DOI: 10.16016/j.1000-5404.201412004

论著

适当延长妊娠期肝内胆汁淤积症孕妇孕周对围生儿结局的影响

卢春冬[1*],林安平[2*],常 青[1],王 琳[1] (400038 重庆,第三军医大学西南医院医院妇产科[1];400010 重庆,重庆医科大学附属第二医院妇产科[2])

[摘要] **目的** 回顾性分析1 697例妊娠期肝内胆汁淤积症(intrahepatic cholestasis of pregnancy, ICP)孕妇的临床资料,观察经积极处理后延长孕周对围生儿结局的影响,以降低ICP医源性早产的发生。**方法** 2003-2010年第三军医大学西南医院妇产科收治的1 697例ICP孕妇,分为2组,常规处理组为2003-2007年的孕妇,积极处理后延长孕周组为2008-2010年的孕妇;统计2组分娩孕周、早产率、围产儿的死胎发生率,分析围生儿结局的变化。**结果** 1 697例ICP孕妇共分娩1 761名胎儿,其中双胎妊娠64例。常规处理组孕妇980例,分娩胎儿1 017个,其中双胎37例;发生早产216例,早产率22.04%(216/980);发生胎死宫内9例,死胎发生率0.918%(9/980);医源性早产率为78.24%(169/216)。延长孕周组孕妇717例,共分娩胎儿744,其中双胎27例;早产99例,早产率13.8%(99/717);发生胎死宫内4例,死胎发生率0.55%(4/717);医源性早产率为54.54%(54/99)。与常规处理组比较,延长孕周组新生儿早产率、医源性早产率有明显降低($P<0.05$);而同期围生儿死亡率差异无显著性($P>0.05$)。**结论** ICP经积极处理后,对孕妇和胎儿权衡利弊,动态观察,条件许可时尽可能延长胎龄,且不升高围生儿的死亡率,可降低医源性早产的发生。

[关键词] 孕妇;肝内胆汁淤积症;早产;妊娠结局
[中图法分类号] R181.32;R714.255;R714.7 [文献标志码] A

Effect of properly prolonging gestational age of pregnant women with intrahepatic cholestasis of pregnancy on perinatal outcomes

Lu Chundong[1], Lin Anping[2], Chang Qing[1], Wang Lin[1] ([1]Department of Obstetrics and Gynecology, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400038; [2]Department of Obstetrics and Gynecology, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, 400038, China)

[**Abstract**] **Objective** To explore the effect of properly prolonging gestational age of pregnant women with intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP) on perinatal outcomes. **Methods** A total of 1 697 pregnant women with ICP from January 2003 to December 2010 in Southwest hospital were divided into a routine treatment group (pregnant women in 2003-2007 year) and an active treatment group (pregnant women in 2008-2010 year, receiving active treatment to prolong the gestational age). The delivery gestational age, premature birth and perinatal stillbirth rate were statistically analyzed, and the perinatal outcomes were compared. **Results** The pregnant women aged from 20 to 41 years old, with mean age of (28.2±3.8) years old and gestational age of 32-41 weeks. There were 1 761 fetuses delivered, including 64 cases of twins. There were 980 pregnant women in the routine treatment group, with 1 017 fetuses delivered, including

[通信作者] 常 青, E-mail:cqli99@aliyun.com
*: 同等贡献者

[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20150514.1635.011.html(2015-05-14)

37 cases of twins. The routine treatment group included 216 cases of premature birth 22.04% (216/980), 9 cases of stillbirth 0.918% (9/980), and 169 cases of iatrogenic premature birth 78.24% (169/216). There were 717 pregnant women in the active treatment group, with 744 fetuses delivered, including 27 cases of twins. The active treatment group included 99 cases of premature birth 13.8% (99/717), 4 cases of stillbirth 0.55% (4/717), and 54 cases of iatrogenic premature birth 54.54% (54/99). Compared with the routine treatment group, the active treatment group had significantly reduced newborn premature birth rate and iatrogenic premature birth rate ($P<0.05$), but during the same period, the perinatal mortality of both the groups had no significant difference ($P>0.05$). **Conclusion** After active treatment for ICP, the pregnant women and fetuses receive dynamic observation, and the gestational age is prolonged as long as possible if the conditions are permitted, which can reduce the incidence of iatrogenic premature birth without increase of perinatal mortality.

[**Key words**] pregnant women; intrahepatic cholestasis; premature birth; pregnancy outcome

Lu Dongchun and Lin Anping are co-first authors who contributed equally to this article. Corresponding author: Chang Qing, E-mail: cqlin99@aliyun.com

妊娠期肝内胆汁淤积症(intrahepatic cholestasis of pregnancy,ICP)是妊娠中晚期特有的并发症,临床上以皮肤瘙痒和黄疸为特征。孕妇预后尚好,主要危及胎儿,易引起早产、宫内窘迫、死胎、死产。因ICP有导致胎儿不可预知的胎死宫内,因此,临床诊治中有学者试图通过医源性早产来避免胎儿的宫内死亡。而对于重型ICP孕妇,因需兼顾胎儿宫内死亡与新生儿的预后,常使产科医师处于两难的抉择。本课题组前期统计研究[1]发现,ICP孕妇早产和剖宫产密切相关,医源性提前终止妊娠是早产率增加的主要原因,ICP早产儿中并发症发生率较高,增加了医疗费用及家庭负担。经临床观察与研究,在积极治疗及密切监护下,有延长ICP孕妇孕周的可能。从2008年1月开始,我院对积极治疗的ICP孕妇在密切监护下适当延长孕周,以减少医源性早产的发生,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2003-2010年在第三军医大学西南医院妇产科住院分娩的ICP孕妇1 697例,孕妇年龄20~41(28.2±3.8)岁,分娩孕周为32~41周。共分娩1 761名胎儿,其中双胎妊娠64例。同期共发生ICP孕妇胎死宫内13例,其中宫内死胎10例,新生儿死亡3例。

1.2 观察指标

观察指标统计孕妇一般情况、分娩方式、分娩孕周,新生儿并发症。早产儿的资料包括出生体质量、评分、新生儿死亡、新生儿发病率、新生儿监护室住院时间以及早产儿相关并发症等。ICP诊断参照文献[2]:①妊娠中晚期出现以皮肤瘙痒为主的症状;②血清甘胆酸(CG)>15.03 μmol/L或/和血清氨基转移酶(ALT)水平轻~中度升高或/和总胆汁酸(TBA)>20 μmol/L;③可伴有轻度黄疸;④妊娠是皮肤瘙痒及生化指标异常的唯一原因,ICP症状及其生化异常在产后迅速消失或恢复正常。通过B超检查排除其他肝胆系统急、慢性疾病。在本院的临床工作中以第2、4条为主要诊断指标。

1.3 诊断标准

ICP目前尚无统一临床分型标准,本研究采用以下分型[3],轻型ICP:符合ICP的诊断标准但满足,①血清总胆红素(STB)、血清结合胆红素(CB)正常;②ALT<250 U/L(正常值<40 U/L)、AST<250 U/L(正常值<40 U/L);③CG<64.43 μmol/L;④TBA<40 μmol/L。重型ICP:在ICP的诊断标准基础上增加以下任何一项异常,①STB≥21 μmol/L或CB≥6 μmol/L或肉眼可见黄疸;②ALT≥250 U/ L或AST≥250 U/L;③CG≥64.43 μmol/L;④TBA≥40 μmol/L;⑤双胎妊娠;复发性ICP;⑥合并妊娠期高血压疾病,妊娠期糖尿病,有死胎、死产等不良孕产史等均为重型ICP。ICP临床症状中的瘙痒程度和持续时间不作为分型标准。如果在同次妊娠中多次因ICP住院,以所有生化检查指标中的最高者为分型标准。

1.4 治疗

在孕28~32周产前检查时常规筛查CG和肝功;并于32~36周复查。筛查异常者,给予相应治疗。如CG<64.43 μmol/L、孕周<34周,且无其他异常,则门诊给予口服熊去氧胆酸片(上海中西三维药业有限公

司,50 mg/片,每天 8 ~ 15 mg/kg)或熊去氧胆酸胶囊(Dr Falk Parma GmbhH 公司, 250 mg/片,每次 250 mg, 2 次/d)和丁二磺酸腺苷蛋氨酸肠溶片(思美泰,Abbott S.r.l 公司,250 mg/片,每次 0.5 g,2 次/d)治疗。定期复查 CG 和肝功。CG >64.43 μmol/L、孕周 >34 周者住院治疗。给予口服熊去氧胆酸片 15 mg/kg 或熊去氧胆酸胶囊和注射用腺苷蛋氨酸(思美泰 2 g/d,静脉滴入)等治疗,如出现肝功能异常,则加用多烯磷脂酰胆碱(赛诺菲安万特北京制药有限公司,228 mg/片)等保肝治疗(用药均经孕妇知情同意)。

1.5 随访、治疗策略及终止妊娠时间

2008 年 1 月以前,所有重型 ICP 在 36 周以后选择剖宫产终止妊娠,轻型 ICP 在 37 周以后在密切监护下阴道试产。2008 年以后,重型 ICP 孕妇如无宫缩及胎心监护无异常发现、超声 S/D 值正常;继续在门诊或住院按 1.4 方法治疗。37 周后入院选择剖宫产终止妊娠,如出现规律或不规律宫缩,或胎心监护异常则及时手术终止妊娠。轻型 ICP 孕妇继续口服药物治疗,密切监护至 38 ~ 39 周后行 OCT,如 OCT 阴性,则促宫颈成熟行阴道分娩。因治疗策略及终止妊娠时间的不同,2003 – 2007 年列为常规处理组,2008 – 2010 年列为延长孕周组。

1.6 统计学分析

采用 SPSS 13.0 统计软件。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 围产儿结局

2003 – 2010 年在我院住院分娩的 ICP 孕妇 1 697 例,孕妇年龄 20 ~ 41(28.2 ± 3.8)岁,分娩孕周为 32 ~ 41 周。共分娩 1 761 个胎儿,其中双胎妊娠 64 例。同期共发生 ICP 孕妇胎死宫内 13 例。

与常规处理组比较,延长孕周组孕周明显延长,新生儿早产率有明显降低 (P <0.05,表 1)。

2.2 早产儿分娩方式

在 315 例早产儿中,其中医源性早产(剖宫产) 223 例,占早产总分娩例数的 70.79%;经阴道分娩 92 例(自发性早产),占早产总分娩例数的 29.21%。经阴道分娩中 83 例为轻型 ICP,9 例为重型 ICP。在 223 例剖宫产早产儿中, 16 例为轻型 ICP,因早产分娩过程中其他产科指针而行剖宫产终止妊娠;另外 207 例为重型 ICP。

与常规处理组比较,延长孕周组新生儿医源性早产率有明显降低 (P <0.05,表 1)。

2.3 同期围生儿死亡情况

我院 2003 – 2010 年 ICP 致围生儿死亡共 13 例,发生率为 7.66‰(13/1 697);其中胎死宫内 10 例,新生儿死亡 3 例。发生死胎的 10 例孕妇中胎儿死亡孕周范围为 32 ~ 40(37.3 ± 2.7)周。其中 1 例为孕 40 周因出现不规律宫缩来院待产发现胎死宫内。发现围生儿死亡时 3 例孕妇无宫缩,其余 7 例孕妇均有规律或不规律宫缩。

发生新生儿死亡的 3 例孕妇中 2 例为剖宫产, 1 例为阴道分娩。经阴道分娩者为孕 39 周,来院时已临产;宫口近开全,新生儿出生后重度窒息,转儿科后 2 d 死亡。该孕妇未在我院行产前检查,产前未诊断 ICP,入院时有皮肤瘙痒,急诊抽血查 CG >4 000 μg/dL (85.91 mmol/L)。剖宫产中 1 例为轻度 ICP(CG 为 1 339 μg/dL 或 29.76 mmol/L)出现规律宫缩,在胎心监护时出现胎心重度变异减速急诊剖宫产,新生儿出生时为重度窒息,在出生后 3 d 死亡。

2 组孕妇比较,同期围生儿死亡率差异无显著性 (P >0.05,表 1)。

表 1 2 组 ICP 孕妇临床资料、围生儿结局比较

组别	n	平均孕周	早产 [例(%)]	围产儿死亡 (例)	自发性早产 [例(%)]	医源性早产 [例(%)]
常规处理组	980	37.6 ± 2.1	216(22.04)	9	47(21.76)	169(78.24)
延长孕周组	717	38.3 ± 1.8	99(13.8)	4	45(45.46)	54(54.54)
t 值/χ^2 值		−7.198	18.56		0.717	18.43
P 值		<0.05	<0.05		>0.05	<0.05

3 讨论

ICP的主要临床特点是妊娠中晚期出现瘙痒和/或黄疸,孕妇血液中胆汁酸水平明显增加,并可经胎盘转运至胎儿,致胎儿脐静脉血和羊水中胆汁酸浓度也异常增高。ICP的病因及发病机制目前尚不是十分明确,孕妇的预后很好,妊娠终止后数日瘙痒,肝功恢复正常,但该病可引起胎儿宫内窘迫、早产、围生儿死亡等,增加围生儿病率及死亡率[4-6]。

大量资料均表明ICP对围产儿重要的影响之一是早产率升高[7-8]。早产儿由于多种器官功能发育不成熟,出生后可出现各种并发症[9],且并发症发生率、早产儿存活率与胎龄及出生体质量有关,即出生质量越低、胎龄越小,其并发症发生率越高。早产儿的死亡率明显高于足月儿,即使存活,早产儿的近期和远期并发症也多,给患儿带来痛苦,给家庭带来不幸。而ICP孕妇由于疾病因素本身易早产,另一方面,有些ICP孕妇经治疗后症状无缓解或进行性加重,即使妊娠未足月,为避免胎儿宫内窘迫甚至胎死宫内的发生,必须提早终止妊娠,造成医源性早产[1,10]。

国外报道的早产率约19%~60%,国内为18.4%~57.6%,且有逐渐升高的倾向。同时,ICP孕妇剖宫率也明显升高[11-12]。ICP孕妇妊娠终止时间约36.5~38.6周,我院ICP孕妇的孕龄为(37.6±2.1)周[3]。我们的调查表明早产和医源性早产是密切相关的,多系由于担心胎儿宫内缺氧人为终止妊娠所致[3],因此,医源性提前终止妊娠是早产率增加的主要原因。

我们对ICP围生儿死亡的研究发现[13],ICP围生儿死亡均发生于妊娠晚期,多发生于孕37周左右,胎死宫内之前多无明显征兆,但大多数孕妇均有规律或不规律宫缩,本研究中胎死宫内共10例,其中7例出现规律或不规律宫缩;这可能是宫缩时处于临界状态的母胎间氧交换动态平衡严重失调,使胎儿处于急性严重缺氧状态而死亡。母体血中高浓度的甘胆酸可以通过胎盘进入胎儿体内,易造成胎儿窘迫、死产、死胎及早产等。

本研究中,2008年以前,因担心ICP孕妇尤其是重型ICP孕妇胎死宫内,重型ICP孕妇在36周以后均选择剖宫产终止妊娠,致使早产率增高,平均早产率为22.04%;最高年份达23.88%;但ICP孕妇胎死宫内或新生儿死亡仍时有发生。2008年以后,本院加强对孕妇产前检查的ICP筛查及对孕妇相关知识的宣教;常规在孕28~30周行ICP筛查(甘胆酸或甘胆酸+肝功),并在36~37周复查,尽量筛查出所有ICP[3]。根据中华医学会制定的《妊娠期肝内胆汁淤积症指南》[14]提出血清甘胆酸比总胆酸更敏感,可作为筛查及随访ICP的指标,而血清总胆酸水平用于评估孕妇病情严重程度,对筛查出的ICP孕妇根据血清总胆酸水平进行分型处理并给予相应治疗,加强孕期监护,尤其嘱孕妇加强对胎动及宫缩情况的检查。

重型ICP孕妇如无宫缩及胎心监护无异常发现、超声S/D值正常,继续在门诊或住院给予口服熊去氧胆酸片(或熊去氧胆酸胶囊)和注射用腺苷蛋氨酸(思美泰静脉滴入)等治疗。临床研究表明熊去氧胆酸能够明显改善ICP孕妇及围生儿的妊娠结局[15]。37周后入院选择剖宫产终止妊娠,如出现规律或不规律宫缩,或胎心监护异常则及时手术终止妊娠。轻型ICP孕妇继续口服药物治疗,密切监护至38~39周后行OCT,如OCT阴性,则促宫颈成熟行阴道分娩。经上述处理后,在2008年以后,ICP早产率较前有所降低,早产率为13.8%,差异有显著性;同期早产儿剖宫产率也有较明显下降,从78.24%下降到54.54%。而同期围生儿死亡率并无明显增加,尤其是2010年全年无ICP相关围生儿死亡。因此,在密切监护下适当延长孕周至37周终止妊娠并未增加围生儿死亡率。目前,国外有关ICP积极管理后相关围生儿结局与本研究相似[16-17]。因此,ICP积极治疗并密切观察下至37周后再行积极处理是合适的。

孕周、胎儿状况及病情程度等是决定ICP终止妊娠时机和方式的关键因素:国内外指南均指出,目前尚无充分的循证医学证据证明妊娠37周前终止妊娠能改善ICP的不良围生儿结局,但也指出妊娠满37周后主动干预、尽早终止妊娠可以避免继续待产可能出现的死胎风险[18-20]。对ICP孕妇,不能一味追求降低围产儿死亡率而忽视孕周、胎龄、胎盘成熟度的综合判断,要对孕妇和胎儿权衡利弊,动态观察,条件许可时尽可能延长胎龄,同时对ICP作分型处理。如能在严密监护下适时终止妊娠,则可望降低医源性早产的发生,降低低体重儿的出生,降低剖宫产率。

参考文献:

[1] 林安平, 严小丽, 王琳, 等. 妊娠期肝内胆汁淤积症早产与自发性早产临床结局的对比分析[J]. 实用妇产科杂志, 2011, 27(10): 775-777.

[2] 曹泽毅. 中华妇产科学[M]. 2版. 北京：人民卫生出版社, 2005：468－474.

[3] 林安平, 卢春冬, 王琳, 等. 1 340例妊娠期肝内胆汁淤积症的回顾性分析[J]. 中华围产医学杂志, 2010, 13(2)：102－106.

[4] Bolier A R, Jebbink J M, van-der-Post J A, *et al*. Risks of intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. Ned Tijdschr Geneeskd, 2014, 158：A7713.

[5] Gabzdyl E M, Schlaeger J M. Intrahepatic cholestasis of pregnancy：a critical clinical review[J]. J Perinat Neonatal Nurs, 2015, 29(1)：41－50.

[6] Lee R H, Geenes V L, Williamson C. Primum non nocere：stillbirth rate in intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. Am J Obstet Gynecol, 2015, 212(3)：414.

[7] Wikstrom-Shemer E, Marschall H U, Ludvigsson J F, *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.

[8] Saleh M M, Abdo K R. Intrahepatic cholestasis of pregnancy：review of the literature and evaluation of current evidence[J]. J Womens Health (Larchmt), 2007, 16(6)：833－841.

[9] 赵琳, 李琳霞, 李艳红, 等. 早产儿早产原因及并发症分析[J]. 中华妇幼临床医学杂志：电子版, 2014, 10(5)：69－72.

[10] 张玲云, 王志华. 妊娠期肝内胆汁淤积症与早产关系的研究[J]. 中国妇幼保健, 2011, 26(1)：37－38.

[11] 徐洲, 王晓银, 肖兵. 妊娠期肝内胆汁淤积症分娩时机及方式探讨[J]. 中国计划生育和妇产科, 2014, 6(4)：62－64.

[12] Perin E, Cacciaguerra G, Driul L, *et al*. Intrahepatic cholestasis of pregnancy：diagnosis and obstetric management[J]. Minerva Ginecol, 2010, 62(2)：97－103.

[13] 林安平, 王琳, 常青. 妊娠期肝内胆汁淤积症围生儿死亡12例临床分析[J]. 实用妇产科杂志, 2010, 26(1)：71－73.

[14] 中华医学会妇产科学分会产科学组. 妊娠期肝内胆汁淤积症诊疗指南(第1版)[J]. 中华妇产科学杂志, 2011, 46(5)：391－395.

[15] Grand'Maison S, Durand M, Mahone M. The effects of ursodeoxycholic acid treatment for intrahepatic cholestasis of pregnancy on maternal and fetal outcomes：a meta-analysis including non－randomized studies[J]. J Obstet Gynaecol Can, 2014, 36(7)：632－641.

[16] Jain R, Suri V, Chopra S, *et al*. Obstetric cholestasis：outcome with active management[J]. J Obstet Gynaecol Res, 2013, 39(5)：953－959.

[17] Brockbank A. Guideline for the Investigation and Treatment of Obstetric Cholestasis, NHS, 2010.

[18] Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). Obstetric Cholestasis[M]. London：Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG), 2011.

[19] King Edward Memorial Hospital. Cholestasis in pregnancy Clinical Guidelines Section B (2010)[DB/OL]. http：//www. kemh. health. wa. gov. au/development/manuals/O&G_guidelines/sectionb/2/8858. pdf.

[20] Arthur C, Mahomed K. Intrahepatic cholestasis of pregnancy：diagnosis and management；a survey of Royal Australian and New Zealand College of Obstetrics and Gynaecology fellows[J]. Aust N Z J Obstet Gynaecol, 2014, 54(3)：263－267.

(**收稿**：2014-12-01；**修回**：2015-01-01)

(编辑　吴培红)