

妊娠期肝内胆汁淤积症孕妇的母儿结局及其影响因素

张玉炜

天津市宁河区中医医院妇产科, 天津 301500

摘要: 目的: 分析妊娠期肝内胆汁淤积症评估指标及围生结局的内在联系。方法: 纳入 2016 年 10 月至 2018 年 11 月收治妊娠期肝内胆汁淤积症孕妇 287 例为研究对象, 对入选者入院原因、产科合并症伴发情况、围生儿结局、孕妇血清学指标进行统计, 分析妊娠期肝内胆汁淤积症的围生结局和不良预后相关影响因素。结果: 87.46% 的孕妇在产前血清学指标检查中发现异常, 早产 71 例, 羊水粪染 23 例, 新生儿窒息 10 例, 围生儿死亡 3 例, 产后出血 2 例。总胆汁酸 > 20 μmol/L, 血清转氨酶 > 100 U/L, 总胆红素 > 17.1 μmol/L 为妊娠期肝内胆汁淤积症的高危因素。结论: 总胆汁酸、血清转氨酶、总胆红素水平异常升高与妊娠期肝内胆汁淤积症所致不良妊娠结局存在相关性, 临床应结合孕周变化积极进行产前筛查, 必要时以急诊/择期剖宫产结束妊娠, 改善不良分娩结局, 维护母子生命健康和安全。

关键词: 妊娠期肝内胆汁淤积症; 血清学指标; 围生结局; 不良预后

妊娠期肝内胆汁淤积症是威胁母婴安全的妊娠期特发疾病, 因该疾病的发病机制尚未完全明确, 因此临床上开展的产科干预措施效果甚微。当前, 临床已知通过终止妊娠能够扼制妊娠期肝内胆汁淤积症的进一步发展和恶化, 但是宫内胎儿多会因妊娠的终止而发生早产并发症, 因此, 存活的新生儿健康状况亦会受到严重影响。有鉴于此, 笔者认为有必要探究妊娠期肝内胆汁淤积症的影响因素, 并通过科学有效的干预对策, 改善母婴妊娠结局^[1-3]。笔者于 2016 年 10 月至 2018 年 11 月深入研究了妊娠期肝内胆汁淤积症围生结局相关影响因素, 现整理如下, 为临床防治妊娠期肝内胆汁淤积症提供可靠的参考资料, 提高该类病患生存现状和分娩结局。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入 2016 年 10 月至 2018 年 11 月收治妊娠期肝内胆汁淤积症孕妇 287 例为研究对象, 入选者年龄为 22-40 岁, 中位数为 29 岁, 孕次为 1-3 次, 产次为 1-2 次, 发病孕周为 13-40 周, 中位数为 36 周。

1.2 诊断标准

妊娠期肝内胆汁淤积症的临床诊断参考曹泽毅主编《中华妇产科学》(第三版)相关诊断要求, 细则如下^[1]: ①伴发手脚、四肢皮肤瘙痒, 但无皮疹, 少见轻度黄疸者; ②消化道未有显著异常且一般状况良好; ③血清总胆汁酸超过 10 μmol/L; ④肝功能可见异常, 表现为谷丙转氨酶或谷草转氨酶水平中轻度升高; ⑤血清胆红素(直接胆红素)可见异常上升, 范围为 2-5 mg/dL; ⑥发病时间多见孕晚期, 仅少量为孕中期; ⑦起病时的皮肤瘙痒和黄疸在分娩后可快速自行消退, 且肝功能异常现象可自行转归; ⑧排除其他因素造成的皮肤瘙痒、黄疸、肝功能异常。

1.3 方法

1.3.1 研究方法

抽调入选者临床资料包括年龄、发病孕周、分娩孕周、分娩结局、新生儿状况、并发症等一般资料以及总胆汁酸、转氨酶(谷丙转氨酶、谷草转氨酶)、胆红素指标水平等血清学检验资料。

1.3.2 治疗方法

①在临床治疗过程中, 嘱未有宫缩反应者、谷丙转氨酶不足 100 U/L 者规律服用降胆酸、护肝药物进行治疗, 每 7-10 天门诊随访复查, 病情未有改善者应及时入院治疗。若皮肤

超过四次或强度超过 30 mmHg 者亦需行剖宫产术。另外, 孕 37 周者应在限定期限内行剖宫产术。③一般未有黄疸, 肝酶水平正常或小幅上升者可尝试足月经阴道自然分娩, 但应完善监护对策。

1.4 统计学方法

采用 SPSS18.0 软件进行数据统计分析, 计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用 t 检验; 计数资料以 (%) 表示, 采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 统计本组孕妇入院原因

287 例入选者中产前检查血清学指标异常入院者 239 例 (87.46%), 因皮肤瘙痒入院者 28 例 (9.76%), 因黄疸入院者 6 例 (2.09%), 因消化道不适入院者 2 例 (0.70%)。

2.2 统计本组孕妇产科合并症伴发情况

287 例入选者中双胎妊娠者 24 例 (8.36%), 产科合并症伴发者 55 例 (19.16%), 其中妊娠期高血压 20 例, 无症状乙肝 16 例, 胆囊结石 2 例, 糖尿病 6 例, 血液系统疾病 7 例, 心律失常 1 例, 肾功能障碍 2 例, 哮喘 1 例。

2.3 统计本组孕妇围生儿情况和结局

287 例入选者中 51 例 (17.77%) 因胎儿因素异常而入院, 其中 24 例 (47.06%) 胎儿宫内窘迫, 14 例 (27.45%) 羊水过少, 4 例 (7.84%) 胎儿生长受限, 4 例 (7.84%) 胎膜早破, 5 例 (9.80%) 先兆早产。287 例入选者中剖宫产者 243 例 (84.67%), 经阴道自然分娩者 44 例 (15.33%), 分娩孕周介于 30-41 周之间, 均值为 (38.20 ± 3.75) 周, 早产者 71 例 (24.74%), 娩出胎儿合计 308 例, 存活新生儿体重超过 4000 g 者 12 例 (4.18%), 体重不足 2500 g 者 11 例 (4.08%), 体重均值为 (3127 ± 429) g, 新生儿 Apgar 评分 1 分钟评分未超过 7 分者(视为新生儿窒息)10 例 (3.48%), 羊水粪染者 23 例 (8.01%), 产后出血者 2 例 (0.70%)。

2.4 统计本组孕妇血清学指标与围生结局关系

2.4.1 总胆汁酸水平与围生结局

287 例入选者总胆汁酸最高值为 288 μmol/L, 均值为 (14.58 ± 5.30) μg/dL, 其中 108 例 < 20 μmol/L (记为 A1 组), 156 例介于 20-40 μmol/L 之间 (记为 A2 组), 23 例 > 40 μmol/L (记为 A3 组)。三组围生结局见表 1。

表 1 三组围生结局对比 [n, (%)]

组别	例数	早产	新生儿窒息	羊水粪染	围生儿死亡	产后出血
A1	108	34 (31.48)	3 (2.78)	7 (6.48)	0 (0)	0 (0)
A2	156	22 (14.10) *	5 (3.21) *	11 (10.19) *	1 (0.64)	1 (0.64)
A3	23	15 (65.22) **	2 (10.87) **	5 (21.74) **	2 (8.70) **	1 (6.52) **

重度瘙痒, 总胆汁酸 > 40 μmol/L, 肝酶水平超过 100 U/L 或 (和) 伴发黄疸, 需口服熊去氧胆酸胶囊、腺苷蛋氨酸肠溶片, 静脉滴注护肝药物, 同时应监测胎动、胎心变化。②在治疗过程中应在确保母体安全的同时尽量延长孕周, 一旦孕周达到 34 周及以上, 而伴发黄疸, 胆红素超过 20 μmol/L 或总胆汁酸超过 40 μmol/L 则应果断以剖宫产结束妊娠。同时, 若胎儿宫内窘迫的可能性较高, 孕 32-34 周每小时宫缩次数

注: 与 A1 组比较, * $P < 0.05$; 与 A2 组比较, ** $P < 0.05$

2.4.2 转氨酶水平与围生结局

287 例入选者中 247 例谷丙转氨酶异常, 高值达 968 U/L, 均值为 (58.15 ± 17.48) U/L, 245 例谷草转氨酶异常, 高值达 606 U/L, 均值为 (47.58 ± 10.45) U/L。其中转氨酶 > 250 U/L 17 例 (记为 B3 组), 介于 100-250 U/L 之间者 133 例 (记为 B2

组), <100U/L 者 95 例(记为 B1 组)。三组围生结局对比见表 2。

2.4.3 胆红素水平与围生结局

287 例入选者中 18 例总胆红素异常, 高值达 95.20 μmol/L, 10 例直接胆红素异常, 高值达 88.38 μmol/L。总胆红素<17.1 μmol/L 者 270 例(记为 C1 组), 介于 17.1-34 μmol/L 之间者 13 例(记为 C2 组), >34 μmol/L 者 4 例(记为 C3 组), 三组围生结局对比见表 3。

表 2 三组围生结局对比[n, (%)]

组别	例数	早产	新生儿窒息	羊水粪染	围生儿死亡	产后出血
B1	95	12 (12.63)	0 (0)	3 (3.16)	0 (0)	0 (0)
B2	133	48 (36.09) *	1 (0.75)	8 (6.02) *	0 (0)	1 (0.38)
B3	17	11 (64.71) **	9 (52.94) **	12 (70.59) **	3 (17.65) **	1 (5.88) **

注: 与 B1 组比较, *P<0.05; 与 B2 组比较, **P<0.05

表 3 三组围生结局对比[n, (%)]

组别	例数	早产	新生儿窒息	羊水粪染	围生儿死亡	产后出血
C1	270	63 (23.33)	5 (1.85)	21 (0.37)	0 (0)	0 (0)
C2	13	5 (38.46) *	3 (23.08) *	1 (7.69) *	2 (15.38) *	1 (7.69) *
C3	4	3 (75.00) **	2 (50.00) **	1 (25.00) **	1 (25.00) **	1 (25.00) **

注: 与 C1 组比较, *P<0.05; 与 C2 组比较, **P<0.05

3 讨论

临床研究提示, 种族、地域、母亲年龄、胆结石病史、双胎妊娠、家族病史、前次妊娠伴发妊娠期肝内胆汁淤积症等均是妊娠期肝内胆汁淤积症的高危因素。临床可围绕上述高危因素探究防治对策。通过本次研究我们发现, 妊娠期肝内胆汁淤积症多发于孕中晚期, 临床表现为皮肤瘙痒、黄疸。本组 287 例入选者发病孕周为均值为 36 周, 9.76% 的孕妇因皮肤瘙痒入院, 2.09% 的孕妇因黄疸入院, 足以证明上述观点的客观性。事实上, 妊娠期肝内胆汁淤积症最为典型的特征是血清指标升高^[4-10], 本组 87.46% 的孕妇便在产前检查中得知血清学指标异常, 主要表现为胆汁酸、转氨酶、总胆红素超出正常水平。其中, 总胆汁酸与围产结局具有良好的相关性, 值得作为特异性指标在妊娠期肝内胆汁淤积症防治中加以运用; 其次, 转氨酶系列是肝功能的体现, 与新生儿窒息、羊水粪染存在相关性, 可用于疾病严重程度以及预后评估; 最后, 胆红素尤其是直接胆红素异常高升亦提示不良妊娠结局。

另外, 有资料提示^[11-20], 作为一组妊娠期特发性疾病, 妊娠期肝内胆汁淤积症的危害性主要体现为围生儿结局不良, 具体包括早产、胎儿宫内窘迫、新生儿窒息、羊水粪染、死胎、死产等, 对母体自身所产生的影响相对较轻, 以孕期皮肤瘙痒、产后出血为主。更为严重的是, 笔者在临床实践中发现难以预测的胎儿突发性死亡是妊娠期肝内胆汁淤积症的最大危害, 因此监测孕妇血清学指标、胎动、胎音的变化十分重要。通过本次研究我们发现, 妊娠期肝内胆汁淤积症孕妇早产风险较高, 早产率高达 24.74%, 与前人研究结论一致, 但数据相差较大, 可能与自发性早产、医源性早产的鉴别诊断标准不一致有关^[3]。另外, 胆汁酸浓度过高可刺激血管痉挛, 促使胎盘绒毛发生病理性变化, 最终导致宫内血氧供给不足, 诱发新生儿窒息、胎儿宫内窘迫等, 本组 24 例并发宫内胎儿窘迫, 10 例伴发新生儿窒息, 证实胆汁酸水平高升与

新生儿窒息、胎儿宫内窘迫存在相关性。有鉴于此, 临床可在产前积极用药降胆酸, 并注重评估胎儿窘迫、新生儿窒息等发生风险予以干预对策。另外, 宫内缺氧可致酸中毒, 加快胎粪排泄, 导致羊水污染危害宫内胎儿生命健康和安全, 因此临床可将羊水粪染视为妊娠期肝内胆汁淤积症不良围生结局的提示信号, 在产前积极观察并评估羊水性状, 把握分娩时机, 在确保有效延长孕周为胎儿争取更多宫内发育时间的同时降低因羊水污染所致各类风险。

4 小结

综上所述, 总胆汁酸、血清转氨酶、总胆红素水平异常高升与妊娠期肝内胆汁淤积症所致不良妊娠结局存在相关性, 临床应结合孕周变化积极进行产前筛查, 必要时以急诊/择期剖宫产结束妊娠, 改善不良分娩结局, 维护母子生命健康和安全。

参考文献

[1]周顺平. 还原型谷胱甘肽联合腺苷蛋氨酸及维生素 C 片对妊娠期肝内胆汁淤积症患者肝功能及母婴结局的影响[J]. 北方药学, 2019(01):51-52.
 [2]熊敏. 熊去氧胆酸联合腺苷蛋氨酸治疗妊娠期肝内胆汁淤积症的临床效果观察[J]. 中国现代药物应用, 2018, 12(24):79-80.
 [3]刘莉萍, 宣荣荣, 朱虹, 等. 地塞米松辅助治疗对妊娠期肝内胆汁淤积症患者免疫功能、肝功能的影响[J]. 中华全科医学, 2018, 16(12):2049-2051+2091.
 [4]何静媛, 赖曾珍, 徐亚, 等. 妊娠期肝内胆汁淤积症患者胎盘 abcb4 基因的表达与围产儿预后的相关性研究[J]. 中华全科医学, 2018, 16(12):2052-2055.
 [5]石婷. 妊娠期肝内胆汁淤积症患者血清相关指标的变化及围产儿结局[J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(97):304+307.
 [6]陈炎, 姜纓, 陆敏. 丁二磺酸腺苷蛋氨酸对妊娠期肝内胆汁淤积症患者胆汁酸、肝酶指标及妊娠期结局的影响[J]. 贵州医药, 2018, 42(11):1311-1312.
 [7]黄倩. 早发型妊娠期肝内胆汁淤积症围生结局特点的临床分析[J]. 实用妇科内分泌杂志(电子版), 2018(32):108-109.
 [8]格央, 郑媛媛, 刘晓巍, 普布卓玛, 边巴卓玛, 徐小红. 高原地区妊娠期胆汁淤积不良妊娠结局高危因素分析[J]. 西藏科技, 2018(11):48-50+53.