

谷胱甘肽治疗妊娠期肝内胆汁淤积症的临床效果

朱秀伦

(河南省驻马店市上蔡县妇幼保健院围产保健科 上蔡 463800)

摘要:目的:分析谷胱甘肽联合丁二磺酸腺苷蛋氨酸对妊娠期肝内胆汁淤积症患者肝功能的影响。方法:选取医院 2019 年 6 月至 2021 年 6 月收治的妊娠期肝内胆汁淤积症患者 64 例,依照随机数字表法分成单一用药组和联合用药组,各 32 例。单一用药组采用丁二磺酸腺苷蛋氨酸治疗,联合用药组在单一用药组基础上采用谷胱甘肽治疗。对比两组疗效,治疗前后肝功能[胆汁酸(TBA)、谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)]、瘙痒程度、脂质过氧化物[谷胱甘肽(GSH)、丙二醛(MDA)]水平及不良妊娠结局情况。结果:联合用药组总有效率 96.88%(31/32),高于单一用药组的 75.00%(24/32),差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后联合用药组 AST、ALT、TBA 水平均低于单一用药组,瘙痒程度评分、GSH 与 MDA 含量均低于单一用药组($P<0.05$)。联合用药组胎儿窒息发生率 3.12%(1/32),低于单一用药组的 25.00%(8/32);联合用药组产后出血、羊水污染发生率分别为 9.38%(3/32)、3.12%(1/32),分别与单一用药组的 18.75%(6/32)、3.12%(1/32)比较,无显著性差异($P>0.05$)。结论:谷胱甘肽联合丁二磺酸腺苷蛋氨酸能加强对妊娠期肝内胆汁淤积症患者治疗效果,改善肝功能和瘙痒症状,降低脂质过氧化物水平,安全性较高。

关键词:妊娠期肝内胆汁淤积症;谷胱甘肽;丁二磺酸腺苷蛋氨酸;肝功能;脂质过氧化物

中图分类号:R714.25

文献标识码:B

doi:10.13638/j.issn.1671-4040.2022.03.017

妊娠期肝内胆汁淤积症是妊娠中晚期特有的并发症,其发生主要受家族遗传、妊娠期胎盘合成雌激素等因素的影响,会导致患者肠道内胆汁酸减少,进而影响机体对维生素 K 的吸收,从而引起患者凝血因子合成降低,致使胎儿在子宫内发育延缓、进而发生缺氧现象,导致胎儿的发病率与死亡率升高^[1-2]。丁二磺酸腺苷蛋氨酸是人体组织与体液中存在的一种生理活性分子,能够作为甲基供体与生理性巯基化合物的前体参与体内重要的生化反应;谷胱甘肽是由谷氨酸、半胱氨酸、甘氨酸结合,含有巯基的三肽,具有良好的抗氧化功效,能够有效起到整合解毒的功效,且还能有效维持患者体内正常的免疫功能,在临床上常作为重要的还原剂^[3-4]。本研究选取我院收治的 64 例妊娠期肝内胆汁淤积症患者作为研究对象,研究谷胱甘肽联合丁二磺酸腺苷蛋氨酸治疗妊娠期肝内胆汁淤积症的效果。现报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取我院 2019 年 6 月至 2021 年 6 月收治的妊娠期肝内胆汁淤积症患者 64 例,依照随机数字表法分为单一用药组和联合用药组,各 32 例。单一用药组年龄 23~48 岁,平均(35.67±3.57)岁;孕周 26~35 周,平均(30.12±1.11)周。联合用药

组年龄 23~48 岁,平均(35.51±3.55)岁;孕周 26~35 周,平均(29.96±1.08)周。两组基线资料对比无显著性差异($P>0.05$)。本研究经医院医学伦理委员会审批。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:经血清胆汁酸或肝功能检测被确定为妊娠期肝内胆汁淤积;对研究使用药物未见明显过敏现象;自愿参与本次研究。排除标准:患有恶性肿瘤疾病;伴有妊娠期糖尿病、高血压;伴有交流沟通障碍;有全身系统性疾病。

1.3 治疗方法 单一用药组采用丁二磺酸腺苷蛋氨酸(国药准字 H20203260)治疗。1 000 mg 丁二磺酸腺苷蛋氨酸加入 500 ml 的 0.9%氯化钠溶液静脉滴注,1 次/d。联合用药组在单一用药组基础上采用谷胱甘肽(国药准字 H20030002)治疗。2.4 g 谷胱甘肽溶于 500 ml 的 0.9%氯化钠溶液静脉滴注,1 次/d。两组均持续治疗 4 周。如患者出现羊水过少、胎儿宫内窘迫等现象,均需及时终止妊娠。

1.4 疗效评估标准 显效:治疗 4 周后,患者临床症状消失,胆汁酸基本恢复,肝功能基本康复;有效:治疗 4 周后,患者临床症状有所改善,胆汁酸不超过正常水平 1 倍,肝功能逐渐好转;无效:治疗 4 周后,患者临床症状未见改善,胆汁酸超过正常水平 1 倍。

显效、有效均计入总有效。

1.5 观察指标 (1)疗效。(2)肝功能,记录两组治疗前后胆汁酸(TBA)、谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)水平。治疗前后收集患者空腹静脉血,并采用全自动生化分析仪器(日立)检验。(3)瘙痒程度,记录两组治疗前后瘙痒程度,参照《妊娠期肝内胆汁淤积症诊疗指南》中瘙痒程度评分标准,采用 4 分值评分法,0 分表示无瘙痒,1 分表示偶尔瘙痒,2 分表示时常瘙痒,3 分表示时常瘙痒且伴有症状,4 分表示连续性瘙痒。(4)脂质过氧化物水平,记录两组治疗前后谷胱甘肽(GSH)、丙二醛(MDA)水平。治疗前后抽取空腹静脉血,采用试剂盒(南京建成生物工程)进行检测。(5)不良妊娠结局情况。

1.6 统计学方法 采用 SPSS22.0 软件分析数据。计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料以%表示,采用 χ^2 检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组疗效比较 联合用药组总有效率为 96.88%,高于单一用药组的 75.00% ($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组疗效比较[例(%)]					
组别	<i>n</i>	显效	有效	无效	总有效
联合用药组	32	18(56.25)	13(40.63)	1(3.13)	31(96.88)
单一用药组	32	15(46.88)	9(28.13)	8(25.00)	24(75.00)
χ^2					4.655
<i>P</i>					0.031

2.2 两组肝功能指标比较 治疗后联合用药组 AST、ALT、TBA 水平均低于单一用药组 ($P<0.05$)。见表 2。

表 5 两组脂质过氧化物水平比较($\bar{x} \pm s$)					
组别	<i>n</i>	GSH(mg/L)		MDA(nmol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合用药组	32	410.12± 21.01	362.53± 15.12	39.62± 3.96	21.53± 2.15
单一用药组	32	411.32± 21.26	403.27± 16.33	39.41± 3.94	35.17± 3.52
<i>t</i>		0.821	10.356	0.832	18.707
<i>P</i>		0.227	0.000	0.213	0.000

3 讨论

妊娠期肝内胆汁淤积对妊娠最大影响是出现无法预测的胎儿突然死亡,且其风险与病情程度有关,

表 2 两组肝功能指标比较($\bar{x} \pm s$)					
时间	组别	<i>n</i>	AST(U/L)	ALT(U/L)	TBA(μ mol/L)
治疗前	联合用药组	32	117.84± 11.78	183.34± 15.83	57.65± 5.77
	单一用药组	32	118.12± 11.81	184.67± 15.97	58.82± 5.88
	<i>t</i>		0.095	0.335	0.803
	<i>P</i>		0.925	0.739	0.425
治疗后	联合用药组	32	34.41± 3.44	37.13± 3.71	7.62± 0.76
	单一用药组	32	54.67± 5.47	73.16± 7.32	14.17± 1.42
	<i>t</i>		17.736	24.836	23.006
	<i>P</i>		0.000	0.000	0.000

2.3 两组瘙痒程度评分比较 治疗后联合用药组瘙痒程度评分低于单一用药组 ($P<0.05$)。见表 3。

表 3 两组瘙痒程度评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)			
组别	<i>n</i>	治疗前	治疗后
联合用药组	32	3.73± 0.37	0.83± 0.08
单一用药组	32	3.68± 0.36	1.14± 0.11
<i>t</i>		0.548	12.893
<i>P</i>		0.586	0.000

2.4 两组不良妊娠结局比较 联合用药组胎儿窒息发生率为 3.12%,低于单一用药组的 25.00% ($P<0.05$);联合用药组产后出血、羊水污染发生率分别为 9.38%、3.12%,与单一用药组的 18.75%、3.12%比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 4。

表 4 两组不良妊娠结局比较[例(%)]			
组别	<i>n</i>	产后出血	胎儿窒息
联合用药组	32	3(9.38)	1(3.12)
单一用药组	32	6(18.75)	8(25.00)
χ^2		0.517	4.655
<i>P</i>		0.472	0.031

2.5 两组脂质过氧化物水平比较 治疗后联合用药组 GSH、MDA 水平均低于单一用药组 ($P<0.05$)。见表 5。

具有显著的地域和种族差距,其发病与药物使用、环境变化、雌激素升高等密切相关,临床主要特征为瘙痒、失眠、疲劳、食欲减退等。妊娠期肝内胆汁淤积症

会导致患者能量提供减少,进而导致患者胆酸代谢异常,致使患者细胞组织内的胆固醇与磷脂升高,严重危害患者胆酸的通透性,还会导致肝细胞蛋白质合成发生变化,致使患者胆汁回流现象增多,使患者体内胆汁酸毒性加强,对患者胎儿产生危害,进一步造成胎儿的死亡率。该病同时会让患者发生凝血功能紊乱,致使患者出现产后出血症状,严重危害患者的生命健康和降低胎儿的存活率^[5-6]。

丁二磺酸腺苷蛋氨酸使质膜磷脂甲基化而改善肝脏内的流通性,进而利用转硫基变化。其主要作用是补充腺苷蛋氨酸,可以加快解毒过程中硫化产物的代谢合成,临床上主要用于治疗肝胆疾病。丁二磺酸腺苷蛋氨酸可以改善肝细胞的流动性,有效加强相应酶的活性,促进胆汁的分泌与运转,还能够有效参与神经递质的合成,进而降低有毒物质对肝脏的伤害。谷胱甘肽作为一种细胞内改善代谢合成的主要物质,是一种抗氧化剂,可以加强生物的抗氧化功能,能够维持正常的免疫功能,进而能有效消除氧化剂对红细胞膜结构的毁坏,达到参与患者机体多种氧化还原反应的功效。其还可以加入到人体内的各种生化反应,致使糖类、脂肪与蛋白质的合成代谢加快,能辅助清除机体氧自由基与过氧化物,致使患者生物体保持平稳,能够激活患者体内的巯基酶,有效促进蛋白质和脂肪的代谢,改善患者的代谢功能。谷胱甘肽还可以有效减少有毒物质的毒性,清理患者机体内的有毒物质,是具有非常广谱解毒功效的重要物质,具有良好的促进生长功效,进而促使患者尽快恢复^[7-8]。

本研究结果显示,联合用药组总有效率为 96.88%,高于单一用药组的 75.00% ($P<0.05$),提示两者联合能够加强疗效。分析原因在于,两者联合能够有效发挥协同功效,发挥与辅酶相似的药理作用,进一步激发机体内的巯基酶,从而促进患者的蛋白质与脂肪的代谢,还可以通过参与细胞膜磷脂的甲基化,促进膜磷脂的合成,恢复膜流动性,促使患者尽快康复,进而加强患者的疗效^[9-10]。进一步研究显示,与单一用药组比较,治疗后联合用药组 AST、ALT、TBA 水平均更低 ($P<0.05$),提示两者联合能够调节肝脏功能。分析原因在于,两者联合能够起到

激素灭活及解毒的功效,还能够有效促进胆酸代谢,进一步提高纤维素的消化和吸收,且两者联合能够有效保护肝脏,促进内源性巯基的生成,进一步加强谷胱甘肽与半胱氨酸的水平,进而恢复损伤的肝细胞,同时还能有效减轻毒素对肝细胞的危害,进一步达到调节肝脏功能的目的。本研究数据还显示,与单一用药组比较,治疗后联合用药组瘙痒程度分值更低 ($P<0.05$),提示两者联合能够减轻瘙痒症状。分析原因在于,两者联合能够缓解患者瘙痒症状,缓解患者痛苦,且两者共同作用可抑制儿茶酚胺、雌激素的活性,防止雌激素对胆盐、胆汁的刺激,以免出现多种不良反应,促使患者症状得到改善^[11-12]。与单一用药组比较,治疗后联合用药组 GSH、MDA 水平均更低 ($P<0.05$),提示两者联合可以降低脂质过氧化物含量。分析原因在于,MDA 是膜脂中的多不饱和脂肪酸过氧化最重要产物,可以直接反应氧自由基的水平;GSH 是人体内重要的抗氧化剂和氧自由基清除剂。两者联合可以通过增强 GSH、MDA 活性来清除患者体内过多的氧自由基,提高机体对氧自由基的清除能力,还能够针对脂质过氧化和氧自由基对组织形成的损伤进行有效预防,改善患者的脑循环,有效抵抗氧化造成的机体损伤。联合用药组胎儿窒息发生率为 3.12%,低于单一用药组的 25.00% ($P<0.05$),且联合用药组产后出血、羊水污染发生率 9.38%、3.12%,与单一用药组的 18.75%、3.12%比较,无显著性差异 ($P>0.05$),提示两者联合可以减少不良妊娠结局。分析原因在于,两者联合可以保护肝脏,促进内源性巯基的合成,有效起到收缩调节子宫平滑肌的功效,进一步改善微循环异常现象,有利于促进胎儿的生长发育及提高胎儿的生存概率,还能够有效改善血管内皮细胞受损,在加强胎盘灌注量的同时,有效增强羊水量,防止再次出现微循环异常,有效改善妊娠结局。

综上所述,谷胱甘肽联合丁二磺酸腺苷蛋氨酸能够加强妊娠期肝内胆汁淤积症患者的治疗疗效,改善肝功能和瘙痒症状,降低脂质过氧化物水平,安全性较好。

参考文献

[1]赵冰封,陈冉,黄学桂,等.药学监护模式在妊娠(下转第 98 页)

临床小儿麻醉中,麻醉诱导易于被患者接受。小儿手术麻醉过程中,七氟醚具有血气分配系数(0.63)低、刺激小、吸收与清除速度快等特点,尤其适用于小儿麻醉诱导。与成人比较,小儿心排血量、肺泡通气量更大,具有丰富的组织血液循环,再加上小儿血/气、油/气分配系数低,吸入麻醉药物之后,更加容易到达血供丰富的脑组织,所以在小儿临床麻醉中,已经有越来越多采用七氟醚吸入的诱导方案。有研究显示,麻醉诱导时应用丙泊酚与七氟醚,可提供相似的插管条件,诱导过程中,丙泊酚静脉麻醉诱导、七氟醚吸入麻醉诱导均能够实现快速诱导,而与丙泊酚静脉麻醉诱导相比,七氟醚吸入麻醉诱导下的患者呼吸暂停发生率更低,对心率与血压产生的影响也更小,能够维持更加稳定的血流动力学,麻醉诱导平稳度更高。

本研究结果显示,实验组睁眼时间、清醒时间、定向力恢复时间均较对照组缩短,PAED 评分较对照组降低 ($P<0.05$),提示七氟烷吸入麻醉可控性强,可缓解手术过程中的刺激,促进术后苏醒。T1、T2 时实验组心率、收缩压、舒张压均较对照组低 ($P<0.05$),提示七氟烷吸入麻醉可促进术中生命体征稳定。麻醉诱导、手术操作均可激活应激反应,刺激交感神经系统,促进儿茶酚胺合成、释放,其中去甲肾上腺素、肾上腺素和肾素为儿茶酚胺类神经物质,对血管收缩舒张造成影响,使血流动力学波动^[8-9]。T1 时实验组去甲肾上腺素、肾上腺素、肾素水平均低于对照组 ($P<0.05$),提示七氟烷吸入麻醉可减轻术中应激反应。躁动为麻醉常见并发症,实验组麻醉诱导期、苏醒期躁动发生率均较对照组升高 ($P<0.05$),

这是由于七氟烷吸入给药会产生刺激,增加躁动发生率^[10]。

综上所述,七氟烷吸入麻醉应用于疝气手术患儿中,对血流动力学影响小,可缓解应激反应,麻醉效果良好,安全性较高,但躁动反应发生率较高,临床应用时应引起足够重视。本研究样本量较小,有待多中心和大样本研究。

参考文献

[1]陈小红.丙泊酚与七氟醚对小儿麻醉脑氧代谢的影响分析[J].空军医学杂志,2018,34(6):419-421,425.
[2]Chen X,Li M,Zheng R,et al.Effects of sevoflurane inhalation anesthesia on IL-6, TNF- α and MMP-9 expression and hemodynamics in elderly patients undergoing lobectomy for lung cancer[J].Cell Mol Biol (Noisy-le-grand),2020,66(5):49-53.
[3]莫涛,张奉超.右美托咪定和丙泊酚分别复合瑞芬太尼在小儿麻醉中维持喉罩通气的临床效果比较[J].医学临床研究,2018,35(2):391-393.
[4]孙一笑,王士雷,贾长新,等.右美托咪定和丙泊酚对小儿七氟醚全身麻醉苏醒期躁动的影响[J].青岛大学学报(医学版),2018,54(2):221-224.
[5]宋永波,臧明文,张志梅.小儿疝修补术前麻醉用药中氯胺酮复合右美托咪定的效果分析[J].系统医学,2019,4(10):84-86.
[6]方亮.七氟烷吸入麻醉在小儿腹外疝手术中的麻醉效果观察[J].航空航天医学杂志,2019,30(12):1468-1469.
[7]Simsek HO,Kocaturk O,Demetoglu U,et al.Propofol based total intravenous anesthesia versus sevoflurane based inhalation anesthesia: the postoperative characteristics in oral and maxillofacial surgery[J].J Craniomaxillofac Surg,2020,48(9):880-884.
[8]刘勇,吕志平,曹娟,等.氯胺酮与异丙酚联合罗哌卡因用于小儿疝麻醉的临床研究[J].医学综述,2009,15(18):2852-2855.
[9]王兆惠.右美托咪定联合咪达唑仑术前滴鼻在小儿斜疝手术麻醉中的应用效果评价[J].中国医药指南,2016,14(36):88-89.
[10]陈立,郑振学,余腾飞.七氟烷在小儿斜疝手术麻醉中的应用研究[J].儿科药科学杂志,2017,23(6):30-33.
[11]袁振武,杨昌明,王龙.右美托咪定用于小儿麻醉对血流动力学及对苏醒期躁动和术后疼痛的影响[J].中国医药导报,2018,15(7):94-97,106.
[12]Lei H,Chao L,Miao T,et al.Serious airway-related adverse events with sevoflurane anesthesia via facemask for magnetic resonance imaging in 7129 pediatric patients: A retrospective study[J].Paediatr Anaesth,2019,29(6):635-639.
[13]周利,徐国勇,孙昊天.经喉罩通气吸入七氟烷用于小儿疝手术麻醉的效果观察[J].中国基层医药,2018,25(23):3002-3004.
(收稿日期:2021-10-11)

(上接第 60 页)期肝内胆汁淤积症患者中的应用效果[J].临床合理用药杂志,2021,14(18):160-162,165.
[2]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.
[3]方芳,潘丹,蔡军波.多烯磷脂酰胆碱联合谷胱甘肽治疗妊娠期肝内胆汁淤积症患者的效果及对围产结局的影响[J].中国现代医生,2020,58(2):16-19.
[4]潘瑛蓉,蒙文霞,叶云飞.谷胱甘肽联合丁二磺酸腺苷蛋氨酸治疗妊娠期肝内胆汁淤积症的效果[J].中国医药导报,2019,16(9):90-93.
[5]陈志敏,牛阳,刘肖,等.熊去氧胆酸联合低分子肝素钙注射液与丁二磺酸腺苷蛋氨酸治疗妊娠期肝内胆汁淤积症的临床研究[J].国际妇产科学杂志,2017,44(6):642-646.
[6]秦利,张京京,折开娥,等.多烯磷脂酰胆碱联合丁二磺酸腺苷蛋氨酸治疗妊娠期肝内胆汁淤积的疗效观察[J].肝胆,2019,24(11):1326-1328.

[7]毋小茜.茵栀黄颗粒联合谷胱甘肽对妊娠期胆汁淤积症患者妊娠结局及肝功能的影响[J].中国医学工程,2019,27(1):76-78.
[8]海长娥.金茵化瘀方联合丁二磺酸腺苷蛋氨酸对妊娠期肝内胆汁淤积症肝酶指标及脂质过氧化物的影响[J].中华中医药学刊,2019,37(3):734-737.
[9]彭琼玉,张志萍,刘金阳.谷胱甘肽联合丁二磺酸腺苷蛋氨酸治疗妊娠期肝内胆汁淤积症的效果观察[J].中国实用医刊,2020,47(1):112-114.
[10]周惠人,赵俊卿,李玉静.谷胱甘肽联合丁二磺酸腺苷蛋氨酸治疗妊娠期肝内胆汁淤积症的效果[J].临床医学,2020,40(1):91-92.
[11]张丽艳.腺苷蛋氨酸辅助治疗妊娠期肝内胆汁淤积症的可行性及对肝功能的影响[J].临床研究,2019,27(6):115-116.
[12]李冬蓓,林华兰,曾菊环.熊去氧胆酸联合谷胱甘肽治疗妊娠期肝内胆汁淤积症的疗效及对肝功能的影响[J].医学理论与实践,2021,34(7):1191-1192.
(收稿日期:2021-10-21)