

四逆散合三金汤化裁方治疗慢性胆囊炎患者远期疗效评价

● 郑 昱* 尹 健

关键词 四逆散合三金汤化裁方 慢性胆囊炎 远期疗效评价

慢性胆囊炎(chronic cholecystitis)系指胆囊慢性炎症性病变,大多为慢性结石性胆囊炎,占85%~95%,少数为非结石性胆囊炎,如伤寒带菌者。本病可由急性胆囊炎反复发作迁延而来,也可慢性起病。临床表现无特异性,常见的是右上腹部或心窝部隐痛,餐后饱胀不适,暖气,进食油腻食物后可有恶心,偶有呕吐。在老年人,可无临床症状,称无症状性胆囊炎。现代医学治疗包括内科的消炎和外科的手术。中医药治疗该病有着悠久的历史和丰富的经验,且疗效优于现代医学。笔者依据该病的病因病机,选用四逆散合三金汤化裁方(郁金易石韦、冬葵子、瞿麦)治疗该病,并评价其远期疗效。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 试验设计 本试验采用随机、阳性药对照的设计方案。

1.2 样本量计算^[1] 根据前期预实验所获得四逆散合三金汤化裁方组(观察组,简称A组)有效率为100.0%;利胆消炎片组(对照组,简称B组)有效率为82.0%,令 π_A 组=100.0%, π_B 组=82.0%, π_c =91.0%, $\mu_{0.05}=1.645$, $\mu_{0.10}=1.282$,则 $n=(1.645+1.282)2 \times 2 \times 0.91 \times (1-0.91)/(1.00-0.82)^2=43$ 例,即两组各需要观察47例,加上10%的失访或剔除病例,两组总计需要观察94例病人。

1.3 随机化方案

* 作者简介 郑昱,男,主任医师,中华中医药学会脾胃分会专业委员会委员。主要从事中西医结合消化系统疾病的临床、科研、教学工作。

• 作者单位 山东省青岛市海慈医疗集团海慈医院(266033)。

1.3.1 设患者就诊序号 取连续自然数 1,2,3,……,94。为患者的就诊序号。

1.3.2 取随机数^[2] 用 Cosio—fx180 计算器随机数字键取随机数94次,并依次与患者就诊序号1~94相对应。

1.3.3 随机分组 凡随机尾数为奇数者归入A组;偶数者归入B组。并经2次调整,使两组的病例数相等,即每组47例。

1.4 病历选择

1.4.1 入选标准 参照《中药新药治疗胆囊炎的临床指导原则》及其相关文献制定^[3]:(1)多因油脂餐、或劳累后突然发病,右上腹持续疼痛,阵发性加重,可向右肩部发射,常伴恶心、呕吐、发热,少数有黄疸;(2)右上腹压痛、肌紧张,或有反跳痛,墨菲氏征阳性,有时可扪及肿大、触痛的胆囊;(3)白细胞总数 $>10.0 \times 10^9/L$,肝功能可有轻度异常;(4)B型超声波检查可见胆囊增大,或可见胆石光团及声影等;(5)X线检查腹部平片可能见肿大的胆囊阴影,少数可见阳性结石。

1.4.2 剔除病例标准 (1)纳入后发现不符合纳入标准;(2)受试者依从性差(受试用药依从性小于80%或者大于120%;中途停药或换药、加药,或合并使用本方案禁止使用的中西药,影响疗效或安全性者。

1.4.3 脱落病例标准 所有填写了知情同意书并筛选合格进入临床试验的受试者,均有权随时退出临床试验。无论何种原因、何时退出,只要未完成临床试验全程的观察,均按脱落病例进行意向性分析。

1.4.4 两组病例资料基线分析比较 符合诊断的94例患者均为我科2011年3月~2011年10月就诊病

例。随机分为观察组和对照组各 47 例。两组在年龄、病程及病情表现方面差异无显著性($P > 0.05$),说明两组资料均衡,具有可比性,见表 1。

表 1 两组资料基线比较

| 组别 | 例数 | 性 别 | | 年龄(岁) ($\bar{x} \pm s$) | 病程(年) ($\bar{x} \pm s$) | 合并胆囊结石 (例) |
|----------|----|--------|----|------------------------------|------------------------------|---------------|
| | | 男 | 女 | | | |
| A 组 | 47 | 19 | 28 | 31.5 ± 10.2 | 10.98 ± 3.39 | 33 |
| B 组 | 47 | 17 | 30 | 31.2 ± 10.7 | 10.21 ± 3.28 | 30 |
| χ^2 | | 0.0019 | | | | 0.014 |
| t | | | | 0.018 | 0.015 | |
| P | | 0.991 | | 0.854 | 0.927 | 1.037 |

1.5 治疗方法

1.5.1 A 组治疗 给予四逆散合三金汤化裁方(柴胡 10g、枳实 30g、白芍 30g、金钱草 30g、海金沙 15g、炙鸡内金 15g、郁金 15g、生甘草 10g)。由青岛海慈医院制剂室制作。每剂 3 袋,每袋 100ml。

1.5.2 B 组治疗 给予消炎利胆片(广东万年青制药有限公司,国药准字:Z44023159),6 片,口服,一日三次。

两组均以 15 天为疗效观察周期。观察期间禁用能影响本观察的中、西药物。

1.6 观察方法

1.6.1 两组综合疗效 疗效评判标准,参考《中药新药治疗胆囊炎的临床指导原则》及其有关文献制定^[3]。(1)治愈:胁(腹)痛等症状消失、体温恢复正常、血常规恢复正常、B 超检查无异常;(2)显效:胁(腹)痛等症状、体征消失、体温恢复正常、血常规恢复正常、B 超检查明显改善;(3)有效:胁(腹)痛等症状、体征减轻或消失、体温趋于正常、血常规及 B 超检查虽有改善,但未完全恢复;(4)无效:症状、体征未减轻或恶化、血常规及 B 超检查仍异常表现。总有效率 = 治愈 + 显效 + 有效。

1.6.2 观察组循证医学治疗性疗效评价^[4] 根据两组治疗后 6 个月的复发病例(症状、体征及白细胞总数、B 超检查,或 X 线腹部平片提示有慢性胆囊炎复发表现),评判四逆散合三金汤化裁方的远期疗效的比值比 [odds ratio, OR ($OR = ad/bc$)]、相对危险度 [relative risk, RR ($RR = a/a + b/c/c + d$)]、相对危险度降低率 [relative risk reduction, RRR ($RRR = 1 - RR$)]、绝对危险度降低率 [absolute risk reduction, ARR ($ARR = c/c + d - a/a + b$)]、需要治疗的病例数 [Number needed to treat, NNT ($NNT = 1/ARR$)] 及其 95% 的可信区间 (Contidence interval, CI)。(注: a =

观察组未复发例数; b = 对照组未复发例数; c = 观察组复发例数; d = 对照组复发例数)

1.6.3 两组不良事件发生情况 密切观察两组不良事件及不良反应,纪录其发生时间、表现程度、处理经过及结果,注意有无严重不良事件及不良反应发生。

1.7 统计学处理 全部数据资料均按规范录入电脑,运用 EpiData2.1a 软件建立数据库。用 SPSS11.0 软件进行统计分析,计数资料用率表示,组间分析比较用 χ^2 检验;等级资料用程度分组表示,组间分析比较用 Ritid 检验;计量资料用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组内比较用配对样本 t 检验,组间比较用独立样本 t 检验;显著性检验水准 $\alpha = 0.05$,以 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者失访和/或剔除情况 两组患者均完成全程观察,未出现失访和/或剔除情况。

2.2 两组综合疗效比较 观察组治愈 37 例(37/47, 78.7%)、显效 9 例(9/47, 19.1%)、有效 1 例(1/47, 2.1%)、无效 0 例(0/47, 0.0%),总有效率 100.0% (47/47);对照组治愈 19 例(19/47, 40.4%)、显效 11 例(11/47, 23.4%)、有效 9 例(9/47, 19.1%)、无效 8 例(8/47, 17.1%)、总有效率 82.9% (39/47)。两组经 Ritid 检验分析,差异有统计学意义($u = 4.687, P = 0.00$),观察组优于对照组。

2.3 四逆散合三金汤化裁方治疗慢性胆囊炎的远期循证医学治疗性疗效评价 根据两组治疗后 6 个月的复发病例(观察组有 9 例;对照组有 20 例)情况,则四逆散合三金汤化裁方治疗慢性胆囊炎患者的远期疗效优于利胆消炎片的 $OR = 3.12, OR95\% CI = 2.5 \sim 3.7; RR = 0.45, RR95\% CI = 0.19 \sim 0.71; RRR (1 - RR) = 55.0\%, RRR95\% CI = 29.0\% \sim 81.0\%; ARR =$

23.5%, ARR95% CI = 5.4% ~ 41.6%; NNT = 4, NNT95% CI = 2 ~ 18(例)。

2.4 两组不良事件发生情况 两组在观察期间均未出现不良事件,治疗后检查肝、肾功能均无异常。

3 讨论

中医学认为本病属于“胁痛”、“黄疸”等病证范畴。胆为中清之腑,与肝相表里,同具疏泻功能,以通降为顺,主贮藏及排泄胆汁以助脾胃运化。因情志不畅,肝胆气郁,络脉不和;或饮食不节,多食肥甘煎炸,积湿生热;或外感湿热之邪,郁于少阳,枢机不和。湿热蕴久不化,胆汁凝结,聚成砂石。病久不去,气滞而致血瘀,以致病程迁延,损伤脾胃,化生不足,气血虚弱,呈现出肝郁气滞血瘀、湿热蕴中的病机特点,使病情绵延反复难以根治。治应疏肝利气、活血利胆、降逆和胃、清热利湿,以绝致病之因。基于此,选取“四逆散合三金汤化裁方(郁金易石韦、冬葵子、瞿麦)”,可谓方证对应。四逆散出自《伤寒论》,用于治疗“少阴病,四逆,其人或咳,或悸,或小便不利,或腹中痛,或泄利下重者,四逆散主之。”;三金汤出自上海曙光医院治疗泌尿系结石的经验方,笔者将其进行了化裁,以郁金易石韦、冬葵子、瞿麦,增加活血利胆之效。合方中柴胡与枳实相配,一升一降,调畅升降气机;柴胡与白芍相配,一散一收,调畅出入气机;甘草调和诸药,与白芍相配,缓急止痛。金钱草有清热利湿,排石退黄功效,可促进胆汁分泌和排泄;海金沙有利水通淋作用,治石淋茎痛,助金钱草的排石之功;炙鸡内金具有健脾理肠的作用,郁金有活血行气止痛、利胆的功效,可促进胆汁分泌和排泄。金钱草、郁金相伍,增

强利胆止痛,治疗慢性胆囊炎有着较好的疗效。本研究以清热解毒功效之消炎利胆片(穿心莲、溪黄草、苦木)作为对照组,观察四逆散合三金汤化裁方的疗效,并进行循证医学治疗性疗效评价。

从综合疗效看,四逆散合三金汤化裁方的总有效率高于消炎利胆片(100.0% vs 82.9%),两组经 Ritid 检验分析,差异有统计学意义($u=4.687, P=0.00$)。

循证医学治疗性疗效评价显示,四逆散合三金汤化裁方治疗慢性胆囊炎患者的优势是利胆消炎片的3.12倍,并有95%把握说明其效应值在2.5~3.7倍之间;治疗后再发炎症反应的情况是利胆消炎片的0.45倍,并有95%把握说明其效应值在0.19~0.71倍之间;相对于利胆消炎片而发生或加重慢性胆囊炎者的危险性下降了55%,并有95%把握说明其效应值在29.0%~81.0%之间;利胆消炎片能使慢性胆囊炎再发生的危险下降23.5%,并有95%把握说明其效应值在5.4%~41.6%之间;使1例再发生炎症反应而需治疗4例,并有95%把握说明其效应值在2~18例之间。

参考文献

(上接第62页)

- [6]李文顺,李楠,余丹丹,等. 龟鹿二仙胶汤治疗膝骨性关节炎的临床研究[J]. 福建中医学院报,2005,15(6):30-32.
- [7]李楠,雒焕生,赵诣,等. 龟鹿二仙胶及其拆方对SD大鼠及豚鼠软骨细胞增殖的比较研究[J]. 中国中医骨伤科杂志,2011,19(8):1-6.
- [8]李楠,雒焕生,赵诣,等. 龟鹿二仙胶汤及其拆方对大鼠软骨细胞凋亡基因表达的影响[J]. 中国中医骨伤科杂志,2011,19(7):1-3.
- [9]李楠,尹玉彪,雒焕生,等. 龟鹿二仙胶及其拆方对豚鼠软骨细胞II型胶原蛋白多糖合成的影响[J]. 中华中医药杂志,2011,26(11):2524-2528.
- [10]徐叔云,卞如濂,陈修. 药理学实验方法学[M]. 北京:北京人民

- [1]刘建平. 临床试验样本含量的计算[J]. 中国中西医结合杂志,2003,23(7):536-538.
- [2]张定华,郑昱主编. 中医药现代科研方法论[M]. 甘肃:甘肃文化出版社,2006:9-10.
- [3]陈灏珠. 实用内科学[M]. 第11版,北京:人民卫生出版社,2001:1900-1901.
- [4]王党生,康德英,李量寿. 卫生系统重大科研课题申请书在设计方面的共性问题[J]. 中华医学杂志,2002,82(11):703.

卫生出版社,2002:202-204.

- [11]David Eyre. Collagen of articular cartilage. Arthritis Res,2002,4:30-35
- [12]Bendele AM,Human JF. Spontaneous cartilage degeneration in guinea pigs. Arthritis Rheum,1988,31(4):561-565.
- [13]马强,高永华. 骨关节炎动物模型的生化及磁共振成像研究[J]. 中华风湿病学杂志,2005,9(8):473-475.
- [14]邵邻相. 佛手和枸杞提取物对小鼠皮肤胶原蛋白、SOD含量及毛发生长的影响[J]. 中国中药杂志,2003,28(8):766-768.
- [15]刘萍,何兰杰. 枸杞多糖对糖尿病大鼠肾脏PKC- β II及IV型胶原表达的影响[J]. 中国医院药学杂志,2008,18:20-23.