

妊娠期肝内胆汁淤积症并发肝硬化 1 例

王巧莲^{1(通讯作者)} 吴庆荣¹ 梁志元¹ 刘杰² 李雨纯¹ 刘道彦²

1.徐州市妇幼保健院妇产科, 江苏 徐州 221009

2.徐州市妇幼保健院检验科, 江苏 徐州 221009

摘要: 妊娠期肝内胆汁淤积症 (intrahepatic cholestasis of pregnancy, ICP) 是一种发生于妊娠中、晚期的产科并发症, 以皮肤瘙痒为主要症状, 血清总胆汁酸 (total bile acid, TBA) 升高, 并多在分娩后迅速消退为特征, 主要危及胎儿, 增加早产、死胎及新生儿窒息等围产儿不良妊娠结局^[1]。一旦确诊, 应及时告知孕妇病情, 并给予药物治疗, 首选熊去氧胆酸 (ursodeoxycholic acid, UCDA)^[2]。对于重度、进展性、难治性 ICP 患者可考虑 UCDA 联合腺苷蛋氨酸治疗, 必要时保肝治疗。目前对于 ICP 患者, 主要依靠胎动、胎心监护、超声及血清学指标等加强母儿监护, 药物治疗, 适时终止妊娠。产后根据 ICP 患者复查的实验室指标可停用药物, 但应随访转氨酶及 TBA 水平^[3]。本文就 1 例复发性 ICP 患者产后随访各项指标恢复正常, 但于分娩后 2 年余发生了肝硬化, 并做了肝移植, 针对患者病情进行回顾性分析, 以引起对 ICP 患者远期随访的重视, 以防出现严重的后果。

关键词: 妊娠期肝内胆汁淤积症; 胆汁酸; 熊去氧胆酸; 肝硬化

1 病历摘要

1.1 第三次妊娠在我院住院情况

患者, 女, 30 岁, 因“停经 33 周+3, 发现胆汁酸升高 4 月余”于 2018 年 10 月 23 号入院; 孕早期超声核实孕周相符, 无明显早孕反应, 孕早期建卡时肝功能及 TBA 等无异常。停经 15 周当地检查发现 TBA 高, 15 周+2 转我院就诊, 检查血清 TBA、促甲状腺激素异常, 考虑 ICP、妊娠期亚临床甲减, 予 UCDA、雷替斯治疗; 停经 4 月余始感胎动, 外院产前筛查 21-三体临界风险, 无创 DNA 检测示低风险; 糖耐量检查正常。因“检查血小板减少”于 7 月 17 日在徐州市某三甲综合医院血液科行骨髓穿刺提示: 骨髓增生性, 全血细胞减少, 未予特殊处理; 血小板数波动在 40-50*10⁹g/L, 凝血功能无异常。8 月 3 日因 TBA 高, 在南京某医院联合丁二磺酸腺苷蛋氨酸静脉用药治疗; 后转我院继续三联药物治疗; 现停经 33 周+3, 偶感双上肢、腹部瘙痒, 门诊拟 ICP(重度)收住院治疗。患者无产兆, 胎动如常, 饮食睡眠好, 大小便如常。既往史: 2014 年因“胆囊结石”在徐州市某三甲综合医院行胆囊切除术; 生育史: 0-1-1-1, 2014 年 1 月因“孕 36 周+, 死胎, ICP”在当地引产; 2015 年 03 月 12 日因“孕 35 周+4, ICP(重度), 妊娠期特发性血小板减少”在我院行剖宫产术; 住院期间我院肝胆脾超声报告: 肝光点较密, 稍粗, 胆囊显示不清, 脾大(脾脏大小 15.8*4.9cm)。

患者上次剖宫产术后当地定期检查、本次孕前肝功能

及胆汁酸检查无异常。本次入院时检查: 血常规结果示: 血小板 43*10⁹/L; 余检查结果正常。部分必要化验结果见表 1、表 2:

表 1 患者入院前必要化验结果

日期	总胆汁酸 (umol/L)	甘胆酸 (umol/L)	谷丙转氨酶 (U/L)	谷草转氨酶 (U/L)	总胆红素 (umol/L)
06-18	53.5	18.29	31	45	34.2
07-17	70.8	9.78	14	25	24.7
07-31	70.5	12.27	14	23	20.9
09-03	21.7	5.07	15	24	17.0
09-14	30.3	12.60	16	25	16.4
10-08	26.7	7.20	18	29	22.4

表 2 患者入院后必要化验结果

日期	总胆汁酸 (umol/L)	甘胆酸 (umol/L)	谷丙转氨酶 (U/L)	谷草转氨酶 (U/L)	总胆红素 (umol/L)
10-23	55.2	25.91			26.0
10-24	70.5	30.81			
10-25	27.2	10.14			
10-27	21.2	3.81			
10-30	59.0	18.99	46	65	26.1
11-01	14.7	2.84	63	83	25.6

入院后继续 UCDA、丁二磺酸腺苷蛋氨酸联合治疗, 维生素 K1 肌注, 促胎肺成熟等, 于 2018-10-25 因“ICP (重度), 血小板进行下降, 纤维蛋白原下降, 瘢痕子宫”行剖宫产, 术前备血, 备血小板; 术中顺取一女婴, 2210 克, Apgar 评分 9-9 分, 术程顺利, 术中出血约 400ml, 术后予输注 1 个治疗量血小板, 术后胎盘病理检查: 未示异常。

1.2 患者后续随访情况

患者分娩后半年内多次随访肝功能和 TBA 未见异常。因出院医嘱及担心病情反复, 第二次剖宫产后半年随访各项指标无异常。2019 年 9 月至 10 月间曾体检提示肝功能、TBA 及肝脏超声无异常。患者 2020 年 10 月曾出现劳累后下肢水肿, 休息水肿消失。2021 年 2 月再次出现双下肢水肿, 休息后不能缓解; 2021 年 5 月 1 日因“面如土色伴皮肤黄染”在当地县医院检查发现肝功能异常: 胆红素及 TBA 水平较高, 伴血小板减少, 凝血功能异常, 肝脏超声提示: 肝硬化晚期, 巨脾, 大量腹水。为进一步诊治, 患者曾在国内一线、二线城市多家知名医院知名专家处就诊, 包括免疫、基因等各项检查均未能明确病因, 部分专家考虑为原发性胆汁淤积肝硬化可能, 不排除免疫因素所致或原因不明, 经激素等多种方法治疗无效。期间一直服用 UCDA 治疗, 于 2022 年 6 月起患者因“肝硬化晚期、门静脉高压 (已达出血风险极限)、巨脾、凝血功能及血小板异常、低蛋白血症”, 饮食欠佳, 需定期到医院复查相关生化指标, 静脉补充蛋白, 等待肝源, 于 2023 年 1 月做了肝移植手术, 服用免疫抑制剂, 目前随访各项指标均无异常。

2 讨论

(1) ICP 是一种妊娠期并发症, 以原因不明的皮肤瘙痒为特点, 可伴有轻度黄疸等、TBA 升高, 可伴肝功能异常, 但产后迅速消失或恢复正常; 主要危害为早产、羊水胎粪污染、胎儿窘迫、死胎、死产, 围产儿病率及死亡率增加等^[1]。死胎和早产的发生率与血清 TBA 水平有关, 当孕妇血清 TBA $\geq 100\mu\text{mol/L}$, 死胎和早产的风险显著升高^[2]。其发病有明显的地域和种族差异性, 目前国际上尚没有关于 ICP 的统一的诊治意见。我国最新 ICP 指南 (2024 版) 强调, 具有 ICP 高危因素的人群, 发病率明显的升高, ICP 对母体影响很小, 但血中胆汁酸可能通过胎盘屏障并在胎儿体内和羊水中积聚, 增加死胎、羊水胎粪污染等风险。血清 TBA 水平升高是 ICP 最主要的实验室证据, 当空腹血清 TBA $\geq 10\mu\text{mol/L}$ 或餐后血清

TBA $\geq 19\mu\text{mol/L}$ 可诊断 ICP^[2]。但诊断单纯性的 ICP 应在排除其他原因引起的皮肤瘙痒或者血清 TBA 水平升高等实验室指标异常, 如: 肝炎病毒、巨细胞病毒、EB 病毒感染的基础上进行, 对怀疑 ICP 的孕妇要常规检查肝胆 B 超以排除有无肝胆系统方面的基础疾病。

有资料提示, 60~70% 的 ICP 患者在后续妊娠时会复发, 相比首次妊娠, 疾病复发的严重程度不一^[2]。SMFM (Society for Maternal-Fetal Medicine) ICP 指南 (2020) 认为, ICP 可能是遗传易感性、环境因素和激素因素共同作用的结果, 复发风险可能高达 90%^[5]。在妊娠个体中, 胆汁淤积症通常具有自限性, 可在产后消退。在非妊娠患者中, 胆汁淤积症通常提示存在肝病, 可能合并的肝病包括常见的胆道疾病以及罕见的自身免疫疾病^[5]。复发率的报道与国内资料报道有较大差距, 可能与其发病具有明显的地域和种族差异有关。

对该患者来讲, 属典型的复发, 并随妊娠次数的增加, 发病时间提前、加重, 伴发血小板减少, 治疗难度增加。

(2) ICP 的治疗目标: 治疗的目的是缓解瘙痒症状, 降低血 TBA 水平, 改善肝功能; 延长孕周, 改善妊娠结局^{[3][4]}。治疗后根据症状是否缓解及实验室检查结果综合评估, 如治疗有效, 则继续服药治疗直到 TBA 水平接近正常^[4]。患者第二次妊娠因“孕 34+6 周, 瘙痒 1 周余”入院, 经 UCDA 治疗 5 天 TBA 仍继续升高行剖宫产术。第三次妊娠发病提前至孕中期, 经 UCDA 治疗 TBA 下降满意、瘙痒症状明显改善。但孕 5 月后 TBA 水平反弹, 单一药物治疗效果不明显, 联合使用丁二磺酸腺苷蛋氨酸静脉治疗效果较前好转, 于孕 33+3 周病情再次加重、治疗效果不满意、总胆汁酸继续升高、血小板进行性减少 ($33\times 10^9/\text{L}$) 行剖宫产术。药物治疗方面: 第二次在我院治疗期间因缺乏丁二磺酸腺苷蛋氨酸, 仅单一药物治疗。第三次妊娠因发病早、TBA 持续较高、血小板低, 门诊医生曾劝患者放弃继续妊娠, 后经医患沟通考虑患者的病情, 以后可能没有再次妊娠的机会, 在患者的坚持下, 我们选择联合用药治疗效果明显, 从孕 5 月直到 33+5 周终止妊娠, 大大增加了胎儿出生后的存活可能, 对于降低围产儿并发症及死亡率的结论是肯定的,

SMFM 指南建议将 UDCA 用作缓解 ICP 患者症状的一线药物 (IA), 与我国的最新指南一致, 而丁二磺酸腺苷蛋氨酸作为二线用药或联合用药的选择。对本病例来说, 第三次妊娠从小孕周发病, 且病情较重、反复, UDCA 的治疗是有效的, 随着孕周增大、病情进展, 采用一、二线

药物联合治疗优于单一的 UDCA。

ICP 孕妇的终止妊娠时机应结合孕周、生育史、既往 ICP 病史和死胎史、TBA 水平、产前检查结果、发病孕周等因素综合评估^[2]。至于分娩方式，对于既往有 ICP 病史及存在相关联的死胎死产情况，重度 ICP，或其他产科并发症，存在其他阴道分娩禁忌者可考虑放宽剖宫产指征。本病例的诊治符合指南建议。

(3) 随访：对于 ICP 患者，皮肤瘙痒一般在产后 1~3 周自行消退，TBA 水平和其他肝功能指标也逐渐恢复。RCOG (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, RCOG) (2012) 指南建议，若肝功能异常在 6 周仍持续存在，则需要排除潜在的肝、胆疾病^[6]。

目前尚未见到关于 ICP 患者分娩后病情反复、加重致肝硬化的报道，但据我们随访过程中，患者诉类似她的情況并非个例，只是未被报道及后续随访。本例患者依从性好，因担心病情反复多次复查肝功能、TBA 及肝脏超声无异常，最后一次检查时间在 2019 年 9 至 10 月份。于第三次妊娠结束后 2 年半余当地医院检查发现：胆红素及 TBA 水平较高；肝胆超声提示：肝硬化晚期。说明患者后续病情发展及肝脏损伤。除患者三次 ICP 病史外，尽管曾多方就医始终未能明确肝硬化的病因。有报道与妊娠无关的肝脏疾病，如：慢性乙肝或丙肝、自身免疫性肝炎或免疫介导的慢性胆汁淤积性肝病，可导致肝脏的损伤，本病例的各项检查并不支持。

可见，对于不同 ICP 患者的后期随访或病情发展来说，存在较大的差异，且有不不确定性，因此 ICP 孕妇分娩后仍应关注瘙痒症状是否消失，血清 TBA 和肝功能指标是否恢复正常。SMFM 建议，如产后症状持续 4~6 周，应重复

生化检查，如结果仍不正常，应将患者转诊至肝病专家处进一步评估和管理^[5]。研究表明，ICP 可能与随后的胆石症、肝纤维化，胆管炎，肝胆癌，免疫性疾病和心血管疾病有关^[2]。我国最新指南建议，如果产后 6 周 TBA 和肝功能仍未恢复正常，应转诊到肝脏专科以评估是否合并潜在肝胆疾病^[2]。

作者认为对于所有 ICP 患者，尤其是复发性、重症患者，随访肝功能、TBA 及肝脏超声需要定期进行，而不应限于 6 周内，以便发现病情反复或异常，及时给予相应的专科治疗，避免病情进一步发展或恶化。

参考文献：

- [1] 谢幸,孔北华,段涛.妇产科学.第9版,北京:人民卫生出版社,2018:105-106.
- [2] 中华医学会妇产科学分会产科学组,中华医学会围产医学分会.妊娠期肝内胆汁淤积症临床诊治和管理指南(2024 版本)[J].中华妇产科杂志,2024,59(2):97-107.
- [3] 陈鹏,刘兴会,吴琳.妊娠期肝内胆汁淤积症指南解读.实用妇产科杂志,2019,35(2):103-105.
- [4] 妊娠期肝内胆汁淤积症诊疗指南(2015 年版),中华医学会妇产科学会产科学组.中华妇产科杂志,2015,50(7):481-485.
- [5] Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) (#53):Intrahepatic cholestasis fo pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 2020 Nov 13:S0002-9378(20)31284-9.
- [6] 杨慧霞,狄文,朱兰主编.妇产科学(第2版).人民卫生出版社,2021.

作者简介：王巧莲（1969-），女，汉族，江苏徐州人，硕士研究生，主任医师，病区主任，从事产科临床工作。