

利胆汤联合熊去氧胆酸片治疗妊娠期肝内胆汁淤积症临床观察

方凤梅¹, 金继英¹, 方晓红², 肖辉琴³

1. 淳安县妇幼保健院, 浙江 淳安 311700

2. 浙江省人民医院淳安分院, 浙江 淳安 311700

3. 淳安县中医院, 浙江 淳安 311700

[摘要] 目的: 观察利胆汤联合熊去氧胆酸片治疗妊娠期肝内胆汁淤积症的临床疗效。方法: 选取 80 例妊娠期肝内胆汁淤积症患者, 随机分为对照组和治疗组各 40 例。对照组给予熊去氧胆酸片治疗, 治疗组给予利胆汤联合熊去氧胆酸片治疗。对 2 组临床疗效、瘙痒评分、生化指标及妊娠结局进行比较。结果: 治疗组总有效率 92.5%, 对照组总有效率 75.0%, 2 组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 2 组瘙痒评分均较治疗前降低 ($P < 0.05$), 治疗组的瘙痒评分低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 2 组谷丙转氨酶 (ALT)、谷草转氨酶 (AST)、总胆汁酸 (TBA)、直接胆红素 (DBil)、间接胆红素 (IBil) 及总胆红素 (TBil) 水平均较治疗前降低 ($P < 0.05$), 治疗组 6 项生化指标均较对照组下降更明显 ($P < 0.05$)。2 组羊水污染、围产儿死亡、新生儿窒息发生率比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗组剖宫产率、早产率均低于对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论: 在熊去氧胆酸片治疗妊娠期肝内胆汁淤积症基础上加用利胆汤可提高临床疗效, 改善患者的瘙痒症状及生化指标, 减少不良妊娠结局发生。

[关键词] 肝内胆汁淤积症; 妊娠期; 中西医结合疗法; 利胆汤; 熊去氧胆酸片; 瘙痒评分; 生化指标; 妊娠结局

[中图分类号] R575 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2018) 06-0130-03

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2018.06.036

Clinical Observation of Lidan Tang Combined with Ursodeoxycholic Acid Tablets for Intrahepatic Cholestasis During Pregnancy

FANG Fengmei, JIN Jiying, FANG Xiaohong, XIAO Huiqin

Abstract: **Objective:** To observe the clinical effect of Lidan tang combined with ursodeoxycholic acid tablets for intrahepatic cholestasis during pregnancy. **Methods:** Selected 80 cases of patients with intrahepatic cholestasis during pregnancy, and divided them into the control group and the treatment group randomly, 40 cases in each group. The control group was given ursodeoxycholic acid tablets for treatment, while the treatment group was given Lidan tang combined with ursodeoxycholic acid tablets for treatment. Compared the clinical effect, pruritus score, biochemical index and pregnancy outcome in two groups. **Results:** The total effective rate was 92.5% in the treatment group and was 75.0% in the control group, difference being significant ($P < 0.05$). After treatment, pruritus scores in two groups were both decreased when compared with those before treatment ($P < 0.05$), while the pruritus scores in the treatment group were lower than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, levels of alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), total bile acid (TBA), direct bilirubin (DBil), indirect bilirubin (IBil) and total bilirubin (TBil) in two groups were all decreased when compared with those before treatment ($P < 0.05$), while the decrease of the previous 6 indexes in the treatment group was more obvious than that in the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference being found in the comparisons of the incidence of polluted amniotic fluid, perinatal mortality and neonatal asphyxia in two groups ($P > 0.05$). Cesarean section rate and premature birth rate in the treatment group were lower than those in the control group, differences being significant ($P < 0.05$). **Conclusion:** The therapy of modified Lidan tang based on ursodeoxycholic acid tablets for intrahepatic cholestasis during pregnancy can improve clinical effect and pruritus symptoms and biochemical indexes of patients, and reduce adverse pregnancy outcomes.

Keywords: Intrahepatic cholestasis; Pregnancy; Integrated Chinese and western medicine therapy; Lidan tang; Ursodeoxycholic acid tablets; Pruritus score; Biochemical index; Pregnancy outcome

[收稿日期] 2017-11-06

[作者简介] 方凤梅 (1970-), 女, 副主任医师, 主要从事妇女保健管理工作。

[通信作者] 金继英, E-mail: 2697903623@qq.com。

妊娠期肝内胆汁淤积症是孕妇晚期较易发生的合并症,以皮肤瘙痒为主要临床表现,常出现各类生化指标异常,如胆红素、谷丙转氨酶(ALT)及总胆汁酸(TBA)升高等。临床中如不能高度重视,会对胎儿及孕妇产生严重的后果,如围产儿死亡、新生儿窒息及产后出血等。以往临床上多采用单纯西医的方法治疗,有一定的治疗效果^[1]。本研究笔者选取80例妊娠期肝内胆汁淤积症患者,分别给予熊去氧胆酸片和利胆汤联合熊去氧胆酸片治疗,比较2种方法的治疗效果,结果报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 选取2012年2月—2016年2月在淳安县妇幼保健院治疗的妊娠期肝内胆汁淤积症患者80例,随机分为对照组与治疗组各40例。对照组年龄20~37岁,平均(28.5±6.9)岁;初产妇27例,经产妇13例;孕周28~39周,平均(32.9±9.7)周;体质量50~67 kg,平均(58.1±9.7)kg。治疗组年龄20~38岁,平均(28.7±7.1)岁;初产妇25例,经产妇15例;孕周27~38周,平均(32.4±9.2)周;体质量51~67 kg,平均(58.1±9.8)kg。2组年龄、孕周等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准 参考《妇产科学》^[2]中的相关诊断标准:①以皮肤瘙痒为首发症状;②肝功能出现异常,如ALT、谷草转氨酶(AST)轻至中度升高;③可伴有黄疸,部分患者胆红素轻至中度升高;④妊娠中晚期出现皮肤、巩膜黄染或瘙痒;⑤血清TBA升高。

1.3 辨证标准 参考《中医妇科学》^[3]妊娠身痒肝胆湿热证的辨证标准,症见:妊娠期全身皮肤瘙痒,肋肋疼痛,肋下有痞块、按之疼痛,目黄,小便黄,身黄,色鲜明,口苦,纳差,腹胀,大便或闭或溏,舌苔黄腻,脉弦数。

1.4 纳入标准 ①未出现呕吐症状;②符合上述诊断标准和辨证标准;③签署知情同意书。

1.5 排除标准 ①其他疾病伴发的瘙痒及黄疸症状;②过敏体质者;③不配合治疗者;④心肺等脏器功能障碍的患者。

2 治疗方法

2.1 对照组 给予熊去氧胆酸片(Dr.Falk Pharma GmbH)治疗,每天2次,每次0.25 g,连续治疗2周。用药期间密切观察孕妇的不良反应发生情况,及时处理。

2.2 治疗组 在对照组基础上加用利胆汤。处方:梔子9 g,茵陈15 g,赤小豆24 g,当归、丹参、炙甘草各6 g,白术、白芍各10 g,每天1剂,煮取200 mL,分早晚2次服用,每次100 mL,连续治疗2周。

服药期间以清淡饮食为主,对于病情控制不好的可以按照医嘱继续用药。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①对比分析2组临床疗效;②对比分析2组瘙痒评分,采用0~4分的5级评分法,0分为无瘙痒,1分为

偶伴瘙痒,2分间断性出现瘙痒,4分为瘙痒呈持续性;③对比分析2组生化指标,包括ALT、AST、TBA、直接胆红素(DBil)、间接胆红素(IBil)及总胆红素(TBil);④对比分析2组母婴妊娠结局,主要包括剖宫产、羊水污染、早产、围产儿死亡及新生儿窒息。

3.2 统计学方法 采用SPSS21.0统计学软件分析数据。计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料以率(%)表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 参考文献^[4]制定疗效标准。显效:临床症状显著改善,肝功能趋于正常,血清TBA含量降低达80%以上;有效:临床症状有所改善,肝功能有所改善,血清TBA含量降低30%~80%;无效:临床症状无改善甚至加重,肝功能无改善,血清TBA含量降低小于30%。

4.2 2组临床疗效比较 见表1。治疗组总有效率92.5%,对照组总有效率75.0%,2组比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。

表1 2组临床疗效比较

组别	<i>n</i>	显效	有效	无效	总有效
治疗组	40	24(60.0)	13(32.5)	3(7.5)	37(92.5) ^①
对照组	40	16(40.0)	14(35.0)	10(25.0)	30(75.0)

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。治疗前,2组瘙痒评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,2组瘙痒评分均较治疗前降低,差异均有统计学意义($P<0.05$);治疗组的瘙痒评分低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。

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
治疗组	40	2.19±1.01	0.63±0.19 ^{①②}
对照组	40	2.37±0.95	1.26±1.08 ^①

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。治疗前,2组ALT、AST、TBA、DBil、TBil、IBil比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,2组6项生化指标均较治疗前降低,差异均有统计学意义($P<0.05$);治疗组6项生化指标均较对照组下降更明显,差异均有统计学意义($P<0.05$)。

4.5 2组妊娠结局比较 见表4。治疗后,2组羊水污染、围产儿死亡、新生儿窒息发生率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗组剖宫产率、早产率均低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。

5 讨论

目前多数人认为高雌激素水平导致孕期患者胆汁生成与排泄增加是妊娠期肝内胆汁淤积症的主要原因,遗传、免疫紊乱

表3 2组治疗前后生化指标比较($\bar{x} \pm s$)

生化指标	治疗组(n=40)		对照组(n=40)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
ALT(U/L)	81.31±20.32	38.58±7.53 ^②	81.25±19.87	56.48±3.67 ^①
AST(U/L)	92.33±17.58	43.34±10.58 ^②	93.09±13.21	62.25±11.39 ^①
TBA($\mu\text{mol/L}$)	64.55±5.87	11.18±2.39 ^②	65.19±6.01	18.55±3.72 ^①
DBil($\mu\text{mol/L}$)	28.32±5.65	12.61±4.78 ^②	29.11±5.12	23.44±6.39 ^①
TBil($\mu\text{mol/L}$)	80.10±10.59	21.07±6.31 ^②	80.44±9.40	39.79±6.81 ^①
IBil($\mu\text{mol/L}$)	26.89±5.73	7.24±1.89 ^②	26.01±4.59	14.19±3.01 ^①

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

0.05

表4 2组妊娠结局比较

组别	n	例(%)				
		剖宫产	羊水污染	早产	围产儿死亡	新生儿窒息
治疗组	40	27(67.5) ^①	3(7.5)	0 ^①	0	0
对照组	40	38(95.0)	6(15.0)	4(10.0)	1(2.5)	1(2.5)

与对照组比较, ① $P < 0.05$

及低硒是其高危因素。既往常使用熊去氧胆酸以加快孕妇胆汁酸盐代谢速度, 但往往难收到满意的临床效果。妊娠期肝内胆汁淤积症以皮肤瘙痒为主要临床表现, 在中医学中属妊娠身痒范畴, 女子以肝为先天, 孕后期阴血下聚养胎, 处于阴血偏虚, 阳气亢盛状态, 肝失疏泄, 肝气郁结, 脾喜燥恶润, 湿邪侵袭, 加之肝木伐土, 则脾运化水湿功能下降, 湿阻中焦, 郁久化热, 湿热交蒸, 以致胆汁不循常道, 溢于肌肤, 则出现瘙痒、黄疸等症状。又因湿为阴邪, 易损阳气, 阻遏气机, 故可见胁肋疼痛, 拒按; 湿邪黏腻、重下, 患者多便黄, 带下异常, 外阴瘙痒, 大便或溏或闭。因此, 从中医学的角度考虑病因是湿、热、瘀, 治疗上因注重疏肝利胆、清热利湿, 并配合活血化瘀。

本研究所用利胆汤具有活血化瘀、清热利湿及疏肝利胆之功效。方中茵陈、栀子、赤小豆清热凉血解毒, 利胆除湿, 利水消肿, 使邪从小便而出, 为君药; 白术益气健脾, 燥湿利水, 白芍养血柔肝止痛, 二者共为臣药, 助君药泻实补虚, 并养肝柔肝, 顾护肝气; 当归补血活血止痛, 丹参祛瘀止痛, 消除因肝胆不利而产生的胁肋胀痛, 炙甘草调和诸药。全方合用, 具有清热利湿、活血化瘀、利胆退黄之功, 疏肝不伐肝。治疗后治疗组总有效率高于对照组($P < 0.05$), 瘙痒症状的改善情况较对照组更显著($P < 0.05$), 表明联合用药治疗效果更好。

妊娠期体内雌激素水平大幅增加, 使 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶活性下降, 能量供应减少, 导致胆酸代谢障碍, 雌激素可使肝细胞膜中的胆固醇与磷脂比例上升, 流动性下降, 影响对胆酸的通透性, 使胆汁流出受阻。雌激素作用于肝细胞表面的雌激素受体, 改变肝细胞蛋白质合成, 胆汁回流增加, 如此一来, 肝小叶中央区毛细血管内胆汁淤积, 肝功能遭到受损^[5]。ALT和

AST是肝细胞损害的敏感指标, 绝大多数妊娠期肝内胆汁淤积症患者呈增高趋势。正常孕妇TBA妊娠期间平均增加13%~25%, 即妊娠期生理性胆汁淤积, 而妊娠期肝内胆汁淤积症的孕妇TBA显著增高, 是同孕周正常孕妇的5~8倍, 是妊娠期肝内胆汁淤积症的敏感诊断指标之一^[6]。有研究表明, TBil较高的妊娠期肝内胆汁淤积症孕妇围产儿羊水污染率、早产率、胎儿宫内窘迫率及剖宫产率均显著高于TBil较低组, TBil值能准确衡量病情轻重和预测围产儿预后^[7]。有文献报道, 妊娠期肝内胆汁淤积综合征会增加围产儿死亡、新生儿窒息及羊水污染等不良反应^[8]。

本研究结果显示, 治疗后2组ALT、AST、TBA、DBil、TBil、IBil水平均较治疗前下降, 治疗组下降幅度大于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$), 说明利胆汤联合熊去氧胆酸片可有效改善妊娠期肝内胆汁淤积症患者的肝功能, 效果优于单纯使用熊去氧胆酸片治疗。此外, 2组治疗期间均出现羊水污染及新生儿窒息等不良妊娠结局, 其中在剖宫产及早产方面, 治疗组发生率低于对照组($P < 0.05$)。说明上述药物联合治疗对孕妇及胎儿更为安全有效。

综上所述, 利胆汤联合熊去氧胆酸片可以提高妊娠期肝内胆汁淤积症患者的临床疗效, 改善瘙痒症状及肝功能, 降低不良妊娠结局, 值得临床借鉴。

[参考文献]

- [1] 艾璞, 刘淑芸. 妊娠期肝内胆汁淤积症的药物治疗[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2002, 18(1): 55-57.
- [2] 谢幸, 苟文丽. 妇产科学[M]. 8版. 北京: 人民卫生出版社, 2013.
- [3] 张玉珍. 中医妇科学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2002.
- [4] 朱军梅, 陆亚康. 熊去氧胆酸结合清瘀利胆汤治疗妊娠期肝内胆汁淤积症的临床观察[J]. 中华中医药学刊, 2014, 32(3): 677-680.
- [5] 毛校飞. 妊娠期胆汁淤积症98例分析[J]. 浙江中西医结合杂志, 2008, 18(5): 319-320.
- [6] 李维玲, 王亚琴, 刘惠喜. 妊娠期肝内胆汁淤积症的诊治进展[J]. 世界核心医学期刊文摘: 妇产科学分册, 2005, 1(6): 1-4.
- [7] 胡卫华, 段齐, 朱晓梅. 妊娠期肝内胆汁淤积症的临床分型与围产儿预后的关系[J]. 皖南医学院学报, 2005, 24(1): 47-49.
- [8] 张亮玲, 蒋小兰. 妊娠期肝内胆汁淤积症孕妇羊水性状与妊娠结局152例的临床分析[J]. 现代医药卫生, 2011, 27(12): 1814-1815.

(责任编辑: 吴凌, 刘迪成)