

中西医结合治疗肝内胆汁淤积症对妊娠结局的影响

陈友英¹ 倪新红¹ 梁国强² 陈永珍³

(1 苏州市中医医院妇产科, 苏州, 215009; 2 苏州中医院中医药研究所, 苏州, 215009;

3 苏州大学基础医学与生命科学学院, 人体解剖与组织胚胎系, 苏州, 215007)

摘要 目的: 观察中药结合熊去氧胆酸、能量合剂联合用药治疗妊娠期肝内胆汁淤积症及改善围产儿预后的疗效。方法: 将100例妊娠期肝内胆汁淤积症患者随机分为治疗组和对照组, 治疗组予中药方和熊去氧胆酸、能量合剂, 对照组予熊去氧胆酸、能量合剂, 疗程均为2周。跟踪治疗前后皮肤瘙痒缓解及总胆汁酸、肝转氨酶水平及围生儿结局。结果: 治疗组总胆汁酸、肝转氨酶水平均有所下降, 胎儿窘迫率、羊水污染率、新生儿窒息、早产率均较对照组降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论: 中药联合熊去氧胆酸、能量合剂治疗妊娠期肝内胆汁淤积症有良好治疗效果。

关键词 中西医结合治疗; 肝内胆汁淤积症; 熊去氧胆酸; 妊娠

Integrative Chinese and Western Treatment of Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy (ICP)

Chen Youying¹, Ni Xinhong¹, Liang Guoqiang², Chen Yongzhen³

(1 Department of gynecology and obstetrics, Chinese Medicine Hospital, Suzhou 215009, China; 2 Institute of Chinese Medicine, Suzhou 215009, China; 3 Department of Human Anatomy, Histology and Embryology, School of Biology and Basic Medical Sciences, Soochow University, Suzhou 215007, China)

Abstract Objective: To observe efficacy of Chinese medicine combined with ursodeoxycholic acid, energy mixture on intrahepatic cholestasis of pregnancy and improvement of perinatal outcome. **Methods:** 100 patients with ICP were randomly divided into treatment group and control group, within two-week course of treatment patients in the treatment group were treated with Chinese medicine combined with ursodeoxycholic acid, energy mixture, and in the control group only ursodeoxycholic acid and energy mixture were used. After treatment pruritus relief, total bile acids, liver transaminase levels and perinatal outcome of children were observed. **Results:** Compared with the control group, the level of total bile acid and liver transaminase of treatment group declined, the rates of fetal distress, meconium, asphyxia, premature birth were significantly lower ($P < 0.05$). **Conclusion:** The treatment of Chinese medicine combined with ursodeoxycholic acid and energy mixture is effective for treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy.

Key Words Integrative treatment; Intrahepatic cholestasis of pregnancy; Ursodeoxycholic acid; Gestation

doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2013.09.019

妊娠期肝内胆汁淤积症 (intrahepatic cholestasis of pregnancy, ICP) 主要发生于妊娠晚期, 少数发生于妊娠中期, 是以妊娠期皮肤瘙痒、胆酸升高和黄疸为主, 产后症状迅速消失为特征的妊娠期并发症^[1]。主要危害胎儿, 使围生儿发病率和死亡率增高^[2]。现代医学对ICP的治疗仍处于对症治疗阶段, 药物进入胎盘的能力较差, 药效不佳^[3-4]。中药从ICP的病因病机“湿、热、瘀”出发, 能改善患者的临床症状、体征而改善妊娠结局^[5]。自仲景以来, 历代将茵陈蒿汤化裁用于治疗各类黄疸性疾病, 现代研究表明, 茵陈蒿汤不仅具有促进胆红素代谢的作用, 还具有抗肝损伤, 抑制肝细胞凋亡、抑制星状细胞活化及胶原合成等作用^[6-8]。茵陈加味汤为我院临床的协定中药处方, 通过长期临床验证茵陈加味汤联合熊去氧胆酸的中西医联合治疗妊娠肝内胆汁淤积症效果显著。本文采用回顾性统计分析

法, 将本院1年来采用不同方法治疗妊娠期肝内胆汁淤积症100例, 其中50例中药联合应用熊去氧胆酸、能量合剂治疗(观察组), 50例应用熊去氧胆酸、能量合剂治疗(对照组), 以探讨中药联合应用熊去氧胆酸的疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择自2012年03月至2013年03月门诊及住院的ICP患者100例, 身高、体重、孕次及生化指标无统计学意义($P < 0.05$), 均排除患者影响肝脏功能的急慢性病、遗传、代谢、自身免疫性疾病, 以及药物影响。对照组50例, 年龄23~35岁, 平均27.5岁, 患病孕周30~38周; 观察组50例, 年龄24~36岁, 平均28.2岁, 患病孕周28~39周, 均为单胎妊娠。

1.2 诊断标准 参照2008年人民卫生出版社出版的《妇产科学》第7版的有关内容拟定: 1) 妊娠中晚期出

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(编号: KJS1232); 苏州大学重点实验室开放课题(编号: 31000654)

通信作者: 陈永珍, 教授, 硕导, 东吴讲席教授, 研究方向: 生殖免疫, 胚胎生殖干细胞, 苏州大学基础医学与生命科学学院人体解剖与组织胚胎系, E-mail: chen Yongzhen@suda.edu.cn

现皮肤瘙痒;2)或伴黄疸;3)血清总胆酸升高;4)或伴胆红素及转氨酶升高;5)排除病毒性肝炎、脂肪肝、妊娠高症、皮肤疾患。6)症状体征及实验室指标均在分娩后迅速消失或恢复正常。

1.3 统计学处理 根据临床资料特点,采用 t 检验、卡方检验,进行统计学处理,计算 P 值,用统计学软件 SPSS 15.0 处理,以 $P < 0.05$ 为有统计学意义。

1.4 治疗方法 对照组:口服熊去氧胆酸^[9](公司:Dr. Falk Pharma GmbH;产品批号:12G11333L)0.25 g,2次/d,共14 d;能量合剂:10%葡萄糖 500 mL 并加入 ATP40 mg、辅酶 A 100 U、维生素 C 3.0 g、维生素 B₆ 0.2 g,1次/d,共14 d;地塞米松 10 mg 静脉推注,1次/d,共3 d。

观察组:在对照组基础上加用中药方口服,基本方组成:党参 15 g,白术 10 g,茯苓 15 g,炙黄芪 10 g,生黄芪 10 g,炒黄芩 10 g,茵陈 10 g,枸杞子 15 g,桑寄生 15 g,陈皮 10 g,炒山药 10 g,砂仁 5 g,苈麻根 15 g,苏叶 10 g,炙甘草 5 g,黄柏 10 g。1剂/d,7 d 为 1 个疗程,2 个疗程后评价效果。

治疗前后两组分别抽取空腹静脉血,监测血胆汁酸及转氨酶情况,定期观察瘙痒变化、胎儿监护、胎动以及羊水变化。

2 结果

2.1 治疗前后瘙痒的改善 两组治疗后瘙痒症状改善均较治疗前明显,但观察组缓解效果更快,疗效更明显。

表 1 两组治疗后瘙痒缓解所用时间比较

组别	例数	瘙痒缓解所用的时间(d)					
		3	4	5	6	7	8
对照组	50	2	6	10	13	16	3
观察组	50	5	9	16	18	2	0

2.2 治疗后 TBA 及肝酶的变化 两组均有效降低各项生化指标及 TBA 水平,但对照转氨酶下降较观察组慢。

表 2 两组治疗前后 ALT、AST、TBA、CG 比较

组别	例数	ALT(u/L)		AST(u/L)		TBA(mmol/L)		CG(nmol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	50	68	35*	70	35*	20.5	7.5*	11.5	3.5*
观察组	50	78	17*	73	18*	22.5	3.5*	13.5	3.0*

注:与治疗前相比较,* $P < 0.05$ 。

表 3 两组围产儿结局比较[n(%)]

组别	例数(n)	羊水粪染	胎儿窘迫	新生儿窒息	早产儿
对照组	50	11(22)	12(20)	8(16)	15(30)
观察组	50	4(8)	6(12)	3(6)	9(18)

注:与对照组相比较,* $P < 0.05$ 。

2.3 围产儿结局 观察组较对照组发生围产儿并发症几率低,可以明显改善 ICP 妊娠结局。

3 讨论

妊娠期肝内胆汁淤积症是一个可逆的发生在妊娠中晚期的胆汁淤积性肝病,其发病机制是多因素的,大量流行病学调查、临床观察及实验室研究表明其病因与遗传缺陷、激素代谢紊乱、环境有密切关系。ICP 发生后,孕妇胆汁中胆盐分泌不足,脂溶性维生素 K 的吸收减少,导致肝脏合成凝血因子减少,凝血功能异常,导致产后出血。由于胎儿窘迫发生率高导致孕妇手术几率增高。ICP 主要危害胎儿,引起胎儿窘迫、早产、死胎、死产,并使围生儿患病率及死亡率明显增加^[10-12]。

从中医学角度本病属于“妊娠瘙痒症”“妊娠黄疸”等范畴,发病与孕期阴血聚于冲任养胎,机体处于阴血偏虚、阳气偏盛的孕期生理常态及素体因素密切相关。病机为肝胆湿热,脾胃湿热,阴虚血燥。孕妇胎气壅滞,气机不畅,最易出现水湿不化、郁久化热、湿热滞留,湿热郁于肌肤则肌肤瘙痒,湿热郁于肝胆、肝胆失于疏泄则皮肤面目黄染^[13-14]。

中药方中茵陈清热利湿、退黄疸;白术养血健脾,祛风止痒^[15];茯苓理脾行水使湿热之邪从小便出;黄芩清热燥湿、泻火解毒、止血安胎^[16];黄柏清热利湿退黄;甘草调和诸药。全方具有清热利湿、退黄止痒、镇静安胎之效。因此能明显降低血清胆汁酸及肝酶,减轻瘙痒,适当延长孕龄,避免早产,降低胎儿窘迫率,且无明显不良反应。

综合上述分析,中药联合熊去氧胆酸、能量合剂治疗妊娠期肝内胆汁淤积症比单纯使用熊去氧胆酸、能量合剂更能明显降低血胆汁酸及肝酶,缓解瘙痒,对降低早产,胎儿窘迫、新生儿窒息率,改善围产儿结局有明显治疗效果。

参考文献

- [1] 乐杰. 妇产科学[M]. 7 版. 北京:人民卫生出版社,2008:101.
- [2] 邵薇薇. 妊娠期肝内胆汁淤积症对围生儿预后的影响分析[J]. 河北医学,2012,18(2):158-161.
- [3] 邓文秋. 妊娠期肝内胆汁淤积症的妊娠结局及治疗进展[J]. 吉林医学,2013,34(2):330-331.
- [4] 宋晓晖,徐元萍,马莎,等. 中西医结合治疗妊娠期肝内胆汁淤积症对妊娠结局的影响[J]. 数理医药学杂志,2012,25(2):164-165.
- [5] 余丰,梁飞立,邓梅花,等. 肝内胆汁淤积性肝病的中西医结合论治[J]. 现代中西医结合杂志,2013,22(9):1019-1022.
- [6] 曹洪欣,孙晖,姜新刚,等. Comparative Study on the Protective Effects of Yinchenhao Decoction(茵陈蒿汤) against Liver Injury Induced by α -Naphthylisothiocyanate and Carbon Tetrachloride[J]. Chinese Journal of Integrative Medicine,2009,7(3):204-209.

(下接第 1061 页)

正常或较前增加 >5 m/s 以上;2)改善:临床症状减轻,腱反射及深浅感觉有好转,神经传导速度肌电图较前增加 <5 m/s;3)无效:临床症状无改善,腱反射及深浅感觉无减轻,神经传导速度无变化。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 18.0 软件进行统计学处理,计数资料比较采用卡方检验。

2 结果

在治疗组中疗效显著者有 33 例,改善者 11 例,无效者 1 例,有效率 97.8%,疗效显著率 73.3%;在对照组中疗效显著者有 26 例,改善者 17 例,无效者 2 例,有效率 95.6%,疗效显著率 57.8%。治疗组与对照组均有较高的有效率,但疗效显著率有明显差别,治疗组明显优于对照组。经卡方检验,治疗组与对照组疗效显著率差异有统计学意义($P < 0.05$),结果详见表 1。在治疗过程中两组均未见明显不良反应。

表 1 两组临床疗效比较(例、%)

组别	治疗组	对照组
例数	45	45
显著	33	26
有效	11	17
无效	1	2
总有效率(%)	97.8	95.6
疗效显著率(%)	73.3*	57.8

注:与对照组比较,* $P < 0.05$ 。

3 讨论

糖尿病神经病变可累及包括自主神经在内的所有神经。目前,对糖尿病神经病变发病机制尚未完全明确,一般认为与血管障碍、代谢紊乱及神经营养因子减少,导致以阶段性脱髓鞘为主的神经纤维脱髓鞘改变及变性坏死有关。本研究中,我们采用脑心通胶囊加前列地尔治疗 DNP,其疗效显著率明显高于单纯使用前列地尔进行治疗,疗效满意。前列地尔一方面具有强大的扩张血管作用,可改善神经病变组织的微循环和血流动力学;另一方面具有抑制血小板凝集作用,能

降低血栓素水平,减低血液黏滞度,抑制血栓形成。这两个方面的共同效应能使病变神经组织的缺血缺氧得到显著缓解,避免损害加重^[9-12]。脑心通胶囊活血、降低血黏度、改善血管内皮功能,扩张相关血管,抑制血栓形成^[13-16]。前列地尔与脑心通联合使用,改善微循环效果明显,且未见不良反应,值得临床推广。

参考文献

- [1] 中国医师协会内分泌代谢科医师分会. 糖尿病周围神经病变临床诊疗规范(征求意见稿)[J]. 中国糖尿病杂志,2009,17(8):638-640.
- [2] 朱宪彝. 临床内分泌学[M]. 天津:天津科学技术出版社,1993:435.
- [3] 张颖,彭永德. 硫辛酸和弥可保治疗糖尿病周围神经病变的研究[J]. 中国医药导报,2010,17(6):59.
- [4] 刘磊,邵政一. 糖尿病周围神经病变发病机制研究进展[J]. 南通医学院学报,2004,24(1):115-117.
- [5] 赵琳,张霞,王颖,等. 2 型糖尿病住院患者慢性并发症危险因素分析[J]. 中国组织工程研究与临床研究,2007,11(39):7729-7732.
- [6] 张兰,姜维娜,陈盛业,等. 糖尿病周围神经病变“络损”病机研究[C]. 第五届国际中医糖尿病大会暨国家中医药糖尿病临床研究联盟成立大会论文集,2011:174-180.
- [7] 李惠林,李金花. 糖尿病周围神经病变中西医结合治疗概况[J]. 中医药信息,2010,27(2):100-103.
- [8] 刘志华,梁宝丽,王晓松. 糖尿病周围神经病变的中西医结合治疗进展[J]. 临床合理用药,2009,2(19):122-123.
- [9] 聂立红,蒋亚斌,李国成. 前列地尔治疗糖尿病周围神经病变的系统评价[J]. 广东医学,2007,28(6):988-989.
- [10] 钱峰,李辛,祝应俊,等. 前列地尔治疗 2 型糖尿病周围神经病变临床分析[J]. 中国实用神经疾病杂志,2011,14(1):31-32.
- [11] 魏薇,袁红,冯媛媛. 前列地尔治疗糖尿病周围神经病变临床观察[J]. 中国医药导报,2012,9(12):76-77.
- [12] 孙希明. 前列地尔联合甲钴胺治疗糖尿病周围神经病变的疗效分析[J]. 中国医药科学,2011,1(23):99.
- [13] 方坤. 步长脑心通胶囊药物治疗进展[J]. 中医临床杂志,2011,23(6):560-561.
- [14] 赵步长,武海勤,赵涛. 脑心同治-心脑血管疾病防治进展[M]. 北京:人民卫生出版社,2006:205-338.
- [15] 潘小红. 脑心通胶囊治疗糖尿病并发症概况[J]. 浙江中医杂志,2010,27(2):100-103.
- [16] 仲崇涛,闫洪泉. 丹红注射液加脑心通胶囊治疗 1 期糖尿病足疗效观察[J]. 人民军医,2010,53(9):687-688.

(2012-11-02 收稿)

(上接第 1059 页)

- [7] 向怀,覃薛文. 茵陈清热利胆汤治疗妊娠期肝内胆汁淤积症 30 例总结[J]. 湖南中医杂志,2013,29(6):49-50.
- [8] 杨艳芳,刁晓娣,赵蕴芝,等. 茵陈蒿汤治疗妊娠期肝内胆汁淤积症 30 例临床分析[J]. 新中医,2013,42(2):71-74.
- [9] 汪海. 熊去氧胆酸结合清淤利胆方治疗肝内胆汁淤积症疗效分析[J]. 实用药物与临床,2013,16(5):405-406.
- [10] 雷玲,李力. 妊娠期肝内胆汁淤积症发病机制研究进展[J]. 国际妇产科学杂志,2008,35(5):376-378,386.
- [11] 杨弟芳. 妊娠期肝内胆汁淤积症的发病机制[J]. 现代医药卫生,2005,20(13):1667.

- [12] 贾小燕,漆洪波,罗欣. 早发型妊娠期肝内胆汁淤积症血清总胆汁酸水平与围产儿结局的关系[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2013,29(6):464-467.
- [13] 刘敏如,谭方信. 中医妇科学[M]. 北京:人民卫生出版社,2001:564-570.
- [14] 苏文. 思美泰结合中药茵白汤治疗妊娠肝内胆汁淤积症的疗效分析[J]. 中国初级卫生保健,2013,27(5):102-103.
- [15] 曹锦花. 茵陈的化学成分和药理作用研究进展[J]. 沈阳药科大学学报,2013,30(6):489-494.
- [16] 梁学清,李丹丹,黄忠威. 茯苓药理作用研究进展[J]. 河南科技大学学报:医学版,2012,30(2):154-156.

(2013-07-19 收稿)