

◇ 综 述 ◇

妊娠剧吐治疗新进展

朱永祺^{1,2,3} 综述 贺小进^{1,2,3} 曹云霞^{1,2,3} 审校

摘要 多数孕妇于妊娠早期出现疲乏、嗜睡、恶心呕吐、食欲下降等称为早孕反应,部分孕妇出现严重的恶心呕吐,导致摄入不能及代谢障碍及电解质失衡甚至威胁患者生命的情况称为妊娠剧吐。该疾病具有显著的时限性特点,但无特效治疗措施,近些年来西医从疾病病因学入手,提出了一些新的治疗措施,祖国医学则通过辨证论治和针灸等治疗方法对妊娠剧吐进行了探索性临床研究,获得了良好的临床疗效。

关键词 妊娠剧吐; 治疗; 中西医结合

中图分类号 R 714.24+1; R 2-031

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2015)03-0403-04

1 西医关于妊娠剧吐的治疗

1.1 抗幽门螺杆菌治疗妊娠剧吐 近年来,越来越多的报导证实了幽门螺杆菌与妊娠剧吐的发生具有密切的相关性,幽门螺杆菌本身是一个“复合型抗原”,当菌体寄生在胃黏膜幽门部时,约40%的细菌可释放一系列“免疫原性物质”,诸如细胞毒素蛋白A相关蛋白,该蛋白能激发机体产生一系列免疫反应,可造成慢性胃炎,从而大幅度降低患者的消化能力,加重剧吐症状^[1]。李军等^[2]通过生物芯片对不同孕妇的外周血中幽门螺杆菌的抗体谱分型,发现幽门螺杆菌抗体与患者妊娠剧吐相关。对于幽门螺杆菌引起的妊娠反应,可以通过抗幽门螺杆菌治疗联合质子泵抑制剂可以有效的改善呕吐等症状^[3-4]。

1.2 甲氧氯普氨治疗妊娠剧吐 胃复安是最常用的止吐药物,但是,临床上因为顾忌其可能的不良反应,使用并不广泛。Matok et al^[5]通过回顾分析1998~2007年出生的81 703例新生儿的出生情况,

其中3 458(4.2%)例孕妇在妊娠早期曾使用过甲氧氯普氨,通过严格的配对使用甲氧氯普氨和未使用甲氧氯普氨的孕妇的一些重要特征,如孕妇的年龄、遗传背景、有无妊娠期糖尿病和是否吸烟等,比较显示在妊娠前3个月使用甲氧氯普氨组新生儿的主要先天发育畸形率、出生体重、早产率、围产儿死亡率等差异无统计学意义,这一大样本研究发表在《新英格兰杂志》上,为甲氧氯普氨在妊娠剧吐中应用提供了重要依据。

1.3 昂丹司琼的中枢止吐作用 昂丹司琼是一类选择性的5-羟色胺受体拮抗剂,通过拮抗中枢神经系统的催吐中枢,能有效的达到止吐效果。Einarson et al^[6]通过回顾性分析176例孕期使用昂丹司琼的孕妇分娩情况,与同时期曾使用其他止吐药物孕妇和完全未暴露于致胎儿畸形药物的孕妇比较,发现使用昂丹司琼治疗妊娠反应不影响胎儿平均出生体重,不增加主要畸形发生率,然而,也有报道^[7]孕期使用昂丹司琼可能会增加患者心律失常及胎儿唇腭裂的风险。

1.4 氟哌利多联合苯海拉明的镇静作用治疗妊娠反应 氟哌利多通过阻断多巴胺受体起到解热镇痛作用,联合苯海拉明等抗组胺类药物可使患者产生特殊麻醉状态,被称为神经安定镇痛术,现广泛用于抗精神分裂症及躁狂状态的患者。国外学者^[8-9]联合应用氟哌利多和苯海拉明治疗妊娠剧吐,发现该治疗方案可以有效地控制恶心、呕吐等妊娠反应,该研究中130例使用这种新疗法的妊娠剧吐患者的治疗有效率显著高于传统的治疗方法患者(36% vs 21%),因此,该研究也推荐氟哌利多联合苯海拉明是治疗妊娠剧吐的一个很好的选择。

1.5 锌硒片联合维生素B6治疗妊娠剧吐 研究表明妊娠剧吐与锌缺乏密切相关。锌缺乏一方面可以使羧基肽酶A的活力降低,导致消化功能减低;另一方面,可以引起味觉减退、厌食。孕妇发生剧吐时导致锌摄入不足,同时呕吐本身加重锌丢失。谷玉凤等^[10]研究显示,对于早期妊娠剧吐患者及时补充易消化的锌制剂可促进消化功能的恢复、增进食欲,并降低早孕反应等,对于尿锌降低的妊娠剧吐

2015-11-06 接收

作者单位:¹安徽医科大学第一附属医院生殖医学中心,合肥 230022

²安徽省生命资源保存与人工器官工程技术研究中心,合肥 230022

³安徽医科大学生殖与遗传研究所,合肥 230022

作者简介:朱永祺,男,硕士研究生;

曹云霞,女,教授,博士生导师,责任作者,E-mail: caoyunxia6@126.com

患者可服用锌硒片 200 mg 每日,共 3 周,可有效改善患者消化功能,缓解呕吐等反应。

1.6 类糖皮质激素 氢化可的松作为糖皮质激素能够参与身体多种能量物质代谢,同时可以治疗妊娠期妇女体内脂肪代谢障碍引起的代谢性酸中毒。陈建伟^[11]观察 129 例妊娠剧吐患者使用静脉营养联合氢化可的松的临床疗效,显示治愈 86 例,显效 39 例,无效 4 例,总有效率 96.90%。然而,Car-michael et al^[12]通过回顾大样本的唇腭裂胎儿孕妇在早孕期使用糖皮质激素的情况,包括 1 141 例唇裂(伴或不伴腭裂)、628 例腭裂和 4 143 例正常对照人群,结果表明在孕早期使用糖皮质激素,可能在一定程度上增加罹患唇腭裂的风险。

1.7 全胃肠外营养治疗妊娠剧吐 付建红等^[13]通过比较使用专门配制的三升袋营养液与传统补液治疗方法对妊娠剧吐的临床疗效,治疗组三升袋营养液主要由脂肪乳剂、葡萄糖、氨基酸和各种维生素的混合液。对照组按照传统补液治疗方法,结果显示治疗后治疗组的患者酮体转阴及症状缓解均显著优于对照组。

1.8 普鲁卡因联合维生素 B6 骶前神经封闭治疗妊娠剧吐 在胃肠神经、迷走神经上存在广泛的 5-羟色胺受体,该受体与 5-羟色胺结合后可产生病理性冲动而导致恶心、呕吐,普鲁卡因能通过抑制 5-羟色胺阻断这种病理性冲动从而缓解孕妇的胃肠反应。维生素 B6 参与体内多种代谢过程,其本身含有吡哆醇、吡哆醛等物质,能够转化为磷酸吡哆醇、磷酸吡哆醛,同时能有效降低胃肠道反应,这两种物质能产生大量 γ -氨基丁酸,后者将作为一种有效的神经抑制剂,同时维生素 B6 在参与亚麻酸转化为亚油酸的过程中产生大量的前列环素抑制剂(PGI₂),PGI₂ 是重要的中枢抑制性神经递质,可有效的缓解胃肠道反应。李瑞兰^[14]应用普鲁卡因联合维生素 B6 骶前神经封闭治疗妊娠剧吐患者,获得显著的临床疗效。

1.9 间苯三酚治疗妊娠剧吐 部分严重的妊娠剧吐患者由于长期大量呕吐,造成钾、钠、氯等电解质紊乱及维生素 B1 缺乏,从而导致严重的维尼克脑病。间苯三酚能通过抑制儿茶酚-甲基受体而选择性的松弛平滑肌,从而缓解呕吐症状。霍翠兰^[15]应用间苯三酚治疗合并维尼克脑病患者、妊娠剧吐的患者,结果显示实验组有较好疗效。多项动物实验证明间苯三酚对于胎鼠无明显致畸作用,但在人体内应用的远期毒副作用尚需进一步观察。

2 中医疗法在妊娠剧吐中的应用

2.1 穴内针刺疗法 妊娠剧吐在祖国医学中称为“妊娠恶阻”、“子病”。祖国医学^[16]认为:妊娠后,“血海藏而不泻,阴血聚下以养胎元,气机升降失常,胃失和降,故食入即吐,心烦喜呕。针刺上脘、中脘、下脘、足三里、内关,以化痰祛湿和胃降逆止呕;中封、太冲以疏肝解郁,调畅气机;百会、四神聪则升清降浊,安神定志。诸穴合用即有安神定志之功效”。阎凌等^[17]应用常规补液联合针刺疗法治疗妊娠剧吐患者,针刺上述穴位,通过观察治疗后尿酮体转阴时间与呕吐症状好转情况,显示针刺组患者相对于对照组症状缓解时间明显缩短,满意度明显提高。

2.2 内关穴维生素 B1 封闭治疗妊娠剧吐 内关穴位于双侧桡侧腕屈肌腱及掌伸肌腱内侧,腕下两寸处,常规按摩该穴位具有止吐、平呕功效。妊娠剧吐患者由于长期呕吐无法摄入维生素 B1,维生素 B1 几乎全靠体内内源性合成,当其严重缺乏时,丙酮酸氧化酶系活性下降,使丙酮酸不能彻底氧化而造成丙酮酸及乳酸的过度堆积而诱发多发性神经炎,甚至诱发维尼克脑病,临床上常应用维生素 B1 肌肉注射治疗严重妊娠剧吐合并维尼克脑病^[18],双侧内关穴内注射维生素 B1 效果较为显著,因一方面可由于针刺内关穴刺激起到类似于穴位按摩止呕功效,同时维生素 B1 的注入可以进一步减轻呕吐症状,故起到“双管齐下”的作用。朱来宏^[19]采用常规补液治疗联合双侧内关穴注射维生素 B1 治疗,与常规补液止吐治疗组比较该方法疗效显著且患者住院时间明显缩短。

2.3 火罐疗法 张泽荣^[20]运用背俞穴拔火罐治疗联合针灸和西医治疗 30 例妊娠剧吐,与 30 例单纯西医治疗的妊娠剧吐疗效比较,发现拔罐加穴位注射结合西医治疗妊娠剧吐,具有疗效好、起效快、无副作用的优点。背俞穴的治疗特点既可治疗与其相应的脏腑病证,又能治疗与脏腑相关的五官九窍、皮肉筋骨等病证。拔罐时的负压及温热刺激,通过改善局部毛细血管的通透性,使其局部破裂,产生少量瘀血,此“淤血”对机体乃是良性刺激。另外,拔火罐还可以通过皮肤感受器和血管感受器的反射途径传到中枢神经系统,从而平衡大脑皮层的兴奋和抑制状态^[21]。

2.4 中药及饮食治疗妊娠剧吐的方法 生姜作为中医止吐药,温中和胃,乃日常菜肴中调味食品,无

任何毒副作用,餐前服用生姜汁能减轻孕妇服药的心理负担,易被接受。佟玉涛等^[22]利用“半姜人参干夏汤”治疗妊娠剧吐患者,随机将患者分为两组,对照组常规补液治疗;治疗组在普通补液治疗基础上,加用半夏4.5 g、人参9 g、干姜4.5 g。比较两组住院时间、呕吐症状消失时间及酮体转阴时间,结果显示治疗组3个指标的观察时间均显著短于对照组。

3 心理疗法及其他方法治疗妊娠剧吐

3.1 心理疗法治疗妊娠剧吐 孕妇在长期呕吐,不能进食的情况下,内分泌及循环系统等一系列的变化,同时容易出现易激惹、焦虑、恐慌,甚至要求终止妊娠等的心理,故心理治疗对于妊娠剧吐患者不容忽视。早在1982年,国外学者开始运用心理疗法治疗妊娠剧吐患者,并取得了快速、高性价比的临床疗效。对于这些患者通过充分沟通获得其信任,对于患者的疑问,尽可能给予支持性的详细解答,同时引导患者建立妊娠期间呕吐属正常妊娠反应的观念,妊娠呕吐的症状将在一定时期内缓解,鼓励患者用积极的态度面对妊娠剧吐,通过患者和医师的共同努力多可获得良好的疗效^[23]。国内学者^[24]运用心理疗法结合传统的补液治疗可以更加快速、有效的控制呕吐症状,患者满意度显著提高。

3.2 行为干预治疗妊娠剧吐 行为干预是以行为主义的基本原则为指导思想的一种干预模式,主要是指个体的行为可以通过操纵环境刺激或行为后果而加以改变。目前可以用于妊娠剧吐治疗的行为干预包括改善休养环境、音乐疗法、松弛疗法等。通过保持病室环境安静,空气流通,温、湿度及光线适宜,减少呕吐的诱因,增加患者舒适度;根据患者对音乐的不同喜好,播放古典或柔和轻松的音乐。促进其生理活动的协调,使交感神经系统活动减少,副交感神经活动增多,从而改善患者焦虑、抑郁的心理;指导患者依次放松全身各肌肉,如手指、手掌、前臂、肩部等,先收缩肌肉,自行放松,调整呼吸,以增强肌肉松弛效果,改善不良心境。另外,还可采取睡前或因焦虑导致的失眠期间给予轻音乐及观看婴幼儿沐浴洗澡等温和动画刺激方法,以缓和孕妇焦虑心理,该方法同样简便易行,易于接受。盖筱莉等^[25]通过这些行为干预治疗妊娠剧吐,获得显著优于传统治疗方法的临床疗效。

综上所述,妊娠剧吐为孕妇妊娠期间严重的妊娠反应,不仅给早期妊娠孕妇带来一定的生理上的

痛苦,同时是孕妇长时间处于焦虑或抑郁的心理状态下,不利于孕妇及胎儿的身心健康,虽然本病多数为自限性疾病,但是通过多种措施的干预可以显著缩短患者恶心呕吐的时间,快速改善代谢障碍的情况,建立通过多种措施的联合干预,可以获得令患者更满意的临床疗效。

参考文献

- [1] Güngören A, Bayramoğlu N, Duran N, et al. Association of *Helicobacter pylori* positivity with symptoms in patients with hyperemesis gravidarum[J]. Arch Gynecol Obstet, 2013, 288(6): 1279-83.
- [2] 李军, 许元峰. 幽门螺杆菌抗体谱组分类型与妊娠剧吐反应的相关性研究[J]. 中国优生优育, 2009, 15(1): 17-8.
- [3] Sandven I, Abdelnoor M, Nesheim B, et al. *Helicobacter pylori* infection and hyperemesis gravidarum: a systematic review and meta-analysis of case-control studies [J]. Acta Obstet Gynecol Scand 2009, 88(11): 1190-200.
- [4] Guven M A, Ertas I E, Coskun A, et al. Serologic and stool antigen assay of *Helicobacter pylori* infection in hyperemesis gravidarum: which test is useful during early pregnancy? [J]. Taiwan J Obstet Gynecol 2011, 50(1): 37-41.
- [5] Matok I, Gorodischer R, Koren G, et al. The safety of metoclopramide use in the first trimester of pregnancy [J]. N Engl J Med, 2009, 60(24): 2528-35.
- [6] Einarson A, Maltepe C, Navioz Y, et al. The safety of ondansetron for nausea and vomiting of pregnancy: a prospective comparative study [J]. BJOG 2004, 111: 940-3.
- [7] Gill S K, Einarson A. The safety of drugs for the treatment of nausea and vomiting of pregnancy [J]. Expert Opin Drug Saf 2007, 6(6): 685-94.
- [8] Ferreira E, Bussieres J F, Turcotte V, et al. Case-control study comparing droperidol plus diphenhydramine in hyperemesis gravidarum [J]. J Pharm Technol 2003(19): 349-54.
- [9] Lacasse A, Lagoutte A, Ferreira E, et al. Metoclopramide and diphenhydramine in the treatment of hyperemesis gravidarum: effectiveness and predictors of rehospitalisation [J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2009, 143(1): 43-9.
- [10] 谷玉凤. 锌硒宝片联合维生素 B6 治疗早期妊娠剧吐 38 例临床疗效观察 [J]. 生殖与避孕, 2008, 28(4): 244.
- [11] 陈建伟. 妊娠剧吐 129 例临床疗效分析 [J]. 中国医药指南, 2012, 26(10): 504-5.
- [12] Carmichael S L, Shaw G M, Ma C, et al. National Birth Defects Prevention Study. Maternal corticosteroid use and orofacial clefts [J]. Am J Obstet Gynecol 2007, 197(6): 585-7.
- [13] 付建红, 王炎. 全胃肠外营养治疗妊娠剧吐 [J]. 陕西医学杂志, 2005, 34(2): 208-10.
- [14] 李瑞兰, 李小林, 于文姬. 普鲁卡因联合维生素 B6 治疗妊娠剧吐的临床观察 [J]. 现代中西医结合杂志, 2008, 17(17): 2645-6.
- [15] 霍翠兰. 间苯三酚治疗妊娠剧吐的疗效观察 [J]. 西部医学,

癫痫的遗传学研究进展

周 阳 综述 施海峰 审校

摘要 癫痫是一种神经系统疾病,表现为脑细胞突然异常的过度放电,导致了脑功能失调。对癫痫双胞胎患者的研究表明,癫痫具有遗传性。通过连锁分析、关联分析及候选基因的位点扫描,越来越多的癫痫相关致病基因和染色体拷贝数变异位点被定位和克隆。综述了癫痫的遗传学研究进展,认为癫痫的遗传学研究成果可以更好地辅助于其临床诊断。

关键词 癫痫;分子遗传;离子通道;神经递质

中图分类号 R 742.1

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2015)03-0406-05

癫痫是一种以身体痉挛为特征的慢性神经系统疾病,由于神经皮质细胞的异常放电而导致的阵发性行为,这种脑电图变化引起的症状包括从无明显临床发作行为到全身性的抽搐,且表现为不止一次的癫痫性发作,这种发作或是周期性或是无规律的。对癫痫双胞胎患者研究^[1]表明,同卵双胞胎患病一致率明显大于异卵双胞胎,癫痫遗传性 50%~70%,可以增加一级亲属患病风险 2~4 倍。单独把遗传性癫痫归为一类,是由于近年来很多癫痫疾病的相关基因已经被定位克隆,包括神经元离子通道类(KCNQ2、KCNQ3、KCNT1、KCNA1、SCN1A、CAC-

NA1A 和 SCN2A 等)、神经递质受体类(CHR-NA4、CHRN2、GABRG2 和 GABRA1 等)、能量代谢类(mt-tRNA Lys 和 mt CSTB 等)和其他基因(如 LGI1)。癫痫疾病致病基因的研究进程,得益于近年来连锁分析、关联分析对癫痫疾病的家系和散发患者样本的研究,从而使大量的新生突变基因、人群易感性基因和基因拷贝数变化(copy number variation, CNV)被发现。现将癫痫的遗传学研究进展进行概述,认为癫痫的遗传学研究成果可以更好的辅助于临床诊断和帮助患者个体化用药治疗。

1 易感突变基因

1.1 离子通道类基因 离子通道是一种成孔膜蛋白,包括钠离子(Na⁺)通道、钾离子(K⁺)通道和钙离子(Ca²⁺)通道等,通过允许某种特定类型的离子依靠电化学梯度穿过该通道,帮助细胞建立和控制质膜间的微弱电压压差,化学物质或者基因突变失调会导致离子通道原本的正常功能受到干扰,导致包括癫痫疾病在内的许多种疾病,包括囊性纤维化、长 QT 症和自闭症等。现发现与癫痫发生相关的离子通道类基因有 Na⁺通道、K⁺通道、Ca²⁺通道和氯离子(Cl⁻)通道等,其中以 Na⁺和 K⁺通道研究最多。

最早 Na⁺通道基因突变被认为与全面性癫痫伴热性惊厥(GEFS+型癫痫)发生有重要联系。Na⁺通道由 1 个 α 亚基和 1~2 个 β 亚基组成,Na⁺通道 α 亚基有 9 种(Nav1.1~1.9),β 亚基有 4 种(β1~4),β 亚基 C121W 位点的突变通过破坏由 C121 形

2014-11-12 接收

基金项目:国家自然科学基金(编号:31301919、31271272);江苏省自然科学基金(编号: BK20130506);江苏省高校自然科学基金(编号:13KJB18005)

作者单位:江苏大学生命科学研究院,镇江 212013

作者简介:周 阳,男,博士,助理研究员;

施海峰,男,博士,教授,博士生导师,责任作者, E-mail: shihf@ujs.edu.cn

2010, 11(22): 2114-6.

[16] 李晓燕. 中西医结合治疗妊娠恶阻 32 例[J]. 陕西中医, 2006, 27(10): 1189-90.

[17] 阎 凌,刘瑞荣,王素霞. 针刺疗法治疗妊娠剧吐疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2012, 21(29): 3249.

[18] 齐红燕,薛秀珍. 维生素 B1 治疗妊娠剧吐并发 Wernicke 脑病疗效观察[J]. 山东医药, 2009, 49(6): 52-3.

[19] 朱来宏. 维生素 B1 双侧内关穴注射联合静脉滴注抗生素治疗妊娠剧吐 40 例[J]. 山东医药, 2011, 51(14): 100.

[20] 张泽荣. 现代中西医结合治疗妊娠剧吐疗效观察[J]. 解剖与临床, 2005, 10(3): 237-8.

[21] 徐恒泽. 针灸学[M]. 人民卫生出版社, 2004: 242.

[22] 佟玉涛,李庆芬. 干姜人参半夏汤治疗重症妊娠剧吐的疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2011, 2(29): 3702-3.

[23] Zechnich R, Hammer T. Brief psychotherapy for hypemesis gravidarum[J]. Am Fam Physician, 1982, 26(5): 179-81.

[24] 张宝星,尹国武. 心理治疗应用于妊娠剧吐的临床观察[J]. 医师进修杂志, 2001, 4(24): 58-9.

[25] 盖筱莉,王建敏,邢思佳. 妊娠剧吐患者心理护理及家属行为干预效果研究[J]. 临床合理用药, 2011, (64): 112-3.