

熊去氧胆酸联合 S-腺苷蛋氨酸治疗妊娠期轻度肝内胆汁淤积症的疗效观察

汪涛*, 陆剑锋(无锡市妇幼保健院, 江苏 无锡 214002)

中图分类号 R714.12 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)26-3687-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.26.27

摘要 目的:观察熊去氧胆酸(UDCA)联合 S-腺苷蛋氨酸(SAMe)治疗妊娠期轻度肝内胆汁淤积症(ICP)的疗效。方法:选取妊娠期轻度 ICP 患者 213 例,按随机数字表法分为联合组(107 例)和单药组(106 例)。联合组患者采用 UDCA 联合 SAMe 治疗,单药组采用 UDCA 治疗,比较两组患者的疗效及妊娠结局差异。结果:治疗后两组患者的总胆汁酸、肝胆酸、直接胆红素、丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶检测值较治疗前均降低,联合组降低较单药组更加显著,差异均有统计学意义($P < 0.05$);联合组患者的瘙痒控制时间[(3.8 ± 1.4) d]短于单药组[(5.3 ± 1.5) d],差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗后第 3、5 天联合组患者的瘙痒程度评分低于单药组患者,差异具有统计学意义($P < 0.05$);联合组与单药组的胎儿窘迫发生率、新生儿窒息发生率、羊水污染率、剖宫产率、新生儿 1 min Apgar 评分比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);联合组患者的早产率为 11.22%,显著低于单药组的 20.75%,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。结论:UDCA 联合 SAMe 治疗 ICP 患者较单用 UDCA 治疗能够更及时地控制患者的临床症状,尽快恢复实验室指标,取得更好的疗效。

关键词 熊去氧胆酸; S-腺苷蛋氨酸; 妊娠期; 肝内胆汁淤积症

Efficacy Observation of Ursodesoxycholic Acid Combined with S-Adenosyl Methionine in the Treatment of Mild ICP of Pregnancy

WANG Tao, LU Jian-feng(Wuxi Maternal and Child Health-Care Hospital, Jiangsu Wuxi 214002)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe therapeutic efficacy of ursodeoxycholic acid (UDCA) combined with S-adenosyl methionine (SAMe) in the treatment of mild intrahepatic cholestasis (ICP) of pregnancy. METHODS: 213 pregnant patients with mild ICP were selected and randomly divided into combination group (107 cases) and single drug group (106 cases). Combination group received UDCA combined with SAMe, and single drug group was given UDCA alone. Therapeutic efficacy and pregnancy outcome were compared between 2 groups. RESULTS: Compared to before treatment, TBA, CG, DBIL, ALT and AST of 2 groups were decreased after treatment, and the decrease of combination group was more significant than that of single drug group, with statistical significance ($P < 0.05$). The time of itching control [(3.8 ± 1.4) d] in combination group was lower than (5.3 ± 1.5) d in single drug group, with statistical significance ($P < 0.05$). After 3 and 5 days of treatment, itching degree score of combination group was lower than that of single drug group, with statistical significance ($P < 0.05$). There was no statistical significance in fetal distress rate, neonatal asphyxia rate, amniotic fluid contamination rate, cesarean section rate and neonatal 1 min Apgar score between combination group and single drug group ($P > 0.05$); the preterm birth rate of combination group was 11.22%, which was significantly lower than 20.75% of single drug group, with statistical significance ($P < 0.05$). CONCLUSIONS: Compared to UDCA alone, UDCA combined with SAMe in the treatment of patients with ICP can control the clinical symptoms timely, recovery laboratory index as soon as possible and obtain better therapeutic efficacy.

KEYWORDS Ursodeoxycholic acid; S-adenosyl methionine; Pregnancy; Intrahepatic cholestasis

妊娠期肝内胆汁淤积症(ICP)是多发生于妊娠中晚期产科临床常见的并发症之一,患者表现为皮肤瘙痒、胆汁酸升高

以及肝功能异常等^[1]。一般情况下,产后患者上述症状基本都会消失,且预后良好,但容易造成胎儿早产、胎儿宫内窘迫及

- 29(4):308.
- [13] 张智琳. 地佐辛联合丙泊酚麻醉对无痛人流患者血流动力学及呼吸情况的影响[J]. 中国医学创新, 2015, 12(14):130.
- [14] 汪琼, 佐满珍, 郑文斐, 等. 丙泊酚联合瑞芬太尼静脉泵注对无痛人流产早孕妇认知功能影响的临床研究[J]. 中国全科医学, 2012, 15(11):1 231.
- [15] Schneider G, Jordan D, Schwarz G, et al. Monitoring

- depth of anesthesia utilizing a combination of electroencephalographic and standard measures[J]. *Anesthesiology*, 2014, 120(4):819.
- [16] 黄卓梅, 杨骥云, 高晓枫, 等. 右美托咪定复合依托咪酯靶控输注用于老年患者内窥镜逆行胆管造影术的麻醉效果[J]. 广东医学, 2014, 35(16):2 596.
- [17] Schifilliti D, Mondello S, D' Arrigo MG, et al. Genotoxic effects of anesthetic agents: an update[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2011, 10(6):891.

*副主任医师。研究方向:医院药学。电话:0510-82725161。E-mail:wangtao9613122@126.com

(收稿日期:2014-12-29 修回日期:2015-04-29)
(编辑:胡晓霖)

胎儿死亡。目前,对于ICP的治疗,临床尚无有效的方法^[2]。为此,医学界一直在不断探索更好的治愈ICP的方法,以改善ICP患者的围产结局。鉴于此,笔者选择熊去氧胆酸(UDCA)联合S-腺苷蛋氨酸(SAMe)治疗妊娠期轻度ICP,并观察其疗效。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取我院2012年9月—2014年3月收治的妊娠期轻度ICP患者213例,按随机数字表法分为联合组(107例)和单药组(106例)。其中,联合组患者年龄21~37岁,平均年龄(27.81±5.72)岁;孕周28~36周,平均孕周(35.1±1.8)周;治疗前瘙痒程度评分(26.62±3.84)分。单药组患者年龄22~38岁,平均年龄(28.19±5.96)岁;孕周28~36周,平均孕周(35.3±1.5)周;治疗前瘙痒程度评分(25.93±4.11)分。两组患者的年龄、孕周、治疗前瘙痒程度评分等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究方案经医院医学伦理委员会批准,患者家属均签署知情同意书。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准^[3]:ICP的诊断参考《中华妇产科学》中ICP的诊断标准:(1)患者妊娠期间出现轻度黄疸伴有皮肤瘙痒症状者;(2)实验室指标检查:血清总胆汁酸(TBA)10~39 μmol/L,肝酶(CG)10.75~43 μmol/L,直接胆红素(DBIL)<6 μmol/L,丙氨酸转氨酶(ALT)<200 U/L,天冬氨酸转氨酶(AST)<200 U/L者;(3)治疗前进行肝炎病毒血清学检查均为阴性者。

排除标准^[4]:(1)妊娠前合并病毒性肝炎、肝硬化、胆囊结石等引发黄疸疾病的患者;(2)合并妊娠高血压、糖尿病、急慢性感染的患者;(3)对治疗药物有严重的过敏反应者;(4)未能在本院完成治疗的患者。

1.3 治疗方法

单药组患者采用UDCA(四川科瑞德制药有限公司,批准文号:国药准字H20123205,规格:0.25 g)进行治疗,250 mg/次,1次/d,晚上睡前用水吞服,必须按时服用。联合组患者在对照组基础上加用SAMe(意大利Abbott S.r.l,批准文号:进口药品注册证号H20110459,规格:0.5 g/片)治疗,取1 000 mg SAMe加入到500 ml 5%的葡萄糖注射液,静脉滴注,1次/d。两组患者均10 d为1个疗程,持续用药到分娩为止。

1.4 指标检测

用iChem-340全自动生化分析仪(深圳市库贝尔生物科技有限公司提供)分析。采用循环酶法对血清TBA进行测定,试剂盒由浙江康特生物科技有限公司提供;采用化学发光法对CG进行测定,试剂盒由深圳市新产业生物医学工程有限公司提供;采用钼酸盐氧化法对DBIL进行测定,试剂盒由深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司提供;采用丙酮酸氧化酶法对ALT进行测定,试剂盒由上海百祥生物科技有限公司提供;采用ELISA法对AST进行测定,试剂盒由上海凯博生化试剂有限公司提供。操作步骤均严格按照试剂盒说明进行。

1.5 观察指标

比较两组患者治疗10 d后TBA、CG、DBIL、ALT、AST的变化及瘙痒症状控制时间,治疗后第3、5天瘙痒程度评分,妊娠结局(胎儿窘迫、新生儿窒息、羊水污染率、剖宫产率、早产

率、新生儿1 min Apgar评分)的差异。

参照Dirk R Kuypers^[4]方法进行瘙痒程度评分:(1)抓挠后瘙痒程度缓解评分:患者不需要再次抓挠为1分,需要再次抓挠可缓解、不受伤为2分,再次抓挠后患者的瘙痒症状无法缓解为3分,抓挠后患者的临床症状无法缓解、皮肤被抓破为4分。(2)瘙痒范围分布评分:≤单个部位1分,瘙痒并发于多个部位2分,全身性瘙痒3分。(3)发作频率评分:瘙痒每4次短时间发作(<10 min)或1次长时间发作(>10 min)为1分,瘙痒无法忍受为5分。(4)睡眠干扰评分:对患者夜间睡眠产生一定的干扰,每一次因为瘙痒苏醒1分,最高评分为14分。

1.6 统计学方法

采用SPSS 17.0软件对数据进行统计学分析。计数资料比较采用卡方检验,用率表示;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 和配对 t 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后临床指标比较

治疗前,联合组和单药组的TBA、CG、DBIL、ALT、AST检测值比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者的TBA、CG、DBIL、ALT、AST检测值较治疗前均显著降低,联合组降低较单药组更加的明显,差异均具有统计学意义($P<0.05$)。两组患者治疗前后临床指标比较见表1。

表1 两组患者治疗前后临床指标比较($\bar{x} \pm s$)

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

| 组别 | n | 时间 | TBA, μmol/L | CG, μmol/L | DBIL, μmol/L | ALT, U/L | AST, U/L |
|-----|-----|-----|-------------|------------|--------------|-------------|-------------|
| 联合组 | 107 | 治疗前 | 27.8±7.9 | 33.8±6.6 | 4.02±1.05 | 162.7±29.4 | 158.9±33.1 |
| | | 治疗后 | 12.6±4.2** | 14.7±3.2** | 1.05±0.42** | 61.3±22.8** | 55.2±18.6** |
| 单药组 | 106 | 治疗前 | 28.3±8.2 | 32.7±6.2 | 3.89±1.17 | 159.5±33.5 | 155.7±35.2 |
| | | 治疗后 | 16.7±5.1* | 18.4±5.1* | 1.79±0.51* | 92.1±27.4* | 87.1±20.9* |

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与单药组比较,** $P<0.05$

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

2.2 两组患者治疗前后瘙痒症状控制情况比较

治疗后,联合组患者的瘙痒控制时间显著短于单药组,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗前,两组患者的瘙痒程度评分差异无统计学意义($P>0.05$);两组患者治疗后第3、5天的瘙痒程度评分较治疗前均显著降低,联合组明显低于单药组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组患者治疗前后瘙痒症状控制情况比较见表2。

表2 两组患者治疗前后瘙痒症状控制情况比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 2 Comparison of itching symptoms control of 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n | 瘙痒症状控制时间,d | 瘙痒程度评分,分 | | |
|-----|-----|------------|------------|------------|------------|
| | | | 治疗前 | 治疗后第3天 | 治疗后第5天 |
| 联合组 | 107 | 3.8±1.4 | 26.62±3.84 | 4.76±2.15* | 2.14±0.92* |
| 单药组 | 106 | 5.3±1.5 | 25.93±4.11 | 8.57±3.21* | 4.19±0.85* |
| t | | 7.546 | 1.266 | 10.186 | 16.887 |
| P | | <0.001 | 0.217 | <0.001 | <0.001 |

注:与治疗前比较,* $P<0.05$

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

2.3 两组患者妊娠结局比较

两组患者的胎儿窘迫发生率、新生儿窒息发生率、羊水污染率、剖宫产率、新生儿1 min Apgar 评分比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);联合组患者的早产率(11.22%)显著低于单药组(20.75%),差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者妊娠结局比较见表3。

表3 两组患者妊娠结局比较[例(%)]

Tab 3 Comparison of pregnancy outcome between 2 groups [case(%)]

| 组别 | n | 胎儿窘迫 | 新生儿窒息 | 羊水污染 | 剖宫产 | 早产 | 1min Apgar评分($\bar{x}\pm s$),分 |
|-----|-----|---------|-------|---------|-----------|-----------|----------------------------------|
| 联合组 | 107 | 1(0.93) | 0 | 3(2.80) | 77(71.96) | 12(11.22) | 9.3±0.50 |
| 单药组 | 106 | 3(2.83) | 0 | 5(4.72) | 84(79.25) | 22(20.75) | 9.2±0.60 |
| t | | 1.038 | | 0.539 | 1.53 | 4.462 | 1.322 |
| P | | 0.308 | | 0.463 | 0.216 | 0.035 | 0.174 |

3 讨论

ICP是临床常见的妊娠期并发症,是引起围产儿病死率增高的主要原因之一^[5]。ICP常于妊娠中晚期发病,然病因尚不明确,有研究显示可能与遗传因素、环境因素及妊娠期雌激素升高等因素关系密切^[6]。临床表现为皮肤瘙痒等特征,多数患者伴有黄疸伴肝功能实验室指标异常等表现,可导致胎儿围产期不良状况发生。为避免胎死宫内,临床主张一旦确定胎儿成熟后需立即终止妊娠。然而,过早终止妊娠可能引起新生儿出现呼吸窘迫综合征^[7]。专家建议,需通过药物降低孕妇体内胆汁酸浓度以改善患者的瘙痒症状,降低胎儿不良预后的发生^[8]。因此,ICP的早期诊断及治疗对于改善母婴结局意义重大。由于胆汁分泌及流动障碍的出现,导致疏水胆汁酸在肝细胞及胆管池中淤积,以致影响肝细胞膜结构及功能,导致细胞膜表面 $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$ 酶活性降低,肝脏的利胆功能也随之降低,最终导致AST、TBA、ALT及总胆红素(TB)等代谢出现障碍^[9]。UDCA是鹅去氧胆酸在17位上的差异异构体,具有较强的亲水性,能够抑制胆汁酸的活性,可与肝细胞膜表面的线粒体结合,保持胆固醇及磷脂固定,对肝细胞膜的作用进行维持,使血中AST、TBA、ALT及TB水平降低^[10]。SAmE是由蛋氨酸及三磷酸腺苷通过腺苷蛋氨酸酶作用而产生的化合物,可参与机体重要生化反应,能够刺激膜磷脂的合成,稳定肝细胞膜结构,调节肝细胞膜上 $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$ 酶活性,降低因雌激素升高而引起的胆汁淤积现象^[11];另外,SAmE可通过转硫基途径提供谷胱甘肽、牛磺酸、辅酶A等,能够起到解毒及保护肝脏作用。它还可通过转甲基作用,以增加线粒体膜的流动性,促进胆汁酸的转运,使胆汁酸水平降低。SAmE及UDCA治疗ICP已经广泛应用于临床,且无致畸、致癌和致突变,安全性较好。较多研究认为,联合用药较单用药效果好,其中UDCA联合SAmE治疗ICP效果较为显著^[12]。

本研究结果显示,治疗后联合组患者瘙痒症状改善优于单药组,患者血清中TBA、CG、DBIL、ALT、AST检测值与治疗前相比均有所下降且优于单药组,差异有统计学意义($P<0.05$)。联合组与单药组胎儿窘迫发生率、新生儿窒息发生率、羊水污染率、剖宫产率及新生儿1 min Apgar 评分差异均无统计学意义($P>0.05$),但联合组患者的早产率明显低于单药

组,差异有统计学意义($P<0.05$),这与相关的文献报道^[12]是一致的。

综上所述,UDCA联合SAmE治疗ICP,能够减轻患者瘙痒症状,降低血清TBA、CG、DBIL、ALT、AST水平,降低早产率,具有较好临床疗效。然而,由于本研究样本量有限,对其远期疗效方面尚未进行探讨,有望在后期结合临床治疗进一步研究。

参考文献

- [1] 冉建淑.思美泰联合熊去氧胆酸治疗重度ICP的疗效观察[J].齐齐哈尔医学院学报,2011,32(22):3 628.
- [2] Suri V, Jain R, Aggarwal N, et al. Usefulness of fetal monitoring in intrahepatic cholestasis of pregnancy: a prospective study[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2012, 286(6): 1 419.
- [3] 高岚,梁红,陈颖,等.不同临床分度妊娠期肝内胆汁淤积症对围产儿结局及分娩方式的影响[J].实用医院临床杂志,2011,8(2):147
- [4] 蒋苏梅.熊去氧胆酸联用思美泰对妊娠期肝内胆汁淤积症患者生化指标及瘙痒程度的影响[J].中国药业,2013,22(23):19.
- [5] Chappell LC, Gurung V, Seed PT, et al. Ursodeoxycholic acid versus placebo, and early term delivery versus expectant management, in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy: semifactorial randomised clinical trial[J]. *BMJ (Clinical Research Ed)*, 2012, 344(12): 3 799.
- [6] Bacq Y, Sentilhes L, Rryes HB, et al. Efficacy of ursodeoxycholic acid in treating intrahepatic cholestasis of pregnancy: a Meta-analysis[J]. *Gastroenterology*, 2012, 143(6): 1 492.
- [7] 夏玉兰.胆郁合剂治疗妊娠期肝内胆汁淤积症疗效分析[J].实用中医药杂志,2012,28(8):632.
- [8] Rook M, Vargas J, Caughey A, et al. Fetal outcomes in pregnancies complicated by intrahepatic cholestasis of pregnancy in a Northern California cohort[J]. *PLoS One*, 2012, 7(3):28.
- [9] Turuncn K, Molsa A, Hclander K, et al. Health history after intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. *Acta Obstet Uynecol Scand*, 2012, 91(6):679.
- [10] 丁屹.熊去氧胆酸治疗妊娠期肝内胆汁淤积症的疗效及对围生儿预后的影响分析[J].中国妇幼保健,2014,29(13):710.
- [11] 古丽夏西·莫合衣提江,李玲,王冬梅.思美泰联合熊去氧胆酸治疗重度妊娠期肝内胆汁淤积症的临床疗效研究[J].中国全科医学,2012,15(11A):3 624.
- [12] 俞丁丁.不同剂量S-腺苷蛋氨酸对重度妊娠期肝内胆汁淤积症的疗效观察[J].临床合理用药杂志,2011,4(8B):57.

(收稿日期:2015-04-07 修回日期:2015-06-24)

(编辑:黄 欢)