利胆汤联合西药治疗妊娠期肝内胆汁淤积综合征临床观察

苏武红, 张燕萍, 罗秋波

1. 浙江省台州市路桥区第二人民医院妇产科 (浙江 台州 318058)；2. 浙江省台州市路桥区第二人民医院中医科 (浙江 台州 318058)

【摘要】 目的 观察利胆汤联合西药治疗妊娠期肝内胆汁淤积综合征的临床疗效。方法 将74例妊娠期肝内胆汁淤积综合征患者随机分为治疗组与对照组，每组37例。对照组予常规利胆、退黄、保肝西药口服，治疗组在对照组治疗措施基础上加用利胆汤。两组疗程均为14天，比较总胆汁酸、肝功能指标 (TBL, D Bil, IBIL, AST, ALT) 水平的变化情况，并随访观察不良妊娠结局情况。结果 ①治疗前后组内比较，两组总胆汁酸、肝功能指标 (TBL, D Bil, IBIL, AST 及 ALT) 水平差异有统计学意义 (P < 0.05)；组间治疗后比较，总胆汁酸、肝功能指标 (TBL, D Bil, IBIL, AST 及 ALT) 水平差异有统计学意义，治疗组优于对照组 (P < 0.05)。②对照组不良妊娠结局发生率为27.03%，治疗组为10.81%；两组不良妊娠结局发生率比较，差异有统计学意义 (P < 0.05)。结论 利胆汤联合西药治疗妊娠期肝内胆汁淤积综合征，可有效改善患者肝脏损伤及妊娠结局。

【关键词】 妊娠期肝内胆汁淤积综合征；利胆汤；总胆汁酸；肝功能；不良妊娠结局

【中图分类号】 R714.25 【文献标志码】 A 【文章编号】 1007-1334(2015)02-0031-03

Combination of “Lidan Decoction” and western medicine for intrahepatic cholestasis in pregnant women

SU Wu-hong, ZHANG Yan-ping, LUO Qiu-bo

The Second People’s Hospital of Luqiao District, Taizhou, Zhejiang

Abstract: Objective To observed the clinical efficacy of “Lidan Decoction” and western medicine in treating intrahepatic cholestasis during pregnancy. Methods Seventy-four pregnancy cases with intrahepatic cholestasis were randomized into treatment group and control group, with 37 cases in each group. Control group was treated the western medicine with liver protection effect orally, and treated group was treated with “Lidan Decoction” additionally, with the course of 14 days. The total bile acid, liver function (levels of TBL, D Bil, IBIL, AST and ALT) and adverse pregnancy outcomes were observed. Results ① There were statistical differences in total bile acid, liver function (TBL, D Bil, IBIL, AST and ALT) in both group between before and after treatment (P < 0.05). After treatment, there were statistical differences in total bile acid, liver function (TBL, D Bil, IBIL, AST and ALT) between the two groups (P < 0.05). ② The adverse pregnancy outcome rate was 27.03% in the control group and was 10.81% in the treatment group, with a significant difference between the two groups (P < 0.05). Conclusion Combined “Lidan Decoction” and western medicine can improve the liver damage and reduce the adverse outcome rate in pregnant women with intrahepatic cholestasis.

Keywords: intrahepatic cholestasis during pregnancy period；“Lidan Decoction”；total bile acid；liver function；adverse pregnancy outcome

妊娠期肝内胆汁淤积综合征 (intrahepatic cholestasis of pregnancy, ICP) 是较严重的中晚期妊娠并发症之一，其发病机制尚不完全清楚，肝功能损害、胆色素淤积为其主要临床表现[1]。胆色素对母体各组织及器官具有毒性作用，且能够透过胎盘危害胎儿，容易引起胎儿宫内窒息、死胎等不良妊娠结局。中医药在本病的治疗上优势独特，多以清热、利湿方剂缓解患者临床症状，疗效较佳[2-5]。近年来,我们采用利胆方联合西药治疗妊娠期肝内胆汁淤积综合征,疗效满意,现

将有关结果总结报道如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择

1.1.1 诊断标准 西医诊断参照《妇产科学》[1]中的相关标准：①孕妇皮肤瘙痒或巩膜、皮肤黄染；②血清学检测总胆红素升高，伴有直接或间接胆红素升高；③妊娠中晚期。

中医辨证分型参照《中医妇科学》[4]中的相关标准：肝郁血瘀证：皮肤黄染、瘙痒，情绪急躁，胁肋不舒，口苦咽干，大便干结，舌质黯红，苔薄白，脉弦细；肝胆湿热证：皮肤巩膜黄染、瘙痒，胸闷，胁肋不适，大便或干或稀，舌红，苔黄腻或白腻，脉弦滑。

[作者简介] 苏武红，女，主治医师，主要从事妇产科疾病的临床研究工作
1.1.2 纳入标准 ①符合上述西医诊断及中医证候标准;②年龄 20~40 岁;③自愿受试并签署知情同意书。
1.1.3 排除标准 ①合并病毒性肝炎、脂肪肝及酒精性肝损害者;②合并妊娠高血压者;③合并胆石症、胆管炎等胆道系统疾病者;④近期内参加过其他临床试验者。
1.2 一般资料 74 例病例均为 2012 年 3 月至 2014 年 3 月本院妇产科收治的妊娠期肝内胆汁淤积综合征患者，采用随机数字表法分为治疗组与对照组，每组 37 例。治疗组平均年龄 (29.45 ± 5.12) 岁;平均孕周 (33.46 ± 4.12) 周;初产妇 29 例，再产妇 8 例。对照组平均年龄 (28.92 ± 4.78) 岁;平均孕周 (33.12 ± 3.97) 周;初产妇 30 例，再产妇 7 例。两组患者年龄、孕期、孕产情况等基线资料比较，差异无统计学意义 (P > 0.05)，具有可比性。
1.3 治疗方法
1.3.1 对照组 予常规利胆、退黄及保肝西药治疗。熊去氧胆酸片口服，每次 100 mg，每 4 小时 1 次;异甘草酸镁静脉滴注，每次 100 mg，每 6 小时 1 次;腺苷蛋氨酸静脉滴注，每次 1000 mg，每 8 小时 1 次。疗程为 14 天。
1.3.2 治疗组 在对照组治疗措施基础上，加用利胆汤口服。方剂组成:茵陈 12 g、栀子 12 g、黄芩 15 g、金钱草 15 g、车前草 15 g、蝉蜕 10 g、泽泻 15 g、茯苓 15 g。辨证加减:肝郁血瘀证加用丹参 10 g、赤芍 10 g、大黄 5 g;肝胆湿热证加用薏苡仁 20 g、连翘 15 g。每日 1 剂，水煎，早晚分服。疗程为 14 天。
1.4 观察项目与方法
1.4.1 血清总胆汁酸 治疗前后，检测并记录受试者血清总胆汁酸水平。
1.4.2 肝功能指标 治疗前后，采集受试者清晨空腹静脉血，利用自动生化分析仪检测血清总胆红素 (TBIL)、结合胆红素 (DBIL)、间接胆红素 (IBIL)、天门冬氨酸氨基转移酶 (AST) 及谷氨酸氨基转移酶 (ALT) 的水平。
1.4.3 不良妊娠结局 疗程结束后，随访受试者 3 个月。观察并记录受试者不良妊娠结局的发生情况，包括胎儿宫内窒息、早产、死胎、产后出血、新生儿窒息。
1.5 统计学方法 采用 SPSS 19.0 软件对试验数据进行统计学分析。计量资料以 x ± s 表示，采用 t 检验;计数资料采用 χ² 检验。以 P < 0.05 为差异有统计学意义。
2 结果
2.1 血清总胆汁酸变化情况 治疗前后组内比较，两组总胆汁酸水平差异有统计学意义 (P < 0.05);组间治疗后比较，总胆汁酸水平差异有统计学意义，治疗组优于对照组 (P < 0.05)。见表 1。
2.2 肝功能指标变化情况 治疗前后组内比较，两组肝功能指标 TBIL、DBIL、IBIL、AST 及 ALT 水平差异有统计学意义 (P < 0.05);组间治疗后比较，上述指标水平差异有统计学意义，治疗组优于对照组 (P < 0.05)。见表 2。

表 1 两组血清总胆汁酸变化情况比较 (x ± s, μmol/L)

<table>
<thead>
<tr>
<th>组别</th>
<th>n</th>
<th>治疗前</th>
<th>治疗后</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>治疗组</td>
<td>37</td>
<td>29.65 ± 6.30</td>
<td>19.12 ± 7.09 * *</td>
</tr>
<tr>
<td>对照组</td>
<td>37</td>
<td>28.15 ± 7.78</td>
<td>22.54 ± 5.55 * *</td>
</tr>
</tbody>
</table>

下同

表 2 两组肝功能指标变化情况比较 (x ± s, μmol/L)

<table>
<thead>
<tr>
<th>组别</th>
<th>TBIL (mmol/L)</th>
<th>DBIL (mmol/L)</th>
<th>IBIL (mmol/L)</th>
<th>AST (U/L)</th>
<th>ALT (U/L)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>治疗组</td>
<td>79.20 ± 9.68</td>
<td>47.67 ± 11.46</td>
<td>27.17 ± 6.78</td>
<td>91.47 ± 18.69</td>
<td>82.64 ± 22.45</td>
</tr>
<tr>
<td>对照组</td>
<td>80.66 ± 7.27 * *</td>
<td>13.66 ± 9.55 * *</td>
<td>7.63 ± 2.94 * *</td>
<td>47.63 ± 11.73 * *</td>
<td>39.26 ± 8.67 * *</td>
</tr>
</tbody>
</table>

2.3 不良妊娠结局发生情况 随访发现，对照组不良妊娠结局发生率为 27.03%，治疗组为 10.81%;两组不良妊娠结局发生率比较，差异有统计学意义 (P < 0.05)。见表 3。

表 3 两组不良妊娠结局发生率比较 (x ± s, 例)

<table>
<thead>
<tr>
<th>组别</th>
<th>n</th>
<th>宫内窒息</th>
<th>早产</th>
<th>死胎</th>
<th>产后出血</th>
<th>新生儿窒息</th>
<th>发生率 (%)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>治疗组</td>
<td>37</td>
<td>2 1 0 1 0</td>
<td>10.81</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>对照组</td>
<td>37</td>
<td>3 3 1 2 1</td>
<td>27.03</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

3 讨论
妊娠期肝内胆汁淤积综合征是以黄疸、肝功能损害及皮肤瘙痒为主要表现的妊娠中晚期并发症。其引起的胆汁淤积及肝功能损害严重威胁母体及胎儿的安全，尤其对妊娠并发症十分严重，是不良妊娠结局的原因之一。免疫因素、雌激素代谢异常以及遗传易感性与本病的发病有关，如 Th 细胞免疫漂移引起的炎症介质释放及肝细胞损伤，雌激素及其代谢产物对胆汁酸转运转及排泄的抑制作用，与胆汁酸酸磷酸转运有关的
ABCB4 基因突变等，但都不能完全解释其发病机制。胆汁酸能够通过胆管引起胆汁酸肠的收缩，使胎儿缺血、缺氧，导致宫内窘迫、早产、死胎以及新生儿窘迫等严重后果；同时，其对胎儿肺部也具有毒性作用，能够引起胎儿肺部细胞损伤及呼吸窘迫。由于许多药物难以透过胎盘，所以西医临床多以对症治疗为主。例如，使用熊去氧胆酸增加胆汁酸盐的代谢，利胆药物促进胆汁排泄以及保肝药物减缓肝细胞损害等，以降低血清胆色素水平，减少其对胎儿的影响，但临床疗效并不理想，仍难以完全避免不良妊娠结局的发生。

本病可归属于中医学“黄疸”范畴。其基本病机为素体不足，脾胃升降失常，肝胆失其疏泄，精微不化，湿浊阻于中焦，胆汁淤积肝内，外溢皮肤，发为黄疸[6]。女子以肝为先天之本，妊娠后肝聚血以养胎。若肝胆疏泄失调，湿热瘀毒郁闭冲任则脉络不畅，以致胎儿失养[7]。故本病的治疗应以清热利湿，利胆退黄为法，我们采用自拟中药利胆汤治疗。方中茵陈，栀子利胆退黄，黄芩、车前草、金钱草清肝热，化湿气，蝉蜕清透郁火，黄芩泻火安胎，茯苓、泽泻健脾利湿。肝郁血瘀者加用牡丹皮、赤芍以活血通络，大黄清瘀利胆；肝胆湿热者加用薏苡仁及连翘疏风、利湿、散热。

本研究结果表明，在总胆汁酸、肝功能指标（TBIL，DBIL，IBIL，AST 及 ALT）的改善方面，治疗组优于对照组（P < 0.05）；同时，两组不良妊娠结局发生率比较，治疗组低于对照组（P < 0.05）。本观察结果提示，利胆汤联合西药治疗妊娠期肝内胆汁淤积综合征，可有效改善患者肝脏损伤及妊娠结局，显著减少胆色素蓄积对胎儿的危害，值得临床推广应用。

参考文献：

编辑：黄博韬
收稿日期：2014-09-25