝自身免疫性疾病者;合并严重心、肝、肾等重要脏器疾病,或不耐受麻醉、手术者;服用过肝脏毒性药物者;恶性梗阻性黄疸患者。

1.5 剔除标准

入组后因各种原因不能按规定遵从医嘱坚持服药者;治疗过程中使用其他利胆减黄药物。

1.6 样本量计算

使用公式^[14]计算样本量:

$$N=2(Z_{1-\alpha}+Z_{1-\beta})^2\sigma^2/(D-\Delta)^2$$

N为每组所需样本量,Z为临界值,1-α为置信水平,1-β为检验效能,σ为总体标准差,D为组间差值,Δ为变化的量。取α=0.05,β=0.2,经计算,拟定样本量为64例,控制失访率为20%,故总样本量定为76例。

1.7 纳入患者一般资料

纳入2020年5月至2021年2月期间就诊于天津市中西医结合医院肝胆胰第二外科的OJ患者76例。使用SPSS 26.0软件对纳入病例进行编号,由小到大对应患者手术完成的时间的先后顺序,将胆道手术后患者按照1:1比例通过计算机随机生成序列,分为治疗组和对照组,每组38例。将每位纳入患者的序号、分组情况、随机序列号写在之前产生的随机分配方案标签上,随后放进密封完好的信封中,实施者严格按照纳入与排除标准纳入患者,并按照顺序查看信封中样本随机序列号及组别。表1示,两组患者一般资料比较差异无统计学意义(P>0.05),具有可比性。

表1 两组阻塞性黄疸湿重于热证患者一般资料比较

项目	治疗组 (38例)	对照组 (38例)	χ^2 /Z值	P值
年龄/岁, M(P ₂₅ , P ₇₅)	59(50~64)	54(44.25~62.25)	1.617	0.106
性别(男)/例(%)	15(39.5)	13(34.2)	0.226	0.634
合并疾病/例(%)				
高血压病	13(34.2)	8(21.1)	1.645	0.200
糖尿病	12(31.6)	12(31.6)	0.000	1.000
冠心病	7(18.4)	6(15.8)	0.093	0.761
ASA分级 ^[15] /例(%)			0.864	0.353
I级	20(52.6)	24(63.2)		
II级	18(47.4)	14(36.8)		

注:ASA分级,美国麻醉医师分级。

2 方法

2.1 治疗方法

对照组给予西医常规治疗^[1]:术后禁食水12h,予头孢类抗生素抗感染,纠正水、电解质紊乱和酸碱平衡,予营养支持等,根据患者情况可给予盐酸布桂嗪、氯诺西康、哌替啶等止痛药物,对合并有其他基础病的患者,如糖尿病、冠心病、高血压病等,可采取相应的西医治疗措施。

治疗组在西医常规治疗的基础上,术后第1天(术后12h)开始加用茵陈五苓散颗粒剂口服,颗粒剂由天津市中西医结合医院颗粒药房制备。组方:茵陈蒿30g,泽泻25g,猪苓15g,茯苓15g,麸炒白术15g,桂枝10g。以上药物为一日用量,制备成2袋颗粒剂。服用方法:每次1袋,每日2次,早晚各200ml温开水冲服或胃管注入,共7天。

为避免其他干扰因素,两组均不加用其他如穴位敷贴、针灸、红外线照射等中医治疗措施。

2.2 检测指标及方法

2.2.1 肝功能 采集患者术前1天及术后1、5、7天清晨空腹状态下外周静脉血测定TBiL、DBiL、碱性磷酸酶（ALP）、丙氨酸氨基转移酶（ALT）、 γ -谷氨酰胺转氨酶（GGT）水平。

2.2.2 安全性观察 术前和术后7天检测两组患者心电图、血常规〔包括红细胞（RBC）计数、血红蛋白（Hb）、血小板（PLT）〕、肾功能〔尿素氮（BUN）、肌酐（Cr）〕、凝血功能〔凝血酶原时间（PT）、活化部分凝血活酶时间（APTT）〕、电解质（ K^+ 、 Na^+ ）。

2.3 统计学方法

采用SPSS 26.0统计软件进行分析。计量资料为非正态分布，且不同时间所测临床指标波动比较大，故采用非参数检验，以中位数和四分位数间距〔 $M(P_{25}, P_{75})$ 〕表示，组间比较采用Mann-Whitney U 检验，组内比较采用Wilcoxon符号秩检验两两比较的方法。计数资料以例数、构成比(%)表示，两组比较采用卡方检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

观察期间治疗组脱落1例（未能按规定遵从医嘱服药），最终治疗组完成研究37例，对照组38例。

3.1 两组患者术前及术后不同时间肝功能指标水平比较

表2示，两组患者术前1天TBiL、DBiL、ALP、ALT、GGT比较差异无统计学意义（ $P>0.05$ ）。两组术后1、5、7天肝功能各指标与本组术前比较均显著降低（ $P<0.05$ ）。与本组术后1天比较，两组患者术后5、7天肝功能指标降低（ $P<0.05$ ）；与本组术后5天比较，两组患者术后7天肝功能指标

进一步降低（ $P<0.05$ ）。与对照组术后同时间比较，治疗组术后1天的肝功能指标差异无统计学意义（ $P>0.05$ ），治疗组术后5、7天各指标均明显降低（ $P<0.01$ ）。

3.2 两组患者安全性观察结果

两组患者治疗前后血常规指标及心电图均未见明显异常，两组患者均未出现不良反应。

4 讨论

在OJ病理过程中，肝脏最容易受到损伤，且胆汁淤积最易影响肝脏血流，是肝损害加重的主要原因^[16]。胆汁淤积在出现临床黄疸症状前就已经长时间存在，且可伴有区域性肝硬化、肝损害、肝萎缩等变化。由于长期梗阻、胆汁淤积，可降低肝细胞线粒体能量产生功能，肝细胞摄取、排泄胆红素的能力降低及造成肝内广泛微小胆管结构与功能受到损害^[6]。《丹台玉案》曰：“无湿不成疸”“黄疸之证，皆湿热所致”，可以明确湿热型黄疸形成的关键在于湿热之邪为患^[17]。茵陈五苓散具有清热利湿、利胆退黄的功效。其中茵陈可清热利湿退黄，泽泻、茯苓、猪苓利水渗湿，白术健脾燥湿，桂枝通阳化气行水。诸药相配伍共奏清热利湿、利胆退黄功效。现代药理学研究中发现，茵陈的有效成分6,7-二甲氧基香豆素、对羟基苯乙酮及绿原酸等，主要通过增强胆囊收缩、增强肝细胞功能、促进胆汁分泌、增加胆红素和胆汁酸外排发挥利胆作用^[18]。茯苓的主要成分含有茯苓多糖类和茯苓三萜类，具有保肝、利尿、提高免疫力的功效，茯苓多糖通过减轻四氯化碳（ CCl_4 ）引起肝脏的损伤以改善肝细胞损伤^[19]。猪苓多糖可减轻 CCl_4 对小鼠肝脏的损伤，使肝组织病理损伤减轻、血清ALT活性下降，防止肝6-磷酸葡萄糖磷酸酶和结合酸性

表2 两组阻塞性黄疸湿重于热证患者治疗前后不同时间肝功能指标比较 $[M(P_{25}, P_{75})]$

组别	时间	例数	TBiL/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	DBiL/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	ALP/ $\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$	GGT/ $\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$	ALT/ $\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$
治疗组	术前1天	38	77.0(54.5~106.1)	56.6(37.6~78.9)	271.0(193.0~451.5)	403.0(260.5~586.0)	279.0(122.5~396.0)
	术后1天	37	60.2(42.5~90.2) ^{a)}	42.1(26.9~65.4) ^{a)}	208.0(154.0~354.5) ^{a)}	310.0(212.5~395.5) ^{a)}	230.0(172.5~274.5) ^{a)}
	术后5天	37	29.4(23.3~35.5) ^{a)b)d)}	18.7(13.7~24.2) ^{a)b)d)}	106.0(89.0~119.0) ^{a)b)d)}	136.0(98.0~167.5) ^{a)b)d)}	96.0(52.0~126.0) ^{a)b)d)}
	术后7天	37	19.9(16.4~22.1) ^{a)b)c)d)}	10.6(8.6~15.7) ^{a)b)c)d)}	70.0(48.0~83.0) ^{a)b)c)d)}	89.0(69.0~121.0) ^{a)b)c)d)}	49.0(35.0~66.0) ^{a)b)c)d)}
对照组	术前1天	38	90.6(62.6~118.2)	56.9(39.4~74.8)	331.0(204.3~460.5)	433.0(306.0~562.0)	323.5(181.3~416.3)
	术后1天	38	70.9(51.4~106.8) ^{a)}	45.1(30.5~59.4) ^{a)}	268.0(156.3~385.0) ^{a)}	337.0(278.5~436.7) ^{a)}	218.0(135.0~302.5) ^{a)}
	术后5天	38	52.9(44.7~64.1) ^{a)b)}	30.8(26.7~41.6) ^{a)b)}	181.0(134.8~222.5) ^{a)b)}	248.0(228.3~294.8) ^{a)b)}	125.5(100.8~157.0) ^{a)b)}
	术后7天	38	43.0(31.9~57.4) ^{a)b)c)}	24.0(20.2~29.4) ^{a)b)c)}	131.5(115.5~147.8) ^{a)b)c)}	142.5(127.0~174.3) ^{a)b)c)}	101.5(89.0~114.0) ^{a)b)c)}

注：TBiL，总胆红素；DBiL，直接胆红素；ALP，碱性磷酸酶；GGT， γ -谷氨酰胺转氨酶；ALT，丙氨酸氨基转移酶。

a) 与本组术前1天比较， $P<0.05$ ；b) 与本组术后1天比较， $P<0.05$ ；c) 与本组术后5天比较， $P<0.05$ ；d) 与对照组术后同时间比较， $P<0.01$ 。

磷酸酶活性降低,从而达到保肝的作用^[20]。

本研究为了观察两组患者治疗前后肝功能的变化情况,选取了TBiL、DBiL、ALP、GGT、ALT等常用观察指标。所纳入患者术前1天都有不同程度的肝功能异常,两组比较差异无统计学意义。术后1天,两组患者肝功能各指标有明显改善($P<0.05$),提示手术有效地恢复了胆道通畅,阻止了胆汁淤积的加重。而两组患者术后5、7天组间相比较差异有统计学意义($P<0.05$),提示与对照组相比茵陈五苓散可以加快肝功能的恢复。同时,治疗组患者治疗前后血生化指标及心电图均未见异常,均未出现不良反应,说明安全性好。

综上所述,胆总管结石造成的阻塞性黄疸湿重于热证患者术后西药联合茵陈五苓散能加快利胆减黄及肝功能恢复,中西医结合治疗凭借各自的优势,相互补充,加快患者术后恢复。本研究仍存在一定的不足与局限性,一是纳入病例较少,今后仍需要继续做大样本的统计和分析;二是本研究未对纳入患者进行随访。因此,在今后的研究过程中应进一步规范试验设计,完善阻塞性黄疸中西医结合治疗的技术规范并形成规范的诊疗方案。

参考文献

- [1]陈孝平,汪建平,赵继宗.外科学[M].北京:人民卫生出版社,2018:440-441.
- [2]金龙,邹英华.梗阻性黄疸经皮肝穿刺胆道引流及支架植入术专家共识(2018)[J].中国介入影像与治疗学,2019,16(1):2-7.
- [3]LI J, ZHUO S, CHEN B, et al. Clinical efficacy of laparoscopic modified loop cholecystojejunostomy for the treatment of malignant obstructive jaundice [J]. J Int Med Res, 2020,48(2):1-7.
- [4]WANG L, YU WF. Obstructive jaundice and perioperative management[J]. Acta Anaesthesiol Taiwan, 2014,52(1):22-29.
- [5]汪凯,张桂信,陈海龙.中药治疗梗阻性黄疸研究进展[J].中国中西医结合外科杂志,2018,24(1):112-114.
- [6]陈秋源,钟小生,谭志健.梗阻性黄疸的中西医治疗进展[J].现代中西医结合杂志,2016,25(2):221-225.
- [7]林兰凤,刘汶.刘汶教授分期治疗黄疸经验[J].中西医结合肝病杂志,2020,30(6):559-560.
- [8]蔡小蓉,杨建云,肖炳坤,等.茵陈五苓散的药理及临床研究进展[J].中国临床药理学杂志,2017,33(9):857-860.
- [9]王开霞,郑超,朱晓骏,等.茵陈五苓散治疗胆汁淤积研究进展[J].陕西中医,2019,40(12):1822-1824.
- [10]房莹莹,李阳光,闫晓明.柴芩退黄颗粒治疗湿热型肝细胞性黄疸的疗效观察[J].中国中医药科技,2020,27(5):763-765.
- [11]汪靖成.祛湿退黄汤加味治疗黄疸50例[J].陕西中医,2012,33(11):1485-1486.
- [12]张仲景.金匱要略[M].北京:人民卫生出版社,2005:59-61.
- [13]周仲瑛.中医内科学[M].2版.北京:中国中医药出版社,2007:264-270.
- [14]刘建平.循证中医药临床研究方法[M].北京:人民卫生出版社,2009:28.
- [15]KARA S, KUPELI E, YILMAZ H, et al. Predicting pulmonary complications following upper and lower abdominal surgery: ASA vs. ARISCAT risk index [J]. Turk J Anaesthesiol Reanim, 2020,48(2):96-101.
- [16]FUKUSHIMA S, OKUNO H, SHIBATANI N, et al. Effect of biliary obstruction and internal biliary drainage on hepatic cytochrome P450 isozymes in rats [J]. World J Gastroenterol, 2008,14(16):2556-2560.
- [17]吴玉洁,李润东.李润东老师治疗湿热型黄疸的经验总结[J].中医临床研究,2019,11(35):98-99.
- [18]刘玉萍,邱小玉,刘烨,等.茵陈的药理作用研究进展[J].中草药,2019,50(9):2235-2241.
- [19]游昕,熊大国,郭志斌,等.茯苓多种化学成分及药理作用的研究进展[J].安徽农业科学,2015,43(2):106-109.
- [20]刘洪超,杨小龙,王淑英.猪苓药理作用研究进展[J].河南科技大学学报(医学版),2011,29(2):159-160.

Effect of *Yinchen Wuling Powder* (茵陈五苓散) on Postoperative Liver Function Injury in Obstructive Jaundice Patients with Dampness Predominating over Heat Pattern: A Randomized Controlled Trial ZHANG Jinghong, SHANG Haitao, LIU Junjian, HAO Chengfei, ZHANG Delin, HAN Shuwang, LI Zhonglian

Tianjin Nankai Hospital, Tianjin, 300100

ABSTRACT Objective To explore the clinical effect and safety of *Yinchen Wuling Powder* (茵陈五苓散, YWP) in the treatment of obstructive jaundice patients with dampness predominating over heat pattern. **Methods** With

randomized controlled trial design, a total of 76 obstructive jaundice patients with dampness predominating over heat pattern caused by choledocholithiasis were randomly divided into intervention group and control group with 38 cases in each group. After biliary surgery, the control group was given conventional western medicine therapy, and the intervention group received oral YWP additionally. The duration of treatment was 7 days in both groups. The liver function indicators including total bilirubin (TBiL), direct bilirubin (DBiL), alkaline phosphatase (ALP), alanine amino transferase (ALT), and γ -glutamine transpeptidase (GGT) levels were measured 1 day before surgery, and 1, 5, and 7 days after surgery. The blood markers and the electrocardiogram were assessed before and after treatment, and the safety outcomes were recorded. **Results** The levels of TBiL, DBiL, ALP, ALT and GGT in both groups significantly decreased 1, 5, and 7 days after surgery ($P < 0.05$). Compared to those measured 1 day after surgery, the liver function indicators in both groups were improved 5 days and 7 days after surgery ($P < 0.05$), and more improvements were seen 7 days after surgery ($P < 0.05$). There was no significant difference between groups in liver function indicators 1 day after surgery ($P > 0.05$), while more improvements were seen in the intervention group than in the control group 5 days and 7 days after surgery ($P < 0.01$). There were no obvious abnormalities in blood markers and electrocardiogram in both groups, and no adverse reactions occurred. **Conclusion** YWP can accelerate the improvement of liver function, reduce liver damage-sensitive indicators, and is safe when treating obstructive jaundice patients with dampness predominating over heat pattern.

Keywords obstructive jaundice; choledocholithiasis; jaundice; *Yinchen Wuling Powder*; liver function

(收稿日期: 2021-08-18; 修回日期: 2021-12-20)

[编辑: 叶晨]

广告

欢迎订阅 2022 年《中医杂志》

《中医杂志》(ISSN 1001-1668, CN 11-2166/R)是由中华中医药学会和中国中医科学院主办的全国性中医药综合性学术期刊。1955 年创刊以来始终坚持“以提高为主, 兼顾普及”的办刊方针, 是我国中医药界创刊早、发行量大、具有较高权威性和学术影响力的国家级中医药期刊之一, 是中文核心期刊和科技核心期刊、中国精品科技期刊、首届国家期刊奖获得者和中国期刊方阵双奖期刊、新中国 60 年有影响力的期刊、中国百强科技期刊、中国百种杰出学术期刊, 中医药科技期刊分级目录 T1 级期刊。荣获第五届中国出版政府奖期刊奖, 第二届、第三届、第四届中国出版政府奖期刊奖提名奖。

《中医杂志》主要栏目中当代名医和临证心得分别介绍名老中医和临床医生辨证用药治疗疑难病的经验; 临床研究介绍中医药治疗的新方法、新成果; 学术探讨、思路与方法、循证中医药、病例讨论、综述、百家园等栏目, 提供最新学术观点、研究成果与治疗方法, 成为学习中医药、研究中医药, 不断提高临床及研究水平的良师益友。

《中医杂志》为半月刊, 每月 2 日和 17 日出版, 每期定价 30.00 元, 全年 720 元。国内读者可以到全国各地邮局办理订阅手续(邮发代号: 2-698), 也可以与本刊读者服务部联系邮购, 邮购免邮费。电话: 010-64035632, 010-64089195。国外发行: 中国国际图书贸易集团有限公司(北京 399 信箱, 邮编: 100044, 代号: SM140)。

本社地址: 北京市东城区东直门内南小街 16 号, 邮政编码: 100700。网址: <http://www.jtcm.net.cn>。

