

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2019.20.011

茵栀黄口服液联合丁二磺酸腺苷蛋氨酸及熊去氧胆酸 治疗妊娠期肝内胆汁淤积症临床观察*

王亦丹¹, 王雅萍¹, 徐康², 丁振华², 徐友娣^{1△}

(1. 南京医科大学附属南京医院·南京市第一医院, 江苏 南京 210000; 2. 中国药科大学药学院·江苏省药物分子设计与成药性优化重点实验室, 江苏 南京 210009)

摘要:目的 探讨茵栀黄口服液联合丁二磺酸腺苷蛋氨酸及熊去氧胆酸治疗妊娠期肝内胆汁淤积症(ICP)的临床疗效。方法 选取医院2012年5月至2018年4月收治的ICP患者95例,按随机数字表法分为对照组(47例)和研究组(48例)。两组患者均予注射用丁二磺酸腺苷蛋氨酸及口服熊去氧胆酸胶囊治疗,研究组患者加服茵栀黄口服液,两组均治疗14 d。结果 研究组总有效率为95.83%,明显高于对照组的68.09% ($P < 0.01$);治疗7,14 d后,两组患者的皮肤瘙痒症状评分均明显降低,且研究组明显低于对照组 ($P < 0.05$);治疗后,两组患者血清总胆汁酸(TBA)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、总胆红素(TBIL)水平均明显下降,且研究组明显低于对照组 ($P < 0.05$);治疗期间,研究组与对照组不良反应发生率相当(4.17%比2.13%, $P > 0.05$)。结论 茵栀黄口服液联合熊去氧胆酸、丁二磺酸腺苷蛋氨酸治疗ICP,可显著改善皮肤瘙痒症状,降低血清学指标水平。

关键词:茵栀黄口服液;丁二磺酸腺苷蛋氨酸;熊去氧胆酸;妊娠期肝内胆汁淤积症;临床疗效

中图分类号:R969.4;R2-031;R984

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2019)20-0031-03

Clinical Observation on Yinzhihuang Oral Liquid Combined with Ademetionine Butanedisulfonate and Ursodeoxycholic Acid in the Treatment of Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy

WANG Yidan¹, WANG Yaping¹, XU Kang², DING Zhenhua², XU Youdi¹

(1. The Affiliated Nanjing Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing First Hospital, Nanjing, Jiangsu, China 210000; 2. Jiangsu Key Laboratory of Drug Design and Optimization, School of Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing, Jiangsu, China 210009)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of Yinzhihuang Oral Liquid combined with ademetionine butanedisulfonate and ursodeoxycholic acid in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy(ICP). **Methods** Totally 95 patients with ICP admitted to our hospital from May 2012 to April 2018 were selected and divided into the control group($n=47$) and the study group($n=48$) according to the random number table method. The patients in the two groups were treated with ademetionine butanedisulfonate and ursodeoxycholic acid, on this basis, the patients in the study group were treated with Yinzhihuang Oral Liquid. Both groups were treated for 14 d. **Results** The total effective rate of the study group was 95.83%, which was significantly higher than 68.09% of the control group ($P < 0.01$). After 7 d and 14 d of treatment, the scores of pruritus symptom in the two groups were significantly decreased, and those in the study group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of serum total bile acid(TBA), aspartate aminotransferase(AST), alanine aminotransferase(ALT), total bilirubin(TBIL) in the two groups were significantly decreased, and those in the study group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). During the treatment, the incidence of adverse reactions in the study group was similar to that in the control group(4.17% vs. 2.13%, $P > 0.05$). **Conclusion** Yinzhihuang Oral Liquid combined with ursodeoxycholic acid and ademetionine butanedisulfonate in the treatment of ICP can significantly improve the symptoms of pruritus and reduce the levels of serological indicators.

Key words: Yinzhihuang Oral Liquid; ademetionine butanedisulfonate; ursodeoxycholic acid; intrahepatic cholestasis of pregnancy; clinical efficacy

妊娠期肝内胆汁淤积症(ICP)是妊娠中晚期的严重并发症,以皮肤瘙痒、黄疸为主要特征,合并不同程度的血清胆汁酸水平升高及肝功能异常^[1]。该病可引起羊水胎粪污染,致使胎儿宫内窘迫,使早产、死产发生率升高,严重危害母婴健康;还可导致孕妇机体胆汁分泌排

泄障碍,肝细胞出现病变或坏死,引发胆汁淤积性肝损伤^[2]。目前主要治疗原则为缓解临床症状、改善肝功能、降低血胆汁酸水平、延长孕周,以改善妊娠结局等^[3]。熊去氧胆酸、丁二磺酸腺苷蛋氨酸可有效缓解ICP患者临床症状,降低其血清学指标水平,改善母婴结局,但停药

*基金项目:江苏省妇幼保健科研项目[F-201661]。

第一作者:王亦丹,女,硕士研究生,住院医师,研究方向为围产医学,(电子信箱)869745575@qq.com。

[△]通信作者:徐友娣,女,大学本科,主任医师,研究方向为高危产科学,(电话)025-52271020。

后存在“反跳现象”^[4]。茵栀黄口服液为纯中药制剂,有疏肝理气、利湿退黄等功效,临床可用于治疗新生儿黄疸^[5-6]。本研究中观察了茵栀黄口服液联合丁二磺酸腺苷蛋氨酸、熊去氧胆酸治疗 ICP 的临床疗效。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合 ICP 诊断标准^[7];发生瘙痒症状,伴或不伴黄疸;孕周为 24~40 周;本研究经医院医学伦理委员会批准,患者及其家属均签署知情同意书。

排除标准:其他疾病引发的皮肤瘙痒或黄疸;病毒性肝炎;精神障碍,不能配合本研究;对本研究拟用药物有禁忌证;入院前接受过其他治疗;严重心、脑、肾疾病,糖尿病。

病例选择与分组:选取医院 2012 年 5 月至 2018 年 4 月收治的 ICP 患者 95 例,按随机数字表法分为对照组(47 例)和研究组(48 例)。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。详见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较($\bar{X} \pm s$)

组别	年龄(岁)	孕周(周)	孕次(次)	产次(次)
对照组($n=47$)	29.15 $\pm$ 3.02	28.34 $\pm$ 1.12	1.74 $\pm$ 0.29	1.31 $\pm$ 0.38
研究组($n=48$)	29.48 $\pm$ 2.48	28.17 $\pm$ 1.37	1.83 $\pm$ 0.31	1.29 $\pm$ 0.41
t 值	0.583	0.661	1.461	0.246
P 值	0.562	0.510	0.147	0.806

1.2 方法

两组患者入院后均给予常规干预治疗,包括指导左侧卧位休息,视具体情况吸氧,制订营养膳食方案,补充维生素及能量,并予注射用丁二磺酸腺苷蛋氨酸(Hospira S. P. A.,进口药品注册证号 H20090408,规格为每瓶 0.5 g)1.0 g 静脉注射,每日 1 次,口服熊去氧胆酸胶囊(Losan Pharma GmbH,进口药品注册证号 H20100502,规格为每粒 250 mg),每次 250 mg,每日 3 次,研究组患者加服茵栀黄口服液(北京华润高科天然药物有限公司,国药准字 Z11020607,批号为 20150929,规格为每支 10 mL),每次 1 支,每日 3 次。两组患者均治疗 14 d。

1.3 观察指标及疗效判定标准

观察指标:分别于治疗前后清晨采集患者空腹静脉

血各 5 mL,以离心半径 8 cm、2 800 r/min 离心 10 min,取上清液,置 -60℃ 冰箱中保存。采用罗氏 Modular 全自动生化分析仪检测血清总胆汁酸(TBA)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、总胆红素(TBil)水平。比较两组患者治疗前及治疗 7、14 d 后临床瘙痒症状评分,无瘙痒计为 1 分,可缓解的轻微瘙痒计为 2 分,可缓解的持续瘙痒计为 3 分,无法缓解的持续瘙痒计为 4 分。

疗效判定标准^[8]:临床症状基本消失,血清学指标下降不少于 50%,为显效;临床症状明显好转,血清学指标下降 30%~49%,为有效;临床症状无变化,或有加重,血清学指标下降不超过 29% 或有上升,为无效。总有效=显效+有效。

安全性:观察两组患者治疗期间不良反应发生情况。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 25.0 统计学软件分析。计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表 2 至表 4。对照组出现腹泻 1 例,发生率为 2.13%;研究组出现呕吐、腹泻各 1 例,发生率为 4.17%。两组患者不良反应发生率相当($\chi^2=0.323$, $P=0.570>0.05$)。

3 讨论

ICP 作为妊娠中晚期的常见并发症,对孕妇及胎儿均可造成影响。由于孕妇机体胆汁中胆盐分泌过少,影

表 2 两组患者临床疗效比较[例(%)]

组别	显效	有效	无效	总有效
对照组($n=47$)	19(40.43)	13(27.66)	15(31.91)	32(68.09)
研究组($n=48$)	28(58.33)	18(37.50)	2(4.17)	46(95.83)*

注:与对照组相比, $\chi^2=12.445$, $*P=0.000<0.01$ 。

表 3 两组患者皮肤瘙痒症状评分比较($\bar{X} \pm s$,分)

组别	治疗前	治疗 7 d 后	治疗 14 d 后
对照组($n=47$)	2.47 $\pm$ 0.22	1.77 $\pm$ 0.17*	1.43 $\pm$ 0.12*
研究组($n=48$)	2.50 $\pm$ 0.19	1.39 $\pm$ 0.19*	0.88 $\pm$ 0.09*
t 值	0.712	10.266	25.307
P 值	0.478	0.000	0.000

注:与本组治疗前比较, $*P<0.05$ 。表 4 同。

表 4 两组患者血清学指标比较($\bar{X} \pm s$)

组别	TBA(μ mol/L)		ALT(U/L)		AST(U/L)		TBil(μ mol/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($n=47$)	16.31 $\pm$ 3.11	12.76 $\pm$ 2.12*	140.36 $\pm$ 38.08	109.58 $\pm$ 20.44*	148.68 $\pm$ 36.22	103.66 $\pm$ 36.24*	21.87 $\pm$ 3.25	17.43 $\pm$ 1.42*
研究组($n=48$)	16.49 $\pm$ 2.94	7.73 $\pm$ 1.17*	143.48 $\pm$ 41.11	79.42 $\pm$ 18.39*	145.47 $\pm$ 43.65	76.63 $\pm$ 40.32*	21.94 $\pm$ 4.36	13.87 $\pm$ 1.37*
t 值	0.290	14.357	0.384	7.564	0.390	3.434	0.089	12.436
P 值	0.773	0.000	0.702	0.000	0.698	0.001	0.930	0.000

响维生素 K 吸收,肝脏无法顺利合成凝血因子,凝血功能受到极大影响,增加了产后出血率,严重者甚至会发展为肝衰竭^[9]。ICP 的发病机制尚不明确,多项研究显示,孕期高水平的雌激素在 ICP 的发生、发展过程中起重要作用^[10-11]。孕晚期雌激素水平是非孕期雌激素水平的 300 倍,ICP 发病的主要原因是肝脏对妊娠生理性增加的雌激素反应性过强,致使胆汁质酸转移过程受阻,造成胆汁淤积^[12]。目前,国内多主张以丁二磺酸腺苷蛋氨酸、熊去氧胆酸等为基础的联合治疗,同时根据病情严重程度选择防止瘙痒、护肝等对症治疗,但无法治愈,且停药后病情易反弹^[13]。ICP 属中医“妊娠黄疸”“妊娠身痒”等范畴,病机为气血阻塞导致胆汁淤积,进而产生肝脉郁滞,引发多种临床症状,主要治疗原则为疏肝利湿、祛风止痒、退黄利胆^[14]。茵栀黄口服液的主要成分为栀子、黄芩、茵陈、金银花等提取物,临床用其治疗 ICP 已有多年历史。

本研究结果显示,研究组总有效率明显高于对照组,提示加服茵栀黄口服液可提高临床疗效。因茵栀黄口服液中的茵陈可清热利湿、利胆退黄,其有效成分为茵陈多肽,可激活吞噬细胞,减轻 ICP 对肝细胞的毒性损害,保护肝脏功能;栀子对胆囊的收缩作用明显,可促进血液中胆红素迅速排出;金银花清热解毒,可增强机体免疫力,抑制皮肤瘙痒等;黄芩可抑制肝微粒体脂质过氧化,减轻胆汁酸对肝细胞的损伤,加之丁二磺酸腺苷蛋氨酸、熊去氧胆酸可显著缓解皮肤瘙痒症状,诸药合用,发挥协同作用,从而提高疗效^[15]。治疗后,两组患者瘙痒症状评分均明显下降,且研究组明显低于对照组($P < 0.05$),提示加服茵栀黄口服液可进一步改善临床症状,这可能与茵栀黄口服液具有保肝、退黄、利胆、降酶等作用有关。ICP 发病后,胆汁淤积致使胆管阻塞,肝细胞受损,ALT 敏感性最高,其释放迅速增加,当细胞膜、线粒体膜等生物膜受损时,AST 水平迅速升高,TBA 和 TBIL 则在肝细胞受损时异常升高。两组患者治疗后上述血清学指标水平均明显下降,且研究组明显低于对照组($P < 0.05$),分析原因为茵栀黄口服液中茵陈所含色原酮可抑制 β -防御素(β -BD)活性,降低葡萄糖醛酸分解率,增强肝脏的解毒效用;栀子可通过下调核因子 κ B(NF- κ B)/核因子 κ B 抑制蛋白(I κ B)信号通路活性,减少细胞因子的表达,明显缓解肝损害;金银花、黄芩均有显著的保肝、促进胆汁排出作用。两组患者不良反应发生率相当($P > 0.05$),提示联合用药不增加不良反应,这可能与茵栀黄口服液对患者肠胃刺激较小有关^[16]。

综上所述,茵栀黄口服液联合熊去氧胆酸、丁二磺酸腺苷蛋氨酸治疗 ICP,可显著改善皮肤瘙痒症状,降低血清学指标水平。

参考文献:

- [1] PIATEK K, KURZAWIŃSKA G, MAGIEŃDA J, et al. The role of ABC transporters' gene polymorphism in the etiology of intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. Ginekol Pol, 2018, 89(7): 393-397.
- [2] 王新艳,邱明娟,芦婷,等. 茵栀黄口服液联合熊去氧胆酸和思美泰治疗妊娠期肝内胆汁淤积症的疗效观察[J]. 南京中医药大学学报, 2016, 32(6): 595-597.
- [3] 李永红,闫芳. 多烯磷脂酰胆碱注射液治疗妊娠期肝内胆汁淤积症的疗效观察[J]. 实用妇产科杂志, 2014, 30(6): 469-471.
- [4] HAN F, XU L, HUANG Y, et al. Magnesium sulphate can alleviate oxidative stress and reduce inflammatory cytokines in rat placenta of intrahepatic cholestasis of pregnancy model[J]. Arch Gynecol Obstet, 2018, 298(3): 631-638.
- [5] 罗嫚丽,曹文芳,刘豫军,等. 布拉氏酵母菌联合茵栀黄口服液治疗新生儿黄疸临床观察[J]. 山东医药, 2016, 56(8): 79-80.
- [6] 李国苍. 间断蓝光照射联合妈咪爱、茵栀黄治疗新生儿黄疸 48 例[J]. 中国药业, 2014, 23(4): 89.
- [7] 中华医学会妇产科学分会产科学组. 妊娠期肝内胆汁淤积症诊疗指南(第 1 版)[J]. 中华妇产科杂志, 2011, 46(5): 391-395.
- [8] 严晶晶,夏晓萍,邵娜,等. 茵栀黄口服液辅助治疗妊娠肝内胆汁淤积症的 Meta 分析[J]. 中国中药杂志, 2016, 41(23): 4428-4435.
- [9] 董晶晶. 丁二磺酸腺苷蛋氨酸治疗妊娠期肝内胆汁淤积症疗效评价[J]. 中国药业, 2018, 27(9): 41-43.
- [10] MEI Y, LIN Y, LUO D, et al. Perinatal outcomes in intrahepatic cholestasis of pregnancy with monochorionic diamniotic twin pregnancy[J]. BMC Pregnancy Childbirth, 2018, 18(1): 291.
- [11] 刘云凤,邹朝春. 熊去氧胆酸治疗早产儿胃肠外营养相关性胆汁淤积症的疗效及对患儿血清内毒素水平的影响[J]. 中国医院药学杂志, 2017, 37(5): 459-461.
- [12] HÄMÄLÄINEN ST, TURUNEN K, MATTILA KJ, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and associated causes of death: a cohort study with follow-up of 27-46 years[J]. BMC Womens Health, 2018, 18(1): 98.
- [13] 王玮. 熊去氧胆酸治疗早产儿胃肠外营养相关性胆汁淤积症的疗效及对患儿血清 TB、ALT、AST 水平的影响[J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(8): 1801-1803.
- [14] 夏婧,滕旭,吴捷,等. 中西医结合治疗婴儿胆汁淤积症的临床效果评价[J]. 国际儿科学杂志, 2016, 43(12): 965-968.
- [15] 张志宏,韩桂珍,王晓玲,等. 茵栀黄口服液联合蓝光照射治疗新生儿高胆红素血症疗效观察[J]. 中国妇幼保健, 2014, 29(7): 1124-1126.
- [16] 马印图,李莉华,王更银,等. 茵栀黄口服液对血型抗体高效价孕妇免疫功能的影响[J]. 解放军医药杂志, 2016, 28(12): 102-105.

(收稿日期:2019-01-28)