

# 妊娠期肝内胆汁淤积症对乙型肝炎病毒感染孕妇的影响

许仲婷, 易为, 张丽菊 (首都医科大学附属北京地坛医院 妇产科, 北京 100015)

**摘要:** 目的 探讨乙型肝炎病毒(HBV)感染合并妊娠期肝内胆汁淤积症(intrahepatic cholestasis of pregnancy, ICP)孕妇的妊娠结局, 了解ICP对HBV感染孕妇相关并发症的影响。方法 选取2013年1月至2015年7月首都医科大学附属北京地坛医院收治的88例肝功能正常(ALT和AST正常)HBV感染合并ICP的孕妇为研究组, 选取同期住院治疗的1206例肝功正常HBV感染孕妇为对照组。回顾性分析两组孕妇孕期合并妊娠期糖尿病的发生率、早产率、胎儿窘迫率、剖宫产率和产后出血率等并发症的发生情况。结果 研究组孕妇的早产率为14.80%、剖宫产率为68.18%、产后出血率为7.95%; 体外受精-胚胎移植(IVF-ET)的构成比以及双胎的发生率与对照组比较, 差异有统计学意义( $P$ 值分别为0.004、0.000), 早产儿出生体重显著低于对照组。两组妊娠期糖尿病的发生率、胎儿窘迫率差异无统计学意义( $P$ 值分别为0.460、0.891)。结论 HBV感染合并ICP易发生早产及产后出血、增加手术产机会和早产儿出生体重降低等情况。

**关键词:** 肝炎病毒, 乙型; 胆汁淤积, 肝内; 妊娠结局

## Effects of intrahepatic cholestasis of pregnancy on pregnant women infected with HBV

XU Zhong-ting, YI Wei, ZHANG Li-ju (Department of Gynaecology and Obstetrics, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China)

**Abstract: Objective** To evaluate the effects of intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP) on the pregnancy outcomes and the complications of pregnant women with hepatitis B virus (HBV) infection. **Methods** Total of 88 ICP patients with HBV infection (ALT and AST were normal) from January 2013 to July 2015 in Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University were selected as the study group, and 1206 cases of HBV infection pregnant women with normal liver functions were selected as the control group. The incidence rate of gestational diabetes mellitus (GDM), the rate of premature delivery, neonatal asphyxia, cesarean section, postpartum hemorrhage and other complications between the two groups were compared. **Results** The rate of premature delivery, cesarean section and postpartum hemorrhage in the study group were 14.8%, 68.18% and 7.95%, respectively. The IVF-ET composition ratio and twins pregnancy rate were statistically significant between the two groups ( $P = 0.004, 0.000$ ). The weight of premature baby in study group was significantly lower than that of control group. GDM occurrence and neonatal asphyxia rate had no statistically significant difference between the two groups ( $P = 0.460, 0.891$ ). **Conclusion** ICP patients with HBV infection can easily cause premature and postpartum hemorrhage, and can increase the chance of operation and reduce the birth weight of premature.

**Key words:** Hepatitis B virus; Cholestasis, intrahepatic; Pregnancy outcome

妊娠合并HBV感染是常见的高危妊娠之一。我国是乙型肝炎的高发国家。妊娠合并病毒性肝炎有重症化倾向, 是我国孕产妇死亡的主要原因之一。国内文献一般认为妊娠合并HBV感染可使围生儿流产、早产及死产等发生率增高。妊娠期肝内胆汁淤

积症(intrahepatic cholestasis of pregnancy, ICP)发生于妊娠晚期, 少数发生于妊娠中期, 以皮肤瘙痒、胆汁酸高值为特征, 主要危及胎儿安全, 可发生胎膜早破、胎儿窘迫、自发性早产或孕期羊水胎粪污染。HBV感染合并ICP孕妇的不良结局更为严重。目前, 关于ICP对HBV感染孕妇相关并发症的影响了解甚少, 因此本研究对88例HBV感染合

并ICP孕妇的妊娠结局进行分析,现将结果报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 2013年1月至2015年7月期间,本院收治的HBV感染合并ICP孕妇220例,其中88例转氨酶(ALT、AST)正常者纳入为研究组,选取同期住院治疗肝功正常的HBV感染孕妇1206例为对照组。孕前排除肾功能、肝功能异常、高血压及出血性疾病。

## 1.2 研究方法

1.2.1 检测方法 乙型肝炎病毒表面标志物的检测采用雅培i2000全自动发光免疫分析仪(美国雅培公司),HBsAg < 0.05 mIU/ml为阴性。肝功能检测采用酶学和动力学化学法,AST和ALT正常值均为0~40 U/L。

1.2.2 诊断标准 HBV感染孕妇的诊断符合2015年中华医学会肝病学分会与中华医学会感染病学分会制定的《胆汁淤积性肝病诊断治疗专家共识:2015年更新》<sup>[1]</sup>的诊断标准:①慢性HBV感染:HBsAg和(或)HBV DNA阳性6个月以上。②非活动性HBsAg携带者:血清HBsAg阳性,HBcAg阴性,HBV DNA低于检测值下限,1年内连续随访3次以上,每次至少间隔3个月,ALT均在正常范围。ICP诊断标准依据《妊娠期肝内胆汁淤积症诊疗指南(2015)》<sup>[2]</sup>的诊断标准:①出现其他原因无法解释的皮肤瘙痒:瘙痒涉及手掌和脚掌具有ICP提示性。尤其需要鉴别ICP皮肤瘙痒严重导致的皮肤抓痕与其他妊娠期皮肤疾病。②空腹血总胆汁酸水平升高:总胆汁酸水平 $\geq 10 \mu\text{mol/L}$ 可诊断ICP。③胆汁酸水平正常者:即使胆汁酸水平正常,但有其他原因无法解释的肝功能异常,主要是血清AST、ALT水平轻、中度升高,可诊断ICP,GGT水平也可以升高,可伴血清胆红素水平升高,以直接胆红素为主。④皮肤瘙痒和肝功能异常在产后恢复正

常:皮肤瘙痒多在产后24~48小时消退,肝功能在分娩后4~6周恢复正常。早产:妊娠满28周至不满37足周(196~258日)间分娩者<sup>[3]93</sup>。产后出血:胎儿娩出后24小时内出血量超过500 ml<sup>[3]212</sup>。胎儿窘迫:胎儿在子宫内因急性或慢性缺氧危及其健康和生命者,在本研究中主要指急性胎儿窘迫,表现为胎心监护出现晚期减速、变异减速,和(或)羊水胎粪污染Ⅱ度以上(含Ⅱ度)<sup>[3]90-92</sup>。妊娠期糖尿病:妊娠期首次发现或发病的糖尿病<sup>[3]140</sup>。

1.3 统计方法 采用SPSS 19.0统计软件包进行数据的统计分析。计量资料结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示,均数比较采用 $t$ 检验;率的比较采用 $\chi^2$ 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组患者基本资料的比较 研究组平均年龄( $29.83 \pm 4.78$ )岁,均为生育期首次被诊断ICP,平均产次( $1.17 \pm 0.37$ )次;对照组平均年龄( $28.63 \pm 4.27$ )岁,平均产次( $1.30 \pm 0.61$ )次。两组年龄、产次差异无统计学意义( $P$ 值分别为0.120、0.311),见表1。进一步行多因素方差分析发现,孕妇年龄是剖宫产的高危因素( $OR = 1.084$ ,  $P = 0.000$ );产次是产后出血高危因素( $OR = 1.202$ ,  $P = 0.018$ )。

2.2 HBV感染合并ICP的妊娠结局 研究组早产率为14.80%,显著高于对照组的1.00%,差异有统计学意义( $P = 0.000$ )。研究组中剖宫产率为68.18%,对照组为43.70%,差异有统计学意义( $P = 0.000$ )。行剖宫产的孕妇无瘢痕子宫病史。研究组产后出血7例,对照组43例,两组均无因产后出血诱发肝功能恶化者,差异有统计学意义( $P = 0.039$ )。研究组中孕妇早产、剖宫产、产后出血的发生率显著高于对照组。HBV感染合并ICP与仅有HBV感染孕妇比较,在妊娠期糖尿病的发生率、胎儿窘迫率等方面,差异无统计学意义( $P = 0.460$ 、0.891),见表2。

表1 两组患者一般资料比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	年龄(岁)	孕次(次)	产次(次)
研究组( $n = 88$ )	$29.83 \pm 4.78$	$2.21 \pm 1.37$	$1.17 \pm 0.37$
对照组( $n = 1206$ )	$28.63 \pm 4.27$	$2.07 \pm 1.01$	$1.30 \pm 0.61$
$t$ 值	1.565	0.431	1.030
$P$ 值	0.120	0.670	0.311

表2 研究组与对照组妊娠结局比较 [例(%)]

组别	早产	剖宫产	产后出血	胎儿窘迫	妊娠期糖尿病
研究组( $n = 88$ )	13 (14.80)	60 (68.18)	7 (7.95)	8 (9.09)	34 (38.63)
对照组( $n = 1206$ )	12 (1.00)	527 (43.70)	43 (3.57)	115 (9.53)	419 (34.74)
$\chi^2$ 值	82.171	19.836	4.253	0.019	0.546
$P$ 值	0.000	0.000	0.039	0.891	0.460

**2.3 HBV感染合并ICP的发生与辅助生殖、多胎妊娠的关系** 研究组中试管婴儿5例(5.67%),对照组18例(1.49%)。研究组中双胎妊娠7例(7.95%),对照组13例(1.08%)。研究组与对照组比较差异有统计学意义( $\chi^2$ 值分别为8.245、25.487,  $P$ 值分别为0.004、0.000),见表3。

**2.4 HBV感染合并ICP的孕妇分娩新生儿出生体重情况** 研究组新生儿不同孕龄出生体重虽均低于对照组,但除了早产儿,其余各组体重差异无统计学意义,见表4。

### 3 讨论

**3.1 HBV感染合并ICP加重了对妊娠结局的不良影响** ICP的病因目前尚不清楚,可能与雌激素、遗传与环境因素、免疫因素<sup>[4,5]</sup>、瘦素<sup>[6]</sup>及甲状腺激素水平等有关。在妊娠期,胎儿的解毒和代谢主要依赖母体肝脏来完成,且雌激素和孕激素等内源性激素分泌增加,加重肝脏负担,影响胆汁排泄;HBV感染本身可以造成肝细胞损害,肝脏功能减退,胆汁排泄受影响,进而出现胆汁淤积,为ICP的发生提供了条件。ICP发生后,过多淤积的胆汁进一步加重了肝脏功能减退,更易引发病毒性肝炎的发生。二者形成恶性循环,严重影响母婴的预后。

动物实验研究中,对孕羊注射胆汁酸会增加早产率,提示ICP可导致早产。林梅芳<sup>[7]</sup>、蒋敏等<sup>[8]</sup>认为ICP是导致医源性早产的主要原因。Alfredo等<sup>[9]</sup>研究发现ICP患者诱发宫缩所需的催产素量明显较对照组少,并发现加有胆酸培养的子宫肌细胞催产素受体和蛋白表达明显上调,从而推论出ICP患者易发生早产的原因之一为高浓度胆酸激活子宫肌层催产素受体从而诱发早产。另有研究发现,白细胞介素-6(IL-6)是预测感染性早产的一个敏感而

可靠的指标,IL-6水平与早产关系紧密<sup>[10]</sup>。IL-6可由内皮细胞、活化的T细胞和B细胞、单核巨噬细胞、上皮细胞等多种细胞合成。IL-6是细胞因子网络中一种重要的炎性因子,参与妊娠的全过程,其分泌受孕激素的调控,并随孕期的延长而增长。ICP孕妇高浓度胆汁酸水平可引起血管内皮细胞损伤以及引起包括大量IL-6在内的多种细胞因子的释放,从而使前列腺素的合成增加,促进子宫收缩,而宫缩又可使绒毛膜、羊膜等合成和释放产生IL-6,产生的IL-6诱导产生更多的前列腺素,子宫进一步收缩,两者互相作用,循环并逐级放大,使IL-6浓度达到一定的“临界值”,最终导致早产。

有研究表明,胎盘可能还承担了胆酸的主动转运过程,所以发生ICP时脐血端的胆酸水平高于母血<sup>[11]</sup>。合体滋养层及基侧膜上均有 $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATP酶的分布<sup>[12]</sup>,由于高浓度胆酸沉积在胎盘绒毛表面,胎盘病理检查发现胎盘小叶发生改变,绒毛间隙充血、水肿,导致血管痉挛,高浓度胆汁酸对游离胎盘绒毛静脉血管有收缩作用,并且呈现为浓度依赖性,进而增加血管阻力,降低流经胎盘绒毛间隙的氧合血流量,令胎盘灌注急剧减少,影响母胎氧气交换,引起胎儿窘迫<sup>[13,14]</sup>。胆红素可以抑制细胞的氧化磷酸化,产生细胞毒性引起ATP产生减少。肝脏胆小管膜载体多药耐受基因3(MDB3)缺陷影响多药耐受相关蛋白(MRPs)表达,而未结合胆红素(unconjugated bilirubin, UCB)从胎儿循环吸收后借助后者排泄到母体血液循环中。有家族性胆汁淤积症的患者中MDB3缺陷几率显著高于普通人群,因此出现ICP时,母血中的UCB呈现高水平,母儿血间的浓度梯度降低,影响胎儿血中UCB经胎盘向母体的排泄。因此胆汁酸的细胞毒作用以及高

表3 研究组与对照组辅助生殖、多胎妊娠比较[例(%)]

组别	辅助生殖	多胎妊娠
研究组( $n=88$ )	5(5.68%)	7(7.95%)
对照组( $n=1206$ )	18(1.49%)	13(1.08%)
$\chi^2$ 值	8.245	25.487
$P$ 值	0.004	0.000

表4 研究组与对照组新生儿出生体重比较( $\bar{x} \pm s$ , g)

组别	$\leq 36^{+6}$	$37 \sim 37^{+6}$	$38 \sim 38^{+6}$	$\geq 39$
研究组( $n=88$ )	$2547.37 \pm 504.28$	$2985.71 \pm 371.87$	$3225.71 \pm 369.69$	$3405.00 \pm 233.34$
对照组( $n=1206$ )	$3039.17 \pm 425.28$	$3069.87 \pm 366.75$	$3273.02 \pm 361.39$	$3462.33 \pm 391.07$
$\chi^2$ 值	2.803	0.923	0.711	0.653
$P$ 值	0.009	0.363	0.481	0.514

注: 孕 $\leq 36^{+6}$ 周为孕龄不足37周者;  $37 \sim 37^{+6}$ 周为满37周不足38周者;  $38 \sim 38^{+6}$ 周为满38周而不足39周者

浓度胆红素的细胞毒作用共同引起ICP的胎盘病理生理改变。本研究显示,虽然HBV感染合并ICP与仅有HBV感染孕妇在胎儿窘迫率方面差异无统计学意义,但乙型肝炎合并ICP组中胎儿窘迫发生率为9.09%,高于平均发病率2.7%<sup>[15]</sup>,由于ICP患者易出现胎儿窘迫、新生儿窒息等情况,临床医生往往放宽剖宫产指征,手术终止妊娠,故提高了剖宫产率,这与王婷婷<sup>[16]</sup>和王雪<sup>[17]</sup>等研究一致。

ICP孕妇血清一氧化氮(NO)含量低于正常妊娠妇女。NO是血管内皮舒张因子,妊娠期NO的合成增加,高水平NO可以降低胎盘血管张力,是维持正常妊娠期血管舒张的重要调节因子。NO维持胎儿-胎盘循环的低阻力,保证胎儿的氧气和营养供应。但是ICP孕妇体内NO的合成减少,胎儿-胎盘循环阻力升高<sup>[18]</sup>,加之胆汁酸引起胎盘绒毛改变导致母儿营养物质交换减少以及胆汁酸对胎儿的直接毒性作用等,均影响胎儿生长,导致出生体重低于对照组。

ICP孕妇妊娠期间处于病理性高凝、易栓的状态,高胆汁酸水平引起血管内皮细胞损伤,组织释放凝血活酶入血,使血管内出现微血栓,子宫静脉窦内和螺旋动脉的微血栓刺激机体继发性出现纤溶亢进,导致D-二聚体(DD)水平升高。因此ICP孕妇血管内皮细胞、血小板和凝血纤溶系统均会出现不同程度的异常,一旦机体无法耐受,凝血途径便被激活,尤其是在孕妇生产时及分娩后,会出现急性出血。另ICP孕妇胆汁淤积,消化道内胆汁相对不足,脂溶性维生素吸收减少,从而影响凝血因子(维生素K依赖)的合成,易引起产后出血<sup>[19]</sup>,当有HBV感染时会更加严重。有关文献报道<sup>[20,21]</sup>,HBV感染的孕妇合并ICP发生率显著高于无HBV感染者,本研究中ICP在HBV感染孕妇中的发病率达5.8%,应引起临床医生的重视。

**3.2 HBV感染合并ICP的发生与辅助生殖、多胎妊娠的关系** 胆汁酸依赖本质为蛋白质的转运器从肝细胞转运到毛细胆管,妊娠期妇女体内高雌激素水平改变肝细胞膜中磷脂与胆固醇的比例,降低了肝内钠依赖性牛磺胆酸转运蛋白的表达,影响对胆酸的通透性,导致胆酸转运功能障碍,造成胆汁淤积。有学者认为,毛细胆管周围的微丝具有肌动蛋白的性质,稳定了毛细胆管的结构,并给胆管系统提供了张力,促进胆汁流动,而雌激素改变微丝肌动蛋白功能,从而影响肝细胞胆汁的排泄<sup>[22]</sup>。Reyes等<sup>[23]</sup>发现ICP患者血、尿中孕激素和胆汁酸的代谢产物明显改变,但雌激素总量并未发生改变。ICP孕酮

硫酸盐代谢产物在血液中水平增加,使肝脏相应的转运系统达到饱和,胆汁分泌硫化产物发生障碍,诱使易感人群发病,由此可以推论在ICP的发病机制中,孕酮代谢物比雌激素代谢物具有更重要的作用<sup>[24]</sup>。有研究发现,如果大鼠去卵巢再补充雌二醇,其免疫器官及细胞免疫功能均受影响:雌二醇与 $CD_4^+/CD_8^+$ 呈正相关,与 $CD_8^+$ 呈负相关,雌二醇还抑制B细胞分泌抗体,提示ICP患者的细胞免疫增强,同时体液免疫下降,关乎母儿结局。辅助生殖中会应用到雌激素和孕激素,主要起到诱发排卵及支持治疗的作用。雌激素可通过调节下丘脑-垂体功能和模拟雌激素生理峰值两种方式诱发排卵。孕激素诱发排卵是通过促使垂体分泌黄体生成激素(luteinizing hormone, LH),形成LH峰而诱发排卵。胚胎移植后通常应用大量黄体酮支持黄体功能,这是因为高雌二醇水平可导致黄体期缩短;降调节后,垂体分泌功能未能恢复,使黄体的合成以及黄体酮的分泌减少;取卵过程使部分颗粒细胞层丢失而影响黄体功能。因此,在胚胎移植后给予黄体支持可显著增加妊娠率,部分需要使用雌激素支持内膜生长。多胎妊娠孕妇体内雌激素水平显著高于单胎妊娠。本研究中研究组孕妇体外受精-胚胎移植的构成比以及双胎的发生率均高于对照组,与赵军等<sup>[25]</sup>研究结果一致。

**3.3 HBV感染合并ICP孕妇的监测及处理** 本研究研究组88例中无一例死胎、死产,孕37周后新生儿出生体重与对照组无显著差异,无严重产后出血发生,这与本院进行有效的孕期干预不无关系。孕期定期检查肝功能,尤其孕28周以后可缩短复查时间,对于高危孕妇可每周复查1次。对于胆汁酸轻度升高( $10 \mu\text{mol/L} \leq \text{总胆汁酸} \leq 40 \mu\text{mol/L}$ ),予以门诊口服药物<sup>[26]</sup>治疗;治疗无效或总胆汁酸 $\geq 40 \mu\text{mol/L}$ 收入院治疗,结合胎心监护及超声<sup>[27,28]</sup>,综合决定分娩方式及时机<sup>[29]</sup>。由于ICP的病因尚不明确,常规的胎儿监护方法难以预测ICP胎儿的预后,目前尚无能够预防ICP胎儿死亡的监测方法。密切监护、早期诊断、合理治疗以及适时终止妊娠仍是目前最有效的处理措施<sup>[30]</sup>。

#### 参考文献

- [1] 中国肝脏病学会和感染病学会,中华医学会感染病学分会.慢性乙型肝炎防治指南(2015年版)[J/CD].中华实验和临床感染病杂志(电子版),2015,9:570-589.
- [2] 胆汁淤积性肝病诊断治疗专家共识2015年更新专家委员会.胆汁淤积性肝病诊断治疗专家共识:2015年更新[J/CD].中国肝脏病杂志(电子版),2015,7:1-11.

- [3] 丰有吉. 妇产科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012.
- [4] Fujita Y, Murakami M, Ogawa Y, et al. Leptin inhibits stress-induced apoptosis of T lymphocytes[J]. Clin Exp Immunol, 2002, 128: 21-26.
- [5] 崔陶, 刘淑芸. 妊娠期肝内胆汁淤积症的发病机制与免疫的关系[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2006, 22: 875-876.
- [6] 周小林, 匡军秀, 曹来英, 等. 瘦素与妊娠期肝内胆汁淤积症、妊高征的关系[J]. 实用医学杂志, 2004, 2: 136-137.
- [7] 林梅芳, 文革生, 顾春健. 医源性早产因素构成及结局分析[J]. 中国新生儿科杂志, 2015, 30: 59-61.
- [8] 蒋敏, 邓东锐, 党静, 等. 武汉同济医院10年间2880例早产的临床分析[J]. 实用妇产科杂志, 2014, 30: 115-119.
- [9] Alfredo, Germain. Bile acids increase response express and expression of human myometrial oxytocin receptor[J]. Am J Obstet Gynecol, 2003, 189: 577-582.
- [10] Kemp B. Quantitation and localization of inflammatory cytokines interleukin 26 and interleukin-8 in the lower uterine segment during cervical dilatation[J]. J Assist Reprod Genet, 2002, 19: 215-219.
- [11] Laatikainen TJ. Fetal bile acid levels in pregnancies complicated by maternal intrahepatic cholestasis[J]. Am J Obstet Gynecol, 1975, 122: 852-856.
- [12] Johansson M, Jansson T. Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase is distributed to microvillous and basal membrane of the syncytiotrophoblast in human placenta[J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2000, 279: R287-R294.
- [13] 王茜霞, 张晓星, 高坚容. 妊娠期肝内胆汁淤积症的临床干预对围生儿的影响[J]. 实用妇产科杂志, 2006, 22: 301-302.
- [14] 白玉芳. 西宁地区妊娠期肝内胆汁淤积症胎盘组织缺氧诱导因子HIF-1 $\alpha$ 表达及其意义[J]. 中国妇幼保健, 2015, 30: 611-613.
- [15] 丰有吉. 妇产科学[M]. 2版. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 90-91.
- [16] 王婷婷, 杨海澜, 韩方. 医院近七年剖宫产率及剖宫产指征的变化[J]. 中国医药, 2014, 9: 1048-1050.
- [17] 王雪, 黄艳红, 韩英. 乙型肝炎病毒感染对妊娠期肝内胆汁淤积症孕妇免疫系统影响及妊娠结局分析[J]. 中国妇幼保健, 2014, 29: 2012-2014.
- [18] 肖建平. 妊娠期肝内胆汁淤积症胎盘病理研究[J]. 医学综述, 2006, 12: 409-411.
- [19] Germain AM, Carvajal JA, Glasinovic JC. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: an intriguing pregnancy-specific disorder[J]. J Soc Gynecol Investig, 2002, 9: 10-14.
- [20] 丁依玲, 谈辉, 王丽琼. 乙型肝炎病毒感染与妊娠期肝内胆汁淤积症的相关性研究[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2004, 20: 31-33.
- [21] 丁霄雁, 耿慧. 乙型肝炎病毒感染对孕妇妊娠期肝内胆汁淤积症的影响研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2015, 2: 433-435.
- [22] Kroumpouzou G. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: what's new[J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2002, 16: 316-318.
- [23] Reyes H, Sjoval J. Bile acids and progesterone metabolites in intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. Ann Med, 2000, 32: 94.
- [24] Bacq Y, Myara A, Brechot MC. Serum conjugated bile acid profile during intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. J Hepatol, 1995, 22: 66-70.
- [25] 赵军, 蒋洁, 姜孙. 双胎妊娠合并妊娠期肝内胆汁淤积症对母婴预后的影响[J/CD]. 中华妇幼临床医学杂志(电子版), 2013, 9: 364-367.
- [26] 谢雯, 成军. 《胆汁淤积性肝病诊断治疗专家共识2013》解读[J]. 中华肝脏病杂志, 2014, 22: 20-23.
- [27] 林萍. 影响ICP围生儿不良结局潜在风险因素及其与BSEP基因多态性的关系研究[J]. 中国现代医学杂志, 2014, 22: 38-41.
- [28] 李喜梅, 徐峰, 冯泽蛟, 等. 妊娠期肝内胆汁淤积症产妇产后肺损伤的相关性分析[J]. 中国妇幼保健, 2014, 29: 4932-4935.
- [29] Arrese M, Reyes H. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a past and present riddle[J]. Ann Hepatol, 2006, 5: 202-205.
- [30] 漆洪波, 刘兴会. 对新版“妊娠期肝内胆汁淤积症诊疗指南(2015)”的评价和进一步解释[J]. 中华妇产科杂志, 2015, 50: 486-488.

收稿日期: 2015-08-22