论著

文章编号:1000-5404(2012)02-0134-03

妊娠肝内胆汁淤积综合征相关新生儿肺损伤的危险因素分析

彭珠芸[1],俞丽丽[1],郑英如[1],史 源[2],胡章雪[2] (400042 重庆,第三军医大学大坪医院野战外科研究所:妇产科[1],儿科[2])

[摘要] **目的** 探讨妊娠肝内胆汁淤积综合征孕妇所娩新生儿发生肺损伤的危险因素。**方法** 将我院妇产科诊断妊娠期肝内胆汁淤积症的产妇及其新生儿30例(ICP组)与同期正常分娩之孕妇及新生儿40例(对照组)列为研究对象,分析新生儿发生肺损伤的发病率及临床特点,比较母亲血清和羊水中总胆汁酸、甘胆酸及其与新生儿肺损伤之间的关系。**结果** ICP组新生儿肺损伤发病率增加,新生儿肺损伤以暂时性呼吸过快、新生儿肺炎及新生儿呼吸窘迫综合征为主要类型;孕妇血清与羊水甘胆酸水平在一定范围内相关,且与新生儿肺损伤发病率相关性较好。血清甘胆酸上升至40 μg/ml,或当血清总胆汁酸上升至30 μmol/L时,羊水甘胆酸及总胆汁酸异常率超过75%,此时新生儿发生肺损伤的概率明显增加。**结论** 母亲患妊娠肝内胆汁淤积综合征可增加新生儿肺损伤的发病机会,母亲血清及羊水中高胆酸(甘胆酸)水平可能是导致新生儿肺损伤的原因。

[关键词] 妊娠期肝内胆汁淤积症;总胆汁酸;甘胆酸、新生儿肺损伤;新生儿呼吸窘迫综合征

[中图法分类号] R714.255;R722.19 [文献标志码] A

Risk factors of intrahepatic cholestasis of pregnancy-induced neonatal lung injury

Peng Zhuyun[1], Yu Lili[1], Zheng Yingru[1], Shi Yuan[2], Hu Zhangxue[2] ([1]Department of Gynecology and Obstetrics, [2]Department of Pediatrics, Institute of Surgery Research, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400042, China)

[**Abstract**] **Objective** To investigate the risk factors of lung injury in neonatal infants delivered by women with intrahepatic cholestasis of pregnancy(ICP). **Methods** A total of 30 cases of ICP and their newborns were enrolled to ICP group, and another 40 pairs of matched mothers and newborns underwent normal delivery were defined as control group. The incidence and clinical features of neonatal lung injury were analyzed. The relationship of bile acid and glycocholic acid in the serum and amino fluid with lung injury of newborns in the two groups was studied. **Results** The incidence of neonatal lung injury in ICP group was significantly higher than in control group($P<0.01$). Transient tachypnea, neonatal pneumonia and neonate respiratory distress syndrome were the major types of lung injury. There was a good correlation between maternal bile acid and incidence of neonatal lung injury. The incidence of neonatal lung injury was elevated when serum glycocholic acid was over 40 μg/ml or serum bile acid over 30 μmol/L. **Conclusion** High level of bile acid in the maternal blood and amino fluid might be the cause of neonatal lung injury.

[**Key words**] intrahepatic cholestasis of pregnancy; bile acid; neonatal lung injury; neonate respiratory distress syndrome

Supported by the National Natural Scientific Foundation of China (30901630). Corresponding author: Hu Zhangxue, E-mail: huzx1@163.com

妊娠期肝内胆汁淤积症(intrahepatic cholestasis of pregnancy,ICP)为妊娠期特有疾病,常发生于妊娠中晚期,临床上以皮肤瘙痒和胆酸高值为特征,主要危及胎儿,是引起早产、胎儿窘迫、死胎、死产的主要原因之一[1]。以往研究认为胆酸所致新生儿心脏损害可能是发生胎死宫内的主要原因。近几年研究发现妊娠肝内胆汁淤积症患者所分娩新生儿患呼吸窘迫综合征(neonate respiratory distress syndrome, NRDS)发生率较正常分娩增高明显,有学者就此提出了"胆酸性肺炎"的概念。但是ICP与新生儿肺损伤之间的关系仍需要更多的临床证据,且发病机制尚不明确。本研究探讨ICP孕妇与新生儿肺损伤的关系,对孕妇产前各实验室指标进行归纳分析,以期找出与发生新生儿肺损伤相关的危险因素,旨在对临床产科、儿科医师防治此类新生儿肺损伤提供参考。

[基金项目] 国家自然科学基金(30901630)

[通信作者] 胡章雪,E-mail:huzx1@163.com

1 资料与方法

1.1 临床资料

2010年5-12月在我院产科住院治疗的剖宫产孕妇及新生儿共30例,母亲明确诊断为ICP患者[2],排除妊娠高血压、妊娠糖尿病等其他妊娠并发症。入组产妇平均年龄30(21~39)岁,平均孕周35(33^{+3}~40^{+2})周。另随机取同时期入院分娩孕妇及新生儿40例作为对照组,入组产妇平均年龄29(20~36)岁,平均孕周36(34^{+2}~41^{+2})周。对照组剖宫产原因为疤痕子宫、胎方位异常、前置胎盘、社会因素等。统计2组的临床资料,如孕妇年龄、孕周(新生儿胎龄)、新生儿性别、出生体质量等。血标本采集前征求母亲及家属同意,签署知情同意书。

1.2 检测方法

1.2.1 孕妇血液指标 分别取孕妇血清和羊水作为检测对象,检测其中总胆汁酸、甘胆酸、胆红素、转氨酶等各项指标。测量术前血清所有数值以入院时未行任何治疗时结果为准,术后血清及羊水结果以手术当天的结果为准(羊水中未混有血液),手术时观察羊水颜色,分析二者之间的关系。

1.2.2 实验室指标检测方法 以放射免疫法检测孕妇甘胆酸水平,正常值为0.57~2.7 μg/ml;总胆汁酸使用美国贝克曼库尔特DXC800全自动生化分析仪,正常值为0~10 μmol/L;胆红素使用美国贝克曼库尔特DXC800全自动生化分析仪,正常值总胆红素为0~23.0 μmol/L、直接胆红素为0~6.8 μmol/L;转氨酶使用美国贝克曼库尔特DXC800全自动生化分析仪,天门冬氨酸氨基转移酶及丙氨酸氨基转移酶正常值均为5~40 U/L。

1.3 新生儿肺损伤诊断依据

根据新生儿出生时的呼吸困难表现,具备以下3项以上者考虑为新生儿肺损伤:发绀、呼吸急促(呼吸次数高于80/min)、呼吸表浅、呼吸暂停、三凹征、肺部湿罗音(生后2 h)。胸片达到新生儿肺炎及新生儿呼吸窘迫综合征诊断标准者亦考虑为新生儿肺损伤。

1.4 数据分析

分析发生新生儿肺损伤的孕妇的血清及羊水各项生化指标的特点,并与未发生新生儿肺损伤者及对照组的实验室指标进行比较,分析各项指标与新生儿肺损伤的相关性。

1.5 统计学分析

采用SPSS 18.0软件进行,ICP组与对照组新生儿肺损伤比较采用χ^2检验,其余采用独立t检验。

2 结果

2.1 2组所娩新生儿患肺损伤概率比较

ICP组血清及羊水中的总胆汁酸、甘胆酸水平,新生儿肺损伤发生率均显著高于对照组($P<0.01$,表1)。患有肺损伤的新生儿分别采用吸氧、无创辅助通气、补充表面活性物质及呼吸机辅助通气等治疗,均治愈出院。

2.2 ICP组血清、羊水甘胆酸与新生儿肺损伤的关系

血清甘胆酸与羊水甘胆酸在一定范围内存在相关关系,随着血清甘胆酸的升高,羊水中甘胆酸的比值也有所增加,尤其当血清甘胆酸上升至40 μg/ml后,羊水甘胆酸异常率可达90%以上,且新生儿肺损伤发生率也相应增加,其值与血清甘胆酸11~39 μg/ml组相比有统计学意义($P<0.05$,表2)。

2.3 ICP组血清、羊水总胆汁酸新生儿肺损伤的关系

血清总胆汁酸酸与羊水总胆汁酸的在一定范围内存在相关关系,随着血清总胆汁酸升高,羊水中总胆汁酸的比值也有所增加,尤其当血清总胆汁酸上升至30 μmol/L后,羊水总胆汁酸异常率可达75%以上,且胎儿早产率也相应增加,其值与血清总胆汁酸11~29 μmol/L组相比有统计学意义($P<0.05$,表3)。

表1 ICP组与对照组新生儿肺损伤发生率比较

组别	n	总胆汁酸(μmol/L,$\bar{x}\pm s$)		甘胆酸(μg/ml,$\bar{x}\pm s$)		新生儿肺损伤发生率(%)
		血清	羊水	血清	羊水	
对照组	40	2.6±1.3	2.1±0.5	0.5±1.5	0.5±0.8	12.5
ICP组	30	32.5±2.8[a]	26.5±2.1[a]	49.5±3.7[a]	36.3±2.9[a]	56.8[a]

a:$P<0.01$,与对照组比较

表2 ICP组血清、羊水甘胆酸与新生儿肺损伤的关系(n)

组别	n	羊水异常		早产	新生儿肺损伤	
		黄染	甘胆酸>10 μg/ml		新生儿肺炎	NRDS
血清甘胆酸						
11~39 μg/ml	13	7	6	5	1	1
>40 μg/ml	17	9	16[b]	14[b]	4[b]	2[a]

a:$P<0.05$, b:$P<0.01$,与血清甘胆酸11~39 μg/ml比较

表3 ICP组血清、羊水总胆汁酸新生儿肺损伤的关系(n)

组别	n	羊水异常		早产	新生儿肺损伤	
		黄染	总胆汁酸>10 μmol/L		新生儿肺炎	NRDS
血清总胆汁酸						
11~29 μmol/L	18	8	6	10	2	0
>30 μmol/L	12	8	9[a]	9[a]	3[a]	2[b]

a:$P<0.05$, b:$P<0.01$,与血清总胆汁酸11~29 μmol/L比较

3 讨论

ICP是妊娠期特有的并发症,病因很复杂,目前人们普遍认为,ICP的发生并非独立因素导致的,而是各种因素相互依存、相互影响、共同发挥作用[3]。国内外许多学者研究认为ICP孕妇血清总胆汁酸增高先于瘙痒症状的出现及胆红素、转氨酶升高,而甘胆酸是胆酸和甘氨酸的结合而形成的结合胆酸,是胆汁酸的主要成分,被认为是诊断ICP最敏感和最特异的血清指标之一,其水平的高低更能反映ICP的发展及预后[4]。ICP孕妇血清甘胆酸值较正常孕妇显著升高,平均升高10倍,最高可以达30余倍[5-6],故可用于早期诊断ICP。以往研究发现当血清甘胆酸增高到20 μg/ml以上后,其羊水粪染率显著增高[7]。本研究对血清甘胆酸与羊水甘胆酸之间的关系进行探讨,发现随着血清甘胆酸的升高,羊水中甘胆酸的比值也有所增加,其值与正常孕妇相比有统计学意义,尤其当血清甘胆酸上升

至40 μg/ml后,羊水甘胆酸异常率可达90%以上,且胎儿早产率也相应增加,其值与血清甘胆酸11~39 μg/ml组相比有统计学意义。故考虑可根据血清甘胆酸水平,对羊水甘胆酸及早产率进行预测,评估发生妊娠不良结局的可能。本研究结果同时显示,ICP孕妇血清总胆汁酸越高,羊水中总胆汁酸也相应升高,当血清总胆汁酸上升至30 μmol/L,则羊水总胆汁酸异常率超过75%,此与总胆汁酸11~29 μmol/L组相比有统计学意义。

有研究表明孕期甘胆酸水平与新生儿预后关系密切[8]。本组资料表明,母体血中高浓度的甘胆酸可以通过胎盘进入羊水,从而进入胎儿体内[9],易造成羊水甘胆酸增加。本研究表明随着甘胆酸值的异常增加,其新生儿肺损伤发生率显著增加,提示甘胆酸不仅是ICP较为客观的诊断标准,而且对于预测胎儿预后有一定的参考价值。尤其对于血清甘胆酸高于40 μg/ml的孕妇,临床医师应高度重视,一旦发现应积极治疗,充分认识到病情的严重性,避免死胎、死产发生。若血清甘胆酸高于40 μg/ml,或(和)合并总胆汁酸、胆红素、转氨酶升高者,及通过治疗未能控制病情者,根据胎儿情况,可考虑孕32~35周后择期剖宫产终止妊娠,不宜阴道试产;血清甘胆酸小于40 μg/ml及总胆汁酸小于30 μmol/L孕妇,若胆红素、肝功正常,可继续加强胎儿监护,尽量延长孕周至孕36~37周后,结合胎儿宫内情况,择期终止妊娠;而且若胎心监护正常,其也可在严密监护下经阴道试产。

多项研究结果提示:ICP孕妇的新生儿NRDS发病率较正常新生儿高出1倍以上,而胆酸可能是ICP致NRDS的关键损伤因子[10]。ICP孕妇羊水中胆酸的浓度明显高于正常孕妇;胆酸浸润的肺组织,炎症反应明显,因此甚至有学者提出"胆酸性肺炎"的观点[11];ICP病史的时间(即胎肺在高胆酸羊水中暴露的时间)长短是预测NRDS发病的重要因素[12];新生儿肺泡灌洗研究发现,NRDS患者肺泡内胆酸浓度明显高于对照组,胆酸对于肺组织的损伤作用得到明确[13]。以上研究表明:ICP母亲是足月儿发生NRDS的高危因素。当母亲患有ICP时,孕妇血中胆酸水平明显增高,羊水及胎儿血中胆酸亦相应升高,胆酸长时间浸润并损伤肺组织,是ICP致NRDS的关键致病因素,但是胆酸损伤肺组织细胞的分子机制,目前仍不清楚。本研究发现血清和羊水中的总胆汁酸、甘胆酸水平相关,且与新生儿肺损伤的发生率有一定的关系,提示胆酸对于胎肺的损伤作用可能是ICP相关肺损伤的原因。ICP相关肺损伤的临床特征与新生儿呼吸窘迫综合征类似,一般无明显的感染因素参与,而以肺表面活性物质数量及活性受影响为主要机制。我们采用无创间歇经鼻指令通气治疗胆酸相关性肺损伤,疗效较满意[14]。无创通气技术在新生儿科的应用越来越广泛,在胆酸性肺损伤的治疗中也将扮演非常重要的作用[15]。

参考文献:

[1] 曹泽毅. 中华妇产科学[M]. 北京:人民卫生出版社, 1999:501-507.

[2] 乐杰. 妇产科学[M]. 6版. 北京:人民卫生出版社, 2008:101-103.

[3] Kondrackiene J, Beuers U, Zalinkevicius R, *et al*. Predictors of premature delivery in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. World J Gastroenterol, 2007, 13(46):6226-6230.

[4] 龙晓悦, 肖正华. 妊娠期肝内胆汁淤积症孕妇血清甘胆酸及胆红素水平与母儿预后的关系[J]. 现代医学卫生, 2006, 22(5):647-648.

[5] 王广贤, 周溶, 万柏建, 等. 甘胆酸对妊娠期肝内胆汁淤积症的诊断价值[J]. 同位素, 1996, 9(4):249-252.

[6] 李红霞, 刘伯锋, 薛艳霞, 等. 妊娠期肝内胆汁淤积症血清甘胆酸水平与新生儿预后的关系[J]. 中国妇幼保健, 2009, 24(7):907-909.

[7] 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, 934.

[8] 张巧玉, 常青, 梁志清, 等. 妊娠期肝内胆汁淤积症患者CG值、S/D值及NST检测与新生儿预后的关系[J]. 第三军医大学学报, 2004, 26(22):2012-2014.

[9] 孙大伟, 关秀君, 罗冬红. 妊娠期肝内胆汁瘀积症对新生儿生存质量的影响[J]. 现代康复, 2000, 4(1):52-53.

[10] 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.

[11] 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.

[12] Zecca E, De-Luca D, Barbato G, *et al*. Predicting respiratory distress syndrome in neonates from mothers with intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. Early Hum Dev, 2008, 84(5):337-341.

[13] 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.

[14] 史源, 唐仕芳, 赵锦宁, 等. 间歇与持续经鼻正压通气治疗新生儿呼吸窘迫综合征的临床疗效比较[J]. 第三军医大学学报, 2010, 32(18):1991-1994.

[15] Meneses J, Bhandari V, Alves J G, *et al*. Noninvasive ventilation for respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial[J]. Pediatrics, 2011, 127(2):300-307.

(**收稿**:2011-08-25;**修回**:2011-11-01)

(编辑 栾 嘉)