·消化专栏·

低分子肝素钠辅治妊娠期肝内胆汁淤积症的效果

秦晶晶，辛德梅，朱曼丽，邓春霞*
（清华大学附属北京市垂杨柳医院妇产科，北京 100022）

［摘要］ **目的** 观察低分子肝素钠辅治妊娠期肝内胆汁淤积症（intrahepatic cholestasis of pregnancy，ICP）的效果。**方法** 选取本院接诊的ICP孕妇182例为研究对象，按随机数字表法分为对照组（采用熊去氧胆酸治疗，91例）和研究组（在对照组基础上加用低分子肝素钠治疗，91例）。对比分析2组孕妇的临床疗效。分析2组孕妇治疗前后的凝血酶原时间（prothrombin time，PT）、纤维蛋白原（fibrinogen，FIB）、组织型纤溶酶原激活物（tissue-type plasminogen activator，t-PA）、总胆汁酸（total biliary acid，TBA）、总胆红素（total bilirubin，TBIL）和丙氨酸转氨酶（alanine transaminase，ALT）水平。对比分析2组孕妇和新生儿的妊娠结局。**结果** 治疗后，研究组的总有效率显著高于对照组（$P<0.05$）。治疗后，研究组的PT和t-PA高于对照组，FIB、TBA、TBIL和ALT水平低于对照组（$P<0.05$）。研究组孕妇的分娩周数长于对照组（$P<0.05$）。研究组的剖宫产率和产后出血率低于对照组，阴道分娩率高于对照组（均$P<0.05$）。研究组新生儿5 min Apgar评分高于对照组（$P<0.05$）。研究组新生儿的早产率、新生儿窒息率和宫内窘迫率低于对照组（$P<0.05$）。**结论** 低分子肝素钠辅治ICP疗效确切，不仅可以改善孕妇凝血功能与肝功能，还可以延长妊娠时间，降低剖宫产与早产率。

［关键词］ 胆汁淤积，肝内；妊娠；低分子肝素钠 doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2024.02.010
［中图分类号］ R714.25 ［文献标志码］ A ［文章编号］ 1007-3205(2024)02-0178-05

Efficacy of low molecular weight heparin sodium on intrahepatic cholestasis of pregnancy

QIN Jing-jing, XIN De-mei, ZHU Man-li, DENG Chun-xia*
(*Department of Obstetrics and Gynecology, Beijing Chuiyangliu Hospital Affiliated to Tsinghua University, Beijing* 10022, *China*)

［**Abstract**］ **Objective** To observe the efficacy of low molecular weight heparin sodium in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP). **Methods** A total of 182 pregnant women with ICP admitted to our hospital were selected as the research subjects. They were randomly divided into control group (91 cases treated with ursodeoxycholic acid) and research group (91 cases treated with low molecular weight heparin sodium on the basis of control group). The clinical effects of two groups of pregnant women were compared and analyzed. The levels of prothrombin time (PT), fibrinogen (FIB), tissue-type plasminogen activator (t-PA), total bile acid (TBA), total bilirubin (TBIL) and alanine transaminase (ALT) were statistically analyzed before and after treatment. The pregnancy outcomes of pregnant women and newborns in two groups were compared and analyzed. **Results** After treatment, the total effective rate of the research group was significantly higher than that of the control group ($P<0.05$). After treatment, PT and t-PA in the research group were higher than those in the control group, and the levels of FIB, TBA, TBIL and ALT in the research group were lower than those in the

［收稿日期］2023－01－13
［基金项目］国家重点研发计划（2016YFC1000104）
［作者简介］秦晶晶（1985－），女，河北邯郸人，清华大学附属北京市垂杨柳医院主治医师，医学硕士，从事妇产科疾病诊治研究。
* 通信作者。E-mail:dengchun0440@sina.com

control group ($P<0.05$). The delivery weeks of pregnant women in the research group were longer than those in the control group ($P<0.05$). The cesarean section rate and postpartum hemorrhage rate in the research group were lower than those in the control group, while the vaginal delivery rate was higher than that in the control group (all $P<0.05$). The 5-min Apgar score of newborns in the research group was higher than that in the control group ($P<0.05$). The premature birth rate, neonatal asphyxia rate and intrauterine distress rate in the research group were lower than those in the control group ($P<0.05$). **Conclusion** Low molecular weight heparin sodium is effective in the treatment of ICP. It can not only improve the coagulation function and liver function of pregnant women, but also prolong the pregnancy time, reduce the rate of cesarean section and preterm delivery.

[**Key words**] cholestasis, intrahepatic; pregnancy; low molecular weight heparin sodium

妊娠期肝内胆汁淤积症（intrahepatic cholestasis of pregnancy，ICP）是以胆汁酸和皮肤瘙痒为主要临床特征的妊娠中、晚期并发症[1]。由于ICP导致的皮肤瘙痒常导致孕妇睡眠质量下降，严重者还会提前被迫终止妊娠，同时还易引发产后出血[2]。ICP还会导致新生儿早产、宫内窘迫和新生儿窒息，严重威胁新生儿的生命健康[3]。妊娠期治疗药物的选取十分局限，目前临床上常采用熊去氧胆酸等药物进行利胆护肝的治疗，但治疗效果仍有待提高[4-5]。由于ICP孕妇的血液普遍处于高凝状态，通过改善高凝状态治疗ICP成为临床研究的重点，药效学研究表明，低分子肝素钠在防止血栓形成的同时不影响纤维蛋白原与血小板的结合。而且，使用低分子肝素钠治疗产后出血所致的弥漫性血管内凝血的疗效较佳[6]。但目前关于低分子肝素钠联合熊去氧胆酸治疗ICP的研究较少，因此本文选取92例我院收治的ICP孕妇进行前瞻性研究，以期为有效治疗ICP提供理论支持。现将研究结果报告如下。

1　资料与方法

1.1　一般资料　选取2020年4月—2022年4月本院接诊的ICP孕妇182例为研究对象，采用随机数字表法分为对照组和研究组，每组91例。研究组年龄25～36岁，平均(29.14±1.48)岁；初产妇52例，经产妇39例；孕周30～33周，平均(32.54±0.74)周；轻度ICP 60例，重度ICP 31例。对照组年龄24～36岁，平均(28.74±1.56)岁；初产妇54例，经产妇37例；孕周30～34周，平均(32.26±0.58)周；轻度ICP 59例，重度ICP 32例。2组ICP孕妇以上各项一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)，具有可比性。本研究中所有纳入研究的孕妇均符合下列纳入与排除标准。纳入标准：①符合ICP诊断标准[7]：总胆汁酸（total biliary acid，TBA）≥10 μmol/L、皮肤瘙痒、黄疸，并经肝胆超声检查无肝胆系统基础疾病；②年龄22～40岁；③孕前肝功能正常者；④未接受过ICP治疗者；⑤依从性良好；⑥对本研究知情且签署知情同意书。排除标准：①合并其他肝胆疾病者；②有过敏性过其他因素导致的皮肤瘙痒者；③合并妊娠期高血压者；④合并恶性肿瘤者；⑤糖尿病者；⑥合并自身免疫性疾病者；⑦凝血功能障碍者；⑧对本研究中涉及到的药物过敏者；⑨精神疾病者；⑩合并肝炎病毒、疱疹病毒者。

本研究已通过医院伦理委员会批准。

1.2　治疗方法　对照组：给予熊去氧胆酸（50 mg×100片，国药准字H20123373，四川协力制药有限公司）口服治疗，150 mg/次，3次/d，连续治疗21 d。研究组：在对照组基础上加用低分子肝素钠注射液（40 mg：5 000 U×1支/盒，国药准字H20030429，齐鲁制药有限公司），每次皮下注射5 000 U，1次/d，连续治疗21 d。2组孕妇住院期间应注意卧床休息，合理饮食，皮肤瘙痒严重时可适当使用苯海拉明等抗组胺药物。

1.3　观察指标　①临床疗效：治疗后，根据《中药新药临床研究指导原则》[8]中关于ICP的疗效评价标准进行评价。治愈：血清TBA<10 μmol/L，瘙痒明显缓解；显效：与治疗前相比，血清TBA下降程度≥2/3，瘙痒缓解；有效：与治疗前相比，血清TBA下降程度<2/3且>1/2，瘙痒减轻；无效：血清TBA较治疗前未降低甚至升高，瘙痒无缓解。总有效率=（治愈例数+显效例数+有效例数）/总例数。②凝血功能：治疗前后，采取2组孕妇空腹外周静脉血2 mL，采用SF-8000全自动血凝分析仪（北京赛科希德科技股份有限公司）检测凝血酶原时间（prothrombin time，PT）、纤维蛋白原（fibrinogen，FIB）和组织型纤溶酶原激活物（tissue-type

plasminogen activator,t-PA)水平。③肝功能:采用五代循环酶法检测 TBA(长春汇力生物技术有限公司)水平,采用酶联免疫吸附法检测总胆红素(total bilirubin, TBIL)和丙氨酸转氨酶(alanine transaminase,ALT)水平,试剂盒均购自上海研启生物科技有限公司。④妊娠结局:于各组孕妇分娩后统计分娩周数、产后出血率、剖宫产率和阴道分娩率。⑤新生儿结局:统计早产率、新生儿窒息率、宫内窘迫率和新生儿 5 min Apgar 评分。

1.4 统计学方法 应用 SPSS 23.0 统计软件分析数据。计量资料采用独立样本 t 检验和配对 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 临床疗效 治疗后,研究组的总有效率为 91.21%,显著高于对照组的 76.92%($P<0.05$)。见表 1。

2.2 凝血功能 治疗前,2 组血清 PT、FIB 和 t-PA 水平差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组孕妇血清 PT 和 t-PA 升高,FIB 下降,且研究组的 PT 和 t-PA 高于对照组,FIB 低于对照组($P<0.05$)。见表 2。

2.3 肝功能 治疗前,2 组血清 TBA、TBIL 和 ALT 水平差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,2 组血清 TBA、TBIL 和 ALT 水平均降低,且研究组低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 1 2 组临床疗效比较

Table 1 Comparison of clinical efficacy between two groups

($n=91$,例数)

组别	治愈	显效	有效	无效	总有效率(例数,%)
对照组	43	20	20	8	83(91.21)
研究组	21	20	29	21	70(76.92)
χ^2 值					6.932
P 值					0.008

表 2 2 组凝血功能比较

Table 2 Comparison of coagulation function between two groups

($n=91$,$\bar{x}\pm s$)

组别	PT(s)		FIB(g/L)		t-PA(μg/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	9.19±0.82	10.11±0.79*	4.72±0.68	3.15±0.51*	5.71±0.62	7.18±0.64*
研究组	9.20±0.75	11.23±0.84*	4.69±0.74	2.84±0.46*	5.79±0.65	9.26±0.72*
t 值	0.086	9.265	0.285	4.306	0.849	20.597
P 值	0.932	<0.001	0.776	<0.001	0.397	<0.001

* P 值<0.05 与治疗前比较(配对 t 检验)

表 3 2 组肝功能比较

Table 3 Comparison of liver function between two groups

($n=91$,$\bar{x}\pm s$)

组别	TBA(μmol/L)		TBIL(μmol/L)		ALT(U/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	34.51±4.92	25.81±3.17*	26.11±3.26	17.85±2.54*	94.11±7.68	60.78±6.31*
研究组	34.45±5.02	19.68±3.57*	26.27±3.14	14.53±2.66*	93.67±7.52	50.26±7.04*
t 值	0.081	12.248	0.337	8.611	0.390	10.615
P 值	0.935	<0.001	0.736	<0.001	0.696	<0.001

* P 值<0.05 与治疗前比较(配对 t 检验)

2.4 妊娠结局 研究组孕妇的分娩周数长于对照组($P<0.05$);研究组的剖宫产率低于对照组,阴道分娩率高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);研究组孕妇产后出血率低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

2.5 新生儿结局 研究组新生儿 5 min Apgar 评分高于对照组($P<0.05$);研究组新生儿的早产率、新生儿窒息率和宫内窘迫率低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 5。

表 4 2 组妊娠结局比较

Table 4 Comparison of pregnancy outcomes between two groups

($n=91$)

组别	分娩周数($\bar{x}\pm s$,周)	剖宫产(例数,%)	阴道分娩(例数,%)	产后出血(例数,%)
对照组	35.56±0.81	43(47.25)	48(52.75)	34(37.36)
研究组	37.92±0.80	15(16.48)	76(83.52)	10(10.99)
t/χ^2 值	19.775	19.840	20.634	17.265
P 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表5　2组新生儿结局的比较

Table 5　Comparison of neonatal outcomes between two groups

（n=91）

组别	新生儿5 min Apgar评分（$\bar{x}\pm s$，分）	新生儿窒息（例数，%）	宫内窘迫（例数，%）	早产（例数，%）
对照组	6.73±1.18	24(26.37)	11(12.09)	15(16.48)
研究组	8.62±1.09	5(5.49)	3(3.30)	4(4.40)
t/χ^2 值	11.223	14.808	4.952	7.111
P 值	<0.001	<0.001	0.026	0.008

3　讨　论

ICP又被称为产科胆汁淤积症，是妊娠中、晚期特有的并发症。ICP主要表现为肝功能异常，血清TBA水平升高，皮肤瘙痒[9-10]。以上各个症状在妊娠结束后均自行消失，但对新生儿具有较多不良影响，常导致新生儿宫内窘迫、早产、新生儿窒息等不良结局[11]。目前ICP的发病机制尚不明确，多数学者认为其发生与遗传因素存在极大关联。孕妇体内雌激素升高，雌激素会改变肝细胞膜的流动性，增加毛细胆管通透性，致使胆汁在肝内淤积。此外胎盘会出现合体细胞微绒毛肿胀等妊娠期变化，导致粗面内质网扩张，影响胎盘血液灌注，容易诱发新生儿不良结局[12]。

目前临床上尚无可以治疗ICP的特效药物，国内外学者根据ICP的病因提出了多种药物方案，在改善ICP的临床症状与生化指标中均有一定效果。熊去氧胆酸是目前临床中应用较多的ICP治疗药物，其可以促进TBA发生硫酸化反应，加快其代谢，降低TBA对干细胞的损伤[13]。低分子肝素钠是指相对分子质量低于8 000的肝素钠，生物利用度较高，可以抑制血管中血栓的形成，降低血小板凝聚，改善机体高凝状态。因此本研究对低分子肝素钠辅助治疗ICP的疗效、凝血功能和妊娠结局进行探究。

3.1　低分子肝素钠辅助治疗ICP的临床疗效　本研究中，2组ICP孕妇经21 d治疗后，研究组的临床疗效总有效率显著高于对照组；研究组ICP孕妇血清的的PT和t-PA水平高于对照组，FIB、TBA、TBIL和ALT水平低于对照组。说明低分子肝素钠辅助治疗ICP可以有效改善孕妇机体凝血功能与肝功能，疗效优于单一使用熊去氧胆酸进行治疗。低分子肝素钠在治疗ICP中的机制主要包括以下几个方面[14]，①抗凝血作用：低分子肝素钠属于抗凝血药物，可以抑制血液凝固的过程，防止血栓形成。在ICP中，血液中胆汁酸的水平增加，容易导致血液高凝状态，增加血栓形成的风险。低分子肝素钠的抗凝血作用可以减轻血栓形成的风险，改善血液循环。②抗炎作用：ICP的发生与炎症反应有关。研究表明，ICP患者的肝脏组织中存在炎症细胞浸润和炎症因子的释放，导致胆汁的合成、分泌和运输受到影响，引起胆汁淤积。低分子肝素钠可以通过调节炎症反应，减轻肝脏的炎症反应，从而改善妊娠期肝内胆汁淤积症的症状。③低分子肝素钠还可以调节细胞因子与雌性激素之间的平衡，降低生物因子对肝脏细胞的损伤，有利于肝功能修复。

3.2　妊娠结局和新生儿结局　临床研究发现，ICP孕妇血液处于高凝状态，而长期处于高凝状态会导致胎盘螺旋动脉收缩与痉挛，导致胎盘中血液灌注减少、血管的内皮功能受损，凝血酶大量释放，诱发血栓与凝血的发生，增加孕妇产后出血与新生儿不良结局的发生[1]。本研究结果显示，研究组孕妇的分娩周数长于对照组，新生儿5 min Apgar评分高于对照组；研究组的剖宫产率、产后出血率、新生儿的早产率、新生儿窒息率和宫内窘迫率低于对照组。说明低分子肝素钠辅助治疗ICP可改善妊娠结局和新生儿结局。低分子肝素钠的使用可以改善孕妇高凝状态，使胎盘中血液灌注量增加，有效改善胎儿缺氧，降低新生儿不良结局的发生情况。且低分子肝素钠在使用时仅需每天在皮下注射一次，耗时短操作便捷，适于临床使用。陈惠燕等[15]研究显示，低分子肝素钠参与联合用药可以改善先兆流产孕妇的妊娠结局，且不良反应较小。这与本研究结果共同说明低分子肝素钠确可以改善妊娠结局。

综上所述，低分子肝素钠辅治妊娠期肝内胆汁淤积症的疗效确切，在改善孕妇凝血功能与肝功能的同时，还可延长妊娠时间降低早产与其他新生儿不良结局的发生率，但本研究为单中心，小样本研究，仍需要进一步临床研究进行验证。

[参考文献]

[1] Smith DD, Rood KM. Intrahepatic cholestasis of pregnancy [J]. Clin Obstet Gynecol, 2020, 63(1): 134-151.

[2] Xiao J, Li Z, Song Y, et al. Molecular pathogenesis of intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. Can J Gastroenterol Hepatol, 2021, 30(1): 6679322.

[3] Saad AF, Pacheco LD, Chappell L, et al. Intrahepatic

cholestasis of pregnancy: toward improving perinatal outcome [J]. Reprod Sci,2021,15(3):241－243.

[4] 张小菜,裴巧丽,徐珊,等.熊去氧胆酸联合甘草甜素片治疗妊娠期肝内胆汁淤积症的临床疗效[J].中国现代医学杂志,2021,31(7):17－21.

[5] Fleminger J,Seed PT,Smith A,et al. Ursodeoxycholic acid in intrahepatic cholestasis of pregnancy: a secondary analysis of the PITCHES trial[J]. BJOG,2021,128(6):1066－1075.

[6] 高丽娜,赵会菊.低分子肝素和贝米肝素治疗产后出血所致弥漫性血管内凝血的比较研究[J].现代药物与临床,2020,35(9):514－517.

[7] 龚燕,龚杰.妊娠期肝内胆汁淤积症的致病因素和药物治疗进展[J].肝脏,2022,27(2):247－249,254.

[8] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则[M].北京:中国医药科技出版社,2002:29－30.

[9] Piechota J,Jelski W. Intrahepatic cholestasis in pregnancy: review of the literature[J]. J Clin Med,2020,9(5):1361－1364.

[10] 刘青,张妤,曹伟.ICP 胎儿总胆汁酸水平与肝功能的相关性研究[J].中国妇幼健康研究,2020,31(6):743－746.

[11] 崔照领,李扬,朱芳,等.妊娠期高血压疾病对新生儿凝血功能、NSE 及 PCT 水平的影响[J].河北医科大学学报,2020,41(3):306－310.

[12] Saad AF, Pacheco LD, Chappell L, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: toward improving perinatal outcome [J]. Reprod Sci,2021,15(1):1106－1109.

[13] Ovadia C, Sajous J, Seed PT, et al. Ursodeoxycholic acid in intrahepatic cholestasis of pregnancy: a systematic review and individual participant data meta-analysis [J]. Lancet Gastroenterol Hepatol,2021,6(7):547－558.

[14] Chen Y, Zhao J, Yu Y, et al. Antithrombin Ⅲ-binding site analysis of low-molecular-weight heparin fractions [J]. J Pharm Sci,2018,107(5):1290－1295.

[15] 陈惠燕,彭雪梅,张丽云.低剂量黄体酮联合低分子肝素钠对先兆流产患者的性激素及妊娠结局的影响[J].海南医学,2021,32(8):153－157.

(本文编辑:刘斯静)