

妊娠期肝内胆汁淤积症血清总胆汁酸与新生儿肺损伤程度的相关性*

文 香¹, 胡章雪², 廖 莉^{1△}

(1. 重庆市沙坪坝区人民医院儿科 400030; 2. 第三军医大学大坪医院野战外科研究所儿科, 重庆 400042)

[摘要] **目的** 探讨妊娠肝内胆汁淤积综合征(ICP)孕妇血清总胆汁酸(TBA)与新生儿肺损伤程度的相关性。**方法** 收集 2014 年 3 月至 2015 年 12 月于沙坪坝区人民医院产科住院剖宫产分娩的 52 例 ICP 孕妇及其新生儿(ICP 组), 配对选取 52 例剖宫产孕妇及其新生儿作为对照组, 记录各组新生儿发生肺损伤的情况, 分析孕妇 TBA 水平及高血清 TBA 暴露时间与新生儿肺损伤的相关性。**结果** ICP 组新生儿肺损伤发生率(67.3%)明显高于对照组(17.3%), 差异有统计学意义($P < 0.05$); 孕妇血清 TBA 水平与新生儿肺损伤程度呈正相关($r = 0.687, P = 0.000$), 高血清 TBA 暴露时间与肺损伤程度呈正相关($r = 0.523, P = 0.001$)。**结论** ICP 孕妇所生产的新生儿发生肺损伤的概率明显升高, 并且肺损伤程度与孕妇 TBA 水平及胎儿高血清 TBA 暴露时间呈正相关。

[关键词] 呼吸窘迫综合征, 新生儿; 胆汁淤积, 肝内; 总胆汁酸; 暴露时间**[中图分类号]** R725.6**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2017)19-2621-03

Study on maternal serum total bile acids in intrahepatic cholestasis of pregnancy on neonatal lung injury*

Wen Xiang¹, Hu Zhangxue², Liao Li^{1△}

(1. Department of Pediatric, the People's Hospital of Shapingba District, Chongqing 400030, China; 2. Department of Pediatric, Research Institute of Surgery, Daping Hospital, the Third Military Medical University, Chongqing 400042, China)

[Abstract] **Objective** To explore the correlation between maternal serum total bile acid (TBA) of pregnant women with intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP) and varying degrees of neonatal lung injury. **Methods** A total of 52 cases of pregnant women with ICP and their corresponding newborns were enrolled into the ICP group from March 2014 to December 2015 in the People's Hospital of Shapingba District. Other 52 cases of pregnant women received cesarean delivery whose gestational age and birth weight of newborns were close to the ICP group and their corresponding newborns were selected as the control group. The conditions of neonatal lung injury were recorded, and the correlations of maternal serum level of TBA and exposure time of high serum level of TBA to degrees of lung injury were analyzed as well. **Results** The incidence rate of neonatal lung injury in the ICP group (67.3%) was higher than that in the control group (17.3%), there was statistically significant difference ($P < 0.05$). The degree of lung injury was positively correlated with maternal serum level of TBA and exposure time of high serum level of TBA ($r = 0.687, P = 0.000; r = 0.523, P = 0.001$). **Conclusion** The probability of neonatal lung injury of corresponding pregnant women with ICP is significantly increased, and the extent of lung injury is positively correlated with concentration of maternal serum TBA and exposure time of high serum level of TBA.

[Key words] respiratory distress syndrome, newborn; cholestasis, intrahepatic; total bile acid; exposure time

妊娠肝内胆汁淤积综合征(intrahepatic cholestasis of pregnancy, ICP)是妊娠中晚期特发性疾病, 国内发病率为 0.1%~15.6%, 世界范围内发病率为 0.4%~5.0%^[1], 对产妇影响不大, 但却使围产儿相关疾病的发病率、病死率明显升高, 是引起胎儿窘迫、早产、羊水胎粪污染、死胎、死产的常见原因之一^[2]。随着近年“胆酸性肺炎”的提出, 临床工作者开始关注胆汁酸对胎儿的肺损伤^[3]。Zecca 等^[4]学者通过对 ICP 新生儿肺泡灌洗液的研究, 使胆汁酸对胎儿肺损伤的作用得以明确。然而, 新生儿急性肺损伤(acute lung injury, ALI)的临床表现不同, 轻者仅为短暂的呼吸增快, 严重者可表现为新生儿呼吸窘迫综合征(neonate respiratory distress syndrome, NRDS), 但是妊娠期胆汁酸的水平与新生儿肺损伤的严重程度, 与新生儿呼吸道症状、转归情况的关系至今尚缺乏报道。本研究旨在对比 ICP 孕妇与非 ICP 孕妇生产的新生儿肺损伤的发生率, 不同水平胆汁酸导致新生儿肺损伤的发展及转归情况, 为临床早期干预、诊断、治疗和预测 ICP 相关性肺损伤提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2014 年 3 月至 2015 年 12 月于重庆市沙坪坝区人民医院产科住院剖宫产分娩的 52 例 ICP 孕妇及其新生儿作为 ICP 组, 均依据人民卫生出版社《妇产科学》(第 8 版)诊断为 ICP^[2]; 对照组配对选取与 ICP 孕妇所产新生儿胎龄相差小于或等于 2 d, 出生体质量相差小于或等于 100 g, 因其他原因(疤痕子宫、前置胎盘、胎位异常、社会因素)剖宫产的 52 例孕妇及其新生儿。分别记录两组孕妇年龄、孕周, 新生儿胎龄、性别、出生体质量、Apgar 评分、羊水情况及呼吸系统症状、体征、相关检查结果、处理方法等资料。暴露时间系从母亲诊断为 ICP 开始至分娩当天所经历的时间。所有参与本研究的孕妇、新生儿均获得本人、监护人及家属知情同意。

1.2 方法

1.2.1 实验室指标的测定 孕妇妊娠中晚期抽取空腹静脉血, 半小时内送检, 依据上海科华生物工程股份有限公司各指标检测试剂盒操作规范, 采用酶循环法检测血清总胆汁酸(to-

tal bile acid, TBA)、甘胆酸、丙氨酸氨基转移酶。

1.2.2 新生儿肺损伤及主要处理方法 新生儿依据肺损伤临床症状由轻到重依次为:暂时呼吸过快、新生儿肺炎、NRDS^[5]。(1)暂时性呼吸过快:根据新生儿出生时的呼吸困难表现,具备以下 3 项以上者考虑为暂时性呼吸过快:发绀、呼吸急促(呼吸频率大于 80 次/分钟)、呼吸表浅、呼吸暂停、三凹征、肺部湿罗音(出生后 2 h);一般情况好,胸部 X 线片未见异常;需 1.0~1.5 L/min 面罩给氧,心电监护,疗程 3 d。(2)新生儿肺炎:呼吸频率大于或等于 60 次/分钟,可有发绀、三凹征,肺部闻及湿罗音,胸部 X 线片有点片状渗出影;给予心电监护,1.0~1.5 L/min 面罩给氧,必要时给予持续气道正压通气,对症支持治疗,合并细菌感染给予抗菌药物治疗,疗程 7~10 d。(3)NRDS:出生后不久出现呼吸急促(呼吸频率大于或等于 80 次/分钟)并进行性加重;动脉血氧分压与吸入氧浓度比值($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) <200 mm Hg;胸部 X 线片可见双肺弥漫浸润影伴肺水肿改变;给予心电监护,机械通气,肺泡表面活性物质,以及维持水电解质、酸碱平衡、抗感染等治疗,疗程 10~14 d。

1.3 观察指标 对比 ICP 组与对照组新生儿肺损伤的发生率;分析新生儿肺损伤程度与孕妇血清 TBA 水平及高血清 TBA 暴露时间的相关性。

1.4 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计软件进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料以例数或百分率表示;两组新生儿肺损伤发生率比较采用 χ^2 检验;胆红素水平、高血清总胆红素暴露时间与肺损伤程度的相关性分析采用 Pearson's 直线相关分析;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组新生儿肺损伤发生率比较 对照组 9 例新生儿发生不同程度的肺损伤,发生率为 17.3%(9/52),其中新生儿肺炎 3 例(5.8%)、暂时性呼吸过快 6 例(11.5%);ICP 组 35 例患儿发生不同程度的肺损伤,发生率为 67.3%(35/52),其中 NRDS 2 例(3.8%),新生儿肺炎 19 例(36.5%),包括 3 例(5.8%)重症肺炎,暂时性呼吸过快 14 例(26.9%);ICP 组肺损伤发生率较对照组明显升高,差异有统计学意义($\chi^2 = 16.587, P = 0.000$)。

2.2 ICP 组孕妇血清 TBA 水平与新生儿不同程度肺损伤的相关性 ICP 组发生暂时性呼吸过快、新生儿肺炎及 NRDS 的新生儿分别为 14、19、2 例,对应孕妇血清 TBA 水平分别为(23.04 \pm 7.78)、(37.39 \pm 11.98)、(98.61 \pm 30.61) $\mu\text{mol/L}$,孕妇血清 TBA 水平与新生儿肺损伤程度呈正相关($r = 0.687, P = 0.000$),见图 1。

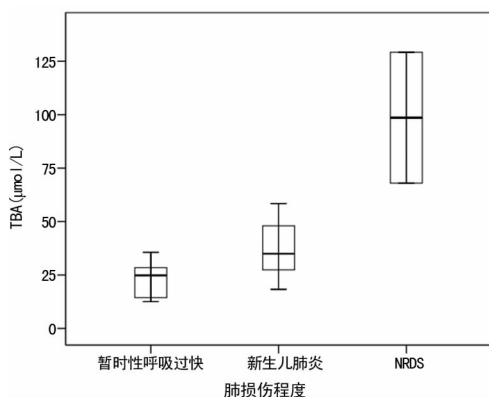


图 1 不同程度肺损伤新生儿母亲血清 TBA 水平

2.3 ICP 组新生儿不同程度肺损伤与高血清 TBA 暴露时间

的相关性 ICP 组发生暂时性呼吸过快、新生儿肺炎及 NRDS 的新生儿暴露于高血清 TBA 的时间分别为(24.14 \pm 8.25)、(38.11 \pm 12.36)、(42.5 \pm 14.5)d,高血清 TBA 暴露时间与肺损伤程度呈正相关($r = 0.523, P = 0.001$),见图 2。发生 NRDS 的 2 例新生儿,1 例暴露时间长达 57 d,另 1 例暴露时间为 28 d(其母亲孕期血清 TBA 水平为 129.21 $\mu\text{mol/L}$)。

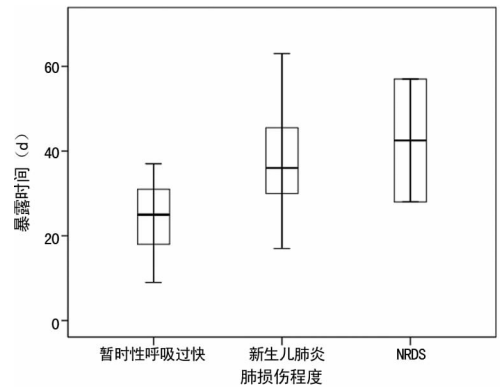


图 2 不同程度肺损伤高 TBA 暴露时间

3 讨论

ICP 是一种妊娠中后期特有的并发症,随着分娩的结束,其对孕妇的影响很快消失,但胎儿暴露于较高水平胆汁酸造成的各脏器损伤,导致早产、窒息和羊水胎粪污染的概率增大。本研究比较 ICP 组与对照组新生儿肺损伤的发生率,结果显示 ICP 组新生儿肺损伤发生率明显高于对照组($P = 0.000$)。进一步通过 Pearson's 直线相关分析显示,新生儿肺损伤程度与孕妇血清 TBA 水平具有明显相关性($r = 0.687, P = 0.000$);此外,新生儿肺损伤程度与高 TBA 暴露时间亦具有明显相关性($r = 0.523, P = 0.001$),说明胆汁酸持续作用于胎肺组织,不仅阻碍肺组织的正常发育并造成一系列的病理变化,可能还会出现损伤的时间累积性。

2004 年 Zecca 等^[3]提出了胆汁酸性肺损伤,2008 年又从 ICP 孕妇生产的新生儿支气管肺泡灌洗液中检测到胆汁酸^[4],进一步表明胆汁酸可导致胆汁酸性肺损伤。ICP 孕妇血清 TBA 与羊水 TBA 在一定范围内呈正相关^[5];孕妇合并 ICP 时,母体更多的胆汁酸通过胎盘转运至胎儿循环中^[1],因此胎肺中的胆汁酸可以通过羊水浸润和循环两种途径而来;但有文献报道,胎肺胆汁酸水平主要与胎儿血清胆汁酸水平有关^[6-7]。胆汁酸对胎肺的损伤作用与导致肺泡表面活性物质功能障碍有关。动物实验采用孕期梗阻性胆汁淤积模型,造成母体高血清 TBA 状态,研究新生鼠肺部有大量的炎性细胞浸润,特别是巨噬细胞浸润,而且伴有肺泡表面活性物质生成明显减少^[8]。临床中肺泡表面活性物质也是治疗 ICP 胎儿呼吸窘迫综合征的有效方法^[3,9]。有研究发现,ICP 患儿肺泡表面活性物质产生后释放的途径与非 ICP 患儿肺泡表面活性物质释放的途径不同,提示前者的肺泡表面活性物质可能在物理结构上发生了变化,进一步研究发现引起变化的不是组成肺泡表面活性物质的蛋白及磷脂成分的改变,而是肺泡表面活性物质形态的改变^[1]。本研究 ICP 组 52 例新生儿中,2 例(3.8%)发生了 NRDS,其中 1 例孕妇血清 TBA 水平高达 129.21 $\mu\text{mol/L}$,另 1 例虽然孕妇血清 TBA 水平为 68.00 $\mu\text{mol/L}$,但至患儿胎龄 37 周娩出时暴露时间长达近 2 个月,这 2 例患儿在机械通气、补充肺泡表面活性物质后,临床症状均明显缓解;19 例(36.5%)出现新生儿肺炎表现,其中 3 例(5.8%)为重症肺炎,临床主要表现为持续性呼吸急促,呼吸频率大于或等于 60 次/分钟,烦

躁或嗜睡,明显发绀,面色苍白或发灰,少吃,肺部闻及干湿罗音,胸部 X 线片可见斑片状浸润影,通过持续气道正压通气,对症、抗感染等治疗均治愈;14 例(26.9%)仅表现为暂时性呼吸过快,面罩给氧后均在 3 d 内好转出院。ICP 组发生不同程度肺损伤的患儿 35 例(67.3%),而对照组仅 3 例(5.8%)出现新生儿肺炎,6 例(11.5%)暂时性呼吸过快,对照组不同程度肺损伤共 9 例(17.3%);两组肺损伤发生率比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

孕妇血清 TBA 水平越高,胎儿羊水 TBA 水平也相应升高,同时新生儿肺损伤发生率也相应增加^[5,10]。当产妇血清 TBA 水平高于 40 $\mu\text{mol/L}$ 时,血清胆汁酸每增加 1 $\mu\text{mol/L}$,胎儿发生早产、窒息和羊水胎粪污染的概率就增加 1%~2%^[11]。通过孕妇血清 TBA 水平与新生儿肺损伤程度的箱型图可以看出趋势,肺损伤的程度越重,TBA 水平就越高。本研究结果与相关报道中胆汁酸水平升高为胎儿肺损伤的独立危险性因素一致,胎肺在高 TBA 的环境下暴露时间越久,肺组织损伤的程度就越重^[12]。本研究中发生 NRDS 的 2 例新生儿,1 例暴露时间长达 57 d,另 1 例暴露时间仅为 28 d,但其母亲孕期血清 TBA 水平高达 129.21 $\mu\text{mol/L}$,提示在过高的胆汁酸环境下,即使较短的暴露时间,也可能对胎肺产生快速、严重的损伤。

有文献报道,当孕妇存在胆汁酸转运体基因突变时,其对胆汁酸的敏感性会增加^[1],因此单纯的血清 TBA 水平不能代表对胎儿造成的损伤程度;而且有效治疗 ICP 孕妇的并发症,降低孕妇血清胆汁酸水平,能否改善胎儿的不良结局仍不清楚^[13-14],说明造成肺损伤的原因是 ICP 更为复杂的综合病理结果,而不是单纯的孕妇高血清 TBA 及持续时间。Rook 等^[15]对 101 例 ICP 孕妇及新生儿相关情况进行回顾性统计分析,发现孕妇的血清 TBA 与 ICP 导致的新生儿并发症之间并无相关性。

综上所述,ICP 孕妇的新生儿肺损伤发生率高于非 ICP 孕妇,且新生儿肺损伤程度与孕妇血清 TBA 水平及高 TBA 暴露时间均有相关性。但本研究亦局限于临床症状的分析,更深入的病理改变及复杂的分子机制仍需进一步研究。

参考文献

- [1] Zhang Y, Li F, Wang Y, et al. Maternal bile acid transporter deficiency promotes neonatal demise[J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 8186.
- [2] 乐杰. 妇产科学[M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 73-74.
- [3] Zecca E, Costa S, Lauriola V, et al. Bile acid pneumonia: a "new" form of neonatal respiratory distress syndrome? [J]. *Pediatrics*, 2004, 114(1): 269-272.
- [4] 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): e146-e149.
- [5] 彭珠芸, 俞丽丽, 郑英如, 等. 妊娠肝内胆胆汁淤积综合征相关新生儿肺损伤的危险因素分析[J]. 第三军医大学学报, 2012, 34(2): 134-136.
- [6] Rezaei S, Lam J, Henderson CE, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: maternal and fetal outcomes associated with elevated bile acid levels[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2015, 212(1): 1-7.
- [7] Glantz A, Marschall HU, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: relationships between bile acid levels and fetal complication rates[J]. *Hepatology*, 2004, 40(2): 467-474.
- [8] Herraiz E, Lozano E, Poli E, et al. Role of macrophages in bile acid-induced inflammatory response of fetal lung during maternal cholestasis[J]. *J Mol Med (Berl)*, 2014, 92(4): 359-372.
- [9] Zecca E, De Luca D, Marras M, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and neonatal respiratory distress syndrome[J]. *Pediatrics*, 2006, 117(5): 1669-1672.
- [10] Garcia-Flores J, Cañamares M, Cruceyra M, et al. Clinical value of maternal bile acid quantification in intrahepatic cholestasis of pregnancy as an adverse perinatal outcome predictor [J]. *Gynecol Obstet Invest*, 2015, 79(4): 222-228.
- [11] Geenes V, Chappell LC, Seed PT, et al. Association of severe intrahepatic cholestasis of pregnancy with adverse pregnancy outcomes; a prospective population-based case-control study [J]. *Hepatology*, 2014, 59(4): 1482-1491.
- [12] Oztekin D, Aydal I, Oztekin O, et al. Predicting fetal asphyxia in intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2009, 280(6): 975-979.
- [13] Bacq Y, Sentilhes L, Reyes HB, et al. Efficacy of ursodeoxycholic acid in treating intrahepatic cholestasis of pregnancy: a meta-analysis [J]. *Gastroenterology*, 2012, 143(6): 1492-1501.
- [14] Chappell LC, Gurung V, Seed PT, et al. Ursodeoxycholic acid versus placebo, and early term delivery versus expectant management, in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy: semifactorial randomised clinical trial [J]. *BMJ*, 2012, 344: e3799.
- [15] Rook M, Vargas J, Caughey A, et al. Fetal outcomes in pregnancies complicated by intrahepatic cholestasis of pregnancy in a Northern California cohort[J]. *PLoS One*, 2012, 7(3): e28343.

(收稿日期: 2017-02-25 修回日期: 2017-04-30)

(上接第 2620 页)

Exchange transfusion for neonatal hyperbilirubinemia: an 8-year single center experience at a tertiary neonatal intensive care unit in Turkey[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2015, 28(13): 1537-1541.

- [11] Chitty HE, Ziegler N, Savoia H, et al. Neonatal exchange transfusions in the 21st century: a single hospital study [J]. *J Paediatr Child Health*, 2013, 49(10): 825-832.
- [12] Malla T, Singh S, Poudyal P, et al. A prospective study on exchange transfusion in neonatal unconjugated hyperbilirubinemia—in a tertiary care hospital, Nepal[J]. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ)*, 2015, 13(50): 102-108.
- [13] 张长虹. 新生儿输血进展与输血安全[J]. *中国输血杂志*, 2010, 23(7): 491-494.

(收稿日期: 2017-02-17 修回日期: 2017-04-22)