

熊去氧胆酸结合丁二磺酸腺苷蛋氨酸治疗妊娠期肝内胆汁淤积症疗效及对不良妊娠结局的影响

黄丽蓉, 刘露

(成都市第六人民医院妇产科, 四川 成都 610051)

【摘要】目的: 探讨熊去氧胆酸(UDCA)结合丁二磺酸腺苷蛋氨酸治疗妊娠期肝内胆汁淤积症(ICP)的疗效及对不良妊娠结局的影响。**方法:** 将106例ICP患者按照治疗方式不同分为联合组和对照组,每组各53例。对照组予以丁二磺酸腺苷蛋氨酸和常规治疗;联合组在对照组的基础上予以UDCA治疗。比较两组临床转归情况、肝功能指标、临床疗效和妊娠结局。**结果:** 治疗后,联合组黄疸和瘙痒症状消失时间均少于对照组($P < 0.05$);总胆红素(TBIL)、谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、血清总胆汁酸(TBA)水平及早产、新生儿窒息发生率均低于对照组($P < 0.05$);Apgar评分及新生儿体重均高于对照组($P < 0.05$);联合组临床治疗总有效率优于对照组(90.57% vs. 73.58%, $P < 0.05$)。**结论:** UDCA结合丁二磺酸腺苷蛋氨酸治疗ICP可有效调节胆汁酸水平,改善肝功能和不良妊娠结局,疗效较显著。

【关键词】 肝内胆汁淤积症;熊去氧胆酸;丁二磺酸腺苷蛋氨酸;临床疗效;妊娠结局

【中图分类号】 R714.255 **【文献标志码】** A

Effect of ursodeoxycholic acid combined with ademetonine on intrahepatic cholestasis of pregnancy and adverse pregnancy outcomes

HUANG Li-rong, LIU Lu

(Department of Obstetrics and Gynecology, the Sixth People's Hospital of Chengdu, Chengdu 610051, Sichuan, China)

【Abstract】 Objective: To investigate the curative effect of ursodeoxycholic acid (UDCA) combined with ademetonine on intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP) and its influences on adverse pregnancy outcomes. **Methods:** A total of 106 patients with ICP were divided into combination group and control group according to different treatment methods, 53 cases in each group. The control group was given ademetonine and routine treatment, while combination group was additionally given UDCA on the basis of the control group. The clinical outcomes, liver function indexes, clinical curative effect and pregnancy outcomes were compared between the two groups. **Results:** After treatment, disappearance time of jaundice and pruritus in combination group was shorter than that in control group ($P < 0.05$). The levels of total bilirubin (TBIL), alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST) and total bile acid (TBA) as well as the incidence of premature delivery and neonatal asphyxia in combination group were lower than those in control group ($P < 0.05$). The Apgar score and neonatal body weight were higher than those in control group ($P < 0.05$). The total clinical response rate of combination group was better than that of control group (90.57% vs. 73.58%, $P < 0.05$). **Conclusion:** Treatment of ICP with UDCA combined with ademetonine can effectively regulate level of bile acid, improve liver function and adverse pregnancy outcomes, and which has significant efficacy.

【Key words】 Intrahepatic cholestasis; Ursodeoxycholic acid; Ademetonine; Clinical curative effect; Pregnancy outcome

妊娠期肝内胆汁淤积症(intrahepatic cholestasis of pregnancy, ICP)好发于妊娠中晚期,是一种以黄疸、剧烈瘙痒为典型症状的特异性肝脏损伤疾病,肝酶和血清胆汁酸水平还可能升高^[1]。ICP的病因复杂繁多,但对于其发病机制目前尚未完全明确,既往报道^[2-3]认为可能与基因、环境和雌激素分泌等因素密切相关。ICP可引起不良妊娠结局,如早产、胎儿窘迫等^[4]。因此,尽早治疗ICP对于改善围产儿

结局具有重要作用^[5]。当前对于ICP的治疗,尚无针对发病机制的标准化治疗方案,临床上主要以缓解黄疸和剧烈瘙痒等临床症状、降低肝酶和血清胆汁酸水平为主。在治疗ICP的诸多药物中,熊去氧胆酸(ursodeoxycholic acid, UDCA)是国际上公认的一线药物^[6],可有效保护肝细胞^[7]。丁二磺酸腺苷蛋氨酸可有效改善肝细胞膜流动性,减少肝细胞损伤^[8]。本研究使用UDCA联合丁二磺酸腺苷蛋

酸治疗 ICP 患者,旨在明确其疗效,并进一步验证 UDCA 是否对妊娠结局产生影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2018 年 01 月至 2022 年 10 月成都市第六人民医院收治的 106 例 ICP 患者作为研究对象,按照治疗方式不同将其分为联合组与对照组,每组各 53 例。本研究经医院伦理委员会批准。纳入标准:(1)符合中华医学会制定的 ICP 诊断标准^[9];(2)均出现不同程度的皮肤瘙痒、黄疸及肝功能指标异常;(3)孕周 > 30 周;(4)均为单胎、自然妊娠;(5)在本研究前未采取任何治疗措施;(6)患者及家属均知情同意。排除标准:(1)合并恶性肿瘤、严重性免疫系统疾病或其他妊娠期并发症者,如妊娠期高血压、妊娠期糖尿病等;(2)由其他疾病引起皮肤瘙痒症状者;(3)由其他疾病引起的胆汁酸和肝功能异常者,如慢性肝炎、肝内胆管结石等;(4)合并有肝炎病毒阳性者,如乙肝、丙肝;(5)入院时立即出现终止妊娠征者;(6)存在精神类疾病或认知障碍,不能配合者;(7)对本研究中的药物过敏、中途退出者。

1.2 方法

1.2.1 常规治疗 在两组患者瘙痒症状严重时,均涂抹炉甘石洗剂。

1.2.2 对照组 在治疗过程中,予以药物丁二磺腺苷蛋氨酸(浙江震元制药有限公司)1 000 mg + 5% 葡萄糖注射液 250 mL 静脉滴注,1 次/d。连续治疗两周。

1.2.3 联合组 在对照组的治疗方案的基础上,予以 UDCA(Dr. Falk Pharma GmbH)口服,剂量为 250 mg/次,4 次/d。连续治疗两周。

1.3 观察指标

(1)临床转归情况:治疗开始后,密切观察两组 ICP 患者病情,及时记录黄疸和瘙痒症状的消失时间。(2)肝功能指标:检测总胆红素(TBIL)、谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)和血清总胆汁酸(TBA)。分别于治疗前后,抽取患者空腹肘静脉血 3 mL,使用全自动生化分析仪检测血清 AST、ALT、TBIL 水平,另外使用放射免疫分析法检测血清 TBA 水平。(3)临床疗效:密切观察患者病情,若其黄疸、皮肤瘙痒等症状消失,且相关肝功能指标转为正常范围,则认定为显效;若其黄疸、皮肤瘙痒等症状较前减轻,且相关肝功能指标出现好转,则认定为有效;若其黄疸、皮肤瘙痒等症状及肝功能指标均未见明显改善,甚至进一步加重出现恶化,则认定为无效。显效和有效均计入总有效率。(4)妊娠结局:

密切观察患者病情变化,及时记录其妊娠结局,主要包括早产、阿氏(Apgar)评分、胎儿窘迫、新生儿窒息及新生儿体重等。

1.4 统计学分析

采用 SPSS21.0 软件对数据进行统计分析。计量资料如年龄、孕周、黄疸和瘙痒症状消失时间、TBIL、AST、ALT、TBA 水平、新生儿体重和 Apgar 评分以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 LSD-*t* 检验;计数资料如孕次、产次、病情分度、临床疗效、胎儿窘迫、早产和新生儿窒息例数以 [$n(\%)$] 表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般资料比较

两组 ICP 患者年龄、孕周、孕次、产次、病情分度比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

资料	联合组 ($n=53$)	对照组 ($n=53$)	t/χ^2 值	P 值
年龄(岁)	32.16 ± 5.84	31.75 ± 6.09	0.354	0.724
孕周(周)	35.41 ± 2.56	34.85 ± 2.47	1.146	0.254
孕次			0.528	0.768
1 次	25 (47.17)	28 (52.83)		
2 次	21 (39.62)	20 (37.74)		
≥3 次	7 (13.21)	5 (9.43)		
产次			0.344	0.558
初产妇	28 (52.83)	31 (58.49)		
经产妇	25 (47.17)	22 (41.51)		
病情分度			0.541	0.763
轻度	22 (41.51)	24 (45.28)		
中度	19 (35.85)	20 (37.74)		
重度	12 (22.64)	9 (16.98)		

2.2 临床转归情况比较

两组患者治疗后,联合组黄疸和瘙痒症状消失时间均少于对照组($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 临床转归情况比较 ($\bar{x} \pm s, d$)

组别	黄疸消失时间	瘙痒消失时间
联合组 ($n=53$)	5.97 ± 1.86	4.96 ± 1.75
对照组 ($n=53$)	7.03 ± 1.24	6.13 ± 1.28
t 值	3.452	3.929
P 值	< 0.001	< 0.001

2.3 肝功能指标比较

治疗前,两组 ICP 患者 ALT、AST、TBIL 及 TBA 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组患者 ALT、AST、TBIL 及 TBA 水平均低于治疗前,且联合组低于对照组($P < 0.05$)。见表 3。

表3 肝功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	ALT (U/L)		AST (U/L)		TBIL ($\mu\text{mol/L}$)		TBA (mmol/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合组($n=53$)	117.94 \pm 26.31	38.72 \pm 11.93 *	150.12 \pm 38.47	40.92 \pm 11.86 *	37.62 \pm 5.14	23.64 \pm 3.85 *	46.23 \pm 10.24	19.57 \pm 2.36 *
对照组($n=53$)	118.05 \pm 26.29	49.13 \pm 12.46 *	149.76 \pm 38.25	49.13 \pm 14.67 *	36.84 \pm 5.29	28.47 \pm 5.92 *	45.97 \pm 10.38	21.05 \pm 2.48 *
t 值	0.022	4.393	0.048	3.168	0.770	4.979	0.130	3.147
P 值	0.983	<0.001	0.962	0.002	0.443	<0.001	0.897	0.002

* $P < 0.05$, 与本组治疗前比较。

2.4 临床疗效比较

联合组临床治疗总有效率为 90.57%, 高于对照组的 73.58% ($P < 0.05$)。见表 4。

表4 临床疗效比较 [n (%)]

组别	显效	有效	无效	总有效
联合组($n=53$)	21 (39.62)	27 (50.94)	5 (9.43)	48 (90.57)
对照组($n=53$)	17 (32.08)	22 (41.51)	14 (26.42)	39 (73.58)
χ^2 值	5.194			
P 值	0.023			

2.5 妊娠结局比较

联合组早产、新生儿窒息发生率均低于对照组 ($P < 0.05$), 且 Apgar 评分和新生儿体重均高于对照组 ($P < 0.05$); 联合组胎儿窘迫发生率略低于对照组, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 5。

表5 妊娠结局比较 [$\bar{x} \pm s, n$ (%)]

组别	胎儿窘迫	早产	新生儿窒息	Apgar 评分(分)	新生儿体重(kg)
联合组($n=53$)	6 (11.32)	4 (7.55)	3 (5.66)	8.64 \pm 0.57	3.26 \pm 0.38
对照组($n=53$)	11 (20.75)	13 (24.53)	10 (18.87)	8.13 \pm 0.52	3.04 \pm 0.35
t/χ^2 值	1.751	5.675	4.296	4.812	3.100
P 值	0.186	0.017	0.038	<0.001	0.003

3 讨论

据流行病学显示, ICP 仍是世界性难题^[10], 严重影响母胎预后。武晶等^[11]认为 ICP 患者肝功能和雌激素水平的变化与新生儿不良结局有关; Ovardia 等^[12]发现高胆汁酸水平可增加子宫肌层细胞中的缩宫素受体, 增强其对缩宫素的敏感性, 最终导致早产、胎儿窘迫等不良妊娠结局。另外, 高胆汁酸水平可造成心肌细胞损伤, Vasavan 等^[13]指出高胆汁酸水平可导致胎儿心脏功能障碍。机体内只有肝脏可合成胆汁酸, 当肝脏出现病理性改变后, 胆汁酸大量流入血液, 引起血液中胆汁酸浓度急剧上升, 可影响肝脏功能的正常运行, 因此, 血清胆汁酸水平的高低与肝脏疾病的发生呈显著相关性^[14]。胆汁酸主

要负责维持胆固醇水平、排出毒性代谢物, 因此, 母体血清 TBA 水平是检测 ICP 的重要指标^[15]。

ICP 孕妇需谨慎选择治疗方案, 以免影响胎儿生长发育, 因此, 在选择药物治疗 ICP 的同时还需兼顾其安全性, 要求该药物不仅可显著恢复肝功能、调节机体内胆汁酸水平, 还能有效改善妊娠结局。UDCA 在胆汁中极具亲和力, 可促进胆汁酸分泌, 生成液态胆固醇复合物, 有利于加快体内胆固醇清除及向外排泄的速度, 达到利胆的目的^[16], 同时还能抑制小肠吸收肝内源性胆汁酸, 可有效降低血清胆汁酸水平^[17]。细胞膜在丁二磺酸腺苷蛋氨酸的药物作用下可增加流动性, 提高肝脏解毒能力, 起到缓解胆汁淤积的作用^[18]。

本研究中, 治疗后联合组患者黄疸及瘙痒症状消失时间均少于对照组; 两组 ICP 患者治疗后血 ALT、AST、TBIL 及 TBA 水平均低于治疗前, 且联合组低于对照组; 联合组临床疗效总有效率高于对照组, 提示在治疗 ICP 时将 UDCA 与丁二磺酸腺苷蛋氨酸联合使用, 可迅速减轻黄疸、瘙痒症状, 显著改善肝功能, 调节血清 TBA 水平。张雅静等^[19]证实上述两组药物治疗酒精性肝病伴胆汁淤积疗效较显著, 可有效改善患者肝功能和胆汁代谢水平, 且安全可靠, 与本研究结论一致。吕冰冰^[20]认为使用 UDCA 治疗 ICP 患者不仅疗效显著, 还能明显改善其肝功能、瘙痒症状和妊娠结局, 并考虑其作用机制与抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路活化、调控 IL-17 水平密切相关; 王纯冬等^[21]指出联合上述两种药物治疗 ICP, 不仅可显著改善其肝功能及凝血功能, 还能使患者获取良好妊娠结局; 一项体内实验^[22]同样证实 UDCA 可显著改善肝功能及妊娠结局。本研究中, 联合组早产、新生儿窒息发生率均低于对照组, Apgar 评分和新生儿体重均显著优于对照组, 表明两药合用治疗 ICP 可显著改善不良妊娠结局, 与上述研究^[19-22]结果一致。但 Chappell 等^[23]提出, UDCA 治疗无法改善 ICP 妇女的不良围产期结局, 与本研究结论不同, 可能与样本差异性及地域因素有关。

综上, UDCA 联合丁二磺酸腺苷蛋氨酸治疗

ICP疗效较显著,可有效调节胆汁酸水平,改善肝功能和不良妊娠结局。

参考文献

- [1] Jurk SM, Kremer AE, Schleussner E. Intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. *Geburtshilfe Und Frauenheilkunde*, 2021, 81(8): 940-947.
- [2] Xin S, Liu X, Liu H, *et al.* Analysis of CYP27A1 mutations in Han Chinese women with intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 2022, 35(25): 9186-9194.
- [3] Halawi A, Ibrahim N, Bitar R. Triggers of benign recurrent intrahepatic cholestasis and its pathophysiology: a review of literature[J]. *Acta Gastro-Enterologica Belgica*, 2021, 84(3): 477-486.
- [4] Ovadia C, Sajous J, Seed PT, *et al.* Ursodeoxycholic acid in intrahepatic cholestasis of pregnancy: a systematic review and individual participant data meta-analysis[J]. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, 2021, 6(7): 547-558.
- [5] Saad AF, Pacheco LD, Chappell L, *et al.* Intrahepatic cholestasis of pregnancy: toward improving perinatal outcome[J]. *Reproductive Sciences*, 2022, 29(11): 3100-3105.
- [6] Roy A, Premkumar M, Mishra S, *et al.* Role of ursodeoxycholic acid on maternal serum bile acids and perinatal outcomes in intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 2021, 33(4): 571-576.
- [7] Xu J, Kausalya PJ, Van Hul N, *et al.* Protective functions of ZO-2/Tjp2 expressed in hepatocytes and cholangiocytes against liver injury and cholestasis [J]. *Gastroenterology*, 2021, 160(6): 2103-2118.
- [8] 刘晓敏,刘广洲,姚欣欣,等. HPLC法测定丁二磺酸腺苷蛋氨酸肠溶片中3种有关物质[J]. *沈阳药科大学学报*, 2021, 38(9): 910-915.
- [9] 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]. *中华妇产科杂志*, 2015(7): 481-485.
- [10] Mathur D, Morgan M, McKenzie J, *et al.* Intrahepatic cholestasis of pregnancy: dilemma in diagnosis and management[J]. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 2022, 35(25): 8975-8981.
- [11] 武晶,王纯静,李金艳,等. 妊娠期肝内胆汁淤积症患者血脂、肝功能、雌激素水平的变化及其与新生儿不良结局的关联性[J]. *海南医学*, 2019, 30(19): 2511-2514.
- [12] Ovadia C, Seed PT, Sklavounos A, *et al.* Association of adverse perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy with biochemical markers: results of aggregate and individual patient data meta-analyses[J]. *Lancet*, 2019, 393(10174): 899-909.
- [13] Vasavan T, Deepak S, Jayawardane IA, *et al.* Fetal cardiac dysfunction in intrahepatic cholestasis of pregnancy is associated with elevated serum bile acid concentrations[J]. *Journal of Hepatology*, 2021, 74(5): 1087-1096.
- [14] Tian Q, Yang R, Wang Y, *et al.* A high serum level of taurocholic acid is correlated with the severity and resolution of drug-induced liver injury[J]. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2021, 19(5): 1009-1019. e11.
- [15] 刘星,侯林妤. 母体血清总胆汁酸联合鸢尾素水平对ICP患者围生儿不良结局的预测效能[J]. *医学临床研究*, 2022, 39(5): 774-776.
- [16] 吴静,廖振林,卓振山,等. 熊去氧胆酸联合清热利湿化石方预防ERCP术后胆总管结石复发的效果及对胆固醇代谢、胆汁成分的调节作用[J]. *临床误诊误治*, 2022, 35(4): 31-35.
- [17] 黄丽,唐清,陈秀奇,等. 不同剂量熊去氧胆酸治疗婴儿胆汁淤积性肝炎的疗效分析[J]. *广西医科大学学报*, 2020, 37(3): 497-500.
- [18] 刘月利. 丁二磺酸腺苷蛋氨酸联合糖皮质激素治疗妊娠期肝内胆汁淤积症临床分析[J]. *山西医药杂志*, 2020, 49(13): 1688-1690.
- [19] 张雅静,李华志,刘晓刚. 熊去氧胆酸片联合丁二磺酸腺苷蛋氨酸肠溶片治疗酒精性肝病伴胆汁淤积患者的临床研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2022, 38(15): 1715-1718.
- [20] 吕冰冰. 熊去氧胆酸对妊娠期肝内胆汁淤积症患者临床疗效妊娠结局核转录因子- κ B 白细胞介素-17及Toll样受体4的影响[J]. *中国妇幼保健*, 2022, 37(1): 45-47.
- [21] 王纯冬,张瑞. 熊去氧胆酸联合丁二磺酸腺苷蛋氨酸治疗妊娠期肝内胆汁淤积综合症的临床观察[J]. *贵州医药*, 2022, 46(9): 1455-1457.
- [22] 黄丹,余蕾,朱玲龔,等. 熊去氧胆酸联合胎盘多肽对孕鼠肝内胆汁淤积的治疗作用[J]. *现代妇产科进展*, 2020, 29(5): 363-367.
- [23] Chappell LC, Bell JL, Smith A, *et al.* Ursodeoxycholic acid versus placebo in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy (PITCHES): a randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2019, 394(10201): 849-860.

(收稿日期:2023-02-13

修回日期:2023-04-02)