

胆消灵丸辅助治疗妊娠肝内胆汁淤积症的疗效观察

史佃云 陈 华 肖 梅 朱启江 仰 晨 杨 斌 周 溶

内容提要 目的:评估中药胆消灵丸对妊娠肝内胆汁淤积症(ICP)的疗效。方法:58例患者随机均分为两组,分别用胆消灵丸(胆消灵组)和复方益肝灵(对照组)辅助治疗,其他常规治疗两组相同。观察两组患者治疗前后临床症状、相关指标及分娩结局。结果:两组总有效率均为100%,但胆消灵组显效率(86.2%)明显高于对照组(51.7%, $P<0.01$);治疗后血甘胆酸(CGA)、丙氨酸转氨酶(ALT)、天门冬氨酸转氨酶(AST)、碱性磷酸酶、总胆红素、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇两组均有改善,与治疗前比较差异有显著性($P<0.05$, $P<0.01$),但胆消灵组降CGA、ALT、AST的作用优于对照组($P<0.05$),并还有改善乳酸脱氢酶、甘油三酯、极低密度脂蛋白胆固醇及高密度脂蛋白胆固醇等指标的作用;羊水污染率、早产发生例数胆消灵组均低于对照组,而新生儿平均体重则高于对照组。结论:胆消灵丸治疗ICP能有效降低血甘胆酸,改善肝功能。

关键词 胆消灵丸 妊娠肝内胆汁淤积症 肝功能 血脂 分娩情况

Observation on Effect of Danxiaoling in Supplementary Treatment of Intrahepatic Cholestasis in Pregnancy

SHI Dian-yun, CHEN Hua, XIAO Mei, et al Department of Obstetrics and Gynecology, The No. 81th Hospital of PLA, Nanjing (210002)

Objective: To evaluate the curative effect of Danxiaoling Pill (DXLP), a Chinese herbal preparation, in treating intrahepatic cholestasis in pregnancy (ICP). **Methods:** Fifty-eight cases of ICP were divided randomly into two groups and treated by DXLP and Composite Yiganling as control respectively with the other identical conventional treatment. The changes of clinical symptoms, related laboratory parameters after treatment and the condition of labor were observed. **Results:** The total effective rate in both groups was 100%, but the markedly effective rate in the DXLP treated group was higher than that in control group ($P<0.01$). Levels of blood cholyglycine acid (CGA), alanine transaminase (ALT), aspartate transaminase (AST), total bilirubin, total cholesterol and low density lipoprotein were all decreased in both groups after treatment, but DXL showed a better efficacy in decreasing CGA, ALT and AST than that of Yiganling. Moreover, the amniotic fluid meconium contaminated rate, premature delivery occurrence in the DXLP group were lower than those in the control group, while the weight of newborn baby was higher in the former than in the latter. **Conclusion:** DXLP could effectively lower the serum bile acid and improve liver function in treating ICP.

Key words Danxiaoling Pill, intrahepatic cholestasis in pregnancy, liver function, serum lipids, labor

妊娠肝内胆汁淤积症(intrahepatic cholestasis in pregnancy, ICP)的主要危害是引起胎儿窘迫、早产、死胎⁽¹⁾,其主要病理改变是肝小叶中央区毛细胆管内胆汁淤积,导致血清胆酸升高。胆酸对细胞膜有破坏作用,可致肝细胞损伤,因此,ICP患者常伴有肝功能异常^(2,3)。由于肝脏在脂代谢中起重要作用,其损伤可致脂代谢异常。本课题组先前的研究证实,ICP患者普遍存在血脂异常,其异常改变的幅度能反映病情的

严重性⁽³⁾。近年来,国内普遍使用中西医结合对该病进行治疗,取得了一定的效果。我们在1995~1998年期间以清热化湿、疏肝理气、保肝利胆为治则组方,配合西药进行治疗,取得了良好疗效⁽⁴⁾。在此基础上,我们重新设计组方,研制了胆消灵丸,并从血清胆酸、肝功能酶谱、血胆红素及血脂指标改善的角度观察了胆消灵丸辅助治疗ICP的临床疗效,报告如下。

临 床 资 料

1 病例选择 选择1999年1月~2000年12月

在我院治疗的 ICP 患者 58 例。ICP 诊断标准参照戴仲英在《中华妇产科学》中所拟方案^[5]。入选标准 (1) 符合 ICP 诊断 (2) 排除妊娠高血压综合征、妊娠脂肪肝、病毒性肝炎 (3) 未经其他降酶及保肝药治疗者。

2 一般资料 按轮流交替法将患者随机分为两组,每组 29 例。胆消灵组年龄 23~38 岁,平均 25.1 岁,病程 6~60 天,平均 15 天;孕周 25~39⁺⁶周,平均 38⁺⁶周。对照组年龄 24~36 岁,平均 26.8 岁;病程 5~52 天,平均 18 天;孕周 26~39⁺⁵周,平均 38⁺⁴周。两组病情程度大致相当,具有可比性。

方 法

1 治疗方法 两组患者均常规应用 5% 葡萄糖注射液 250ml 加入维生素 C 2g、丹参注射液 20ml 每毫升含丹参生药 1.5g,上海通用药业股份有限公司生产)氨茶碱 0.25g 静脉滴注,每日 1 次;苯巴比妥 60mg 口服,每晚 1 次;门冬氨酸钾镁 0.3g 口服,每日 3 次,吸氧 30min,每日 3 次。胆消灵组加用自制胆消灵丸(由柴胡、茵陈、泽泻、丹参、灵芝、五味子等组成,诸药研细末,调成小蜜丸,每克含生药量约 0.9g,本院药剂科制作),每次 9g 口服,每日 3 次。对照组加用复方益肝灵片(每片含水飞蓟素以水肥蓟宾计为 21mg,五仁醇浸膏 80mg,江苏镇江市第三制药厂生产),每次 4 片口服,每日 3 次。两组均用药 7 天后评定疗效。

2 观察指标及检测方法
2.1 临床症状 包括瘙痒、黄疸或尿黄。
2.2 血生化检查 空腹抽血测甘胆酸 (CGA) 采用放免法;总胆红素 (TB) 丙氨酸转氨酶 (ALT) 天门冬氨酸转氨酶 (AST) 碱性磷酸酶 (ALP) 乳酸脱氢酶 (LDH) 采用速率法;血脂测定采用氧化酶法。

2.3 妊娠结局 早产情况、羊水污染情况及新生儿体重。

3 统计学方法 计数资料采用 χ^2 检验,计量资料 治疗前后比较采用配对 t 检验,两组间比较采用 t 检验。

结 果

1 疗效标准 显效:临床症状消失,血清 CGA、ALT、AST 值下降 >50%,无产时并发症,胎儿正常。有效:临床症状明显减轻或消失,血清 CGA、ALT、AST 值下降 25%~49%。无效:临床症状无变化,血清 CGA、ALT、AST 值下降 <25%。

2 临床疗效 胆消灵组显效 25 例 (86.2%),有效 4 例 (13.8%),对照组显效 15 例 (51.7%),有效 14 例 (48.3%)。两组总有效率均 100%。两组显效率比较差异有显著性 ($\chi^2=8.05, P<0.01$)。

3 两组患者治疗前后 CGA、ALT、AST、ALP、LDH 及 TB 测定结果 见表 1。CGA、ALT、AST 及 TB 两组治疗后均下降,与治疗前比较差异有显著性 ($P<0.01$),两组差值比较除 TB 差异无显著性外,余 3 项差异均有显著性 ($P<0.05$);ALP 两组治疗后下降,与治疗前比较差异有显著性 ($P<0.05, P<0.01$),两组差值比较差异无显著性;LDH 仅胆消灵组治疗前后比较差异有显著性 ($P<0.05$),对照组治疗前后比较差异无显著性。

4 两组患者治疗前后总胆固醇 (TC) 甘油三酯 (TG) 低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 极低密度脂蛋白胆固醇 (VLDL-C) 高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 测定结果 见表 2。胆消灵组 TC、TG、LDL-C 及 VLDL-C 治疗后下降,与治疗前比较差异有显著性 ($P<0.05, P<0.01$);HDL-C 升高,与治疗前比较差异有显著性 ($P<0.01$),且优于对照组 ($P<0.05$);对照组仅有 TC、LDL-C 治疗后下降,与治疗前比较差异有显著性 ($P<0.01, P<0.05$),其余指标治疗前后比较差异无显著性。

5 两组分娩情况 临产后破膜时羊水污染 II~III 级 胆消灵组 6 例 (20.7%),对照组 15 例 (51.7%),两组比较差异有显著性 ($\chi^2=6.046, P<0.05$)。早产:胆消灵组 1 例,对照组 3 例,两组均无死胎死产。新生儿出生时平均体重 胆消灵组为 (3402.0 $\pm$ 410.7)g,对

表 1 两组患者治疗前后血 CGA、ALT、AST、ALP、LDH 及 TB 测定结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别		CGA	ALT	AST	ALP	LDH	TB
		($\mu\text{mol/L}$)			(U/L)		($\mu\text{mol/L}$)
胆消灵	治疗前	104.65 $\pm$ 55.60(29)	264.2 $\pm$ 170.8(25)	230.6 $\pm$ 151.3(25)	335.7 $\pm$ 130.3(27)	264.9 $\pm$ 84.3(27)	19.6 $\pm$ 11.8(21)
	治疗后	34.03 $\pm$ 36.98**(29)	94.1 $\pm$ 77.3**(25)	95.9 $\pm$ 49.6**(25)	305.7 $\pm$ 98.7*(27)	228.4 $\pm$ 50.2*(27)	10.5 $\pm$ 5.7**(21)
	差值	70.62 $\pm$ 35.90 Δ	170.1 $\pm$ 119.9 Δ	133.9 $\pm$ 120.5 Δ	27.7 $\pm$ 59.1	36.5 $\pm$ 76.4	7.7 $\pm$ 10.5
对照	治疗前	89.75 $\pm$ 59.66(29)	196.6 $\pm$ 137.7(29)	163.9 $\pm$ 91.3(29)	279.6 $\pm$ 133.9(29)	243.6 $\pm$ 90.8(29)	17.8 $\pm$ 7.1(16)
	治疗后	37.86 $\pm$ 35.92**(29)	88.9 $\pm$ 80.3**(29)	95.5 $\pm$ 45.8**(29)	228.9 $\pm$ 85.7**(29)	217.8 $\pm$ 85.6(29)	8.6 $\pm$ 4.0**(16)
	差值	51.89 $\pm$ 47.02	107.6 $\pm$ 123.3	68.5 $\pm$ 87.9	50.7 $\pm$ 69.1	24.4 $\pm$ 106.4	9.2 $\pm$ 6.3

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与对照组差值比较, $\Delta P<0.05$ (Δ 内为例数)

表 2 两组患者治疗前后血 TC、TG、LDL-C、VLDL-C、HDL-C 测定结果比较 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)

组别		TC	TG	LDL-C	VLDL-C	HDL-C
胆消灵	治疗前	7.5±1.0(17)	4.2±1.1(25)	4.47±0.94(17)	1.92±0.45(22)	1.13±0.36(26)
	治疗后	6.8±0.9**(17)	3.8±1.3**(25)	3.66±0.92**(17)	1.70±0.50*(22)	1.28±0.34**(26)
	差值	0.8±1.0	0.4±0.9	0.81±0.43	0.22±0.39	0.15±0.21△
对照	治疗前	7.5±1.2(22)	4.3±1.2(27)	4.93±1.64(24)	1.95±0.78(27)	1.11±0.39(29)
	治疗后	6.9±1.2**(22)	4.1±1.4(27)	4.40±1.10*(24)	1.86±0.63(27)	1.07±0.39(29)
	差值	0.6±1.0	0.2±1.1	0.62±1.20	0.10±0.70	-0.04±0.35

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与对照组差值比较,△ $P<0.05$ ()内为例数

照组为(3131.0±409.4)g,两组比较差异有显著性($t=2.447$, $P<0.05$)。剖宫产率:胆消灵组为10.3%(3/29例),对照组为17.2%(5/29例)。

讨 论

ICP的基本生化特征是孕妇血清胆汁酸明显升高。Sepulveda等^[6]报告,由于孕妇血液及羊水中胆汁酸均升高,使胎盘绒毛板静脉腔内外均处于高浓度胆汁酸刺激之中,引起血管收缩,胎盘绒毛表面血管痉挛,氧合血流量减少,导致胎儿急性缺氧。如果同时存在其他导致胎儿缺氧的因素,可致胎儿宫内窘迫,引起早产、死胎及死产等,这是ICP对胎儿及新生儿的主要危害。因此,迅速降低ICP患者的血清胆汁酸,减少胆汁酸刺激胎盘绒毛血管痉挛,使胎盘血流通畅,应是ICP治疗的主要目的。国内外学者一直在寻找一种最有效的治疗方法,有学者使用口服地塞米松治疗,认为地塞米松可抗雌激素作用,缓解小血管痉挛,减轻肝内胆汁淤积、胆管炎症反应,有明显降低血胆汁酸作用,但对血ALT、AST等肝功能酶谱的改善却无明显的疗效^[2,7]。中药治疗ICP已得到广泛应用,本研究用胆消灵丸系按“疏肝理气、清热利湿、解郁退黄”治则组方,方中柴胡能疏肝解郁,茵陈有清热利湿退黄的作用,泽泻可清热渗湿利尿,丹参活血化瘀,灵芝益气补血,五味子退黄止痒。现代医学研究证实,柴胡、五味子、茵陈具有促进胆汁排泄作用,柴胡、五味子和丹参还有降低转氨酶的作用,灵芝、泽泻、柴胡、丹参均有保护肝脏、促进肝细胞再生、改善肝功能的作用^[8]。本研究结果显示,无论是胆消灵丸或是复方益肝灵均能显著改善患者的临床症状,取得满意的疗效,胆消灵丸对血清甘胆酸的作用,可使其降低65%左右,可使血清总胆红素降低46.4%。而据谢维卫等报道,口服地塞米松对血清总胆酸的作用仅使其下降46.6%,对总胆红素仅使其下降27.7%^[2],而胆消灵丸显示了更好的降胆酸和胆红素作用,并在改善肝功能酶谱及血脂异

常、改善妊娠结局方面胆消灵丸也显示了更好的疗效。我们在先前的研究中发现,与正常孕妇血脂生理性升高同时常有HDL-C升高的特点不同,ICP患者常表现HDL-C降低^[3]。本研究结果显示,胆消灵可使ICP患者的HDL-C有所升高,表现了胆消灵丸独特的疗效。有学者认为ICP会导致高剖宫产率,且主张选择剖宫产适时结束妊娠是合适的措施^[9]。我们采用中西医结合的方法治疗ICP,大都能顺利过渡到自然分娩,剖宫产率与正常孕妇相近(我院2000年正常孕妇剖宫产率为15.6%),孕周均在38周以上,充分保证了母婴安全。因此,我们认为胆消灵治疗ICP值得推广应用。

参 考 文 献

1. Alsulyman OM, Ouzounian JG, Ames-Castro M, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: perinatal outcome associated with expectant management. Am J Obstet Gynecol 1996;157:957—960.
2. 谢维卫, 杜金洁. 两种剂量地塞米松治疗妊娠肝内胆汁淤积症临床结果分析. 中国优生与遗传杂志 1999;7(6):70—71.
3. 史佃云, 陈 华, 周 溶. 妊娠期肝内胆汁淤积症血脂改变及其临床意义. 中华围产医学杂志 2000;3(1):10—12.
4. 史佃云. 中西医结合防治妊娠肝内胆汁淤积症临床评价. 中华实用中西医杂志 2000;13(10):2066—2067.
5. 曹泽毅主编. 中华妇产科学. 北京:人民卫生出版社, 1996:500—507.
6. Sepulveda WH, Gonzalez C, Cruz MA, et al. Vasoconstrictive effect of bile acid on isolated human placental chorionic veins. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1991;42:211—215.
7. Hirvioja ML, Tuimala R, Vuori J. The treatment of intrahepatic cholestasis. Br J Obstet Gynecol 1992;99:109—111.
8. 容健材, 廖锡麟主编. 新编实用药物手册. 南京:东南大学出版社, 1996:392—1266.
9. 朱贝莉, 姜 宏, 王永珍, 等. 妊娠期肝内胆汁淤积症的综合治疗及分娩方式. 中国优生与遗传杂志 1998;6(3):69—70.

(收稿 2001-07-27 修回 2001-11-05)