

肠道肿瘤,引导手术以便对胃肠道肿瘤达到根治性切除^[7]。Metildi 等^[8]通过动物模型,利用荧光标记的抗 CEA 抗体提高的结肠癌的检测率和切除率。但抗 CEA 抗体的检测和制备是目前的重点,需要通过 CEA 来完成。由于 CEA 主要成分是蛋白质,目前主要从组织中提取获得,而且蛋白质本身易于分解、不易保存、运输等原因限制了其作为抗原的应用。本研究通过 CEA 多表位融合蛋白作为诊断抗原,采用间接 ELISA 法分别检测胃癌患者血清、结肠癌患者血清、慢性胃炎患者血清和健康对照者血清中的 CEA 抗体水平,用方差检验分析,胃癌和结肠癌实验组与对照组血清抗体效价之间比较,差异均有统计学意义($P < 0.01$)。对胃癌患者和结肠癌患者血清抗体的诊断敏感度分别为 35.9% 和 44.0%,与吴军等^[9]应用 CEA 纯化抗原(99%)检测 68 例胃肠道肿瘤血清中抗 CEA 抗体阳性率达 35.3% 的结果基本一致。

因此,本实验通过工程菌表达纯化的多表位融合蛋白用于血清学诊断的研究有一定的可行性,对制备 ELISA 血清检测试剂盒提供了理论基础,同时融合蛋白具有很好的抗原性,为下一步免疫反应及抗 CEA 抗体的制备提供基础。

参考文献

- 1 王鹏飞,朱茜,张丽芳,等. CEA 的多表位疫苗基因的设计及构建的表达载体在原核表达系统中的表达[J]. 医学研究杂志, 2013, 42

- (6):76-80
- 2 Sisik A1, Kaya M, Bas G, *et al.* CEA and CA 19-9 are still valuable markers for the prognosis of colorectal and gastric cancer patients[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2013, 14(7):4289-4294
- 3 李明. 血清 CEA, CA19-9, CRP 联合检测对大肠癌诊断的临床价值[J]. 四川医学杂志, 2010, 31(5):673-674
- 4 Albanopoulos K, Armakolas A, Konstadoulakis MM, *et al.* Prognostic significance of circulating antibodies against carcinoembryonic antigen (anti-CEA) in patients with colon cancer[J]. Am J Gastroenterol, 2000, 95(4):1056-1061
- 5 Haidopoulos D, Konstadoulakis MM, Antonakis PT, *et al.* Circulating anti-CEA antibodies in the sera of patients with breast cancer[J]. Eur J Surg Oncol, 2000, 26(8):742-746
- 6 伍小军,关远祥,张昌卿,等. 结直肠癌患者血清抗癌胚抗原抗体的检测及其临床意义[J]. 中华胃肠外科杂志, 2004, 7(6):503
- 7 Hiroshima Y, Maawy A, Metildi CA, *et al.* Successful fluorescence-guided surgery on human colon cancer patient-derived orthotopic xenograft mouse models using a fluorophore-conjugated anti-CEA antibody and a portable imaging system[J]. J Laparoendosc Adv Surg Tech A, 2014, 24(4):241-247
- 8 Metildi CA, Kaushal S, Luiken GA, *et al.* Fluorescently labeled chimeric anti-CEA antibody improves detection and resection of human colon cancer in a patient-derived orthotopic xenograft (PDOX) nude mouse model[J]. J Surg Oncol, 2014, 109(5):451-458
- 9 吴军,杨太成,王晓怀,等. 胃肠道癌患者血清中抗癌胚抗原(CEA)抗体的检测及意义[J]. 中国免疫学杂志, 2002, 4(18):274-275

(收稿日期:2014-04-24)

(修回日期:2014-05-05)

胆管支架加中药排石治疗难治性胆总管结石的对照研究

洪万东 朱启槐 吴文治 袁拯忠 黄学荪

摘要 目的 探讨胆管支架加口服排石中药对难治性胆总管结石治疗效果。方法 收集符合难治性胆总管结石标准的患者 80 例,均行内镜下逆行胰胆管造影(ERCP)并置入胆管塑料支架,随后分为治疗组(胆管支架+中药)和对照组(胆管支架)。随访 6 个月后进行第 2 次 ERCP 拔除支架并再次取石。比较两组间第 2 次结石大小和取石成功率。结果 第 1 次 ERCP 时,两组之间在结石类型、平均结石大小等方面差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。随访 6 个月后,联合治疗组的结石大小明显小于对照组($P < 0.05$)。并且第 2 次 ERCP 取石成功率更高(97.5% vs 85.0%, $P < 0.05$)。结论 胆管支架加中药排石优于单用胆管支架对胆总管结石的治疗作用。

关键词 内镜下逆行胰胆管造影 胆石症 胆管支架 中药

[中图分类号] R575 [文献标识码] A

基金项目:浙江省中医药科技计划项目(2012ZB103)

作者单位:325000 温州医科大学附属第一医院消化内科(洪万东、朱启槐、吴文治),中医科(袁拯忠),药剂科(黄学荪)

通讯作者:朱启槐,电子信箱 xhknzqh@gmail.com

Traditional Chinese Medicine Combined Biliary Stents in the Treatment of Bile Duct Stones. Hong Wandong, Zhu Qihuai, Wu Wenzhi, et al. *The First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Zhejiang 325000, China*

Abstract Objective To evaluate the effect of combination of oral Traditional Chinese medicine and biliary stents in the treatment of difficult bile duct stones. **Methods** Totally 80 cases of patients with common bile duct stones underwent biliary stent placement at the first ERCP. Then they were divided into treatment group and control group. They underwent a second ERCP and stone removal was attempted after 6 months follow up. Differences in stone size and success rate of stone extraction between groups after stenting were compared. **Results** At the first ERCP, no statistical significance between the two groups was found with respect to the stone type, the average stone size ($P > 0.05$). After 6 months follow up, the mean size of biliary stones was significantly lower in the treatment group than that in the control group ($P < 0.05$). The success rate of stone extraction was significantly higher in the treatment group than that in the control group ($P < 0.05$) at the second ERCP (97.5% vs 85.0%, $P < 0.05$). **Conclusion** The combination of traditional Chinese medicine and biliary stents in the treatment of difficult bile duct stones is safe and effective.

Key words Endoscopic retrograde cholangiopancreatography; Cholelithiasis; Biliary stent; Traditional Chinese medicine

胆石症是全球性多发病之一。西方国家成人发生率达 15% ~ 20%, 我国成年人发生率达 7% ~ 10%, 且还在呈进一步上升趋势。目前对于胆总管结石的微创治疗, 国内外多采用内镜下逆行胰胆管造影术(ERCP) + 胆管括约肌切开术然后通过网篮或球囊取石^[1]。然而对于部分胆总管结石, 运用标准取石技术(网篮和球囊扩张取石)常无法成功取石或无法 1 次取净所有结石, 这类结石常被称为难治性胆总管结石^[2~4]。有学者建议对于这类患者, 可采用在初次 ERCP 时置入胆管塑料支架接着随访一定时间后行 2 次 ERCP 取石的治疗策略。然而, 有报道显示对于置入胆管塑料支架的难治性胆总管结石患者, 其第 2 次 ERCP 取石成功率也仅为 73.7%^[5]。国内有较多口服中药治疗胆石症的报道, 但无联合应用口服中药和胆管支架治疗胆石症的研究。为了加速支架对胆石的溶石和碎石作用, 笔者进行前瞻性胆管支架加口服利胆溶石中药治疗胆石症的研究。

资料与方法

1. 纳入和排除标准: 难治性胆总管结石定义采用 Evans 等^[6]研究标准: 即结石数量 ≥ 3 、或结石最大直径 ≥ 1.5 cm、或因结石嵌塞或结石下方胆管狭窄而第 1 次取石不成功者。如患者期望生存时间 < 6 个月、或第 1 次 ERCP 时胆管支架放置不成功、或拒绝参与本研究的患者则被排除。

2. 分组和随访: 最小样本量估计: 参考 Lee 等^[5]研究, 按 $\alpha = 0.10$, $\beta = 0.20$, 假设联合治疗组第 2 次 ERCP 取石成功率为 95%, 而单用胆管支架组第 2 次取石成功率为 70%。则每组需要最小样本量为 33 例。考虑到部分患者可能失去随访, 或由于各种原因而中途退出等因素, 本研究决定纳入每组 40 例, 样本总量 80 例。将符合上述难治性胆总管结石定义的所有患者, 在第 1 次 ERCP 时均予以置入胆管塑料支架(Wilson Cook Medical Inc.)。随后根据由计算机产生的数字表法将患者随机分为联合治疗组和对照组两组。在联合治疗组: 置入胆管支架后, 同时给予口服中药治疗, 利胆中药方案参照我国

目前胆石症中西医结合诊疗共识^[7]和肖荣华^[8]使用的方剂: “利胆排石汤”组成: 柴胡、生大黄、姜黄、生鸡内金各 10g, 郁金 15g, 茵陈 20g, 蒲公英、金钱草各 30g, 虎杖 50g, 由中医师根据患者体质, 症状进行化裁, 例如偏气滞者加青皮、陈皮、婆罗子、川楝、枳壳各 10g, 玄胡 15g; 偏湿热者加龙胆草、黄芩、栀子各 10g; 偏肝胃不和者加苏子、苏梗各 10g, 山楂 15g, 砂仁末 6g; 偏瘀血者加莪术 10g、丹参 30g、制乳没 8g。对照组: 置入胆管支架后, 未给予中药。在中药服用时间, 由中医师对患者进行辨证论治。记录患者随访期间可能出现的药物不良反应, 以及可能出现的胆管支架并发症如胆管感染、支架移位和支架阻塞^[2]。参考 Han 等^[3]研究, 所有患者均随访 6 个月后进行第 2 次 ERCP 拔除支架并再次取石。如第 2 次 ERCP 时结石仍无法完全取尽, 则再次置入支架。参考 Katsinelos 等^[4]研究, 笔者采用结石的最大直径来表示患者结石的大小。记录患者第 1 次 ERCP 放置支架时在随访后第 2 次 ERCP 取出支架时结石的最大直径(对于多发性结石患者, 则以其中最大结石的最大直径表示)。记录第 2 次取石成功率和 ERCP 术后相关并发症(出血、穿孔、急性胰腺炎、胆道感染)^[9]。

3. 统计学方法: 应用 STATA 10.0 软件进行分析, 计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 放置支架时和取出支架时两组结石大小等计量资料的比较采用 t 检验。取石成功率等计数资料的比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般资料及第 1 次 ERCP 结果: 2012 ~ 2014 年共纳入 80 例患者, 其中男性 61 例(86.3%)。有胆囊切除术病史 7 例(8.8%)。表现为单发性大结石 13 例(16.3%), 而多数表现为多发性结石(46 例, 57.5%)。如表 1 所示, 第 1 次 ERCP 时联合治疗组和对照组之间在性别、年龄、既往胆囊切除术史、结石类型、平均结石大小等方面差异无统计学意义。

2. 随访及第 2 次 ERCP 结果: 随访期间, 5 例患者出现胆管感染(表现发热、腹痛等), 其中联合治疗组 2 例和对照组 3 例($\chi^2 = 0.2133$, $P = 0.644$)。5 例均

表 1 两组第 1 次 ERCP 时基线资料比较

变量	治疗组	对照组	t/χ^2	P
例数(n)	40	40		
性别(男性/女性)	32/8	29/11	0.621	0.431
年龄(岁)	67 ± 11	65 ± 12	-0.777	0.440
胆囊切除术史(n)	3/37	4/36	0.213	0.644
结石类型(n)			0.211	0.900
多发结石	22	24		
大结石	7	6		
多发合并大结石	11	10		
平均结石大小(cm)	1.7 ± 0.4	1.6 ± 0.7	-0.784	0.435

行再次 ERCP 时发现胆管支架移位和阻塞,取出支架和结石。无明显药物不良反应发生。如表 2 所示,随访 6 个月后,联合治疗组平均结石大小明显小于对照组。联合治疗组第 2 次 ERCP 取石成功率更高。有 6 例行第 2 次 ERCP 时,未发现明显胆管结石(联合治疗组 4 例和对照组 2 例)。

表 2 两组第 2 次 ERCP 并取石的结果比较

变量	治疗组	对照组	t/χ^2	P
平均结石大小(cm)	1.0 ± 0.3	1.2 ± 0.4	2.530	0.013
取石成功率[$n(\%)$]	39/40(97.5)	34/40(85.0)	3.914	0.048

讨 论

胆管塑料支架是治疗难治性胆总管结石的重要方法之一。置入塑料胆管支架预防治疗胆总管结石的机制和作用如下^[3, 10, 11]:①解除胆管梗阻,使胆管内生理环境正常化,预防结石增多或增大;②呼吸或肠蠕动等运动,可使支架摆动对结石产生“搅动溶石”作用;③对胆管的扩张作用有利于小结石自发性排出。本研究结果显示,放置胆管支架后,胆管结石大小明显变小,而且有 6 例第 2 次 ERCP 时胆管内无结石,表明在患者行十二指肠乳头肌切开和置入胆管支架后,小的胆管结石可自发性排出。

胆石症属于中医学“胁痛”、“黄疸”等范畴,饮食失调、虫积、湿盛是胆石症的主要病因,而气滞、血瘀、湿盛、石阻是本病的基本病机^[8]。中药治疗以疏肝解郁,清热利胆,通腑导滞排石为主,常用茵陈、郁金、姜黄、金钱草、海金沙、鸡内金、大黄、山栀、威灵仙、柴胡等组方^[12]。现代药理研究表明,茵陈、郁金、姜黄可促进肝脏分泌胆汁,松弛奥狄氏括约肌,增加胆汁排出,另外动物实验还表明茵陈能通过下调 SCP₂ mRNA 的表达降低胆固醇结石的发生率^[13];金钱草能在碱性环境中使结石溶解;海金沙具有与去氢胆酸相似的利胆作用^[14];大黄、山栀、威灵仙其成分能促

进实验动物胆汁分泌,松弛胆总管末端括约肌,柴胡可增加小鼠胆汁及胆盐的分泌,调节代谢,并保护肝功能。诸药联用能达到清热利胆,行气止痛,泻下排石效用。本研究表明,联合治疗组第 2 次 ERCP 取石成功率明显高于对照组(97.5% vs 85.0%, $P < 0.05$),表明胆管塑料支架加口服中药优于单纯对支架胆石的溶石和碎石作用。无明显药物并发症发生。由于中药的安全、有效、经济、易被患者所接受等优点,值得临床推广。

参考文献

- Williams EJ, Green J, Beckingham I, *et al.* Guidelines on the management of common bile duct stones (CBDS) [J]. Gut, 2008, 57(7): 1004 - 1021
- Hong WD, Zhu QH, Huang QK. Endoscopic sphincterotomy plus endoprotheses in the treatment of large or multiple common bile duct stones [J]. Dig Endosc, 2011, 23(3): 240 - 243
- Han J, Moon JH, Koo HC, *et al.* Effect of biliary stenting combined with ursodeoxycholic acid and terpene treatment on retained common bile duct stones in elderly patients: a multicenter study [J]. Am J Gastroenterol, 2009, 104(10): 2418 - 2421
- Katsinelos P, Kountouras J, Paroutoglou G, *et al.* Combination of endoprotheses and oral ursodeoxycholic acid or placebo in the treatment of difficult to extract common bile duct stones [J]. Dig Liver Dis, 2008, 40(6): 453 - 459
- Lee TH, Han JH, Kim HJ, *et al.* Is the addition of choleretic agents in multiple double - pigtail biliary stents effective for difficult common bile duct stones in elderly patients? A prospective, multicenter study [J]. Gastrointest Endosc, 2011, 74(1): 96 - 102
- Evans JA, Branch MS. The recalcitrant bile duct stone [J]. Techniques in Gastrointestinal Endoscopy, 2007, 9(2): 104 - 113
- 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会. 胆石症中西医结合诊疗共识 [J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31(8): 1041 - 1043
- 肖荣华. 中西医结合治疗胆石症 41 例 [J]. 中国中西医结合消化杂志 2001, 9(6): 370
- Cotton PB, Lehman G, Vennes J, *et al.* Endoscopic sphincterotomy complications and their management: an attempt at consensus [J]. Gastrointest Endosc, 1991, 37(3): 383 - 393
- 洪捷敏, 林琪, 何祎, 等. 胆道塑料支架长期引流治疗高龄内镜下难取性胆总管结石的价值 [J]. 中华消化内镜杂志, 2009, 26(4): 201 - 203
- 范震, 张啸, 张筱凤, 等. 胆总管巨大结石胆道塑料内支架“搅动溶石”作用临床研究 [J]. 中华肝胆外科杂志, 2010, 16(1): 23 - 25
- 蔡雷, 蒋晓飞, 顾勇刚. 肝内外胆管结石的中西医结合治疗: 附 186 例报道 [J]. 中华肝胆外科杂志, 2007, 13(17): 484 - 485
- 李东华, 崔云峰, 崔乃强. 防石中药对家兔胆固醇结石模型成石影响的机理研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2007, 13(5): 28 - 32
- 史美媛, 孟素荣, 同素珍, 等. 肝外胆管结石中西医结合排石治疗的临床疗效观察 [J]. 辽宁中医杂志, 2009, 36(9): 1547 - 1548

(收稿日期: 2014 - 05 - 12)

(修回日期: 2014 - 05 - 20)