

# 茵栀黄颗粒对妊娠期肝内胆汁淤积症糖脂代谢及胆盐载体的影响

王利霞 韩利伟 魏丹丹  
(河南省南阳南石医院妇产科, 南阳, 473000)

**摘要** 目的:评价茵栀黄颗粒对妊娠期肝内胆汁淤积症患者糖脂代谢的影响,并检测治疗前后胎盘中胆盐载体(MRP)的水平。方法:选取2015年1月至2017年1月南阳南石医院将60例妊娠期肝内胆汁淤积症患者纳入研究,随机分为对照组及观察组,每组30例。2组均使用熊去氧胆酸及丁二磺酸腺苷蛋氨酸,观察组在此基础上加用茵栀黄颗粒,比较2组孕妇临床症状、糖脂代谢指标、妊娠结局及胎盘MRP水平。结果:2组瘙痒的症状评分均下降,观察组优于对照组( $P < 0.05$ );治疗后2组糖化血红蛋白(HbA<sub>1c</sub>)、空腹血糖(FPG)、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)均有不同程度改善,其中观察组改善更为明显,与对照组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ );观察组新生儿早产率、新生儿窘迫发生率均明显低于对照组,产后24h出血的总量明显少于对照组,新生儿体重较对照组提高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );治疗后2组的胎盘组织MRP1及MRP2水平均有所上调,其中观察组上调的趋势更为明显( $P < 0.05$ )。结论:茵栀黄颗粒可明显改善妊娠期肝内胆汁淤积症患者糖脂代谢水平,可通过上调MRP水平促进胎盘胆汁运转,促进病情恢复。

**关键词** 肝内胆汁淤积症;妊娠期;茵栀黄颗粒;胎盘胆盐载体

## Effects of Yinzhihuang Granules on Glucolipid Metabolism in the Patients with Intrahepatic Cholestasis During Gestation Period and the Concentration Changes of MRP in Placental Bile Salts Transporters

Wang Lixia, Han Liwei, Wei Dandan

(Department of Gynecology and Obstetrics, Henan Nanyang Nanshi Hospital, Nanyang 473000, China)

**Abstract Objective:** To evaluate the effects of Yinzhihuang granules on glucolipid metabolism in the patients with intrahepatic cholestasis during gestation period, and to detect the concentration changes of MRP before and after treatment in placental bile salts transporters. **Methods:** A total of 60 cases of patients with intrahepatic cholestasis during gestation period from January 2015 to January 2017 were included into the study, and randomly divided into the control group and the observation group, with 30 cases in each group. The two groups of patients had ursodesoxycholic acid and Ademetionine 1, 4-butanedisulfonate, and the observation group had Yinzhihuang granules on this basis. The clinical symptoms, glucolipid metabolic indexes, the pregnancy outcome and the concentration changes of MRP in placental bile salts transporters were compared. **Results:** 1) The itching symptom scores decreased in both the two groups of patients, and the observation group was superior to that of control group ( $P < 0.05$ ); 2) HbA<sub>1c</sub>, fasting plasma glucose (FPG), triglycerides (TG), total cholesterol (TC), high-density lipoprotein (HDL-C), low density lipoprotein (LDL-C) were improved to varying degrees in the two groups of patients after treatment, and the improvement of the observation group was more significantly. Compared with the control group, there were statistically significant differences ( $P < 0.05$ ); 3) Neonatal premature birth rate and incidence of neonatal distress in the observation group were significantly inferior to the control group, and the total 24 h postpartum hemorrhage was less than that of the control group. The newborn weight increased than the control group, and the differences were with statistical significance ( $P < 0.05$ ); 4) The concentrations of MRP1 and MRP2 in placenta tissue of the patients in the two groups all up-regulated to some extent after treatment, and the rise trend of the observation group was more obviously ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** Yinzhihuang granules can significantly improve glucolipid metabolism in the gestation period patients with intrahepatic cholestasis disease, and can promote the illness recovery by up-regulating the concentration of MRP to promote the placenta bile process.

**Key Words** Intrahepatic cholestasis disease; Gestation period; Yinzhihuang granules; Placental bile salts transporters

中图分类号:R289.5;R575 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2018.08.013

妊娠期胆汁淤积症(Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy, ICP)是妊娠中晚期常见的、严重的妊娠并发症,发病时孕妇可出现皮肤瘙痒、黄疸、脂溶性消化不良等症状,如若治疗不及时或治疗不当可导致

新生儿早产、胎儿宫内窘迫、死胎等不良后果<sup>[1-2]</sup>。现代病理学研究证实 ICP 的主要病理改变集中于肝脏与胎盘,其属于中医“妊娠身痒”“子黄”及“胎毒”等病名范畴,湿热胎毒交织,蒸发成瘀,壅堵阻滞胆汁排泄致其外溢而成此病,故清热祛湿,保肝解毒是治疗 ICP 的关键<sup>[3-4]</sup>。茵栀黄颗粒清热解暑,利湿退黄之要药,临床不乏其治愈 ICP 的报道<sup>[5-6]</sup>,但其作用机制目前尚不明确,探讨其治疗 ICP 的作用机制是目前临床研究的热点话题。有研究证实 ICP 孕妇体内血糖及血脂水平可出现明显升高趋势<sup>[7]</sup>,糖脂代谢的紊乱可导致胎盘血管产生病变,从而影响妊娠结局。本研究探讨茵栀黄颗粒治疗 ICP 并改善妊娠结局是否是通过改善患者糖脂代谢实现的。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 1 月至 2017 年 1 月收治的 ICP 患者 60 例作为研究对象,随机分为对照组和观察组,每组 30 例。观察组年龄 21~38 岁,平均年龄(28±3.12)岁,孕周 23~38 周,平均孕周(34±1.25)周,均出现皮肤瘙痒症状,伴消化不良 3 例、伴黄疸 9 例,无症状 3 例。对照组年龄 22~40 岁,平均年龄(29±4.02)岁,孕周 22~39 周,平均孕周(35±1.52)周,均出现皮肤瘙痒症状,伴消化不良 2 例、黄疸 10 例、无症状 4 例。2 组在年龄、孕周、临床症状等方面差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。

1.2 诊断标准 所有患者均符合谢幸编写的《妇产科学》中关于 ICP 的临床诊断标准。肝胆湿热型参照 2012 年中华医学会颁布的中医病症诊断疗效标准(国标)。

1.3 纳入标准 1)符合上述诊断标准者;2)并签署知情同意书。

1.4 排除标准 1)合并妊娠高血压者;2)发病前即已有糖脂代谢异常者;3)合并心、脑、肾等重要脏器病变者;4)对中药过敏者。

1.5 脱落与剔除标准 1)不签署知情同意书者;2)同时参与多个临床研究;3)依从性差者。

1.6 治疗方法 2 组均口服熊去氧胆酸(Losan-Pharma GmbH, 国药准字:H20100502),15 mg/(kg·d),分 3 次服用。丁二磺酸腺苷蛋氨酸(思美泰,Hospira S. P. A, 国药准字:H20150629)0.5 g 联合 0.9% 氯化钠溶液 500 mL 静脉滴注,1 次/d。地塞米松(吉林精优长白山药业有限公司,国药准字:H22021462),1 mL/次,1 次/d,肌内注射。观察组在基础治疗上加用茵栀黄颗粒(鲁南厚普制药有限公

司,国药准字:Z20030028)1 袋/次,3 次/d。含有:茵陈、栀子、黄芩、金银花。2 组均接受为期 14 d 的治疗。

## 1.7 观察指标

1.7.1 临床症状 对治疗前后患者皮肤瘙痒症状进行评分,具体评分标准如下:0 分,无瘙痒症状存在;1 分,四肢或腹部有轻度瘙痒,未见明显抓痕;2 分,四肢或腹部有瘙痒,但不影响睡眠,可出现抓痕;3 分,四肢或腹部瘙痒严重,出现明显抓痕,严重影响睡眠及日常活动。

1.7.2 糖脂代谢 比较 2 组治疗前后糖化血红蛋白(HbA<sub>1c</sub>)、空腹血糖(FPG)、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平变化。嘱患者抽血前日 22:00 进食,次日清晨 8:00 抽取肘静脉血,利用酶联免疫吸附试验(ELISA)对上述指标进行检测。

1.7.3 妊娠结局 对 2 组的新生儿早产率、窘迫发生率以及体重进行测量登记。

1.7.4 MRP 水平的变化 抽取 2 组治疗前后外周血 10 mL,加人淋巴细胞提取液分离收集出单核细胞,加蛋白裂解液进行充分裂解蛋白后高速离心,留取上清液,随后进行蛋白水平测定计算上样量,样本蛋白变性后进行电泳跑胶,将目的蛋白转膜至聚氟乙烯(Polyvinyl Fluoride, PVF)膜后进行封闭,并随后加入相应的一抗及二抗,最后显影检测蛋白水平,以 A 值进行计算。

1.8 统计学方法 采用 SPSS 20.0 统计软件对本研究数据进行分析,所有数据用均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,所有计量数据均符合正态分布,故用  $t$  检验进行,计数资料以率表示,使用  $\chi^2$  检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 2 组瘙痒症状评分比较 2 组瘙痒的症状评分均下降,观察组优于对照组( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 2 组瘙痒症状评分( $\bar{x} \pm s$ , 分)

组别	治疗前	治疗后
观察组( $n=30$ )	2.31±1.34	1.01±0.12* <sup>△</sup>
对照组( $n=30$ )	2.26±1.56	1.46±0.32*

注:与本组治疗前比较,\* $P < 0.05$ ;与对照组治疗后比较,<sup>△</sup> $P < 0.05$

2.2 2 组治疗前后糖脂指标比较 治疗后 2 组 HbA<sub>1c</sub>、FPG、TG、TC、HDL-C、LDL-C 均有不同程度改善,其中观察组改善更为明显,与对照组比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 2。

表2 2组治疗前后糖脂指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	HbA <sub>1c</sub>	FPG	TC	TG	HDL-C	LDL-C
观察组(n=30)						
治疗前	5.98 ± 0.43	5.23 ± 0.15	6.94 ± 0.81	2.91 ± 0.13	1.33 ± 0.14	3.98 ± 0.31
治疗后	5.02 ± 0.36* <sup>△</sup>	4.31 ± 0.21* <sup>△</sup>	4.11 ± 0.41* <sup>△</sup>	1.37 ± 0.21* <sup>△</sup>	2.88 ± 0.26* <sup>△</sup>	2.71 ± 0.21* <sup>△</sup>
对照组(n=30)						
治疗前	5.95 ± 0.48	5.25 ± 0.17	7.01 ± 0.67	2.89 ± 0.22	1.32 ± 0.16	3.86 ± 0.42
治疗后	5.28 ± 0.65*	4.95 ± 0.37*	5.82 ± 0.62*	2.03 ± 0.31*	1.98 ± 0.23*	3.01 ± 0.33*

注:与本组治疗前比较,\*P<0.05;与对照组治疗后比较,<sup>△</sup>P<0.05

表3 2组妊娠结局比较

组别	早产[例(%)]	胎儿窘迫[例(%)]	产后24h出血( $\bar{x} \pm s$ ,mL)	新生儿体重( $\bar{x} \pm s$ ,g)
观察组(n=30)	2(6.67)	2(6.67)	450 ± 98	3 241 ± 422
对照组(n=30)	11(36.67)	10(33.33)	612 ± 101	2 879 ± 389
$\chi^2/t$	3.25	4.01	5.12	3.02
P	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

2.3 2组妊娠结局比较 观察组新生儿早产率、新生儿窘迫发生率均明显低于对照组,产妇产后24h出血的总量明显少于对照组,新生儿体重较对照组提高,差异均有统计学意义(P<0.05)。见表3。

2.4 2组MRP水平比较 治疗后2组的胎盘组织MRP1及MRP2水平均有所上调,其中观察组上调的趋势更为明显(P<0.05)。见表4及图1。

表4 2组MRP水平比较( $\bar{x} \pm s$ ,A)

组别	MRP1/内参IOD	MRP2/内参IOD
观察组(n=30)		
治疗前	0.52 ± 0.24	0.64 ± 0.16
治疗后	1.26 ± 0.41* <sup>△</sup>	1.87 ± 0.42* <sup>△</sup>
对照组(n=30)		
治疗前	0.49 ± 0.33	0.62 ± 0.17
治疗后	0.86 ± 0.25*	1.03 ± 0.35*

注:与本组治疗前比较,\*P<0.05;与对照组治疗后比较,<sup>△</sup>P<0.05

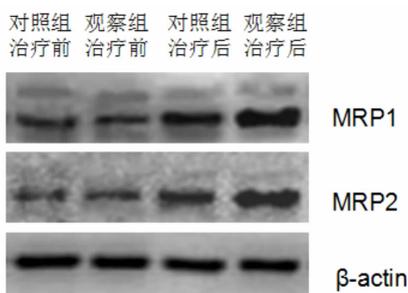


图1 2组MRP-1、MRP-2表达的情况

### 3 讨论

ICP是临床常见的妊娠中晚期并发症,可对胎儿产生严重的影响,此外,机体胆汁中的胆盐成分水平下降,可直接导致脂溶性维生素K吸收能力下降,从而损害了肝脏合成凝血因子的能力,影响了孕

妇的凝血功能,极大地增加了产后出血的风险<sup>[8-10]</sup>。ICP患者存在明显糖脂代谢紊乱,本研究数据亦证实这一观点。肠内分泌细胞分泌胰岛素生长因子-1(GLP-1)需要借助胆汁实现,而GLP-1亦是促进胰岛细胞分泌胰岛素的关键因素,从而调控机体血糖水平。ICP患者胆汁无法正常进入肝肠循环,故无法维持正常的糖代谢水平,早发型ICP患者糖代谢紊乱较晚发型明显,说明ICP与糖代谢密不可分。随着妊娠的时间的延长,孕妇体内拮抗胰岛素样物质水平会逐渐上调,孕妇对胰岛素的敏感度较正常人群明显下降,由此导致血糖升高,机体对胰岛素需求量增加,从而诱发胰岛细胞分泌大剂量的胰岛素以维持血糖水平,形成恶性循环。此外,由于ICP患者胆汁无法正常运行,从而导致其水平增加,破坏了肝细胞的正常结构,胆汁酸还可刺激前列腺素的释放,影响了内皮细胞的功能,从而导致脂代谢异常<sup>[11-13]</sup>。本研究2组ICP患者糖脂代谢存在异常,经过一定干预手段治疗后糖脂水平确有所恢复。

ICP属于“妊娠身痒”“子黄”及“胎毒”等病名范畴,中医早有“女子以肝为本血为用”之说,肝乃疏泄之脏,是藏血之所,喜调达而恶抑制。妇人怀孕后气血聚于宫中以滋养胎儿,饮食结构改变,加之素体偏虚则脾胃受损,水湿渐生,随着胎儿日益增大者气机受阻明显,加之脾虚无法再正常运化水湿,则气滞湿郁而化热,热阻中焦,进一步影响气机不畅,肝处中焦,肝失疏泄则胆汁不循常道,外溢与肌表<sup>[14-15]</sup>。故ICP是湿热交织成瘀,壅堵阻滞胆汁排泄致其外溢而成此病,故清热祛湿,保肝解毒是治疗ICP的关键。茵栀黄颗粒主要含有茵陈、栀子、黄

芩、金银花,是清热解毒,保肝安胎之良药。方中茵陈是君药,隶属于肝经,是清热利湿,保肝护胆要药,现代药理学证实茵陈可促进胆汁分泌,上调胆汁酸及胆红素的排出,从而改善肝胆的微循环系统;栀子为臣药,可清热除烦,解毒利湿,其提取物可诱发胆囊收缩,还可降低血液及淋巴液中的胆红素水平,加快胆红素排出机体;黄芩可清热燥湿以安胎,动物实验显示黄芩的主要成分黄芩苷对肝脏细胞有修复及保护效应<sup>[16]</sup>;菊花亦可清热解毒安胎,共为佐药。整方共奏清热、利湿、解毒、退黄安胎的作用<sup>[5-6,17]</sup>。本研究数据显示,加用茵栀黄颗粒的观察组患者不论是在临床症状的改善方面,还是糖脂代谢方面均明显优于单纯使用西药的对照组,这提示茵栀黄颗粒确可明显改善 ICP 病情,提高新生儿质量。

MRP 与机体胆汁转运关系密切,MRP 在全身多处组织均有表达,其含有 MRP-1 及 MRP-2 亚型,胎儿处于子宫内,其胆汁酸的代谢需要通过胎盘运转至母体,MRP 水平下降可导致 ICP 患者胎盘滋养层对胆汁酸的运转能力受损,从而导致胆汁酸在胎儿体内及胎盘中累积,进一步影响了胎盘滋养层膜的脂质构成及膜的流动性,不利于胎儿的生长发育。由此我们认为提高 MRP 的水平可促进胎儿与母体见胆汁酸的运转能力,缓解了胎儿与母体见胆汁酸水平差异,改善了胎盘滋养层机阴离子/胆酸交换器的功能,促进胎儿生长发育<sup>[18-20]</sup>。研究中我们发现干预前后 2 组外周血 MRP 水平均有所提高,使用茵栀黄颗粒的观察组 MRP 改善得更为明显,故我们认为茵栀黄颗粒改善 ICP 病情可能与上调 MRP 水平有关。

#### 参考文献

- [1]雷成菊. 妊娠期胆汁淤积综合征的临床研究[J]. 医学信息, 2014,27(2):326-327.
- [2]张长虹. 总胆汁酸检测诊断妊娠期胆汁淤积症的临床分析[J]. 中国社区医师,2017,33(22):120,122.
- [3]尹桂珍,周惠芳. 妊娠期胆汁淤积综合征的中西医疗效观察[J]. 新疆医科大学学报,2015,38(5):598-600.
- [4]李嘉蔚,刘国成,饶美兰,等. 中西医结合治疗对妊娠期肝内胆汁

- 淤积症的疗效及围产儿预后的影响[J]. 中国医学创新,2016,13(20):103-105,106.
- [5]赵瑾. 茵栀黄口服液与熊去氧胆酸联合治疗妊娠期肝内胆汁淤积症的疗效[J]. 健康前沿,2016,23(10):191.
- [6]张映红,朱桃花,夏夷. 茵栀黄口服液在妊娠期肝内胆汁淤积症治疗中疗效观察[J]. 安徽医药,2014,18(1):160-162.
- [7]李嘉蔚,牛建民,周平,等. 妊娠期肝内胆汁淤积症患者糖脂代谢特点及其围产结局的观察[J]. 中国计划生育学杂志,2015,23(12):815-818,821.
- [8]于雪梅,张连宝. 低分子肝素治疗妊娠期胆汁淤积的疗效观察[J]. 中国实用医药,2011,6(32):161-162.
- [9]尹桂珍,周惠芳. 妊娠期胆汁淤积综合征的中西医疗效观察[J]. 新疆医科大学学报,2015,38(5):598-600.
- [10]刘治美. 探讨妊娠期胆汁淤积综合征(ICP)的诊治对策[J]. 健康必读(下旬刊),2013(7):88.
- [11]李嘉蔚,牛建民,周平,等. 妊娠期肝内胆汁淤积症患者糖脂代谢特点及其围产结局的观察[J]. 中国计划生育学杂志,2015,23(12):815-818,821.
- [12]周晓艳,金晓娜. 妊娠期肝内胆汁淤积症糖脂代谢与围产结局的临床分析[J]. 中国计划生育学杂志,2016,24(12):835-838.
- [13]张忠碧. 妊娠期合并肝内胆汁淤积综合征的诊断与治疗[J]. 健康必读(中旬刊),2011(10):292-293.
- [14]李嘉蔚,刘国成,饶美兰,等. 中西医结合治疗对妊娠期肝内胆汁淤积症的疗效及围产儿预后的影响[J]. 中国医学创新,2016,13(20):103-105,106.
- [15]安利红,张霞晖. 中医体质分型与妊娠期肝内胆汁淤积症的关系[J]. 中国中西医结合消化杂志,2014,22(3):143-145.
- [16]刘世杰,姜宏齐,马英杰. 黄芩苷通过抑制大鼠转化生长因子 $\beta 1$ 的表达发挥抗肝纤维化作用[J]. 哈尔滨医科大学学报,2011,45(2):128-130.
- [17]徐睿霞,王甫琴,吴亚臻. 茵栀黄口服液联合清蛋白治疗新生儿病理性黄疸疗效及安全性研究[J]. 重庆医学,2017,46(4):530-532.
- [18]杜晓煌,柴进,封欣婵,等. 川西獐牙菜醇提物对大鼠胆汁酸转运蛋白 MRP4、转录因子 Nrf2 表达的影响[J]. 第三军医大学学报,2015,37(10):957-961.
- [19]崔陶,门晓亮,刘玉芳,等. 胎盘胆盐载体 MRP 的表达及其与妊娠期肝内胆汁淤积症的关系[J]. 四川大学学报:医学版,2008,39(6):1043-1045.
- [20]王妮,黄引平. 熊去氧胆酸治疗 ICP 对胎盘多药耐药相关蛋白的影响[D]. 温州:温州医科大学,2013.

(2018-01-12 收稿 责任编辑:杨觉雄)