

# 总胆汁酸升高慢性乙型肝炎 孕妇围产结局分析

康晓迪, 刘军, 许艳丽, 白玉青, 刘华放, 蒋红丽, 伊诺 (首都医科大学附属北京地坛医院 妇产科, 北京 100015)

**摘要:** 目的 探讨总胆汁酸 (total bile acid, TBA) 升高慢性乙型肝炎 (chronic hepatitis B, CHB) 孕妇的围产结局。方法 回顾性分析2016年12月至2018年10月在首都医科大学附属北京地坛医院产检并分娩的83例CHB孕妇的临床资料, 依据入院治疗过程中最高TBA水平分为A组 (24例,  $10 \mu\text{mol/L} < \text{TBA} < 40 \mu\text{mol/L}$ ), B组 (21例,  $\text{TBA} \geq 40 \mu\text{mol/L}$ ) 和C组 (38例,  $0 \mu\text{mol/L} < \text{TBA} \leq 10 \mu\text{mol/L}$ ), 比较各组孕妇围产结局及新生儿结局的差异。结果 A组、B组和C组医源性早产发生率分别为16.67% (4/24)、42.86% (9/21)、5.26% (2/38), 差异有统计学意义 ( $P = 0.002$ ); 自发性早产发生率分别为4.17% (1/24)、4.16% (1/21)、0.00% (0/38), 差异无统计学意义 ( $P = 0.291$ )。A组、B组、C组胎儿宫内窘迫及新生儿窒息发生率分别为8.33% (2/24)、19.05% (4/21)、0% (0/38), 差异有统计学意义 ( $P = 0.015$ ); 羊水粪染发生率分别为13.16% (4/24)、16.67% (5/21)、23.81% (5/38), 差异无统计学意义 ( $P = 0.524$ )。A组、B组、C组产妇产时足月分娩新生儿体质量分别为 ( $3273.02 \pm 361.39$ ) g、( $3202.71 \pm 369.69$ ) g、( $3373.02 \pm 359.79$ ) g, 差异无统计学意义 ( $F = 2.885$ ,  $P = 0.062$ )。结论 TBA升高CHB孕妇胎儿宫内窘迫、新生儿窒息及医源性早产发生率升高, 但自发性早产发生率未增加。

**关键词:** 肝炎, 乙型, 慢性; 孕妇; 妊娠期肝内胆汁淤积症; 总胆汁酸; 围产结局

## Perinatal outcomes of pregnant women with elevated total bile acids and chronic hepatitis B

Kang Xiaodi, Liu Jun, Xu Yanli, Bai Yuqing, Liu Huafang, Yi Nuo (Department of Obstetrics, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China)

**Abstract: Objective** To investigate the perinatal outcomes of pregnant women with elevated total bile acids (TBA) and chronic hepatitis B (CHB). **Methods** The clinical data of 83 pregnant women with CHB in Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University from December 2016 to October 2018 were retrospectively analyzed. The patients were divided into group A (24 cases,  $10 \mu\text{mol/L} < \text{TBA} < 40 \mu\text{mol/L}$ ), group B (21 cases,  $\text{TBA} \geq 40 \mu\text{mol/L}$ ) and group C (38 cases,  $0 \mu\text{mol/L} < \text{TBA} \leq 10 \mu\text{mol/L}$ ) according to the highest levels of TBA during the treatment. The incidence of adverse perinatal outcomes and neonatal outcomes were compared. **Results** The incidence of preterm delivery were 16.67% (4/24), 42.86% (9/21) and 5.26% (2/38) in group A, group B and group C, respectively, the difference was statistically significant ( $P = 0.002$ ). The incidence of spontaneous preterm birth were 4.17% (1/24), 4.16% (1/21) and 0.00% (0/38) in group A, group B and group C, respectively, the difference was not statistically significant ( $P = 0.291$ ). The incidence of fetal distress and neonatal asphyxia were 8.33% (2/24), 19.05% (4/21) and 0% (0/38) in group A, group B and group C, respectively, the difference was statistically significant ( $P = 0.015$ ). The incidence of amniotic fluid meconium pollution were 13.16% (4/24), 16.67% (5/21) and 23.81% (5/38) in group A, group B and group C, respectively, the difference was not statistically significant ( $P = 0.524$ ). The birth weight of term infants were ( $3273.02 \pm 361.39$ ) g, ( $3202.71 \pm 369.69$ ) g and ( $3373.02 \pm 359.79$ ) g in group A, group B and group C, respectively, the difference was not statistically significant ( $F = 2.885$ ,  $P = 0.062$ ). **Conclusions** The incidence of preterm delivery, fetal distress and neonatal asphyxia increased, however, the incidence of spontaneous

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2021.01.011

基金项目: 首都特色应用研究 (Z14110700250000、Z141107002514140); 北京市医管局市属医院科研培育计划 (PX2018060); 北京市医管局青苗计划 (QML20171803)

通讯作者: 伊诺 Email: yinuo\_76@126.com

preterm birth did not increase.

**Key words:** Hepatitis B, chronic; Pregnancy; Intrahepatic cholestasis of pregnancy; Total bile acid; Perinatal outcome

健康人血胆汁酸水平较低,当出现肝细胞受损或胆汁淤积时血胆汁酸水平可显著升高。有研究表明,围生儿不良结局与血清总胆汁酸(total bile acid, TBA)水平呈正相关<sup>[1]</sup>。我国乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染高发,随着二孩政策的施行,慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)孕妇增多,妊娠期较常出现肝功能异常,且TBA升高的发生率高,起病早、黄疸程度重,易出现早产<sup>[2]</sup>。目前关于TBA升高CHB孕妇临床特点及围产结局的研究较少,本研究通过分析TBA升高CHB孕妇的临床特点探索TBA水平对CHB孕妇围产结局的影响。

## 1 资料与方法

1.1 研究对象 回顾性分析2016年12月至2018年10月于首都医科大学附属北京地坛医院建档并分娩的83例CHB孕妇的临床资料。纳入标准:①孕期诊断为妊娠合并CHB孕妇,CHB的诊断符合《慢性乙型肝炎防治指南(2019版)》<sup>[3]</sup>,即乙型肝炎病毒表面抗原(hepatitis B virus surface antigen, HBsAg)阳性,HBV DNA阳性,孕期或孕前半年内出现丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)持续或反复异常;②在本院建档病分娩,妊娠期间定期完成各项检查(包括肝功能、肾功能、HBV血清学标志物),病例记录完整;③孕期出现肝功异常,即出现1次及以上ALT升高[ $2 \times$ 正常值上限(upper limit of normal, ULN) < ALT <  $10 \times$  ULN];④单胎妊娠。排除标准:①孕期在本院建档但未在本院分娩,或孕期检查资料不全、产妇及新生儿结局不详者;②丙型肝炎病毒或其他类型肝炎病毒感染者;③其他病毒(如EB病毒、巨细胞病毒)感染孕妇;④可能导致肝功能异常的其他疾病,如酒精性肝病、药物性肝炎、自身免疫性肝炎等;⑤其他肝胆疾病。

1.2 研究方法 根据收入院治疗过程中最高的TBA水平<sup>[4]</sup>将CHB孕妇分为A组、B组和C组,其中A组孕妇(24例)TBA轻度升高( $10 \mu\text{mol/L} < \text{TBA} < 40 \mu\text{mol/L}$ ),B组孕妇(21例)TBA重度升高( $\text{TBA} \geq 40 \mu\text{mol/L}$ ),C组孕妇(38例)TBA水平正常( $0 \mu\text{mol/L} \text{TBA} \leq 10 \mu\text{mol/L}$ )。所有孕妇每4周检测1次肝功能(包括TBA),如ALT升高则进行保肝降酶治疗,如TBA升高则使用丁二磺酸腺

苷蛋氨酸联合熊去氧胆酸(上海雅培制药有限公司,1000 mg静脉滴注,每日1次)治疗<sup>[5]</sup>并定期复查ALT和TBA,根据孕周酌情给予促胎肺成熟治疗并适时终止妊娠,根据孕妇条件确定分娩方式。

1.3 观察指标 收集并记录各组孕妇的年龄、孕次、产次、分娩孕周、分娩方式、产时羊水粪染率及早产(妊娠满28周至不满37周分娩)发生率。所有入组孕妇均在本院定期孕检,其中HBV DNA载量采用聚合酶链式反应(polymerase chain reaction, PCR)-荧光探针法检测,仪器为湖南圣湘生物科技有限公司Roche light Cycler 480荧光定量PCR仪,检测下限为100 IU/ml,HBV DNA  $> 5 \times 10^9$  IU/ml时,需将标本稀释至 $< 5 \times 10^9$  IU/ml后复测。HBV血清学标志物采用微粒子化学发光法检测,仪器为美国雅培i2000全自动发光免疫分析仪,试剂为原厂自带,各指标阴性标准为:HBsAg  $< 0.05$  IU/ml,乙型肝炎病毒e抗原(hepatitis B virus e antigen, HBeAg)  $< 1.0$  S/CO、乙型肝炎病毒表面抗体(hepatitis B virus surface antibody, HBsAb)  $< 10$  mIU/ml、乙型肝炎病毒e抗体(hepatitis B virus e antibody, HBeAb)  $> 1$  S/CO、乙型肝炎病毒核心抗体(hepatitis B virus core antibody, HBcAb)  $> 1$  S/CO。ALT、AST及TBA采用日立7600-020自动生化分析仪检测,正常值范围:ALT为7~40 U/L,AST为13~35 U/L,TBA为0~10  $\mu\text{mol/L}$ 。记录新生儿体质量、出生后1 min和5 min Apgar评分,统计胎儿宫内窘迫和新生儿窒息的发生率。其中胎儿宫内窘迫主要指急性胎儿宫内窘迫,表现为胎心监测出现异常(晚期减速、严重变异减速等)<sup>[6]</sup>。5 min的Apgar评分 $\leq 7$ 分为新生儿窒息。

1.4 统计学处理 采用SPSS 22.0统计软件进行数据分析,符合正态分布的计量资料(年龄、孕次、产次、新生儿体质量)以 $\bar{x} \pm s$ 表示,3组间比较采用方差分析,组内两两比较采用LSD-*t*检验。计数资料(早产、自发性早产、胎儿宫内窘迫、羊水粪染及新生儿窒息发生率)以例数或百分数表示,因理论频数 $< 1$ ,采用Fisher确切概率法检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 一般资料 3组孕妇的孕次及产次差异无统计学

意义 ( $F$ 值分别为2.417、1.145,  $P$ 值分别为0.662、0.324), 年龄差异有统计学意义 ( $F = 4.806$ ,  $P = 0.011$ ), 见表1。

2.2 围产结局 3组间医源性早产发生率差异有统计学意义 ( $P = 0.002$ )。A组和B组自发性早产各1例, C组无自发性早产, 差异无统计学意义 ( $P = 0.291$ )。3组间胎儿宫内窘迫发生率差异有统计学意义 ( $P = 0.015$ ), 其中B组显著高于C组 ( $P = 0.013$ )。3组羊水粪染发生率差异无统计学意义 ( $P = 0.524$ )。各组均无胎死宫内情况发生。见表2。

2.3 新生儿结局 A组、B组新生儿窒息分别为2例及4例, C组未发生新生儿窒息, 差异有统计学意义 ( $P = 0.035$ )。3组病例足月分娩新生儿体质量差异无统计学意义 ( $F = 2.885$ ,  $P = 0.062$ ), 见表3。

### 3 讨论

妊娠期TBA升高最常见的病因是肝细胞受损和妊娠期肝内胆汁淤积症 (intrahepatic cholestasis of pregnancy, ICP), 肝细胞受损常见于嗜肝病毒感染, 如乙型肝炎再活动, 而ICP的发病机制目前尚未明确, 在排除肝炎病毒、EB病毒、巨细胞病毒等感染的基础上, 可较容易做出诊断。但CHB孕妇孕期机体免疫状态的改变有可能影响HBV活动, 出现HBV再激活, 且随时间推移, HBV激活率增高<sup>[7]</sup>, 从而加重肝细胞受损, 出现ALT和TBA升高。有研究表明, 合并肝功能慢性损伤的CHB孕妇TBA升高的发生率高、发病孕周早<sup>[8,9]</sup>。在单纯ICP孕妇中, 随着TBA水平的升高, 围生儿不良妊娠结局发生率随之升高<sup>[10]</sup>。本研究也表明, CHB孕妇TBA升高也与不良妊娠结局的发生有关。

表1 A组、B组和C组CHB孕妇年龄、孕次及产次 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别    | 例数 | 年龄(岁)                      | 孕次(次)       | 产次(次)       |
|-------|----|----------------------------|-------------|-------------|
| A组    | 24 | 28.97 ± 3.38               | 2.14 ± 1.32 | 1.22 ± 0.46 |
| B组    | 21 | 31.79 ± 3.79 <sup>a</sup>  | 2.21 ± 1.38 | 1.17 ± 0.37 |
| C组    | 38 | 29.95 ± 3.29 <sup>bc</sup> | 2.07 ± 1.28 | 1.30 ± 0.61 |
| $F$ 值 |    | 4.806                      | 2.417       | 1.145       |
| $P$ 值 |    | 0.011                      | 0.662       | 0.324       |

注: A组孕妇TBA轻度升高, B组孕妇TBA重度升高, C组孕妇TBA水平正常; 与A组相比, <sup>a</sup> $t = 1.764$ , <sup>a</sup> $P = 0.082$ , <sup>b</sup> $t = 3.097$ , <sup>b</sup> $P = 0.003$ , 与B组相比, <sup>c</sup> $t = 1.031$ , <sup>c</sup> $P = 0.305$ 。

表2 A组、B组和C组CHB孕妇围产结局 [例(%)]

| 组别    | 例数 | 医源性早产                  | 自发性早产    | 胎儿宫内窘迫                 | 羊水粪染      |
|-------|----|------------------------|----------|------------------------|-----------|
| A组    | 24 | 4 (16.67)              | 1 (4.17) | 2 (8.33)               | 4 (16.67) |
| B组    | 21 | 9 (42.86) <sup>a</sup> | 1 (4.76) | 4 (19.05) <sup>d</sup> | 5 (23.81) |
| C组    | 38 | 2 (5.26) <sup>bc</sup> | 0 (0)    | 0 (0) <sup>ef</sup>    | 5 (13.16) |
| $P$ 值 |    | 0.002                  | 0.291    | 0.015                  | 0.524     |

注: A组孕妇TBA轻度升高, B组孕妇TBA重度升高, C组孕妇TBA水平正常; 因理论频数 < 1, 采用Fisher确切概率法, 与A组相比, <sup>a</sup> $P = 0.098$ , <sup>b</sup> $P = 0.195$ , <sup>d</sup> $P = 0.396$ , <sup>e</sup> $P = 0.146$ , 与B组相比, <sup>c</sup> $P = 0.001$ , <sup>f</sup> $P = 0.013$ 。

表3 A组、B组和C组CHB孕妇分娩孕周、足月分娩新生儿体质量及新生儿窒息发生率

| 组别    | 例数 | 足月分娩新生儿体质量 ( $\bar{x} \pm s$ , g) | 新生儿窒息[例(%)]            |
|-------|----|-----------------------------------|------------------------|
| A组    | 24 | 3253.95 ± 400.23                  | 2 (8.33)               |
| B组    | 21 | 3268.75 ± 558.69                  | 4 (19.05) <sup>a</sup> |
| C组    | 38 | 2947.62 ± 533.96                  | 0 (0) <sup>bc</sup>    |
| 统计量值  |    | $F = 2.885$                       | -                      |
| $P$ 值 |    | 0.062                             | 0.035                  |

注: A组孕妇TBA轻度升高, B组孕妇TBA重度升高, C组孕妇TBA水平正常; 与A组相比, <sup>a</sup> $P = 0.396$ , <sup>b</sup> $P = 0.146$ , 与B组相比, <sup>c</sup> $P = 0.013$ ; “-”为采用Fisher检验, 无具体统计量值。

本研究表明, TBA升高CHB孕妇自发性早产发生率未升高, 这与慢性HBV感染合并ICP孕妇和单纯ICP孕妇不同。毛宝宏等<sup>[11]</sup>研究表明, 孕期仅感染HBV并不增加早产风险(包括自发性及医源性早产), 但孕期HBV感染合并ICP的孕妇, 由于两因素对于自发性早产存在相乘与相加的交互作用, 使其自发性早产的发生风险增加了2.64倍( $OR = 2.64$ ,  $95\%CI: 2.07 \sim 3.38$ ), 妊娠期仅患有ICP的孕妇其早产发生风险增加1.78倍( $OR = 1.78$ ,  $95\%CI: 1.47 \sim 2.16$ )。由此可见, 仅感染HBV的孕妇, 在其未出现ALT异常及肝细胞受损时, TBA升高可增加自发性早产发生率, 而出现肝功能受损的CHB孕妇, 其TBA升高并不增加自发性早产的风险, 推测这可能与TBA升高的发生机制不同。此外, 本研究中TBA升高的CHB孕妇, 其医源性早产发生率显著升高, 这与单纯ICP孕妇相同。英国的一项基于大样本人群的病例对照研究表明, TBA升高可增加早产的发生风险, 尤其是医源性早产的风险( $OR = 8.75$ ,  $95\%CI: 6.19 \sim 12.37$ )<sup>[12]</sup>。瑞典的一项12年的队列研究也表明ICP可显著增加医源性早产的发生( $OR = 5.95$ ,  $95\%CI: 5.23 \sim 6.60$ )<sup>[13]</sup>。分析原因, 对于单纯ICP孕妇, TBA重度升高易出现胎儿窘迫及新生儿窒息等严重胎儿不良结局<sup>[14]</sup>。对于TBA重度升高的CHB孕妇, 由于担心胎儿不良结局的发生, 在治疗无明显好转时往往放宽引产及剖宫产指征, 积极终止妊娠, 导致医源性早产发生率较高<sup>[15,16]</sup>, 这与陈鹏等<sup>[17]</sup>在对《妊娠期肝内胆汁淤积症诊疗指南(2015)》解读中的体会一致。

本研究还表明, TBA升高的CHB孕妇, 胎儿宫内窘迫及新生儿窒息发生风险高。TBA升高的CHB孕妇与TBA正常的CHB孕妇其足月新生儿出生体质量无显著差异, 这与国内外多项研究结果相似<sup>[18]</sup>。TBA升高组较TBA正常组CHB孕妇胎儿宫内窘迫及新生儿窒息发生率升高, 尤其是TBA重度升高组, 该结果与单纯ICP孕妇一致<sup>[18,19]</sup>。有学者认为TBA升高导致胎儿宫内窘迫的原因与TBA过多沉淀于孕妇胎盘绒毛表面, 影响胎盘绒毛静脉收缩, 进而导致胎盘血流异常有关; 同时, 还可能因TBA的毒性作用于胎儿, 引起胎儿心肌受损、心率减慢, 从而造成缺氧、出现宫内窘迫<sup>[20,21]</sup>。此外, 据文献报道, 合并ICP的慢性HBV感染孕妇, 其胎儿宫内窘迫发生率与TBA正常的慢性HBV感染孕妇差异无统计学意义<sup>[22]</sup>, 这提示对于无肝细胞损伤的慢性HBV感染孕妇, TBA升高并不增加胎儿宫内窘迫的发生, 而TBA升高的CHB孕妇, 其新生儿不良结局增多, 故

推测CHB孕妇肝功能受损与胎儿宫内窘迫及新生儿窒息有关。有研究表明, 由于体内激素水平变化, 孕妇易出现生理性血脂异常<sup>[23]</sup>, 但对于CHB孕妇, 高水平TBA会进一步损伤肝脏, 更易出现糖脂代谢异常, 而糖脂代谢异常可致胎盘血流灌注减少, 进一步提高胎儿宫内窘迫率和新生儿呼吸窘迫综合征的发生率<sup>[24,25]</sup>。此外, 高TBA水平可能对CHB孕妇的后代造成远期影响, 如易发生肥胖和某些代谢性疾病<sup>[26]</sup>, 需进一步随访研究。

此外, 本研究各组CHB孕妇年龄有统计学差异, 那么, 其是否会影响早产及胎儿宫内窘迫发生率? 基于一篇依据年龄分层对于早产发生率的研究显示, 对于年龄 $\geq 35$ 岁的孕妇, 年龄是早产发生的高危因素<sup>[27]</sup>, 但是年龄是否是早产的独立危险因素尚存在争议<sup>[28]</sup>, 高龄妊娠导致的早产发生率升高可能与妊娠并发症发生率升高有关<sup>[29,30]</sup>。本研究中, 各组孕妇平均年龄均 $< 35$ 岁, 不属于高龄孕妇, 且各组随年龄增长, 未发现早产发生率逐渐增高, 其中胆汁酸正常组平均年龄位于胆汁酸轻度与重度升高组之间, 但早产发生率却显著低于胆汁酸升高组, 胎儿宫内窘迫发生率也是如此。可见, 本研究中年龄差异并非是导致早产及胎儿宫内窘迫发生的独立因素, 各组年龄的差异可能与入组病例数不足有关。

综上, TBA升高CHB孕妇医源性早产发生率高, 而自发性早产发生率并未增高。TBA升高会增加CHB孕妇胎儿宫内窘迫及新生儿窒息的发生风险。CHB孕妇与单纯ICP孕妇及合并ICP的慢性HBV感染孕妇临床表现及围产儿结局均不相同。推测原因可能与TBA升高发生机制存在差异, 需待进一步研究。对于TBA升高CHB孕妇的孕期管理、终止妊娠时机及方式选择应依循个体化原则, 根据TBA水平、保肝治疗效果及胎儿发育情况等综合考虑, 可在密切监测下适当延长孕周, 减少医源性早产的发生, 改善妊娠结局, 减少早产儿并发症的发生及风险。

#### 参考文献

- [1] 江二喜, 王立祚. 妊娠期肝内胆汁淤积症患者血清胆汁酸水平对围生儿结局的影响[J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(12): 2572-2574.
- [2] 庄虔莹, 刘敏, 李红芳. 乙型肝炎病毒感染对妊娠肝内胆汁淤积症的影响[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2016, 8(2): 99-102.
- [3] 中华医学会感染病学分会, 中华医学会肝病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2019年版)[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2019, 11(4): 5-27.
- [4] 中华医学会妇产科学分会产科学组. 妊娠期肝内胆汁淤积症诊疗指南(2015)[J]. 中华妇产科杂志, 2015, 50(7): 481-485.

- [5] 李侠,肖维. 丁二磺酸腺苷蛋氨酸联合熊去氧胆酸对妊娠期肝内胆汁淤积症患者胆汁酸、肝功能及妊娠结局的影响[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版),2019,11(4):55-60.
- [6] 中华医学会围产医学分会. 电子胎心监护应用专家共识[J]. 中华围产医学杂志,2015,18(7):486-490.
- [7] 白玉青,刘军,康晓迪,等. 低复制期慢性HBV感染孕产妇HBV再激活临床分析[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版),2017,9(3):90-93.
- [8] 陈莉,周红,温海燕,等. HBV感染对单胎妊娠孕产妇围产结局的影响[J]. 中华医院感染学杂志,2018,28(3):455-458.
- [9] 王明,边茜,朱云霞. 肝病患者妊娠期肝内胆汁酸淤积终止妊娠时机与围生儿的结局分析[J]. 山西医药杂志,2018,47(4):381-385.
- [10] 刘纪君,许晓红. 妊娠期肝内胆汁淤积症140例研究分析[J]. 中外医学研究,2019,17(33):38-40.
- [11] 毛宝宏,邵亚雯,王燕侠,等. 妊娠期乙型肝炎病毒感染与肝内胆汁淤积症对早产的交互作用研究[J]. 中国妇幼保健,2019,34(9):1954-1957.
- [12] WILLIAMSON C, HEMS L M, GOULIS D G, et al. Clinical outcome in a series of cases of obstetric cholestasis identified via a patient support group[J]. BJOG,2004,111(7):676-681.
- [13] GEENES V, CHAPPELL L C, SEED P T, et al. Association of severe intrahepatic cholestasis of pregnancy with adverse pregnancy outcomes: a prospective population based case-control study[J]. Hepatology,2014,59(4):1482-1491.
- [14] 李阳芳,程群仙,李航,等. 妊娠期肝内胆汁淤积症孕产妇总胆汁酸水平与妊娠不良结局研究[J]. 肝脏,2019,24(7):817-818.
- [15] WIKSTRÖM SHEMER E, MARSCHALL H U, LUDVIGSSON J F, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and associated adverse pregnancy and fetal outcomes:a 12-year population-based cohort study[J]. BJOG,2013,120(6):717-723.
- [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(7):1048-1050.
- [17] 陈鹏,刘兴会,吴琳. 妊娠期肝内胆汁淤积症指南解读[J]. 实用妇产科杂志,2019,35(2):103-105.
- [18] 王雪,黄艳红,韩英,等. 乙型肝炎病毒感染对妊娠期肝内胆汁淤积症孕产妇免疫系统影响及妊娠结局分析[J]. 中国妇幼保健,2014,29(13):2012-2014.
- [19] 柯盈月,崔盈盈,李权伦,等. 妊娠期肝内胆汁淤积症患者血生化指标及其对围产儿预后的影响[J]. 实用肝脏病杂志,2017,20(2):187-190.
- [20] 谢芸芸,卢赢伞,王鹏. 血清肝胆酸及总胆汁酸联合检测在妊娠期肝内胆汁淤积症中的临床意义[J]. 国际检验医学杂志,2016,37(19):2734-2735.
- [21] 董燕,刘小晖,何晓春,等. 激活素A对妊娠期肝内胆汁淤积症患者胎儿窘迫的预测价值[J]. 中国妇幼健康研究,2016,27(4):445-447.
- [22] 许仲婷,易为,张丽菊. 妊娠期肝内胆汁淤积症对乙型肝炎病毒感染孕妇的影响[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版),2016,8(2):77-81.
- [23] 唐玲玲,刁福强,罗有文,等. 妊娠期肝内胆汁淤积症对糖脂代谢及围产结局的影响[J]. 热带医学杂志,2019,19(2):229-232.
- [24] 李博,吴晓丽,胡赛男,等. 妊娠期肝内胆汁淤积症合并妊娠期糖尿病对妊娠结局影响[J]. 实用预防医学,2015,22(11):1378-1380.
- [25] 王淑贞. 妊娠期肝内胆汁淤积症患者雌激素及血脂水平的变化[J]. 热带医学杂志,2017,17(6):776-778,835.
- [26] MARTINEAU M G, RAKER C, DIXON P H, et al. The metabolic profile of intrahepatic cholestasis of pregnancy is associated with impaired glucose tolerance,dyslipidemia,and increased fetal growth[J]. Diabetes Care,2015,38(2):243-248.
- [27] 龚娥,刘驷遥,漆洪波,等. 基于年龄分层的早产发生率及其高危因素回顾性分析[J]. 中华妇产科杂志,2020,55(8):505-509.
- [28] GOISIS A, REMES H, BARCLAY K, et al. Advanced maternal age and the risk of low birth weight and preterm delivery:a within-family analysis using finnish population registers[J]. Am J Epidemiol, 2017,186(11):1219-1226.
- [29] 范建霞,杨帅. 单独二胎政策开放高龄产妇面临的临床问题[J]. 中国临床医生杂志,2015,43(8):1-3,105.
- [30] 吴祝如,古艺儿,陈宏霞. 高龄女性妊娠期高血压疾病对妊娠结局的影响分析[J]. 中国妇幼健康研究,2017,28(6):739-741.

收稿日期: 2020-04-21

康晓迪,刘军,许艳丽,等. 总胆汁酸升高慢性乙型肝炎孕产妇围产结局分析[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2021,13(1):68-72.