

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2023.12.011

通络利胆汤治疗低 γ -谷氨酰转肽酶型婴儿胆汁淤积性肝病肝络瘀滞、湿热内蕴证 72 例临床观察

林筱萱¹, 何强²✉, 张晓辉¹, 苏微微¹, 丁仲旭¹, 尤圣杰²

1. 北京中医药大学东直门医院, 北京市东城区海运仓 5 号, 100700; 2. 国家儿童医学中心/首都医科大学附属北京儿童医院

[摘要] **目的** 观察通络利胆汤治疗低 γ -谷氨酰转肽酶 (GGT) 型婴儿胆汁淤积性肝病的临床疗效。**方法** 纳入 2019 年 6 月 1 日至 2022 年 10 月 31 日于北京儿童医院中医科门诊及病房的低 GGT 型婴儿胆汁淤积性肝病且符合肝络瘀滞、湿热内蕴证患儿 144 例, 按随机对照表分为治疗组和对照组各 72 例。对照组给予口服熊去氧胆酸胶囊、葡醛内酯片及补充脂溶性维生素治疗, 治疗组在对照组基础上口服中药通络利胆汤治疗。两组疗程均为 12 周。比较两组治疗 12 周胆汁淤积缓解率。比较两组患儿治疗 2、4、8、12 周中医病证疗效、肝功能 [包括总胆红素 (TBIL)、直接胆红素 (DBIL)、GGT、总胆汁酸 (TBA)、碱性磷酸酶 (ALP)、谷氨酸氨基转移酶 (ALT)、门冬氨酸氨基转移酶 (AST)] 恢复情况及治疗 4、12 周血透明质酸 (HA) 变化。随访 6 个月, 比较两组患儿肝硬化失代偿发生率。**结果** 最终治疗组 67 例, 对照组 62 例完成观察, 15 例脱落病例采用意向性分析。治疗后治疗组胆汁淤积缓解率为 31.94% (23/72), 显著高于对照组的 15.28% (11/72, $P<0.05$)。中医病证疗效方面, 治疗组总有效率 79.17% (57/72), 显著高于对照组的 59.72% (43/72, $P<0.05$)。治疗 4、8、12 周治疗组 TBIL、DBIL、AST、ALT 水平较治疗前显著下降 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$), 治疗 12 周 ALP 水平较治疗前下降 ($P<0.01$)。对照组治疗 8、12 周 TBIL、ALT、ALP 水平较治疗前下降 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$); 治疗 4、8、12 周 DBIL、AST 水平较治疗前下降 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$), 治疗 2、8 周 TBA 水平较治疗前上升 ($P<0.01$)。治疗组治疗 12 周 HA 水平较治疗前下降 ($P<0.05$), 对照组治疗 12 周 HA 水平较治疗前上升 ($P<0.05$)。治疗后两组间比较, 治疗 4、12 周治疗组 TBIL 水平显著低于对照组 ($P<0.05$); 治疗 4、8、12 周治疗组 DBIL 水平低于对照组 ($P<0.05$); 治疗 4、8 周对照组 AST 水平显著低于治疗组 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$); 治疗 4 周治疗组 ALT 水平显著低于对照组 ($P<0.05$); 治疗 8 周对照组 ALP 水平显著低于治疗组 ($P<0.01$), 治疗 12 周治疗组显著低于对照组 ($P<0.05$); 治疗组治疗 4、8 周 TBA 水平显著低于对照组 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$), 治疗 12 周对照组低于治疗组 ($P<0.05$); 治疗组治疗 12 周 HA 水平较对照组显著下降 ($P<0.01$)。治疗组 55 例、对照组 42 例随访 6 个月, 治疗组发生肝硬化失代偿 2 例, 对照组 1 例, 两组比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。**结论** 通络利胆汤干预低 GGT 型婴儿胆汁淤积性肝病可有效改善胆汁淤积, 缓解患儿临床症状, 减缓肝纤维化进程。

[关键词] 胆汁淤积性肝病; 血瘀; 湿热; 婴儿; 活血化瘀通络; 络病; 通络利胆汤

婴儿胆汁淤积性肝病是各种原因导致的胆汁释放及排泄障碍而引起胆汁酸代谢异常的肝胆系统疾病, 是婴儿肝病中的常见疾病^[1]。低 γ -谷氨酰转肽酶 (GGT) 型 (<100 U/L) 婴儿胆汁淤积性肝病约有 1/3 不能明确病因^[2], 且部分患儿西药治疗效果欠

佳, 预后不良^[3]。前期临床研究发现, 基于肝络病理辨证用药在缓解患儿胆汁淤积状态、改善肝功能方面取得了较好效果^[4]。本研究旨在通过以肝络病理论为指导的通络利胆汤干预低 GGT 型婴儿胆汁淤积性肝病与常规西药治疗对比, 观察其临床疗效与安全性, 为本方的临床应用提供依据。本研究已通过首都医科大学附属北京儿童医院医学伦理委员会审查 (审批号: IEC-C-008-A08-V.05.1)。

基金项目: 北京市卫生健康委员会首都卫生发展科研专项 (2020-2-2092)

✉ 通讯作者: bch_hq@126.com

1 临床资料

1.1 诊断标准

低 GGT 型儿胆汁淤积性肝病西医诊断标准参照 2004 年美国儿科学会诊断标准^[5]制定：1) 1 岁以内发病；2) 总胆红素 $<85 \mu\text{mol/L}$ 时，结合胆红素 $>17 \mu\text{mol/L}$ ，或总胆红素 $>85 \mu\text{mol/L}$ ，结合胆红素占总胆红素的比例 $>20\%$ ；3) 谷氨酸氨基转移酶 (ALT) 和 (或) 天冬氨酸氨基转移酶 (AST) 增高；4) 有病理性肝脏体征 (质地变硬或伴有肝肋下 $>2 \text{ cm}$)；5) 血清 GGT $<100 \text{ U/L}$ 。

肝络瘀滞、湿热内蕴证中医辨证标准参照《中药新药临床研究指导原则 (试行)》的诊断标准^[6]、《中医儿科临床诊疗指南·胎黄 (修订)》瘀积发黄证^[7]及《络病学》^[8]制定：1) 主症：皮肤、巩膜黄染，颜色较晦暗；2) 次症：大便浅色、不成形、一日数次，哭闹声音有力，食欲尚可，腹胀，右肋下可触及痞块；3) 舌脉：舌红或可见瘀点、苔白或白腻，指纹紫滞。

1.2 纳入标准

1) 符合以上诊断及辨证标准；2) 患儿家属签署知情同意书。

1.3 排除标准

1) 合并其他脏器、系统病变；2) 既往对相关药物过敏者。

1.4 终止标准

若受试者出现了不宜继续进行的情况，包括病情加重，如肝功能进行性恶化、弥散性血管内凝血 (DIC)、多脏器损害等，或患儿依从性差、药物不能耐受，或患儿家属自行更改治疗计划等，可随时终止试验，继续予以对症支持治疗。

1.5 一般资料

纳入 2019 年 6 月 1 日至 2022 年 10 月 31 日在首都医科大学附属北京儿童医院儿童肝病门诊就诊及病房收治的低 GGT 型婴儿肝内胆汁淤积性肝病肝络瘀滞、湿热内蕴证患儿。

治疗组中男 40 例，女 32 例；日龄 29 ~ 102 天，中位日龄 42.50 (33.00, 55.75) 天；病程 27 ~ 100 天，中位病程 39.50 (31.00, 53.00) 天。对照组中男 38 例，女 34 例；日龄 29 ~ 112 天，中位日龄 39.50 (33.00, 52.75) 天；病程 26 ~ 99 天，中位病程 37.50 (31.00, 50.75) 天。两组患儿一般资料比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。

2 方法

2.1 样本量计算与分组方法

根据预试验结果，中西医结合治疗组的有效率 75%，文献报道中常规西药组的有效率 52.6%^[3]，根据公式^[9]计算，当显著性水平取双侧 0.05、把握度为 80%、随机分配比例为 1:1 时，每组需要样本量 58 例。考虑 20% 的脱落率，每组需要样本量 72 例，总计 144 例。

符合纳入标准的患儿，通过 Excel 2016 生成的随机数字表分为治疗组和对照组，每组 72 例。

2.2 治疗方法

对照组：给予熊去氧胆酸胶囊 (每粒 250 mg，德国 Losan Pharma GmbH，批号 L21095A) 10 ~ 15 mg/kg·d，每日两次；葡醛内酯片 (每片 50 mg，天津力生制药股份有限公司，批号 2111033)，口服，每次 25mg，每日 3 次。同时按照《胆汁淤积性肝病诊断和治疗共识 (2015)》^[10]补充维生素 A、维生素 K、维生素 D 等脂溶性维生素作为基础治疗，凝血功能异常者予血浆或纤维蛋白原支持治疗，合并巨细胞病毒感染者予静脉注射更昔洛韦注射液 (每支 0.25 g，湖北科益药业股份有限公司，批号 210703-1)。

治疗组：在对照组基础上加用中药通络利胆汤治疗。通络利胆汤组成：麦芽 10 g，茵陈 12 g，金钱草 10 g，通草 3 g，丹参 10 g，泽兰 10 g，黄柏 3 g，茯苓 10 g，白术 4 g，桃仁 3g，红花 6g，赤芍 9 g，鳖甲 6 g。若出现发热，苔黄厚腻，加用黄芩 3 g、青黛 0.3 g (分冲)、琥珀 0.3 g (分冲)；若肋下痞块增大，苔白，再加北柴胡 3 g、郁金 3 g；若腹部青筋暴露，大便颜色较前更浅，再加桂枝 3 g、干姜 3 g。水煎服，每日 1 剂，分 2 次温服，每次 30 ml。

两组疗程均为 12 周，每 2 周复诊，由初诊医师评估病情，辨证调方。所有患儿均由特定中医科肝病专业主任医师进行辨证，开具中药处方，以减少在用药过程中的偏差。

2.3 观察指标及检测方法

所有研究人员均在参与研究前接受培训并通过考核。主要观察指标由专人负责检测及数据收集，并由质控员定期进行监督指导。

2.3.1 胆汁淤积缓解率 根据《胆汁淤积性肝病诊断和治疗共识 (2015)》^[10]，胆汁淤积缓解包括总胆红素 (TBIL)、直接胆红素 (DBIL) 恢复正常，肝脏回缩，碱性磷酸酶 (ALP) 下降。胆汁淤积缓

解率=缓解患儿数/患儿总数 $\times 100\%$ 。

2.3.2 肝功能 肝功能指标包括TBIL、DBIL、总胆汁酸(TBA)、ALP、ALT、AST。两组患儿治疗前及治疗2、4、8、12周后在就诊医院门诊或病房采血检测TBIL、DBIL水平(采用氧化酶法)及TBA、ALP、ALT、AST水平(采用速率法)。

2.3.3 血透明质酸(HA) 于治疗4、12周后采用磁微粒化学发光法(透明质酸检测试剂盒,郑州安图生物工程股份有限公司生产,批号:20200907)检测血HA。

2.3.4 肝硬化失代偿发生率 治疗结束6个月后,通过北京儿童医院肝病门诊、互联网门诊随访,评估肝硬化的失代偿发生率。肝硬化主要表现为腹部B超描述或肝弹性 >15 kPa,肝硬化失代偿以肝功能减退和出现门静脉高压为判断依据^[11]。肝硬化失代偿发生率=发生肝硬化失代偿患儿数/完成随访的患儿总数 $\times 100\%$ 。

2.3.5 安全性指标 治疗前及治疗2、4、8、12周后监测患儿血、尿、大便常规,心肌酶,肾功能,凝血功能变化。记录治疗期间发生的不良事件。

2.4 中医病证疗效标准

参照《中医儿科病证诊断疗效标准》^[12]制定。

1)痊愈:皮肤、巩膜黄染完全消退,肝脾大回缩,肝功能恢复正常,症状积分减少率 $\geq 90\%$;2)显效:皮肤、巩膜黄染明显消退,肝脾大明显回缩,肝功能明显恢复,症状积分减少率 $<90\%$ 但 $\geq 60\%$;3)有效:皮肤、巩膜黄染有所消退,肝脾大有所回缩,肝功能有所恢复。症状积分减少率 $<60\%$ 但 $\geq 30\%$;4)无效:症状积分减少率 $<30\%$ 。症状积分减少率=(治疗前积分-治疗后积分) $\div$ 治疗前积分 $\times 100\%$ 。

2.5 统计学方法

脱落病例采用意向性分析(ITT),其试验结果根据最初分组时所在的组别进行疗效分析。

采用SPSS 20.0软件进行统计学分析。本研究所有计量资料均为非正态分布,以中位数(四分位数) $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,组间比较采用秩和检验(Mann-Whitney U 检验)。计数资料采用频数(%)表示,组间比较采用卡方检验或Fisher精确概率检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

治疗组5例因个人因素无法继续中药治疗,治疗1周自行停药,对照组10例分别在治疗第2、4

周家长要求加用中药治疗,退出观察,此15例作为临床无效病例计入最终评价中。最终治疗组67例、对照组62例完成临床观察。

3.1 两组治疗后胆汁淤积缓解率的比较

治疗组72例中缓解23例(31.94%),对照组72例中缓解11例(15.28%),治疗组胆汁淤积缓解率显著高于对照组($P<0.05$)。

3.2 两组患儿中医病证疗效比较

表1示,治疗组总有效率79.17%,对照组总有效率59.72%,治疗组优于对照组($P<0.05$)。

表1 两组低 γ -谷氨酰转肽酶型婴儿胆汁淤积性肝病患儿中医病证疗效比较

Table 1 Comparison of effect regarding traditional Chinese medicine syndromes in two groups of low γ -glutamyl transpeptidase type of infantile cholestatic liver disease [例(%)]						
组别	例数	痊愈	显效	有效	无效	总有效
治疗组	72	11 (15.28)	26 (36.11)	20 (27.78)	15 (20.83)	57 (79.17)
对照组	72	7 (9.72)	31 (43.06)	5 (6.94)	29 (40.28)	43 (59.72)

3.3 两组患儿治疗前后不同时间肝功能比较

表2示,两组患儿治疗前各指标比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。

与治疗前比较,治疗组治疗2周各指标差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗4、8、12周TBIL、DBIL、AST、ALT水平均较治疗前下降,差异有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$);治疗4、8周ALP水平均较治疗前差异均无统计学意义($P>0.05$),治疗12周ALP水平较治疗前显著下降($P<0.01$);治疗各时间点TBA水平与治疗前比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。

与治疗前比较,对照组治疗2、4周TBIL、ALT、ALP水平差异无统计学意义($P>0.05$),第8、12周较治疗前下降($P<0.05$ 或 $P<0.01$);治疗2周DBIL、AST水平在较治疗前差异无统计学意义($P>0.05$),治疗4、8、12周较治疗前均显著下降($P<0.05$ 或 $P<0.01$);TBA水平在治疗后第2、8周较治疗前上升($P<0.05$),治疗后4、12周较治疗前差异无统计学意义($P>0.05$)。

治疗后2周各指标组间比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗组治疗4、12周TBIL水平显著低于对照组($P<0.05$)。治疗4、8、12周,治疗组DBIL水平均显著低于对照组($P<0.05$)。治疗4、8周,治疗组AST水平显著高于对照组($P<$

表2 两组低γ-谷氨酰转肽酶型婴儿胆汁淤积性肝病患者治疗前后不同时间肝功能指标比较
Table 2 Comparison of liver function indicators before and after treatment in two groups of low γ-glutamyl transpeptidase type of infantile cholestatic liver disease [M (P₂₅, P₇₅)]

组别	时间	例数	TBIL/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	DBIL/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	AST/ $\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$	ALT/ $\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$	ALP/ $\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$	TBA/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$
治疗组	治疗前	72	181.50 (139.00, 206.00)	143.00 (117.00, 185.00)	167.50 (119.00, 226.00)	169.50 (119.00, 221.00)	545.50 (418.00, 619.00)	417.50 (296.00, 545.00)
	治疗2周	72	176.00 (134.00, 206.00)	124.00 (100.00, 169.00)	153.50 (112.00, 190.00)	142.00 (112.00, 197.00)	535.00 (409.00, 625.00)	441.00 (317.00, 613.00)
	治疗4周	72	154.50 (113.00, 200.00) ^{a(k)}	90.00 (75.00, 108.00) ^{b(k)}	147.50 (99.00, 191.00) ^{a(c)}	123.50 (99.00, 185.00) ^{a(c)}	572.00 (387.00, 732.00)	374.00 (320.00, 425.00) ^{d)}
	治疗8周	72	130.50 (100.00, 176.00) ^{b)}	70.50 (31.00, 91.00) ^{b(c)}	125.00 (92.00, 190.00) ^{a(d)}	109.00 (87.00, 149.00) ^{b)}	525.00 (403.00, 707.00) ^{d)}	427.00 (304.00, 484.00) ^{c)}
	治疗12周	72	95.00 (71.00, 115.00) ^{b(c)}	24.50 (13.00, 83.00) ^{b(c)}	81.50 (29.00, 112.00) ^{b)}	88.50 (65.00, 118.00) ^{b)}	296.00 (214.00, 352.00) ^{b(c)}	398.50 (358.00, 568.00) ^{c)}
对照组	治疗前	72	167.00 (120.75, 192.50)	139.00 (99.75, 172.00)	155.50 (110.00, 185.25)	152.00 (110.00, 192.25)	504.00 (365.25, 580.50)	402.00 (291.75, 507.75)
	治疗2周	72	156.00 (113.00, 201.00)	112.00 (90.75, 153.50)	113.00 (97.00, 188.50)	157.00 (98.00, 119.00)	477.00 (348.00, 612.00)	447.00 (360.00, 624.50) ^{b)}
	治疗4周	72	179.50 (131.00, 202.25)	101.50 (86.00, 129.25) ^{b)}	106.50 (82.75, 169.75) ^{a)}	153.50 (120.25, 189.75)	539.50 (391.75, 607.75)	432.50 (368.00, 518.00)
	治疗8周	72	122.00 (100.00, 191.00) ^{a)}	77.00 (51.75, 109.00) ^{b)}	82.50 (55.75, 107.50) ^{b)}	98.00 (55.50, 132.50) ^{b)}	373.00 (307.00, 580.00) ^{a)}	450.00 (368.25, 564.00) ^{b)}
	治疗12周	72	104.00 (89.00, 169.25) ^{b)}	43.50 (22.00, 87.25) ^{b)}	66.50 (31.75, 109.25) ^{b)}	77.50 (55.00, 104.50) ^{b)}	312.00 (267.00, 507.75) ^{b)}	372.00 (303.00, 504.00)

注: TBIL, 总胆红素; DBIL, 直接胆红素; AST, 门冬氨酸氨基转移酶; ALT, 谷氨酸氨基转移酶; ALP, 碱性磷酸酶; TBA, 总胆汁酸。
a) 与本组治疗前比较, $P<0.05$; b) 与本组治疗前比较, $P<0.01$; c) 与对照组同时间比较, $P<0.05$; d) 与对照组同时间比较, $P<0.01$ 。

0.05 或 $P<0.01$), 治疗 12 周两组比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗 4 周, 治疗组 ALT 水平显著低于对照组 ($P<0.05$), 治疗 8、12 周两组比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗 2、4 周两组 ALP 水平差异无统计学意义 ($P>0.05$), 治疗 8 周对照组 ALP 水平显著低于治疗组 ($P<0.01$), 治疗 12 周治疗组显著低于对照组 ($P<0.05$)。治疗组治疗 4、8 周 TBA 水平显著低于对照组 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$), 治疗 12 周对照组低于治疗组 ($P<0.05$)。

3.4 两组患儿治疗后第 4、12 周血 HA 恢复情况

表 3 示, 两组患儿治疗前血 HA 比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗 4 周两组患儿血 HA 与治疗前比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$), 两组间比较差异亦无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗组治疗 12 周 HA 水平较治疗前下降 ($P<0.05$), 对照组治疗 12 周 HA 水平较治疗前上升 ($P<0.05$), 治疗组治疗后 12 周 HA 水平较对照组显著下降 ($P<0.01$)。

表3 两组低γ-谷氨酰转肽酶型婴儿胆汁淤积性肝病患者治疗前及治疗 4、12 周血 HA 水平比较

Table 3 Comparison of blood HA levels before and after 4-week and 12-week treatment in two groups of low γ-glutamyl transpeptidase type of infantile cholestatic liver disease [$\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$, M (P₂₅, P₇₅)]

组别	时间	例数	HA
治疗组	治疗前	72	233.65 (127.20, 309.40)
	治疗4周	72	207.35 (129.80, 298.10)
	治疗12周	72	197.25 (129.00, 236.90) ^{a) b)}
对照组	治疗前	72	220.00 (156.95, 244.05)
	治疗4周	72	201.45 (141.10, 292.40)
	治疗12周	72	273.10 (184.00, 394.60) ^{a)}

注: HA, 血透明质酸。
a) 与本组治疗前比较, $P<0.05$; b) 与对照组治疗后同时间比较, $P<0.01$ 。

3.5 两组患儿肝硬化失代偿发生率比较

共随访 97 例, 其中治疗组 55 例, 对照组 42 例。治疗组发生肝硬化失代偿 2 例 (3.64%), 对照组 1 例 (2.38%), 均表现为肝硬化且出现肝功能减退及门静脉高压, 两组比较差异无统计学意义

($P>0.05$)。

3.6 不良事件及安全性观察

8 例患儿（治疗组 6 例，对照组有 2 例）服药后大便次数明显增多，予蒙脱石散后症状缓解。14 例患儿（治疗组有 11 例，对照组有 3 例）服药后出现呕吐表现，均自行缓解，未做特殊处理。

两组患儿治疗前后分别监测血、尿、便常规、肾功能、心肌酶、凝血功能等均未发现明显异常。

4 讨论

婴儿胆汁淤积性肝病是婴儿肝病中常见疾病，目前已成为中国儿童肝病的首位住院原因^[13]。GGT 是反映胆汁淤积程度的重要指标^[14]。婴儿期 GGT 正常值与成人不同，6 月龄以内婴儿尤其是新生儿期，GGT 明显高于成人，也有学者认为，以成人正常上限（50U/L）的 2 倍作为婴儿期的正常参考值上限较合适^[15]。在临床实践中，胆汁淤积通常根据血清 GGT 水平分为两类：GGT 升高和 GGT 降低^[16]。研究表明，胆汁淤积时，低 GGT 多由遗传性疾病或获得性胆盐分泌障碍导致，也与肝细胞损害明显有关^[14]。这些患儿经过基因筛查，仅有一小部分可以找到明确的基因突变类型从而确定病因，但仍有一部分患儿不能明确病因，这可能与相关技术尚不成熟有关，如可能少数患儿存在内含子变异，但普通测序不能检出^[17]。本研究入组的所有患儿的外显子测序中，仅发现 1 例存在先天性胆汁酸合成障碍，另有 3 例为胆汁酸转运障碍，其中 1 例为进行性家族性肝内胆汁淤积症（PFIC）I 型，2 例为 PFIC II 型。相比高 GGT 胆汁淤积性肝病，婴儿低 GGT 胆汁淤积性肝病更加复杂，更易出现肝纤维化、肝硬化，预后不良，因此需积极干预治疗。

吴以岭院士明确提出了“肝络病”的概念，肝络功能的紊乱、肝络结构的异常所引起的疾病都属于肝络病的范畴^[18]。婴儿肝内胆汁淤积性肝病属中医“黄疸”“胎黄”等范畴。患儿感受孕母或外界中的湿热毒邪，或用药不当，邪气入里，毒热滞留，损及肝络，肝络气血郁滞，气血津液运行障碍，不能输布渗灌，肝胆失养。气为血帅，气滞则血行不畅，瘀血阻滞，气滞血瘀，肝络瘀塞不通，导致胆腑失养，胆汁外溢，发为黄疸。肝络瘀血阻滞，气血津液停聚，络脉瘀阻，瘀血、痰浊留滞肝络，日久成积，可见胁下痞块，病情加重。因此，早期湿热蕴积肝络、肝络气机不畅，后期肝络气血

瘀滞，日久成积，肝络结构改变，是低 GGT 型肝内胆汁淤积性肝病的病机特点。我们以络病理论为基础，以肝络病理论为指导，治疗儿童胆汁淤积性肝病，积累了一定经验^[4,19]。

通络利胆汤以肝络病理论为指导，根据著名儿科专家裴学义教授经验总结而成，具有清肝络湿热、畅肝络瘀滞的功效^[20]。其中，君药茵陈、丹参，清肝络湿热，通肝络瘀滞。臣药金钱草、黄柏，助茵陈清热化湿畅络；泽兰、桃仁、红花、赤芍，助丹参活血化瘀，通肝络瘀阻。佐药麦芽、茯苓、白术、通草，疏肝健脾化湿，促进气血化生，濡养肝络；鳖甲软坚散结，散肝络痰浊瘀血。诸药合用，共奏活血化瘀通络之效。现代药理学研究表明，本方君药茵陈的主要药理成分具有调节胆汁酸、抗纤维化的作用^[21]，丹参能够降低胆汁淤积小鼠肝酶和胆红素水平^[22]；臣药金钱草能促进胆汁分泌和排泄，具有利胆、利尿、抗菌等作用^[23]；泽兰具有保肝利胆、抗纤维化等作用^[24]；赤芍能调节肝酶水平，具有保肝作用^[25]；桃仁中主要成分苦杏仁苷具有抗纤维化的作用^[26]；红花可以调节胆汁酸合成和代谢，从而缓解胆汁淤积^[27]，动物实验表明，红花提取物可降低大鼠血清的肝酶水平^[28]，具有保肝作用。

TBIL 和 DBIL 是反映肝脏代谢状态的指标^[29]。ALT、AST 是判断肝细胞损害程度的主要指标，在肝细胞内 ALT 含量最为丰富，是反映肝细胞受损的最敏感的指标，AST 主要存在线粒体中，特异性不及 ALT^[30]。ALP 升高与肝内胆汁淤积关系密切^[31]。本研究表明，治疗组在改善胆红素水平方面优于对照组，且能有效降低肝酶水平，提示通络利胆汤能有效改善胆汁淤积，缓解患儿临床症状。治疗 4 周，治疗组 ALT 改善显著优于对照组。治疗 4、8 周对照组 AST 改善优于治疗组，但治疗 12 周两组改善水平相当。在改善 ALP 水平方面，治疗 8 周对照组 ALP 水平较治疗组显著下降，但治疗 12 周治疗组 ALP 水平较对照组显著下降。在改善在 TBA 水平方面，两组均未见明显改善。分析原因可能与本研究中样本量较小，且 AST、ALP 与 TBA 同时还会受其他因素影响^[30]等因素有关，故还需今后扩大样本量进一步观察。

HA 水平能够反映肝脏纤维化的水平^[32]，治疗 12 周治疗组 HA 水平明显改善，且明显优于对照组，提示运用通络利胆汤治疗对于肝纤维化的改善有一定积极作用。

综上所述,本研究基于肝络病理论,运用通络利胆汤治疗低 GGT 型肝内婴儿胆汁淤积性肝病,可以有效改善胆汁淤积,缓解患儿临床症状,对于肝纤维化进程有一定缓解作用。本研究样本量较少,随访时间短,具有一定的局限性,后续仍需进一步扩大样本量,延长随访时间,减少混杂偏倚,为本病的临床诊疗提供参考。

参考文献

- [1] FAWAZ R, BAUMANN U, EKONG U, et al. Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in infants: joint recommendations of the north American society for pediatric gastroenterology, hepatology, and nutrition and the European society for pediatric gastroenterology, hepatology, and nutrition[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2017, 64(1): 154-168.
- [2] 王建设, 库尔班江·阿布都西库尔, 李丽婷. 婴儿胆汁淤积性肝病基因诊断[J]. 中国实用儿科杂志, 2013, 28(4): 254-257.
- [3] LU FT, WU JF, HSU HY, et al. γ -Glutamyl transpeptidase level as a screening marker among diverse etiologies of infantile intrahepatic cholestasis[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2014, 59(6): 695-701.
- [4] 舒静, 何强, 穆静, 等. 基于肝络病理论治疗婴儿肝内胆汁淤积性肝病[J]. 中医杂志, 2021, 63(1): 79-81.
- [5] MOYER V, FREESE DK, WHITTINGTON PF, et al. Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in infants: recommendations of the north American society for pediatric gastroenterology, hepatology and nutrition[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2004, 39(2): 115-128.
- [6] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 181-182.
- [7] 顾敏勇, 杨燕, 孙彦丽, 等. 中医儿科临床诊疗指南·胎黄(修订)[J]. 中医儿科杂志, 2018, 14(2): 5-9.
- [8] 吴以岭. 络病学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2017: 2.
- [9] 万霞, 李赞华, 刘建平. 临床研究中的样本量估算: (1) 临床试验[J]. 中医杂志, 2007, 48(6): 504-507.
- [10] 中华医学会肝病学分会, 中华医学会消化病学分会, 中华医学会感染病学分会. 胆汁淤积性肝病诊断和治疗共识(2015)[J]. 实用肝脏病杂志, 2016, 19(6): 2-12.
- [11] 中华医学会肝病学分会. 肝硬化诊治指南[J]. 现代医药卫生, 2020, 36(2): 320, 插 1-插 18.
- [12] 国家中医药管理局医政司. 中医儿科病证诊断疗效标准[S]. 南京: 南京大学出版社, 1994: 86.
- [13] 朱启璐, 王建设. 婴儿胆汁淤积症的鉴别诊断思路[J]. 临床肝胆病杂志, 2011, 27(7): 679-693.
- [14] 陆伦根, 蔡晓波, 王建设, 等. 胆汁淤积性肝病管理指南(2021)[J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(1): 62-69.
- [15] CABRERA-ABREU JC, GREEN A. Gamma-glutamyl-transferase: value of its measurement in paediatrics [J]. Ann Clin Biochem, 2002, 39(Pt 1): 22-25.
- [16] FANG LJ, WANG XH, KNISELY AS, et al. Chinese children with chronic intrahepatic cholestasis and high γ -glutamyl transpeptidase: clinical features and association with ABCB4 mutations [J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2012, 55(2): 150-156.
- [17] 沈越利, 崔怀中, 荀运浩. 全外显子组测序在成人不明原因肝病诊断中的价值[J]. 中西医结合肝病杂志, 2022, 32(2): 169-173.
- [18] 司远, 车念聪, 杜宇琼, 等. 浅析“肝络病”概念与特点[J]. 环球中医药, 2016, 9(2): 214-216.
- [19] 何强, 尤圣杰, 舒静, 等. 基于肝络病理论治疗儿童胆管消失综合征[J]. 中华中医药杂志, 2020, 61(4): 1853-1856.
- [20] 么远, 胡艳, 柳静, 等. 裴学义儿科临证用药特色[J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(12): 2016-2018.
- [21] CAI Y, ZHENG Q, SUN R, et al. Recent progress in the study of Artemisiae Scopariae Herba (Yin Chen), a promising medicinal herb for liver diseases [J]. Biomed Pharmacother, 2020, 130: 110513. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110513.
- [22] 尹爱武, 高鹏飞. 丹参在肝脏疾病防治中的应用及作用机制研究进展[J]. 天然产物研究与开发, 2021, 33(6): 1057-1062.
- [23] 潘维, 周卓. 金钱草药用价值及研究[J]. 中国民族民间医药, 2010, 19(9): 11-12.
- [24] 任强, 王红玲, 周学刚, 等. 泽兰的化学成分、质量分析及药理作用研究进展[J]. 中国药房, 2015, 26(18): 2588-2592.
- [25] 吴玲芳, 王子墨, 赫柯芊, 等. 赤芍的化学成分和药理作用研究概况[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(18): 198-206.
- [26] 张妍妍, 韦建华, 卢澄生, 等. 桃仁化学成分、药理作用及质量标志物的预测分析[J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(1): 234-241.
- [27] 乌吉木, 吉日木巴图, 王蕊. 基于分子对接技术的红花抗胆汁淤积作用机制的研究[J]. 时珍国医国药, 2019, 30(4): 842-844.
- [28] WU S, YUE Y, TIAN H, et al. Carthamus red from Carthamus tinctorius L. exerts antioxidant and hepatoprotective effect against CCl₄-induced liver damage in rats via the Nrf2 pathway[J]. J Ethnopharmacol, 2013, 148(2): 570-578.
- [29] FEVERY J. Bilirubin in clinical practice: a review[J]. Liver Int, 2008, 28(5): 592-605.
- [30] 宋国培. 正确判定肝功能检查的临床意义[J]. 中国实验诊断学, 1997, 1(2): 11-14.

[31] KRONES E, ERWA W, TRAUNER M, et al. Serum alkaline phosphatase levels accurately reflect cholestasis in mice[J]. *Hepatology*, 2015, 62(3):981-983.

[32] 李慧萍, 郑雪琴, 赵群, 等. III型前胶原、IV型胶原、层粘连蛋白和透明质酸酶在诊断肝纤维化程度中的应用[J]. *检验医学与临床*, 2019, 16(5):666-668.

Treatment of Low γ -Glutamyl Transpeptidase Type of Infantile Cholestatic Liver Disease with Liver Collaterals Obstruction and Damp-heat Internal Accumulation Syndrome by *Tongluo Lidan Decoction* (通络利胆汤): 72 Cases Clinical Observation

LIN Xiaoxuan¹, HE Qiang², ZHANG Xiaohui¹, SU Weiwei¹, DING Zhongxu¹, YOU Shengjie²

1. Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing, 100700; 2. National Center for Children's Health/Beijing Children's Hospital, Capital Medical University

ABSTRACT **Objective** To investigate the clinical effect of *Tongluo Lidan Decoction* (通络利胆汤) in the treatment of low γ -glutamyl transpeptidase (GGT) type of infantile cholestatic liver disease (CLD). **Methods** A total of 144 low GGT type of CLD infants who were admitted to the outpatient clinic and ward of the department of traditional Chinese medicine of Beijing Children's Hospital from June 1st, 2019 to October 31st, 2022 and were diagnosed as liver collaterals stagnation and internal damp-heat accumulation syndromes were included, and they were divided into 72 cases each in the treatment and control groups according to the random number table. The control group was treated with oral ursodeoxycholic acid capsules, glucuronide tablets and fat-soluble vitamins, while the treatment group was additionally given oral Chinese medicine *Tongluo Lidan Formula* (通络利胆方), both for 12 weeks. The remission rate of cholestasis after 12-week treatment was assessed and compared between groups. Effect regarding the traditional Chinese medicine (TCM) syndromes after 2-, 4-, 8- and 12-week treatment were assessed, as well as the recovery of liver function indicators including total bilirubin (TBIL), direct bilirubin (DBIL), GGT, total bile acid (TBA), alkaline phosphatase (ALP), glutamate aminotransferase (ALT), and aspartate aminotransferase (AST). The changes in blood hyaluronic acid (HA) after 4- and 12-week treatment were compared between groups. The incidence of liver cirrhosis decompensation was compared after 6-month follow up. **Results** Finally, 67 cases in the treatment group and 62 cases in the control group completed the trial, and intention-to-treat (ITT) analysis was used for the 15 drop-outs. After treatment, the remission rate of cholestasis was higher in the treatment group (23/72, 31.94%) than in the control group (11/72, 15.28%, $P < 0.05$). For the effect regarding the TCM syndromes, the total effective rate was higher in the treatment group (57/72, 79.17%) than in the control group (43/72, 59.72%, $P < 0.05$). In the treatment group, the levels of TBIL, DBIL, AST and ALT decreased after 4-, 8- and 12-week treatment ($P < 0.05$ or $P < 0.01$), and the ALP level decreased after 12-week treatment ($P < 0.01$). In the control group, the TBIL, ALT, and ALP levels decreased after 8- and 12-week treatment ($P < 0.05$ or $P < 0.01$), and DBIL and AST levels decreased after 4-, 8- and 12-week treatment ($P < 0.05$ or $P < 0.01$), while TBA level increased after 2- and 8-week treatment ($P < 0.05$). Compared between groups, there were lower TBIL level after 4- and 12-week treatment ($P < 0.05$) and lower DBIL level after 4-, 8- and 12-week treatment ($P < 0.05$) in the treatment group than in the control group; the treatment group had higher AST level after 4- and 8-week treatment ($P < 0.05$ or $P < 0.01$) and lower ALT level after 4-week treatment ($P < 0.05$) than the control group. The ALP level in the control group was significantly lower than that in the treatment group after 8-week treatment ($P < 0.01$), while it was higher in the control group after 12-week treatment ($P < 0.05$). The TBA level was significantly lower in the treatment group than in the control group after 4- and 8-week treatment ($P < 0.05$ or $P < 0.01$), while it was lower in the control group than in the treatment group after 12-week treatment ($P < 0.05$). The HA level in the treatment group decreased after 12-week treatment ($P < 0.01$). Fifty-five cases in the treatment group and 42 cases in the control group were followed up for 6 months; two cases of liver cirrhosis decompensation occurred in the treatment group as well as one case in the control group with no significant difference ($P > 0.05$). **Conclusion** *Tongluo Lidan Decoction* in treatment of low γ -GT type of infantile CLD can effectively improve cholestasis, relieve clinical symptoms, slow down the process of liver fibrosis and promote remission.

Keywords cholestatic liver disease; blood stasis; damp heat; infant; invigorating blood, dissolving stasis and unblocking collaterals method; collateral disease; *Tongluo Lidan Decoction* (通络利胆汤)

(收稿日期: 2023-02-23; 修回日期: 2023-04-30)

[编辑: 叶晨]