

思美泰联合熊去氧胆酸治疗妊娠期肝内胆汁淤积症的效果及对分娩结局的影响

徐雪莲 曲文洁

山东省平度市人民医院 山东 平度 266700

摘要：目的：研析在妊娠期肝内胆汁淤积症治疗时，对患者联合思美泰施以熊去氧胆酸的疗效。**方法：**选 2023 年 1 月—2023 年 12 月收治，妊娠期肝内胆汁淤积症病例 56 例，随机数字法分组，实施不同的治疗，对比治疗后肝功指标，不良反应，治疗效果，分娩结局。**结果：**对比对照组，联合组肝功能相关指标改善 ($P<0.05$)，不良分娩结局低 ($P<0.05$)。**结论：**妊娠期肝内胆汁淤积症治疗时，对患者联合思美泰施以熊去氧胆酸是有效果和价值的。

关键词：妊娠期肝内胆汁淤积症；思美泰；熊去氧胆酸；不良反应；肝功能；分娩结局

妊娠肝内胆汁淤积症是妊娠中晚期出现的妊娠并发症，它的特点是如瘙痒、黄疸和肝功能障碍，特别是总胆汁酸水平升高^[1]。这一疾病的发病率从 0.3% 到 5.6% 不等，根据种族、家族史、地理和季节性而有不同的变化^[2]。一般而言，妊娠患者的预后是良好的，瘙痒通常在分娩后不久就消失，而总胆汁酸浓度和其他肝功能指标回到基线，没有明显的肝脏后果^[3]。尽管如此，妊娠肝内胆汁淤积症与严重不良围产期结局之间的相关性值得关注，包括早产 (19%–60%)、胎儿窘迫 (22%–41%)，甚至死产 (0.4%–4.1%)^[4]。及时诊断和适当的干预措施对于遏制妊娠肝内胆汁淤积症患者不良妊娠结局至关重要。本研究研析在妊娠期肝内胆汁淤积症治疗时，对患者联合思美泰施以熊去氧胆酸的疗效。

1 一般资料

1.1 基本资料

选 2023 年 1 月–2023 年 12 月收治，妊娠期肝内胆汁淤积症病例 56 例，随机数字法分组，即每组 28 例样本。

对照组：年龄 20–46 (平均：33.56±5.39) 岁，妊娠 21–35 (29.32±2.41) 周。

联合组：年龄 20–46 (平均：33.18±5.21) 岁，妊娠 21–35 (29.34±2.43) 周。

56 例患者一般资料对比无统计意义 ($P>0.05$)。

1.2 研究方法

入院后，所有患者每周接受一次产科超声检查，每两周接受一次肝功能和总胆汁酸检查，并监测胎心率、宫缩和胎动。

对照组：熊去氧胆酸 (盘锦恒昌隆药业有限公司，国药准字 H21022060，50mg)，成人口服：每日 8~10mg/kg，早、晚进餐时分次给予，疗程最短为 6 个月

联合组：思美泰 (意大利雅培制药有限公司，注册证号 H20040384，500mg*5 支)，初始治疗：使用注射用丁二磺腺苷蛋氨酸，每天 500–1000mg，肌肉或静脉注射，共两周。维持治疗：使用丁二磺腺苷蛋氨酸肠溶片，每天 1000–2000mg，口服。熊去氧胆酸同上。

1.3 观察指标

对比治疗后肝功指标，不良反应，治疗效果，分娩结局。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 24.0 统计学软进行数据分析，计量资料以 ($\bar{x}\pm s$) 表示，组间比较采用 t 检验；计数资料以 [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 两组治疗后肝功指标比较

根据表 1 的计算结果可知，对比对照组，联合组 GGT、TB、胆汁酸水平、AST、ALT、ALP 水平下降，TP、ALB 水平升高 ($P<0.05$)。

表 1 两组治疗后肝功指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	AST ($\mu\text{mol/L}$)	ALT ($\mu\text{mol/L}$)	ALP (U/L)	GGT (U/L)	TP (g/L)	ALB (g/L)	TB ($\mu\text{mol/L}$)	胆汁酸水平 ($\mu\text{mol/L}$)
联合组	28	60.31±8.72	52.74±7.61	133.47±20.13	54.07±7.63	43.02±10.13	36.04±5.62	22.06±3.28	15.36±3.71
对照组	28	68.13±10.12	71.04±13.48	168.98±21.36	69.16±10.32	34.82±11.27	23.25±5.16	35.15±8.62	29.43±3.14
t		3.098	6.256	6.402	6.222	2.863	8.871	7.510	16.036
P		0.003	0.000	0.000	0.000	0.006	0.000	0.000	0.000

2.2 两组治疗效果对比

有效率高 ($P<0.05$)。

根据表 2 的计算结果可知，对比对照组，联合组治疗总

表 2 两组治疗效果对比 (n%)

组别	n	显著 (n, %)	改善 (n, %)	无效 (n, %)	总有效率 (%)
联合组	28	13 (46.43%)	13 (46.43%)	2 (7.14%)	26 (92.86%)
对照组	28	6 (21.43%)	13 (46.43%)	9 (32.14%)	19 (67.86%)
χ^2		--	--	--	5.543
P		--	--	--	0.019

2.3 两组分娩结局对比

局改善 ($P<0.05$)。

根据表 3 的计算结果可知，比较对照组，联合组分娩结

表 3 两组分娩结局对比 (n%)

组别	n	流产 (n, %)	早产 (n, %)	死产 (n, %)	胎儿窘迫 (n, %)	总不良分娩结局 (n, %)	正常自然分娩 (n, %)
联合组	28	0 (0%)	1 (3.57%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3.57%)	27 (96.43%)
对照组	28	1 (3.57%)	2 (7.14%)	2 (7.14%)	1 (3.57%)	6 (21.43%)	22 (78.57%)
χ^2		--	--	--	--	--	4.082
P		--	--	--	--	--	0.043

2.4 两组不良反应比较

应发生率低 ($P<0.05$)。

根据表 4 的计算结果可知，对比对照组，研究组不良反

表 4 两组不良反应比较 (n%)

组别	n	便秘 (n, %)	过敏 (n, %)	头晕头痛 (n, %)	心动过速 (n, %)	总发生率 (n, %)
研究组	28	1 (3.57%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3.57%)
对照组	28	2 (7.14%)	2 (7.14%)	2 (7.14%)	2 (7.14%)	8 (28.57%)
χ^2		--	--	--	--	6.487
P		--	--	--	--	0.011

3 讨论

妊娠期肝内胆汁淤积 (ICP) 是一个非常有趣的现象。迄今为止, 仅描述了有限数量的标志物和可能对妊娠期肝内胆汁淤积的医学敏感性^[5]。它的发生情况也各不相同, 是孕妇肝功能障碍的最常见原因。妊娠期肝内胆汁淤积的患病率差异很大, 范围从不到 1% 到 27.6%, 其原因尚不明确^[6]。可对母亲和胎儿的发病率和死亡率产生显著影响, 从 0% 到 25% 不等^[7]。其发病机制可能与母体雌激素水平、环境因素和遗传因素有关^[8]。胆汁淤积症的发生是由于怀孕女性雌激素水平的增加导致肝细胞膜通透性的改变, 而雌激素水平的增加阻碍了胆汁酸的代谢。此外, 改变肝细胞蛋白合成也可能导致胆汁反流进入肝脏, 从而导致胆汁淤积。除了肝脏结果异常外, 血脂异常、糖耐量受损、妊娠期糖尿病和先兆子痫的发生率也会增加^[9]。大多数妊娠期肝内胆汁淤积病例在分娩后很快就会改善; 然而, 越来越多的证据表明, 在许多情况下, 妊娠期肝内胆汁淤积对母亲和孩子具有永久性影响^[10]。这表明晚年患肝胆疾病的风险显着增加, 并且肝胆癌和免疫疾病的风险更高。生理后果和不良胎儿结局仍然是最重要的临床问题, 可能导致早产、缺氧, 甚至胎儿死亡。然而, 人们对它们仍然知之甚少。胆汁酸引起的胎儿心律失常和胎盘功能障碍可能是导致胎儿意外宫内死亡的最重要因素。妊娠期间肝内胆汁淤积症的患病率变化不定, 是最常见的妊娠相关性肝病。然而, 胎儿并发症 (包括早产、胎儿窘迫和死胎) 可能导致重大的围产期发病率和死亡率。妊娠期肝内胆汁淤积症的标准治疗通常是熊去氧胆酸和腺苷蛋氨酸 1, 4- 丁二磺酸盐, 但这种方法的疗效仍然不够理想。药物主要用于临床上缓解孕妇的临床症状, 改善胆汁淤积症的生化指标和新生儿预后。

研究显示, (1) 对比对照组, 联合组 GGT、TB、DBIL、AST、ALT、ALP 水平下降, TP、ALB 水平升高, (2) 对比对照组, 联合组治疗总有效率高, (3) 比较对照组, 联合组分娩结局改善。(4) 相比对照组, 联合组不良反应低。熊去氧胆酸的功效在现有的临床治疗胆石病和胆汁淤积性疾病中已得到认可。胆道疾病与鹅去氧胆酸、去氧胆酸和石胆汁酸的积累有关。这些酸由于脱钙作用及其竞争性地抑制有害内源性胆汁酸在回肠中的吸收的能力而对肝细胞造成损害, 这种能力被称为促进胆囊细胞分泌和降低血液和肝细胞内源性疏水性胆汁酸浓度的能力, 从而导致血液中的抗胆固醇和降低胆汁酸水平。思美泰 (丁二磺酸腺苷蛋氨酸) 主要成分为 SAME, SAME 是通过蛋氨酸腺苷转移酶在复杂的两步反应中从膳食 L- 蛋氨酸和 ATP 合成的。SAME 是一种重要的代谢多效性分子, 参与多种细胞反应并影响多种细胞功能。在生物化学上, 它参与三种类型的反应: 转甲基化、转硫化和氨丙基化。SAME 是核酸、磷脂、组蛋白、生物胺和蛋白质甲基化所需的主要甲基供体。与病因无关, 肝硬化患者已被证明 MAT1A 表达减少, MAT1/III 活性降低, MAT2 表达没有代偿性增加, 因此肝细胞内蛋氨酸积累, SAME 水平显着降低。SAME 已被证明可以有效增加小鼠模型中的细胞内谷胱甘肽浓度以及肝病患者。重要的是, 它能补充肝线粒体谷胱甘肽, 并使线粒体内膜的流动性正常化, 这对维持功能至关重要。有证据表明, 除了对肝细胞 ROS 的

影响外, 它还可能对调节肝损伤中原炎症因子和抗炎因子之间的平衡产生额外的有益作用。可以改善许多肝损伤, 其中凋亡起着促进作用, 能抑制胆汁酸诱导的细胞凋亡。SAME 的保肝作用也可能通过调节 NO 的产生来介导。SAME 水平的变化可能通过细胞内 SAME 水平的调节改变 Hnh 的有丝分裂刺激。对 hgf 的有丝分裂反应被无合成酶 -2 的抑制所抑制。一项前瞻性、观察性、多中心研究纳入了 243 例慢性酒精性肝病引起的肝内胆汁淤积。所有患者口服 SAME 800-1000mg /d, 持续 6 周。结果显示, 与基线相比, SAME 治疗 6 周可显著改善慢性酒精性肝病及肝内胆汁淤积症患者的肝脏生化指标 [STB、SCB、碱性磷酸酶 (ALP) γ - 谷氨酰转移酶 (GGT)、ALT、AST] 水平显著降低 ($P<0.001$), 显著改善患者的瘙痒、黄疸、疲劳等症状。思美泰的诞生使体外补充 SAME 成为可能, 思美泰结合多种药物特性 (解毒、抗氧化自由基、增加膜流动性、抗炎介质、细胞因子、抗纤维化、提高 Na^{+} - K^{+} - atp 酶活性、促进肝细胞再生), 能有效保护肝功能。

总而言之, 妊娠期肝内胆汁淤积症治疗时, 对患者联合思美泰施以熊去氧胆酸, 改善肝功能, 降低不良分娩结局, 且安全性高, 有临床价值。

参考文献

[1] 刘维娜, 陈诚. 思美泰联合熊去氧胆酸治疗妊娠期肝内胆汁淤积症的效果及对分娩结局的影响 [J]. 中国妇幼保健, 2022, 37(14): 2540-2543.

[2] 曾凡英, 何国琳, 钟新丽. 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效果 [J]. 中国计划生育学杂志, 2023, 31(2): 456-459, 465.

[3] 姚岳红, 何雪莲. 熊去氧胆酸、丁二磺酸腺苷蛋氨酸联合多烯磷脂酰胆碱治疗妊娠期肝内胆汁淤积症效果 [J]. 中国计划生育学杂志, 2021, 29(5): 964-967.

[4] 云蕊, 符映, 符怡. 腺苷蛋氨酸联合多烯磷脂酰胆碱治疗妊娠期肝内胆汁淤积症对孕妇内皮素表达及妊娠结局影响 [J]. 中国计划生育学杂志, 2022, 30(10): 2267-2271.

[5] 俞海珍, 唐照青, 陈小凤, 等. S- 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临床研究 [J]. 中国医药导刊, 2022, 24(3): 229-233.

[6] 郑露萍, 诸伟红, 罗平平. 熊去氧胆酸联合营养饮食干预治疗妊娠期肝内胆汁淤积症患者的疗效分析 [J]. 中国妇幼保健, 2023, 38(16): 2975-2978.

[7] 王曲. 多烯磷脂酰胆碱联合熊去氧胆酸与腺苷蛋氨酸治疗妊娠期肝内胆汁淤积的效果及安全性 [J]. 重庆医学, 2022, 51(S02): 68-70.

[8] 钱静, 闻明. 妊娠期肝内胆汁淤积症孕妇血清总胆汁酸水平与胎儿宫内窘迫关系及预测缺氧程度价值 [J]. 中国计划生育学杂志, 2022, 30(10): 2386-2388, 2393.

[9] 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.

[10] 王秩佳, 李绍军, 郝卫刚, 等. 丁二磺酸腺苷蛋氨酸联合熊去氧胆酸治疗原发性胆汁性胆管炎的临床效果 [J]. 中国医药, 2023, 18(7): 1030-1034.