

〔文章编号〕 1007-0893.2023.11-0085-04

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2023.11.026

熊去氧胆酸治疗对妊娠期肝内胆汁淤积综合征患者的影响

刘勇战 林耀蕙

(联勤保障部队第 989 医院, 河南 平顶山 467000)

〔摘要〕 目的: 探讨妊娠期肝内胆汁淤积综合征患者应用熊去氧胆酸后对肝功能及妊娠结局的影响。方法: 选取 2018 年 2 月至 2019 年 11 月期间联勤保障部队第 989 医院收治的 138 例妊娠期肝内胆汁淤积综合征患者, 随机数字表法将其分为对照组、观察组, 各 69 例。对照组采取常规药物治疗, 观察组在常规药物治疗的基础上联合应用熊去氧胆酸。比较两组患者肝功能水平的变化以及妊娠结局。结果: 治疗后, 两组患者谷草转氨酶 (AST)、总胆汁酸 (TBA)、总胆红素 (TBIL)、谷丙转氨酶 (ALT) 等肝功能指标水平均低于治疗前, 且观察组均低于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 观察组患者剖宫产、分娩大出血、新生儿窒息或窘迫、羊水污染的发生率均低于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 观察组患者终止妊娠时孕周长于对照组, 观察组患者终止妊娠时新生儿体质量重于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论: 熊去氧胆酸对妊娠期肝内胆汁淤积综合征患者肝功能的改善效果较好, 且联合用药后患者的妊娠结局优于常规治疗方案。

〔关键词〕 妊娠期肝内胆汁淤积综合征; 熊去氧胆酸; 妊娠结局; 肝功能

〔中图分类号〕 R 575 〔文献标识码〕 B

Effect of Ursodeoxycholic Acid Treatment on Patients with Intrahepatic Cholestasis Syndrome During Pregnancy

LIU Yong-zhan, LIN Yao-hui

(Joint Support Force 989th Hospital, Henan Pingdingshan 467000)

〔Abstract〕 Objective To investigate the effects of ursodeoxycholic acid on liver function and pregnancy outcomes in patients with intrahepatic cholestasis syndrome during pregnancy. Methods A total of 138 patients with intrahepatic cholestasis syndrome of pregnancy admitted to Joint Support Force 989th Hospital from February 2018 to November 2019 were selected and randomly divided into a control group and an observation group, with 69 cases in each group. The control group received conventional drug treatment, and the observation group received ursodeoxycholic acid combined with conventional drug treatment. The changes in liver function indexes and pregnancy outcomes were compared between the two groups. Results After treatment, the levels of liver function indicators such as aspartate transaminase (AST), total bile acid (TBA), total bilirubin (TBIL) and alanine transaminase (ALT) in the two groups were lower than those before treatment, and the observation group were lower than those in the control group, with a statistically significant difference ($P < 0.05$); The incidence of cesarean section, postpartum hemorrhage, neonatal asphyxia or distress, and amniotic fluid contamination in the observation group was lower than that in the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$); The gestational circumference of the observation group patients at the time of termination of pregnancy was longer than that of the control group, while the neonatal body mass of the observation group patients at the time of termination of pregnancy was heavier than that of the control group, with a statistically significant difference ($P < 0.05$). Conclusion Ursodeoxycholic acid has a good effect on improving liver function in patients with intrahepatic cholestasis syndrome during pregnancy, and the combined medication has better pregnancy outcomes than conventional treatment regimens.

〔Keywords〕 Intrahepatic cholestasis syndrome during pregnancy; Ursodeoxycholic acid; Pregnancy outcome; Liver function

临床发现, 妊娠期女性在居住环境、遗传及生活习惯等影响下可发生不同程度的胆管及肝细胞损伤, 进而介导胆汁淤积在肝脏和血液中, 不仅会对脂溶性维生素及脂肪的吸收造成妨碍, 且胆汁酸、肝脏酶水平的不断

上升还能诱发黄疸、皮肤瘙痒等。胎盘保障母婴间进行物质交换, 胎盘功能发生障碍可干扰母婴间胆汁酸的正常转运, 随着病情发展患者肝脏内凝血因子合成障碍, 肝脏功能受到损伤, 最终使得孕产妇的身心健康受到严

〔收稿日期〕 2023 - 03 - 26

〔作者简介〕 刘勇战, 男, 主治医师, 主要从事妇产科工作。

重影响,且患者发病后也会对胎儿的健康造成严重威胁,导致胎儿早产或被感染的风险急剧增加。在改善妊娠期肝内胆汁淤积综合征患者的临床症状方面常规治疗的效果有限^[1-2],熊去氧胆酸是近年来国外研究最多且证明有一定疗效的药物,具有剂量小、毒性小的优点,其不仅可以促使胆固醇结石溶解,其可代替人体毒性胆汁酸,抑制其损伤胆细胞,从而实现治疗肝内胆汁淤积综合征的目的^[3]。本研究选取2018年2月至2019年11月期间联勤保障部队第989医院收治的138例妊娠期肝内胆汁淤积综合征患者,探讨熊去氧胆酸在疾病中的治疗效果及其对患者肝功能、妊娠结局的影响,为提升临床疾病的治疗效果,改善患者的预后提供临床依据,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2018年2月至2019年11月期间联勤保障部队第989医院收治的138例妊娠期肝内胆汁淤积综合征患者,随机数字表法将其分为对照组、观察组,各69例。所有患者均知情并同意本研究。观察组年龄24~40岁,平均(38.19±7.05)岁;孕周27~36周,平均(30.24±4.58)周;孕次:0次27例,1次29例,2次13例。对照组年龄25~40岁,平均(38.30±7.12)岁;孕周26~38周,平均(30.71±4.66)周;孕次:0次24例,1次33例,2次12例。两组患者一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.1.1 纳入标准 (1)与《妇产科学》中相关诊断标准相符^[4];(2)孕妇在妊娠期间出现皮肤瘙痒、肝功能异常,部分患者伴有轻度黄疸;(3)结合患者生化检查结果等确诊者。

1.1.2 排除标准 (1)肝炎病毒检查阳性;(2)正处于其他临床研究中患者;(3)合用其他药物影响结果判断者;(4)发病前已存在肝功能异常者;(5)合并

神经系统疾病、血液系统疾病或恶性肿瘤者;(6)对研究用药物过敏或为过敏体质者。

1.2 方法

所有患者入院后均应用常规保肝药物(包括门冬氨酸钾镁、肌苷、维生素B、维生素C等),酌情给予补液、营养支持。同时,对照组患者采用腺苷蛋氨酸(意大利Knoll Farmaceutici S.P.A,进口药品注册证号X20000471)进行治疗,静脉滴注1000 mg·d⁻¹,使用前腺苷蛋氨酸注射用粉末先溶解于250 mL的10%葡萄糖注射液中。观察组在对照组的基础上联用熊去氧胆酸片(上海信谊药厂有限公司,国药准字H31021875),口服,250 mg·次⁻¹,2次·d⁻¹。两组患者均连续治疗6周。

1.3 观察指标

(1)分别于治疗前后取所有患者空腹静脉血3 mL,分离血清后,用全自动生化仪检测谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、总胆汁酸(total bile acid, TBA)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)、谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)水平;(2)对两组患者进行为期1个月(围生期)的随访,比较两组患者的妊娠结局,包括分娩大出血、剖宫产、羊水污染、新生儿窒息或窘迫的发生率,记录两组终止妊娠时孕周及新生儿体质量等。

1.4 统计学方法

采用SPSS 20.0软件进行数据处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验,计数资料用百分比表示,采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后肝功能指标比较

治疗后,两组患者ALT、AST、TBA、TBIL等肝功能指标水平均低于治疗前,且观察组均低于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

表1 两组患者治疗前后肝功能指标比较

($n = 69, \bar{x} \pm s$)

组别	时间	ALT/U·L ⁻¹	AST/U·L ⁻¹	TBA/μmol·L ⁻¹	TBIL/μmol·L ⁻¹
对照组	治疗前	134.26±25.92	159.18±35.17	42.41±6.34	31.68±4.10
	治疗后	45.05±15.20 ^a	79.56±19.08 ^a	21.94±5.18 ^a	19.76±2.57 ^a
观察组	治疗前	131.94±27.08	158.44±35.05	42.85±6.17	30.22±3.49
	治疗后	32.27±14.29 ^{ab}	62.63±19.04 ^{ab}	12.98±4.20 ^{ab}	10.84±2.12 ^{ab}

注:ALT—谷丙转氨酶;AST—谷草转氨酶;TBA—总胆汁酸;TBIL—总胆红素。与同组治疗前比较,^a $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,^b $P < 0.05$ 。

2.2 两组患者妊娠结局比较

观察组患者剖宫产、分娩大出血、新生儿窒息或窘迫、羊水污染的发生率均低于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表2。观察组患者终止妊娠时平均孕周为

(39.18±2.10)周,长于对照组的(32.76±1.57)周,观察组患者终止妊娠时新生儿体质量为(3.68±0.45)kg,重于对照组的(2.86±0.57)kg,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

表 2 两组患者妊娠结局比较 (n = 69, n (%))

组别	分娩大出血	剖宫产	羊水污染	新生儿窒息或窘迫
对照组	10(14.49)	16(23.19)	13(18.84)	14(20.29)
观察组	3(4.35) ^e	5(7.25) ^e	2(2.89) ^e	4(5.80) ^e

注：与对照组比较，^eP < 0.05。

3 讨论

近年来高龄产妇不断增加，妊娠期肝内胆汁淤积综合征的发病率不断上升。研究显示^[5-6]，妊娠期胆汁淤积导致孕产妇肝脏功能下降，分解、排毒等正常生理过程难以继，胆汁酸浓度升高后随血液经脐带流至胎儿体内，高浓度胆汁酸介导胎盘绒毛表面的血管收缩加剧，血管阻力增加，胎盘氧合血流量骤然减少，最终大幅度减少胎儿血液灌注，诱发急性缺氧，严重时可导致围生儿死亡。对妊娠期胆汁淤积症患者胎盘组织形态学的研究发现^[7]，病理切片实验中可观察到患者胎盘滋养层细胞增殖异常、绒毛合体结节增多，其中合体细胞结节是绒毛滋养细胞的一种自然老化和退化现象，妊娠期胆汁淤积症患者胎盘中合体细胞结节明显多于正常足月妊娠胎盘，表明在胎盘病理变化的形成中合体细胞凋亡增加扮演了重要角色。肝内胆汁淤积后母体血清内过高的 TBA 可进一步刺激胎盘绒毛血管，导致胎盘血流灌注不足，经胎盘进入胎儿循环后对胎儿的氧供造成干扰，母婴的血管功能及免疫功能均受到负面影响，因此临床认为积极探讨高效、安全的治疗方案对妊娠期肝内胆汁淤积综合征下的母婴结局有着重要意义^[8-9]。

妊娠期肝内胆汁淤积综合征患者主要表现为无皮损、白昼轻、夜间剧烈的瘙痒，患者日常生活备受干扰。血清胆汁酸水平的升高是导致患者呈现胆汁淤积症状的直接诱因，因此肝功能损害的敏感指标出现明显异常往往预示着患者存在胆汁淤积^[10]。熊去氧胆酸属于胆甾酸类化合物，是从熊胆中分离的活性成分之一，无需生物转化，其具有较高细胞保护和膜稳定性，可在肝脏内与甘氨酸或牛磺酸结合，从胆汁排入小肠，熊去氧胆酸治疗该疾病的具体作用机制：阻滞毒性胆酸对枯否细胞的激活作用，竞争性地拮抗回肠吸收内源性毒性胆酸，减少肝细胞的氧化损伤，保护肝细胞功能；具有无毒性和亲水性等优势，可逐步恢复孕产妇内源性胆汁酸的分泌，从而降低胆汁及血液中的高浓度胆酸，缓解胆汁淤积的同时抑制肠道吸收内源性胆酸，最终有利于促进患者肝功能恢复^[11]。本研究结果显示治疗后，两组患者 ALT、AST、TBA、TBIL 等肝功能指标水平均低于治疗前，且观察组患者均低于对照组，差异具有统计学意义 (P < 0.05)，提示熊去氧胆酸对肝内胆汁淤积综合征孕

产妇肝脏功能的改善更为显著。

肝内胆汁淤积不仅影响孕产妇身体健康，还会威胁到胎儿的正常生长发育，胆汁酸水平过高会干扰胎儿类固醇物质代谢，胎儿体内也会发生一系列病理变化^[12]。熊去氧胆酸具有调节肝肠循环动态平衡的作用，熊去氧胆酸介导胆汁中胆固醇由过饱和状态变为非饱和状态，抑制肠道吸收胆固醇的同时抑制胆道分泌胆固醇，其主要由肠道菌群代谢为不溶于水的石胆酸通过粪便排泄，避免药物蓄积；熊去氧胆酸改善肝内胆汁淤积症孕妇临床症状，也可有效缓解胎盘绒毛胆汁淤积状态，改善胎儿发育环境^[13]。本研究结果显示，观察组患者剖宫产、分娩大出血、新生儿窒息或窘迫、羊水污染的发生率均低于对照组，终止妊娠时孕周长于对照组，新生儿体质量重于对照组，差异具有统计学意义 (P < 0.05)，提示熊去氧胆酸的应用可有效改善妊娠期肝内胆汁淤积综合征下的妊娠结局。

综上所述，妊娠期肝内胆汁淤积综合征患者应用熊去氧胆酸后肝功能的恢复更加良好，临床症状得到有效缓解，改善妊娠结局。

〔参考文献〕

- (1) 陈鹏, 刘兴会, 吴琳. 妊娠期肝内胆汁淤积症指南解读 (J). 实用妇产科杂志, 2019, 35(2): 28-30.
- (2) 张建华, 李秀华. 胎盘胆汁酸转运体及核受体与妊娠期肝内胆汁淤积症的研究进展 (J). 中国生育健康杂志, 2020, 31(1): 87-89.
- (3) 肖凤莲, 郑英如. 妊娠期肝内胆汁淤积症总胆汁酸水平及终止妊娠时间与围产儿结局的关系 (J). 第三军医大学学报, 2018, 40(11): 1028-1032.
- (4) 谢幸, 苟文丽. 妇产科学 (M). 北京: 人民卫生出版社, 2013.
- (5) 陈韵琳, 程远, 刘艳红. 妊娠肝内胆汁淤积综合征患者血清总胆汁酸与新生儿肺损伤程度及预后的相关性分析 (J). 湖南师范大学学报: 医学版, 2020, 14(1): 168-171.
- (6) 陈添翠. 熊去氧胆酸对妊娠期肝内胆汁淤积症患者生化指标改善与妊娠结局的影响 (J). 现代诊断与治疗, 2016, 27(21): 4116-4117.
- (7) 李引弟. S-腺苷蛋氨酸配伍利胆药治疗对妊娠期肝内胆汁淤积症产妇胎盘组织 NF-κB/IκB-α 及 Th17/Treg 平衡的影响 (J). 中国妇幼保健, 2018, 33(4): 819-822.
- (8) 周丽华, 杨威. 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 (J). 中国现代医学杂志, 2018, 28(3): 41-45.
- (9) 王海臻, 蔡丹纯, 廖丹丹, 等. 内质网应激介导滋养细胞凋亡在妊娠期肝内胆汁淤积症中的作用及机制 (J). 南方医科大学学报, 2018, 38(5): 572-577.
- (10) 蒋静文, 陈嘉丽, 郭瑞霞, 等. 熊去氧胆酸联用思美泰对妊娠期肝内胆汁淤积症重症患者瘙痒程度、妊娠结局及肝功

- 能的影响 (J). 现代生物医学进展, 2019, 19(6): 178-181.
- (11) 罗永芳, 李莉, 陶燕玲. 熊去氧胆酸胶囊对妊娠期肝内胆汁淤积症患者胆汁酸、肝功能指标及妊娠期结局的影响 (J). 检验医学与临床, 2018, 15(14): 2089-2091, 2095.
- (12) 张立群, 王科先. 熊去氧胆酸胶囊联合清淤利胆汤治疗肝内胆汁淤积症患者的效果 (J). 国际医药卫生导报, 2018, 24(18): 2827-2829.
- (13) 舒晓芬. 钱茵利胆汤联合熊去氧胆酸片治疗妊娠期肝内胆汁淤积综合征 48 例 (J). 中国中医药科技, 2018, 25(2): 247-248.

〔文章编号〕 1007-0893.2023.11-0088-04

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2023.11.027

右美托咪定联合罗哌卡因臂丛神经阻滞对上肢骨折患者的临床效果

徐璐丹 张文杰

(郑州市骨科医院, 河南 郑州 450000)

〔摘要〕 目的: 探究右美托咪定 (Dex) 联合罗哌卡因 (Rop) 臂丛神经阻滞 (BPB) 对上肢骨折患者的临床疗效。方法: 选取郑州市骨科医院 2021 年 5 月至 2022 年 5 月收治的 90 例上肢骨折患者, 以随机数表法分为对照组、观察组, 每组 45 例。对照组患者在 Rop 辅助 BPB 麻醉下手术, 观察组患者在 Dex 联合 Rop 辅助 BPB 麻醉下手术, 比较两组患者 BPB 阻滞效果、视觉模拟评分法 (VAS) 评分、血清疼痛介质水平 [P 物质 (SP)、5-羟色胺 (5-HT)、前列腺素 E2 (PGE2)、多巴胺 (DA)], 于入室时 (T0)、麻醉 15 min (T1)、切皮时 (T2)、术毕时 (T3), 比较两组患者血流动力学水平 [平均动脉压 (MAP)、心率 (HR)] 及不良反应发生情况。结果: 观察组患者感觉、运动阻滞起效时间均短于对照组, 麻醉平面持续时间长于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 观察组患者术后 6 h、12 h、24 h 时 VAS 评分均低于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 术后 24 h, 观察组患者血清 SP、5-HT、PGE2、DA 水平均低于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 观察组患者 T1、T2、T3 时 MAP、HR 均高于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 两组患者不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论: Dex 联合 Rop 运用于 BPB 在上肢骨折患者中, 可提高阻滞效果, 降低血清疼痛介质水平, 减轻疼痛度, 稳定血流动力学。

〔关键词〕 上肢骨折; 臂丛神经阻滞; 罗哌卡因; 右美托咪定

〔中图分类号〕 R 683.41 〔文献标识码〕 B

上肢骨折是常见骨折类型, 臂丛神经阻滞 (brachial plexus block, BPB) 是常用麻醉方式, 具有镇痛效果好、并发症少等优势, 可发挥较好麻醉效果^[1]。但患者术中处于意识清醒状态, 可能会出现恐惧心理, 影响血流动力学稳定性, 出现阻滞不全现象, 不利于手术进行^[2]。因此, 选择安全有效的镇静、镇痛麻醉药物辅助 BPB 麻醉至关重要。罗哌卡因 (ropivacaine, Rop) 是常用局麻药物, 能够分离感觉及运动阻滞, 具有一定镇痛效果, 但单一应用会出现阻滞不全现象, 降低术后镇痛效果, 影响恢复^[3]。研究显示, 右美托咪定 (dexmedetomidine,

Dex) 不仅能够缩短 BPB 麻醉起效时间, 延长阻滞持续时间, 还能够提高麻醉镇痛及镇静效果^[4]。因此, 本研究旨在探究 Dex 联合 Rop 的 BPB 对上肢骨折患者血清疼痛介质水平的影响, 并观察其安全性, 具体如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取郑州市骨科医院 2021 年 5 月至 2022 年 5 月收治的 90 例上肢骨折患者, 以随机数表法分为对照组、观察组, 每组 45 例。对照组中男性 25 例, 女性 20 例;

〔收稿日期〕 2023-04-18

〔作者简介〕 徐璐丹, 女, 住院医师, 主要研究方向是临床麻醉。