

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.03.008

文章编号: 1005-8982 (2018) 01-0041-05

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

周丽华¹, 杨威²

(1. 江苏医药职业学院, 江苏 盐城 224000; 2. 江苏省盐城市第一人民医院 普外科, 江苏 盐城 224006)

摘要: **目的** 探究多烯磷脂酰胆碱辅助治疗对 ICP 患者免疫功能及细胞因子信号传导负调控因子 3 (SOCS-3)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素 12 (IL-12) 表达的影响。**方法** 将 100 例患者随机分为两组, 对照组患者使用腺苷蛋氨酸联合熊去氧胆酸治疗, 观察组患者在治疗组基础上使用多烯磷脂酰胆碱辅助治疗。对比两组患者治疗前后瘙痒评分、谷草转氨酶 (AST)、谷丙转氨酶 (ALT)、血清总胆汁酸 (TBA)、IL-12、TNF- α 以及 SOCS-3 水平。**结果** 治疗前两组患者各项指标差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 治疗后均好转。治疗后, 观察组 Ribaha 评分、TBA、AST 及 ALT 水平低于对照组 ($P < 0.05$), 观察 IL-12、TNF- α 水平组低于对照组 ($P < 0.05$), 观察组 SOCS-3 蛋白水平高于对照组 ($P < 0.05$)。观察组不良妊娠结局的发生率低于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 多烯磷脂酰胆碱辅助治疗 ICP 可有效改善患者皮肤瘙痒和肝功能, 提高 SOCS-3 水平, 降低 TNF- α 、IL-12 水平, 降低不良妊娠结局的发生率。

关键词: 多烯磷脂酰胆碱; 妊娠合并胆汁淤积症; 细胞因子信号传导负调控因子

中图分类号: R714.25

文献标识码: A

Effect of polyene phosphatidyl choline on immune function and expression of SOCS-3, TNF- α and IL-12 in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy

Li-hua Zhou¹, Wei Yang²

(1. Jiangsu Vocational College of Medicine, Yancheng, Jiangsu 224000, China;

2. Department of General Surgery, Yancheng City First People's Hospital, Yancheng, Jiangsu 224006, China)

Abstract: Objective To investigate the effect of polyene phosphatidylcholine as supplementary therapy on immune function in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP). **Methods** A total of 100 patients were included and randomly divided into control group from which patients received standard treatment, and observation group from which patients received treatment of polyene phosphatidylcholine in addition to standard treatment. Levels of ALT, AST, TBA, IL-12, TNF- α and SOCS-3 were measured in all patients. **Results** No significant difference in all markers between the two groups was observed before any treatments ($P > 0.05$). After treatment, clinical markers of the disease post-treatment indicated patients being recovered. Levels of Ribaha, TBA, AST and ALT in the observation group were significantly decreased when compared with control group ($P < 0.05$). Levels of IL-12 and TNF- α were dramatically increased when compared with control group ($P < 0.05$). Observation group with

收稿日期: 2017-06-12

[通信作者] 杨威, E-mail: 6630867@qq.com

treatment of polyene phosphatidylcholine experienced significantly higher expression of SOCS-3 while less adverse outcomes when compared with control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Polyenoic phosphatidylcholine combined with standard treatment effectively improves the outcome of patients with ICP potentially through SOCS-3-mediated inhibition of immune function.

Keywords: polyene phosphatidyl choline; intrahepatic cholestasis of pregnancy; suppressors of cytokine signaling

妊娠期肝内胆汁淤积症 (intrahepatic cholestasis of pregnancy, ICP) 是一种常发于妊娠中晚期的疾病, 其主要临床表现为皮肤瘙痒和胆汁酸升高, 最严重的会导致不良的妊娠结局, 增加围产期胎儿的发病率和死亡率^[1]。ICP 的发病机制尚不完全明确, 并且现阶段临床上也无治疗 ICP 的特效疗法, 因而探寻安全有效的治疗方法、探究 ICP 的发病机制是近年来的研究热点^[2]。我国临床上治疗 ICP 的常见方法为联合使用腺苷蛋氨酸和熊去氧胆酸, 但研究结果发现该方法疗效不甚理想^[3]。多烯磷脂酰胆碱从大豆中提取, 具有改善肝功、稳定胆汁的作用, 且具有一定的安全性, 与腺苷蛋氨酸和熊去氧胆酸联合使用可以用于治疗妊娠期疾病^[4]。Ribaha 评分是评价皮肤瘙痒的常用标准^[5], 胆汁淤积的最主要表现为血清总胆汁酸 (total bile acid, TBA) 浓度升高, 对胆汁异常的检测具有特异性和敏感性, 是最直观的指标^[6]。而谷草转氨酶 (aspartate transaminase, AST)、谷丙转氨酶 (alanine aminotransferase, ALT) 水平也是临床检查 ICP 的最重要指标之一^[7]。有研究显示, ICP 的发生和发展与细胞因子信号传导负调控因子 (suppressors of cytokine signaling, SOCS) 有关, SOCS 是近年来新发现的一种细胞信号传导因子, 具有妊娠维持调节和调节炎症因子的作用^[8], 而各种炎症因子, 如肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor - alpha, TNF- α)、白细胞介素 12 (interleukin -12, IL-12) 也参与 ICP 病程以及肝损伤的进展^[9]。本院前瞻性使用多烯磷脂酰胆碱注射液联合腺苷蛋氨酸、熊去氧胆酸治疗 ICP 取得较好的效果, 并研究对患者 SOCS-3 以及免疫因子的水平, 探讨 ICP 发病机制, 以期对临床治疗提供帮助。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2015 年 11 月 -2016 年 11 月本院收治的 ICP 患者共 100 例。年龄 22 ~ 40 岁, 平均 (29.81 \pm 2.08) 岁; 孕周 29 ~ 39 周, 平均 (34.85 \pm 1.44) 周; 孕次 1 ~

2 次, 平均 (1.30 \pm 0.10) 次。将以上患者按照数字随机表法分为对照组和观察组, 各组 50 例, 两组患者的一般资料比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性 (见表 1)。本研究已获得医院伦理委员会批准。

表 1 两组一般资料情况 ($n = 50, \bar{x} \pm s$)

组别	年龄 / 岁	孕次 / 次	孕周 / 周
观察组	29.75 \pm 2.11	1.27 \pm 0.09	34.76 \pm 1.46
对照组	29.86 \pm 2.06	1.32 \pm 0.10	34.93 \pm 1.42
<i>t</i> 值	0.255	0.686	0.215
<i>P</i> 值	0.864	0.465	0.902

1.2 纳入及排除标准

1.2.1 纳入标准 ①符合关于 ICP 的诊断标准^[10], 出现皮疹、皮肤瘙痒, 并且 TAB、AST 及 ALT 升高; ②年龄 20 ~ 40 岁; ③孕次 1、2 次; ④依从性良好, 配合研究; ⑤签署知情同意书。

1.2.2 排除标准 ①合并其他类型肝、胆疾病的患者; ②合并感染、糖尿病或高血压等疾病的患者; ③在本次治疗前接受过 ICP 治疗的患者; ④合并感染或在妊娠期间使用过抗生素的患者; ⑤合并其他妊娠并发症的患者。

1.3 治疗方法

对照组患者使用一种较为常规的疗法^[11]: 腺苷蛋氨酸 (浙江海正药业股份有限公司, 国药准字: H20103110) 联合熊去氧胆酸 (常州制药厂有限公司, 国药准字: H32023735), 腺苷蛋氨酸 1.0 g 溶解于 500 ml 的 5% 葡萄糖注射液中, 静脉注射, 每天 1 次; 熊去氧胆酸口服, 每次 8 ~ 10 mg/kg, 每天 2 次。研究组在对照组的 治疗基础上同时联合使用多烯磷脂酰胆碱 (赛诺菲北京制药有限公司, 国药准字: H20059010) 治疗, 15 ml 多烯磷脂酰胆碱溶解于 500 ml 的 5% 葡萄糖注射液中, 静脉注射, 每天 1 次。两组患者均进行 10 d 的治疗。

1.4 评价指标与方法

1.4.1 临床指标 观察两组治疗前后的瘙痒评分,评分标准按照 Ribaha 评分标准^[5]评价。并在治疗前以及治疗 10 d 后抽取两组患者的清晨空腹外周静脉血 15 ml,离心取上层血清,置入 -20℃冰箱冷冻贮存以备后续实验。使用全自动生化分析仪(AU5800,德国贝克曼公司)检查每位患者治疗前后的 TBA、AST 及 ALT 水平。

1.4.2 炎症因子水平 分别检测每位患者治疗前后的血清 IL-12 及 TNF- α 水平,检测方法为酶联免疫法,试剂盒购于北京四正柏生物科技有限公司,严格按照试剂盒操作标准进行。

1.4.3 血清 SOCS-3 蛋白含量 分别检测每位患者治疗前后的血清 SOCS-3 含量,采用酶联免疫吸附法测量,试剂盒购于上海宝曼生物科技有限公司,严格按照试剂盒规定方法进行操作。

1.4.4 妊娠结局 分别记录两组患者的不良围产结局,包括早产、胎儿窘迫、胎膜早破、水污染、死胎。

同时记录产后出血发生情况:胎儿娩出后 24 h 内出血量 ≥ 500 ml。

1.5 统计学方法

数据分析采用 SPSS 19.0 统计软件,计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间比较采用 *t* 检验,计数资料用率 (%) 表示,采用秩和检验和 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗情况

治疗前,两组患者的 Ribaha 评分、TBA、AST 及 ALT 水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$),治疗后,两组患者 4 项指标均下降 ($P < 0.05$),并且观察组低于对照组 ($P < 0.05$),见表 2。

2.2 两组 IL-12 及 TNF- α 水平比较

治疗前两组患者的 IL-12、TNF- α 水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$),治疗后两组 IL-12、TNF- α 水平均降低 ($P < 0.05$),且观察组低于对照组

表 2 两组临床指标效比较 ($n=50, \bar{x} \pm s$)

组别	Ribaha 评分 / 分				TAB/ (μ mol/L)			
	治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
观察组	3.01 \pm 0.86	0.36 \pm 0.11	18.354	0.000	51.45 \pm 24.65	13.64 \pm 4.74	14.766	0.000
对照组	3.05 \pm 0.83	0.92 \pm 0.17	15.386	0.000	52.65 \pm 24.15	23.65 \pm 9.46	11.455	0.000
<i>t</i> 值	0.246	8.653			0.376	7.567		
<i>P</i> 值	0.875	0.000			0.739	0.000		

组别	AST/ (u/L)				ALT/ (u/L)			
	治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
观察组	165.76 \pm 42.76	52.75 \pm 15.87	15.867	0.000	226.33 \pm 96.46	98.46 \pm 67.35	12.767	0.000
对照组	167.25 \pm 41.90	91.76 \pm 25.34	13.655	0.000	221.87 \pm 97.92	135.34 \pm 74.24	10.571	0.000
<i>t</i> 值	0.397	7.245			0.466	5.886		
<i>P</i> 值	0.723	0.000			0.659	0.000		

表 3 两组 IL-12 及 TNF- α 水平比较 ($n=50, \text{pg/ml}, \bar{x} \pm s$)

组别	IL-12				TNF- α			
	治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
观察组	56.87 \pm 5.76	12.67 \pm 3.05	13.656	0.000	117.56 \pm 11.65	40.64 \pm 6.27	11.656	0.000
对照组	55.63 \pm 5.88	27.44 \pm 3.77	9.464	0.000	118.43 \pm 11.60	66.76 \pm 7.35	9.243	0.000
<i>t</i> 值	0.376	10.477			0.313	5.762		
<i>P</i> 值	0.743	0.000			0.802	0.000		

($P < 0.05$), 见表 3。

2.3 两组 SOCS-3 蛋白表达情况比较

治疗前两组患者的 SOCS-3 蛋白水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 治疗后两组 SOCS-3 蛋白水平均显著升高且观察组高于对照组 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.4 两组妊娠结局比较

对照组患者 25 例剖宫 (50.00%), 观察组 21 例剖宫 (42.00%), 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 两组患者均无死胎的情况发生。但观察组早产、羊水粪染、胎儿窘迫以及产后出血的发生率均低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 5。

表 4 两组 SOCS3 蛋白水平比较 (pg/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	治疗前	治疗后	t 值	P 值
观察组	114.76 ± 14.76	411.45 ± 57.55	17.575	0.000
对照组	115.47 ± 14.73	306.54 ± 41.67	11.353	0.000
t 值	0.466	7.874		
P 值	0.598	0.000		

表 5 两组妊娠结局比较 [n=50, 例 (%)]

组别	早产	羊水粪染	胎儿窘迫	产后出血	死胎
观察组	9 (18.00)	2 (4.00)	0 (0.00)	4 (8.00)	0 (0.00)
对照组	24 (48.00)	5 (10.00)	4 (8.00)	11 (22.00)	0 (0.00)
t 值	8.476	3.578	4.035	5.835	0.000
P 值	0.000	0.002	0.000	0.000	1.000

3 讨论

ICP 在我国的长江流域包括重庆、成都、上海等是 ICP 的高发地区, 其发病率可高达 5%^[12]。ICP 的最主要临床表现为胆汁酸浓度的增加, 而高浓度的胆汁酸会导致胎盘绒毛间隙变窄和胎盘绒毛表面血管痉挛, 使胎儿血流灌注量不足, 从而直接引起胎儿各器官缺血以及红细胞携氧及释氧能力下降, 导致胎儿窘迫的发生^[13]。因此有效治疗 ICP 对于维护妊娠安全和新生儿安全有重要意义。腺苷蛋氨酸联合熊去氧胆酸是目前治疗 ICP 的最常用方法, 但其对于妊娠晚期 ICP 效果不甚理想^[3]。皮肤瘙痒是 ICP 的重要临床表现, 而 Ribaha 评分是评价皮肤瘙痒的常用标准; 当肝胆受损时, TBA 水平会升高^[6]。当肝细胞受损时血液中 ALT、AST 升高, 同时 TBA、ALT、AST 也是 ICP 检测指标^[7]。

李婷婷等^[14]研究显示, 多烯磷脂酰胆碱联合熊去氧胆酸、腺苷蛋氨酸治疗 ICP 具有较好的疗效, 并可有效减少不良妊娠结局的发生率。本研究结果显示, 治疗后 4 项指标均得到改善, 并且观察组各项指标均优于对照组, 与过往研究结果具有一致性^[14]。并且观察组早产、羊水粪染、胎儿窘迫以及产后出血的不良妊娠结局的发生率均低于对照组。多烯磷脂酰胆碱是一种磷脂的类似物, 具有帮助修复肝细胞的作用, 减少肝细胞中 ALT、AST 流失, 调节 TBA 水平。本研究结果说明, 在腺苷蛋氨酸、熊去氧胆酸的基础上使用多烯磷脂酰胆碱可有效调节患者体内 TBA、ALT、AST 水平, 减少皮肤瘙痒的发生。同时由于观察组患者的胆汁浓度的下降, 故增加胎盘绒毛间隙, 减少血清总胆汁酸对 ICP 患者子宫平滑肌的刺激, 胎儿缺氧率和羊水粪染率下降, 并且能够降低剖宫产率及产后出血率^[12]。

在妊娠妇女中, SOCS-3 主要由胎盘和成分泌, 在妊娠的建立和维持也起重要作用。研究表明, SOCS-3 的水平会随着妊娠进程的发展增加^[8]。SOCS-3 可以通过调节 MyD88 等激酶调节 NF- κ B 的活化, NF- κ B 可降低 IL-12、TNF- α 的表达水平^[15]。而高的 IL-12、TNF- α 水平会引起母胎之间的免疫耐受、抑制炎症反应异常, 使炎症因子在局部蓄积并损伤滋养层细胞和内皮细胞, 导致滋养层细胞凋亡^[16]。本研究发现, 治疗后, 两组患者的 SOCS-3 水平增加而 IL-12、TNF- α 水平下降, 并且观察组 3 项指标优于对照组。这表明 ICP 的发病机制与 SOCS-3 水平的降低导致的 IL-12、TNF- α 水平的升高密切相关。

综上所述, 本研究发现, 多烯磷脂酰胆碱结合常规治疗有效改善 ICP 患者的临床症状及肝功能指标, 降低不良妊娠结局发生率。并且发现多烯磷脂酰胆碱可提高体内 SOCS-3 水平, 并降低 IL-12、TNF- α 水平, 预示 ICP 的发病机制与 SOCS-3、IL-12、TNF- α 有关, 为 ICP 的研究和治疗提供思路。

参 考 文 献:

- [1] ŠIMJÁK P, PAŘÍZEK A, VÍTEK L, et al. Fetal complications due to intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. J Perinat Med, 2015, 43(2): 133.
- [2] GEENES V, CHAPPELL L C, SEED P T, et al. Association of severe intrahepatic cholestasis of pregnancy with adverse pregnancy outcomes: a prospective population-based case-control study[J]. Hepatology, 2014, 59(4): 1482-1491.
- [3] JOUITSINIEMI T, TIMONEN S, LEINO R, et al. Ursodeoxycholic acid in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy: a

- randomized controlled trial[J]. Arch Gynecol Obstet, 2014, 289(3): 541-547.
- [4] 李永红, 闫芳. 多烯磷脂酰胆碱注射液治疗妊娠期肝内胆汁淤积症的疗效观察[J]. 实用妇产科杂志, 2014, 30(6): 469-471.
- [5] LJOSAA T M, STUBHAUG A, MORK C, et al. Improvement in psoriasis area and severity index score predicts improvement in skin pain over time in patients with psoriasis[J]. Acta Derm Venereol, 2013, 93(3): 330-334.
- [6] GUDUCU N, KAYAN B O, ISCI H, et al. Comparison of mean platelet volume and serum bile acid levels in intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. Journal of Turkish Society of Obstetrics&Gynecology, 2013, 10(4): 236-241.
- [7] ZHANG L, LIU X H, QI H B, et al. Ursodeoxycholic acid and S-adenosylmethionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy: a multi-centered randomized controlled trial[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2015, 19(19): 3770-3776.
- [8] CAO L Q, QU G D, WANG D M. Expression profiles of IL-10, TNF- α , and SOCS3 in placenta of pregnant women with intrahepatic cholestasis[J]. Chinese Journal of Hepatology, 2012, 20(12): 935-938.
- [9] OZKAN S, CEYLAN Y, OZKAN O V, et al. Review of a challenging clinical issue: Intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. World Journal of Gastroenterology, 2015, 21(23): 7134-7141.
- [10] 王晓东, 姚强, 周凡. 2011年中国《妊娠期肝内胆汁淤积症诊疗指南(第1版)》解读[J]. 中国医学前沿杂志: 电子版, 2013, 5(7): 41-43.
- [11] 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.
- [12] 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]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31(10): 1575-1578.
- [13] FLOREANI A, CAROLI D, LAZZARI R, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: new insights into its pathogenesis[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2013, 26(14): 1410-1415.
- [14] 李婷婷, 陈江鸿. 多烯磷脂酰胆碱联合熊去氧胆酸、腺苷蛋氨酸治疗妊娠期肝内胆汁淤积症的疗效研究[J]. 中国现代医学杂志, 2014, 24(34): 69-72.
- [15] TAN Z, LIU A M, LUO M, et al. Geniposide inhibits Alpha-Naphthylisothiocyanate-Induced intrahepatic cholestasis: the downregulation of STAT3 and NF kappa B signaling plays an important role[J]. American Journal of Chinese Medicine, 2016, 44(4): 721-736.
- [16] ZHANG Y, HU L Q, CUI Y, et al. Roles of PPAR gamma/NF-kappa B signaling pathway in the pathogenesis of intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. PLoS One, 2014, 9(1): e87343.

(王荣兵 编辑)