

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.18.025

中药治疗妊娠期肝内胆汁淤积症的临床疗效研究

李金艳¹, 曾敏^{2△}

(重庆市中医院:1. 妇产科;2. 病理科 400021)

[摘要] **目的** 探讨中药治疗妊娠期肝内胆汁淤积症(ICP)的临床疗效。**方法** 将 60 例 ICP 患者分为两组:观察组 30 例以中药茵陈利胆汤联合熊去氧胆酸治疗,对照组 30 例仅口服熊去氧胆酸药物,疗程均为 20 d。对比两组血清总胆汁酸(TBA)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)水平、胎盘组织中 Caspase-3 表达及围产儿结局。**结果** 观察组胎盘组织中合体滋养细胞、细胞滋养细胞、蜕膜细胞及间质细胞 Caspase-3 表达分别为(10.58±2.62)%、(15.8±4.02)%、(10.17±3.58)%、(14.23±4.39)%明显低于对照组的(20.46±8.68)%、(33.89±7.05)%、(20.56±4.23)%、(28.29±5.58)%,差异有统计学意义($P<0.05$);两组患者治疗后 TBA 及 ALT、AST 均有所下降,观察组疗效优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),观察组围产儿窒息发生率低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 中药治疗可以明显降低 ICP 患者胎盘中 Caspase-3 表达及 ICP 患者的各项生化指标,改善围产儿结局。

[关键词] 妊娠并发症;胆汁淤积,肝内;中药;治疗效果;半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 3

[中图分类号] R714

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2015)18-2518-03

Efficacy of traditional Chinese medicine in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy

Li Jinyan¹, Zeng Min^{2△}

(1. Department of Obstetrics and Gynecology; 2. Department of Pathology, Chongqing Traditional Chinese Medicine Hospital, Chongqing 400021, China)

[Abstract] **Objective** To discuss the efficacy of traditional Chinese medicine in treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. **Methods** A total of 60 patients who were admitted to our hospital for severe intrahepatic cholestasis of pregnancy(ICP) from January 2009 to December 2012 were randomly divided into two group using random number table. Patients in study group ($n=30$) took traditional Chinese medicine three times a day plus UDCA twice a day orally. Patients in control Group ($n=30$) were only given UDCA twice a day orally. Conventional treatment and care for ICP were given to both groups. Biochemical index(TBA, ALT, and AST)level, pregnancy outcome and Caspase-3 of the two groups were recorded and compared and compared. **Results** The expressing of Caspase-3 in placental cytotrophoblast, syncytiotrophoblast. Decidual cells and interstitial cells of study group were (10.58±2.62)%, (15.8±4.02)%, (10.17±3.58)%, (14.23±4.39)%, respectively, which were significantly lower than those in control group($P<0.05$), which were (20.46±8.68)%, (33.89±7.05)%, (20.56±4.23)%, (28.29±5.58)%. TBA, ALT, AST in two groups were declined, and study group was better than in control group($P<0.05$). The index of liver function were all lower in study group than that of control group($P<0.05$). Incidence rate of neonatal asphyxia was lower in study group than that of control group ($P<0.05$). **Conclusion** Traditional Chinese medicine can reduce the expression of Caspase-3 in study group. It is safe and effective in the treatment of ICP.

[Key words] pregnancy complications; cholestasis, intrahepatic; treatment outcome; caspase 3

妊娠期肝内胆汁淤积症(intrahepatic cholestasis of pregnancy, ICP)是妊娠期特有的并发症,主要发生在妊娠晚期,有瘙痒症状,常伴有血清总胆汁酸(TBA)升高^[1]。患者易致早产、胎儿宫内缺氧、甚至胎儿突然死亡,ICP被认为是导致围产儿死亡的重要原因之一^[2]。近几年已被列入高危妊娠范畴,如何改善孕妇全身症状,降低妊娠风险结局,成为研究者及临床医生探讨的核心问题。因此,早期诊断及治疗尤为重要。本院产科采用中药汤剂治疗 ICP,效果较满意,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2009 年 1 月至 2012 年 12 月在本院住院治疗的 ICP 患者共 60 例。60 例均为单胎妊娠。将其随机分为 2 组,其中观察组 30 例,对照组 30 例,观察组年龄 22~31 岁,患病孕周 30~37 周,观察组年龄 21~34 岁,患病孕周 31~38

周。两组在妊娠周数、孕产次及年龄方面差异无统计学意义($P>0.05$),均有可比性。

1.2 ICP 诊断标准^[3] 妊娠晚期出现的无皮肤损伤的瘙痒,黄疸等不适;实验室检查:血清 TBA $>10 \mu\text{mol/L}$,多数出现天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)升高,部分伴有胆红素增高;分娩后瘙痒症状消失,肝功能恢复正常。

1.3 方法 对照组采用西药治疗。每天吸氧 1 次,每次 30 min,当患者妊娠周数小于 34 周时,给予地塞米松肌内注射(每次 6 mg,2 次/天,共 2 d),用熊去氧胆酸(UDCA)15 mg·kg⁻¹·d⁻¹分 2~3 次口服,共 10 d 为 1 个疗程。观察组在对照治疗基础上加用中药茵陈利胆汤。方剂组成:茵陈 30 g,栀子 10 g,黄芩 10 g,制大黄 6 g,当归 10 g,金钱草 15 g,白术 10 g,茯苓 15 g,甘草 6 g。每天 1 剂,分 2~3 次服,共 10 d 为 1 个

疗程。

1.4 免疫组织化学 胎盘组织的采集及处理两组孕妇均在剖宫产后。胎盘娩出立即取胎盘中央部 1 cm×1 cm×全厚组织 1 块,所取得的胎盘组织用 0.9%生理盐水冲洗,放入 10%甲醛中固定约 12 h,经乙醇脱水后,常规石蜡包埋,并连续切片,每例共取 5 片进行 Caspase-3 免疫组织化学染色,光镜下观察细胞染色情况,着色深浅。判断标准,阳性细胞:在细胞质中看到棕黄色至棕褐色颗粒即为 Caspase-3 蛋白阳性反应的表现。阴性细胞:细胞质中无棕色颗粒。对两组 Caspase-3 蛋白阳性细胞计数,每张切片在高倍镜下(×400)分别选取 5 个不重叠视野,计数每个视野阳性细胞数目。

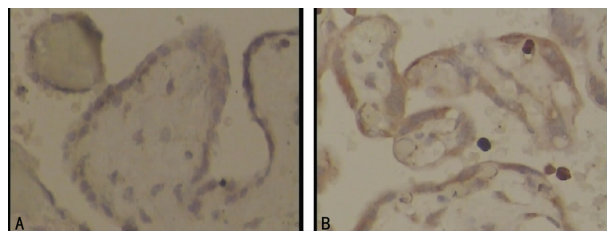
1.5 血清 TBA、AST 及 ALT 等指标监测 分别抽取对照组及观察组患者在治疗前空腹的静脉血及治疗后空腹静脉血,记录血清 TBA、AST 及 ALT 数值,观察患者瘙痒变化情况,每天行胎儿胎心监护。

1.6 统计学处理 采用 SPSS17.0 软件对数字进行统计分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组 Caspase-3 在胎盘中的表达情况 Caspase-3 蛋白主

要定位于细胞质。与观察组比较,对照组胎盘组织各细胞(合体滋养细胞、细胞滋养细胞、间质细胞和蜕膜细胞)Caspase-3 阳性表达率明显增高,差异有统计学意义($P < 0.01$),见图 1、表 1。



A: 观察组; B: 对照组。

图 1 两组胎盘组织 Caspase-3 蛋白表达 (免疫组织化学×400)

表 1 两组患者胎盘细胞 Caspase-3 阳性表达率比较 ($\bar{x} \pm s, \%$)

组别	n	合体滋养细胞	细胞滋养细胞	间质细胞	蜕膜细胞
观察组	30	10.58±2.62	15.86±4.02	10.17±3.58	14.23±4.39
对照组	30	20.46±6.82 ^a	33.89±7.05 ^a	20.56±4.23 ^a	28.29±5.58 ^a

^a: $P < 0.01$, 与观察组比较。

表 2 两组患者治疗前后生化指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	TBA($\mu\text{mol/L}$)		ALT(U/L)		AST(U/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	30	39.16±5.32	11.89±3.59 ^b	150.3±24.28	48.86±13.96 ^b	138.56±25.74	48.56±14.95 ^b
对照组	30	37.87±5.18	15.89±4.89 ^{ab}	165.19±24.25	34.79±13.06 ^{ab}	135.47±25.69	48.69±14.58 ^b

^a: $P < 0.01$, 与对照组比较; ^b: $P < 0.01$, 与同组治疗前比较。

2.2 两组治疗前后生化指标比较 与治疗前比较,两组患者治疗后血清 TBA、ALT、AST 均明显降低,差异有统计学意义($P < 0.01$),说明两种方法治疗 ICP 患者均能降低其生化指标。与对照组比较,观察组治疗后患者 TBA 和 ALT 明显降低,差异有统计学意义($P < 0.01$),而 AST 差异不明显,说明观察组治疗方法在降低 ICP 患者 TBA 和 ALT 明显优于对照组,见表 2。

2.3 两种新生儿结局比较 对照组与观察组均为剖宫产终止妊娠,终止妊娠时间及羊水污染情况两组比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),观察组新生儿出生体质量明显大于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),观察组新生儿窒息发生率明显低于对照组,见表 3。

表 3 两组新生儿结局比较

组别	n	孕周 ($\bar{x} \pm s, \text{周}$)	羊水Ⅱ° 污染(n)	新生儿质量 ($\bar{x} \pm s, \text{g}$)	新生儿窒息发生率(%)
观察组	30	37.23±1.30	0	2 980±405.32	0
对照组	30	36.89±0.92	1	2 763±315.57 ^a	10 ^a

^a: $P < 0.05$, 与对照组比较。

3 讨 论

ICP 通常出现在妊娠晚期,它增加了胎儿出生的不良结局,使围产儿的发病率及死亡率增高^[4]。其中血清 TBA 明显

增高是最敏感及最具特征性的生化指标^[5]。ICP 的病因目前考虑与多种因素包括环境、基因遗传及激素等有关^[6]。它引起胎儿不良结局的原因被认为是胆汁酸大量沉积在胎盘中及聚集在胎儿的器官内^[7]。研究表明当母亲患 ICP 时,新生儿出现呼吸窘迫综合征的发生率是正常孕妇的两倍^[8],并认为胆汁酸能影响胎肺的发育,减少肺部上皮细胞产生肺表面活性物质^[9],同时胎儿体内异常增高的胆汁酸能引起胎儿窦性心律不齐,导致宫内缺氧及宫内胎儿死亡^[10]。

目前认为 UDCA 为 ICP 治疗的一线用药。UDCA 是一种亲水的胆汁酸,通过促进转运体如结合输出泵、MRP2、胆盐输出泵及 BSEP 的表达^[11],从而提高受损的肝细胞转运能力,降低血清胆汁酸水平^[12]。UDCA 在减轻瘙痒症状,降低胆汁酸及转氨酶方面作用显著^[13],本研究观察组在使用 UDCA 基础上加以使用茵陈利胆汤治疗 ICP 的疗效显著,能增加新生儿出生体质量,减少新生儿窒息的发生。

中医认为妊娠期肝内胆汁淤积症属黄疸范畴^[14],且多属阴黄,故呈阴偏虚阳偏亢之体质,因此中医治疗当以清热利湿,疏泄肝胆,通下利水之法,驱邪而安正胎也,孕后重虚,脾不运化,反聚以湿;肝失疏泄,气郁蕴结化热,湿热熏蒸肝胆,迫使胆液外泄,浸渍肌肤而见黄疸,皮肤瘙痒。故本研究采用“清热利湿,利尿退黄”之法。

该汤剂可抑制肝脏疾患并间接地促进增加的胆红素等有

害物质的体外排泄,有较强的利胆作用,改善肝功能,从而改善妊娠结局。茵陈具有清利湿热退黄作用^[15];栀子可清湿热、利尿,促进胆红素从尿中排泄,当归能改善微循环,对肝细胞损伤有保护作用,制大黄可疏肝泄热化痰,使热从下行;辅以金钱草、黄芩以加强清利肝胆湿热之功能,甘草清热燥湿止痒。全方具有健脾益肾、清热利湿、退黄止痒、养血安胎作用。茵陈制剂中以茵栀黄注射液为主要代表性药物在临床上应用。茵栀黄注射液作为中药注射剂在临床应用中的不良反应主要有过敏性皮疹、胃肠道反应^[16],而在茵陈利胆汤治疗的 30 例 ICP 患者中未见不良反应,说明该水煎口服剂是有效、安全的。

促凋亡蛋白 Caspase-3 是介导细胞凋亡的蛋白水解酶,在细胞凋亡中起重要作用。在胎盘中仅能发现促凋亡蛋白 Caspase-3,其表达的高低与细胞的凋亡表现直接相关^[17]。ICP 患者胎盘中高浓度的胆汁酸,能损伤细胞膜,引起胎盘细胞发生凋亡。通过分析 ICP 患者胎盘细胞中 Caspase-3 的表达,能深入了解茵陈利胆汤对 ICP 的治疗作用。在胎盘组织中无论是对照组还是观察组 Caspase-3 均在绒毛的合体滋养细胞、细胞滋养细胞、间质细胞及蜕膜细胞中有表达,经比较 ICP 对照组中胎盘组织各细胞中 Caspase-3 表达水平明显高于观察组,差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。本研究即从 Caspase-3 入手,研究 ICP 治疗时中药茵陈利胆汤联合 UDCA 能明显减少胎盘细胞凋亡,继而减轻胎儿窘迫发生率,提高新生儿出生体质量,降低新生儿窒息。

近些年随着对 ICP 的认识,通过中药治疗 ICP 的疗效是肯定的,可恢复肝胆功能,且价格低廉易被患者接受。在目前尚缺乏有效治疗的情况下,中医治疗 ICP 不失为一种安全治疗手段,值得在临床上推广和应用。

参考文献

- [1] Henderson CE, Rezaei S, Julien SA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. *Obstet Gynecol*, 2014, 124(6): 1210.
- [2] Howard PJ, Murphy GM. Bile acid stress in the mother and baby unit[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2003, 15(3): 317-321.
- [3] 曹泽毅. 中华妇产科学[M]. 北京:人民卫生出版社, 1999:501-507.
- [4] Glantz A, Marschall HU, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Relationships between bile acid levels and fetal complication rates[J]. *Hepatology*, 2004, 40(2): 467-474.
- [5] Geenes V, Williamson C. Intrahepatic cholestasis of preg-

nancy[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 124(1): 2049-2066.

- [6] Hardikar W, Kansal S, Elferink RP, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: When should you look further? [J]. *World J Gastroenterol*, 2009, 15(9): 1126-1129
- [7] Macias RI, Pascual MJ, Bravo A, et al. Effect of maternal cholestasis on bile acid transfer across the rat placenta-maternal liver tandem[J]. *Hepatology*, 2000, 31(4): 975-983
- [8] Zecca E, De Luca D, Marras M, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and neonatal respiratory distress syndrome[J]. *Pediatrics*, 2006, 117(5): 1669-1672.
- [9] Zecca E, De Luca D, Baroni S, et al. Bile acid-induced lung injury in newborn infants: a bronchoalveolar lavage fluid study[J]. *Pediatrics*, 2008, 121(1): e146-149.
- [10] Williamson C, Gorelik J, Eaton BM, et al. The bile acid taurocholate impairs rat cardiomyocyte function: a proposed mechanism for intra-uterine fetal death in obstetric cholestasis[J]. *Clin Sci*, 2001, 100(4): 363-369.
- [11] Paumgartner G, Beuers U. Ursodeoxycholic acid in cholestatic liver disease: mechanisms of action and therapeutic use revisited[J]. *Hepatology*, 2002, 36(3): 525-531
- [12] Beuers U. Drug insight: mechanisms and sites of action of ursodeoxycholic acid in cholestasis [J]. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*, 2006, 3(6): 318-328.
- [13] Chappell LC, Gurung V, Seed PT, et al. Ursodeoxycholic acid versus placebo, and early term delivery versus expectant management, in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy: semifactorial randomised clinical trial [J]. *Br Med J*, 2012; 344: e3799
- [14] 刘敏如,王渭川. 中医妇科学[M]. 成都:四川科学技术出版社, 2007: 564-570.
- [15] 曾祥娥,曾梦艳. 妊娠期肝内胆汁淤积症中药治疗临床分析[J]. *广西中医学院学报*, 2006, 9(2): 29-30.
- [16] 张西春,曹晓莉,李兴华. 对临床输注复方茵陈注射液不良反应的分析[J]. *现代中医药*, 2004, 27(6): 55-56.
- [17] Sharp AN, Heazell AE, Crocker IP, et al. Placental Apoptosis in Health and Disease [J]. *Am J Reprod Immunol*, 2010, 64(3): 159-169.

(收稿日期:2014-12-18 修回日期:2015-02-10)

医学统计工作的基本内容

按工作性质及其先后顺序,可将医学统计工作分为实验设计、收集资料、整理资料、分析资料。实验设计是开展某项医学研究工作的关键,包括医学专业设计和统计学设计,医学专业设计的内容包括研究对象纳入和排除标准、样本含量、获取样本的方法、分组原则、观察(检测)指标、统计方法等。收集资料的方法包括各种试验、检测或调查,要求资料完整、准确、及时、有足够数量、具有代表性和可比性等。整理资料包括原始资料的检查与核对、对资料进行分组与汇总等。分析资料即对资料进行统计学分析,包括进行统计描述和统计推断。