

· 短篇论著 ·

熊去氧胆酸治疗妊娠肝内胆汁淤积症临床疗效观察

张丽 孙琴 黄桂琼 王晓东

【摘要】 目的 观察熊去氧胆酸治疗妊娠肝内胆汁淤积症(ICP)的临床疗效。**方法** 将40例ICP患者随机分为治疗组(20例)和对照组(20例),两组在一般治疗(维生素C、肌苷等)基础上,治疗组加用熊去氧胆酸(优思弗)治疗,治疗前后评价瘙痒评分、血总胆汁酸(TBA)、肝酶等指标和妊娠结局。**结果** 治疗组治疗前后瘙痒评分(2.42 ± 0.50 vs. 0.53 ± 0.51 , $t = 11.45$)、TBA [(48.39 ± 10.47) $\mu\text{mol/L}$ vs. (16.22 ± 8.51) $\mu\text{mol/L}$, $t = 10.05$]、丙氨酸氨基转移酶(ALT) [(281.47 ± 45.94) IU/L vs. (148.11 ± 48.73) IU/L, $t = 8.36$]、门冬氨酸氨基转移酶(AST) [(240.79 ± 42.07) IU/L vs. (133.74 ± 46.11) IU/L, $t = 7.61$]均有明显改善($P < 0.01$);对照组治疗前后ALT [(276.24 ± 53.75) IU/L vs. (182.82 ± 53.41) IU/L, $t = 5.96$]、AST [(239.06 ± 51.05) IU/L vs. (146.50 ± 54.43) IU/L, $t = 5.10$]也有明显改善($P < 0.01$),而瘙痒评分、TBA则无明显改善($P > 0.05$);治疗组与对照组比较,早产率(10% vs. 40%, $\chi^2 = 4.68$)、羊水胎粪污染率(10% vs. 55%, $\chi^2 = 9.00$)、因胎儿缺氧行剖宫产概率(5% vs. 45%, $\chi^2 = 8.32$)均较低($P < 0.05$),两组均未出现药物毒副反应。**结论** 熊去氧胆酸(优思弗)治疗ICP安全有效,可改善妊娠结局。

【关键词】 妊娠; 胆汁淤积症,肝内; 熊去氧胆酸

妊娠肝内胆汁淤积症(intrahepatic cholestasis of pregnancy, ICP)易引起早产、胎儿窘迫、胎死宫内等,围生儿病死率高达22.5%。由于病因不清,迄今尚无公认疗效确切的药物,其临床治疗常以利胆、降低肝酶及血清胆汁酸为主,国内外推荐将熊去氧胆酸(UDCA)作为治疗妊娠肝内胆汁淤积症的一线药物^[1-2],但尚无足够的循证医学证据。本研究通过临床随机对照试验,进一步评价UDCA对妊娠肝内胆汁淤积症的疗效和对围生儿结局的影响。

一、对象和方法

1. 研究对象:四川大学华西第二医院2009年12月至2010年9月门诊及住院孕妇,ICP诊断及纳入标准:(1)孕前无肝脏、胆道等急慢性病史;肝炎血清学指标阴性;(2)妊娠中、晚期出现皮肤瘙痒;(3)血清总胆汁酸(total bile acid, TBA)升高, $\geq 10 \mu\text{mol/L}$,可伴丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)轻至中度升高;(4)分娩后上述症状、体征、生化指标迅速恢复正常;(5)无感染、糖尿病、皮肤病等全身疾病及其他妊娠并发症;(6)进入研究前未进行任何治疗。

2. 治疗方法:ICP诊断后按纳入顺序编号,随机分成治疗组和对照组,共纳入治疗组及对照组各20例ICP患者。两组均采用一般治疗:10%葡萄糖液500 ml加入肌苷0.4 g和维生素C 3 g静脉滴注,每日1次;治疗组同时加用UDCA胶囊(优思弗,250 mg/粒,德国Falk药厂)口服,每次250 mg,每日3次。疗程10~14 d,间隔1周。1个疗程结束以后,若症状消失,生化指标正常,则停药,否则1周后开始第2个疗程。用药期间,若出现过敏反应或其他药物毒副反应,则及时停药并予以相应处理。治疗超过7 d算1个疗程,治疗过程中若发现胎儿缺氧积极以剖宫产终止妊娠,其余于妊娠37~38周以剖宫产终止妊娠。

3. 试验方法:治疗组和对照组在疗程开始前及1个疗程以后,分别评价瘙痒评分、肝功能及TBA等生化指标,并记录两组的妊娠结局。

4. 疗效评价:(1)瘙痒评分:每个试验对象由同一人观察症状,采用Ribalta^[3]瘙痒评分标准进行瘙痒评分。(2)生化指标评价:于早晨8:00~10:00抽空腹血检查TBA和肝功指标。TBA用胆汁酸特异酶比色法测定,肝功能指标用HITACHI 7060全自动生化分析仪检测。(3)妊娠结局评价指标包括早产、羊水胎粪污染、胎儿缺氧、新生儿Apgar评分等。胎儿缺氧指标包括胎动异常、无应激试验(NST)胎心基线变异平滑且无加速。

5. 统计学分析:治疗前后及两组间计量资料比较采用配对 t 检验,率的比较使用四格表 χ^2 检验中的Fisher确切概率法。规定 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义,使用SPSS 16.0统计学软件进行统计分析。

二、结果

1. 一般资料:共纳入治疗组及对照组各20例ICP患者,均未出现明显的药物毒副反应,无失访病例。入组时两组间平均年龄、孕产次、孕周、瘙痒评分、生化指标均无统计学差异($P > 0.05$)。

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2011.15.043

基金项目:四川省科技支撑计划(2009SZ0016)

作者单位:610041 成都,四川大学华西第二医院妇产科

通讯作者:王晓东,Email:drwangxiaodong@obgyn.net

2. 治疗后瘙痒改善情况:治疗组治疗前后瘙痒评分分别为 2.42 ± 0.50 、 0.53 ± 0.51 , 治疗后瘙痒情况得到明显缓解($t = 11.45, P < 0.01$)。对照组治疗前后瘙痒情况无明显改善, 治疗前后瘙痒评分分别为 2.30 ± 0.47 、 2.15 ± 0.49 ($P > 0.05$)。3. 生化指标改变(表1):(1)TBA:治疗后治疗组TBA明显下降($t = 10.05, P < 0.01$), 对照组无明显改变($P > 0.05$)。治疗组有1例患者治疗后TBA有升高(由 $22.7 \mu\text{mol/L}$ 升至 $33.6 \mu\text{mol/L}$), 其余均有不同程度下降, 下降幅度 $11.2 \sim 55.5 \mu\text{mol/L}$ 。对照组治疗后有9例患者的TBA反而升高。(2)肝功指标:治疗组治疗前后ALT($t = 8.36$)、AST($t = 7.61$)均明显改善($P < 0.01$), 对照组治疗前后ALT($t = 5.96$)、AST($t = 5.10$)也有明显改善($P < 0.01$); 下降程度治疗组明显高于对照组, 但组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。虽然两组治疗后平均TB、DB值略有下降, 但均无统计学意义。

4. 妊娠结局:两组患者均行剖宫产, 无围产儿死亡。两组间早产、羊水胎粪污染的发生率有差异, 追溯剖宫产原因, 两组间因胎儿缺氧行剖宫产者有明显差异。新生儿窒息(Apgar ≤ 7)两组无明显差异。见表2。

表1 治疗前后TBA及肝功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别		TBA ($\mu\text{mol/L}$)	ALT (IU/L)	AST (IU/L)	TB ($\mu\text{mol/L}$)	DB ($\mu\text{mol/L}$)
治疗组	治疗前	48.39 ± 10.47	281.47 ± 45.94	240.79 ± 42.07	29.80 ± 13.39	14.53 ± 4.82
	治疗后	16.22 ± 8.51^a	148.11 ± 48.73^a	133.74 ± 46.11^a	27.79 ± 10.29	13.83 ± 3.68
对照组	治疗前	44.23 ± 9.22	276.24 ± 53.75	239.06 ± 51.05	27.82 ± 10.53	12.67 ± 3.45
	治疗后	45.65 ± 16.1	182.82 ± 53.41^a	146.50 ± 54.43^a	25.86 ± 9.95	11.65 ± 3.86

注:与治疗前比较, $^a P < 0.01$

表2 妊娠结局比较

组别	例数	早产		羊水污染		Apgar ≤ 7		胎儿缺氧	
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
治疗组	20	2	10	2	10	1	5	1	5
对照组	20	8	40	11	55	2	10	9	45
χ^2 值		4.68		9.00		0.35		8.32	
P 值		<0.05		<0.01		>0.05		<0.01	

5. 副反应情况:两组患者均无任何药物毒副反应记录。

三、讨论

多数胆汁淤积性肝病可以通过服用UDCA达到一定的治疗目标。UDCA可以促进内源性胆酸排泄分泌, 改变胆汁酸的组成, 增加亲水性胆酸的比例, 拮抗疏水性胆酸的细胞毒作用, 保护肝细胞和胆管细胞, 同时阻止疏水性胆酸对线粒体膜的干扰, 抑制肝细胞凋亡, 显著改善血清肝功能结果的同时可以改善肝组织学特征, 阻止肝纤维化、肝硬化、食道静脉曲张的进一步发展, 延长患者的生存时间^[4]。同时, UDCA抑制肠道其他胆酸和致痒物质的吸收, 纠正内源性胆盐的肠肝循环紊乱, 也可降低血胆酸水平; UDCA的免疫调节作用也可能达到治疗ICP的目的。Azzaroli等^[5]实验研究还发现UDCA能诱导胎盘中MRP2蛋白的表达, 减低脐血中胆汁酸和胆红素水平。因此, 国内外推荐将UDCA作为治疗妊娠肝内胆汁淤积症的一线药物, 但尚无足够的循证医学证据。

Kondrackiene等^[6]在一项纳入84例ICP孕妇的随机对照临床试验中, 治疗组和对照组分别给予UDCA($8 \sim 10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)和消胆胺(8 g/d), 疗程共两周。结果表明, UDCA在改善孕妇瘙痒症状、新生儿孕周结局、肝酶及胆汁酸方面, 疗效均明显优于消胆胺。Roncaglia等^[7]在一项纳入46例ICP孕妇的随机对照临床试验中, 24例予以UDCA($300 \text{ mg}, 2 \text{ 次/d}$), 26例予以S-腺苷蛋氨酸($500 \text{ mg}, 2 \text{ 次/d}$)直至分娩。结果表明, 两者在改善瘙痒症状方面是等效的, 但在降低肝酶及胆汁酸指标上, UDCA更加有效。

目前可供采购的市售UDCA包括UDCA片剂和胶囊, 后者为德国Falk药厂生产的优思弗, 所含UDCA纯度99%以上, 其疗效和副反应容易控制和分析。本临床随机对照研究也发现, UDCA(优思弗)能明显缓解ICP瘙痒症状、显著下降母血胆酸水平, 明显改善早产、羊水胎粪污染、胎儿缺氧等妊娠结局, 在降低ALT、AST肝酶指标方面, 与对照组无明显差别。

在动物繁殖研究中(并未进行孕妇的对照研究), 未见到UDCA对胎儿的不良影响。或在动物繁殖性研究中发现药物有副作用, 但这些副作用并未在设对照的、妊娠前3个月的妇女中得到证实(也没有在其后6个月具有危害性的证据)。因此, FDA将UDCA分类为B级。本研究未发现UDCA的不良反应, 因时间及条件限制, 没对母儿作长期随访, 但从近期结果看, UDCA用于妊娠3月后是安全有效的。

参 考 文 献

- [1] 王晓东,何毛毛,刘正飞,等. 妊娠期肝内胆汁淤积症的临床研究进展. 中华肝脏病杂志,2008,16:634-636.
- [2] 胆汁淤积性肝病诊断治疗专家委员会. 胆汁淤积性肝病诊断治疗专家共识[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志:电子版,2009,3:474-487.
- [3] Ribalta J, Reyes H, Gonzalez MC, et al. S-Adenosyl-L-Methionine in the treatment of patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy: a randomized double-blind, placebo-controlled study with negative results. Hepatology, 1991, 13:1084-1089.
- [4] Beuers U. Drug insight: Mechanisms and sites of action of ursodeoxycholic acid in cholestasis. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol, 2006, 3:318-328.
- [5] Azzaroli F, Mennone A, Feletti V, et al. Clinical trial: modulation of human placental multidrug resistance proteins in cholestasis of pregnancy by ursodeoxycholic acid. Aliment Pharmacol Ther, 2007, 26:1139-1146.
- [6] Kondrackiene J, Beuers U, Kupcinskas L. Efficacy and safety of ursodeoxycholic acid versus cholestyramine in intrahepatic cholestasis of pregnancy. Gastroenterology, 2005, 129:894-901.
- [7] Roncaglia N, Locatelli A, Arreghini A, et al. A randomised controlled trial of ursodeoxycholic acid and S-adenosyl-l-methionine in the treatment of gestational cholestasis. BJOG, 2004, 111:17-21.

(收稿日期:2011-04-25)

(本文编辑:戚红丹)

张丽,孙琴,黄桂琼,等. 熊去氧胆酸治疗妊娠肝内胆汁淤积症临床疗效观察[J/CD]. 中华临床医师杂志:电子版,2011,5(15):4512-4514.