

# 妊娠期肝内胆汁淤积症与新生儿黄疸的关系研究

余有妹<sup>1</sup>, 宋末兰<sup>2</sup>

浙江省淳安县妇幼保健院, 浙江淳安, 311700

**摘要:**目的: 探讨妊娠期肝内胆汁淤积症 (ICP) 与新生儿黄疸的关系。方法: 选择 73 例 ICP 患者为病例组, 73 例同期来院分娩的正常孕妇为对照组, 分别测定孕妇血清胆汁酸水平及新生儿血清胆红素水平。结果: ICP 患者血清胆汁酸值显著高于正常对照组 ( $t=19.08, P<0.05$ ), 且病情越重瘙痒症状出现越早 ( $t=10.778, P<0.05$ ); ICP 孕妇新生儿脐静脉血清胆汁酸水平较正常对照组水平明显增高, 且黄疸发生率显著增高 ( $P<0.05$ ); ICP 三个亚组新生儿黄疸以及血清胆红素水平随着分娩后时间的延长而明显增高, 同时还随着胆汁酸升高程度黄疸值和胆红素水平也增高 ( $P<0.05$ )。结论: ICP 与新生儿黄疸的发生率呈正相关, 监测 ICP 孕妇的血清胆汁酸水平可作为新生儿黄疸的一个重要指标, 对降低晚新生儿黄疸的发生率有显著意义。

**关键词:** 妊娠期肝内胆汁淤积症; 新生儿黄疸; 血清胆汁酸; 血清胆红素

妊娠期肝内胆汁淤积症 (intrahepatic cholestasis of pregnancy, ICP) 是一种重要的妊娠期并发症, 以妊娠中晚期出现皮肤瘙痒、黄疸等为主要特征, 并以血清总胆汁酸升高为特异性指标, 同时还伴有胆酸、肝酶等生化指标异常。ICP 病因尚不明确, 可能与女性激素、免疫因素以及遗传和基因有关, 但其所导致的高早产率和高围产儿死亡率已经引起临床的广泛重视。一般情况下, ICP 患者产后症状及生化指标可恢复正常, 但对围生儿易引发胎儿窘迫、胎儿宫内发育迟缓、胎儿颅内出血、早产甚至死胎、死产等, 从而使得围生期剖宫产率显著升高<sup>[2]</sup>。然而针对妊娠期肝内胆汁淤积症是否引发新生儿黄疸这一话题, 仅有极少数学者对其进行过回顾性研究<sup>[3-4]</sup>, 倘若要进一步明确两者的关系尚需更多的临床数据支持。本文通过回顾性分析探讨了 ICP 孕妇胆汁酸水平与新生儿黄疸的关系。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

选择 2010 年 1 月—2012 年 1 月在浙江省淳安县妇幼保健院收治的 ICP 患者

**作者简介:** 余有妹 (1973—), 女, 汉族, 浙江淳安人, 大学本科, 主管护师, 主要从事妇产科护理工作, 电子邮箱: 2794119891@qq.com 手机号码: 13867406976

73 例，年龄 21—37 岁，平均年龄（ $27.8 \pm 6.3$ ）岁，分娩孕 34—39 周，平均（ $36.5 \pm 3.5$ ）周，初产妇 54 例（73.97%），经产妇 19 例（26.03%）。另选择 73 例同期来本院分娩的单胎妊娠的正常孕妇作为对照组，年龄 23-39 岁，平均年龄（ $26.1 \pm 9.2$ ）岁，分娩孕 33-38 周，平均（ $35.5 \pm 4.5$ ）周，初产妇 50 例（68.49%），经产妇 23 例（31.51%）。所有对照组患者无肝炎、胆石症史，无妊高征、糖尿病等干扰实验结果的疾病。将病例组 ICP 患者按照胆汁酸升高数值分为轻度（小于  $50 \mu\text{mol/L}$ ）、中度（ $50 \sim 150 \mu\text{mol/L}$ ）以及重度（大于  $150 \mu\text{mol/L}$ ）。病例组与对照组患者在年龄、分娩孕周等临床资料上不存在统计学差异（ $P > 0.05$ ），具有可比性。

## 1.2 诊断方法

所有患者均根据顾美皎编著的《临床产科学》所制定的诊断标准<sup>[5]</sup>并经胆囊超声等影像学检查及病理切片确诊：①妊娠中期和晚期出现黄疸和皮肤瘙痒典型症状；②血清胆酸值升高，天冬氨酸转氨酶（AST）和丙氨酸转氨酶（ALT）升高至中度；③患者无明显呕吐、食欲不振、虚弱及其他疾病症状；④分娩完毕后黄疸和皮肤瘙痒症状即行消失，肝功能恢复正常。同时排除入院前有感染性疾病，患有严重心脏、肝脏、肾脏疾病以及免疫性疾病及恶性肿瘤等疾病。

## 1.3 检测方法

### 1.3.1 血清胆汁酸检测

孕妇产前采用美国 BD 公司生产的凝血检测专用真空采血管采集肘静脉血 3ml，胎儿娩出后采脐静脉 3ml，置于含枸橼酸钠抗凝管中， $3000 \text{ r/min}$ ，离心 15min，应用 monarch 全自动生化分析仪定量检测血清胆汁酸值（CA），正常值（ $0 \sim 15 \text{ mmol/L}$ ）。定标血浆以及总胆汁酸测定剂由日本株式会社提供。对照组采用相同方法采集肘静脉血测定。

### 1.3.2 血清胆红素检测

运用 JH 20- LA 经皮黄疸仪，读数与血清胆红素浓度参照表，每日沐浴后固定部位由专人检测新生儿黄疸值，正常值（皮测值  $< 20.1$ ），新生儿出生后连续测 3d 血清胆红素（取股静脉血 2ml）。

## 1.4 统计学处理方法

采用 SPSS 17.0 统计学软件进行数据分析，所测数据以均值±标准差表示，两组间比较采用成组设计的 t 检验，多组间比较用方差分析，相关分析用 Spearman 等级相关方法， $P<0.05$  表示差异有具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 血清胆汁酸检测结果

73 例 ICP 患者血清胆汁酸值为  $21\sim 174\ \mu\text{mol/L}$ ，平均为  $(83.8\pm 25.6)\ \mu\text{mol/L}$ ，而正常孕妇血清胆汁酸值为  $6\sim 18\ \mu\text{mol/L}$ ，平均为  $(11.3\pm 4.9)\ \mu\text{mol/L}$ ，ICP 患者血清胆酸比正常孕妇的血清含量明显增高 ( $t=19.087$ ， $P<0.05$ )。ICP 患者中轻度组 (21 例) 全身瘙痒起始时间  $(36.3\pm 4.9)$  孕周，中度组 (39 例) 为  $(32.5\pm 4.2)$  孕周，重度组 (23 例) 为  $(28.4\pm 3.9)$  孕周，提示病情越重瘙痒出现越早 ( $t=10.778$ ， $P<0.05$ )。

### 2.2 血清胆汁酸检测与肝功能检查

血清胆汁酸值与肝功能异常程度作比较如表 1 所示，病例组患者血清 ALT、AST 以及 GGT 均显著性高于对照组 ( $P<0.05$ )，与此同时，病例组中三个亚组的血清 ALT、AST 以及 GGT 也显著性高于对照组 ( $P<0.05$  或  $P<0.01$ )，且随着病情严重程度呈进行性升高 ( $P<0.05$ )，提示血清胆酸与肝功能在变化程度上是一致的。

表 1 ICP 三组及对照组肝功能指标检测结果 ( $\bar{x}\pm s$ )

胆汁酸升高	例数(n)	ALT (U/L)	AST (U/L)	GGT (U/L)
病例组	73	$101.3\pm 13.2^a$	$78.3\pm 12.0^a$	$138.5\pm 20.7^a$
轻度组	21	$73.2\pm 10.8^a$	$65.9\pm 9.8^a$	$116.7\pm 16.9^a$
中度组	39	$93.5\pm 14.8^a$	$75.4\pm 10.2^a$	$132.1\pm 18.3^a$
重度组	23	$113.8\pm 15.7^b$	$92.6\pm 11.1^b$	$147.3\pm 21.2^b$
对照组	73	$36.2\pm 9.7$	$23.7\pm 8.5$	$33.7\pm 12.5$

注：与对照组比较，<sup>a</sup>  $P<0.05$ ，<sup>b</sup>  $P<0.01$ 。

### 2.3 两组孕妇新生儿脐静脉血清 CA 水平比较

ICP 孕妇新生儿脐静脉血清胆汁酸水平为  $25.4\pm 5.2\ \mu\text{mol/L}$ ，明显高于正常对照组水平  $5.7\pm 1.5\ \mu\text{mol/L}$ ，差异有统计学意义 ( $t=4.627$ ， $P<0.05$ )。

2.4 血清胆汁酸水平与新生儿出生后 1、2、3d 经皮测黄疸值及血清胆红素情况的比较

血清胆汁酸水平与新生儿出生后 1、2、3d 经皮测黄疸值及血清胆红素情况比较由表 3 所示， ICP 三个亚组新生儿黄疸值以及血清胆红素水平随着分娩后时间的延长而明显增高，同时还随着胆汁酸升高程度黄疸值和胆红素水平也增高，差异有统计学意义（ $P<0.05$ ），此外 ICP 三个亚组中黄疸值和胆红素水平与亦均显著高于对照组（ $P<0.05$  或  $P<0.01$ ）。

表 3 胆汁酸水平与新生儿出生后 1、2、3d 经皮测黄疸值及血清胆红素情况的比较（ $\bar{x} \pm s$ ）

组别	例数(n)	第 1d		第 2d		第 3d	
		黄疸值	血清胆红素	黄疸值	血清胆红素	黄疸值	血清胆红素
轻度组	21	15.2±1.8 <sup>a</sup>	134±24 <sup>a</sup>	19.7±1.9 <sup>a</sup>	167±28 <sup>a</sup>	25.4±2.7 <sup>a</sup>	189±32 <sup>a</sup>
中度组	39	19.5±2.3 <sup>a</sup>	165±27 <sup>a</sup>	22.1±2.6 <sup>a</sup>	192±31 <sup>a</sup>	31.4±4.2 <sup>a</sup>	236±36 <sup>a</sup>
重度组	23	24.8±3.7 <sup>b</sup>	192±31 <sup>b</sup>	28.3±3.2 <sup>b</sup>	213±35 <sup>b</sup>	38.6±5.1 <sup>b</sup>	287±39 <sup>b</sup>
对照组	73	11.2±1.3	94±15	13.7±1.5	103±19	17.4±1.8	114±21

注：与对照组比较，<sup>a</sup>  $P<0.05$ ，<sup>b</sup>  $P<0.01$ 。

2.5 新生儿发生病理性黄疸情况比较

ICP 组孕妇的胎儿娩出 2 周后，29 例孕妇发生了病理性黄疸，发生率为 39.73%，而正常产妇的晚期新生儿只有 3 例发生了病理性黄疸，发生率为 4.11%，两组比较差异有统计学意义（ $\chi^2=27.055$ ， $P<0.05$ ）。

3 讨论

妊娠期肝内胆汁淤积症（intrahepatic cholestasis of pregnancy，ICP）是一种重要的妊娠期并发症，以妊娠中晚期出现皮肤瘙痒、黄疸等为主要特征，并以血清总胆汁酸升高为特异性指标，同时还伴有胆酸、肝酶等生化指标异常。据流行病学调查显示<sup>[6]</sup>，随着人们饮食习惯的改变以及生活环境的变化，妊娠期肝内胆汁淤积症的患病率呈现出逐年上升的状态，并且该病所引起的早产率为 33.6%-66.0%，而胎儿死亡率则高达 6.3%-13.3%，已经成为严重威胁产妇和胎儿的生命的高危妊娠，在国内已普遍引起重视。近 20 年来很多学者致力于 ICP 的发病机制研究，目前其确切的发病原因尚未十分明确，但从大量的流行

病学材料以及临床观察及实验室研究，可以认为本病的发病原因与雌激素升高、发生率的地区差异以及遗传因素有密切关系。一般情况下，ICP 患者产后症状及生化指标可恢复正常，但对围生儿易引发胎儿窘迫、胎儿宫内发育迟缓、胎儿颅内出血、早产甚至死胎、死产等，从而使得围生期剖宫产率显著升高<sup>[2]</sup>。然而针对妊娠期肝内胆汁淤积症是否引发新生儿黄疸这一话题，仅有极少数学者对其进行过回顾性研究，认为新生儿高胆汁酸血症可能会促进机体血红蛋白分解，另一方面，高胆汁酸血症导致肝细胞损伤，使肝细胞结合葡萄糖醛酸和清除胆红素的能力下降，造成新生儿发生黄疸的几率增加<sup>[3-4]</sup>。

本次研究结果表明，ICP 患者血清胆汁酸值显著高于对照组（ $P<0.05$ ），其原因可能是 ICP 孕妇因肝脏分泌功能减退或肝细胞受损，致胆汁酸排泄不畅，在周围血中积累所致。ICP 患者中轻度组全身瘙痒起始时间（ $36.3\pm4.9$ ）孕周，中度组为（ $32.5\pm4.2$ ）孕周，重度组为（ $28.4\pm3.9$ ）孕周，提示病情越重瘙痒出现越早。对血清胆汁酸值与肝功能异常程度作比较发现，发现血清胆酸轻度升高，肝功能轻度异常或正常者；血清胆酸值亦明显升高，肝功能明显异常者，提示血清胆酸与肝功能在变化程度上是一致的<sup>[7]</sup>。ICP 孕妇血清胆汁酸水平及新生儿脐静脉血清胆汁酸水平均较正常对照组水平明显增高（ $P<0.05$ ），ICP 组孕妇新生儿病理性黄疸发生率亦显著高于正常对照组，ICP 三个亚组新生儿黄疸值以及血清胆红素水平随着分娩后时间的延长而明显增高，同时还随着胆汁酸升高程度黄疸值和胆红素水平也增高（ $P<0.05$ ），以上观察结果说明，母体发生 ICP，可使新生儿黄疸发生率增高，并随着胆汁酸水平的升高，黄疸发生率增高明显<sup>[8]</sup>。为此笔者可认为脐静脉血清胆红素升高可预测新生儿黄疸，并认为脐 V 血清胆红素大于  $25\text{mol/L}$  时对早期预报黄疸最有意义，其结果与 Lammert 等<sup>[9]</sup>报道一致。

因此，笔者认为，ICP 与新生儿黄疸的发生率呈正相关，监测 ICP 孕妇的血清胆汁酸水平可作为新生儿黄疸的一个重要指标，在实践中结合影像学检查可及时早期预报，对降低晚新生儿黄疸的发生率有显著意义。

## 参考文献

- [1] Glantz A, Marschall H U, Mattsson L A. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Relationships between bile acid levels and fetal complication rate [J]. Hepatology, 2004, 40 (2): 467-474.

- [2] 简秀坤. 妊娠期肝内胆汁淤积症对产妇及围生儿预后的影响[J]. 实用预防医学, 2010, 17 (8) : 1061-1062.
- [3] 赵雪卉. 双胎合并妊娠期肝内胆汁淤积症临床分析[J]. 实用预防医学, 2012, 19 (3) : 413-414.
- [4] 张亚光, 王建英. 妊娠期肝内胆汁淤积症孕妇血清胆汁酸水平与新生儿黄疸的关系[J]. 牡丹江医学院学报, 2010, 31 (5) : 50-51.
- [5] 顾美皎, 戴钟英, 魏丽惠. 临床产科学 (第 2 版) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002.
- [6] 刘亚丽. 妊娠合并肝内胆汁淤积症 51 例临床分析[J]. 临床与实验医学杂志, 2008, 10 (7) : 86-87.
- [7] Riikonen S, Savonius H, Gylling H. Oral guar gum, a Gelforming dietary fiber relieves pruritus in intrahepatic cholestasis of pregnancy [J]. Obstetrical & Gynecological Survey, 2000, 55 (11): 674-675.
- [8] Reyes H, Gonzalez MC, Ribalta J, et al. Selenium, zinc and copper plasma levels in intrahepatic cholestasis of pregnancy, in normal pregnancies and in healthy individuals, in Chile [J]. Journal of Hepatology, 2000, 32 (4): 542-549.
- [9] Lammert F, Marschall H U, Glantz A et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: molecular pathogenesis, diagnosis and management [J]. Journal of Hepatology, 2000, 33 (6): 1012-1021.