

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.20.019

茵栀黄口服液联合熊去氧胆酸胶囊治疗胆汁淤积性黄疸的临床研究 *

贾 南¹ 张东平^{1△} 胡海燕² 吴新婷¹ 贾 毅¹ 卞伟妮¹

(1 西安医学院第二附属医院 新生儿科 陕西 西安 710038;2 西安医学院第二附属医院超声科 陕西 西安 710038)

摘要目的:探讨茵栀黄口服液联合熊去氧胆酸胶囊治疗胆汁淤积性黄疸的临床疗效和安全性。**方法:**选择2016年9月-2018年3月我院收治的胆汁淤积性黄疸儿童94例,按随机抽签方式分为对照组及观察组,每组47例。对照组给予熊去氧胆酸胶囊治疗,观察组在对照组基础上给予茵栀黄口服液治疗,比较两组患儿治疗前后血清胆红素水平、肝功能及免疫指标水平的变化及不良反应的发生情况。**结果:**治疗后,两组总胆红素(Total Bilirubin, TBil)、直接胆红素(Direct Bilirubin, DBil)、谷丙转氨酶(Alanine transaminase, ALT)、谷草转氨酶(Astimate aminotransferase, AST)、碱性磷酸酶(Alkaline phosphatase, ALP)、谷氨酰转肽酶(Glutamyl transpeptidase, GGT)、CD8⁺水平均较治疗前显著下降($P<0.05$),且观察组TBil、DBil、ALT、AST、ALP、GGT、CD8⁺水平均显著低于对照组[(86.29±11.07)μmol/L vs. (132.75±16.53)μmol/L, (53.47±6.71)μmol/L vs. (86.72±9.09)μmol/L, (76.53±8.60)U/L vs. (127.05±11.79)U/L, (138.59±12.14)U/L vs. (160.08±15.82)U/L, (206.88±79.04)U/L vs. (270.40±68.19)U/L, (223.04±89.59)U/L vs. (280.62±96.17)U/L, (22.80±3.79)% vs. (26.52±4.30)%]($P<0.05$)。治疗后,两组CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺均较治疗前显著上升($P<0.05$),且观察组CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺[(38.91±7.20)%, (1.69±0.55)]均显著高于对照组[(34.67±6.26)%, (1.31±0.49)]($P<0.05$)。治疗期间,两组患儿均没有出现相关不良反应。**结论:**茵栀黄口服液联合熊去氧胆酸胶囊治疗胆汁淤积性黄疸患儿可有效改善其胆红素水平及肝功能,且具有一定的免疫调节作用。

关键词:茵栀黄口服液;熊去氧胆酸;胆汁淤积性黄疸

中图分类号:R657.4;R725.7 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2019)20-3886-04

A Clinical Study on Yinzhihuang Oral Liquid combined with Ursodeoxycholic Acid Capsule in the Treatment of Cholestasis Jaundice*

JIA Nan¹, ZHANG Dong-ping^{1△}, HU Hai-yan², WU Xin-ting¹, JIA Yi¹, BIAN Wei-ni¹

(1 Neonatal department, The Second affiliated hospital of Xi'an medical college, Xi'an, Shaanxi, 710038, China;

2 Ultrasonography Department, The Second affiliated hospital of Xi'an medical college, Xi'an, Shaanxi, 710038, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the clinical efficacy and safety of Yinzhihuang oral liquid combined with ursodeoxycholic acid capsule in the treatment of cholestasis jaundice. **Methods:** Ninety-four children with cholestasis jaundice admitted to our hospital from September 2016 to March 2018 were selected and randomly divided into control group (47 cases) and observation group (47 cases). The control group was treated with ursodeoxycholic acid capsule, while the observation group was treated with Yinzhihuang oral liquid on the basis of the control group. The changes of serum bilirubin, liver function and immune indexes and the occurrence of adverse reactions were compared between the two groups before and after treatment. **Results:** After treatment, the levels of total bilirubin (TBil), direct bilirubin (DBil), alanine transaminase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), alkaline phosphatase (ALP), glutamyl transpeptidase (GGT) and CD8⁺ in both groups were significantly lower than those before treatment ($P<0.05$), and the levels of TBil, DBil, ALT, AST, ALP, GGT and CD8⁺ in the observation group were significantly lower than those in the control group [(86.29±11.07)μmol/L vs. (132.75±16.53)μmol/L, (53.47±6.71)μmol/L vs. (86.72±9.09)μmol/L, (76.53±8.60)U/L vs. (127.05±11.79)U/L, (138.59±12.14)U/L vs. (160.08±15.82)U/L, (206.88±79.04)U/L vs. (270.40±68.19)U/L, (223.04±89.59)U/L vs. (280.62±96.17)U/L, (22.80±3.79)% vs. (26.52±4.30)%] ($P<0.05$). After treatment, the levels of CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺ in both groups were significantly higher than those before treatment ($P<0.05$), and the levels of CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺ [(38.91±7.20)%, (1.69±0.55)] in the observation group were significantly higher than those in the control group [(34.67±6.26)%, (1.31±0.49)] ($P<0.05$). During the treatment period, there were no related adverse reactions in both groups. **Conclusions:** Yinzhihuang oral liquid combined with ursodeoxycholic acid capsule can effectively improve the bilirubin level and liver function of children with cholestasis jaundice, and has certain immunoregulatory effect.

Key words: Yinzhihuang oral liquid; Ursodeoxycholic acid; Cholestasis jaundice

* 基金项目:陕西省重点研发计划项目(2019SF-051);西安医学院第二附属医院2016年院级课题(16KY0122)

作者简介:贾南(1986-),硕士,主治医师,研究方向:新生儿常见病、多发病及急危重病人救治工作,

电话:18091599102, E-mail:jianan634@163.com

△ 通讯作者:张东平(1980-),本科,主治医师,研究方向:新生儿常见病、多发病及急危重病人救治工作,E-mail:176568634@qq.com

(收稿日期:2019-02-23 接受日期:2019-03-18)

Chinese Library Classification(CLC): R657.4; R725.7 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2019)20-3886-04

前言

胆汁淤积性黄疸是病理性黄疸中的一种,以肝胆功能异常为主要病理特征,其临床表现为结合胆红素升高、黄疸、持续白色大便、皮肤瘙痒及肝脏肿大等,严重影响患儿生长发育^[1-3]。熊去氧胆酸胶囊主要成分为熊去氧胆酸,可用于治疗肝内胆汁淤积^[4]。然而有研究发现联合用药较熊去氧胆酸胶囊单独用药,对黄疸患儿治疗效果更为显著,对其胆红素及黄疸指数改善较为明显^[5]。

茵栀黄口服液是一种中药祛湿剂,具有清热解毒,利湿退黄的作用,临幊上广泛用于新生儿黄疸的治疗,且无西药明显的毒副作用^[6]。为了进一步改善胆汁淤积性黄疸患儿的临床疗效,以及为此制定规范的用药方案提供理论依据,本研究探讨了茵栀黄口服液联合熊去氧胆酸胶囊对胆汁淤积性黄疸患儿胆红素、肝功能及免疫功能的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2016 年 9 月 -2018 年 3 月我院收治的胆汁淤积性黄疸儿童 94 例,按随机抽签方式分为对照组及观察组,每组 47 例。对照组男 25 例,女 22 例;年龄 25 d~6 个月,平均(4.74±1.20)个月;出生体质量 2.8~3.9 kg,平均(3.27±0.61)kg;观察组男 27 例,女 20 例;年龄 29 d~7 个月,平均(4.96±1.53)个月;出生体质量 3.0~4.1 kg,平均(3.37±0.75)kg。两组胆汁淤积性黄疸儿童在性别、年龄、出生体质量等资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

纳入标准:符合婴幼儿胆汁淤积性黄疸的相关诊断标准^[7];胆红素水平 $\geq 17 \mu\text{mol/L}$,并伴有不同程度的肝功能障碍;年龄 ≤ 7 个月。排除标准:患先天性胆道闭锁性黄疸患儿;肝内占位性病变、胆管梗阻、感染性疾病及其他重要器官严重病变的

患儿;配合度极低的患儿。

1.2 治疗方法

两组患儿均实施常规保肝治疗。对照组在此基础上联合熊去氧胆酸胶囊(Dr. Falk Pharma GmbH, H20150365)口服治疗,10~15 mg/kg 每次,2 次/d; 观察组在对照组基础上实施茵栀黄口服液(北京华润高科天然药物有限公司生产, 国药准字 Z11020607)口服治疗,3 mL/ 次,3 次/d。两组均连续治疗 10 d。

1.3 观察指标

抽取胆汁淤积性黄疸患儿治疗前后静脉血,采用迈瑞全自动生化分析仪(B5-800M)通过钒酸盐氧化透射比浊法测定患儿静脉血清中总胆红素(Total Bilirubin, TBil)、直接胆红素(Direct Bilirubin, DBil)、谷丙转氨酶(Alanine transaminase, ALT)、谷草转氨酶(Aspartate aminotransferase, AST)、碱性磷酸酶(Alkaline phosphatase, ALP)、谷氨酰转肽酶(Glutamyl transpeptidase, GGT);通过流式细胞仪(仪器购于美国瑞泰克公司)测定患儿血清中 T 淋巴细胞亚群水平包括 CD4⁺、CD8⁺,且计算 CD4⁺/CD8⁺。同时密切关注患儿治疗期间出现的各种不良反应,如恶心呕吐、皮疹、头疼头晕、肠胃不佳等。

1.4 统计学分析

本研究数据均采用 SPSS 22.0 分析统计,采用 Microsoft Excel 建立数据库,计数资料予以卡方进行检验,胆红素、肝功能及免疫指标均用 t 检验。 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿治疗前后血清胆红素水平的比较

治疗前,两组 TBil、DBil 比较无显著性差异($P>0.05$)。治疗后,两组 TBil、DBil 较治疗前显著下降($P<0.05$);且治疗后观察组 TBil、DBil 水平分别为[(86.29±11.07)μmol/L、(53.47±6.71)μmol/L],均显著低于对照组[(132.75±16.53)μmol/L、(86.72±9.09)μmol/L]($P<0.05$),见表 1。

表 1 两组患者血清胆红素水平的比较($\bar{x}\pm s$)Table 1 Comparison of the serum bilirubin levels between two groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$)

Groups	TBil(μmol/L)		DBil(μmol/L)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Observation group (n=47)	213.49±65.38	86.29±11.07*	117.50±12.39	53.47±6.71*
Control group (n=47)	216.70±70.21	132.75±16.53*	120.89±13.02	86.72±9.09*
t	1.057	16.010	1.293	20.176
P	0.293	<0.05	0.199	<0.05

Note: compared with the control group, * $P<0.05$.

2.2 两组患儿治疗前后肝功能的比较

治疗前,两组 ALT、AST、ALP、GGT 水平比较无显著性差异($P>0.05$)。治疗后,两组 ALT、AST、ALP、GGT 水平均较治疗前显著下降($P<0.05$);且治疗后观察组 ALT、AST、ALP、GGT[(76.53±8.60)U/L、(138.59±12.14)U/L、(206.88±79.04)U/L、(223.04±89.59)U/L] 均显著低于对照组 [(127.05±11.79)U/L、

(160.08±15.82)U/L、(270.40±68.19)U/L、(280.62±96.17)U/L]($P<0.05$)(表 2)。

2.3 两组患儿治疗前后免疫指标的比较

治疗前,两组 CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺ 比较无显著性差异($P>0.05$)。治疗后,两组 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 较治疗前显著上升($P<0.05$),而 CD8⁺ 显著低于治疗前 ($P<0.05$);且治疗后观察组

CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺[(38.91± 7.20%)、(1.69± 0.55)]显著高于对照组[(34.67± 6.26%)、(1.31± 0.49)]($P<0.05$)，而其 CD8⁺[(22.80±

3.79%)]低于对照组[(26.52± 4.30%)]($P<0.05$)(表 3)。

表 2 两组患儿治疗前后肝功能指标的比较($\bar{x}\pm s$)
Table 2 Comparison of the liver function indexes between two groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$)

Groups	ALT(U/L)		AST(U/L)		ALP(U/L)		GGT(U/L)	
	Before treatment	After treatment						
Observation group (n=47)	188.60± 35.79	76.53± 8.60*	227.89± 61.33	138.59± 12.14*	353.16± 89.50	206.88± 79.04*	365.25± 102.37	223.04± 89.59*
Control group (n=47)	191.25± 41.26	127.05± 11.79*	232.05± 65.80	160.08± 15.82*	357.67± 92.40	270.40± 68.19*	368.12± 95.47	280.62± 96.17*
t	0.332	23.733	0.172	7.388	0.240	4.172	0.141	3.00
P	0.740	<0.05	0.863	<0.05	0.811	<0.05	0.889	<0.05

Note: compared with the control group, * $P<0.05$.

表 3 两组患儿治疗前后免疫指标的比较($\bar{x}\pm s$)
Table 3 Comparison of the immune indexes between two groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$)

Groups	CD4 ⁺ (%)		CD8 ⁺ (%)		CD4 ⁺ /CD8 ⁺	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Observation group (n=47)	30.58± 5.63	38.91± 7.20*	29.52± 4.32	22.80± 3.79*	1.03± 0.38	1.69± 0.55*
Control group (n=47)	30.29± 5.24	34.67± 6.26*	29.04± 5.37	26.52± 4.30*	1.04± 0.37	1.31± 0.49*
t	0.236	3.047	0.477	4.449	0.129	12.844
P	0.814	<0.05	0.634	<0.05	0.897	<0.05

Note: compared with the control group, * $P<0.05$.

2.4 两组患儿不良反应发生情况的比较

治疗期间,两组患儿均没有出现相关不良反应。

3 讨论

婴幼儿胆汁淤积性黄疸是以肝损伤为典型特征的临床疾病,近年来该病发病率呈逐年升高趋势,且很难与新生儿生理性黄疸相区分。先天性胆道闭锁性与非胆道闭锁性胆汁淤积性黄疸是该病存在的两大病因,其诱发素包括细菌性脓毒症、酪氨酸血症、胆汁酸合成缺陷、垂体功能减退及梗阻性结石等^[8-10]。目前,治疗胆汁淤积性黄疸患儿仍缺乏规范的诊疗方案。熊去氧胆酸胶囊是一种治疗胆汁淤积相关疾病的有效药物,其药理作用机制是通过降低胆汁酸中胆固醇及胆固醇脂肪,使胆汁酸分泌增加,进而有效治疗肝内胆汁淤积。此外,该药还可抑制疏水胆酸诱发的肝细胞溶解,以防胆酸引发线粒体膜渗透性变化,进而发挥保护肝细胞的作用^[11,12]。刘璐等^[13]研究显示使用熊去氧胆酸胶囊可有效提升肝硬化黄疸患者的临床治疗效果。

中医认为婴幼儿黄疸属“胎疸,胎黄”范畴,其病机主要与肝胆疏泄失常、湿热蕴阻密切相关,导致胆汁从脉内溢出,诱发肝胆湿热,全身变黄,治疗原则应以保肝利湿,清热退黄为主^[14,15]。茵栀黄口服液属于纯中药制剂,主要成分包括茵陈、金银花、黄芩、栀子;其中茵陈可退黄、清热利湿、利胆保肝;金银花可疏散风热、清热解毒;黄芩可清热燥湿;栀子可泻火除烦、清

热解毒、凉血利湿,上述诸药合用共同发挥保肝利湿,清热退黄的作用。目前,已有大量研究报道茵栀黄口服液联合其他西药可显著提升黄疸的临床疗效,改善其临床症状^[16,17]。

机体胆红素水平异常是胆汁淤积性黄疸患儿结合胆红素升高、全身发黄、持续白色大便等临床表现的病理生理基础^[18,19]。本研究结果显示在熊去氧胆酸治疗基础上,联合茵栀黄口服液可进一步改善患儿胆红素水平,分析原因可能与茵栀黄口服液中茵陈具有退黄利胆作用有关,进而促胆汁分泌,疏通胆汁瘀结,使胆囊收缩,促胆汁排泄,达到改善患儿胆红素水平的目的。ALT、AST、ALP、GGT 是反映肝功能的典型指标^[1,20,21]。本研究结果提示在熊去氧胆酸治疗基础上,联合茵栀黄口服液能够明显减轻肝功能受损程度,分析原因可能与茵栀黄口服液中的护肝中药成分密切相关,但具体原因有待进一步探究。

研究表明胆红素能够降低机体单核-巨噬细胞系统的吞噬作用,并对细胞免疫产生抑制作用。胆红素对人体免疫功能的影响表现在可致使体液免疫异常,T 淋巴细胞亚群失衡及某些细胞因子表达异常等^[22-26]。本研究结果显示在熊去氧胆酸治疗基础上,联合茵栀黄口服液可有效改善患儿的机体免疫功能,对患儿治疗后的康复具有积极作用。分析原因可能与联合用药可有效改善患儿胆红素水平密切相关,且茵栀黄口服液成分中的金银花、黄芩及栀子均有一定的免疫调节作用,进一步改善患儿的免疫功能^[27-30]。

综上所述,茵栀黄口服液联合熊去氧胆酸胶囊治疗胆汁淤积性黄疸患儿,可有效改善其胆红素水平及肝功能指标,且具有一定的免疫调节作用。但本研究仍有一些不足之处,例如观察对象及指标相对较少,后续还需扩大研究对象样本及增加观察指标等方面展开深入的研究,以期为婴幼儿胆汁淤积性黄疸的临床研究提供更科学可靠的理论依据。

参考文献(References)

- [1] 周建利,周少明,程勇卫,等.婴儿胆汁淤积性黄疸的病因、临床特点及转归分析[J].实用医学杂志,2016,32(13): 2172-2174
- [2] Kang Min Kyu, Park Jung Gil, Lee Heon Ju. Cholestatic Jaundice as a Paraneoplastic Manifestation of Prostate Cancer Aggravated by Steroid Therapy[J]. Med Prin Pract, 2018, 27(2): 197-200
- [3] Shaikh H, Shaikh S, Kamran A, et al. Cholestatic jaundice: a unique presentation leading to the diagnosis of HLH with Hodgkin lymphoma, HIV and EBV [J]. Bmj Case Reports, 2018, 2018: bcr-2018-224424
- [4] 刘云凤,邹朝春.熊去氧胆酸治疗早产儿胃肠外营养相关性胆汁淤积症的疗效及对患儿血清内毒素水平的影响[J].中国医院药学杂志,2017,37(5): 459-461
- [5] 罗孝华.枯草杆菌二联活菌颗粒与熊去氧胆酸胶囊联合对新生儿黄疸指数及行为神经发育的影响[J].中国当代医药,2016,23(31): 89-91
- [6] 吴敏,杨洁.茵栀黄口服液联合熊去氧胆酸片治疗妊娠期肝内胆汁淤积症疗效分析[J].实用中医药杂志,2016,32(7): 692-693
- [7] 马霖杰,陈刚,胡宗强.《2016年北美小儿胃肠病、肝病和营养学会/欧洲儿科胃肠病、肝病和营养学会联合建议:婴幼儿胆汁淤积性黄疸的评估指南》摘译 [J]. 临床肝胆病杂志, 2016, 32(11): 2033-2035
- [8] Parinyanut P, Bandisak T, Chiengkriwate P, et al. Digital camera image analysis of faeces in detection of cholestatic jaundice in infants [J]. Afr J Paediatr Surg, 2016, 13(3): 131-135
- [9] Macpherson P, Sathy P, Pushpanathan C. Case 1: Cholestatic jaundice in an infant with Down syndrome [J]. Paediatr Child Health, 2015, 20(6): 289-291
- [10] Jancelewicz T, Barmherzig R, Chung T S, et al. A screening algorithm for the efficient exclusion of biliary atresia in infants with cholestatic jaundice[J]. J Pediatr Surg, 2015, 50(3): 363-370
- [11] Honar N, Saadi E G, Saki F, et al. Effect of Ursodeoxycholic Acid on Indirect Hyperbilirubinemia in Neonates Treated With Phototherapy: A Randomized Trial[J]. J Pediatr Gastr Nutr, 2015, 62(1): 97-100
- [12] Tamorah L, Simisola K, Ashley S. Ursodeoxycholic acid versus phenobarbital for cholestasis in the Neonatal Intensive Care Unit[J]. BMC Pediatrics, 2018, 18(1): 197
- [13] 刘璐,廉恒丽.熊去氧胆酸胶囊治疗肝硬化黄疸80例疗效分析[J].中国现代医药杂志,2015,17(2): 64-65
- [14] 马群英,黎明真,聂洪莉.双歧杆菌四联活菌片辅助蓝光照射治疗新生儿黄疸的疗效[J].海南医学院学报,2016,22(04): 370-372+376
- [15] 李妍.茵栀黄颗粒治疗新生儿病理性黄疸的临床效果分析[J].世界中医药,2017,12(06): 1340-1342+1346
- [16] 陈爱萍,李志飞.茵栀黄口服液、丹参注射液联合蓝光照射治疗新生儿ABO溶血性黄疸的临床疗效分析[J].中华中医药学刊,2017,35(06): 1587-1589
- [17] 吴荣,向林华.蓝光照射联合茵栀黄注射液治疗新生儿黄疸89例[J].西部中医药,2017,30(04): 113-115
- [18] Wang G, Wang J, Huang N, et al. The study on clinical value of the detection about serum and Unconjugated Bilirubin in diagnosis of neonatal jaundice[J]. Pak J Pharm Sci, 2016, 29(1 Suppl): 339-341
- [19] Srinivas G L, Cuff C D, Ebeling M D, et al. Transcutaneous bilirubinometry is a reliably conservative method of assessing neonatal jaundice[J]. J Matern-fetal Neo M, 2016, 29(16): 2635-2639
- [20] Gotti G, Marseglia A, De Giacomo C, et al. Neonatal Jaundice with Splenomegaly: Not a Common Pick[J]. Fetal Pediatr Pathol, 2016, 35(2): 108-111
- [21] 仇丽平.肝功能化验异常的研究分析及处理对策[J].世界最新医学信息文摘,2016,16(95): 117
- [22] 马琳,江莲.新生儿黄疸与免疫功能的研究进展 [J].河北医药,2011,33(18): 2831-2833
- [23] Longhi M S, Vuerich M, Kalbasi A, et al. Bilirubin suppresses Th17 immunity in colitis by upregulating CD39 [J]. Jci Insight, 2017, 2(9): 92791
- [24] Corral-Jara K F, Trujillo-Ochoa J L, Realpe M, et al. Rethinking the immune properties of bilirubin in viral hepatitis: from bench to bedside[J]. Clin Transl Immunology, 2015, 4(12): e54
- [25] Adin C A, Vangundy Z C, Papenfuss T L, et al. Physiologic Doses of Bilirubin Contribute to Tolerance of Islet Transplants by Suppressing the Innate Immune Response[J]. Cell Transplant, 2017, 26(1): 11-21
- [26] Vitor R R Mendonça, Souza L C L, Garcia G C, et al. Associations between hepcidin and immune response in individuals with hyperbilirubinaemia and severe malaria due to Plasmodium vivax infection[J]. Malaria J, 2015, 14(1): 407
- [27] 吴彬.日粮中添加黄芩、金银花、板蓝根、黄芪对吉富罗非鱼(Oreochromis niloticus)幼鱼生长和免疫性能影响 [D].广西大学,2015
- [28] 张凤玉,张蓓,沈若武,等.黄芩茎叶总黄酮调节EAE大鼠Th17/Treg平衡的研究[J].免疫学杂志,2016,32(10): 884-889
- [29] 严雪龙,孟爱平,濮社班.金银花抗炎免疫活性研究进展 [J].中国野生植物资源,2016,35(2): 41-44
- [30] 杨扬,吴小琴,李小枫,等.梔子柏皮汤及含梔子配伍组对免疫性肝损伤小鼠的保护作用 [J].中国药理学通报,2015,31(12): 1764-1769