

· 临床论著 ·

利胆益肾汤辅助治疗妊娠期肝内胆汁淤积症的临床观察

江延皎^{1,2} 金丽华¹ 赵阳春¹ 祝秀芝¹ 胡凤英¹ 刘杰¹ 叶慧君¹ 李瑞兰¹

摘要 **目的** 观察利胆益肾汤联合西药治疗妊娠期肝内胆汁淤积症(ICP)的临床疗效及安全性。**方法** 224例ICP孕妇,按随机数字表法分成两组,观察组109例,其中轻度80例(利胆益肾汤+熊去氧胆酸治疗),重度29例(利胆益肾汤+熊去氧胆酸+思美泰治疗);对照组115例,其中轻度85例(熊去氧胆酸治疗),重度30例(熊去氧胆酸+思美泰治疗),观察两组治疗前后瘙痒评分、血清总胆汁酸(TBA)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、碱性磷酸酶(ALP)、总胆红素(TBIL)水平变化情况,同时比较两组围产结局。**结果** (1)瘙痒评分:两组(轻、重度)患者治疗后均比治疗前显著下降($P<0.01$, $P<0.05$),且观察组比对照组降低更明显($P<0.01$)。(2)血清TBA、ALT、AST、ALP及TBIL水平:观察组(轻、重度)患者治疗后血清TBA、ALT、AST、ALP及TBIL均比治疗前下降显著($P<0.05$),对照组轻度ICP患者血清TBA、AST、ALP及TBIL,重度患者血清TBA、ALP治疗后均比治疗前显著下降($P<0.05$),且观察组TBA、ALT、AST、ALP及TBIL水平比对照组显著降低($P<0.05$, $P<0.01$)。(3)围产结局:分娩方式:阴道分娩率和剖宫产率两组间比较,差异均无统计学意义($P<0.05$)。分娩孕周观察组均较对照组显著延长($P<0.01$)。新生儿体质量观察组重于对照组($P<0.05$, $P<0.01$)。围产儿不良结局(早产、Ⅲ度羊水污染、5分钟Apgar ≤ 7 分、新生儿入住NICU)发生率观察组较对照组低($P<0.05$)。**结论** 利胆益肾汤联合西药治疗ICP能明显缓解皮肤瘙痒,改善肝功能指标,延长分娩孕周,增加新生儿体质量,围产儿不良结局发生率,具有较好的临床有效性及安全性。

关键词 妊娠期肝内胆汁淤积症;利胆益肾汤;总胆汁酸;皮肤瘙痒;围产期结局

Clinical Observation of Lidan Yishen Decoction in Treatment of Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy JIANG Yan-jiao^{1,2}, JIN Li-hua¹, ZHAO Yang-chun¹, ZHU Xiu-zhi¹, HU Feng-ying¹, LIU Jie¹, YE Hui-jun¹, and LI Rui-lan¹ 1 Department of Obstetrics and Gynecology, Second Affiliated Hospital, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou (310005); 2 Department of Gynecology, Third Affiliated Hospital, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou (310005)

ABSTRACT **Objective** To observe the clinical efficacy and safety of Lidan Yishen Decoction (LDYSD) combined with Western medicine (WM) in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP) during pregnancy. **Methods** Totally 224 ICP pregnant women were assigned to two groups according to random number table. All 109 patients in the observation group consisted of 80 mild type [treated by LDYSD+ursodeoxycholic acid (UDCA)] and 29 severe type [LDYSD+UCDA+Adenosine Methionine (SAME)]. All 115 patients in the control group included 85 mild type (treated by UDCA) and 30 severe type (treated by UCDA+SAME). Changes of the itching score, serum total bile acid (TBA), alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), alkaline phosphatase (ALP), and total bilirubin (TBIL) level were observed in the two groups between before and after treatment. The perinatal outcomes of the two groups were also compared. **Results** (1) Itching score: After treatment it decreased in all pa-

基金项目:浙江省中医药管理局资助项目(No. 2014ZB048)

作者单位:1. 浙江中医药大学附属第二医院妇产科(杭州 310005); 2. 浙江中医药大学附属第三医院妇科(杭州 310005)

通讯作者:李瑞兰, Tel: 0571-85288018, E-mail: 2351635930@qq.com

DOI: 10. 7661/j. cjim. 20200826. 302

tients ($P < 0.01$, $P < 0.05$), and the decrease was more significant in the observation group than in the control group ($P < 0.01$). (2) Comparison of serum levels of TBA, ALT, AST, ALP, and TBIL: These indices in the observation group were significantly lower after treatment than before treatment ($P < 0.05$). Serum levels of TBA, AST, ALP, and TBIL in patients with mild ICP of the control group, serum levels of TBA and ALP in patients with severe ICP of the control group decreased more significantly after treatment than before treatment ($P < 0.05$). Besides, they decreased more significantly in the observation group ($P < 0.05$, $P < 0.01$). (3) Comparison of perinatal outcomes between mother and child: Delivery method: There was no statistical difference between the two groups ($P < 0.05$). The gestational week was significantly longer in the observation group than in the control group ($P < 0.01$). The neonatal body weight was significantly heavier in the observation group than in the control group ($P < 0.05$, $P < 0.01$). Adverse perinatal outcomes (premature delivery, third-degree amniotic fluid contamination, 5 min Apgar ≤ 7 points, neonatal admission to NICU) were significantly lower in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). **Conclusions** LDYSD combined with WM significantly relieved itches from pruritus, improved liver function indicators, prolonged the gestational week of delivery, increased the weight of newborns, with a low incidence of adverse perinatal outcomes. It had better efficacy and safety.

KEYWORDS intrahepatic cholestasis of pregnancy; Lidan Yishen Decoction; total bile acid; skin pruritus; perinatal outcome

妊娠期肝内胆汁淤积症(intrahepatic cholestasis of pregnancy, ICP)是妊娠期特有的疾病,主要发生于妊娠中、晚期,妊娠早期罕见,临床上主要以皮肤瘙痒、血清总胆汁酸(total bile acid, TBA)水平升高为特征,伴或不伴有肝功能异常,通常产后症状消失,肝功能恢复正常。ICP与死产、自发性或医源性早产、胎儿窘迫、羊水胎粪污染、新生儿窒息、新生儿入室率增加有关^[1]。ICP的病因目前尚不清楚,目前西医主要的药物有熊去氧胆酸、S-腺苷蛋氨酸(思美泰)、地塞米松等,但疗效并不显著^[2]。有研究报道表明,采用中西医结合治疗ICP取得了较好的疗效^[3,4]。利胆益肾汤为浙江中医药大学附属第二医院妇产科多年治疗ICP的经验方,笔者近年来采用利胆益肾汤联合西药治疗ICP,观察患者的瘙痒评分、肝功能变化及围产期结局,现报道如下。

资料与方法

1 诊断标准

1.1 ICP的诊断标准及分度标准 参照《妊娠期肝内胆汁淤积症诊疗指南(2015)》^[5]:空腹血清TBA $\geq 10 \mu\text{mol/L}$,皮肤瘙痒伴转氨酶升高、血胆红素升高;分娩后症状和生化异常指标迅速恢复正常。瘙痒症状评分采用Ribalta制订的瘙痒评分系统^[6],分为5个等级(由同一位观察者每5天对患者进行评分)。0分:无瘙痒;1分:偶尔瘙痒;2分:无临床症状的每天间断性瘙痒;3分:出现临床症状的每天间断性瘙痒;4分:日夜持续性瘙痒。ICP轻、重程度判断参照《妇

产科学》^[7]拟定。轻度:血清TBA为 $10 \sim 39 \mu\text{mol/L}$;临床症状以皮肤瘙痒为主(瘙痒评分0~2分),无其他症状。重度:血清TBA $\geq 40 \mu\text{mol/L}$;瘙痒症状严重,瘙痒评分(3~4分);伴随症状:妊娠期高血压病;复发性ICP;既往有因ICP的死胎史或新生儿窒息死亡史。满足伴随症状中任何1项即可。

1.2 中医辨证分型标准 参考《中医妇科学》^[8]中湿热蕴积型相关要点辨证。主症:(1)皮肤、巩膜呈黄染;(2)皮肤瘙痒,抓破后渗水;次症:(1)腹胀便溏;(2)心中躁热;(3)口干却不欲饮;(4)胸闷脘痞;(5)舌脉:脉濡滑数,舌苔厚腻,呈黄腻状或微黄状。以上主症具备(1)或(1)和(2)项,次症具备其中1项,参照舌脉即可诊断。

2 纳入标准 (1)符合ICP诊断标准;(2)中医辨证属湿热蕴积型;(3)本次妊娠内首次确诊为ICP,未接受ICP相关治疗;(4)年龄 >18 周岁;(5)无肝胆系统疾病及免疫性疾病;(6)知情同意自愿参加,并签署知情同意书。

3 排除标准 过敏体质患者。

4 一般资料 224例均为2015年7月—2019年12月在浙江中医药大学附属第二医院产科门诊及住院并符合ICP诊断标准的孕妇,采用随机数字表法分成观察组和治疗组。其中观察组109例,轻度80例,年龄 $18 \sim 45$ 岁,平均 (29.5 ± 5.5) 岁,孕周 $28 \sim 37.2$ 周,平均 (34.9 ± 1.6) 周;重度29例,年龄 $18 \sim 43$ 岁,平均 (29.7 ± 6.8) 岁,孕周 $20.0 \sim 35.6$ 周,平均 (31.1 ± 3.2) 周;对照组115例,轻度85例,年龄 $18 \sim$

45 岁,平均(30.1±5.7)岁,孕周 28.0~37.2 周,平均(35.0±1.1)周,重度 30 例,年龄 19~41 岁,平均(28.6±5.7)岁,孕周 23~36 周,平均(31.1±2.8)周。两组患者的平均年龄、孕周比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。本研究获浙江中医药大学附属第二医院伦理委员会审批并通过(No. 2014 科研审 39 号)。

5 方法

5.1 用药方法 对照组:轻度患者给予熊去氧胆酸胶囊(每片 250 mg,德国 Losanpharm 生产,批号:FL15106A、FL16178A、FL17186A、FL18109A、FL19008A)每天 15 mg/kg,分 2 次口服,14 天为 1 个疗程。重度患者在此基础上再加用丁二磺酸腺苷蛋氨酸粉针(思美泰,每支 0.5 g,意大利基诺诺厂生产,批号:81475TB22、74S228E02、04524TB23、02269TB22)1.0 g 静脉滴注,每天 2 次,14 天为 1 个疗程。观察组:轻度患者给予熊去氧胆酸,并加服中药利胆益肾汤(茵陈 30 g 桑寄生 15 g 杜仲 15 g 白术 15 g 黄芩 10 g 金钱草 10 g 丹参 15 g),每天 1 剂,由医院制剂室统一煎制至 200 mL,分两次口服;重度患者在轻度患者的治疗基础上加用思美泰,用量、用法及疗程同对照组。两组均治疗 1 个疗程。

5.2 观察项目及检测方法

5.2.1 瘙痒改善情况 采用 Ribalta 评分标准^[6]进行评分。

5.2.2 血清 TBA、ALT、AST、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase,ALP)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)测定 采用全自动生化分析仪进行。将治疗前最高值定为治疗前水平,以后每周复查 1 次,产前最后 1 次检验指标为治疗后水平,用于数据统计,并于分娩后 1~3 天复查 1 次。

5.2.3 母婴围产结局 包括分娩方式、分娩孕周、新生儿体质量、围产儿不良结局[包括早产(自发性早产、医源性早产)、Ⅲ度羊水粪染、5 分钟 Apgar ≤ 7 分、围产儿死亡、新生儿入住]。

5.2.4 不良反应 包括恶心、呕吐、腹泻等消化道症状,血、尿常规,肝、肾功能异常。

6 统计学方法 采用 SPSS 23.0 进行统计学分析。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验。计数资料用例数及百分率表示,进行 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 两组治疗前后瘙痒改善情况(表 1) 与本组同程度患者比较,治疗后两组瘙痒评分均显著下降

($P<0.05$, $P<0.01$),且观察组比对照组降低程度更大($P<0.01$)。

表 1 两组治疗前后瘙痒评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	瘙痒评分
观察	轻度	治疗前	1.2±0.7
		治疗后	0.7±0.5** [△]
	重度	治疗前	2.6±0.9
		治疗后	1.7±0.7** [△]
对照	轻度	治疗前	1.2±0.7
		治疗后	1.0±0.5*
	重度	治疗前	2.6±0.7
		治疗后	2.3±0.6*

注:与本组同程度治疗前比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与对照组治疗后同程度比较,[△] $P<0.01$

2 两组治疗前后 TAB、ALT、AST、ALP 及 TBIL 水平比较(表 2) 两组治疗前 TAB、ALT、AST、ALP 及 TBIL 比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。观察组治疗后均较同程度患者的治疗前水平下降($P<0.01$)。对照组轻度患者(除 ALT 外)水平亦下降($P<0.05$, $P<0.01$);重度患者只有 TAB、ALP 下降($P<0.05$, $P<0.01$);且观察组 TAB、ALT、AST、ALP 及 TBIL 水平治疗后轻、重度患者下降幅度较对照组同程度患者均更大($P<0.05$, $P<0.01$)。

3 两组母婴围产期结局比较(表 3) 分娩方式:阴道分娩率和剖宫产率两组比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。与对照组比较,观察组轻、重度患者分娩孕周均显著延长($P<0.01$)。新生儿体质量更重($P<0.05$, $P<0.01$)。围产儿不良结局显著下降($P<0.05$)。

4 不良反应 两组患者在治疗期间均未见明显的恶心、呕吐、腹泻等消化道反应。肝、肾功能,血、尿常规均未见明显异常。

讨 论

ICP 是一种妊娠特定的肝病,其特征是孕妇皮肤瘙痒和血清总胆汁酸升高,它通常在妊娠中期出现,少见发病于妊娠早期^[9],分娩后症状和生化异常指标迅速恢复正常。ICP 与胎儿不良结局的风险增加相关,包括早产、羊水粪染、新生儿窒息、突然胎死宫内、死产等^[10, 11]。其发病因素及造成多种不良结局的原因迄今为止尚未阐明,但多数学者认为胆汁酸的毒性作用以及高胆汁酸导致胎盘循环障碍可能是主要作用^[12]。当母体空腹血清 TBA 水平超过 40 $\mu\text{mol/L}$ 时,随着母体血清 TBA 每增加 1 $\mu\text{mol/L}$,自然早产、窒息事件和羊水粪染的风险增加约 1%~2%^[13]。目前 ICP 治疗主要目的是缓解瘙痒症状,恢复肝功能,降低血胆酸水

表 2 两组治疗前后 TAB、ALT、AST、ALP 及 TBIL 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	TBA ($\mu\text{mol/L}$)	ALT (U/L)	AST (U/L)	ALP (U/L)	TBIL ($\mu\text{mol/L}$)
观察	轻度	80 治疗前	18.2 $\pm$ 4.0	53.1 $\pm$ 29.8	51.5 $\pm$ 32.4	157.8 $\pm$ 29.4	10.3 $\pm$ 2.1
		治疗后	9.6 $\pm$ 2.2 ^{**Δ}	41.7 $\pm$ 16.6 ^{**Δ}	35.8 $\pm$ 16.5 ^{**Δ}	129.3 $\pm$ 19.6 ^{**Δ}	8.7 $\pm$ 1.6 ^{**Δ}
	重度	29 治疗前	50.0 $\pm$ 9.0	118.6 $\pm$ 48.0	99.2 $\pm$ 36.5	245.1 $\pm$ 74.1	13.0 $\pm$ 3.0
		治疗后	17.3 $\pm$ 6.3 ^{**Δ}	69.4 $\pm$ 17.5 ^{**Δ}	65.0 $\pm$ 21.8 ^{**Δ}	160.5 $\pm$ 31.3 ^{**Δ}	10.8 $\pm$ 3.0 ^{**Δ}
对照	轻度	85 治疗前	17.5 $\pm$ 3.9	52.8 $\pm$ 22.0	50.3 $\pm$ 25.8	159.0 $\pm$ 27.2	10.3 $\pm$ 2.4
		治疗后	11.3 $\pm$ 2.6 ^{**}	48.6 $\pm$ 26.6	42.2 $\pm$ 18.3 [*]	137.2 $\pm$ 22.8 ^{**}	9.5 $\pm$ 2.2 [*]
	重度	30 治疗前	48.0 $\pm$ 6.9	107.6 $\pm$ 51.6	98.8 $\pm$ 46.8	220.5 $\pm$ 73.7	13.8 $\pm$ 3.0
		治疗后	21.7 $\pm$ 9.8 ^{**}	89.5 $\pm$ 33.5	81.4 $\pm$ 33.6	186.7 $\pm$ 55.3 [*]	12.5 $\pm$ 2.9

注:与本组同程度患者治疗前比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与对照组治疗后同程度患者比较, $\Delta P<0.05$, $\Delta\Delta P<0.01$

表 3 两组围产结局比较

项目	观察组 (109 例)		对照组 (115 例)	
	轻度 (80 例)	重度 (29 例)	轻度 (85 例)	重度 (30 例)
分娩方式[例(%)]				
阴道分娩	56 (70.0)	12 (41.4)	55 (64.7)	9 (30.0)
剖宫产	24 (30.0)	17 (58.6)	30 (35.3)	21 (70.0)
分娩孕周(周, $\bar{x} \pm s$)	37.8 $\pm$ 1.2 ^{**}	36.8 $\pm$ 0.9 ^{**}	37.1 $\pm$ 1.2	35.7 $\pm$ 1.0
新生儿体质量(g, $\bar{x} \pm s$)	3138 $\pm$ 312 [*]	2867 $\pm$ 334 ^{**}	3021 $\pm$ 297	2642 $\pm$ 279
围产儿不良结局[例(%)]	9 (11.25) [*]	13 (44.83) [*]	20 (23.53)	23 (76.67)
早产[例(%)]				
自发性	3 (3.75)	2 (6.90)	5 (5.88)	3 (10.00)
医源性	2 (2.50)	3 (10.34)	5 (5.88)	5 (16.67)
Ⅲ度羊水污染[例(%)]	1 (1.25)	3 (10.34)	3 (3.53)	5 (16.70)
5 分钟 Apgar 7 分[例(%)]	1 (1.25)	1 (3.45)	1 (1.18)	3 (10.00)
新生儿入住 NICU[例(%)]	2 (2.50)	4 (13.80)	6 (7.06)	7 (23.33)

注:与对照组同一程度患者比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$

平,注意胎儿宫内状况,及时发现胎儿缺氧并采取相应措施,以改善围产结局。使用的药物主要有熊去氧胆酸胶囊、丁二磺酸腺苷蛋氨酸粉针、地塞米松等^[14, 15]。熊去氧胆酸在缓解瘙痒、降低肝功能异常指标、延长孕周、改善围产结局方面具有优势,推荐作为 ICP 治疗为一线药物^[16],但在最近的一项大型多中心安慰剂对照试验中,熊去氧胆酸治疗并未降低 ICP 孕妇的围产结局^[2]。随着妊娠进展,自发性早产、胎儿窘迫、胎死宫内的发生率逐渐增加,及时终止妊娠可以从根本上阻止 ICP 病情的发展,但医源性早产儿的发生也带来了诸多的新生儿并发症。

在中医学中无 ICP 的对应病名,现在大多数医家认为其属“黄疸”范畴,辨证属“阳黄”。病因关键是湿热,基本病机为肝、脾、肾三脏功能失调。胞宫为孕育胎儿之所,胎儿的滋养需肝、肾两脏和冲、任二脉的调节。若肝肾精血不足、冲任二脉失调,因病碍胎,甚者引起胎动不安。故笔者认为,治疗 ICP 可以清利肝胆、健脾利湿、滋肾安胎为法。

浙江中医药大学附属第二医院妇产科经验方利胆益肾汤由茵陈、杜仲、桑寄生、白术、黄芩、金钱草、丹参等药物组成。方中茵陈,辛、苦、微寒,归脾、胃、肝、胆

经,专清利湿热,利胆退黄,为治黄疸之要药,是为君药。现代药理学研究表明,茵陈具有促进胆汁分泌和排泄的作用^[17],在增加胆汁分泌的同时,也增加了胆汁中固体物、胆酸和胆红素的排泄量;促进白细胞分离,提高机体免疫功能;有助于缓解瘙痒、降低胆酸、恢复肝功能,改善 ICP 妊娠结局^[18, 19]。桑寄生苦、甘、平,归肝、肾经,能补肝肾,养血而固冲任,安胎之功。杜仲,味甘,性温,归肝、肾经。功效补益肝肾、固冲任以安胎。白术健脾益气、安胎之功效,使脾气健运,则湿热自除。黄芩具有清热燥湿、除热安胎之功效。现代研究表明,它有良好的利尿、利胆、保肝、降低毛细血管通透性的作用^[20]。以上四药共为臣药,以助君药清热利湿,调补肝肾以安胎。佐金钱草甘、咸、微寒。归肝、胆、肾、膀胱经,利湿退黄,利尿通淋,使湿热从小便泻出。现代药理学研究发现,金钱草的煎剂还可以促进胆汁从胆管排出,为治疗湿热黄疸常用药物^[21, 22]。方中选用丹参养血活血,清营除烦以定志安神;动物实验提示,丹参能抑制或减轻肝细胞变性、坏死及炎症反应,促进肝细胞的再生^[23],临床研究也证实了丹参注射液可使孕妇全血及血浆黏度下降,提高子宫胎盘血流量,改善胎儿胎盘功能,在治疗胎儿宫内发育迟缓中有肯定疗效^[24]。纵观

全方,共奏清利肝胆湿热、健脾、滋肾安胎之功效。但利胆益肾汤如何真正发挥降胆酸、改善围产结局的机制还不甚清楚,在以后的工作中将作进一步研究。

利益冲突:无。

参 考 文 献

- [1] Ovadia C, Seed PT, Sklavounos A, et al. Association of adverse perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy with biochemical markers: results of aggregate and individual patient data meta-analyses[J]. Lancet, 2019, 393(10174): 899-909.
- [2] Chappell LC, Bell JL, Smith A, et al. Ursodeoxycholic acid versus placebo in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy (PITCHES): a randomised controlled trial [J]. Lancet, 2019, 394(10201): 849-860.
- [3] 海长娥. 茵陈化瘀方联合丁二磺酸腺苷蛋氨酸对妊娠期肝内胆汁淤积症肝酶指标及脂质过氧化物的影响[J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(3): 734-737.
- [4] 汪芬, 杨春玲, 金彩凤, 等. 茵陈加味汤联合基础西药治疗妊娠期肝内胆汁淤积症的临床疗效[J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(12): 3038-3041.
- [5] 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(2015)[J]. 中华妇产科杂志, 2015(7): 481-485.
- [6] Ribalta J, Reyes H, Gonzalez MC, et al. S-adenosyl-L-methionine in the treatment of patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study with negative results[J]. Hepatology, 1991, 13(6): 1084-1089.
- [7] 谢幸, 孔北华, 段涛主编. 妇产科学[M], 第9版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 92-94.
- [8] 刘敏如, 谭万信主编. 中医妇产科学[M], 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 569-571.
- [9] Stulic M, Culafic D, Boricic I, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: A case study of the rare onset in the first trimester [J]. Medicina (Kaunas), 2019, 55(8).
- [10] Jin J, Pan SL, Huang LP, et al. Risk factors for adverse fetal outcomes among women with early-versus late-onset intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. Int J Gynaecol Obstetr, 2015, 128(3): 236-240.
- [11] Labbe C, Delesalle C, Creveuil C, et al. Early and later intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP): Study of adverse pregnancy outcomes [J]. Gynecologie Obstetrique Fertilité Senologie, 2018, 46(4): 388-394.
- [12] Chen J, Deng W, Wang J, et al. Primary bile acids as potential biomarkers for the clinical grading of intrahepatic cholestasis of pregnancy [J]. Int J Gynaecol Obstetr, 2013, 122(1): 5-8.
- [13] Geenes V, Chappell LC, Seed PT, et al. Association of severe intrahepatic cholestasis of pregnancy with adverse pregnancy outcomes: a prospective population-based case-control study [J]. Hepatology, 2014, 59(4): 1482-1491.
- [14] Bicocca MJ, Sperling JD, Chauhan SP. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Review of six national and regional guidelines [J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2018, 231: 180-187.
- [15] Marathe JA, Lim WH, Metz MP, et al. A retrospective cohort review of intrahepatic cholestasis of pregnancy in a South Australian population[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2017, 218: 33-38.
- [16] Grand' Maison S, Durand M, Mahone M. The effects of ursodeoxycholic acid treatment for intrahepatic cholestasis of pregnancy on maternal and fetal outcomes: a meta-analysis including non-randomized studies [J]. J Obstet Gynaecol Can, 2014, 36(7): 632-641.
- [17] 刘玉萍, 邱小玉, 刘烨, 等. 茵陈的药理作用研究进展[J]. 中草药, 2019, 50(9): 2235-2241.
- [18] 胡一桥, 谭仁祥, 褚明艳, 等. 茵陈粗多肽的提取分离及小鼠肝保护作用[J]. 中草药, 1999, (12): 894-896.
- [19] 林霄. 茵陈蒿的药理作用研究[J]. 长春中医药大学学报, 2008, 24(6): 663.
- [20] 郑勇凤, 王佳婧, 傅超美, 等. 黄芩的化学成分与药理作用研究进展[J]. 中成药, 2016, 38(1): 141-147.
- [21] 杨浩宇, 王新苗, 顾成娟, 等. 茵陈、赤芍、金钱草治疗胆汁淤积及转氨酶升高经验—全小林三味小方撮萃[J]. 吉林中医药, 2020, 40(1): 18-20.
- [22] 王洋. 金钱草活性成分及药理作用研究[C]. 西宁: 青海师范大学学报, 2018.
- [23] 王宇, 周杰, 蒋晓青. 丹参对原位肝移植大鼠供肝冷保存再灌注损伤的保护作用[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2008, 12(5): 801-804.
- [24] 杨怡珂, 林建华. 丹参和低分子肝素在多种产科疾病中的应[J]. 现代妇产科进展, 2008, 17(9): 707-709.

(收稿: 2020-04-08 在线: 2020-09-28)

责任编辑: 段碧芳

英文责编: 张晶晶