

· 其他肝病 ·

DOI: 10.12449/JCH251122

妊娠期肝内胆汁淤积症中医证候分布规律及其与围产期结局的关联性分析

陈瑾, 杨丹, 李钱容, 桑琰, 余智, 徐娇, 王雪梅, 黄河英, 汤雪, 庄琳, 王晓银

成都中医药大学附属医院产科, 成都 610075

通信作者: 王晓银, 1303@cdutcm.edu.cn (ORCID: 0009-0009-8259-794X)

摘要: **目的** 探讨妊娠期肝内胆汁淤积症(ICP)中医证候分布规律及其与围产期结局的关联性,为基于中医证候分型的精准治疗提供依据。**方法** 采用横断面研究设计,纳入2023年4月—2025年4月成都中医药大学附属医院收治的275例ICP患者。通过系统聚类分析归纳中医证候。非正态分布的计量资料组间比较采用Kruskal-Wallis H 检验,计数资料组间比较采用 χ^2 检验;多因素Logistic回归分析识别与证候显著关联的临床特征。**结果** 将275例ICP患者聚类归纳出3种核心证候:肝胆湿热证(45.8%)、血虚生风证(30.9%)、肝郁脾虚证(23.3%);分娩年龄、产次、ICP复发史、发病孕周、总胆汁酸(TBA)、ALT、合并妊娠期糖尿病(GDM)在各组间的差异均有统计学意义(P 值均 <0.05)。多因素Logistic回归分析显示:发病孕周 <34 周与三证候均显著关联(肝胆湿热证: $OR=3.769$ 、血虚生风证: $OR=4.031$ 、肝郁脾虚证: $OR=3.552$, P 值均 <0.001);肝胆湿热证与分娩年龄 ≥ 35 岁($OR=2.048$, $P=0.014$)、产次 ≥ 2 次($OR=1.921$, $P=0.034$)、ICP复发史($OR=2.404$, $P=0.030$)、ALT ≥ 200 U/L($OR=2.051$, $P=0.018$)、合并GDM($OR=1.944$, $P=0.029$)及TBA ≥ 40 $\mu\text{mol/L}$ ($OR=2.542$, $P=0.024$)相关联;血虚生风证与分娩年龄 ≥ 35 岁($OR=2.939$, $P=0.003$)、产次 ≥ 2 次($OR=3.222$, $P=0.003$)、ICP复发史($OR=3.809$, $P=0.010$)、ALT ≥ 200 U/L($OR=2.889$, $P=0.006$)、合并GDM($OR=3.711$, $P=0.001$)、合并HDP($OR=4.472$, $P=0.011$)相关联;肝郁脾虚证与TBA ≥ 40 $\mu\text{mol/L}$ 相关联($OR=2.995$, $P=0.044$)。围产期结局分析显示,分娩方式、分娩孕周、产后24 h出血量、新生儿出生体质量在3组证候间的差异均有统计学意义(P 值均 <0.05)。**结论** ICP中医证候以肝胆湿热、血虚生风、肝郁脾虚为主,证候分布与临床因素及围产期结局密切相关,为中医精准辨证及个体化治疗提供了依据。

关键词: 胆汁淤积, 肝内; 妊娠; 证候; 影响因素分析**基金项目:** 四川省中医药管理局2023年度中医药科研专项课题(2023MS012)

Distribution of traditional Chinese medicine syndromes in intrahepatic cholestasis of pregnancy and its association with perinatal outcomes

CHEN Jin, YANG Dan, LI Qianrong, SANG Yan, YU Zhi, XU Jiao, WANG Xuemei, HUANG Heying, TANG Xue, ZHUANG Lin, WANG Xiaoyin

Department of Obstetrics, The Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, China

Corresponding author: WANG Xiaoyin, 1303@cdutcm.edu.cn (ORCID: 0009-0009-8259-794X)

Abstract: Objective To investigate the distribution of traditional Chinese medicine (TCM) syndromes in intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP) and its association with perinatal outcomes, and to provide a basis for precise treatment based on TCM syndrome differentiation. **Methods** A cross-sectional study was conducted among 275 patients with ICP who were admitted to The Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine from April 2023 to April 2025. A hierarchical cluster analysis was used to summarize TCM syndromes. The Kruskal-Wallis H test was used for comparison of non-normally distributed continuous data between groups, and the chi-square test was used for comparison of categorical data between groups. A multivariate Logistic regression analysis was used to identify the clinical features significantly associated with TCM syndrome. **Results** The

cluster analysis identified three core TCM syndromes among the 275 patients with ICP, i.e., liver-gallbladder damp-heat syndrome (45.8%), syndrome of blood deficiency generating wind (30.9%), and liver depression and spleen deficiency syndrome (23.3%). There was a significant difference in the distribution of TCM syndromes between different groups stratified by maternal age at delivery, parity, history of ICP recurrence, gestational weeks at disease onset, total bile acid (TBA), alanine aminotransferase (ALT), and comorbidity with gestational diabetes mellitus (GDM) (all $P < 0.05$). The multivariate Logistic regression analysis showed that < 34 gestational weeks at disease onset was significantly associated with all three syndromes (damp-heat: odds ratio [OR]=3.769, $P < 0.001$; blood deficiency: $OR = 4.031$, $P < 0.001$; liver stagnation: $OR = 3.552$, $P < 0.001$). Liver-gallbladder damp-heat syndrome was associated with maternal age ≥ 35 years at disease onset ($OR = 2.048$, $P = 0.014$), parity ≥ 2 times ($OR = 1.921$, $P = 0.034$), history of ICP recurrence ($OR = 2.404$, $P = 0.030$), ALT ≥ 200 U/L ($OR = 2.051$, $P = 0.018$), comorbidity with GDM ($OR = 1.944$, $P = 0.029$), and TBA ≥ 40 $\mu\text{mol/L}$ ($OR = 2.542$, $P = 0.024$). The syndrome of blood deficiency generating wind syndrome was associated with maternal age ≥ 35 years ($OR = 2.939$, $P = 0.003$), parity ≥ 2 time ($OR = 3.222$, $P = 0.003$), history of ICP recurrence ($OR = 3.809$, $P = 0.010$), ALT ≥ 200 U/L ($OR = 2.889$, $P = 0.006$), comorbidity with GDM ($OR = 3.711$, $P = 0.001$), and comorbidity with hypertensive disorders of pregnancy ($OR = 4.472$, $P = 0.011$). Liver depression and spleen deficiency syndrome was associated with TBA ≥ 40 $\mu\text{mol/L}$ ($OR = 2.995$, $P = 0.044$). The analysis of perinatal outcomes showed that there were significant differences in mode of delivery, gestational weeks at the time of delivery, postpartum blood loss, and neonatal birth weight between the three groups with different TCM syndromes (all $P < 0.05$). **Conclusion** Liver-gallbladder damp-heat syndrome, syndrome of blood deficiency generating wind, and liver depression and spleen deficiency syndrome are the main TCM syndrome types in ICP, and the distribution of TCM syndromes is closely associated with clinical factors and perinatal outcomes, which provides a basis for precise TCM syndrome differentiation and individualized treatment.

Key words: Cholestasis; Intrahepatic; Pregnancy; Syndrome Patterns; Root Cause Analysis

Research funding: Special Research Project of Traditional Chinese Medicine, Sichuan Provincial Administration of Traditional Chinese Medicine, 2023 (2023MS012)

妊娠期肝内胆汁淤积症 (intrahepatic cholestasis of pregnancy, ICP) 是妊娠中、晚期以皮肤瘙痒、血清总胆汁酸 (TBA) 水平升高为主要临床表现的特有并发症, 全球发病率存在明显的地域和种族差异 (0.1% ~ >27%)^[1], 我国以四川、重庆等西南地区发病率最高 (5.5% ~ 8.3%)^[2-3]。ICP 发病机制尚未完全阐明, 可能与激素代谢、遗传易感性及环境因素等相关。尽管 ICP 对于母体是良性疾病, 但可能造成胎儿宫内窘迫、早产、羊水粪染甚至不可预测的胎死宫内等严重不良结局^[4]。目前以熊去氧胆酸为一线治疗药物, 但其缓解孕妇症状及改善围产期结局的效果并不十分理想, 二线药物如 S-腺苷蛋氨酸的疗效亦缺乏高质量循证支持^[1,3-4]。临床亟需探索更有效的干预策略。

临床研究显示, 中医药在 ICP 治疗中展现独特优势, 中药可有效改善 ICP 症状及妊娠结局^[5-6]。然而, 现有研究多局限于小样本疗效观察, 缺乏对 ICP 孕妇中医证候分布规律的系统研究, 研究中辨证分型标准尚未统一, 治疗过程中未严格辨证施治, 导致研究异质性显著、结果差异大, 研究成果推广受限, 制约了中医药治疗在该病中的临床应用。本研究采用横断面设计, 深入探究

ICP 患者中医证候分布规律, 并探讨不同证候与孕产期并发症及妊娠结局的相关性, 旨在为 ICP 的规范化中医治疗方案制定提供理论支撑, 助力实现 ICP 的“精准治疗”, 改善妊娠不良结局。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取 2023 年 4 月—2025 年 4 月本院收治的 ICP 患者 275 例。纳入标准: (1) ICP 诊断标准符合《妊娠期肝内胆汁淤积症诊疗指南 (2015)》^[7]; (2) 单胎妊娠; (3) 自愿参加本研究。排除标准: (1) 多胎妊娠; (2) 合并心、脑、肝、肾、血液系统等严重原发性疾病患者; (3) 视听障碍、沟通障碍或理解障碍, 无法正常表达, 或不能理解调查内容, 或与调查员沟通困难者; (4) 临床资料缺失无法分析, 或依从性差者。

1.2 制定问卷调查表 系统检索中国知网、万方、维普等中文数据库, 参照《中药新药临床研究指导原则》^[8]、《中医临床诊疗术语第 2 部分: 证候》^[9]、《中西医结合妇产科学》(第 4 版)^[10]、《妇产科学》(第 9 版)^[11]等, 结合临床流行病学调查方法与专家临床经验, 初步制定调查表。鉴于现有研究中 ICP 中医证候辨证标准缺乏统一规范, 特

设计“妊娠期肝内胆汁淤积症患者中医证候分布规律调查表”。该表旨在系统、规范地采集与ICP辨证相关的核心四诊信息,其内容包括皮肤瘙痒特征、黄疸、消化道症状、情志状态、二便情况及舌象、脉象等共计76项症状条目、29项舌象条目及10项脉象条目。经预调查及专家指导后形成定稿,为证候标准化研究提供量化依据。

1.3 临床变量及围产期结局指标 通过产科电子病历系统采集275例ICP患者的临床特征及围产期结局指标。临床变量采用二元变量编码法(0=否,1=是)记录,临床特征包括:年龄 ≥ 35 岁、孕次 ≥ 2 次、产次 ≥ 2 次、辅助生殖技术受孕、ICP复发史、发病孕周 < 34 周、TBA峰值 $\geq 40 \mu\text{mol/L}$ 、ALT $\geq 200 \text{ U/L}$ 、AST $\geq 200 \text{ U/L}$ 、携带HBV、合并妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)、合并妊娠期高血压疾病(hypertensive disorders of pregnancy, HDP)。围产期结局变量除产后24 h出血量及新生儿出生体质量为连续变量外,其余均以二元变量编码:分娩方式(剖宫产)、早产(分娩孕周 < 37 周)、胎儿窘迫、羊水粪染、新生儿窒息(5 min Apgar评分 ≤ 7 分)及新生儿重症监护室(neonatal intensive care unit, NICU)入住情况。

1.4 信息采集 本研究采用横断面调查方法,经标准化培训的临床医师通过面对面方式采集数据并填写问卷。对患者实施跟踪随访并记录数据,直至妊娠终止,同时记录妊娠及新生儿结局等临床转归指标。采用二元变量编码法记录四诊信息,出现赋值为1,未出现赋值为0。双人分屏独立录入数据至Epidata 3.1软件。由第三人实施一致性检验,并对任务完成过程进行数据监察与质量控制。

1.5 统计学方法 使用SPSS 29.0软件进行数据分析。中医证候的分布规律采用系统聚类分析的方法得出。非正态分布的计量资料以 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 表示,组间比较采用Kruskal-Wallis H 检验。计数资料组间比较采用 χ^2 检验。应用单因素方差分析比较ICP不同中医证候间的临床相关因素分布差异,应用多因素Logistic回归分析识别与证候显著关联的临床特征。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ICP患者中医症状及体征频次分布 统计275例ICP患者的一般中医症状及舌象、脉象频次占比超过5%的分布情况,其中症状52个,舌脉象15个。症状频数靠前的多属肝胆、脾胃系症状。前10位分别为皮肤瘙痒、夜间皮肤瘙痒加重、皮肤抓痕、肋部灼热、口苦、皮肤

发黄、口干、发热、恶心欲吐、进食后有饱胀感(表1)。舌脉分布以苔白、舌红、苔黄腻、脉滑数、舌淡白、脉细滑弱、舌淡红为主(表2)。

2.2 ICP中医证候聚类分析 将275例患者的中医四诊信息(排除症状、舌象、脉象频次占比 $< 5\%$)进行系统聚

表1 275例ICP患者中医症状频次分布表

Table 1 Frequency distribution of TCM symptoms in 275 ICP patients

症状	频次(%)	症状	频次(%)
皮肤瘙痒	204(74.2)	巩膜发黄	66(24.1)
夜间皮肤瘙痒加重	161(58.5)	牙龈出血	65(23.6)
皮肤抓痕	131(47.6)	厌油	65(23.6)
肋部灼热	130(47.3)	面色苍白	62(22.5)
口苦	126(45.8)	指甲灰暗缺乏光泽	58(21.1)
皮肤发黄	125(45.5)	心悸不安	55(20.0)
口干	112(40.7)	经前乳房胀痛	55(20.0)
发热	99(36.0)	外阴瘙痒	52(18.9)
恶心欲吐	98(35.6)	腹泻	51(18.5)
进食后有饱胀感	98(35.6)	头晕目眩	45(16.4)
便秘	94(34.2)	恶寒	44(16.0)
纳呆	90(32.7)	白带黄臭	43(15.6)
胸脘痞满	90(32.7)	大便干结	42(15.3)
情志抑郁	89(32.4)	肠鸣矢气	41(14.9)
劳后皮肤瘙痒加重	88(32.0)	大便稀溏	40(14.5)
瘦黄	86(31.3)	浮肿	39(14.2)
小便频数	86(31.3)	肋下硬块(可触及)	38(13.8)
烦躁易怒	85(30.9)	小便灼热	37(13.5)
叹气(善太息)	84(30.5)	呕吐(中晚孕期)	35(12.7)
五心烦热	78(28.4)	消瘦	35(12.7)
失眠	76(27.5)	皮肤干燥	30(10.9)
腹痛欲泻	75(27.3)	手足震颤	28(10.2)
胸胁胀满窜痛	75(27.3)	肢体麻木	25(9.1)
肢体困重	72(26.2)	四肢难以屈伸	22(8.0)
神疲乏力	68(24.7)	恶寒与发热交替	22(8.0)
皮疹	67(24.4)	口淡无味	21(7.6)

表2 275例ICP患者舌脉频次分布表

Table 2 Frequency distribution of tongue-pulse manifestations in 275 ICP patients

舌脉象	频次(%)	舌脉象	频次(%)
苔白	126(45.8)	脉弦滑	50(18.2)
舌红	118(42.9)	舌体胖大边有齿痕	49(17.8)
苔黄腻	110(40.0)	苔薄黄	23(8.4)
脉滑数	95(34.5)	脉弦数	19(6.9)
舌淡白	77(28.0)	少苔	19(6.9)
脉细滑弱	64(23.3)	脉弦细	16(5.8)
舌淡红	59(21.5)	苔黄厚	16(5.8)
舌体瘦薄	51(18.5)		

类分析。遵循《中医临床诊疗术语第2部分:证候》^[9]、《中西医结合妇产科学》(第4版)^[10],根据ICP的中医证候学特点及临床知识,并结合2名副主任医师及以上职称的中医妇科及产科专家组的讨论分析和指导意见,将数据聚类为3种基本证候最符合中医学理论和临床实际,聚类结果及证候分布见表3。辨证标准:符合主症≥4项及次症≥2项,并兼具相应舌、脉象者,可确立该证候诊断。诊断流程需经2名副高或以上职称医师协同判定,若意见分歧,则提请上级医师并协商完成辨证分型。

2.3 ICP中医证候的临床相关因素分布 分析275例ICP患者的中医证候分布,分娩年龄、产次、ICP复发史、发病孕周、TBA、ALT、合并GDM在各组间差异均有统计学意义(P 值均 <0.05)(表4)。

2.4 ICP中医证候的多因素Logistic回归分析 本研究Logistic回归模型的Omnibus检验显著($\chi^2=62.824, P<0.001$), Hosmer-Lemeshow检验($\chi^2=4.975, P=0.760$)及伪 R^2 值(Cox-Snell $R^2=0.204$, Nagelkerke $R^2=0.273$)表明模型有效且拟合良好。以是否为肝胆湿热证为因变量(是=1,否=0),纳入12项临床相关因素为自变量进行Logistic回归分析,结果显示:7项临床特征与肝胆湿热证相关联(P 值均 <0.05),按优势比(OR)从高到低排序如下:发病孕周 <34 周、TBA $\geq 40 \mu\text{mol/L}$ 、ICP复发史、ALT $\geq 200 \text{U/L}$ 、分娩年龄 ≥ 35 岁、合并GDM、产次 ≥ 2 次(表5)。

以肝胆湿热证为对照,探讨血虚生风证与肝郁脾虚证的影响因素差异。结果显示:与肝胆湿热证相比,分娩年龄 ≥ 35 岁、产次 ≥ 2 次、ICP复发史、发病孕周 <34 周、ALT $\geq 200 \text{U/L}$ 、合并HDP、合并GDM均与血虚生风证相关联(P 值均 <0.05);发病孕周 <34 周和TBA $\geq 40 \mu\text{mol/L}$ 与肝郁脾虚证相关联(P 值均 <0.05)(表6)。

2.5 ICP中医证候的围产期结局的对比 分娩方式、分娩孕周、产后24h出血量、新生儿出生体质量在3组证候间的差异均有统计学意义(P 值均 <0.05);胎儿窘迫、羊

水粪率、出生后5min Apgar评分、NICU住院在3组证候间的差异均无统计学意义(P 值均 >0.05)(表7)。

3 讨论

ICP属于中医学“妊娠身痒”“黄疸”范畴,其核心病机为妊娠期肝、脾、肾功能失调,气血津液运化失常,导致湿、热、瘀、虚等病理产物内生。本研究通过对275例ICP患者的四诊信息进行系统聚类分析,最终归纳出肝胆湿热证(45.8%)、血虚生风证(30.9%)、肝郁脾虚证(23.3%)3种核心证候,其病机特点各异。肝胆湿热证占比最高,主因妊娠期湿热熏蒸肝胆致气机受阻,肝失疏泄,湿热蕴结,胆汁外溢^[5]。临床表现以皮肤瘙痒(夜甚/劳后加重)、发黄、口苦、便秘、苔黄腻、脉滑数为特征。有研究基于文献检索及数据挖掘发现,ICP中医证型以湿热类和血虚类为主,肝胆湿热占比44%,与本研究(45.8%)接近^[12]。《备急千金要方》云:“江南岭表,其地暑湿,其人肌肤薄脆,腠里开疏”,反映湿热证常与地域气候相关,近年来亦有多项研究印证西南地区肝胆湿热证比例高^[13],与本研究结果一致,这可能与成都地区潮湿多热的气候及居民嗜食辛辣肥甘的饮食习惯导致湿热内生、蕴结肝胆相关。近期一项针对中国人群的大规模基因组学研究揭示,东亚人群(尤其中国南方汉族)特有的SLC10A1 p.Ser267Phe突变(位于14q24.1)可导致ICP的发病风险显著增加16.56倍(95%CI: 16.43~16.69),这一发现从进化角度佐证了地域气候与湿热证候的关联,也为“湿热伏邪”理论提供了现代遗传学诠释^[3]。血虚生风证多因孕期阴血下聚养胎,易致肝肾阴血不足,血虚则肌肤失养,虚风内动而瘙痒;阴血亏虚不能上荣头目则头晕目眩,心神失养则心悸失眠^[10]。症见皮肤瘙痒(夜甚)、面色苍白、心悸失眠、舌淡白、脉细滑弱,体现了“本虚标实(血虚为本,风动瘙痒为标)”的特点。肝郁脾虚证由孕期情志失调致肝气郁结,气滞犯

表3 275例ICP患者聚类的四诊信息及中医证候分布表

Table 3 Clustered four diagnostic information and TCM syndromes distribution in 275 ICP patients

证候	主症	次症	舌象	脉象	例数(%)
肝胆湿热证	皮肤瘙痒(日轻夜甚或劳累后加重,有疹或无疹)、皮肤发黄、口苦、烦躁易怒、恶心欲吐、胸脘痞满、厌油、瘦黄、便秘	发热、口干、胁肋部灼热、皮肤抓痕、巩膜发黄、外阴瘙痒、白带黄臭、牙龈出血、小便灼热、恶寒与发热交替出现、小便频数、呕吐	舌红,苔黄腻或黄厚	脉滑数或弦数	126(45.8)
血虚生风证	皮肤瘙痒(日轻夜甚或劳累后加重,有疹或无疹)、面色苍白、心悸不安、失眠、五心烦热、神疲乏力	皮肤干燥、头晕目眩、指甲灰暗缺乏光泽、大便干结、肢体麻木、手足震颤、肢体难以屈伸	舌淡白,苔白或少苔,舌体瘦薄	脉细滑弱或细弦	85(30.9)
肝郁脾虚证	皮肤瘙痒、进食后有饱胀感、纳呆、情志抑郁、叹气(善太息)、腹痛欲泻、胸胁胀满窜痛、肠鸣矢气、大便稀溏	肢体困重、经前乳房胀痛、恶寒、腹泻、浮肿、口淡无味、肋下硬块(可触及)、消瘦	舌淡红,苔白或薄黄,舌体胖大边有齿痕	脉弦滑	64(23.3)

表4 275例ICP患者临床相关因素与中医证候分布情况
Table 4 Clinical factors and TCM syndromes distribution in 275 ICP patients

项目	总计(n=275)	肝胆湿热证(n=126)	血虚生风证(n=85)	肝郁脾虚证(n=64)	χ^2 值	P值
分娩年龄[例(%)]					7.14	0.028
<35岁	180(65.45)	74(58.73)	65(76.47)	41(64.06)		
≥35岁	95(34.55)	52(41.27)	20(23.53)	23(35.94)		
孕次[例(%)]					0.06	0.970
1次	144(52.36)	67(53.17)	44(51.76)	33(51.56)		
≥2次	131(47.64)	59(46.83)	41(48.24)	31(48.44)		
产次[例(%)]					8.22	0.016
1次	195(70.91)	81(64.29)	70(82.35)	44(68.75)		
≥2次	80(29.09)	45(35.71)	15(17.65)	20(31.25)		
受孕方式[例(%)]					0.07	0.965
自然受孕	239(86.91)	110(87.30)	74(87.06)	55(85.94)		
辅助生殖	36(13.09)	16(12.70)	11(12.94)	9(14.06)		
ICP复发史[例(%)]					5.78	0.011
初发	235(85.45)	101(80.16)	78(91.76)	56(87.50)		
复发	40(14.55)	25(19.84)	7(8.24)	8(12.50)		
发病孕周[例(%)]					24.76	<0.001
≥34周	186(67.64)	66(52.38)	69(81.18)	51(79.69)		
<34周	89(32.36)	60(47.62)	16(18.82)	13(20.31)		
TBA[例(%)]					7.16	0.028
<40 μmol/L	237(86.18)	101(80.16)	77(90.59)	59(92.19)		
≥40 μmol/L	38(13.82)	25(19.84)	8(9.41)	5(7.81)		
ALT[例(%)]					8.16	0.017
<200 U/L	197(71.64)	81(64.29)	70(82.35)	46(71.88)		
≥200 U/L	78(28.36)	45(35.71)	15(17.65)	18(28.12)		
AST[例(%)]					4.36	0.113
<200 U/L	233(84.73)	101(80.16)	77(90.59)	55(85.94)		
≥200 U/L	42(15.27)	25(19.84)	8(9.41)	9(14.06)		
携带HBV[例(%)]					1.26	0.532
无	249(90.55)	114(90.48)	79(92.94)	56(87.50)		
有	26(9.45)	12(9.52)	6(7.06)	8(12.50)		
合并HDP[例(%)]					4.90	0.086
无	241(87.64)	106(84.13)	80(94.12)	55(85.94)		
有	34(12.36)	20(15.87)	5(5.88)	9(14.06)		
合并GDM[例(%)]					11.97	0.003
无	194(70.55)	80(63.49)	72(84.71)	42(65.62)		
有	81(29.45)	46(36.51)	13(15.29)	22(34.38)		

表5 275例ICP患者中肝胆湿热证影响因素的Logistic回归分析

Table 5 Logistic regression analysis of influencing factors for damp-heat in liver and gallbladder syndrome in 275 ICP patients

影响因素	β 值	SE	P值	OR	95%CI
分娩年龄≥35岁	0.717	0.292	0.014	2.048	1.155 ~ 3.630
孕次≥2次	0.073	0.277	0.791	1.076	0.625 ~ 1.851
产次≥2次	0.653	0.307	0.034	1.921	1.052 ~ 3.506
辅助生殖受孕	-0.019	0.420	0.965	0.982	0.431 ~ 2.236
ICP复发史	0.877	0.405	0.030	2.404	1.087 ~ 5.315
发病孕周<34周	1.327	0.299	<0.001	3.769	2.097 ~ 6.776
TBA≥40 μmol/L	0.933	0.414	0.024	2.542	1.130 ~ 5.717
ALT≥200 U/L	0.719	0.304	0.018	2.051	1.131 ~ 3.722
AST≥200 U/L	0.643	0.391	0.100	1.902	0.884 ~ 4.090
携带HBV	-0.028	0.484	0.954	0.973	0.377 ~ 2.510
合并HDP	0.815	0.426	0.056	2.259	0.980 ~ 5.208
合并GDM	0.665	0.304	0.029	1.944	1.071 ~ 3.529

表6 275例ICP患者中医证候影响因素的Logistic回归分析

Table 6 Logistic regression analysis of influencing factors for TCM syndromes in 275 ICP patients

证候	影响因素	β 值	SE	P值	OR	95%CI
血虚生风证 ¹⁾	分娩年龄 ≥ 35 岁	1.078	0.364	0.003	2.939	1.440 ~ 6.001
	产次 ≥ 2 次	1.170	0.394	0.003	3.222	1.488 ~ 6.979
	ICP复发史	1.337	0.519	0.010	3.809	1.376 ~ 10.542
	发病孕周 < 34 周	1.394	0.373	< 0.001	4.031	1.939 ~ 8.381
	ALT ≥ 200 U/L	1.061	0.384	0.006	2.889	1.362 ~ 6.130
	合并HDP	1.498	0.589	0.011	4.472	1.411 ~ 14.176
	合并GDM	1.311	0.399	0.001	3.711	1.699 ~ 8.109
	肝郁脾虚证 ¹⁾	发病孕周 < 34 周	1.268	0.371	< 0.001	3.552
	TBA ≥ 40 $\mu\text{mol/L}$	1.097	0.543	0.044	2.995	1.032 ~ 8.689

注:1)以肝胆湿热证为参照。

表7 275例ICP患者中医证候的围产期结局比较

Table 7 Comparison of perinatal outcomes by TCM syndromes in 275 ICP patients

项目	总计 (n=275)	肝胆湿热证 (n=126)	血虚生风症 (n=85)	肝郁脾虚证 (n=64)	统计值	P值
分娩方式[例(%)]					$\chi^2=7.57$	0.023
阴道分娩	91(33.09)	31(24.60)	34(40.00)	26(40.62)		
剖宫产	184(66.91)	95(75.40)	51(60.00)	38(59.38)		
分娩孕周[例(%)]					$\chi^2=10.80$	0.005
≥ 37 周	220(80.00)	90(71.43)	75(88.24)	55(85.94)		
< 37 周	55(20.00)	36(28.57)	10(11.76)	9(14.06)		
胎儿窘迫[例(%)]					$\chi^2=0.60$	0.740
无	259(94.18)	118(93.65)	82(96.47)	59(92.19)		
有	16(5.82)	8(6.35)	3(3.53)	5(7.81)		
羊水粪染[例(%)]					$\chi^2=3.20$	0.202
无	226(82.18)	101(80.16)	75(88.24)	50(78.12)		
有	49(17.82)	25(19.84)	10(11.76)	14(21.88)		
产后24h出血量(mL)	420(400 ~ 500)	460(400 ~ 577)	400(400 ~ 470)	400(400 ~ 500)	H=13.57	0.001
新生儿出生体重(g)	3 000(2 715 ~ 3 257)	2 900(2 650 ~ 3 195)	3 150(2 860 ~ 3 400)	3 010(2 880 ~ 3 217)	H=14.97	< 0.001
5 min Apgar评分[例(%)]						0.858
> 7 分	270(98.18)	123(97.62)	84(98.82)	63(98.44)		
≤ 7 分	5(1.82)	3(2.38)	1(1.18)	1(1.56)		
NICU住院[例(%)]					$\chi^2=0.20$	0.907
无	233(84.73)	108(85.71)	71(83.53)	54(84.38)		
有	42(15.27)	18(14.29)	14(16.47)	10(15.62)		

脾,脾失健运,湿浊内生。症见瘙痒、情志抑郁、脘腹胀满、纳呆便溏、舌淡红、苔白或薄黄、舌体胖大边有齿痕、脉弦滑。《金匱要略》提及“见肝之病,知肝传脾、当先实脾”,体现了孕期肝郁气滞与脾虚湿困的病机交织,形成“木郁土壅”病机。

本研究通过单因素与多因素分析揭示了ICP中医证候与特定临床因素具有相关性,与国内外指南提及的ICP临床风险因素(高龄、多次妊娠、体外受精、GDM、HDP、ICP个人或家族史等)^[1,4]具有一致性,其中部分指标(高龄、GDM、HDP等)与特定中医证候显著关联,可作为证候辨识的客观参照。年龄 ≥ 35 岁、产次 ≥ 2 次、ICP复发史、发病孕周 < 34 周、TBA ≥ 40 $\mu\text{mol/L}$ 、ALT ≥ 200 U/L及合并GDM是肝胆湿热证的独立影响因素。这些因素

共同提示该证候与湿热体质、妊娠病理损伤积累(高龄、多产、复发史)及生化指标显著升高相关^[14]。高龄代谢失衡易致湿邪内停化热^[14],多产加重肝脏疏泄负担,复发史反映肝胆功能失调的累积效应^[1],共同构成“湿热伏邪”的病理基础。TBA ≥ 40 $\mu\text{mol/L}$ (胆汁酸蓄积)和ALT ≥ 200 U/L(肝细胞损伤)是肝胆湿热证和肝郁脾虚证共有的关键生化特征,存在“胆汁酸毒性-炎症反应”级联效应^[3,15],此病理过程既体现了肝胆湿热内蕴、疏泄失常的核心病机,又反映了肝郁脾虚、湿浊瘀毒互结的复杂病理状态。发病孕周 < 34 周是3组证候共有的强关联因素,提示孕周越小,母体病理生理改变(如激素变化、代谢紊乱、氧化应激、免疫失衡等)与三证候病理(湿热内蕴、阴血不足、肝脾失调)协同作用下更易发生ICP。

肝胆湿热证与肝郁脾虚证合并GDM的高发性,本质是肝脾失调(尤以湿热蕴结肝胆为甚)通过胆汁酸代谢紊乱介导的糖脂代谢异常^[16]。血虚生风证则与合并HDP显著相关,后者所致“血瘀”状态可加剧“阴血不足、虚风内生”^[17]。综上,年龄、孕产史、发病孕周、TBA/ALT水平及合并症(GDM、HDP)是辨识ICP核心证候的关键临床指标,为个体化辨证施治提供了客观依据。

本研究分析显示,肝胆湿热证、血虚生风证、肝郁脾虚证3组ICP患者在分娩方式、分娩孕周、分娩出血量、新生儿出生体质量方面差异显著($P<0.05$)。肝胆湿热证剖宫产率(75.40%)及早产率(28.57%)均最高,与其发病孕周早、TBA及ALT水平显著升高密切相关。现代医学认为,胆汁酸可增强子宫收缩、收缩胎盘血管并干扰胎儿心功能^[1],增加早产及剖宫产风险。从中医病机看,肝胆湿热证以湿热蕴结、气血壅滞为核心,湿热毒邪损伤脉络,气血失养胎儿,符合“湿热致瘀”特点。该证型产后出血量比血虚生风证和肝郁脾虚证高,与胆盐分泌不足致维生素K吸收障碍有关^[1,6],加之湿热熏蒸、肝失疏泄、血不归经所致,有研究显示,清热利湿治疗可以加快胆汁酸排泄,促进脂溶性维生素K的吸收,降低产后出血量^[6]。血虚生风证新生儿出生体质量相对较高,虽属阴血不足之本虚,然病势较缓,母体尚能供养胎儿;而肝胆湿热证新生儿体质量最低,可能与湿热内扰、脾胃运化失司、胎儿失养相关。肝郁脾虚证羊水粪染率(21.88%)较高,推测系脾虚湿浊下注,干扰胎儿气机,致胎浊被迫外泄,但需更大样本验证。3组在胎儿窘迫、低Apgar评分及NICU入住率方面无显著差异,可能与纳入病例以TBA峰值 $<40\mu\text{mol/L}$ 的轻度ICP为主(86.18%)、临床干预及时相关。综上,ICP中医证候与围产期结局显著关联,肝胆湿热证需早期干预以降低早产及出血风险,血虚生风证与肝郁脾虚证则侧重调理气血、肝脾以优化妊娠结局。

本研究通过聚类分析明确ICP核心证候为肝胆湿热证、血虚生风证及肝郁脾虚证,揭示了各证候与特征性临床因素及围产期结局的关联,为中医精准辨证和个体化治疗提供理论依据。但本研究为单中心横断面设计,样本量及地域局限可能影响结论外推,未来需开展多中心大样本前瞻性研究,进一步验证证候演变规律,助力中西医结合治疗发展,改善母婴预后。

伦理学声明: 本研究方案于2025年6月5日由成都中医药大学附属医院医学伦理委员会审批,批号:2025 KL-098。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 陈瑾负责资料收集及分析,撰写论文;杨丹、桑琰、余智、徐娇、汤雪参与数据收集;李钱容、王雪梅、黄河英参与数据校对与整理;庄琳负责修改论文;王晓银负责课题设计,指导撰写论文并最后定稿。

参考文献:

- [1] HOBSON SR, COHEN ER, GANDHI S, et al. Guideline No. 452: Diagnosis and management of intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. J Obstet Gynaecol Can, 2024, 46(8): 102618. DOI: 10.1016/j.jogc.2024.102618.
- [2] LI YJ, LIU HY, HAN WH, et al. Incidence and characteristics of intrahepatic cholestasis of pregnancy in 4081 hospitalized pregnant women [J]. Fudan Univ J Med Sci, 2018, 45(4): 490-495. DOI: 10.3969/j.issn.1672-8467.2018.04.009.
李意杰, 刘海燕, 韩文晖, 等. 4081例住院孕产妇妊娠期肝内胆汁淤积症发病率及分布特征[J]. 复旦学报(医学版), 2018, 45(4): 490-495. DOI: 10.3969/j.issn.1672-8467.2018.04.009.
- [3] LIU YH, WEI YD, CHEN XH, et al. Genetic study of intrahepatic cholestasis of pregnancy in Chinese women unveils East Asian etiology linked to historic HBV epidemic[J]. J Hepatol, 2025, 82(5): 826-835. DOI: 10.1016/j.jhep.2024.11.008.
- [4] Obstetrics Group of Society of Obstetrics and Gynecology, Chinese Medical Association; Perinatal Medicine Society, Chinese Medical Association. Guidelines for clinical diagnosis, treatment and management of intrahepatic cholestasis of pregnancy (2024) [J]. Chin J Obstet Gynecol, 2024, 59(2): 97-107. DOI: 10.3760/cma.j.cn112141-20230914-00099.
中华医学会妇产科学分会产科学组, 中华医学会围产医学分会. 妊娠期肝内胆汁淤积症临床诊治和管理指南(2024版) [J]. 中华妇产科杂志, 2024, 59(2): 97-107. DOI: 10.3760/cma.j.cn112141-20230914-00099.
- [5] LIN X, WU XO, ZHENG Z, et al. Clinical observation of Yinhuang Lidan Huoxue particles combined ursodeoxycholic acid in treatment of mild intrahepatic cholestasis of pregnancy patients with hepatobiliary dampness-heat syndrome[J]. Chin J Integr Tradit West Med, 2021, 41(8): 912-916. DOI: 10.7661/j.cjim.20210518.172.
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期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. DOI: 10.7661/j.cjim.20210518.172.
- [6] LU JN, JIAO B, WU QP, et al. Effect of western medicine combined with Yinzhihuang on postpartum hemorrhage and pregnancy outcome of intrahepatic cholestasis of pregnancy: A meta-analysis[J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med, 2024, 40(8): 76-81. DOI: 10.13412/j.cnki.zyyj.20240814.002.
卢佳南, 焦波, 吴俏坪, 等. 西药联合茵陈黄对妊娠肝内胆汁淤积症产后出血量及妊娠结局影响的Meta分析[J]. 中药药理与临床, 2024, 40(8): 76-81. DOI: 10.13412/j.cnki.zyyj.20240814.002.
- [7] Obstetrics Subgroup, Society of Obstetrics and Gynecology, Chinese Medical Association. Guidelines for the management of intrahepatic cholestasis of pregnancy (2015) [J]. J Clin Hepatol, 2015, 31(10): 1575-1578. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2015.10.003.
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]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31(10): 1575-1578. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2015.10.003.
- [8] ZHENG XY. Guiding principles for clinical research of new Chinese medicine: Trial implementation [M]. Beijing: China Medical Science Press, 2002.
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.
- [9] State Administration for Market Regulation, Standardization Administration of China. Clinical terminology of Traditional Chinese Medicine—Part

- 2: Syndromes: GB/T 16751.2-2021[S]. Beijing: Standards Press of China, 2021.
国家市场监督管理总局, 国家标准化管理委员会. 中国临床诊疗术语第2部分:证候:GB/T 16751.2-2021[S]. 北京: 中国标准出版社, 2021.
- [10] DU HL. Integrated traditional Chinese and western medicine obstetrics and gynecology[M]. 4th ed. Beijing: China Press of Traditional Chinese Medicine, 2021: 235-239.
杜惠兰. 中西医结合妇产科学[M]. 4版. 北京: 中国中医药出版社, 2021: 235-239.
- [11] XIE X, KONG BH, DUAN T. Obstetrics and gynecology[M]. 9th ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2018: 92-94.
谢幸, 孔北华, 段涛. 妇产科学[M]. 9版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 92-94.
- [12] WANG P. Mining the medication rules and syndrome type distribution of intrahepatic cholestasis of pregnancy based on traditional Chinese medicine inheritance assistant platform[D]. Changsha: Hunan University of Chinese Medicine, 2022.
王普. 基于中医传承辅助平台挖掘妊娠期肝内胆汁淤积症的用药规律及证型分布[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2022.
- [13] FANG LH, ZHANG JQ, TANG XD. Modern research progress in diagnosis and treatment of damp-heat syndrome[J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2024, 39(9): 4793-4798.
方俐晖, 张佳琪, 唐旭东. 湿热证疗的现代研究进展[J]. 中华中医药杂志, 2024, 39(9): 4793-4798.
- [14] GAO XX, YE MY, LIU Y, et al. Prevalence and risk factors of intrahepatic cholestasis of pregnancy in a Chinese population[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 16307. DOI: 10.1038/s41598-020-73378-5.
- [15] İPEK G, TANAÇAN A, PEKER A, et al. Systemic Inflammation Response Index as a diagnostic and prognostic predictor of intrahepatic cholestasis of pregnancy: A case-control study from a tertiary center[J]. Int J Gynecol Obstet, 2024, 165(2): 717-722. DOI: 10.1002/ijgo.15216.
- [16] WU YQ, ZHANG AQ, WAN JY, et al. Mechanism of liver-spleen disharmony in inducing metabolic diseases in phlegm-dampness constitution from the perspective of bile acid metabolism[J]. World Chin Med, 2024, 19(15): 2303-2307. DOI: 10.3969/j.issn.1673-7202.2024.15.015.
吴玉琦, 张安琪, 万瑾毅, 等. 从胆汁酸代谢阐释肝脾失调在痰湿体质易发代谢紊乱中的作用机制[J]. 世界中医药, 2024, 19(15): 2303-2307. DOI: 10.3969/j.issn.1673-7202.2024.15.015.
- [17] GUO LP, LIU M, JI X, et al. Research progress on treatment of hypertensive disorder complicating pregnancy with traditional Chinese medicine [J]. J Emerg Tradit Chin Med, 2022, 31(1): 181-184. DOI: 10.3969/j.issn.1004-745X.2022.01.049.
郭丽萍, 刘梅, 纪晓, 等. 中医药治疗妊娠期高血压疾病研究进展[J]. 中国中医急症, 2022, 31(1): 181-184. DOI: 10.3969/j.issn.1004-745X.2022.01.049.

收稿日期: 2025-06-11; 录用日期: 2025-07-09

本文编辑: 王莹

引证本文: CHEN J, YANG D, LI QR, et al. Distribution of traditional Chinese medicine syndromes in intrahepatic cholestasis of pregnancy and its association with perinatal outcomes[J]. J Clin Hepatol, 2025, 41(11): 2343-2350.
陈瑾, 杨丹, 李钱容, 等. 妊娠期肝内胆汁淤积症中医证候分布规律及其与围产期结局的关联性分析[J]. 临床肝胆病杂志, 2025, 41(11): 2343-2350.

·消息·

《临床肝胆病杂志》在消化病学类核心期刊中连续7年排名第一

近日, 中国科学技术信息研究所《2025年版中国科技期刊引证报告(核心版)》发布: 《临床肝胆病杂志》核心总被引频次为4 402, 核心影响因子为1. 715, 核心他引率为0. 91, 基金论文比为0. 73, 平均引文数为34. 7, 核心开放因子为46。

上述单项指标按权重系数加权集成综合评价结果, 《临床肝胆病杂志》综合评价总分为82. 9, 在2 409种中国科技核心期刊中排名第42位, 位居前1. 74%; 在788种医学核心期刊中排名第17位, 位居前2. 16%; 在19种消化病学类核心期刊中连续7年排名第一。

《临床肝胆病杂志》编辑部

2025年11月25日