

· 临床指南 ·

妊娠期肝内胆汁淤积症诊疗指南(2015)

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(intrahepatic cholestasis of pregnancy, ICP)是一种重要的妊娠期并发症,主要导致围产儿死亡率增加。其发病有明显的地域和种族差异,迄今国际上尚无有关 ICP 的统一诊治意见。2011 年,中华医学会妇产科学分会产科学组组织国内有关专家,制定了第 1 版“妊娠期肝内胆汁淤积症诊疗指南”,该指南的发表对我国 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认识,为此,对其进行了重新修订。ICP 曾有过许多命名,也引起了诊断和治疗的混乱,自第 1 版 ICP 诊疗指南发表后,国内教科书和文献已基本一致采用了第 1 版 ICP 诊疗指南中的命名。

高危因素

具有 ICP 高危因素的人群其发病率明显升高,加强识别 ICP 高危因素对提高该病的诊断具有临床价值,包括:

(1)有慢性肝胆基础疾病,如丙型肝炎、非乙醇性肝硬化、胆结石或胆囊炎、非乙醇性胰腺炎,有口服避孕药诱导的肝内胆汁淤积症病史者^[1];

(2)有 ICP 家族史者;

(3)前次妊娠有 ICP 病史,再次妊娠其 ICP 复发率在 40%~70%^[2]。

(4)双胎妊娠孕妇 ICP 发病率较单胎妊娠显著升高,而 ICP 发病与多胎妊娠的关系仍需进一步研究并积累资料^[3];

(5)人工授精妊娠的孕妇,ICP 发病危险度相对增加^[4]。

临床表现

一、皮肤瘙痒

为主要的首发症状,初起为手掌、脚掌或脐周

瘙痒,可逐渐加剧而延及四肢、躯干、颜面部;瘙痒程度各有不同,夜间加重,严重者甚至引起失眠。70%以上发生在妊娠晚期,平均发病孕周为 30 周,也有少数在孕中期出现瘙痒的病例。瘙痒大多在分娩后 24~48 h 缓解,少数在 48 h 以上。

二、黄疸

出现瘙痒后 2~4 周内部分患者可出现黄疸,黄疸发生率较低,多数仅出现轻度黄疸,于分娩后 1~2 周内消退。

三、皮肤抓痕

ICP 不存在原发皮损,但因瘙痒抓挠皮肤可出现条状抓痕,皮肤组织活检无异常发现^[5]。尽管 ICP 不存在原发皮损,但由于该病的特殊性和对胎儿造成的风险,有学者提出将 ICP 的皮肤表现归属于妊娠期皮肤病的一种^[5],但未得到公认。

四、其他表现

少数孕妇可有恶心、呕吐、食欲不振、腹痛、腹泻、轻微脂肪痢等非特异性症状^[6],极少数孕妇出现体质量下降及维生素 K 相关凝血因子缺乏,而后者可能增加产后出血的风险。

辅助检查

一、血清胆汁酸水平改变是 ICP 最主要的实验室证据

目前,血清胆汁酸水平的测定主要包括总胆汁酸和甘胆酸。既往将总胆汁酸和甘胆酸列为同等重要,结合近年文献,特别是英国皇家妇产科学会(RCOG)2011 版的指南,考虑甘胆酸在 ICP 诊断与程度分类中的稳定性差,故在 ICP 诊断及监测中以总胆汁酸水平作为检测指标更合理。

现对胆汁酸系列的临床价值比较一致的评价是:(1)ICP 孕妇胆汁酸水平较健康孕妇显著上升。(2)总胆汁酸水平升高,伴或不伴肝酶水平升高就足以支持 ICP 的诊断和严重程度的判别^[7-8]。

二、肝酶系列

丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶、血清 α 谷胱

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-567x.2015.07.001

通信作者:贺晶,310006 杭州,浙江大学医学院附属妇产科医院产科

Email:hej@zju.edu.cn

甘肽转移酶在 ICP 表现为轻度升高,有报道健康孕妇肝酶、 γ 谷氨酰转移酶(GGT)和胆红素水平的上限比非孕妇女低 20%。血清 α 谷胱甘肽转移酶水平上升是反映肝细胞损伤快速而特异的指标,有文献报道,部分 ICP 患者 GGT 水平升高^[9],且更常见于存在编码胆汁转运的 ABCB4 基因突变的 ICP 患者中^[10]。2011 年 RCOG 指南中认为,不明原因的肝酶、GGT 和(或)胆汁酸水平异常足以支持 ICP 的诊断,但缺乏循证证据,为临床实践观点(GPP 观点)。

三、胆红素

有关胆红素水平升高的研究结果相差颇大。一般而言,血清总胆红素水平正常或轻度升高,直接胆红素水平升高为主。

四、病毒学检查

诊断单纯性 ICP 应在排除肝炎病毒、EB 病毒、巨细胞病毒感染基础上。

五、肝胆 B 超检查

虽然 ICP 肝脏无特征性改变,但建议常规查肝胆 B 超以排除孕妇有无肝胆系统基础疾病。

诊 断

一、妊娠期筛查

1. ICP 高发地区:由于 ICP 在部分地区发病率较高,临床无特征性表现,因此有筛查的必要。具体推荐:(1)产前检查应常规询问有无皮肤瘙痒,有瘙痒者即测定并动态监测胆汁酸水平变化;(2)有 ICP 高危因素者,孕 28~30 周时测定总胆汁酸水平和肝酶水平,测定结果正常者于 3~4 周后复查。总胆汁酸水平正常,但存在无法解释的肝功能异常也应密切随访,每 1~2 周复查 1 次;(3)无瘙痒症状者及非 ICP 高危孕妇,孕 32~34 周常规测定总胆汁酸水平和肝酶水平。

2. 非 ICP 高发区孕妇:如出现皮肤瘙痒、黄疸、肝酶和胆红素水平升高,应测定血清胆汁酸水平。

二、诊断要点

1. 出现其他原因无法解释的皮肤瘙痒:瘙痒涉及手掌和脚掌具有 ICP 提示性。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. 胆汁酸水平正常者:即使胆汁酸水平正常,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,可诊为 ICP,GGT 水平也可升高,可伴血清胆红素水平升高,以直接胆红素为主。

4. 皮肤瘙痒和肝功能异常在产后恢复正常: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。

三、ICP 严重程度的判断

ICP 的分度有助于临床监护和管理,常用的指标包括瘙痒程度和起病时间、血清总胆汁酸、肝酶、胆红素水平,比较一致的观点认为,总胆汁酸水平与围产结局密切相关^[11]。

1. 轻度:(1)血清总胆汁酸 $\geq 10 \sim 40 \mu\text{mol/L}$;(2)临床症状以皮肤瘙痒为主,无明显其他症状。

2. 重度:(1)血清总胆汁酸 $\geq 40 \mu\text{mol/L}$;(2)临床症状:瘙痒严重;(3)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;(4)早发型 ICP:国际上尚无基于发病时间的 ICP 分度,但早期发病者其围产儿结局更差^[12],也应该归入重度 ICP 中^[13]。

治 疗

一、治疗目标

缓解瘙痒症状,降低血胆汁酸水平,改善肝功能;延长孕周,改善妊娠结局。

二、病情监测

(一)孕妇生化指标监测

1. 主要筛查项目是总胆汁酸和肝功能。
2. 频率:不论病情程度,每 1~2 周复查 1 次直至分娩。对程度特别严重者可适度缩短检测间隔。

(二)胎儿的宫内状况监测

至今为止,对于 ICP 孕妇的胎儿缺乏特异性监测指标,但仍建议通过胎动、胎儿电子监护及超声密切监测胎儿宫内情况。

1. 胎动:评估胎儿宫内状态简便的方法。胎动减少、消失或胎动频繁、无间歇的躁动是胎儿宫内缺氧的危险信号,应立即就诊。

2. 胎儿电子监护:无应激试验(NST)在 ICP 中的研究结果不一致,鉴于 NST 的特点,仍可将其作为 ICP 胎儿的监护方法,推荐孕 32 周起,每周 1 次,重度者每周 2 次。但更应认识到胎心监护的局限性,并强调 ICP 有无任何预兆胎死宫内的可能。产程初期缩宫素激惹试验(OCT)对围产儿预后不良的发生有良好的预测价值,因此,对 ICP 孕妇行阴道分娩时建议在产程初期常规行宫缩负荷试验。

3. 脐动脉血流分析:胎儿脐动脉血流收缩期与舒张末期最大速度比值(S/D 比值)对预测围产儿预后可能有一定意义,检测频率同 NST。

4. 产科超声:在胎心监护出现不可靠的图形、临床又难于做出确切判断时选用超声生物物理评分,但其对 ICP 胎儿宫内安危评判的敏感性、特异性有限。

三、门诊管理

1. 门诊治疗:妊娠<39 周、轻度 ICP,且无规律宫缩者。

2. 方法:口服降胆酸药物,7~10 d 为 1 个疗程。

3. 评估:口服治疗后根据症状是否缓解及实验室检查结果综合评估,如治疗有效,则继续服药治疗直至总胆汁酸水平接近正常。

4. 随访:根据疾病程度和孕周适当缩短产前检查间隔,重点监测血总胆汁酸水平和肝功能,加强胎儿监护,如病情加重或伴有产科其他并发症,则需住院治疗。

四、住院治疗标准

(1)妊娠≥39 周的轻度 ICP;(2)妊娠>36 周的重度 ICP;(3)ICP 伴有先兆早产者;(4)伴有产科并发症或有其他情况需立即终止妊娠者。

五、一般处理

(1)低脂、易于消化饮食;(2)适当休息,左侧卧位为主,以增加胎盘血流量,计数胎动;(3)重视其他不良产科因素的治疗,如妊娠期高血压疾病、妊娠期糖尿病的治疗。

六、药物治疗

(一)基本原则

尽可能遵循安全、有效、经济和简便原则。至今尚无一种药物能治愈 ICP,故临床以合理延长孕周为目的。无论选用何种治疗方案,治疗前必须检查胆汁酸指标系列、肝功能、胆红素及凝血功能,治疗中及治疗后需及时监测治疗效果、观察药物不良反应,及时调整用药。

(二)降胆酸的基本药物

1. 熊脱氧胆酸:(1)疗效评价:推荐作为 ICP 治疗的一线药物。熊脱氧胆酸(ursodeoxycholic acid, UDCA)治疗 ICP 缺乏大样本随机对照试验,在 Cochrane 系统综述数据库中只有 1 篇相关的系统评价,认为 UDCA 在治疗 ICP 中的疗效仍不确切,属于 A 级证据^[14]。但与其他药物对照治疗相比,在缓解皮肤瘙痒、降低血清学指标、延长孕周、改善母儿预后方面具有优势^[15]。但停药后可出现反跳情

况。(2)剂量:建议按照 $15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 的剂量分 3~4 次口服,常规剂量疗效不佳,而又未出现明显副反应时,可加大剂量为每日 $1.5 \sim 2.0 \text{ g}$ ^[16]。(3)胎儿安全性:动物试验证明,UDCA 在羊水和脐血中的蓄积量很低,对胚胎和出生的幼仔无直接损害,也未发现 UDCA 对人类胎儿的毒副作用和造成围产儿远期不良影响的报道,妊娠中晚期使用安全性良好^[17]。

2. S 腺苷蛋氨酸:(1)疗效评价:没有良好的循证医学证据证明 S 腺苷蛋氨酸(S-adenosylmethionine, SAME)的确切疗效和改善围产结局方面有效(证据等级为 I/A),国内就其治疗 ICP 疗效的荟萃分析显示,该药可以改善某些妊娠结局,如降低剖宫产率、延长孕周等,停药后存在反跳。建议作为 ICP 临床二线用药或联合治疗(证据等级为 IV/C)。(2)剂量:静脉滴注每日 1 g,疗程 12~14 d;口服 500 mg 每日 2 次。(3)胎儿安全性:尚未发现 SAME 存在对胎儿的毒副作用和对新生儿远期的不良影响。

3. 降胆酸药物的联合治疗:文献报道的样本量小或组合复杂,疗效难于评价。比较集中的联合方案是:UDCA 250 mg 每日 3 次口服,联合 SAME 500 mg 每日 2 次静脉滴注。建议对于重度、进展性、难治性 ICP 患者可考虑两者联合治疗^[18]。

(三)辅助治疗

支持产前使用维生素 K 减少出血风险,肝酶水平升高者可加用护肝药物,其余辅助治疗如血浆置换等可能有效,但无证据支持^[19-20]。

产科处理

ICP 孕妇会发生无任何临床先兆的胎儿死亡,因此,选择最佳的分娩时机和方式、获得良好的围产结局是对 ICP 孕期管理的最终目的。关于 ICP 终止妊娠时机,至今没有良好的循证医学证据,终止妊娠的时机及方法需综合考虑孕周、病情严重程度及治疗后的变化趋势来评估,遵循个体化评估的原则而实施^[21]。

一、终止妊娠时需考虑下列因素

1. 孕周:ICP 孕妇终止妊娠时必须考虑的主要指标,应根据患者具体情况、有无其他妊娠合并症等情况综合评估。无充分的循证医学证据证明孕 37 周前终止妊娠能改善 ICP 孕妇的不良围产结局,故不建议过早终止妊娠。但对于早期发病、病程迁延的重度病例期待治疗不宜过久,终止妊娠的孕周适当提早^[22-24]。

2. 病情严重程度:病情程度的判断包括起病孕周、病程、瘙痒程度、生化指标(特别是总胆汁酸、肝酶、胆红素)最高值和治疗后变化等,但至今无具体标准,更无涉及多个重要参考指标的评分标准。必须重视的是,产前总胆汁酸水平 $\geq 40 \mu\text{mol/L}$ 者是预测围产结局不良的良好指标^[25]。

3. 胎儿监护指标:无证据证明胎儿宫内死亡与胎儿监护指标异常之间有相关性(证据等级为Ⅱ/B)。

二、ICP 孕妇终止妊娠的时机

(1)轻度 ICP:孕 38~39 周左右终止妊娠;(2)重度 ICP:孕 34~37 周终止妊娠,根据治疗反应、有无胎儿窘迫、双胎或合并其他母体并发症等因素综合考虑。

三、阴道分娩

1. 阴道分娩指征:(1)轻度 ICP;(2)无其他产科剖宫产指征者;(3)孕周 <40 周。

2. 引产和产程中的管理:(1)引产:有观点认为,引产可能减少胎死宫内的风险,但证据水平极低^[26]。在引产过程中应注意避免宫缩过强加重胎儿缺氧。(2)产程管理:制定产程计划,产程初期常规行 OCT 或宫缩应激试验(CST)检查,产程中密切监测孕妇宫缩、胎心节律变化,避免产程过长,做好新生儿窒息复苏准备,若存在胎儿窘迫状态,放宽剖宫产指征。

3. 重度 ICP 经治疗有效者:没有病例对照研究提示这类患者的围产结局如何,理论上讲,重度 ICP 孕妇的羊水粪染率上升、胎儿耐受程度下降,其治疗有效主要是延长孕周及患者生化指标的改善,似乎没有有效手段能预测临产后胎儿能否耐受阴道分娩。

四、剖宫产指征

(1)重度 ICP;(2)既往有 ICP 病史并存在与之相关的死胎、死产、新生儿窒息或死亡史;(3)胎盘功能严重下降或高度怀疑胎儿窘迫;(4)合并双胎或多胎、重度子痫前期等;(5)存在其他阴道分娩禁忌者。

参与本指南编写的执笔专家:贺晶(浙江大学医学院附属妇产科医院),杨慧霞(北京大学第一医院),段涛(同济大学医学院附属上海市第一妇婴保健院),刘兴会(四川大学华西第二医院),漆洪波(重庆医科大学第一附属医院)

参与本指南制定讨论的专家:陈璐(浙江大学医学院附属妇产科医院),古航(第二军医大学附属长海医院),胡娅莉(南京大学医学院附属鼓楼医院),李笑天(复旦大学医学院附属妇产科医院),边旭明(北京协和医院),陈敦金(广州医科大学第三附属医院妇产科),

邹丽(华中科技大学同济医学院附属同济医院),刘彩霞(中国医科大学附属盛京医院),蔡淑萍(浙江大学医学院附属妇产科医院)

参 考 文 献

- [1] Hardikar W, Kansal S, Oude Elferink RP, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: when should you look further?[J]. World J Gastroenterol, 2009, 15(9): 1126-1129.
- [2] Muehlenberg K, Wiedmann K, Keppeler H, et al. Recurrent intrahepatic cholestasis of pregnancy and chain-like choledocholithiasis in a female patient with stop codon in the ABCD4-gene of the hepatobiliary phospholipid transporter[J]. Z Gastroenterol, 2008, 46(1): 48-53.
- [3] Mazhar SB, Rahim F, Furukh T. Fetomaternal outcome in triplet pregnancy[J]. J Coll Physicians Surg Pak, 2008, 18(4): 217-221.
- [4] Wanggren K, Sparre LS, Wramby H. Severe jaundice in early IVF pregnancy[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2004, 112(2): 228-229.
- [5] Ambros-Rudolph CM, Müllegger RR, Vaughan-Jones SA, et al. The specific dermatoses of pregnancy revisited and reclassified: results of a retrospective two-center study on 505 pregnant patients[J]. J Am Acad Dermatol, 2006, 54(3): 395-404.
- [6] Geenes V, Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. World J Gastroenterol, 2009, 15(17): 2049-2066.
- [7] Castano G, Sookoian S, Burgueno A, et al. Association between single nucleotide polymorphisms in exon 28 of the ABC-transporter encoding gene MRP2 (ABCC2) with intrahepatic cholestasis of pregnancy: A tagging single nucleotide polymorphism approach[J]. Hepatology, 2006, 44(4): 10.
- [8] Milkiewicz P, Gallagher R, Chambers J, et al. Obstetric cholestasis with elevated gamma glutamyl transpeptidase: incidence, presentation and treatment[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2003, 18:1283-1286.
- [9] Williamson C, Geenes V. Intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. Obstet Gynecol, 2014, 124(1): 120-133.
- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] Madazli R, Yuksel MA, Oncul M, et al. Pregnancy outcomes and prognostic factors in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. J Obstet Gynaecol, 2014, 10:1-4.
- [14] Burrows RF, Clavisi O, Burrows E. Interventions for treating cholestasis in pregnancy[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2001(4): CD000493.
- [15] Glantz A, Reilly SJ, Benthin L, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Amelioration of pruritus by UDCA is associated with decreased progesterone disulphates in urine [J]. Hepatology, 2008,47(2): 544-551.
- [16] Sentilhes L, Bacq Y. Intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris), 2008,37(2): 118-126.

- [17] Smolareczyk R, Grymowicz M, Sienko J, et al. Successful perinatal outcome in an early onset intrahepatic cholestasis of pregnancy with extremely high serum hepatic function tests [J]. Gynecol Endocrinol, 2009, 25(7): 475-476.
- [18] Binder T, Salaj P, Zima T, et al. Randomized prospective comparative study of ursodeoxycholic acid and S-adenosyl-L-methionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. J Perinat Med, 2006, 34(5): 383-391.
- [19] Alallam A, Barth D, Heathcote EJ. Role of plasmapheresis in the treatment of severe pruritus in pregnant patients with primary biliary cirrhosis: case reports[J]. Can J Gastroenterol, 2008, 22(5): 505-507.
- [20] Lemoine M, Revaux A, Francoz C, et al. Albumin liver dialysis as pregnancy-saving procedure in cholestatic liver disease and intractable pruritus[J]. World J Gastroenterol, 2008, 14(42): 6572-6574.
- [21] 刘兴会, 贺晶. 重视妊娠期肝内胆汁淤积症的规范化诊治[J]. 中华妇产科杂志, 2011, 46(5): 321-323.
- [22] Lee RH, Kwok KM, Ingles S, et al. Pregnancy outcomes during an era of aggressive management for intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. Am J Perinatol, 2008, 25(6): 341-345.
- [23] 贺晶, 陈璐, 梁琤. 妊娠期肝内胆汁淤积症发生死胎的临床因素分析[J]. 中华妇产科杂志, 2011, 46(5): 333-337.
- [24] 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.
- [25] Favre N, Bourdel N, Sapin V, et al. Importance of bile acids for intra-hepatic cholestasis of pregnancy[J]. Gynecol Obstet Fertil, 2010, 38(4): 293-295.
- [26] Mozurkewich E, Chilimigras J, Koepke E, et al. Indications for induction of labour: a best-evidence review[J]. BJOG, 2009, 116(5): 626-636.

(收稿日期: 2015-03-28)

(本文编辑: 侯存明)

《中华妇产科杂志》第十一届编辑委员会名单

顾问: 陈贵安 戴钟英 黄醒华 靳家玉 林其德 刘庸 彭芝兰 石一复 孙建衡 田翠华

翁梨驹 吴连方 夏恩兰 张丽珠

名誉总编辑: 曹泽毅

总编辑: 郎景和

副总编辑: 魏丽惠 沈铿 孔北华 张为远 狄文 陈子江 杨冬梓 潘伟

编委: (以下按姓氏汉语拼音字母顺序排列)

卞美璐	边旭明*	陈春林*	陈倩*	陈亦乐	程利南
崔恒	崔满华	丁岩*	段华*	段涛	范光升
范玲*	丰有吉	古航	郭丽娜*	郝敏*	华克勤*
胡丽娜*	胡小良*	胡娅莉*	黄荷凤*	黄胡信(澳大利亚)	
黄向华*	孔为民*	冷金花*	李广太	李力(女)*	李力
李佩玲	李小平*	李旭	梁志清*	廖秦平	林建华*
林金芳	林兆强	凌斌*	刘继红*	刘劲松(美国)	刘兴会
刘子建*	鲁永鲜	卢彦平*	马丁	马玉燕	漆洪波
乔杰	乔玉环	沈丹华*	盛修贵*	宋静慧	宋磊
宋岩峰	童晓文	万小平	汪希鹏*	王和	王惠兰*
王建六	王强	王少为	王谢桐*	王沂峰	王益夫
王泽华	温宏武*	吴令英*	吴瑞芳	吴尚纯	吴小华*
吴元赭	向阳	谢幸	辛晓燕	熊庆	徐丛剑*
薛凤霞	颜婉嫦	杨慧霞	杨孜	姚元庆	郁琦
余艳红*	岳天孚	张国楠*	张建平	张淑兰	张晓薇*
张震宇*	赵一鸣	周灿权	周先荣*	周应芳	朱兰

John Kavanagh(美国)

注: *为新任编委