

# 妊娠期肝内胆汁淤积症对早产发生率的影响

热依汗古丽·买买提 刘海燕 韩文晖 罗业飞 胡安群 汪艳 王海丽  
熊海燕 郑英杰

200032 上海,复旦大学公共卫生学院卫生微生物学教研室(热依汗古丽·买买提、罗业飞、王海丽、熊海燕、郑英杰),流行病学教研室(热依汗古丽·买买提),公共卫生安全教育部重点实验室(郑英杰),国家卫生和计划生育委员会卫生技术评估重点实验室(郑英杰); 246003 安徽省安庆市立医院检验科(刘海燕、胡安群),妇产科(韩文晖、汪艳); 200032 上海,国民健康社会风险预警协同创新中心(郑英杰)

通信作者:郑英杰, Email: yjzheng@shmu.edu.cn

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2017.10.024

**【摘要】** 目的 探讨妊娠期肝内胆汁淤积症(ICP)对早产发生率的影响。方法 采用前瞻性队列研究,以2014年1月1日至2015年3月31日安庆市立医院所有住院分娩的单胎活产孕妇为研究对象。通过调查问卷和医院电子病历系统,收集孕妇人口学信息等资料,采用单因素和多因素统计方法分析ICP对早产发生率的影响。结果 2 758例孕妇ICP发生率为7.25%,早产发生率为16.28%。ICP增加早产和医源性早产的风险,分别为 $RR=2.33$ , 95% $CI: 1.67 \sim 3.25$ 和 $RR=8.46$ , 95% $CI: 5.45 \sim 13.12$ ,但对自发性早产的发生无影响( $RR=0.94$ , 95% $CI: 0.57 \sim 1.54$ )。结论 ICP增加医源性早产的发生风险,与自发性早产的发生无明显相关。

**【关键词】** 妊娠期肝内胆汁淤积症; 早产; 队列研究

**基金项目:**国家自然科学基金(81373065);上海市教育委员会科研创新重点项目(14ZZ015);上海市第四轮公共卫生体系建设三年行动计划重点学科项目(15GWZK0202)

**Influence of intrahepatic cholestasis during pregnancy on the incidence of preterm birth**  
Reyihanguli Maimaiti, Liu Haiyan, Han Wenhui, Luo Yefei, Hu Anqun, Wang Yan, Wang Haili, Xiong Haiyan, Zheng Yingjie

Department of Hygienic Microbiology, School of Public Health (Reyihanguli M, Luo YF, Wang HL, Xiong HY, Zheng YJ), Department of Epidemiology, School of Public Health (Reyihanguli M), Key Laboratory for Public Health Safety, Ministry of Education-School of Public Health (Zheng YJ), Key Laboratory for Health Technology Assessment, National Commission of Health and Family Planning (Zheng YJ), Fudan University, Shanghai 200032, China; Department of Laboratory, Anqing Municipal Hospital, Anqing 246003, China (Liu HY, Hu AQ); Department of Obstetrics and Gynecology, Anqing Municipal Hospital, Anqing 246003 China (Han WH, Wang Y); The Innovation Center for Social Risk Governance in Health, Shanghai 200032, China (Zheng YJ)

Corresponding author: Zheng Yingjie, Email: yjzheng@shmu.edu.cn

**【Abstract】 Objective** Intrahepatic cholestasis during pregnancy (ICP) and its relation to incidence of preterm birth (PTB) were under study. **Methods** A prospective cohort study was carried out that including all the hospitalized pregnant women with live singleton births, from January 2014 to March 2015 in Anqing Municipal Hospitals. Informed consent was followed in every pregnant woman with related demographic information collected through questionnaire and hospital electronic medical record system. Both univariate and multi-variate statistical methods were used to analyze the relations between ICP and incidence of PTB. **Results** A total of 2 758 pregnant women were included in this study. The incidence proportions of ICP and PTB appeared as 7.25% and 16.28% respectively. Results from the logistic regression analysis showed that ICP increased the risk of both overall PTB ( $RR=2.33$ , 95% $CI: 1.67-3.25$ ) and medically indicated PTB ( $RR=8.46$ , 95% $CI: 5.45-13.12$ ), but not the spontaneous PTB ( $RR=0.94$ , 95% $CI: 0.57-1.54$ ). **Conclusion** ICP seemed to have increased the risk on medically indicated PTB but not the spontaneous PTB.

**【Key words】** Intrahepatic cholestasis of pregnancy; Preterm birth; Cohort study

**Fund programs:** National Natural Science Foundation of China (81373065); Key Projects of Scientific Research and Innovation, Shanghai Municipal Education Commission (14ZZ015); The Fourth Round of Three-year Public Health Action Plan of Shanghai (15GWZK0202)

妊娠期肝内胆汁淤积症(ICP)是一种妊娠期特发的肝脏疾病,主要特征为不明原因的皮肤瘙痒,伴随血清总胆汁酸水平升高和转氨酶水平不同程度异常,而在分娩后上述临床症状和血清指标会自行消失<sup>[1-2]</sup>。ICP 发病率有明显的地域和种族差异,并可增加母婴不良妊娠结局发生风险<sup>[3]</sup>。大量研究表明 ICP 与早产的发生密切相关,妊娠合并重度 ICP 的孕妇,随着胆汁酸水平的升高总早产发生率可增加 68%<sup>[3]</sup>。本研究采用基于医院的前瞻性队列研究设计,探讨 ICP 发生率与不同类型早产之间的关系。

## 对象与方法

1. 研究对象:采用以医院为基础的前瞻性队列研究设计,选取 2014 年 1 月 1 日至 2015 年 3 月 1 日在安庆市立医院产科就诊,并住院分娩的所有孕妇为研究对象。纳入标准为所有住院分娩,妊娠结局为单胎活产的孕妇;排除标准为妊娠结局为非活产分娩(包括死胎、流产、引产等)、多胎分娩和信息缺失的孕妇,以及病毒性肝炎感染<sup>[4-5]</sup>和拒绝参加本次研究者。

2. 研究方法:孕妇入院后,经知情同意,在受过专业培训人员指导下完成“安庆市孕妇健康情况调查表”填写收集,包括一般人口学特征、孕前健康状况、孕产史和月经史等。分娩后,根据孕妇住院号从医院电子信息系统中导出住院病历、出院记录和分娩记录,并从中抄录分娩及新生儿情况,包括分娩孕周、分娩方式、新生儿性别、出生体重、身长,以及妊娠并发症等。

3. 指标和定义:ICP 定义为在排除皮肤病和肝胆系统其他疾病,出现其他原因无法解释的皮肤瘙痒和肝功能异常,空腹血总胆汁酸(TBA)水平  $\geq 10 \mu\text{mol/L}$ ,且分娩后瘙痒症状和肝功能异常均可恢复正常<sup>[4-6]</sup>。早产定义为从末次月经日期计算孕周不足 37 周( $<259 \text{ d}$ )的活产分娩<sup>[7]</sup>,分为自发性早产和医源性早产。自发性早产包括自发性早产临产和早产胎膜早破(preterm premature rupture of membranes, PPROM)<sup>[7]</sup>。自发性早产临产定义为妊娠 $<37$ 周,入院前胎膜完整,自发出现规律宫缩,继而发生分娩<sup>[7-8]</sup>;PPROM 是指妊娠满 37 周之前,未临产而先发生胎膜破裂,继而出现早产分娩<sup>[7]</sup>。医源性早产是指因母亲妊娠期合并症或胎儿宫内不良环境情况加重,而积极采取措施终止的妊娠,不存在 PPROM 和自发性早产临产的早产分娩<sup>[9]</sup>。

4. 统计学分析:录入数据使用 EpiData 3.1 软件,

数据分析采用 SAS 13.0 软件。定量资料的描述主要以  $\bar{x} \pm s$ , 两组均值比较使用  $t$  检验,非正态分布的定量资料用非参比检验;分类资料采用比例,组间差异用行 $\times$ 列的  $\chi^2$  检验进行比较;分析 ICP 的早产风险时,总的早产风险用多因素 logistic 回归模型,自发性早产、PPROM、早产临产和医源性早产的风险用多分类反应变量的多项 logit 模型,均以足月产为参照类别;调整单因素分析筛选出的早产危险因素和既往研究中被认为与早产的发生相关的因素。在多因素回归模型中调整的分类变量以哑变量的形式进入模型,分别将家庭人均月收入 2 000 ~ 4 000 元、受教育年限 9 ~ 15 年、 $18.5 \leq \text{BMI}(\text{kg}/\text{m}^2) < 24$  设为参照组(0,0),将家庭人均月收入 $<2 000$ 元、受教育年限 $<9$ 年、 $\text{BMI} < 18.5 \text{ kg}/\text{m}^2$  设为一个亚组(1,0),再将家庭人均月收入 $>4 000$ 元、受教育年限 $>15$ 年、 $\text{BMI} > 24 \text{ kg}/\text{m}^2$  设为另一亚组(0,1),将各亚组与参照组进行比对分析。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结 果

1. 一般情况及均衡性比较:共 3 220 名孕妇纳入队列,排除死胎 10 例、引产 1 例、畸形 1 例、新生儿死亡 1 例、双胎妊娠 131 例、信息不全或缺失 36 例、病毒性肝炎患者 282 例,最终纳入分析为 2 758 例。其中 200 例诊断为 ICP,发生率为 7.25%。两组研究对象除文化程度存在差异,其他特征均衡可比(表 1)。

2. 两组孕妇早产发生率比较:2 758 例孕妇中发生各类早产 449 例,其中 PPROM 197 例、未足月分娩发作(早产临产)129 例和医源性早产 123 例,分别占早产的 43.9%、28.7%和 27.3%。在所有活产分娩中总的早产发生率为 16.3%;自发性早产发生率为 11.8%,其中 PPROM 和早产临产发生率分别为 7.1%、4.7%;医源性早产发生率为 4.5%。

ICP 组发生各类早产共 62 例,对照组 387 例,ICP 组早产发生率(31.0%)高于对照组(15.1%),差异有统计学意义( $\chi^2 = 34.28, P < 0.001$ );ICP 组发生自发性早产率为 10.0%,PPROM 和早产临产发生率均为 5.0%,对照组自发性早产率为 12.0%,PPROM 和早产临产发生率分别为 7.3%和 4.7%,两组中自发性早产发生率分布的差异无统计学意义,PPROM 和早产临产的差异也无统计学意义;ICP 组和对照组医源性早产发生率分别为 20.7%和 3.1%,差异有统计学意义( $\chi^2 = 135.21, P < 0.001$ )。见表 2。

3. ICP 与早产的关系:与对照组相比,单因素分析表明 ICP 组总的早产和医源性早产的风险均增

表1 两组孕妇基本特征

特征	ICP组 (n=200)	对照组 (n=2 558)	$\chi^2$ 值	P值
孕妇年龄(岁)	26.84±4.62	27.33±4.63	1.46	0.143
其中≥35岁	15(7.5)	235(9.2)	0.64	0.424
配偶年龄(岁)	29.59±5.08	30.06±5.26	1.20	0.230
初潮年龄(岁)	14.12±1.33	14.10±1.47	-0.19	0.852
孕前BMI(kg/m <sup>2</sup> )	20.14±3.36	20.59±3.20	1.95	0.052
民族			1.09	0.298
汉族	199(99.5)	2 523(98.6)		
其他	1(0.5)	35(1.4)		
户籍			0.07	0.795
安庆市	164(82.0)	2 116(82.7)		
其他	36(18.0)	442(17.3)		
婚姻			0.00	0.950
已婚	190(96.9)	2 440(97.0)		
未婚	6(2.6)	75(3.0)		
人均收入(元/月)			1.89	0.389
<2 000	23(12.8)	222(9.7)		
2 000~	76(42.2)	978(42.6)		
>4 000	81(45.0)	1 095(47.7)		
受教育年限			18.74	<0.001
<9	95(52.2)	881(36.2)		
9~	61(33.5)	1 065(43.7)		
>15	26(14.3)	491(20.1)		
产次			0.24	0.624
初产	152(76.0)	1 904(74.4)		
经产	48(24.0)	654(25.6)		
吸烟			0.70	0.404
是	1(0.5)	29(1.1)		
否	199(99.5)	2 523(98.9)		
饮酒			1.43	0.231
是	20(10.1)	196(7.7)		
否	179(89.9)	2 356(92.3)		

注:连续资料采用 $\bar{x}\pm s$ 、组间差异用t检验;分类资料括号外数据为人数,括号内数据为构成比(%),组间比较用 $\chi^2$ 检验

加,分别为RR=2.52(95%CI:1.83~3.47)和RR=8.16(95%CI:5.41~12.30),而ICP组的自发性早产、PPROM和早产临产风险的差异无统计学意义,分别RR=1.03(95%CI:0.63~1.67)、RR=0.84(95%CI:0.44~1.63)和RR=1.32(95%CI:0.68~2.58)。控制孕妇产

表2 两组孕妇早产率(%)的比较

组别	检查例数	ICP组		对照组		RR值(95%CI)	aRR值(95%CI)
		例数	早产率	例数	早产率		
早产	449	62	31.0	387	15.1	2.52(1.83~3.47)	2.33(1.67~3.25)
自发性早产	326	20	10.0	306	12.0	1.03(0.63~1.67)	0.94(0.57~1.54)
PPROM	197	10	5.0	187	7.3	0.84(0.44~1.63)	0.76(0.39~1.49)
早产临产	129	10	5.0	119	4.7	1.32(0.68~2.58)	1.22(0.62~2.41)
医源性早产	123	42	20.7	81	3.1	8.16(5.41~12.30)	8.46(5.45~13.12)
足月产	2 309	138	-	2 171	-	1.00	1.00
合计	2 758	200		2 558			

注:aRR值为调整孕妇年龄(≥35岁)、居住地、家庭人均月收入、文化水平、孕前BMI、孕产史、新生儿性别的RR值;二分类反应变量logistic回归模型、多分类反应变量的多项logit模型均以足月产为对照;ICP为妊娠期肝内胆汁淤积症;PPROM为早产胎膜早破

龄、居住地、家庭人均月收入、受教育年限、孕前BMI、孕产史、吸烟史、饮酒史、新生儿性别等混杂因素后,多因素logistic回归结果显示,ICP增加早产和医源性早产的发生风险,分别aRR=2.33(95%CI:1.67~3.25)和aRR=8.46(95%CI:5.45~13.12),而ICP对自发性早产、PPROM和早产临产的影响不显著,分别aRR=0.94(95%CI:0.57~1.54)、aRR=0.76(95%CI:0.39~1.49)和aRR=1.22(95%CI:0.62~2.41)。见表2。

### 讨论

本研究发现,妊娠合并ICP增加总的早产发生风险,aRR=2.33(95%CI:1.67~3.25),其中医源性早产的风险显著增加,aRR=8.46(95%CI:5.45~13.12),但ICP对自发性早产的发生无显著影响,aRR=0.94(95%CI:0.57~1.54)。

以往研究发现ICP会增加总的早产发生风险<sup>[3,10-11]</sup>,与本研究结果类似。英国的一项基于大样本人群的病例对照研究显示,ICP可增加早产的发生风险,尤其医源性早产的风险(OR=8.75,95%CI:6.19~12.37),自发性早产的风险也有所增加(OR=2.25,95%CI:1.54~3.27)<sup>[3]</sup>。瑞典的一项12年的队列研究也有同样发现<sup>[12]</sup>,ICP显著增加医源性早产(OR=5.95,95%CI:5.23~6.60),略微增加自发性早产的风险(OR=1.60,95%CI:1.47~1.93),同时还发现ICP孕妇更多会接受引产治疗(OR=11.76,95%CI:11.04~12.52)。本研究发现ICP增加医源性早产的风险,但未发现ICP对自发性早产发生的显著影响。2011年英国皇家妇产科学院发布的产科胆汁淤积绿色指南中也指出ICP主要是增加医源性早产的风险,而自发性早产的风险只是略有增加<sup>[6]</sup>。

无充分的循证医学证据能证明提前终止妊娠可改善ICP孕妇的不良围产结局,甚至有学者认为ICP与胎儿死亡无关<sup>[13-14]</sup>,但也有学者认为ICP孕妇孕36周后继续延长妊娠可增加胎儿死亡的风险<sup>[15]</sup>,故应该积极采取终止妊娠。在英国对ICP孕妇终止妊娠的建议是在孕满37周,经过个体化评估后决定是否继续妊娠<sup>[6]</sup>。目前医疗实践中对ICP经验性处理原则是采取选择性早期分娩<sup>[16]</sup>,我国专家共识推荐对于重度ICP(TBA≥40 μmol/L)的孕妇终止妊娠的时机为34~37周<sup>[17]</sup>。对于ICP合

并胎盘异常、胎儿功能生长受限、重度子痫、胎膜早破等严重的产科并发症的孕妇可以采取提前终止妊娠<sup>[18]</sup>,但 ICP 是否能单独作为提前终止妊娠的指证,以及采取终止妊娠的时机和方法需要进一步研究。

本研究存在局限性。如研究中未能控制因孕妇要求实施无医学指证的剖宫产引起的混杂效应,影响医源性早产风险的估计;TBA 水平被认为与分娩结局密切相关,重度 ICP 与早产的关系更密切,但本文未对 ICP 的类型进行区分。

综上所述,ICP 增加医源性早产的发生,与自发性早产的发生无关。不区分医源性早产和自发性早产,会高估 ICP 导致早产的风险,对早产的类型进行区分对进一步研究 ICP 对于早产之间的关系尤为重要。在医疗实践中对 ICP 孕妇采取终止妊娠时应遵循个体化评估的原则。

利益冲突 无

#### 参 考 文 献

- [1] Gabzdyl EM, Schlaeger JM. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a critical clinical review[J]. *J Perinat Neonatal Nurs*, 2015, 29(1): 41–50. DOI: 10.1097/JPN.0000000000000077.
- [2] 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.
- [3] 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.
- [4] 贺晶, 杨慧霞, 段涛, 等. 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. He J, Yang HX, Duan T, et al. Guidelines for diagnosis and treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy (2015) [J]. *J Clin Hepatol*, 2015, 31(10): 1575–1578.
- [5] 胆汁淤积性肝病诊断治疗专家委员会. 胆汁淤积性肝病诊断治疗专家共识 2013[J]. *中华肝脏病杂志*, 2014, 22(1): 9–19. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2014.01.004. Committee of Experts on Diagnosis and Therapy of Cholestasis. Chinese expert consensus guidelines for the diagnosis and treatment of cholestatic liver disease reached in 2013 [J]. *Chin J Hepatol*, 2014, 22(1): 9–19. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2014.01.004.
- [6] Royal College of Obstetricians & Gynaecologists. Obstetric cholestasis (Green-top guideline No. 43) [EB/OL]. (2011–05–19) [2016–12–27]. <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg43/>.
- [7] 中华人民共和国卫生部. WS/T 388–2012 早产诊断[S]. 北京: 中国标准出版社, 2013. Ministry of Health, P.R. China. WS/T 388–2012 Diagnosis criteria for preterm labor[S]. Beijing: Standards Press of China, 2013.
- [8] 中华医学会妇产科学分会产科学组. 早产临床诊断与治疗指南(2014)[J]. *中华妇产科杂志*, 2014, 49(7): 481–485. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-567x.2014.07.001. Chinese Medical Association Obstetrics and Gynecology Branch Obstetrics Section. Guidelines for diagnosis and treatment of preterm birth [J]. *Chin J Obstet Gynecol*, 2014, 49(7): 481–485. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-567x.2014.07.001.
- [9] van der Weele TJ, Lauderdale DS, Lantos JD. Medically induced preterm birth and the associations between prenatal care and infant mortality [J]. *Ann Epidemiol*, 2013, 23(7): 435–440. DOI: 10.1016/j.annepidem.2013.04.010.
- [10] 葛星, 徐叶清, 黄三唤, 等. 妊娠期肝内胆汁淤积症对分娩结局影响的出生队列研究[J]. *中华流行病学杂志*, 2016, 37(2): 187–191. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2016.02.007. Ge X, Xu YQ, Huang SH, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and fetal outcomes: a prospective birth cohort study [J]. *Chin J Epidemiol*, 2016, 37(2): 187–191. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2016.02.007.
- [11] Ovadia C, Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: recent advances [J]. *Clin Dermatol*, 2016, 34(3): 327–334. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2016.02.004.
- [12] 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.
- [13] Bannister-Tyrrell M, Ford JB, Morris JM, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy is not associated with stillbirth in an Australian maternity population [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2014, 176: 204–205. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2014.02.015.
- [14] 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. DOI: 10.1016/j.ajog.2014.03.058.
- [15] 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.e1–667.e5. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.02.012.
- [16] Marschall HU. Management of intrahepatic cholestasis of pregnancy [J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2015, 9(10): 1273–1279. DOI: 10.1586/17474124.2015.1083857.
- [17] 漆洪波, 刘兴会. 对新版“妊娠期肝内胆汁淤积症诊疗指南(2015)”的评价和进一步解释[J]. *中华妇产科杂志*, 2015, 50(7): 486–488. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-567x.2015.07.002. Qi HB, Liu XH. Review and further explain the new “guidelines for diagnosis and treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy (2015)” [J]. *Chin J Obstet Gynecol*, 2015, 50(7): 486–488. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-567x.2015.07.002.
- [18] ACOG. Committee opinion no. 560: medically indicated late-preterm and early-term deliveries [J]. *Obstet Gynecol*, 2013, 121(4): 908–910. DOI: 10.1097/01.aog.0000428648.75548.00.

(收稿日期: 2017-03-03)

(本文编辑: 张林东)