

# 妊娠期肝内胆汁淤积症转诊常见问题及注意事项

邵勇\*

作者单位:400016 重庆,重庆医科大学附属第一医院产科

作者简介:毕业于重庆医科大学,重庆医科大学附属第一医院主任医师,教授,研究方向为妊娠期肝内胆汁淤积症的临床和基础研究

\* 通讯作者, E-mail: cqshaoyong@163.com

【关键词】 妊娠期肝内胆汁淤积症;胆汁酸;黄疸

【中图分类号】R 714.255

【文献标志码】A

【文章编号】1674-4020(2018)03-001-04

doi:10.3969/j.issn.1674-4020.2018.03.01

妊娠期肝内胆汁淤积症(intrahepatic cholestasis of pregnancy, ICP)是妊娠期特有的并发症,对孕妇的影响较小,但是可能在妊娠晚期引起胎儿宫内突然死亡,迄今仍然是困扰孕产妇和产科医生的难题。ICP的发病机制和胎儿突然死亡的机制现在仍然不清楚,在世界范围内都被认为是像谜一样的疾病。正是因为目前对ICP的规律认识还不够,所以临床上产科医生特别担心胎儿突然死亡,存在着积极剖宫产的倾向,以及医源性早产增加。即使如此,仍然有胎死宫内的报道,容易导致医疗纠纷。本文对ICP的临床特点进行概述,综合国内外文献及相关指南对ICP的规律进行描述,尤其强调ICP风险等级评估的重要性,并对ICP临床处理不当的原因进行分析,有助于加强对ICP的认识,降低胎儿死亡风险及不恰当的临床处理。基层医院在对ICP的诊治过程中可能存在的主要问题是准确评估ICP风险等级,如何恰当地选择终止妊娠的时机及方式,以及早产儿的处理等,这些问题的解决需要通过分级诊疗和适当时机的转诊来实现,本文对此也进行了分析。

## 1 妊娠期肝内胆汁淤积症的概述

ICP是妊娠中、晚期特有的并发症,临床主要表现为皮肤瘙痒和黄疸,孕妇血清胆汁酸水平增高及肝脏功能异常。本病具有特发性、地域性、遗传性和复发性特点。我国四川盆地和长江流域是ICP发病率较高的地区,为6%~10%,而北方地区发

病率较低,不到1%。

ICP对孕妇的影响较小,孕妇一般情况好,仅部分孕妇可能合并糖、脂代谢异常。

ICP主要对胎儿的不良影响较大。ICP孕妇和胎儿体内胆汁酸水平显著升高,容易发生早产、胎儿窘迫,尤其在妊娠晚期可能发生难以预测的突然胎儿死亡,迄今仍然是困扰产科医生和孕产妇的难题。例如,1例ICP孕妇妊娠37周,上午胎心监护和B超均显示正常,当天下午复查胎心就显示胎儿宫内死亡,各种相关检查均没有发现母婴任何其他异常,ICP是导致胎儿死亡的唯一原因。ICP的发病机制和胎儿突然死亡的机制现在仍然不清楚,在世界范围内都被认为是像谜一样的疾病。

## 2 临床诊断及分度

ICP的临床诊断主要根据典型临床症状和实验室检查结果,同时需要排除其他导致皮肤瘙痒和肝功能异常的疾病。

### 2.1 临床表现

2.1.1 皮肤瘙痒和抓痕 大多数患者首发症状为孕中晚期发生无皮肤损伤的瘙痒,约80%孕妇在妊娠30周后出现,有的甚至更早。孕妇皮肤瘙痒程度不一,常呈持续性,昼轻夜重。瘙痒一般先从手掌和脚掌开始,然后逐渐向肢体近端延伸甚至可发展到面部,这种瘙痒症状常出现在实验室检查异常结果之前,平均约3周,亦有达数月者。瘙痒大多在分娩后24~48h缓解,少数在1周或1周以上缓解。多数孕

妇因为皮肤瘙痒可有腹部或四肢皮肤抓痕。

2.1.2 黄疸 10%~15% ICP 患者出现轻度黄疸,一般为实验室黄疸,即虽然肝功能指标直接胆红素异常增高,但其增高的幅度不大,往往肉眼难以分辨皮肤黄疸,患者巩膜黄染也不明显。因此,若孕妇出现肉眼可见的皮肤黄疸或者明显的巩膜黄染,则应该首先考虑其他可能引起黄疸的疾病。ICP 孕妇有无黄疸与胎儿预后关系密切,有黄疸者发生早产、胎儿窘迫、新生儿窒息及围产儿死亡率均显著增加,应该引起临床医生的特别重视。

2.1.3 其他症状 大多数孕妇一般情况良好,无恶心、呕吐、食欲不振、腹痛、腹泻等非特异性症状。若孕妇肝功能异常,同时合并明显的消化道症状,应当首先考虑其他疾病如妊娠期急性脂肪肝、病毒性肝炎、急性胰腺炎等。

## 2.2 诊断要点

① 出现其他原因无法解释的皮肤瘙痒。尤其需鉴别 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 空腹血清总胆汁酸水平升高。总胆汁酸水平 $\geq 10 \mu\text{mol/L}$ 可诊断为 ICP。

③ 孕妇血清胆汁酸水平正常,但有其他原因无法解释的肝功能异常,主要是血清丙氨酸转氨酶和天冬氨酸转氨酶水平轻、中度升高,也可诊断为 ICP,按照 ICP 来处理。注意应该首先排除其他原因引起的肝功能异常,如病毒性肝炎、妊娠期急性脂肪肝、子痫前期、药物性肝损害,或巨细胞病毒、EB 病毒感染等。

④ 皮肤瘙痒多在产后 24~48 h 消退,肝功能在分娩后 4~6 周恢复正常。

## 2.3 严重程度判断

非常重要。目前基于孕妇血清总胆汁酸水平的 ICP 分度诊断及处理有助于降低剖宫产率和围生儿死亡率。

① 轻度 ICP:血清总胆汁酸 10~40  $\mu\text{mol/L}$ 。

② 重度 ICP:血清总胆汁酸 $\geq 40 \mu\text{mol/L}$ ,或者伴有其他情况,如多胎妊娠、妊娠期高血压疾病、曾因 ICP 致围生儿死亡者。

## 3 哪些患者需要转诊? 哪些患者不需要转诊?

### 3.1 风险等级评估与转诊

ICP 对孕妇的影响较小,主要影响胎儿,容易发生早产、胎儿窘迫,尤其在妊娠晚期可能发生难以预测的突然胎儿死亡。但是,只有 20% 左右符合重度 ICP 特点的孕妇才有此胎儿风险。也就是说,80% 左右的轻度 ICP 孕妇不用担心胎儿风险,孕妇不用过度紧张,没有必要因为担心胎儿风险而人为

早产或者剖宫产。轻度 ICP 孕妇可以等待到妊娠 37 周后自然临产分娩,一般胎儿风险较小,不需要转诊。由于即使是正常孕妇在阴道分娩过程中也有可能因为相对性头盆不称发生生产时胎儿窘迫或难产而中转为剖宫产或需要阴道助产,所以轻度 ICP 孕妇在阴道试产过程中应该严密胎心监护,应用产程图密切观察产程进展,确保胎儿安全,必要时也可中转为剖宫产。

另一方面,重度 ICP 胎儿风险较大,容易发生早产、胎儿窘迫,尤其在妊娠晚期可能发生难以预测的突然胎儿死亡。这部分患者占有 ICP 孕妇的 20% 左右,应特别注意。中华医学会围产医学分会产科学组分别于 2011 年和 2015 年发布了 ICP 诊疗指南,对于 ICP 的临床分度诊断主要依据孕妇血清总胆汁酸水平,其临床重要性基本达成共识。另外,该指南也提及胆红素和转氨酶在 ICP 的临床分度诊断中的重要性,但尚存在学术争议,尤其对于转氨酶的临界值还没有达成共识。ICP 在欧美国家的发病率很低,美国和英国的 ICP 诊疗指南中并没有关于 ICP 临床分度诊断的描述。尽管如此,综合国内外文献显示,孕妇血清总胆汁酸、胆红素及转氨酶水平与围产儿结局密切相关,值得产科医生特别重视。ICP 临床分度诊断非常重要,如果是重度 ICP,或者产科医生判断病情有一定难度,则应该及时转诊,进行专科治疗,专病专治,避免发生围生儿死亡。目前来讲,判断重度 ICP 和决定是否转诊必须注意以下方面。

① ICP 孕妇血清总胆汁酸 $\geq 40 \mu\text{mol/L}$ ,或者伴有其他情况,如多胎妊娠、妊娠期高血压疾病、曾因 ICP 致围生儿死亡者,这些属于目前公认的重度 ICP 孕妇,发生胎儿死亡的风险较大。建议转诊到上级医院。

② 另外,10%~15% ICP 孕妇出现轻度黄疸,一般为实验室黄疸,也就是肝功能指标直接胆红素异常增高,这部分病例临床发现也容易出现胎儿不良结局。对 ICP 孕妇死胎的临床分析也发现死胎组大多是有黄疸的 ICP 孕妇。建议转诊到上级医院。

③ 也有研究发现,ICP 孕妇转氨酶水平升高与疾病严重程度和胎儿风险有关。但是,孕妇转氨酶升高的水平与胎儿风险的关系还没有公认的临界值,尚有待更多的研究来阐明。一般认为,若 ALT 水平超过 200 U/L 应该引起临床医生的重视,不宜超过妊娠 39 周。建议转诊到上级医院治疗。

### 3.2 警惕重度妊娠期肝内胆汁淤积症“妊娠 37 周陷阱”,适时转诊

对于重度 ICP 孕妇,或者有黄疸型的 ICP 孕妇,临床医生应该特别警惕。许多研究发现,重度 ICP 孕妇在妊娠晚期进入妊娠 31 周后胎儿死亡病例数开始增加,到妊娠 37 周达到高峰,持续到妊娠 40

周,见图1。所以,我们建议在妊娠31周后转诊到有条件的医院治疗和分娩,不宜超过妊娠37周。重度ICP孕妇治疗过程中要特别警惕“妊娠37周陷阱”。因为胎儿尚不成熟,一方面希望期待治疗到足月,另一方面,如果期待治疗超过妊娠37周则胎儿死亡的风险大幅度增加。所以,重度ICP孕妇期待治疗过程中不能掉进“妊娠37周陷阱”,应该促进胎儿肺成熟治疗后在妊娠37周之前选择恰当时机剖宫产终止妊娠。重度ICP孕妇在妊娠31周后胎儿就进入可能突然死亡的危险中,所以妊娠31~37周又称为通向“妊娠37周陷阱”的“胎儿死亡走廊”,应该特别予以关注和加强胎心监护。研究发现(见图1),通过积极治疗后妊娠34周以前胎儿死亡的风险相对较小,所以一般不需要住院治疗。通常建议重度ICP孕妇在妊娠34周后住院治疗,以便于临床监护胎儿安危,选择恰当手术时机。

由于重度ICP孕妇的胎儿发生早产包括自发性早产或者因为胎儿窘迫的医源性早产风险增加,所以建议提前转诊(即宫内转运)到有儿科治疗条件的城市或者医院住院分娩。

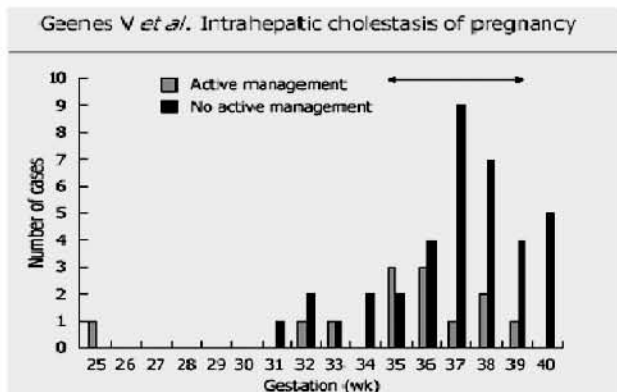


图1 ICP孕妇在妊娠晚期进入妊娠31周后胎儿死亡病例数开始增加,到妊娠37周达到高峰,持续到妊娠40周

### 3.3 妊娠期肝内胆汁淤积症处理不当原因分析

按照ICP分度诊断及处理的原则进行临床实践,可以明显减少ICP孕妇的胎儿风险。然而临床常常还是有胎儿死亡报道,可能与以下因素有关。

① 对ICP临床分度诊断和处理的原则没有恰当把握,没有准确区分轻度和重度ICP,临床处理时掉进重度ICP的“妊娠37周陷阱”。

② 因为重度ICP的“妊娠37周陷阱”现象的存在,所以准确判断孕龄非常重要。但是,临床上有些孕妇月经孕龄并不可靠,这时需要根据妊娠11~13<sup>+6</sup>周B超测量胎儿头臀长(CRL)的数值来判断孕龄,这样,才不至于掉进重度ICP的“妊娠37周陷阱”。

③ 由于没有能准确区分轻度和重度ICP,对轻度ICP也采取“积极终止妊娠”的思路,导致不必要

的早产和早产儿并发症,也是ICP新生儿结局不良的重要原因。实际上,所有ICP孕妇中80%都是轻度ICP,不需要医源性早产或剖宫产。

④ 重度ICP孕妇经过临床治疗后,有些孕妇的胆汁酸水平和肝脏功能指标明显下降,甚至完全恢复正常,这时仍然不能掉以轻心,放松警惕,还是要维持重度ICP孕妇的诊断和处理原则,避免掉进重度ICP的“妊娠37周陷阱”。

⑤ 轻度ICP孕妇在治疗过程中也可能病情加重,转变为重度ICP,所以对轻度ICP孕妇仍然需要严密观察,监测病情变化,尤其在妊娠37周左右,避免掉进重度ICP的“妊娠37周陷阱”。

## 4 患者转诊医院选择

ICP对孕妇影响较小,虽然孕妇肝脏功能异常,但是一般并不严重,而且产后能很快恢复正常。但ICP的诊治过程中常常需要与一些严重的肝脏疾病相鉴别,包括妊娠期急性脂肪肝,重症病毒性肝炎等,所以,转诊医院必须具有对严重肝脏疾病包括肝脏功能衰竭的处理能力,才能确保孕产妇的安全。转诊医院的选择还要考虑胎儿宫内状况监测和新生儿处理。为了避免胎儿在宫内突然死亡,及早发现胎儿异常,转诊医院必须具备完善的监测胎儿宫内安危的制度、人员、设备,包括常规胎心监护、远程胎心监护、彩色多普勒超声等。由于重度ICP常常发生早产,包括自发性早产或者医源性早产,所以转诊医院还必须具备良好的早产儿救治能力。

## 【参考文献】

- [1] 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: an International Journal of Obstetrics and Gynaecology, 2013, 120(6): 717-723.
- [2] BACQ Y, SENTILHES L, REYES H B, et al. Efficacy of ursodeoxycholic acid in treating intrahepatic cholestasis of pregnancy: a meta-analysis [J]. Gastroenterology, 2012, 143(6): 1492-1501.
- [3] Glantz A, Marschall HU, Lammert F, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a randomized controlled trial comparing dexamethasone and ursodeoxycholic acid [J]. Hepatology, 2005, 42(6): 1399-1405.
- [4] PUSL T, BEUERS U. Intrahepatic cholestasis of pregnancy [J]. Orphanet Journal of Rare Diseases, 2007, 2(1): 26.
- [5] Rioseco AJ, Ivankovic MB, Manzur A, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a retrospective case-control study of perinatal outcome [J]. Am J Obstet Gynecol, 1994, 170(3): 890-895.
- [6] ZECCA E, DE LUCA D, MARRAS M, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and neonatal respiratory distress syndrome [J]. Pediatrics, 2006, 117(5): 1669-1672.



及产后各预防性应用 1 剂 300  $\mu\text{g}$  抗 D 免疫球蛋白使同种异体免疫降至 0.2% 以下,且该干预方法持续至今<sup>[3]</sup>。如孕产妇不接受抗 D 免疫球蛋白预防注射,应予知情同意告知下次妊娠可能发生胎儿及新生儿溶血风险,且新生儿治疗效果不一定满意,可能发生严重并发症,遗留脑损害等后遗症或危及患儿生命。使用抗 D 免疫球蛋白需提前到香港药店或通过相关网站购买。另外,有接受潜在母胎输血风险操作事件孕妇(人工流产、异位妊娠、多胎妊娠减胎、羊膜穿刺术、绒毛膜绒毛取样、腹部钝挫伤、胎头外倒转术、产前出血、胎儿死亡)应在事件发生 72 h 内尽快给予 300  $\mu\text{g}$  抗 D 免疫球蛋白<sup>[3]</sup>。

总之,所有育龄女性备孕期间应重视血型筛查;首次产检时即行孕妇血型监测,避免漏诊母儿 Rh 血型不合。如孕妇为 Rh 阴性,胎儿父亲为 Rh 阳性,应告知胎儿在孕期有发生血型不合可能导致胎儿贫血、心力衰竭、水肿,甚至死胎、新生儿死亡等严重后果。所有 Rh 阴性孕妇首次就诊时,均应筛查有无抗 D 抗体。对于抗体阴性者,孕期需定期监测抗体水平。如果孕期孕妇 Rh 抗体滴度超过临界值者,提示已致敏,需动态超声评估胎儿宫内状况、MCA-PSV 值,根据孕期监测情况适时分娩。对高度怀疑 Rh 血型不合孕妇分娩时需提前准备,输血科、新生儿科、检验科等多学科协作,积极配合,

提前准备,备血、做好新生儿监测、换血等各项准备。对不具备 Rh 阴性孕妇接诊条件的医疗机构应及时转诊。

## 【参考文献】

- [1] 国家免费孕前优生健康检查项目试点工作技术服务规范(试行) [Z]. 国家人口和计划生育委员会文件(国人口发[2010]31号)。
  - [2] 中华医学会妇产科学分会. 2011 孕前和孕期保健指南(第 1 版) [J]. 中华妇产科杂志, 2011, 46(2): 150-153.
  - [3] Bulletins - Obstetrics C. Practice Bulletin NO. 181; Prevention of RH D Alloimmunization [J]. American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstetrics & Gynecology, 2017, 130(2): e57-e70.
  - [4] Mari G, Norton M, Stone J, et al. Society for Maternal - Fetal Medicine (SMFM) Clinical Guideline: the fetus at risk for anemia - diagnosis and management [J]. Am J Obstet Gynecol, 2015, 212(6): 697-710.
  - [5] ALLOIMMUNIZATION C R. SOGC [J]. Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada, 2003, 25(9): 765-773.
  - [6] 包碧惠, 王小芳, 严小丽, 等. Rh 阴性母亲第七次发生 RH 溶血 1 例 [J]. 四川医学, 2017, 38(5): 602-603.
  - [7] KOELEWIJN J M, DE HAAS M, VRIJKOTTE T G, et al. One single dose of 200 microg of antenatal RHIG halves the risk of anti-D immunization and hemolytic disease of the fetus and newborn in the next pregnancy [J]. Transfusion, 2008, 48(8): 1721-1723. (收稿日期: 2017-11-14 编辑: 刘璐)
- 
- (上接第 3 页)
- [7] Williamson C, Hems LM, Goulis DG, et al. Clinical outcome in a series of cases of obstetric cholestasis identified via a patient support group [J]. BJOG, 2004, 111(7): 676.
  - [8] ZECCA E, DE LUCA D, BARONI S, et al. Bile acid - induced lung injury in newborn infants; a bronchoalveolar lavage fluid study [J]. Pediatrics, 2008, 121(1): e146-e149.
  - [9] 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 (Baltimore, Md.), 2014, 59(4): 1482-1491.
  - [10] Henderson CE, Shah RR, Gottimukkala S, et al. Primum non nocere; how active management became modus operandi for intrahepatic cholestasis of pregnancy [J]. Am J Obstet Gynecol, 2014, 211(3): 189-196.
  - [11] Williamson C, Miragoli M, Sheikh Abdul Kadir S, et al. Bile acid signaling in fetal tissues; implications for intrahepatic cholestasis of pregnancy [J]. Dig Dis, 2011, 29(1): 58-61.
  - [12] GLANTZ A, MARSCHALL H U, MATSSON L A. Intrahepatic cholestasis of pregnancy; Relationships between bile acid levels and fetal complication rates [J]. Hepatology (Baltimore, Md.), 2004, 40(2): 467-474.
  - [13] OZTEKIN D, AYDAL I, OZTEKIN O, et al. Predicting fetal asphyxia in intrahepatic cholestasis of pregnancy [J]. Archives of Gynecology and Obstetrics, 2009, 280(6): 975-979.
  - [14] BROUWERS L, KOSTER M P, PAGE - CHRISTIAENS G C, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy; maternal and fetal outcomes associated with elevated bile acid levels [J]. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 2015, 212(1): 100.e1-100.e7.
  - [15] ROOK M, VARGAS J, CAUGHEY A, et al. Fetal outcomes in pregnancies complicated by intrahepatic cholestasis of pregnancy in a Northern California cohort [J]. PLOS One, 2012, 7(3): e28343.
  - [16] Sentilhes L, Verspyck E, Pia P, et al. Fetal death in a patient with intrahepatic cholestasis of pregnancy [J]. Obstet Gynecol, 2006, 107(2Pt2): 458.
  - [17] LEE R H, INCERPI M H, MILLER D A, et al. Sudden fetal death in intrahepatic cholestasis of pregnancy [J]. Obstetrics and Gynecology, 2009, 113(2 Pt 2): 528-531.
  - [18] Egerman RS, Riely CA. Predicting fetal outcome in intrahepatic cholestasis of pregnancy; is the bile acid level sufficient? [J]. Hepatology, 2004, 40(2): 287.
  - [19] 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.e1.
  - [20] GEENES V. Intrahepatic cholestasis of pregnancy [J]. World Journal of Gastroenterology, 2009, 15(17): 2049-2066.
  - [21] 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(2011) [J]. 中华妇产科杂志, 2011, 46(5): 391-394.
  - [22] 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]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31(10): 1575-1578. (收稿日期: 2017-11-13 编辑: 舒砚)