

• 临床论著 •

利胆灵对梗阻性黄疸患者的消黄保肝作用

天 津 医 学 院
天津市中西医结合急腹症研究所

崔乃强 吴咸中 郑显理

内容提要 本研究对 89 例肝外胆道梗阻的患者作利胆灵治疗及对照观察。结果表明,利胆灵可加速部分性胆道梗阻患者的黄疸消退及肝功能恢复。完全性胆道梗阻者服用利胆灵可加重肝功能损害。实验研究提示利胆灵可增加胆红素的排出,有增加肝血流量作用。

用疏肝利胆、清热利湿中药治疗黄疸在我国已有悠久历史。在继承古人经验的基础上,结合我们自己的临床经验,又吸取了现代医学对利胆中药的研究成果,拟出了“利胆灵”新方,用于梗阻性黄疸的治疗。为了评定该方的临床疗效,我们采用前瞻性及严格对照的方法,选择更为敏感的实验指标及计算方法,观察了在应用该方剂后完全性与不全性胆道梗阻、梗阻解除前后的黄疸消长情况及肝功能的改变。

资料与方法

一、一般资料:自 1986 年 5 月~1987 年 12 月,我们观察了 89 例梗阻性黄疸患者在梗阻解除前后应用利胆灵及对照治疗的减黄效应。凡胆红素低于 7 mg/dl,或术中、术后出现并发症,难于对其减黄效果进行评价者,不列为观察对象。89 例中,男 51 例,女 38 例;年龄 31~78 岁,平均 55.6 岁;良性疾病(胆石病、先天性胆总管囊肿,胆管狭窄)50 例,恶性疾病(高位胆管癌、瓦特氏壶腹周围癌)39 例;胆道完全梗阻者 34 例,不全梗阻者 55 例。

二、分组与治疗:全组随机分为对照组与治疗组。对照组 44 例,在胆道引流术前、后均不服用任何中药制剂,仅按常规治疗。治疗组 45 例,除常规治疗外,在术前和术后均给予利胆灵(茵陈 30g、丹参 20g、大黄 10g、甘草 10g),每日两剂,早晚分服。术前用 7~10 天,术后用 2 周。

三、观察项目:全部患者在入院时、手术前、手术后 3 天及 10 天分别空腹取血,进行如下项目测定(通常术前准备为 7~10 天)。(1)肝功能检查:以常规方法测定。(2)血清谷氨酰转氨酶(γ -GT):以重氮试剂法测定。(3)血清线粒体谷草转氨酶(m-GOT):使用日本荣研制药专用药盒测定。(4)靛靛绿(ICG)15 分钟滞留率($R_{15}ICG$):肘静脉取血 3ml,肝素抗凝,其后立即利用原注射部位将 ICG 按 0.5mg/kg 的剂量,以 5 mg/ml 的浓度,在 30s 内自肘静脉注入。注药后 15min $\pm$ 15s 在另一肢体取血 3 ml,肝素抗凝,立即离心,取血浆 1 ml,加生理盐水 2 ml 混匀。以注药前血浆为空白管,在波长 805nm 下比色求出结果。(5)减黄率(b):采用清水法进行计算^[1]。用入院时、术前、术后 3 天和 10 天的胆红素水平,求出术前减黄率 b_1 和术后减黄率 b_2 。

结 果

一、血清胆红素:两组手术前后血清胆红素水平变化,见表 1。

在完全性胆道梗阻患者中,入院时、术前、术后 3 天对照组与治疗组相比均无差异。但在术后第 10 天,两组间出现显著差异,治疗组胆红素显著低于对照组, $P < 0.05$ 。经方差分析处理,对照组术后第 10 天与治疗组术后 3 天和 10 天,与其各自入院时胆红素浓度相比,均有显著差异。在不全性胆道梗阻患者中,经术前的治疗,对照组有轻度上升,治

表 1 治疗前后两组血清胆红素变化 (mg/dl)

	对 照 组		治 疗 组	
	完全梗阻	不全梗阻	完全梗阻	不全梗阻
入 院	15.67 ±5.65	11.16 ±5.64	13.19 ±3.21	11.69 ±5.27 ^Δ
术 前	17.75 ±2.28	13.19 ±4.80	15.38 ±4.10	8.65 ±2.36 ^{**ΔΔ}
术 后 3 天	14.64 ±3.94	11.16 ±3.50	10.89 ±4.42 ^{**Δ}	5.38 ±2.10 ^{**ΔΔ}
术 后 10 天	9.02 ±2.59	7.47 ±3.10	6.60 ±1.85	3.41 ±1.08 ^{**ΔΔ}

注: 与本组内入院相比 * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与同期对照组相比 $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$

疗组有下降, 两组相比有显著性差异 ($P < 0.05$); 术后治疗组胆红素水平下降速度显著快于对照组。

二、减黄率: 全部患者的减黄率在 0.0808~0.1938 之间。多数患者在引流术后黄疸逐渐变浅, 此时减黄率为负值, 如黄疸加深, 减黄率为正值, 见表 2。

表 2 手术前后两组的减黄率

	对 照 组		治 疗 组	
	完全梗阻	不全梗阻	完全梗阻	不全梗阻
b_1	0.0264 ±0.0163 ^{**}	0.2040 ±0.0348 ^{**}	0.0242 ±0.0157 ^{**Δ}	-0.0436 ±0.0351 ^{**ΔΔ}
b_2	-0.0744 ±0.0164	-0.0745 ±0.0147	-0.1017 ±0.0208	-0.1097 ±0.0377

注: 本组内与 b_1 相比 ** $P < 0.01$; 与同期对照组相比 $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$

完全性胆道梗阻患者, 两组在术前均未见减黄, b_1 均为正值; 术后则出现显著变化, b_2 均为负值, $P < 0.01$ 。两组间相比, 治疗组术后减黄率的负值明显大于对照组, 说明减黄效果好。在不完全胆道梗阻中, 治疗组 b_1 即已为负值, 与对照组相比有显著差异, $P < 0.05$ 。术后治疗组 b_2 负值仍显著高于对照组, 说明减黄速度快于对照组。

三、 R_{15} ICG: 两组手术前后 R_{15} ICG 变化, 见表 3。

在完全性胆道梗阻的患者中, 两组入院时 R_{15} ICG 无差异。经术前治疗后, 对照组无变

表 3 治疗前后两组 R_{15} ICG 变化 (%)

	对 照 组		治 疗 组	
	完全梗阻	不全梗阻	完全梗阻	不全梗阻
入 院	40.51 ±11.28	34.32 ±15.76	39.45 ±12.32	36.36 ±9.21 ^{*ΔΔ}
术 前	39.86 ±13.21	35.36 ±10.06	44.43 ±8.62	20.67 ±10.21 ^{**ΔΔ}
术 后 3 天	34.99 ±15.27 ^{**}	30.58 ±11.78 ^{**}	30.69 ±12.01 ^{**}	15.33 ±10.20 ^{**ΔΔ}
术 后 10 天	24.43 ±7.18 ^{**}	18.68 ±4.63 ^{**}	14.36 ±8.46 ^{**}	9.38 ±6.65 ^{**ΔΔ}

注: 与本组内入院相比 * $P > 0.05$, ** $P < 0.01$; 与同期对照组相比 $\Delta\Delta P < 0.01$

化, 但治疗组有上升趋势。不全性胆道梗阻的患者经术前治疗后 R_{15} ICG 明显下降, 为基础值的 56.84%, 术后其下降速度亦优于对照组, 并已恢复到正常水平 (10%)。

四、 γ -GT: 两组手术前后 γ -GT 变化, 见表 4。

表 4 治疗前后两组间血清 γ -GT 变化 (u/dl)

	对 照 组		治 疗 组	
	完全梗阻	不全梗阻	完全梗阻	不全梗阻
入 院	305±267	263±177	348±190	312±167
术 前	231±213	185±94	394±157 ^Δ	208±95 [*]
术 3 天	156±127 [*]	116±79 ^{**}	141±184 [*]	97±37 [*]
术 后 10 天	129±114 ^{**}	82±49 ^{**}	117±96 ^{**}	73±66 ^{**}

注: 与本组内入院相比 * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与同期对照组相比 $\Delta P < 0.05$

两组入院值均有升高。在完全性胆道梗阻中, 治疗组患者服用中药后 γ -GT 继续上升, 而对照组却有下降趋势, 两组间出现显著性差异, $P < 0.05$ 。在梗阻解除后, 两组间差异消失, 并均较入院时有显著下降。不全性胆道梗阻的 γ -GT 在术前、术后 3 天和 10 天与入院时相比都有明显下降, 对照组与治疗组各时间区间相比, 无显著性改变。

五、m-GOT: 两组手术前后 m-GOT 变化, 见表 5。

两组入院值均有升高。完全性胆道梗阻中治疗组始有上升, 而后下降; 对照组变化不明显。不全性胆道梗阻者, 经术前治疗, 两组

表 5 治疗前后两组间m-GOT变化 (u/dl)

	对 照 组		治 疗 组	
	完全梗阻	不全梗阻	完全梗阻	不全梗阻
入 院	97.2 ±25.5	112.3 ±20.5	109.0 ±16.2	126.8 ±35.9
术 前	115.0 ±18.7	102.2 ±11.6	126.9 ±10.9	82.2 ±12.5
术 后 3 天	101.2 ±24.8	96.2 ±11.5	94.3 ±9.8	85.6 ±8.2
术 后 10 天	103.0 ±8.6	85.4 ±7.9	78.1 ±12.0	72.3 ±10.1

注: 与本组内入院相比* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, --与同期对照组相比 $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$

m-GOT 均有下降, 但以治疗组为著, 两组各时间区间比较, 在术前、术后3天和10天, 治疗组显著低于对照组。

讨 论

一、利胆灵的组成与消黄作用: 利胆灵是从茵陈蒿汤化裁而来, 由茵陈、丹参、大黄和甘草组成。茵陈蒿汤为治疗湿热黄疸的基本方, 已广泛地用于各类黄疸的治疗。裴德恺等⁽²⁾曾对茵陈蒿汤的利胆效应进行了实验研究。证明大黄与茵陈配伍可增加胆汁流量, 但大黄、茵陈分别与栀子合用时, 表现为抑制胆流的效应。根据上述实验结果, 我们在组方时减去了栀子。丹参是一个典型的活血化瘀药, 实验研究已经证明丹参具有改善血液循环作用, 故用丹参可能有助于改善肝脏功能及可望提高利胆效应。此外, 我们还在方剂中加用了甘草, 以健脾益气, 调合诸药。四者的比例是3:2:1:1。在本方中, 茵陈与大黄的用量均较茵陈蒿汤为大, 其目的主要是为了增强该方的利胆效应。

本组患者的观察已充分证明利胆灵的退黄作用。治疗组血清胆红素在术后第3天已出现明显下降, 而对照组则在第10天才表现出有意义的下降。两组术前与术后两阶段的减黄率也说明了这一点。

我们的观察还证明, 在梗阻解除前, 对于完全性胆道梗阻与不全性梗阻, 利胆中药可产

生不同的效应。在完全性胆道梗阻患者中, 无论是对照组还是治疗组都不能在梗阻解除前减黄。治疗组 b_1 为 0.0242, 与对照组的 0.0262 无显著差异。只有在梗阻解除之后方能出现减黄效应。对于不全性胆道梗阻, 利胆灵则有明显的减黄作用, 术前已使胆红素降低 26%, 术后退黄速度亦较对照组为快, 两组间有非常显著的差异。因此, 对于使用利胆中药亦应合理地选用适应症, 完全性胆道梗阻在梗阻解除前使用利胆中药应视为禁忌。

二、利胆灵对肝功能的影响: 肝外胆道梗阻可造成程度不同的肝实质损害。大量研究报告表明, 梗阻性黄疸时可出现肝线粒体的直接损害和酶学变化^(3,4)。在胆道发生梗阻后, 由于胆管内压力升高及胆盐的滞留, 不但血中胆红素迅速上升, 同时血清碱性磷酸酶和 γ -谷氨酰转肽酶均因排出障碍和合成增加而迅速上升。电镜可见胆小管扩张、延长、迂曲、肝细胞受压甚至坏死, 线粒体肿胀变性, 嵴面积减少。我们在大鼠的模型上也发现, 肝线粒体呼吸的几项指标均不正常, 呼吸控制率、ADP/氧比率和第三期氧耗等均显著下降。在本实验中所采用的三项肝功能代表试验 $R_{15}ICG$ 、 γ -GT和m-GOT均发生了有意义的变化。

1. $R_{15}ICG$: ICG 是一种水溶性三碳花青染料。经静脉注射后, 迅速地被肝脏摄取, 以游离形式由胆汁排出。由于它几乎百分之百地被肝细胞摄取和不参与肝肠循环, 故被认为是目前临床检验肝功能的最有实用价值的染料。在其注入体内后, 第一次经过肝脏时就有 65% 被摄取, 尔后渐渐自血浆中消失。其消失速度至少与两个因素有关: (1) 有效肝血流量。(2) 肝细胞对色素的摄取能力。上述两个条件的改变均可导致色素在血中滞留⁽⁵⁾。本组患者入院时 $R_{15}ICG$ 值为 38%, 说明肝细胞的摄取过程受到了影响。完全性胆道梗阻患者在其梗阻解除之前, 治疗组有轻度上升; 不全性胆道梗阻患者, 经过治疗滞留率有所下降。

2. γ -GT: 本组全部患者均有显著升高。在梗阻解除后仍高于正常。其中胆道不全梗阻

者 γ -GT 下降较快, 经方差分析在术前经 7~10 天的治疗即有显著下降; 在梗阻解除后, γ -GT 迅速下降, 但仍较正常值为高。在完全性胆道梗阻解除之前, 治疗组反而有上升趋势, 此时与对照组相比有显著性差异, 治疗组明显高于对照组, 提示梗阻未解除之前, 利胆药反增加肝脏负担。

3. m-GOT: 肝细胞内 m-GOT 与线粒体结合非常紧密, 且难溶于水。故只有当线粒体崩解或线粒体膜通透性增加时, 血清 m-GOT 方可能增加。肝外胆道梗阻时, 由于肝线粒体的损害, 血清 m-GOT 有显著升高。本组血清 m-GOT 在入院时均有明显升高, 提示肝细胞损伤。完全性胆道梗阻患者在梗阻解除前, 无论是对照组还是治疗组均不能使之改善, 治疗组反有显著增加, 说明肝细胞有进一步的损伤。不全性胆道梗阻患者在解除梗阻之前对治疗反应较好, 术前即下降 35%, 说明利胆灵能够改善该类患者的肝功能。白川等⁽⁴⁾测定了线粒体呼吸功能及血清 m-GOT, 发现两者呈负相关, 亦即 m-GOT 水平升高, 线粒体呼吸功能降低。本研究采用 m-GOT 水平为观测指标, 亦间接地反应了肝线粒体损伤的状况。

三、利胆灵作用机理的探讨: 为了探讨利胆灵的减黄机理, 我们通过胆石病术后带有 T 管引流的 24 例患者, 进行了胆汁胆红素、胆汁酸、胆固醇和磷脂的测定。结果发现服药前胆红素为 $60.33 \pm 14.73 \text{ mg/dl}$, 服药后 30、60、90min 胆红素的排出量均有显著增加, 60min 达 $78.56 \pm 22.16 \text{ mg/dl}$, 与对照组相比有显著差异。服药组胆汁胆固醇浓度亦有显著下降, 从药前 $126.9 \pm 53.6 \text{ mg/dl}$, 降至 $96.2 \pm 33.0 (60 \text{ min})$ 和 $86.0 \pm 30.2 (90 \text{ min}) \text{ mg/dl}$, 与对照组相比存在明显差异。磷脂与胆汁酸水平无明显改变。有人证明, 茵陈的有效成分二甲基氧基香豆精、对羟基苯乙酮、绿原酸等, 具有较强的利胆效应, 并增加胆红素的排出⁽⁶⁾。Shull 等⁽⁷⁾发现胆红素的分泌与胆盐分泌有密切关系。1/3 的胆红素为胆盐不依赖性胆红素; 2/3 为胆盐依赖性胆红素。本研究中, 胆红素排出的增

加不伴胆盐浓度的排出, 提示利胆灵促进胆红素的排出是胆盐非依赖部分。尹熙鹏的研究表明, 复方茵陈蒿汤能降低肝微粒体 HMG-CoA 还原酶的活性, 从而使肝脏合成胆固醇的能力下降⁽⁸⁾。本实验研究与之一致。

我们设想上述作用的机理可能与改善肝血流量有关, 故以 Sprague-Dawley 大鼠进行了肝组织血流的测定。正常大鼠肝血流量为 $72.12 \text{ ml/min} \cdot 100 \text{ g}$, 投利胆灵后血流量增加约 20%, 60min 达到峰值, 为药前的 1.4 倍。黄疸大鼠肝血流量为 $57.36 \text{ ml/min} \cdot 100 \text{ g}$, 药后 30、60、90min 肝血流量分别为药前的 129%、131% 和 140%, 肝血流量亦有显著增加。丹参是本方剂中的活血化瘀药, 其增加肝血流的原因可能是改善肝脏微循环。关于丹参有效成分 3,4-二羟基苯乳酸的研究中指出, 该药物有剂量依赖性的肝血流量增加作用⁽⁹⁾, 与本研究一致。增加肝组织灌流无疑会对利胆和改善肝功能起着有益的作用。

(对天津市中西医结合急腹症研究所田在善副研究员、李冬华、刘英云、乔艳等同志协助部分实验室工作, 日本兵库县高砂市牛尾外科牛尾博信院长为本研究无偿提供 ICG 和 m-GOT 试剂, 致以衷心感谢。)

参 考 文 献

1. 清水武昭, 他. 高度闭塞性黄疸患者の減黄術後の血清ビリルビン濃度減少の法則について. 肝脏 1978; 19:479.
2. 裴德恺, 等. 用正交设计法研究茵陈蒿汤的利胆效应. 贵州医药 1981; 4:47.
3. Kaplan MM, et al. Increased synthesis of rat liver alkaline phosphatase by bile duct ligation. Hepatology 1983; 3:368.
4. 白川勝. 总胆管結紮(ラット, イヌ)による実験的閉塞性黄疸の解除時期に關する生化学的検討. 日消外会誌 1978; 11:359.
5. 浪久利彦, 他. ICG, BSP. 日本臨床 1980; 38(春季増刊) 201(701).
6. 郑有顺. 中药学. 第 1 版. 广州: 第一军医大学, 1979:161.
7. Shull SD, et al. Factors affecting bilirubin excretion in patients with cholesterol or pigment gallstones. Gastroenterology 1977; 72:625.
8. 尹熙鹏, 等. 雌二醇在实验性胆囊结石形成中的作用及中药的预防效应. 中西医结合杂志 1988; 8(4):224.
9. 张清波, 等. 3,4-乙酰基间苯二酚和 3,4-二羟基苯乳酸对大鼠肝微循环的影响. 中西医结合杂志 1987; 7(10):608.

Abstracts of Original Articles

Effect of Li Dan Ling(利胆灵) in Decreasing Jaundice and Improving Liver Function in Patients with Obstructive Jaundice

Cui Naiqiang(崔乃强), Wu Xianzhong(吴咸中), Zheng Xianli(郑显理)

Institute of Acute Abdomen; Tianjin Medical College, Tianjin

A total of 89 cases with extrahepatic jaundice were studied clinically. All patients were divided into two groups at random: control group and Li Dan Ling treatment group. It was found that: (1) liver functions in the patients with obstructive jaundice were injured severely; bilirubin, R₁₅ICG, m-GOT, and γ -GT were increased significantly; (2) in patients with incomplete biliary obstruction or after the relief of obstruction, liver functions could be improved gradually. They were improved more quickly in patients of the Li Dan Ling treatment group; (3) for the patients suffering from complete biliary tract obstruction, until the obstruction was relieved liver function could not be improved. After the herbal medicine, all the indicators would be further worsened before the relief of the obstruction, and the value of "b" would be positive. The increase in m-GOT and γ -GT was higher than in the control group, indicating the liver functions were further injured. Therefore, the herbal choleagogue was not suitable for the patients before the obstruction was relieved.

The further investigations showed that excretion of bilirubin from the bile could be accelerated by Li Dan Ling, and after herbal administration, the cholesterol level in bile was lowered significantly; the liver blood flow in normal and jaundiced rats would be increased 30 to 90 min. after administering the herbs.

(Original article on page 137)

Study on "Massage to Activate the Meridian" Apparatus in the Treatment of Cholecystolithiasis

Wu Jiaqi(吴佳起), *Liu Tao(刘 涛), **Bai Yuliang(白玉良), et al

*Beijing Jishuitan Hospital; *361 Hospital of the Ministry of Aviation;*

***Beijing First Infectious Diseases Hospital, Beijing*

This apparatus is designed in accordance with the doctrine and principles of traditional Chinese medicine and based on the theory of meridian and specific massage procedure in conjunction with the "Information Theory" and electron utilizing technique. It utilizes a programmed induction "Special Wave" to stimulate a series of acupuncture points, combined with administration of western drugs from a regime of "General Attack" treatment on the gallbladder stones, to enhance their evacuation. By stimulating the specific acupuncture points with this apparatus through the action of "Special Wave" strong contraction of the gallbladder can be elicited. Experiments on dogs showed that under such stimulation the intra-gallbladder pressure can be increased 26 times, producing a jet of bile flow which facilitates the expulsion and evacuation of stones in the gallbladder.

Method of use: first place a conductive rubber pad on the acupuncture point to be stimulated, then use a hand-held electrode to massage-stimulate the meridian. It is carried out forward and backward along the direction of meridian. The whole procedure is carried out under direct visualization with the help of ultrasonic B-scan. When dilatation of the common bile duct is observed, the hand-help electrode is used to perform pushcompress massage on the meridian, and acupuncture points making the stones enter the common bile duct B-scan give proper orientation for the manipulation.

This method has been tested clinically on 410 patients with good results. The evacuation rate of