

• 论 著 • DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2018. 14. 020

熊去氧胆酸胶囊对妊娠期肝内胆汁淤积症患者胆汁酸、肝功能指标及妊娠期结局的影响

罗永芳¹, 李 莉^{1△}, 陶燕玲²

(1. 湖北省武汉市第五医院妇科 430050; 2. 湖北省武汉市新洲区凤凰卫生院 430409)

摘 要:目的 观察熊去氧胆酸胶囊对妊娠期肝内胆汁淤积症患者胆汁酸、肝酶指标及妊娠期结局的影响。方法 选择 2013 年 5 月至 2016 年 5 月在湖北省武汉市第五医院收治的妊娠期肝内胆汁淤积症患者 60 例, 采用数字随机表法平均分为两组, 每组 30 例。对照组采用复方二氯醋酸二异丙胺片治疗; 观察组在此基础上加熊去氧胆酸胶囊治疗。观察患者临床治疗效果及两组治疗前后患者瘙痒评分情况和妊娠结局, 以及肝功能生化指标, 包括总胆汁酸(TBA)、直接胆红素(DBIL)、总胆红素(TBIL)、丙氨酸氨基转移酶(AAT)、谷氨酸氨基转移酶(ALT)水平。结果 观察组总有效率为 93. 33%(28/30), 对照组总有效率为 70. 00%(21/30), 组间比较差异有统计学意义($\chi^2=2. 647 1, P=0. 008 1$)。观察组治疗后瘙痒症状积分、新生儿 Apgar 评分明显低于对照组($P<0. 05$); 剖宫产、早产、产后出血、胎儿窘迫及新生儿窒息发生率均低于对照组($P<0. 05$)。两组治疗后 TBA、DBIL、TBIL、AAT、ALT 水平均明显降低($P<0. 05$), 且观察组治疗后的指标水平明显低于对照组($P<0. 05$)。结论 熊去氧胆酸胶囊可有效降低妊娠期肝内胆汁淤积症患者母体 TBA 及肝功能指标水平, 有效改善患者的瘙痒症状及妊娠结局, 可在临床推广使用。

关键词:熊去氧胆酸; 胆汁酸; 妊娠期; 胆汁淤积

中图法分类号: R714

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2018)14-2089-04

The effect of Ursodeoxycholic Acid Capsules on bile acids, liver functions and pregnancy outcome in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy

LUO Yongfang¹, LI Li^{1△}, TAO Yanling²

(1. Department of Gynaecology, the Fifth Hospital of Wuhan, Wuhan, Hubei 430050, China;

2. Fenghuang Health Center of Xinzhou District, Wuhan, Hubei 430409, China)

Abstract: **Objective** To observe the effect of Ursodeoxycholic Acid Capsules on bile acids, liver functions and pregnancy outcome in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy. **Methods** A total of 60 patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy in our hospital from May 2013 to May 2016 were selected. The average scores were divided into two groups by random table method. The control group was treated with isopropylamine dichloroacetate tablets. The observation group was treated with Ursodeoxycholic Acid Capsules. Clinical treatment effect, pruritus score and pregnancy outcomes of the two groups before and after treatment were detected. The total bile acid(TBA), direct bilirubin(DBIL), total bilirubin(TBIL), aspartate aminotransferase (AAT) and alanine aminotransferase(ALT) levels were tested and compared. **Results** The total effective rate of the observation group was 93. 33%(28/30), which was significantly higher than those of the control group (70. 00%), difference was statistically significant ($\chi^2=2. 6471, P=0. 008 1$). Pruritus symptom scores neonatal Apgar score in the observation group after treatment were significantly lower than that of the control group ($P<0. 05$). Rates of cesarean section, premature delivery, postpartum hemorrhage, fetal distress and neonatal asphyxia cases were significantly lower than that of the control group ($P<0. 05$). After treatment, TBA, DBIL, TBIL, AAT and ALT levels in the observation were significantly lower than that of the control group ($P<0. 05$). **Conclusion** Ursodeoxycholic Acid Capsules could effectively reduce the level of TBA and liver enzymes in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy, as well as effectively improve the liver function, pruritus and pregnancy outcome. It is worthy of popularity.

Key words: Ursodeoxycholic Acid; bile acid; pregnancy; cholestasis

妊娠期肝内胆汁淤积症(ICP)是妊娠中、晚期特有的并发症,其发生发展与免疫、遗传、环境及性激素水平等因素均有一定关系^[1-2]。ICP 临床以胆汁酸水平升高及皮肤瘙痒等为主要表现^[3-4]。目前对于该病

的治疗尚无有效的特异性治疗药物,而作为典型的常用药物——熊去氧胆酸,其在治疗 ICP 方面的作用机制及对妊娠结局影响的研究目前相对较少,因此本研究旨在探讨熊去氧胆酸胶囊对 ICP 患者胆汁酸、肝功能指标及妊娠期结局的影响,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2013 年 5 月至 2016 年 5 月武汉市第五医院收治的 ICP 患者 60 例,采用数字随机表法平均分为两组。对照组 30 例,年龄 25~36 岁,平均(29.52±2.58)岁;孕周 16~26 周,平均(21.85±5.62)周。观察组 30 例,年龄 24~38 岁,平均(28.77±2.42)岁;孕周 17~25 周,平均(22.19±5.70)周。纳入标准:(1)患者符合 ICP 诊疗指南(2015)^[5]诊断标准,空腹血总胆汁酸(TBA)水平≥10 μmol/L;(2)病历完整清晰,患者及家属均知情并同意;(3)患者治疗前未接受其他治疗方式;(4)妊娠期间出现皮肤瘙痒、黄疸等症状;血清总胆红素(TBIL)、丙氨酸氨基转移酶(AAT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)水平异常升高。排除标准:(1)有急性脂肪肝、糖尿病及感染性疾病患者;(2)自身免疫性疾病及重要脏器原发性疾病;(3)病毒性肝炎引起的肝功能异常及胆石症、慢性肝病等导致的血清 TBA、肝功能指标升高者;(4)参与本研究前接受过其他治疗;(5)入院时胎动异常、羊水过少及孕周较长等可能随时终止妊娠患者。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。患者对本研究知情同意,且整个研究经本院伦理委员会的批准通过。

1.2 方法 对照组采用复方二氯醋酸二异丙胺片治疗(丹东医创药业有限责任公司,产品编号:14200072973;批准文号:国药准字 H21023819;每片 20 mg,共 24 片),每次 1~2 片,3 次/天,口服。观察组在此基础上加熊去氧胆酸胶囊(优思弗,Losan Pharma GmbH 德国,产品编号:D14201155918;批准文号:H20100502;每袋 5 g,共 12 袋)治疗,每天 8~10 mg,早晚两次分服。两组均连续用药 2 周,2 周为 1 个疗程。于患者治疗前后采集患者空腹肘静脉血,离心取血清,采用全自动生化分析仪(美国 Beckman Coulter AU5800)检测患者肝功能指标,血清 TBA、直接胆红素(DBIL)、TBIL、AAT、谷氨酸氨基转移酶(ALT)水平。

1.3 评价标准 于两组患者治疗 2 周后,评价临床治疗效果。按照《中药新药临床研究指导原则(试行)》,显效:患者瘙痒等临床症状基本消失或显著改善,肝功能指标基本恢复正常;有效:瘙痒等临床症状有所改善,肝功能指标下降大于 50%;无效:临床症状无改善,肝功能指标下降小于 50%。有效率=(显效例数+有效例数)/总例数×100%。瘙痒症状积分:无瘙痒记 0 分;偶感轻度瘙痒记 1 分;阵发性、中度瘙痒记 2 分;间断性瘙痒,有轻重波动记 3 分;持续性瘙痒记 4 分。并对妊娠结局及围生儿情况进行比较。妊娠结局:观察记录两组孕妇的妊娠结局,包括早产率、剖宫产率、胎儿窘迫率、新生儿窒息率及新生儿阿普加(Apgar)评分。

1.4 统计学处理 采用 SPSS18.0 进行数据分析,计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间及组内比较采用 t 检验;计数资料采用百分数表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者临床疗效比较 观察组显效 19 例,有效 9 例,无效 2 例,总有效率为 93.33%(28/30);对照组显效 10 例,有效 11 例,无效 9 例,总有效率为 70.00%(21/30),组间比较差异有统计学意义($\chi^2=2.647\ 1, P=0.008\ 1$)。

2.2 两组患者瘙痒症状积分比较 观察组治疗后瘙痒症状积分明显低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 两组患者治疗前后瘙痒症状积分比较(分, $\bar{x}\pm s$)			
组别	<i>n</i>	治疗前	治疗后
观察组	30	2.45±1.16	0.67±0.51
对照组	30	2.52±1.03	1.21±0.96
<i>t</i>		0.247 2	2.720 8
<i>P</i>		0.805 7	0.008 6

2.3 两组患者妊娠结局比较 观察组新生儿 Apgar 评分[(8.70±1.25)分]明显低于对照组[(6.27±1.68)分],差异有统计学意义($t=6.356\ 0, P<0.05$);剖宫产、早产、产后出血、胎儿窘迫及新生儿窒息发生率均低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者妊娠结局比较[n(%)]

组别	<i>n</i>	剖宫产	早产	产后出血	胎儿宫内窘迫	新生儿窒息
观察组	30	14(46.67)	3(10.00)	2(6.67)	4(13.33)	2(6.67)
对照组	30	23(76.67)	8(26.67)	7(23.33)	11(36.67)	5(16.67)
χ^2		5.710 9	2.782 9	3.268 0	4.355 6	1.455 5
<i>P</i>		0.016 9	0.095 3	0.070 6	0.036 9	0.227 6

表 3 两组治疗前后胆汁酸及肝功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	TBA($\mu\text{mol/L}$)		DBIL($\mu\text{mol/L}$)		TBIL($\mu\text{mol/L}$)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	30	66.72 $\pm$ 5.47	11.22 $\pm$ 2.34 *	14.15 $\pm$ 2.23	6.61 $\pm$ 2.15 *	32.87 $\pm$ 5.14	16.37 $\pm$ 3.45 *
对照组	30	66.58 $\pm$ 6.19	18.92 $\pm$ 2.67 *	14.21 $\pm$ 2.35	11.02 $\pm$ 2.52	33.09 $\pm$ 5.74	25.82 $\pm$ 4.17 *
t		0.092 8	11.879 2	0.101 4	7.291 9	0.156 4	9.563 6
P		0.926 4	<0.001	0.919 6	<0.001	0.876 3	<0.001

组别	n	ALT(U/L)		AAT(U/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	30	121.85 $\pm$ 40.39	46.11 $\pm$ 10.22 *	163.72 $\pm$ 42.17	43.21 $\pm$ 11.12 *
对照组	30	122.13 $\pm$ 40.27	97.04 $\pm$ 19.26 *	162.76 $\pm$ 41.58	81.75 $\pm$ 12.35 *
t		0.026 9	12.794 0	0.088 8	12.702 2
P		0.978 6	<0.001	0.929 6	<0.001

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$

2.4 两组患者治疗前后胆汁酸及肝功能指标比较
两组经治疗后 TBA、DBIL、TBIL、AAT、ALT 水平均明显降低($P < 0.05$),且观察组治疗后的指标水平明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

3 讨 论

ICP 又被称为妊娠瘙痒症,主要发生于妊娠晚期,具有较高的发病率。患者临床主要表现为黄疸、皮肤瘙痒及肝功能指标的异常。ICP 虽然对孕妇母体产生的伤害较小,但对围生儿预后有着较大的不良影响,会导致早产、胎儿窘迫及新生儿窒息等严重危害胎儿健康的事件发生。目前部分学者认为 ICP 的发病机制与孕妇雌激素水平的升高而导致的肝内胆汁酸代谢障碍及胆汁回流有关,而胆汁酸的代谢异常会进一步引发孕妇体内胆红素的代谢异常及免疫功能的改变^[6-8]。ICP 会造成孕妇血液中胆汁酸水平异常升高,从而使胎儿的血流灌注降低,造成胎儿重要器官供血不足,引发早产、胎儿窘迫、新生儿窒息等不良妊娠结局^[9-11]。目前临床对于 ICP 的治疗以利胆护肝、改善母体生化指标、临床症状及妊娠结局为主。

熊去氧胆酸是一种双羟基亲水性胆汁酸,主要由鹅脱氧胆酸代谢所生成,在胆汁中具有较强的亲和力,可在小肠中产生竞争性,有良好的保肝利胆效果^[12-13]。其能够有效降低胆汁酸的毒性,抑制内源性胆汁酸的吸收,干扰膜脂质的合成并稳定肝细胞膜而减缓肝细胞的损伤。同时熊去氧胆酸还能抑制 IL-2、内源性 α -干扰素等免疫因子的活性而降低肝细胞的凋亡率,改善免疫调节而减少肝组织活化及毒性 T 细胞对肝细胞的损伤,从而保护肝细胞,促进受损肝组织的恢复^[14-15]。且本研究显示,观察组总有效率显著高于对照组($P < 0.05$)。观察组治疗后瘙痒症状积分、新生儿 Apgar 评分明显低于对照组($P < 0.05$);剖宫产、早产、产后出血、胎儿窘迫及新生儿窒息发生

率均低于对照组($P < 0.05$)。且观察组治疗后 TBA、DBIL、TBIL、AAT、ALT 水平明显低于对照组($P < 0.05$)。

综上所述,熊去氧胆酸胶囊可有效降低母体 TBA 及肝功能指标水平,有效改善患者的肝功能、瘙痒症状及妊娠结局,可在临床推广使用。

参考文献

[1] 曹泽毅. 中华妇产科学[M]. 北京:人民卫生出版社, 1999:500-507.

[2] KAWAKITA T,PARIKH L,REDDY U,et al. Predictors of adverse neonatal outcomes in intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. Am J Obstet Gynecol,2015,213(4):e1-e8.

[3] 康凯,孙善明,陈效华,等. 培菲康联合柴芍承气汤对早期肠内营养支持重症急性胰腺炎疗效的影响[J]. 临床内科杂志,2015,32(1):39-41.

[4] 李婷婷,陈江鸿. 多烯磷脂酰胆碱联合熊去氧胆酸、腺苷蛋氨酸治疗妊娠期肝内胆汁淤积症的疗效研究[J]. 中国现代医学杂志,2014,24(34):69-72.

[5] OZKAN S,CEYLAN Y,OZKAN O V,et al. Review of a challenging clinical issue:Intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. World J Gastroenterol, 2015, 21 (23): 7134-7141.

[6] 党玮. 熊去氧胆酸联合地塞米松治疗妊娠期肝内胆汁淤积症的疗效比较[J]. 现代中西医结合杂志,2014,23(20):2245-2246.

[7] KURTULMUS E,GUR E B,OZTEKIN D. The impact of intrahepatic cholestasis of pregnancy on fetal cardiac and peripheral circulation[J]. J Turk Ger Gynecol Assoc, 2015,16(2):74-79.

[8] 谢莹,金轶. 丁二磺酸腺苷蛋氨酸联合熊去氧胆酸治疗妊娠期肝内胆汁淤积症 40 例[J]. 中国药师,2014,17(6):997-999.

[9] 柯盈月,崔盈盈,李权伦,等. 妊娠期肝内胆汁淤积症患者血生化指标及其对围产儿预后的影响[J]. 实用肝脏病杂志,2017,20(2):187-190.

(下转第 2095 页)

免疫总体水平,CD4⁺在抗肿瘤过程中,起辅助作用,CD8⁺具有抑制机体免疫应答^[15]。CD4⁺和 CD8⁺在体内保持一定比例,若比例失调,可引起机体免疫功能紊乱,其比值降低,多提示机体免疫功能低下。本研究结果显示,地佐辛组患者术后 24 h 和 48 h,机体 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺和 NK 水平明显高于芬太尼组,但仍低于术前基础水平,提示地佐辛可在一定程度上减轻老年胃癌根治术患者术后疼痛对细胞免疫功能的抑制作用。

综上所述,对于老年胃癌根治术患者,术后给予地佐辛镇痛可显著降低其应激反应强度,改善机体免疫功能。但本研究存在一些不足,首先老年直肠癌根治术患者样本量偏少,其次术后观察时间相对较短,下一步需扩大样本量,针对上述局限性展开进一步研究。

参考文献

[1] FINN D M, ILFELD B M, UNKART J T, et al. Post-mastectomy cancer recurrence with and without a continuous paravertebral block in the immediate postoperative period: a prospective multi-year follow-up pilot study of a randomized, triple-masked, placebo-controlled investigation[J]. J Anesth, 2017, 31(3): 374-379.

[2] LINDLEY P, DING L, DANESI H, et al. Meta-Analysis of the Ease of Care From a Patients' Perspective Comparing Fentanyl Iontophoretic Transdermal System Versus Morphine Intravenous Patient-Controlled Analgesia in Postoperative Pain Management[J]. J Perianesth Nurs, 2017, 32(4): 320-328.

[3] 张艳茹, 封卫征, 闫静, 等. 地佐辛联合地塞米松超前镇痛用于老年食管癌根治术效果观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2016, 25(35): 3972-3974.

[4] 代坤吾. 地佐辛对乳腺癌患者术后疼痛及炎症因子的影响[J]. 中国药房, 2016, 27(5): 688-690.

[5] NG C S, LAU K K. Surgical trauma and immune func-

tional changes following major lung resection[J]. Indian J Surg, 2015, 77(1): 49-54.

[6] 刘强光. 氟比洛芬酯配合地佐辛预先镇痛对胃癌患者术后疼痛及机体应激反应的影响[J]. 实用疼痛学杂志, 2016, 12(2): 115-118.

[7] KIM S Y, KIM N K, BAIK S H, et al. Effects of Postoperative Pain Management on Immune Function After Laparoscopic Resection of Colorectal Cancer: A Randomized Study[J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(19): e3602.

[8] MATEUS A P, COSTA R A, CARDOSO J C R, et al. Thermal imprinting modifies adult stress and innate immune responsiveness in the teleost sea bream[J]. J Endocrinol, 2017, 233(3): 381-394.

[9] 陈裕强. 右美托咪定联合舒芬太尼应用于结肠癌术后的镇痛效果[J]. 检验医学与临床, 2016, 13(8): 1057-1059.

[10] 董彦海, 李伟, 朱红伟, 等. 老年腹部全麻手术中舒芬太尼与瑞芬太尼联合镇痛的效果[J]. 中国医药导报, 2016, 13(22): 77-80.

[11] 麦伟良. 地佐辛与氟比洛芬酯对乳腺癌围术期镇痛效果与免疫抑制的影响[J]. 重庆医学, 2015, 44(14): 1970-1972.

[12] 薛中会, 段红芳, 李志斌, 等. 地佐辛在老年冠心病患者椎术后静脉镇痛中的应用[J]. 实用疼痛学杂志, 2011, 7(2): 113-115.

[13] 梅雷. 腹腔镜子宫切除手术麻醉诱导中应用地佐辛对循环和应激反应的影响[J]. 中国实用医刊, 2016, 43(19): 74-76.

[14] 宋颖, 陆晓英, 唐卫青, 等. 舒芬太尼超前镇痛对乳腺癌改良根治术患者应激反应及免疫功能的影响[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2017, 24(1): 6-9.

[15] 周奕阳, 李树芳. 人参多糖联合化疗对中晚期消化道肿瘤患者疗效和免疫功能指标的影响[J]. 实用临床医药杂志, 2016, 20(23): 36-39.

(收稿日期: 2017-12-10 修回日期: 2018-02-24)

(上接第 2091 页)

[10] OZLER A, UCMAN D, EVSEN M S, et al. Immune mechanisms and the role of oxidative stress in intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. Cent Eur J Immunol, 2014, 39(2): 198-202.

[11] PARIZEK A, HILL M, DUSKOVA M, et al. A comprehensive evaluation of steroid metabolism in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy [J]. PLoS One, 2016, 11(8): e0159203.

[12] 葛星, 徐叶清, 黄三唤, 等. 妊娠期肝内胆汁淤积症对分娩结局影响的出生队列研究[J]. 中华流行病学杂志, 2016, 37(2): 187-191.

[13] 廖志, 张勇, 罗红权, 等. 妊娠期肝内胆汁淤积症孕妇所产新生儿脐动脉血清诱导 A549 细胞凋亡的机制研究[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2014, 29(2): 98-100.

[14] 卢俊玲, 匡景霞, 程小林. 妊娠期肝内胆汁淤积症产前监测指标与围产儿预后关系的研究[J]. 中华流行病学杂志, 2014, 35(11): 1281-1283.

[15] 张莉, 李晓丽, 兰远霞. 妊娠期肝内胆汁淤积症孕妇血液流变学、凝血功能和细胞因子的变化及临床意义[J]. 海南医学院学报, 2015, 21(8): 1088-1090.

(收稿日期: 2018-01-10 修回日期: 2018-03-12)