临床研究 文章编号:0253-3626(2009)03-0349-04

妊娠期肝内胆汁淤积症终止妊娠时机和方式

张 焰[1],袁 瑞[2]

（1. 四川崇州市人民医院妇产科,崇州 611200;2. 重庆医科大学附属第一医院妇产科,重庆 400016）

【摘 要】目的:探讨妊娠期肝内胆汁淤积症(Intrahepatic cholestasis of pregnancy,ICP)的妊娠终止时机和方式。方法:选择 2007 年 1 月至 2008 年 6 月在我院住院并分娩的 200 例 ICP。记录是否有皮肤瘙痒、肝功能结果、血甘胆酸(Glycocholic Acid,CG)、羊水污染情况、分娩方式、分娩孕周、新生儿 Apgar 评分。根据 CG 结果,将病例分为 A 组(甘胆酸 <1 000 μg/dl),B 组(1 000 μg/dl≤甘胆酸 <3 000 μg/dl),C 组(甘胆酸≥3 000 μg/dl)。结果:1.三组间 CG 越高,谷丙转氨酶(ALT)、天冬氨酸转移酶(AST),总胆汁酸、总胆红素异常升高的比例也越高。2.羊水过少发生率无差异。羊水粪染有显著性差异。3.三组比较 CG 值越高,小孕周分娩比例越高。4.三组间分娩方式比较有显著性差异。CG 值越高,剖宫产率越高。5.随着 CG 水平的升高,皮肤瘙痒更严重。结论:CG 是 ICP 诊断评价、制定治疗方案的敏感指标,如果 CG 值小于 1 000 μg/dl,可在严密监护下阴道分娩。

【关键词】妊娠期肝内胆汁淤积症;甘胆酸;分娩

【中国图书分类法分类号】R714.25 【文献标识码】B 【收稿日期】2008-10-06

作者介绍:张 焰(1957-),女,副主任医师,
研究方向:妇产科学。

通讯作者:袁 瑞,女,主任医师,E-mail:yrui96@126.com。

的固定头部的动态扫描,减影后的运动伪影表现多样,伪影呈高密度,多出现在解剖结构的边缘。沈君等[9]认为减影后的高密度是骨结构的残留。本组研究表明减影后的伪影不是骨残留造成,而是由于不同解剖结构组织不同,与邻近区域 CT 值有差异,在骨与软组织、皮肤和空气的交界区 CT 值相差大,若发生像素错位,减影后会产生不同程度的伪影,例如减影后图像中皮肤边缘的高密度是由于皮肤的软组织 CT 值与空气的 CT 值相减(空气 CT 值为负值),得到一个更高的 CT 值而呈高密度影。同样在骨结构边缘的高密度并不代表残留的骨结构,而是减影后的伪影。减影后可能在同一幅图像中出现多种伪影形式,可能与头部运动形式有关。头部固定后虽然部分病人头部仍有运动,但形成的伪影形式明显减少,无伪影图像率由 13.6%增加至 59.1%,中重度伪影图像率由 47.7%降至 11.4%。研究结果提示 VCTDSA 扫描过程中头部固定具有非常重要的意义。对头部固定后仍有不同程度运动的病例可以通过开发特制的头部固定装置、研制头动校正软件来得到进一步解决。

参 考 文 献

[1] Gorzer H,Heimberger K,Schindler E. Spiral CT angiography with digital subtraction of extra-and intracranial vessels[J]. J Comput Assist Tomogr,1994,18(5):839 - 841.

[2] Radiological society of north America. 93rd scientific assembly and annual meeting [C]. Chicago: [RSNA 2007. RSNA. org], 2007.

[3] Obata T,Uemura K,Nonaka H,et al. Optimizing T2-weighted magnetic resonance sequences for surface coil microimaging of the eye with regard to lid,eyeball and head moving artifacts[J]. Magnetic Resonance Imaging,2006,24(1):97-101.

[4] McGee K,Shalev S. Reduction of interpolation artifacts introduced by moving histogram equalization (MHE) in digital on-line portal images [J]. Phys Med Bio,1993,38(5):601-614.

[5] 秦 文,于春水,李坤成,等. 螺旋桨(PROPELLER)技术的原理及应用[J]. 医学影像学杂志,2005,15(10):95-98.

[6] 吕发金,罗天友,谢 鹏,等. 数字减影 CTA 图像质量影响因素探讨[J]. 重庆医科大学学报,2007,32(3):271-274.

[7] Helen HT,Ho L,Yeong GS,et al. Automatic vessel extraction by patient motion correction and bone removal in brain CT angiography[J]. International Congress Series,2005,1281 (5):369-374.

[8] Jayakrishnan VK,White PM,Aitken D,et al. Subtraction helical CT angiography of intra-and extracranial vessels: technical considerations and preliminary experience [J]. AJNR,2003,24(3):451-455.

[9] 沈 君,梁碧玲,谢榜昆,等. 64 层螺旋 CT 头部血管减影成像技术初探[J]. 中山大学学报(医学科学版),2006,27(6):709-712.

(责任编辑:关蕴良)

The opportunity and the manner of delivery in female with intrahepatic cholestasis of pregnancy

ZHANG Yan, et al

(*Department of Obstetrics and Gynecology, Chongzhou People's Hospital*)

【Abstract】*Objective*: To explore the opportunity and the manner of termination of pregnancy. *Methods*: The data of 200 cases of ICP from January 2007 to June 2008 were retrospectively analyzed. Maternal pruritis, liver function, glycocholic acid (CG), amniotic fluid condition, the time and the way of termination of pregnancy, Apgar score were examined. Three groups were classified by the values of CG: Group A (CG<1 000 μg/dl), GroupB (1 000 μg/dl≤CG<3 000 μg/dl), and Group C (CG≥ 3 000 μg/dl). *Results*: The increased rates of total bilirubin alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, total bile aacid increased with the increase of the values of CG. There was no significant difference in the incidence of hypamnion. The incidence of meconium stained were statistically different. The gestational weeks of preterm delivery increased, with the increase of the values of CG, with the statistical different. The preterm delivery manner was statistically different. The higher CG, the higher cesarean section rate. The incidence of pruritus was statistically different, the higher CG, the mere severe pruritus. *Conclusion*: The guidelines for treatment of ICP introduced the assessment of serum values of CG in diagnostics as the most important indicator. When the disease is aggravate or to recur after treatment, delivery was recommended in the 32 th~34 th week when lung maturity had been established by using dexamethasone. Mostly patients of ICP labour in 37 weeks gestation delivery, when the values of CG was <3 000 μg/dl. The incidence of cesarean section was high. If the values of CG was<1 000 μg/dl, vaginal delivery was feasible under careful monitoring.

【Key words】ICP; Glycocholic Acid; Delivery

1976 年 Reid[1]通过对 56 例 ICP 的研究证实了妊娠期肝内胆汁淤积症 (Intrahepatic cholestasis of pregnancy, ICP)最大的危害是发生胎儿窘迫，在即将临产前常突然发生胎死宫内。国外报道的 ICP 孕妇胎儿窘迫的发生率为 20%~30%，早产发生率为 19%~60%，围产儿死亡率为 1%~11%[3,4]，所以选择适当的时间和方式终止妊娠对母婴安全至关重要。本文通过对本院分娩的 ICP 作回顾性分析，以期了解 ICP 患者终止妊娠的最佳时机和方式。

1 资料与方法

1.1 对象选择

选择 2007 年 1 月 ~ 2008 年 6 月在我院分娩的所有的 ICP 病例，共 200 例。其中双胎 11 例，并发妊娠期高血压疾病 9 例，合并系统性红斑狼疮 1 例、胎儿畸形 1 例、死胎引产 1 例，共 12 例排除在外。

1.2 诊断标准

(1)妊娠中晚期出现皮肤瘙痒，或伴不同程度的黄疸，无消化道症状。(2)血清胆酸升高，实验室检查妊娠中晚期血 ALT、AST 升高。(3)排除皮肤疾病和其他肝胆疾病。(4)产后症状、体征迅速消失，血清胆汁酸及血 ALT、AST 逐渐下降至正常[5]。

1.3 方法

记录所有 ICP 患者是否有皮肤瘙痒(分轻 ~ 重型，轻型可以忍受，重型不能忍受)、常规检查肝功能、血甘胆酸，羊水胎粪污染情况(分 Ⅰ ~ Ⅲ)、分娩方式、分娩孕周并进行对照研究。

1.4 统计学方法

统计分析采用 SPSS13.0 进行统计处理，数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。计数资料比较采用 t 检验；计量资料比较采用 χ^2 检验，以 $P<0.05$ 为有统计学意义。

表 1 CG 与 ALT、AST 的关系

组别	n	ALT			AST		
		<40 U/L	40 ~ 100 U/L	≥100 U/L	<40 U/L	40 ~ 100 U/L	≥100 U/L
A 组	62	49	9	4	54	6	2
B 组	100	70	17	13	71	14	15
C 组	26	10	7	9	12	7	7
χ^2			17.715			14.183	
P			0.002			0.004	

2 结 果

根据 CG 结果，将病例分为 A 组（甘胆酸<1 000 μg/dl），B 组（1 000 μg/dl≤甘胆酸<3 000 μg/dl），C 组（甘胆酸≥3 000 μg/dl）3 组。将 3 组的各项指标进行比较。（该院 CG 的正常值是<106 μg/dl）

表 2 CG 与总胆汁酸、总胆红素的关系

组别	n	总胆汁酸 >10 μmol/L	总胆红素 >20 μmol/L
A 组	62	2	1
B 组	100	18	5
C 组	26	14	6
χ^2		29.258	14.069
P		<0.001	0.001

2.1 CG 与 ALT、AST、总胆汁酸、总胆红素的关系

将三组肝功能中 ALT、AST、总胆汁酸值、总胆红素比较，发现随着甘胆酸的升高三组中 ALT、AST 异常所占比例显著升高，其对应的血清总胆汁酸、总胆红素异常升高所占的比例也显著升高，三组组间 AST、ALT、总胆汁酸、总胆红素分别比较，差异均有显著性。提示 CG 越高，ALT、AST、总胆汁酸、总胆红素异常升高的比例也越高。

2.2 CG 与分娩孕周、分娩方式、羊水情况

三组间分娩孕周比较有显著性差异，CG 值越高，小孕周分娩比例越高。当经过治疗 ICP 患者病情加重或反复，在已应用地塞米松促胎肺成熟的基础上终止妊娠。

三组间分娩方式比较有显著性差异，CG 值越高，剖宫产率越高。

表 3 CG 与分娩孕周、分娩方式、羊水情况的关系

组别	n	分娩孕周 <32 周	分娩孕周 32～37 周	分娩孕周 ≥37 周	剖宫产人数	羊水情况 羊水过少	羊水情况 羊水粪染
A 组	62	1	11	49	44	3	2
B 组	100	3	26	71	89	11	16
C 组	26	2	13	11	24	0	6
χ^2			15.315		15.977	12.708	
P			0.003		<0.001	0.004	

表 4 CG 与皮肤瘙痒情况

组别	n	皮肤瘙痒 有	皮肤瘙痒 无
A 组	65	4	61
B 组	105	19	86
C 组	30	10	20
χ^2		20.656	
P		<0.001	

羊水过少这一指标因第三组为 0 例，未能进行检验，不能确定是否存在显著性差异。但前两组数值提示 CG 值越高，羊水过少明显增多。羊水粪染有显著性差异，CG 值越高，羊水粪污可能性越大。

2.3 CG 与皮肤瘙痒

三组间比较有显著性差异，随着 CG 水平的升高，皮肤瘙痒病例增加。

3 讨 论

3.1 CG 是诊断 ICP 的敏感指标

由于 ICP 时，孕妇肝小叶中央区和毛细血管内有胆汁淤积，胆汁排泄障碍使胆酸在外周循环中堆积，致使血中 CG 含量增高，并产生皮肤瘙痒等症状。研究发现 ICP 患者最早可在孕 20 周出现血清 CG 含量增高。ICP 患者 CG 水平可较正常孕妇增高 10 倍[6]。

CG 升高早于其他肝功能指标。从本研究中可以看出，随着 CG 水平的升高，ALT、AST、总胆汁酸、总胆红素异常升高所占的比例越高。同时也可以看出，CG 升高对 ICP 早期诊断具有重要意义。如A 组中，所有病例 CG 均高于正常值，但该组病例中总胆汁酸>10 μmol/L 仅有 2 例，总胆红素>20 μmol/L 仅有 1 例。故我们建议应用 CG 作为 ICP 诊断和治疗效果评价的指标。

3.2 CG 是制定治疗方案和选择妊娠终止时机的重要参考指标

本文资料显示三组比较中,随着甘胆酸水平的增高,羊水粪染、皮肤瘙痒发生率明显升高,这可能与其母血清中高浓度的胆汁酸有关。Reyes 等[7]认为高胆汁酸血症可以使绒毛间腔减少。有研究显示当 ICP 患者血清胆汁酸达 40 mmol/L 后,血清胆汁酸每增加 1 mmol/L,出现胎儿并发症的可能性就增加 1%~2%[8],故有学者提出胆酸水平是制定治疗原则的重要参考指标[9,10]。

本文资料显示 CG 升高,其他肝功能指标异常比例也相应升高,且其敏感性优于其他肝功能指标。CG 值不仅是 ICP 较为客观的诊断指标,而且与羊水粪染相关,对预测新生儿预后有一定的参考价值,尤其是当 CG 值增高 5 倍时,应引起足够重视。

3.3 CG 与终止时机的选择

ICP 早产率及围产儿死亡率高[11],越近足月,胎死宫内的发生率也高,CG 值越高,胎儿突然死亡率也越高。大量临床资料显示[12],孕周≥32 周早产儿存活率大大提高。本组资料中,<32 周分娩共 6 例,其 Apgar 评分均在 8 分以上。根据本组资料终止妊娠孕周和新生儿预后,当经过治疗病情加重或反复,危及母婴生命时,在已应用地塞米松促胎肺成熟的基础上,孕 32~34 周左右可考虑终止妊娠。

近年来一些学者探讨对 ICP 病情进行分度,认为产前对 ICP 进行合理的临床分度,有助于决定终止妊娠的时机和选择适当的分娩方式[13,14]。目前临床上尚没形成统一的标准,主要以肝功能、胆红素、甘胆酸水平作为分度依据。本资料显示 CG 值越高,羊水粪染率越高,小孕周分娩的比例也随之升高。我们认为 CG 水平可作为判断分娩时机和评估新生儿预后的一种量化指标。如血甘胆酸<3 000 μg/dl,在严密胎儿监测的前提下,妊娠可达 37 周左右;如血甘胆酸≥3 000 μg/dl,需加强胎儿监护、胎盘功能监测和及时分娩以提高新生儿预后。

3.4 妊娠终止方式

ICP 患者剖宫产率高,但我们认为 ICP 不是剖宫产的绝对指征。由于 CG 值越高,胎儿缺氧、窘迫甚至胎儿突然死亡可能性越大,为保证胎儿存活,选择剖宫产终止妊娠较为安全。有资料[15,16]显示对小孕龄胎儿为保证其存活,选择剖宫产终止妊娠较为安全。本组资料显示 A 组有部分 ICP 患者成功阴道分娩,Apgar 评分正常,新生儿预后良好,如果 CG 值小于 1 000 μg/dl,可在严密监护下阴道分娩。

参 考 文 献

[1] Jozwik M,Jbzwik M,Bartnicki J,et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a disorder of increased fetal risks [J]. Ginekol Pol,2007,78(4):312-316.

[2] Mullally,Brigid ABA,Hansen,et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy:review of the literature[J]. Obstet rical & Gynecological Survey,2002,57(1):47-52.

[3] Milkiewicz P,Elias E,Willianmson C,et al. Obstetric cholestasis[J]. Br Med J,2002,32(4):123-124.

[4] Sentilhes L,Verspyck E,Pia P,et al. Fetal death in a patient with intrahepatic cholestasis of pregnancy [J]. Obstet Gynecol,2006,107(2):458-460.

[5] 乐 杰,主编.妇产科学[M]. 第 6 版.北京:人民卫生出版社,2005,107.

[6] 张晓燕,郭彩玉. CG 及总胆汁酸在鉴别妊娠期肝内胆汁淤积症状及妊娠肝炎中的临床意义[J]. 中西医结合肝病杂志,2002, 12(6):36-38.

[7] Reyes H,Sjovall J. Bile acids and progesterone metabolises in intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. Ann Med,2000,32(2):94-106.

[8] Glante A,Marschall HU,Mattsson LA. Intrahepratic cholestasis of pregnancy:Relationships between bile acid levels and fetal complication rates[J]. Hepatology,2004,40(2):467-474.

[9] Binder T,Salaj P,Zima T. Intrahepatic cholestasis in pregnancy-guidelines of treatment[J]. Ceska Gynekol,2007,72(2):94-98.

[10] Binder T,Zima T,Vitek L. Biochemical parameters of the intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. Ceska Gynekol,2007,72(2):90-94.

[11] K ondrackiene 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.

[12] Sentlhes L,V erspyck E,Pia P,et al. Fetal death in a patient with intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. Obstet Gynecol,2006,107(2):458-460.

[13] 漆洪波,邵 勇,张建华,等. 妊娠期肝内胆汁淤积症分度诊断和处理的临床意义[J]. 中华妇产科杂志,2004, 39(1):14-16.

[14] 王凤英,李玉艳,俞炽阳等.妊娠肝内胆汁淤符号症对胎儿结局的影响[J]. 重庆医学,2006,35(6):539-541.

[15] Palmer DG,Eads J. Intrahepatic cholestasis of pregnancy:acritical Review[J]. J Perinat Neonatal Nurs,2000,14(1):39-51.

[16] Savonius H,Riikonen S,Gylling H,et al. Pregnancy outcome with Intrahepatic cholestasis[J]. Acta obstet Gynecol Scand,2000,79(4):323-325.

(责任编辑:关蕴良)