论 著

妊娠期肝内胆汁淤积症的危险因素

刘明婷[1]，蒋运兰[2]，买小苹[3]，卢宇彤[1]，李　洁[1]，廖诗沁[1]
1.成都中医药大学护理学院（成都 610075）；
2.成都中医药大学附属医院 护理部（成都 610075）；3.成都中医药大学附属医院 妇科（成都 610072）

【摘　要】目的 系统评价妊娠期肝内胆汁淤积症（intrahepatic cholestasis of pregnancy，ICP）的危险因素，以期为临床医护人员早期识别、提早做出风险策略提供循证医学依据。**方法** 通过计算机搜索PubMed、Embase、The Cochrane Library、Web Of Science、CNKI、VIP、WanFang Data、CBM数据库中关于妊娠期肝内胆汁淤积症危险因素的相关研究，并手动检索其他途径文献，检索期限从建库至2022年11月。研究类型主要包括病例对照、队列研究。**结果** 纳入24篇文献，包括21篇中文，3篇英文文献，共61 650例病人，Meta分析结果显示：高龄（*OR* = 1.42，95%*CI* 1.17～1.72）、ICP家族史或疾病史（*OR* = 6.17，95%*CI* 4.66～8.16）、乙肝病毒感染或合并肝胆疾病（*OR* = 4.12，95%*CI* 3.61～4.69）、妊娠期高血压（*OR* = 4.01，95%*CI* 3.30～4.88）、妊娠期糖尿病（*OR* = 4.59，95%*CI* 3.30～6.39）、自身免疫性疾病（*OR* = 4.91，95%*CI* 3.78～6.38）、尿蛋白阳性（*OR* = 6.43，95%*CI* 4.22～9.81）、高雌激素（*OR* = 26.90，95%*CI* 19.53～37.06）、孕激素保胎治疗（*OR* = 3.04，95%*CI* 2.51～3.68）、多胎妊娠（*OR* = 15.64，95%*CI 7.95*～30.75）、低硒摄入量（*OR* = 8.52，95%*CI* 6.37～11.41）、低锌摄入量（*OR* = 2.90，95%*CI* 1.97～4.26）、产次≥2（*OR* = 0.12，95%*CI* 0.08～0.16）是妊娠期肝内胆汁淤积症的主要危险因素，差异均有统计学意义（$P < 0.05$）。**结论** 高龄、ICP家族史或疾病史、乙肝病毒感染或合并肝胆疾病、妊娠期高血压、妊娠期糖尿病、自身免疫性疾病、尿蛋白阳性、高雌激素、孕激素保胎治疗、多胎妊娠、低硒摄入量、低锌摄入量、产次≥2是妊娠期肝内胆汁淤积症的危险因素。

【关键词】妊娠期；肝内胆汁淤积；妊娠期肝内胆汁淤积症；危险因素
【中图分类号】R714　　**文献标志码**　A　　DOI:10.3969/j.issn.2096-3351.2023.03.009

Risk factors for intrahepatic cholestasis of pregnancy

LIU Mingting[1]，*JIANG Yunlan*[2]，*MAI Xiaoping*[3]，*LU Yutong*[1]，*LI Jie*[1]，*LIAO Shiqin*[1]
1. *School of Nursing*，*Chengdu University of Traditional Chinese Medicine*，*Chengdu 610075*，*China*；2. *Department of Nursing*，*Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine*，*Chengdu 610075*，*China*；3. *Department of Gynecology*，*Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine*，*Chengdu 610072*，*China*

【Abstract】Objective To systematically evaluate the risk factors of intrahepatic cholestasis of pregnancy，in order to provide evidence-based support for clinical staff to identify and make risk strategies in advance. **Methods** By searching PubMed，Embase，The Cochrane Library，Web of Science，CNKI，VIP，WanFang Data and CBM databases for relevant studies on the risk factors of intrahepatic cholestasis of pregnancy，and manually searching other literatures. The retrieval period is from the establishment of the database to November 2022. The types of studies mainly included case control studies. **Results** Twenty-one literatures were included，with a total of 61650 patients. The results of meta-analysis showed that: Advanced age（*OR* = 1.42，95%*CI* 1.17～1.72），family OR medical history of ICP（*OR* = 6.17，95%*CI* 4.66～8.16），hepatitis B virus infection OR combined hepatobiliary disease（*OR* = 4.12，95%*CI* 3.61～4.69），hypertension during pregnancy（*OR* = 4.01，95%*CI* 3.30～4.88），gestational diabetes mellitus（*OR* = 4.59，95%*CI* 3.30～6.39），autoimmune disease（*OR* = 4.91，95%*CI* 3.78～6.38），urine protein positive（*OR* = 6.43，95%*CI* 4.22～9.81），high estrogen（*OR* = 26.90，95%*CI* 19.53～37.06），progesterone treatment（*OR* = 3.04，95%*CI* 2.51～3.68），multiple pregnancy（*OR* = 15.64，95%*CI 7.95*～30.75），low selenium intake（*OR* = 8.52，95%*CI* 6.37～11.41）、low zinc intake（*OR* = 2.90，95%*CI* 1.97～4.26）and multiparous（*OR* = 0.12，95%*CI* 0.08～0.16）were the main risk factors for intrahepatic cholestasis during pregnancy，and the difference was statistically significant（$P < 0.05$）. **Conclusion**s Advanced age，family history or history of ICP，hepatitis B virus infection or combined hepatobiliary disease，gestational hypertension，gestational diabetes，autoimmune disease，positive urinary protein，high estrogen，progesterone fetal preservation therapy，multiple pregnancies，low selenium intake，low zinc intake and multiparous were the main risk factors for intrahepatic cholestasis of pregnancy.

【Key words】Gestation period；Intrahepatic cholestasis；Intrahepatic cholestasis of pregnancy；Risk factors

基金项目：国家科技部重点专项（2020YFC2003100）
通信作者：蒋运兰，E-mail：18980880152@163.com
引用本文：刘明婷，蒋运兰，买小苹，等. 妊娠期肝内胆汁淤积症的危险因素[J]. 西南医科大学学报，2023，46（3）：226-232. DOI：10.3969/j.issn.2096-3351.2023.03.009

妊娠期肝内胆汁淤积症（intrahepatic cholestasis of pregnancy，ICP）是一种特发于妊娠中晚期的肝脏疾病，以皮肤瘙痒和血清总胆汁酸水平升高为主要特征[1-3]。据相关研究报道，不同地区发病率差异较大，约在0.3% ~ 15%之间，中国为亚洲的高发地，发病率约为1.2%[4]。产妇发生ICP可导致胎儿早产、羊水粪染、宫内窘迫、胎死腹中、新生儿窒息等，增加围产儿患病率与死亡率，并导致剖宫产率上升[5]，对产妇和围产儿都有严重的不良影响。虽现报道ICP文献众多，对于该病的研究也随科技的发展而深入，但其具体病因及发病机制至今尚未完全阐明，目前认为主要与遗传、激素、环境及其他多种因素有关[6]。本研究旨在通过Meta分析ICP的危险因素，为临床医护人员早期评估此类疾病风险，做到对ICP患者早发现、早诊断、早治疗，以减少重度ICP的发生，降低产妇与围产儿不良结局，并制定相关干预方案提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 文献纳入与排除标准

1.1.1 纳入标准　①研究类型为病例对照、队列研究；②研究对象符合《妊娠期肝内胆汁淤积症诊疗指南（2015）》[7]中诊断标准，年龄＞18周岁的ICP病人；③ICP发生的危险因素。

1.1.2 排除标准　①重复发表以及无法获取全文数据的文献；②非中英文文献；③非ICP病人；④文献类型为随机对照研究。

1.2 文献检索策略

通过计算机搜索PubMed、Embase、The Cochrane Library、Web Of Science、CNKI、VIP、WanFang Data、CBM数据库中关于妊娠期肝内胆汁淤积症危险因素的相关研究，检索期限从建库至2022年11月。研究类型为病例对照和队列研究。检索词以主题词与自由词结合，其中英文检索词主要有Pregnancies、Gestation、Intrahepatic Cholestases、Intrahepatic Cholestasis 、Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy、ICP、Risk Factor、Influence Factor、Relevant Factors、Social Risk等；中文检索词主要有妊娠、妊娠期、肝内胆汁淤积、妊娠期肝内胆汁淤征、危险因素、影响因素、相关因素等。

1.3 文献筛选与资料提取

由2名研究员对符合研究的论文进行资料收集和交叉审核。若有差异，共同讨论并提交第三位研究者征求意见。遴选资料前，先查阅文题和摘要，删除显著不相关文章后仔细阅读其他报告全文，再按照纳入和排除要求判断结果能否纳入。材料筛选的重要信息包含：主要研究者及年份、研究地点、研究类型、样本量、危险因素和文献质量评分。

1.4 纳入研究的偏倚风险评价

2名研究员对纳入研究文献的偏倚风险作独立评价。采用纽卡斯尔-渥太华量表[8]（The NewcastleOttawa Scale，NOS）进行评分，其中7 ~ 10分为高质量文献，4 ~ 6分为中等质量文献，0 ~ 3分为低质量研究。

1.5 统计学分析

利用RevMan5.3软件，对纳入的研究结果进行Meta分析。统计各效应量*OR*值的95%为置信范围（*CI*）。纳入研究结果间的异质性采用χ^2检验，若各研究结果间无异质性（$P \geqslant 0.05$或$I^2 \leqslant 50\%$），则可使用固定效应模型进行Meta分析；反之，则使用随机效应模型。检验水准为$\alpha = 0.05$。显著临床异质性则可用亚组研究、敏感性分析，或仅作描述性分析。

2 结果

2.1 文献筛选流程及结果

最初检出相关文献2 357篇，包括Pubmed176篇、Embase 34篇、The Cochrane Library 16篇、Web of Science 199篇、CNKI 207篇、VIP 150篇、WanFang 64篇、CBM 406篇，经逐层筛选后，最终纳入24篇[9-32]，中文文献21篇，英文文献3篇，共61 650例病人，其中高质量文献12篇，中等质量文献12篇。

2.2 纳入研究文献的基本特征与偏倚风险评价

纳入研究的基本特征及偏倚风险评价结果，见表1。

2.3 危险因素Meta分析

将纳入研究的各危险因素合并后发现高龄、ICP家族史或病史、乙肝病毒感染或合并肝胆疾病、妊娠期高血压、妊娠期糖尿病、自身免疫性疾病、尿蛋白阳性、高雌激素、孕激素保胎治疗、多胎妊娠、低硒摄入量、低锌摄入量和产次≥2合并结果有意义（$I^2 \leqslant 50\%$，$P \geqslant 0.05$）。可以认为这13个因素是ICP的危险因素，

2.3.1 高龄　3项研究[15,19,23]报道了高龄对ICP的影响，将数据合并后分析结果显示研究间异质性< 50%（$I^2 = 48\%$，$P = 0.14$），故使用固定效应模型对其分析，发现其差异具有统计学意义[*OR* = 1.42，95% *CI*（1.17，1.72），$P < 0.01$]，见图1。

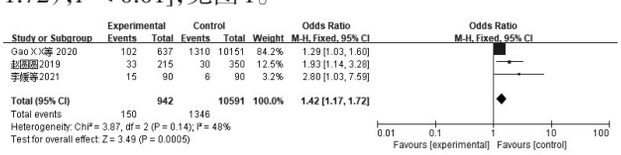


图1 高龄与发生ICP关系森林图

Figure 1 Forest plot of the relationship between advanced age and occurrence of ICP

2.3.2 ICP家族史或病史　20项研究[9,11-14,16-18,20-22,24-32]报道了家族史或病史对ICP的影响，数据合并后分析结果显示研究间无异质性（$I^2 = 0\%$，$P = 0.80$），故使用固定效应模型对其分析，发现其差异具有统计学意义[*OR* = 6.17，95%*CI*（4.66，8.16），$P < 0.01$]，见图2。

表1 纳入文献基本特征及文献质量

Table 1 Basic characteristics and quality of the included literature

纳入研究的文献	研究地点	研究类型	样本量	病例组	对照组	纳入研究文献的危险因素	文献质量评价结果
张静等[9]2022	江苏无锡	病例对照	211	91	120	②③④⑥⑦⑧⑩⑪⑫	6
WU K等[10]2022	浙江杭州	队列研究	39 742	1 516	38 226	③④⑩⑬⑯⑰	7
张艳[11]2021	广东广州	病例对照	120	60	60	②③④⑤⑩	7
金嫔嫔等[12]2021	浙江宁波	病例对照	270	120	150	②③④⑥⑦⑧⑩⑪⑫⑬	7
夏士珊[13]2021	浙江宁波	病例对照	133	52	81	②③④⑤⑥⑧⑨⑩⑪	7
汪桂芳[14]2021	甘肃陇西	队列研究	3 702	158	3 544	②④⑤⑥⑨⑩	6
李媛等[15]2021	重庆南川	病例对照	180	90	90	①③④⑤	6
周燕[16]2021	湖南益阳	病例对照	128	64	64	②③④⑤⑥⑦⑧	6
邓彩玲[17]2020	江苏盐城	病例对照	256	128	128	②③④⑤⑥⑦⑧	7
李丽娇[18]2020	浙江台州	病例对照	276	92	184	②③④⑥⑧⑪⑭	7
GAO X X等[19]2020	安徽蜀山	队列研究	12 200	739	11 461	①⑩⑬	6
胡义苹[20]2019	重庆南岸	病例对照	120	60	60	②③④⑤⑩	6
谭红琼[21]2019	四川大竹	病例对照	124	62	62	②③④⑥⑦⑧⑪⑫	8
付会菊[22]2019	云南保山	病例对照	80	40	40	②③⑥⑧⑪	6
赵园园[23]2019	浙江杭州	病例对照	565	215	350	①③④	6
陈贵兰[24]2017	四川洪雅	病例对照	300	150	150	②④⑪	8
孙彩萍等[25]2017	河南郑州	病例对照	110	40	70	②③⑩	6
毛爽等[26]2017	湖北松滋	病例对照	128	64	64	②③⑥⑧⑪⑫	6
王宏星等[27]2017	江苏南通	病例对照	1 996	998	998	②④⑤⑥⑨⑩⑮⑯	8
王庭珍等[28]2016	四川高县	病例对照	168	63	105	②③④⑩	6
向华[29]2014	湖南长沙	病例对照	215	105	110	②③⑥⑧⑪	7
杨敏等[30]2013	四川宜宾	病例对照	128	58	70	②③⑥⑧⑪	7
陈忠等[31]2011	苏州无锡	病例对照	168	82	86	②⑥⑧⑪	7
SOSA，S.E等[32]2010	墨西哥	病例对照	101	50	51	②⑩⑬	6

注：①高龄；②ICP家族史或病史；③乙肝病毒感染或合并肝胆疾病；④妊娠期高血压；⑤妊娠期糖尿病；⑥自身免疫性疾病；⑦尿蛋白阳性；⑧高雌激素；⑨孕激素保胎治疗；⑩多胎妊娠；⑪低硒摄入量；⑫低锌摄入量；⑬产次≥2；⑭高尿酸症；⑮妊娠期脂代谢异常；⑯人工授精；⑰文化教育程度。

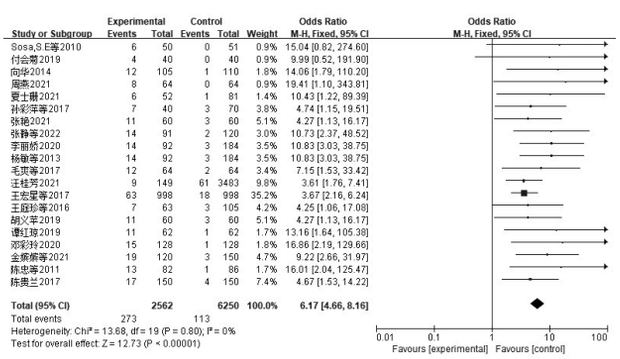


图2 ICP家族史或病史与发生ICP关系森林图

Figure 2 Forest plot of relationship between ICP family history or medical history and occurrence of ICP

2.3.3 乙肝病毒感染或合并肝胆疾病　18项研究[9-13,15-18,20-23,26,28-30]报道了乙肝病毒感染或合并肝胆疾病对ICP的影响，数据合并后分析结果显示研究间无异质性（I^2 = 0%，P = 0.52），故使用固定效应模型对其分析，发现其差异具有统计学意义[OR = 4.12，95%CI（3.61，4.69），P < 0.01]，见图3。

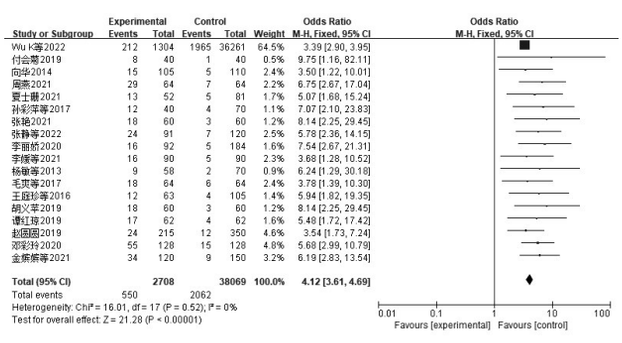


图3 乙肝病毒感染或合并肝胆疾病与发生ICP关系森林图

Figure 3 Forest plot of the relationship between HBV infection or hepatobiliary disease and the occurrence of ICP

2.3.4 妊娠期高血压　16项研究[9-18,20-21,23-24,27-28]报道了妊娠期高血压对ICP的影响，数据合并后分析结果显示研究间异质性大（I^2 = 65%，P = 0.0002），用逐一剔除法对其进行敏感性分析，在去除WU K[10]研究后，异质性下降至I^2 = 26%，故使用固定效应模型对其分析，发现其差异具有统计学意义[OR = 4.01，95%CI（3.30，4.88），P < 0.01]，见图4。

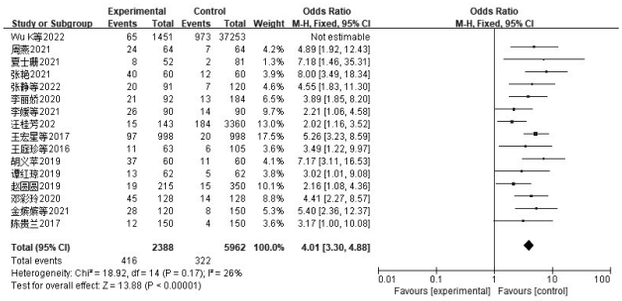


图4 妊娠期高血压与发生ICP关系森林图

Figure 4 Forest plot of the relationship between gestational hypertension and the occurrence of ICP

2.3.5 妊娠期糖尿病　8项研究[11,13-17,20,27]报道了妊娠期糖尿病对ICP的影响，数据合并后分析结果显示研究间有异质性（I^2 = 70%，P = 0.002），在去除汪桂芳[14]、王宏星[27]研究后异质性下降至I^2 = 18%，故使用固定效应模型对其分析，发现其差异具有统计学意义[OR = 4.59，95%CI（3.30，6.39），P < 0.01]，见图5。

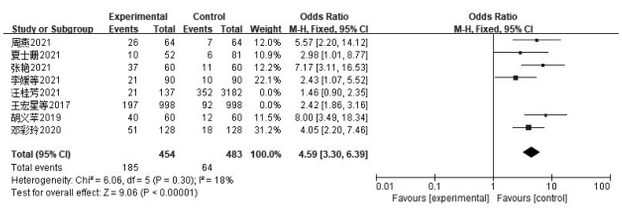


图5 妊娠期糖尿病与发生ICP关系森林图

Figure 5 Forest plot of the relationship between gestational diabetes mellitus and occurrence of ICP

2.3.6 自身免疫性疾病　14项研究[9,12-14,16-18,21-22,26-27,29-31]报道了自身免疫性疾病对ICP的影响，数据合并后分析结果显示研究间无异质性（I^2 = 0%，P = 0.71），故使用固定效应模型对其分析，发现其差异具有统计学意义[OR = 4.91，95%CI（3.78，6.38），P < 0.01]，见图6。

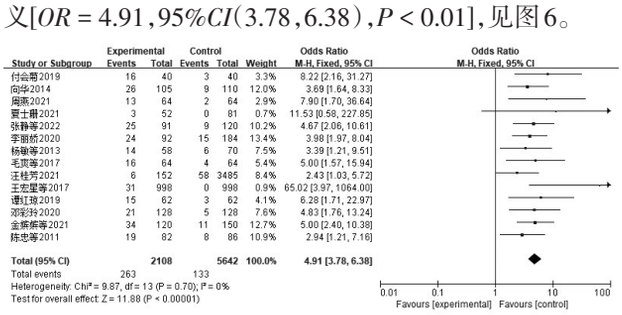


图6 自身免疫性疾病与发生ICP关系森林图

Figure 6 Forest plot of the relationship between autoimmune diseases and the occurrence of ICP

2.3.7 尿蛋白阳性　5项研究[9,12,16-17,21]报道了尿蛋白对ICP的影响，数据合并后分析结果显示研究间无异质性（I^2 = 0%，P = 1.00），故使用固定效应模型对其分析，发现其差异具有统计学意义[OR = 6.43，95%CI（4.22，9.81），P < 0.01]，见图7。

2.3.8 高雌激素　12项研究[9,12-13,16-18,21-22,26,29-31]报道了高雌激素对ICP的影响，数据合并后分析结果显示研究间有异质性（I^2 = 55%，P = 0.01），在去除邓彩玲[15]研究后异质性下降至I^2 = 41%，故使用固定效应模型对其分析，发现其差异具有统计学意义[OR = 26.90，95%CI（19.53，37.06），P < 0.01]，见图8。

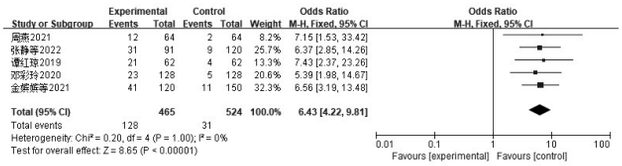


图7 尿蛋白阳性与发生ICP关系森林图

Figure 7 Forest plot of the relationship between positive urinary protein and occurrence of ICP

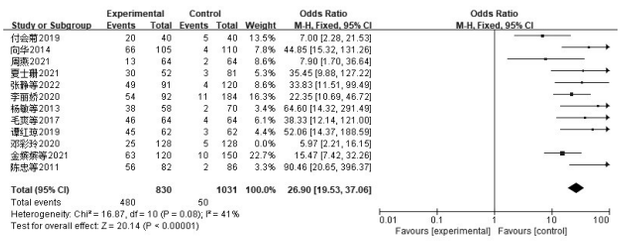


图8 高雌激素与发生ICP关系森林图

Figure 8 Forest plot of the relationship between high estrogen and occurrence of ICP

2.3.9 孕激素保胎治疗　3项研究[13-14,27]报道了孕激素保胎治疗对ICP的影响，数据合并后分析结果显示研究间异质性小（I^2 = 31%，P = 0.24），故使用固定效应模型对其分析，发现其差异具有统计学意义[OR = 3.04，95%CI（2.51，3.68），P < 0.01]，见图9。

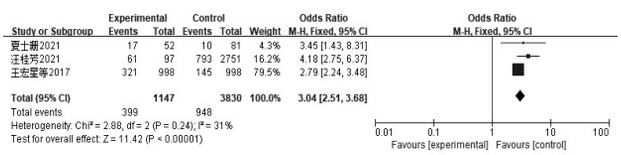


图9 孕激素保胎治疗与发生ICP关系森林图

Figure 9 Forest plot of the relationship between progestogen tocolic therapy and occurrence of ICP

2.3.10 多胎妊娠　12项研究[9-14,19-20,25,27-28,32]报道了多胎妊娠对ICP的影响，数据合并后分析结果显示研究间存在较大异质性（I^2 = 95%，P < 0.01），在去除王宏星等三篇研究[10,19,27]后无异质性（I^2 = 0%，P = 0.53），故使用固定效应模型对其分析，发现其差异具有统计学意义[OR = 15.64，95%CI（7.95，30.75），P < 0.01]，见图10。

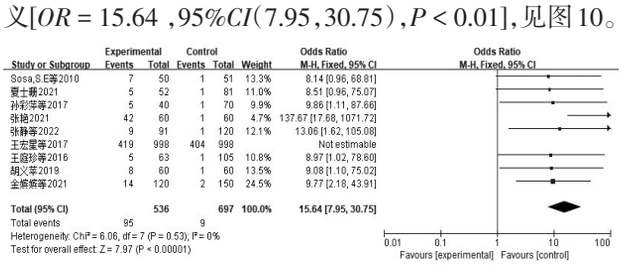


图10 多胎妊娠与发生ICP关系森林图

Figure 10 Forest plot of the relationship between multiple pregnancies and the occurrence of ICP

2.3.11 低硒摄入量　11项[9,12-13,18,21-22,24,26,29-30]研究报道了低硒摄入量对ICP的影响，数据合并后分析结果显示研究间无异质性（I^2 = 0%，P = 1.00），故使用固定效应模型对其分析，发现其差异具有统计学意义[OR =

8.52，95%*CI*(6.37，11.41)，*P* < 0.01]，见图11。

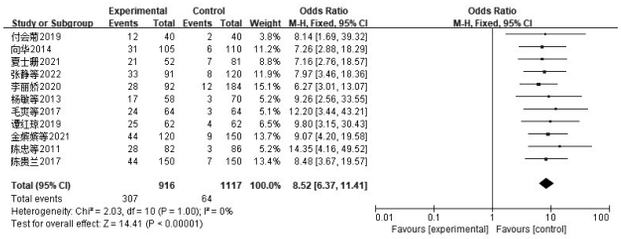


图11 低硒摄入量与发生ICP关系森林图

Figure 11 Forest plot of the relationship between low selenium intake and occurrence of ICP

2.3.12 低锌摄入量 4项研究[9,12,21,26]报道了低锌摄入量对ICP的影响，数据合并后分析结果显示研究间无异质性(I^2 = 0%，*P* = 0.77)，故使用固定效应模型对其分析，发现其差异具有统计学意义[*OR* = 2.90，95%*CI*(1.97，4.26)，*P* < 0.01]，见图12。

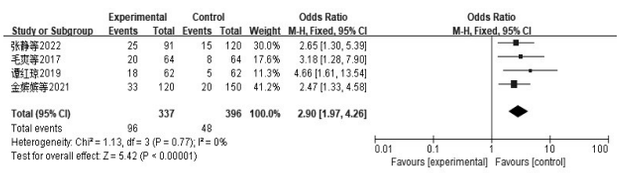


图12 低锌摄入量与发生ICP关系森林图

Figure 12 Forest plot of the relationship between low zinc intake and the occurrence of ICP

2.3.13 产次≥2 4项研究[10,12,19,32]报道了产次≥2对ICP的影响，数据合并后分析结果显示研究间较大异质性(I^2 = 89%，*P* = 0.0002)，在去除SOSA，S.E[32]研究后无异质性(I^2 = 0%，*P* = 0.35)，故使用固定效应模型对其分析，发现其差异具有统计学意义[*OR* = 0.12，95%*CI*(0.08，0.16)，*P* < 0.01]，见图13。

2.3.14 其他 对人工授精[10,27]两篇研究数据进行合并分析，结果显示具有较大异质性，因仅有两篇文献被纳入，无法进行敏感性或亚组分析，故考虑放弃其结果。在纳入文献中有研究报道关于高尿酸症[18]、妊娠期脂

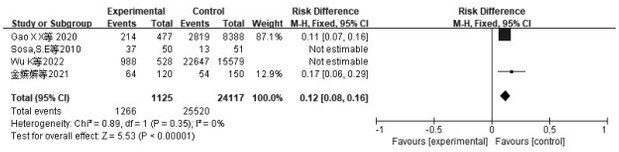


图13 产次≥2与发生ICP关系森林图

Figure13 Forest plot of the relationship between multiparous and the occurrence of ICP

代谢异常[27]、文化教育程度[10]等危险因素与ICP的关系，但文献仅为1篇，故未对数据进行Meta分析。

2.4 敏感性分析

在进行效应量合并分析时发现妊娠期糖尿病、高雌激素、多胎妊娠存在异质性，用逐一剔除法进行敏感性分析，在去除异质性较大文章后，与所有研究的Meta分析总体结论一致。为验证所有因素稳定性，采用固定效应模型与随机效应模型效应量相互转换进行敏感性分析，发现两者合并效应值差异较小，表明Meta分析的结果较稳定，见表2。

2.5 发表偏倚评价

对纳入文献超过10篇的危险因素进行漏斗图绘制。以妊娠期高血压为例，见图14,图形分布基本对称，发表偏倚较小。

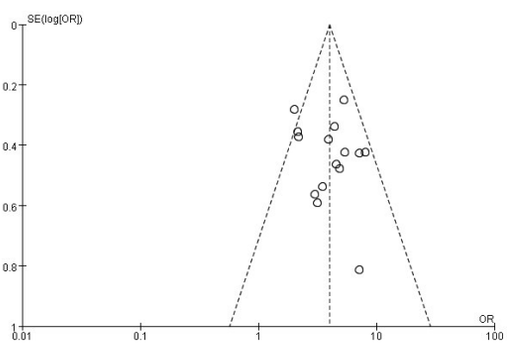


图14 妊娠期高血压与发生ICP关系的漏斗图

Figure 14 Funnel plot of the relationship between gestational hypertension and the development of ICP

表2 敏感性分析结果

Table 2 Results of sensitivity analysis

危险因素	固定效应模型[*OR*(95%*CI*)]	随机效应模型[*OR*(95%*CI*)]
高龄	*OR*= 1.42，95% *CI*(1.17，1.72)	*OR* = 1.62，95% *CI*(1.08，2.41)
ICP家族史或病史	*OR* = 6.17，95% *CI*(4.66，8.16)	*OR* = 5.55，95% *CI*(4.19，7.35)
乙肝病毒感染或合并肝胆疾病	*OR* = 4.12，95% *CI*(3.61，4.69)	*OR* = 3.87，95% *CI*(3.40，4.41)
妊娠期高血压	*OR* = 4.01，95% *CI*(3.30，4.88)	*OR* = 3.90，95% *CI*(3.07，4.96)
妊娠期糖尿病	*OR* = 4.59，95% *CI*(3.30，6.39)	*OR* = 4.61，95% *CI*(3.19，6.68)
自身免疫性疾病	*OR* = 4.91，95% *CI*(3.78，6.38)	*OR* = 4.32，95% *CI*(3.31，5.64)
尿蛋白阳性	*OR* = 6.43，95% *CI*(4.22，9.81)	*OR* = 6.43，95% *CI*(4.22，9.80)
高雌激素	*OR* = 26.90，95% *CI*(19.53，37.06)	*OR* = 27.06，95% *CI*(17.46，41.95)
孕激素保胎治疗	*OR* = 3.04，95% *CI*(2.51，3.68)	*OR* = 3.22，95% *CI*(2.43，4.25)
多胎妊娠	*OR* = 15.64，95% *CI*(7.95，30.75)	*OR* = 13.17，95% *CI*(6.48，26.77)
低硒摄入量	*OR* = 8.52，95% *CI*(6.37，11.41)	*OR* = 8.35，95% *CI*(6.24，11.18)
低锌摄入量	*OR* = 2.90，95% *CI*(1.97，4.26)	*OR* = 2.87，95% *CI*(1.95，4.22)
产次≥2	*OR* = 0.12，95% *CI*(0.08，0.16)	*OR* = 0.12，95% *CI*(0.08，0.16)

3 讨论

本研究通过对ICP危险因素的Meta分析，结果表明高龄、有ICP家族史或病史、乙肝病毒感染或合并肝胆疾病、妊娠期高血压、妊娠期糖尿病、自身免疫性疾病、尿蛋白阳性、高雌激素、孕激素保胎治疗、多胎妊娠、低硒摄入量、低锌摄入量和产次≥2这13个因素是ICP发生的危险因素。

随着“三胎政策”和女性职业意识提高，我国高龄妊娠人数日益剧增，有大量研究证明高龄与ICP结局有关[33-34]，患病率皆高于适龄妇女。有研究表明[35]，胆疾病的孕产妇，肝功能水平异常，胆盐代谢障碍，胆汁酸、胆红素升高也会引发ICP[38]。

妊娠期女性生理较为特殊，血压、血糖极不稳定，詹爱丁[39]等的研究表明妊娠期高血压与糖尿病是ICP的高危因素，同时ICP也增加了这两种并发症的发病率，三者互为因果，共同增加了不良妊娠结局的发生机率[40]。

有研究证明[41]，机体免疫失调时更易增加ICP发生的风险，尿蛋白阳性，也间接反应了胆汁淤积情况[42]，也可作为ICP独立危险因素。激素学说认为[5]激素与ICP的发病有关，本研究结果也显示高雌激素是正常激素水平产妇患ICP的26.9倍，雌、孕激素部分代谢产物影响胆盐的输出功能，从而导致胆汁酸过度堆积，造成肝内胆汁淤积症[43]；多胎妊娠或硒和锌摄入过低会导致雌激素水平升高，所以高雌激素、孕激素保胎治疗、多胎妊娠、低硒和低锌摄入量、产次≥2均会增加患ICP风险。

ICP的发病因素复杂，不能仅用单一原因考察，孕产妇在妊娠期具有特殊的生理情况，发生症状较为隐匿，应该结合个体差异情况，涵盖所有问题进行评估，多维度对产妇进行护理，严密观察ICP潜在的各个危险因素。建立风险评估策略，面向ICP高危孕产妇，产前定期筛查，测定激素与肝功能水平，以便提早发现，合理用药，防治ICP，最大限度的减少不良妊娠结局，确保孕妇及胎儿的生命健康。

4 结论与建议

本研究结果显示：高龄、有ICP家族史或病史、乙肝病毒感染或合并肝胆疾病、妊娠期高血压、妊娠期糖尿病、自身免疫性疾病、尿蛋白阳性、高雌激素、孕激素保胎治疗、多胎妊娠、低硒摄入量、低锌摄入量和产次≥2是ICP的危险因素。本研究存在一定局限性：①本研究采用单因素Meta分析，一些危险因素文献量偏少，各研究间异质性大；②纳入文献研究人群在区域、经济水平方面都存在一定差距，英文文献较少，结果较为局限，上述原因均给结果造成一定影响。基于此，建议进一步开展大样本、多中心、优质研究，严格把控研究过程中存在的各类偏倚风险，尽可能列入必要的危险因素，以便进行更为全面的Meta分析。

5 参考文献

[1] 安冬梅，魏瑗. 美国母胎医学学会“妊娠期肝内胆汁淤积症指南”介绍[J]. 中华围产医学杂志，2022，25(6)：479.
[2] Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM). Society for Maternal-Fetal Medicine consult series #53: intrahepatic cholestasis of pregnancy: replaces consult #13, April 2011[J]. Am J Obstet Gynecol，2021，224(2)：B2-B9.
[3] 金鑫蕊，古秀娟，伍煜，等. 基于质谱技术的胆汁酸代谢组学在肝胆疾病中的应用[J]. 西南医科大学学报，2021，44(5)：484-490.
[4] GARDINER FW，MCCUAIG R，ARTHUR C，*et al*. The prevalence and pregnancy outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy: a retrospective clinical audit review[J]. Obstet Med，2019，12(3)：123-128.
[5] 陈学海，漆洪波. 妊娠期肝内胆汁淤积症相关问题[J]. 中国实用妇科与产科杂志，2015，31(12)：1100-1102.
[6] 胡翠芳，朱大伟，李力. 妊娠期肝内胆汁淤积症的研究进展[J]. 中国实用妇科与产科杂志，2021，37(2)：248-252.
[7] 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(2015)[J]. 中华妇产科杂志，2015，50(7)：481-485.
[8] STANG A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses[J]. Eur J Epidemiol，2010，25(9)：603-605.
[9] 张静，孟璐，刘辰，等. 妊娠期肝内胆汁淤积症发生的危险因素及对妊娠结局的影响[J]. 临床与病理杂志，2022，42(8)：1868-1874.
[10] WU KQ，YIN BN，LI S，*et al*. Prevalence，risk factors and adverse perinatal outcomes for Chinese women with intrahepatic cholestasis of pregnancy: a large cross-sectional retrospective study[J]. Ann Med，2022，54(1)：2966-2974.
[11] 张艳. 妊娠期肝内胆汁淤积症危险因素分析[J]. 医药前沿，2021，11(34)：81-82.
[12] 金嫔嫔，仇春波，叶黎霞，等. 妊娠期肝内胆汁淤积症发生的危险因素和对妊娠结局的影响[J]. 中国妇幼保健，2021，36(15)：3581-3583.
[13] 夏士珊，卢寨娥. 妊娠期肝内胆汁淤积症发生的危险因素及对母婴结局的影响[J]. 中国妇幼保健，2021，36(11)：2600-2603.
[14] 汪桂芳. 妊娠期肝内胆汁淤积症流行病学调查及危险因素分析[J]. 中国初级卫生保健，2021，35(2)：55-58.
[15] 李媛，郑泽玉，田阗，等. 妊娠期肝内胆汁淤积症的危险因素分析[J]. 临床和实验医学杂志，2021，20(2)：200-203.
[16] 周燕. 妊娠期肝内胆汁淤积症危险因素对妊娠结局的影响探究[J]. 特别健康，2021(20)：157.
[17] 邓彩玲. 妊娠期肝内胆汁瘀积症的相关危险因素及其对妊娠结局的影响分析[J]. 医药前沿，2020，10(35)：56-57.
[18] 李丽娇，杨素娟，许梦婷. 妊娠期肝内胆汁淤积症的发病危险因素分析[J]. 中国妇幼保健，2020，35(3)：413-415.
[19] GAO XX，YE MY，LIU Y，*et al*. Prevalence and risk factors of intrahepatic cholestasis of pregnancy in a Chinese population[J]. Sci Rep，2020，10(1)：16307.
[20] 胡义苹. 妊娠期肝内胆汁淤积症发病危险因素及其对妊娠结局的影响[J]. 中外医学研究，2019，17(35)：30-32.
[21] 谭红琼. 妊娠期肝内胆汁瘀积症危险因素及妊娠结局分析[J]. 临床合理用药杂志，2019，12(13)：44-45.
[22] 付会菊. 妊娠期肝内胆汁淤积症危险因素及其不良妊娠效果分析[J]. 母婴世界，2019(12)：294.
[23] 赵园园. 妊娠期肝内胆汁淤积症高危因素分析[D]. 杭州：杭州师范大学，2019.

[24] 陈贵兰. 妊娠期肝内胆汁淤积症危险因素及其不良妊娠结局[J]. 医学信息,2017,30(7): 50-51.
[25] 孙彩萍,张珂,王倩,等. 妊娠期肝内胆汁淤积症发病危险因素及其对妊娠结局的影响分析[J]. 中华全科医学,2017,15(7): 1130-1132.
[26] 毛爽,罗莎. 孕妇妊娠期肝内胆汁淤积症危险因素的病例对照研究[J]. 解放军预防医学杂志,2017,35(4): 371-373.
[27] 王宏星,卞晓云,潘芳,等. 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[J]. 南京医科大学学报(自然科学版),2017,37(1): 103-104,108.
[28] 王庭珍,王艳. 妊娠期肝内胆汁淤积症发病危险因素分析[J]. 基层医学论坛,2016,20(12): 1604-1605.
[29] 向华. 妊娠期肝内胆汁淤积症致病因素对照研究与不同发病时间结局分析[J]. 大家健康(学术版),2014,8(13): 211-212.
[30] 杨敏,许航. 妊娠期肝内胆汁淤积症危险因素分析[J]. 西南国防医药,2013,23(2): 163-164.
[31] 陈忠,许建娟,冯一中. 妊娠肝内胆汁淤积症高危因素的Logistic回归分析[J]. 现代预防医学,2011,38(21): 4376-4377.
[32] SOSA SEY, VALENZUELA AC, PACHECO JAH, *et al*. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: evaluation of risk factors and predictive factors[J]. Internet J Gynecol Obstet,2010,12(2): 3487.
[33] 李江恒,钟柳育,马聆桦,等. 高龄孕产妇的妊娠结局与孕检的关系[J]. 实用医学杂志,2022,38(7): 884-888.
[34] 柴国路,许培,陈兢思,等. 高龄产妇妊娠并发症及妊娠结局分析[J]. 中国妇产科临床杂志,2019,20(6): 506-509.
[35] 马晓娟,王晶,俞梦春,等. 481例高龄孕产妇妊娠结局的临床分析研究[J]. 现代妇产科进展,2019,28(11): 849-850.
[36] 沈娜,章波儿,鲍铮铮,等. 医学营养干预对高龄妊娠期糖尿病患者妊娠结局及围生儿影响的队列研究[J]. 中国妇幼保健,2020,35(8): 1401-1403.
[37] YANG JL, CHEN C, LIU M, *et al*. Women successfully treated for severe intrahepatic cholestasis of pregnancy do not have increased risks for adverse perinatal outcomes[J]. Medicine (Baltimore),2019,98(27): e16214.
[38] CAI QY, LIU HY, HAN WH, *et al*. Maternal HBsAg carriers and adverse pregnancy outcomes: a hospital-based prospective cohort analysis[J]. J Viral Hepat,2019,26(8): 1011-1018.
[39] 詹爱丁,蒋国洪,孔成才. 妊娠期肝内胆汁淤积症合并妊娠期高血压疾病及妊娠期糖尿病对妊娠结局的影响[J]. 中国妇幼保健,2019,34(18): 4138-4141.
[40] 王红英,胡芳,李猗,等. 肝内胆汁淤积症孕妇临床特征及母儿不良结局危险因素分析[J]. 西部医学,2019,31(5): 715-718.
[41] 王增芳,王萍萍,王增艳,等. PTPRO对妊娠期肝内胆汁淤积症患者Th1/Th2细胞偏倚的影响[J]. 江苏医药,2015,41(18): 2157-2159.
[42] 兰易,黄健容. 妊娠期肝内胆汁淤积症的临床特点和发病危险因素分析[J]. 重庆医学,2014,43(13): 1573-1575,1578.
[43] 徐慧群,颜天明. ICP患者TBA水平与围产儿结局及不良妊娠结局的Logistic回归分析[J]. 中国妇幼保健,2018,33(18): 4131-4134.

(利益冲突:无)

(收稿日期:2022-12-07;修回日期:2023-02-16)

(上接第225页)

[11] ZHENG Y, WU J, JIANG H, et al. Gold nanoclusters for theranostic applications [J]. Coordination Chemistry Reviews, 2021, 431: 213689.
[12] PINHEIRO L, PERDOMO-PANTOJA A, CASAOS J, et al. Captopril inhibits matrix metalloproteinase-2 and extends survival as a temozolomide adjuvant in an intracranial gliosarcoma model [J]. Clinical Neurology and Neurosurgery, 2021, 207: 106771.
[13] RIDDIOUGH G, FIFIS T, WALSH K, et al. Captopril, a renin-angiotensin system inhibitor, attenuates features of tumor invasion and down-regulates C-Myc expression in a mouse model of colorectal cancer liver metastasis [J]. Cancers, 2021, 13(11): 2734.
[14] YUAN X, ZHANG B, LUO Z, et al. Balancing the rate of cluster growth and etching for gram-scale synthesis of thiolate-protected Au_{25} nanoclusters with atomic precision [J]. Angewandte Chemie, 2014, 126(18): 4711-4715.
[15] AMORNKITBAMRUNG L, KIM J, ROH Y, et al. Cationic surfactant-induced formation of uniform gold nanoparticle clusters with high efficiency of photothermal conversion under near-infrared irradiation [J]. Langmuir, 2018, 34(8): 2774-2783.
[16] ZHENG K, SETYAWATI M, LEONG D, et al. Antimicrobial gold nanoclusters [J]. ACS Nano, 2017, 11(7): 6904-6910.
[17] ZHENG K, SETYAWATI M, LEONG D, et al. Surface ligand chemistry of gold nanoclusters determines their antimicrobial ability [J]. Chemistry of Materials, 2018, 30(8): 2800-2808.
[18] TANG Z, LIU S, CHEN N, et al. Gold nanoclusters treat intracellular bacterial infections: Eliminating phagocytic pathogens and regulating cellular immune response [J]. Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, 2021, 205: 111899.
[19] 杨泽斌, 王明月, 陈丽, 等. 载阿霉素细胞膜纳米囊泡对黑色素瘤B16F10细胞的杀伤效应 [J]. 吉林大学学报(医学版), 2020, 46(5): 905-910.
[20] 文博, 谭谦. 皮肤黑色素瘤一线治疗研究进展 [J]. 东南大学学报(医学版), 2018, 37(3): 524-529.
[21] 袁铭杰, 刘天一. 皮肤恶性黑色素瘤的外科学治疗进展 [J]. 中华整形外科杂志. 2021, 37(1): 113-117.
[22] 李鑫, 潘运龙, 覃莉, 等. 纳米金结合恩度抑制小鼠黑色素瘤肺转移[J]. 中国病理生理杂志, 2017, 33(8): 1393-1398.
[23] ZHU L, YANG Y, LI X, et al. Facile preparation of indocyanine green and tiny gold nanoclusters co-loaded nanocapsules for targeted synergistic sono-/photo-therapy [J]. Journal of Colloid and Interface Science, 2022, 627: 596-609.
[24] ZHANG H, CAO Y, XU D, et al. Gold-nanocluster-mediated delivery of siRNA to intact plant cells for efficient gene knockdown [J]. Nano Letters, 2021, 21(13): 5859-5866.
[25] PENG J, WANG R, SUN W, et al. Delivery of miR-320a-3p by gold nanoparticles combined with photothermal therapy for directly targeting Sp1 in lung cancer [J]. Biomaterials Science, 2021, 9(19): 6528-6541.
[26] WANG D, LIU C, YOU S, et al. Bacterial vesicle-cancer cell hybrid membrane-coated nanoparticles for tumor specific immune activation and photothermal therapy [J]. ACS Applied Materials Interfaces, 2020, 12(37): 41138-41147.
[27] CHANG X, WU Q, WU Y, et al. Multifunctional Au modified Ti_3C_2-MXene for photothermal/enzyme dynamic/immune synergistic therapy [J]. Nano Letters, 2022, 22(20): 8321-8330.

(利益冲突:无)

(收稿日期:2022-01-27;修回日期:2022-03-07)