· 临床论著 ·

茵黄利胆活血颗粒联合熊去氧胆酸治疗轻度妊娠肝内胆汁淤积症肝胆湿热型的临床观察

林 希[1] 吴晓鸥[2] 郑 智[3] 徐苗苗[1] 周 毅[1] 朱雪琼[1] 林 祥[1]

摘要 目的 观察茵黄利胆活血颗粒联合熊去氧胆酸口服对肝胆湿热型轻度妊娠肝内胆汁淤积症（ICP）患者的疗效及对其血清血管内皮生长因子（VEGF）及肿瘤坏死因子 α（TNF-α）的影响。**方法** 60 例轻度 ICP 肝胆湿热型患者，按随机数字表法分为观察组和对照组，每组 30 例。对照组给予熊去氧胆酸治疗，观察组在此基础上给予茵黄利胆活血颗粒剂口服，治疗 14 天，记录两组患者治疗前后瘙痒症状评分、血清总胆汁酸（TBA）、谷丙转氨酶（ALT）、谷草转氨酶（AST）、直接胆红素（DBIL）及 VEGF 及 TNF-α 值。**结果** 两组患者治疗后瘙痒症状评分及 TBA、TNF-α 较治疗前降低（$P<0.05$，$P<0.01$），观察组较对照组降低明显（$P<0.05$，$P<0.01$）；两组治疗后 VEGF 较治疗前升高（$P<0.01$），观察组较对照组升高更明显（$P<0.01$）。两组治疗后血清 TNF-α 较治疗前均下降（$P<0.01$），且观察组 TNF-α 低于对照组（$P<0.01$）。**结论** 茵黄利胆活血汤联合熊去氧胆酸治疗轻度 ICP 肝胆湿热型患者可以改善患者的瘙痒症状、降低 TBA，其机制可能与升高 ICP 患者的 VEGF、降低 TNF-α 水平有关。

关键词 妊娠期肝内胆汁淤积症；肝胆湿热型；茵黄利胆活血颗粒；总胆汁酸；皮肤瘙痒；血管内皮生长因子；肿瘤坏死因子 α

Clinical Observation of Yinhuang Lidan Huoxue Particles Combined Ursodeoxycholic Acid in Treatment of Mild Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy Patients with Hepatobiliary Dampness-Heat Syndrome

LIN Xi, WU Xiao-ou, ZHENG Zhi, XU Miao-miao, ZHOU Yi, ZHU Xue-qiong, and LIN Xiang 1 *Department of Traditional Chinese Medicine*, *Wenzhou People's Hospital*, *Zhejiang* (*325000*); 2 Department of Lab Test, Wenzhou People's Hospital, Zhejiang (325000); 3 Department of Gynaecology and Obstetrics, Wenzhou People's Hospital, Zhejiang (325000)

ABSTRACT Objective To observe the effect of Yinhuang Lidan Huoxue Particles (YHLDHXP) combined with ursodeoxycholic acid (UDCA) in the treatment of mild intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP) patients with hepatobiliary dampness-heat syndrome (HDHS), and to observe its effect on vascular endothelial growth factor (VEGF) and tumor necrosis factor α (TNF-α). **Methods** Totally 60 ICP patients were assigned to the observation group and the control group according to random number table, 30 cases in each group. Patients in the control group took UDCA, while those in the observation group additionally took YHLDHXP. The treatment course for all was 14 days. Changes of the itchy symptom scores, serum total bile acid (TBA), alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), direct bilirubin (DBIL), VEGF, and TNF-α were observed and recorded before and after treatment in the two groups. **Results** Itchy symptom scores, TBA and TNF-α decreased in both groups after treatment ($P<0.05$, $P<0.01$), and the decline was more obvious in the observation group ($P<0.05$, $P<0.01$). VEGF level in both groups increased significantly after treatment ($P<0.01$), and the increase was even greater in the treatment group ($P<0.01$). TNF-α decreased in both

基金项目：温州市基础医疗卫生科技项目（No. Y20190710）

作者单位：1. 浙江省温州市人民医院中医科（浙江 325000）；2. 浙江省温州市人民医院检验科（浙江 325000）；3. 浙江省温州市人民医院妇产科（浙江 325000）

通讯作者：林希，Tel：0577-88059522，E-mail：172565652@qq.com

DOI：10. 7661/j. cjim. 20210518. 172

中国中西医结合杂志

groups after treatment（P<0.01），and the reduction was more significantly in the treatment group（P<0.01）.

Conclusion　The combination of YHLDHXP and UDCA in the treatment of ICP patients with HDHS improved itchy symptoms and decreased TBA level，which might play a therapeutic role by elevating VEGF level and lowering TNF-α level.

KEYWORDS　intrahepatic cholestasis of pregnancy；hepatobiliary dampness-heat syndrome; Yinhuang Lidan Huoxue Particles；total bile acid；itchy skin；vascular endothelial growth factor；tumor necrosis factor-α

妊娠肝内胆汁淤积症（intrahepatic cholestasis of pregnancy，ICP）是一种特发于妊娠期的肝脏疾病，以皮肤瘙痒、肝功能异常和血清总胆汁酸（total bile acid，TBA）水平升高为主要特点[1]，一般认为 ICP 的发生与孕妇血雌激素水平以及免疫水平等有关，也有一定遗传倾向[2]。妊娠期内难以预测的胎儿突然死亡是本病最为严重的危害胎。国外研究证明，不明原因的死胎、死产中，有半数是由 ICP 引起[3]。由于其病因及发病机制仍不明确，无法做到对因治疗，目前临床上仍以缓解患者症状、降低胆汁酸为主改善生化指标异常及延长孕周为处理原则，以熊去氧胆酸（ursodeoxycholic acid，UDCA）为 ICP 治疗的一线药物[4]。中医药对于 ICP 的治疗积累了丰富的经验，本研究以“疏肝利胆、祛湿解毒、活血化瘀”为治疗原则，在茵陈蒿汤基本方上加减，自拟茵黄利胆活血方，并联合熊去氧胆酸治疗轻型 ICP 肝胆湿热型患者，现报道如下。

资料与方法

1　诊断标准

1.1　ICP 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]。出现其他原因无法解释的皮肤瘙痒，皮肤瘙痒多在产后 24~48 h 消退；空腹血总胆汁酸水平升高，总胆汁酸水平≥ 10 μmol/L 可诊断为 ICP；即使胆汁酸水平正常，但有其他原因无法解释的肝功能异常，主要是血清 ALT 和 AST 水平轻、中度升高，可诊断为 ICP，谷氨酰转肽酶（gamma-glutamyl transferase，GGT）水平也可升高，可伴血清胆红素水平升高，以直接胆红素（direct bilirubin，DBIL）为主。轻型 ICP 的判断：TBA ≥ 10~40 μmol /L；临床症状以皮肤瘙痒为主，无明显其他症状。

1.2　中医肝胆湿热型辨证标准　参照《中医妇产科学》[6] 拟定。主症：（1）皮肤瘙痒；（2）口苦、口干；（3）舌苔厚腻微黄或黄腻，脉濡滑。次症：（1）食欲不振；（2）恶心呕吐；（3）心烦易怒；（4）胸脘痞闷，烦热；（5）小便短黄；（6）大便秘结、黏滞或便溏。主症 2 项加上次症 3 项即可辨证为肝胆湿热型

2　纳入标准　（1）单胎妊娠 28~36 周，胎儿发育正常，无生长受限；（2）符合 ICP 西医诊断标准中的轻型；（3）符合中医肝胆湿热型辨证；（4）观察前未进行 ICP 相关治疗；（5）近期未使用性激素药物；（6）否认高血压病、糖尿病、病毒性肝炎、心脏病及其他传染病者，无其他妊娠合并症；（7）知情同意自愿参加，签署知情同意书。

3　排除标准　（1）多胎、胎儿畸形、生长发育异常，羊水、胎盘、脐带异常者；（2）对本研究药物过敏者；（3）伴有严重心、肝、肾及血液系统等疾病者，精神病患者；（4）其他疾病引起的皮肤瘙痒、黄疸、肝功能异常；（5）不按疗程用药或不在本院分娩，在疗程内分娩，无法评估疗效等影响研究者。

4　终止标准　（1）受试者依从性差，不能坚持按研究方案治疗者；（2）观察中出现不良反应或病情加重，需增加其他治疗，根据医生评估需要退出试验者；（3）因其他原因孕妇自行要求退出者。

5　一般资料　收集 2019 年 7 月—2020 年 11 月期间，于温州市人民医院妇产科住院的符合纳入标准的轻型 ICP 肝胆湿热型患者共 60 例，采用随机数字表法分为观察组和对照组。观察组 30 例，年龄 21~36 岁，平均（28.5 ± 6.5）岁，孕周 29~33 周，平均为（30.9 ± 1.5）周；初产妇 20 例，经产妇 10 例；对照组 30 例，年龄 21~35 岁，平均（28.3 ± 6.6）岁，孕周 29~34 周，平均（31.6 ± 1.7）周；初产妇 18 例，经产妇 12 例。两组患者平均年龄、孕周、孕产次分布等资料比较，差异无统计学意义（P>0.05）。本研究获温州市人民医院伦理委员会批准（No. 伦审 2019 第 73 号）。

6　治疗方法　对照组患者给予熊去氧胆酸胶囊（德国 Losanpharm 生产，250 mg/ 片，批号：L18036A、L18048A），每天 15 mg/kg，分 3 次口服，14 天为 1 个疗程。观察组在对照组的基础上给予茵黄利胆活血方。具体方药：茵陈 30 g　栀子 10 g　制大黄 15 g　垂盆草 20 g　黄芩 10 g　地肤子 12 g　白鲜皮 12 g　丹参 15 g　郁金 10 g　甘草 6 g（免煎

中国中西医结合杂志

颗粒，广州一方药业生产）。每日 1 剂，分 2 次开水冲服，14 天为 1 个疗程。疗程结束后停药，均随访至生产。用药期间，若出现过敏反应或其他毒副反应则及时停药，并给予相应处理。

7 观察指标及检测方法

7.1 瘙痒改善情况 采用 Ribalta 评分系统标准进行评分[7]。无瘙痒为 0 分；轻度瘙痒而不需要搔抓为 1 分；瘙痒而需要搔抓为 2 分；瘙痒经搔抓后仍然无法去除，皮肤可见少量抓痕为 3 分；严重瘙痒并伴随因严重搔抓而出现皮肤破损为 4 分。瘙痒部位：在身体 1 或 2 个部位为 1 分；3 个或更多部位，< 体表面积 50% 为 2 分；> 体表面积 50% 或累及全身为 3 分。瘙痒频率：无瘙痒为 0 分；有时感到瘙痒，持续时间≤30 min 为 1 分；经常感到瘙痒，30 min< 持续时间≤2 h 为 2 分；持续感到瘙痒，持续时间 >2 h 为 3 分。皮肤瘙痒总评分为瘙痒程度、部位和频率 3 项评分相加所得。评分为 0~10 分。

7.2 血清 TBA、ALT、AST、TBIL、血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF 及 TNF-α 治疗前后各检测 1 次，采用全自动化分析仪进行，由温州市人民医院检验科协助完成。

7.3 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。

8 统计学方法 采用 SPSS 20.0 统计软件进行分析，计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示，两组间比较采用成组 t 检验。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 两组病例完成情况 两组均完成治疗研究，无脱落及失访病例，无不良反应发生病例，全部病例进入数据统计分析。

表 1 两组治疗前后瘙痒症状评分比较 （分，$\bar{x} \pm s$）

组别	例数	治疗前	治疗后
对照	30	4.77 ± 1.16	2.77 ± 0.97*
观察	30	4.63 ± 1.13	2.13 ± 0.97*△

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

2 两组治疗前后瘙痒评分比较（表 1） 两组瘙痒评分治疗后较治疗前明显下降（$P<0.05$），且观察组治疗后瘙痒评分低于对照组（$P<0.05$）。

3 两组治疗前后 TBA、ALT、AST、DBIL 水平比较（表 2） 治疗后两组患者 TBA 较治疗前均下降（$P<0.01$），观察组治疗后 TBA 低于对照组（$P<0.05$）。ALT、AST、DBIL 治疗前后组内比较，差异无统计学意义（$P>0.05$），两组治疗后组间比较差异亦无统计学意义（$P>0.05$）。

4 治疗前后血清 VEGF 和 TNF-α 水平比较（表 3） 两组治疗后血清 VEGF 值较治疗前均上升（$P<0.01$），且治疗后观察组 VEGF 水平高于对照组（$P<0.01$）。两组治疗后血清 TNF-α 较治疗前均下降（$P<0.01$），且治疗后观察组 TNF-α 低于对照组（$P<0.01$）。

表 3 两组治疗前后血清 VEGF 和 TNF-α 水平比较 （pg/mL，$\bar{x} \pm s$）

组别	例数	时间	VEGF	TNF-α
对照	30	治疗前	123.95 ± 16.12	49.90 ± 9.26
		治疗后	174.27 ± 11.84*	30.12 ± 7.07*
观察	30	治疗前	128.65 ± 13.44	47.97 ± 12.26
		治疗后	219.29 ± 21.31*△	20.84 ± 6.91*△

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

讨 论

目前 ICP 孕妇的胎儿预后不良的机制尚不清楚，多数学者认为 ICP 引起胎儿宫内缺氧与母体循环、胎儿循环及羊水高浓度的胆汁酸有关。高胆汁酸症对胎儿血管内皮及滋养细胞有细胞毒性作用，使细胞合成和分泌的血管内皮生长因子 VEGF 水平下降[8]。VEGF 主要由血管内皮细胞产生，是促进胎盘血管网络形成和构建的最主要的细胞因子。整个妊娠过程中胎儿都离不开丰富的血液供应、血管的新生及通透性改变。陈忠等[9]经研究发现，ICP 组患者血清 VEGF 水平与正常组孕妇比较明显降低，认为通过检测血 VEGF 水平对临床监测 ICP 有一定实际

表 2 两组治疗前后 TBA、ALT、AST、DBIL 水平比较 （$\bar{x} \pm s$）

组别	例数	时间	TBA（μmol/L）	ALT（U/L）	AST（U/L）	DBIL（μmol /L）
对照	30	治疗前	25.12 ± 5.39	18.97 ± 15.43	20.89 ± 12.78	1.58 ± 0.94
		治疗后	14.91 ± 5.72*	16.03 ± 11.53	19.50 ± 9.62	1.48 ± 0.75
观察	30	治疗前	26.08 ± 6.03	16.20 ± 12.07	19.18 ± 13.14	1.48 ± 0.76
		治疗后	10.92 ± 3.33*△	14.07 ± 6.82	18.90 ± 10.14	1.39 ± 0.81

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

中国中西医结合杂志

意义。陶丽等[10]研究发现 ICP 患者外周血和胎盘上的 VEGF 表达程度显著低于正常组，且 VEGF 表达水平与血清胆汁酸水平呈负相关性，即胆汁酸水平越高则 VEGF 水平越低。翟洪波等[11]经研究分析认为 VEGF 异常表达可能是 ICP 发病的一个重要环节，且与围产儿预后相关，在高胆汁酸病理因素刺激下，胎盘绒毛滋养细胞及胎盘血管内皮细胞易受损，导致 VEGF 分泌量明显降低，调节内皮细胞的完整性等功能降低，这一结果更加重了滋养细胞和内皮细胞受损，导致胎儿缺氧等严重并发症。由此可见，研究 ICP 患者 VEGF 的变化有助于探索和深入认识 ICP 的发病机制。

另外，近来研究表明，ICP 的发生与免疫功能的改变有关。ICP 患者胆汁淤积引起肝脏持续性损伤，导致机体细胞因子水平变化[12]。TNF-α 是重要的炎性细胞因子，其主要由单核巨噬细胞分泌，有多种生物活性，在人类子宫内膜和胎盘组织中大量存在，在妊娠过程中，早期 TNF-α 的表达能调节黄体功能和促进胚胎细胞增殖、分裂，在免疫保护等方面起着重要作用，是胎盘发育的必需条件，但在中晚期妊娠时大量的 TNF-α 不仅对肝、肺造成损伤，还可导致胎盘功能异常，影响胎儿生长，出现各种不良妊娠结局[13,14]。钟华平等[15]发现 ICP 患者 TNF-α 的浓度较正常对照组高，是妊娠期妇女发生 ICP 独立危险因素，并指出 ICP 患者胆汁酸变化与血清 TNF-α 水平呈正相关，从临床角度证实了 TNF-α 参与 ICP 患者胆汁酸升高的过程。

妊娠期肝内胆汁淤积症是现代医学概念，目前普遍将其归属于中医学“黄疸”范畴，证型多以“阳黄”最为常见。基本病机是湿热熏蒸肝胆，肝胆气机受阻，疏泄失常、胆汁外溢所致。治疗上大多以“清热祛湿、疏肝利胆”为基本原则。本研究所用茵黄利胆活血颗粒是在经典方茵陈蒿汤基础上加减而成，茵陈、栀子、大黄、黄芩清热解毒利胆，丹参、郁金活血凉血祛瘀，垂盆草清热利湿，白鲜皮、地肤子燥湿止痒，以上药物合用，具有疏肝利胆、祛湿解毒、活血化瘀的功效。现代药理研究认为，茵陈具有显著的利胆作用，在增加胆汁分泌的同时，也增加胆汁中胆酸和胆红素的排出量，大黄能促进胆汁分泌与排泄，胆囊收缩，胆道括约肌松弛而起利胆退黄的作用[16]。栀子促进胆囊的收缩，加快胆红素排出，黄芩可抑制肝微粒体脂质过氧化，能减轻胆汁酸对肝细胞的损伤[17]。郁金可诱导胞浆液和微粒体内脱毒酶的功能，具有抗氧化作用，并能加速体内毒性代谢物的排除，增加肝脏的解毒能力[18]。丹参活血化瘀，改善肝内微血管循环，利于促进胆酸的排出，现代研究表明，丹参多种活性成分能够通过调节 VEGF、bFGF 等促血管新生因子促进或抑制血管新生[19]。垂盆草的的现代药理实验表明，其具有保肝、抗炎、抗氧化、免疫调节作用，广泛应用于肝炎，且高剂量垂盆草苷的作用与熊脱氧胆酸相近[20]。白鲜皮、地肤子是治疗湿疹瘙痒的常用药对，孟子琦等[21]经研究提出，一些中药可通过下调 TNF-α 的表达而起到治疗湿疹的作用，白鲜皮地肤子药对治疗湿疹瘙痒的作用机制可能与下调 TNF 的表达有关。张海鹰等[22]经研究认为中药治疗 ICP 可能是通过显著降低血中胆汁酸的水平，从而间接地减轻胆汁酸对血管内皮细胞、滋养细胞等的毒性作用，在一定程度上提高 VEGF 在胎盘中的表达水平进而改善 ICP 患者的临床症状和妊娠结局。刑晓燕等[23]研究发现茵栀黄联合腺苷蛋氨酸治疗 ICP 患者能显著改善患者肝功能，降低血清细胞因子 TNF-α 水平，缓解炎症反应，对改善母婴预后有帮助。

本研究发现，经治疗后，观察组和对照组的血清 TBA 较治疗前均有显著降低，与治疗前比较，治疗后两组患者血清 VEGF 表达上升及 TNF-α 表达下降，并且在降低 TBA，升高 VEGF 和下调 TNF-α 的作用上，茵黄利胆活血颗粒联合熊去氧胆酸治疗肝胆湿热型轻度 ICP 的疗效优于单用熊去氧胆酸，且 VEGF 和 TNF-α 在起效过程中可能发挥了重要作用。而采用疏肝利胆、祛湿解毒、活血化瘀的中药组方结合 UDCA 是如何调节 VEGF 及 TNF-α，通过哪些途径进一步影响 ICP 患者的妊娠结局，其中的机制仍需更深入的研究。

利益冲突：无。

参　考　文　献

[1] Williamson C，Geenes V. Intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. Obstet Gynecol，2014，124（1）：120–133.

[2] 陈东风，孙文静 . 从发病机制谈肝内胆汁淤积的诊治[J]. 临床肝胆病杂志，2015，31（10）：1559–1562.

[3] 张丽娟，张凤华，汤丽丽，等 . 妊娠期肝内胆汁淤积症与胎儿损伤[J]. 中南大学学报（医学版），2013，38（6）：645–652.

[4] Glantz A，Reilly SJ，Benthin L，et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy：amelioration of pruritus by UDCA is associated with decreased progesterone

中国中西医结合杂志

disulphates in urine[J]. Hepatology，2008，47(2)：544–551.

[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，2015，31（7）：481–485.

[6] 刘敏如，谭万信主编. 中医妇产科学 [M]. 北京：人民卫生出版社，2001：564.

[7] Ribalta J，Reyes H，Gonzalez MC，et al. Sadenosyl-L-methionine in the treatment of patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy：a randomized，double-blind，placebo-controlled study with negative resuts[J]. Hepatology，1991，13（6）：1084–1089.

[8] 冷灵芝，江丽萍，刘芳，等 . 妊娠期肝内胆汁淤积症患者血管内皮祖细胞生物学变化 [J]. 现代生物医学进展，2013，13（18）：3531–3534.

[9] 陈忠，张婷，印永祥，等 . 血管内皮生长因子及其受体对妊娠肝内胆汁淤积症发病的影响 [J]. 山东医药，2011，51（44）：54–55.

[10] 陶丽，曹云霞 . 血管内皮生长因子与妊娠期肝内胆汁淤积症关系的研究 [J]. 安徽医学，2009，30(3)：276–278.

[11] 翟洪波，孙文超 . 血管内皮生长因子与妊娠肝内胆汁淤积症相关性研究 [J]. 中国优生与遗传杂志，2013，21（9）：61–62.

[12] 贡雪芃，杨香瑜，孙源源，等. 茵栀黄口服液对雌激素诱导的妊娠期大鼠肝内胆汁淤积的影响 [J]. 中国医院药学杂志，2015，35（19）：1749–1751.

[13] 俞琳，贾晓慧，朱雁虹，等 . 茵栀黄汤联合西药治疗妊娠期肝内胆汁淤积症的效果及对肿瘤坏死因子 -α 的影响 [J]. 亚太传统医药，2017，13（21）：150–151.

[14] Szajnik M，Szczepanski MJ，Czystowska M，et al. TLR4 signaling induced by lipopolysaccharide or paclitaxel regulates tumor survival and chemoresistance in ovarian cancer[J]. Oncogene，2009，28（49）：4353–4363.

[15] 钟华平，兰宁，李淑珠，等 . 妊娠肝内胆汁淤积症与血清 25- 羟基维生素 D3 和 TNF-α 相关性分析 [J]. 肝脏，2019，24（2）：190–192.

[16] 余翔，郦柏平，张慧芳 . 大黄的研究进展 [J]. 上海中医药杂志，2003，37（4）：55–59.

[17] 曹振平，周荣生 . 茵栀黄口服液联合西药治疗妊娠期肝内胆汁淤积症的疗效及母婴结局分析 [J]. 安徽中医药大学学报，2020，39（5）：21–23.

[18] 张婉搁，朱形形，鲁育铭，等. 郁金水煎剂对四氯化碳致急性肝损伤小鼠肝细胞 P53 和 caspase-3 表达的影响及其对肝损伤的保护作用 [J]. 吉林大学学报（医学版），2014，40（1）：82–86.

[19] 庄钦，毛威 . 丹参多种活性成分调节血管新生机制的研究概况 [J]. 浙江江中医药大学学报，2014，38（4）：506–510.

[20] 杨迎迎，万新焕，刘英男，等 . 垂盆草化学成分及药理作用研究进展 [J]. 中国中药杂志，2020，45（18）：4341–4348.

[21] 孟子琦，吴嘉瑞，杨艳平，等 . 基于网络药理学的“白鲜皮 - 地肤子”药对治疗湿疹作用机制研究 [J]. 中国医院用药评价与析，2018，18（6）：725–728.

[22] 张海鹰，林莉，刘碧云，等 . 中西医结合治疗对妊娠肝内胆汁淤积症胎盘血管内皮生长因子表达的影响 [J]. 中国实用妇科与产科杂志，2010，26（1）：50–52.

[23] 邢晓燕，黄良苗，符爱仙，等. 茵栀黄联合腺苷蛋氨酸治疗妊娠期肝内胆汁淤积症患者疗效观察及其对母婴结局的影响 [J]. 实用肝病杂志，2020，23（5）：670–672.

（收稿：2020–12–30　在线：2021–08–02）

责任编辑：李焕荣

英文责编：张晶晶

中国中西医结合杂志 中国中西医结合杂志 中国中西医结合杂志 中国中西医结合杂志 中国中西医结合杂志