

中西两种药物治疗妊娠期肝内胆汁淤积症的疗效分析

黄金阳 刘 淮

摘要 目的 评估茵陈蒿汤和 S-腺苷蛋氨酸两种药物治疗妊娠期肝内胆汁淤积症(ICP)及改善围生儿预后的疗效。方法 将 60 例 ICP 住院患者随机分为 2 组:A 组采用茵陈蒿汤治疗,B 组采用 S-腺苷蛋氨酸治疗。治疗 3 周后观察瘙痒症状,血清生化指标(甘胆酸、胆红素、转氨酶),分娩后比较两组围生儿预后情况。结果 两组治疗后瘙痒症状、血清甘胆酸、胆红素、转氨酶均较治疗前明显改善($P < 0.05$),但治疗后两组间围生儿预后差异无显著性($P > 0.05$)。结论 茵陈蒿汤与 S-腺苷蛋氨酸均能有效治疗 ICP,前者价廉,适宜推广。

关键词 妊娠期肝内胆汁淤积症 茵陈蒿汤 S-腺苷蛋氨酸 围生儿预后 脐动脉血血气分析

Analysis on Therapeutic Effect of Western and Chinese Drug in Treating Intrahepatic Cholestasis Pregnancy
HUANG Jin-yang, LIU Huai Jiangxi Provincial Women and Children Health Hospital, Nanchang (330006)

Objective To evaluate the therapeutic effect of Yinchenghao decoction (YCHD) and S-adenosyl-L-methionine (SAM) in treating intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP) and improving prognosis of perinatal newborn babies. **Methods** Sixty in-patients of ICP were randomly divided into two groups, the group A treated with YCHD and the group B treated with SAM. The symptom of itching and serum biochemical indexes, including glycocholic acid, bilirubin and transaminase, were observed after 3 weeks treatment, and the prognosis of perinatal newborn babies between the two groups was compared after delivery. **Results** After treatment, the symptom of itching, serum levels of glycocholic acid, bilirubin and transaminase improved significantly ($P < 0.05$) in both groups, and the prognosis of newborn in the two groups was similar ($P > 0.05$). **Conclusion** Both YCHD and SAM could effectively treat ICP. The former is rather cheaper, so it is more feasible for spreading.

Key words intrahepatic cholestasis in pregnancy; Yinchenghao decoction; S-adenosyl-L-methionine; prognosis of perinatal newborn babies; blood-gas analysis of umbilical arterial blood

妊娠期肝内胆汁淤积症(intrahepatic cholestasis of pregnancy, ICP)是一种严重的妊娠并发症,对围生儿可导致流产、早产、胎儿宫内发育迟缓、胎儿宫内窘迫。2001 年 7 月—2002 年 10 月我院运用中药茵陈蒿汤治疗 ICP 35 例,并与运用 S-腺苷蛋氨酸治疗的 25 例进行对照。观察孕妇瘙痒症状改善情况,血清生化指标变化,并用新生儿脐动脉血血气分析值作为围生儿预后的观察指标。现总结如下。

临床资料

1 诊断标准 60 例孕妇均符合 1992 年 Reyes

作者单位 江西省妇幼保健院产科(南昌 330006)

通讯作者 刘 淮, Tel: 0791-8887743, E-mail: huangjinyang_992@

sohu.com

万方数据

的诊断标准^[1]及《中华妇产科学》中诊断标准^[2],即:(1)妊娠中晚期皮肤瘙痒,瘙痒只与妊娠有关,排除内科疾病和皮肤病者;(2)血清甘胆酸显著升高,超过正常值 10 倍以上;(3)肝功能试验显示转氨酶升高,伴或不伴总胆红素、间接胆红素升高;(4)无呕吐,严重食欲不振,乏力等症状;(5)所有症状、体征及血生化指标异常在产后 4~6 周消失或恢复正常。

2 一般资料 所有患者以入院顺序按随机数字表随机分为茵陈蒿汤治疗组(简称 A 组)和 S-腺苷蛋氨酸治疗组(简称 B 组),A 组 35 例,平均年龄(25.1 ± 2.8)岁,治疗前平均孕周(34.5 ± 1.9)周,B 组 25 例,平均年龄(23.9 ± 2.3)岁,治疗前平均孕周(35.1 ± 2.2)周,两组比较,差异无显著性($P > 0.05$)。所有孕妇均为单胎,初产妇,无妊娠高血压症、妊娠期糖尿病、妊娠合并贫血等其他妊娠合并症与并发症,妊娠前无

肝胆系统的急慢性疾病,甲、乙、丙、丁、戊型肝炎酶联免疫吸附试验(ELISA)均为阴性。

方 法

1 治疗方法 A 组采用茵陈蒿汤辨证加减:茵陈 30g 黄柏 6g 制大黄 6g 枳壳 6g 厚朴花 9g 茯苓 9g 黄芩 9g 白术 6g,每日 1 剂,水煎服,分 2 次服用,1 周为 1 个疗程,使用 3 个疗程。B 组采用 S-腺苷蛋氨酸(商品名思美泰, SAME, 每支 500 mg, 意大利雅培制药公司生产)1 000 mg, 每日 1 次加入 5% 葡萄糖注射液 500 ml 中静脉滴注,1 周为 1 个疗程,使用 3 个疗程。

2 观察项目和检测方法 (1)瘙痒的改善程度;(2)血清生化指标的检测 每周复查甘胆酸(CG)、胆红素(TBIL)、转氨酶(ALT)及 B 超。TBIL、ALT 采用美国 DADE BeHring 公司生产的 RXL 型自动生化分析仪和原装配套试剂;CG 采用同位素放射免疫法测定,试剂由天津九鼎医学生物工程公司提供。若 CG、TBIL、ALT 持续高值者,或出现其他产科指征,则及时剖宫产终止妊娠;(3)加强胎儿监护,每周进行 2 次胎心监护无激惹试验(non-stress test, NST)。脐动脉血的采集于胎儿娩出后胎盘未娩出前立即用止血钳钳夹约 10mm 长的脐带,用肝素化注射器抽取脐动脉血 2ml 即刻行脐动脉血气分析。所用仪器为惠浦公司生产的 i-stat 型微型血气分析仪和配套试剂。

3 统计学方法 采用 *t* 检验。

结 果

1 瘙痒疗效判定标准 瘙痒症状的评估采用 Ribalta(1991)制定的瘙痒评分标准:0 分:无瘙痒;1 分:偶发瘙痒;2 分:间断性瘙痒,无症状波动;3 分:间断性瘙痒,有症状波动;4 分:持续性瘙痒,日夜无变化。

2 两组治疗前后瘙痒症状积分比较 见表 1。A 组 35 例中有 28 例;B 组 25 例中有 20 例患者治疗后皮肤瘙痒明显缓解或消失。但 A 组对于瘙痒症状的改善作用时间更短,多于用药后 1~2 个疗程后起效。

表 1 两组治疗前后瘙痒症状积分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	瘙痒症状积分(分)		
		治疗前	治疗 1 个疗程	治疗 3 个疗程
A	35	3.6±0.6	2.2±0.5* [△]	1.5±0.3**
B	25	3.5±0.6	2.9±0.4*	1.6±0.5**

注 与本组治疗前比较,**P*<0.05,***P*<0.01;与 B 组同期比较,[△]*P*<0.05

3 两组治疗前后血清生化指标检测结果比较 见表 2。治疗前两组患者血清 CG、TBIL、ALT 差异无显著性(*P*>0.05)。两组治疗后与治疗前比较,差异均有显著性(*P*<0.05,*P*<0.01)。且在治疗 1 个疗程后,两组间比较,差异仍有显著性(*P*<0.05),但在治疗 3 个疗程后,两组间比较,差异无显著性(*P*>0.05)。

表 2 两组治疗前后血清生化指标检测结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别		CG(μmol/L)	TBIL(μmol/L)	ALT(U/L)
A (35)	治疗前	42.1±13.4	28.3±4.2	175.4±25.3
	治疗 1 个疗程	35.5±6.9* [△]	24.7±2.9* [△]	142.8±22.5* [△]
	治疗 3 个疗程	21.6±9.8**	16.1±3.8**	92.1±32.5**
B (25)	治疗前	41.7±14.2	27.9±5.1	180.5±22.6
	治疗 1 个疗程	30.3±7.5*	20.6±3.7*	120.6±17.3**
	治疗 3 个疗程	23.1±8.4**	15.7±2.4**	88.7±29.4**

注 与本组治疗前比较,**P*<0.05,***P*<0.01;与 B 组同期比较,[△]*P*<0.05;()内数据为例数

4 两组 ICP 围生儿预后比较 见表 3。治疗后两组围生儿均无死亡,平均体重、孕周、剖宫产率、胎儿宫内窘迫、羊水粪染及低 Apgar 评分发生率差异均无显著性(*P*>0.05)。

表 3 两组 ICP 围生儿预后比较

组别例数	孕周(周, $\bar{x} \pm s$)	剖宫产	胎儿宫内窘迫	羊水粪染	Apgar 评分 ≤7	新生儿体重(g, $\bar{x} \pm s$)
(例(%))						
A 35	38.1±1.6	17(48.6)	6(17.1)	6(17.1)	3(8.6)	3 113.0±150.6
B 25	37.4±2.3	13(52.0)	5(20.0)	5(20.0)	2(8.0)	3 054.0±174.3

5 两组 ICP 围生儿脐动脉血 pH、PO₂ 及 PCO₂ 比较 见表 4。治疗后两组围生儿脐动脉血 pH、PO₂ 及 PCO₂ 均在正常范围(pH>7.20, PO₂>1.99kPa 及 PCO₂<6.65kPa),两组比较,差异无显著性(*P*>0.05)。

表 4 两组 ICP 围生儿脐动脉血 pH、PO₂ 及 PCO₂ 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	pH	PO ₂ (kPa)	PCO ₂ (kPa)
A	35	7.23±0.06	2.00±0.05	6.51±0.13
B	25	7.21±0.08	2.02±0.08	6.50±0.09

讨 论

本病属于中医学“妊娠皮肤瘙痒”、“妊娠黄疸”范围,且多属阳黄^[3],多因湿热蕴结肝胆,肝失疏泄,气结血瘀而成。其病机关键是湿热肝郁。孕后阴血聚于冲任、胞宫以养胎儿,阴血偏虚,虚火内生,阳气偏旺,若此时患者素体脾虚,情绪不定,饮食失节,则肝气郁结,湿从热化,薰蒸肝胆,疏泄失司,湿热上不得从汗而解,下不得从溺而泻,浸淫肌肤而身目俱黄;气血运行不畅,气滞血瘀,化燥生风,肌肤失养而生瘙痒之症。茵

陈蒿汤以清热祛湿利胆退黄为大法,方中茵陈、黄柏善清肝胆之热,兼理肝胆之郁,制大黄以助疏肝泄热,使热从下行。枳壳、厚朴花疏肝解郁,行气活血。茯苓为渗湿之品使湿热之邪从小便而去。黄芩清热凉血,化瘀祛黄。白术则不仅可健脾固气以安胎,又可与茯苓相配以燥湿利胆。

SAMe 是一种生理性化合物,对体内转甲基和转硫基生化过程起关键性作用。对细胞膜磷脂的甲基化作用有利于恢复膜的流动性及钠泵, Na^+/H^+ 转运活动,促进胆汁排泄。它还可通过甲基化作用,灭活雌激素,阻止雌激素对胆汁、胆盐成分的不良影响。恢复 $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATP}$ 酶活性,防止雌激素引起的胆汁淤积。另外, SAMe 能促进胆汁酸经硫酸化的途径转化,改善胆汁酸代谢系统的解毒功能,防止或减轻毒物和胆酸引起的氧自由基对肝细胞的损伤^[4]。

本研究 A 组运用茵陈蒿汤, B 组运用 SAMe, 两组均取得满意疗效, 两组 ICP 患者的瘙痒症状, 血清生化指标及围生儿预后均显著改善。治疗后两组平均分娩孕周均至足月, 平均新生儿体重达 3 000g 以上, 胎儿宫内窘迫、羊水粪染、Apgar 评分 ≤ 7 分发生率均降低, 与国内谭友文^[5]报道一致。茵陈蒿汤较之 SAMe 能更快地缓解患者瘙痒症状, 且使血清 CG、TBIL、ALT 明显下降, 显效迅速, 但两组均使用 3 疗程后, 比较两组间治疗后生化指标, 差异无显著性。既往对围生儿预后的评价多使用羊水粪染、Apgar 评分等指标, 在一定程度上易受主观因素影响。目前认为, 出生时即刻脐动脉血血气分析能更客观地反映新生儿气体代谢和酸碱状况^[6]。本研究治疗后两组围生儿出生时即刻脐动脉血血气分析平均 pH、 PO_2 、 PCO_2 均在正常范围, $\text{pH} < 7.20$ 、 $\text{PO}_2 < 1.99\text{kPa}$ 、 $\text{PCO}_2 \geq 6.65\text{kPa}$ 者 $< 20\%$, 显示治疗后 ICP 围生儿缺氧及酸中毒发生率明显下降^[7]。

本研究表明, 茵陈蒿汤与 S-腺苷蛋氨酸治疗 ICP 均有较好疗效, 茵陈蒿汤更具价廉优点, 有推广价值。

参 考 文 献

- 1 Reyes H. The spectrum of liver and gastrointestinal disease seen in cholestasis of pregnancy. *Gastroenterol Clin North America* 1992; 21:905.
- 2 曹泽毅主编. 中华妇产科学. 北京: 人民卫生出版社, 1999: 500—507.
- 3 尤昭玲主编. 现代中西医结合实用妇产科手册. 第 2 版. 长沙: 湖南科学技术出版社, 2003: 119—122.
- 4 艾 瑛. 妊娠期肝内胆汁淤积症的药物治疗. *中国实用妇科与产科杂志* 2002; 18(1): 55—56.
- 5 谭友文, 庄红仙. 腺苷蛋氨酸对妊娠肝内胆汁淤积症的临床观察. *中国实用妇科与产科杂志* 2001; 17(6): 343—344.
- 6 黄醒华. 脐带血血气分析的临床意义. *实用妇产科杂志* 2000; 16(4): 231—232.
- 7 王雅洁, 康 慧, 易敏彦. 妊娠肝内胆汁淤积症甘胆酸值的变化与脐动脉血血气分析预测新生儿的预后. *华西医学* 1998; 13(6): 343—344.

(收稿 2003-09-25 修回 2004-01-15)

关于举办“中风病诊疗进展”学习班的通知

受国家中医药管理局医政司委托, 兹定于 2004 年 5 月在江苏南京举办《中风病诊疗进展学习班》, 学习班由国家中医药管理局“十五”重点脑病专科医院建设单位联合主办, 南京市中医院主办。现将学习班有关事宜通知如下。

学习班时间 2004 年 5 月 27—29 日, 2004 年 5 月 26 日全天报到 学习班地点 江苏省南京市中山东路 307 号南京钟山宾馆主楼。

授课人员 邀请卫生部脑血管病防治办公室、北京天坛医院、北京中医药大学东直门医院、天津中医学院、南京中医药大学附属医院、中国康复中心等单位著名专家授课。

课程内容 (1) 中风病的流行病学及危险因素 (2) 针灸治疗中风病的研究近况 (3) 名中医治疗中风病临床经验 (4) 关于中风病的临床科研设计 (5) 中风病的康复治疗 (6) 卒中单元的建设和管理 (7) 缺血性脑卒中的 CT、MRI 诊断等内容。

本次学习班已纳入国家级继续教育项目, 学习结业, 授予学员国家继续教育 I 类学分 10 分。