

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2021.07.004  
文章编号: 1005-8982 (2021) 07-0017-05

肝疾病专题·论著

## 熊去氧胆酸联合甘草甜素片治疗妊娠期 肝内胆汁淤积症的临床疗效\*

张小菜, 裴巧丽, 徐珊, 杜冬青, 崔张霞, 张红英

(陕西中医药大学第二附属医院 妇产科综合病区, 陕西 咸阳 712000)

**摘要:** **目的** 探讨熊去氧胆酸联合甘草甜素片治疗妊娠期肝内胆汁淤积症(ICP)的临床疗效及对炎症因子的影响。**方法** 选取2016年6月—2017年12月在陕西中医药大学第二附属医院治疗的ICP孕妇120例作为研究对象,采用随机数字表法分为对照组和观察组,每组60例。对照组使用熊去氧胆酸;观察组在对照组基础上联合甘草甜素片治疗ICP。比较两组临床疗效、肝功能及炎症因子水平。**结果** 观察组总有效率高高于对照组 ( $P < 0.05$ )。两组治疗后血清总胆汁酸、甘草酸、血清胆红素、直接胆红素、丙氨酸氨基转移酶及天门冬氨酸氨基转移酶水平均改善 ( $P < 0.05$ ),且观察组优于对照组 ( $P < 0.05$ )。两组治疗后白细胞介素-12、肿瘤坏死因子- $\alpha$ 表达水平下降,且观察组低于对照组 ( $P < 0.05$ );观察组妊娠结局优于对照组 ( $P < 0.05$ )。**结论** 熊去氧胆酸联合甘草甜素片治疗ICP能够有效缓解患者临床症状,有效改善患者的肝功能并降低炎症反应水平。

**关键词:** 妊娠期肝内胆汁淤积; 孕妇; 甘草属; 胆酸类; 综合疗法

**中图分类号:** R714.255

**文献标识码:** A

## Effects of ursodeoxycholic acid combined with glycyrrhizin tablets on ICP and level of inflammatory reaction\*

Xiao-cai Zhang, Qiao-li Pei, Shan Xu, Dong-qing Du, Zhang-xia Cui, Hong-ying Zhang

(Department of Obstetrics and Gynecology, The Second Affiliated Hospital of Shaanxi TCM University, Xi'an, Shaanxi 712000, China)

**Abstract: Objective** To investigate the effects of ursodeoxycholic acid combined with Glycyrrhizin Tablets on ICP and inflammation level. **Methods** From December 2016 to December 2017, 120 pregnant women with cholestasis during pregnancy and obstetrics were selected and divided into the control group and the observation group according to the random digital table method. Control group was treated with ursodeoxycholic acid, and the observation group administrated with Glycyrrhizin Tablets on the basis that. Clinical efficacy, liver function, and inflammatory factors of the two groups were compared. **Results** The clinical efficacy of the observation group was better than control group ( $P < 0.05$ ). The levels of total bile acid, cholic acid, serum bilirubin, direct bilirubin, glutamic pyruvic aminotransferase, and gluten transaminase in the two groups were significantly improved ( $P < 0.05$ ). And observation group displayed a better result ( $P < 0.05$ ). The expression level of IL12 and TNF- $\alpha$  in the two groups was significantly decreased, and the decrease level of the observation group was more significant ( $P < 0.05$ ). Additionally, observation group observed a better pregnancy outcome than control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Ursodeoxycholic acid combined with glycyrrhizin tablets could release the clinical symptom of ICD,

收稿日期: 2020-09-20

\* 基金项目: 陕西省卫生健康科研基金 (No: 2018D08S)

[通信作者] 张红英, E-mail: 459414575@qq.com; Tel: 18092553869

improve liver function, and reduce the inflammation level.

**Keywords:** intrahepatic cholestasis of pregnancy; pregnant women; glycyrrhiza; cholic acids; comprehensive therapies

妊娠期肝内胆汁淤积症(intrahepatic cholestasis of pregnancy, ICP)是妊娠期妇女常见疾病,主要发生于妊娠中晚期。其发病原因尚不清楚,可能与环境、雌激素分泌及遗传因素有关<sup>[1]</sup>,通常以皮肤瘙痒为首要症状,其次表现为黄疸。ICP患者雌、孕激素水平异常升高,肝脏合成大量蛋白质,继而加重肝脏负担。当肝脏发生病变后,胆汁酸反流入血,继而胆汁酸浓度升高,患者肝脏功能出现异常。有研究表明,炎症因子浓度过高会加重胆汁淤积,损伤肝细胞,进而破坏肝脏微循环,促使肝脏损伤并引起不良妊娠的发生<sup>[2]</sup>。妊娠期妇女的炎症介质和胆汁酸升高会对孕妇的胎盘造成不良影响,导致不良妊娠的发生。熊去氧胆酸为临床一线治疗ICP药物,但缺乏大样本随机实验进行验证。既往研究认为,熊去氧胆酸治疗ICP疗效的证据尚不充足;同时有研究发现其对晚期ICP疗效较差<sup>[3]</sup>。甘草甜素可以抑制磷脂酶A2直接结合,阻碍其磷酸化,加速胆汁酸的转运,降低胆汁淤积,改善患者肝功能,能增强熊去氧胆酸的治疗效果。本研究旨在探讨熊去氧胆酸联合甘草甜素

片对ICP孕妇肝功能及炎症因子的影响。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2016年6月—2017年12月在陕西中医药大学第二附属医院治疗的120例ICP孕妇作为研究对象,采用随机数字表法分为对照组和观察组,每组60例。根据患者血清和临床症状评估病情严重程度,其中血清总胆汁酸(TBA)10~40 μmol/L,以皮肤瘙痒为主要症状,无其他临床表现属于轻症患者;血清TBA>40 μmol/L、瘙痒严重、伴妊娠高血压疾病、多胎妊娠、复发性ICP,以及曾因ICP导致胎儿死亡、早发性ICP属于重症患者<sup>[4]</sup>。根据以上指标将观察组患者分为轻症20例,重症40例。对照组轻症22例,重症38例。本研究通过医院伦理委员会批准,患者及其家属知情同意。两组患者年龄、孕周、病程及病情严重程度比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。见表1。

表1 两组一般资料比较 ( $n=60$ )

组别	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$ )	孕周 ( $\bar{x} \pm s$ )	病程/(周, $\bar{x} \pm s$ )	ICP(轻/重)/例
研究组	29.8 ± 3.4	33.52 ± 3.89	22.79 ± 7.12	20/40
对照组	30.5 ± 3.6	33.47 ± 3.69	23.15 ± 6.96	22/38
$t/\chi^2$ 值	1.090	0.070	0.280	0.150
$P$ 值	0.276	0.943	0.780	0.702

### 1.2 纳入与排除标准

**1.2.1 纳入标准** ①符合ICP的诊断标准<sup>[4]</sup>; ②均为首次ICP,且未接受相关药物治疗; ③以皮肤瘙痒、黄疸为主要临床症状。

**1.2.2 排除标准** ①有严重的肾损伤、高血压及糖尿病; ②血液系统疾病、免疫系统疾病; ③位于感染期或者全身感染状态。

### 1.3 方法

对照组给予熊去氧胆酸(江苏黄河药业有限公司,国药准字:H32024715)250 mg/次,3次/d。对

照组在此基础上给予甘草甜素片(长沙九芝堂股份有限公司,国药准字:Z43020034)150 mg/次,2次/d。以7d为1个治疗周期,连续治疗2~4个周期。

### 1.4 观察指标

**1.4.1 临床疗效** ①显效:皮肤瘙痒、呕吐等临床症状缓解,肝功能相关指标恢复正常; ②有效:皮肤瘙痒、呕吐等临床症状减轻,肝功能相关指标基本恢复正常; ③无效:皮肤瘙痒、呕吐等临床症状无缓解或者加重,肝功能相关指标无好转甚至加重<sup>[5]</sup>。有效率=(显效例数+有效例数)/总例数×100%。

**1.4.2 肝功能** 于治疗前和治疗结束后次日清晨空腹状态下采集患者静脉血 5 ml,应用 MC-15K 型离心机(杭州佑宁仪器有限公司) 3 000 r/min 离心 5 min 后取上层血清, -20℃ 环境下保存备检。用 Chemistry System XL 型全自动生化分析仪(上海玉研科学仪器有限公司)测定治疗前后患者血清胆红素(BIL)、直接胆红素(DBIL)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)水平及TBA,以及甘草酸(GA),具体操作按试剂盒说明书进行<sup>[6]</sup>。

**1.4.3 白细胞介素 12-(Interleukin-12, IL-12)及肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor, TNF- $\alpha$ )** 于治疗前和治疗结束后次日清晨采集患者空腹外肘静脉血 5 ml,应用 MC-15K 型离心机 3 000 r/min 离心 5 min 后取上层血清,采用酶联免疫吸附试验测定患者炎症因子,采用 Synergy H1 型全自动酶标仪(北京德利卡生物技术有限公司)测定外周血中 IL-12、TNF- $\alpha$  水平。IL-12、TNF- $\alpha$  试剂盒均由南京建成生物工程研究所提供。

**1.4.4 妊娠结局** 比较两组妊娠期结局及胎儿状况(胎儿窘迫、早产、围生期死亡、死胎及 Apgar 评分)<sup>[7]</sup>。

**1.4.5 药物不良反应** 统计分析患者治疗期间胃部不适、腹泻、荨麻疹及皮疹等不良反应的发生情况。

## 1.5 统计学方法

数据分析采用 SPSS 18.0 统计软件。计量资料

以均数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,比较用  $t$  检验或配对  $t$  检验,计数资料以率(%)表示,比较用  $\chi^2$  检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组临床疗效比较

两组治疗后总有效率比较,经  $\chi^2$  检验,差异有统计学意义( $\chi^2=4.615$ ,  $P=0.032$ ),观察组高于对照组。见表 2。

表 2 两组临床疗效比较 ( $n=60$ )

组别	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
观察组	36	20	4	93.33
对照组	25	23	12	80.00

### 2.2 两组治疗前后肝功能比较

治疗前,两组血清 ALT、AST、TBA、GA、BIL 及 DBIL 比较,经  $t$  检验,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );而治疗后,两组血清 ALT、AST、TBA、GA、BIL 及 DBIL 比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),观察组低于对照组。两组治疗前与治疗前后血清 ALT、AST、TBA、GA、BIL 及 DBIL 比较,差异有统计学意义(观察组:  $t=21.864$ 、 $22.578$ 、 $46.808$ 、 $42.048$ 、 $38.981$  和  $18.336$ , 均  $P=0.000$ ; 对照组:  $t=19.434$ 、 $20.643$ 、 $34.091$ 、 $42.048$ 、 $21.327$  和  $5.557$ , 均  $P=0.000$ ),两组治疗后较治疗前下降。见表 3。

表 3 两组治疗前后肝功能比较 ( $n=60$ ,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	ALT/(mmol/L)		AST/(mmol/L)		TBA/( $\mu$ mol/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	338.61 $\pm$ 92.32	76.31 $\pm$ 10.61 <sup>†</sup>	277.83 $\pm$ 71.13	65.43 $\pm$ 15.82 <sup>†</sup>	63.84 $\pm$ 6.21	10.77 $\pm$ 6.21 <sup>†</sup>
对照组	329.42 $\pm$ 89.43	97.33 $\pm$ 23.65 <sup>†</sup>	289.52 $\pm$ 69.44	96.51 $\pm$ 20.71 <sup>†</sup>	64.21 $\pm$ 6.42	22.73 $\pm$ 6.90 <sup>†</sup>
$t$ 值	0.554	6.281	0.911	9.238	0.321	9.980
$P$ 值	0.581	0.000	0.364	0.000	0.749	0.000

  

组别	GA/( $\mu$ mol/L)		BIL/(mmol/L)		DBIL/(mmol/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	43.82 $\pm$ 3.71	15.72 $\pm$ 3.61 <sup>†</sup>	44.52 $\pm$ 6.31	10.51 $\pm$ 2.42 <sup>†</sup>	14.71 $\pm$ 2.52	6.93 $\pm$ 2.11 <sup>†</sup>
对照组	44.22 $\pm$ 3.81	29.73 $\pm$ 3.71 <sup>†</sup>	43.71 $\pm$ 6.26	21.64 $\pm$ 3.51 <sup>†</sup>	14.33 $\pm$ 2.34	11.81 $\pm$ 2.62 <sup>†</sup>
$t$ 值	0.583	20.964	0.706	20.222	0.856	11.237
$P$ 值	0.561	0.000	0.482	0.000	0.394	0.000

注: <sup>†</sup>与治疗前比较,  $P < 0.05$ 。

### 2.3 两组治疗前后IL-12、TNF- $\alpha$ 水平比较

治疗前,两组IL-12、TNF- $\alpha$ 水平比较,经 $t$ 检验,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗后,两组IL-12、TNF- $\alpha$ 水平比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),观察组低于对照组。两组治疗前与治疗后IL-12、TNF- $\alpha$ 水平比较,差异有统计学意义(观察组: $t=31.029$ 和 $55.823$ ,均 $P=0.000$ ;对照组:

$t=8.170$ 和 $10.401$ ,均 $P=0.000$ ),两组治疗后较治疗前下降。见表4。

### 2.4 两组妊娠期结局比较

两组不良结局总发生率比较,经 $\chi^2$ 检验,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),观察组低于对照组。两组Apgar评分比较,经 $t$ 检验,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),观察组高于对照组。见表5。

表4 两组治疗前后IL-12、TNF- $\alpha$ 水平比较 ( $n=60$ , ng/L,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	IL-12		TNF- $\alpha$	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	61.52 $\pm$ 12.31	11.73 $\pm$ 1.72 <sup>†</sup>	26.63 $\pm$ 1.45	8.12 $\pm$ 2.12 <sup>†</sup>
对照组	62.33 $\pm$ 11.42	48.91 $\pm$ 5.61 <sup>†</sup>	25.82 $\pm$ 3.11	20.61 $\pm$ 2.32 <sup>†</sup>
$t$ 值	0.374	49.081	1.828	30.784
$P$ 值	0.709	0.000	0.071	0.000

注:†与治疗前比较, $P<0.05$ 。

表5 两组妊娠期结局比较 ( $n=60$ )

组别	早产/例	胎儿窘迫/例	死胎/例	围产儿死亡/例	总发生率/%	Apgar评分( $\bar{x} \pm s$ )
观察组	2	1	3	3	15.00	9.16 $\pm$ 0.37
对照组	6	5	5	3	31.67	8.01 $\pm$ 0.35
$\chi^2/t$ 值					4.658	17.490
$P$ 值					0.031	0.000

### 2.5 两组治疗期间不良反应发生率比较

两组治疗期间均未出现皮疹。对照组3例患者出现胃部不适,2例出现腹泻,1例患者出现荨麻疹,不良反应发生率为10.00%;观察组4例出现胃部不适,3例出现腹泻,不良反应率为11.67%。两组不良反应率比较,经 $\chi^2$ 检验,差异无统计学意义( $\chi^2=0.090$ , $P=0.769$ )。

## 3 讨论

ICP是妊娠中晚期特有的疾病,具有家族遗传性、区域性及疾病复发性。近年来该疾病的发病率在我国越来越高,尤其是在我国长江流域,有文献显示,在该区域的发病率可达4%~10%<sup>[8]</sup>。目前,ICP的主要治疗目标是缓解临床症状,恢复肝功能,降低血胆酸水平,加强胎儿宫内状况的监护,改善妊娠结局。主要治疗方法是采用熊去氧胆酸治疗,促进机体发挥拮抗细胞凋亡和氧化应

激作用,抑制胆固醇合成,调节胆汁酸分泌;但其对妊娠晚期的治疗效果差,且容易出现停药反跳现象<sup>[9]</sup>。有研究报道,甘草甜素片可保护ICP患者肝细胞,预防肝纤维化,临床疗效较好<sup>[10]</sup>。

本研究表明,观察组总有效率高于对照组,表明联合甘草甜素片后能有效改善ICP。ICP患者体内雌激素水平升高,刺激细胞膜中胆固醇和磷脂比例升高,导致胆汁排出障碍,进而引起胆汁增多。甘草甜素片可以抑制患者局部过敏坏死反应,抑制机体炎症介质,进而保护机体肝功能<sup>[11]</sup>。甘草甜素片与去氧胆酸具有协同作用,共同发挥保护肝功能的作用,与邱婷等<sup>[12]</sup>的研究结果相一致。

有研究表明,ICP患者存在免疫耐受与免疫排斥不平衡的现象,患者外周血Th1/Th2型细胞因子平衡偏向Th1,细胞免疫功能明显增强,而Th1型细胞因子水平升高,可造成肝脏损害,引起肝内胆汁淤积,并可能通过诱导胎盘细胞凋亡,影响

胎盘功能甚至导致死胎、死产等严重后果<sup>[13]</sup>。另外,ICP患者体内炎症因子水平升高。IL-12是炎症细胞因子,其介导细胞毒性反应,促进TNF- $\alpha$ 分泌,协同发挥免疫炎症作用,从而引起肝脏炎症反应,而ICP患者胎盘中TNF- $\alpha$ 高表达可能会增强细胞免疫,加速滋养层细胞凋亡,从而造成胎盘损伤,故高水平TNF- $\alpha$ 引发的胎盘细胞凋亡可能是胎儿发育不良的重要机制。本研究结果显示,熊去氧胆酸联合甘草甜素片治疗ICP,可以降低患者的炎症因子水平,其原因可能为甘草甜素通过增强巨噬细胞活性,抑制免疫调节剂前例腺素的合成,进而有效改善机体免疫紊乱,减少IL-12的释放,继而减少TNF- $\alpha$ 的释放,从而发挥抗炎作用<sup>[14]</sup>。

ICP患者因胆汁酸升高,影响胎儿的生长发育,导致不良妊娠的发生。本研究结果显示,观察组中围生期发生早产、胎儿窘迫、围生儿死亡及死胎的发生率较对照组降低,Apgar评分升高,表明熊去氧胆酸联合甘草甜素片治疗ICP患者的妊娠结局可明显改善。熊去氧胆酸联合甘草甜素片治疗可以发挥药物协同作用,共同降低血清内胆汁酸和炎症因子水平,继而改善胎盘和胎儿的代谢环境,降低早产、胎儿窘迫等不良妊娠的发生率。两组治疗期间均出现胃肠道反应,但不良反应发生率无差异,表明熊去氧胆酸联合甘草甜素片治疗ICP的安全性较高。

综上所述,熊去氧胆酸联合甘草甜素片治疗ICP患者,能够改善其肝脏功能,同时降低不良妊娠的发生率。

#### 参 考 文 献 :

- [1] 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.
- [2] 樊阳阳,张京京,王影.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疗效及对肝功能、炎症因子的影响[J].药物评价研究,2018,41(2):267-271.

- [3] 贺晶,杨慧霞,段涛,等.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.
- [4] 赵薇,王玫,任景芳.地塞米松联合思美泰、熊去氧胆酸治疗妊娠期肝内胆汁淤积症疗效观察[J].现代中西医结合杂志,2015,24(20):2240-2242.
- [5] 夏红,孙明玉.熊去氧胆酸胶囊联合地塞米松治疗老年肝内胆汁淤积性肝炎的疗效观察[J].现代药物与临床,2017,32(7):1285-1288.
- [6] 朱文芳,韩双,邹爱民,等.血清TBA和CG检测对妊娠期肝内胆汁淤积症早期诊断及围产儿不良结局影响的临床意义[J].现代检验医学杂志,2017,32(6):112-114.
- [7] 施琰红,刘晓巍.多烯磷脂酰胆碱治疗妊娠期肝内胆汁淤积症[J].现代仪器与医疗,2016,22(1):99-100.
- [8] 吴春华,尹天奇,马李娜,等.妊娠期肝内胆汁淤积症孕妇的CG和TBA水平与围生儿预后的关系研究[J].河北医药,2017,39(23):3611-3613.
- [9] 陈学海,漆洪波.妊娠期肝内胆汁淤积症相关问题[J].中国实用妇科与产科杂志,2015,31(12):1100-1102.
- [10] 郭舜,张松,韦华梅,等.苦参碱联合甘草甜素在四氯化碳慢性肝损伤中的保护作用及机制[J].中国药师,2017,20(7):1153-1158.
- [11] 党玮.熊去氧胆酸联合地塞米松治疗妊娠期肝内胆汁淤积症的疗效比较[J].现代中西医结合杂志,2014(20):2245-2246.
- [12] 邱舜,金燕.甘草甜素片联合腺苷蛋氨酸治疗肝内胆汁淤积性肝炎的疗效观察[J].现代药物与临床,2017,32(11):2161-2164.
- [13] TAN Z, LIU A M, LUO M, et al. Geniposide inhibits alpha naphthyl isothio cyanate-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.
- [14] YAMASHITA T, ASANO Y, TANIGUCHI T, et al. Glycyrrhizin ameliorates fibrosis, vasculopathy, and inflammation in animal models of systemic sclerosis[J]. Journal of Investigative Dermatology, 2017, 137(3): 631-640.

(童颖丹 编辑)

本文引用格式:张小菜,裴巧丽,徐珊,等.熊去氧胆酸联合甘草甜素片治疗妊娠期肝内胆汁淤积症的临床疗效[J].中国现代医学杂志,2021,31(7):17-21.

Cite this article as: ZHANG X C, PEI Q L, XU S, et al. Effects of ursodeoxycholic acid combined with glycyrrhizin tablets on ICP and level of inflammatory reaction[J]. China Journal of Modern Medicine, 2021, 31(7): 17-21.