



doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2018.07.018
http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2018.07.018
Chinese Journal of General Surgery, 2018, 27(7):930-933.

· 简要论著 ·

熊去氧胆酸胶囊对肝癌术后肝功能的保护作用

陈暘¹, 杨诚², 程利鹏², 黄杨卿¹, 李叶晟¹

(1. 复旦大学附属上海市公共卫生临床中心 肝胆外科, 上海 200083; 2. 第二军医大学附属东方肝胆外科医院 特需治疗一科、肝脏移植科, 上海 200438)

摘要

目的: 探讨熊去氧胆酸胶囊对肝癌术后肝功能的保护作用。

方法: 30例肝细胞癌患者在行肝切除术术后随机分为试验组和对照组, 分别从术后第3天开始给予口服熊去氧胆酸胶囊及空白对照观察。

结果: 术后第7天较术后第3天试验组总胆红素、间接胆红素下降显著 ($P < 0.05$), 术后第7天较术后第3天两组GGT前后变化不明显 ($P > 0.05$)。

结论: 熊去氧胆酸胶囊可加速术后胆汁排泄, 改善胆汁淤积, 对肝切除术后肝功能恢复可能具有保护作用。

关键词

肝肿瘤; 熊去氧胆酸; 癌; 肝切除术; 手术后并发症 / 预防和控制

中图分类号: R735.7

原发性肝癌在全球恶性肿瘤中排名第6位, 病死率高达第3位^[1]。而我国原发性肝癌病死率则高居第2位, 占全世界病死率的45%。其中80%为肝细胞癌^[2]。手术切除仍然首选治疗方法, 但术后肝功能的快速恢复依然是一大难题^[3]。本研究对肝癌切除术后患者进行随机对照研究熊去氧胆酸胶囊对肝功能的保护作用, 并对其作用机制做出初步探讨。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2015年10月—2016年5月在第二军医大学附属东方肝胆外科医院择期行肝癌切除术的患者共30例, 均为男性患者, 年龄42~64岁, 中位年龄54岁。术后病理证实均为肝细胞癌。术前肝功能Child-pugh分级均为A级, 未接受肝动脉插管化疗栓塞、放疗和化疗等治疗。

1.2 随机分组方法

研究采用区组随机的方法, 以入院时间为区组因素, 将入院时间相邻的患者每6位作为一个区组, 将30例患者随机分为试验组和对照组各15例。试验组及对照组术后均予基础药物护肝治疗(异甘草酸镁注射液150 mg静滴, 1次/d)。其中试验组于术后第3天起口服熊去氧胆酸胶囊(500 mg, 3次/d)至第7天, 对照组做空白观察。并于术后第3天及第7天均检查血清总胆红素(TBIL)、间接胆红素(IBIL)、直接胆红素(DBIL)和谷氨酰转肽酶(GGT)。

1.3 统计学处理

所有数据均采用SPSS 21.0统计软件进行统计学处理, 计量资料用均数(标准差)($\bar{x} \pm s$)来表示, 计数资料用例数(百分比)[$n(\%)$]来表示。所有检验均为双侧检验, $P < 0.05$ 表示具有统计学意义。正态分布且方差齐性的计量资料采用两独立样本的 t 检验进行分析, 否则采用wilcoxon秩和检验进行分析; 计数资料采用卡方检验进行分析。

2 结果

2.1 两组术前基线数据比较

全组30例患者年龄、术前TBIL、IBIL、

收稿日期: 2017-07-03; 修订日期: 2018-04-18。

作者简介: 陈暘, 复旦大学附属上海市公共卫生临床中心住院医师, 主要从事肝胆外科方面的研究。

通信作者: 李叶晟, Email: leeyesheng@163.com

DBIL、GGT、合并癌栓例数、术中行肝门阻断例数、术中输血例数均无统计学差异 ($P>0.05$); 所有患者术前肝功能Child-pugh分级均为A级, 未接受肝动脉插管化疗栓塞、放疗和化疗等治疗, 手术方式均采用半肝或不足半肝的段叶切除 (表1)。

表1 两组术前基线数据比较 [n (%)]

项目	试验组	对照组	P
年龄 (岁)	53.00 (6.08)	54.33 (6.16)	0.5557
TBIL ($\mu\text{mol/L}$)	13.24 (4.88)	11.23 (5.52)	0.3092
IBIL ($\mu\text{mol/L}$)	7.78 (2.85)	6.78 (3.94)	0.1844
DBIL ($\mu\text{mol/L}$)	5.46 (2.79)	4.45 (1.91)	0.2897
GGT (U/L)	67.33 (71.06)	123.33 (123.56)	0.1248
癌栓 (n)	5 (33.33)	2 (13.33)	0.3898
肝门阻断 (n)	12 (80.00)	14 (93.33)	0.5977
输血 (n)	2 (13.33)	5 (33.33)	0.3898

2.2 两组 TBIL、IBIL 和 DBIL 术后第 7 天与第 3 天差值比较

术后第3天试验组与对照组之间TBIL、IBIL和DBIL比较无统计学差异 ($P>0.05$); 术后第7天较术后第3天两组TBIL、IBIL均有下降, 试验组下降更为显著, 两组下降值差异有统计学意义 ($P<0.05$) (表2-4)。

表2 两组 TBIL 术后第 7 天与第 3 天差值比较 [n (%)]

项目	试验组	对照组	P
术后3天	45.43 (15.75)	40.73 (23.55)	0.1709
术后7天	31.76 (12.90)	38.23 (25.81)	—
前后差值	13.67 (13.28)	2.49 (15.72)	0.0445

表3 两组 IBIL 术后第 7 天与第 3 天差值比较 [n (%)]

项目	试验组	对照组	P
术后3天	21.57 (10.77)	17.85 (10.87)	0.1354
术后7天	12.34 (4.20)	14.32 (4.81)	—
前后差值	9.23 (9.58)	3.53 (10.30)	0.0161

表4 两组 DBIL 术后第 7 天与第 3 天差值比较 [n (%)]

项目	试验组	对照组	P
术后3天	23.87 (10.95)	22.87 (18.02)	0.3951
术后7天	19.42 (9.35)	23.91 (22.41)	—
前后差值	4.45 (7.93)	-1.04 (9.24)	0.1408

2.3 两组 GGT 术后第 7 天与第 3 天差值比较

术后第3天试验组与对照组之间GGT比较无统计学差异 ($P>0.05$); 试验组术后第7天较术后第3天两组GGT增高, 但两组前后变化差异无统计学意

义 ($P>0.05$) (表5)。

表5 两组 GGT 术后第 7 天与第 3 天差值比较 [n (%)]

项目	试验组	对照组	P
术后3天	93.60 (69.92)	119.60 (78.76)	0.4068
术后7天	141.33 (112.48)	146.60 (89.97)	—
前后差值	-47.73 (58.13)	-27.00 (76.98)	0.4552

3 讨论

目前手术仍然是肝细胞癌的首选治疗方法^[4]。但我国的肝细胞癌患者常有病毒性肝炎为背景, 其中65.4%~84.4%的肝细胞癌患者同时合并肝硬化^[5]。因此肝脏切除手术的术后并发症发生率较高, 以术后肝功能不全甚至肝功能衰竭为主^[6]。有研究^[7-8]显示肝细胞癌切除术由于肝门阻断和手术创伤造成肝脏缺血再灌注损伤而引起术后急性肝损伤, 大量释放的炎症因子进一步引起胆汁代谢异常从而形成肝功能不全甚至肝功能衰竭。而现在研究大多集中在控制肝脏缺血再灌注损伤, 对术后促进胆汁代谢的相关临床研究较少^[9-10]。

临床和实验研究表明在生理情况下, 熊去氧胆酸占人体胆汁酸的比例 $\leq 2\%$, 熊去氧胆酸胶囊具有如下作用: (1) 通过 Ca^{2+} 和蛋白激酶C依赖性机制增强肝细胞的分泌能力, 从而促进内源性胆汁酸排泄^[11-12]; (2) 调节胆汁中富含磷脂的微胶粒的结构组成, 增强胆汁亲水性, 降低疏水性胆汁酸在小肠重吸收, 降低血清胆汁酸水平, 减轻疏水性胆汁酸的细胞毒作用, 减少胆汁酸的肝毒性^[13-14]。(3) 刺激肝细胞分泌物释放来对抗细胞炎症因子对肝细胞的损伤, 具有免疫调节、抗炎抗氧化、抑制肝细胞凋亡作用^[15-17]。(4) 有研究^[18-19]认为应用熊去氧胆酸, 可能防治肝硬化患者肠道细菌移位、改善内毒素血症、减少肝硬化的并发症。由于熊去氧胆酸胶囊的特殊药理作用, 临床上已广泛用于自身免疫性肝病、药物性肝炎、肝内胆汁淤积等疾病^[10-22], 经研究^[23]报道, 熊去氧胆酸胶囊可显著改善该类患者的生化指标、肝脏组织学以及长期生存率。但熊去氧胆酸胶囊在肝细胞癌切除术后应用经验报道还较少。

本研究结果显示, 熊去氧胆酸胶囊可显著降低术后总胆红素, 其中以间接胆红素改善较为明显, 提示熊去氧胆酸胶囊可能具有改善肝细胞癌肝切除术后胆汁淤积的可能。熊去氧胆酸胶囊

主要通过增加胆汁酸分泌排泄,减少其重吸收发挥作用,虽然两组直接胆红素相比较无统计学差异,但可以发现试验组的直接胆红素水平呈下降趋势,而对照组的直接胆红素水平略有上升,样本量较小,观察时间较短可能是此次研究未发现直接胆红素产生差异的原因。GGT体内分布广泛,主要由肝胆系统分泌,胰腺炎、胰腺癌、前列腺癌患者也可升高,胆道系统梗阻是GGT升高的最常见因素,肝癌患者由于肿瘤细胞分泌GGT或导致胆管梗阻GGT升高亦多见。在慢性肝炎、酒精性肝病、脂肪肝患者中GGT升高仍十分常见^[24]。虽然GGT属于反应小胆管炎症的重要指标,但其受诸多条件影响,所以此次研究中两组GGT未见明显差异,有研究显示,熊去氧胆酸对胆管结扎、四氯化碳、酒精诱导的肝损伤动物模型等都有显著的治疗作用^[25],其机制可能与减少细胞因子TNF α 、IL-2、IL-4、IL-6产生,减少炎症反应相关。熊去氧胆酸胶囊可能具有减轻肝癌术后炎症反应作用,但其疗效无法单用GGT准确评估,需要联合多个指标进行综合判断。

综上所述,肝功能不全是肝细胞癌行肝切除术后主要并发症之一,如不能及时改善肝功能则有引起肝功能衰竭的可能。胆汁淤积是引起肝功能不全的主要原因之一,本研究结果显示熊去氧胆酸胶囊可加速术后胆汁排泄,改善胆汁淤积,可能可以减轻炎症反应,从而对肝切除术后肝功能恢复具有一定的保护作用。

参考文献

- [1] 郭之野,黄飞舟. 中晚期肝细胞肝癌的靶向治疗: 困境与希望[J]. 中国普通外科杂志, 2017, 26(1):109-115. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2017.01.018.
Guo ZY, Huang FZ. Targeted therapy for hepatocellular carcinoma of middle and advanced stage: quandaries and prospects[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2017, 26(1):109-115. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2017.01.018.
- [2] 周俭,肖永胜. 肝癌的转化医学研究——从基础到临床[J]. 中国普通外科杂志, 2016, 25(1):1-5. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.01.001.
Zhou J, Xiao YS. Translational medical research of hepatocellular carcinoma: from bench to bedside[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2016, 25(1):1-5. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.01.001.
- [3] Zhou SL, Dai Z, Zhou ZJ, et al. Overexpression of CXCL5 mediates neutrophil infiltration and indicates poor prognosis for hepatocellular carcinoma[J]. Hepatology, 2012, 56(6):2242-2254. doi: 10.1002/hep.25907.
- [4] 院存珍,樊晨. 原发性肝癌的外科治疗进展[J]. 中国现代普通外科进展, 2016, 19(2):155-157. doi:10.3969/j.issn.1009-9905.2016.02.025.
Yuan CZ, Fan C. Advance in surgical treatment of primary liver cancer[J]. Chinese Journal of Current Advances in General Surgery, 2016, 19(2):155-157. doi:10.3969/j.issn.1009-9905.2016.02.025.
- [5] 龚文锋,张志远,陆战,等. 乙型肝炎相关性肝癌术后标准残肝体积及其与术后肝功能代偿不全关系的研究[J]. 广西医学, 2015, 37(9):1226-1230. doi:10.11675/j.issn.0253-4304.2015.09.06.
Gong WF, Zhang ZY, Lu Z, et al. Study of postoperative standard remnant volume in patients with hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma and its relationship with postoperative hepatic insufficiency[J]. Guangxi Medical Journal, 2015, 37(9):1226-1230. doi:10.11675/j.issn.0253-4304.2015.09.06.
- [6] Russell MC. Complications following hepatectomy[J]. Surg Oncol Clin N Am, 2015, 24(1):73-96. doi: 10.1016/j.soc.2014.09.008.
- [7] van Riel WG, van Golen RF, Reiners MJ, et al. How much ischemia can the liver tolerate during resection?[J]. Hepatobiliary Surg Nutr, 2016, 5(1):58-71. doi: 10.3978/j.issn.2304-3881.2015.07.05.
- [8] Su Y, Pan H, Guo Z, et al. Bacterial translocation and endotoxemia after pringle maneuver in cirrhotic rats[J]. Dig Dis Sci, 2015, 60(2):414-419. doi: 10.1007/s10620-014-3381-2.
- [9] 李叶晟,徐峰,李洪海,等. 电针刺激大鼠足三里穴对肝缺血再灌注损伤的保护作用[J]. 第二军医大学学报, 2011, 32(2):191-194. doi:10.3724/SP.J.1008.2011.00191.
Li YS, Xu F, Li HH, et al. Electroacupuncture of Zusanli acupuncture point protects against hepatic ischemia/reperfusion injury in rats[J]. Academic Journal of Second Military Medical University, 2011, 32(2):191-194. doi:10.3724/SP.J.1008.2011.00191.
- [10] Xu F, Dai CL, Peng SL, et al. Polymyxin B protects against hepatic ischemia/reperfusion injury in a rat model of obstructive jaundice[J]. Inflammation, 2014, 37(4):1015-1021. doi: 10.1007/s10753-014-9822-4.
- [11] Trauner M, Fuchs CD, Halilbasic E, et al. New therapeutic concepts in bile acid transport and signaling for management of cholestasis[J]. Hepatology, 2017, 65(4):1393-1404. doi: 10.1002/hep.28991.
- [12] Zhang L, Liu XH, Qi HB, et al. Ursodeoxycholic acid and S-adenosylmethionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy: a multi-centered randomized controlled trial[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2015, 19(19):3770-3776.
- [13] Mizuochi T, Kimura A, Suzuki M, et al. Successful heterozygous living donor liver transplantation for an oxysterol 7 α -hydroxylase

- deficiency in a Japanese patient[J]. *Liver Transpl*, 2011, 17(9):1059–1065. doi: 10.1002/lt.22331.
- [14] Geenes V, Lövgren-Sandblom A, Benthin L, et al. The reversed feto-maternal bile acid gradient in intrahepatic cholestasis of pregnancy is corrected by ursodeoxycholic acid[J]. *PLoS One*, 2014, 9(1):e83828. doi: 10.1371/journal.pone.0083828.
- [15] Parés A. Old and novel therapies for primary biliary cirrhosis[J]. *Semin Liver Dis*, 2014, 34(3):341–351. doi: 10.1055/s-0034-1383733.
- [16] 王军, 胡翠兰, 王哲, 等. 牛磺熊去氧胆酸联合多烯磷脂酰胆碱治疗非酒精性脂肪性肝病患者的疗效观察[J]. *实用肝脏病杂志*, 2015, 18(5):544–545. doi:10.3969/j.issn.1672-5069.2015.05.026.
- Wang J, Hu CL, Wang Z, et al. Clinical observation of tauroursodeoxycholic acid combined with polyene phosphatidylcholine in the treatment of patients with nonalcoholic fatty liver diseases[J]. *Journal of Practical Hepatology*, 2015, 18(5):544–545. doi:10.3969/j.issn.1672-5069.2015.05.026.
- [17] Ozel Coskun BD, Yucesoy M, GURSOY S, et al. Effects of ursodeoxycholic acid therapy on carotid intima media thickness, apolipoprotein A1, apolipoprotein B, and apolipoprotein B/A1 ratio in nonalcoholic steatohepatitis[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2015, 27(2):142–149. doi: 10.1097/MEG.0000000000000264.
- [18] 王平, 兰梅. 熊去氧胆酸防治肝硬化患者肠道细菌移位的研究[J]. *实用医学杂志*, 2013, 29(8):1314–1315. doi:10.3969/j.issn.1006-5725.2013.08.043.
- Wang P, Lan M. Effect of ursodeoxycholic acid on prevention and treatment of Intestinal bacterial translocation in patients with liver cirrhosis[J]. *The Journal of Practical Medicine*, 2013, 29(8):1314–1315. doi:10.3969/j.issn.1006-5725.2013.08.043.
- [19] 孙治国, 孙备, 王刚, 等. 熊去氧胆酸对胆肠吻合术后胆道逆行性感染的预防作用[J]. *中国普通外科杂志*, 2009, 18(8):821–823.
- Sun ZG, Sun B, Wang G, et al. The effect of ursodeoxycholic acid on prevention of retrograde biliary tract infection after choledochostomy[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2009, 18(8):821–823.
- [20] 谢杏榕, 胡波, 杜卫星, 等. 熊去氧胆酸胶囊联合扶正化瘀胶囊治疗原发性胆汁性肝硬化的临床疗效[J]. *山西医药杂志*, 2012, 41(5):470–472. doi:10.3969/j.issn.0253-9926.2012.05.035.
- Xie XR, Hu B, Du WX, et al. Clinical efficacy of ursodeoxycholic acid combined with Fuzhenghuayu capsule in treatment of primary biliary cirrhosis[J]. *Shanxi Medical Journal*, 2012, 41(5):470–472. doi:10.3969/j.issn.0253-9926.2012.05.035.
- [21] 张亮亮, 脱红芳. 肝硬化并胆囊结石的病理改变与发病机制[J]. *中国普通外科杂志*, 2016, 25(2):276–280. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.02.020.
- Zhang LL, Tuo HF. Pathological changes and pathogenesis of gallbladder stones associated with liver cirrhosis[J]. *Chinese Journal of General Surgery* 2016, 25(2):276–280. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.02.020.
- [22] 付涛, 张亚平. 熊去氧胆酸治疗胆汁淤积性肝病研究进展[J]. *现代中西医结合杂志*, 2017, 26(30):3418–3420.
- Fu T, Zhang YP. Research progress of using ursodeoxycholic acid in treatment of cholestatic liver disease[J]. *Modern Journal of Integrated Chinese Traditional and Western Medicine*, 2017, 26(30):3418–3420.
- [23] 郭晓霞, 李良学, 武玉鹏, 等. 熊去氧胆酸胶囊对原发性胆汁性肝硬化小鼠肝组织的保护作用[J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2015, 24(11):1314–1318. doi:10.3969/j.issn.1006-5709.2015.11.009.
- Guo XX, Li LX, Wu YP, et al. Protective effect of Ursodeoxycholic acid on hepatic tissues of primary biliary cirrhosis in rats[J]. *Chinese Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2015, 24(11):1314–1318. doi:10.3969/j.issn.1006-5709.2015.11.009.
- [24] 朱洪江, 彭慈军, 梅永, 等. γ -谷氨酰转氨酶异常对胆囊结石合并无症状胆总管结石的预判价值[J]. *中国普通外科杂志*, 2014, 23(2):166–169. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2014.02.005.
- Zhu HJ, Peng CJ, Mei Y, et al. Value of γ -glutamyltransferase for detection of concomitant asymptomatic choledocholithiasis in cholecystolithiasis[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2014, 23(2):166–169. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2014.02.005.
- [25] Buko VU, Lukivskaya OY, Naruta EE, et al. Protective Effects of Norursodeoxycholic Acid Versus Ursodeoxycholic Acid on Thioacetamide-induced Rat Liver Fibrosis [J]. *J Clin Exp Hepatol*, 2014, 4(4):293–301. doi: 10.1016/j.jceh.2014.02.001.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式: 陈暘, 杨诚, 程利鹏, 等. 熊去氧胆酸胶囊对肝癌术后肝功能的保护作用[J]. *中国普通外科杂志*, 2018, 27(7):930–933. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2018.07.018

Cite this article as: Chen Y, Yang C, Cheng LP, et al. Protective effect of ursodeoxycholic acid capsules on liver function after liver cancer surgery[J]. *Chin J Gen Surg*, 2018, 27(7):930–933. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2018.07.018