

· 临床研究 ·

## ICP 孕妇伴胆红素升高与围产儿预后的关系

孙荻娜, 孙江川, 刘 建<sup>△</sup>

(重庆医科大学附属第二医院妇产科 400010)

**摘要:**目的 研究肝内胆汁淤积症(ICP)孕妇伴胆红素升高与围产儿预后的关系。方法 选择 2008 年 1 月至 2010 年 12 月该院住院分娩的 ICP 孕妇伴胆红素水平升高 21 例为治疗组, ICP 孕妇胆红素水平正常 56 例为对照组, 比较两组围产儿的预后。结果 治疗组围产儿羊水胎粪污染、胎儿窘迫、早产、新生儿窒息及死胎(死产)的发生率分别为 61.90%、28.57%、9.52%、14.29%、4.76%, 均高于对照组( $P < 0.05$ )。结论 ICP 孕妇胆红素水平升高者围产儿不良结局的发生率明显较高。

**关键词:**胆汁淤积, 肝内; 胆汁酸类和盐类; 胆红素

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.27.014

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2011)27-2735-02

## The relationship between the bilirubin's ascensus of the pregnant with ICP and the perinatar outcome

Sun Dina, Sun Jiangchuan, Liu Jian<sup>△</sup>

(Department of Obstetrics &amp; Gynecology, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

**Abstract:** Objective To investigate the relationship between the bilirubin's ascensus of the pregnant with ICP and the perinatar outcome. Methods Pregnant women with ICP included in this study were divided into two groups, 21 cases with high bilirubin level in the treatment group, and 56 cases with normal level as the control group, then the fetal outcomes of the two groups were analyzed. Results Incidences of meconium passage, fetal distress, premature delivery, asphyxia of newborn and fetal death(stillbirth) in treatment group respectively are 61.90%, 28.57%, 9.52%, 14.29%, 4.76%, which are all higher than the ones in control group ( $P < 0.05$ ). Conclusion The higher the bilirubin level is, the more probability of perinatal having ill outcome.

**Key words:** cholestasis, intrahepatic; bile acids and salts; bilirubin

妊娠期肝内胆汁淤积症(intrahepatic cholestasis of pregnancy, ICP)是孕妇妊娠中、晚期的特发性疾病,其生化改变以血清胆汁酸水平升高为主,伴有轻度转氨酶异常,部分伴有胆红素水平的升高。对母体而言是良性疾病;对胎儿危害严重,可致胎儿宫内窘迫、突发胎死宫内、早产、新生儿窒息和死产<sup>[1-2]</sup>。现将本院住院分娩的 ICP 孕妇伴胆红素水平升高 21 例围产儿的预后报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择 2008 年 1 月至 2010 年 12 月本院住院分娩的 ICP 孕妇伴胆红素水平升高 21 例为治疗组, 平均年龄 28.3 岁, 平均孕周 37.4 周; ICP 孕妇胆红素水平正常 56 例为对照组, 平均年龄 27.78 岁, 平均孕周 37.26 周。按照参考文献<sup>[3]</sup>为诊断标准, 两组年龄、孕周、胎次及分娩方式等差异无统计学意义。

**1.2 方法** 比较两组围产儿的结局发生率, 包括羊水胎粪污染、胎儿窘迫、早产、新生儿窒息及死胎(或死产)的发生率。

**1.3 统计学处理** 应用 SPSS11.0 软件进行统计学分析, 组间比较采用  $\chi^2$  检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

两组围产儿预后见表 1。

表 1 两组围产儿预后比较[n(%)]

分组	n	羊水粪染	胎儿窘迫	早产	新生儿窒息	死胎(死产)
治疗组	21	13(61.90)*	6(28.57)*	2(9.52)*	3(14.29)	1(4.76)*
对照组	56	14(25.00)	3(5.36)	3(5.36)	3(5.36)	0(0.00)

\*:  $P < 0.05$ , 与对照组比较。

## 3 讨论

ICP 孕妇中, 围产儿的不良预后以胎儿宫内窘迫最常见。胎儿宫内窘迫是胎儿在宫内有缺氧征象及危及胎儿健康和生命而引起的一种综合征。表现为胎动、胎心率的改变、胎儿肌张力减弱、呼吸运动减弱或消失、羊水胎粪污染等, 其中胎心率的改变和羊水胎粪污染最为常见, 是围产儿死亡的主要原因<sup>[4]</sup>。Roncaglia 等<sup>[5]</sup>研究发现, 胎儿的预后与羊水胎粪污染密切相关, 羊水胎粪污染的发生率升高可能是胆酸刺激胎儿胃肠道, 使结肠蠕动增强, 肛门括约肌松弛所致; 同时羊水中高浓度的胆汁酸可使胎盘绒毛表面血管痉挛, 绒毛静脉血管阻力增加, 胎盘血液灌注减少, 胎盘的储备功能降低而导致胎儿缺氧。Zecca 等<sup>[6]</sup>研究发现, ICP 孕妇生产的新生儿中有 28.6% 发生呼吸窘迫综合征, 其中发生呼吸窘迫综合征的新生儿支气管肺泡灌洗液检测均提示高胆汁酸。ICP 孕妇有脂肪吸收障碍, 多为不饱和脂肪酸摄入不足, 可导致胎、婴儿脑及神经髓鞘发育延迟, 引起婴儿猝死<sup>[7]</sup>。最近有报道指出, 当母体血清胆汁酸水平大于 40  $\mu\text{mol/L}$  时, 每升高 1  $\mu\text{mol/L}$ , 自发性早产、窒息及羊水胎粪污染的发生率就升高 1%~2%<sup>[8]</sup>。常淑芳等<sup>[9]</sup>研究显示, 母体血清胆红素升高与 ICP 孕妇新生儿窒息有关。由此可见, ICP 孕妇胆汁酸升高与胎儿及新生儿的缺氧窒息密切相关。而 Carli 等<sup>[10]</sup>研究发现, 在中度缺氧缺血性脑病(hypoxic ischemic encephalopathy, HIE)的患儿, 其死亡、脑瘫及伴有发育迟缓的发生率均增高。因此, 在 ICP 孕妇的新生儿远期预后还有待深入研究。胆红素与脐血红细胞培养可引起红细胞膜三磷酸腺苷酶(adenosine triphosphatase, ATPase)活性降低, 细胞的氧化磷酸化抑制, ATP 酶生成减少<sup>[11]</sup>, 因此, 推测 ICP 时母

体高浓度的胆红素可通过胎盘进入胎儿体内,影响胎儿红细胞膜上的  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$  酶活性,降低其携氧能力而导致胎儿窘迫。胆红素和胆汁酸对胎儿的不良影响有协同作用<sup>[12]</sup>,因此,伴胆红素水平升高者围产儿不良结局的发生率增高。

Germain 等<sup>[13]</sup>研究发现,子宫肌束以胆汁酸孵育 24 h 后对缩宫素的敏感性增加;子宫肌细胞以胆汁酸孵育 24 h 后缩宫素受体的 mRNA 和蛋白表达增强。Riosco 等<sup>[14]</sup>研究发现,ICP 孕妇的子宫肌对缩宫素的反应性增强,高水平的胆汁酸能促进前列腺素的释放,诱发子宫收缩而导致早产。此外,因 ICP 导致胎儿宫内窘迫而提前终止妊娠,也是早产的原因之一。

大多数研究认为,母血胆酸和胆红素水平、脐血胆酸水平与胎儿预后呈现明显的正相关。本研究结果提示,ICP 孕妇有无胆红素升高与胎儿预后密切相关,其血清胆红素水平能真实地反映和预测其妊娠不良结局的可能性。这可能是由于胆红素增加了胆汁酸与磷脂的比率,从而增加胆汁酸对细胞的毒性作用,使胆汁酸的毒性更大<sup>[15]</sup>。因此,动态监测其水平可用于评估 ICP 孕妇围产儿预后。

#### 参考文献:

- [1] Fisk NM, Storey GN, Storey F, et al. outcome in obstetric cholestasis[J]. Br J Obstet Gynaecol, 1988, 95(11): 1137-1139.
- [2] Heinonen S, Kirkinen P. Pregnancy outcome with intrahepatic cholestasis[J]. Obstet Gynecol, 1999, 94(2): 189-191.
- [3] 曹泽毅. 中华妇产科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1999: 500.
- [4] 张惜阴. 实用妇产科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 255.
- [5] Roncaglia N, Arreghini A, Locatelli A, et al. Obstetric cholestasis; outcome with active management[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2002, 100(2): 167-169.
- [6] Zecca E, De Luca D, Baroni S, et al. Bile acid-induced lung injury in newborn infants; a bronchoalveolar lavage fluid study

[J]. Pediatrics, 2008, 121(1): 146-148.

- [7] Saugstad LF. Optimal foetal growth in the reduction of learning and behavior disorder and prevention of sudden infant death(SIDS) after the first month[J]. Int J Psychophysiol, 1997, 27(2): 107-109.
- [8] Glantz A, Marschall HU, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Relationships between bile acid levels and fetal complication rates[J]. Hepatology, 2004, 40(3): 467-469.
- [9] 常淑芳, 郭娟, 李建伟, 等. 妊娠期肝内胆汁淤积症孕妇围产儿预后相关因素分析[J]. 重庆医学, 2009, 38(6): 634-636.
- [10] Carli G, Reiger I, Evans N. One-year neurodevelopmental outcome after moderate newborn hypoxic ischaemic encephalopathy[J]. J Paediatr Child Health, 2004, 40(4): 217-219.
- [11] Mireles LC, Lum MA, Dennery PA. Antioxidant and cytotoxic effects of bilirubin on neonatal erythrocytes[J]. Pediatr Res, 1999, 45(3): 355-62.
- [12] 孙荻娜, 邹丽. 胆酸、胆红素/胆酸对离体脐动脉血管环的收缩作用[J]. 中华妇幼临床医学杂志, 2009, 5(1): 35-37.
- [13] 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(2): 577-579.
- [14] Romero R, Munoz H, Gomez R, et al. Increase in prostaglandin bioavailability precedes the onset of human parturition[J]. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids, 1996, 54(2): 187-189.
- [15] Bjornbeth LC, Labori KJ, Hvattum E, et al. Effects of intravenous bilirubin infusion on biliary cytotoxicity in pigs[J]. Scand J Gastroenterol, 1999, 34(10): 1042-1044.

(收稿日期: 2011-05-26 修回日期: 2011-06-25)

(上接第 2734 页)

- for essential hypertension[J]. J Hypertens, 2001, 19(5): 857-861.
- [9] 刘红梅, 李启富, 张素华, 等. 血清 hs-CRP 与代谢综合征及其组分的关系[J]. 中华糖尿病杂志, 2005, 13(5): 348-350.
- [10] Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, et al. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men[J]. N Engl J Med, 1997, 336(14): 973-979.
- [11] Meijssen S, van Dijk H, Verseyden C, et al. Delayed and exaggerated postprandial complement component 3 response in familial combined hyperlipidemia[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2002, 22(5): 811-816.
- [12] Hernández-Mijares A, Jarabo-Bueno MM, López-Ruiz A, et al. Levels of C3 in patients with severe, morbid and extreme obesity: its relationship to insulin resistance and different cardiovascular risk factors[J]. Int J Obes, 2007,

31(6): 927-932.

- [13] Onat A, Can G, Rezvani R, et al. Complement C3 and cleavage products in cardiometabolic risk[J]. Clin Chim Acta, 2011, 412(13/14): 1171-1179.
- [14] Engström G, Hedblad B, Berglund G, et al. Plasma levels of complement C3 is associated with development of hypertension; a longitudinal cohort study[J]. J Hum Hypertens, 2007, 21(4): 276-282.
- [15] Wannamethee SG, Lowe GD, Shaper AG, et al. The metabolic syndrome and insulin resistance: relationship to haemostatic and inflammatory markers in older non-diabetic men[J]. Atherosclerosis, 2005, 181(1): 101-108.
- [16] Stepan C, Lazar M. Resistin and obesity-associated insulin resistance[J]. Trends in Endocrinology and Metabolism, 2002, 13(1): 18-23.

(收稿日期: 2011-05-29 修回日期: 2011-06-30)