

丁二磺酸腺苷蛋氨酸联合熊去氧胆酸对妊娠期肝内胆汁淤积症患者胆汁酸、肝功能及妊娠结局的影响

李侠, 肖维 (湖北医药学院附属东风医院 妇产科, 湖北 十堰 442001)

摘要 目的 探讨丁二磺酸腺苷蛋氨酸 (S-adenosyl-L-methionine, S-AMe) 联合熊去氧胆酸 (ursodesoxycholic acid, UDCA) 对妊娠期肝内胆汁淤积症 (intrahepatic cholestasis of pregnancy, ICP) 患者胆汁酸、肝功能及妊娠结局的影响。方法 选取2014年10月至2018年10月于湖北医药学院附属东风医院就诊的102例ICP患者为研究对象。采用随机、对照平行分组分为UDCA组 (51例) 和UDCA联合S-AMe组 (51例), 两组患者均进行常规对症治疗, UDCA组给予UDCA, UDCA联合S-AMe组在UDCA治疗基础上给予S-AMe, 记录两组患者治疗前、治疗第3 d和第5 d的瘙痒评分, 治疗前及治疗14 d的胆汁酸、肝功能[肝胆酸 (courage acid, CG)、丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶 (aspartate aminotransferase, AST)]和免疫功能[白细胞介素-17 (interleukin 17, IL-17)、转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 及细胞因子信号转导负调控因子 (suppressors of cytokine signaling, SOCS)], 评估两组妊娠结局和不良反应。结果 治疗前、治疗第3 d和治疗第5 d, UDCA联合S-AMe组患者瘙痒评分分别为 (15.38 \pm 3.89) 分、(4.42 \pm 1.05) 分和 (1.22 \pm 0.68) 分, UDCA组分别为 (15.31 \pm 3.76) 分、(8.02 \pm 2.28) 分和 (3.08 \pm 1.08) 分, 均显著低于治疗前 (P 均 < 0.05), 治疗第3 d和治疗第5 d, UDCA联合S-AMe组患者瘙痒评分均显著低于UDCA组, 差异有统计学意义 ($t = 10.242$ 、 10.408 , P 均 < 0.001)。UDCA联合S-AMe组患者瘙痒症状缓解时间为 (3.50 \pm 1.08) d, 显著低于UDCA组的 (5.74 \pm 1.27) d ($t = 9.595$, $P < 0.001$)。治疗14 d后, UDCA联合S-AMe组患者总胆汁酸 (total bile acid, TBA)、CG、ALT、AST和TbIl分别为 (13.24 \pm 2.15) μ mol/L、(16.10 \pm 3.56) mg/L、(45.35 \pm 9.38) U/L、(52.21 \pm 9.31) U/L和 (15.21 \pm 3.25) μ mol/L, UDCA组分别为 (19.53 \pm 4.49) μ mol/L、(21.02 \pm 5.02) mg/L、(70.36 \pm 13.54) U/L、(72.64 \pm 15.84) U/L和 (18.51 \pm 4.07) μ mol/L, 均显著低于各组治疗前 (P 均 < 0.05), 且UDCA联合S-AMe组上述各指标水平均显著低于UDCA组 (P 均 < 0.05)。治疗14 d后, UDCA联合S-AMe组和UDCA组患者IL-17分别为 (2.25 \pm 0.56) ng/L、(3.49 \pm 0.67) ng/L, 均显著低于治疗前的 (5.82 \pm 1.21) ng/L和 (5.85 \pm 1.25) ng/L, 差异有统计学意义 ($t = 28.808$ 、 17.556 , P 均 < 0.001), 且UDCA联合S-AMe组显著低于UDCA组 ($t = 10.141$, P 均 < 0.001)。治疗14 d后, UDCA联合S-AMe组TGF- β 和SOCS蛋白水平分别为 (5.82 \pm 1.24) ng/L和 (408.23 \pm 55.56) ng/L, UDCA组分别为 (3.89 \pm 0.76) ng/L和 (328.13 \pm 42.72) ng/L, 两组间差异均有统计学意义 ($t = 9.477$ 、 10.286 , $P < 0.001$)。UDCA联合S-AMe组剖宫产、早产及胎儿宫内窘迫发生率分别为15.69% (8/51)、9.80% (5/51)和3.92% (2/51), 均显著低于UDCA组的33.33% (17/51)、29.41% (15/51)和17.65% (9/51), 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 4.292$ 、 6.220 、 4.993 , $P = 0.038$ 、 0.013 、 0.025)。UDCA联合S-AMe组新生儿Apgar评分为 (8.68 \pm 0.99) 分, 高于UDCA组的 (7.36 \pm 1.56) 分, 差异均有统计学意义 ($t = 5.102$, $P < 0.001$)。两组患者均未出现药物不良反应。结论 S-AMe联合UDCA治疗ICP患者的疗效确切, 可缓解瘙痒, 有效减少肝内胆汁酸淤积, 改善肝功能, 纠正免疫功能紊乱, 利于母婴良好结局发展, 用药安全性高。

关键词: 妊娠期肝内胆汁淤积症; 丁二磺酸腺苷蛋氨酸; 熊去氧胆酸; 胆汁酸; 肝功能; 妊娠结局

Effects of S-adenosyl-L-methionine combined with ursodeoxycholic acid on bile acid, liver function and pregnancy outcomes of patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy

LI Xia, XIAO Wei (Department of Obstetrics and Gynecology, Dongfeng Hospital Affiliated to Hubei University of Medicine, Shiyan 442001, Hubei Province, China)

Abstract Objective To investigate the effects of S-adenosyl-L-methionine (S-AdoMet) combined with ursodeoxycholic acid (UDCA) on bile acid, liver function and pregnancy outcomes of patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP). **Methods** Total of 102 patients with ICP in Dongfeng Hospital Affiliated to Hubei University of Medicine from October 2014 to October 2018 were enrolled. The patients were divided into UDCA group (51 cases) and UDCA combined with S-AdoMet group (51 cases) by randomized and controlled parallel grouping. All patients were given conventional symptomatic treatment. Patients in UDCA group were given UDCA, while patients in UDCA combined with S-AdoMet group were given S-AdoMet based on UDCA treatment. The pruritus before treatment and on the third day and the fifth day of treatment, bile acid, liver function [cholyglycine (CG), alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST)] and immune function [interleukin 17 (IL-17), transforming growth factor- β (TGF- β), suppressors of cytokine signaling (SOCS)] before and 14 d after treatment were observed in both groups. The pregnancy outcomes and adverse reactions were also evaluated. **Results** Before treatment, on the third day and the fifth day of treatment, the pruritus scores were (15.38 ± 3.89) points, (4.42 ± 1.05) points and (1.22 ± 0.68) points in UDCA combined with S-AdoMet group respectively, and (15.31 ± 3.76) points, (8.02 ± 2.28) points and (3.08 ± 1.08) points in UDCA group, respectively, which were significantly lower than those before treatment (all $P < 0.05$). On the third day and fifth day of treatment, the pruritus scores of patients in UDCA combined with S-AdoMet group were significantly lower than those in UDCA group ($t = 10.242, 10.408$, all $P < 0.001$). The remission time of pruritus in UDCA combined with S-AdoMet group was significantly shorter than that in UDCA group [(3.50 ± 1.08) d vs (5.74 ± 1.27) d, $t = 9.595$, $P < 0.001$). After 14 d of treatment, levels of TBA, CG, ALT, AST and TBil were (13.24 ± 2.15) $\mu\text{mol/L}$, (16.10 ± 3.56) mg/L, (45.35 ± 9.38) U/L, (52.21 ± 9.31) U/L and (15.21 ± 3.25) $\mu\text{mol/L}$ in UDCA combined with S-AdoMet group respectively, and (19.53 ± 4.49) $\mu\text{mol/L}$, (21.02 ± 5.02) mg/L, (70.36 ± 13.54) U/L, (72.64 ± 15.84) U/L and (18.51 ± 4.07) $\mu\text{mol/L}$ in UDCA group, respectively, which were significantly lower than those before treatment (all $P < 0.05$), and the above indexes of patients in UDCA combined with S-AdoMet group were significantly lower than those in UDCA group (all $P < 0.05$). After treatment for 14 d, the serum interleukin-17 (IL-17) level of patients in UDCA combined with S-AdoMet group and UDCA group were (2.25 ± 0.56) ng/L and (3.49 ± 0.67) ng/L, respectively, which were significantly lower than those before treatment [(5.82 ± 1.21) ng/L, (5.85 ± 1.25) ng/L], the differences were statistically significant ($t = 28.808, 17.556$; $P < 0.001$). The IL-17 levels of patients in UDCA combined with S-AdoMet group was significantly lower than that in UDCA group ($t = 10.141$, $P < 0.001$). After treatment for 14 d, the TGF- β and SOCS of patients in UDCA combined with S-AdoMet group were (5.82 ± 1.24) ng/L and (408.23 ± 55.56) ng/L, respectively, which were (3.89 ± 0.76) ng/L and (328.13 ± 42.72) ng/L in UDCA group, respectively, the differences were statistically significant ($t = 9.477, 10.286$; $P < 0.001$). The incidence rates of cesarean section, premature delivery and intrauterine fetal distress in UDCA combined with S-AdoMet group were 15.69% (8/51), 9.80% (5/51) and 3.92% (2/51), respectively, which were significantly lower than those in UDCA group [33.33% (17/51), 29.41% (15/51) and 17.65% (9/51)], the differences were statistically significant ($\chi^2 = 4.292, 6.220, 4.993$; $P = 0.038, 0.013, 0.025$). The neonatal Apgar score in UDCA combined with S-AdoMet group was significantly higher than that in UDCA group [(8.68 ± 0.99) points vs (7.36 ± 1.56) points], the difference was statistically significant ($t = 5.102$, $P < 0.001$). There were no adverse drug reactions in both groups. **Conclusions** The efficacy of S-AdoMet combined with UDCA in treatment of ICP was exact, which can promote the recovery of pruritus symptoms, effectively reduce intrahepatic bile acid deposition, improve liver function, correct immune dysfunction, and facilitate the good outcomes of maternal-infant, and with high clinical safety.

Key words: Intrahepatic cholestasis of pregnancy; S-adenosyl-L-methionine; Ursodeoxycholic acid; Bile acid; Liver function; Pregnancy outcomes

妊娠期肝内胆汁淤积症(intrahepatic cholestasis of pregnancy, ICP)作为育龄女性妊娠中晚期特有、常见的并发症,发病率为0.8%~1.2%,以不明原因皮肤瘙痒、高胆汁酸和肝功能异常为主要临床表现,终止妊娠可恢复正常,预后良好,但不利于围产儿结局,可造成胎死宫内、早产及胎儿窘迫等不良结局^[1]。尚未发现ICP特异病因和发病机制,考虑多与性激素水平、环境因素、遗传因素及免疫因素等关系密切,治疗主要以抑制胆汁酸过度合成,加快胆汁酸排解,提高肝脏功能,改善母婴结局为基本原则^[2]。熊去氧胆酸(ursodesoxycholic acid, UDCA)作为治疗ICP的一线利胆药物,能及时调节胆汁酸水平紊乱,促进胆酸排出,同时还具有止痒、缓解肝细胞损伤等作用,但单一用药治疗效果不佳^[3]。丁二磺腺苷蛋氨酸(S-adenosyl-L-methionine, SAME)作为参与甲基转移的辅助底物,能够有效阻滞胆汁淤积症的发生,可有效治疗ICP^[4]。因此,本研究将探讨加用丁二磺腺苷蛋氨酸联合熊去氧胆酸对ICP患者胆汁酸、肝功能及妊娠结局的影响,为临床研究进一步提供循证依据和数据资料补充。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取2014年10月至2018年10月于湖北医药学院附属东风医院就诊的102例ICP患者。入组标准:符合《现代妇产科治疗学》^[5]中关于ICP的诊断标准,即伴有轻度黄疸、皮肤瘙痒等症状,总胆汁酸(total bile acid, TBA) > 10 μmol/L,丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)和血清总胆红素(total bilirubin, TBil)水平轻、中度升高;年龄22~38岁;发病时间8~15 d;孕周30~36周;单胎妊娠;符合手术指征;药物耐受性良好;符合赫尔辛基关于受试者基本宣言。排除标准:其他系统疾病所致肝功能障碍者;其他病因导致皮肤瘙痒者;既往合并病毒性肝炎、脂肪肝者;合并胆结石者;伴有胆囊炎者;受试过程中合并胰腺炎者;伴急、慢性感染者;合并其他妊娠期并发症如糖尿病、妊娠高血压综合征者;意识模糊或认知障碍者;既往精神疾病史者;重要器官严重器质性疾病者;存在相关药物、手术禁忌证者;受试过程中擅自中止试验者。本研究经本院伦理委员会批准(批件号:2014-057),参与者均知晓本试验具体治疗方案并签署知情同意书。

1.2 试验方法 将符合入组标准的患者按照就诊顺序进行编号,采用密封信封的分配方法,以1:1比例随机分为UDCA组(51例)和UDCA联合SAME组(51例)。两组患者均接受常规对症治

疗,具体包括:炉甘石洗剂涂抹于皮肤瘙痒处;对于孕34周前的患者视情况给予地塞米松6 mg/d,治疗2 d促胎肺成熟;于估计妊娠终止前3 d给予维生素K₁ 10 mg/d肌肉注射2 d,以预防产前、产时出血;吸氧、利尿、调节酸碱度及水、电解质平衡等。UDCA组给予UDCA(规格50 mg)300 g/次,口服,每日3次。UDCA联合SAME组在上述治疗基础上给予SAME(规格:0.5 g)1.0 g融入5%葡萄糖溶液500 ml,静脉滴注,每日1次。所有患者均治疗14 d,连续用药至妊娠终止,治疗过程中患者自数胎动,每日行无应激试验(non-stress test, NST),每周定期进行超声检查,期间若出现围产儿宫内窘迫、羊水异常等不良妊娠表现则立即终止妊娠。

1.3 观察指标 ①瘙痒情况:评估时间为治疗前、治疗第3 d及治疗第5 d,瘙痒症状评分:完全不痒(0分)、轻度发痒(1分)、中度瘙痒(2分)、瘙痒有节律(3分)、瘙痒无节律(4分)^[6]。②血清生物化学指标:治疗前及治疗14 d,取两组患者清晨空腹静脉血5 ml,离心分离后取上清液冷藏待检,采用全自动化分析进行检测。肝脏生物化学指标中TBA水平以循环酶法检测,肝胆酸(courage acid, CG)水平以放射免疫法测定,ALT、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)及TBil水平以速率法检测。白介素-17(interleukin 17, IL-17)、转化生长因子-β(transforming growth factor-β, TGF-β)及细胞因子信号转导负调控因子333(suppressors of cytokine signaling 333, SOCS333)均采用酶联免疫吸附法测定。③妊娠结局:包括剖宫产、早产及胎儿宫内窘迫发生情况,采用Apgar评分^[7]评估两组新生儿健康状态。④安全性评估:分析两组药物安全性及不良反应发生情况。

1.4 统计学处理 采用SPSS 19.0软件进行统计学分析,本研究中年龄、孕周、病程、体质量指数及瘙痒评分等计量资料均符合正态分布且方差齐,以($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用独立样本 t 检验,同组内两时间点的比较采用配对 t 检验,同组内3个时间点的比较采用重复测量方差分析;产次及妊娠结局等计数资料以例数和百分数表示,采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 两组患者年龄、孕周、病程等差异无统计学意义(P 均>0.05),见表1。

2.2 瘙痒情况 治疗第3 d和5 d,UDCA联合SAME

组和 UDCA 组患者瘙痒评分均逐渐下降, 显著低于治疗前 ($t = 31.688, 44.255, P$ 均 < 0.001), 组内不同时间点和组间同时间点对比, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); UDCA 联合 SAME 组瘙痒症状缓解时间显著短于 UDCA 组 ($t = 9.595, P < 0.001$), 见表 2。

2.3 肝脏生物化学指标 治疗后 14 d, UDCA 联合 SAME 组和 UDCA 组患者的 TBA、CG、ALT、AST 及 TBil 水平较治疗前均显著降低 (P 均 < 0.05), UDCA 联合 SAME 组上述指标水平显著低于 UDCA 组 (P 均 < 0.05), 见表 3。

2.4 炎症和免疫生物化学指标 治疗 14 d 后, 两组患

者血清 IL-17 水平均显著降低, TGF- β 及 SOCS33 蛋白水平均显著升高, 与治疗前相比, 差异有统计学意义 (P 均 < 0.05), UDCA 联合 SAME 组治疗 14 d 后血清 IL-17 水平显著低于 UDCA 组, 血清 TGF- β 及 SOCS33 蛋白水平显著高于 UDCA 组 (P 均 < 0.05), 见表 4。

2.5 妊娠结局 UDCA 联合 SAME 组的剖宫产率、早产率及胎儿宫内窘迫发生率均显著低于 UDCA 组 (P 均 < 0.05), 新生儿 Apgar 评分显著高于 UDCA 组 ($\chi^2 = 5.102, P < 0.001$), 见表 5。

2.6 不良反应 治疗期间, 两组患者均未出现不良反应。

表 1 UDCA 联合 SAME 与 UDCA 治疗 ICP 患者的基线资料

组别	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	孕周 ($\bar{x} \pm s$, 周)	病程 ($\bar{x} \pm s$, 年)	身体质量指数 ($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	产次[例(%)]	
					经产	初产
UDCA联合SAME组 ($n = 51$)	31.54 \pm 5.14	34.54 \pm 1.84	12.01 \pm 5.57	27.64 \pm 3.21	26 (50.98)	25 (49.02)
UDCA组 ($n = 51$)	31.25 \pm 4.98	34.84 \pm 1.37	12.49 \pm 5.31	27.34 \pm 3.32	24 (47.06)	27 (52.94)
统计量值	$t = 0.289$	$t = 0.934$	$t = 0.445$	$t = 0.464$	$\chi^2 = 0.157$	
P 值	0.773	0.353	0.657	0.644	0.692	

表 2 UDCA 联合 SAME 与 UDCA 治疗 ICP 患者前后瘙痒评分及症状缓解时间 ($\bar{x} \pm s$)

组别	瘙痒评分(分)					症状缓解时间 (d)
	治疗前	治疗第3 d	治疗第5 d	F 值	P 值	
UDCA联合SAME组 ($n = 51$)	15.38 \pm 3.89	4.42 \pm 1.05 ^a	1.22 \pm 0.68 ^b	476.054	< 0.001	3.50 \pm 1.08
UDCA组 ($n = 51$)	15.31 \pm 3.76	8.02 \pm 2.28 ^c	3.08 \pm 1.08 ^d	282.483	< 0.001	5.74 \pm 1.27
t 值	0.092	10.242	10.408	-	-	9.595
P 值	0.927	< 0.001	< 0.001	-	-	< 0.001

注: 与治疗前对比, ^a $t = 31.688$, ^a $P < 0.001$, ^b $t = 44.255$, ^b $P < 0.001$, ^c $t = 17.239$, ^c $P < 0.001$, ^d $t = 36.091$, ^d $P < 0.001$; “-”为无相关数据

表 3 UDCA 联合 SAME 与 UDCA 治疗 ICP 患者 14 d 后胆汁酸和肝功能 ($\bar{x} \pm s$)

组别	TBA (μ mol/L)				CG (mg/L)			
	治疗前	治疗 14 d	t 值	P 值	治疗前	治疗 14 d	t 值	P 值
UDCA联合SAME组 ($n = 51$)	37.84 \pm 9.92	13.24 \pm 2.15	29.110	< 0.001	38.66 \pm 6.42	16.10 \pm 3.56	32.880	< 0.001
UDCA组 ($n = 51$)	36.98 \pm 9.01	19.53 \pm 4.49	18.462	< 0.001	38.76 \pm 6.23	21.02 \pm 5.02	22.522	< 0.001
t 值	0.458	9.023	-	-	0.080	5.709	-	-
P 值	0.648	< 0.001	-	-	0.937	< 0.001	-	-

组别	ALT (U/L)				AST (U/L)			
	治疗前	治疗 14 d	t 值	P 值	治疗前	治疗 14 d	t 值	P 值
UDCA联合SAME组 ($n = 51$)	128.61 \pm 33.24	45.35 \pm 9.38	27.902	< 0.001	125.21 \pm 37.28	52.21 \pm 9.31	22.379	< 0.001
UDCA组 ($n = 51$)	127.98 \pm 32.97	70.36 \pm 13.54	17.695	< 0.001	124.86 \pm 36.88	72.64 \pm 15.84	14.147	< 0.001
t 值	0.096	10.843	-	-	0.048	7.941	-	-
P 值	0.924	< 0.001	-	-	0.962	< 0.001	-	-

续表 3

组别	TBil ($\mu\text{mol/L}$)			
	治疗前	治疗 14 d	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
UDCA联合SAmE组 ($n=51$)	20.72 ± 4.02	15.21 ± 3.25	10.825	< 0.001
UDCA组 ($n=51$)	21.02 ± 4.08	18.51 ± 4.07	4.399	< 0.001
<i>t</i> 值	0.374	4.525	-	-
<i>P</i> 值	0.709	< 0.001	-	-

注:“-”为无相关数据

表 4 UDCA 联合 SAmE 与 UDCA 治疗 ICP 患者 14 d 后血清炎症和免疫生物化学指标 ($\bar{x} \pm s$)

组别	IL-17 (ng/L)				TGF- β (ng/L)			
	治疗前	治疗 14 d	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	治疗前	治疗 14 d	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
UDCA联合SAmE组 ($n=51$)	5.82 ± 1.21	2.25 ± 0.56	28.808	< 0.001	2.92 ± 1.02	5.82 ± 1.24	18.328	< 0.001
UDCA组 ($n=51$)	5.85 ± 1.25	3.49 ± 0.67	17.556	< 0.001	2.89 ± 1.05	3.89 ± 0.76	7.891	< 0.001
<i>t</i> 值	0.123	10.141	-	-	0.146	9.477	-	-
<i>P</i> 值	0.902	< 0.001	-	-	0.884	< 0.001	-	-

组别	SOCS33 (ng/L)			
	治疗前	治疗 14 d	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
UDCA联合SAmE组 ($n=51$)	115.26 ± 21.22	408.23 ± 55.56	54.499	< 0.001
UDCA组 ($n=51$)	117.45 ± 20.86	328.13 ± 42.72	47.328	< 0.001
<i>t</i> 值	0.662	10.286	-	-
<i>P</i> 值	0.509	< 0.001	-	-

注:“-”为无相关数据

表 5 UDCA 联合 SAmE 与 UDCA 治疗 ICP 患者妊娠结局

组别	剖宫产 [例 (%)]	早产 [例 (%)]	胎儿宫内窘迫 [例 (%)]	新生儿窒息 [例 (%)]	新生儿Apgar评分 ($\bar{x} \pm s$, 分)
UDCA联合SAmE组 ($n=51$)	8 (15.69)	5 (9.80)	2 (3.92)	0 (0.00)	8.68 ± 0.99
UDCA组 ($n=51$)	17 (33.33)	15 (29.41)	9 (17.65)	2 (3.92)	7.36 ± 1.56
统计量值	$\chi^2 = 4.292$	$\chi^2 = 6.220$	$\chi^2 = 4.993$	$\chi^2 = 2.040$	$t = 5.102$
<i>P</i> 值	0.038	0.013	0.025	0.153	< 0.001

3 讨论

ICP可造成母体胆汁淤积,严重影响孕产妇的肝功能,毒素降解能力下降,机体内分泌调节功能减退,而淤积的胆汁酸、毒素等经母体血流循环运输到胎盘中,造成胎盘胆汁淤积,进一步导致早产、宫内窘迫、羊水污染等不良事件发生,从而危及围产儿生命^[8-10]。UDCA属于亲水性强、无细胞毒性的护肝药物,能抑制ICP胆汁酸过多合成,多项研究已证实了其疗效和安全性^[11-13]。随着近年来对ICP病理机制的深入研究,多项报道认为,将作为二线利胆药物的SAmE辅助UDCA治疗ICP患者,可提高临床疗效^[13-15]。本研究中UDCA联合SAmE组患者的瘙痒症状均得到有效缓解,症状缓解时间显著短于UDCA组,说明上述两种药物联合治疗能显著改善ICP患者瘙痒症状,与章杨韦等^[16]报道一致。

UDCA联合SAmE组患者治疗14 d后TBA、CG、

ALT、AST及TBil水平显著降低,提示UDCA联合SAmE治疗可显著降低ICP患者胆汁酸水平,对肝功能具有一定的保护作用。分析其原因,一方面UDCA能竞争性对胆汁酸过量合成产生抑制作用,降低胆汁酸细胞毒性,阻止对肝细胞产生应激损伤,保护肝脏;另一方面,可抑制肝细胞膜表面线粒体膜电位去极化和凋亡,稳定肝细胞膜磷脂稳固性,有效保护肝脏,减少肝脏组织和外周血中AST、ALT、TBil等水平,增强胆管的分泌功能,促进TBA、CG运转出体外。此外,还可提高母体免疫功能,纠正母体免疫反应失衡状态,抑制肝细胞凋亡^[17]。SAmE参与膜磷脂的合成过程,改变肝细胞膜的通透性,以维持肝细胞膜结构稳固,可对膜上Na⁺-K⁺-ATP酶活性进行有效调控,进而抑制AST、ALT、TBil水平在肝脏组织及外周血中的升高;同时,补充外源性SAmE可增强Na⁺-K⁺-ATP酶肝内转甲基效果,增强肝细胞膜上粒体

膜流动性、微粒体膜钙泵的活性,提高胆汁酸转运能力,以降低胆汁酸的合成,促进淤积胆汁酸排出;且SAmE有效转化为生理性巯基化合物,在一定程度上,起到保护肝脏的作用^[18]。

有研究表明,ICP患者外周血及母胎中可发现免疫功能异常和炎症反应,提示妊娠后母胎中免疫耐受-免疫排斥失衡可能是造成ICP患者肝功能损伤的病理机制之一^[19]。胎盘中辅助性T细胞17(Th17)/调节性T细胞(Treg)型细胞因子平衡状态被打破,可导致Th2失调并向Th1偏移和细胞免疫功能异常增强,而Th1型细胞因子高水平表达可直接造成肝功能损伤和肝内胆汁淤积,进而可能诱导胎盘细胞凋亡和胎盘功能减退,引起死胎、死产等不良妊娠事件^[20]。IL-17由Th17细胞分泌,属于特征性细胞因子,参与免疫应答,并能介导组织免疫炎症损伤^[21];TGF- β 由Treg分泌,其水平降低可反映免疫功能紊乱和免疫状态失衡^[21,22]。SOCS主要由胎盘分泌,属于新近发现的细胞信号转导因子,可参与ICP的发生发展过程,对妊娠维持和炎症损伤具有促进作用^[16]。本研究中,UDCA联合SAmE组治疗14 d后,患者血清IL-17水平下降,TGF- β 及SOCS-3蛋白水平升高,与UDCA组差异有统计学意义,说明UDCA联合SAmE可有效纠正ICP患者调节Th1/Th2型细胞因子失衡,以抑制机体过度炎症反应,利于母体免疫功能和免疫反应和围生儿结局的改善。本研究中UDCA联合SAmE组母婴妊娠结局优于UDCA组,与曹杰等^[24]和谷小梅^[25]研究结果一致。最后,本研究中所有患者均未出现明显药物不良反应,提示该方案安全性较好,与叶艳菊等^[26]研究一致。

综上,UDCA联合SAmE治疗ICP可加快瘙痒症状缓解,显著降低胆汁酸的合成,提高胆汁酸的排泄率,有效保护患者的肝功能,改善其免疫功能和母婴妊娠结局,药物不良反应少。

参考文献

- [1] 王晓敏,贺晶.早发型妊娠期肝内胆汁淤积症诊治的研究进展[J].中华妇产科杂志,2017,52(1):64-67.
- [2] 王丹婵,郭焕仪.妊娠期肝内胆汁淤积症致早产的原因分析[J].中国优生与遗传杂志,2017,25(8):87-88,132.
- [3] 田辉,雷莹娟,葛静.熊去氧胆酸联合抗胆碱治疗妊娠期肝内胆汁淤积症的临床疗效及对妊娠结局的影响[J].中医药导报,2016,22(5):86-89.
- [4] 庄小平.丁二磺酸腺苷蛋氨酸肠溶片对妊娠期肝内胆汁淤积症重症患者瘙痒程度、妊娠结局及肝功能的影响[J].肝脏,2017,22(3):229-231.
- [5] 史常旭.现代妇产科治疗学[M].2版.北京:人民军医出版社,2007:469-450.
- [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] 石树中.新编新生儿窒息复苏[M].上海:上海科技教育出版社,2005:54-55.
- [8] 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.
- [9] 陈阳,果佳霖,马丽杰. JNK信号传导通路在胆汁淤积性肝损伤机制中的作用[J].生理科学进展,2018,49(1):49-52.
- [10] 许仲易,易为,张丽菊.妊娠期肝内胆汁淤积症对乙型肝炎病毒感染孕妇的影响[J/CD].中国肝脏病杂志(电子版),2016,8(2):77-81.
- [11] 刘丹,朱清静,万十千,等.腺苷蛋氨酸联合熊去氧胆酸治疗妊娠期肝内胆汁淤积症的疗效观察[J].医学综述,2016,22(9):1762-1764.
- [12] 张巍巍,沈磊,迟静,等. S-腺苷蛋氨酸治疗药物性胆汁淤积性肝病伴抑郁/焦虑患者的研究[J/CD].中国肝脏病杂志(电子版),2015,7(3):96-99.
- [13] 王芳,袁东红,薛顺和.肝纤维化进展预测经熊去氧胆酸治疗的原发性胆汁性肝硬化患者的长期预后[J/CD].中国肝脏病杂志(电子版),2017,9(2):41-45.
- [14] 门英杰,王崇,孙世娟.两种药物联合治疗重度ICP的疗效及对母婴结局的影响[J].中国妇幼保健,2017,32(18):4399-4400.
- [15] 李桂香,刘玲玲,毛玉芳,等.丁二磺酸腺苷蛋氨酸联合地塞米松对妊娠期肝内胆汁淤积症患者肝功能及血清TNF- α , IL-12水平的影响[J].现代生物医学进展,2017,17(19):3765-3768.
- [16] 章杨韦,丁其培,王琛琛,等.熊去氧胆酸治疗妊娠期肝内胆汁淤积症的疗效及对妊娠结局的影响[J].中国妇幼保健,2017,32(21):5242-5244.
- [17] 王新艳,邱明娟,芦婷,等.茵陈蒿口服液联合熊去氧胆酸和思美泰治疗妊娠期肝内胆汁淤积症的疗效观察[J].南京中医药大学学报,2016,32(6):595-597.
- [18] 魏琴,徐志红,覃光兰,等.熊去氧胆酸联合S-腺苷蛋氨酸治疗妊娠期肝内胆汁淤积症的价值研究[J].中华全科医学,2016,14(4):607-608.
- [19] 唐超智,张玉玲,张顺利.巨噬细胞亚群在母胎免疫耐受中的作用[J].中国免疫学杂志,2017,33(8):1267-1272.
- [20] 谭白菊,李玉梅,冯小平,等.丁二磺酸腺苷蛋氨酸联合地塞米松对妊娠期肝内胆汁淤积症患者免疫功能及疗效的影响[J].国际妇产科学杂志,2016,43(5):563-566.
- [21] 杨红英,徐晓青,朱珺熙,等.熊去氧胆酸联合腺苷蛋氨酸治疗妊娠期肝内胆汁淤积症的临床分析[J].重庆医学,2016,45(20):2845-2847.
- [22] 马聪,张青宜,郭子宽,等. TGF- β 1和IL-10对间充质干细胞来源细胞外囊泡免疫调节功能的影响[J].中国实验血液学杂志,2018,26(6):215-222.
- [23] 周丽华,杨威.多烯磷脂酰胆碱辅助治疗对妊娠期肝内胆汁淤积症患者免疫功能及SOCS-3、TNF- α 、IL-12表达的影响[J].中国现代医学杂志,2018,28(3):42-45.
- [24] 曹杰,蔡艾杞,田立碧,等.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[J].中国药房,2017,28(18):2509-2511.
- [25] 谷小梅.熊去氧胆酸治疗妊娠期肝内胆汁淤积症的临床疗效及对妊娠结局的影响[J].中国妇幼保健,2017,32(23):5895-5897.
- [26] 叶艳菊,俞建平,徐玉敏,等.熊去氧胆酸联合S-腺苷蛋氨酸治疗胆汁淤积型药物性肝损伤的疗效分析[J].肝脏,2017,22(12):1090-1093.

收稿日期:2019-03-26

李侠,肖维.丁二磺酸腺苷蛋氨酸联合熊去氧胆酸对妊娠期肝内胆汁淤积症患者胆汁酸、肝功能及妊娠结局的影响[J/CD].中国肝脏病杂志(电子版),2019,11(4):55-60.