

· 论 著 ·

妊娠期肝内胆汁淤积症围生儿不良结局的预测*

王雪燕,冯丽娟,刘菊莲,雷 丽

(重庆市妇幼保健院 400013)

摘要:目的 评估影响妊娠期肝内胆汁淤积症(ICP)围生儿不良结局潜在风险因素。方法 将本院住院分娩的 478 例 ICP 患者按围生儿结局分成两组,选择出现围生儿不良结局(早产、胎儿窘迫、胎死宫内)中至少一项为 A 组 218 例,B 组为无上述不良结局 270 例。观察两组患者初次诊断为 ICP 时检测的血生化指标(TBA、CG、TB、ALT、AST)、瘙痒程度和持续时间。结果 发现围生儿不良结局的 ICP 患者在初次诊断时检测的 TBA 值比结局良好者高,其差异有统计学意义($P < 0.01$),初诊时瘙痒症状持续时间两组相比差异有统计学意义($P < 0.05$);但年龄、瘙痒程度和其他生化指标相比差异无统计学意义($P > 0.05$)。为揭示影响围生儿结局潜在风险因素,对临床指标中有显著意义的两种因素:TBA 和瘙痒持续时间进行分析,发现二者作为预测不良围生儿结局的潜在风险因素有显著意义。结论 ICP 患者初次诊断时检测血生化指标中 TBA 和瘙痒症状持续时间,预测不良围生儿结局有显著意义。

关键词:妊娠期肝内胆汁淤积症;围生儿;结局;预测

中图分类号:R714.255

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2009)24-3051-02

Predictors of fetal complications in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy

WANG Xue-yan, FENG Li-juan, LIU Ju-lian, et al.

(Chongqing Health Center for Women and Children, Chongqing 400013, China)

Abstract: Objective To evaluate the predictive value of clinical symptoms and biochemical parameters for fetal complications in intrahepatic cholestasis of pregnancy(ICP). **Methods** 478 symptomatic patients with ICP were included in this analysis. Fetal complications were defined as preterm delivery(before 37-week gestation) or and fetal distress or/and intrauterine fetal death. Clinical characteristics at the time of first presentation of patients with ICP fetal complication($n=218$) or without fetal complications ($n=270$). **Results** The factors found to be significant or those with a trend towards significance:TBA($P < 0.01$) and times of pruritus ($P < 0.05$) were selected for this model. TBA (OR 1.091, 95% CI 1.011-1.155, $P < 0.05$) and times of pruritus(OR 4.882, 95% CI 1.693-14.093, $P < 0.01$) were the most important independent variables predicting fetal complications. **Conclusion** TBA and times of pruritus at the time of first presentation of patients with ICP were found to be predictive.

Key words: intrahepatic cholestasis of pregnancy(ICP); perinatal; outcome; predictor

妊娠期肝内胆汁淤积症(intrahepatic cholestasis of pregnancy, ICP)是性激素、家族遗传、免疫、环境等多因素相互作用的结果,导致妊娠中晚期胆汁淤积肝细胞及肝内胆管,使孕妇血中胆汁酸水平升高及肝功能异常,临床上以皮肤瘙痒、高胆汁酸、黄疸、肝酶异常为特点,妊娠终止后完全消失。南美的智利和玻利维亚是全球高发地区可达 6%~27%^[1],重庆市发病率在全国较高 5 年前报道为 6.0%^[2]。其最大的危害是围生儿结局不良,可导致早产发病率 19%~60%^[3-4],胎儿宫内窘迫 22%~41%^[4-5],胎死宫内 0.75%~2%^[6-7]。最近的临床和生化研究提供证据,证明了 ICP 胆汁酸和孕酮代谢的改变^[8-9]。尽管如此,对导致围生儿结局不良的确切原因不十分清楚。近年来人们探求各种策略,以改善产科结局。然而,在一些研究中,研究人员认为通过传统产前监测手段并不能提高 ICP 围生儿不良结局的预测^[4-6],以便指导执行有效措施改善产科结局。在一项来自英国的小样本研究中,阐明了 ICP 发生不良临床结局的时间和预测^[10]。因此,本研究对 2006 年 5 月至 2008 年 5 月在本院住院分娩的 ICP 患者进行前瞻性研究,旨在评估其临床症状和生化指标对预测 ICP 围生期发生不良结局的意义。

1 临床资料

1.1 一般资料 研究对象为 2006 年 5 月至 2008 年 5 月在本

院住院分娩的无妊娠高血压疾病、肾病、糖尿病的 478 例 ICP 患者,同期产科住院分娩 7 032 例,ICP 发病率为 6.8%。根据妊娠结局进行分组,选择出现围生儿不良结局(早产、胎儿窘迫、胎死宫内)中至少一项为 A 组 218 例,B 组为无上述不良结局 270 例。

1.2 肝功能 均采用空腹静脉血 3mL,日本岛津 CL-8000 型全自动生化分析仪检测,使用试剂分别由浙江东瓯生物工程有限公司和上海科华东菱诊断用品有限公司提供。检测指标:总胆汁酸(TBA),总胆红素(TB),直接胆红素(DB),丙氨酸氨基转移酶(ALT),天门冬氨酸氨基转移酶(AST)。TBA、TB、DB 测定方法:循环酶速率法,钒酸盐氧化法。

1.3 甘胆酸(CG) 使用仪器是 GC-911 型 γ 放射免疫计数器,使用试剂由北京科美东雅生物技术有限公司提供,质控品由北京科美东雅生物技术有限公司提供。采用放射免疫方法测定 CG。

1.4 瘙痒评分标准 采用 Ribalta(1991 年)制定的标准^[11]。0 分:无瘙痒;1 分:偶有瘙痒;2 分:间断瘙痒,无症状波动;3 分:间断瘙痒,有症状波动;4 分:持续性瘙痒,日夜无变化。

1.5 诊断标准 ICP 诊断标准参照文献[12],分度诊断参照文献[2],ICP 症状及其生化指标产后迅速消失或者恢复正

* 基金项目:重庆市卫生局医学科研基金资助项目(05-2-219)。

常,且排除肝胆系统其他疾病。

1.6 临床干预治疗 产前门诊对出现瘙痒症状常规检测肝功能和甘胆酸。轻度 ICP 患者口服熊去氧胆酸,1 周后复查肝功能。一旦诊断为重度 ICP 患者,住院予以联合药物治疗和产科管理,采取本院具体方案^[13]。

1.7 统计学方法 采用 SPSS13.0 统计学软件包进行统计学分析,行 χ^2 检验和二项制多元 Logistic 回归分析。

2 结果

2.1 两组患者初次诊断为 ICP 时检测的血生化指标、瘙痒程度和持续时间,见表 1。围生儿不良结局的 ICP 患者在初次诊断时检测的 TBA 值比结局良好者高,其差异有统计学意义($P < 0.01$),初诊时瘙痒症状持续时间两组相比差异有统计学意义($P < 0.05$)。但两组的年龄、瘙痒程度和其他生化指标相比差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 1 不同围生儿结局的初次就诊时临床指标的比较($\bar{x} \pm s$)

项目	不良结局($n=218$)	结局良好($n=270$)	P
年龄(岁)	27.64.3	26.5±4.5	>0.05
瘙痒程度(评分)	3.5±0.5	3.1±0.5	>0.05
瘙痒持续时间(d)	10±3	3±1	<0.05
TBA($\mu\text{mol/L}$)	48.5±12.3	32.5±10.3	<0.01
CG(mg/L)	15.5±6.8	14.5±5.2	>0.05
TB($\mu\text{mol/L}$)	11.8±4.3	10.8±3.9	>0.05
ALT(u/L)	161.5±74.3	191.5±124.6	>0.05
AST(u/L)	131.8±64.8	140.8±114.4	>0.05

2.2 为揭示影响围生儿结局潜在风险因素,应用二项制多元 Logistic 回归分析方法,对临床指标中有显著意义的两种因素:TBA 和瘙痒持续时间进行分析,见表 2。二者作为预测不良围生儿结局的潜在风险因素有显著意义。

表 2 评价预测不良围生儿结局的潜在风险因素的 logistic 回归分析

风险因素	OR	95%CI	P
瘙痒持续时间(d)	4.882	1.693~14.093	<0.01
TBA($\mu\text{mol/L}$)	1.091	1.011~1.155	<0.05

3 讨论

早在 1883 年 Ahlfield 报道了首例 ICP 病例,但直到 1970 年人们才逐渐接受了 ICP 的概念,在我国 20 世纪 80 年代,ICP 已引起产科医师的重视。迄今近 40 年国内外许多机构对 ICP 进行了大量的研究,其临床表现、诊断以及基本病理生理被认识到与肝脏异常代谢有关,但是如何引起围生儿不良结局却不十分清楚。本研究旨在探索影响围生儿结局潜在风险因素。在本院诊断为 ICP 患者 478 例中,发现初诊时检测的 TBA 值和瘙痒持续时间可以预测围生儿不良结局的发生。Glantz 等^[14-15]也发现高 TBA 值和围生儿不良结局有关。但瘙痒持续时间和围生儿不良结局的相关性却是本研究首次发现。

ICP 患者引起围生儿不良结局中,早产发病率最高,早产分为自发性早产和医源性早产,自发性早产的发生与下列因素有关。高水平的胆汁酸刺激前列腺素释放诱发早产。胆汁酸还可激活子宫平滑肌细胞催产素受体,提高其表达和敏感性,

从而使子宫对催产素敏感性增加,引起早产。另外,胆汁酸在胎盘绒毛间隙沉着,使胎盘间隙狭窄,胎盘灌流量减少,从而胎盘源性一氧化氮减少,使子宫平滑肌敏感性增加,导致早产。胎儿宫内缺氧和胎死宫内的病理生理基础:(1)高浓度胆汁酸淤积于胎盘使绒毛间隙狭窄,减少胎盘血流灌注量;(2)高胆汁酸血症和高胆汁酸羊水能刺激胎盘及脐血管收缩;(3)淤积的胆汁酸胆红素直接细胞毒作用损害胎儿。而胎儿宫内缺氧又是医源性早产的主要原因。这些病理变化程度,具有胆汁浓度依赖性。也就是说,只有当胆汁淤积达到一定程度后,才引起围生儿结局不良^[16-19]。胆汁淤积程度和发病时间具有相关性,瘙痒是 ICP 最具特征的症状,孕期一旦出现瘙痒症状并且排除了其他原因,就说明母体内胆汁酸已经有一定程度的淤积,如果此时没有给予促胆汁酸排泄的治疗,那么淤积程度逐渐加重,通过上述病理生理学影响胎儿,从而导致围生儿不良结局的发生。这就进一步论证了瘙痒持续时间与结局有关。由此说明早诊断、早治疗就显得尤为重要,如果在刚刚起病还没有出现瘙痒症状及时诊断,而此时病情较轻,给予有效的药物治疗,其预后会得到良好改善,这一点已经得到证实^[20]。

另外,适时选择分娩时机对提高 ICP 胎儿预后具有重要意义。有研究发现 ICP 死胎大多数突然发生于 34~35 周以后^[21],如果结合本研究的发现初诊时检测的 TBA 值和瘙痒持续时间,指导分娩时机的选择,不但可以避免不必要的医源性早产,还可以减少胎死宫内的发生。这还有待进一步研究去证实。

参考文献:

- [1] Lammert F, Marschall HU, Glantz A, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: molecular pathogenesis, diagnosis and management[J]. J Hepatol, 2000, 33(6): 1012.
- [2] 漆洪波, 邵勇, 吴味辛, 等. 妊娠肝内胆汁淤积症分度诊断和处理的临床意义[J]. 中华妇产科杂志, 2004, 39(1): 14.
- [3] Bacq Y, Sapey T, Brechot MC, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a French prospective study[J]. Hepatology, 1997, 26: 358.
- [4] Riaseco AJ, Ivankovic MB, Mnzur A, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a retrospective case-control study of perinatal outcome[J]. Am J Obstet Gynecol, 1994, 170: 890.
- [5] Alsulyman OM, Ouzounian JG, Ames-Castro M, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: perinatal outcome associated with expectant management[J]. Am J Obstet Gynecol, 1996, 175: 957.
- [6] Fisk NM, Storey GN. Fetal outcome in obstetric cholestases[J]. Br J Obstet Gynaecol, 1988, 95: 1137.
- [7] Heinonen S, Kirkinen P. Pregnancy outcome with intrahepatic cholestasis[J]. Obstet Gynecol, 1999, 94: 189.
- [8] Macias RI, Pascual MJ, Bravo A, et al. Effect of maternal cholestasis on bile acid transfer across the rat placenta-maternal liver tandem[J]. Hepatology, 2000, 31: 975.
- [9] Meng LJ, Reyes H, Palma J, et al. Progesterone metabolism in normal human pregnancy and in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy[M]. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1996: 91. (下转第 3055 页)

在宫内发育状况最简单和常用的指标。本研究显示 16 年来新生儿出生体质量呈上升趋势,提示对孕期营养重视日益提高。同时极低出生体质量儿(出生体质量小于 1 500g)亦增加($P=0.02$),并有超低出生体质量儿(小于 1 000g)出生。出生体质量大于 4 000g 者 2008 年占 4.47%,较 1992 年 3.13% 明显增加($P<0.05$),与国内其他城市^[4]报道一致,提示营养过度或不均衡。

16 年来不同胎龄平均体质量变化明显。37~41 周胎龄平均体质量呈升高趋势($P<0.05$);33~36 周和 42 周亦呈升高趋势,但差异无统计学意义,小于 33 周无规律,但这些胎龄段样本量小可能影响统计结果准确性。2008 年新生儿出生平均体质量($3\ 211.64\pm 560.31$)g,男($3\ 252.21\pm 567.01$)g,女($3\ 186.58\pm 514.53$)g,1992 年平均体质量($3\ 179.07\pm 476.80$)g,男($3\ 219.72\pm 479.14$)g,女($3\ 136.74\pm 472.11$)g。2008 年平均体质量、男女平均体质量均显著高于 1992 年($P=0.016$ 、 $P=0.03$ 、 $P=0.001$)。

新生儿的健康指标与胎龄密切相关。SGA 可能存在宫内生长发育迟缓,易发生围产期窒息、低血糖、先天畸形、慢性宫内感染、肺出血等。LGA 同样存在相应的疾病高风险。本次研究显示足月儿中 LGA 发生率 2008 年较 1992 年明显增加($P<0.01$),SGA 发生率减少($P<0.01$),早产儿 SGA 发生率 2008 年较 1992 年减少($P=0.006$),LGA 发生率无明显差异。2008 年资料显示早产 SGA 发生率(8.57%)明显高于足月儿 SGA 发生率(2.99%)($P<0.01$)。

值得注意的是低龄母亲和高龄母亲的比例的提高。2008 年组中有 19 例孕产妇年龄小于 20 岁(1.5%),1992 年仅 2 例(0.13%)。2005 年全国流调调查资料显示小于 20 者占岁 0.8%。这一部分孕产妇经济文化状态明显差于适龄孕产妇,产前抑郁发生率较高,其心理和社会的不良状态给自身和胎/婴儿的健康和安全带来隐患^[5]。低/高龄生产不仅产妇本身危险系数增加,出生缺陷发生率亦明显提高。郑晓瑛等^[6]对我国

出生缺陷高发地区调查研究报道,孕产妇年龄小于 20 岁组和大于 30 岁组出生缺陷发生率明显高于 20~24 岁和 25~29 岁年龄组。这类孕产妇产前若无正规产检者,更容易给家庭、社会带来沉重负担。因此有必要加强对孕产期产检的规范化和完善。在生产次数上,随着多年来计划生育的实施,多数孕产妇仅生产一次,虽然 2 次及以上生产也有所上升(2008 年 14.3%,1992 年为 12.4%),但差异无统计学意义($P>0.05$)。

近年来剖宫产率提高不仅因母胎疾病的影响,社会因素(国外亦称非临床因素,系指无明显医学指征,孕妇和家属要求手术)剖宫产比例很高,这与医患关系紧张、医生为规避医疗纠纷风险有一定关系。应加强孕产期保健定期产检,提高产科医生的综合水平,同时做好孕期宣传提高产妇及家属对剖宫产的认识,鼓励产妇阴道分娩,严格掌握剖宫产指征,加强医患沟通,在以后的工作中期待能得到更好的充分认识和改善。

参考文献:

- [1] 张燕萍,张志秦.太原市新生儿胎龄相关体格发育的调查[J].中华围产医学杂志,2008,11(1):22.
 - [2] 刘惠龙,黄小云.2005 年深圳不同胎龄初生儿体格发育均值研究[J].中国妇幼保健,2007,22(16):2203.
 - [3] 陈征,林乐英.福州地区 12 459 例不同胎龄新生儿出生体重的调查[J].福建医药杂志,1997,19(1):68.
 - [4] 赵欣,戴钟英.近 10 年新生儿出生体重变化趋势的分析[J].上海医药,2001,24(6):576.
 - [5] 来小彬,郑修霞,宫玉花,等.低龄妊娠妇女孕期心理健康状态分析[J].中国妇幼保健,2006,21(6):799.
 - [6] 郑晓瑛,宋新明,陈功,等.中国出生缺陷高发地区出生缺陷的发生水平和流行病学特征[J].中华流行病学杂志 2007,28(1):42.
- (收稿日期:2009-06-05)
-
- (上接第 3052 页)
- [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(7):676.
 - [11] Ribaltal, Reyes, H, Gonzales, MC. S-adenosyl-L-Methionine in the treatment of patient with intrahepatic cholestasis of pregnancy: a randomized double-blind, placebo-controlled study with negative results[J]. Hepatology, 1991, 13(6):1084.
 - [12] 戴钟英.中华妇产科学[M].北京:人民卫生出版社,1999:500.
 - [13] 王雪燕,冯丽娟.联合治疗重度妊娠期肝内胆汁淤积症 30 例临床观察[J].重庆医学,2007,36(7):623.
 - [14] Glantz A, Marschall HU, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Relationships between bile acid levels and fetal complication rates[J]. Hepatology, 2004, 40: 467.
 - [15] Kondrackiene J, Beuers U, Zalinkevicius R, et al. Predictors of premature delivery in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy [J]. World J Gastroenterol, 2007, 13(46):6226.
 - [16] Palmer PG, Eads J. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: A critical review[J]. J Perinat Neonatal Nurs, 2000, 14(1):39.
 - [17] Germain AM, Kato S, Carvajal JA, et al. Bile acids increase response and expression of human myometrial oxytocin receptor[J]. Am J Obstet Gynecol, 2003, 189:577.
 - [18] Marin JJ, Macias RI, Serrano MA. The hepatobiliary-like excretory function of the placenta. A review[J]. Placenta, 2003, 24:431.
 - [19] 李健伟,刘建.雌激素与妊娠期肝内胆汁淤积症发病关系的研究进展[J].国际检验医学杂志,2006,27(6):507.
 - [20] Ambros-Rudolph CM, Glatz M, Trauner M, et al. The importance of serum bile acid level analysis and treatment with ursodeoxycholic acid in intrahepatic cholestasis of pregnancy: a case series from central Europe[J]. Arch Dermatol, 2007, 143(6):757.
 - [21] 王晓东,彭冰,姚强,等.妊娠肝内胆汁淤积症 1 210 例围生结局分析[J].中华医学杂志,2006,86(7):446.
- (收稿日期:2009-06-05)