

# 妊娠肝内胆汁淤积症 115 例临床研究分析

刘燕萍 孙玉霞

(青岛大学附属烟台毓璜顶医院产科, 山东 烟台 264000)

**【摘要】 目的** 探讨妊娠期肝内胆汁淤积综合征(ICP)对围产期的影响及其防治策略。**方法** 2004年1月~2009年12月在本院分娩的ICP孕妇115例与同期正常孕妇21967例作回顾性分析。**结果** 115例ICP孕妇发生早产32例,早产的发生率为27.83%;死胎3例,新生儿死亡1例,其围产儿死亡率为3.478%;新生儿Apgar评分 $\leq 7$ 分,并且 $\geq 4$ 分者6例,占5.21%;产后出血4例,占3.47%;严重异常脐血流45例,占39.13%。早产率较正常组高( $P < 0.01$ ),新生儿窒息率高( $P < 0.01$ ),羊水污染率高( $P < 0.01$ ),产后出血增多( $P < 0.05$ ),脐血流严重异常增多( $P < 0.01$ )。**结论** ICP可引起胎儿宫内窘迫、早产及新生儿窒息,增高了剖宫产率及产后出血量,对于早期疑似该诊断,就应加强产前监护和积极药物治疗,产时严密观察产程进展、胎心变化、羊水情况,适时终止妊娠,是降低ICP并发症的有效措施。

**【关键词】** 妊娠;肝内胆汁淤积症;瘙痒;黄疸;胎儿宫内窘迫;早产

## Clinical Analysis on 115 Cases of Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy

Liu Yan-ping, Sun Yu-xia

(Department of Obstetrics, Yantai Yuhuangding's Hospital Affiliated to Qingdao University, Shandong 264000, China)

**【Abstract】 Objective** To explore the influence of intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP) in perinatal period and its prevention. **Methods** A total of 115 pregnant women with ICP (ICP group), who delivered in the hospital between Jan, 2004 and Dec, 2009, were retrospectively analyzed, and 21967 normal pregnant women were enrolled into the study as controls (control group). **Results** Among the 115 ones with ICP, there were 30 who delivered prematurely (26.08%), there were six ones with an Apgar Score of 4-7 (5.21%), there were four with a postpartum hemorrhage (3.47%), and 45 ones with severe anomalies umbilical blood flow (39.13%). As for the comparison between the two groups, the ICP group possessed a significant increase in premature delivery rate ( $P < 0.01$ ), newborn asphyxiation rate ( $P < 0.05$ ), amniotic fluid feces contamination rate ( $P < 0.05$ ), postpartum hemorrhage volume ( $P < 0.01$ ) and severe anomalies umbilical blood flow ( $P < 0.01$ ). **Conclusion** ICP may lead to premature delivery, fetal intrauterine embarrassment and newborn asphyxiation. The pregnant women with ICP are apt to be performed Caesarean operation and suffer from postpartum hemorrhage. Antepartum care takes an important role for the pregnant women with ICP.

**【Key words】** pregnancy; intrahepatic cholestasis; intense; jaundice; fetal intrauterine distress; premature delivery; umbilical blood flow

妊娠肝内胆汁淤积症(ICP)是一种典型的亚临床胆汁淤积,现在也可简称为OC,是妊娠期才能见到的疾病,常见于妊娠中晚期。ICP以皮肤瘙痒为临床特点;以肝内胆汁淤积的血液学异常指标为生

化特点;在产后迅速恢复正常为病程上的特点<sup>[1]</sup>。但是ICP的病因和发病机制尚不明确,可能与种族、气候(冬季发病率增加)、双胎(多胎)妊娠、缺硒、缺锌、缺铜等有关,与雌激素的代谢异常有密切关

系。ICP 孕妇产后一般可以完全恢复正常,预后良好,但围产期容易诱发羊水Ⅱ~Ⅲ度污染、胎儿宫内窘迫、死胎、早产、新生儿甚至围产儿死亡。近年 ICP 一直被认为是导致围产儿死亡的重要原因之一,被列入高危妊娠范畴。现把本院 2004 年 1 月~2009 年 12 月分娩的 115 例 ICP 孕妇与同期正常孕妇 21 967 例,做以下回顾性分析。

## 1 临床资料统计

1.1 一般资料 以 2004 年 1 月~2009 年 12 月在本院诊断为 ICP 的孕妇 115 例,作为研究组。相对同期分娩孕妇总人数 22 082 例,ICP 的发生率为 0.52%。把同期住院非 ICP 孕妇 21 967 例作为对照组。研究组年龄范围 23~40 岁,其平均年龄  $27.14 \pm 2.22$  岁。终止妊娠周数  $32^{+4} \sim 41^{+1}$  周,平均孕周  $36.5^{+2.54}$  周。终止妊娠方式中平产 11 例,剖宫产 104 例。研究组资料显示其临床首发症状为皮肤瘙痒,最早发生孕周为 23 周,发生于孕中期占 53.91% (62/115),孕晚期占 46.09% (53/115)。瘙痒以腹部及四肢皮肤为主,可逐渐累及全身皮肤。瘙痒兼有黄疸者占 27.83% (32/115)。血 BA(bile acid)  $> 10 \mu\text{mol/l}$ ,血 ALT、AST 升高者占 83.49% (96/115),其中血 ALT  $> 200 \mu\text{mol/l}$  者占 17.39% (20/115)。约有 10.43% (12/115) 患者伴有其他症状如恶心、呕吐、腹泻等。

1.2 临床表现 研究组病例发生皮肤瘙痒部位以躯干、手、脚掌和下肢为主,并随着妊娠进展逐渐加重,一直持续至分娩,产后瘙痒迅速消退,瘙痒消退时间常发生在产后 48 小时内,即无瘙痒症状。

1.3 ICP 的诊断标准 ICP 是排除诊断,要求必须排除皮肤疾病、肝胆系统疾病,最终通过产后访视做出最后诊断。妊娠期首次出现以皮肤瘙痒为主的症状,在排除皮肤疾病及肝脏疾病以后即应疑诊 ICP。不明原因的妊娠期瘙痒伴血清 BA 水平升高 ( $> 10 \mu\text{mol/L}$ ) 或合并转氨酶水平轻-中度升高者需考虑诊断 ICP<sup>[2]</sup>。ICP 常无胆酶分离现象,血清胆红素水平通常不超过  $170 \mu\text{mol/L}$  (10 mg/dl)、凝血功能正常,可伴有轻度黄疸、脂溶性消化不良。需要排除肝炎病毒、EB 病毒、巨细胞病毒和 ABCB4 缺

陷症{(ATP-binding cassette, subfamily B, member 4, ABCB4) 基因,又称为多药耐药 3 (multi-drug resistance 3, MDR3) 基因或 MDR2 基因}以及自身免疫性活动性肝病等导致的肝损害。超声检查有助于排除其他严重肝病及肝胆系统结石;并通过胎儿脐血流的监测发现有无胎儿宫内缺氧存在,以及胎儿宫内成长曲线的监测,最好每周评价一次病情。

1.4 临床策略 ① 一旦疑似 ICP 诊断立即收入院;② 正常 NST 胎儿监护每周 2 次,但是 ICP 孕妇为每天至少 1 次,监护胎儿胎盘功能,一旦有异常尽早终止妊娠;③ 生物物理评分一旦低于或等于六分及时终止妊娠;④ 超声胎儿脐血流 PI 值、S/D 值的测定及胎儿生长曲线图提示胎儿宫内情况是否出现异常,对是否提前终止妊娠提供产前诊断帮助;若出现严重脐血流异常(脐血流 S/D 比值异常增高、舒张期血流缺失甚至倒置),胎儿生长曲线停滞,应立即终止妊娠;⑤ 对于孕周小于 28~32 周的孕妇,应在每天的严密监护下,尽可能延长孕周,并适时给予糖皮质激素促进胎儿肺成熟,提高围产儿生存率;⑥ ICP 孕妇终止妊娠的方式,因妊娠期肝内胆汁淤积综合症的孕妇胎儿-胎盘功能较差,胎儿耐受性差,阴道分娩容易发生胎儿窘迫、死产,重度新生儿窒息,从而导致围产儿、新生儿的死亡率增高,所以终止妊娠的方式以剖宫产较为安全,对 ICP 应放宽剖宫产指征。总而言之,孕期注意询问病史,筛查 ICP 患者,一旦疑似诊断,要密切监护胎儿宫内情况,及时终止妊娠,放宽剖宫产指征,以确保围产儿的安全,降低死亡率。

1.5 统计学方法 计数资料用  $\chi^2$  检验,  $P < 0.05$  有统计学意义。

## 2 结果

本研究显示妊娠期肝内胆汁淤积综合症的发生率为 0.52%,其中发生早产 32 例,发生率为 27.83%;羊水Ⅱ~Ⅲ度污染 24 例;NST 无反应型 26 例;OCT 或 CST 阳性 4 例;胎儿宫内窘迫发生率为 46.96%;新生儿 Apgar 评分  $\leq 7$  分,并且  $\geq 4$  分者 6 例,新生儿窒息发生率为 5.21%;死胎 3 例,新生儿

死亡1例,围产儿总死亡率为3.478%;产后出血4例,产后出血发生率为3.47%;严重异常脐血流发生率为39.13%。而对照组的早产发生率为9.03%(1765/21967),胎儿宫内窘迫发生率为10.81%(2236/21967),新生儿窒息发生率为1.21%(267/21967),围产儿死亡率为2.45%(62/21967),产后出血发生率为1.66%(365/21967),脐血流严重异常发生率为8.49%(1867/21967)。结果显示ICP孕妇的早产发生率、脐血流严重异常发生率、胎儿宫内窘迫发生率、新生儿窒息率、围产儿死亡率及产后出血发生率均明显高于对照组,其差异有显著性( $P < 0.05$ )(见表1)。

### 3 讨论

3.1 ICP的发病率与机制 本研究组ICP发生率为0.52%,戴钟英<sup>[3]</sup>报道ICP发生率为4.4%,较文献报道低;本研究组围产儿死亡率为3.478%,戴钟英<sup>[3]</sup>报道围产儿死亡率为67.11%,较文献报道低。以上结果说明适时终止妊娠可降低围产儿死亡风险。ICP病因及发病机制目前尚不明确。可能与种族、气候(冬季发病率增加)、双胞胎(多胎)妊娠、缺硒、缺锌、缺铜等有关,与雌孕激素的代谢异常有密切关系。有很多学者认为,ICP与雌、孕激素水平增高有关,血循环中过多的雌、孕激素使胆道分泌功能减退,使肝脏对胆红素及胆盐的排泄产生障碍,最终导致孕妇黄疸出现及全身皮肤瘙痒。有些ICP患者在既往服用避孕药时也曾发生过胆汁淤积,从而间接证明雌孕激素水平增加可能是ICP发生的主要因素。ICP患者再次妊娠时,皮肤瘙痒及黄疸可以再现;ICP患者父系、母系家族中或姐妹在妊娠时往往有类似病史,所以认为ICP可能与常染色体显性遗传有关。ICP的发生有明显的地域性,在智利发病率为6.5%~15.6%,是全球高发地区;我国长江流域发病率为1%~4%,是亚洲高发地区;欧洲孕

妇的发病率为0.4%~2.0%<sup>[4]</sup>,其波罗的海波的尼亚湾为高发地区;澳大利亚发病率为0.2%~0.8%。

3.2 ICP与脐动脉血流值测定 大部分资料对ICP胎盘进行血液动力学及组织形态学研究一致认为,ICP孕妇的胎盘滋养层细胞肿胀,绒毛间质水肿、绒毛间腔狭窄及纤维素沉着、绒毛间腔血流减少、滋养层细胞运输功能减弱、胎盘血流灌注不足以至发生早产、胎儿窘迫、甚至围产儿死亡<sup>[5]</sup>。通过分析胎儿脐动脉、胎盘床动脉的波形变化,对于评价胎盘血流的阻力大小和正确预测胎儿是否缺氧是有一定帮助的<sup>[6]</sup>。胎儿脐血流的PI值、S/D值可以反映胎儿宫内情况,ICP胎儿其指标可能发生改变,脐血流PI值、S/D值的测定对ICP胎儿的产前监护有着重要作用<sup>[7]</sup>。

3.3 ICP与围产儿的预后 ICP孕妇的早产发生率、胎儿宫内窘迫发生率、新生儿窒息率、围产儿死亡率增加。本研究组ICP早产发生率27.83%、胎儿窘迫发生率为46.96%、新生儿窒息发生率为5.21%、围产儿死亡率为3.478%,均高于对照组( $P < 0.05$ )。ICP发生胎儿窘迫的原因可能与胆汁酸、胆红素及胎盘血流灌注不足有关。目前普遍认为ICP胎儿是急性缺氧,分析可能是母体血清中的胆汁酸通过胎盘屏障进入胎儿体内,因为细胞毒作用使细胞氧自由基损伤、细胞能量衰竭,从而导致细胞的凋亡、坏死,使胎儿受损害。对于肝功能异常的孕妇,因为胆红素本身具有细胞毒作用,使细胞的氧化磷酸化受到控制,三磷酸腺苷生成减少。另外胆红素可使胆汁酸的细胞毒性加大。ICP患者肝组织活检可见肝细胞内无炎症表现,但有胆淤及胆栓位于肝小叶中心区毛细血管内;检查胆盐沉着于胎盘绒毛板及羊膜处,滋养叶细胞水肿、绒毛间质水肿、间隙缩小,因而导致血流受阻、胎盘功能障碍、胎儿宫内缺氧<sup>[8]</sup>,当宫缩发动时症状更为明显,所以导致

表1 两组围产儿及其并发症情况(n,%)

组别	例数	围生儿死亡率	早产率	4≤Apgar≤7	胎儿宫内窘迫	产后出血	脐血流严重异常
观察组	115	4(3.478)	32(27.83)	6(5.21)	54(46.96)	4(3.47)	45(39.13)
对照组	21967	62(2.45)	1755(7.99)	267(1.21)	2236(10.81)	365(1.66)	1867(8.49)
P		<0.05	<0.01	<0.01	<0.01	<0.05	<0.01

围产儿病死率增加。当合并妊娠高血压综合征、妊娠期糖尿病、多胎妊娠时,胎儿窘迫及围产儿死亡风险更加严重。本研究组的围产儿死亡率相对较低,可能与对ICP的早期认识、早期诊断、药物积极治疗、胎儿密切监护有关。

### 3.4 药物治疗

3.4.1 UDCA(熊去氧胆酸) 针对导致胆汁淤积性肝病的原因进行有针对性的治疗。ICP患者通过服用UDCA达到这一治疗效果。UDCA可通过促进内源性胆酸的分泌,使亲水性胆酸的比例增加,从而改变胆汁酸的组织成分,可阻止有毒性胆酸对肝细胞和胆管细胞的损害,阻断疏水性胆酸对肝细胞线粒体膜的干扰,肝细胞凋亡被抑制,可显著改善肝功能,同时改善肝组织学特征,肝纤维化、肝硬化、食道静脉曲张的进一步发展被阻断,患者的生存时间明显延长<sup>[9]</sup>。UDCA被美国FDA列为妊娠期B级药物,可治疗妊娠中晚期ICP<sup>[10]</sup>。未有研究发现UDCA对母亲或胎儿有明显不良反应,UDCA(每天10~20 mg/kg)可作为ICP孕妇的首选用药。治疗后60%~80%的患者皮肤瘙痒减轻、肝功能改善。若无改善,可增加剂量至每天25 mg/kg继续治疗。妊娠期前3个月不能使用UDCA。母乳喂养期未批准用UDCA,但分析其可能对新生儿是安全的,因为乳腺分泌物中未发现UDCA的有效成分。

3.4.2 SAMe(S-腺苷甲硫氨酸) 数天的UDCA标准治疗后,如果皮肤瘙痒症状改善不明显,可选择使用SAMe。SAMe被美国FDA列为ICP治疗药物。用法为800 mg/d静滴或1.6 g/d口服,连用2周。

3.4.3 皮质类固醇 中小剂量的强的松在妊娠期及哺乳期中使用是安全的,但妊娠期前三个月使用会发生胎儿唇裂风险增高。妊娠期使用有发生胎膜早破和肾上腺功能减退的风险。35周妊娠前需要用糖皮质激素促胎肺成熟,地塞米松(12 mg/d)连用两天停药。地塞米松(12 mg/d)连用7天逐渐减量,第10天停药,对ICP孕妇有一定的作用。

3.4.4 硫唑嘌呤 孕期应用硫唑嘌呤是安全的,但动物实验有致畸作用。这与我们在许多免疫性疾病中用药经验逐渐积累分不开的。例如在AIH(自身

免疫性肝炎)、风湿性关节炎、IBD(炎症性肠病)、器官移植后患者中的应用。需要与患者充分沟通硫唑嘌呤治疗的益处及风险。虽然母乳中的硫唑嘌呤含量极少,是否哺乳应视个体具体情况定。

3.4.5 中成药 主要是一些消炎利胆、祛热理湿之类的方剂,如茵栀黄、茵陈冲剂等。这些药物对缓解ICP的临床特征及生化指标都有一定的作用。

3.5 ICP的处理策略 ICP对孕妇、围产儿危害大,尤其是对胎儿风险更大。产前检查医师应对ICP提高重视,这是早期诊断的关键。应仔细询问病史,有无皮肤瘙痒及发生部位,血清胆汁酸有无增高,并随时结合肝功能情况。对于高度怀疑ICP的孕妇,应积极药物治疗,密切关注胎儿宫内情况的变化。本院对疑似ICP的孕妇,血BA较高者或孕龄超过28周者行住院治疗,每天监测胎动,每日做NST监护(孕周>30周),每周两次生物物理评分和脐血流监测,每两周行胎儿生长曲线评价胎儿生长发育情况。治疗主要是UDCA药物的应用,促进内源性胆酸的分泌。若肝功能异常,加用保肝药物;孕28周后应用地塞米松促进胎儿肺成熟。孕32周后,如果出现胎儿宫内发育受限、脐血流监测指标异常、胎动异常、胎心率变异消失或应激试验无反应、宫缩不能抑制、羊水胎粪污染等,应适时终止妊娠。把握好时机,可降低胎死宫内的发生率。若孕28~32周发生上述情况,应告知患者及家属若继续等待可能会导致胎死宫内,也应立即终止妊娠。终止妊娠方式:剖宫产或阴道分娩。若无胎儿宫内窘迫症状,胎儿近足月,可经阴道分娩,但阴道分娩需全程胎心监护。若有胎儿宫内窘迫征兆,以剖宫产为宜。ICP孕妇的瘙痒程度及肝功能异常水平与胎死宫内关系不确切,肝功能异常不应是终止妊娠的指征。但许多临床研究证实,早产及胎儿预后与瘙痒症状发生时间、血清胆汁酸水平相关,当胆汁酸水平>40 umol/L、谷丙转氨酶水平>200 U/L,高度预示胎儿结局不良<sup>[2]</sup>。另外,妊娠是皮肤瘙痒及生化指标异常的惟一原因,皮肤瘙痒症状及其生化指标异常在产后迅速消失或恢复正常,应在产后10天复查肝功能及胆汁酸。产后6周持续存在肝功能指标异常考虑为其他慢性肝病,如PBC(原发性胆汁性

肝硬化)、PSC(原发性硬化性胆管炎)、慢性丙型肝炎,这些疾病在妊娠后期也可出现皮肤瘙痒。

#### 参 考 文 献

- [1] Lammert F, Marschall HU, Glantz A, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: molecular pathogenesis, diagnosis and management [J]. *Hepatology*, 2000, 33:1012-1021.
- [2] Hay JE. Liver disease in pregnancy[J]. *Hepatology*, 2008, 47: 1067-1076.
- [3] 戴钟英. 妊娠肝内胆汁淤积症的重要性[J]. *上海医学*, 1986, 9:440.
- [4] Glantz A, Marschall HU, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: relationships between bile acid levels and fetal complication rates[J]. *Hepatology*, 2004, 40: 467-474.
- [5] Jerzak M, Bischof P. Apoptosis in the first trimester human placenta: the role in maintaining immune privilege at the maternal-fetal interface and in the trophoblast remodelling [J]. *Euro Jour Obst Gyne and Reprod Biol*, 2002, 100(2): 138-142.
- [6] Ratts VS, Tao XJ, Webster CB, et al. Expression of BCL-2, BAX and BAK in the trophoblast layer of the term human placenta: a unique model of apoptosis within a syncytium[J]. *Placenta*, 2000, 21(4):361-366.
- [7] 顾欣贤. 脐动脉血流值测定评估肝内胆汁淤积综合征[J]. *中国血液流变学杂志*, 2008, 18(3):401-402.
- [8] 刘伯宁. 妊娠期肝内胆汁淤积症胎盘的组织计量测定[J]. *中华妇产科杂志*, 1988, 23(1):9.
- [9] Beuers U. Drug insight: Mechanisms and sites of action of ursodeoxycholic acid in cholestasis. *Nat Clin Pract Gastroenterol*[J]. *Hepatology*, 2006, 3:318-328.
- [10] Williamson C, Hems LM, Goulis DG, et al. Clinical outcome in a series of cases of obstetric cholestasis identified via a patient support group[J]. *BJOG*, 2004, 111:676-681.

编辑:刘邓浩

(收稿日期:2010-11-15)

读者 · 作者 · 编者

### 本刊对照片及图像的要求

照(图)片每3张图单独占1页,集中附于文后,分别按其在正文中出现的先后次序连续编码。每张照(图)片均应有必要的图题及说明性文字置于图的下方,并在注释中标明图中使用的全部非公知公用缩写;图中箭头标注应有文字说明。大体标本照片在图内应有尺度标记,病理照片要求注明特殊染色方法和高、中、低倍数。照片要求有良好的清晰度和对比度,并在背面标明图号、作者姓名及图的上下方向。说明文字应简短,不应超过50字,所有的图在文中相应部分应提及。电子图片采用jpg格式,分辨率不低于300像素/英寸,并应经过剪切后充分显示关键部分。

动态图像分别按其在正文中出现的先后次序连续编码,文中应标记为“动态图×”。视频资料要求图像清晰稳定,剪辑顺畅,保持可能获得的最高清晰度模式,视频文件采用AVI格式,大小在5M以内。每个文件名均应与文中的名称相符,如“动态图×”。

中国产前诊断杂志(电子版)编辑部

欢迎来稿 欢迎订阅

地址:上海市长乐路536号中国产前诊断杂志编辑部(200040)

电话:021-54030916 网上投稿:CJPD2008@gmail.com