



妇科主治医师考试:《答疑周刊》2019 年第 15 期

问题索引:

一、【问题】妊娠期肝内胆汁淤积症的病因有哪些?

二、【问题】妊娠期肝内胆汁淤积症的临床表现有哪些?

三、【问题】如何诊断妊娠期肝内胆汁淤积症?

四、【问题】妊娠期肝内胆汁淤积症如何治疗?

具体解答:

一、【问题】妊娠期肝内胆汁淤积症的病因有哪些?

目前尚不清楚,可能与女性激素、遗传及环境等因素有关。

1. 女性激素 临床研究发现,ICP 多发生在妊娠晚期、双胎妊娠、卵巢过度刺激及既往使用口服复方避孕药者,以上均为高雌激素水平状态。雌激素可使 Na^+ 、 K^+ -ATP 酶活性下降,能量提供减少,导致胆汁酸代谢障碍;雌激素可使肝细胞膜中胆固醇与磷脂比例上升,胆汁流出受阻;雌激素作用于肝细胞表面的雌激素受体,改变肝细胞蛋白质合成,导致胆汁回流增加。有学者认为高雌激素水平不是 ICP 致病的唯一因素,可能与雌激素代谢异常及肝脏对妊娠期生理性增加的雌激素高敏感性有关。

2. 遗传因素 包括智利和瑞典在内的世界各地 ICP 发病率明显不同,且在母亲或姐妹中有 ICP 病史之妇女中发生率明显增高。ICP 的种族差异、地区分布性、家族聚集性和再次妊娠的高复发率均支持遗传因素在忙 ICP 发病中的作用。

3. 环境因素 流行病学研究发现,ICP 发病率与季节有关,冬季高于夏季。近年研究发现智利妊娠妇女血硒浓度与 9 年前相比增加,且夏季妊娠妇女血硒水平明显升高,硒是一种微量元素,是谷胱甘肽过氧化酶的活性成分。这可能与近年来智利 ICP 发生率下降以及夏季 ICP 发生率降低有关。

二、【问题】妊娠期肝内胆汁淤积症的临床表现有哪些?

1. 瘙痒 无皮肤损伤的瘙痒是 ICP 的首发症状,约 80%患者在妊娠 30 周后出现,有的甚至更早瘙痒程度不一,常呈持续性,白昼轻,夜间加剧。瘙痒一般始于手掌和脚掌,后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,多于分娩后 24~48 小时缓解,少数在 1 周或 1 周以上缓解。

2. 黄疸 10%~15%患者出现轻度黄疸, 一般不随孕周的增加而加重。ICP 孕妇有无黄疸与胎儿预后关系密切, 有黄疸者羊水粪染、新生儿窒息及围产儿死亡率均显著增加。

3. 皮肤抓痕 四肢皮肤出现因瘙痒所致条状抓痕。

4. 一般无明显消化道症状, 少数孕妇出现上腹不适, 轻度脂肪痢。

三、【问题】如何诊断妊娠期肝内胆汁淤积症?

根据典型临床症状和实验室检查结果, ICP 诊断并不困难。但需排除其他导致肝功能异常或瘙痒的疾病。

1. 临床表现 孕晚期出现皮肤瘙痒、黄疸等不适。

2. 实验室检查

(1) 血清胆汁酸测定: 血清总胆汁酸(TBA)测定是诊断 ICP 的最主要实验证据, 也是监测病情及治疗效果的重要指标。无诱因的皮肤瘙痒及血清 TBA $> 10\mu\text{mol/L}$ 可作 ICP 诊断, 血清 TBA $\geq 40\mu\text{mol/L}$ 提示病情较重。

(2) 肝功能测定: 大多数 ICP 患者的门冬氨酸转氨酶(AST)、丙氨酸转氨酶(ALT)轻至中度升高, 为正常水平的 2~10 倍, 一般不超过 1000U/L, ALT 较 AST 更敏感; 部分患者血清胆红素轻-中度升高, 很少超过 $85.5\mu\text{mol/L}$, 其中直接胆红素占 50%以上。

(3) 病理检查: 在诊断不明而病情严重时可进行肝组织活检。ICP 患者肝组织活检见肝细胞无明显炎症或变性表现, 仅肝小叶中央区胆红素轻度淤积, 毛细胆管胆汁淤积及胆栓形成。电镜切片发现毛细胆管扩张合并微绒毛水肿或消失。

(4) 分娩后瘙痒症状消失, 肝功能恢复正常。

四、【问题】妊娠期肝内胆汁淤积症如何治疗?

治疗目标是缓解瘙痒症状, 改善肝功能, 降低血胆汁酸水平, 加强胎儿状况监护, 延长孕周, 改善妊娠结局。

1. 一般处理 适当卧床休息, 取侧卧位以增加胎盘血流量, 给予吸氧、高渗葡萄糖、维生素类及能量, 既保肝又可提高胎儿对缺氧的耐受性。定期复检肝功能、血胆汁酸了解病情。

2. 药物治疗 能使孕妇临床症状减轻, 胆汁淤积的生化指标和围产儿预后改善, 常用药物有:

(1) 熊去氧胆酸 (UDCA)：为 ICP 治疗的一线用药。常用剂量为每日 1g 或 15mg/(kg·d)。瘙痒症状和生化指标均可明显改善。治疗期间每 1~2 周检查一次肝功能，监测生化指标的改变。

(2) S-腺苷蛋氨酸 (SAdMe)：为 ICP 临床二线用药或联合治疗药物。用量为每日 1g，静脉滴注，或 500mg 每日 2 次口服。

(3) 地塞米松：长期使用有降低新生儿头围、降低出生体重，增加母婴感染率的风险，不能作为治疗 ICP 的常用药物。仅用于妊娠 34 周前，估计 7 日内分娩者，预防早产儿呼吸窘迫症的发生。一般用量为每日 12mg，连用 2 日。

3. 辅助治疗

(1) 护肝治疗：在降胆酸治疗的基础上使用护肝药物，葡萄糖、维生素 C、肌苷等保肝药物可改善肝功能。

(2) 改善瘙痒症状：炉甘石液、薄荷类、抗组胺药物对瘙痒有缓解作用。

(3) 维生素 K 的应用：当伴发明显的脂肪痢或凝血酶原时间延长时，为预防产后出血，应及时补充维生素 K，每日 5~10mg，口服或肌内注射。

(4) 中药：如茵陈、川芎等降黄药物治疗 ICP 有一定效果。

4. 产科处理 加强胎儿监护，把握终止妊娠时机，对降低围产儿死亡率有重要意义。

(1) 产前监护：从妊娠 34 周开始每周行 NST 试验，必要时行胎儿生物物理评分，及早发现隐性胎儿缺氧。病情严重者，提前入院待产。但 NST 对 ICP 患者预测胎死宫内的价值有局限性。

(2) 适时终止妊娠：ICP 不是剖宫产指征。但因 ICP 容易发生胎儿急性缺氧及死胎，目前尚无有效的预测胎儿缺氧的监测手段，多数学者建议 ICP 妊娠 37~38 周引产，积极终止妊娠，产时加强胎儿监护。对重度 ICP 治疗无效，合并多胎、重度子痫前期等，可行剖宫产终止妊娠。