

联合治疗对妊娠期肝内胆汁淤积症的影响

王秋虹¹⁾, 寸冬云¹⁾, 于恒海¹⁾, 刘 锋¹⁾, 胡明道¹⁾, 胡万芹²⁾

(1) 昆明医科大学第二附属医院肝胆一科; 2) 产科, 云南昆明 650101)

[摘要] **目的** 评估妊娠期肝内胆汁淤积综合症 (ICP) 3种治疗方案的临床疗效. **方法** 将患者随机分为单用腺苷蛋氨酸、单用多烯磷脂酰胆碱及联合应用两药共3组, 3周后追踪治疗前后的血胆汁酸、转氨酶水平及3组新生儿情况、妊娠结局, 比较3种治疗方案. **结果** 联合用药组改善血胆汁酸及转氨酶的疗效显著优于单用药组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 联合应用后可明显改善新生儿情况及妊娠结局. **结论** 思美泰与易善复联合应用可以降低妊娠期肝内胆汁淤积综合症的生化指标, 改善妊娠结局, 提高新生儿的生存质量.

[关键词] 妊娠期肝内胆汁淤积综合症; 腺苷蛋氨酸; 多烯磷脂酰胆碱

[中图分类号] R714.25 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-4706 (2012) 06-0092-04

The Effect of Combined Treatment for Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy

WANG Qiu-hong¹⁾, CUN Dong-yun¹⁾, YU Heng-hai¹⁾, LIU Feng¹⁾, HU Ming-dao¹⁾, HU Wan-qin²⁾

(1) The First Endemic Area of Department of Hepatobiliary Pancreatic Surgery; 2) Dept. of Obstetrics, The Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650101, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the clinical effects of three treatment option for intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP). **Methods** The patients with intrahepatic cholestasis in pregnancy were randomized to receive single SAMe, Polyene Phosphatidylcholine or combined treatment for two weeks and the results were compared. **Results** After combined treatment, there were significant decrease in the degree of the blood level of biochemical parameters such as AST, ALT and TBA ($P < 0.05$). Combined with single treated group, the outcome of pregnancy and the situation of newborns were significantly improved. **Conclusion** The combined treatment of SAM and Polyene Phosphatidylcholine can obviously improve the outcome of pregnancy and the newborns' quality of life than the single SAM or single Polyene Phosphatidylcholine.

[Key words] Intrahepatic cholestasis of pregnancy; S-adenosyl-L-Methionine; Polyene Phosphatidylcholine

妊娠期肝内胆汁淤积症 (intrahepatic cholestasis of pregnancy, ICP) 是继病毒性肝炎后引起妊娠期肝病的第二位常见原因, 约占妊娠期黄疸的 1/5, 其发病率有明显的地域和种族差异. ICP 是发生于妊娠中晚期的一种严重的并发症, 以瘙痒和黄疸为主要症状, 伴胆酸、肝酶等生化异常的疾病, 是导致围产儿病死率升高的主要原因之一. 近年已被列为高危妊娠并引起产科工作者高度重视, 由于国际上对 ICP 无一致的诊治意见, 也缺乏给予循证医学并适合我国的诊治指南, 临

床上尚缺乏理想的治疗方案, 因此寻求合理有效的 ICP 诊治方法成为当前产科的重点攻克任务之一. 笔者通过联合应用多烯磷脂酰胆碱 (易善复) 和腺苷蛋氨酸 (思美泰) 与单用这 2 种药物治疗 ICP 进行对比, 并比较治疗前后生化参数及妊娠结局, 以此来评价 2 种治疗方案的利弊.

1 资料与方法

1.1 一般资料

[作者简介] 王秋虹 (1984~), 女, 云南大理市人, 医学硕士, 住院医师, 主要从事肝胆胰外科的临床及研究工作.

[通讯作者] 胡万芹. E-mail: chanel_20815wqh@yahoo.com.cn

选取昆明医科大学第二附属医院妇产科 2008 年 5 月至 2011 年 6 月间收治妊娠期肝内胆汁淤积症 ICP 患者 75 例, 年龄 22 ~ 38 岁, 平均 (29.2 ± 5.6) 岁. 孕周 32 ~ 35 周, 平均 (33.4 ± 1.2) 周. 初产妇 58 例, 经产妇 17 例, 所有患者均排除合并慢性肝炎、自身免疫、代谢、遗传、药物及其他肝脏疾病所致肝功能损害者.

1.2 诊断标准

(1) 妊娠中、晚期排除皮肤及其他肝、胆、胰疾病后出现的皮肤瘙痒或伴不同程度的黄疸; (2) 孕前及孕早期功能正常, 孕、中晚期轻度异常, ALT 升高 (> 40 U/L); (3) 血中总胆酸 (TBA) 增高 (> 10 μmol/L) 为 ICP 诊断标准; (4) 产后症状、体征及生化迅速消失或恢复正常. 符合上述条件可明确诊断^[1]. 瘙痒评分标准采用 Ribalta 制定的标准^[2]: 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.

1.3 治疗方案

所有患者随机分为 3 组, 腺苷蛋氨酸组 22 例, 多烯磷脂酰胆碱组 28 例, 联合应用组 25 例. 治疗方法: 腺苷蛋氨酸组初始治疗予以: 使用注射用丁二磺酸腺苷蛋氨酸, 每天 1 000 mg 静脉注射, 共 2 周. 维持治疗: 使用丁二磺酸腺苷蛋氨酸肠溶片, 每天 1 000 mg 口服持续 1 周. 多烯磷脂酰胆碱组给予每日 10 mL 静滴, 持续 2 周. 联合应用组二者均给予. 治疗过程中给予地塞米松促进胎儿肺成熟及维生素 K, 治疗结束后监测总胆汁酸及转氨酶水平, 定期观察瘙痒症状, 追踪妊娠结局及新生儿评分情况.

1.4 生化指标的检测

生化指标的检测分别抽取静脉血检测血清总胆汁酸 (TBA)、门冬氨酸转氨酶 (ALT)、丙氨酸转氨酶 (AST)、总胆红素 (TB)、直接胆红素 (DB) 的值. TBA > 15 μmol/L、ALT > 50 U/L、AST > 50 U/L、TB > 22 μmol/L、DB > 10.3 μmol/L 为异常.

1.5 统计学处理

数据采用 SPSS 统计软件包进行统计学分析, 计量资料采用 *t* 检验, 方差分析及 SNK 检验. 计数资料及组间比较采用 χ^2 检验.

2 结果

2.1 3 组治疗方案血生化变化情况比较

治疗 3 周后, 3 组患者的肝功能生化指标及瘙痒评分较前均有下降, 联合用药组改善各项指标的疗效显著优于单用 2 种药组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1.

2.2 3 组方案治疗后新生儿情况及妊娠结局比较

追踪 3 组治疗方案的分娩方式及新生儿情况, 联合用药组较单用组的新生儿情况均明显好转 ($P < 0.05$), 见表 2. 由此可见, 思美泰与易善复联合应用可明显减少新生儿早产及胎儿窘迫的发生, 改善新生儿的生存质量.

联合应用后自然分娩几率明显增加, 剖宫产几率降低 ($P < 0.05$), 见表 3. 产后出血较单用组比较, 虽然差异无明显统计学意义 ($P > 0.05$), 但出血程度有一定的改善.

3 讨论

表 1 3 组治疗方案血生化变化情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 1 The comparison of the blood level of biochemical parameters among three treatment protocols ($\bar{x} \pm s$)

指 标	腺苷蛋氨酸组		多烯磷脂酰胆碱组		联合用药组	
	治疗前	治疗前 [△]	治疗前	治疗前	治疗前	治疗前
ALT (U/L)	65.1 ± 3.5	41.4 ± 2.2	68.3 ± 5.2	37.5 ± 4.2 [▲]	64.2 ± 3.3	31.3 ± 2.0 ^{▲▲*}
AST (U/L)	62.3 ± 4.6	42.2 ± 1.9	62.8 ± 4.8	36.5 ± 3.4 [▲]	58.3 ± 2.8	29.9 ± 3.4 ^{▲▲*}
TB (μmol/L)	40.4 ± 2.3	27.3 ± 4.4	41.2 ± 3.2	26.2 ± 4.5 [▲]	39.2 ± 2.4	18.0 ± 3.5 ^{▲▲*}
DB (μmol/L)	16.1 ± 2.2	9.8 ± 2.5	17.2 ± 3.5	8.7 ± 2.3 [▲]	13.0 ± 2.1	4.3 ± 1.1 ^{▲▲*}
TBA (μmol/L)	41.2 ± 3.5	15.5 ± 3.6	40.2 ± 5.2	18.1 ± 4.2 [▲]	46.4 ± 6.4	11.5 ± 3.1 ^{▲▲*}
瘙痒症状	4.0 ± 1.3	2.2 ± 0.8	3.98 ± 0.2	2.0 ± 0.7 [▲]	4.0 ± 1.2	0.8 ± 0.3 ^{▲▲*}

与治疗前组内相比, [△] $P < 0.05$; 与多烯磷脂酰胆碱组相比, ^{*} $P < 0.05$; 与腺苷蛋氨酸组 比, [▲] $P < 0.05$.

表 2 3 组方案治疗后新生儿情况比较 [n(%)]

Tab. 2 The comparison of newborns among three treatment protocols [n(%)]

组别	n	早产	羊水粪染	胎儿窘迫	窒息
多烯磷脂酰胆碱组	28	10(35.5)	9(31.0)	6(22.7)	5(19.3)
腺苷蛋氨酸组	22	7(32.1)	5(24.1)	4(17.9)	1(7.0)
联合组	25	3(12.0)*▲	5(20.0)	2(9.0)*▲	0(0.0)*▲

与多烯磷脂酰胆碱组相比, * $P < 0.05$; 与腺苷蛋氨酸组相比, ▲ $P < 0.05$.

表 3 3 组治疗方案妊娠结局比较 [n(%)]

Tab. 3 The comparison of pregnancy's outcome among three treatment protocols [n(%)]

组别	n	阴道分娩	剖宫产	产后出血
多烯磷脂酰胆碱组	28	3(9.1)	25(90.9)	6(22.7)
腺苷蛋氨酸组	22	4(17.9)	18(82.1)	5(21.4)
联合组	25	15(60.0)*▲	10(40.0)*▲	3(12.0)

与多烯磷脂酰胆碱组相比, * $P < 0.05$; 与腺苷蛋氨酸组相比, ▲ $P < 0.05$.

妊娠期肝内胆汁淤积综合症是一个可逆的发生在怀孕第二、三期的胆汁淤积性肝病, 其发病机制是多因素的, 大量的流行病学调查、临床观察及实验室研究表明其病因与遗传缺陷、激素代谢紊乱、环境有密切关系. ICP 孕妇体内增多的雌激素或代谢异常的雌激素使肝细胞膜 Na^+ 、 K^+ -ATP 酶活性降低, 膜流动性降低及肝细胞合成蛋白的改变等引起肝内胆汁淤积. 遗传因素决定了孕妇的易感性, 有研究报道称 ICP 的发生与 MRD-3 基因的表达有关^[3,4]. 而环境因素则诱发其发生并决定其严重程度.

ICP 发生后, 孕妇胆汁中的胆盐分泌不足, 脂溶性维生素 K 的吸收量减少, 导致肝脏合成的凝血因子减少, 凝血功能异常, 易导致产后出血. 由于胎儿窘迫发生率高导致孕妇的手术几率增加. ICP 主要危害胎儿, 引起胎儿窘迫、早产、死胎、死产, 并使围生儿患病率及死亡率明显增加. 有学者认为羊水粪染是 ICP 急性缺氧的重要原因, 胎粪对脐血管有直接的毒性作用^[5,6]. ICP 最显著的特点是孕妇出现瘙痒、黄疸、情绪改变、乏力, 消化不良, 食欲减退, 恶心呕吐等消化道症状和相应体征, 并在分娩后数小时或数日就会消失.

ICP 的治疗目的是降低孕妇胆汁酸浓度、缓解瘙痒症状、恢复肝功能并减少胎儿窘迫等发生率. 治疗应以利胆、保肝, 降低雌激素水平、预防孕妇出血、促进胎儿发育成熟为重点.

思美泰(丁二磺腺苷蛋氨酸)在临床上广泛用于肝硬化前后肝内胆汁淤积和妊娠期肝内胆汁淤积的治疗. 它是蛋氨酸和三磷酸腺苷(ATP)在腺

苷蛋氨酸合成酶催化下产生的化合物, 在肝细胞转甲基和转硫基两个重要的生化代谢途径中起关键作用. 近年来大量的研究发现, 腺苷蛋氨酸对肝细胞具有多重保护机制, 包括解毒, 抗氧自由基、抗炎症介质和细胞因子保护细胞骨架等. 最重要的是通过磷脂甲基化来促进正常肝细胞膜流动性及 Na-K-ATP 酶活性的恢复, 促进通路反应, 从而改善代谢系统的解毒能力^[7]. ICP 发生后, 孕妇腺苷蛋氨酸合成酶活性降低而造成的代谢阻滞, 体内肝细胞分泌胆汁减少, 本应随着胆汁被清除的胆红素、胆盐等多种物质在血液和肝细胞中聚积, 进一步损伤肝细胞. 外源性腺苷蛋氨酸的补充可以使其通过依赖腺苷蛋氨酸合成膜磷脂(降低胆固醇与磷脂的比例), 恢复细胞膜的流动性和转硫基途径合成参与内源解毒过程的含硫化合物. 腺苷蛋氨酸较传统保肝药物更具优势的方面在于没有制图作业, 不影响动物的生育能力, 在整个孕期既不干扰胚胎形成, 也不影响胚胎的发育^[8,9].

易善复的有效成分为多烯磷脂酰胆碱, 其在化学结构上与内源性磷脂一致, 能进入肝细胞, 并以完整的分子与肝细胞膜及细胞器膜结合在一起, 促使受损的肝功能和酶活力恢复至正常, 起到调节肝脏能量平衡、促进肝组织再生的作用. 另外, 磷脂分子能分泌入胆汁, 起到稳定胆汁的作用.

通过观察使用思美泰治疗前后生化指标的变化, 可见思美泰能适当减轻瘙痒和黄疸症状, 改善胆汁淤积, 降低肝脏酶学, 促进解毒. 而维持剂量给予口服腺苷蛋氨酸, 能使其在肠道吸收,

血浆浓度明显提高, 并通过内源性代谢途径被机体利用, 促使肝脏甲基化水平升高^[10], 进一步改善肝内胆汁淤积. 将易善复与思美泰联合应用之后, 对改善孕妇肝功能, 降低胆汁酸和改善新生儿结局等方面较单用2种药物有较好的疗效, 其机制可能是二者作用机制不同, 联合应用后能产生协同效应, 增强疗效, 通过多种途径阻断胆汁淤积对孕妇肝脏的损伤, 更能有效改善生化参数, 达到加强降低胆汁酸、减轻黄疸和降低肝脏酶学的临床效果, 降低胎儿出生的并发症. 这种治疗方案的临床疗效还需进一步的研究和观察.

[参考文献]

- [1] MEIER Y, ZODAN T, LANG C, et al. Increased susceptibility for intrahepatic cholestasis of pregnancy and contraceptive-induced cholestasis in carriers of the 1331T>C polymorphism in the bile salt export pump [J]. *World J Gastroenterol*, 2008, 14(1):38-45.
- [2] RIBALTA J, REYESH, GONAZFEZMC, et al. Sadenosyl Lmethionine in the treatment of patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy: a randomized double-blind, placebo controlled study with negative results [J]. *Hepatology*, 1991, 13(1):1084-1089.
- [3] KEITEL V, VOGT C, HAUSSINGER D, et al. Combined mutations of canalicular transporter proteins cause severe intrahepatic cholestasis of pregnancy [J]. *Gastroenterology*, 2006, 131(2):624-629.
- [4] SCHNEIDER G, PAUS T C, KULLAK-UBLICK G A, et al. Linkage between a new splicing site mutation in the MDR3 alias ABCB4 gene and intrahepatic cholestasis of pregnancy [J]. *Hepatology*, 2007, 45(1):150-158.
- [5] OSTROW J D, PASCOLO L, TIRIBELLI C. Reassessment of the unbound concentrations of unconjugated bilirubin in relation to neurotoxicity in vitro [J]. *Pediatric Res*, 2003, 54(1):98-104.
- [6] AHLFORS C E, SHAPIRO S M. Auditory brainstem response and unbound bilirubin in jaundiced (jj) Gunn rat pups [J]. *Biol Neonate*, 2001, 80(2):158-162.
- [7] ALMASIO P, BORTOLINI M, PAGLIARO L, et al. Role of Sadenosyl Lmethionine in the treatment of intrahepatic cholestasis [J]. *Drugs*, 1990, 40(3):111-123.
- [8] 艾瑛. 妊娠期肝内胆汁淤积症的药物治[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2002, 18(1):55-57.
- [9] SENTILHES L, VERSPYCK E, ROMAN H, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and bile acid levels [J]. *Hepatology*, 2005, 42(3):737-738.
- [10] PERIN E, CACCIAGUERRA G, DRIUL L, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: diagnosis and obstetric management [J]. *Minerva Ginecol*, 2010, 62(2):97-103.

(2012-02-17 收稿)