

· 临床论著 ·

利胆合剂联合常规疗法治疗婴儿胆汁淤积性肝病 回顾性队列研究

丘燕燕^{1,2} 汤建桥² 江治霞² 周俪珊² 郑文彬² 王芳² 张月甥² 鄢素琪²

摘要 目的 通过回顾性研究评价利胆合剂联合常规疗法治疗婴儿胆汁淤积性肝病的临床疗效。
方法 收集 2015 年 1 月—2019 年 5 月华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院 276 例婴儿胆汁淤积性肝病患儿。根据治疗药物分为对照组 140 例和利胆合剂组 136 例，两组均给予常规治疗，利胆合剂组加服利胆合剂，均持续治疗 8 周。治疗 2、4、6、8 周时，通过比较两组病证结合主症积分、次症积分、总积分及总胆红素 (TBIL)、直接胆红素 (DBIL)、谷丙转氨酶 (ALT)、 γ -谷氨酰转肽酶 (GGT)、碱性磷酸酶 (ALP)、总胆汁酸 (TBA) 水平，评价临床疗效及疾病转归。**结果** 治疗后两组在病证结合量化主症积分、次症积分、总积分、TBIL、DBIL、ALT、GGT、ALP、TBA 较本组治疗前均明显降低，且利胆合剂组较对照组同期降低明显 ($P < 0.01$, $P < 0.05$)。治疗 2、4、6、8 周，利胆合剂组治愈率分别为 4.41% (6/136)、11.77% (16/136)、41.18% (56/136)、71.32% (97/136)，总有效率分别为 43.38% (59/136)、64.71% (88/136)、80.88% (110/136)、94.12% (128/136)，对照组治愈率分别为 2.14% (3/140)、5.00% (7/140)、13.57% (19/140)、17.86% (25/140)，总有效率分别为 31.43% (44/140)、32.14% (45/140)、55.71% (78/140)、65.71% (92/140)，两组治疗 2、4、6、8 周治愈率和总有效率均较治疗前提高 ($P < 0.05$)，且利胆合剂组治愈率和总有效率较对照组同期增高明显 ($P < 0.05$)。**结论** 常规西医疗法与利胆合剂联合常规疗法对婴儿胆汁淤积性肝病均有临床疗效，而利胆合剂联合常规疗法的临床疗效优于常规西医治疗；治疗 4 周为疗效差异时间节点，继续服用利胆合剂，更有利于预后。

关键词 胆汁淤积性肝病；利胆合剂；病证结合；临床疗效；回顾性队列研究

Efficacy of Lidan Compound Combined with Routine Therapy in the Treatment of Infantile Cholestatic Hepatopathies: A Retrospective Cohort Study QIU Yan-yan^{1,2}, TANG Jian-qiao², JIANG Zhi-xia², ZHOU Li-shan², ZHENG Wen-bin², WANG Fang², ZHANG Yue-sheng², and YAN Su-qi²
1 Clinical College of Traditional Chinese Medicine, Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan (430065);
2 Department of Integrated Chinese and Western Medicine, Wuhan Children's Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan (430016)

ABSTRACT Objective To evaluate the clinical effect of Lidan Compound (LDC) in the treatment of infantile cholestatic hepatopathies by retrospective study. **Methods** Totally 276 patients with infantile cholestatic hepatopathy in Wuhan Children's Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology from January 2015 to May 2019 were collected and assigned to control group (140 cases) and LDC group (136 cases) according to the treatment drugs. All patients received conventional treatment. Patients in the LDC group took LDC additionally. The therapeutic course for all was 8 weeks. After 2, 4, 6, and 8 weeks of treatment, the differences in clinical efficacy and disease outcome between the two groups were evaluated by comparing the primary syndrome score, secondary syndrome score, and total score of disease and syndrome

基金项目：国家自然科学基金面上项目 (No. 81574024)；湖北省卫计委 2016-2017 年度中医药中西医结合科研项目 (No. 2017HZ-Y35)

作者单位：1. 湖北中医药大学中医临床学院 (武汉 430065)；2. 华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院中西医结合科 (武汉 430016)

通讯作者：鄢素琪, Tel: 027-82433164, E-mail: yansuqi@sina.com

DOI: 10. 7661/j. cjim. 20210225. 037

combination quantitative integral and the level of total bilirubin (TBIL), direct bilirubin (DBIL), alanine aminotransferase (ALT), γ -glutamyl transpeptidase (GGT), alkaline phosphatase (ALP) and total bile acid (TBA). **Results** After treatment, the primary syndrome score, secondary syndrome score, and total score of disease and syndrome combination quantitative integral, the level of TBIL, DBIL, ALT, GGT, ALP and TBA were significantly lower than those before treatment in the two groups, and LDC group was significantly lower than the control group at the same time ($P < 0.01$, $P < 0.05$). The cure rate of LDC group was 4.41% (6/136), 11.77% (16/136), 41.18% (56/136) and 71.32% (97/136), the total effective rate was 43.38% (59/136), 64.71% (88/136), 80.88% (110/136) and 94.12% (128/136) at 2, 4, 6 and 8 weeks of treatment, respectively; while the cure rate of control group was 2.14% (3/140), 5.00% (7/140), 13.57% (19/140), 17.86% (25/140), the total effective rate was 31.43% (44/140), 32.14% (45/140), 55.71% (78/140), 65.71% (92/140), respectively. The cure rate and total effective rate at 2, 4, 6, and 8 weeks of treatment in both groups were higher than those before treatment ($P < 0.05$), and the cure rate and total effective rate in the LDC group were significantly higher than those in the control group during the same period ($P < 0.05$). **Conclusions** Both conventional treatment and LDC combined with conventional treatment have clinical effect on infantile cholestatic hepatopathies, and the combined therapy is superior to conventional Western medicine. Four weeks is the time node for the difference in efficacy, and continuous administration of LDC is beneficial to prognosis.

KEYWORDS cholestatic hepatopathies; Lidan Compound; combination of disease and syndrome; clinical efficacy; retrospective cohort study

婴儿胆汁淤积性肝病 (infantile cholestatic hepatopathies, ICH) 是指发生或起病于婴儿期 (包括新生儿期)、兼具胆汁淤积 (黄疸、粪便颜色变浅而尿色加深、血总胆汁酸值增加及瘙痒、或有脂溶性维生素 A/D/E/K 缺乏) 和肝病 (病理性肝脏体征、肝功能异常) 两部分临床征象的肝胆疾病^[1,2]。胆汁淤积可进一步加重肝脏损害, 严重者可导致终末期肝病, 甚至死亡^[3]。ICH 属中医学“胎黄”“胎疸”等范畴, 武汉市儿童医院中西医结合科历经 30 余年对其治疗方案进行较为系统的研究, 并筛选拟定了“利胆合剂”为基本方, 运用病证结合模式对不同证型、不同阶段以及疾病不同程度进行药物侧重的调整。前期临床观察证实利胆合剂能够改善 ICH 胆汁淤积^[4,5], 在评估方面着重以胆汁淤积相关生化标志物作为近期病情好转与否的主要指标, 而不同时间点疗效观察尚未有进一步报道。本文旨在通过回顾性研究, 评价不同时间点利胆合剂治疗 ICH 在加速黄疸消退、减少肝损害、促进不适症状消除以及提高患儿生活质量的价值。

资料与方法

1 诊断标准

1.1 西医诊断标准 参照 ICH 诊断的文献^[6], ICH 具有以下特征: (1) 皮肤和巩膜黄染; (2) 大便浅黄或灰白; (3) 尿黄深如浓茶; (4) 肝脏肿大伴质地改变; (5) 血清结合胆红素升高 [多占总胆红素

(total bilirubin, TBIL) 的 50%~60%] 和总胆汁酸 (total bile acid, TBA) 增加; (6) 脂肪和脂溶性维生素吸收不良。

1.2 中医诊断标准 参照《中医儿科临床诊疗指南·胎黄 (修订)》中“胎黄病”的辨证标准^[7]。湿热郁蒸证: 面目皮肤发黄, 颜色鲜明, 状如橘色, 烦躁啼哭, 或有发热, 小便黄赤, 大便秘结, 舌红, 胎黄厚腻, 指纹紫滞。寒湿阻滞证: 面目皮肤发黄, 颜色晦暗, 精神倦怠, 不与吮乳, 时时啼哭, 四肢欠温, 腹胀便溏, 或大便灰白, 小便短少, 唇舌偏淡, 苔白腻, 指纹淡。淤积发黄证: 面目皮肤发黄, 颜色晦滞, 日益加重, 身黄晦暗如烟熏, 腹部胀满, 青筋暴露, 右肋下痞块质硬, 大便秘结或灰白, 唇色黯红, 或衄血, 舌红, 可见瘀点或瘀斑, 苔黄腻, 指纹紫。

2 纳入及排除标准 纳入标准: (1) 符合西医 ICH 诊断标准及中医学胎黄病的诊断标准; (2) 月龄 1~12 个月患儿; (3) 征得所有患儿监护人知情同意并签署知情同意书。排除标准: (1) 合并有心脑血管疾病、内分泌性疾病及血液系统疾病患儿; (2) 因资料不全影响疗效评估者。

3 一般资料 276 例来自华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院 2015 年 1 月—2019 年 5 月住院部 ICH 患儿, 均符合纳入标准。采用回顾性队列研究, 根据治疗方式差异分为对照组 140 例和利胆合剂组 136 例。两组治疗前性别比、年龄、身长、体重具有可比性 ($P > 0.05$, 表 1)。本研究经华

表 1 两组一般资料比较

组别	例数	性别 (例)		年龄 (月, $\bar{x} \pm s$)	身高 (cm, $\bar{x} \pm s$)	体重 (kg, $\bar{x} \pm s$)
		男	女			
对照	140	84	56	2.49 ± 0.88	54.08 ± 2.92	4.15 ± 0.54
利胆合剂	136	81	55	2.52 ± 0.98	53.76 ± 2.83	4.03 ± 0.59

华中科技大学附属武汉儿童医院伦理委员会审核批准 (No. 2019014)。

4 治疗方法 对照组进行常规对症治疗: 如予还原性谷胱甘肽、门冬氨酸鸟氨酸等护肝降酶; 补充维生素 K1 预防出血; 有感染指征患儿加抗生素抗感染等。利胆合剂组在常规对症治疗基础上, 加利胆合剂 (茵陈 30 g 连翘 20 g 何首乌 10 g 熟大黄 5 g 赤芍 30 g 桂枝 5 g 枳壳 10 g 白术 10 g 五味子 10 g 穿山甲 3 g 甘草 5 g 加减), 采用病证结合模式用药 (辨证为湿热郁蒸者, 去桂枝加栀子; 寒湿阻滞者, 轻度去熟大黄, 中度去大黄加干姜, 重度去大黄加肉桂; 淤积发黄重者, 轻度加虎杖, 中度加桃仁、红花; 重度加黄芪、鳖甲)。将利胆合剂配方换算成颗粒剂 (中药浓缩颗粒剂) 剂量, 每日 1 剂, 加开水 100 mL, 分 2 次冲服或灌肠。以 2 周为 1 个疗程, 连续观察 8 周。

5 观察指标及方法

5.1 病证结合量化积分标准 参照中医证候积分原则^[8]和西医实验室检查结果, 根据临床症状、体征以及检验量化积分, 将疾病分度, 并设定主、次症赋分: (1) 直接胆红素 (direct bilirubin, DBIL) < 60 $\mu\text{mol/L}$ 计 0 分, 60~90 $\mu\text{mol/L}$ 计 1 分, 90~120 $\mu\text{mol/L}$ 计 2 分, ≥ 120 $\mu\text{mol/L}$ 计 3 分; (2) 大便颜色正常 0 分, 大便颜色变浅、呈淡黄色计 1 分, 颜色浅黄或灰白相间计 2 分, 颜色灰白或先白后表面浅黄计 3 分; (3) 小便颜色正常 0 分, 小便颜色变黄计 1 分, 深黄计 2 分, 色如浓茶计 3 分; (4) 肝脏肋下 < 2 cm 计 0 分, 肋下 2~3 cm 计 1 分, 3~5 cm 计 2 分, ≥ 5 cm 计 3 分; 脾脏肋下未触及计 0 分, 肋下触及 0~1 cm 计 1 分, 1~3 cm 计 2 分, ≥ 3 cm 计 3 分; (5) 体重正常或减轻 5% 以内计 0 分, 体重减轻 5%~10% 计 1 分, 减轻 10%~15% 计 2 分, 减轻 > 15% 计 3 分; (6) 次症: 神疲身倦、不欲吮乳、时时啼哭、腹胀易吐、大便稀溏或便秘、小便短少等。每项积分: 无计 0 分, 偶有计 1 分, 常有计 2 分, 明显计 3 分^[4]。以上症状体征检验量化积分 ≤ 10 分为轻度; 10~15 分为中度; ≥ 15 分为重度。另外 (1)~(5) 为主症赋分; (6) 为次症赋分。

5.2 临床症状、体征和实验室指标记录 于治疗前、治疗 2、4、6、8 周分别记录临床症状、体征及检验量化的积分^[8]和血清胆汁淤积相关生化标志物指标, 采用酶法检测 TBIL、DBIL、谷丙转氨酶 (alanine aminotransferase, ALT)、 γ -谷氨酰转肽酶 (γ -glutamyl transpeptidase, GGT)、碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP)、TBA 活性水平。

5.3 安全性评价 于治疗前、治疗 2、4、6、8 周进行生命体征 (体温、呼吸、脉搏), 血、尿、大便常规, 肝肾功能等监测, 同时观察治疗期间可能出现的不良反应。

5.4 临床疗效评定标准 参照《中医病证诊断疗效标准》^[9]和《中药新药临床研究指导原则》^[10]: (1) 治愈: 病证结合量化积分减分率 $\geq 70\%$, 胆汁淤积相关生化标志物指标正常或均值好转 $\geq 70\%$; (2) 好转: 病证结合量化积分减分率 30%~70%, 胆汁淤积相关生化标志物指标均值好转 30%~70%; (3) 无效: 病证结合量化积分减分率 < 30%, 胆汁淤积相关生化标志物指标均值好转 < 30% 或无改善, 病情加重者。治愈率 (%) = 治愈例数 / 总例数 $\times 100\%$; 总有效率 (%) = (治愈例数 + 好转例数) / 总例数 $\times 100\%$ 。

6 统计学方法 采用 SPSS 22.0 软件进行统计学处理, 计数资料采用 χ^2 检验; 计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 t 检验; 等级资料采用 *Ridit* 分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 两组治疗前后病证结合量化积分比较 (表 2) 与本组治疗前比较, 治疗 2、4、6、8 周两组主症积分、次症积分及总积分均降低 ($P < 0.01$); 与本组治疗 2 周比较, 治疗 4、6、8 周两组主症积分、次症积分及总积分均降低 ($P < 0.01$); 与本组治疗 4 周比较, 治疗 6、8 周两组主症积分、次症积分及总积分均降低 ($P < 0.01$); 与本组治疗 6 周比较, 治疗 8 周两组主症积分、次症积分及总积分均降低 ($P < 0.01$)。与对照组同期比较, 利胆合剂组治疗 2、4、6、8 周主症积分、次症积分及总积分均降低明显 ($P < 0.05$)。

表 2 两组治疗前后病证结合量化积分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	主症积分	次症积分	总积分
对照	140	治疗前	8.16 ± 2.41	8.06 ± 2.41	16.22 ± 3.84
		治疗 2 周	6.94 ± 2.29*	7.32 ± 2.35*	14.26 ± 3.68*
		治疗 4 周	5.19 ± 2.08* [△]	7.80 ± 2.27* [△]	12.99 ± 3.37* [△]
		治疗 6 周	4.14 ± 2.10* ^{△▲}	6.57 ± 2.76* ^{△▲}	10.71 ± 3.84* ^{△▲}
		治疗 8 周	3.91 ± 1.73* ^{△▲○}	4.68 ± 1.85* ^{△▲○}	8.59 ± 2.84* ^{△▲○}
利胆合剂	136	治疗前	8.71 ± 2.25	8.35 ± 2.22	17.05 ± 3.78
		治疗 2 周	6.32 ± 2.22* [●]	6.25 ± 1.81* [●]	12.57 ± 3.37* [●]
		治疗 4 周	4.40 ± 1.85* ^{△●}	5.15 ± 1.78* ^{△●}	9.56 ± 2.74* ^{△●}
		治疗 6 周	2.70 ± 1.53* ^{△▲●}	3.67 ± 2.89* ^{△▲●}	6.37 ± 3.45* ^{△▲●}
		治疗 8 周	2.35 ± 1.48* ^{△▲○●}	1.15 ± 1.92* ^{△▲○●}	3.49 ± 2.61* ^{△▲○●}

注: 与本组治疗前比较, * $P < 0.01$; 与本组治疗 2 周比较, [△] $P < 0.01$; 与本组治疗 4 周比较, [▲] $P < 0.01$; 与本组治疗 6 周比较, [○] $P < 0.01$; 与对照组同期比较, [●] $P < 0.05$

表 3 两组治疗前后胆汁淤积相关生化标志物指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	TBIL (Umol/L)	DBIL (Umol/L)	ALT (U/L)	GGT (U/L)	ALP (U/L)	TBA (Umol/L)
对照	140	治疗前	178.66 ± 60.33	110.52 ± 37.53	131.80 ± 44.25	204.65 ± 65.48	356.65 ± 108.50	93.35 ± 21.60
		治疗 2 周	123.99 ± 51.81*	81.86 ± 32.65*	110.36 ± 26.53*	145.19 ± 45.15*	336.22 ± 86.27	68.43 ± 20.02*
		治疗 4 周	82.82 ± 33.77* [△]	44.66 ± 18.29* [△]	89.39 ± 13.54* [△]	109.09 ± 34.51* [△]	280.41 ± 78.41* [△]	73.12 ± 19.10* [△]
		治疗 6 周	52.12 ± 25.01* ^{△▲}	26.99 ± 13.15* ^{△▲}	61.69 ± 29.25* ^{△▲}	52.42 ± 34.90* ^{△▲}	200.14 ± 55.81* ^{△▲}	69.22 ± 17.19* ^{△▲}
		治疗 8 周	32.16 ± 22.00* ^{△▲○}	16.06 ± 12.76* ^{△▲○}	47.90 ± 28.27* ^{△▲○}	42.24 ± 26.62* ^{△▲○}	188.76 ± 81.06* ^{△▲}	31.18 ± 20.38* ^{△▲○}
利胆合剂	136	治疗前	177.88 ± 62.68	110.50 ± 38.00	132.40 ± 47.37	206.38 ± 66.94	361.53 ± 109.47	93.52 ± 22.79
		治疗 2 周	109.84 ± 39.55* [●]	66.66 ± 22.86* [●]	101.70 ± 41.06* [●]	131.99 ± 51.31* [●]	293.71 ± 72.62* [●]	61.64 ± 24.15* [●]
		治疗 4 周	67.38 ± 19.30* ^{△●}	36.53 ± 12.87* ^{△●}	60.63 ± 22.72* ^{△●}	95.76 ± 31.72* ^{△●}	222.32 ± 71.94* ^{△●}	53.63 ± 14.55* ^{△●}
		治疗 6 周	33.79 ± 12.92* ^{△▲●}	15.68 ± 7.68* ^{△▲●}	54.17 ± 22.02* ^{△▲●}	42.15 ± 17.63* ^{△▲●}	113.40 ± 39.25* ^{△▲●}	49.19 ± 17.74* ^{△▲●}
		治疗 8 周	18.88 ± 16.74* ^{△▲○●}	10.43 ± 9.90* ^{△▲○●}	37.64 ± 22.08* ^{△▲○●}	27.40 ± 15.74* ^{△▲○●}	118.40 ± 63.71* ^{△▲●}	19.67 ± 16.67* ^{△▲○●}

注: 与本组治疗前比较, * $P < 0.05$; 与本组治疗 2 周比较, [△] $P < 0.05$; 与本组治疗 4 周比较, [▲] $P < 0.05$; 与本组治疗 6 周比较, [○] $P < 0.05$; 与对照组同期比较, [●] $P < 0.05$

2 两组治疗前后胆汁淤积相关生化标志物指标比较 (表 3) 与本组治疗前比较, 利胆合剂组治疗 2 周 ALP 及两组治疗 2、4、6、8 周 TBIL、DBIL、ALT、GGT、TBA 水平均下降 ($P < 0.05$); 与本组治疗 2 周比较, 利胆合剂组治疗 6 周 TBA 及两组治疗 4、6、8 周 TBIL、DBIL、ALT、GGT、ALP 水平均下降 ($P < 0.05$); 与本组治疗 4 周比较, 两组治疗 6、8 周 TBIL、DBIL、ALT、GGT、ALP、TBA 水平均下降 ($P < 0.05$); 与本组治疗 6 周比较, 两组治疗 8 周 TBIL、DBIL、ALT、GGT、TBA 水平均下降 ($P < 0.05$)。与对照组同期比较, 利胆合剂组治疗 2、4、6、8 周 TBIL、DBIL、ALT、GGT、ALP、TBA 下降均较明显 ($P < 0.05$)。

3 两组治疗后临床疗效比较 (表 4) 与本组治疗 2 周比较, 利胆合剂组治疗 4 周时治愈率和两组治疗 6、8 周治愈率升高 (利胆合剂组 $\chi^2_{治愈率}$ 分别为 5.00、64.16、245.00, 对照组 $\chi^2_{治愈率}$ 分别

为 13.13、20.47, $P < 0.05$), 利胆合剂组治疗 4 周时总有效率和两组治疗 6、8 周总有效率升高 (利胆合剂组 $\chi^2_{总有效率}$ 分别为 12.95、47.43、115.45, 对照组 $\chi^2_{总有效率}$ 分别为 17.74、37.07, $P < 0.05$); 与本组治疗 4 周比较, 两组治疗 6、8 周治愈率和总有效率均升高 (利胆合剂组 $\chi^2_{治愈率}$ 分别为 33.75、155.31, 对照组 $\chi^2_{治愈率}$ 分别为 6.20、11.83, 利胆合剂组 $\chi^2_{总有效率}$ 分别为 9.22、41.16, 对照组 $\chi^2_{总有效率}$ 分别为 16.61、35.33, $P < 0.05$); 与本组治疗 6 周比较, 利胆合剂组治疗 8 周治愈率和总有效率均升高 (利胆合剂组 $\chi^2_{治愈率}$ 为 27.46, $\chi^2_{总有效率}$ 为 11.26, $P < 0.05$)。与对照组同期比较, 利胆合剂组治疗 4、6、8 周治愈率和治疗 2、4、6、8 周总有效率均较高 (利胆合剂组 $\chi^2_{治愈率}$ 分别为 4.17、29.18、111.75, $\chi^2_{总有效率}$ 分别为 4.25、32.54、21.55, 39.03, $P < 0.05$)。

4 安全性评价 治疗过程中, 两组在治疗前、

表 4 两组治疗后临床疗效比较 [例 (%)]

组别	例数	时间	无效	好转	治愈	总有效率
对照	140	治疗 2 周	96 (68.57)	41 (29.29)	3 (2.14)	44 (31.43)
		治疗 4 周	95 (67.86)	38 (27.14)	7 (5.00)*	45 (32.14)
		治疗 6 周	62 (44.29)	59 (42.14)	19 (13.57)* [△]	78 (55.71)* [△]
		治疗 8 周	48 (34.29)	67 (47.85)	25 (17.86)* [△]	92 (65.71)* [△]
利胆合剂	136	治疗 2 周	77 (56.62)	53 (38.97)	6 (4.41)	59 (43.38) [○]
		治疗 4 周	48 (35.29)	72 (52.94)	16 (11.77)* [○]	88 (64.71)* [○]
		治疗 6 周	26 (19.12)	54 (39.70)	56 (41.18)* ^{△○}	110 (80.88)* ^{△○}
		治疗 8 周	8 (5.88)	31 (22.80)	97 (71.32)* ^{△▲○}	128 (94.12)* ^{△▲○}

注:与本组治疗 2 周比较, * $P<0.05$;与本组治疗 4 周比较, [△] $P<0.05$;与本组治疗 6 周比较, [▲] $P<0.05$;与对照组同期比较, [○] $P<0.05$

治疗 2、4、6、8 周进行体温、呼吸、脉搏监测中均未见明显异常;血、尿、大便常规亦基本正常;肾功能正常,而肝功能异常考虑与本病相关,相关差异分析见表 3;观察治疗期间尚未发现其他严重不良反应的发生。

讨 论

ICH 治疗的主要目标是改善胆汁淤积,并据胆汁淤积不同阶段、不同程度引起的病变不同,治疗目标会有所改变^[11]。目前对于 ICH 的西药治疗主要以熊去氧胆酸作为首选药物改善胆汁淤积,但临床上约 1/3 患者对其不应答,亦缺乏其他有效的儿童用药^[12]。而改善胆汁淤积的西药,由于作用靶点单一,未能兼顾患儿该病程中的各种不适如瘙痒、腹泻、烦吵哭闹、夜寐不安、体重不增、生长落后等。中医药通过辨证施治,从整体上纠正人体阴阳不平衡状态,在治疗疾病上具有多靶点、多途径的作用机制。因此,相比西药而言,中医中药的治疗作用更为全面,二者联用可弥补彼此的不足。

ICH 为西医病名,在中医学中属“胎黄(病)”范畴^[13]。中西医结合儿科学^[14],将“胎黄(病)”常证分为 3 型:湿热熏蒸证、寒湿阻滞证、淤积发黄证。而根据中医传统的病因病机理论和现代中医循证病因研究表明,“胎毒”是“胎黄(病)”的核心病因^[15]。因此,本课题组在鄢素琪教授的带领下,以“胎毒”作为 ICH 研究的切入点,并将“解毒利胆”法贯穿 ICH 治疗的始终,在辨证使用时不忘“活血化瘀、顾护脾胃”的原则,自主研发出中药复方“利胆合剂”(方药组成:连翘、茵陈、熟大黄、五味子、赤芍、白术、枳壳、甘草、何首乌、桂枝、穿山甲共 11 味)。且已在动物水平、细胞水平上对利胆合剂进行作用机制探讨的实验,证实利胆合剂具有对抗自由基损伤、抗炎症、抗细胞凋亡等多个途径、多个靶点

改善胆汁淤积的作用机制^[16-18]。

病证结合是中西医结合诊疗思路,也是中西医结合临床疗效研究的重要模式,其含义是指在临证时注重辨病与辨证相结合,辨证论治与专病专方相结合,并要求在进行中医药临床疗效评价时,不仅采用西医的评价标准,还要体现中医的辨证论治特色^[19,20]。本研究运用利胆合剂时,采用的病证结合模式是西医病名作为诊断,能更好地反应疾病的基本病理变化,针对疾病关键病理环节拟定基础方;用方时根据患儿病情轻重以及阶段性的主要矛盾来调整药物剂量及药物偏性,寻求最佳药物“量效关系”,获取最大临床疗效。前期临床研究显示采用病证结合模式,利胆合剂不仅在缓解胆汁淤积方面表现出了令人满意的临床疗效,亦能改善患儿多种不适症状^[5,21]。目前临床上用于 ICH 近期转归的评价指标是以黄疸消退、胆汁淤积性相关实验室指标好转作为公认基础指标,但在评价疗效时却忽略了患儿的整体状态及家属治疗的满意度。不少患儿家属在黄疸减轻、胆汁淤积性相关实验室指标好转的情况下仍对患儿的整体状态感到不满,主要体现在患儿食欲不佳、夜间烦吵、大便异常、体重不增,甚至生长落后等方面。这些在治疗后体现出来的症状成为了该阶段的主要矛盾,体现疾病病性的改变,应作为药物疗效评价的指标。因此,本研究在于采用病证结合模式,将患儿症状、体征及实验室指标进行量化后,以治疗前为基线,治疗 2、4、6、8 周为评价节点,临床疗效好转或治愈为目标进行评估利胆合剂的整体疗效。

以上结果提示,经治疗,两组 ICH 患儿的各项结局指标在治疗 2、4、6、8 周均有明显改善,差异有统计学意义($P<0.01$, $P<0.05$),且随着时间的变化,临床结局逐渐向好的方面发展。在本次研究中,采取中西医病证结合的模式来拟定 ICH 的主症及次症、相关生化标志物指标作为效应指标,通过比

较两组主症积分、次症积分、总积分及 TBIL、DBIL、ALT、GGT、ALP、TBA 水平分别在 2、4、6、8 周之间的差异,评价两种治疗方式临床疗效的差别。本研究中发现,影响两组最终临床疗效差别的不是 ICH 的主症,而是 ICH 的次症。而与对照组比较,利胆合剂组的次症在治疗 4 周开始伴随着主症明显得到改善,差异有统计学意义 ($P<0.05$),因此,利胆合剂在此具有提高整体疗效的作用,而该时间点为疾病转归的时间点,影响临床疗效好转或治愈。这与利胆合剂作为中药复方,具有多靶点、多途径、多效性的作用密切相关。尽管本研究作为回顾性研究,科学性存在一定的局限性,但从多个时间点进行中医中药的疗效分析具有一定的参考意义。另外,在以后的研究中将作前瞻性研究进一步探讨中医中药疗效评价的可靠指标。

利益冲突:无。

参 考 文 献

- [1] 董永绥. 婴儿胆汁淤积性肝病研究进展及展望 [J]. 中国实用儿科杂志, 2013, 28 (4): 241-245.
- [2] Moyer V, Freese DK, Whittington PF, et al. Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in infants: recommendations of the North American Society for pediatric gastroenterology, hepatology and nutrition [J]. J Pediatr Gastr Nutr, 2004, 39 (2): 115-128.
- [3] Kuntz E, Kuntz HD. Hepatology Principles and Practice [M]. Germany: Springer Medizin Verlag Heidelberg, 2006: 227-242.
- [4] 鄢素琪, 向海鸥, 熊小丽, 等. 婴儿胆汁淤积性肝病病证结合模式临床运用举隅 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2013, 20 (2): 110-111.
- [5] 鄢素琪, 邓玉萍, 汤建桥, 等. 利胆合剂治疗婴儿巨细胞病毒感染胆汁淤积性肝病 120 例临床观察 [J]. 中国中西医结合杂志, 2012, 32 (12): 1632-1637.
- [6] 黄志华, 董琛. 婴儿胆汁淤积性肝病鉴别诊断思路 [J]. 中国实用儿科杂志, 2013, 28 (4): 250-254.
- [7] 顾敏勇, 杨燕, 孙彦丽, 等. 中医儿科临床诊疗指南·胎黄 (修订) [J]. 中医儿科杂志, 2018, 14 (2): 5-9.
- [8] 潘定举. 中医主症程度的量化赋值与证候疗效评价的相关性分析 [J]. 中国新药与临床杂志, 2009, 28 (10): 797-800.
- [9] 国家中医药管理局. 中医内科病症诊断疗效标准 [S]. 南京: 南京大学出版社, 1994: 86-87.
- [10] 郑筱萸主编. 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: 361-385.
- [11] 杨玲, 汤顺玉, 侯晓华. 胆汁淤积的药物治法 [J]. 临床消化病杂志, 2009, 21 (3): 135-138.
- [12] Wagner M, Trauner M. Recent advances in understanding and managing cholestasis [J]. F1000Research, 2016, 5 (F1000 Faculty Rev): 705.
- [13] 中华中医药学会. 中医儿科常见病诊疗指南 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2012: 282.
- [14] 王雪峰, 郑健主编. 中西医结合儿科学 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2016: 50-55.
- [15] 罗光芝, 张成博, 韩成恩, 等. 中医儿科胎毒理论源流考 [J]. 山东中医药大学学报, 2019, 43 (2): 171-174.
- [16] 张领领. 利胆合剂对婴儿胆汁淤积防治作用的研究 [D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2017.
- [17] 张丽喆. 基于 FXR 探讨利胆合剂治疗婴儿胆汁淤积性肝病的作用机制研究 [D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2018.
- [18] 张林利, 鄢素琪, 周姗姗, 等. 利胆合剂全方君臣组分对幼龄大鼠肝内胆汁淤积量效关系的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2019, 34 (7): 3012-3016.
- [19] 陈可冀, 宋军. 病证结合的临床研究是中西医结合研究的重要模式 [J]. 世界科学技术, 2006, 8 (2): 1-5.
- [20] 李建生, 余学庆. 病证结合模式下疗效评价指标体系建立的思考 [J]. 中华中医药杂志, 2011, 26 (8): 1666-1670.
- [21] 张领领, 鄢素琪, 周姗姗, 等. Citrin 缺陷导致新生儿肝内胆汁淤积症的临床特征及中药利胆合剂治疗效果观察 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2017, 24 (2): 133-136.

(收稿: 2020-03-11 在线: 2021-04-21)

责任编辑: 白霞