

## 重度妊娠期肝内胆汁淤积症是子痫前期发病的高危因素

徐琳<sup>1</sup>,孙丽洲<sup>2</sup>,刘娟<sup>1</sup>,陆元庆<sup>1</sup>

<sup>1</sup>南京医科大学附属妇产医院妇产科,江苏 南京 210004;<sup>2</sup>南京医科大学第一附属医院妇产科,江苏 南京 210029

**[摘要]** 目的:妊娠期肝内胆汁淤积症(intrahepatic cholestasis of pregnancy, ICP)会造成围产期严重母儿并发症,近期有研究发现ICP与子痫前期相关,本研究旨在验证ICP是否是子痫前期发病的高危因素。方法:采用前瞻性队列研究方法,选取100例ICP孕妇作为试验组,100例普通孕妇为对照组,随访至分娩。结果:与对照组相比,ICP组子痫前期发病率明显升高(12% vs. 3%,  $P < 0.05$ )。重度ICP患者子痫前期发病率明显高于轻度ICP患者(33.33% vs. 5.26%,  $P < 0.05$ )。结论:ICP,特别是重度ICP是子痫前期发病的一个高危因素。提示临床医生对于ICP患者,特别是重度ICP,在治疗ICP过程中应常规监测血压及尿蛋白,以尽早发现及治疗子痫前期,改善母儿预后,降低围产期母儿发病率和病死率。

**[关键词]** 妊娠期肝内胆汁淤积症;子痫前期;总胆汁酸;队列研究

**[中图分类号]** R714.24

**[文献标志码]** B

**[文章编号]** 1007-4368(2018)11-1601-03

**doi:**10.7655/NYDXBNS20181126

妊娠期肝内胆汁淤积症(intrahepatic cholestasis of pregnancy, ICP)临床上以胆汁酸升高、转氨酶升高及皮肤瘙痒为特征,其中总胆汁酸(total bile acid, TBA)升高是诊断ICP最主要的实验证据。ICP的发病率全球各异,加拿大及西方欧洲国家为0.1%,澳大利亚南部为0.6%,智利女性发病率最高,在某些种族中甚至高达22%<sup>[1]</sup>。我国长江流域发病率为1%~4%,其中重庆、成都两地发病率超过5%<sup>[2]</sup>。ICP与胎膜早破、早产、羊水粪染、胎儿宫内窘迫及胎儿不明原因死亡等围产儿并发症密切相关。

妊娠期高血压和ICP是两种相互独立的妊娠期并发症,之前有人发现妊娠期高血压使ICP发病率显著增高,ICP母儿不良妊娠结局随妊娠期高血压病情加重而增高<sup>[3]</sup>。2013年Wikström等<sup>[4]</sup>做了一项ICP妊娠女性与不良妊娠结局的队列研究中提及ICP与子痫前期发病相关。2015年王海英等<sup>[5]</sup>采用回顾性分析临床资料的方法研究ICP对妊娠结局的影响时,曾提到ICP患者妊娠期高血压的发病率高于正常妊娠妇女。但到目前为止,尚未有文献专门研究ICP与子痫前期发病的关系,缺乏相关的队列研究。本研究的目的是通过前瞻性队列研究的方法验证ICP是否是子痫前期发病的高危因素。

### 1 对象和方法

#### 1.1 对象

选取2016年在本院建卡分娩的南京籍ICP患

者100例。试验组入选标准:①符合ICP诊断标准;②排除自身免疫性疾病及内分泌代谢系统疾病;③无肝胆疾病史;④未使用过激素或免疫抑制剂治疗;⑤诊断ICP时孕妇无高血压、蛋白尿等子痫前期表现。对照组:随机抽取同期在本院建卡分娩的南京籍健康孕妇100例。对照组入选标准:①纳入研究时无ICP、子痫前期等妊娠合并症、并发症表现;②排除严重的肝肾系统疾病;③无内分泌代谢系统疾病史。

#### 1.2 方法

采用前瞻性队列研究方法,招募研究对象后,收集一般资料,包括年龄、体重指数、孕次、产次、纳入时孕周、是否行体外受精胚胎移植(*in vitro* fertilization, IVF)后受孕、是否合并妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)、TBA和转氨酶数值等。两组孕妇随访至分娩。ICP组予降胆酸、保肝、对症治疗,根据病情2~3 d复查TBA和转氨酶,每天行胎心监测。试验组和对照组孕妇一旦出现血压高于正常范围,立即监测血压及尿蛋白,并记录达到子痫前期诊断时的孕周。各例患者根据母儿情况适时终止妊娠。收集终止妊娠孕周、终止妊娠方式、新生儿体重、Apgar评分、羊水粪染、产后出血等资料,统计两组子痫前期发病率。

诊断标准:ICP为TBA>10  $\mu\text{mol/L}$ ,伴有皮肤瘙痒和(或)转氨酶升高,TBA>40  $\mu\text{mol/L}$ 诊断为重度ICP;子痫前期为妊娠20周后2次及以上出现收缩

压 $\geq 140$  mmHg,和(或)舒张压 $\geq 90$  mmHg,伴24 h尿蛋白 $\geq 300$  mg或随机尿蛋白 $\geq +$ 。

### 1.3 统计学方法

运用GraphPad Prism 5统计软件,定量资料的均值比较用*t*检验,两组率的比较用Fisher精确检验, $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般资料

ICP组与对照组相比,孕妇年龄、体重指数、孕次、产次、纳入时孕周、从纳入研究至继发子痫前期的发病时间间隔、合并GDM比例、IVF比例等一般情况均无明显差异( $P > 0.05$ ,表1)。子痫前期往往继发于ICP发病后的2.14周,而相似孕周普通孕妇继发子痫前期往往发生于4.81周后。但由于样本数量有限,对照组中发生子痫前期仅3例,因此该结论仍需进一步扩大样本量后验证。就妊娠结局而言,ICP组剖宫产率明显高于对照组(76% vs. 41%, $P < 0.05$ );新生儿出生孕周小于对照组[(37.75  $\pm$  0.19)周 vs. (39.01  $\pm$  0.18)周, $P < 0.05$ ];新生儿出生体重低于对照组[(3 065.00  $\pm$  58.33)g vs. (3 279.00  $\pm$  56.03)g, $P < 0.05$ )。

表1 两组一般资料

指标	ICP组(n=100)	对照组(n=100)	P值
孕妇年龄(岁)	30.32 $\pm$ 0.42	31.04 $\pm$ 0.36	0.190
体重指数(kg/m <sup>2</sup> )	25.88 $\pm$ 0.33	26.67 $\pm$ 0.30	0.080
孕次(次)	1.77 $\pm$ 0.09	1.67 $\pm$ 0.09	0.430
产次(次)	0.31 $\pm$ 0.05	0.24 $\pm$ 0.04	0.310
纳入研究时孕周(周)	35.45	36.01	0.216
并发子痫前期的发病时间间隔(周)	2.14	4.81	0.255
合并GDM(%)	13	10	0.660
IVF(%)	1	4	0.370
剖宫产率(%)	76	41	<0.001
新生儿出生体重(g)	3 065.00 $\pm$ 58.33	3 279.00 $\pm$ 56.03	0.009
出生孕周(周)	37.75 $\pm$ 0.19	39.01 $\pm$ 0.18	<0.001

### 2.2 子痫前期发病率

与对照组相比,ICP组子痫前期发病率明显升高(12% vs. 3%, $P < 0.05$ )。重度ICP患者子痫前期发病率明显高于轻度ICP患者(33.33% vs. 5.26%, $P < 0.05$ )。

### 2.3 ICP孕妇一般资料

ICP孕妇中,不论其日后是否继发子痫前期,两

组年龄、体重指数、孕次、产次等一般情况差异都没有统计学意义( $P > 0.05$ ,表2)。

表2 ICP继发子痫前期组与无继发子痫前期组一般资料比较

指标	继发子痫前期组(n=12)	无继发子痫前期组(n=88)	P值
孕妇年龄(岁)	31.50 $\pm$ 1.73	30.16 $\pm$ 0.42	0.31
体重指数(kg/m <sup>2</sup> )	26.96 $\pm$ 1.04	25.41 $\pm$ 0.32	0.10
孕次(次)	1.75 $\pm$ 0.22	1.77 $\pm$ 0.10	0.93
产次(次)	0.42 $\pm$ 0.19	0.30 $\pm$ 0.06	0.47

### 2.4 ICP组及对照组围产期母儿并发症

与对照组相比,ICP组孕妇胎儿宫内窘迫发生率明显升高(24% vs. 10%, $P = 0.01$ ),羊水粪染发生率明显升高(30% vs. 8%, $P < 0.001$ ),早产发生率明显升高(27% vs. 7%, $P < 0.001$ ),胎儿生长受限发生率明显升高(8% vs. 1%, $P = 0.03$ ),产后出血发生率亦明显升高(26% vs. 13%, $P = 0.03$ ),该结果与既往研究结论基本一致<sup>[6]</sup>。

## 3 讨论

Wikström等<sup>[4]</sup>研究了1 213 668例单胎妊娠女性,其中发现ICP孕妇更易发生自发性或医源性早产,出生的新生儿更可能具有较低的5分钟Apgar评分(<7分)以及出生体重偏轻。另外他们还发现ICP孕妇与GDM以及子痫前期的发病也相关,OR值分别为2.81和2.62<sup>[4]</sup>。但此项研究关注点主要在胎儿的妊娠结局上,并没有对ICP与子痫前期的具体关系作进一步阐述。2015年王海英等<sup>[5]</sup>也提到ICP孕妇妊娠期高血压的发病率高于正常妊娠妇女<sup>[5]</sup>。同样该研究重点在于胎儿妊娠结局,且研究方法采用了回顾性分析,证据说服力不及队列研究。

妊娠期高血压和ICP是两种相互独立的妊娠期并发症,妊娠期高血压患者ICP发病率增高这一点已获得共识<sup>[3]</sup>,而ICP对妊娠期高血压的影响目前研究尚不多。本文采用了前瞻性队列研究方法,显示了ICP患者子痫前期的发病率要明显高于一般孕妇,而且重度ICP患者子痫前期发病率要高于轻度ICP患者,这说明子痫前期发病率与ICP严重程度相关,即重度ICP是子痫前期发病的一个高危因素。

已经有许多学者提出,ICP的并发症与患者TBA相关<sup>[7]</sup>,本研究认为TBA也是影响ICP患者继发子痫前期的一个重要因素。虽然到目前为止,子痫前期的病因及病理生理过程没有完全被了解,但众多研究都发现血管活性因子——可溶性血管内皮生

长因子受体1在子痫前期发病中起着重要作用<sup>[8-9]</sup>。过多的TBA通过产生和释放氧化因子直接损伤胎盘功能单位,同时造成肾脏和肺的内皮损伤<sup>[10]</sup>,随之而来的氧化应激反应促进各种血管活性介质的产生,其中就包括可溶性血管内皮生长因子受体1。推测这也可能是ICP患者发生子痫前期的原因。

ICP与子痫前期两者之间看似独立,实则互相联系、互相影响,目前尚难判断这是否是相同的病理变化在不同因素作用下在不同个体的不同表现。阐明二者间的确切关系尚需积累资料,进行进一步的分子生物学研究。虽然本研究样本量仍需进一步扩大,但到目前为止,ICP是否是子痫前期发病的高危因素、子痫前期发病是否与ICP严重程度相关,相关研究在国内外都较少。本研究结果提示临床医生对于ICP患者,特别是重度ICP,在治疗ICP过程中应常规监测血压及尿蛋白,以尽早发现及治疗子痫前期,改善母婴预后,降低围产期母婴发病率和病死率。

#### [参考文献]

[1] Marathe JA, Lim WH, Metz MP, et al. A retrospective cohort review of intrahepatic cholestasis of pregnancy in a South Australian population[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2017, 218(1):33-38

[2] 刘兴会,贺晶.重视妊娠期肝内胆汁淤积症的规范化诊治[J]. *中华妇产科杂志*, 2011, 59(5):321-323

[3] 王利权,董旻岳,周坚红,等.妊高症增加妊娠期肝内胆

汁淤积症的发病危险性[J]. *浙江预防医学*, 2003, 6(1):8-9

[4] Wikström Shemer E, Marschall HU, Ludvigsson JF, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and associated adverse pregnancy and fetal outcomes: a 12-year population-based cohort study[J]. *BJOG*, 2013, 120(6):717-723

[5] 王海英,徐丽菊.妊娠期肝内胆汁淤积症临床特点与妊娠结局[J]. *浙江预防医学*, 2015, 18(1):91-92

[6] 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

[7] Brouwers L, Koster MP, Page-Christiaens GC, 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

[8] Maynard SE, Min JY, Merchan J, et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia[J]. *Clin Invest*, 2003, 111(5):649-658

[9] Tsatsaris V, Goffin F, Munaut C, et al. Overexpression of the soluble vascular endothelial growth factor receptor in preeclamptic patients: pathophysiological consequences[J]. *Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88(11):5555-5563

[10] Perez MJ, Briz O. Bile-acid-induced cell injury and protection[J]. *World J Gastroenterol*, 2009, 15(14):1677-1689

[收稿日期] 2018-03-13



欢迎关注本刊微博、微信公众号!