

## 妊娠肝内胆汁淤积症研究进展

黄桂琼, 王晓东

黄桂琼, 王晓东, 四川大学华西第二医院妇产科 四川省成都市 610041

王晓东, 教授, 主要从事母胎医学临床与研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81571446.

作者贡献分布: 本文由黄桂琼完成初稿; 王晓东修改审定.

通讯作者: 王晓东, 教授, 610041, 四川成都市人民南路三段20号, 四川大学华西第二医院妇产科.  
[wangxd\\_scu@sina.com](mailto:wangxd_scu@sina.com)  
电话: 028-85502133

收稿日期: 2016-05-04

修回日期: 2016-05-20

接受日期: 2016-05-31

在线出版日期: 2016-09-18

### New insights into diagnosis and treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy

Gui-Qiong Huang, Xiao-Dong Wang

Gui-Qiong Huang, Xiao-Dong Wang, Department of Obstetrics and Gynecology, West China Second University Hospital Affiliated to Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81571446.

Correspondence to: Xiao-Dong Wang, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, West China Second University Hospital Affiliated to Sichuan University, 20 Remin South Road, Chengdu 610041, Sichuan Province, China. [wangxd\\_scu@sina.com](mailto:wangxd_scu@sina.com)

Received: 2016-05-04

Revised: 2016-05-20

Accepted: 2016-05-31

Published online: 2016-09-18

### Abstract

Intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP) is a pregnancy-specific disease, characterized by maternal pruritus and abnormal serum biochemistries in the late second and third trimester of pregnancy. The symptoms and abnormal biochemistries resolve rapidly after fetal delivery. As a diagnosis of exclusion, the diagnosis of ICP is based on unexplained pruritus with other causes and impaired liver function presenting with elevated serum liver transaminases and/or bile acids. It is considered as severe ICP when bile acid  $\geq 40 \mu\text{mol/L}$  during pregnancy. The pathogenesis of ICP is still unclear. Adverse perinatal outcomes associated with ICP are focused on increased risk of preterm, meconium-stained amniotic fluid, and perinatal mortality. Unpredictable fetal hypoxia may result in intrauterine fetal death, fetal distress during birth and even stillbirth, and lead to an increase of iatrogenic preterm and cesarean section. The etiology and pathogenesis of fetal stress in ICP are not yet clarified, which may be associated with impaired infrastructure and decreased stress-compensatory in human utero-placental-fetal unit, and related with vascular constriction of chorionic veins and umbilical cord due to elevated bile acids in fetal serum and amniotic fluid. The essential measures of standard treatment of ICP include: (1) monitoring and evaluation of disease, uterine contraction and fetus; (2) prevention and treatment of uterine contraction; (3) treatment with ursodeoxycholic acid (500-1500 mg/d) alone or in combination with S-adenosylmethionine (800-1000 mg/d) or rifampicin (300-1200 mg/d) to promote

### ■背景资料

尽管妊娠肝内胆汁淤积症 (intrahepatic cholestasis of pregnancy, ICP) 研究历史悠久, 但其病因和发病机制仍不明, 临床诊疗也不尽规范. 但近几年国内外关于ICP的基础与临床研究都取得了重要进展, 对ICP的发病机制有了进一步认识, 为临床医生提供了最新的ICP诊治及产科处理建议, 协助其进行合理的临床决策, 不断规范ICP的临床诊治.

### ■同行评议者

张宗明, 教授, 首都医科大学北京电力医院普外科

#### ■ 研究前沿

ICP的发病机制、不良胎儿结局的预测指标、ICP最佳分娩孕周、终止妊娠的指征及时机是该领域亟待研究的问题。

drainage of bile acids; (4) promotion of fetal growth and lung development; (5) treatment with vitamin K1 before delivery to prevent maternal and fetal hemorrhage; (6) and timely termination of pregnancy. Gestational weeks, fetal condition and severity of disease need to be taken into account when obstetricians decide the time of termination. Elective early delivery is still an effective measure to avoid stillbirth during prolongation of gestational weeks.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Intrahepatic cholestasis of pregnancy; Bile acid; Fetal; Hypoxia; Stress; Termination of pregnancy; Rifampicin

Huang GQ, Wang XD. New insights into diagnosis and treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(26): 3749-3756 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i26/3749.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i26.3749>

#### 摘要

妊娠肝内胆汁淤积症(intrahepatic cholestasis of pregnancy, ICP)是妊娠特有疾病,常发生于妊娠中晚期,临床上以皮肤瘙痒、生化上以肝内胆汁淤积的血液学指标异常、病程上以临床表现及生化异常在产后迅速消失或恢复正常为特征。其诊断仍然是基于用其他原因不能解释的妊娠期皮肤瘙痒症状及以血清转氨酶和/或胆汁酸水平升高为突出表现的肝功能受损的排除性诊断,同时将孕期任何时间胆汁酸水平 $\geq 40 \mu\text{mol/L}$ 定义为重度ICP。ICP发病机制尚不清楚,其主要危害是增加早产、羊水胎粪污染及围生儿死亡率,难以预测的胎儿缺氧可能导致死胎、产时胎儿窘迫,甚至死产,因担心死胎发生而使医源性早产率和剖宫产率升高。ICP胎儿缺氧死亡的原因和机制尚未阐明。可能与子宫-胎盘-胎儿单位代偿储备基础结构受损及应激代偿功能下降、胎儿血及羊水高水平胆汁酸对胎盘绒毛表面血管及脐血管浓度依赖性收缩作用有关。监护评价病情、宫缩及胎儿情况,积极预防控制宫缩,使用熊去氧胆酸500-1500 mg/d,或联合应用二线药物S-腺苷蛋氨酸800-1000 mg/d或利福平300-1200 mg/d促进胆汁酸排泄,促进胎儿生长及肺发育,产前维生素K1预防母儿出血,以及适时终止妊娠,是ICP规范治疗的基本

措施。孕周、胎儿状况及病情程度等是决定ICP适时终止妊娠的关键,把握选择性早期分娩原则仍是避免延长孕周过程中发生死胎风险的有效措施。

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 妊娠肝内胆汁淤积症; 胆汁酸; 胎儿; 缺氧; 应激; 终止妊娠; 利福平

核心提要: 妊娠肝内胆汁淤积症(intrahepatic cholestasis of pregnancy, ICP)诊断基于其他原因不能解释的妊娠期皮肤瘙痒症状及以血清转氨酶和/或胆汁酸水平升高的排除性诊断,同时将孕期任何时间胆汁酸水平 $\geq 40 \mu\text{mol/L}$ 定义为重度ICP。

黄桂琼, 王晓东. 妊娠肝内胆汁淤积症研究进展. *世界华人消化杂志* 2016; 24(26): 3749-3756 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i26/3749.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i26.3749>

#### 0 引言

妊娠肝内胆汁淤积症(intrahepatic cholestasis of pregnancy, ICP)也称产科胆汁淤积症(obstetric cholestasis, OC),是妊娠特有疾病,常发生于妊娠中晚期,临床上以皮肤瘙痒、生化上以肝内胆汁淤积的血液学指标异常、病程上以临床表现及生化异常在产后迅速消失或恢复正常为特征<sup>[1,2]</sup>。其发病率为0.1%-15.6%<sup>[3]</sup>,有明显的地域性和种族差异,发病机制尚不清楚,可能涉及多因素,包括激素、遗传及环境因素等。其不良胎儿结局(adverse fetal outcomes, AFOs)包括早产、新生儿入住ICU、胎死宫内等<sup>[4]</sup>,时常困扰临床医生和孕妇,尤其是急性胎儿低氧缺氧可能导致围生儿突然死亡,机制不清,防不胜防,曾被称为产科“百慕大之谜”。ICP对母体而言是“良性疾病”,但其发病时间和临床表现与其他妊娠期重型肝病具有相似之处,可能延误甚至掩盖对妊娠期重型肝病的识别<sup>[5]</sup>。因此,如何在延长孕周过程中避免围生儿死亡和排除妊娠期重型肝病,一直是ICP临床诊治关注的焦点<sup>[6]</sup>。

与子痫前期一样,ICP研究也具有悠久的历史 and 较为丰富的文献资料,但其病因和发病机制迄今仍不清楚,临床诊疗也不尽规范。

自1883年Ahlfeld首次详细描述“妊娠复发性黄疸”后, 该病即逐步进入广大医学工作者的研究视野。1966年, Haemmerli根据该病的病例特征, 首先以妊娠肝内胆汁淤积症命名该病, 部分欧洲(英国)文献称该病为产科胆汁淤积症(obstetric cholestasis, OC)。1976年, Reid全面报道56例OC不良妊娠结局, 此后, 诸多学者从基础到临床对ICP进行了深入研究和探索; 各国临床指南相继发布, 临床诊疗逐步规范。

自2011年以来, 国内外关于ICP的基础与临床研究都取得了重要进展, 我国指南也经过了几年临床实践, 2015年中华医学会对《妊娠期肝内胆汁淤积症诊疗指南(第1版)》进行了修订, 发布了《妊娠期肝内胆汁淤积症诊疗指南(2015)》<sup>[7]</sup>。2015年版指南能更好指导临床, 但关于将早发型ICP归入重度、没有提及重度ICP防治早产及促进胎肺成熟治疗、促进胆汁酸排泄药物推荐等问题, 还值得进一步探讨。本文仅就临床关注问题所取得的主要研究进展进行综述, 以提振围产医学工作者对该病诊治的信心。

## 1 流行病学

ICP发病有明显的地域性和种族差异。南美智利、亚马孙河流域玻利维亚是全球ICP发病率最高的地区, 达9.2%-15.6%, 南美印第安混血儿的ICP发病率最高<sup>[8]</sup>。欧洲发病率为0.5%-1.5%, 北欧波罗的海尼亚湾以瑞典为代表的斯堪的纳维亚为欧洲高发区<sup>[9]</sup>。中国长江流域ICP为2.3%-6.0%<sup>[10]</sup>, 其中成都为5.2%, 为亚洲高发区。同时, ICP复发率约30%-70%<sup>[11,12]</sup>, 而且, ICP冬季发病率高, 占30%<sup>[12]</sup>; 双胎妊娠ICP发病率高, ICP患者中, 多胎达35%<sup>[5]</sup>, 芬兰有项研究发现双胎妊娠ICP的发病率为14%, 而三胎妊娠时为43%<sup>[13]</sup>; 有口服避孕药诱导的肝内胆汁淤积病史者, 发生ICP的风险更高<sup>[2]</sup>, 也有研究发现微量元素硒缺乏<sup>[14,15]</sup>、维生素D缺乏<sup>[16]</sup>与ICP的发生有关。有不明原因死胎及新生儿死亡史, 在产前保健过程中也应引起足够重视<sup>[17]</sup>。

## 2 发病机制

ICP发生可能是多因素共同作用的结果, 涉及遗传、激素和环境等多种因素, 遗传因素决定ICP的易感性, 环境因素诱发ICP的发生并决定

其严重程度<sup>[18]</sup>。

**2.1 多基因遗传异质性** ICP发病呈现一定的复发性和家族聚集性。Savander等<sup>[13]</sup>发现ICP患者16%有家族史, 同胞姐妹发病率高达12%, 并呈现X-连锁显性遗传/常染色体显性遗传。大量遗传学研究发现, ICP与*ATP8B1*、*ABCB11*、*ABCB4*<sup>[19,20]</sup>、*ABCC2*<sup>[21]</sup>、*NR1H4*<sup>[22]</sup>等很多基因关系密切, 这些基因主要是通过调节胆汁酸转运而影响肝内胆汁淤积。另有学者<sup>[23]</sup>通过探讨ICP患者中人类白细胞抗原*HLA-DRB1*基因多态性与ICP的关系, 发现*HLA-DR6*等位基因可能是ICP发病的易感基因之一; 雌激素受体2<sup>[24]</sup>和雌激素受体 $\beta$ <sup>[25]</sup>、染色体2p3不平衡连锁区附近微卫星标志<sup>[26]</sup>、*CYP1A1*<sup>[27]</sup>和*CYP1B1*<sup>[28]</sup>基因多态性与ICP的发生均有一定的关系。不同的个体可能发现一个或几个致病基因, 且不同的人群中基因突变呈现的形式也不一致, 可能与种族和地域差异引起基因突变热点不同相关, 无特定的遗传方式, 具有一定的遗传异质性。

**2.2 性激素因素** ICP是妊娠期雌激素相关性肝病。动物研究<sup>[29,30]</sup>发现雌激素主要通过影响胆汁酸盐载体表达和定位而引起胆汁淤积。可下调肝细胞毛细胆管膜载体有机阴离子载体多药耐药相关蛋白2和胆汁酸载体; 降低肝细胞窦膜上 $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATP酶活性, 抑制窦膜载体 $\text{Na}^+$ 依赖性牛磺酸共转运蛋白活性, 下调 $\text{Na}^+$ -牛磺酸共转运多肽和有机阴离子转运多肽。雌激素代谢产物D-环葡萄糖醛酸雌激素与胆汁酸结构相似, 可能在在载体竞争, 胆汁酸载体数量和活性下降, 导致胆汁排泄障碍。孕激素似乎也起着同样重要的作用, 有研究<sup>[31]</sup>发现ICP患者体内孕酮硫酸代谢产物 $3\alpha/3\beta$ 增高, 可能耦合胆汁酸信号通路, 影响胆固醇表型; 竞争抑制牛磺胆酸输入泵和胆盐输出泵影响胆汁酸摄取和排泄<sup>[32,33]</sup>; 某些特定代谢产物为FXR拮抗因子, 影响胆汁酸代谢<sup>[34]</sup>。更有学者认为有些孕酮硫酸盐早于血清胆汁酸的升高, 可以作为ICP发病预测因子<sup>[35]</sup>。

**2.3 硒缺乏学说** 环境等非遗传因素可能参与ICP发病<sup>[15]</sup>。Kaupila等学者(1987年)报道ICP患者血浆硒水平明显低于正常妊娠。血硒水平主要取决于饮食硒含量, 冬天血硒水平低于夏天, 与ICP发病的季节性特点相一致。2000年的一项研究发现, ICP和正常妊娠血硒水平平均较5年

## □ 相关报道

ICP胎儿缺氧死亡的原因和机制尚未阐明, 可能与子宫-胎盘-胎儿单位代偿储备基础结构受损及应激代偿功能下降、胎儿血及羊水高水平胆汁酸对胎盘绒毛表面血管及脐血管浓度依赖性收缩作用有关。将孕期任何时间胆汁酸水平 $\geq 40 \mu\text{mol/L}$ 定义为重度ICP。掌握ICP终止妊娠的时机非常关键。



**创新点**  
从流行病学、发病机制、不良妊娠结局、诊断及治疗等方面, 系统阐述了妊娠肝内胆汁淤积症的最新研究进展。

前增加, 与ICP发病率下降趋势相一致<sup>[12]</sup>。这说明血硒水平可能与ICP的发病有关。

**2.4 免疫功能失调学说** ICP孕妇体内细胞免疫平衡由TH0向TH1偏移, TH1相关和TH17相关的细胞因子明显升高, TH2相关细胞因子则下降<sup>[36]</sup>; CD4+/CD8+比值增高<sup>[37]</sup>; 黏附因子如细胞内黏附因子-1和血管细胞黏附因子-1表达增高<sup>[38]</sup>; 巨噬细胞、中性粒细胞、人白细胞抗原及凋亡细胞表达改变<sup>[36]</sup>。免疫失衡可能是ICP发病的一个重要原因。

### 3 不良妊娠结局

ICP是妊娠期雌激素相关性肝病, 目前仍认为是良性自限性疾病, 但ICP产妇患肝胆系统疾病<sup>[39]</sup>、免疫相关性疾病<sup>[40]</sup>的风险增加。随访研究ICP孕妇产子代至16岁, 发现其体质指数及血脂异常风险增高<sup>[41]</sup>。

ICP的主要危害是其导致的不良胎儿结局, 包括早产、新生儿入住ICU、胎死宫内等<sup>[4]</sup>。ICP先兆早产率近20%, 近90%发生于32 wk后<sup>[42]</sup>; ICP围生儿缺氧死亡率增高, 常突然发生, 难以预测, 主要发生于妊娠35 wk后<sup>[42]</sup>、未足月正式临产前, 95%死胎死产突然发生于先兆早产、偶然宫缩或临产初期<sup>[42]</sup>。先兆早产、不规律宫缩或临产初期、羊水胎粪污染是其主要诱因<sup>[42,43]</sup>。尤其是重度ICP, 妊娠35 wk及以后, 重度ICP胎儿进入死亡高危期, 不规律或规律性子宫收缩、羊水粪染可能是ICP胎儿缺氧的重要诱因。

ICP胎儿缺氧死亡的原因和机制尚未阐明。可能与子宫-胎盘-胎儿单位(utero-placental-fetal unit, UPF)代偿储备基础结构受损及应激代偿功能下降、胎儿血及羊水高水平胆汁酸对胎盘绒毛表面血管及脐血管浓度依赖性收缩作用有关。高浓度胆汁酸的细胞毒作用也曾受到重视<sup>[44]</sup>。

ICP胎盘绒毛间腔狭窄30%<sup>[45]</sup>、胎盘小叶胎儿血管系统容积狭窄29%<sup>[46]</sup>、绒毛交换表面积<sup>[47]</sup>及其对氧的通透功能<sup>[48]</sup>正常, 绒毛间腔及绒毛血管容积狭窄导致UPF单位代偿储备基础结构受损, 但并未导致非应激情况下胎儿血氧供应不足, ICP胎儿没有慢性缺氧<sup>[48]</sup>和FGR<sup>[42,49]</sup>表现, ICP胎儿缺氧仍表现为急性缺氧<sup>[43]</sup>。

UPF血管床血流调节依赖于局部产生和循环的血管舒张因子。促肾上腺皮质激素释放激

素(corticotropin-releasing hormone, CRH)肽类家族是应激级联效应的初始调节神经肽, 包括CRH和尿皮素(urocortin, UCN), 通过自身受体激活效应的超短阳性反馈回路<sup>[50]</sup>, 在应激代偿调节中处于中心作用。来源于母体及胎儿的应激因素刺激合成释放CRH/UCN, 对UPF血管产生最强效浓度依赖性舒张作用, 充分扩张UPF血管床, 增加血氧储备, 满足胎儿一过性低氧或缺氧应激需求; ICP患者UPF单位CRH/UCN表达受限<sup>[51,52]</sup>, 可能导致UPF单位不能代偿低氧缺氧应激而发生胎儿急性缺氧甚至死亡。

因此, 提出ICP胎儿缺氧死亡的假说: 雌激素释放及代谢障碍, 导致肝内胆汁淤积和先兆早产, 母胎血及羊水胆汁酸水平升高, 绒毛间腔及绒毛血管容积狭窄; 同时胎盘绒毛表面血管及脐血管对胆汁酸水平反应性收缩甚至痉挛, UPF单位具有强效血管扩张功能的CRH/UCN应激神经肽表达受限, 导致UPF单位对低氧缺氧应激代偿功能受限, 导致胎儿缺氧甚至死亡。

### 4 诊断及分度

1992年, Reyes比较全面总结ICP诊断要点: 以妊娠期皮肤瘙痒为主要症状; 血清胆汁酸升高( $\geq 10 \mu\text{mol/L}$ )或合并转氨酶轻至中度升高; 可伴轻度黄疸; 脂溶性消化不良, 如食欲不振、便溏和脂肪泄等, 但无明显的恶心、呕吐、厌油和乏力等消化道症状, 也无明显肝病体征; 妊娠是皮肤瘙痒及生化异常的唯一原因, 症状、体征及其生化异常在产后迅速消失或恢复正常。该诊断标准逐渐被广泛采用。

妊娠期出现皮肤瘙痒, 每周监测血清胆汁酸、转氨酶水平, 排除皮肤及其他肝脏疾病即应疑诊为ICP。ICP仍然是基于用其他原因不能解释的妊娠期皮肤瘙痒症状及以血清转氨酶和/或胆汁酸水平升高为突出表现的肝功能受损的排除性诊断<sup>[6]</sup>。需要排除妊娠期皮肤病, 排除肝胆系统其他疾病及重症肝病; 需要产后随访进行回顾性修正诊断。ICP症状及其生化异常在产后迅速消失或恢复正常, 产后10 d后复查肝脏功能及胆汁酸水平。若生化异常产后6 wk仍持续存在, 则需要排除潜在肝胆疾病可能。

虽然大量研究致力于发现ICP不良妊娠结局的预测因子, 以更好的规范其诊断和治疗, 但目前循证医学证据表明没有一项指标与ICP

不良围生儿结局之间有稳定的确切关系,并能独立预测不良围生儿结局。但比较一致的观点认为,总胆汁酸水平与ICP病情程度、围生结局之间最具相关性。

很多研究<sup>[53]</sup>发现胆汁酸增加子宫肌壁上缩宫素受体的敏感性和表达,引起子宫收缩而发生自发性早产。Glantz等<sup>[54]</sup>报道瑞典大样本回顾性研究(690例ICP患者)发现总胆汁酸 $\geq 40 \mu\text{mol/L}$ ,自发性早产、新生儿窒息及羊水粪染的发病率均增加。Geenes等<sup>[4]</sup>的研究也显示胆汁酸升高明显增加患者自发性早产、新生儿入住ICU及围产儿死亡的风险,与正常妊娠相比,OR值分别为5.39、2.68及2.58,同时发现早产率、羊水粪染率及围产儿死亡的发生率随着胆汁酸的升高而增加。

2008年Zecca等<sup>[55]</sup>即提出,ICP围生儿危险度 = 胆汁酸水平 $\times$ 病程(胆汁酸暴露时间)/孕龄。孕期任何时间胆汁酸水平 $\geq 40 \mu\text{mol/L}$ ,可能伴发显著增高的胎儿并发症发生率<sup>[4,54,56]</sup>。因此,将孕期任何时间胆汁酸水平 $\geq 40 \mu\text{mol/L}$ 定义为重度ICP。但是,以胆汁酸水平 $40 \mu\text{mol/L}$ 作为切割点判断胎儿预后,尚不能很放心地用于指导临床实践,对胆汁酸水平 $< 40 \mu\text{mol/L}$ 的ICP患者,仍不能掉以轻心。总胆汁酸越高,尤其是当总胆汁酸 $> 100 \mu\text{mol/L}$ 时,胎死宫内的风险明显升高,或者若合并有其他并发症,如子痫前期,妊娠期糖尿病等,ICP患者发生胎死宫内的风险也随之升高<sup>[4,57]</sup>。

1997年,Palma等称发生于妊娠第33周前的ICP为早发型ICP。但目前尚无证据表明,早发型ICP病情更严重或有更坏的围生结局<sup>[2]</sup>。

## 5 治疗

ICP的病因及发病机制尚不明确,其主要危害是增加早产、羊水胎粪污染及围生儿死亡率,难以预测的胎儿缺氧可能导致死胎、产时胎儿窘迫,甚至死产,因担心死胎发生而使医源性早产率和剖宫产率升高。在对ICP患者进行延长孕周的观察处理过程中,极有可能发生羊水胎粪污染和胎儿突然死亡,既要警惕死胎发生,又要权衡早产对新生儿的近、远期影响。

**5.1 监护评价** 1次/wk监测评价病情,及时排除或发现重症肝病;实时监测子宫收缩,早产宫缩可能是病情控制不良的信号和胎儿缺氧的诱因;监测胎动,32-34 wk每周1次NST,重度

ICP患者于34 wk后每周2次NST,产程初期CST,对判断胎儿预后,捕捉胎儿缺氧征兆,似乎具有临床实践意义。

**5.2 积极预防控制宫缩** ICP早产宫缩可能是病情控制不良的信号和胎儿缺氧的诱因;ICP先兆早产率20%,近90%发生于32 wk后。妊娠32 wk后积极有效预防、治疗ICP先兆早产,捕捉胎儿缺氧征兆,对延长孕周、改善围生儿结局具有重要意义<sup>[1,6,42]</sup>。

**5.3 促进胆汁酸排泄** 推荐一线药物熊去氧胆酸500-1500 mg/d,如果效果不明显,可增加剂量或选择联合应用二线药物S-腺苷蛋氨酸(s-adenosyl-methionine, SAMe)800-1000 mg/d、或利福平<sup>[2,4,58]</sup>(rifampicin, RFP)300-1200 mg/d;除用于早产促进肺胎成熟外,不推荐使用糖皮质激素治疗ICP。

**5.4 促进胎儿生长及肺发育** 积极治疗FGR;妊娠35 wk前,按2014早产指南使用糖皮质激素促进肺发育,地塞米松6 mg,肌内注射,1次/12 h,连续4次。

预防母儿出血:产前维生素K1 10 mg im qd,共3 d。缓解瘙痒症状,改善睡眠状态:苯巴比妥影响胆汁酸合成、促进胆汁酸分泌排泄,并有镇静作用,可缓解瘙痒、改善睡眠。常用剂量30 mg,3次/d或睡前服用,平均2 wk一疗程。

**5.5 适时终止妊娠** 应该遵循个体化综合评价原则开展临床实践。孕周、胎儿状况及病情程度等是决定ICP适时终止妊娠的关键,把握选择性早期分娩原则<sup>[2]</sup>仍是避免延长孕周过程中发生死胎风险的有效措施。

虽然没有充分循证证据证明妊娠37 wk前终止妊娠能改善ICP不良围生儿结局,但妊娠满37 wk后主动干预、尽早终止妊娠可避免继续待产可能出现的死胎风险<sup>[59]</sup>。在ICP病因及发病机制明了之前,ICP终止妊娠仍然需要把握选择性早期分娩原则,抓住晚期早产(34-36 wk+6 d)或足月早期(37-38 wk+6 d)积极终止妊娠的时机,尽可能避免延长孕周过程中发生的死胎风险<sup>[6]</sup>。

仍然应该坚持重度ICP积极处理方案,加强监护评价,抓住35 wk后晚期早产以剖宫产积极终止妊娠的时机,对防止意外死胎发生尤为重要<sup>[60]</sup>。

没有证据表明轻度ICP在孕39 wk前足月早期积极终止妊娠可以改善妊娠结局,不支持

**应用要点**  
本文根据最新的研究报告,总结国内外研究成果,对临床有一定的指导作用,并在一定程度上规范ICP的临床诊治。

# □ 同行评价

本文阐述了ICP诊断、治疗等方面的最新进展, 提供了最新的产科处理建议, 文章的科学性、创新性和可读性均较好。

轻度ICP在孕39 wk前足月早期分娩, 监护未发现胎儿缺氧表现, 允许延长孕周至39 wk<sup>[2,61]</sup>, 可经阴道试产, 产程早期加强胎儿监护、人工破膜观察羊水情况, 并放宽产时剖宫产结束分娩指征, 尽量避免困难助产。

虽然目前多数临床医生主张重度ICP于妊娠37 wk分娩, 轻度ICP可延长孕周至39 wk, 但ICP最佳分娩孕周仍未确定<sup>[2]</sup>。ICP在延长孕周过程中应加强监护, 把握35 wk后积极终止妊娠的指征: ICP以胆汁酸为分度标准尚不能很放心地用于指导临床实践。发病孕龄 $\leq 32$ 孕周, 瘙痒严重影响睡眠、生化异常明显(TBA $\geq 40$   $\mu\text{mol/L}$ 、ALT $\geq 200$  U/L), 合并FGR及ICP死胎史、多胎、先兆早产等, 或在延长孕周过程中出现病情进展、宫缩不能抑制、胎动异常、胎心率变异消失或NST无反应、羊水粪染等, 把握妊娠35 wk后以剖宫产积极终止妊娠的时机仍然十分重要。

## 6 结论

妊娠肝内胆汁淤积症发病机制不清, 诊断仍然是基于其他原因不能解释的妊娠期皮肤瘙痒症状及以血清转氨酶和/或胆汁酸水平升高的排除性诊断, 孕期任何时间胆汁酸水平 $\geq 40$   $\mu\text{mol/L}$ 定义为重度ICP。胎儿缺氧死亡可能与子宫-胎盘-胎儿单位代偿储备基础结构受损及应激代偿功能下降、胎儿血及羊水高水平胆汁酸对胎盘绒毛表面血管及脐血管浓度依赖性收缩作用有关。监护评价病情、宫缩及胎儿情况, 积极预防控制宫缩, 使用熊去氧胆酸500-1500 mg/d、或联合应用SAmE 800-1000 mg/d或RFP 300-1200 mg/d促进胆汁酸排泄, 促进胎儿生长及肺发育, 产前维生素K1预防母儿出血, 以及终止妊娠, 是ICP规范治疗的基本措施。孕周、胎儿状况及病情程度等是决定ICP适时终止妊娠的关键, 把握选择性早期分娩原则仍是避免延长孕周过程中发生死胎风险的有效措施。

## 7 参考文献

- 1 谢雯, 王艳斌, 赵红, 李玥, 段雪飞. 胆汁淤积性肝病诊断治疗专家共识. 中华实验和临床感染病杂志(电子版) 2009; 3: 474-487
- 2 Williamson C, Geenes V. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol* 2014; 124: 120-133 [PMID: 24901263 DOI: 10.1097/AOG.0000000000000346]
- 3 Ozkan S, Ceylan Y, Ozkan OV, Yildirim S. Review of a challenging clinical issue: Intrahepatic

- cholestasis of pregnancy. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 7134-7141 [PMID: 26109799 DOI: 10.3748/wjg.v21.i23.7134]
- 4 Geenes V, Chappell LC, Seed PT, Steer PJ, Knight M, Williamson C. Association of severe intrahepatic cholestasis of pregnancy with adverse pregnancy outcomes: a prospective population-based case-control study. *Hepatology* 2014; 59: 1482-1491 [PMID: 23857305 DOI: 10.1002/hep.26617]
- 5 王晓东, 姚强, 彭冰, 张力, 艾瑛, 邢爱耘, 刘淑芸. 1241例妊娠肝内胆汁淤积症临床分析. 中华肝脏病杂志 2007; 15: 291-293
- 6 Spong CY, Mercer BM, D'alton M, Kilpatrick S, Blackwell S, Saade G. Timing of indicated late-preterm and early-term birth. *Obstet Gynecol* 2011; 118: 323-333 [PMID: 21775849 DOI: 10.1097/AOG.0b013e3182255999]
- 7 Obstetrics Subgroup, Chinese Society of Obstetrics and Gynecology, Chinese Medical Association. [Guidelines for diagnosis and treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy (2015)]. *Zhonghua Fuchanke Zazhi* 2015; 50: 481-485 [PMID: 26311635]
- 8 Joshi D, James A, Quaglia A, Westbrook RH, Heneghan MA. Liver disease in pregnancy. *Lancet* 2010; 375: 594-605 [PMID: 20159293 DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61495-1]
- 9 Arrese M, Reyes H. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a past and present riddle. *Ann Hepatol* 2006; 5: 202-205 [PMID: 17060884]
- 10 Qi HB, Shao Y, Wu WX, Zhang JH. [Grading of intrahepatic cholestasis of pregnancy]. *Zhonghua Fuchanke Zazhi* 2004; 39: 14-17 [PMID: 14989980]
- 11 Muehlenberg K, Wiedmann K, Keppeler H, Sauerbruch T, Lammert F. [Recurrent intrahepatic cholestasis of pregnancy and chain-like choledocholithiasis in a female patient with stop codon in the ABDC4-gene of the hepatobiliary phospholipid transporter]. *Z Gastroenterol* 2008; 46: 48-53 [PMID: 18188816 DOI: 10.1055/s-2007-963422]
- 12 Reyes H, Báez ME, González MC, Hernández I, Palma J, Ribalta J, Sandoval L, Zapata R. Selenium, zinc and copper plasma levels in intrahepatic cholestasis of pregnancy, in normal pregnancies and in healthy individuals, in Chile. *J Hepatol* 2000; 32: 542-549 [PMID: 10782901 DOI: 10.1016/S0168-8278(00)80214-7]
- 13 Savander M, Ropponen A, Avela K, Weerasekera N, Cormand B, Hirvioja ML, Riikonen S, Ylikorkala O, Lehesjoki AE, Williamson C, Aittomäki K. Genetic evidence of heterogeneity in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gut* 2003; 52: 1025-1029 [PMID: 12801961 DOI: 10.1136/gut.52.7.1025]
- 14 王竹晨, 刘淑芸, 王靖华. 妊娠肝内胆汁淤积症患者血硒及胎盘硒水平变化与胎盘组织学改变的关系. 中华妇产科杂志 2000; 35: 476-478
- 15 Reyes H. What have we learned about intrahepatic cholestasis of pregnancy? *Hepatology* 2016; 63: 4-8 [PMID: 26473339 DOI: 10.1002/hep.28295]
- 16 Wikström Shemer E, Marschall HU. Decreased 1,25-dihydroxy vitamin D levels in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2010; 89: 1420-1423 [PMID: 20955096 DOI: 10.3109/00016349.2010.515665]
- 17 王晓东, 姚强, 周凡. 2011年中国妊娠肝内胆汁淤积症诊疗指南(第1版)解读. 中国医学前沿杂志(电子



- 版) 2013; 5: 41-43
- 18 王晓东, 孙琴, 张丽. 重视妊娠期肝内胆汁淤积症的规范化诊治. 中华妇幼临床医学杂志(电子版) 2011; 7: 89-193
  - 19 Klomp LW, Vargas JC, van Mil SW, Pawlikowska L, Strautnieks SS, van Eijk MJ, Juijn JA, Pabón-Peña C, Smith LB, DeYoung JA, Byrne JA, Gombert J, van der Brugge G, Berger R, Jankowska I, Pawlowska J, Villa E, Knisely AS, Thompson RJ, Freimer NB, Houwen RH, Bull LN. Characterization of mutations in ATP8B1 associated with hereditary cholestasis. *Hepatology* 2004; 40: 27-38 [PMID: 15239083 DOI: 10.1002/hep.20285]
  - 20 Dixon PH, Wadsworth CA, Chambers J, Donnelly J, Cooley S, Buckley R, Mannino R, Jarvis S, Syngelaki A, Geenes V, Paul P, Sothirathan M, Kubitz R, Lammert F, Tribe RM, Ch'ng CL, Marschall HU, Glantz A, Khan SA, Nicolaides K, Whittaker J, Geary M, Williamson C. A comprehensive analysis of common genetic variation around six candidate loci for intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 76-84 [PMID: 24366234 DOI: 10.1038/ajg.2013.406]
  - 21 Sookoian S, Castaño G, Burgueño A, Gianotti TF, Pirola CJ. Association of the multidrug-resistance-associated protein gene (ABCC2) variants with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Hepatol* 2008; 48: 125-132 [PMID: 17997497 DOI: 10.1016/j.jhep.2007.08.015]
  - 22 Davit-Spraul A, Gonzales E, Jacquemin E. NR1H4 analysis in patients with progressive familial intrahepatic cholestasis, drug-induced cholestasis or intrahepatic cholestasis of pregnancy unrelated to ATP8B1, ABCB11 and ABCB4 mutations. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2012; 36: 569-573 [PMID: 23142591 DOI: 10.1016/j.clinre.2012.08.008]
  - 23 陈富强, 范丽安. 人类白细胞抗原-DRB1基因多态性与妊娠期肝内胆汁淤积症的相关性研究. 中华妇产科杂志 2002; 37: 519-522
  - 24 张力, 刘淑芸, 陈强, 邹海, 左雅琴, 徐晓红, 陈扬会. 雌激素受体2基因多态性与妊娠期肝内胆汁淤积症关联分析. 中华医学遗传学杂志 2006; 23: 434-436
  - 25 殷艳, 朱启英, 任思佳, 王冬梅. 雌激素 $\beta$ 受体基因多态性与维吾尔族和汉族孕妇妊娠期肝内胆汁淤积症的关系. 中华预防医学杂志 2012; 46: 269-272
  - 26 Bull LN, Hu D, Shah S, Temple L, Silva K, Huntsman S, Melgar J, Geiser MT, Sanford U, Ortiz JA, Lee RH, Kusanovic JP, Ziv E, Vargas JE. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy (ICP) in U.S. Latinas and Chileans: Clinical features, Ancestry Analysis, and Admixture Mapping. *PLoS One* 2015; 10: e0131211 [PMID: 26126184 DOI: 10.1371/journal.pone.0131211]
  - 27 王晓莉, 张力, 欧容清, 王璟, 刘淑芸, 陈强, 苏品瓌. CYP1A1基因多态性与妊娠期肝内胆汁淤积症相关性研究. 中华医学遗传学杂志 2008; 25: 70-72
  - 28 王晓莉, 谭欣, 张力, 欧容清, 颜爱华, 陈强, 邹海. CYP1B1基因多态性与妊娠期肝内胆汁淤积症易感性的关系. 四川大学学报(医学版) 2008; 39: 434-437
  - 29 Crocenzi FA, Mottino AD, Cao J, Veggi LM, Pozzi EJ, Vore M, Coleman R, Roma MG. Estradiol-17 $\beta$ -D-glucuronide induces endocytic internalization of Bsep in rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2003; 285: G449-G459 [PMID: 12702498 DOI: 10.1152/ajpgi.00508.2002]
  - 30 Geier A, Dietrich CG, Gerloff T, Haendly J, Kullak-Ublick GA, Stieger B, Meier PJ, Matern S, Gartung C. Regulation of basolateral organic anion transporters in ethinylestradiol-induced cholestasis in the rat. *Biochim Biophys Acta* 2003; 1609: 87-94 [PMID: 12507762 DOI: 10.1016/S0005-2736(02)00657-0]
  - 31 Reyes H, Sjövall J. Bile acids and progesterone metabolites in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Ann Med* 2000; 32: 94-106 [PMID: 10766400]
  - 32 Abu-Hayyeh S, Martinez-Becerra P, Sheikh Abdul Kadir SH, Selden C, Romero MR, Rees M, Marschall HU, Marin JJ, Williamson C. Inhibition of Na<sup>+</sup>-taurocholate Co-transporting polypeptide-mediated bile acid transport by cholestatic sulfated progesterone metabolites. *J Biol Chem* 2010; 285: 16504-16512 [PMID: 20177056 DOI: 10.1074/jbc.M109.072140]
  - 33 Vallejo M, Briz O, Serrano MA, Monte MJ, Marin JJ. Potential role of trans-inhibition of the bile salt export pump by progesterone metabolites in the etiopathogenesis of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Hepatol* 2006; 44: 1150-1157 [PMID: 16458994 DOI: 10.1016/j.jhep.2005.09.017]
  - 34 Abu-Hayyeh S, Papacleovoulou G, Lövgren-Sandblom A, Tahir M, Oduwole O, Jamaludin NA, Ravat S, Nikolova V, Chambers J, Selden C, Rees M, Marschall HU, Parker MG, Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy levels of sulfated progesterone metabolites inhibit farnesoid X receptor resulting in a cholestatic phenotype. *Hepatology* 2013; 57: 716-726 [PMID: 22961653 DOI: 10.1002/hep.26055]
  - 35 Abu-Hayyeh S, Ovadia C, Lieu T, Jensen DD, Chambers J, Dixon PH, Lövgren-Sandblom A, Bolier R, Tolenaars D, Kremer AE, Syngelaki A, Noori M, Williams D, Marin JJ, Monte MJ, Nicolaides KH, Beuers U, Oude-Elferink R, Seed PT, Chappell L, Marschall HU, Bunnett NW, Williamson C. Prognostic and mechanistic potential of progesterone sulfates in intrahepatic cholestasis of pregnancy and pruritus gravidarum. *Hepatology* 2016; 63: 1287-1298 [PMID: 26426865 DOI: 10.1002/hep.28265]
  - 36 Larson SP, Kovilam O, Agrawal DK. Immunological basis in the pathogenesis of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Expert Rev Clin Immunol* 2016; 12: 39-48 [PMID: 26469633 DOI: 10.1586/1744666X.2016.1101344]
  - 37 Yayi H, Danqing W, Shuyun L, Jicheng L. Immunologic abnormality of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 2010; 63: 267-273 [PMID: 20085564 DOI: 10.1111/j.1600-0897.2009.00798.x]
  - 38 Du Q, Zhou L, Hao K, Pan Y, Duan T. Study on the regulation of cell adhesion molecule expression and function in placenta from women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Med Hypotheses* 2013; 81: 374-375 [PMID: 23810461 DOI: 10.1016/j.mehy.2013.05.018]
  - 39 Marschall HU, Wikström Shemer E, Ludvigsson JF, Stephansson O. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and associated hepatobiliary disease: a population-based cohort study. *Hepatology* 2013; 58: 1385-1391 [PMID: 23564560 DOI: 10.1002/

- hep.26444]
- 40 Wikström Shemer EA, Stephansson O, Thuresson M, Thorsell M, Ludvigsson JF, Marschall HU. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and cancer, immune-mediated and cardiovascular diseases: A population-based cohort study. *J Hepatol* 2015; 63: 456-461 [PMID: 25772037 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.03.010]
- 41 Papacleovoulou G, Abu-Hayyeh S, Nikolopoulou E, Briz O, Owen BM, Nikolova V, Ovadia C, Huang X, Vaarasmaki M, Baumann M, Jansen E, Albrecht C, Jarvelin MR, Marin JJ, Knisely AS, Williamson C. Maternal cholestasis during pregnancy programs metabolic disease in offspring. *J Clin Invest* 2013; 123: 3172-3181 [PMID: 23934127 DOI: 10.1172/JCI68927]
- 42 王晓东, 姚强, 彭冰, 张力, 艾瑛, 刘淑芸. 妊娠肝内胆汁淤积症1210例围生结局分析. *中华医学杂志* 2006; 86: 446-449
- 43 张耀, 刘淑芸, 王晓东. 妊娠肝内胆汁淤积症患者胎儿缺氧的影响因素. *中华妇产科杂志* 2000; 35: 600-602
- 44 Williamson C, Gorelik J, Eaton BM, Lab M, de Swiet M, Korchev Y. The bile acid taurocholate impairs rat cardiomyocyte function: a proposed mechanism for intra-uterine fetal death in obstetric cholestasis. *Clin Sci (Lond)* 2001; 100: 363-369 [PMID: 11256973 DOI: 10.1042/cs1000363]
- 45 Costoya AL, Leontic EA, Rosenberg HG, Delgado MA. Morphological study of placental terminal villi in intrahepatic cholestasis of pregnancy: histochemistry, light and electron microscopy. *Placenta* 1980; 1: 361-368 [PMID: 7454694 DOI: 10.1016/S0143-4004(80)80038-5]
- 46 何毛毛, 刘正飞, 王晓东. 妊娠肝内胆汁淤积症患者胎盘小叶绒毛血管系统的体视学研究. *四川大学学报(医学版)* 2011; 42: 797-801
- 47 刘伯宁, 沈宁, 陶雯琪, 洪子复, 戴钟英, 李德明. 妊娠肝内胆汁淤积症胎盘的组织计量测定. *中华妇产科杂志* 1988; 23: 9-12
- 48 王晓东, 刘淑芸, 衡正昌. 妊娠肝内胆汁淤积症胎儿宫内缺氧机理的初步探讨. *中华妇产科杂志* 1998; 33: 68-70
- 49 Mullally BA, Hansen WF. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: review of the literature. *Obstet Gynecol Surv* 2002; 57: 47-52 [PMID: 11773831 DOI: 10.1097/00006254-200201000-00023]
- 50 王晓东, 余海燕, 何毛毛. 人胎盘促肾上腺皮质激素释放激素自身受体激活效应. *四川大学学报(医学版)* 2007; 38: 101-104
- 51 Zhou F, He MM, Liu ZF, Zhang L, Gao BX, Wang XD. Expression of corticotrophin-releasing hormone and its receptor in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Placenta* 2013; 34: 401-406 [PMID: 23478074 DOI: 10.1016/j.placenta.2013.02.006]
- 52 Zhou F, Zhang L, Sun Q, Wang XD. Expression of urocortin and corticotrophin-releasing hormone receptor-2 in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Placenta* 2014; 35: 962-968 [PMID: 25172671 DOI: 10.1016/j.placenta.2014.07.019]
- 53 Germain AM, Kato S, Carvajal JA, Valenzuela GJ, Valdes GL, Glasinovic JC. Bile acids increase response and expression of human myometrial oxytocin receptor. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 577-582 [PMID: 14520238 DOI: 10.1067/S0002-9378(03)00545-3]
- 54 Glantz A, Marschall HU, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Relationships between bile acid levels and fetal complication rates. *Hepatology* 2004; 40: 467-474 [PMID: 15368452 DOI: 10.1002/hep.20336]
- 55 Zecca E, De Luca D, Barbato G, Marras M, Tiberi E, Romagnoli C. Predicting respiratory distress syndrome in neonates from mothers with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Early Hum Dev* 2008; 84: 337-341 [PMID: 17928172 DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2007.09.012]
- 56 Oztekin D, Aydal I, Oztekin O, Okcu S, Borekci R, Tinar S. Predicting fetal asphyxia in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2009; 280: 975-979 [PMID: 19322574 DOI: 10.1007/s00404-009-1052-x]
- 57 Kawakita T, Parikh LI, Ramsey PS, Huang CC, Zeymo A, Fernandez M, Smith S, Iqbal SN. Predictors of adverse neonatal outcomes in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 213: 570.e1-570.e8 [PMID: 26071912 DOI: 10.1016/j.ajog.2015.06.021]
- 58 Geenes V, Chambers J, Khurana R, Shemer EW, Sia W, Mandair D, Elias E, Marschall HU, Hague W, Williamson C. Rifampicin in the treatment of severe intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2015; 189: 59-63 [PMID: 25864112 DOI: 10.1016/j.ejogrb.2015.03.020]
- 59 Lee RH, Kwok KM, Ingles S, Wilson ML, Mullin P, Incerpi M, Pathak B, Goodwin TM. Pregnancy outcomes during an era of aggressive management for intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am J Perinatol* 2008; 25: 341-345 [PMID: 18509787 DOI: 10.1055/s-2008-1078756]
- 60 Henderson CE, Shah RR, Gottimukkala S, Ferreira KK, Hamaoui A, Mercado R. Primum non nocere: how active management became modus operandi for intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 211: 189-196 [PMID: 24704063 DOI: 10.1016/j.ajog.2014.03.058]

编辑: 于明茜 电编: 胡珊







Published by **Baishideng Publishing Group Inc**  
8226 Regency Drive, Pleasanton,  
CA 94588, USA  
Fax: +1-925-223-8242  
Telephone: +1-925-223-8243  
E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

