

doi:10.3969/j.issn.1671-038X.2018.01.11

丁二磺酸腺苷蛋氨酸与地塞米松联合对 妊娠期肝内胆汁淤积患者疗效观察及 对患者炎症因子和肝功能影响

李 珺

(永康市第一人民医院 产科,浙江 永康 321300)

摘要:[目的]探讨妊娠期肝内胆汁淤积患者应用丁二磺酸腺苷蛋氨酸与地塞米松联合治疗疗效及对患者炎症因子和肝功能影响。[方法]选自我院于 2015 年 3 月~2017 年 3 月收治的妊娠期肝内胆汁淤积患者 98 例,按照随机表法分为观察组 49 例与对照组 49 例。对照组采用地塞米松治疗,观察组在对照组基础上结合丁二磺酸腺苷蛋氨酸治疗。2 组疗程均为 7 d。比较 2 组治疗疗效,治疗前后瘙痒症状评分、炎症因子和肝功能指标变化,及围产儿结局。[结果]观察组治疗总有效率(93.88%)高于对照组(73.47%)($P<0.05$)。2 组治疗后瘙痒症状评分降低(观察组: $t=38.0195$,对照组: $t=20.9042$, $P<0.05$);观察组治疗后瘙痒症状评分低于对照组($t=26.3529$, $P<0.05$)。2 组治疗后 IL-12 降低而 IL-4 上升(观察组: $t=45.8014$ 、13.1525,对照组: $t=24.3220$ 、5.4033, $P<0.05$);观察组治疗后 IL-12 低于对照组而 IL-4 高于对照组($t=18.8016$ 、7.3593, $P<0.05$)。2 组治疗后 AST 和 ALT 水平降低(观察组: $t=25.5940$ 、24.4389,对照组: $t=11.8117$ 、10.6163, $P<0.05$);观察组治疗后 AST 和 ALT 水平低于对照组($t=20.1611$ 、20.2102, $P<0.05$)。观察组新生儿窒息、胎儿窘迫和早产儿发生率低于对照组($P<0.05$)。[结论]丁二磺酸腺苷蛋氨酸联合地塞米松治疗妊娠期肝内胆汁淤积患者临床疗效明显,且能够减轻炎症反应及改善患者肝功能。

关键词:妊娠期肝内胆汁淤积;疗效;炎症因子;肝功能

中图分类号:R575

文献标志码:A

文章编号:1671-038X(2018)01-0058-04

Clinical efficacy of DL two sulfonic acid met methionine combined with dexamethasone in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy and its influence on inflammatory factors and liver function in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy

LI Jun

(Department of Obstetrics, the First People's Hospital of Yongkang, Zhejiang, Yongkang 321300, China)

Corresponding author: LI Jun, E-mail: 175740502@qq.com

Abstract:[Objective] To investigate the clinical efficacy of DL two sulfonic acid met methionine combined with dexamethasone in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy and its influence on inflammatory factors and liver function in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy. [Methods] 98 patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy admitted to our hospital from March 2015 to March 2017 were randomly divided into an observation group(49 cases)and a control group(49 cases). The control group was treated with dexamethasone, and the observation group was treated with DL two sulfonic acid met methionine on the basis of the control group. The two groups were treated with 7 d. The therapeutic effect, pruritus score, inflammatory factors and liver function indexes, and perinatal outcomes were compared between the two groups. [Results] the total effective rate of the observation group(93.88%) was higher than that of the control group(73.47%)($P<0.05$). The score of pruritus was lower in the two groups(observation group: $t=38.0195$, control group: $t=20.9042$, $P<0.05$); the score of pruritus after

收稿日期:2017-09-10

通讯作者:李 珺, E-mail: 175740502@qq.com

treatment in the observation group was lower than that in the control group($t=26.3529, P<0.05$). The two groups after treatment decreased IL-12 and increased IL-4(observation group: $t=45.8014, 13.1525$, the control group: $t=24.3220, 5.4033, P<0.05$);the patients in the observation group than in the control group IL-12 and IL-4 was higher than the control group($t=18.8016, 7.3593, P<0.05$). AST and ALT levels decreased in two groups after treatment(observation group: $t=25.5940, 24.4389$, the control group: $t=11.8117, 10.6163, P<0.05$);observation of AST and ALT levels after treatment were lower than those of the control group($t=20.1611, 20.2102, P<0.05$). The incidence of neonatal asphyxia, fetal distress and premature infants in the observation group was lower than that in the control group($P<0.05$). [Conclusion]DL two sulfonic acid met methionine combined with dexamethasone is effective in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy, and can improve inflammatory factors and liver function in patients with intrahepatic cholestasis.

Key words: intrahepatic cholestasis of pregnancy; efficacy; inflammatory factors; liver function

妊娠期肝内胆汁淤积常在妊娠中晚期发生,是重要的一种产科并发症,病情一般会持续加重,亦可反复发作,其发病率呈不断上升趋势^[1-3]。妊娠期肝内胆汁淤积临床表现主要为明显的全身性皮肤瘙痒症状,其发病机制尚未十分明确,目前临床上缺乏有效的治疗手段^[4-5]。本文研究旨在探讨妊娠期肝内胆汁淤积患者应用丁二磺酸腺苷蛋氨酸与地塞米松联合治疗疗效及对患者免疫功能和肝功能影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

妊娠期肝内胆汁淤积患者 98 例选自我院于 2015 年 3 月~2017 年 3 月,依据《妊娠期肝内胆汁淤积症诊疗指南(第 1 版)》^[6]中关于妊娠期肝内胆汁淤积诊断标准。按照随机表法分为观察组 49 例与对照组 49 例。观察组年龄 20~36 岁,平均(28.94 ± 4.61)岁,孕周 28~39 周,平均(33.85 ± 1.76)周,平均病程(10.84 ± 2.41)周,平均孕次(1.73 ± 0.43)次;对照组年龄 21~38 岁,平均(28.53 ± 4.35)岁,孕周 28~38 周,平均(34.19 ± 1.84)周,平均病程(11.03 ± 2.35)周,平均孕次(1.78 ± 0.51)次。2 组一般资料比较具有可比性。

1.2 入组标准及排除标准

入组标准:①符合妊娠期肝内胆汁淤积诊断标准者;②临床表现主要为黄疸、皮肤瘙痒;③签署知情同意书者;④经医院伦理委员会批准者。排除标准:①免疫系统疾病、血液系统疾病者;②合并肺、肾、心等功能严重异常者。

1.3 治疗方法

2 组患者均于入院采用补液、营养支持等常规治疗。对照组:给予地塞米松(国药准字 H51020647)6 mg/次,每日 2 次。观察组:在对照组基础上结合丁二磺酸腺苷蛋氨酸(国药准字

H20103110)500 mg/次,静脉滴注,每日 1 次。2 组疗程均为 7 d。

1.4 疗效评价标准

①显效:患者肝功能恢复正常,以及患者主要症状消失;②有效:患者肝功能改善,以及患者主要症状改善;③无效:患者肝功能与主要临床症状无变化。

1.5 观察指标

①观察 2 组治疗前后瘙痒评分变化,评分为 0~3 分,以患者完全无瘙痒感为 0 分;以患者腹部与四肢可伴偶尔皮肤瘙痒,且无皮肤抓痕为评分 1 分;以患者腹部与四肢均有明显皮肤瘙痒,并且可见皮肤抓痕为评分 2 分;以患者腹部与四肢均有严重且皮肤瘙痒难以忍受,并且可见皮肤抓痕明显为评分 3 分;②观察 2 组治疗前后炎症因子指标变化,包括白介素-12(IL-12)、白介素-4(IL-4),分别于治疗前后抽取患者外周静脉血 3 ml,以离心半径 15 cm,转速 3000 r/min,离心 10 min,分离血清,放置于一 20℃下保存待测;③观察 2 组治疗前后肝功能指标变化,包括天冬氨酸氨基转移酶(AST)和丙氨酸氨基转移酶(ALT),取上述血清标本测定;④观察 2 组围产儿结局。

1.6 统计学处理

采用 SPSS 22.0 软件处理,计数资料行 χ^2 检验;计量资料表示行 t 检验,其中组内自身对照组的配对 t 检验,组间采用两独立样本 t 检验,差异有统计学意义以 $P<0.05$ 表示。

2 结果

2.1 2 组疗效比较

观察组治疗总有效率(93.88%)高于对照组(73.47%)($P<0.05$)。见表 1。

表 1 2 组疗效比较					例(%)
组别	例数	显效	有效	无效	总有效率
观察组	49	32(65.31)	14(28.57)	3(6.12)	46(93.88) ¹⁾
对照组	49	21(42.86)	15(30.61)	13(26.53)	36(73.47)

与对照组比较,¹⁾ $P<0.05$ 。

2.2 2 组治疗前后瘙痒症状评分比较

2 组治疗前瘙痒症状评分比较差异无统计学意义($t=0.6313,P>0.05$);2 组治疗后瘙痒症状评分降低(观察组: $t=38.0195$,对照组: $t=20.9042,P<0.05$);观察组治疗后瘙痒症状评分低于对照组($t=26.3529,P<0.05$)。见表 2。

表 2 2 组治疗前后瘙痒症状评分比较 $\bar{x}\pm s$			
组别	时间	例数	瘙痒症状评分/分
观察组	治疗前	49	2.29±0.35
	治疗后	49	0.34±0.08 ¹⁾²⁾
对照组	治疗前	49	2.34±0.43
	治疗后	49	0.98±0.15 ¹⁾

与本组治疗前比较,¹⁾ $P<0.05$;与对照组治疗后比较,²⁾ $P<0.05$ 。

2.3 2 组治疗前后炎症因子指标变化比较

2 组治疗前 IL-12 和 IL-4 水平比较差异无统计学意义($t=0.3546、0.2955,P>0.05$);2 组治疗后 IL-12 降低而 IL-4 上升(观察组: $t=45.8014、13.1525$,对照组: $t=24.3220、5.4033,P<0.05$);观察组治疗后 IL-12 低于对照组而 IL-4 高于对照组($t=18.8016、7.3593,P<0.05$)。见表 3。

表 3 2 组治疗前后炎症因子指标变化比较 ng/L, $\bar{x}\pm s$				
组别	时间	例数	IL-12	IL-4
观察组	治疗前	49	57.32±5.87	20.43±2.65
	治疗后	49	13.45±3.24 ¹⁾²⁾	26.83±2.14 ¹⁾²⁾
对照组	治疗前	49	56.89±6.13	20.59±2.71
	治疗后	49	29.47±4.97 ¹⁾	23.41±2.45 ¹⁾

与本组治疗前比较,¹⁾ $P<0.05$;与对照组治疗后比较,²⁾ $P<0.05$ 。

2.4 2 组治疗前后肝功能指标变化比较

2 组治疗前 AST 和 ALT 水平比较差异无统计学意义($t=0.3237、0.5989,P>0.05$);2 组治疗后 AST 和 ALT 水平降低(观察组: $t=25.5940、$

24.4389,对照组: $t=11.8117、10.6163,P<0.05$);观察组治疗后 AST 和 ALT 水平低于对照组($t=20.1611、20.2102,P<0.05$)。见表 4。

表 4 2 组治疗前后肝功能指标变化比较 U/L, $\bar{x}\pm s$				
组别	时间	例数	AST	ALT
观察组	治疗前	49	173.29±27.31	153.87±24.10
	治疗后	49	71.30±9.84 ¹⁾²⁾	65.39±7.84 ¹⁾²⁾
对照组	治疗前	49	175.03±25.89	150.98±23.67
	治疗后	49	124.13±15.48 ¹⁾	109.84±13.25 ¹⁾

与本组治疗前比较,¹⁾ $P<0.05$;与对照组治疗后比较,²⁾ $P<0.05$ 。

2.5 2 组围产儿结局比较

观察组新生儿窒息、胎儿窘迫和早产儿发生率低于对照组($P<0.05$)。见表 5。

表 5 2 组围产儿结局比较				例(%)
组别	例数	新生儿窒息	胎儿窘迫	早产儿
观察组	49	3(6.12) ¹⁾	4(8.16) ¹⁾	5(10.20) ¹⁾
对照组	49	11(22.45)	13(26.53)	15(30.61)

与对照组比较,¹⁾ $P<0.05$ 。

3 讨论

3.1 妊娠期肝内胆汁淤积研究进展

妊娠期肝内胆汁淤积是在免疫、性激素、环境及遗传等因素共同作用下所致的一组以皮肤瘙痒、胆汁酸升高等为主要症状的一种妊娠中晚期特有并发症,临床调查显示其发病率为 0.8%~12.0%^[7]。妊娠期肝内胆汁淤积的发生不仅会造成新生儿窒息、宫内窘迫及胎儿早产,甚至会导致出现突发性死胎,故而,成为威胁妊娠孕妇母婴预后的一种重要因素,同时也为产科医师关注的热点。

3.2 丁二磺酸腺苷蛋氨酸联合地塞米松治疗妊娠期肝内胆汁淤积

丁二磺酸腺苷蛋氨酸主要是由腺苷蛋氨酸组合而成,该药物可在肝脏代谢过程中发挥着中间产物

的功效,在生理性甲基供体的前体与巯基化合物起着作用,并且在体内中参与了重要的生化反应^[8]。有研究报道显示,在妊娠期肝内胆汁淤积症中应用丁二磺酸腺苷蛋氨酸疗效良好,可明显改善患者肝功能^[9]。地塞米松能够通过胎盘减少胎儿肾上腺脱氢表雄酮的分泌,降低雌激素产生,且降低患者胆汁淤积,减轻瘙痒症状,还可避免早产儿发生呼吸窘迫综合征。本文研究结果表明,观察组治疗总有效率高于对照组,说明丁二磺酸腺苷蛋氨酸联合地塞米松可提高疗效;观察组治疗后瘙痒症状评分低于对照组,说明丁二磺酸腺苷蛋氨酸联合地塞米松可改善患者瘙痒症状;观察组治疗后 AST 和 ALT 水平低于对照组,说明丁二磺酸腺苷蛋氨酸联合地塞米松可改善患者肝功能;观察组新生儿窒息、胎儿窘迫和早产儿发生率低于对照组,说明丁二磺酸腺苷蛋氨酸联合地塞米松可改善围产儿结局。

3.3 炎症因子与妊娠期肝内胆汁淤积

近年来研究报道显示炎症因子参与妊娠期肝内胆汁淤积发生、发展。IL-12 是一种多功能免疫调节因子,又为自然杀伤细胞刺激因子或者细胞毒性淋巴细胞成熟因子,具有介导细胞毒性反应,促进肿瘤坏死因子- α 、干扰素- γ 等分泌,协同发挥免疫炎症作用,在多种疾病发病机制中具有重要地位^[10]。IL-4 属一种 Th2 细胞,具有促进体液免疫作用,研究报道显示妊娠期肝内胆汁淤积患者血清 IL-4 水平明显降低^[11]。本文研究结果表明,观察组治疗后 IL-12 低于对照组而 IL-4 高于对照组,说明丁二磺酸腺苷蛋氨酸联合地塞米松可降低 IL-12 水平和提高 IL-4 水平。

3.4 结论

妊娠期肝内胆汁淤积症患者应用丁二磺酸腺苷蛋氨酸与地塞米松联合治疗疗效明显,且能够减轻炎症反应及改善患者肝功能。

参考文献

[1] Brouwers L, Koster M P, Page-Christiaens G C, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: maternal and fe-

tal outcomes associated with elevated bile acid levels [J]. American Journal of Obstetrics & Gynecology, 2015, 212(1):1-7.

[2] Puljic A, Kim E, Page J, et al. The risk of infant and fetal death by each additional week of expectant management in intrahepatic cholestasis of pregnancy by gestational age. [J]. American Journal of Obstetrics & Gynecology, 2015, 212(5):1-5.

[3] Kremer A E, Bolier R, Dixon P H, et al. Autotaxin activity has a high accuracy to diagnose intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. Journal of Hepatology, 2015, 62(4):897-904.

[4] Abu-Hayyeh S, Ovadia C, Lieu T M, et al. Prognostic and mechanistic potential of progesterone sulfates in intrahepatic cholestasis of pregnancy and pruritus gravidarum[J]. Hepatology, 2016, 63(4):1287-1287.

[5] 李桂香, 刘玲玲, 毛玉芳, 等. 丁二磺酸腺苷蛋氨酸联合地塞米松对妊娠期肝内胆汁淤积症患者肝功能及血清 TNF- α , IL-12 水平的影响[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(19):3765-3768.

[6] 谢幸, 苟文丽. 妇产科学[M]. 8 版. 北京:人民卫生出版社, 2013:73-75.

[7] Kawakita T, Parikh L I, Ramsey P S, et al. Predictors of adverse neonatal outcomes in intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. American Journal of Obstetrics & Gynecology, 2015, 213(4):1-8. (in Chinese)

[8] 洪少妹, 洪志琴. 丁二磺酸腺苷蛋氨酸治疗妊娠肝内胆汁淤积综合征临床应用效果分析[J]. 黑龙江医学, 2016, 40(7):629-630.

[9] 蔡燕红. 丁二磺酸腺苷蛋氨酸对妊娠期肝内胆汁淤积症患者胆汁酸、肝酶指标及妊娠期结局的影响[J]. 河北医药, 2017, 39(8):1155-1157.

[10] 向华, 张笃华, 易宇凌, 等. 妊娠期肝内胆汁淤积症外周血 IL-12 及 TNF- α 检测的临床意义[J]. 海南医学, 2016, 27(7):1057-1059.

[11] 姚锦. 妊娠肝内胆汁淤积症患者血清 IFN- γ 与 IL-4 的检测及临床意义[J]. 中国临床研究, 2011, 24(3):213-214.