

妊娠期肝内胆汁淤积症血清胆汁酸值与胎儿窘迫的相关性分析

罗 静¹⁾, 吕 毅²⁾, 王国涛³⁾

(1) 昆明医科大学附属甘美医院产科, 云南昆明 650011; 2) 上海交通大学附属第六人民医院麻醉科, 上海 200233; 3) 南方医科大学附属郑州人民医院急诊科, 河南 郑州 450004)

[摘要] **目的** 探讨妊娠期肝内胆汁淤积症患者的血清胆汁酸值与胎儿窘迫的关系. **方法** 回顾性分析昆明医科大学附属甘美医院 2007 年 1 月至 2013 年 10 月收治的 120 例妊娠期肝内胆汁淤积症患者的临床资料, 并依据血清胆汁酸值将患者分成轻度与重度两组, 统计患者的分娩方式, 胎儿窘迫发生率等资料. **结果** 2 组患者的年龄差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 重度患者的剖腹产率 (28.46%) 及胎儿窘迫发生率明显高于轻度患者 (35.88%). **结论** 妊娠期肝内胆汁淤积症患者在妊娠末期需要严密监测血清胆汁酸值, 对于高危患者要把握终止妊娠时机, 切实保护母婴健康.

[关键词] 妊娠期肝内胆汁淤积症; 分娩方式; 胎儿窘迫; 血清胆汁酸值

[中图分类号] R714.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2095-610X (2014) 05-0117-05

Correlation Analysis of Serum Bile Acid and Fetal Distress in Patients with Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy

LUO Jing¹⁾, LV Yi²⁾, WANG Guo-tao³⁾

(1) Dept. of Obstetrics, Affiliated Calmette Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650011; 2) Dept. of Anesthesiology, Sixth Affiliated People's Hospital of Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200233; 3) Dept. of Emergency, The Affiliated Zhengzhou People's Hospital of Southern Medical University, Zhengzhou Henan 450004, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the relationship between serum bile acid and fetal distress in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy. **Methods** The clinical data of 120 patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy were retrospectively analyzed during January 2007 to October 2013. Patients were divided into mild and severe groups according to serum bile acid value. The information of delivery mode and the incidence of fetal distress were collected. **Results** There was no statistically significant difference in age of patients between the two groups. The caesarean section rate and incidence of fetal distress in severe group was significantly higher than those of mild patients. **Conclusion** In the late pregnancy of patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy requires close monitoring of serum bile acid value. High-risk patients should be prepared to grasp the opportunity to terminate the pregnancy to ensure maternal and child health.

[Key words] Intrahepatic cholestasis of pregnancy; Delivery mode; Fetal distress; Serum bile acid

妊娠期肝内胆汁淤积症 (intrahepatic cholestasis of pregnancy, ICP) 是一类妊娠期常见的肝脏疾病^[1], 目前其发病原因和发病机理尚不明确. 该病好发于妊娠中晚期, 常以孕妇手掌或足底瘙痒为首发症状, 孕妇产后症状可逐渐消退^[2].

当前研究显示该病在全球各个国家的发病率介于 0.4% 到 15% 之间^[2,3]. ICP 的危害主要表现在对胎儿的影响上, 易导致胎儿宫内窘迫, 羊水粪染, 早产, 甚至死胎、死产. 近 5 a 有关 ICP 的研究表明: ICP 羊水胎粪污染率为 27%, 产时胎儿窘迫率为

[作者简介] 罗静 (1974~), 女, 湖南新邵县人, 医学学士, 主治医师, 主要从事产科临床及科研工作.

[通讯作者] 吕毅. E-mail: rjhpncreas@163.com

18%，围产儿死亡率为 7%^[4]。Riaseco A J 等^[5] 报告，ICP 自然早产率 12%、羊水胎粪污染率 25%、产时胎儿窘迫率 13%、围产儿死亡率 1.8%，同期对照分别为 4%、16%、11%、0.6%，并指出羊水胎粪污染是 ICP 的主要特征之一，且 40% 发生于产前，为同期对照的 2 倍。在我国 ICP 所导致的死产死胎占有不明死因病例的一半左右。但也有研究^[6]发现 ICP 会增加妇女晚年肝胆管功能紊乱机率，所以在防止病儿出生的同时，也应当对孕妇所表现出来的症状进行积极有效的干预。今结合昆明医科大学附属甘美医院 2007 年 1 月至 2013 年 10 月收治的 120 例 ICP 患者资料分析如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集昆明医科大学附属甘美医院 2007 年 1 月到 2013 年 10 月收治的 120 例妊娠期肝内胆汁淤积症患者的临床资料，并依据血清胆汁酸值将患者分成轻度与重度两组，统计患者的分娩方式，胎儿窘迫发生率等资料。其中轻度组 68 例，重度组 52 例。本研究的病例执行严格的剔除标准：妊高症，妊娠期糖尿病，慢性肾病，慢性肝病，多胎妊娠病例均被剔除。轻度组患者平均年龄 (24.3 ± 3.1) 岁，平均分娩孕周 (35.8 ± 2.4) 周；重度组患者平均年龄 (25.6 ± 2.7) 岁，平均分娩孕周 (34.5 ± 1.8) 周。

1.2 诊断标准

参考《2011 年中华医学会妇产科学分会妊娠期肝内胆汁淤积症诊疗指南》中的分级标准。轻度：(1) 生化指标：血清总胆汁酸 $10 \sim 39 \mu\text{mol/L}$ ，甘胆酸 $10.75 \sim 43.00 \mu\text{mol/L}$ ，总胆红素 $< 21 \mu\text{mol/L}$ ，直接胆红素 $< 6 \mu\text{mol/L}$ ，丙氨酸氨基转移酶 $< 200 \text{ U/L}$ ，天冬氨酸氨基转移酶 $< 200 \text{ U/L}$ ；(2) 临床症状：瘙痒为主，无明显其他症状。重度：(1) 生化指标：血清总胆汁酸 $\geq 40 \mu\text{mol/L}$ ，血清甘胆酸 $\geq 43 \mu\text{mol/L}$ ，总胆红素 $\geq 21 \mu\text{mol/L}$ ，直接胆红素 $\geq 6 \mu\text{mol/L}$ ，丙氨酸氨基转移酶 $\geq 200 \text{ U/L}$ ，天冬氨酸氨基转移酶 $\geq 200 \text{ U/L}$ ；(2) 临床症状：瘙痒严重，伴有其他症状； < 34 孕周发生 ICP、合并多胎妊娠、妊娠期高血压疾病、复发性 ICP、曾因 ICP 致围产儿死亡者。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 软件进行统计学分析，结果以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示。配对数据采用 t 检验， $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

轻度组的分娩孕周大于重度组患者，早产发生率低于重度组患者。轻度组患者剖腹产率及胎儿窘迫发生率较重度组低，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，具体数据见表 1。

表 1 轻度组与重度组分娩结局比较 [n (%)]

Tab. 1 Comparison of the delivery outcome between the mild and severe groups [n (%)]

组别	n	分娩孕周(周)	早产	剖腹产	胎儿窘迫	胎死宫内
轻度组	68	35.8 ± 2.4	24(35.29)	38(55.88)	22(32.35)	1(1.47)
重度组	52	34.5 ± 1.8	26(50.00)	46(88.46)	37(71.15)	2(3.85)

3 讨论

近几十年来，许多国内外学者致力于对 ICP 病因的探究，但目前尚未完全阐明，综合来看主要分为以下 5 个方面。(1) 一般因素：就母亲的因素考虑，一般年龄大于 35 岁或具有慢性肝胆疾病或家族中有 ICP 者，尤其既往有 ICP 妊娠史等与对照组具有显著性差异；就本次妊娠情况考虑，双胎及多胎妊娠 ICP 患病率较单胎显著升高，人工受精后孕妇 ICP 发病相对危险度增加；有学者在比较了 ICP 患者与 BMI 处于正常范围的女性后发现，女性肥胖或超重与 ICP 具有一定的相关性，但 Wikstrom

SE 等人^[7]经研究发现，在其研究群体中，ICP 的发生和高 BMI 值没有明显相关性，不能用来解释肥胖与 ICP 及其他妊娠疾病的联系，学者之间的结论相反，对于出现这样的差异结果，是否与人种差异或实验环境等因素相关，还有待进一步研究；(2) 基因因素：近些年，对于从基因水平上解释 ICP 的发生具有相当的热度，也得出了一些重要的结果，目前这些研究主要集中在以下基因上。人类白细胞抗原 (HLA) 基因：该基因位于人类第 6 号染色体上一群高度多态性的基因群，是一类控制同种排斥反应，参与免疫应答和调节的

基因群。彭冰等^[9]研究发现 ICP 患者胎盘组织中 HLA-G 蛋白表达下调可能是 ICP 发病机制之一。

雌激素相关基因：梁正仪等^[9]研究显示 Era 基因 XbaI 酶切位点限制性片段长度多态性与江西籍汉族人群 ICP 的发生之间存在相关性，据此推测雌激素受体相关基因 (Era) 与 ICP 发生存在关系。

细胞色素 P450 酶系 (cytochrome P450, CYP) 与 ICP 的关系，CYP1A2 和儿茶酚氧位甲基转移酶 (COMT) 是雌激素代谢中的关键酶，CYP450 亚族有的参与雌激素合成及代谢，也有的参与胆汁酸合成及代谢。张力等^[10]研究显示 CYP1A2 和 COMT 基因单核苷酸多态性与成都地区 ICP 的易感性有关；其他基因：有研究发现，血管紧张素转化酶等位基因插入缺失多态性与 ICP 的发生密切相关；卢斌等^[11]研究发现 MD R3 基因外显子 14 错义突变可能是导致妊娠期肝内胆汁淤积症发病的一个危险因素；Winita Hardikar 等^[12]遗传学研究发现磷脂转运蛋白的 ABCB4 突变可能为 ICP 发病的一个危险因素；ABCB11 及 ATP8B1 等，这些基因在 ICP 发病机制中所起的作用也已经得到证实；(3) 免疫因素：细胞免疫：辅助性 T 淋巴细胞 (Th) 1 型细胞因子 (肿瘤坏死因子 α , TNF- α) 及 Th2 型细胞因子 (白细胞介素 6, IL-6) 在妊娠肝内胆汁淤积症 (ICP) 胎盘上的表达，可能与 ICP 的不良妊娠结局有关；体液免疫：封闭抗体的减少与 ICP 的关系中，时青云等^[13]研究显示，ICP 患者中封闭抗体的减少导致保护作用减弱而发生免疫反应，可能是 ICP 发生的原因；抗心磷脂抗体 (ACA)：抗心磷脂抗体 (ACA) 是抗磷脂抗体 (APA) 家族中最重要和最典型的成员，属自身免疫性抗体。据董曼岳等^[14]研究测定正常妊娠晚期孕妇、ICP 患者外周血 ACA 水平的变化结果表明，ACA 水平增高的免疫应答失调自身免疫反应异常，可能与 ICP 的发病有关；选择素 -P 及 SVCAM：时青云等对 ICP 及正常孕妇进行检测证实，ICP 患者脐带血管内皮细胞选择素 -P 的表达，母血及脐带血中 SVCAM-1 的含量较正常妊娠妇女高，有显著性差异 ($P < 0.05$)。实验还发现胎儿出生后 1 周母血逐渐恢复到正常水平，进一步表明了当移植 (胎儿) 排除后，母体自身免疫恢复，故认为此实验结果可从非溶性及可溶性黏附分子方面说明免疫功能的改变可能是 ICP 发生的原因；(4) 激素因素：目前研究表明，雌激素的作用在 ICP 的发生中起了关键性作用^[2,3]；(5) 其他因素：口服避孕药、经期饮酒等也可能是 ICP 发生的诱因。

目前的研究证明，在进行积极有效的干预与

治疗下，ICP 下围产儿的健康率可以被提高接近于产科围产儿的平均健康水平^[15]。所以采取积极有效的干预与治疗，对于缓解孕妇症状，改善肝脏功能，降低血胆汁酸水平，在改善妊娠结局，降低母儿并发症显得更加重要。目前的治疗方法主要是以下 3 个方面：(1) 一般治疗：适当卧床休息，取左侧卧位改善胎盘血流量，予以吸氧、能量支持、补充维生素，预防胎儿宫内生长受限的发生，同时定期复查肝脏功能及血胆酸水平，了解病情，以便及时应对与处理。(2) 药物治疗：熊去氧胆酸 (ursodeoxycholic acid, UDCA) 又名优思弗：为首选治疗药物，可起到降低血胆酸水平，增加胎盘对胆汁酸的转运，改善胎儿环境、瘙痒症状及肝功能；地塞米松：该药物可以通过胎盘，从而减少胎儿肾上腺脱氢表雄酮的产生，降低雌激素水平，减轻胆汁淤积并促胎肺成熟，避免早产儿发生呼吸窘迫综合征；苯巴比妥：可诱导酶的活性和产生 P450，增加胆汁酸流量，同时改善瘙痒症状；丁二磺酸腺苷蛋氨酸 (思美泰)：降低胆固醇 / 磷脂的比例而恢复细胞质膜的流动性，克服转硫基反应障碍，促进了内源性解毒过程中硫基的合成，抗胆汁淤积，改善肝脏功能。有学者也将思美泰结合中药清肝利胆口服液同用：刘丽萍等^[16]观察 41 例 ICP 孕妇采用思美泰结合中药清肝利胆口服液 (观察组) 与 41 例仅采用中药清肝利胆口服液 (对照组)，结果发现观察组瘙痒症状减轻、总胆汁酸及转氨酶较治疗前明显改善；谷胱甘肽 (又名阿拓莫兰)：通过转甲基及转丙氨基反应，阿拓莫兰还能保护肝脏的合成、解毒、灭活激素等功能，并促进胆酸代谢，有利于消化道吸收脂肪及脂溶性维生素；能量：因 ICP 患者多有脂溶性维生素吸收障碍，引起胎儿生长受限发生率增加，可结合临床，适当运用能量合剂改善围生儿预后；考来烯胺：可阻断胆酸的肠肝循环，降低血胆汁酸浓度，改善瘙痒症状。但影响脂溶性维生素 A、D、K 及脂肪吸收，使凝血酶原时间延长。考虑到各种利弊关系，现临床上已多不采用；硫酸镁或盐酸利托君：静脉滴注可松弛子宫以预防早产，改善子宫胎盘灌注，舒张血管，改善胎儿缺氧状况，促进胎儿生长发育；其他：如低分子右旋糖苷、丹参注射液等在临床的应用中也观察到具有一定的效果。另外孕妇自觉瘙痒症状明显时可外擦水溶性、植物精华油减轻瘙痒症状。产前孕妇每天肌肉注射维生素 K1 10mg，共 2~3 d；产后新生儿每天肌肉注射 5 mg，共 2~3 d，可以起到预防新生儿颅内出血的作用。(3) 适时终止妊娠：傅柳陶等^[16]临床观察发

现: ICP 孕妇胎儿对缺氧的耐受能力较差, 经阴道分娩会加重胎儿缺氧, 在分娩的过程中发生死胎、死产、甚至新生儿死亡, 轻症者可在严密监护下阴道分娩, 但是对重度的 ICP 孕妇, 禁止阴道分娩, 可降低围生儿病死率。对重度的 ICP 孕妇尤其要注意先兆早产、偶然宫缩或胎儿监护异常, 一旦发生, 禁止阴道分娩, 立即剖宫产终止妊娠。对于终止妊娠的时间选择上, 侯卫萍^[17]认为对重症患者在 35 ~ 37 周行剖宫产术, 轻症者可期待至 37 周以上, 但不超过 37 周。但甘晓玲等^[18]研究后认为, 经保肝、降胆酸治疗肝功能指标明显好转者, ICP 孕妇于孕 37 周终止妊娠; 严重 ICP 患者, 病情重且经保肝降胆酸治疗效果不佳者, 以地塞米松促胎肺成熟后, 孕 34 ~ 36 周终止妊娠, 对于严重 ICP 患者终止妊娠时间的选择上, 甘晓玲与侯卫萍稍有差别。Madar J^[19]等研究表明, 对于 ICP 轻症患者, 选择在 37 周行剖宫产手术室预防宫内死产的有效措施。进一步支持了对于轻症患者, 37 周是终止妊娠的较良好的时间点。由于不明原因的死胎、死产是 ICP 最严重的并发症, ICP 患者的胎儿死亡常是突然发生、不可预测的, 常规的产前监测无法预测。由于这种不确定性以及部分地区医务人员对 ICP 的认识不深, 或者对于 ICP 的危害过分夸大, 因此, 临床上常存在两种过激的倾向: 一种是一旦明确 ICP 的诊断后, 担心出现胎儿窘迫、甚至突然发生胎儿死亡, 于是不管 ICP 病情的轻重程度, 一律采用剖宫产终止妊娠, 认为这样处理对胎儿比较安全。但一律采用剖宫产终止妊娠导致了剖宫产率增高和医源性早产的增多, 而围生儿预后并无改善。另一种是盲目采用期待疗法, 根据胎儿监护、B 超、脐血流检测的结果进行期待足月妊娠、阴道试产, 结果一旦出现宫缩, 加重胎儿缺氧, 导致新生儿窒息或围生儿死亡。

ICP 引发胎儿宫内窘迫、自发早产、新生儿窒息、及围产儿死亡和产后大出血发生, 特别是妊娠晚期难以预测的胎死宫内, 迄今尚无特效药治疗, 只能对症治疗, 但围生儿预后可以在严密管理下有所改善。所以, 对 ICP 高危人群进行大力的宣传教育, 规避高危因素。同时, 提高医务人员的专业素养, 做到早期明确诊断, 积极处理, 严密监护, 定期进行 B 超检测及胆汁酸的测定, 适时终止妊娠, 对减少产后大出血, 降低围生儿患病率及死亡率有积极意义。

[参考文献]

- [1] JOSHI D, JAMES A, QUAGLIA A, et al. Liver disease in pregnancy [J]. *Lancet*, 2010, 375(9714):594 - 605.
- [2] LAMMERT F, MARSCHALL H U, GLANTZ A, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: molecular pathogenesis, diagnosis and management [J]. *J Hepatol*, 2000, 33(6):1012 - 1021.
- [3] GEENES V, WILLIAMSON C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy [J]. *World J Gastroenterol*, 2009, 15(17):2049 - 2066.
- [4] SMOLARCZYK R, GRYMOWICZ M, SIENKO J, et al. Successful perinatal outcome in an early onset intrahepatic cholestasis of pregnancy with extremely high serum hepatic function tests [J]. *Gynecol Endocrinol*, 2009, 25(7):475 - 476.
- [5] RIOSECO A J, IVANKOVIC M B, MANZUR A, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a retrospective case-control study of perinatal outcome [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1994, 170(3):890 - 895.
- [6] GEENES V, WILLIAMSON C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy [J]. *World J Gastroenterol*, 2009, 15(17):2049 - 2066.
- [7] WIKSTROM S E, MARSCHALL H U, LUDVIGSSON J F, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and associated adverse pregnancy and fetal outcomes: a 12-year population-based cohort study [J]. *BJOG*, 2013, 120(6):717 - 723.
- [8] 彭冰, 刘淑芸, 陈强, 等. 人类白细胞抗原G蛋白在胎盘组织中的表达及其基因多态性与妊娠肝内胆汁淤积症发病的关系[J]. *中华妇产科杂志*, 2007, 42(7):443 - 447.
- [9] 梁正仪. 雌激素受体基因多态性与妊娠期肝内胆汁淤积症相关关系的研究[D]. 南昌:南昌大学, 2006.
- [10] 张力, 刘淑芸, 刘兴会, 等. 雌激素代谢基因CYP1A2和COMT单核苷酸多态性与妊娠期肝内胆汁淤积症关系的研究[J]. *现代妇产科进展*, 2006, 15(6):430 - 433.
- [11] 卢斌. 孕激素受体基因多态性、MDR3基因错义突变与妊娠期肝内胆汁淤积症的相关性研究[D]. 南昌:南昌大学, 2009.
- [12] HARDIKAR W, KANSAL S, OUDE E R, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: when should you look further? [J]. *World J Gastroenterol*, 2009, 15(9):1126 - 1129.
- [13] 时青云, 刘淑芸, 熊庆. 妊娠肝内胆汁淤积症患者雌孕激素水平及免疫功能的变化 [J]. *中华妇产科杂志*, 1998, 33(12):724.
- [14] 董旻岳, 王正平, 贺晶, 等. 抗心磷脂抗体与妊娠期肝内胆汁淤积症的关系[J]. *中华妇产科杂志*, 1999, 34(8):491.
- [15] JAIN R, SURI V, CHOPRA S, et al. Obstetric cholestasis: outcome with active management [J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2013, 39(5):953 - 959.
- [16] 傅柳陶. 妊娠肝内胆汁淤积症77例围生结局分析[J]. *安徽医学*, 2009, 30(11):1315 - 1317.
- [17] 侯卫萍. 妊娠期肝内胆汁淤积症的围产儿结局探讨[J]. *中国计划生育和妇产科*, 2012, 4(3):77 - 79.
- [18] 甘晓玲, 刘建. 妊娠期肝内胆汁淤积症终止妊娠的时机及方式的回顾性分析[J]. *中外医学研究*, 2012, 10(22):21 - 22.
- [19] MADAR J, RICHMOND S, HEY E. Surfactant-deficient respiratory distress after elective delivery at term [J]. *Acta Paediatr*, 1999, 88(11):1244 - 1248.

(2014-03-06 收稿)