

· 临床指南 ·

妊娠期肝内胆汁淤积症临床诊治和管理指南(2024 版)

中华医学会妇产科学分会产科学组 中华医学会围产医学分会

通信作者:漆洪波,重庆医科大学附属妇女儿童医院妇产科,重庆 401147, Email: qihongbo728@163.com; 杨慧霞,北京大学第一医院妇产科,北京 100034, Email: yanghuixia@bjmu.edu.cn; 刘兴会,四川大学华西第二医院妇产科,成都 610041, Email: xinghui.liu@163.com

【摘要】 妊娠期肝内胆汁淤积症(ICP)是妊娠中晚期的重要并发症,可导致死胎、早产等围产儿严重并发症。中华医学会妇产科学分会产科学组和中华医学会围产医学分会组织国内专家,基于国内外指南、共识和新近发表的循证医学证据,围绕 ICP 的高危因素、临床表现、围产结局、诊断、严重程度分级、母胎监测、治疗方法、终止妊娠时机和方式、产后随访等 10 个关键的临床问题,组织会议反复讨论并提出相应的推荐意见,以指导 ICP 的临床诊治和管理。

妊娠期肝内胆汁淤积症(intrahepatic cholestasis of pregnancy, ICP)是一种发生于妊娠中晚期的重要产科并发症。ICP 的临床特征是皮肤瘙痒和血清总胆汁酸(total bile acid, TBA)水平升高,并多在分娩后迅速消退。ICP 对母体风险很小,但血清胆汁酸可通过胎盘屏障并在胎儿体内及羊水中聚积,可导致死胎、羊水胎粪污染和早产等严重并发症^[1-2]。中国已经在 ICP 的诊治中积累了一定的临床经验,中华医学会妇产科学分会产科学组分别在 2011 年和 2015 年制订了第 1、2 版《妊娠期肝内胆汁淤积症诊疗指南》(以下分别简称 2011 版中华医学会指南、2015 版中华医学会指南)^[3-4],对我国 ICP 诊治的规范起到了重要的指导作用。近年来,在 ICP 诊治方面又有了新的进展和认识。为降低围产期相关母儿并发症的发生,指导临床诊断和治疗 ICP,中华医学会妇产科学分会产科学组和中华医学会围产医学分会组织国内多位专家,基于国内外指南、共识和新近发表的循证医学证据,围绕 ICP 的高危因素、临床表现、围产结局、诊断、严重程度分度、母

胎监测、治疗方法、终止妊娠时机和方式、产后随访等 10 个关键的临床问题,组织会议反复讨论并提出相应的推荐意见,以指导 ICP 的临床诊治和管理。

本指南由中华医学会妇产科学分会产科学组和中华医学会围产医学分会发起,立足于解决 ICP 诊疗过程中的相关问题。临床问题和推荐意见的构建遵循 WHO 关于专家共识和指南的定义以及中华医学会关于专家共识的规定^[5]。

本指南通过专家咨询,并基于文献调研结果拟定临床问题,检索时间段为 2018 年 1 月至 2023 年 7 月,检索数据库主要为 PubMed、中国知网、万方数据。英文检索词主要包括“intrahepatic cholestasis”“pregnancy”“stillbirth”“preterm labor”“bile acid”“ursodeoxycholic acid”,中文检索词主要包括“妊娠期肝内胆汁淤积症”“早产”“死胎”“胆汁酸”“熊去氧胆酸”。文献的观察对象为 ICP 孕妇,年龄、种族和国籍不限。治疗措施为药物治疗和终止妊娠,结局指标主要为围产期结局,包括死胎、早产等不良并发症的发生率等。首选国内外公开发表的荟萃

DOI: 10.3760/cma.j.cn112141-20230914-00099

收稿日期 2023-09-14 本文编辑 张楠

引用本文:中华医学会妇产科学分会产科学组,中华医学会围产医学分会.妊娠期肝内胆汁淤积症临床诊治和管理指南(2024 版)[J].中华妇产科杂志,2024,59(2):97-107. DOI: 10.3760/cma.j.cn112141-20230914-00099.



中华医学杂志社
Chinese Medical Association Publishing House

版权所有 违者必究



分析、系统评价和大样本量的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT),若无则纳入队列研究或样本量较少的RCT。排除动物实验、细胞实验、发表语言非中文或英文、无法获取全文以及质量较低的文献。筛选文献时,主要通过阅读标题、目录和摘要排除无效文献,纳入文献按照重要性进行精读、泛读、寻读和略读。

本指南推荐意见的拟定主要基于高质量的循证证据,对于证据质量较低或缺乏循证证据的临床问题,基于确认的推荐意见、循证证据和专家意见起草初稿。初稿形成后,组织相关同行专家进行评审,并根据评审意见对指南初稿进行修正,修正稿在经得所有专家确认后发布。本指南计划3~5年内根据临床证据的发表情况进行更新。

临床问题1:与ICP相关的高危因素有哪些?

ICP发病有明显的地域和种族差异,世界各地的ICP发病率有很大差异,从<1%到27.6%不等^[6-7]。中国以四川、重庆等长江流域地区发病率最高,2000年,四川大学华西第二医院住院孕妇中,ICP孕妇的占比达6.0%;2020年的研究显示,中国ICP的发病率为6.06%^[8-9]。及时识别ICP的高危因素有助于尽早实施恰当的产前干预。目前发表的临床研究中揭示的ICP高危因素并不完全一致。有队列研究对纳入的39 742例孕产妇分析显示,孕产妇年龄<25岁或>35岁、孕前体重指数(body mass index, BMI)过低和过高、乙肝表面抗原阳性、多胎妊娠、母亲教育程度低、妊娠期体重增加不达标、体外受精、剖宫产史及≥2次流产史与ICP的风险增加有关^[10]。除了上述因素,另有纳入39 244例孕产妇的回顾性研究分析发现,患有妊娠期高血压、子痫前期、血小板减少症、高脂血症和妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)的孕妇患ICP的风险较高^[11]。有研究聚焦于血清TBA>100 μmol/L的极重度ICP孕妇,结果发现,在ICP孕妇中,GDM、ICP病史、既往胆囊切除术和吸烟史的孕妇更有可能发展为极重度ICP^[12]。此外,既往有肝胆疾病史的妇女更容易患ICP。芬兰的一项基于人群的RCT显示,患有丙型肝炎(RR=3.5, 95%CI为1.6~7.6)、非酒精性肝硬化(RR=8.2, 95%CI为1.9~35.5)、胆结石和胆囊炎(RR=3.7, 95%CI为3.2~4.2)和非酒精性胰腺炎(RR=3.2, 95%CI为1.7~5.7)的妇女发生ICP的概率较高^[13]。建议临床医师排查ICP的高危因素,尤其是ICP高发地区;关注孕妇

年龄、体重、生育史以及既往病史(包括ICP病史、乙型肝炎病史、肝胆疾病史)。此外,还应做好妊娠期宣教、妊娠期保健与评估,监测妊娠期血压、血糖、体重增长出现异常等情况,及时发现和控制高危因素。

【推荐意见1-1】 ICP的高危因素包括孕妇年龄(<25岁或>35岁)、孕前BMI(过低和过高)、多胎妊娠、体外受精、剖宫产史、≥2次流产史、乙型肝炎表面抗原阳性、妊娠期高血压疾病、血小板减少症、高脂血症、GDM以及既往有肝胆疾病史等。(强推荐,证据等级中)

【推荐意见1-2】 建议临床医师排查ICP的高危因素,尤其是在ICP高发地区;做好妊娠期宣教、妊娠期保健与评估,监测妊娠期血压、血糖、体重增长出现异常等情况,及时发现和控制高危因素。(强推荐,证据等级中)

临床问题2:ICP有何临床表现?

ICP最初的主要症状为发生在妊娠中晚期(通常在妊娠30周以后)的皮肤瘙痒。常见部位是手掌和足底,但也可能出现在身体其他部位。皮肤瘙痒常于夜间加剧,可能导致失眠、易怒,甚至抑郁^[14]。Glantz等^[15]在1999—2002年纳入了45 000多例孕妇进行研究发现,皮肤瘙痒的发生率约为2.1%,而ICP的发生率约为1.5%。另有研究报道,皮肤瘙痒是妊娠期较为常见的症状,23%的孕妇出现皮肤瘙痒^[14]。因此,需要排除其他相关疾病导致的皮肤瘙痒如获得性免疫缺陷综合征(AIDS)、肝脏疾病、慢性肾功能衰竭,以及与妊娠相关的疾病包括妊娠特发性皮疹、妊娠性多形疹、妊娠期类天疱疮等。ICP引起的皮肤瘙痒除了出现皮肤抓痕外,通常无皮疹,但严重的瘙痒可导致皮肤结节性痒疹,可能被误诊为皮疹^[16]。2015版中华医学会指南指出,皮肤瘙痒是ICP主要的首发症状,同时可伴有皮肤抓痕^[4]。

此外,皮肤瘙痒发生后的4周内,部分ICP孕妇可出现轻度黄疸^[4, 17],但发生率报道不一,为10%~25%。美国母胎医学学会(Society for Maternal-Fetal Medicine, SMFM)指南(2020)认为,黄疸在ICP中并不常见,偶尔可能出现尿色加深、粪便颜色变浅等情况,但较为少见,此时可能合并其他胆道疾病^[18]。其他少见症状包括腹痛、恶心、呕吐、食欲不振、脂肪泻等。ICP的临床症状于分娩后1~3周内自行消退,这更是ICP的临床特点。



【推荐意见 2】 如果孕妇于妊娠中晚期出现皮肤瘙痒,伴有抓痕、黄疸或消化道症状,推荐临床医师关注上述症状并对孕妇进行 ICP 筛查。(强推荐,证据等级高)

临床问题 3: ICP 对围产结局有何影响?

ICP 可导致严重的围产儿并发症,包括胎儿窘迫、羊水胎粪污染、死胎、早产(包括治疗性和自发性)等。ICP 孕妇死胎的发生率显著高于非 ICP 孕妇。美国报道的 ICP 孕妇 37 周及以上孕周死胎的发生率为 0.1%~0.3%^[19-20]。排除其他可能导致死胎的原因(如子痫前期、妊娠期糖尿病、胎儿生长受限、胎儿畸形等),妊娠 37 周后因 ICP 引起的死胎发生率约为 1.2%^[21]。一项研究发现,20 例与 ICP 相关的死胎病例中,其中位死亡孕周为妊娠 38 周,仅有 2 例死胎发生于妊娠 37 周之前^[22]。

ICP 孕妇死胎的发生与孕妇血清 TBA 水平有关^[23-24]。一项前瞻性队列研究评估了孕妇血清 TBA 水平对胎儿的影响,在校正了年龄、BMI、种族等因素后发现,ICP 孕妇血清 TBA $\geq 40 \mu\text{mol/L}$ 时死胎的发生率显著高于非 ICP 孕妇^[25]。2019 年的一项研究证实,与非 ICP 孕妇相比,血清 TBA 水平为 10~39 $\mu\text{mol/L}$ 组与 40~99 $\mu\text{mol/L}$ 组死胎的发生率并无显著差异,而 $\geq 100 \mu\text{mol/L}$ 组死胎的发生率显著升高,达 3.44% ($RR=30.50$, 95% CI 为 8.83~105.30)^[26];类似的研究结论在另一项系统评价中也得到了证实,孕妇血清 TBA $\geq 100 \mu\text{mol/L}$ 时,死胎的发生率为 5.9%,围产儿死亡率为 6.8%^[27]。因此,2022 年英国皇家妇产科医师学院(Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, RCOG) ICP 指南^[28]指出,ICP 孕妇血清 TBA $< 100 \mu\text{mol/L}$ 时并不会导致死胎发生率升高,仅当血清 TBA $\geq 100 \mu\text{mol/L}$ 时,死胎的发生率会显著升高。然而,上述研究数据和指南应该谨慎解读,因为在其引用的大多数研究中,孕妇已通过有效的 ICP 管理以预防死胎的发生,从而降低了 ICP 的死胎发生率。因此,SMFM 指南^[18]也指出,尽管 ICP 孕妇血清 TBA 水平较低时死胎的发生率较低,但是,当血清 TBA $< 40 \mu\text{mol/L}$ 时,死胎等围产儿不良结局的发生风险仍有增加,需要警惕和重视。

ICP 可导致治疗性或自发性早产风险显著升高^[29]。自发性早产孕妇瘙痒症状会更早出现,并且自发性早产的发生率随着孕妇血清 TBA 水平的升高而增高,TBA 水平 10~39 $\mu\text{mol/L}$ 和 40~99 $\mu\text{mol/L}$

时早产的发生率分别为 5.4% 和 8.6%,而 TBA $\geq 100 \mu\text{mol/L}$ 时早产的发生率显著升高达 18.2%^[27]。而另一项类似研究发现,血清 TBA 水平为 10~39、40~99 和 $\geq 100 \mu\text{mol/L}$ 的孕妇,早产的发生率分别为 16.5% (373/2 264)、19.1% (261/1 368) 和 30.5% (157/514)^[26]。有限的证据表明,ICP 孕妇产前子痫前期的发生风险增加。瑞典的大型队列研究发现,ICP 孕妇产前子痫前期的校正后发生风险为 2.62 (95% CI 为 2.32~2.78)^[30]。另一项随机(非匹配)选择性对照研究发现,患有 ICP 的孕妇产前子痫前期的发生率增高约 5 倍,其中血清 TBA $\geq 40 \mu\text{mol/L}$ 的孕妇风险最高。子痫前期通常发生于 ICP 诊断 2~4 周后,且所有病例中蛋白尿均先于血压升高出现^[31]。

此外,当 TBA $\geq 40 \mu\text{mol/L}$ 时其他围产儿不良结局的发生风险也会显著升高,包括胎儿窘迫(约 19%)、新生儿窒息(5 分钟 Apgar 评分 < 7 分为 2%,脐动脉 pH 值 < 7 为 1%)、羊水胎粪污染(约 15%)等^[26,32]。

【推荐意见 3-1】 产前检查时应告知 ICP 孕妇相关围产结局,ICP 主要不良结局包括死胎、早产(包括自发性及医源性)、羊水胎粪污染、新生儿呼吸窘迫综合征、子痫前期等。(强推荐,证据等级高)

【推荐意见 3-2】 死胎和早产的发生风险与血清 TBA 水平有关,当孕妇血清 TBA $\geq 100 \mu\text{mol/L}$ 时,死胎和早产的发生风险显著升高。(强推荐,证据等级中)

临床问题 4: 如何诊断 ICP?

妊娠期间出现其他原因无法解释的皮肤瘙痒,应警惕 ICP。妊娠期 23% 的孕妇会出现皮肤瘙痒,但只有 1.6% 由 ICP 所致^[14]。皮肤瘙痒是 ICP 最常见的临床首发症状,先于实验室指标异常出现,通常发生于妊娠晚期^[33]。ICP 所致皮肤瘙痒无原发性皮损,偶有皮肤抓痕,主要影响手掌及足底,逐渐延及全身,夜间加重,分娩后快速消退。临床上应重视病史询问及身体检查,同时注意与皮肤瘙痒常见病因如妊娠特发性皮疹、妊娠性多形疹、妊娠期类天疱疮等进行鉴别,其中,最常见的妊娠瘙痒性疾病是妊娠特发性皮疹,其与面部、眼睑、颈部、肘前窝和腘窝、躯干、四肢的湿疹样皮疹有关^[34]。当妊娠晚期出现皮肤瘙痒、偶有皮肤抓痕、昼轻夜重,应考虑 ICP 所致,需动态检测孕妇血清 TBA 水平及肝功能变化等实验室指标,避免漏诊及延迟诊断^[18]。

国际上对于 ICP 的实验室诊断至今尚无统一标准。一项研究正常孕妇血清 TBA 参考值的结果



显示,正常孕妇血清 TBA 水平波动于 0.3~9.8 $\mu\text{mol/L}$,整个妊娠期无显著变化^[35]。部分指南将孕妇血清 TBA $\geq 10 \mu\text{mol/L}$ 作为诊断 ICP 的阈值比较合理,2015 版中华医学会指南和 2020 年 SMFM 指南均提出,孕妇空腹血清 TBA $\geq 10 \mu\text{mol/L}$ 可诊断 ICP^[4, 18]。但此阈值对于 ICP 诊断的准确率有待商榷。孕妇血清 TBA 水平可能受到进餐的影响,餐后血清 TBA 水平通常高于空腹^[32]。一项 RCT 研究显示,餐后 TBA 水平的诊断准确率更高,非空腹 TBA $\geq 40 \mu\text{mol/L}$ 可诊断重度 ICP,且当餐后 TBA $< 19 \mu\text{mol/L}$ 时自发性早产或死胎的发生率没有增高,故将餐后 TBA $\geq 19 \mu\text{mol/L}$ 作为诊断阈值可提高 ICP 诊断的准确率^[36]。基于此项研究结果,2022 年 RCOG 指南^[28]以及 2023 年澳大利亚和新西兰产科医学会 (SOMANZ) 专家共识^[37] 均将餐后 TBA $\geq 19 \mu\text{mol/L}$ 作为 ICP 的诊断标准。基于已有证据,本共识推荐将空腹血清 TBA $\geq 10 \mu\text{mol/L}$ 或餐后血清 TBA $\geq 19 \mu\text{mol/L}$ 作为 ICP 的诊断标准。

虽然 90% 的 ICP 孕妇血清 TBA 水平升高是最早出现的血液生化检查异常指标,但血清氨基转移酶 (转氨酶) 也是临床诊断 ICP 时常用的生化参考指标。虽然敏感度没有 TBA 高,但 2015 版中华医学会指南^[4]、2020 年 SMFM 指南^[18]、2022 年 RCOG 年指南^[28]以及 2023 年 SOMANZ 专家共识^[37] 均推荐有必要进行血清转氨酶检测。尤其是当孕妇出现体重降低、食欲差、黄疸、疲劳不适、上腹疼痛时,可以行血清转氨酶检测,但血清转氨酶不是诊断 ICP 的必要标准^[38]。此外,确立 ICP 的诊断必须排除其他原因引起的皮肤瘙痒或血清 TBA 水平升高等实验室指标异常。所有的指南和专家共识均建议诊断 ICP 应排除肝炎病毒、EB 病毒、巨细胞病毒感染等,同时建议常规行超声检查以排除孕妇的肝胆疾病。

【推荐意见 4-1】 妊娠期间出现其他原因无法解释的皮肤瘙痒,应警惕 ICP。(强推荐,证据等级高)

【推荐意见 4-2】 孕妇空腹 TBA $\geq 10 \mu\text{mol/L}$ 或餐后 TBA $\geq 19 \mu\text{mol/L}$ 可诊断为 ICP。(强推荐,证据等级高)

【推荐意见 4-3】 血清转氨酶可作为 ICP 诊断的生化参考指标,但不是诊断 ICP 的必要标准。(弱推荐,证据等级低)

【推荐意见 4-4】 确立 ICP 的诊断必须排除其他原因引起的皮肤瘙痒或者血清 TBA 水平升高等实验室指标异常。建议常规行超声检查以排除孕

妇的肝胆疾病。(强推荐,证据等级高)

临床问题 5: 如何对 ICP 的严重程度进行分度?

ICP 孕妇血清 TBA 水平与不良围产结局密切相关。多项研究表明,孕妇血清 TBA $\geq 40 \mu\text{mol/L}$ 时,死胎、早产、新生儿窒息、新生儿呼吸窘迫综合征及胎儿心脏功能障碍等的发生风险更高^[22, 25, 32, 39],为此,孕妇血清 TBA 水平是 ICP 分度的主要指标。我国最早于 2004 年首次提出将 ICP 进行分度 (分为轻度 ICP 和重度 ICP), 并发现对 ICP 进行分度有助于改善围产儿预后^[40]。此后,2015 版中华医学会指南^[4]建议,根据孕妇血清 TBA 水平将 ICP 分为轻度及重度,将 TBA 水平 10~39 $\mu\text{mol/L}$ 定义为轻度 ICP; 将 TBA $\geq 40 \mu\text{mol/L}$ 、严重瘙痒、伴有其他情况 (如多胎妊娠、妊娠期高血压疾病、复发性 ICP、曾因 ICP 致围产儿死亡者等之一)、早发型 ICP 等视为重度 ICP。在此指南基础上,结合目前最新研究结果^[26-27, 36], 本指南推荐将符合下列条件之一者定义为重度 ICP: (1) 孕妇血清 TBA 水平为 40~99 $\mu\text{mol/L}$; (2) 血清胆红素水平升高; (3) 伴有其他情况,如多胎妊娠、子痫前期、复发性 ICP、曾因 ICP 致围产儿死亡者等情况之一者; (4) 早发型 ICP。

如前所述,已有高质量研究表明孕妇血清 TBA $\geq 100 \mu\text{mol/L}$ 时,死胎和早产的发生率显著升高^[26-27]。为提醒临床重视和加强妊娠期管理,参考国际最新 ICP 指南和专家共识^[18, 28, 37], 本指南推荐将孕妇血清 TBA $\geq 100 \mu\text{mol/L}$ 作为极重度 ICP 的诊断阈值。

早发型 ICP 围产儿结局更差,推荐归入重度 ICP 管理^[41]。国内外多项涉及早发型 ICP 的研究均未使用统一的孕周^[42-46],故国内外尚无统一的早发型 ICP 的诊断标准。有研究发现,ICP 发病孕周 $<$ 妊娠 28 周孕妇的 TBA 水平和不良妊娠结局 (包括早产、羊水胎粪污染、胎儿窘迫和新生儿窒息) 的发生率较晚发型 (发病孕周 ≥ 28 周) 均显著升高; 如果将发病孕周以妊娠 32 周为界进行比较,虽然两组孕妇的 TBA 水平存在显著差异,但不良妊娠结局发生率的差异均无统计学意义; 因此认为妊娠 28 周前发病的 ICP 定义为早发型 ICP 更为合理^[42]。另有研究者将早发型 ICP 定义为妊娠 28 周前发病的 ICP,认为早发型 ICP 孕妇的病情更重,围产结局不良^[47]。虽然目前对于早发型 ICP 诊断的最佳孕周节点尚缺乏更多高质量证据支持,但为了更为合理



和严格地管理早发型 ICP、避免过度诊断和处理,本指南推荐将妊娠 28 周设定为诊断早发型 ICP 的时间节点。

【推荐意见 5-1】 轻度 ICP 诊断标准:(1) 孕妇空腹血清 TBA 水平 10~39 $\mu\text{mol/L}$ 或餐后血清 TBA 水平 19~39 $\mu\text{mol/L}$;(2) 临床症状以皮肤瘙痒为主,无明显其他症状。(强推荐,证据等级高)

【推荐意见 5-2】 重度 ICP 诊断标准:(1) 孕妇血清 TBA 水平 40~99 $\mu\text{mol/L}$;(2) 血清胆红素水平高于正常值;(3) 伴有其他情况,如多胎妊娠、子痫前期、复发性 ICP、曾因 ICP 致围产儿死亡者等情况之一者;(4) 早发型 ICP。(强推荐,证据等级中)

【推荐意见 5-3】 极重度 ICP 诊断标准:孕妇血清 TBA 水平 $\geq 100 \mu\text{mol/L}$ 。(强推荐,证据等级中)

临床问题 6: 如何进行 ICP 孕妇的妊娠期母胎监测?

鉴于孕妇血清 TBA 水平与不良围产结局的相关性,推荐将孕妇血清 TBA 水平检测作为 ICP 病情监测的最主要指标,有助于指导终止妊娠时机。值得注意的是,当孕妇血清 TBA 水平升高考虑诊断 ICP 时,应在 1 周左右复测 TBA 水平。研究报道,当初诊 TBA $\geq 100 \mu\text{mol/L}$ 或 40~99 $\mu\text{mol/L}$ 时,1 周后复查 TBA 水平通常会有所降低^[48]。基于此,RCOG 指南推荐应 1 周后复查 TBA 后再决定对 ICP 孕妇进行何种方式的治疗^[28],并建议轻度 ICP 在接近妊娠 38 周时,每周复查孕妇血清 TBA 水平;对于重度 ICP 孕妇,在接近妊娠 35 周时每周复查 TBA 水平直至分娩;对于极重度 ICP 孕妇不推荐进行复查,因为复查并不能改变终止妊娠的时机。而 2023 年 SOMANZ 专家共识建议,轻度 ICP 应在妊娠晚期每 2 周复查 TBA 水平,重度或极重度 ICP 应每周复查 1 次 TBA 水平^[37],与 2015 版中华医学会指南^[4]的推荐类似。故本指南推荐,轻度 ICP 每 1~2 周复查 1 次 TBA 水平直至分娩;重度或极重度 ICP 每周复查 1 次 TBA 水平直至分娩。

对于胎儿监测,由于 ICP 孕妇的胎儿宫内死亡的不可预测性及突发性,有文献报道,即使是轻度 ICP 也可能发生死胎^[28]。然而,迄今为止尚无特异有效的胎儿监测手段,并且更密切的胎儿监测尚未被证明可有效预测死胎风险。有研究发现,ICP 死胎发生于无应激试验反应型的数日后^[49-50]。目前,RCOG 指南、SMFM 指南和 SOMANZ 专家共识均认为胎儿监测并不能减少死胎的发生,故并不推荐连

续监测胎儿宫内情况,仅当孕妇出现胎动减少^[28]、电子胎心监护出现异常可能终止妊娠^[18]或存在其他妊娠并发症指征^[37]时建议行胎儿监测,但何种监测频率合适尚无足够证据推荐^[17-18]。结合中国国情和 2015 版中华医学会指南^[4],本指南仍推荐采用胎动、电子胎心监护及超声检查监测胎儿宫内情况。

【推荐意见 6-1】 轻度 ICP 每 1~2 周复查 1 次孕妇血清 TBA 水平直至分娩;重度和极重度 ICP 推荐每周复查 1 次 TBA 水平直至分娩。(弱推荐,证据等级低)

【推荐意见 6-2】 建议通过胎动、电子胎心监护及超声检查监测胎儿宫内情况,但胎儿监测并不能减少死胎的发生。(弱推荐,证据等级低)

临床问题 7: ICP 可否进行药物治疗?

ICP 药物治疗的目的是改善围产结局、降低围产儿死亡率和并发症发生率,改善孕妇瘙痒症状。多年来,国际和中华医学会 ICP 相关指南均推荐熊去氧胆酸(ursodeoxycholic acid, UDCA)作为治疗 ICP 的首选药物。UDCA 是一种天然亲水性胆汁酸,仅占人体生理胆汁酸的 3%~5%;从病理生理学的角度,UDCA 可改善胆汁淤积,包括通过抑制内源性疏水性胆汁酸的分泌以降低其水平;通过上调肝脏代谢酶和胆汁酸转运蛋白增加胆汁酸的排泄等^[51],故 UDCA 原是用于治疗胆固醇性胆囊结石、胆汁郁积性肝病和其他肝胆疾病。产科医师期望使用 UDCA 治疗 ICP 以改善母体症状,降低不良围产儿结局,但目前仍缺乏高质量证据的支持。

2019 年前的荟萃分析支持 UDCA 能有效减轻母体症状和改善不良围产结局^[52-54],但纳入的研究均存在不同类型的局限性,包括所纳入研究对象较少,纳入人群、干预方法和评估结局的异质性,存在中至高度偏倚风险等,因此,Cochrane 系统评价认为 UDCA 可能会改善孕妇瘙痒的症状^[53],但尚无明确的围产结局改善的证据^[55]。迄今最大型的、针对 UDCA (500 mg, 2 次/d, 如果瘙痒症状和生化结果无明显改善可调整药物剂量,最大剂量为 2 000 mg/d) 治疗 ICP 的随机安慰剂对照试验,纳入与既往荟萃分析数量相当的孕妇(605 例),发现了 UDCA 对孕妇的一些益处,包括 UDCA 组孕妇的瘙痒评分和丙氨酸转氨酶(ALT)改善,血清 TBA 水平稍有升高,但其胎儿或新生儿结局并无改善^[56]。2020 年的一项荟萃分析也显示,UDCA 治疗对于胎儿或新生儿关键结局(如死胎、入住新生儿重症监护病房等)无



明显改善^[57]。2021 年, Ovadia 等^[58]再次对 UDCA 治疗 ICP 进行了全面的系统评价和荟萃分析, 也得出了相似的结论, 即 UDCA 对死胎的发生率无显著影响, 但研究结论受到死胎发生率低的限制; 当只分析这项研究中仅有的 4 项 RCT 时, UDCA 与死胎和早产的发生率降低有关, 为 UDCA 的临床获益提供了证据。此外, 有研究发现, ICP 孕妇接受 UDCA 治疗后, 胎儿心脏氨基末端脑钠肽前体 (NT-proBNP) 水平出现变化, 这表明 UDCA 对某些 ICP 孕妇可能是一种有益的治疗方法^[39]。我国的研究显示, UDCA 单用或者联合使用仍可降低双胎妊娠 ICP 孕妇血清 TBA 水平^[59]。鉴于 UDCA 在妊娠期应用安全, 且在实际临床使用中观察到该药物确有降低 TBA 水平的效果, 可缓解瘙痒症状, 即使效果可能不甚理想, 但目前尚无其他治疗 ICP 有效的替代药物, 故本指南仍推荐 UDCA 为 ICP 治疗的一线药物, 期待有更多高质量临床研究来证实。对于 UDCA, 尚无最佳剂量推荐。参考剂量为 $10 \sim 15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 可分为每日 2 次或 3 次给药^[60]。若用药 2 周后症状或生化结果仍无改善, 可调整药物剂量, 最大剂量可达到 $21 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ^[61]。

其次, 谷胱甘肽前体 S-腺苷甲硫氨酸 (S-adenosyl-methionine, SAMe) 也可考虑作为 ICP 的治疗药物。SAMe 通过影响肝细胞质膜的构成及流动性, 可增强激素代谢产物的甲基化和胆汁排泄^[62]。一项研究分析显示, 相比 $800 \sim 1\,000 \text{ mg/d}$ 的 SAMe, $450 \sim 1\,000 \text{ mg/d}$ 的 UDCA 能更有效降低瘙痒评分及 TBA、ALT 水平^[63]。2015 版中华医学会指南^[4]推荐 SAMe 作为 ICP 二线用药或联合治疗用药, 剂量为静脉滴注 1 g/d , 疗程 12~14 d; 口服 500 mg , 2 次/d。与 UDCA 类似, 目前尚无证据表明 SAMe 治疗 ICP 有确切疗效并能改善妊娠结局。目前, 口服 SAMe ($1\,600 \text{ mg/d}$) 已用于治疗非妊娠患者的胆汁淤积^[64]。对于已使用最大剂量 UDCA 治疗后仍然瘙痒难耐的孕妇, 可考虑加用 SAMe 治疗。本指南沿用之前指南的推荐意见, 建议 SAMe 作为二线治疗用药或联合治疗用药。

【推荐意见 7】 推荐将 UDCA 作为 ICP 治疗的首选用药。SAMe 可作为 ICP 治疗的二线用药或联合治疗用药。(弱推荐, 证据等级低)

临床问题 8: 如何确定 ICP 孕妇的终止妊娠时机?

妊娠晚期 ICP 孕妇死胎的发生风险升高。ICP

孕妇终止妊娠的时机应基于孕妇的风险分层, 综合考虑孕妇血清 TBA 水平、孕周、生育史、既往 ICP 病史和死胎史、产前检查结果、发病孕周等。虽然计划性提前分娩可以避免死胎的风险, 但决定终止妊娠时机应权衡与提前分娩相关的新生儿风险。一项研究分析了 2005—2008 年间美国超过 160 万例的孕妇, 其中 0.35% ($5\,545/1\,604\,386$) 诊断为 ICP; ICP 孕妇妊娠 36 周时的胎儿、新生儿或婴儿的死亡率最低 [$4.7/10\,000$, 95%CI 为 $(0.0 \sim 10.5)/10\,000$], 明显低于妊娠 36 周后继续采取期待治疗者的死亡率 [$19.2/10\,000$, 95%CI 为 $(7.6 \sim 30.8)/10\,000$]; 妊娠 37 周 (分别为 $12.3/10\,000$ 、 $21.7/10\,000$)、38 周 (分别为 $13.7/10\,000$ 、 $23.1/10\,000$) 和 39 周 (分别为 $18.3/10\,000$ 、 $33.6/10\,000$) 时, 同样观察到适时分娩的死亡率低于继续期待治疗者^[65]。2019 年美国妇产科医师协会 (ACOG) 指南^[66]推荐 ICP 孕妇应于妊娠 36~37 周分娩, 若足月才诊断出 ICP, 则在诊断后尽快分娩, 但也可根据临床情况提早分娩。但上述研究并未考虑 TBA 水平、转氨酶水平、发病孕周和治疗等因素, 且死亡例数较少, 存在一定的局限性。最近的一项回顾性队列研究发现, 轻度 ICP 孕妇在妊娠 38 或 40 周时引产的围产结局相似^[67]。再者, 前文已述轻度 ICP 孕妇死胎的发生率仅为 0.13%, 与同条件普通孕妇并无显著差异^[26], 因此, RCOG 指南^[28]推荐轻度 ICP 孕妇妊娠 40 周计划分娩。综上, 本指南推荐轻度 ICP 在妊娠 38~40 周告知孕妇继续妊娠或终止妊娠的风险, 如早期足月产、死胎发生等, 在孕妇权衡利弊后尽可能选择妊娠 39 周后终止妊娠。重度 ICP 孕妇的死胎发生率仅为 0.28%, 但妊娠 38~39 周死胎的发生率有增高趋势^[26], 因此, SMFM 指南^[18]和 RCOG 指南^[28]均建议重度 ICP 孕妇妊娠 39 周前终止妊娠, 同时需要考虑孕妇既往 ICP 病史、死胎史或是否合并其他妊娠并发症和合并症等, 必要时可提前至妊娠 36~38 周终止妊娠。结合最新研究文献和国际指南, 本指南推荐重度 ICP 孕妇于妊娠 36~38 周终止妊娠; 妊娠 37 周前终止妊娠者, 应给予促进胎肺成熟治疗。

当孕妇血清 TBA $\geq 100 \mu\text{mol/L}$ 时, 死胎的风险明显增加^[26-27], 且妊娠 36 周后继续期待治疗者, 死胎的发生率显著高于妊娠 36 周终止妊娠者, 使用地塞米松促胎肺成熟后能平衡晚期早产所带来的新生儿风险^[68]。本指南推荐, 极重度 ICP 孕妇妊娠达到 36 周时应考虑终止妊娠, 以降低死胎的发生风险。但值得注意的是, 当孕妇血清 TBA \geq



100 $\mu\text{mol/L}$ 且合并以下情况:(1)剧烈瘙痒且药物治疗无效;(2)肝功能持续恶化;(3)既往有 ICP 导致妊娠 36 周前死胎史,可考虑将终止妊娠时机提前至妊娠 35~36 周^[18]。目前,对于 ICP 孕妇终止妊娠的时机还需要更多临床研究提供证据支持。

【推荐意见 8-1】 ICP 孕妇的终止妊娠时机应综合考虑孕妇 TBA 水平、孕周、生育史、既往 ICP 病史和死胎史、产前检查结果、发病孕周等因素。(强推荐,证据等级低)

【推荐意见 8-2】 轻度 ICP 孕妇于妊娠 38~40 周告知孕妇继续妊娠或终止妊娠的风险,孕妇权衡利弊后尽可能于妊娠 39 周后终止妊娠。(强推荐,证据等级中)

【推荐意见 8-3】 建议重度 ICP 孕妇于妊娠 36~38 周终止妊娠。(强推荐,证据等级低)

【推荐意见 8-4】 建议极重度 ICP 孕妇于妊娠 36 周终止妊娠。当存在以下情况时,可考虑妊娠 35~36 周终止妊娠:(1)剧烈瘙痒且药物治疗无效;(2)肝功能持续恶化;(3)既往有 ICP 导致妊娠 36 周前死胎史。(强推荐,证据等级低)

【推荐意见 8-5】 妊娠 37 周前终止妊娠者,应给予促进胎肺成熟治疗。(强推荐,证据等级高)

临床问题 9:ICP 孕妇如何选择终止妊娠方式?

目前的 ICP 研究中,终止妊娠方式与围产结局的相关研究较少,国际各个指南对于 ICP 孕妇的终止妊娠方式也未给出特殊建议。与非 ICP 孕妇相比,ICP 孕妇阴道助产率和剖宫产率并未显著增加^[69]。因此,ICP 并非剖宫产术指征,剖宫产术并不能避免 ICP 所致的胎儿死亡。当孕周已达终止妊娠时机,应考虑催引产计划分娩,除非存在剖宫产术指征^[66-67]。轻度 ICP 且无其他妊娠并发症或合并症的孕妇,死胎的发生率并未显著增高,故计划性引产和阴道分娩可遵循催引产和正常分娩指南^[70]。重度 ICP 孕妇催引产或阴道分娩时应根据个体情况决定是否进行持续电子胎心监护。极重度 ICP 死胎的发生率显著增高,催引产和产程中建议行持续电子胎心监护,特殊情况如前次 ICP 死胎史、既往不良围产史等,可考虑放宽剖宫产术指征。目前,持续电子胎心监护是否能识别出有死亡风险的胎儿尚未得到证实,尚无高质量证据证明电子胎心监护在 ICP 孕妇分娩过程中的价值。考虑中国的国情和分娩安全,本指南建议重度和极重度 ICP 阴道分娩期间应密切胎儿监测,当有其他死胎危险

因素时,如妊娠严重并发症或合并症、羊水胎粪污染、电子胎心监护可疑等情况时,可考虑持续电子胎心监护。当监护反复出现异常时,可放宽剖宫产术指征^[71]。

已有的队列研究发现,ICP 孕妇并未出现凝血酶原时间延长^[72-73],目前没有研究表明 ICP 孕妇阴道分娩过程中需要不同的分娩镇痛方式。故 ICP 孕妇阴道分娩时分娩镇痛按相应指南进行操作。此外,病例对照研究(64 例)^[69]和队列研究(348 例)^[74]提示,ICP 孕妇产后出血的发生率并未显著增高,故第三产程操作均按照正常分娩指南^[70]规范执行。

【推荐意见 9-1】 ICP 不是剖宫产术指征,建议计划性催引产和阴道分娩终止妊娠。(弱推荐,证据等级低)

【推荐意见 9-2】 重度和极重度 ICP,阴道分娩时应密切胎儿监护,必要时持续电子胎心监护。当电子胎心监护反复出现异常时,可放宽剖宫产术指征。(弱推荐,证据等级低)

【推荐意见 9-3】 ICP 孕妇阴道分娩和分娩镇痛均按照相应指南执行。(强推荐,证据等级低)

临床问题 10:ICP 孕妇产后如何随访?

ICP 孕妇通常在分娩后数日瘙痒症状消失,同时血清 TBA 水平和其他肝功能指标逐渐恢复正常。分娩后应检测产妇血清 TBA 水平和肝功能指标,如果产后 6 周末恢复正常,应转诊肝脏专科医师以评估是否存在潜在肝胆疾病^[28]。研究表明,ICP 可能与随后的胆石症、肝纤维化、胆管炎、肝胆癌、免疫性疾病和心血管疾病有关^[13,75-76]。一项研究纳入了 11 000 余例 ICP 产妇,并与 113 000 余例未患 ICP 的产妇相匹配,结果显示,ICP 与随后发生的肝癌或胆管癌、糖尿病、甲状腺疾病、克罗恩病和心血管疾病相关^[75]。心血管疾病的发生风险增加仅限于同时存在子痫前期的 ICP 孕妇^[13,75-76]。60%~70% 的患者再次妊娠时 ICP 会复发,相比首次妊娠,复发性 ICP 的严重程度不一,如多胎妊娠发生 ICP 后复发的概率较低^[6,77]。鉴于雌激素与 ICP 的发病有关,ICP 孕妇产后应谨慎使用雌孕激素复合的避孕药,以避免 ICP 的复发。美国疾病控制与预防中心认为,对于有雌孕激素避孕药相关 ICP 病史或胆汁淤积史的女性,可选择单纯孕激素避孕药,以降低胆汁淤积复发的风险^[78]。

临床大数据回顾性研究证实,ICP 孕妇再次妊



娠时复发率高,尤其是早发型 ICP 及重度 ICP 的复发率更高;复发性 ICP 的发病孕周更早、病情更重、妊娠结局更差^[79]。故本指南推荐,既往有 ICP 病史者再次妊娠需警惕 ICP 复发;妊娠早期应检测 TBA、肝功能等指标。一旦确诊,应尽早进行妊娠期监测和管理。

【推荐意见 10-1】 ICP 孕妇分娩后应检测血清 TBA 水平和肝功能指标,确定瘙痒症状和实验室指标是否恢复正常。如产后 6 周未恢复正常,应转诊肝脏专科医师,以评估是否合并潜在肝胆疾病。(强推荐,证据等级中)

【推荐意见 10-2】 既往有 ICP 病史者再次妊娠需警惕 ICP 复发,妊娠早期应检测 TBA、肝功能等指标。一旦确诊,应尽早进行妊娠期监测和管理。(强推荐,证据等级中)

本指南的推荐意见汇总见表 1。

执笔专家:漆洪波(重庆医科大学附属妇女儿童医院)、杨慧霞(北京大学第一医院)、刘兴会(四川大学华西第二医院)、贺晶(浙江大学附属妇产科医院)、余昕焱(重庆医科大学附属第一医院)

参与编写专家:漆洪波(重庆医科大学附属妇女儿童医院)、杨慧霞(北京大学第一医院)、刘兴会(四川大学华西第二医院)、贺晶(浙江大学附属妇产科医院)、陈耀龙(兰州大学健康数据科学研究院)、胡娅莉(南京大学医学院附属鼓楼医院)、李笑天(深圳市妇幼保健院)、魏玉梅(北京大学第一医院)、赵茵(华中科技大学同济医学院附属协和医院)、周玮(重庆医科大学附属妇女儿童医院)、胡雅毅(四川大学华西第二医院)、王晓东(四川大学华西第二医院)、高岩(四川省妇幼保健院)、赵扬玉(北京大学第三医院)、陈敦金(广州医科大学附属第三医院)、颜建英(福建省妇幼保健院)、冯玲(华中科技大学同济医学院附属同济医院)

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参考文献

- [1] Bacq Y, Sapey T, Bréchet MC, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a French prospective study[J]. *Hepatology*, 1997, 26(2):358-364. DOI: 10.1002/hep.510260216.
- [2] 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. DOI: 10.1016/s0002-9378(94)70304-3.
- [3] 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(第 1 版)[J]. *中华妇产科杂志*, 2011, 46(5): 391-395. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-567x.2011.05.021.
- [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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-567x.2015.07.001.
- [5] World Health Organization. Guidelines for development of WHO guidelines [EB/OL]. (2003-03-10)[2022-4-7]. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/68925/EIP_GPE_EQC_2003_1.pdf;sequence=1.
- [6] Geenes V, Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. *World J Gastroenterol*, 2009, 15(17): 2049-2066. DOI: 10.3748/wjg.15.2049.
- [7] Riely CA, Bacq Y. Intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. *Clin Liver Dis*, 2004, 8(1): 167-176. DOI: 10.1016/S1089-3261(03)00131-4.
- [8] 艾瑛, 刘淑芸, 姚强. 妊娠肝内胆汁淤积症 1241 例发病特点分析[J]. *中华妇产科杂志*, 2004, 39(4):217-220.
- [9] Gao XX, Ye MY, Liu Y, et al. Prevalence and risk factors of intrahepatic cholestasis of pregnancy in a Chinese population[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1):16307. DOI: 10.1038/s41598-020-73378-5.
- [10] Wu K, Yin B, Li S, et al. Prevalence, risk factors and adverse perinatal outcomes for Chinese women with intrahepatic cholestasis of pregnancy: a large cross-sectional retrospective study[J]. *Ann Med*, 2022, 54(1): 2966-2974. DOI: 10.1080/07853890.2022.2136400.
- [11] Chen Y, Zhang H, Ning W, et al. The impact of intrahepatic cholestasis on pregnancy outcomes: a retrospective cohort study[J]. *BMC Gastroenterol*, 2023, 23(1):16. DOI: 10.1186/s12876-023-02652-3.
- [12] Mashburn S, Schleckman E, Cackovic P, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: risk factors for severe disease[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2022, 35(25): 8566-8570. DOI: 10.1080/14767058.2021.1988924.
- [13] Ropponen A, Sund R, Riikonen S, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy as an indicator of liver and biliary diseases: a population-based study[J]. *Hepatology*, 2006, 43(4):723-728. DOI: 10.1002/hep.21111.
- [14] Kenyon AP, Tribe RM, Nelson-Piercy C, et al. Pruritus in pregnancy: a study of anatomical distribution and prevalence in relation to the development of obstetric cholestasis[J]. *Obstet Med*, 2010, 3(1): 25-29. DOI: 10.1258/om.2010.090055.
- [15] Glantz A, Marschall HU, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: relationships between bile acid levels and fetal complication rates[J]. *Hepatology*, 2004, 40(2):467-474. DOI: 10.1002/hep.20336.
- [16] Ambros-Rudolph CM, Glatz M, Trauner M, et al. The importance of serum bile acid level analysis and treatment with ursodeoxycholic acid in intrahepatic cholestasis of pregnancy: a case series from central Europe[J]. *Arch Dermatol*, 2007, 143(6): 757-762. DOI: 10.1001/archderm.143.6.757.
- [17] Piechota J, Jelski W. Intrahepatic Cholestasis in pregnancy: review of the literature[J]. *J Clin Med*, 2020, 9(5):1361. DOI: 10.3390/jcm9051361.
- [18] Lee RH, Greenberg M, Metz TD, et al. Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series #53: Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Replaces Consult #13, April 2011[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2021, 224(2):B2-B9. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.11.002.
- [19] MacDorman MF, Reddy UM, Silver RM. Trends in stillbirth by gestational age in the United States, 2006-2012[J]. *Obstet Gynecol*, 2015, 126(6):1146-1150. DOI: 10.1097/AOG.0000000000001152.
- [20] MacDorman MF, Gregory EC. Fetal and perinatal mortality: United States, 2013[J]. *Natl Vital Stat Rep*, 2015, 64(8):1-24.
- [21] Henderson CE, Shah RR, Gottimukkala S, et al. Primum non nocere: how active management became modus



表 1 《妊娠期肝内胆汁淤积症临床诊治和管理指南(2024 版)》推荐意见汇总

序号	推荐意见	推荐强度	证据等级
1-1	妊娠期肝内胆汁淤积症(ICP)的高危因素包括孕妇年龄(<25 岁或>35 岁)、孕前体重指数(过低和过高)、多胎妊娠、体外受精、剖宫产史、≥2 次流产史、乙型肝炎表面抗原阳性、妊娠期高血压疾病、血小板减少症、高脂血症、妊娠期糖尿病以及既往有肝胆疾病史等	强	中
1-2	建议临床医师排查 ICP 的高危因素,尤其是在 ICP 高发地区;做好妊娠期宣教、妊娠期保健与评估,监测妊娠期血压、血糖、体重增长出现异常等情况,及时发现和控制高危因素	强	中
2	如果孕妇于妊娠中晚期出现皮肤瘙痒,伴有抓痕、黄疸或消化道症状,推荐临床医师关注上述症状并对孕妇进行 ICP 筛查	强	高
3-1	产前检查时应告知 ICP 孕妇相关围产结局,ICP 主要不良结局包括死胎、早产(包括自发性和医源性)、羊水胎粪污染、新生儿呼吸窘迫综合征、子痫前期等	强	高
3-2	死胎和早产的发生风险与血清总胆汁酸(TBA)水平有关,当孕妇血清 TBA≥100 μmol/L 时,死胎和早产的发生风险显著升高	强	中
4-1	妊娠期间出现其他原因无法解释的皮肤瘙痒,应警惕 ICP	强	高
4-2	孕妇空腹 TBA≥10 μmol/L 或餐后 TBA≥19 μmol/L 可诊断为 ICP	强	高
4-3	血清转氨酶可作为 ICP 诊断的生化参考指标,但不是诊断 ICP 的必要标准	弱	低
4-4	确立 ICP 的诊断必须排除其他原因引起的皮肤瘙痒或者血清 TBA 水平升高等实验室指标异常。建议常规行超声检查以排除孕妇的肝胆疾病	强	高
5-1	轻度 ICP 诊断标准:(1)孕妇空腹血清 TBA 水平 10~39 μmol/L 或餐后血清 TBA 水平 19~39 μmol/L;(2)临床症状以皮肤瘙痒为主,无明显其他症状	强	高
5-2	重度 ICP 诊断标准:(1)孕妇血清 TBA 水平 40~99 μmol/L;(2)血清胆红素水平高于正常值;(3)伴有其他情况,如多胎妊娠、子痫前期、复发性 ICP、曾因 ICP 致围产儿死亡者等情况之一者;(4)早发型 ICP	强	中
5-3	极重度 ICP 诊断标准:孕妇血清 TBA 水平≥100 μmol/L	强	中
6-1	轻度 ICP 每 1~2 周复查 1 次孕妇血清 TBA 水平直至分娩;重度和极重度 ICP 推荐每周复查 1 次 TBA 水平直至分娩	弱	低
6-2	建议通过胎动、电子胎心监护及超声检查监测胎儿宫内情况,但胎儿监测并不能减少死胎的发生	弱	低
7	推荐将熊去氧胆酸作为 ICP 治疗的首选用药。S-腺苷甲硫氨酸可作为 ICP 治疗的二线用药或联合治疗用药	弱	低
8-1	ICP 孕妇的终止妊娠时机应综合考虑孕妇 TBA 水平、孕周、生育史、既往 ICP 病史和死胎史、产前检查结果、发病孕周等因素	强	低
8-2	轻度 ICP 孕妇于妊娠 38~40 周告知孕妇继续妊娠或终止妊娠的风险,孕妇权衡利弊后尽可能于妊娠 39 周后终止妊娠	强	中
8-3	建议重度 ICP 孕妇于妊娠 36~38 周终止妊娠	强	低
8-4	建议极重度 ICP 孕妇于妊娠 36 周终止妊娠。当存在以下情况时,可考虑妊娠 35~36 周终止妊娠:(1)剧烈瘙痒且药物治疗无效;(2)肝功能持续恶化;(3)既往有 ICP 导致妊娠 36 周前死胎史	强	低
8-5	妊娠 37 周前终止妊娠者,应给予促进胎肺成熟治疗	强	高
9-1	ICP 不是剖宫产术指征,建议计划性催引产和阴道分娩终止妊娠	弱	低
9-2	重度和极重度 ICP,阴道分娩时应密切胎儿监护,必要时持续电子胎心监护。当电子胎心监护反复出现异常时,可放宽剖宫产术指征	弱	低
9-3	ICP 孕妇阴道分娩和分娩镇痛均按照相应指南执行	强	低
10-1	ICP 孕妇分娩后应检测血清 TBA 水平和肝功能指标,确定瘙痒症状和实验室指标是否恢复正常。如产后 6 周末恢复正常,应转诊肝脏专科医师,以评估是否合并潜在肝胆疾病	强	中
10-2	既往有 ICP 病史者再次妊娠需警惕 ICP 复发,妊娠早期应检测 TBA、肝功能等指标。一旦确诊,应尽早进行妊娠期监测和管理	强	中

operandi for intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. Am J Obstet Gynecol, 2014, 211(3): 189-196. DOI: 10.1016/j.ajog.2014.03.058.

[22] 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): 676-681. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2004.00167.x.

[23] Brouwers L, Koster MP, Page-Christiaens GC, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: maternal and fetal outcomes associated with elevated bile acid levels[J]. Am J Obstet Gynecol, 2015, 212(1): 100.e1-7. DOI: 10.1016/j.ajog.2014.07.026.

[24] Kawakita T, Parikh LI, Ramsey PS, et al. Predictors of adverse neonatal outcomes in intrahepatic cholestasis of

- pregnancy[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2015, 213(4): 570.e1-8. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.06.021.
- [25] Geenes V, Chappell LC, Seed PT, 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. DOI: 10.1002/hep.26617.
- [26] Ovadia C, Seed PT, Sklavounos A, et al. Association of adverse perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy with biochemical markers: results of aggregate and individual patient data meta-analyses[J]. *Lancet*, 2019, 393(10174): 899-909. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31877-4.
- [27] Di Mascio D, Quist-Nelson J, Riegel M, et al. Perinatal death by bile acid levels in intrahepatic cholestasis of pregnancy: a systematic review[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2021, 34(21): 3614-3622. DOI: 10.1080/14767058.2019.1685965.
- [28] Girling J, Knight CL, Chappell L. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Green-top Guideline No. 43 June 2022[J]. *BJOG*, 2022, 129(13):e95-e114. DOI: 10.1111/1471-0528.17206.
- [29] Germain AM, Kato S, Carvajal JA, et al. Bile acids increase response and expression of human myometrial oxytocin receptor[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2003, 189(2):577-582. DOI: 10.1067/s0002-9378(03)00545-3.
- [30] Wikström Shemer E, Marschall HU, Ludvigsson JF, 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. DOI: 10.1111/1471-0528.12174.
- [31] Raz Y, Lavie A, Vered Y, et al. Severe intrahepatic cholestasis of pregnancy is a risk factor for preeclampsia in singleton and twin pregnancies[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2015, 213(3):395.e1-8. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.05.011.
- [32] 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. DOI: 10.1111/jog.13399.
- [33] Kenyon AP, Piercy CN, Girling J, et al. Obstetric cholestasis, outcome with active management: a series of 70 cases[J]. *BJOG*, 2002, 109(3): 282-288. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2002.01368.x.
- [34] Bechtel MA, Plotner A. Dermatoses of pregnancy[J]. *Clin Obstet Gynecol*, 2015, 58(1): 104-111. DOI: 10.1097/GRF.0000000000000080.
- [35] Egan N, Bartels A, Khashan AS, et al. Reference standard for serum bile acids in pregnancy[J]. *BJOG*, 2012, 119(4): 493-498. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2011.03245.x.
- [36] Mitchell AL, Ovadia C, Syngelaki A, et al. Re-evaluating diagnostic thresholds for intrahepatic cholestasis of pregnancy: case-control and cohort study[J]. *BJOG*, 2021, 128(10):1635-1644. DOI: 10.1111/1471-0528.16669.
- [37] Hague WM, Briley A, Callaway L, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy-diagnosis and management: a consensus statement of the Society of Obstetric Medicine of Australia and New Zealand (SOMANZ): Executive summary[J]. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 2023, 63(5): 656-665. DOI: 10.1111/ajo.13719.
- [38] Horgan R, Bitas C, Abuhamad A. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a comparison of Society for Maternal-Fetal Medicine and the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists' guidelines[J]. *Am J Obstet Gynecol MFM*, 2023, 5(3):100838. DOI: 10.1016/j.ajogmf.2022.100838.
- [39] Vasavan T, Deepak S, Jayawardane IA, et al. Fetal cardiac dysfunction in intrahepatic cholestasis of pregnancy is associated with elevated serum bile acid concentrations[J]. *J Hepatol*, 2021, 74(5): 1087-1096. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.11.038.
- [40] 漆洪波, 邵勇, 吴味辛, 等. 妊娠肝内胆汁淤积症分度诊断和处理的临床意义[J]. *中华妇产科杂志*, 2004, 39(1): 14-17.
- [41] Madazli R, Yuksel MA, Oncul M, et al. Pregnancy outcomes and prognostic factors in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. *J Obstet Gynaecol*, 2015, 35(4):358-361. DOI: 10.3109/01443615.2014.968102.
- [42] 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-567x.2013.01.006.
- [43] Mei Y, Lin Y, Luo D, et al. Perinatal outcomes in intrahepatic cholestasis of pregnancy with monochorionic diamniotic twin pregnancy[J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2018, 18(1): 291. DOI: 10.1186/s12884-018-1913-z.
- [44] Hague WM, Callaway L, Chambers J, et al. A multi-centre, open label, randomised, parallel-group, superiority Trial to compare the efficacy of URsodeoxycholic acid with RIFampicin in the management of women with severe early onset Intrahepatic Cholestasis of pregnancy: the TURRIFIC randomised trial[J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2021, 21(1):51. DOI: 10.1186/s12884-020-03481-y.
- [45] Markus C, Coat S, Marschall HU, et al. The BACH project protocol: an international multicentre total Bile Acid Comparison and Harmonisation project and sub-study of the TURRIFIC randomised trial[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2021, 59(12):1921-1929. DOI: 10.1515/cclm-2021-0496.
- [46] Lin J, Gu W, Hou Y. Diagnosis and prognosis of early-onset intrahepatic cholestasis of pregnancy: a prospective study[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2019, 32(6):997-1003. DOI: 10.1080/14767058.2017.1397124.
- [47] Zhu B, Yin P, Ma Z, et al. Characteristics of bile acids metabolism profile in the second and third trimesters of normal pregnancy[J]. *Metabolism*, 2019, 95: 77-83. DOI: 10.1016/j.metabol.2019.04.004.
- [48] Fleminger J, Seed PT, Smith A, et al. Ursodeoxycholic acid in intrahepatic cholestasis of pregnancy: a secondary analysis of the PITCHES trial[J]. *BJOG*, 2021, 128(6): 1066-1075. DOI: 10.1111/1471-0528.16567.
- [49] Lee RH, Incerpi MH, Miller DA, et al. Sudden fetal death in intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. *Obstet Gynecol*, 2009, 113(2 Pt 2): 528-531. DOI: 10.1097/AOG.0b013e31818db1c9.
- [50] Sentilhes L, Verspyck E, Pia P, et al. Fetal death in a patient with intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. *Obstet Gynecol*, 2006, 107(2 Pt 2): 458-460. DOI: 10.1097/01.AOG.0000187951.98401.f7.
- [51] Beuers U, Trauner M, Jansen P, et al. New paradigms in the treatment of hepatic cholestasis: from UDCA to FXR, PXR and beyond[J]. *J Hepatol*, 2015, 62(1 Suppl):S25-37. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.02.023.
- [52] Bacq Y, Sentilhes L, Reyes HB, et al. Efficacy of ursodeoxycholic acid in treating intrahepatic cholestasis of pregnancy: a meta-analysis[J]. *Gastroenterology*, 2012,



- 143(6):1492-1501. DOI: 10.1053/j.gastro.2012.08.004.
- [53] Gurung V, Middleton P, Milan SJ, et al. Interventions for treating cholestasis in pregnancy[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, 2013(6): CD000493. DOI: 10.1002/14651858.CD000493.pub2.
- [54] Kong X, Kong Y, Zhang F, et al. Evaluating the effectiveness and safety of ursodeoxycholic acid in treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy: a meta-analysis (a prisma-compliant study) [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(40):e4949. DOI: 10.1097/MD.0000000000004949.
- [55] Chappell LC, Gurung V, Seed PT, 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. DOI: 10.1136/bmj.e3799.
- [56] Chappell LC, Bell JL, Smith A, et al. Ursodeoxycholic acid versus placebo in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy (PITCHES): a randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2019, 394(10201): 849-860. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31270-X.
- [57] Walker KF, Chappell LC, Hague WM, et al. Pharmacological interventions for treating intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020, 7(7): CD000493. DOI: 10.1002/14651858.CD000493.pub3.
- [58] Ovadia C, Sajous J, Seed PT, et al. Ursodeoxycholic acid in intrahepatic cholestasis of pregnancy: a systematic review and individual participant data meta-analysis[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2021, 6(7): 547-558. DOI: 10.1016/S2468-1253(21)00074-1.
- [59] 张倩雯, 黄森, 龚云辉, 等. 熊去氧胆酸治疗不同绒毛膜性双胎合并 ICP 的围产结局分析[J]. *四川大学学报(医学版)*, 2022, 53(1):137-141. DOI: 10.12182/20220160506.
- [60] Diken Z, Usta IM, Nassar AH. A clinical approach to intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. *Am J Perinatol*, 2014, 31(1):1-8. DOI: 10.1055/s-0033-1333673.
- [61] Bacq Y, le Besco M, Lecuyer AI, et al. Ursodeoxycholic acid therapy in intrahepatic cholestasis of pregnancy: Results in real-world conditions and factors predictive of response to treatment[J]. *Dig Liver Dis*, 2017, 49(1): 63-69. DOI: 10.1016/j.dld.2016.10.006.
- [62] Ozkan S, Ceylan Y, Ozkan OV, et al. Review of a challenging clinical issue: Intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(23): 7134-7141. DOI: 10.3748/wjg.v21.i23.7134.
- [63] Zhang Y, Lu L, Victor DW, et al. Ursodeoxycholic acid and S-adenosylmethionine for the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy: a meta-analysis[J]. *Hepat Mon*, 2016, 16(8):e38558. DOI: 10.5812/hepatmon.38558.
- [64] Coltorti M, Bortolini M, Di Padova C. A review of the studies on the clinical use of S-adenosylmethionine (SAME) for the symptomatic treatment of intrahepatic cholestasis[J]. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, 1990, 12(1):69-78.
- [65] 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. e1-5. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.02.012.
- [66] ACOG Committee Opinion No. 764: medically indicated late-preterm and early-term deliveries[J]. *Obstet Gynecol*, 2019, 133(2):e151-e155. DOI: 10.1097/AOG.0000000000003083.
- [67] Nielsen JH, Lykke JA. Differentiated timing of induction for women with intrahepatic cholestasis of pregnancy-A historical cohort study[J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2021, 100(2):279-285. DOI: 10.1111/aogs.13998.
- [68] Lo JO, Shaffer BL, Allen AJ, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and timing of delivery[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2015, 28(18): 2254-2258. DOI: 10.3109/14767058.2014.984605.
- [69] Webster JR, Chappell L, Cheng F, et al. Operative delivery rates following induction of labour for obstetric cholestasis[J]. *Obstet Med*, 2011, 4(2): 66-69. DOI: 10.1258/om.2011.110080.
- [70] 中华医学会妇产科学分会产科学组, 中华医学会围产医学分会. 正常分娩指南 [J]. *中华妇产科杂志*, 2020, 55(6): 361-370. DOI: 10.3760/cmaj.cn112141-20200426-00356.
- [71] Clinical Updates in Women's Health Care summary: liver disease: reproductive considerations[J]. *Obstet Gynecol*, 2017, 129(1):236. DOI: 10.1097/AOG.0000000000001858.
- [72] Conti-Ramsden F, McEwan M, Hill R, et al. Detection of additional abnormalities or co-morbidities in women with suspected intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. *Obstet Med*, 2020, 13(4): 185-191. DOI: 10.1177/1753495X19868873.
- [73] Lees J, Al-Rawi S, McPhee H. Coagulopathy in obstetric cholestasis in Wessex Deanery[J]. *Int J Obstet Anesth*, 2019, 37:130-131. DOI: 10.1016/j.ijoa.2018.09.007.
- [74] Furrer R, Winter K, Schäffer L, et al. Postpartum blood loss in women treated for intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. *Obstet Gynecol*, 2016, 128(5): 1048-1052. DOI: 10.1097/AOG.0000000000001693.
- [75] Wikström Shemer EA, Stephansson O, Thuresson M, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and cancer, immune-mediated and cardiovascular diseases: a population-based cohort study[J]. *J Hepatol*, 2015, 63(2): 456-461. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.03.010.
- [76] Marschall HU, Wikström Shemer E, Ludvigsson JF, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and associated hepatobiliary disease: a population-based cohort study[J]. *Hepatology*, 2013, 58(4): 1385-1391. DOI: 10.1002/hep.26444.
- [77] Bacq Y, Sentilhes L. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: diagnosis and management[J]. *Clin Liver Dis (Hoboken)*, 2014, 4(3):58-61. DOI: 10.1002/cld.398.
- [78] Curtis KM, Tepper NK, Jatlaoui TC, et al. U. S. Medical eligibility criteria for contraceptive use, 2016[J]. *MMWR Recomm Rep*, 2016, 65(3):1-103. DOI: 10.15585/mmwr.rr6503a1.
- [79] Wang T, Zhou W, Jiang R, et al. Predictive factors associated with disease recurrence in patients with severe intrahepatic cholestasis of pregnancy: a retrospective study of 118 cases[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2022, 35(25): 6807-6814. DOI: 10.1080/14767058.2021.1925645.

