

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.26.019
文章编号: 1005-8982 (2018) 26-0100-04

S-腺苷蛋氨酸联合利胆药对妊娠期 肝内胆汁淤积症的疗效分析

倪惠华, 晓霄, 李娟, 张玉泉

(南通大学附属医院 妇产科, 江苏 南通 226001)

摘要: 目的 分析 S-腺苷蛋氨酸联合利胆药对妊娠期肝内胆汁淤积症产妇胎盘组织中 NF- κ B 相关因子表达水平及 Th17/Treg 平衡的影响。**方法** 选取 2012 年 12 月-2016 年 12 月于南通大学附属医院妇产科治疗的 96 例妊娠期肝内胆汁淤积症产妇, 并按随机数字表法分为对照组和观察组。对照组采用利胆药进行治疗; 观察组采用 S-腺苷蛋氨酸联合利胆药治疗。对比两组患者瘙痒症状评分、TNF- α 、HIF-1 α 、TGF- β_1 、总胆汁酸 (TBA) 及 IL-17 的含量, 并分析患者 Th17、Treg 细胞相对数及 Th17/Treg 的变化情况。**结果** 两组患者血清中 TNF- α 、HIF-1 α 、TGF- β_1 、TBA 及 IL-17 比较有差异 ($P < 0.05$)。两组患者瘙痒症状评分、Th17、Treg 细胞相对数及 Th17/Treg 比率比较有差异 ($P < 0.05$)。两组患者治疗的总有效率比较有差异 ($P < 0.05$)。两组患者早产率、胎儿宫内窘迫率及新生儿窒息率比较有差异 ($P < 0.05$)。**结论** 采用 S-腺苷蛋氨酸联合利胆药治疗妊娠期肝内胆汁淤积症产妇, 能有效改善患者 NF- κ B 相关因子表达水平及 Th17/Treg 平衡, 缓解患者的瘙痒症状, 减少新生儿不良反应的发生。

关键词: S-腺苷蛋氨酸; 利胆药; 妊娠期肝内胆汁淤积症

中图分类号: R714.2

文献标识码: A

Effect of S-adenosylmethionine combined with chologog tablets on intrahepatic cholestasis of pregnancy

Hui-hua Ni, Xiao Xiao, Juan Li, Yu-quan Zhang

(Department of Obstetrics and Gynecology; Hospital Affiliated to Nantong University;
Nantong, Jiangsu 226001, China)

Abstract: Objective To analyze the influence of S-adenosylmethionine combined with chologogues on the the balance of of NF- κ B-related factors and Th17/Treg in placenta in pregnant women with intrahepatic cholestasis. **Methods** Ninety-six cases of intrahepatic cholestasis of pregnancy in our hospital from December 2012 to December 2016 were selected, and randomly divided into a control group and an observation group, each group had 48 cases. The patients in the control group were treated with chologogues; those in the observation group were treated with S-adenosylmethionine combined with chologogues. The pruritus score, and the content of TNF- α , HIF-1 α , TGF- β_1 , TBA and IL-17 were compared and analyzed, and the changes of Th17, Treg cells and the ratio of Th17/Treg were analyzed. **Results** The serum levels of TNF- α , HIF-1 α , TGF- β_1 , TBA and IL-17 were significantly different between the two groups ($P < 0.05$). The score of pruritus symptom, the relative numbers of Th17 and Treg cells and the ratio of Th17/Treg were significantly different between the two groups ($P < 0.05$). The

total effective rates of the two groups were significantly different ($P < 0.05$). The incidences of preterm birth, fetal distress and neonatal asphyxia were significantly different between the observation group and the control group ($P < 0.05$). **Conclusions** S-adenosylmethionine combined with cholagogues for treatment of intrahepatic cholestasis in pregnant women could effectively improve the the balance of NF- κ B-related factors and Th17/Treg in the patients, relieved itching, and reduce the incidences of neonatal adverse reactions.

Keywords: S-adenosylmethionine; cholagogues; intrahepatic cholestasis of pregnancy

妊娠期肝内胆汁淤积症 (intrahepatic cholestasis of pregnancy, ICP) 是多发于孕中、晚期的妊娠合并症, 主要临床表现为产妇皮肤瘙痒、黄疸, 同时伴随转氨酶和胆汁酸含量的升高, 分娩后患者的症状会消失^[1]。妊娠期肝内胆汁淤积症可危害围产期胎儿, 可诱发早产、胎儿宫内窘迫及新生儿窒息等后果, 增加了围产期婴儿的死亡率^[2]。有研究表明, NF- κ B 相关因子表达水平及 Th17/Treg 平衡等因子影响着 ICP 的相关因子的分泌^[3]。笔者对 S-腺苷蛋氨酸联合利胆药治疗 ICP 的治疗效果进行了分析, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2012 年 12 月 -2016 年 12 月于南通大学附属医院收治的 96 例 ICP 产妇。按随机数字法分为对照组和观察组, 各 48 例。对照组患者年龄 23 ~ 35 岁, 平均 (26.84 ± 5.27) 岁; 孕周 31 ~ 40 周, 平均 (35.26 ± 0.43) 周; 轻度患者 29 例, 重度患者 19 例。观察组患者年龄 23 ~ 36 岁, 平均 (27.11 ± 5.14) 岁; 孕周 31 ~ 41 周, 平均 (34.76 ± 0.47) 周; 轻度患者 28 例, 重度患者 20 例。纳入标准: 参照《中国妇产科学》, 符合 ICP 诊断标准^[4]。排除标准: 合并妊娠前胆道系统相关疾病; 有严重的肝、肾及心脏等影响药物代谢的疾病; 2 周内接受与 ICP 相关药物治疗。两组患者在年龄、孕周、瘙痒症状评分及

患病程度比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

1.2 方法

两组患者均采用卧床休息, 给予地塞米松针剂注射, 10 mg/(次·d), 连续注射 3 d, 并服用利胆片 (四川济生堂药业有限公司, 国药准字 Z51020655) 治疗, 6 片/次, 3 次/d。观察组患者在基础治疗的基础上辅助 S-腺苷蛋氨酸 (意大利 Abbott S.r.l 公司, 国药准字 H20140551) 治疗, (1.0 g+500 ml) 0.5% 葡萄糖溶液, 静脉注射, 1 次/d。

1.3 观察指标

比较两组患者瘙痒症状评分、NF- κ B 相关因子 [TNF- α 、HIF-1 α 、TGF- β_1 、总胆汁酸 (total bile acid, TBA) 及 IL-17 的含量, 并分析患者辅助性 T 细胞 17 (T helper cell 17, Th17)、调节性 T 细胞 (T regulatory cells, Tregs)] 细胞相对数及 Th17/Treg 比率的变化情况。瘙痒评分标准: 0 分为无瘙痒; 1 分为偶发瘙痒; 2 分为间断性瘙痒并无症状波动; 3 分为间断性瘙痒伴有症状波动; 4 分为持续性瘙痒并无日夜变化。TNF- α 、HIF-1 α 、TGF- β_1 、TBA 及 IL-17 采用 ELISA 法进行测试, 试剂盒由美国赛默飞世尔公司生产。Th17、Treg 细胞相对数采用流式细胞仪进行检测, 仪器为美国 BD 公司生产的 Biosciences FACS Aria III 型流式细胞仪, 试剂为专用配套试剂。

表 1 两组患者的基础资料的比较 ($n=48$)

组别	年龄 / (岁, $\bar{x} \pm s$)	孕周 / (周, $\bar{x} \pm s$)	瘙痒症状评分 / (分, $\bar{x} \pm s$)	患病程度 / 例	
				轻度	重度
对照组	26.84 ± 5.27	35.26 ± 0.43	3.47 ± 0.64	29	19
观察组	27.11 ± 5.14	34.76 ± 0.47	3.38 ± 0.59	28	20
χ^2/t 值	1.417	1.083	1.027	0.043	
P 值	0.371	0.442	0.459	0.825	

依据《中国妇产科学》统计患者治疗的有效率^[4]。
痊愈：瘙痒症状消失，血清中 TBA 含量 ≤ 10 mol/L；
显效：瘙痒症状消失，TBA 含量明显减少，但未恢复正常；
有效：瘙痒消失或明显降低，TBA 含量有所降低；
无效：瘙痒症状无改善，TBA 值无改善或改善不明显。

1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 18.0 统计学软件，计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示，比较用 t 检验，计数资料以率 (%) 比较，比较用 χ^2 检验， $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者血清中 NF- κ B 相关因子表达水平比较

两组患者血清中 TNF- α 、HIF-1 α 、TGF- β_1 、TBA 及 IL-17 比较，采用 t 检验，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，观察组低于对照组。见表 2。

表 2 两组患者血清中 NF- κ B 相关因子表达水平比较 ($n=48, \bar{x} \pm s$)

组别	TNF- α / (nmol/L)	HIF-1 α / (ng/L)	TGF- β_1 / (ng/L)	TBA / (μ mol/L)	IL-17 / (ng/L)
对照组	46.82 \pm 4.67	8.96 \pm 2.09	507.21 \pm 41.13	46.29 \pm 5.71	86.43 \pm 11.28
观察组	37.16 \pm 4.24	4.17 \pm 1.17	348.91 \pm 32.46	39.26 \pm 5.83	69.82 \pm 9.52
t 值	7.109	2.501	70.810	7.243	11.254
P 值	0.016	0.034	0.000	0.007	0.001

表 3 两组患者瘙痒症状评分、Th17、Treg 及 Th17/Treg 比较 ($n=48, \bar{x} \pm s$)

组别	瘙痒症状评分 / 分	Th17/%	Treg/%	Th17/Treg
对照组	2.28 \pm 0.34	1.81 \pm 0.71	3.80 \pm 0.18	0.43 \pm 0.11
观察组	1.39 \pm 0.29	1.23 \pm 0.36	5.23 \pm 0.41	0.25 \pm 0.09
t 值	2.523	2.971	2.152	2.468
P 值	0.022	0.011	0.039	0.027

表 4 两组患者的临床治疗效果的比较 ($n=48$)

组别	痊愈 例 (%)	显效 例 (%)	有效 例 (%)	无效 例 (%)	总有效率 / %
对照组	7 (14.58)	21 (43.75)	8 (16.67)	12 (25.00)	75.00
观察组	9 (18.75)	24 (50.00)	11 (22.92)	4 (8.33)	91.67

2.2 两组患者治疗后瘙痒症状评分、Th17、Treg 及 Th17/Treg 比较

两组患者瘙痒症状评分、Th17、Treg 及 Th17/Treg 比较，采用 t 检验，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，观察组低于对照组。见表 3。

2.3 两组患者的临床疗效比较

两组患者治疗的总有效率比较，采用 χ^2 检验，差异有统计学意义 ($\chi^2=1.271, P=0.015$)，观察组高于对照组。见表 4。

2.4 两组患者早产率、胎儿宫内窘迫率及新生儿窒息率比较

对照组患者早产率、胎儿宫内窘迫率及新生儿窒息率分别为 18.75%、20.83% 和 10.42%，观察组分别为 8.33%、12.50% 和 4.17%，两组患者早产率、胎儿宫内窘迫率及新生儿窒息率比较，采用 χ^2 检验，差异有统计学意义 ($\chi^2=1.890、1.723$ 和 $0.569, P=0.036、0.028$ 和 0.015)，观察组均低于对照组。

3 讨论

ICP 多发于妊娠中晚期，产妇分娩后症状立即消失，对产妇本身影响较少，但会诱发胎儿宫内呼吸窘迫、早产及新生儿窒息等不良症状。目前，对于该病的发病原因尚不明确，但孕妇或胎儿体内高浓度的胆汁酸是其主要特点，也是诱发新生儿不良反应的主要原因^[5-6]。其病理为肝细胞内淤积的胆汁损伤肝细胞，随之 ALT 含量升高，并增加其敏感性；当线粒体膜及细胞膜受到其损伤时，会引起 AST 含量的升高^[7]。有研究证实，TBA、ALT 及 AST 之间有正相关关系，其在 ICP 患者体内含量均会有所升高^[8]。妊娠中晚期胎儿合成的胆汁酸有胎盘转运到母体排泄，减少胎儿血液中胆汁酸的浓度，从而保护胎儿^[9-10]。母体的胆汁酸也经过胎盘转运，当胆汁酸的转运机

制遭到破坏时, 胆汁酸淤积, 诱发胎盘绒毛表面的血管痉挛, 使胎盘绒毛间隙狭窄, 减少血流量, 影响胎儿供氧, 从而限制胎儿的正常发育。当缺氧状态加剧时, 会造成胎儿宫内窘迫, 胎粪失禁, 羊水受到污染^[11-12]。

胎盘的局部调节同时受 NF- κ B 相关因子表达水平及 Th17/Treg 平衡的影响。胎盘局部免疫调节能维持胎儿不受母体排斥, 其中细胞因子已成为胎盘调节的重要成员^[13]。妊娠期母体趋向于 Th1、Th2 型细胞分泌的细胞因子参与免疫调节。对 ICP 患者的治疗过程中, 常利用药物调节患者体内细胞因子的分泌, 进而促进患者的康复^[14]。利胆片为中药成方制剂, 茵陈是当中的主要成分之一, 含有 6, 7-二甲基香豆素等多种有效成分, 具有改善肝细胞功能, 防止肝细胞坏死, 扩张胆管以促进胆酸、磷脂、胆固醇等的排泄等作用, 方中大黄可引起胆囊收缩, 增强十二指肠和胆管舒张, 对于胆道和维系胆管内淤积的胆汁有较强的疏通作用。S-腺苷蛋氨酸是常用于参与甲基转移的辅助底物, 参与调解半胱氨酸和蛋氨酸的合成。当 S-腺苷蛋氨酸和利胆片两种药物联用时, 可明显提高其药效, 提高患者的治疗效果^[15]。

综上所述, 采用 S-腺苷蛋氨酸联合利胆药治疗 ICP 产妇, 能有效改善患者 NF- κ B 相关因子表达水平及 Th17/Treg 平衡, 缓解患者的瘙痒症状, 减少新生儿不良反应的发生, 具有良好的临床普及前景。

参 考 文 献:

- [1] 丁霄雁, 耿慧, 段彼得. 乙型肝炎病毒感染对孕妇妊娠期肝内胆汁淤积症的影响研究 [J]. 中华医院感染学杂志, 2015, 25(02): 433-435.
- [2] BACQ Y, LE BESCO M, LECUYER A I, et al. Ursodeoxycholic acid therapy in intrahepatic cholestasis of pregnancy: Results in real-world conditions and factors predictive of response to treatment[J]. Dig Liver Dis, 2017, 49(1): 63-69.
- [3] 郝志敏, 刘忠, 杨素芬. 妊娠期肝内胆汁淤积症患者血脂水平变化及临床意义 [J]. 中国妇产科临床杂志, 2016, 179(04): 359-361.
- [4] SHAN D, HU Y, QIU P, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy in women with twin pregnancy[J]. Twin Res Hum Genet, 2016, 19(6): 697-707.
- [5] KEITEL V, DRÖGE C, STEPANOW S, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP): case report and review of the literature[J]. Z Gastroenterol, 2016, 54(12): 1327-1333.
- [6] ZHANG Y, PAN Y, LIN C, et al. Bile acids evoke placental inflammation by activating Gpbar1/NF- κ B pathway in intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. J Mol Cell Biol, 2016, 8(6): 530-541.
- [7] 王玥, 赵晓杰. 妊娠期肝内胆汁淤积症及其不良结局的发病机制研究进展 [J]. 现代妇产科进展, 2015, 24(02): 155-157.
- [8] VLKOVÁ B, KALOISOVÁ M, GERMANOVÁ A, et al. Cell-free DNA is higher and more fragmented in intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. Prenat Diagn, 2016, 36(12): 1156-1158.
- [9] WIJARNPRECHA K, THONGPRAYOON C, SANGUANKEO A, et al. Hepatitis C infection and intrahepatic cholestasis of pregnancy: A systematic review and meta-analysis[J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2017, 41(1): 39-45.
- [10] 徐漾漾, 梁惠霞, 王美容. 孕妇清火丸口服和肤舒止痒膏外洗治疗妊娠期肝内胆汁淤积症 30 例 [J]. 辽宁中医杂志, 2015, 42(01): 88-90.
- [11] PARÍZEK A, SIMJÁK P, CERNÝ A, et al. Efficacy and safety of ursodeoxycholic acid in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. Ann Hepatol, 2016, 15(5): 757-761.
- [12] FURRER R, WINTER K, SCHÄFFER L, et al. Postpartum blood loss in women treated for intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. Obstet Gynecol, 2016, 128(5): 1048-1052.
- [13] 陶志云, 陈先侠, 张英, 等. 辅助生殖技术助孕与自然受孕双胞胎妊娠并发妊娠期肝内胆汁淤积症的临床分析 [J]. 安徽医科大学学报, 2015, 50(09): 1344-1346.
- [14] FENG D, HE W. Asymptomatic elevated total serum bile acids representing an unusual form of intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. Int J Gynaecol Obstet, 2016, 134(3): 343-344.
- [15] 李明, 吴晶, 邢爱耘. 人类白细胞抗原 F 在妊娠期肝内胆汁淤积症患者胎盘中的表达及意义 [J]. 实用妇产科杂志, 2015, 31(07): 545-549.

(李科 编辑)