

中西医结合治疗胃肠外营养相关性胆汁淤积症 60 例临床观察

熊小丽¹ 鄢素琪¹ 丁 艳² 汤建桥¹ 袁 凯¹

在我国低出生体重儿占活产婴儿的 5%, 由于其胃肠道消化功能及免疫功能的不成熟, 需要靠胃肠外营养 (parenteral nutrition, PN) 来改善其生活质量。但随之而来的胃肠外营养相关性胆汁淤积症 (parenteral nutrition associated cholestasis, PNAC) 是 PN 应用过程中的一种严重并发症, 新生儿 PNAC 的发生率为 7% ~ 84%^[1]。有报道长期接受 PN 的患儿 PNAC 发病率达 40% ~ 60%, 且部分可以发展成肝衰竭而死亡^[2]。因此探讨如何有效地治疗 PNAC 是儿科医生面临的亟待解决的问题。目前关于中西医结合治疗 PNAC 的临床报道较少, 有报道采用茵栀黄注射液治疗 PNAC 取得了一定的疗效^[3]。笔者采用中西医结合疗法治疗 60 例 PNAC 患儿, 取得了较好的临床疗效, 现报告如下。

资料与方法

1 诊断标准 PNAC 诊断标准参照文献^[4]。(1) PN 持续时间 > 14 天; (2) 临床出现黄疸或黄疸消退延迟, 尿胆红素升高, 浅色或无胆红素粪便而不能用原发病解释; (3) 血清直接胆红素 (direct bilirubin, DBIL) > 34.2 $\mu\text{mol/L}$ (2 mg/dL), DBIL 占总胆红素 (total bilirubin, TBIL) 的 50% 以上; (4) 除外其他引起 DBIL 升高因素所致者。

2 纳入及排除标准 纳入标准: 符合 PNAC 的诊断标准; 签署知情同意书; 年龄 ≤ 1 岁。排除标准: 有严重的心、肾及血液系统疾病者; 不能按疗程服药及资料不全影响疗效判定者。

3 一般资料 60 例患儿均为 2010 年 1 月—2011 年 12 月在武汉市妇女儿童医疗保健中心中西医结合科住院治疗患儿, 均已停止 PN 治疗, 采用牛奶或母乳喂养, 男性 24 例, 女性 36 例, 年龄 25 ~ 90 天, 按入院顺序随机分成治疗组和对照组, 每组 30 例。

治疗组男性 13 例, 女性 17 例, 平均年龄 (68.0 ± 8.2) 天, 病程 (50.0 ± 4.1) 天, PN 时间 (18.0 ± 2.5) 天, 体重 (2.5 ± 0.1) kg; 平均胎龄 (31.5 ± 1.8) 周; 对照组男性 11 例, 女性 19 例, 平均年龄 (72.0 ± 8.8) 天, 病程 (49.0 ± 3.8) 天, PN 时间 (20.0 ± 2.7) 天, 体重 (2.4 ± 0.1) kg。对照组平均胎龄 (30.2 ± 1.9) 周。两组性别、年龄、病程、PN 时间及体重比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

4 治疗方法 两组均采用基础治疗: 熊去氧胆酸片 (ursodesoxycholic acid, UDCA), 德国 Losan Pharma GmbH, 批号: H20100502, 每次 10 mg/kg, 口服, 每天 2 次; S-腺苷甲硫氨酸 (S-adenosylmethionine, SAME), Hospira S.P.A Via Fosse Ardeatine 2 200620 Liscate, 意大利, 批号: H20090408, 50 mg/(kg · d), 静脉滴注, 每天 1 次。治疗组加服中药汤剂, 组方为: 黄芪 20 g 茯苓 10 g 白术 10 g 甘草 6 g 当归 6 g 茵陈 20 g 红花 10 g 赤芍 10 g。加水 600 mL, 水煎 2 次, 每次 1 h, 合并煎汁, 过滤浓缩至 100 mL, 灌装封口, 由武汉市妇女儿童医疗保健中心药剂科煎制。给药方法: (1) 常规口服给药, 每天 3 ~ 4 次, 每次约 30 mL; (2) 进食易呛咳患儿采用鼻饲, 按上述剂量、分次鼻饲给予; (3) 对暂时口服困难的患儿, 采用保留灌肠给药, 每次 50 mL, 每天 2 次。疗程 2 周。

5 观察指标

5.1 实验室检查指标 观察治疗前及治疗 2 周后血清 TBIL、DBIL、总胆汁酸 (total bile acid, TBA) 及谷丙转氨酶 (alanine transaminase, ALT) 水平的变化。

5.2 安全性观察指标 包括肾功能、凝血功能及不良反应。

6 疗效判定标准 参照文献^[5]标准。显效: 实验室检验值正常或转阴或好转 $\geq 70\%$; 好转: 实验室检验值好转 $> 30\%$ 但 $< 70\%$; 无效: 实验室检验值好转 $\leq 30\%$, 或阳性值无改善, 病情加重者。

7 统计学方法 应用 SPSS 13.0 统计软件分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

基金项目: 武汉市科技局 2011 年青年科技晨光计划项目 (武科技 [2011] 40 号)

作者单位: 1. 武汉市妇女儿童医疗保健中心中西医结合科 (武汉 430016); 2. 武汉市妇女儿童医疗保健中心感染免疫科 (武汉 430016)

通讯作者: 熊小丽 Tel: 13545137442, E-mail: 6331667@qq.com

表 1 两组治疗前后 TBIL、DBIL、TBA 及 ALT 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	TBIL (μmol/L)	DBIL (μmol/L)	TBA (μmol/L)	ALT (U/L)
治疗	30	治疗前	168.72 ± 35.17	75.33 ± 11.12	167.25 ± 34.25	117.12 ± 52.75
		治疗后	50.12 ± 10.11 *△△	25.13 ± 3.17 *△△	49.29 ± 9.87 *△△	55.17 ± 22.22 *△
对照	30	治疗前	169.13 ± 36.15	74.29 ± 10.99	168.75 ± 35.75	118.22 ± 53.11
		治疗后	90.15 ± 15.16 *	50.78 ± 4.45 *	89.27 ± 15.24 *	70.12 ± 27.12 *

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.01$;与对照组治疗后比较,△ $P < 0.05$,△△ $P < 0.01$

结 果

1 两组临床疗效比较 60 例患儿全部顺利完成治疗,无病例脱落。治疗组 30 例,显效 20 例,好转 9 例,无效 1 例,总有效率为 96.67% (29/30),对照组中显效 15 例,好转 6 例,无效 9 例,有效率为 70.00% (21/30)。两组总有效率比较,差异有统计学意义($P < 0.01$)。

2 两组治疗前后肝功能指标比较(表 1) 两组治疗前 TBIL、DBIL、TBA 及 ALT 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后两组上述指标均较本组治疗前明显降低,差异有统计学意义($P < 0.01$),且两组治疗后比较,差异有统计学意义($P < 0.01$, $P < 0.05$),治疗组优于对照组。

3 安全性指标监测 两组患儿治疗过程中监测到肾功能、凝血功能均正常,无呕吐、腹泻情况发生。

讨 论

全胃肠外营养(total parental nutrition, TPN) 治疗方式为早产新生儿提供了生存时机,但同时也带来了肝胆并发症,PNAC 为 PN 的一种严重的并发症,其发病因素与早产、缺乏胃肠刺激、不恰当的 PN 和营养成分失衡(如 PN 热卡过高、脂肪乳剂的使用)、感染尤其是革兰氏阴性杆菌感染、PN 的有毒成分如铜和锰、脂质过氧化应激以及 PN 持续的时间相关^[3]。

目前对 PNAC 的治疗采用尽早停止全胃肠外静脉营养,西药 UDCA 和 SAME,抗氧化剂如还原性谷胱甘肽、微生态制剂等对 PNAC 有较好的治疗作用。有报道认为 UDCA 和胆囊收缩素是迄今发现治疗新生儿 PNAC 的两种最有效的药物,UDCA 主要通过钙途径和蛋白激酶 C 途径促进胆汁排出,改善胆酸的肠肝循环,调整脂质代谢,从而降低胆红素水平,改善其他导致胆汁淤积的因素,防止肝组织学的病理改变^[6]。SAME 是哺乳动物蛋氨酸代谢的产物,对维持肝脏正常功能有重要的作用。可通过解毒、抗氧自由基、抗炎症介质和细胞因子、增加膜流动性、保护细胞骨架等途径发挥降低胆红素水平、全面保护肝细胞的作用^[7]。

PNAC 属中医学“黄疸”范畴,患儿由于早产,存

在气血不足的特点,湿邪致病,淤积肝胆,肝失疏泄,胆汁外溢故皮肤及巩膜黄染,黄疸淤积较久,积聚在胁下,故肝脏肿大,临床观察此 60 例患儿舌脉均为舌淡、苔薄白,指纹色淡过风关,为气血虚之象。病机主要缘于虚,感受湿邪,淤积发病,气血虚为本,瘀血为标,故治疗中以益气健脾祛湿、养血活血化瘀为主。本研究所用中药方剂是集专科治疗 PNAC 10 余年的经验总结而成。方中黄芪、白术、茯苓、甘草以补益脾气利湿为主,黄芪、当归补血养血为用,赤芍、红花起活血化瘀之功,茵陈清热利湿退黄。方中重用黄芪补气,与当归合用大补气血,促进湿邪驱散;重用红花加强其活血散瘀之用。全方起补气养血祛湿、活血化瘀之功。

本观察结果显示,中西医结合治疗 PNAC 患儿,可以较好地提高临床有效率,有益于胆红素的消退以及 TBA 和 ALT 的下降,观察过程中无明显肾功能损害、凝血系统的影响,未发现呕吐及腹泻等消化道症状。临床应用安全,无明显副反应,值得临床推广应用。下一步将从病机方面研究中药治疗 PNAC 的疗效机理。

参 考 文 献

[1] Kubota VH, Yonekura T, Hoki M, et al. Total par-
enteral nutrition associated intra-hepatic chole-
stasis in infants: 25 years of experiences[J]. J
Pediatr Surg, 2000, 35(7): 1049 - 1051.

[2] 易小莲,张丙宏,严彩霞,等. 新生儿坏死性小肠结肠炎
发病机制研究进展[J]. 中国新生儿科杂志, 2011, 26
(2): 130 - 132.

[3] 胡艳萍,薛辛东. 早产儿胃肠外营养相关性胆汁淤积研究
进展[J]. 中国新生儿科杂志, 2011, 26(2): 127 - 129.

[4] 李卉,冯琪. 新生儿胃肠外营养相关性胆汁淤积的危险因
素[J]. 中华围产医学杂志, 2005, 8(5): 353 - 355.

[5] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京:中国医
药科技出版社, 2002:143 - 151.

[6] 高明. 熊去氧胆酸治疗早产儿胆汁淤积症的临床观察
[J]. 中国中医药资讯, 2010, 2(32): 39.

[7] 赵国英,张海鸿,郭金将,等. S - 腺苷甲硫氨酸防治极
低出生体质量儿胃肠外营养相关性胆汁淤积症效果观
察[J]. 山东医药, 2011, 51(9): 80 - 81.

(收稿:2012 - 08 - 20 修回:2012 - 12 - 11)