

· 临床研究 ·

妊娠期肝内胆汁淤积症 206 例临床分度及其分娩结局探讨

曹引丽, 邱洪涛, 陈志兵

(陕西省妇幼保健院妇产科 710003)

摘要:目的 探讨妊娠期肝内胆汁淤积症(ICP)分度诊断和处理的临床意义。方法 回顾性分析经产前检查并诊断为 ICP 的 206 例患者,根据血清胆红素、肝转氨酶和甘胆酸水平分为轻度与重度。观察其妊娠结局及围产儿预后。结果 两组终止妊娠的平均孕周、治疗时间比较,差异有统计学意义($P < 0.01$)。重度组羊水粪染、新生儿窒息和新生儿转入新生儿重症监护病房(NICU)的发生率分别为 27.3%(6/22)、31.8%(7/22)、40.9%(9/22),明显高于轻度组[15.8%(29/184)、5.4%(10/184)、5.4%(10/184)]。结论 ICP 患者进行分度诊断和处理,有助于改善围产儿预后。

关键词:妊娠并发症;胆汁淤积,肝内;预后

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2010.24.041

中图分类号:R714.255

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2010)24-3394-02

Clinical division and mode of delivery analysis of 206 cases with intrahepatic cholestasis of pregnancy

CAO Yin-li, QIU Hong-tao, CHEN Zhi-bing

(Department of Obstetrics and Gynecology, Shanxi Maternal and Child Health Care Hospital, Xi'an 710003, China)

Abstract: Objective To investigate the clinical significance of the indexing diagnosis and treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy(ICP). **Methods** 206 patients diagnosed as ICP prenatal examination in our hospital during last three years according to serum bilirubin, liver transaminase and cholyglycine levels, were divided into mild group and severe group. Observe pregnancy outcome and perinatal prognosis. **Results** (1) Termination of pregnancy of the mild and severe group, the average gestational age of patients were respectively (34.21 ± 1.16) weeks and (37.17 ± 1.05) weeks. The two groups were significant different ($P < 0.01$). (2) Expected treatment time of severe and mild group time were (10.76 ± 1.24) d and (19.33 ± 1.16) d. The two groups was significant different ($P < 0.01$). (3) The severe group including meconium-stained amniotic fluid, neonatal asphyxia and transferring into neonatal intensive care unit(NICU), the occurrence rate was 27.3(6/22), 31.8(7/22), 40.9%(9/22), significantly higher than the mild group 15.8%(29/184), 5.4%(10/184), 5.4%(10/184). **Conclusion** It is helpful to improve perinatal prognosis by indexing diagnosis and treatment with ICP patient.

Key words: pregnancy complications; cholestasis; intrahepatic; prognosis

妊娠期肝内胆汁淤积症(ICP)是以妊娠期皮肤瘙痒和黄疸为主、产后症状迅速消失为特征的妊娠期并发症。ICP 孕妇预后良好,但对胎儿有不良影响,可导致早产、胎儿宫内窘迫、死胎、死产等。特别是妊娠晚期突发性胎儿死亡,既难以预料又无法准确监测,给产科工作者以巨大困惑的同时,也带给孕产妇及家属极大的精神创伤^[1]。产前对 ICP 进行合理的临床分度治疗有助于确定终止妊娠的时机和选择适当的分娩方式^[2],减少妊娠的不良结局。现将本院 2007 年 1 月至 2010 年 1 月收治的 206 例 ICP 患者进行临床分度适时治疗和分娩方式分析,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择单胎妊娠、无妊娠高血压疾病及糖尿病、肾病等合并症的 206 例 ICP 患者作为研究对象。根据本院拟定的 ICP 临床分度标准,在产前检查或住院期间对 ICP 进行临床分度诊断,并根据病情变化重新分度。符合轻度 ICP 患者 184 例(轻度组),重度 ICP 患者 22 例(重度组,其中 13 例系首次诊断即为重度 ICP,9 例系轻度 ICP 患者治疗过程中转为重度 ICP)。孕妇年龄为 21~39 岁,平均(27 ± 4)岁;孕周为 29~41 周,平均(36.18 ± 2.10)周。其中初产妇 193 例,经产妇 13 例。

1.2 ICP 诊断标准 参照文献^[3]。

1.3 ICP 分度标准 轻度 ICP:(1)血清总胆红素(TBIL) $< 21 \mu\text{mol/L}$,直接胆红素(DBIL) $< 6 \mu\text{mol/L}$;(2)血清丙氨酸氨基转移酶(ALT) $< 250 \text{ u/L}$,天冬氨酸氨基转移酶(AST) $< 250 \text{ u/L}$;(3)血清甘胆酸(CG) $< 30 \text{ mg/L}$ 。重度 ICP:(1)TBIL

$\geq 21 \mu\text{mol/L}$,DBIL $\geq 6 \mu\text{mol/L}$ 。(2)ALT $\geq 250 \text{ u/L}$,AST $\geq 250 \text{ u/L}$ 。(3)CG $\geq 30 \text{ mg/L}$ 。ICP 临床症状中的瘙痒程度和持续时间、血清总胆汁酸(TBA)水平不作为分度标准。

1.4 肝功能及 CG 水平的测定 采用日本日立公司生产的 7170A 全自动生化分析仪,检测两组孕妇的肝功能,检测指标包括 ALT、AST、碱性磷酸酶(ALP)、 γ -谷氨酰转移酶(GGT)、TBIL、DBIL、TBA 等。采用放免法测定 CG 水平,试剂盒由上海生物制品研究所提供。

1.5 治疗方法

1.5.1 轻度 ICP 的处理 妊娠未满 28 周的患者,门诊给予中药茵陈、黄芩等方剂,每天 1 剂,10 d 为 1 个疗程,并加用口服熊去氧胆酸片,每天 3 次[$15 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$],两周复查肝功能和甘胆酸,病情加重的患者住院治疗。妊娠 28 周后每周予以胎儿监护(NST),每周 1 次脐血流监测,妊娠 37 周后根据 NST、B 超和脐血流检查结果、头盆关系和宫颈评分等,决定分娩时间和分娩方式。有阴道分娩条件的患者行缩宫素激惹试验(OCT),阴性者在严密监护下进行阴道试产,适当放宽剖宫产指征。

1.5.2 重度 ICP 的处理 确诊为重度 ICP 患者立即住院治疗,妊娠未满 28 周且胎儿情况良好者,可给予静滴丹参,7~10 d 为 1 个疗程。S2 腺苷蛋氨酸(思美泰)每天 1 000 mg,7 d 为 1 个疗程,口服熊去氧胆酸片,共 20 d,间隔 2 周后可进行第 2 个疗程。治疗 1 个疗程后分别抽空腹血测 TBA、CG、TB、DB、ALT 和 AST;同时严密监护胎儿情况。如果治疗后转为

表 1 两组患者一般情况比较(±s)

组别	初产妇(n)	经产妇(n)	平均年龄(岁)	平均孕周(周)	终止妊娠(周)	期待治疗时间(d)
轻度组	175	9	27.14±3.11	37.11±2.16	37.17±1.05	19.33±1.16
重度组	19	3	25.19±3.18	35.17±2.13	34.21±1.16	10.76±1.24

轻度 ICP, 后续治疗可单用熊去氧胆酸片, 足月后行 OCT 并在严密监护下阴道试产。孕 33 周以上患者治疗过程中出现胎儿窘迫, 估计胎儿存活可能性大者, 立即行剖宫产终止妊娠, 产前肌肉注射维生素 K₁ 预防产后出血。孕 34 周以上者, 如果生化指标下降不明显, 胎儿估计 1 500 g 以上者, 不论 NST 结果如何, 均立即行剖宫产终止妊娠。

1.6 统计学处理 应用 SPSS13.0 统计软件进行统计学分析, 并行 t 检验及 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 ICP 患者的妊娠结局 206 例 ICP 中, 羊水粪染(Ⅱ~Ⅲ度)35 例(17.0%), 新生儿窒息(1 min Apgar 评分: ≤ 7 分)17 例(8.3%), 新生儿转入重症监护室(NICU)25 例(12.1%), 低体质量儿(出生体质量: $< 2 500$ g)19 例(9.2%), 围产儿死亡 2 例(1.0%), 产后出血(≥ 500 mL)9 例(4.4%)。

2.2 两组妊娠结局比较 重度组羊水粪染、新生儿窒息和新生儿转入 NICU 的发生率明显高于轻度组($P < 0.001$)。两组低体质量儿、围产儿死亡和产后出血的发生率比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 见表 1、2。

表 2 两组患者妊娠结局比较[n(%)]

组别	n	羊水污染	新生儿窒息	入 NICU	围生儿死亡	产后出血
轻度组	184	29(15.8)	10(5.4)	10(5.4)	0	7(3.8)
重度组	22	6(27.2)	7(31.8)	9(40.9)	2(9.1)	2(9.1)

2.3 两组患者的分娩方式比较 206 例 ICP 患者中, 阴道分娩 148 例(71.8%), 剖宫产 58 例(28.2%)。阴道分娩中只有 2 例为重度 ICP。其中 1 例重度 ICP 入院时宫口已开全, 经阴道分娩; 另 1 例临产前诊断为轻度 ICP, 因此阴道试产, 分娩时根据实验室检测结果的变化修正诊断为重度 ICP。轻度组剖宫产患者中大多数为阴道试产后或产程中急诊进行剖宫产, 阴道分娩 146 例(79.3%), 剖宫产 38 例(20.7%)。重度组为择期剖宫产或出现胎儿窘迫、先兆早产宫缩抑制剂效果不佳时急诊行剖宫产, 阴道分娩 2 例(9.1%), 剖宫产 20 例(90.9%)。

3 讨 论

ICP 主要特点是妊娠中晚期出现瘙痒和黄疸, 孕妇胆汁酸水平升高。Caughy^[4] 研究发现皮肤瘙痒程度与 ICP 分型无关, 也与围产儿死亡率、窒息及早产发生率无关, 提示皮肤瘙痒不能作为分型依据, 也不能根据瘙痒程度决定临床处理。但皮肤瘙痒仍是大多数患者的首发症状, 有助于早期发现 ICP。

3.1 产前进行 ICP 分度诊断的重要性 ICP 主要危害是引起胎儿宫内缺氧及早产, 使围产儿死亡率升高。孕妇胆汁酸增高, 尤其是甘胆酸增高沉积于胎盘绒毛间隙引起胎儿血供减少, 是引起围产儿病率的病理基础。处理仅限于改善孕妇症状和胎儿预后, 这有赖于早发现、早治疗, 密切监护并适时终止妊娠^[5-6]。

有研究显示, ICP 并发胎儿窘迫的发生率为 28.19%~38.16%, 早产发生率为 16.19%~18.10%, 围产儿死亡率为 1.12%^[7-9]。目前在 ICP 的处理上存在两种倾向值得关注: 一是一旦诊断明确, 担心胎儿窘迫, 甚至突发胎儿死亡, 不管病情

轻重, 一律采用剖宫产终止妊娠, 使治疗性早产增多, 围产儿预后却并无改善; 另一种是盲目采用期待疗法, 结果一旦出现宫缩, 加重胎儿缺氧, 导致新生儿窒息或围产儿死亡。本研究妊娠结局中两组胎儿窘迫、新生儿窒息和羊水粪染发生率比较, 差异有统计学意义($P < 0.001$)。因此, 如何确定对胎儿危害较大的重度 ICP, 做出恰当处理, 是目前临床工作中需要迫切解决的问题。

3.2 ICP 分度诊断的依据 目前国外对 ICP 尚无具体的分度标准可以借鉴, 国内对此也存在争议。Lammert 等^[10] 认为, 单纯瘙痒为轻型, 瘙痒合并黄疸为重型。由于 ICP 的主要危害是导致胎儿缺氧, 所以区分其严重程度的标准应当建立在对胎儿影响的评估上。临床观察研究显示: (1) ICP 血清胆红素或肝酶升高者, 胎儿窘迫及羊水粪染的发生率显著升高, 血清胆红素或肝酶水平更能反映 ICP 的严重程度及其对胎儿的危害程度; (2) 有研究发现 ICP 甘胆酸的升高较总胆汁酸的增高意义更大, 特异性更高。本研究提示 TBA 水平与胎儿窘迫及羊水粪染的发生率无关, 这与 Lucangioli 等^[11] 研究结果一致。所以 ICP 的临床分度应以胆红素、甘胆酸和肝酶水平为主要依据。

3.3 ICP 分度诊断和分度处理的意义 本研究对产前 ICP 患者进行分度诊断, 选择不同的处理方案。结果显示轻度 ICP 患者羊水粪染、新生儿窒息、转入 NICU、低体质量儿的发生率明显低于重度。提示这一临床分度标准可以反映 ICP 病情的严重程度。避免了处理上的盲目性, 有助于合理制订处理方案^[2], 避免盲目行剖宫产, 减少治疗性早产和低体质量儿的发生, 有助于改善围产儿预后。重度 ICP 因胎儿常不能耐受宫缩时的缺氧环境, 为防止胎儿猝死, 在妊娠 35~36 周择期行剖宫产, 以减少新生儿窒息和避免围产儿死亡。本研究制订的 ICP 临床分度和处理原则尚需进一步完善, 有待于更多的资料进行总结和研究。

参考文献:

[1] 戴钟英. 妊娠期肝内胆汁淤积症时终止妊娠的时机选择[J]. 实用妇产科杂志, 2002, 18(1): 11.
 [2] 曹泽毅. 中华妇产科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1999: 502.
 [3] 林安平, 卢春东, 王琳, 等. 1 340 例妊娠期肝内胆汁淤积症的回溯性分析[J]. 中华围产医学杂志, 2010, 13(2): 102.
 [4] Caughy AB. Cholestasis of pregnancy: in need of a more rapid diagnosis[J]. J Perinatol, 2006, 26: 525.
 [5] Arrese M, Reyes H. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a past and present riddle[J]. Ann Hepatol, 2006, 5: 202.
 [6] 郑英如, 李力, 俞丽丽, 等. 妊娠期肝内胆汁淤积症甘胆酸水平与胎儿窘迫的关系[J]. 重庆医学, 2009, 38(8): 931.
 [7] 赵纯全, 邵勇, 吴味辛. 妊娠期肝内胆汁淤积症的临床分型研究[J]. 实用妇产科杂志, 1999, 15: 199.
 [8] 古航, 胡电. 妊娠期肝内胆汁淤积症[J]. 中华妇产科杂志, 2002, 38: 121.

0.01),见表 4。

表 4 心电图异常分布情况(n)

患者类别	异常	ST-T 或 T 波改变	心动过速	心动过缓	心肌缺血	室性期前收缩	其他
藏族	61	16	18	15	3	0	9
非藏族	68	26	20	4	7	5	6

3 讨论

日喀则地区为全球海拔最高的地区之一,幅员辽阔,常住人口仅 60 余万,以藏族为主。由于海拔高,紫外线强,空气氧含量不足,以及民族组成等因素,妊娠妇女的生理、心理特点有别于内地女性,藏族患者相对更加畏惧人流手术,选择药流偏多,两组比较差异有统计学意义,部分女性由于胚囊较大,选择服用药流后直接行清宫手术,减少宫颈扩张时的痛苦。因此在术前加强语言沟通,了解患者对终止妊娠的担忧和顾虑,帮助缓解紧张情绪,及时安慰并疏导患者。如术前发现患者极度紧张,建议行无痛人流手术^[2-3],有助于减轻其心理负担。

在术前心电图检查中发现,平均心率为 76.88 次/min,其中藏族患者心率为 74.43 次/min,显著低于非藏族患者(78.11 次/min)。这种差异可能与藏族世代居住于高原地区,对氧含量仅有内地 2/3 左右的低氧环境具有组织适应性,具有更大氧摄入和肺活量^[4],其迷走神经张力活性^[5]略高有关。非藏族患者则大多出生于内地,由于工作、经商、务工等原因旅居于高原,对低氧环境以功能性适应为主^[6],心率高于藏族患者。早孕患者心电图异常率为 11.11%,两组比较无明显差异。其中藏族患者心电图异常率为 10.37%,前 3 位异常分别为窦性心动过速、ST-T 或 T 波改变、窦性心动过缓,分别为 3.07%,2.73%和 2.55%,非藏族患者心电图异常占 11.87%,前 3 位分别为 ST-T 或 T 波改变、窦性心动过速、心肌缺血,分别为 4.54%,3.49%和 1.22%,两组比较差异有统计学意义。高 ST-T 或 T 波改变可能与高原低氧对心肌损伤有关,藏族患者窦性心动过缓的高发生率进一步证实其迷走神经对低氧的反应性略高^[4],非藏族患者发生心肌缺血也应与高原缺氧有关,如果继续妊娠,可能对母儿发生不良影响^[7]。

人流术中可能出现损伤、出血、穿孔和漏吸等手术并发症,特别是子宫和宫颈的局部刺激引起迷走神经反射,迷走神经兴奋而出现心动过缓、心律失常、血压下降、面色苍白等人流综合征,有报道其发病率为 12%~13%^[8]。为减少刺激,术前采用米索前列醇阴道上药,促进宫颈成熟,软化宫颈^[1],部分患者甚至不需扩张宫颈即可完成手术。术中注意操作轻柔稳准,尽量避免迷走神经兴奋。同时术中由专业护士陪伴,观察患者情绪、面色、心率变化等情况,必要时加强抚触、握手、按摩腹部等,有效缓解患者的紧张和恐惧心理,并注意加强吸氧^[9-10]。特别是心电图异常患者,术中如果发现患者心率变化较快,及时暂停手术,并适当补液治疗。对心动过缓的藏族患者更应仔

细操作,本组所有手术无 1 例人流综合征等手术并发症发生。由于民族不同,语言不同,对藏族患者应加强语言交流,由医师及藏族护理人员同时进行沟通,注意保持亲和性,术中由藏族护士陪伴;术后由藏族护士详细说明术后注意事项,保持外阴清洁卫生,忌性生活、盆浴两周以及服药方法等,经多方信息反馈,患者无 1 例感染,治疗效果满意。

早孕流产方法只是一种补救措施,不能作为一种避孕方法,因此围术期应加强术后避孕方法宣传^[11]。日喀则地区避孕方法主要采用宫内节育器避孕,少部分采用皮内埋植、长效避孕药等进行避孕,极少采用短效避孕药、紧急避孕药、避孕套等方法,其中藏族女性对于紧急避孕方法、避孕套等知识了解更少,尤其是农牧区女性,极少或从未进行过紧急避孕。因此在避孕方法交流中,应更加注重避孕知识的介绍,建议患者尽早避孕,尽量减少再次意外妊娠的发生,以减少相关的并发症以及对身体的远期伤害。

参考文献:

- [1] 蓝晓林,倪剑武.米索前列醇配伍异丙酚和芬太尼用于无痛人流的临床观察[J].浙江临床医学,2006,8(11):1220.
- [2] 曾令全,李频,朱长江.无痛人流刮术 100 例的临床观察[J].重庆医学,2007,36(6):574.
- [3] 徐凤和,杨晓菊,王世瑞.清醒镇痛、镇痛在人工流产术中的应用[J].实用妇产科杂志,2004,20(4):113.
- [4] Sun SF, Droma TS, Zhang JG, et al. Greater maximal O₂ uptakes and vital capacities in Tibetan than Han residents of Lhasa[J]. Respir Physiol,1990,79(2):151.
- [5] Meyer M, Rahmel A, Marconi C, et al. Is the heart preadapted to hypoxia? Evidence from fractal dynamics of heartbeat interval fluctuations at high altitude (5 050 m) [J]. Integr Physiol Behav Sci,1998,33(1):9.
- [6] 于伊,柳茵,栗淑兰,等.高原世居藏族健康成人心率及心率变异性分析[J].高原医学杂志,2005,15(2):26.
- [7] 周晓勤,徐咏梅,陈新,等.妊娠期心电图改变及临床分析[J].四川医学,2008,29(12):1698.
- [8] 曹泽毅.中华妇产科学[M].2版.北京:人民卫生出版社,2008:2840.
- [9] 杨晓霞,刘庆翠,周群,等.2 329 例孕期心电图分析[J].医药论坛杂志,2004,25(3):47.
- [10] 王灵霞.人工流产综合征的观察及护理[J].中华现代护理杂志,2005,12(2):53.
- [11] 邓晓慧,金英淑,倪艳玲.人工流产围术期护理[J].中国实用医药,2009,4(15):219.

(收稿日期:2010-06-13 修回日期:2010-07-19)

(上接第 3395 页)

- [9] 刘云,漆洪波,李小木,等.妊娠期肝内胆汁淤积症肝功能指标与胎儿预后的关系[J].中国实用妇科与产科杂志,2001,17(4):349.
- [10] Lammert F, Marschall HU, Glantz A, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: molecular pathogenesis, diagnosis and management[J]. J Hepatol,2000,33:1012.

- [11] Lucangioli SE, castano G, contin MD, et al. Lithocholic acid as a biomarker of intrahepatic cholestasis of pregnancy during ursodeoxycholic acid treatment[J]. Ann Clin Biochem,2009,46(1):44.

(收稿日期:2010-05-15 修回日期:2010-07-13)