

熊去氧胆酸、腺苷蛋氨酸联合多烯磷脂酰胆碱对妊娠期肝内胆汁淤积症患者相关指标的影响

曹杰*, 蔡艾杞, 田立碧, 王佳*(重庆医科大学附属大学城医院妇产科, 重庆 401331)

中图分类号 R711 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)18-2509-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.18.18

摘要 目的:探讨熊去氧胆酸、腺苷蛋氨酸联合多烯磷脂酰胆碱对妊娠期肝内胆汁淤积症(ICP)患者相关指标的影响。方法:回顾性分析90例ICP患者资料,按用药的不同分为对照组(45例)和观察组(45例)。对照组患者给予熊去氧胆酸片300 mg,口服,每日3次+注射用丁二磺酸腺苷蛋氨酸1 g,加入5%葡萄糖注射液250 mL中,静脉滴注,每日1次。观察组患者在对照组治疗的基础上给予多烯磷脂酰胆碱注射液15 mL,加入5%葡萄糖注射液250 mL中,静脉滴注,每日1次。两组疗程均为2周。观察两组患者治疗前后瘙痒评分、血清胆汁酸(TBA)、丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)水平,妊娠结局及不良反应发生情况。结果:治疗前,两组患者瘙痒评分和TBA、ALT、AST水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者瘙痒评分和TBA、ALT、AST水平均显著低于同组治疗前,且观察组显著低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。观察组患者剖宫产、早产、胎儿窘迫和羊水粪染发生率均显著低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组患者治疗期间均未见明显不良反应发生。结论:熊去氧胆酸、腺苷蛋氨酸联合多烯磷脂酰胆碱可有效改善ICP患者的瘙痒症状、肝功能及妊娠结局,且安全性较好。

关键词 妊娠期;肝内胆汁淤积;多烯磷脂酰胆碱;熊去氧胆酸;腺苷蛋氨酸

Effects of Ursodeoxycholic Acid and Adenosine Methionine Combined with Polyene Phosphatidylcholine on Related Indicators of Pregnancy with Intrahepatic Cholestasis

CAO Jie, CAI Aiqi, TIAN Libi, WANG Jia (Dept. of Obstetrics and Gynecology, the Affiliated University-Town Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 401331, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To explore the effects of ursodeoxycholic acid and adenosine methionine combined with polyene phosphatidylcholine on related indicators of pregnancy with intrahepatic cholestasis (ICP). METHODS: Medical information of 90 ICP female were analyzed retrospectively and divided into control group (45 cases) and observation group (45 cases) according to drug use. Control group was given Ursodeoxycholic acid tablet 300 mg orally, 3 times a day+Transmetil for injection 1 g added into 5% Glucose injection 250 mL intravenously, once a day. Observation group was additionally given Polyene phosphatidylcholine injection 15 mL added into 5% Glucose injection 250 mL intravenously, once a day, on the basis of control group. Treatment course of 2 groups lasted for 2 weeks. The itching score, the levels of serum total bile acid (TBA), ALT and AST, pregnancy outcome and the occurrence of ADR were observed in 2 groups before and after treatment. RESULTS: Before treatment, there was no statistical significance in itching score, the levels of TBA, ALT and AST between 2 groups ($P>0.05$). After treatment, itching score, the levels of TBA, ALT and AST in 2 groups were significantly lower than before treatment, and the observation group was significantly lower than the control group, with statistical significance ($P<0.05$). The cesarean section rate, premature birth rate, fetal distress rate and amniotic fluid rate of observation group were significantly lower than those of control group, with statistical significance ($P<0.05$). No obvious ADR was found in 2 groups during treatment. CONCLUSIONS: Ursodeoxycholic acid, ademetionine combined with polyene phosphatidylcholine can effectively alleviate itching symptoms, liver function and pregnancy outcome of ICP patients, with good safety.

KEYWORDS Pregnancy; Intrahepatic cholestasis; Polyene phosphatidylcholine; Ursodeoxycholic acid; Ademetionine

妊娠期肝内胆汁淤积症(Intrahepatic cholestasis of pregnancy, ICP)是一种主要发生于妊娠中晚期的特有肝脏疾病,临床主要表现为皮肤瘙痒,同时伴不明原因的血清胆汁酸(TBA)水平升高和肝酶水平异常^[1]。瘙痒通常可在分娩后迅速消失,TBA、肝酶水平亦可在分娩

后几周内恢复正常^[2]。遗传、雌激素和环境因素在ICP的发病机制中具有相互作用^[3]。ICP患者的预后通常良好,但胎儿发生异常的风险较高,可致围产儿发病率和死亡率增加(如早产、胎儿窘迫、羊水粪染,甚至发生胎儿宫内死亡)^[4-5]。在本研究中笔者分析了熊去氧胆酸、腺苷蛋氨酸联合多烯磷脂酰胆碱对ICP患者相关指标的影响,旨在为临床提供参考。

1 资料与方法

* 主治医师,讲师,硕士。研究方向:高危妊娠。电话:023-65714941。E-mail:1134246286@qq.com

通信作者:主任医师,教授,博士。研究方向:高危妊娠。电话:023-65714940。E-mail:752203031@qq.com

1.1 资料来源

回顾性分析2012年12月—2015年12月我院收治的90例ICP患者资料,根据用药的不同分为对照组(45例)和观察组(45例)。对照组年龄20~40岁,平均(26.61±3.42)岁;孕次1~3次,平均(1.24±0.10)次;孕周30~37周,平均(33.28±3.36)周;体质量指数22.00~24.21 kg/m²,平均(23.21±0.23)kg/m²。观察组年龄20~40岁,平均(25.32±2.91)岁;孕次1~3次,平均(1.30±0.16)次;孕周30~37周,平均(32.45±3.11)周;体质量指数22.81~24.63 kg/m²,平均(23.37±0.28)kg/m²。两组患者年龄、孕次等基本资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:(1)出现其他原因无法解释的皮肤瘙痒;(2)空腹TBA升高;(3)TBA水平正常者,但有其他原因无法解释的肝功能异常;(4)皮肤瘙痒和肝功能异常在产后可恢复正常;(5)孕周<37周。排除标准:(1)入院时胎动频繁、减少或消失,羊水过少等异常情况;(2)孕周≥37周,随时可能终止妊娠;(3)其他原因导致肝脏疾病或其他脏器疾病;(4)其他原因导致的皮肤瘙痒;(5)其他妊娠并发症(如妊娠期高血压等)和全身性疾病(如糖尿病、高血压、感染等)。

1.3 治疗方法

对照组患者给予熊去氧胆酸片(上海中西三维药业有限公司,规格:50 mg/片,批准文号:国药准字H31021950)300 mg,口服,每日3次+注射用丁二磺酸腺苷蛋氨酸(意大利Abbott S.R.L,规格:0.5 g,注册证号:H20140261)1 g,加入5%葡萄糖注射液250 mL中,静脉滴注,每日1次。观察组患者在对照组治疗的基础上给予多烯磷脂酰胆碱注射液(成都天台山制药有限公司,规格:5 mL:232.5 mg,批准文号:国药准字H20057684)15 mL,加入5%葡萄糖注射液250 mL中,静脉滴注,每日1次。两组疗程均为2周。所有患者入院后常规给予地塞米松磷酸钠注射液(西南药业股份有限公司,规格:1 mL:5 mg,批准文号:国药准字H50021463)6 mg,肌肉注射,连用2 d;为预防产前及产时出血,在估计妊娠终止前3 d预防性使用维生素K₁(天津药业新郑集团,规格:1 mL:10 mg,批准文号:国药准字H41021051)10 mg,肌肉注射,连用3 d。所有ICP患者自数胎动,均常

规每日行无应激试验(NST),每周行产科B超检查,治疗过程中若出现胎儿窘迫、羊水过少等异常情况则随时终止妊娠。

1.4 观察指标

1.4.1 治疗前后瘙痒评分 采用Ribalta[®]标准评分——0分:无瘙痒;1分:偶有瘙痒;2分:间断瘙痒,无症状波动;3分:间断瘙痒,有症状波动;4分:持续性瘙痒,日夜无变化。

1.4.2 治疗前后TBA、丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)水平 采用循环酶法检测TBA水平;采用速率法检测ALT、AST水平,试剂盒均由深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司提供。

1.4.3 妊娠结局 妊娠结局包括剖宫产、早产、胎儿窘迫和羊水粪染等。

1.4.4 不良反应 观察两组患者治疗期间的不良反应发生情况。

1.5 统计学方法

采用SPSS 21.0统计软件对数据进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后瘙痒评分比较

治疗前,两组患者瘙痒评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者瘙痒评分均显著低于同组治疗前,且观察组显著低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表1。

表1 两组患者治疗前后瘙痒评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

Tab 1 Comparison of itching score between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$, score)

组别	n	治疗前	治疗后
观察组	45	3.56±0.52	1.19±0.21**
对照组	45	3.41±0.48	2.61±0.39*

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,** $P<0.05$

Note: vs. before treatment,* $P<0.05$; vs. control group,** $P<0.05$

2.2 两组患者治疗前后TBA、ALT、AST水平比较

治疗前,两组患者TBA、ALT、AST水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者TBA、ALT、AST水平均显著低于同组治疗前,且观察组显著低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表2。

2.3 两组患者治疗后妊娠结局比较

表2 两组患者治疗前后TBA、ALT、AST水平比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 2 Comparison of the levels of TBA, ALT and AST between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

组别	n	TBA, $\mu\text{mol/L}$		ALT, U/L		AST, U/L	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	45	46.59±0.81	12.38±0.25**	83.19±4.48	30.16±2.15**	78.16±3.11	29.89±2.19**
对照组	45	45.63±0.76	20.51±0.62*	86.54±4.67	46.72±2.77*	82.55±3.42	33.16±2.41*

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,** $P<0.05$

Note: vs. before treatment,* $P<0.05$; vs. control group,** $P<0.05$

治疗后,观察组患者剖宫产、早产、胎儿窘迫和羊水

粪染发生率均显著低于对照组,差异均有统计学意义

($P < 0.05$), 详见表3。

表3 两组患者治疗后妊娠结局比较[例(%)]

Tab 3 Comparison of pregnancy outcomes between 2 groups after treatment [case(%)]

组别	n	剖宫产	早产	胎儿窘迫	羊水粪染
观察组	45	9(20.0)*	5(11.1)*	1(2.22)*	5(11.1)*
对照组	45	15(33.33)	8(17.78)	4(8.89)	9(20.00)

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

Note: vs. control group, * $P < 0.05$

2.4 不良反应

两组患者治疗期间均未见明显不良反应发生。

3 讨论

ICP是妊娠期妇女最常见的肝脏疾病,在我国发病率为2.3%~6.0%^[7]。有研究显示,高TBA水平可损伤心肌细胞功能,引起心律失常,若这些潜在的致命性心律失常发生于胎儿,则可增加胎儿死亡率^[8];其次,TBA对胎盘绒毛膜静脉的缩血管作用,可增加胎儿窘迫、新生儿窒息和胎死宫内的发生风险^[9]。有研究认为,TBA可增加妊娠期妇女子宫肌层催产素受体的敏感性和表达^[10],这可能为ICP妇女妊娠期间发生早产的机制。

ICP治疗的目的是缓解皮肤瘙痒症状,降低血清TBA水平,改善肝功能,延长孕周,改善妊娠结局。熊去氧胆酸是目前治疗ICP最有效的一线药物^[11],其作用机制为保护胆管不受疏水性TBA产生细胞毒性的损害,抑制TBA吸收,同时促进TBA转运与排泄,从而降低血液内TBA浓度水平^[1]。研究表明,妊娠期妇女妊娠晚期可安全使用熊去氧胆酸,熊去氧胆酸对ICP妇女或胎儿均无明显不良影响,安全性较好^[12]。腺苷蛋氨酸为治疗ICP临床二线用药,其可参与磷脂酰胆碱的合成,不仅影响肝细胞组成和膜流动性,同时还可增加激素代谢产物的胆汁排泄。多烯磷脂酰胆碱可改善ICP妇女受损肝细胞膜并恢复其功能,减少自由基生成,抑制脂质过氧化,增加谷胱甘肽还原酶、过氧化氢酶等酶的活性,促进肝脏排毒^[13]。

本研究结果显示,治疗后,两组患者瘙痒评分、TBA、ALT、AST水平均显著低于同组治疗前,且观察组显著低于对照组,差异均有统计学意义。观察组妇女剖宫产、早产、胎儿窘迫和羊水粪染发生率均显著低于对照组,差异均有统计学意义。两组患者治疗期间均未见明显不良反应发生。

综上所述,熊去氧胆酸、腺苷蛋氨酸联合多烯磷脂酰胆碱可有效改善ICP患者的瘙痒症状、肝功能及妊娠结局,且安全性较好。由于本研究纳入的样本量较小,观察时间较短,且未对ICP患者进行分级管理,故此结论有待大样本、多中心研究进一步证实。

参考文献

- [1] Gabzdyl EM, Schlaeger JM. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a critical clinical review[J]. *J Perinat Neonatal Nurs*, 2015, 29(1):41-50.
- [2] Diken Z, Usta IM, Nassar AH. A clinical approach to intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. *Am J Perinatol*, 2013, 31(1):1-8.
- [3] Than NN, Neuberger J. Liver abnormalities in pregnancy[J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2013, 27(4):565-575.
- [4] Wikström Shemer E, Marschall HU, Ludvigsson JF, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and associated adverse pregnancy and fetal outcomes: a 12-year population-based cohort study[J]. *BJOG*, 2013, 120(6):717-723.
- [5] 杨海艳,胡敏,陈江鸿.妊娠期肝内胆汁淤积症妇女的母儿结局及其影响因素分析[J]. *中华妇产科杂志*, 2016, 51(7):535-537.
- [6] Ribalta J, Reyes H, Gonzalez MC, et al. S-adenosyl-L-methionine in the treatment of patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study with negative results[J]. *Hepatology*, 1991, 13(6):1084-1089.
- [7] 漆洪波,邵勇,吴味辛,等.妊娠肝内胆汁淤积症分度诊断和处理的临床意义[J]. *中华妇产科杂志*, 2004, 39(1):14-17.
- [8] Gorelik J, Shevchuk A, Swiet MD, et al. Comparison of the arrhythmogenic effects of tauro- and glycoconjugates of cholic acid in an in vitro, study of rat cardiomyocytes[J]. *BJOG*, 2004, 111(8):867-870.
- [9] 蔡艾杞,刘路遥,张应凤,等.妊娠期肝内胆汁淤积症的研究进展[J]. *现代妇产科进展*, 2016, 25(11):871-873.
- [10] Zhao P, Zhang K, Yao Q, et al. Uterine contractility in intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. *J Obstet Gynaecol*, 2014, 34(3):221-224.
- [11] Erlinger S. Ursodeoxycholic acid in intrahepatic cholestasis of pregnancy: good, but can do better[J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2013, 37(2):117-118.
- [12] Joutsiniemi T, Timonen S, Leino R, et al. Ursodeoxycholic acid in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy: a randomized controlled trial[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2014, 289(3):541-547.
- [13] 李永红,闫芳.多烯磷脂酰胆碱注射液治疗妊娠期肝内胆汁淤积症的疗效观察[J]. *实用妇产科杂志*, 2014, 30(6):469-471.

(收稿日期:2016-12-18 修回日期:2017-04-12)

(编辑:陈宏)