

文章编号:1005-0957(2023)07-0689-05

· 专题研究 ·

针药并用治疗妊娠肝内胆汁淤积症的疗效观察

杨越¹, 王林²

(1. 上海市杨浦区中医医院, 上海 200090; 2. 上海市浦东新区人民医院, 上海 201200)

【摘要】 目的 观察针药并用治疗妊娠肝内胆汁淤积症的临床疗效。**方法** 将 96 例妊娠肝内胆汁淤积症患者随机分为治疗组和对照组, 每组 48 例。治疗组采用针刺疗法和口服熊去氧胆酸片治疗, 对照组采用口服熊去氧胆酸片治疗。比较两组治疗前后主要症状积分和总分及血清总胆汁酸(total bile acid, TBA)、甘胆酸(cholyglycine, CG)、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸转氨酶(aspartate transaminase, AST)、谷氨酰转肽酶(gamma glutamyl transpeptidase, GGT)水平, 并比较两组临床疗效。**结果** 治疗组总有效率和愈显率分别为 91.7%和 68.8%, 对照组为 72.9%和 41.7%, 两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。两组治疗后血清 TBA、CG、ALT、AST、GGT 水平及主要症状积分和总积分与治疗前比较, 差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗组治疗后血清 TBA、CG 和 GGT 水平及主要症状积分和总积分与对照组比较, 差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 针药并用治疗妊娠肝内胆汁淤积症疗效显著。

【关键词】 针药并用; 妊娠肝内胆汁淤积症; 总胆汁酸; 甘胆酸

【中图分类号】 R246.1 **【文献标志码】** A

DOI:10.13460/j.issn.1005-0957.2023.07.0689

Observation on the therapeutic effect of acupuncture combined with medication in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy YANG Yue¹, WANG Lin². 1. Yangpu District Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200090, China; 2. Shanghai Pudong New Area People's Hospital, Shanghai 201200, China

[Abstract] Objective To observe the clinical efficacy of acupuncture combined with medication in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. **Method** Ninety-six patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy were randomly divided into a treatment group and a control group, with 48 cases in each group. The treatment group was treated with acupuncture and oral ursodeoxycholic acid tablets, and the control group was treated with oral ursodeoxycholic acid tablets. The main symptom scores, total scores, and serum total bile acid (TBA), cholyglycine (CG), alanine aminotransferase (ALT), aspartate transaminase (AST) and gamma glutamyl transpeptidase (GGT) levels were compared between the two groups before and after treatment, and the clinical efficacy of the two groups were compared. **Result** The total effective rate and cure rate were 91.7% and 68.8% in the treatment group, and 72.9% and 41.7% in the control group, with statistically significant difference ($P<0.05$). The levels of serum TBA, CG, ALT, AST, GGT, main symptom scores and total scores in the two groups after treatment were significantly different from those before treatment ($P<0.05$). After treatment, the levels of serum TBA, CG, GGT, main symptom scores and total scores in the treatment group were significantly different from those in the control group ($P<0.05$). **Conclusion** The combination of acupuncture and medication has significant therapeutic effect on intrahepatic cholestasis of pregnancy.

[Key words] Acupuncture medication combined; Intrahepatic cholestasis of pregnancy; Total bile acids; Glycocholic acid

妊娠肝内胆汁淤积症(intrahepatic cholestasis of pregnancy, ICP)是一种妊娠期特有肝脏疾病,常发生于妊娠中晚期,临床症状主要表现为重度皮肤瘙痒、食欲不振、乏力和脂肪泄等;生化上以血清胆汁酸、甘胆酸指标明显升高伴转氨酶轻至中度升高为特征,该病可导致胎儿出现宫内窘迫、早产甚至宫内死亡等严重的并发症^[1],其发生率在我国孕产妇中占2.3%~6.0%^[2]。笔者采用针刺联合药物治疗妊娠期肝内胆汁淤积症,现报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料

本研究由复旦大学附属妇产科医院、上海市杨浦区中医医院和上海市浦东新区人民医院三家医院共同完成,为随机单盲试验。96例妊娠肝内胆汁淤积症患者,均为2019年5月至2021年10月复旦大学附属妇产科医院、上海市杨浦区中医医院和上海市浦东新区人民医院的住院患者,采用随机数字法将患者随机分为治疗组和对照组,每组48例。治疗组平均年龄(31±5)岁;孕周29~33周,平均(30.9±1.5)周;初产妇36例,经产妇12例。对照组平均年龄(31±5)岁;孕周29~34周,平均(31.6±1.7)周;初产妇34例,经产妇14例。两组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准

符合《妊娠期肝内胆汁淤积症诊疗指南(2015)》^[3]。血清总胆汁酸(total bile acid, TBA)水平升高,血清转氨酶轻、中度升高,可伴轻度黄疸,妊娠期出现皮肤瘙痒症。

1.3 纳入标准

受试者年龄为21~40岁,单胎妊娠28~36周,胎儿发育正常,无生长受限;知情同意自愿参加,签署知情同意书。

1.4 排除标准

多胎、胎儿畸形、生长发育异常及羊水、胎盘、脐带异常者;原发性皮肤瘙痒症或其他原因引起的皮肤瘙痒性疾病者;病毒性肝炎、药物性肝损害、阻塞性黄疸或其他原因引发的肝功能异常和胆红素升高者;对本研究所用药物存在过敏者;不能耐受针刺治疗者。

2 治疗方法

2.1 对照组

口服熊去氧胆酸片(上海中西三维药业有限公司生产,国药准字H31021950),每日1 000 mg,分3次服用,连续治疗14 d。

2.1 治疗组

在对照组基础上采用针刺治疗。穴位取足三里、太冲和日月,常规消毒后,采用0.30 mm×50 mm华佗牌毫针,快速进针,足三里直刺1.0~1.5寸,太冲直刺0.8~1.0寸,日月斜刺0.5~0.8寸,得气后行提插捻转、平补平泻法,捻针3 min,留针30 min,每日1次,连续治疗14 d。

3 治疗效果

3.1 观察指标

3.1.1 血清指标^[4]

治疗前后分别检测血清TBA、甘胆酸(cholyglycine, CG)、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸转氨酶(aspartate transaminase, AST)、谷氨酰转肽酶(gamma glutamyl transpeptidase, GGT)水平。

3.1.2 主要症状积分

参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[5],皮肤瘙痒症状评分采用Ribalta评分系统^[6]制定,皮肤瘙痒、腹胀纳差、乏力、大便情况按照无、轻度、中度、重度计0、2、4、6分。

3.2 疗效标准

参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[5]制定疗效标准。

临床痊愈:症状、体征完全改善,血清TBA、甘胆酸及肝功能检查结果正常。

显效:症状、体征消失或明显减轻,症状总积分下降50%以上,血清TBA、CG和肝功能检查结果下降50%以上。

有效:症状、体征有所减轻,症状总积分下降30%以上,血清TBA、CG和肝功能检查结果下降30%以上。

无效:症状、体征无改善,症状总积分无变化或升高,血清TBA、CG和肝功能检查结果无变化或升高。

3.3 统计学方法

采用SPSS22.0统计软件进行统计分析。符合正态

分布的计量资料以均数±标准差表示,比较采用 t 检验;计数资料比较采用卡方检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

3.4 治疗结果

3.4.1 两组临床疗效比较

由表 1 可见,治疗组总有效率和愈显率分别为 91.7%和 68.8%,对照组分别为 72.9%和 41.7%,两组比较差异均具有统计学意义($P<0.05$),提示治疗组总有

效率和愈显率均优于对照组。

3.4.2 两组治疗前后主要症状积分和总积分比较

由表 2 可见,两组治疗前主要症状积分和总积分比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。两组治疗后主要症状积分和总积分与治疗前比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗组治疗后主要症状积分和总积分与对照组比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。

表 1 两组临床疗效比较

单位:例

组别	例数	临床痊愈	显效	有效	无效	显效率(%)	总有效率(%)
治疗组	48	14	19	11	4	68.8 ¹⁾	91.7 ¹⁾
对照组	48	8	12	15	13	41.7	72.9

注:与对照组比较 ¹⁾ $P<0.05$ 。

表 2 两组治疗前后主要症状积分和总积分比较($\bar{x} \pm s$)

单位:分

组别	例数	时间	皮肤瘙痒	腹胀纳差	乏力	大便情况	总积分
治疗组	48	治疗前	5.13±0.44	3.76±0.59	3.50±0.73	3.62±0.97	16.01±2.73
		治疗后	0.96±0.25 ¹⁾²⁾	0.65±0.12 ¹⁾²⁾	0.62±0.24 ¹⁾²⁾	1.12±0.61 ¹⁾²⁾	3.35±1.22 ¹⁾²⁾
对照组	48	治疗前	5.08±0.32	3.89±0.47	3.44±0.68	3.49±0.88	15.90±2.35
		治疗后	1.68±0.14 ¹⁾	2.03±0.28 ¹⁾	1.34±0.15 ¹⁾	1.89±0.24 ¹⁾	6.94±0.81 ¹⁾

注:与同组治疗前比较 ¹⁾ $P<0.05$;与对照组比较 ²⁾ $P<0.05$ 。

3.4.3 两组治疗前后血清 TBA 和 CG 水平比较

由表 3 可见,两组治疗前血清 TBA 和 CG 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。两组治疗后血清 TBA 和 CG 水平与治疗前比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗组治疗后血清 TBA 和 CG 水平与对照组比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。

清 GGT 与对照组比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。

3.5 安全性评价

两组治疗后血、尿、粪常规和肾功能及心电图均无明显改变($P>0.05$),两组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

3.4.4 两组治疗前后血清肝功能各项指标比较

由表 4 可见,两组治疗前血清肝功能各项指标比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。两组治疗后血清肝功能各项指标与治疗前比较,差异均具有统计学意义($P<0.05$)。治疗组治疗后血清 ALT、AST 与对照组比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗组治疗后血

表 3 两组治疗前后血清 TBA 和 CG 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	TBA/($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	CG/($\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$)
治疗组	48	治疗前	42.45±5.86	679.48±115.91
		治疗后	10.78±2.43 ¹⁾²⁾	104.54±98.72 ¹⁾²⁾
对照组	48	治疗前	41.76±6.12	675.29±123.09
		治疗后	17.89±3.06 ¹⁾	185.03±110.28 ¹⁾

注:与同组治疗前比较 ¹⁾ $P<0.05$;与对照组比较 ²⁾ $P<0.05$ 。

表 4 两组治疗前后血清肝功能各指标比较($\bar{x} \pm s$)

单位: $\mu \cdot \text{L}^{-1}$

组别	例数	时间	ALT	AST	GGT
治疗组	48	治疗前	98.50±32.13	103.61±16.97	96.84±23.38
		治疗后	36.62±9.20 ¹⁾	33.12±14.61 ¹⁾	57.79±12.52 ¹⁾²⁾
对照组	48	治疗前	97.24±26.33	105.02±18.28	93.46±26.67
		治疗后	42.60±12.51 ¹⁾	38.49±13.54 ¹⁾	72.90±16.91 ¹⁾

注:与同组治疗前比较 ¹⁾ $P<0.05$;与对照组比较 ²⁾ $P<0.05$ 。

4 讨论

妊娠期肝内胆汁淤积症(ICP)的发病机制目前尚未完全明确,可能和遗传易感性、激素水平和环境因素相关^[7];临床和实验研究^[8-9]表明,在妊娠中晚期,孕产妇的孕激素和雌激素水平会明显升高,从而导致毛细胆管膜上的酶系统受到抑制,使得胆汁的排泄受到障碍,因此孕产妇血液中的胆红素水平会升高,导致黄疸的发生。此外,雌激素也会增加孕产妇毛细胆管的通透性,致使胆汁中的水分反向流失到血液中,胆汁总量减少且黏稠,从而形成胆酸,而大量胆酸在皮下沉积,会导致孕产妇皮肤的神经末梢异常敏感,因而出现皮肤瘙痒的症状^[10]。目前治疗 ICP 的药物主要有熊去氧胆酸、S-腺苷蛋氨酸等^[11-12],但均存在一定不良反应^[13]。近年来,中医药治疗肝内胆汁淤积性肝病的疗效得到广泛认可^[14-18]。ICP 属于中医学“黄疸”范畴,病机为妊娠后聚血养胎导致肝血不足,肝失于疏泄,日久则出现肝木侮土,脾运失健,湿浊留滞,导致胆汁受阻,排泄不畅,淤久则胆液渗入血液,外溢于肌肤,导致全身瘙痒^[19-21]。因此,本研究确立健脾疏肝、利胆退黄的治疗原则。针灸具有促进组织代谢、改善气血循环的作用^[22];其中针刺具有操作简便、安全无不良反应、患者依从性好的特点^[23]。本研究选择针刺足三里、太冲和日月配伍,其中足三里为足阳明胃经合穴,《金匱要略》有“黄家所得,从湿得之”,针刺该穴可以健脾利湿退黄^[24],有研究证明,足三里可以调节女性内分泌紊乱,抑制过多的孕酮和雌二醇生成,从而促进胆汁排泄,减少胆酸在皮下沉积^[25]。中医学认为肝脏的疏泄功能与胆汁排泄密切相关^[26-27],太冲是足厥阴肝经原穴;日月为胆募穴,是足少阳、足太阴经交会穴,两穴互为表里,合用能疏肝利胆^[28],肝疏胆利,黄疸可退^[29]。现代研究^[30]证明,太冲可提高迷走神经兴奋性,促使神经末梢释放乙酰胆碱,并通过 M-受体作用于肝细胞,增加胆汁分泌。日月能增强胆囊收缩功能,降低胆总管壶腹平滑肌的张力,疏通胆小管及微细胆管内胆汁的淤积,加速胆汁排泄^[31]。

本研究发现,针刺联合药物治疗比单纯药物治疗更能促进 TBA、CG 和 GGT 的下降,退黄止痒效果优于对照组;对于 ALT、AST 的恢复,在降酶疗效方面两组大致相当;治疗组对皮肤瘙痒、腹胀并食欲不振、乏力、便溏或泄泻、舌质红、舌苔薄黄或黄腻等中医证候有明显改善;治疗组总有效率优于对照组。针药并用治疗妊

娠期肝内胆汁淤积症疗效显著,但由于样本量有限,还需扩大病例数进一步深入研究。

参考文献

- [1] 范晶晶,王小红. 妊娠期肝内胆汁淤积症与胎儿生长受限及不良妊娠结局的关系[J]. 肝脏, 2022, 27(2): 238-241.
- [2] 胡翠芳,朱大伟,李力. 妊娠期肝内胆汁淤积症的研究进展[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2021, 37(2): 248-252.
- [3] 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, 50(7): 481-485.
- [4] 彭君臣,贾冬霞,陈炜,等. 妊娠期肝内胆汁淤积症患者血清甘胆酸水平的测定及临床意义[J]. 吉林医学, 2020, 41(10): 2363-2364.
- [5] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 36-41.
- [6] RIBALTA J, REYES H, GONZALEZ M C, *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] 丁洋,盛秋菊,窦晓光. 妊娠相关肝病的临床特点和早期诊治进展[J]. 中华肝脏病杂志, 2021, 29(10): 923-926.
- [8] 翁佳丽,张卫社. 早发妊娠期肝内胆汁淤积症对产妇及围产儿预后的影响[J]. 中国现代医生, 2014, 52(20): 1-4.
- [9] 蓝晓林,热比也木·艾尔肯,孙克晓. 中西医结合治疗妊娠合并肝内胆汁淤积症疗效观察[J]. 浙江临床医学, 2016, 18(3): 484-485.
- [10] 张惠,谭小勇,吴利玲,等. 中西医结合疗法对妊娠期肝内胆汁淤积综合征患者的影响分析[J]. 中国医药科学, 2016, 6(17): 56-58.
- [11] 龚燕,龚杰. 妊娠期肝内胆汁淤积症的致病因素和药物治疗进展[J]. 肝脏, 2022, 27(2): 247-249, 254.
- [12] 黄慧娟,谢青文. 妊娠期肝内胆汁淤积症患者血清总胆汁酸和 Th17/Treg 平衡关系对围生儿结局的影响[J]. 中国妇幼保健, 2022, 37(20): 3757-3760.

- [13] 江杰妮, 李佳平, 陈小凤, 等. 妊娠期肝内胆汁淤积症药物治疗机制及进展[J]. 中国妇幼健康研究, 2019, 30(3):378-381.
- [14] 吴海滨, 李京伟, 谭梅傲, 等. 中医药治疗肝内胆汁淤积性肝病的研究进展[J]. 中国社区医师, 2019, 35(7):8-9.
- [15] 郑晓霞, 黄富娟, 刘凤莲, 等. 生地黄四物汤加味对妊娠期肝内胆汁淤积症患者中医证候评分、肝功能指标及妊娠结局的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2022, 49(9):85-88.
- [16] 谭国勋, 刘佩珊, 梁丽笙, 等. 疏肝健脾中药联合熊去氧胆酸胶囊治疗脾虚型妊娠期肝内胆汁淤积症患者的临床效果观察[J]. 中国现代药物应用, 2022, 16(12):23-26.
- [17] 林希, 吴晓鸥, 郑智, 等. 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[J]. 中国中西医结合杂志, 2021, 41(8):912-916.
- [18] 徐洲, 庄琳, 王晓银, 等. 茵陈蒿合麻黄连翘赤小豆汤治疗轻度妊娠期肝内胆汁淤积症的临床研究[J]. 中国计划生育和妇产科, 2021, 13(4):63-67.
- [19] 陈云婷, 罗光明, 周丽, 等. 基于网络药理学-分子对接探讨茵陈蒿汤治疗妊娠期肝内胆汁淤积症的作用机制[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2021, 23(5):1588-1597.
- [20] 薄玲, 郭云岭, 赵英. 中药组方联合熊去氧胆酸治疗妊娠期肝内胆汁淤积症的临床研究[J]. 世界中西医结合杂志, 2020, 15(9):1726-1729.
- [21] 海长娥. 金茵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.
- [22] 黄振. 针灸治疗非酒精性脂肪性肝病的临床研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2013, 31(10):2277-2279.
- [23] 杨越. 针刺治疗急性淤胆型肝炎疗效观察[J]. 上海针灸杂志, 2014, 33(3):214-215.
- [24] 郭怡. 针刺足三里、太冲治疗急性淤胆型肝炎的临床研究[D]. 武汉:湖北中医学院, 2005.
- [25] 金春兰. 针刺疏肝调气法治疗多囊卵巢综合征临床研究[D]. 北京:北京中医药大学, 2016.
- [26] 李鸣, 马重阳. 基于胆汁酸信号探讨中医“肝主疏泄”的生物学基础[J]. 山西中医药大学学报, 2023, 24(1):110-113.
- [27] 孙雪英, 彭乐乐, 刘炜, 等. 应用“肝主疏泄”理论治疗胆汁淤积性肝炎的研究进展[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2018, 6(6):30-31.
- [28] 杨越, 李平. 针刺足三里、太冲穴治疗急性淤胆型肝炎临床观察[J]. 湖北中医杂志, 2008, 30(2):20-21.
- [29] 田园, 曹细萍. 护肝利胆汤加减联合熊去氧胆酸治疗妊娠期肝内胆汁淤积症的效果及对 MMP-9、MMP-2 水平及妊娠结局的影响[J]. 临床医学研究与实践, 2023, 8(5):107-110.
- [30] 袁海英, 王建霞, 姜静霞, 等. 中医药治疗妊娠期肝内胆汁淤积症疗效观察[J]. 山东医药, 2012, 52(39):75-76.
- [31] 秦研, 张晓彤. 针刺日月穴对胆囊炎患者胆囊收缩功能的影响[J]. 山西中医, 2014, 30(11):33-34.

收稿日期 2022-12-10