

• 经验交流 •

婴儿胆汁淤积性肝病病证结合模式临床运用举隅

鄢素琪¹, 向海鸥², 熊小丽¹, 江治霞¹, 汤建桥¹, 袁凯¹, 谢东¹

(1. 武汉市儿童医院中西医结合科, 湖北 武汉 430016; 2. 武汉市儿童医院消化内科, 湖北 武汉 430016)

胆汁淤积性肝病 (CLD) 包括肝细胞胆汁形成异常或胆汁自肝细胞经肝内胆管或肝外胆道流出受阻的一组疾病, 主要临床表现为高结合胆红素血症, 血清胆汁酸增加, 肝大、质地异常和粪便颜色改变, 其发生率约为活产新生儿的 4/万, 引起婴儿胆汁淤积的病因较多, 早期诊断和治疗极为重要^[1]。临床上由于实验室条件等因素限制, 目前相当一部分 CLD 患者的病因一时难以明确或始终不能明确, 给临床治疗增加了难度。若病因不除, 黄疸持续, 胆汁长期滞留可加重肝细胞水肿、坏死和炎症^[2], 最终多因肝硬化及全身多器官受累而导致患者死亡。从 2009 年 1 月至 2012 年 9 月, 本课题组对在武汉市儿童医院中西医结合科住院的 416 例 CLD 患儿采用病证结合为主的方法进行证候规范化研究^[3], 拟定了中药利胆合剂治疗 CLD。运用时又结合不同证型、不同阶段和疾病不同程度提出药物侧重变化, 使临床疗效得到明显提高。现对 CLD 病证结合模式及临床运用举隅如下。

1 资料与方法

1.1 诊断标准及中医辨证分型: 参照文献[4-5]的标准, 其基本证型分为湿热熏蒸、寒湿阻滞、瘀积发黄、气阴两虚共 4 型。

1.2 临床症状体征检验量化积分方法: 参照中医证候积分原则和相关实验室检查结果, 设定主次症赋分^[6]如下: ①直接胆红素 (DBil) < 60 $\mu\text{mol/L}$ 记 0 分, 60 ~ 90 $\mu\text{mol/L}$ 记 1 分, > 90 ~ 120 $\mu\text{mol/L}$ 记 2 分, > 120 $\mu\text{mol/L}$ 记 3 分。②大便颜色正常记 0 分, 色变浅、呈淡黄色记 1 分, 色浅黄或灰白相间记 2 分, 色灰白或先白后表面浅黄记 3 分。③小便颜色正常记 0 分, 色变黄记 1 分, 深黄记 2 分, 色如浓茶记 3 分。④肝脏肋下 < 2 cm 记 0 分, 肋下 2 ~ 3 cm 记 1 分, > 3 ~ 5 cm 记 2 分, > 5 cm 记 3 分; ⑤脾脏肋下未触及记 0 分, 肋下 1 cm 记 1 分, > 1 ~ 3 cm 记 2 分, > 3 cm 记 3 分。⑥体质量正常记 0 分, 减轻 5% 记 1 分, 减轻 10% 记 2 分, 减轻 15% 记 3 分。⑦次症主要观察腹部胀气、呕吐、腹泻或便秘、烦躁、精神欠佳, 逐项记分: 无记 0 分, 有记 1 分。

1.3 病情分度标准: 以上症状、体征、检验量化积分 < 10 分为轻型; 10 ~ 15 分为中型; > 15 分为重型。

1.4 病例纳入标准: 2009 年 1 月至 2012 年 9 月在本院住院治疗, 年龄 1 ~ 12 个月, 符合 CLD 诊断标准的患儿均纳入本研究, 按照中医辨证、病证结合方法进行相应治疗。

2 病症结合方法及病例举隅

2.1 中药组方原则和运用方法: 婴儿 CLD 属于中医“胎黄”范畴, 中医认为其发生与在胎受母体热毒有关, 病机主要责之于湿热毒邪侵犯于肝胆, 瘀积发黄。湿热疫毒由气入血,

郁热相搏, 蕴于血分而出现黄疸^[7]。组方时将解毒利胆贯穿于治疗始终; 并根据病情进退, 适时活血化瘀; 用药时注重小儿肝常有余, 脾常不足的特点, 祛邪不伤脾胃, 自拟了利胆合剂。方中茵陈蒿清泄肝胆郁热、祛湿退黄为君药; 连翘、何首乌为臣药, 连翘清热解毒、消肿散结; 湿热熏蒸、寒湿阻滞型用生首乌, 瘀积发黄、气阴亏虚型用制何首乌。佐以熟大黄凉血解毒、逐瘀通经、利湿退黄, 意在小儿脾常不足宜缓泻。方中茵陈蒿、连翘、何首乌三药合用, 能散上焦热毒, 利中焦湿热, 解下焦瘀毒, 充分体现了解毒利胆之功效。赤芍清热凉血、疏肝理气; 桂枝温通经脉、助阳化气, 制约清热药之寒性, 为反佐药; 白术健脾化湿; 枳壳理气宽中, 行滞消胀; 鸡内金消食健胃、化坚散石; 五味子疏肝理气、益气生津; 穿山甲通经消痞, 祛瘀散结。使以甘草清热解毒, 调和诸药。全方达到解毒利胆、健脾益气、通经祛瘀的作用。再按中医辨证分型, 湿热熏蒸型去桂枝加栀子; 寒湿阻滞型去熟大黄, 中型加干姜, 重型加肉桂; 瘀积发黄型重用赤芍、加用虎杖, 中型加桃仁、红花, 重型加黄芪、鳖甲; 气阴两虚型去桂枝, 中型加黄芪、生地黄, 重型加黄芪、当归。

2.2 病例举隅

2.2.1 巨细胞病毒 (CMV) 感染 CLD (重型): CMV 感染是婴儿 CLD 最常见的病因。病毒在机体内持续复制而诱发的免疫应答是重症肝炎的主要致病因素, 当病毒感染处于超敏反应时, 大量的抗原-抗体复合物产生并激活免疫细胞从而导致肝细胞大量损伤^[8], 若不及时逆转预后不佳, 若炎症持续发展, 最终将发展成完全胆道闭锁^[9]。在 416 例住院患儿中 174 例确诊为 CMV 感染 CLD, 占 41.82%, 中医辨证分型多为湿热熏蒸、寒湿阻滞型。

例 1: 患儿男性, 2011 年 11 月 17 日出生, 以皮肤黄染 50 d 于 2012 年 1 月 11 日入院。入院查体: 皮肤、巩膜重度黄染, 黄色鲜明, 大便浅黄, 时呈灰白, 小便深黄; 肝右肋下 3.5 cm、质软, 脾肋下触及, 舌质红、苔黄, 指纹紫滞达风关。体质量 4.5 kg (出生时 3.25 kg), 每日进食牛奶 320 ~ 360 ml; 精神尚可, 常有腹胀、呕吐、时有腹泻、烦躁, 临床症状体征检验量化积分 17 分, 为重型。在病因未明确前, 按中医辨证诊断为黄疸湿热熏蒸型、重型; 在中药利胆合剂方基础上按湿热熏蒸型去桂枝。1 月 13 日, 检验结果回报明确为 CMV 感染, 常规运用更昔洛韦抗 CMV, 诱导期静脉滴注 (静滴) 更昔洛韦 5 mg/kg, 12 h 1 次, 治疗 2 周; 维持期静滴更昔洛韦 5 mg/kg, 每日 1 次, 治疗 7 d。住院 1 周复查肝功能, 再按临床症状体征检验量化积分方法阶段性进行评估。患儿大便颜色为淡黄, 小便色黄减轻, 腹胀、呕吐症状均明显好转, 仍有烦躁, 临床症状体征检验量化积分 12 分为中型, 守方不变。用药 2 周后复查, 再次评估为轻型, 带基础方出院继续治疗。半个月后再次住院, 重新评估为轻型用药, 治疗 45 d

临床痊愈。

2.2.2 胆道闭锁:胆道闭锁是新生儿期、婴儿期常见 CLD 的病因^[10]。住院的 416 例 CLD 中确诊为胆道闭锁 56 例,占 13.46%,中医辨证分型多为寒湿阻滞、瘀积发黄、气阴两虚型。目前对于胆道闭锁患儿最常规、疗效较好的治疗手段是 Kasai 手术,但手术的成功率不高,术后仅有一半的患儿黄疸能消退。由于术后反复发生胆管炎且肝纤维化仍然迅速发展,大部分仍需肝移植。

例 2:患儿男性,2011 年 1 月 14 日出生,以皮肤黄染 50 余日、加重 20 d 于 3 月 4 日入住武汉市儿童医院肝胆外科。入院查体:皮肤、巩膜中度黄染,腹部胀气明显,肝右肋下 3.0 cm、质软,脾肋下 2.0 cm。2011 年 3 月 19 日经腹腔镜探查为胆道闭锁(肝门部),行肝门空肠 Roux-Y 吻合术。术中病理提示:肝组织呈淤胆性改变,符合胆道闭锁诊断。术后黄疸明显改善,于 4 月 4 日转本科继续治疗。查体:皮肤、巩膜重度黄染、色晦暗,腹部膨隆青筋暴露;肝右肋下 3.0 cm、质中,脾肋下 3.5 cm,右下腹见 7.5 cm 手术伤口,干燥无渗出;舌质紫红,苔少,指纹紫滞达命关;体质量 4.5 kg,每日进食牛奶 400~450 ml;神情疲惫、腹胀明显、时有呕吐,大便色淡黄、小便色深黄,临床症状体征检验量化积分 17 分。诊断:黄疸(瘀积发黄型、重型)-胆道闭锁术后。在利胆合剂方基础上重用赤芍、加用虎杖、黄芪、鳖甲。1 周后复查肝功能,经临床症状体征检验量化积分方法评分为 13 分,按 CLD 中型用药,半个月后病情明显好转带药出院,定期专科随访。

2.2.3 Citrin 缺陷所致新生儿肝内胆汁淤积症(NICCD):NICCD 是近年来发现、由 SLC25A13 基因突变的 Citrin 蛋白缺陷所致的疾病,为常染色体隐性遗传的先天性代谢缺陷疾病。临床主要表现为黄疸、肝肿大及肝功能受损。由于临床症状、体征缺乏特异性,以及一般实验室检查难以诊断因而常被误诊。该疾病虽然多数在 1 岁内症状可自然缓解,但如果不早期识别并干预,胆汁淤积时间过长可能导致胆汁淤积性肝硬化、腹水、感染而诱发肝衰竭,预后欠佳^[11];少数病例可发展为致命性成人型 II 型瓜氨酸血症。2012 年 1 月本院开展 NICCD 的 SLC25A13 基因检测,至 9 月时采用纯合突变-酶切电泳法共检测了 117 例 CLD 患儿,确诊为 NICCD 9 例,阳性率高达 7.69%。按中医临床辨证 NICCD 分型多为气阴两虚、寒湿阻滞型。

例 3:患儿男性,出生后皮肤黄染 52 d,当地医院臆断胆道闭锁而转入本科。入院查体:皮肤、巩膜明显黄染;大便淡黄、小便深黄、全身皮肤可见点状出血点,腹部稍胀气,肝右肋下 3.5 cm、质中,脾肋下 2.5 cm;舌质淡红,苔少,指纹淡红沉达命关;体质量 4.7 kg(出生时 3.2 kg),每日进食牛奶 350~400 ml;患儿神疲身倦、常有腹泻、偶有呕吐。临床症状体征检验量化积分 15 分。诊断:黄疸(气阴两虚型、重型)-CLD。在病因未明确之前,按气阴两虚型、重型用药,给予利胆合剂加黄芪、当归和对症处理,患儿病情明显好转。2 月 14 日凝血功能检查结果显示异常,进行相关检查以排除 NICCD。1 周后复查肝功能、凝血功能均好转,大便开始转黄、小便色淡、精神好转,临床症状体征检验量化积分方法评分 12 分,为中型,调整用药。20 d 后行纯合突变-酶切电

泳检测和 851del4 突变测序检测,确诊为 NICCD。立即指导限制半乳糖和/或强化中链甘油三酯等饮食,中药继续口服。每 2 周定期门诊复诊,2 个月后复查症状、体征消失,现仍定期随访。

2.2.4 新生儿全肠道外营养相关性胆汁淤积(PNAC):PNAC 在我国低出生体质量儿占活产婴儿的 5%,由于其胃肠道消化功能及免疫功能的不成熟,需要靠胃肠外营养(PN)来改善其生存质量。但随之而来在应用过程中会产生严重并发症 PNAC,文献报道新生儿 PNAC 的发生率为 7.4%~84%^[12]。在 416 例患者中 PNAC 为 23 例,占 5.53%。中医临床辨证分型多为寒湿阻滞、气阴两虚型。

例 4:患儿男性,2011 年 9 月 30 日出生,2012 年 10 月 1 日因肠闭锁收入本院新生儿外科手术,术后诊断先天性肠闭锁、异位胰腺、短肠综合征、肠发育不良、肠切除、肠吻合术。术后予以全胃肠外营养(TPN)半个月。10 月 15 日出现黄疸、肝功能异常。经护肝、退黄治疗半个月黄疸进行性加重,于 11 月 3 日以 CLD、肠闭锁术后、包裹性气腹转入本科。查体:皮肤、巩膜明显黄染,色晦暗,腹壁皮肤菲薄、腹部胀气、右下腹见 5 cm 手术切口,肝右肋下 3.5 cm、质中,脾肋下 1.5 cm;舌质淡红色暗,舌体略胖苔少,指纹紫滞达命关;体质量 2.55 kg;大便浅黄、小便发黄,精神较差、时有烦躁,临床症状体征检验量化积分 18 分,为重型。诊断:黄疸(寒湿阻滞型、重型)-PNAC,重度营养不良,先天性肠闭锁术后、短肠综合征、肠发育不良。停止 TPN,给予利胆合剂去熟地黄,加肉桂。辅以熊去氧胆酸(UDCA)口服,半个月后病情好转,临床症状体征检验量化积分 14 分,为中型,改用药用去熟地黄、桂枝易肉桂,带药出院,2 个月随访痊愈。

参考文献

- [1] 董永绥. 婴儿胆汁淤积的发病机制和诊断思路. 中国实用儿科杂志, 2008, 23(1): 1-3.
- [2] 刘光伟, 费景兰, 王春芳, 等. 退黄合剂口服及保留灌肠联合大剂量丹参注射液治疗重型肝炎临床观察. 中国中西医结合急救杂志, 2011, 18(4): 206-208.
- [3] 贾运滨, 魏江磊. 中医证候客观化临床研究进展. 中国中西医结合急救杂志, 2010, 17(3): 187-189.
- [4] 方峰. 婴儿胆汁淤积性肝病的诊断与治疗 // 第二届中西部儿科医学发展论坛汇编, 长沙, 2009. 北京: 中华儿科学会, 2009.
- [5] 王萍芬. 中医儿科学. 上海: 上海科技出版社, 2003: 150-152.
- [6] 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. 中药新药与临床杂志, 2009, 28(10): 797-800.
- [7] 黄运春, 张建军, 黄加权. 肝衰竭的中西医结合治疗思路探索. 中国中西医结合急救杂志, 2009, 16(2): 113-115.
- [8] 于晓燕, 秦波. 抗病毒治疗在乙型重型肝炎中的应用与评价. 中国危重病急救医学, 2006, 18(7): 444-445.
- [9] 王晓红, 郭红梅, 朱启镨, 等. 婴儿巨细胞病毒感染与胆道闭锁的关系. 实用儿科临床杂志, 2005, 20(3): 274-275.
- [10] 付海燕, 王建设. 婴儿胆汁淤积症的诊断. 肝脏, 2009, 14(5): 422-425.
- [11] 刑雅智, 邱文娟, 叶军, 等. Citrin 缺陷导致的新生儿肝内胆汁淤积症临床和 SLC25A13 基因突变的研究. 中华医学遗传学杂志, 2010, 27(2): 180-185.
- [12] Kubota VH, Yonekura T, Hoki M, et al. Total parenteral nutrition-associated intrahepatic cholestasis in infants: 25 years' experience. J Pediatr Surg, 2000, 35(7): 1049-1051.

(收稿日期: 2012-10-12)

(本文编辑: 李银平)