

· 临床论著 ·

增味小承气汤对胆道围手术期免疫功能的影响：
随机对照研究孙宝房^{1,2,3} 魏 强^{1,3} 陈强谱^{1,2,3} 朱文涛^{1,3} 张长习^{1,2} 吕小芹¹ 张兴元^{1,2} 欧 琨¹

摘要 目的 通过前瞻性随机对照研究,评价增味小承气汤对胆道围手术期免疫功能的影响。**方法** 选取滨州医学院附属医院肝胆外科 2017 年 5—12 月收治的 120 例胆道手术患者,运用随机对照表法将患者分为增味小承气汤组(42 例)、小承气汤组(39 例)和对照组(39 例)。所有患者围手术期均采用术后加速康复(ERAS)流程,小承气汤组在此基础上增加小承气汤,增味小承气汤组增加增味小承气汤。分别检测 3 组患者术前,术后第 1、2、5 天 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺ 比值、CD19⁺、NK 细胞表达、淋巴细胞计数及百分比。统计住院天数、术后住院时间,住院费用、术后费用,观察手术后并发症发生情况及口服中药的不良反应。**结果** 与对照组比较,术后第 1、2 天增味小承气汤组 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、CD19⁺、淋巴细胞计数及百分比增高($P < 0.05$)。同时,术后第 1、2 天增味小承气汤组 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、淋巴细胞计数及术后第 1 天 CD19⁺ 表达高于小承气汤组($P < 0.05$)。与对照组比较,小承气汤组术后费用,恶心、呕吐,腹胀的发生率降低($P < 0.05$);增味小承气汤组术后住院时间、术后费用,恶心、呕吐,腹胀的发生率降低($P < 0.05$)。**结论** 增味小承气汤改善了胆道围手术期的免疫功能,减少了术后住院时间、术后住院费用及术后恶心、呕吐、腹胀的发生率,无严重不良反应。

关键词 增味小承气汤;胆道手术;围手术期;免疫功能

Effect of Modified Xiaochengqi Decoction on Immune Function in Perioperative Period of Biliary Tract Surgery: A Randomized Controlled Trial SUN Bao-fang^{1,2,3}, WEI Qiang^{1,3}, CHEN Qiang-pu^{1,2,3}, ZHU Wen-tao^{1,3}, ZHANG Chang-xi^{1,2}, LU Xiao-qin¹, ZHANG Xing-yuan^{1,2}, and OU Kun¹ 1 Department of Hepatobiliary Surgery, Binzhou Medical University Hospital, Shandong (256603); 2 Clinical Nutrition Support Center of Binzhou Medical University Hospital, Shandong (256603); 3 Clinical Nutrition and Metabolism Key Laboratory of Shandong Province, Shandong (256603)

ABSTRACT Objective To evaluate the immune function of Modified Xiaochengqi Decoction in the perioperative period of biliary tract by a prospective randomized controlled study. **Methods** 120 cases of biliary tract surgery in Binzhou Medical University Hospital from May 2017 to December 2017 were selected. Using random comparison table method, patients were randomly assigned into Modified Xiaochengqi Decoction group (42 cases), Xiaochengqi Decoction group (39 cases) and control group (39 cases). All patients underwent enhanced recovery after surgery (ERAS) process during perioperative period. On this basis, Xiaochengqi Decoction was added to Xiaochengqi Decoction group, and Modified Xiaochengqi Decoction was added to Modified Xiaochengqi Decoction group. The levels of CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD4⁺/CD8⁺ ratio, CD19⁺, NK cell, lymphocyte count and percentage before operation and on the 1st, 2nd and 5th day after operation were measured and compared. The hospitalization days, postoperative hospital stay, hospitalization expenses and postoperative costs were counted. The postoperative complications and the adverse reactions of oral Chinese medicine were observed. **Results** Compared with the control

基金项目: 山东省普外科临床重点专科建设基金资助项目(No. ZDZK2013SJ09)

作者单位: 1. 滨州医学院附属医院肝胆外科(山东 256603); 2. 滨州医学院附属医院临床营养支持中心(山东 256603); 3. 山东省临床营养与代谢重点实验室(山东 256603)

通讯作者: 陈强谱, Tel: 0543-3258597, E-mail: drcqp@263.net

DOI: 10.7661/j.cjim.20190823.249

group, the expression of CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺, CD19⁺, lymphocyte count and percentage were increased in the group of Modified Xiaochengqi Decoction on the 1st and 2nd postoperative days ($P < 0.05$). At the same time, the expressions of CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺ and lymphocyte count in the group of Modified Xiaochengqi Decoction were higher than that in the group of Xiaochengqi Decoction on the 1st and 2nd postoperative days ($P < 0.05$). Finally, the expression of CD19⁺ in Modified Xiaochengqi Decoction group was higher than that of Xiaochengqi Decoction group on the 1st postoperative day ($P < 0.05$). Compared with the control group, the postoperative hospital stay and incidence of nausea, vomiting, and abdominal distension were lower in the Xiaochengqi Decoction group ($P < 0.05$). At the same time, the postoperative hospital stay, postoperative costs and incidence of nausea, vomiting, and abdominal distension were lower in the Modified Xiaochengqi Decoction group ($P < 0.05$). Conclusions Modified Xiaochengqi Decoction improved the immune function in the perioperative period of biliary tract, reduced the postoperative hospital stay, postoperative costs and the incidence of nausea, vomiting and abdominal distention after the operation. Moreover, there was no serious adverse reaction of Modified Xiaochengqi Decoction.

KEYWORDS Modified Xiaochengqi Decoction; biliary tract surgery; perioperative period; immune function

手术创伤可导致促炎—抗炎反应失衡的状态,引起包括免疫功能紊乱在内的一系列病理生理改变^[1-3]。纠正免疫功能紊乱,是胆道外科围手术期的重点和难点^[4],也是患者术后尽早康复的基础^[5]。增味小承气汤是笔者依据胆道手术的特点在经典小承气汤的基础上佐以黄芪、乳香、没药等药物设计的一个新方剂,并在临床上进行了一些辨证应用。因此,为评价增味小承气汤对临床胆道围手术期免疫功能的影响,本研究进行了前瞻性随机对照研究,现将结果报告如下。

资料与方法

1 诊断标准 西医胆道疾病诊断标准:参照《外科学》(第 8 版)^[6]及中国医师协会外科医师分会胆道外科医师委员会《胆道手术加速康复外科专家共识(2016 版)》^[7]。临床上常见的胆道疾病有胆道畸形、胆道结石、胆道感染、胆道肿瘤和胆道损伤等。以上疾病手术指征均参照《外科学》(第 8 版)^[6]。中医症候诊断标准:参照《中医内科学》(第 2 版)^[8]及《实用中医内科学》(第 2 版)^[9],胆病常见的证候有胆腑郁热、胆腑气滞、胆内结石、肝胆气郁、肝胆湿热等。胆腑郁热:右胁灼热疼痛,口苦咽干,面红耳赤,大便秘结,小便短赤,心烦失眠易怒,舌红,苔黄厚而干,脉弦数;胆腑气滞:右胁刺痛较剧,痛有定处而拒按,面色晦暗,口干口苦,舌质紫暗,脉弦细涩;胆内结石:右胁隐胀痛,时作时止,脘腹胀痛,呕吐清涎,畏寒肢凉,神疲乏力,气短懒言,舌淡苔白,脉弦弱无力;肝胆气郁:右胁胀满疼痛,痛引右肩,遇怒加重,胸闷脘胀,善太息,嗳气频作,吞酸噯腐,胎白腻,脉弦大;肝胆湿热:右胁胀满疼痛,胸闷纳呆,恶心呕吐,口苦心烦,大便黏

滞,或见黄疸,舌红苔黄腻,脉弦滑。

2 纳入标准 (1)符合诊断标准者;(2)中医辨证为胆腑郁热、胆腑气滞、胆内结石、肝胆气郁、肝胆湿热等;(3)在本院肝胆外科具有手术指征的胆道疾病患者;(4)择期手术;(5)无严重心肺并发症、美国麻醉医师协会(American Society of Anesthesiologists, ASA)分级 I 或 II 级^[10];(6)初次胆道手术;(7)患者均签署知情同意书。

3 排除标准 (1)伴有急性炎症、发热等对机体的应激反应、炎症反应有严重影响的疾病,伴有免疫性疾病、代谢性疾病及应用免疫抑制剂、激素等影响机体免疫系统的药物使用史;(2)急症手术;(3)再次胆道手术。

4 一般资料 选取滨州医学院附属医院肝胆外科 2017 年 5—12 月收治的 120 例胆道手术患者。运用随机数字表法将患者分为增味小承气汤组(42 例)、小承气汤组(39 例)和对照组(39 例)。本试验按 1:1:1(试验组:对照组:对照组)设计。根据免疫功能改善估计样本量,要得到试验组较对照组有统计学意义的结果($\alpha = 0.05, \beta = 0.20$),估计试验组与对照组至少分别 35 例。考虑到试验可能发生脱落(按 10%)计算,共计 116 例,即试验组与对照组至少分别 39 例。

120 例患者中,行腹腔镜胆囊切除术 93 例,胆总管切开取石+胆囊切除术 11 例,腹腔镜胆总管切开取石+胆囊切除术 10 例,肝左外叶切除+胆总管切开取石+胆囊切除术 2 例,腹腔镜肝部分切除术+胆总管探查+胆囊切除术 1 例,腹腔镜胆囊切除术+包皮环切术 1 例,胆囊切除术+腹腔镜探查术 1 例,腹腔镜肝部分切除+胆囊切除术 1 例。增味小承气汤组 42 例,男性 17 例,女性 25 例;年龄 24~79 岁,平均

(52.71 ± 16.45) 岁;胆囊手术 34 例、胆管手术 8 例。小承气汤组 39 例,男性 18 例,女性 21 例;胆囊手术 31 例、胆管手术 8 例。年龄 20 ~ 83 岁,平均 (54.59 ± 16.57) 岁。对照组 39 例,男性 16 例,女性 23 例。年龄 30 ~ 83 岁,平均 (56.79 ± 13.41) 岁;胆囊手术 31 例,胆总管手术 8 例。3 组患者手术方式、性别、年龄比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。本研究经滨州医学院附属医院伦理委员会批准 [No. 伦研批 (2017-026-01) 号]。

5 治疗方法 3 组患者围手术期均采用术后加速康复 (enhanced recovery after surgery, ERAS) 流程^[7]。流程如下: (1) 术前准备: 入院宣教、营养风险筛查、病情评估、详细介绍治疗方案、镇痛方法、不常规应用麻醉前药物等。 (2) 术中管理: 麻醉前镇静镇痛、全麻联合硬膜外麻醉或全身麻醉、注意保暖、控制性输液、提倡采用微创手术、术后镇痛等。 (3) 术后康复: 术后持续监测生命体征检测、疼痛评分、早期下床活动、早期进饮食、术后镇痛、出院前健康指导等。

小承气汤组在此基础上增加小承气汤, 增味小承气汤组增加增味小承气汤。大黄 (批号: 7090502)、厚朴 (批号: 7096992)、枳实 (批号: 7096842)、黄芪 (批号: 7082552)、乳香 (批号: 7042622)、醋没药 (批号: 6095692) 均为广东一方制药有限公司生产的中药颗粒。小承气汤: 大黄 6 g、厚朴 6 g、枳实 12 g, 每日 1 剂, 以水 100 mL。增味小承气汤: 大黄 6 g、厚朴 6 g、枳实 12 g、黄芪 20 g、乳香 6 g、没药 6 g, 每日 1 剂, 以水 100 mL。给药两组给药时间为术前 14 ~ 16 h 口服 50 mL (半剂)、术前 6 ~ 8 h 口服 50 mL (半剂) 术后 6 ~ 8 h 口服 50 mL (半剂)、14 ~ 16 h 口服 50 mL (半剂); 术后第 1、2 天, 隔 8 ~ 12 h 口服半剂。

6 观察指标及方法

6.1 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD19⁺ 及 NK 细胞检测 运用我院流式细胞仪检测增味小承气汤组、小承气汤组、对照组患者术前, 术后第 1、2、5 天外周静脉血 T 细胞表面 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺, B 细胞表面 CD19⁺ 及自然杀伤 (natural killer, NK) 细胞含量的表达水平。计算 CD4⁺ 和 CD8⁺ 比值。

6.2 淋巴细胞数目及淋巴细胞百分比检测 运用我院 BECKMAN COULTER LH750 全自动血细胞分析仪检测增味小承气汤组、小承气汤组、对照组患者术前, 术后第 1、2、5 天外周静脉血淋巴细胞数目及淋巴细胞百分比。

6.3 住院费用、时间、并发症及不良反应 统计住院天数、术后住院时间, 住院费用、术后费用, 观察手

术后并发症发生情况及口服中药的不良反应。

7 统计学方法 采用 SPSS 17.0 软件包进行进行实验数据分析。计量资料采用 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 首先进行单样本 K-S 正态分布检验, 如果属于正态分布时, 组间比较行独立样本 t 检验, 组内比较行配对样本 t 检验, 多个样本均数比较行方差分析; 如属于非正态分布时采用非参数检验 (秩和检验)。计数资料采用率表示, 进行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 试验完成情况 (图 1) 本试验共完成 120 例, 其中增味小承气汤组 42 例、小承气汤组 39 例和对照组 39 例。6 例脱落, 原因如下: 出现严重不良反应不适宜继续接受试验者; 受试者出现某些严重并发症, 不适宜继续接受试验者; 受试者要求退出, 并撤回知情同意书。

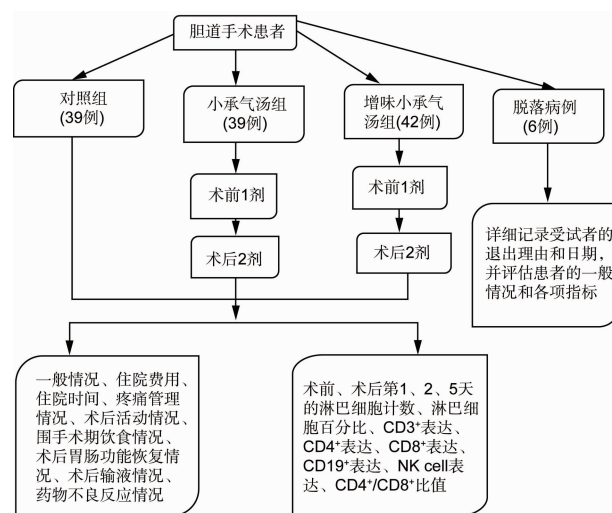


图 1 病例流程图

2 三组患者围手术期外周血 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺、CD19⁺ 及 NK 细胞表达水平比较 (表 1, 图 2 ~ 6) 术前 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、CD19⁺ 及 NK 细胞表达水平, 3 组之间比较无统计学差异 ($P > 0.05$)。与本组术前比较, 对照组术后第 1 天 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、NK 细胞表达及术后第 2 天 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 表达水平降低, 术后第 5 天 CD3⁺ 水平增高 ($P < 0.05$); 小承气汤组术后第 1 天 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平降低, CD19⁺ 及 NK 细胞表达增高 ($P < 0.05$), 术后第 2 天 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平降低, CD8⁺ 水平增高 ($P < 0.05$); 增味小承气汤组术后第 1 天 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平降低, CD19⁺ 水平增高 ($P < 0.05$), 术后 2 天 CD3⁺、CD8⁺、CD19⁺ 水平增高 ($P < 0.05$)。

表 1 三组患者围手术期外周血 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺、CD19⁺ 及 NK 细胞表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	CD3 ⁺ (%)	CD4 ⁺ (%)	CD8 ⁺ (%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺	CD19 ⁺ (%)	NK 细胞(%)
对照	42	术前	70.47 ± 8.55	40.54 ± 1.37	26.78 ± 9.38	1.74 ± 0.75	11.10 ± 3.19	12.81 ± 3.46
		术后第 1 天	57.18 ± 7.87 *	28.95 ± 5.51 *	25.54 ± 6.85	1.23 ± 0.43 *	11.98 ± 3.25	15.16 ± 4.06 *
		术后第 2 天	67.60 ± 9.48	32.73 ± 6.08 *	30.31 ± 10.18	1.15 ± 0.29 *	10.89 ± 3.15	12.09 ± 3.10
		术后第 5 天	72.94 ± 2.92 *	43.03 ± 5.33	27.04 ± 3.19	1.62 ± 0.38	11.55 ± 4.49	12.24 ± 2.88
小承气汤	39	术前	69.75 ± 11.48	40.59 ± 7.61	25.16 ± 8.28	1.77 ± 0.61	11.11 ± 3.56	13.17 ± 5.78
		术后第 1 天	58.33 ± 13.19 *	30.56 ± 7.00 *	24.61 ± 8.88	1.37 ± 0.45 *	12.47 ± 2.80 *	14.91 ± 5.64 *
		术后第 2 天	66.78 ± 12.70	35.15 ± 8.95 *	27.67 ± 6.50 *	1.32 ± 0.43 *	11.51 ± 3.78	11.90 ± 4.38
		术后第 5 天	69.33 ± 7.91	38.24 ± 4.56	26.86 ± 3.11	1.43 ± 0.14	12.43 ± 2.07	13.90 ± 3.89
增味小承气汤	39	术前	70.02 ± 10.37	42.36 ± 7.52	24.36 ± 6.68	1.87 ± 0.59	10.52 ± 4.50	14.00 ± 9.14
		术后第 1 天	67.40 ± 9.78 * ▲	38.35 ± 8.18 * ▲	25.61 ± 7.63	1.65 ± 0.69 * ▲	15.28 ± 5.90 * ▲	14.63 ± 6.80
		术后第 2 天	75.08 ± 7.09 * ▲	44.12 ± 5.66 ▲	27.20 ± 5.90 *	1.74 ± 0.65 ▲	13.20 ± 6.17 * ▲	11.12 ± 4.89
		术后第 5 天	71.44 ± 5.16	39.94 ± 5.64	26.37 ± 6.72	1.61 ± 0.44	9.90 ± 3.57	12.69 ± 4.28

注:与本组术前比较,**P* < 0.05;与对照组比较,△*P* < 0.05;与小承气汤组比较,▲*P* < 0.05

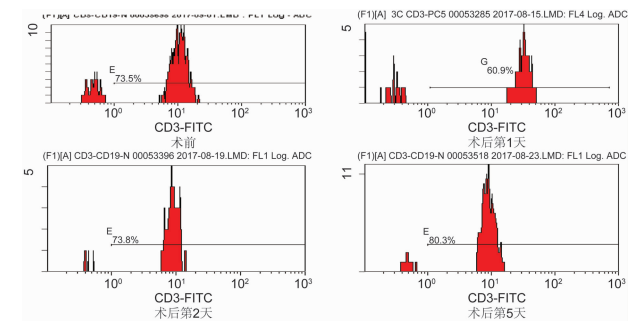


图 1 增味小承气汤组胆道围手术期外周血 CD3⁺ 淋巴细胞流

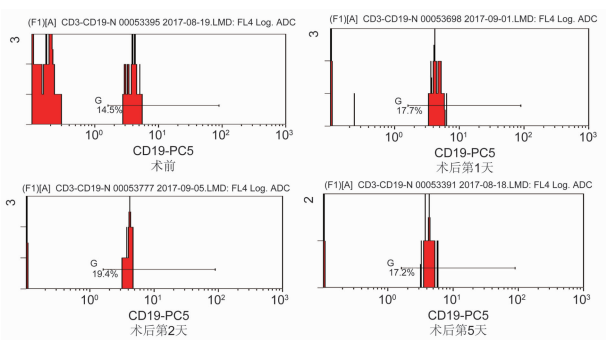


图 4 增味小承气汤组胆道围手术期外周血 CD19⁺ 淋巴细胞流式图

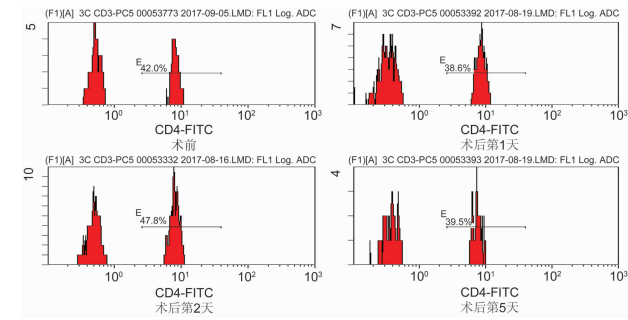


图 2 增味小承气汤组胆道围手术期外周血 CD4⁺ 淋巴细胞流式图

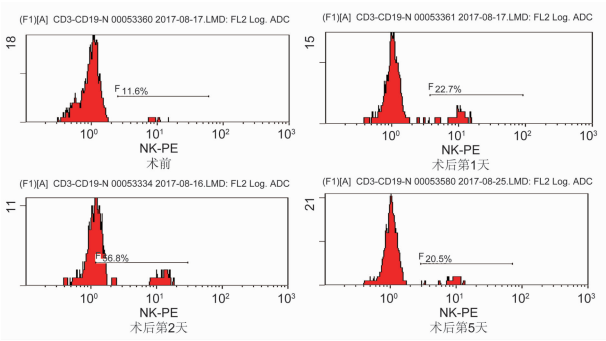


图 5 增味小承气汤组胆道围手术期外周血 NK 细胞流式图

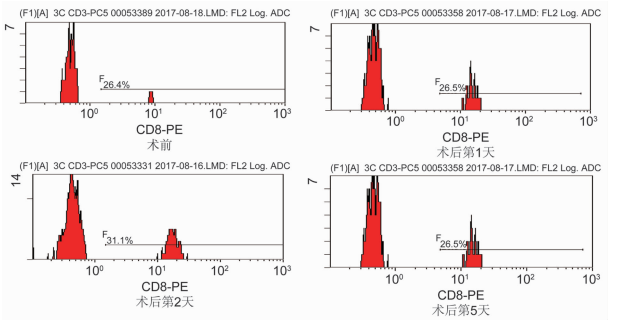


图 3 增味小承气汤组胆道围手术期外周血 CD8⁺ 淋巴细胞流式图

与对照组比较,术后第 1、2 天增味小承气汤组 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、CD19⁺ 表达增高 (*P* < 0.05)。同时术后第 1、2 天增味小承气汤组 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 表达及术后第 1 天 CD19⁺ 表达高于小承气汤组 (*P* < 0.05)。

3 三组围手术期外周血淋巴细胞计数、百分比比较(表 2) 术前淋巴细胞计数及百分比 3 组之间比较差异无统计学意义(*P* > 0.05)。与本组术前比较,术后第 1 天除小承气汤组淋巴细胞百分比外,三组淋巴

细胞计数及百分比降低($P < 0.05$),术后第 2 天对照组及增味小承气汤组淋巴细胞百分比降低($P < 0.05$)。与对照组比较,增味小承气汤组术后第 1、2 天淋巴细胞计数及百分比增高,($P < 0.05$),同时除术后第 2 天淋巴细胞百分比增味小承气汤组各指标高于小承气汤组($P < 0.05$)。

4 三组住院费用、时间、并发症及不良反应比较(表 3、4) 与对照组比较,小承气汤组术后费用,恶心、呕吐,腹胀的发生率降低($P < 0.05$);增味小承气汤组术后住院时间、术后费用,恶心、呕吐,腹胀的发生率也降低($P < 0.05$)。切口并发症、感染、血栓形成、胆漏、继发性胆管结石及其他发症发生率三组之间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。增味小承气汤组、小承气汤组均发生腹泻,未见其他不良反应、毒性反应、过敏反应等。

表 2 三组患者围手术期外周血淋巴细胞计数、百分比比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	淋巴细胞计数 ($\times 10^9/L$)	淋巴细胞百分比 (%)
对照	42	术前	1.66 $\pm$ 0.61	28.58 $\pm$ 12.30
		术后第 1 天	1.37 $\pm$ 0.52 *	15.03 $\pm$ 6.12 *
		术后第 2 天	1.59 $\pm$ 0.55	22.07 $\pm$ 9.69 *
		术后第 5 天	1.13 $\pm$ 0.27	18.90 $\pm$ 7.66
小承气汤	39	术前	1.94 $\pm$ 0.67	33.13 $\pm$ 9.85
		术后第 1 天	1.39 $\pm$ 0.58 *	14.75 $\pm$ 8.20
		术后第 2 天	1.77 $\pm$ 0.68	24.10 $\pm$ 11.16
		术后第 5 天	1.46 $\pm$ 0.38	19.77 $\pm$ 5.57
增味小承气汤	39	术前	1.81 $\pm$ 0.62	31.23 $\pm$ 8.81
		术后第 1 天	1.63 $\pm$ 0.50 * Δ Δ	17.97 $\pm$ 5.30 * Δ Δ
		术后第 2 天	2.12 $\pm$ 0.86 Δ Δ	27.11 $\pm$ 7.12 * Δ
		术后第 5 天	1.08 $\pm$ 0.36	15.95 $\pm$ 5.03

注:与本组术前比较,* $P < 0.05$;与对照组比较, $\Delta P < 0.05$;与小承气汤组比较, $\Delta P < 0.05$

讨 论

手术创伤同时影响固有免疫和适应性免疫。免疫受损的程度主要取决于手术创伤程度、原发疾病及术前营养状态等^[11-13]。手术创伤后可引起淋巴细胞增殖减少、细胞因子产生受损、Th1 与 Th2 细胞分化失衡、抑制因子的释放等^[14]。进而引起感染、肿瘤复发和器官功能障碍等^[15]。执行适应性免疫的细胞包括 T 细胞和 B 细胞。T 细胞主要负责细胞免疫,按其 CD 分子表型的不同,可分为 CD4⁺T 细胞和 CD8⁺T 细胞。CD4⁺T 细胞增强吞噬细胞和 NK 细胞吞噬、杀伤功能。CD8⁺T 细胞通过分泌颗粒酶、穿孔素等直接杀伤靶细胞和通过 Fas/FasL 途径诱导靶细胞凋亡。CD4⁺/CD8⁺更直接反应机体的免疫状态,其比值降低代表机体免疫功能低下。CD3⁺T 细胞代表所有外周成熟的 T 淋巴细胞。B 细胞主要负责体液免疫。外周血成熟 B 淋巴细胞以 CD19⁺为主,其比例的增减反映机体的免疫状态。NK 细胞属于非特异性免疫细胞,可直接杀伤病毒感染的细胞和某些肿瘤的靶细胞,而无需抗原预先致敏。NK 细胞可表达多种表面标志,目前将 mlg⁻、TCR⁻、CD16⁺、CD56⁺淋巴样细胞鉴定为 NK 细胞。

围手术期的治疗措施可改善免疫抑制状态。预防性应用抗生素、术中保温、微创手术、营养支持等措施减轻应激反应和炎症反应,改善免疫抑制^[16,17]。近年来,微创手术和 ERAS 围手术处理措施显著减轻了手术应激反应,减轻了免疫抑制。王刚等^[18]临床研究发现,开腹 + 常规处理手术组、开腹 + 加速康复组、腹腔镜 + 加速康复组术后第 3 天 CD3⁺表达、CD4⁺表达、CD4⁺/CD8⁺比值较术前降低,但腹腔镜 + 加速康复组下降更缓和。Rossaint J 等^[19]研究发现:术后存在

表 3 三组住院费用、时间情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	住院费用(元)	术后费用(元)	住院时间(天)	术后住院时间(h)
对照	42	17 970.19 $\pm$ 7 842.44	1 704.34 $\pm$ 1 359.37	8.23 $\pm$ 4.34	103.28 $\pm$ 77.65
小承气汤	39	15 806.52 $\pm$ 4 863.07	1 507.26 $\pm$ 814.58 *	7.59 $\pm$ 3.83	88.46 $\pm$ 57.71
增味小承气汤	39	13 133.38 $\pm$ 5 665.47	1 318.75 $\pm$ 682.38 *	6.83 $\pm$ 2.85	70.81 $\pm$ 41.69 *

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

表 4 三组并发症发生率情况比较 [例(%)]

组别	例数	切口并发症	感染	血栓形成	胆漏	继发性胆管结石	恶心、呕吐	腹胀	其他
对照	42	1(2.56)	0(0.00)	0(0.00)	1(2.56)	0(0.00)	10(25.64)	9(23.08)	0(0.00)
小承气汤	39	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	1(2.56)	0(0.00)	2(5.13) *	3(7.69) *	0(0.00)
增味小承气汤	39	1(2.38)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	1(2.38) *	1(2.38) *	0(0.00)

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

时间依赖型免疫抑制,术后早期阶段出现 NK 细胞扩增、CD4⁺与 CD8⁺细胞减少,为手术创伤刺激引起的免疫抑制。Walker CB 等^[20]通过比较腹腔镜胆囊切除术和小切口胆囊切除术围手术期免疫功能的变化,发现术后第 1、2 天等早期阶段,CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、CD57⁺均较术前降低,说明术后早期阶段存在一定程度的免疫抑制。但腹腔镜组降低程度较轻,证明腹腔镜等微创技术对免疫功能的保护作用。在本实验中,三组患者术后第 1、2 天血常规淋巴细胞计数与百分比、CD3⁺T 细胞、CD4⁺T 细胞、CD4⁺/CD8⁺、CD19⁺B 细胞均较术前降低,也说明手术创伤对免疫功能的抑制作用。但是,增味小承气汤组术后第 1、2 天 CD4⁺/CD8⁺下降更缓慢,CD19⁺B 细胞升高更明显。从而说明,增味小承气汤保护胆道围手术期的淋巴细胞,具有改善免疫功能的作用。

胆道手术可致胃肠气滞血瘀、脾胃运化失司、生化之源匮乏、气血生化不足等,致术后免疫抑制^[21]。小承气汤选自汉代名医张仲景的《伤寒论》^[22]。本方的药物组成是大黄 12 g、厚朴 6 g、枳实 9 g。方中大黄泻热通便,厚朴行气除满,枳实破气消痞,主治阳明腑实证^[23]。增味小承气汤在小承气汤的基础上增加了黄芪、乳香、没药等药物。其中大黄荡涤肠胃,黄芪益气固表,厚朴行气除满。现在研究证实,大黄、黄芪、厚朴等药物具有明显的免疫保护作用^[24-26]。陈立等^[27]通过研究大黄对急性胰腺炎大鼠肠道免疫功能的影响,证实大黄有效成分大黄游离蒽醌对免疫功能具有保护作用。在临床上,徐杰等^[28]研究发现,大黄联合山莨菪碱能明显改善严重脓毒症患者的免疫功能。王润田等^[29]通过黄芪提取物的体外实验研究证实:黄芪提取物对人体免疫功能有增强作用,可在临床上调节免疫功能。董湘玉等^[30]对病毒性心肌炎患儿研究证实,黄芪具有调节患儿 T 细胞免疫功能的作用。段金旗等^[31]通过随机对照研究证实:厚朴的主要成分厚朴酚对脓毒症大鼠具有抗氧化及抗炎作用,进而起到免疫保护作用。本研究中,虽然三组患者术后都存在一定程度的免疫抑制,但是增味小承气汤保护了胆道围手术期的淋巴细胞,具有改善免疫功能的作用。

综上所述,增味小承气汤改善了胆道围手术期的免疫功能,减少了术后住院时间、术后住院费用及术后恶心、呕吐、腹胀的发生率。无严重不良反应。但是,尚未在腹部其他手术的围手术期有所应用,其改善免疫功能的具体机制尚未明了,需要进一步研究。同时,本实验尚存在一定的局限性,需要更多检测指标、多中心大样本结果的支持。

利益冲突:无。

参 考 文 献

- [1] Chen GY, Nuñez G. Sterile inflammation: sensing and reacting to damage [J]. *Nat Rev Immunol*, 2010, 10(12): 826-837.
- [2] Dobson GP. Addressing the global burden of trauma in major surgery [J]. *Front Surg*, 2015, 2: 43.
- [3] O'Dwyer MJ, Owen HC, Torrance HD. The perioperative immune response [J]. *Curr Opin Crit Care*, 2015, 21(4): 336-342.
- [4] Gentile LF, Cuenca AG, Efron PA, et al. Persistent inflammation and immunosuppression: a common syndrome and new horizon for surgical intensive care [J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2012, 72(6): 1491-1501.
- [5] Carli F. Physiologic considerations of Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) programs: implications of the stress response [J]. *Can J Anaesth*, 2015, 62(2): 110-119.
- [6] 陈孝平, 汪建平主编. 外科学[M]. 第 8 版. 上海: 上海科学技术出版社, 2014: 446-471.
- [7] 中国医师协会外科医师分会胆道外科医师委员会. 胆道手术加速康复外科专家共识(2016 版)[J]. *中华消化外志*, 2017, 16(1): 6-13.
- [8] 王永炎主编. 中医内科学[M]. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2000: 402-403.
- [9] 黄文东主编. 实用中医内科学[M]. 第 2 版. 上海: 上海科学技术出版社, 1985: 392-406.
- [10] Miller TJ, Jeong HS, Davis K, et al. Evaluation of the American Society of Anesthesiologists Physical Status classification system in risk assessment for plastic and reconstructive surgery patients [J]. *Aesthet Surg J*, 2014, 34(3): 448-456.
- [11] Von Dossow V, Sander M, MacGill M. Perioperative cell-mediated immune response [J]. *Front Biosci*, 2008, 13: 3676-3684.
- [12] Bakos O, Lawson C, Rouleau S. Combining surgery and immunotherapy: turning an immunosuppressive effect into a therapeutic opportunity [J]. *J Immunother Cancer*, 2018, 6(1): 86.
- [13] Dabrowska AM. The immune response to surgery and infection [J]. *Cent Eur J Immunol*, 2014, 39(4): 532-537.
- [14] Fukazawa K. Surgery and immunity [J]. *Minerva Anesthesiol*, 2011, 77(5): 480-482.
- [15] Kawasaki T, Sata T. Perioperative innate immunity and its modulation [J]. *J UOEH*, 2011, 33(2): 123-137.
- [16] Drapalova J, Kopecky P, Bartlova M, et al. The influence of deep hypothermia on inflammatory status, tissue hypoxia and endocrine function of adipose tissue during cardiac surgery [J]. *Cryobiology*, 2014, 68(2): 269-275.
- [17] Lord JM, Midwinter MJ, Chen YF, et al. The systemic immune response to trauma: an overview of pathophysiology and treatment [J]. *Lancet*,

- 2014, 384(9952): 1455 - 1465.
- [18] 王刚, 高勇, 江志伟, 等. 结直肠癌病人用加速康复外科理念行腹腔镜手术对机体免疫功能的影响[J]. 肠外与肠内营养, 2012, 19(1): 3 - 7.
- [19] Rossaint J, Zarbock A. Perioperative inflammation and its modulation by anesthetics[J]. Anesth Analg, 2018, 126(3): 1058 - 1067.
- [20] Walker CB, Bruce DM, Heys SD, et al. Minimal modulation of lymphocyte and natural killer cell subsets following minimal access surgery [J]. Am J Surg, 1999, 177(1): 48 - 54.
- [21] 王琼, 杨雪, 辜文艳. 中医理论在胆道围手术期调治中的应用[J]. 内蒙古中医药, 2013, 32(2): 111 - 112.
- [22] 程如海, 李家庚主编. 中国名方全书[M]. 北京: 科学技术出版社, 2003: 61.
- [23] 寇俊萍, 禹志领, 龚树强, 等. 小承气汤、厚朴大黄汤及厚朴三物汤药理作用[J]. 中成药, 2004, 26(1): 57 - 59.
- [24] 魏江存, 陈勇, 谢臻, 等. 中药大黄炮制品的化学成分及药效研究进展[J]. 中国药房, 2017, 28(25): 3569 - 3574.
- [25] 全欣. 黄芪主要活性成分的药理作用[J]. 时珍国医国药, 2011, 22(5): 1246 - 1249.
- [26] 王志强, 宓伟, 刘现兵, 等. 厚朴体外抑菌作用研究[J]. 时珍国医国药, 2007, 18(11): 2763.
- [27] 陈立, 范玲, 谭小勇, 等. 大黄游离蒽醌对重症急性胰腺炎大鼠肠道免疫功能的影响及其作用机制[J]. 山东医药, 2016, 56(24): 13 - 16.
- [28] 徐杰, 张斌, 于娜, 等. 大黄联合山莨菪碱对严重脓毒症患者免疫功能的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2012, 19(2): 65 - 67.
- [29] 王润田, 单保恩, 李巧霞, 等. 黄芪提取物免疫调节活性的体外实验研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2002, 22(6): 453 - 456.
- [30] 董湘玉, 倪倩, 沈阳. 黄芪对病毒性心肌炎患儿血硒及免疫功能影响[J]. 实用儿科临床杂志, 2005, 20(5): 448 - 449.
- [31] 段金旗, 林艳, 赵芹芳, 等. 厚朴酚对脓毒症大鼠模型急性肺损伤的保护作用及机制[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(11): 2745 - 2747.
- (收稿: 2019 - 03 - 07 在线: 2019 - 09 - 09)
责任编辑: 汤 静

《中国中西医结合杂志》第八届编委会名单

总 编 辑 陈可冀

副总编辑 王文健 史大卓 吕爱平 肖培根 吴伟康 沈自尹 雷 燕

顾 问 王永炎 邓铁涛 吴咸中 辛育龄 张伯礼 陈香美 陈凯先 陈维养 唐由之
黄璐琦 曹洪欣 屠呦呦 韩济生

编辑委员

于德泉 王一涛 王卫霞 王宁生 王 伟 王 阶 王拥军(上海) 王拥军(北京) 王昌恩
王学美 王硕仁 王 舒 卞兆祥 方邦江 方敬爱 邓跃毅 叶文才 田金洲 史载祥 白彦萍
吕志平 吕维柏 朱 兵 朱明军 危北海 庄曾渊 刘干中 刘瓦利 刘龙涛 刘 平 刘 良
刘建平 刘建勋 刘保延 刘鲁明 齐清会 阮新民 孙汉董 孙 燕 阳 晓 花宝金 苏 励
李乃卿 李大金 李廷谦 李军祥 李连达 李国栋 李国勤 李 恩 李 涛 李焕荣 杨任民
杨宇飞 杨秀伟 连 方 时毓民 吴大嵘 吴万垠 吴泰相 吴根诚 吴 烈 邱 峰 张大钊
张卫东 张允岭 张永贤 张永祥 张荣华 张俊华 张亭栋 张家庆 张敏州 张敏建 陆付耳
陈士奎 陈小野 范吉平 范维琥 林志彬 林 谦 林瑞超 郁仁存 果德安 季 光 周 俊
周霭祥 郑国庆 赵一鸣 赵伟康 赵芳芳 赵健雄 胡义扬 胡晓梅 胡镜清 侯凡凡 饶向荣
洪传岳 栗原 博(日本) 夏城东 顾振纶 徐凤芹 徐 浩 殷惠军 凌昌全 高瑞兰 郭 军
郭 艳 郭赛珊 唐旭东 黄光英 黄 熙 梅之南 曹小定 崔 红 麻 柔 梁 春 梁挺雄
梁晓春 梁繁荣 董竞成 董福慧 谢竹藩 谢明村 谢 恬 蔡定芳 裴正学 廖福龙 衡先培
戴瑞鸿 Yung-chi CHENG(美国) Sheng-xing MA(美国) Qun-hao ZHANG(美国)

(以上名单按姓氏笔画为序, 编委工作单位信息在本刊网站首页“下载专区”公布, 网址: <http://www.cjim.cn/zxyjhc/zxyjhc/ch/index.aspx>)