

• 论 著 •

# 妊娠肝内胆汁淤积症孕妇胎儿呼吸窘迫影响因素研究

王文娟, 曹登成, 赵 波, 祝 绚

(四川省成都市妇女儿童中心医院 610014)

**摘要:**目的 研究妊娠肝内胆汁淤积症(ICP)患者胎儿呼吸窘迫的影响因素。方法 收集 2012 年 1 月至 2015 年 3 月成都市妇女儿童中心医院 ICP 患者 336 例,按照胎儿窘迫的发生情况分为观察组和对照组,分析两组间首次诊断为 ICP 时生化指标及妊娠结局的差异,并探索 ICP 患者发生胎儿窘迫的影响因素。结果 发病时间、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆汁酸(TBA)以及甘胆酸(CG)在观察组和对照组间的差异均存在统计学意义( $P < 0.05$ )。多元 Logistic 回归分析发现,发病时间、TBA、CG 是 ICP 患者发生胎儿窘迫的影响因素。结论 随着母体中 TBA 及 CG 的升高及在高胆汁酸环境中暴露时间越长更有可能增加引起 ICP 患者发生胎儿窘迫的风险。

**关键词:**妊娠肝内胆汁淤积; 胎儿窘迫; 影响因素

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2016.14.018 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2016)14-1953-03

## Influence factors of fetal asphyxia in intrahepatic cholestasis of pregnancy

WANG Wenjuan, CAO Dengcheng, ZHAO Bo, ZHU Xuan

(Women and Children's Central Hospital of Chengdu, Chengdu, Sichuan 610014, China)

**Abstract:** Objective To explore influence factors of fetal asphyxia in pregnant women with intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP). Methods Three hundreds thirty-six pregnant women with ICP were collected from January 2012 to March 2015 in Chengdu women's and children's central hospital. According to whether fetal asphyxia occurred or not, the women were divided to the observation group and the control group. Pathogenic week of gestation and biochemical indicators were analyzed and compared between the two groups. Results The differences of the levels of alanine transaminase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), total bile acids (TBA), glycocholic acid (CG) and pathogenic week of gestation between the two groups had statistical significances ( $P < 0.05$ ). Logistic regression analysis demonstrated that TBA, CG levels and the pathogenic week of gestation were the most important indicators in predicting fetal asphyxia in pregnant women with ICP. Conclusion The increase of TBA and CG levels as well as exposure time in serum concentration of bile acids in pregnant women with ICP may lead to increase the risk of asphyxia in newborns.

**Key words:** intrahepatic cholestasis of pregnancy; fetal asphyxia; influence factors

妊娠肝内胆汁淤积症(ICP)是孕妇在妊娠中晚期以出现典型的泛发性瘙痒症和胆汁淤积为特征的,并伴有血生化异常的疾病,如血清总胆汁酸升高,转氨酶升高等。尽管母体预后为良性,但该病最大的危害在于围生儿预后不良,可导致早产、羊水胎粪污染、围生儿体重减轻、胎儿窘迫甚至难以预料的胎儿宫内死亡<sup>[1]</sup>。目前,对于 ICP 的临床结局的判断及终止妊娠最佳时机的选择目前尚没有统一的标准,传统的胎儿监测和分娩前促胎儿肺成熟并不能预测和减少 ICP 孕妇新生儿呼吸窘迫综合征(NRDS)的发生。ICP 孕妇围产期在临床上的处理普遍存在早产和胎儿宫内窘迫的风险。另外,临床对 ICP 孕妇胎儿结局的担忧,使剖宫产的发生率比自然分娩高。因此,为了达到 ICP 孕妇无并发症的分娩( $\geq 37$  周),有必要找出早期预测胎儿不良结局的标志物。本研究目的在于探索预测 ICP 患者发生胎儿窘迫的早期标志物。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 回顾分析成都市妇女儿童中心医院 2012 年 1 月至 2015 年 3 月完成了从门诊建卡到住院分娩,且实验室检查资料完整的 ICP 孕妇,排除孕妇心脏病、高血压、糖尿病、肝病、肾病、多胎妊娠及发生非胎儿窘迫的其他围产儿不良结

局的病例,共纳入 ICP 孕妇 336 例进行分析。ICP 患者诊断按照《中华妇产科学》规定标准。336 例 ICP 患者中发本生胎儿窘迫的患者 46 例,作为观察组;未发生胎儿窘迫的患者 290 例,作为对照组。该研究获得了院伦理委员会的批准。胎儿窘迫诊断标准:符合以下各项之一即可诊断:(1)无应激试验(NST)无反应;(2)缩宫素激惹试验(OCT)或宫缩应激试验(CST)阳性;(3)羊水Ⅱ~Ⅲ度污染;(4)阿氏评分(APGAR 评分) $\leq 7$ 分;(5)临产中宫缩 30 s 后胎心率仍小于 100 次/分钟或持续大于 180 次/分钟。

**1.2 方法** 血清样本采集均在熊脱氧胆酸(UDCA)治疗前,抽取孕妇空腹静脉血,离心分离血清,采用日立 7600 生化分析仪测定两组患者肝功能指标:丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆汁酸(TBA)、碱性磷酸酶(ALP)、谷氨酰转氨酶(GGT)、总胆红素(TBIL)和甘胆酸(CG)。

**1.3 统计学处理** 采用 SAS9.2 统计软件进行数据分析。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用  $t$  检验;计数资料采用百分比表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验;建立多元 Logistic 回归模型分析 ICP 患者发生胎儿窘迫的影响因素。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

**2.1 基本情况** 336例患者临床资料完整,年龄17~39岁,平均年龄(28.1±4.1)岁,平均分娩孕周为(36.2±2.3)周(范围为32~40周),其中69例为经产妇(占21%),267例为初产妇,经阴道分娩56例,剖宫产280例(占83%)。发病孕周≤28周53例(占16%),发病孕周≥37周46例(占14%)。69例经产妇中有35例患者曾有过瘙痒、胆汁酸升高孕史,其中有2例曾发生胎儿宫内死亡。参与本次研究的336例患者均经过UDCA治疗,未发生胎儿死亡。记录未经UDCA治疗前的生化反应指标和所有患者分娩时羊水污染情况及新生儿APGAR评分结果。

**2.2 两组间生化指标分析** 比较观察组和对照组患者首次诊断为ICP时的生化指标和发病孕周。两组患者ALT、AST、TBA、CG和发病时间比较,差异具有统计学意义( $P<0.05$ ),而ALP、GGT、TBIL在两组间的差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表1。

表1 首次诊断为ICP时两组患者各项参数比较( $\bar{x}\pm s$ )

指标	观察组(n=46)	对照组(n=290)	t	P
ALT(U/L)	212.8±67.8	192.8±60.2	2.06	0.04
AST(U/L)	204.5±60.7	185.3±58.2	2.32	0.02
ALP(U/L)	237.3±59.2	222.3±50.4	1.83	0.06
GGT(U/L)	51.5±11.4	47.9±19.2	1.78	0.07
TBIL( $\mu\text{mol/L}$ )	30.3±8.5	27.8±10.1	1.59	0.11
TBA( $\mu\text{mol/L}$ )	77.6±20.1	35.5±17.6	14.77	<0.01
CG(mg/L)	39.5±18.2	13.3±9.0	9.58	<0.01
发病孕周(周)	26.7±6.1	29.2±3.2	-2.72	0.01

**2.3 两组患者妊娠结局的比较** 比较两组患者分娩时妊娠的结局发现,NST和胎心异常率在两组间差异具有统计学意义( $P<0.05$ ),而两组间的剖宫产率、早产率差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表2。

表2 两组患者妊娠结局的比较[n(%)]

妊娠结局	观察组(n=46)	对照组(n=290)	$\chi^2$	P
剖宫产率	42(91.30)	238(82.07)	2.44	0.12
早产率	15(32.61)	85(29.31)	0.21	0.65
NST无反应	18(39.13)	24(8.28)	34.56	<0.01
胎心异常率	11(23.91)	27(9.31)	8.44	<0.01

表3 ICP患者发生胎儿窘迫的影响因素

Logistic 回归分析结果

指标	OR	95%CI	P
TBA	1.08	1.03~1.13	<0.01
CG	1.21	1.15~1.26	<0.01
发病孕周	0.91	0.84~0.97	<0.01

**2.4 ICP患者发生胎儿窘迫的影响因素分析** 通过建立多元Logistic回归模型来分析ICP患者发生胎儿窘迫的影响因素,结果发现TBA、CG和发病孕周是胎儿窘迫发生的影响因素,

且TBA( $OR=1.08$ )和CG( $OR=1.21$ )的测定值越高,发生胎儿窘迫的风险越大( $P<0.01$ );而发病孕周越晚,发生胎儿窘迫的风险越低( $OR=0.91, P<0.01$ )。见表3。

## 3 讨 论

从该院近四年的资料显示,ICP的发病率正在逐年上升,且具有地域性、家族性和复发性等特点<sup>[2]</sup>。尽管该疾病对母体的影响不大,妊娠终止后患者很快恢复正常,但其主要危及胎儿,容易发生早产、羊水粪染、胎儿宫内窘迫等不良结局,甚至出现难以预料的胎儿宫内死亡。目前该疾病的发病机制尚不明确,对于该疾病的早期诊断和治疗也没有明确的指南,除了对症治疗外临床多采用提早终止妊娠的方式来提高围生儿的存活率。但这种方式却增加了早产和剖宫产的发生率且增加了胎儿不良结局的发生率。因此对于ICP患者胎儿临床结局的判断及终止妊娠最佳时机的选择至关重要。但目前单一的监测手段都有其局限性,预测胎儿宫内缺氧的假阳性和假阴性均较高,不利于临床制定合理的处理方案。本研究选择临床上简单易得的生化指标,运用多元Logistic回归模型来预测ICP患者发生胎儿窘迫的可能,为临床对该疾病的处置提供新的思路。

ICP患者的TBA水平被认为是较好的预测胎儿结局和产前监测胎儿状态的指标。Glantz等<sup>[3]</sup>研究发现,当TBA浓度超过40 $\mu\text{mol/L}$ 时,ICP患者更容易发生胎儿不良结局。母体循环中高浓度的胆汁酸水平沉积在胎盘绒毛表面引起血管痉挛、血管阻力增加,流经胎盘绒毛间隙的氧合血流量明显减少,从而导致胎儿灌注及氧气交换急剧减少<sup>[4]</sup>。此外,母血中高浓度的胆汁酸通过胎盘进入胎儿体内,通过其细胞毒性作用破坏其线粒体,产生氧自由基,使胎儿出现氧利用障碍,引起胎儿缺氧。然而,有研究发现孕妇TBA升高并不一定就可诊断为ICP,某些健康孕妇TBA可大于11 $\mu\text{mol/L}$ ,并提出了无症状的高胆汁酸血症<sup>[5]</sup>。另外还有TBA并无升高的ICP孕妇在39<sup>+3</sup>周时出现突然的胎儿宫内死亡的案例被报道<sup>[6]</sup>。因此,单靠TBA并不能诊断ICP和判断ICP患者是否会发生胎儿窘迫。因此需要观察各种临床指标找出一种最佳模式来评估ICP患者发生胎儿窘迫的可能。

CG是甘氨酸结合型胆汁酸,是胆汁酸主要成分。CG正常代谢途径为肠肝循环,在血清中主要以蛋白结合形式存在,进入体循环的总量小于1%。正常成人无论空腹或餐后,其血清CG浓度稳定在低水平。正常妊娠时孕妇血清CG水平随孕周增加,至足月妊娠时可增长30%~50%。随孕周增加,由于血中黄体酮水平增加,降低了平滑肌的张力,导致妊娠期间胆囊张力降低和排空抑制,使肝脏对胆汁的摄取及排泄发生障碍,引起胆汁不同程度的淤积。有研究报道ICP患者CG浓度较正常孕妇高10倍,阳性率高达100%,且可能先于TBA及临床症状前数周升高<sup>[7]</sup>。还有研究发现TBA与CG在反映ICP患者肝损伤时有一致性,TBA升高虽然也能反映ICP的严重程度,但及灵敏度远不及CG<sup>[8]</sup>。随着CG水平升高,胎儿窘迫的发生率逐渐增加,有报道称血清胆汁酸≥23.6 $\mu\text{g/mL}$ 时可能发生胎儿窘迫<sup>[9]</sup>。本研究发现联合血清TBA和CG检测可以作为评估ICP严重程度及围产儿结局的诊断指标。

ICP发病孕周对于预测胎儿结局也至关重要。ICP发生时间越早,围产儿越容易发生胎儿窘迫、胎儿宫内死亡等不良结局,这可能是与胆汁酸的毒性作用时间有(下转第1957页)

高,但特异度低于其他两项指标,其原因可能是 EBV-IgG 的持续时间较长,既往感染患儿可能存在抗体,造成假阳性;同时,IgG 是唯一可以通过胎盘的抗体,可能从母体获得,造成假阳性<sup>[10]</sup>。IgM 是 EBV 急性感染的早期指标,但持续时间较短,导致患儿窗口期出现和诊断结果假阴性,且小儿免疫系统尚未完善,病毒不能刺激机体产生相应的能够达到检测下限的病毒抗体<sup>[9]</sup>。不同年龄段 EBV-DNA 的阳性率均明显高于 IgM,咽拭子标本的 EBV-DNA 检测的阳性率较高,部分 EBV 为条件感染,可以寄生在咽喉部位,而不进入血液系统及引起免疫反应<sup>[11]</sup>。EBV-DNA 和 EBV-IgM 的 ROC 曲线较为一致,曲线下面积较为接近;EBV-DNA 和 EBV-IgM 的诊断价值高于 EBV-IgG<sup>[12]</sup>。

综上所述,EB 病毒 IgM、IgG 及 EBV-DNA 的检测在儿童呼吸系统感染中具有诊断价值。

参考文献

[1] 任伟,龙晓玲,刘玉玲,等. 中山市儿童 EB 病毒感染情况分析[J]. 临床儿科杂志,2015,33(2):164-166.  
 [2] 段巧艳. EB 病毒感染临床应用研究进展[J]. 检验医学与临床,2012,9(10):1232-1233.  
 [3] 严小梦,叶剑荣,杨芳慧,等. EB 病毒 IgG、IgA、IgM 抗体和 EB-DNA 检测在儿童呼吸道感染性疾病中的诊断价值[J]. 实用预防医学,2015,22(5):541-543.  
 [4] 吕华. 浙江某儿童医院 2003~2012 年医院感染流行特征与趋势分析[D]. 杭州:浙江大学,2014.

[5] 雷宏涛,王杰民,王晓娟,等. EB 病毒 IgM 与 DNA 检测在小儿 EB 病毒相关疾病诊断中的价值研究[J]. 陕西医学杂志,2013(12):1597-1598,1601.  
 [6] 陈佳红,万言珍. 480 例住院患儿 EB 病毒相关抗体检测及结果分析[J]. 中国妇幼保健,2015,30(14):2214-2215.  
 [7] 孙志惠,刘鹏. EB 病毒血清学及 DNA 联合检测在婴幼儿传染性单核细胞增多症临床应用研究[J]. 中国实验诊断学,2015,19(10):1696-1698.  
 [8] 朱婵虹,郑锦利,刘先鸿,等. 335 例外周血 EB 病毒 DNA 检测的结果分析及临床意义[J]. 实验与检验医学,2015,33(6):749-750.  
 [9] 陈刚,张薇,胡冬,等. EB 病毒衣壳抗原抗体 IgM 阳性儿童的免疫功能评估研究[J]. 国际检验医学杂志,2015,36(15):2152-2153,2155.  
 [10] 刘妮妮,赵权,刘婧,等. 578 例患者 EB 病毒抗体检测结果分析[J]. 国际检验医学杂志,2014,35(24):3429-3430.  
 [11] 容元,龙兴江,刘刚毅,等. EB-VCA-IgM 和 EB-DNA 检测在小儿呼吸道感染中的临床诊疗意义[J]. 中国民族民间医药,2013,22(13):45-46.  
 [12] 柳文菊,杜昆,刘学政,等. 儿童呼吸道 EB 病毒感染 IgM 抗体与病毒 DNA 的相关性分析[J]. 国际检验医学杂志,2012,33(3):283-284.

(收稿日期:2016-02-05 修回日期:2016-04-13)

(上接第 1954 页)

关<sup>[6]</sup>。另外,胆汁淤积时间越长,胆汁酸浓度越高,有体外试验证明高浓度的胆汁酸有浓度依赖性血管收缩作用,从而使胎儿急性缺氧,这可能是 ICP 时胎儿预后不良和突发性宫内死亡的诱因<sup>[10]</sup>。本研究也发现暴露于长时间高胆汁酸水平下的 ICP 孕妇,其胎儿窘迫的发生率越高,因此发病孕周也可作为判断胎儿窘迫的一个指标。

研究的 336 例两组不同胎儿结局的 ICP 患者,其剖宫产率和早产率比较并无差异,说明尽管给予了 ICP 患者治疗但在临床对该疾病的处理上仍偏向于尽早施行剖宫产终止妊娠来避免出现如难以预料的胎儿宫内死亡等更严重的妊娠不良结局。而本研究旨在提供一种可靠的预测 ICP 患者胎儿窘迫的方法,来避免产前对其处理上的盲目性,有利于制定合理的治疗计划。

综上所述,本研究采用 Logistic 回归模型发现通过发病孕周、血清 TBA 及 CG 水平可预测 ICP 患者可能发生胎儿窘迫的危险,为临床对 ICP 的处理提供思路。

参考文献

[1] Fisk NM,Storey GN. Fetal outcome in obstetric cholestasis[J]. Br J Obstet Gynaecol,1988,95(11):1137-1143.  
 [2] Norwitz ER,Belfort MA,Saade GR,et al. Cholestasis of Pregnancy[J]. J Gastroenterol Hepatol,1999,14(6):515-518.  
 [3] Glantz A,Marschall HU,Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy:relationship between bile acids lev-

els and fetal complication rates[J]. Hepatology,2004,40(2):467-474.  
 [4] Howard PJ,Murphy GM. Bile acid stress in the mother and baby unit[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol,2003,15(3):317-321.  
 [5] Castano G,Lucangioli S,Sookoian S,et al. Bile acid profiles by capillary electrophoresis in Intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. Clin Sci (Lond),2006,110(4):459-465.  
 [6] 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.  
 [7] 赵常志,魏红璐,谢建渝. 妊娠期肝内胆汁淤积生物检测指标的作用及临床意义[J]. 检验医学与临床,2009,6(7):518-519.  
 [8] 胡晓玲,王卫光,吴畏. 孕妇血清胆汁酸与甘胆酸测定的临床意义[J]. 放射免疫学杂志,2004,17(4):294-295.  
 [9] 于坤,张振东,阳双健. 应用 ROC 曲线分析肝内胆汁淤积症孕妇血甘胆酸预测胎儿窘迫的最佳临界值[J]. 中国现代医学杂志,2015,1(1):78-80.  
 [10] Shaw D,Frohlich J,Wittmann BA,et al. A prospective study of 18 patients with cholestasis of pregnancy[J]. Am J Obstet Gynecol,1982,142(6 Pt 1):621-625.

(收稿日期:2016-02-17 修回日期:2016-04-25)