

柴胡疏肝散治疗慢性胆囊炎研究进展*

贾晓宇¹, 宋金玲², 王然², 刘彦晶²

1. 长春中医药大学, 吉林 长春 130117; 2. 长春中医药大学附属第三临床医院, 吉林 长春 130117

摘要:柴胡疏肝散具有疏肝理气, 止痛活血的功效, 适用于慢性胆囊炎初期肝郁气滞证。对于慢性胆囊炎病程中的不同变化, 柴胡疏肝散可合用其他中药汤剂、针灸、推拿、中成药及西药治疗, 胆囊手术后属肝郁气滞证者也可用柴胡疏肝散治疗。其作用机制为降低炎症因子和胆固醇水平, 促进胆囊排空, 增强免疫力。目前, 关于柴胡疏肝散治疗慢性胆囊炎的研究存在以下不足: 动物实验研究多以炎症因子及胆固醇水平为观察指标, 关于促进胆囊排空及增强免疫功能的研究不多, 且有关分子机制的研究较少。临床研究缺少后续随访或随访时间较短, 对于治疗后病情是否反复缺少数据。今后应开展大样本、多中心、长期随访的临床研究, 实验研究应多关注胆囊排空及免疫功能相关指标, 进行深入的分子机制研究。

关键词:慢性胆囊炎; 柴胡疏肝散; 肝郁气滞证

DOI:10.16367/j.issn.1003-5028.2023.02.0064

中图分类号:R259.756.1 **文献标志码:**A **文章编号:**1003-5028(2023)02-0321-04

Research Progress of Bupleurum Liver-Soothing Powder in Treating Chronic Cholecystitis

JIA Xiao-yu¹, SONG Jin-ling², WANG Ran², LIU Yan-jing²

1. Changchun University of Chinese Medicine, Changchun, Jilin, China, 130117; 2. The Third Affiliated Clinical Hospital of Changchun University of Chinese Medicine, Changchun, Jilin, China, 130117

Abstract: Bupleurum Liver-Soothing Powder has the effect of soothing the liver and regulating *qi*, relieving pain and activating blood circulation, and is applicable to the syndrome of liver depression and *qi* stagnation in the early stage of chronic cholecystitis. For different changes in the course of chronic cholecystitis, Bupleurum Liver-Soothing Powder can combine with other Chinese medicinal decoction, acupuncture, massage, Chinese patent medicine and Western medicine, and those with the syndrome of liver depression and *qi* stagnation after gallbladder surgery can also be treated with Bupleurum Liver-Soothing Powder. Its mechanism of action is to reduce the level of inflammatory factors and cholesterol, promote gallbladder emptying, and enhance immunity. At present, the research on the feasibility of Bupleurum Liver-Soothing Powder in the treatment of chronic cholecystitis has the following shortcomings: Most animal experimental research takes inflammatory factors and cholesterol levels as observation indicators, and there are few ones on promoting gallbladder emptying and enhancing immune function, and on molecular mechanisms. The clinical research lacks follow-up or follow-up time is short, and there is no data on whether the disease is repeated or not after treatment. In the future, it is necessary to carry out large sample, multi-center, long-term follow-up clinical research. s Experimental research should pay more attention to gallbladder emptying and immune function related indicators, and in-depth molecular mechanism research should be conducted.

Keywords: chronic cholecystitis; Bupleurum Liver-Soothing Powder; syndrome of liver depression and *qi* stagnation

据统计, 有 0.78% ~ 3.91% 的成人患有慢性胆

囊炎, 其中 90% 以上患有胆囊结石^[1-5], 发病率逐年升高^[6-7]。西医治疗方式多为胆囊切除术^[8], 但术后易出现消化不良、胆汁反流等后遗症。慢性胆囊炎属中医学“胆胀”“胁痛”范畴, 病机多为肝郁气

* 基金项目: 国家重点研发计划项目 (2017YFC1703206); 吉林省中医药科技项目 (2021064)

滞^[9-10]。柴胡疏肝散具有疏肝理气之功,可用于治疗胆囊炎、胆石症等^[11]。现将柴胡疏肝散治疗慢性胆囊炎研究进展综述如下。

1 理论依据

慢性胆囊炎一般表现为反复的右上腹不适或疼痛,可放射至右肩背部,可伴有恶心及厌食油腻等,与“胆胀”“胁痛”的主症高度一致^[12-13]。《灵枢·胀论》指出:“胆胀者,胁下痛胀,口中苦,善太息。”说明“胆胀”有胁肋疼痛,口苦,善太息的主症^[14]。《素问·缪刺论》云:“邪客于足少阳之络,令人胁痛不得息。”说明慢性胆囊炎以胁肋疼痛为主症^[15]。柴胡疏肝散见于《医学统旨》:“柴胡疏肝散……食前服。”原著并未描述柴胡疏肝散的功效主治。《景岳全书·古方八阵·散阵》中明确了其对胁肋疼痛,寒热往来的主治^[16-17]。两者组方除有青皮、陈皮不同之外,其余的中药及剂量均相同。柴胡疏肝散组方重在疏肝理气,其中柴胡疏肝解郁,为君药^[18];香附、川芎为臣药,加强柴胡疏肝理气之功^[19];枳壳、陈皮为佐药,宽中和胃^[20];白芍,甘草为使药,柔肝缓急,调和诸药^[21]。诸药合用,共奏疏肝理气之功,从而达到治疗以胁肋疼痛为主要临床表现的慢性胆囊炎。

2 作用机制

慢性胆囊炎分为慢性结石性胆囊炎和慢性非结石性胆囊炎,病因多为细菌感染、胆囊结石、胆囊排空障碍等^[22]。现将其作用机制综述如下。

2.1 降低炎性因子 胆囊正常情况下储存的胆汁是无菌的,当胆囊出现肠源性感染时,慢性胆囊炎的细菌阳性培养率为 44%^[23-24]。胆囊反复感染,会导致胆囊壁增厚,胆囊增大,功能减退。其中白细胞介素-6,肿瘤坏死因子- α 是机体重要的炎性因子^[25-26]。金玲等^[27] 实验研究发现,柴胡疏肝散可降低非酒精性脂肪性肝病大鼠肝脏组织的肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-6 及白细胞介素-1 水平。曹海芳等^[28] 临床研究发现,柴胡疏肝散可改变慢性胆囊炎胆囊容积,降低胆囊壁厚度,提高胆囊收缩功能,减少结石数量,可明显降低白细胞介素-6,肿瘤坏死因子- α 等炎性因子水平。高才植等^[29] 运用网络药理学与分子对接方法得出,柴胡疏肝散 3 个核心成分分别为槲皮素、木樨草素、柚皮素^[30]。

2.2 降低胆固醇水平 胆囊结石是慢性胆囊炎最主要的病因,其中中国 70% 慢性结石性胆囊炎患者

的结石类型为胆固醇结石^[31]。胆囊结石嵌顿于胆囊管,引起胆囊排空障碍,损伤胆囊黏膜,导致胆囊炎症发生^[32]。郑琳等^[33] 用柴胡疏肝散对非酒精性脂肪肝病模型大鼠灌胃 4 周后,发现血清总胆固醇、三酰甘油、低密度脂蛋白明显降低。彭随风等^[34] 用柴胡疏肝散对非酒精性脂肪肝病模型大鼠灌胃 8 周后,发现大鼠血清和肝组织中三酰甘油、总胆固醇含量均有所下降。苏伟^[35] 运用柴胡疏肝散加常规西药治疗慢性胆囊炎 2 个月后,得出柴胡疏肝散加常规西药在降低三酰甘油、总胆固醇、低密度脂蛋白方面优于单独使用常规西药。以上研究表明,柴胡疏肝散有明显的降低胆固醇作用。

2.3 促进胆囊排空 胆囊排空障碍是慢性非结石性胆囊炎的重要原因,胆汁长时间滞留胆囊也是胆囊结石形成的重要原因^[36]。柴胡疏肝散中柴胡及陈皮具有利胆作用。吴莉^[37] 将 30 只小鼠分成 5 组,分别给予不同柴胡皂苷及柴胡醇提物灌胃 14 d,发现不同类型的柴胡皂苷及柴胡醇提物均有促进肝脏中胆汁酸排泄的作用。陈皮水煎取汁,对大鼠进行灌胃给药后,可增强大鼠的胆囊排空能力^[38]。

2.4 增强免疫力 免疫力是人体自我防御的能力,不论是在阻止急性胆囊炎迁延为慢性胆囊炎,还是在慢性胆囊炎转为痊愈的过程,免疫力都发挥了很大作用^[39]。柴胡疏肝散中多味中药具有增强免疫力的作用。柴胡的主要有效成分柴胡多糖、柴胡皂苷均有提高免疫力的作用^[40-41]。其中柴胡多糖可调节细胞因子,增强免疫细胞活性,柴胡皂苷具有提高血浆抗体水平的作用^[42]。甘草具有提高 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺ 比值的作用^[43]。陈皮具有提高免疫,促进消化,抗炎等多种作用^[44]。

3 临床应用

3.1 柴胡疏肝散单剂 柴胡疏肝散单剂治疗慢性胆囊炎多以肝郁气滞证为主,根据不同的伴随症状,选用相对应的药物,如口苦者加龙胆,疼痛剧烈者加延胡索、川楝子等^[45]。张佳岐^[46] 将柴胡疏肝散加减(观察组)与消炎利胆片合左氧氟沙星片(对照组)对比治疗慢性胆囊炎,观察组有效率、痊愈率大于对照组,无效率小于对照组。该研究在柴胡疏肝散中加入金钱草、鸡内金、半夏、厚朴,增强清利湿热、行气的功能。李桂莲等^[47] 将柴胡疏肝散加减(观察组)与阿莫西林分散片、多潘立酮片及消炎利胆片(对照组)对比治疗慢性胆囊炎,观察组有效率为 96.7%,优于对照组的 80.0%,该研究发现,柴胡

疏肝散对于缓解反酸,食欲不振症状效果显著。张月霞^[48]将柴胡疏肝散加减(观察组)与消炎利胆片(对照组)对比治疗慢性胆囊炎,对照组治愈人数、显效人数分别为 10 例、18 例,观察组治愈人数、显效人数分别为 17 例、24 例,观察组疗效明显优于对照组。段晓芳^[49]将柴胡疏肝散加减(观察组)与口服消旋山莨菪碱加静脉滴注抗生素(对照组)对比治疗慢性胆囊炎,观察组有效率为 97.4%,优于对照组的 79.50%。多项相关研究显示,柴胡疏肝散加减治疗慢性胆囊炎不良反应较少^[50]。

3.2 柴胡疏肝散联合其他中药汤剂 慢性胆囊炎病程长,病机复杂。早期为肝郁气滞证,随着病情发展,气郁化火,中期则为湿热瘀阻证,邪正消长,瘀血阻络,晚期为气虚血瘀证。史国梅等^[51]应用金铃子散合柴胡疏肝散加减治疗慢性胆囊炎患者 30 例,痊愈率为 57.14%,有效率为 97.20%。金铃子散加强柴胡疏肝散疏肝理气之功,同时有泻热功效,对于慢性胆囊炎前中期肝郁为主兼有肝火者疗效显著。赵成国^[52]将柴胡疏肝散合左金丸加减(观察组)与口服胆舒软胶囊(对照组)对比治疗慢性胆囊炎,观察组有效率为 90.00%,优于对照组的 76.67%。秦双件^[53]将柴胡疏肝散合茵陈蒿汤加减(观察组)与常规西药(对照组)对比治疗慢性胆囊炎,观察组有效率为 95.6%,优于对照组的 84.4%。黄飞霞等^[54]将柴胡疏肝散合吴茱萸汤加减(观察组)与口服消炎利胆片及胆维他片(对照组)对比治疗慢性胆囊炎,观察组有效率为 92.9%,优于对照组的 71.5%。

3.3 柴胡疏肝散联合中成药 中成药便于储存,不良反应小,更适合慢性病患者服用^[55]。赵钧锋^[56]将柴胡疏肝散合用消炎利胆片(观察组)与单纯口服消炎利胆片(对照组)对比治疗慢性胆囊炎,观察组有效率为 95.52%,优于对照组的 83.58%。聂山文等^[57]将柴胡疏肝散合用茵三硫胶囊(观察组)与单纯口服茵三硫胶囊(对照组)对比治疗慢性胆囊炎,观察组有效率为 93.33%,优于对照组的 73.33%。

4 展望

柴胡疏肝散具有疏肝理气,止痛活血的功效,适用于慢性胆囊炎初期肝郁气滞证。对于慢性胆囊炎病程中的不同变化,柴胡疏肝散可合用其他中药汤剂、针灸、推拿、中成药及西药治疗,胆囊手术后属肝郁气滞证者也可用柴胡疏肝散治疗。其作用机制为降低炎症因子和胆固醇水平,促进胆囊排空,增强免

疫力。目前,关于柴胡疏肝散治疗慢性胆囊炎的研究存在以下不足:动物实验研究多以炎症因子及胆固醇水平为观察指标,关于促进胆囊排空及增强免疫功能的研究不多,且有关分子机制的研究较少。临床研究缺少后续随访或随访时间较短,对于治疗后病情是否反复缺少数据。今后应开展大样本、多中心、长期随访的临床研究,实验研究应多关注胆囊排空及免疫功能相关指标,进行深入的分子机制研究。

参考文献:

[1] 李国威,校利绒,夏厚纲,等. 针药并用治疗慢性胆囊炎 60 例[J]. 河南中医,2012,32(10):1369-1370.

[2] 苏坤涵,刘万里.《伤寒论》柴胡类方在消化系统疾病中应用研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报,2020,22(12):180-184.

[3] 孙晓敏,徐萍,马志红,等. 上海松江地区胆囊良性疾病流行病学调查 30 901 例[J]. 世界华人消化杂志,2011,19(27):2881-2885.

[4] 朱颖,吴治宇,马向明,等. 开滦集团职工胆囊结石临床流行病学调查[J]. 临床肝胆病杂志,2015,31(10):1621-1624.

[5] ZENG Q, HE Y, QIANG DC, et al. Prevalence and epidemiological pattern of gallstones in urban residents in China[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2012, 24(12):1459-1460.

[6] 阿不来提,马骏,何秀华,等. 克拉玛依市白碱滩及乌尔禾两区胆囊结石的危险因素流行病学调查分析[J]. 中华肝胆外科杂志,2006,12(11):772-774.

[7] 张万全. 胆宁片在慢性胆囊炎急性发作中的临床应用[J]. 中国实用医药,2017,12(3):120-121.

[8] 章程. 复发性急性胰腺炎病因及临床特征分析[D]. 青岛:青岛大学,2020.

[9] 曹国春,杨兴武,祝颖. 自拟疏肝清胆汤治疗慢性胆囊炎 32 例临床疗效观察[J]. 临床医药文献电子,2017,4(78):15262-15263.

[10] 李莹. 金虎姜煎剂治疗脂肪肝及慢性胆囊炎 25 例[J]. 中国中医药现代远程教育,2013,11(6):19.

[11] 苏振飞. 消石利胆胶囊联合优思弗治疗慢性胆囊炎合并胆结石的效果分析[J]. 当代医药论丛,2017,15(22):71-72.

[12] 孙其生,周通. 中西医结合治疗慢性胆囊炎 103 例[J]. 现代中西医结合杂志,2008,17(24):3834-3835.

[13] 李莉莉. 大柴胡汤加减治疗慢性胆囊炎肝胆实热证的理论与临床研究[D]. 南京:南京中医药大学,2010.

[14] 赫连晓彤,王伟明. 从肝脾论治慢性胆囊炎[J]. 内蒙古中医药,2020,39(11):86-88.

[15] 向英歌. 张武主任治疗慢性肝炎学术经验总结及临床研究[D]. 北京:中国中医科学院,2016.

[16] 王宏,郑红,欧秀华,等. 肝气犯胃型胃脘痛的中医治疗进展[J]. 世界中医药,2013,8(11):1377-1379.

[17] 胡海. 柴胡疏肝散加减联合质子泵抑制剂治疗胃脘痛临床效果分析[J]. 中外女性健康研究,2019,9(8):35-36.

[18] 俞军山. 柴胡疏肝散加减治疗肝胃不和型 Hp 阳性胃溃疡 38

例[J]. 心理月刊,2018,12(8):256.

[19] 张玉洁. 中西医结合治疗慢性胰腺炎 40 例临床观察[J]. 新中医,2015,47(6):83-85.

[20] 马玉美,杨峥,段生艳,等. 中西医结合治疗代偿期乙型肝炎肝硬化的临床研究[J]. 中国社区医师,2018,34(18):104-105.

[21] 徐英妹,黄文华,陈炜. 柴胡疏肝散联合针灸治疗原发性抑郁症疗效观察[J]. 辽宁中医杂志,2016,43(12):2590-2592.

[22] 李晟,林振文,陈亮,等. 瘀血癥颗粒联合茵三疏片治疗慢性胆囊炎气滞血瘀证患者的临床分析[J]. 福建医药杂志,2019,41(4):90-92.

[23] KIMURA Y, TAKADA T, KAWARADA Y, et al. Definitions, pathophysiology, and epidemiology of acute cholangitis and cholecystitis: Tokyo guidelines [J]. J Hepatobiliary Pancreat Surg, 2007,14(1):15-26.

[24] 颜伟笔,徐小丰,周龙飞. 急、慢性胆囊炎胆汁细菌培养及抗生素敏感性 188 例比较分析[J]. 现代诊断与治疗,2013,24(17):3857-3858.

[25] 林锦波. 七叶皂苷钠对大鼠弥漫性脑损伤合并二次脑损伤的保护作用[D]. 广州:广州医学院,2011.

[26] 常虎林,房国栋,万永,等. 二甲双胍在对乙酰氨基酚诱导小鼠急性肝损伤中的保护作用[J]. 山西医科大学学报,2021,52(4):451-455.

[27] 金玲,杨钦河,张玉佩,等. 疏肝健脾方药对非酒精性脂肪性肝炎大鼠肝组织肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-6 及 IL-1 的影响[J]. 暨南大学学报(自然科学与医学版),2012,33(2):161-166.

[28] 曹海芳,张瑜,魏胜泰,等. 柴胡疏肝散加减治疗慢性胆囊炎胆石症及胆囊功能和炎症因子的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2021,27(15):63-67.

[29] 高才植,张梓琪,杜金柱,等. 基于网络药理学与分子对接技术分析柴胡疏肝散治疗慢性胆囊炎的作用机制[J]. 实用中医内科杂志,2021,35(5):9-13,145-148.

[30] 王亚锋,夏晓黎,马艳萍,等. 基于网络药理学和分子对接研究小青龙汤治疗慢性阻塞性肺疾病的作用机制[J]. 中医临床研究,2021,13(22):1-10.

[31] 何相宜,施健. 中国慢性胆囊炎、胆囊结石内科诊疗共识意见(2018 年)[J]. 临床肝胆病杂志,2019,35(6):1231-1236.

[32] DOMEYER PJ, SERGENTANIS TN, ZAGOURI F, et al. Chronic cholelithiasis in elderly patients. Correlation of the severity of inflammation with the number and size of the stones[J]. In Vivo, 2008,22(2):269-272.

[33] 郑琳,何顺勇,程超威,等. 柴胡疏肝散调节胰岛素受体改善非酒精性脂肪肝模型大鼠脂代谢[J]. 福建中医药,2021,52(3):23-26.

[34] 彭随风,时昭红,张书,等. 益生菌联合柴胡疏肝散治疗大鼠非酒精性脂肪肝的实验研究[J]. 中国中西医结合杂志,2020,40(9):1098-1102.

[35] 苏伟. 柴胡疏肝散治疗肝气郁滞型非酒精性脂肪肝患者的临床效果[J]. 实用中西医结合临床,2021,21(9):8-9.

[36] MERG AR, KALINOWSKI SE, HINKHOUSE MM, et al. Mechanisms of impaired gallbladder contractile response in chronic acalculous cholecystitis[J]. J Gastrointest Surg, 2002,6(3):432-437.

[37] 吴莉. 基于 Fxr 受体柴胡皂苷类成分的利胆作用机制研究[D]. 太原:山西大学,2018.

[38] 王筠默. 中药药理学[M]. 4 版. 上海:上海科学技术出版社,1988:62-66.

[39] 杨佩佩,卢雨蓓. 小柴胡汤治疗慢性胆囊炎的研究进展[J]. 中医临床研究,2021,13(20):142-144.

[40] 魏金玲,黄小民,刘亚粉,等. 柴芩清宁胶囊治疗急性上呼吸道感染之风温病热袭肺卫证临床观察[J]. 中国中医急症,2017,26(8):1446-1448.

[41] 杨子玉,万迁迁,张志文,等. 泻肝散结方治疗晚期肝内胆管癌临床研究[J]. 中医药临床杂志,2021,33(3):499-502.

[42] 高丽萍. 柴胡有效成分与药理作用探究[J]. 临床医药文献电子杂志,2017,4(70):13853-13854.

[43] 王波,王丽,刘晓峰,等. 中药甘草成分和药理作用及其现代临床应用的研究进展[J]. 中国医药,2022,17(2):316-320.

[44] 王春燕. 浅谈陈皮的药理作用及临床应用[J]. 中国中医药现代远程教育,2013,11(3):120,131.

[45] 陈启亮,于清茜,李灿东,等. 柴胡疏肝散的历史沿革与现代药理作用[J]. 辽宁中医杂志,2022,49(4):215-217.

[46] 张佳岐. 柴胡疏肝散加减治疗慢性胆囊炎疗效分析[J]. 世界最新医学信息文摘,2019,19(60):201,203.

[47] 李桂莲,燕迅之. 柴胡疏肝散加减治疗慢性胆囊炎的临床疗效观察[J]. 中国继续医学教育,2015,7(20):199-200.

[48] 张月霞. 柴胡疏肝散加减治疗慢性胆囊炎疗效分析[J]. 光明中医,2015,30(3):539-540.

[49] 段晓芳. 柴胡疏肝散加减治疗慢性胆囊炎的临床疗效观察[J]. 临床合理用药杂志,2015,8(35):59-60.

[50] 邓声熔. 柴胡疏肝散加减治疗慢性胆囊炎的临床观察[J]. 中医临床研究,2018,10(26):50-52.

[51] 史国梅,王雪利. 金铃子散合柴胡疏肝散治疗慢性胆囊炎 35 例[J]. 河南中医,2010,30(4):400.

[52] 赵成国. 柴胡疏肝散合左金丸加味治疗慢性胆囊炎(气郁化火证)的临床观察[D]. 长春:长春中医药大学,2019.

[53] 秦双件. 柴胡疏肝散合茵陈蒿汤化裁治疗慢性胆囊炎湿热血瘀证 45 例临床观察[J]. 中医药导报,2009,15(5):33-34.

[54] 黄飞霞,许倩,张久强. 柴胡疏肝散加吴茱萸汤治疗慢性胆囊炎 28 例[J]. 四川中医,2014,32(7):113-114.

[55] 江克明. 中成药发展简史[J]. 中成药研究,1980,9(1):40-43.

[56] 赵钧锋. 柴胡疏肝散联合消炎利胆片治疗慢性胆囊炎临床疗效观察[J]. 甘肃科技,2017,33(22):114-115.

[57] 聂山文,路小燕. 柴胡疏肝散加减联合茵三疏胶囊治疗慢性胆囊炎 30 例[J]. 中医杂志,2014,55(4):342-343.

收稿日期:2022-08-12

作者简介:贾晓宇(1997-),男,内蒙古乌兰察布人,硕士研究生。

通信作者:刘彦晶,E-mail:LiuYanJing666888@163.com

(编辑:刘华)