

中医学认为肾主生殖,为先天之本,元气之根。卵子是生殖之精,生育之本,其藏于肾,肾精充盈是卵子发育成熟的前提,《素问·上古天真论》中提出“女子七岁肾气盛,齿更发长,二七而天癸至,任脉通,太冲旺盛,月事以时下,阴阳合故有子…”故长期以来,促排卵大多以补肾为先、补肾为本。但卵子的正常发育与排出则有赖于肾阳的鼓动、肝气的条达、冲任气血的调畅及其相互协同作用来完成,其中任何一个环节失调均会导致排卵功能障碍。而在排卵障碍性疾病中肝的调畅气机的作用对于现代女子来说尤为重要。“女子以肝为先”肝的疏泄功能正常、气机调畅是正常排卵的重要生理基础之一^[1]。肝藏血,主疏泄,喜条达,恶抑郁。肝的藏血功能与疏泄作用须相互协调,肝气条达则血脉流畅,肝血下注冲脉、胞宫,使卵泡得以按期生长、成熟,卵子得以按期排出,则月经正常。肝气郁结,疏泄失常,气血不和,冲任不调,胞脉不畅,就会阻滞天癸、气血等物质的输布,而出现排卵功能障碍。现代女子从孩童开始就面临繁重的作业和功课,承担升学压力,进入社会又面临激烈的工作竞争,承担生存压力;婚后又承担生育困惑和恐惧以及长久的计划生育措施及手术等,导致了现代女子长期以来精神就经常处于一种紧张和恐惧的状态中,若不能得到排解,长期处于肝气郁结的状态,就会影响了“肾气-天癸-冲任-胞宫轴”的功能,出现一些与肝气郁结相关的临床症状,如胸胁乳房胀痛、心烦易怒等,常见于高催乳素血症、LUFs患者。

此外,冲任经脉气血和畅是排卵的条件,冲为血海,任主胞胎。若瘀血留滞胞宫,阻遏胞脉,冲任不畅,则成熟的卵泡

不能破裂,卵子不能顺利排出,例如在临床上由于子宫内膜异位症可致LUFs的发病率增加。

近年来,笔者在临床观察中发现在使用补肾兼以疏肝化痰法的治疗病例中,卵泡发育速度、大小、子宫内膜厚度均优于单纯补肾法。方中巴戟天、仙茅、淫羊藿温肾阳、补肾精,葫芦巴温肾阳,补命门之火,菟丝子补益肝肾,肾精充盛,是卵泡发育的物质基础;柴胡、郁金、月季花疏肝解郁,且月季花既能条肝气以解郁,又能和肝血以散瘀;红花、丹参活血化痰。现代药理学研究发现,补肾药物巴戟天、菟丝子等具有雌激素样作用^[2],能够促进卵泡发育;活血药物能激活卵巢局部纤维蛋白溶酶及胶原酶,刺激卵巢平滑肌收缩,同时能改善卵巢周围的血液循环,有助于成熟卵泡的破裂,达到排卵的目的,可以减少LUFs的发生率。故以上药物共同作用,共奏促进卵泡发育及排出之功效。

[参考文献]

- [1] 王曼,俞瑾,钱祖淇. 子宫内膜异位症、妊娠高血压综合征及女性不孕症的中西医结合诊疗标准[J]. 中西医结合杂志, 1991, 11(6): 376.
- [2] 李灿东,林雪娟,兰启防. 不孕症肝郁病理的生殖内分泌实质研究[J]. 河南中医学院学报, 2006, 19(6): 18.
- [3] 沈自尹. 补肾和健脾对免疫系统不同方式的研究[J]. 中国中西医结合杂志, 1997, 17(6): 351.

(责任编辑:马力)

中医综合疗法治疗妊娠期肝内胆汁淤积症临床观察

陈佩飞,王虎良

海宁市妇幼保健院妇女保健科,浙江 海宁 314400

[摘要] 目的:观察中医综合疗法治疗妊娠期肝内胆汁淤积症的临床疗效。方法:选取70例妊娠期肝内胆汁淤积症患者,随机分为对照组和观察组各35例,对照组给予地塞米松、腺苷蛋氨酸治疗,观察组以茵陈蒿汤辨证加减和针刺治疗。记录并比较2组的疗效、瘙痒评分,以及血清甘胆酸(CG)、谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、胆红素(TBA)、总胆红素(TBil)、直接胆红素(DBil)等各生化指标的变化。结果:临床疗效总有效率观察组为88.6%,高于对照组的60.0%,差异有显著性意义($P < 0.05$)。治疗后,观察组瘙痒评分低于治疗前与对照组,差异均有显著性意义($P < 0.05$);对照组治疗前后瘙痒评分比较,差异无显著性意义($P > 0.05$)。2组治疗前后CG、ALT、AST、TBA、TBil、DBil水平比较,差异均有显著性意义($P < 0.05$)。治疗后观察组各项生化指标与对照组比较,差异均有显著性意义($P < 0.05$)。结论:中医综合疗法治疗妊娠期肝内胆汁淤积症可有效缓解症状,疗效显著,值得在临床上推广使用。

[关键词] 肝内胆汁淤积症(ICP);妊娠期;茵陈蒿汤;针刺

[收稿日期] 2014-01-23

[作者简介] 陈佩飞(1971-),女,主治医师,研究方向:中西医结合治疗妊娠期疾病。

[中图分类号] R714.255; R575 [文献标识码] A [文章编号] 0256-7415 (2014) 06-0147-03
DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2014.06.071

妊娠期肝内胆汁淤积症(ICP)是在妊娠中后期出现的一种以皮肤瘙痒、黄疸为显著特征的疾病,除了对孕妇自身造成机体损害外(例如产后出血),更严重的是对胎儿的威胁,可以引起胎儿窘迫、早产,甚至猝死和新生儿死亡^[1]。本院观察对该病患者行中药内服结合针刺的中医综合疗法治疗的效果,现报道如下。

1 临床资料

1.1 纳入标准 符合乐杰主编的第6版《妇产科学》中的ICP诊断标准^[2]:①妊娠中、晚期出现皮肤瘙痒、皮肤黄疸等不适;②血清胆汁酸(TBA)升高超过正常值的100倍;③肝功能检查显示谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)轻、中度升高(2~10倍);④部分患者血清胆红素轻、中度升高。在参与本研究前未接受过任何治疗;符合中医学黄疸、子黄肝胆湿热型辨证标准^[3];签署知情同意书。

1.2 排除标准 ①单纯腹部皮肤瘙痒或皮肤疾患引起的皮肤瘙痒者;②病毒性肝炎或其他原因引起的肝功能异常者;③有脑、心、肺、肾等严重内科疾病的患者。

1.3 一般资料 收集2010年6月~2013年6月本院收治的70例ICP患者,随机分为观察组和对照组各35例。对照组年龄21~35岁,平均(27.4±2.4)岁;瘙痒情况出现的日期为孕后197~261天,平均(245.4±11.3)天;结束妊娠的时间为孕后250~272天,平均(261.3±4.9)天。观察组年龄23~37岁,平均(29.3±2.1)岁;瘙痒情况出现的日期为孕后195~270天,平均(246.1±10.6)天;结束妊娠的时间为孕后254~271天,平均(265.1±4.6)天。2组孕前均无急、慢性肝胆疾病、皮肤病、糖尿病等疾病,年龄、瘙痒情况以及结束妊娠时间等资料比较,差异均无显著性意义($P>0.05$),具有可比性。

2 治疗方法

2.1 对照组 入院前3天给予地塞米松(天津天药药业股份有限公司生产,规格:10mg)静脉推注,每次10mg,每天1次;3天后给予腺苷蛋氨酸(浙江海正药业股份有限公司生产,规格:0.5g×5支)1g,加入500mL 5%葡萄糖注射液静脉滴注,每天1次,5天为1疗程。

2.2 观察组 以茵陈蒿汤辨证加减治疗。主方:茵陈、栀子各15g,炒黄芩、陈皮各9g,制大黄、厚朴花、枳壳各8g,黄柏6g。加减:肾亏虚者加枸杞子、杜仲、续断;脾虚者加茯苓、山药、白术、黄芪等。每天1剂,水煎,复渣,两煎合并,分2次服用。服用时间持续到分娩前,此期间配合肝功能检查和围生期的监护。除了中药治疗外,同时配合针刺治疗,针刺肝俞、胆俞、太冲、曲泉,采用泻法,得气后提

插捻转1次,留针10~15min,操作过程中动作需轻柔、快速,每天1次,7天为1疗程。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 治疗前后分别抽取2组患者静脉血,检测治疗前后血清甘胆酸(CG)、AST、ALT、TBA、总胆红素(TBil)、直接胆红素(DBil)等肝功能指标。瘙痒评分的评定采用Ribalta评分标准:0分为无瘙痒,1分为偶发瘙痒,2分为间断性瘙痒且无症状波动,3分为间断性瘙痒且有症状波动,4分为持续性瘙痒。

3.2 统计学方法 采用SPSS15.0软件分析数据。计数资料采用 χ^2 检验;计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 痊愈:治疗2疗程后,不再出现瘙痒症状,黄疸消退,肝功能检查正常,血清TBA $<10 \mu\text{mol/L}$,或CG $<6.24 \mu\text{mol/L}$ 。好转:治疗2疗程或更长,瘙痒症状消失,黄疸减轻,肝功能检查各指标均有好转。TBA或CG水平比原值降低60%以上。有效:瘙痒感减轻或消失, TBA或CG水平比原值降低50%。无效:各体征、指标与治疗前比较无明显变化,肝功能检查也无好转。

4.2 2组临床疗效比较 见表1。观察组总有效率88.6%,高于对照组的60.0%,差异有显著性意义($P<0.05$)。

表1 2组临床疗效比较

组别	<i>n</i>	痊愈	好转	有效	无效	总有效
观察组	35	19(54.3)	6(17.1)	6(17.1)	4(11.4)	31(88.6)
对照组	35	3(8.6)	3(8.6)	15(42.9)	14(40.0)	21(60.0)

与对照组比较,① $P<0.05$

4.3 2组治疗前后瘙痒评分比较 见表2。治疗后,观察组瘙痒评分低于治疗前与对照组,差异均有显著性意义($P<0.05$);对照组治疗前后瘙痒评分比较,差异无显著性意义($P>0.05$)。

表2 2组治疗前后瘙痒评分比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	治疗前	治疗后
观察组	35	3.7±0.2	1.1±0.3
对照组	35	3.8±0.3	3.1±0.2

与治疗前比较,① $P<0.05$;与对照组治疗后比较,② $P<0.05$

4.4 2组治疗前后生化指标比较 见表3。2组治疗前后各项生化指标比较,差异均有显著性意义($P<0.05$)。治疗后观察组各项生化指标与对照组比较,差异均有显著性意义($P<0.05$)。

表 3 2 组治疗前后生化指标比较($\bar{x} \pm s$)

指 标	观察组(n=35)		对照组(n=35)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
CG(mg/L)	61.8±9.8	35.4±6.7	62.1±3.9	48.2±3.7
ALT(U/L)	245.9±29.0	166.5±18.0	268.1±58.8	196.1±45.7
AST(U/L)	194.4±46.4	110.9±32.5	196.2±42.4	145.2±37.4
TBA(mol/L)	40.4±6.3	25.1±6.9	41.1±6.9	36.2±6.5
TBil(mol/L)	25.5±17.1	15.5±15.9	25.6±16.5	22.6±15.7
DBil(mol/L)	18.8±12.4	7.4±7.9	19.3±10.9	14.4±9.9

与治疗前比较, ① $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较, ② $P < 0.05$

5 讨论

目前为止, ICP 的发病原因并不是十分明确, 可能与孕期孕妇体内产生的高水平雌激素有关^[1]。胎盘合成了雌激素, 雌激素水平剧增或者代谢功能异常, 肝脏就会对其敏感度增加, 造成肝胆内摄取、运输环节等障碍, 胆红素代谢异常, 胆汁排出受阻, 肝小叶内胆汁淤积, 胆红素升高, 堆积在绒毛间的此类物质, 会引起绒毛基质水肿, 从而产生狭窄, 最后造成胎盘血流灌注不足, 从而发生此病。本病出现皮肤瘙痒, 可能是血清中胆酸水平升高, 刺激皮肤的神经末梢, 这种升高更严重的是会引起子宫平滑肌的收缩, 导致围生儿结局差、新生儿后遗症、婴儿早产, 甚至新生儿窒息、死亡^[2]。ICP 发生时, 孕妇血清中各指标发生了变化, 由正常值变为异常增高, 这表明 ICP 会引起肝细胞结构和功能的改变, 导致肝脏对 TBA(胆固醇在肝细胞代谢下所产生的最终产物)解读存在错误, 在摄取、转运和分泌中出现改变, 使孕妇血清胆酸增加, 肝内胆汁淤积^[3]。ICP 患者会出现程度不同的瘙痒症状, 出现的时间也各不相同, 出现的时间越早, 肝功能生化指标水平越高。本病常规治疗多采用地塞米松和腺苷蛋氨酸对症处理。地塞米松是长效类糖皮质激素类药物, 长期使用可能导致女性胎盘功能不全, 有致畸可能; 腺苷蛋氨酸是治疗妊娠期 ICP 的常用药物, 长期服用可能引起昼夜节律紊乱。因此西药治疗疗效不满意。

在中医古典文献里没有关于本病的特殊记载, 归纳本病的临床特征, 当属于中医学妊娠身痒、妊娠黄疸范畴, 病机为湿热肝郁^[4]。病因多是女子孕后经闭, 胞宫充实, 血海丰盛, 易致肝气郁结, 而肝主疏泄, 喜条达而恶抑制, 气机不畅达, 肝气疏泄无常, 使胆汁溢出, 母体出现黄疸和瘙痒, 甚至出现胎儿的窘迫; 或患者素体脾虚肝郁, 饮食不节, 气郁不畅, 蕴而化热, 脾不运化, 聚而为湿, 从而湿热生成, 熏灼肝胆, 迫使胆汁外泄, 浸渍肌肤而出现肌肤发黄^[5]。女子以血为用, 妊娠后体内血聚以养胎, 血虚风燥而致肌肤瘙痒。本研究所用的中药处方为茵陈蒿汤加减, 应用中药方剂及针刺疗法治疗 ICP, 不仅能明显改善令患者苦恼的黄疸和皮肤瘙痒, 而且可使血清中 CG、ALT、AST、TBA、TBil、DBil 值下降。方中茵陈善清

利肝胆湿热, 使之从小便而出, 为治疗黄疸之要药, 《神农本草经》云其“主风湿寒热邪气, 热结黄疸”。且此病多为“阳黄”, 因此常与栀子、黄柏、大黄同用。制大黄疏肝泄热, 使热从小便而解; 枳壳、陈皮、厚朴花宽中行气除郁; 黄芩清热燥湿, 善清胃胆之湿热, 而炒黄芩还有清热安胎的功效; 加減中白术益气健脾, 燥湿利水, 安胎; 杜仲、续断具有补肝肾、固冲任以安胎的功效^[6]。全方以清热利湿、疏肝健脾安胎为要。肝俞、胆俞分别为肝、胆的背俞穴, 能疏肝利胆, 善于消退黄疸; 太冲为足厥阴肝经的输穴和原穴, 曲泉为足厥阴肝经合穴, 二者能清热利湿退黄。现代研究表明, 针刺曲泉穴, 可使迷走神经兴奋性提高, 末梢释放乙酰胆碱, 通过 M 受体作用于肝细胞, 减少胆汁分泌^[7]。

综上所述, 中医综合疗法治疗妊娠期 ICP 疗效显著, 能改善患者 AST、ALT 等生化指标; 针刺相应穴位, 可抑制胆汁分泌, 治疗过程中痛苦小, 易被患者接受, 值得推广应用。

【参考文献】

- [1] 乐杰. 妇产科学[M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 101.
- [2] 曾丽, 邵勇. 熊去氧胆酸治疗妊娠期肝内胆汁淤积症的研究进展[J]. 中华妇产科杂志, 2010, 45(7): 547-549.
- [3] Webb GJ, Elsharkawy AM, Hirschfield GM, et al. The etiology of intrahepatic cholestasis of pregnancy: towards solving a monkey puzzle [J]. Am J Gastroenterol, 2014, 109(1): 85-88.
- [4] Geenes V, Lövgren-Sandblom A, Benthin L, et al. The reversed fetomaternal bile acid gradient in intrahepatic cholestasis of pregnancy is corrected by ursodeoxycholic acid [J]. PLoS One, 2014, 9(1): e83828.
- [5] Turunen K, Helander K, Mattila KJ, et al. Menopause after a history of intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. Menopause, 2013, 20(11): 1200-1203.
- [6] 杭晨, 张晓霞, 张岩, 等. 妊娠期肝内胆汁淤积症患者胆汁酸水平与围产儿预后关系的研究[J]. 中华全科医师杂志, 2013, 12(8): 655-657.
- [7] 赵军, 蒋洁, 姜孙, 等. 双胎妊娠合并妊娠期肝内胆汁淤积症对母婴预后的影响[J]. 中华妇幼临床医学杂志(电子版), 2013, 9(3): 364-367.
- [8] 李蕾, 赵新颜, 欧晓娟, 等. 妊娠期肝内胆汁淤积症的临床分析[J]. 中华肝脏病杂志, 2013, 21(4): 295-298.
- [9] 宋新安. 妊娠恶阻针灸治疗 42 例临床分析[J]. 临床合理用药, 2012, 5(8B): 140-141.

(责任编辑: 刘淑婷, 吴凌)