

# 妊娠期肝内胆汁淤积症合并乙型肝炎病毒感染孕妇血液指标及母婴预后

卫雅娴, 李丽, 付丽华, 王文静, 康晓迪 (首都医科大学附属北京地坛医院 妇产科, 北京 100015)

**摘要:** **目的** 探讨妊娠期肝内胆汁淤积症 (intrahepatic cholestasis of pregnancy, ICP) 合并乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 感染孕妇的血液指标及围产结局。**方法** 回顾性收集2008年1月1日至2020年12月31日于首都医科大学附属北京地坛医院妇产科分娩孕妇的临床资料, 按照孕期是否存在ICP分为ICP组 (491例) 和非ICP组 (504例), 根据HBV感染情况, 将ICP组分为ICP合并HBsAg阳性组 [记为A组, 401例, 其中HBV DNA阳性208例 (A<sub>1</sub>组), HBV DNA阴性193例 (A<sub>2</sub>组)] 和单纯ICP组 (记为B组, 80例); 将非ICP组分为单纯HBV感染组 (记为C组, 200例) 和无ICP无HBV感染组 (记为D组, 304例)。比较各组母婴不良结局, 包括胎死宫内、胎儿窘迫、新生儿窒息、早产、低出生体重儿、产后出血、低婴儿重量指数 (ponderal-index, PI), 比较合并HBV感染的ICP孕妇在发病时总胆汁酸 (total bile acids, TBA)、丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶 (aspartate aminotransferase, AST)、总胆红素 (total bilirubin, TBil) 水平、重度ICP比例及发病孕周与无肝炎ICP孕妇的差异。**结果** 各组患者年龄及产次无统计学差异 ( $P > 0.05$ )。孕期ICP发病时, 同时合并HBV感染孕妇 (A<sub>1</sub>组与A<sub>2</sub>组) 中重度ICP患者比例、TBA、ALT、AST水平均显著高于单纯ICP患者 (B组), 发病孕周也显著提前, 其中HBV DNA阳性孕妇 (A<sub>1</sub>组) 中重度ICP患者比例, TBA、ALT、AST水平显著高于HBV DNA阴性孕妇 (A<sub>2</sub>组), 发病孕周也显著提前 ( $P < 0.05$ ), 而组间TBil差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。ICP孕妇发生胎死宫内 [1.19% (6/491) vs 0]、早产 [23.63% (116/491) vs 10.12% (51/504)]、产后出血 [11.8% (58/491) vs 3.2% (16/504)] 的不良妊娠结局比例均显著高于无ICP组, 且分娩孕周偏早 [(37.52 ± 1.955) 周 vs (39.09 ± 1.341) 周], 剖宫产比例更高 [67.82% (333/491) vs 34.92% (176/504)]。合并HBV感染的ICP孕妇, 不良妊娠结局比例较单纯ICP孕妇升高, 组间差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。与其他组相比, A组孕妇的新生儿胎儿窘迫、新生儿窒息、新生儿低体质量发生率偏高, 新生儿平均体质量偏低, PI明显偏小 ( $P < 0.05$ )。**结论** ICP对母儿均有不良影响, 合并HBV感染可加重ICP的不良影响, 增加新生儿不良预后。

**关键词:** 肝炎, 病毒性; 肝内胆汁淤积症, 妊娠期; 丙氨酸氨基转移酶; 天门冬氨酸氨基转移酶; 总胆汁酸; 总胆红素; 妊娠结局

## Blood parameters and maternal and fetal outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy complicated patients with hepatitis B virus infection

Wei Yaxian, Li Li, Fu Lihua, Wang Wenjing, Kang Xiaodi (Department of Gynaecology and Obstetrics, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China)

**Abstract: Objective** To investigate the blood parameters and perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP) patients with hepatitis B virus (HBV) infection.

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2023.01.010

基金项目: 首都医科大学附属北京地坛医院基金 (DTMY201610)

通讯作者: 李丽 Email: lily14700158@sina.com

**Methods** Clinical data of pregnant women who delivered at the Department of Obstetrics and Gynaecology, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University from January 1st, 2008 to December 31st, 2020 were retrospectively collected. According to the presence or absence of ICP during pregnancy, they were divided into ICP group (491 cases) and non ICP group (504 cases). According to the HBV infection status, patients in ICP group were divided into ICP combined with HBsAg positive group [marked as group A, 401 cases, among which 208 cases were with HBV DNA positive (group A<sub>1</sub>) and 193 cases were with HBV DNA negative (group A<sub>2</sub>)] and simple ICP group (marked as group B); patients in non ICP group were divided into simple HBV infection group (marked as group C, 200 cases) and non-ICP-non-HBV infection group (marked as group D, 304 cases). Maternal and fetal adverse outcomes including intrauterine fetal death, fetal distress, neonatal asphyxia, preterm delivery, low birth weight infants, postpartum haemorrhage, low infant weight index (PI) were compared. Total bile acid (TBA), alanine transaminase (ALT), aspartate transaminase (AST), total bilirubin (TB) levels at onset, proportion of severe ICP and gestational age at onset were compared between patients in group A and group D. **Results** There were no significant differences in age and parity among the groups (all  $P > 0.05$ ). At the onset of ICP during pregnancy, the proportion of moderate and severe ICP, TBA, ALT and AST levels in pregnant women with HBV infection (group A<sub>1</sub> and A<sub>2</sub>) were significantly higher than those of simple ICP group (group B), the onset gestational age was also significantly earlier. the proportion of moderate and severe ICP, TBA, ALT and AST levels in group A<sub>1</sub> were significantly higher than those of group A<sub>2</sub>, the onset gestational age was also significantly earlier (all  $P < 0.05$ ), there was no significant difference in TBil between the groups ( $P > 0.05$ ). The proportion of adverse pregnancy outcomes of ICP pregnant women with intrauterine fetal death [1.19% (6/491) vs 0], premature birth [23.63% (116/491) vs 10.12% (51/504)] and postpartum hemorrhage [11.8% (58/491) vs 3.2% (16/504)] were significantly higher than that of the non-ICP group, the delivery gestational week [(37.52 ± 1.955) weeks vs (39.09 ± 1.341) weeks] was earlier and the proportion of cesarean section [67.82% (333/491) vs 34.92% (176/504)] was higher, the differences were statistically significant (all  $P < 0.05$ ). The proportion of adverse pregnancy outcomes in ICP pregnant women with HBV infection were higher compared with pregnant women with ICP alone, the differences were statistically significant (all  $P < 0.05$ ). Compared with other groups, patients in group A had higher incidence of fetal distress, neonatal asphyxia, low body mass, and significantly lower PI (all  $P < 0.05$ ). **Conclusions** ICP has adverse effects on both mother and child, and combined HBV infection can aggravate the adverse effects of ICP and increase the adverse prognosis of newborns. **Key words:** Viral hepatitis; Intrahepatic cholestasis of pregnancy; Aspartate aminotransferase; Alanine aminotransferase; Total bile acids; Total bilirubin; Pregnancy outcome

乙型肝炎和妊娠期肝内胆汁淤积症(intrahepatic cholestasis of pregnancy, ICP)是妊娠期常见疾病。我国病毒性肝炎孕妇合并ICP发生率也偏高。ICP为妊娠中晚期特有的并发症,发病有明显地域和种族差异。临床表现主要为皮肤瘙痒、血清总胆汁酸水平升高。ICP可对围产儿产生严重不良影响,可引起胎儿缺氧,甚至导致胎儿突然死亡,且目前其发病

机制尚不明确<sup>[1,2]</sup>。ICP的早诊断、早治疗对改善围生儿结局意义重大。

全球每年约60万人死于肝炎病毒感染,尤其乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染已成为发展中国家较难控制的公共卫生问题。肝炎病毒感染可引发自身免疫反应,最终导致肝细胞损伤。此外,妊娠期激素水平改变也导致肝脏负担加重<sup>[3]</sup>。

既往对非肝病ICP孕妇的母婴结局研究较多,但对合并病毒性肝炎孕妇发生ICP的研究较少。为进一步探讨肝炎病毒感染对ICP患者的影响,首都医科大学附属北京地坛医院作为北京市法定传染病医院,承担着北京及周边地区肝炎孕妇及其新生儿的诊治工作。本研究对ICP孕妇及其围产儿进行回顾性分析,结果如下。

## 1 资料与方法

**1.1 研究对象** 回顾性收集2008年1月1日至2020年12月31日于首都医科大学附属北京地坛医院妇产科分娩孕妇的临床资料,按照孕期是否存在ICP分为ICP组(491例)和非ICP组(504例),根据HBV感染情况,将ICP组分为ICP合并HBsAg阳性组[记为A组,401例,其中HBV DNA阳性208例(A<sub>1</sub>组),HBV DNA阴性193例(A<sub>2</sub>组)]和单纯ICP组(记为B组,80例);将非ICP组分为单纯HBV感染组(记为C组,200例)和无ICP无HBV感染组(记为D组,304例)。纳入标准:①规范孕检,资料完整,有明确妊娠结局;②单胎妊娠;③未合并甲型肝炎病毒、丙型肝炎病毒、戊型肝炎病毒、巨细胞病毒、EB病毒、梅毒、人类免疫缺陷病毒等感染;④无吸烟、酗酒、吸毒等行为。排除标准:①临床病例资料不完善者;②其他原因导致的肝功能异常(如酒精性、脂肪性、中毒性、自身免疫性肝病等)。本研究经医院伦理委员会审查通过[京地伦科字(2017)第(060)-01号]。

**1.2 诊断标准** HBV感染的诊断符合《慢性乙型肝炎防治指南(2019)》的相关标准。ICP的诊断依据《妊娠期肝内胆汁淤积症诊疗指南(2015)》;孕妇出现其他原因无法解释的皮肤瘙痒、黄疸、肝酶和胆红素水平升高,空腹血总胆汁酸(total bile acids, TBA) > 10 μmol/L,如血清总胆汁酸正常但出现其他原因无法解释的肝功能异常也可诊断<sup>[5,6]</sup>。轻度ICP:①10 μmol/L ≤ TBA < 40 μmol/L;②临床症状以皮肤瘙痒为主;重度ICP:①TBA ≥ 40 μmol/L;②皮肤瘙痒严重;③多胎妊娠、妊娠期高血压疾病、复发性ICP、曾因ICP致围产儿死亡;④早发型ICP。

## 1.2 研究方法

**1.2.1 ICP的治疗** 熊去氧胆酸250 mg/粒,按体重计算,体重60 kg,早晚各1粒口服,体重80 kg,早中晚各1粒口服。丁二磺酸腺苷蛋氨酸1.0 g加入500 ml 5%葡萄糖注射液,1次/d静脉滴注。

**1.2.2 实验室检查** 采用酶学和动力学化学法检测肝功能指标,包括天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate

aminotransferase, AST)、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、TBA、总胆红素(total bilirubin, TBil),使用日立7600-020自动生化分析仪,Wako试剂盒,TBA正常值为0~10 μmol/L。所有检测均由首都医科大学附属北京地坛医院检验中心完成。

**1.3 观察指标** 母婴不良结局包括①胎儿窘迫:符合基线变异频率<5次/min、胎动次数减少或消失、催产素激惹试验可见频繁重度变异减速或晚期减速中的任意1项即可诊断;②早产:分娩孕周28周~36<sup>+</sup>6周;③新生儿窒息:出生后1 min Apgar评分≤7分;④低出生体重儿:出生时体质量小于第十百分位数或足月出生时体质量<2.5 kg;⑤产后出血:产后24 h出血≥500 ml。婴儿体重指数(ponderal-index, PI) = 体质量(g)/身长(cm)<sup>3</sup> × 100。

**1.4 统计学处理** 采用SPSS 25.0统计软件进行数据分析,年龄、产次、TBA、ALT等为正态分布的计量资料,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 $t$ 检验,多组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用LSD- $t$ 检验。孕妇及胎儿不良结局等计数资料以例数或百分数表示,采用Pearson  $\chi^2$ 检验、连续校正 $\chi^2$ 检验或Fisher确切概率法进行分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 一般资料** 491例ICP组中经产妇176例,504例非ICP组中经产妇175例。各组患者年龄及产次差异无统计意义( $P$ 均>0.05),见表1。孕期ICP发病时,同时合并HBV感染的孕妇(A<sub>1</sub>组与A<sub>2</sub>组)中重度ICP患者比例、TBA、ALT、AST水平均显著高于B组,发病孕周也明显提前,其中A<sub>1</sub>组重度ICP患者比例、TBA、ALT、AST水平均显著高于A<sub>2</sub>组,发病孕周也明显提前,组间差异均有统计学意义( $P$ 均<0.05);TBil差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表1、表2。

**2.2 孕妇不良妊娠结局** ICP孕妇发生胎死宫内、早产、产后出血的不良妊娠结局比例均显著高于无ICP组,且分娩孕周偏早,剖宫产比例更高。合并HBV感染的ICP孕妇,不良妊娠结局比例较单纯ICP孕妇升高,组间差异均有统计学意义( $P$ 均<0.05),见表3、表4。

**2.3 各组新生儿不良结局比较** 与其他组相比,A组孕妇的新生儿胎儿窘迫、新生儿窒息、新生儿低体质量发生率偏高,新生儿平均体质量偏低,PI显著降低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表5。

表 1 各组孕妇一般情况

组别	例数	年龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	产次 ( $\bar{x} \pm s$ , 次)
ICP组	491		
ICP合并HBsAg阳性组 (A组)	401		
HBV DNA阳性组 (A <sub>1</sub> 组)	208	29.91 ± 4.48	1.36 ± 0.50
HBV DNA阴性组 (A <sub>2</sub> 组)	193	29.92 ± 4.44	1.37 ± 0.51
单纯ICP组 (B组)	90	29.88 ± 4.11	1.36 ± 0.57
非ICP组	504		
单纯HBV感染组 (C组)	200	29.93 ± 4.44	1.38 ± 0.51
无ICP无肝炎病毒感染组 (D组)	304	29.99 ± 4.12	1.39 ± 0.59
F值		-0.315	-0.920
P值		0.753	0.358

注：表中 F 值和 P 值为 A<sub>1</sub> 组、A<sub>2</sub> 组、B 组、C 组和 D 组组间比较的结果。

表 2 ICP 孕妇发病时的临床指标

组别	ICP发病孕周 ( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	重度ICP [例 (%)]	ICP发病时TBA ( $\bar{x} \pm s$ , $\mu\text{mol/L}$ )	ICP发病时ALT ( $\bar{x} \pm s$ , U/L)	ICP发病时AST ( $\bar{x} \pm s$ , U/L)	ICP发病时TBil ( $\bar{x} \pm s$ , $\mu\text{mol/L}$ )
ICP合并HBsAg阳性组 (A组)						
HBV DNA阳性 (A <sub>1</sub> 组)	27.81 ± 7.87	81 (38.94)	38.92 ± 47.48	181.21 ± 265.11	150.89 ± 195.44	20.41 ± 22.61
HBV DNA阴性 (A <sub>2</sub> 组)	28.20 ± 8.60	69 (35.94)	35.62 ± 31.74	152.55 ± 163.401	150.18 ± 171.26	20.19 ± 3.60
单纯ICP组 (B组)	30.24 ± 7.53	21 (23.33)	34.02 ± 31.22	110.64 ± 144.46	82.92 ± 91.50	19.53 ± 9.04
统计量值	$F = -2.428$	$\chi^2 = 6.799$	$F = -0.898$	$F = -2.956$	$F = -4.086$	$F = -0.355$
P值	0.016	0.009	0.030	0.003	< 0.001	0.723
A <sub>1</sub> 组vs A <sub>2</sub> 组						
统计量值	$t = 0.195$	$\chi^2 = 0.435$	$t = 1.912$	$t = 7.081$	$t = 7.533$	$t = 2.025$
P值	0.045	0.009	0.047	0.000	0.000	0.404
A <sub>1</sub> 组vs B组						
统计量值	$t = -2.428$	$\chi^2 = 6.799$	$t = 0.898$	$t = 2.956$	$t = 4.086$	$t = 0.355$
P值	0.016	0.009	0.037	0.003	< 0.001	0.723
A <sub>2</sub> 组vs B组						
统计量值	$t = -2.067$	$\chi^2 = 4.480$	$t = -0.622$	$t = -3.274$	$t = -2.574$	$t = -2.373$
P值	0.040	0.034	0.034	0.002	0.011	0.220

表 3 ICP 组和非 ICP 组组孕妇不良妊娠结局

组别	例数	分娩孕周 ( $\bar{x} \pm s$ , 周)	剖宫产 [例 (%)]	胎死宫内 [例 (%)]	早产 [例 (%)]	产后出血 [例 (%)]
ICP组 (A+B)	491	37.52 ± 1.955	333 (67.82)	6 (1.19)	116 (23.63)	58 (11.8)
非ICP组 (C+D)	504	39.09 ± 1.341	176 (34.92)	0	51 (10.12)	16 (3.2)
统计量值		$t = -14.955$	$\chi^2 = 535.59$	-	$\chi^2 = 99.167$	$\chi^2 = 36.362$
P值		< 0.001	< 0.001	0.031	< 0.001	< 0.001

注：“-”为采用 Fisher 确切概率法，其他  $\chi^2$  检验均采用 Pearson  $\chi^2$  检验。

表 4 A 组和 B 组孕妇不良妊娠结局

组别	例数	分娩孕周 ( $\bar{x} \pm s$ , 周)	剖宫产 [例 (%)]	胎死宫内 [例 (%)]	早产 [例 (%)]	产后出血 [例 (%)]
ICP合并HBsAg阳性组 (A组)	401	36.933 ± 2.28	282 (70.32)	5 (1.25)	100 (24.94)	51 (12.7)
单纯ICP组 (B组)	90	37.52 ± 1.955	51 (56.7)	1 (1.1)	16 (17.78)	7 (7.8)
统计量值		$t = 3.236$	$\chi^2 = 6.282$	$\chi^2 = 1.000^*$	$\chi^2 = 7.149$	$\chi^2 = 1.722$
P值		0.003	0.012	< 0.001	0.008	0.019

注：\* 为连续校正  $\chi^2$ 。

表 5 各组新生儿不良结局 [例 (%) ]

组别	例数	胎儿窘迫 [例 (%) ]	新生儿窒息 [例 (%) ]	新生儿低体质量 [例 (%) ]	新生儿体质量 ( $\bar{x} \pm s$ , g)	新生儿PI ( $\bar{x} \pm s$ , g/cm <sup>3</sup> )
ICP组						
ICP合并HBsAg阳性组 (A组)	401	102 (25.4)	12 (3.0)	57 (14.2)	3080 ± 528	2.23 ± 8.09
单纯ICP (B组)	90	20 (22.2)	2 (2.2)	10 (11.1)	3104 ± 508	2.50 ± 3.73
非ICP组						
单纯HBV感染 (C组)	200	5 (2.5)	1 (0.5)	3 (1.5)	3350 ± 511	2.69 ± 2.66
无ICP无HBV感染 (D组)	304	7 (2.3)	0	0	3353 ± 402	2.78 ± 3.63
统计量值		111.269	-	-	-9.24	-9.179
P值		0.003	0.005	0.003	0.001	< 0.001
A <sub>1</sub> 组vs A <sub>2</sub> 组						
统计量值		$\chi^2 = 0.407$	$\chi^2 = 0.146$	$\chi^2 = 0.601$	$t = 1.878$	$t = 1.534$
P值		0.024	0.006	0.038	0.016	0.026
A <sub>1</sub> 组vs B组						
统计量值		$\chi^2 = 47.972$	$\chi^2 = 3.917$	$\chi^2 = 24.005$	$t = 2.078$	$t = 1.643$
P值		< 0.000	0.048	< 0.001	0.011	0.03
A <sub>2</sub> 组vs B组						
统计量值		$\chi^2 = 70.799$	-	-	3.808	2.777
P值		< 0.001	0.002	< 0.001	0.001	0.002

注: \* 为采用 Fisher 确切概率法, 其他  $\chi^2$  检验均采用 Pearson  $\chi^2$  检验。

### 3 讨论

作为一种严重妊娠期并发症, ICP在妊娠中晚期发生率较高, 目前临床上未明确其发病机制, 而多数研究认为患者发病与雌激素分泌、环境、遗传, 免疫等因素有关。我国是ICP的高发国家之一, ICP的发病率为0.8%~12%, 有明显地域和种族差异<sup>[7]</sup>。ICP在经产妇中更为多见, 40%~70%的患者二次妊娠会再次出现<sup>[8]</sup>。本研究中, ICP患者中经产妇176例, 占34.9%, 与文献报道较符合。我国已放开生育政策, 经产妇数量会越来越多, 临床工作中, 更要关注经产妇出现ICP的风险, 尤其是既往有ICP病史的患者。

本研究表明, ICP孕妇其发生胎死宫内、胎儿窘迫、新生儿窒息、早产、新生儿低体质量不良妊娠结局的比例均显著高于无ICP孕妇, 提示ICP与胎儿生长发育存在紧密联系, 易增加胎儿缺氧、增加新生儿不良预后, 与既往研究结果相符<sup>[9,10]</sup>。孕妇产后出血的发生率也明显偏高, 这可能因为肝炎病毒感染尤其有慢性肝功能损伤的肝炎孕妇, 其肝脏的凝血因子合成功能减退, 产后出血概率增加, 而ICP孕妇吸收维生素K减少, 更容易发生产后出血, 这与庄虔莹等<sup>[11]</sup>的报道相符。

本研究显示, HBV感染孕妇孕期合并ICP时, 母体并发症发生率高于单纯HBV感染孕妇。病毒性肝

炎孕妇的肝细胞受损, 更易出现雌激素代谢异常, 肝功能异常时, 肝细胞发生破损, 转氨酶、总胆红素水平升高, 是监测肝功能水平的重要指标<sup>[12,13]</sup>。雌激素水平增加导致胆汁流出受阻及回流增加, 进而导致胆汁酸淤积在肝小叶和毛细血管内, 形成胆栓, 最终导致ICP的发生<sup>[14]</sup>。因此, 病毒性肝炎是ICP的高危因素。胆汁酸对于机体的多种细胞均具有细胞毒性, 呈浓度、时间依赖等, 胆汁酸升高可导致肝功能受损, 进一步影响机体其他生命活动, 如导致胎盘中沉积胆汁酸, 并导致滋养细胞出现毒性改变, 进而引起早产、羊水污染、胎儿窘迫、新生儿窒息等并发症, 甚至造成不可预知的胎死宫内。胆汁酸可使胎盘绒毛血管严重收缩, 减少胎儿血供, 造成胎儿宫内急性缺氧, 目前其导致死胎的机制尚不明确, 可能是胆汁酸对心肌细胞产生不良影响, 引起胎儿心律失常, 甚至猝死<sup>[15,16]</sup>。胆汁酸可刺激子宫和蜕膜释放前列腺素, 并激活子宫平滑细胞催产素受体从而诱发宫缩, 出现早产, 同时由于胆酸盐可刺激肠蠕动, 会导致羊水胎粪污染<sup>[17]</sup>。

本研究结果还显示, 与HBV感染但无ICP患者相比, 合并HBV感染的ICP孕妇其TBA、ALT、AST水平升高, 重度ICP患者比例也升高, 发病孕周也明显提前, 康晓迪等<sup>[18]</sup>研究也表明TBA升高的慢性乙型肝炎孕妇发生胎儿宫内窘迫、新生儿窒息及医源性

早产的比率升高。多文献报道HBV感染是ICP发生的危险因素<sup>[19,20]</sup>。血清中TBA水平越高,ICP病情越严重,ICP发病时间越早,不良影响越大,早发型ICP发生率更高,分娩孕周也更早,重度ICP比例更高,对母婴生命安全造成严重威胁<sup>[21,22]</sup>。周兰等<sup>[23]</sup>研究表明,早发型ICP组更易发生胎儿窘迫、新生儿窒息、早产等不良妊娠结局。本研究结果与上述报道相符。

ICP早期得到确诊及积极性治疗可很大程度上避免孕妇和婴儿产生危险<sup>[24]</sup>。目前临床中治疗一线用药是熊去氧胆酸。丁二磺酸腺苷蛋氨酸联合熊去氧胆酸对ICP患者的瘙痒缓解、减少胆汁酸淤积、改善肝功能等方面疗效更佳,同时还可纠正免疫功能紊乱,母婴结局良好,用药安全性高<sup>[25]</sup>。本研究所有患者均采用熊去氧胆酸与丁二磺酸腺苷蛋氨酸联合用药。丁二磺酸腺苷蛋氨酸可改善患者多种酶与糖代谢机制,补充内源性谷胱甘肽,纠正低氧血症,从而起到保肝解毒的作用<sup>[26]</sup>。联合腺苷蛋氨酸与熊去氧胆酸治疗可有效改善慢性肝炎合并ICP患者的肝功能,促进胆汁排出,减轻肝功能损伤,降低胆酸对孕妇和胎儿的影响,从而改善患者妊娠结局<sup>[27]</sup>。多项研究表明,HBV感染孕妇如孕期行母婴阻断治疗,合并ICP时新生儿HBV母婴传播发生率未见升高,围产期抗病毒预防在降低HBV母婴传播风险方面十分有效,且婴儿或产妇不良事件风险未见升高<sup>[28,29]</sup>。因此,对于HBV合并ICP患者,孕期仍需规范行母婴阻断抗病毒治疗,在此基础上,应加强监测,提供早期治疗,进一步降低TBA水平,以减少新生儿不良分娩结局。在临床指标无改善和临床症状同时恶化时可考虑提前终止妊娠。应将胎死宫内的风险与早产的潜在风险进行比较,权衡利弊。在妊娠第34周前给予皮质类固醇促进胎肺成熟,以降低胎儿死亡率和呼吸功能不全、脑室内出血的发生率。超过妊娠第38周后,即使在中度胆汁淤积的情况下,胎儿宫内缺氧的风险也会增加<sup>[30]</sup>。皇家妇产科学院的指南建议在满37周时,对严重生化紊乱的患者提前引产<sup>[31]</sup>。最佳终止妊娠时间是在妊娠第36~37周引产,特别是在TBA > 40  $\mu\text{mol/L}$ 时,应根据产科适应证考虑阴道分娩或剖宫产分娩<sup>[32]</sup>。

皮肤瘙痒多为ICP的首发症状,然而笔者在临床实际工作中发现,多数病毒性肝炎孕妇患ICP时,可无皮肤瘙痒症状,仅表现为血清TBA水平偏高(> 10  $\mu\text{mol/L}$ )。因此,为加强HBV感染ICP孕妇的孕期管理,除关注孕妇有无皮肤瘙痒症状外,还需定期筛查肝功能和血清TBA水平,有利于

ICP的早发现、早诊断、早治疗,减少重度ICP的发生,有条件时可收入院观察,降低新生儿不良结局的发生率。本研究属于单中心、回顾性研究,也存在一定局限性。期待将来进一步开展多中心、前瞻性研究,以实现更深层次的探索。

#### 参考文献

- [1] 陈志敏, 牛阳, 刘肖, 等. 熊去氧胆酸联合低分子肝素钙注射液与丁二磺酸腺苷蛋氨酸治疗妊娠期肝内胆汁淤积症的临床研究[J]. 国际妇产科学杂志, 2017, 44(6): 642-646.
- [2] HU Y, DING Y L, YU L. The impact of intrahepatic cholestasis of pregnancy with hepatitis B virus infection on perinatal outcomes[J]. Ther Clin Risk Manag, 2014, 10: 381-385.
- [3] CUI A M, CHENG X Y, SHAO J G, et al. Maternal hepatitis B virus carrier status and pregnancy outcomes: a prospective cohort study[J]. BMC Pregnancy Childbirth, 2016, 16: 87.
- [4] 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]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2019, 11(4): 5-27.
- [5] 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.
- [6] 林玉兰, 何明珊, 冯丽敏. 妊娠期肝内胆汁淤积症的血液指标及母儿预后研究[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(3): 357-360, 364.
- [7] 张丽. 妊娠期肝内胆汁淤积症胆汁酸、肝酶指标对围生儿预后的影响[J]. 锦州医科大学学报, 2015, 36(6): 80-82.
- [8] 谷小梅. 熊去氧胆酸治疗妊娠期肝内胆汁淤积症的临床疗效及对妊娠结局的影响[J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(23): 5895-5897.
- [9] 明丹, 刘海霞, 赵月霞, 等. 妊娠期肝内胆汁淤积症产妇血清总胆汁酸、谷草转氨酶水平与胎儿生长发育的相关性研究[J]. 中国妇幼保健, 2019, 34(8): 1731-1733.
- [10] 李伟清, 黄玉林, 周玉航. 血清总胆红素和直接胆红素比值变化与妊娠肝内胆汁淤积症孕妇围生期母婴结局的关系[J]. 首都食品与医药, 2022, 29(1): 81-83.
- [11] 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.
- [12] 龚燕, 龚杰. 妊娠期肝内胆汁淤积症的致病因素和药物治疗进展[J]. 肝脏, 2022, 27(2): 247-249, 254.
- [13] 夏夷, 曹广慧. 妊娠期肝内胆汁淤积症发病机制研究进展[J]. 基层医学论坛, 2016, 20(27): 3846-3848.
- [14] 杜巧玲, 段涛. 胆汁酸与妊娠期肝内胆汁淤积症发病机制关系的研究进展[J]. 中华妇产科杂志, 2013, 48(2): 141-143.
- [15] ATAALLA W M, ZIADA D H, GABER R, et al. The impact of total bile acid levels on fetal cardiac function in intrahepatic cholestasis of pregnancy using fetal echocardiography: a tissue Doppler imaging study[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2016, 29(9): 1445-1450.
- [16] CUI D, ZHONG Y, ZHANG L, et al. Bile acid levels and risk of adverse perinatal outcomes in intrahepatic cholestasis of pregnancy: a meta-analysis[J]. J Obstet Gynaecol Res, 2017, 43(9): 1411-1420.
- [17] 王丽华, 李丽英. 治疗有效的重度妊娠期肝内胆汁淤积症的围产儿预后[J]. 中外医学研究, 2020, 18(27): 21-23.
- [18] 康晓迪, 刘军, 许艳丽, 等. 总胆汁酸升高慢性乙型肝炎孕妇围产结局分析[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2021, 13(1): 68-72.
- [19] 毛爽, 罗莎. 孕妇妊娠期肝内胆汁淤积症危险因素的病例对照研究[J]. 解放军预防医学杂志, 2017, 35(4): 371-373.

- [20] JIANG R, WANG T, YAO Y, et al. Hepatitis B infection and intrahepatic cholestasis of pregnancy: a systematic review and meta-analysis[J]. *Medicine(Baltimore)*,2020,99(31):e21416.
- [21] 黄中志. 血清甘胆酸、TBA、ALT、TSH水平在妊娠期肝内胆汁淤积症诊断中的临床价值[J]. *国际检验医学杂志*,2018,39(4):492-494.
- [22] 周兰, 漆洪波, 罗欣. 早发型妊娠期肝内胆汁淤积症患者的临床生化特点及围产结局分析[J]. *中华妇产科杂志*,2013,48(1):20-24.
- [23] 刘秀丽, 谢佳, 李驰花. 血清CG与TBA水平联合检测对早发型妊娠期肝内胆汁淤积症孕产妇围产儿结局预测价值[J]. *中国病案*,2020,21(3):107-110.
- [24] 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.
- [25] 肖迪, 张华, 漆洪波, 等. 思美泰联合熊去氧胆酸对妊娠期肝内胆汁淤积症患者的影响[J]. *现代生物医学进展*,2017,17(1):109-112.
- [26] 姬玉林. 思美泰联合熊去氧胆酸治疗妊娠期肝内胆汁淤积症的临床效果观察[J]. *现代诊断与治疗*,2017,28(9):59-60.
- [27] CHAPPELL L C, GURUNG V, SEED P T, et al. Ursodeoxycholic acid versus placebo, and early term delivery versus expectant management, in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy: semifactorial randomised clinical trial[J]. *BMJ*,2012,344:e3799.
- [28] FUNK A L, LU Y, YOSHIDA K, et al. Efficacy and safety of antiviral prophylaxis during pregnancy to prevent mother - to -child transmission of hepatitis B virus: a systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet Infect Dis*,2021,21(1):70-84.
- [29] 熊霞鹂, 朱云霞, 魏宏, 等. 妊娠期肝内胆汁淤积症对HBV感染孕妇妊娠不良结局的影响[J]. *临床肝胆病杂志*,2022,38(8):1763-1767.
- [30] BICOCCA M J, SPERLING J D, CHAUHAN SP. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: review of six national and regional guidelines[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*,2018,231:180-187.
- [31] PULJIC A, KIM E, PAGE J, et al. The risk of infant and fetal death by each additional week of expectant management in intrahepatic cholestasis of pregnancy by gestational age[J]. *Am J Obstet Gynecol*,2015,212(5):667.
- [32] 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.

收稿日期: 2022-05-16

卫雅娴, 李丽, 付丽华, 等. 妊娠期肝内胆汁淤积症合并乙型肝炎病毒感染孕妇血液指标及母婴预后[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*,2023,15(1): 62-68.

## · 消息 ·

## 《中华实验和临床感染病杂志(电子版)》征稿启事

本刊为中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)收录,且拥有国家新闻出版署等多种网上查询路径。

本刊特色栏目:

- (1) 继续教育园地(视频);
- (2) 临床病例荟萃(病例分析、典型图像分析、专家点评)。

本刊的办刊宗旨是:

贯彻党和国家的卫生工作方针政策,贯彻理论与实践、普及与提高相结合的办刊方针,反映我国感染病临床和科研工作的重大进展,促进国内外感染病学学术交流。

欢迎登陆本刊采编系统,网址为: <http://zhshylcgr.j-ditan.com/>,欢迎您点击和投稿。您只需简单登陆,即可免费下载期刊的PDF版文章。

本刊为双月刊,每期定价28元,全年定价168元。编辑部常年办理邮购,邮发代号:80-729,欢迎订阅。

通讯地址:北京市朝阳区京顺东街8号《中华实验和临床感染病杂志(电子版)》编辑部

邮编:100015

电话:010-84322058

传真:010-84322059