

虞坚尔教授辨治小儿重度胆汁淤积性黄疸经验^{*}

蒋沈华, 白 莉, 李利清, 朴 香, 武明云, 虞坚尔[△]

(上海中医药大学附属市中医医院, 上海市中医药研究院中医儿科研究所, 上海 200071)

摘要: 虞坚尔教授应用中医药治疗小儿疾病积累了丰富的临床经验。在小儿难治性疾病中,特别是重度胆汁淤积性黄疸,虞教授提倡中西医结合,西医治标,中医治本,标本兼顾,各取所长。在中医治疗方面,虞教授专注于“利胆退黄、调脾疏肝、活血祛瘀、扶正固本”四个方面,辨病与辨证相结合,扶正与祛邪并举,正气复而黄自去。

关键词: 重度胆汁淤积性黄疸;调脾疏肝;扶正固本;中西医结合

中图分类号: R272

文献标志码: A

文章编号: 1000-2723(2019)06-0039-06

DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2019.06.007

Professor Yu Jianer's Experience of Distinguishing and Treating Severe Cholestatic Jaundice in Children

JIANG Shenhua, BAI Li, LI Liqing, PIAO Xiang, WU Mingyun, YU Jianer

(Shanghai Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Pediatric Institute of Shanghai Traditional Chinese Medicine Academy, Shanghai, 200071)

ABSTRACT: Professor Yu Jianer is the instructor of the inheritance studio of the fifth and sixth groups of famous Chinese medicine experts in China. He is a famous Chinese medicine doctor in Shanghai. He has been practicing Chinese medicine for more than 40 years and accumulated rich clinical experience in the treatment of pediatric diseases with Chinese medicine. In children refractory diseases, especially severe cholestatic jaundice, professor Yu advocated the combined treatment of traditional Chinese and western medicine. Western medicine provide temporary solutions to the problems, while Chinese medicine hit the effect of a permanent cure. Taking care of both tip and root is to take their own advantages. In the treatment of traditional Chinese medicine, professor Yu focused on the four aspects of “normalizing gallbladder to cure jaundice, invigorating the spleen and soothing the liver, activating blood circulation and removing blood stasis, supporting healthy energy”. Professor Yu combined disease differentiation with syndrome differentiation, strengthened and dispelled evils simultaneously and recovered the positive Qi and stopped the disease.

KEY WORDS: severe cholestatic jaundice; invigorating the spleen and soothing the liver; supporting healthy energy; combination of traditional Chinese and Western medicine

虞坚尔教授,博士生导师,首批全国中医药传承博士后导师,第五批、第六批全国老中医药专家学术经验继承工作指导老师,上海市名中医,海派中医徐氏儿科第四代传人,师承上海市名中医朱瑞群教授。虞教授从事中医科研、教学、临床工作 40 余年,精于中医儿科诊疗,经验丰富,疗效显著。笔者跟师随诊 1

年余,诊治多例重度胆汁淤积性黄疸患儿。

1 胆汁淤积性黄疸概况

1.1 胆汁淤积性黄疸背景 胆汁淤积性黄疸是我国婴幼儿的常见病之一,国外文献报道活产婴儿发生率为 1:5 000~1:2 500^[1],国内对此病的流行病学调查尚缺乏,但普遍认为其发病率高于西方国家。根据发

收稿日期: 2019-11-26

^{*} 基金项目: :国家自然科学基金青年项目(81603662);上海市科委青年科技英才扬帆计划资助(16YF1410800)

第一作者简介: 蒋沈华(1990-),女,在读博士研究生,研究方向:小儿肺、脾、肾系疾病。

[△]通信作者: 虞坚尔, E-mail: jianeryu@hotmail.com

生的部位可将其分为肝内和肝外胆汁淤积两大类^[2],而肝内胆汁淤积的主要病因有^[3]:肝细胞原因、小管膜改变、胆汁转运蛋白的遗传缺陷、小管/导管性管腔阻塞、胆管缺失。临床常见结合胆红素升高、黄疸、皮肤瘙痒及肝脏肿大等^[4]。

1.2 胆汁淤积性黄疸的治疗 针对病因和病症的治疗是最为首要的治疗方法。有关胆汁淤积传统治疗药物有熊去氧胆酸(UDCA)、S-腺苷蛋氨酸、激素等。新型疗法包括反式维甲酸(ATRA)、胆汁酸受体(FXR)、过氧化物酶体增殖剂激活受体(PPAR)等。ATRA可以有效减轻肝内炎症、纤维化、胆管增生和胆汁酸含量^[5]。临床研究显示,ATRA联合UDCA可改善原发性硬化性胆管炎丙氨酸氨基转移酶(ALT)和补体水平^[6]。FXR的激活可清除增加的胆汁酸以及减少肝脏和肠道胆汁酸的重吸收^[7]。如FXR激动剂奥贝胆酸可显著降低原发性胆汁性肝硬化患者碱性磷酸酶(ALP)、C反应蛋白(CRP)、白介素-12(IL-12)、免疫球蛋白(Ig)A、IgG和总胆红素(TBIL)水平,减少高密度脂蛋白和甘油三酯的产生,并改善肝功能、肝细胞损伤和胆汁淤积症状^[8]。PPAR α 作为核转录因子可以通过刺激多药耐药蛋白3的产生,减轻炎症并促进胆汁酸排泄^[9]。成纤维细胞生长因子19是一种肠内激素,可下调7 α -羟化酶来抑制胆汁酸的合成^[10]。去甲脱氧胆酸是一种新型药物,与UDCA相比,他没有亚甲基^[11],这种缺失的亚甲基可以通过肝胆管分流术的方法,从胆管细胞中被动吸收去甲脱氧胆酸^[12]。对于一些无法手术治疗的重症患儿,转而寻求中医治疗。现将虞教授治疗胆汁淤积性患儿的二则验案整理介绍如下。

2 病案实录

2.1 阴黄 吴某,男,7月。初诊日期:2019年4月9日。主诉:皮肤、尿色变黄,纳差7月。病史:家长诉患儿系第2胎,第2产,足月剖产,生后2d无明显诱因出现皮肤黄染,无发热,于家附近医院就诊,该院诊断为胆汁淤积性黄疸,予基础治疗,病情反反复复,未见好转。2019年4月,患儿病情加重,伴发热,于某西医院就诊,实验室检查:血常规:肺炎支原体IgM(-),CRP 19 mg/L $\uparrow$,血红蛋白(HB)81 g/L $\downarrow$,淋巴细胞百

分比(LYMPH%)43.4% $\downarrow$,中性粒细胞百分比(NEUT%)43.7% $\uparrow$,血小板(PLT)134 $\times 10^9$ /L;白细胞(WBC)7.9 $\times 10^9$ /L;生化:白蛋白(ALB)23.10 g/L $\downarrow$,ALT 228.80 IU/L $\uparrow$,谷草转氨酶(AST)452.80 IU/L $\uparrow$,直接胆红素(DBIL)206.60 μ mol/L $\uparrow$,TBIL 250.00 μ mol/L $\uparrow$;真菌葡聚糖 64.5 pg/mL;内毒素(LPS)<0.01 EU/mL;肝筛:HBsAg(阴性):抗-HBs(阳性):丙肝抗体(阴性);尿常规:正常;辅助检查:腹部B超报告:肝肿大,质地差:肝门区淋巴结肿大,脾下极腹侧实质占位(副脾可能)。双肾增大,腹水少至中等量。门静脉系统彩色多普勒超声测定:肝静脉中支彩色多普勒频谱呈单相波,建议随访。入院后予告病危,先后予美罗培南、头孢唑肟钠抗感染,美能保肝,白蛋白纠正低蛋白血症,维生素K1口服。患儿有胆汁淤积基础疾病,病情复杂、肝脏病理炎症及纤维化较重,且病程中反复发热,控制欠佳,予肝病科及感染科会诊,建议进一步检查EB病毒抗体及脱氧核糖核酸(DNA)、血涂片、铁蛋白,随访肝功能、血脂、凝血功能等,家属表示拒绝,为寻求中医治疗,故来就诊。现症:患儿皮肤、巩膜重度黄染,色晦暗,无发热,纳差,尿色黄,大便色黄,质稀,无粘液。查体:神志清,精神软,发稀凶平,面色巩膜脸身皮肤黄染色暗,双肺呼吸音粗,未及明显干湿啰音,心音有力,律齐,未闻及杂音,腹稍膨隆,触软,腹壁静脉无显露,未见胃肠型及蠕动波,移动性浊音阳性,肠鸣音正常,舌苔垢黑,质红,指纹淡红。

西医诊断:胆汁淤积性黄疸;中医诊断:黄疸;辨证:脾虚湿滞;治法:行气健脾,利湿退黄。

处方:茵陈 6 g,白术 6 g,柴胡 3 g,车前草 15 g,米仁 6 g,佛手 6 g,白芍 6 g,生甘草 6 g。7剂,半量服用。中药颗粒剂(四川新绿色科技发展有限公司),每日1份,半份/次,50 mL开水冲,温服,2次/d。嘱患儿家长中西医结合治疗,中药基础上继续服用西药。

2019年5月14日二诊:患儿家长诉患儿体质较弱,易被感染,故没有复查血象。患儿服用中药1月余,面色黄染减轻,巩膜黄,纳食略增,小便黄,大便正常,舌苔白腻,质红,指纹淡红。前方奏效,效不更方,上方加垂盆草 9 g,桃仁 3 g。7剂,服法同前。

2019年5月28日三诊:患儿肤目黄染显著减

轻,胃纳可,精神转佳,二便正常,舌苔白,质淡,指纹淡红。为增强扶正固本之力,上方加枸杞子9g,生黄芪9g。7剂,服法同前。

3月后随访,患儿复查肝功能,指标恢复正常范围。

按:本病属于中医学“黄疸”范畴,黄疸有阳黄和阴黄之分。初期多属于阳黄,病机为湿热与痰瘀蕴结、胆汁泛溢;后期多属阴黄,病机为脾虚与寒湿痰瘀互结。患儿来诊时黄疸已有7月,观其色黄晦暗,虞教授认为该病阴黄范畴。小儿脏腑娇嫩,形气未充,加之服药日久,脾胃受损,致脾虚湿滞,碍逆胃气,脾胃升降失常,浸淫肝胆,胆液不循常道,溢于肌肤而发黄疽;肝开窍于目,胆液上行可见目黄;下注膀胱,肠道,故大、小便色黄;小儿脾常不足,运化无权,且肝气郁滞,横逆犯胃,致脾胃升降失常,运化无权故见纳差;胃失和降,浊腻上泛见舌苔垢黑。治法宜行气健脾,利湿退黄。首诊中,茵陈为利湿、退黄之要药,清代杨时泰在《本草述钩元》中载:“茵陈,发陈致新,与它味之逐湿热者殊,而渗利为功,尤难相逐。黄证湿气胜,则如熏黄而晦,热气胜,则如橘黄而明,湿固蒸热,热亦聚湿,皆从中土之湿毒以为本,所以茵陈皆宜。”茵陈轻清以助宣达之功,苦泄下降又有渗利之效,一药而两兼其功;白术善健脾胃、消痰水、止泄泻;佛手具有疏肝解郁、理气和中、燥湿化痰功效,同时,因其气味芳香,具有醒脾理气作用;柴胡归肝、胆经,白芍入肝经,两药配伍,一升一降,一散一敛,共使气血调,肝脾和,疼痛止,痞满消;白芍合生甘草酸甘化阴、养阴柔肝,以达养阴助阳之效;车前草、米仁利尿通淋,同时兼具利小便而实大便之功,《金匱要略》言:“诸病黄家,但利其小便。”诸药并用,共奏利胆退黄之功。二诊患儿服药1月后,症状较前好转,效不更方,考虑患儿黄疸日久,肝纤维化较重,增活血化痰药桃仁;添垂盆草加强利湿退黄功效,同时具有养肝护肝作用。三诊时患儿肤目黄染显著减轻,精神转佳,二便正常,舌苔也较前明显改善,得效后,治疗大法不变,加强扶正之力,以助里邪出表,加枸杞子滋补肝肾,入黄芪增强补气固表、托毒排脓、利尿生肌之

用。综观治疗全程,调脾疏肝,标本兼顾,攻补兼施,湿热浊毒得清,瘀血得化而取效。

2.2 阳黄 范某,男,4月,初诊日期:2019年6月12日。主诉:生后3天皮肤巩膜黄染至今。病史:家长诉患儿系第4胎,第2产,足月剖产,生后3d皮肤巩膜黄染至今,于当地某医院多次住院治疗,该院诊断为胆汁淤积性黄疸,予熊去氧胆酸利胆,消胆胺减少肠肝循环,苯巴比妥诱导肝酶对症治疗,维生素D滴剂,维生素AD滴剂,维生素E软胶囊及维生素K1减少副作用与营养支持治疗,建议完善肝穿检查。最近1次实验室检查:(2019.5.15)尿液分析:阴性;便常规:阴性;凝血酶原时间13.40秒,部分凝血酶原时间45.10秒,凝血酶时间16.80秒;血常规:WBC $10.1 \times 10^9/L$, NEUT% 23.50%, HB 122 g/L, PLT $414 \times 10^9/L$, CRP 3.69 mg/L; (2019.5.21)甲胎蛋白(AFP)146743.0 ng/mL; 肝功能:TBIL 199.9 $\mu\text{mol/L}$, DBIL 102.2 $\mu\text{mol/L}$, 总胆汁酸(TBA)121.6 $\mu\text{mol/L}$, ALT 423 U/L, AST 963 U/L, ALP 811 U/L, γ -谷氨酰基转移酶(GGT)135 U/L, 总蛋白(TP)59 g/L, ALB 42 g/L, 球蛋白(GLB)17 g/L, 白球比(A/G)2.5; 辅助检查(2019.5.16)腹部B超(USF51906879):肝肋下约31mm,左肾肾盂分离,脾、右肾未见明显异常。胃肠道大量气体,胰腺、胆囊显示不清。因西药治疗效果不佳,遂于上海市中医医院儿科专家门诊就诊。现症:患儿皮肤、巩膜中度黄染,颜色明亮,无发热,吃奶尚可,无吐奶,精神及睡眠可,小便色黄,量可,大便黄绿色。查体:神志清,精神可,发稀凶平,面色巩膜脸身皮肤黄染,双肺呼吸音粗,未及干湿啰音,心音有力,律齐,未闻及杂音,腹软不胀,肝肋下3cm,剑突下3cm,质软,脾肋下1.5cm,未及包块。肠鸣音正常,舌苔黄腻,质红,指纹淡红。

西医诊断:胆汁淤积性黄疸;中医诊断:黄疸;辨证:湿热蕴结,脾虚肝郁;治法:清热利湿,健脾疏肝。

处方:生白术6g,茯苓6g,茵陈3g,柴胡3g,生地9g,生黄芪9g,白芍9g,佛手6g,垂盆草9g,桃仁3g,生甘草9g,米仁9g。7剂,半量服用。中药颗粒剂(四川新绿色科技发展有限公司),每日1份,半份/次,50mL开水冲,温服,2次/d。嘱患儿家长中

西结合治疗。

2019 年 6 月 26 日二诊:7 剂后,面色黄染减轻,巩膜黄,纳食略增,小便黄,大便正常,舌苔白腻,质淡,指纹淡红。前方奏效,效不更方,7 剂,服法同前。

2019 年 7 月 24 日三诊:中西医结合治疗 1 月后,患儿肤目黄染显著减轻,大小便正常,舌苔白,质淡,指纹淡红。肝功能:TBIL 113.10 $\mu\text{mol/L}$,DBIL 70.4 $\mu\text{mol/L}$,ALT 268 U/L,AST 348 U/L,ALP 578 U/L,GGT 114 U/L,ALB 43.4 g/L。为增强扶正固本之力,上方加党参 9 g。7 剂,服法同前。如患儿无明显不适可继续服用此方 1 月。2 月后随访,小儿肝肾功能检查已在正常范围。

按:本病属于阳黄,病机为湿热蕴结,熏蒸肝胆,肝胆疏泄不利,胆汁外溢而致。湿热日久不化,入于血分,脉道不通,胆汁难以循其常道而行,排泄受阻,则黄疸加深。治疗上应清热利湿退黄。《金匱要略》载:“黄家所得,从湿得之。”故重用茵陈清热利湿。现代研究发现^[13],茵陈蒿的代表成分 6,7-二甲氧基香豆素对各种肝病,特别是对阳黄综合征的治疗显示出良好疗效;白术、佛手健脾化痰;米仁、茯苓使湿邪从小便分消;桃仁活血祛瘀;添垂盆草加强利湿退黄、清热解毒^[14],现代研究证实^[15],垂盆草苷对肝内胆汁淤积幼龄大鼠的肝功能具有保护作用,血清中 ALT、AST、ALP、TBIL 水平和肝匀浆中髓过氧化物酶 MPO 活性降低。垂盆草提取物(SSE)可降低血清 ALT、AST、ALP、GGT、DBIL 和 TBIL 水平及减缓 α -茶基异硫氰酸盐(ANIT)诱导肝损伤的胆汁流速;生地清热凉血,养阴生津,以利湿过渡而伤阴液之弊。二诊患儿服药 7 剂后,面色黄染减轻,前方奏效,效不更方。三诊患儿肤目黄染显著减轻,治疗大法不变,加强扶正之力,以助里邪出表,加党参,与白术、茯苓、甘草取四君之意,以补中益气,提高患儿免疫力。综观治疗全程,虞教授以清热利湿为主,但不忘调脾疏肝,标本兼顾,湿热浊毒得清,瘀血得化而取效。

3 现代中医药治疗黄疸病的概况

3.1 胆汁淤积性黄疸的中医背景 胆汁淤积性黄疸归于中医黄疸病,古称“黄瘧”。《素问·平人氣象论》:“溺黄赤,安卧者,黄瘧,目黄者,曰黄瘧。”《灵枢》曰:

“身痛而色微黄,齿垢黄,爪甲上黄,黄瘧也,安卧,小便黄赤。”明确指出目黄、身黄、小便黄为黄疸病的三大主要临床症状,为后世认识本病奠定了基础。

黄疸病病因,结合众医家论述观点,可归纳为:外感六淫、饮食不节、情志内伤等。关于黄疸病病机,众医家总结为湿热蕴蒸、寒湿阻遏、血瘀肝郁、脾胃虚损、外感毒邪 5 个方面。关于湿热蕴蒸发黄,古人论述颇多,《素问·六元正纪大论》载:“褥暑湿热相搏,争于左之上,民病黄瘧而为跗肿。”最早提出了炎暑湿热致黄这一病机。至汉朝时期,张仲景进一步指出,黄疸的形成与瘀热有关。《伤寒论·辨阳明病脉证并治》曰:“阳明病……此为瘀热在里,身必发黄。”至宋元金时期黄疸湿热论盛行,成无已在《伤寒明理论》中论述:“湿也,热也,甚者则发黄。内热已盛,复被火者,亦发黄也。”清代叶天士《临证指南医案》中有述:“病从湿得之……阳黄之作,湿从火化,瘀热在里,胆热液泄,……熏蒸遏郁,侵于肝则身目俱黄。”从《黄帝内经》开始,历代医家均认为湿热蕴结为黄疸主要的病机,并且理论探讨也是不断的深入,完善。历史上有关寒湿发黄的记载不如湿热发黄丰富。《伤寒论》曰:“伤寒发汗已,身目为黄,所以然者,以寒湿在里不解故也。”《医学心悟》有述:“又有寒湿之黄,黄如熏黄色,暗而不明,或手脚厥冷,脉沉细,此名阴黄。”提示寒湿内阻也是黄疸的病机之一,且多数是阴黄之证。

3.2 中医药治疗黄疸病的现代研究 Yan 等^[16]报道,在 ANIT 的干预下,胆汁酸(BA)的结构发生了显著的改变,在接受茵陈蒿汤(YCHT)治疗的胆总管结扎(BDL)组大鼠中,血清 TBIL、总胆汁酸(TBA)、ALT、AST 及 GGT 均低于假手术 BDL 组。茵陈蒿汤全方组、单味大黄组、全方缺栀子组(大黄与茵陈配伍)各项指标(TBIL、DBIL、ALT、AST)均较模型组明显改善,茵陈蒿汤全方组方配伍合理,大黄在方中发挥主要作用,茵陈对大黄有协同作用^[17]。茵陈五苓散对 ANIT 所致的黄疸型肝损伤有一定的干预作用,其机制可能与调节氧化应激、三羧酸循环和氨基酸代谢途径有关^[18]。临床研究中,茵陈黄口服液联合其他治疗提高了新生儿黄疸治疗的有效率,且缩短了黄疸消退时间^[19-20]。不同剂量复方黄芩口服液可降低 ANIT 诱

导的黄疸型肝炎小鼠血清中 ALT、AST、肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 水平,有很好的保肝作用^[21]。另一研究同样证实复方黄芩口服液可减轻造模所致的小鼠肝损伤^[22]。

4 治疗特点

4.1 整体观念, 辨证论治 中医学独特的理论体系是整体观念, 辨证论治。认为人体是一个有机的整体, 构成人体的各个脏腑在功能上相互协调、相互为用, 病理上也是相互影响的。同时也认为, 人生活在自然界中, 人体的生理功能以及病理变化与自然界息息相关。如《金匱要略·脏腑经络先后病脉证第一》云:“人禀五常, 因风气而生长, 风气虽能生万物, 亦能害万物, 如水能浮舟, 亦能覆舟。”因此, 虞教授在诊病中强调整体观念, 通过四诊之见, 进行整体辨治与分析, 明确病势发展趋向, 综合分析各脏腑之间生理上的相互联系及病理上的相互影响, 作出结论, 辨证施治。

4.2 重视脾胃, 兼顾疏肝利胆 《素问》曰:“脾胃者, 仓廩之官, 五味出焉。”历代医家皆谓脾胃为后天之本, 并将脾胃功能的恢复作为疾病转归的判断依据, 凡病者“得胃气者生, 失胃气者亡”, 故疾病的治疗过程中, 应时时注意顾护胃气。无论阳黄、阴黄, 虞教授都会选用调理脾胃之品, 如白术、佛手、甘草、黄芪等, 所谓“盖脾土强者, 足以捍御湿热, 必不生黄”, 健脾补虚之药多有燥湿功效, 则能祛湿退黄。

黄疸病位在脾胃, 与肝胆密切相关, 湿邪易伤脾胃, 脾胃失健则气机不利, 肝胆枢机不利, 故临床黄疸病常见肝脾不调之证, 一为脾胃虚弱, 一为肝郁血瘀。所谓“见肝之病, 知肝传脾, 当先实脾”, 医案中多用白术、白芍、柴胡、佛手等健脾疏肝药物恰在于调理肝脾, 使气机畅通。故在黄疸治疗上应调和肝脾, 二者兼顾, 方能取得良好疗效。

4.3 灵活运用活血药物 东汉时期, 张仲景提出了湿热痹郁脾胃气机, 邪热“癖”结于血, 导致发黄的病机。朱肱在《活人书》中将湿热发黄与血瘀发黄并提, 成无己坚持瘀血致黄理论, 黄疸“血分说”更是在晚清民国时期达到顶峰。不论湿热还是寒湿, 病位都深达血分。虞教授认为, 黄疸临床多见于慢性病, 久病必瘀, 病久入络, 患者体内必有瘀血作祟, 辨证多有血瘀

之象。“瘀”既是病理产物, 又是致病因素, 瘀血滞留体内, 瘀滞脉道, 损伤正气, 耗损伤血, 日久又可化热生火, 煎熬阴血, 灼伤脉络, 更使阴血受伤。此时, 加一些活血养血之品, 如桃仁、丹参、白芍等, 以达活血化湿, 调畅气机之功。

5 小结

虞教授治疗此病, 常以整体观念为指导思想, 首重正气, 尤其重视脾胃的养护, 其次兼顾肝胆, 灵活运用活血药物。同时, 虞教授认为必须分清疾病的本末主次, 病情的轻重缓急, 遵循“急则治标, 缓则治本”法则, 《素问·标本病传论》曰:“知标本者, 万举万当; 不知标本, 是谓妄行。”当临床症状较重, 黄疸较深时, 利胆退黄、保肝降酶是当务之急, 切不可盲目自信单用中医疗法, 要急时应用现代医学的治疗手段对症处理, 采用中西医结合治疗方案, 标本兼顾方能药到病除。

参考文献:

- [1] FISCHLER B, LAMIREAU T. Cholestasis in the newborn and infant [J]. Clin Res Hepatol Gas, 2014, 38 (3): 263-267.
- [2] 陈成伟, 成军, 窦晓光, 等. 胆汁淤积性肝病诊断和治疗共识(2015)[J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31(12): 1989-1999.
- [3] SHAH R, JOHN S. Cholestatic jaundice (Cholestasis, Cholestatic Hepatitis)[M]. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing, 2018.
- [4] 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.
- [5] PANEBIANCO C, OBEN J A, VINCIGUERRA M, et al. Senescence in hepatic stellate cells as a mechanism of liver fibrosis reversal: a putative synergy between retinoic acid and PPAR- γ signaling [J]. Clin Exp Med, 2017, 17(3): 269-280.
- [6] ASSIS D N, ABDELGHANY O, CAI S Y, et al. Combination therapy of all-trans retinoic acid with ursodeoxycholic acid in patients with primary sclerosing cholangitis: a human pilot study [J]. J Clin Gastroenterol, 2017, 51(2): e11-e16.
- [7] TRAUNER M, FUCHS C D, HALILBASIC E, et al. New

- therapeutic concepts in bile acid transport and signaling for management of cholestasis [J]. *Hepatology*, 2017, 65(4): 1393–1404.
- [8] KOWDLEY K V, LUKETIC V, CHAPMAN R, et al. A randomized trial of obeticholic acid monotherapy in patients with primary biliary cholangitis [J]. *Hepatology*, 2018, 67(5): 1890–1902.
- [9] DE VRIES E, BEUERS U. Management of cholestatic disease in 2017[J]. *Liver Int*, 2017(S1): 123–129.
- [10] FLOREANI A, MANGINI C. Primary biliary cholangitis: old and novel therapy[J]. *Eur J Intern Med*, 2018, 47: 1–5.
- [11] DYSON J K, HIRSCHFIELD G M, ADAMS D H, et al. Novel therapeutic targets in primary biliary cirrhosis[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2015, 12(3): 147–158.
- [12] BEUERS U, TRAUNER M, JANSEN P, et al. New paradigms in the treatment of hepatic cholestasis: from UDCA to FXR, PXR and beyond[J]. *Journal of hepatology*, 2015, 62(Suppl. 1): S25–S37.
- [13] FANG H, ZHANG A, YU J, et al. Insight into the metabolic mechanism of scoparone on biomarkers for inhibiting Yanghuang syndrome [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 37519.
- [14] 李慧娟, 杜成林, 王晓静. 垂盆草的研究进展[J]. *药学研究*, 2015, 34(11): 661–663.
- [15] 龙安予, 郑俊霞, 刘蕊. 垂盆草苷对实验性幼年大鼠肝内胆汁淤积的干预作用 [J]. *辽宁医学杂志*, 2018, 32(2): 23–25.
- [16] YAN J, XIE G, LIANG C, et al. Herbal medicine Yinchenhaotang protects against α -naphthylisothiocyanate-induced cholestasis in rats [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 4211.
- [17] 窦志华, 罗琳, 孟萍, 等. 茵陈蒿汤不同方剂配伍对黄疸模型大鼠肝功能的影响比较 [J]. *南通大学学报 (医学版)*, 2017, 37(1): 17–20.
- [18] 蔡小蓉, 杨建云, 肖炳坤, 等. 茵陈五苓散对 α -萘异硫氰酸酯致大鼠黄疸型肝损伤的血清代谢组学研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2018, 34(7): 848–851.
- [19] ZENG J, WANG S J, LI Y M, et al. Yinzhihuang oral liquid in the treatment of neonatal jaundice: a meta-analysis[J]. *Pharm Biol*, 2017, 55(1): 554–559.
- [20] 谢辉, 谢艳, 张若蒙, 等. 茵栀黄口服液对新生儿黄疸特征标记物影响的研究分析 [J]. *吉林医学*, 2017, 38(6): 1052–1054.
- [21] 苏峰, 郝少君, 孙建华, 等. 复方黄芩口服液对小鼠黄疸型肝炎模型血清中指标的影响 [J]. *实用药物与临床*, 2016, 19(11): 1325–1328.
- [22] 苏峰, 郝少君, 黎丹东, 等. 复方黄芩口服液对小鼠黄疸型肝炎模型肝脏中指标的影响 [J]. *中华中医药学刊*, 2017, 35(8): 2176–2178.