

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

樊阳阳, 张京京, 王 影

陕西省人民医院产科, 陕西 西安 710068

摘要: **目的** 探讨 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 (ICP) 的临床疗效及对肝功能、炎症因子的影响。 **方法** 将 100 例 ICP 患者随机分为 2 组各 50 例, 对照组仅予熊去氧胆酸单药治疗, 观察组在对照组的基础上联用 S-腺苷蛋氨酸治疗。比较两组治疗前后的瘙痒评分、肝功能指标、血清白介素-12 (IL-12) 和 IL-18 水平变化及妊娠结局。 **结果** 治疗后观察组瘙痒评分明显低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。观察组血清总胆红素 (TBIL)、总胆汁酸 (TBA)、丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天冬氨酸氨基转移酶 (AST) 水平明显低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 白细胞介素 (IL) -12、IL-18 水平明显低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。观察组早产、羊水污染 II 度、新生儿 Apgar 评分 ≤ 7 分的发生率明显低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。 **结论** S-腺苷蛋氨酸联合熊去氧胆酸治疗 ICP 疗效优越, 可显著改善患者的肝功能及血清炎症因子水平, 改善妊娠结局。

关键词: 熊去氧胆酸; 腺苷蛋氨酸; 妊娠期肝内胆汁淤积症; 肝功能; 白介素-12; 白介素-18

中图分类号: R969 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2018)02-0267-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.02.019

Ursodeoxycholic acid combined with S-adenosyl-L-methionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy and effect on liver function and inflammatory factors

FAN Yangyang, ZHANG Jingjing, WANG Ying

Obstetrical Department, The People's Hospital of Shaanxi Province, Xi'an 710068, China

Abstract: Objective To explore the effect of Ursodeoxycholic acid (UDCA) combined with S-adenosyl-L-methionine (SAME) in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP) and its effect on liver function and inflammatory factors. **Methods** 100 patients with ICP were randomly divided into two groups, 50 case in each group, and the control group were only treated with UDCA, and the observation group were treated with SAME on the basis of the control group. Pruritus score, liver function, serum interleukin -12 (IL-12) and IL-18 level before and after treatment and pregnancy outcome in the two groups were compared. **Results** After treatment, pruritus score of the observation group was significantly lower than that of the control group ($P < 0.05$). The levels of TBil, TBA, ALT and AST of the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$), and the levels of IL-12 and IL-18 were significantly lower than those of control group ($P < 0.05$). The incidence rates of premature birth, amniotic fluid pollution degree, Apgar score ≤ 7 of the observation group of were significantly lower than those of the control group ($P < 0.05$). **Conclusions** UDCA combined with SAME in the treatment of ICP is superior, and can improve the liver function and serum inflammatory factors, and improve the outcome of pregnancy.

Key words: Ursodeoxycholic acid; S-adenosyl-L-methionine; intrahepatic cholestasis of pregnancy; liver function; interleukin-12; interleukin-18

妊娠期肝内胆汁淤积症 (ICP) 是妊娠期严重皮肤瘙痒和黄疸伴肝功能异常, 危害大, 特别是重度 ICP 易增加死胎、早产、死产等不良妊娠结局^[1]。

收稿日期: 2017-08-03

第一作者: 樊阳阳 (1978—), 女, 硕士研究生, 副主任医师, 研究方向为产科急危重症的临床和基础研究、妇科肿瘤的研究。

Tel: 13679115777 E-mail: fanyangyang_5777@163.com

如何有效治疗 ICP 是医务人员十分关心的问题。熊去氧胆酸 (ursodeoxycholic acid) 和 *S*-腺苷蛋氨酸 (*S*-adenosyl-*L*-methionine) 是目前临床治疗 ICP 的常用药^[2], 既往研究证明联合用药的临床疗效更好, 但鲜有研究从分子作用机制层面对其疗效进行探讨^[3]。研究表明, 炎症因子浓度升高可促进胆汁淤积及肝细胞损害加重^[4]。白介素-12 (Interleukin-12, IL-12) 和 IL-18 均是参与肝细胞损害的重要炎症因子, 二者可协同作用刺激 NK 细胞增殖, 增加 NK 细胞对肝细胞的毒性, 从而破坏肝脏微循环, 影响肝氧化磷酸化而导致肝细胞损害, 并引起不良妊娠结局^[5]。本研究旨在观察 *S*-腺苷蛋氨酸联合熊去氧胆酸治疗 ICP 的临床疗效, 并探讨其对血清 IL-12 和 IL-18 的影响。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2013年7月—2016年7月陕西省人民医院收治的 100 例 ICP 患者, 均符合 ICP 的诊断标准^[6-7]: (1) 妊娠中晚期出现皮肤瘙痒和 (或) 黄疸表现; (2) 肝功能指标出现异常, 主要为血清胆酸、转氨酶水平升高, 但肝炎血清学检查呈阴性; (3) 妊娠终止后瘙痒、黄疸症状及肝功能异常可在短期内恢复正常。排除具有以下情况的患者: 因药疹和皮肤疾病等其他原因引起的瘙痒; 因病毒性肝炎等相关肝胆性疾病引起的肝功能异常; 入组前孕周 > 37 周可能随时会终止妊娠; 合并重要脏器疾病、妊高症、糖尿病、母体或胎儿感染等内科疾病。随机分为 2 组各 50 例, 对照组平均年龄 (26.3 ± 5.9) 岁, 平均孕周 (33.2 ± 1.9) 周; 观察组平均年龄 (27.0 ± 4.2) 岁, 平均孕周 (33.7 ± 1.5) 周。两组以上一般资料无统计学差异, 具有可比性。

1.2 方法

两组均予静滴能量合剂 (三磷酸腺苷 40 mg, 辅酶 A 100 U, 维生素 C 2 g) 等基础治疗, 必要时吸氧。对照组仅予熊去氧胆酸 (Losan Pharma GmbH 生产, 规格 250 mg, 批号: 13L11751L、14G08906L、15C09095L、16G13387L) 治疗: 口服, 每日 2 次, 每次 0.25 g; 观察组在对照组的基础上联合 *S*-腺苷蛋氨酸 (意大利 Hospira S.p.A 生产, 规格 500 mg, 批号 21S048E02、42S148E02、55G198E02) 治疗: 每次 1 g 加入 500 mL 的 5% 葡萄糖溶液中静滴, 每日 1 次。两组均 7 d 为 1 疗程, 治疗过程中每日监

测胎心、胎动, 定期复查 B 超, 一旦发现羊水过少、胎儿窘迫等情况时随时终止妊娠。

1.3 观察指标

(1) 治疗前后由专人分别观察患者的瘙痒症状并按 Ribalta J 提出的标准^[8]进行评分: 无瘙痒记 0 分; 偶尔瘙痒记 1 分; 间断性瘙痒, 但无明显症状波动记 2 分; 间断性瘙痒, 有明显症状波动记 3 分; 持续性瘙痒, 日夜无变化记 4 分。(2) 治疗前后抽取空腹静脉血检测肝功能, 使用日本 Olympus 全自动生化仪检测血清总胆红素 (TBIL)、总胆汁酸 (TBA)、丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天冬氨酸氨基转移酶 (AST) 水平^[9]。同时采用 ELISA 法检测 IL-12 和 IL-18 水平, 试剂盒均由武汉伊艾博科技有限公司提供, 操作严格按照说明书进行。(3) 记录两组妊娠结局, 包括早产、羊水污染 II 度、胎儿窘迫及新生儿 Apgar 评分 ≤ 7 分的发生情况。

1.4 统计学方法

采用 SPSS18.0 统计软件分析处理数据, 计数资料以率表示, 行 χ^2 检验; 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 行 *t* 检验。

2 结果

2.1 两组治疗前后瘙痒评分比较

治疗前, 两组瘙痒评分差异无统计学意义; 两组治疗后瘙痒评分均明显降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 观察组明显低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组治疗前后瘙痒评分比较

Table 1 Comparison on pruritus scores before and after treatment between two groups

组别	n/例	瘙痒评分	
		治疗前	治疗后
对照	50	3.47 ± 0.55	2.10 ± 0.93*
观察	50	3.50 ± 0.69	0.37 ± 0.17*#

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

2.2 两组治疗前后肝功能指标比较

治疗前, 两组 TBil、TBA、ALT、AST 水平差异无统计学意义; 治疗后, 两组 TBil、TBA、ALT、AST 水平均明显降低, 组内差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且观察组均明显低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

表2 两组治疗前后肝功能指标比较

Table 2 Comparison on liver function indexes before and after treatment between two groups

组别	n/例	时间	TBil/($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)	TBA/($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)	ALT/($\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$)	AST/($\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$)
对照	50	治疗前	47.66±9.94	62.86±10.74	313.83±105.44	282.86±710.74
		治疗后	34.65±5.43*	33.01±7.38*	135.07±23.35*	133.01±27.38*
观察	50	治疗前	44.59±8.77	61.89±11.51	302.75±114.93	281.89±61.51
		治疗后	21.22±5.35*#	17.33±5.16*#	77.70±12.24*#	67.33±15.16*#

与同组治疗前比较: * $P<0.05$; 与对照组治疗后比较: # $P<0.05$ * $P<0.05$ vs ame group before treatment; # $P<0.05$ vs control group after treatment

2.3 两组治疗前后 IL-12、IL-18 水平比较

治疗前, 两组 IL-12、IL-18 水平比较差异无统计学意义; 治疗后, 两组 IL-12、IL-18 水平均明显降低, 差异有统计学意义 ($P<0.05$); 且观察组均明显低于对照组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。

见表3。

2.4 两组妊娠结局比较

观察组早产、羊水污染Ⅱ度、新生儿 Apgar 评分 ≤ 7 分的发生率明显低于对照组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 见表4。

表3 两组治疗前后 IL-12、IL-18 水平比较

Table 3 Comparison on IL-12 and IL-18 levels before and after treatment between two groups

组别	n/例	IL-12/($\text{pg}\cdot\text{mL}^{-1}$)		IL-18/($\text{pg}\cdot\text{mL}^{-1}$)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	50	65.38±17.21	49.17±5.88*	97.21±29.05	88.42±11.27
观察	50	62.69±15.08	20.29±4.37*#	94.09±28.23	57.42±9.18*#

与同组治疗前比较: * $P<0.05$; 与对照组治疗后比较: # $P<0.05$ * $P<0.05$ vs ame group before treatment; # $P<0.05$ vs control group after treatment

表4 两组妊娠结局比较

Table 4 Comparison on pregnancy outcomes between two groups

组别	n/例	早产		羊水污染Ⅱ度		胎儿窘迫		Apgar 评分 ≤ 7 分	
		n/例	发生率/%	n/例	发生率/%	n/例	发生率/%	n/例	发生率/%
对照	50	14	28.0	12	24.0	6	12.0	7	14.0
观察	50	5	10.0*	4	8.0*	2	4.0*	1	2.0*

与对照组比较: * $P<0.05$ * $P<0.05$ vs control group

3 讨论

ICP 是导致围产儿死亡率增加的一个主要原因。目前认为遗传因素、妊娠期雌激素异常及环境因素可能与 ICP 的发生有关, 但具体的病因仍不明确^[10]。ICP 的病理变化是胆汁淤积在肝内小叶中央毛细血管, 胆汁酸释放入血, 血中胆酸浓度增高, 并沉积于胎盘绒毛间隙, 从而破坏胎盘的血流灌注, 导致宫内胎儿氧供不足, 严重时因缺氧而胎死宫中^[11-12]。一般来说轻度 ICP 患者在门诊治疗做好护肝、胎儿监护即可, 重度则需要住院治疗, 除了护肝、监护外, 还要通过药物抑制胆酸生成和促进胆酸排泄, 以减少围产儿不良结局为目的^[13]。

熊去氧胆酸为亲水性二羟胆酸, 具有多重护肝作用, 是目前治疗 ICP 的首推药物, 其主要从以下几点机制发挥治疗 ICP 的作用: 减少肠胃对疏水性胆酸的重吸收, 降低胆管中疏水性胆酸的含量, 减轻疏水性胆酸的细胞毒性作用^[14]; 对胆汁酸诱导的细胞凋亡起拮抗作用, 减小线粒体膜的转运通透性, 促进其主动转运功能; 增强肝胆管分泌, 提高肝细胞膜上转运器的携带和转运的能力^[15]。熊去氧胆酸不仅能抑制孕激素硫化代谢合成, 使肝脏免受应激性损伤和凋亡, 清除因胆汁酸沉积而形成的胆盐, 还能诱导胎儿的肝胆系统成熟^[16]。

S-腺苷蛋氨酸是存在于人体组织和体液中的一

种生理活性物质,不仅能通过促进肝细胞膜磷脂甲基化发挥对膜流动性的调节作用,而且还可增加硫化产物合成,加强肝脏解毒^[17]。一旦人体内 *S*-腺苷蛋氨酸不足,那么将会导致质膜磷脂甲基化减低,膜流动性变差,Na⁺/K⁺-ATP 酶的活性下降,从而导致胆汁在肝细胞内大量沉积,而且肝脏的解毒功能也减弱,使肝细胞受损害,所以补充外源性 *S*-腺苷蛋氨酸能起到保护肝脏的作用^[18]。既往研究证明,熊去氧胆酸联合 *S*-腺苷蛋氨酸治疗 ICP 能有效降低患者血中胆酸和转氨酶含量,改善瘙痒症状^[19]。本研究亦显示,治疗后观察组的瘙痒评分和肝功能指标改善情况均明显优于对照组,再次证明联合用药治疗 ICP 的疗效确切。

另外,本研究还从分子作用机制对熊去氧胆酸联合 *S*-腺苷蛋氨酸治疗 ICP 的作用进行了探讨。研究认为,孕妇的免疫功能改变,免疫微环境被打破,从而易发生多种病理性妊娠反应^[20]。故而 ICP 的发生可能与孕妇免疫功能失衡有重要关系。IL-12 为前炎症性细胞因子,在特异性或非特异性免疫中均扮演重要角色。IL-18 可通过肝细胞炎性坏死或凋亡途径激活细胞毒性 NK 细胞、T 淋巴细胞,引发肝实质细胞免疫性损害。研究发现,IL-12 既可独立介导细胞毒性的肝脏炎性反应,也可增强 IL-18 的炎性作用二者协调导致肝细胞损害。梁辉标等^[8]报道显示,ICP 患者血清 IL-12、IL-18 及 TNF- α 等炎症因子水平异常升高,且 TBA 水平越高,炎症因子水平越高,提示血清 IL-12、IL-18 水平对 ICP 患者的肝脏功能及预后具有一定的评估价值。故抑制炎症有利于改善 ICP 患者的妊娠结局。而经研究,熊去氧胆酸具有免疫调节、抗氧化作用,可保护肝细胞免受凋亡^[9]; *S*-腺苷蛋氨酸可以提高肝细胞线粒体中的谷胱甘肽,抑制氧化应激反应,加强清除氧自由基,改善微循环,保护肝细胞,促进损伤的肝细胞修复^[20]。故而二药均具有一定的调节免疫的作用。本研究显示,治疗前两组的血清 IL-12、IL-18 水平都较高,而治疗后两组均明显降低,但观察组明显低于对照组,说明 *S*-腺苷蛋氨酸联合熊去氧胆酸治疗 ICP 患者能显著降低其炎症因子水平,具有抑制炎症因子生成、减轻肝组织炎症细胞浸润、保护肝脏的作用,联合用药的抑炎作用优于单药。

综上, *S*-腺苷蛋氨酸联合熊去氧胆酸治疗 ICP 疗效优越,可显著改善患者的肝功能及血清炎症因子水平,改善妊娠结局,且安全性高,不失为目前

临床治疗重度 ICP 的一种有效方法。

参考文献

- [1] Grymowicz M, Czajkowski K, Smolarczyk R. Pregnancy course in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy treated with very low doses of ursodeoxycholic acid [J]. Scand J Gastroenterol, 2016, 51(2): 78.
- [2] Estiú M C, Monte M J, Rivas L, et al. Effect of ursodeoxycholic acid treatment on the altered progesterone and bile acid homeostasis in the mother - placenta - foetus trio during cholestasis of pregnancy[J]. British Journal of Clinical Pharmacology, 2015, 79(2):316.
- [3] Ribalta J, Reyes H, Gonzalez M C, et al. S-adenosyl-L-methionine in the treatment of patients within trahepaticcholestasis of pregnancy: A randomized double-blind, placebo-controlled study with negative results [J]. Hepatology, 1991, 13(6): 1084-1089.
- [4] Šimják P, Pařízek A, Vítek L, et al. Fetal complications due to intrahepatic cholestasis of pregnancy [J]. J Perin Med, 2014, 43(2): 133-139.
- [5] 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): 1287-1298.
- [6] Schultz F, Hasan A, Alvarez-Laviada A, et al. The protective effect of ursodeoxycholic acid in an in vitro model of the human fetal heart occurs via targeting cardiac fibroblasts [J]. Progr Bioph Mol Biol, 2016, 120(1-3): 149-163.
- [7] Alaca N, Ozbeyli D, Uslu S, et al. Sa1337 treatment with milk thistle, ursodeoxycholic acid or their combination attenuates liver injury in bile duct-ligated rats [J]. Gastroenterology, 2015, 148(4): S-295-S-295.
- [8] 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.
- [9] Dilger K, Hohenester S, Winkler-Budenhofer U, et al. Corrigendum to: "Effect of ursodeoxycholic acid on bile acid profiles and intestinal detoxification machinery in primary biliary cirrhosis and health"[J]. J Hepatology, 2014, 60(3): 684-684.
- [10] Hayer S, Halilbasic E, Niederreiter B, et al. A4.6 effects of cholic acid and its derivatives in experimental arthritis [J]. Ann Rheum Dis, 2014, 72(Suppl 3): A818-A818.
- [11] Gordo-Gilart R, Andueza S, Hierro L, et al. Functional

- analysis of ABCB4 mutations relates clinical outcomes of progressive familial intrahepatic cholestasis type 3 to the degree of MDR3 floppase activity [J]. *Gut*, 2015, 64(1): 147.
- [12] Hirschfield G M, Mason A, Luketic V, et al. Efficacy of obeticholic acid in patients with primary biliary cirrhosis and inadequate response to ursodeoxycholic acid [J]. *Gastroenterology*, 2015, 148(4): 751.
- [13] Gardner K, Suddle A, Kane P, et al. How we treat sickle hepatopathy and liver transplantation in adults [J]. *Blood*, 2014, 123(15): 2302-2307.
- [14] Wunsch E, Trottier J, Milkiewicz M, et al. Prospective evaluation of ursodeoxycholic acid withdrawal in patients with primary sclerosing cholangitis [J]. *Hepatology*, 2014, 60(3): 931-940.
- [15] Sepe V, Renga B, Festa C, et al. Modification on ursodeoxycholic acid (UDCA) scaffold. discovery of bile acid derivatives as selective agonists of cell-surface G-protein coupled bile acid receptor 1 (GP-BAR1) [J]. *J Med Chem*, 2014, 57(18): 7687-701.
- [16] Varma S, Revencu N, Stephenne X, et al. Retargeting of bile salt export pump and favorable outcome in children with progressive familial intrahepatic cholestasis Type 2 [J]. *Hepatology*, 2015, 62(1): 198-206.
- [17] Wanek T, Halilbasic E, Visentin M, et al. Influence of 24-nor-ursodeoxycholic acid on hepatic disposition of [(18)F]ciprofloxacin, a positron emission tomography study in mice [J]. *J Pharmaceut Sci*, 2016, 105(1): 106.
- [18] Trauner M, Fickert P, Hirschfield G, et al. LB02 - norursodeoxycholic acid improves cholestasis in primary sclerosing cholangitis: Results of a phase II dose finding study [J]. *J Hepatology*, 2016, 64(2): S208-S209.
- [19] Krawczyk M, Liebe R, Raszeja-Wyszomirska J, et al. P1129 : Identification of PXR-haploinsufficiency by next generation sequencing in a patient with anabolic steroid-induced cholestasis [J]. *J Hepatology*, 2015, 62(8): S774-S774.
- [20] Seed P T, Poston L, Shennan A H, et al. Abnormal plasma lipids in obstetric cholestasis are not affected by ursodeoxycholic acid [J]. *Nature*, 2015, 527(7578): 365-367.