

南通地区妊娠期肝内胆汁淤积症发病情况及危险因素调查

王宏星¹, 卞晓云¹, 潘芳², 周国雄³

(¹南通大学附属南通妇幼保健院消化内科,²妇女保健科, 江苏 南通 226000;³南通大学附属医院消化内科, 江苏 南通 226000)

[摘要] 目的: 调查分析南通地区妊娠期肝内胆汁淤积症发病情况及其相关发病因素, 为临床诊治提供依据。方法: 搜集 2011 年 1 月至 2015 年 12 月南通地区住院孕妇的资料, 统计妊娠期发现肝功能异常的病例数, 分析其中妊娠期肝内胆汁淤积症患者所占比例, 同时分析妊娠期肝内胆汁淤积症与年龄、孕前体重指数、胎次、不良妊娠史(自然流产或早产)、家族史、饮食、受精方式、激素保胎治疗、自身免疫性疾病、妊娠期高血压、妊娠期糖脂代谢异常等情况的相关性。结果: 99 523 例妊娠晚期孕妇中, 肝损害 3 712 例(发病率为 3.73%), 其中妊娠期肝内胆汁淤积症 998 例(占 26.89%)。单因素分析发现单胎及双胎以上妊娠、家族史、人工受精、激素保胎治疗、自身免疫性疾病、妊娠期高血压、妊娠期糖脂代谢异常与妊娠期肝内胆汁淤积症发病相关, 进一步行多因素非条件 Logistic 回归分析结果显示, 双胎以上妊娠、家族史、激素保胎治疗、自身免疫性疾病、妊娠期高血压是妊娠期肝内胆汁淤积症发病的危险因素, OR 值分别为 5.25、2.06、4.01、5.21、2.01, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论: 南通地区妊娠期肝内胆汁淤积症发病率较高, 双胎及以上妊娠、家族史、激素保胎治疗、自身免疫性疾病、妊娠期高血压是其危险因素, 在妊娠期肝内胆汁淤积症诊治中应引起重视。

[关键词] 妊娠; 肝损害; 妊娠期肝内胆汁淤积症; 发病率; 危险因素

[中图分类号] R714.25

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2017)01-0103-02

doi: 10.7655/NYDXBNS20170124

妊娠期肝内胆汁淤积症 (intrahepatic cholestasis, ICP) 是妊娠中、晚期特有的常见并发症之一, 我国长江流域 ICP 发病率为 1.0%~4.0%, 为亚洲高发地区^[1]。临床以皮肤瘙痒、胆汁酸水平升高和黄疸为主要特征, 常在分娩后自发地迅速改善^[2]。ICP 可导致急性胎儿缺氧、死胎、死产、早产、羊水胎粪污染等不良结局, 导致围生儿病死率和死亡率增加^[3]。ICP 发病机制尚不清楚, 而 ICP 发病的危险因素研究国内鲜见, 现将本课题组研究结果报告如下。

1 资料和方法

1.1 资料

搜集 2011 年 1 月至 2015 年 12 月南通地区住院孕妇的资料。

1.2 方法

统计妊娠期发现肝功能异常的病例数, 分析其中 ICP 患者所占比例。同时重点整理分析 ICP 患者年龄、孕前体重指数、胎次、不良妊娠史(自然流产或早产)、家族史、饮食、受精方式、激素保胎治疗、自身免疫性疾病、妊娠期高血压、妊娠期糖脂代谢异常等情况; 采用抽签法按月同期选出同等数量正常孕妇并进行比较。

1.3 统计学方法

采用 SPSS18.0 统计软件处理数据, 计数资料采用 χ^2 检验; 计量资料用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用 t 检验; 将 χ^2 检验及 t 检验筛选的变量再进行非条件 Logistic 回归分析, 检验水平 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 妊娠期肝损害情况

99 523 例妊娠晚期孕妇中, 肝损害 3 712 例(发病率为 3.73%), 其中妊娠期 ICP 998 例(占 26.89%), 占总人群 1.0%左右。

2.2 影响因素单因素筛选

应用 χ^2 检验与 t 检验分析 ICP 的影响因素, 结果发现双胎及多胎妊娠、ICP 家族史、人工授精、激素保胎治疗、自身免疫性疾病、妊娠期高血压、妊娠期糖脂代谢异常与妊娠期 ICP 发病相关($P < 0.05$, 表 1)。

2.3 影响因素多因素非条件 Logistic 回归分析

多因素非条件 Logistic 回归分析结果显示, 双胎及以上妊娠、家族史、激素保胎治疗、自身免疫性疾病、妊娠期高血压是妊娠期 ICP 发病的危险因素, OR 值分别为 5.25、2.06、4.01、5.21、2.01, 差异有统计学意义($P < 0.05$, 表 2)。

表 1 两组相关因素单因素分析

观察因素	研究组 (n=998)	对照组 (n=998)	χ^2 值/t 值	P 值
年龄(岁)	28.82±8.41	28.15±8.92	1.21	0.67
孕前体重指数(kg/m ²)	23.74±4.93	24.13±4.85	1.35	0.61
胎次(单胎次/二胎及多胎次)	579/419	594/404	1.29	0.63
不良妊娠史(有/无)	106/892	51/111	1.19	0.70
ICP 家族史(有/无)	63/875	18/980	4.47	0.04
受精方式(自然受精/人工受精)	856/142	904/55	6.17	0.04
孕激素保胎治疗(有/无)	321/677	145/853	6.44	0.04
孕激素使用时间(≤ 14 d/ ≥ 15 d)	269/52	126/29	7.82	0.03
糖尿病家族史(有/无)	198/800	61/937	7.98	0.03
妊娠(单胎/双胞胎以上)	833/165	909/89	4.71	0.04
饮食习惯(正常/挑食偏食)	647/351	662/336	1.10	0.73
自身免疫性疾病(有/无)	31/967	0/998	3.99	0.04
妊娠期高血压(有/无)	97/901	20/978	4.28	0.04
妊娠期糖代谢异常(有/无)	197/801	92/906	8.24	0.03
妊娠期血脂代谢异常(有/无)	109/889	43/955	5.02	0.04

表 2 影响因素的多因素非条件 Logistic 回归分析

相关因素	β	标准误	OR 值(95%CI)	P 值
双胎及以上妊娠	1.03	0.62	5.25(3.01~5.13)	<0.01
ICP 家族史	0.24	0.31	2.06(1.79~2.28)	0.03
激素保胎治疗	1.07	0.63	4.01(2.20~4.32)	<0.01
自身免疫性疾病	1.59	0.89	5.21(3.65~6.71)	<0.01
妊娠期高血压	0.92	0.56	2.01(2.11~3.97)	<0.01

3 讨论

近年来随着经济生活水平提高及医学发展,绝大部分医疗机构在女性妊娠期已常规进行规范检测肝功能等项目。本研究通过为期 5 年的调查发现本地区妊娠晚期孕妇肝损害发病率达 3.73%,其中 ICP 占肝损害情况的 26.89%、占总人数的 1.0% 以上,远远高于国外报道的美国的 0~0.32%、英国的 0.70%^[4],应引起重视。

ICP 是妊娠期间造成肝脏损伤的常见病因,与围生儿不良结局密切相关。其发病原因十分复杂,遗传学、生殖激素及环境因素都可能参与其发病,但具体病因和发病机制尚未明确^[5]。

已有学者通过对照研究表明在双胎妊娠尤其是双胎妊娠的 ICP 发病率明显高于单胎妊娠^[6],本研究结果通过回归分析得出相同结果。分析原因可能为双胎及多胎妊娠性激素水平较单胎妊娠高,雌孕激素部分代谢产物可影响胆盐输出泵(BSEP)转运功能,从而导致胆汁酸过度蓄积,造成肝损伤^[7]。

Reyes 等^[8]发现智利的美国印第安混血人种 ICP 发病率最高,提示该病可能与种族、遗传有关。

ABCB4 基因、ABCC2 基因、家族性肝内胆汁淤积(ATP&B1)基因、FXR 受体等是目前 ICP 遗传学方面研究证实有关的基因^[9],本研究家族史成为 ICP 患者危险因素之一,考虑与这些遗传基因有关,至于如何在遗传方面发挥作用、单基因抑或联合作用等问题尚不明确。

抗心磷脂抗体(antixardiolipin antibody, ACA)属于自身免疫性抗体,孙文霞等^[10]已经发现 ICP 患者中 ACA 阳性情况均较正常妊娠女性高,本研究回归分析结果也提示 ICP 发病与自身免疫性疾病有一定关系。然而目前在自身免疫性疾病与 ICP 患病之间的具体机制研究在近年来较少,有待本课题组今后进一步深入研究。

有调查表明在妊娠期高血压综合征患者中 ICP 发生率较普通孕妇明显升高。免疫功能异常,血管内皮细胞受损和功能障碍是妊娠期高血压疾病的重要病理变化,而 ICP 与妊娠期高血压患者在外周血免疫球蛋白降低、淋巴细胞亚群变化,CD4⁺/CD8⁺ 比值增高,血清单核-巨噬细胞标志物和淋巴细胞活性标志显著增高,抗心磷脂抗体增高、NO 代谢物显著降低、层黏蛋白显著增加等方面均有相似变化,提示两种并发症的发生可能有一定联系;此外高血压小动脉痉挛也会因循环和吸收功能异常引起或加重胆汁淤积情况^[11-12]。

综上,本研究初步揭示南通地区妊娠期肝内胆汁淤积症发病率较高,双胎及以上妊娠、家族史、激素保胎治疗、自身免疫性疾病、妊娠期高血压是其

(下转第 108 页)

[8] Appelbaum FR, Gundacker H, Head DR, et al. Age and acute myeloid leukemia [J]. *Blood*, 2006, 107(9): 3481-3485

[9] Kantarjian HM, Thomas XG, Dmoszynska A, et al. Multicenter, randomized, open-label, phase III trial of decitabine versus patient choice, with physician advice, of either supportive care or low-dose cytarabine for the treatment of older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(21):2670-2677

[10] Wei G, Ni W, Chiao JW, et al. A meta-analysis of CAG (cytarabine, aclarubicin, G-CSF) regimen for the treatment of 1029 patients with acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome [J]. *J Hematol Oncol*, 2011, 4: 46

[11] Li JY, Chen YY, Zhu Y, et al. Efficacy and safety of decitabine in combination with G-CSF, low-dose cytarabine and aclarubicin in newly diagnosed elderly patients with acute myeloid leukemia [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(8): 6448-6458

[12] Cheson BD, Bennett JM, Kopecky KJ, et al. Revised recommendations of the International Working Group for diagnosis, standardization of response criteria, treatment outcomes, and reporting standards for therapeutic trials in acute myeloid leukemia [J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21(24):4642-4649

[13] Cancer Institute Common Toxicity Criteria version 3.0 [S/OL]. [2006-11-29]. http://ctep.cancer.gov/reporting/ctc_v3.0.html

[14] 许戟, 朱雨, 潘良琴, 等. DCAG 联合 HLA 不相合的干细胞输注治疗老年初发急性髓系白血病的疗效观察 [J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2015, 35(3): 245-248

[15] Walter RB, Estey EH. Management of older or unfit patients with acute myeloid leukemia [J]. *Leukemia*, 2015, 29(4):770-775

[16] Qian SX, Li JY, Tian T, et al. Effect of low-dose cytarabine and aclarubicin in combination with granulocyte colony-stimulating factor priming (CAG regimen) on the outcome of elderly patients with acute myeloid leukemia [J]. *Leuk Res*, 2007, 31(10):1383-1388

[收稿日期] 2016-03-29

(上接第 104 页)

危险因素,在妊娠期肝内胆汁淤积症诊治中应引起重视,但具体机制有待进一步深入研究。

[参考文献]

[1] 郑瑞丹, 陈建能. 妊娠期肝内胆汁淤积症诊治进展 [J]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2015, 7(4):14-18

[2] Geenes V, Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy [J]. *World J Gastroenterol*, 2009, 15(17):2049-2066

[3] Phillips C, Boyd M. Intrahepatic cholestasis of pregnancy [J]. *Nurs Womens Health*, 2015, 19(1):46-57

[4] Wang L, Ye XX. Research progress of relationship between intrahepatic cholestasis of pregnancy and perinatal infant [J]. *Chin J Obstet Gynecol Pediatr (Electron Ed)*, 2015, 11(5):666-670

[5] 樊婷婷, 赵树旺. 妊娠期肝内胆汁淤积症病因学研究进展 [J]. *国际妇产科学杂志*, 2011, 38(3):193-196

[6] 陶志云, 陈先侠, 张英, 等. 辅助生殖技术助孕与自然受孕双胎妊娠并发妊娠期肝内胆汁淤积症的临床分析 [J]. *安徽医科大学学报*, 2015, 50(9):1344-1346

[7] Goel A, Jamwal KD, Ramachandran A, et al. Pregnancy-related liver disorders [J]. *J Clin Exp Hepatol*, 2014, 4(2):151-162

[8] Reyes H, Búez ME, González MC, et al. Selenium, zinc and copper plasma levels in intrahepatic cholestasis of pregnancy, in normal pregnancies and in healthy individuals, in Chile [J]. *J Hepatol*, 2000, 32(4):542-549

[9] 王玥, 赵晓杰. 妊娠期肝内胆汁淤积症及其不良结局的发病机制研究进展 [J]. *现代妇产科进展*, 2015, 24(2):155-157

[10] 孙文霞, 朱付凡. 抗心磷脂抗体在病理妊娠中的意义 [J]. *长治医学院学报*, 2001, 15(3):166-168

[11] 王利权, 董旻岳, 周坚红, 等. 妊娠高增加妊娠期肝内胆汁淤积症的发病危险性 [J]. *浙江预防医学*, 2003, 15(6):8-9

[12] 白月婷. 32 例妊娠期肝内胆汁淤积症临床分析 [J]. *中华全科医学*, 2012, 10(10):1560-1562

[收稿日期] 2016-03-26