

妊娠期肝内胆汁淤积症对分娩结局影响的出生队列研究

葛星 徐叶清 黄三唤 黄锐 毛雷婧 潘维君 郝加虎 牛影 严双琴 陶芳标
作者单位:230032 合肥,安徽医科大学公共卫生学院儿少卫生与妇幼保健学系 安徽人口健康与优生省级重点实验室(葛星、黄三唤、黄锐、毛雷婧、郝加虎、牛影、陶芳标); 243000 安徽省马鞍山市妇幼保健院院部办公室(徐叶清),妇产科(潘维君),保健部(严双琴)

通信作者:陶芳标, Email: fbtao@ahmu.edu.cn

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2016.02.007

【摘要】目的 探讨孕中期和孕晚期妊娠期肝内胆汁淤积症(ICP)对分娩结局的影响。**方法** 在马鞍山市优生优育队列(MABC)中,将孕周 ≤ 14 周、符合入组标准的孕妇共3 474人纳入队列,在首次产检时收集孕妇的一般人口学信息,并收集孕中期和孕晚期血清总胆汁酸(TBA)的检测结果,符合临床诊断的作为病例,采用logistic回归分析孕中期和孕晚期ICP对分娩结局的影响。**结果** 最终分析的样本人数为2 978人,ICP发生率为6.5%($n=196$),其中孕中期和孕晚期ICP发生率分别为1.4%($n=43$)和5.1%($n=153$)。控制了潜在的混杂因素后,孕中期和孕晚期ICP均增加胎儿早产、低出生体重(LBW)、胎儿窘迫和羊水粪染的风险,OR值(95%CI)分别为6.42(2.59~15.93)和3.73(2.07~6.72);6.52(2.19~19.45)和4.90(2.43~9.90);2.91(1.27~6.67)和1.88(1.11~3.19);2.34(1.19~4.61)和1.66(1.11~2.48),并且孕中期ICP组发生上述不良分娩结局的风险远远高于孕晚期ICP组。**结论** 孕中期和孕晚期ICP均显著增加胎儿不良分娩结局的风险,孕中期ICP尤其值得关注,早期发现和干预对降低不良分娩结局的发生意义重大。

【关键词】 妊娠期肝内胆汁淤积症; 早产; 低出生体重; 胎儿窘迫; 羊水粪染

基金项目:国家自然科学基金(81330068,81373012);安徽医科大学博士科研项目(XJ201205)

Intrahepatic cholestasis of pregnancy and fetal outcomes: a prospective birth cohort study Ge Xing, Xu Yeqing, Huang Sanhuan, Huang Kun, Mao Leijing, Pan Weijun, Hao Jiahui, Niu Ying, Yan Shuangqin, Tao Fangbiao

Anhui Provincial Key Laboratory of Population Health and Aristogenics, Department of Maternal and Child Health, Anhui Medical University, Hefei 230032, China (Ge X, Huang SH, Huang K, Mao LJ, Hao JH, Niu Y, Tao FB); Department of Administration (Xu YQ), Obstetrics and Gynecology (Pan WJ), Department of Health (Yan SQ), Maternal and Child Health Care Center of Ma'anshan, Ma'anshan 243000, China

Corresponding author: Tao Fangbiao, Email: fbtao@ahmu.edu.cn

【Abstract】 Objective To evaluate the relations between the second and third trimesters intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP) and the fetal outcomes, in order to provide medical advice for early detection and intervention on ICP. **Methods** A prospective cohort study was conducted in Ma'anshan, Anhui, China (Ma'anshan Birth Cohort, MABC). Pregnant women within 14 weeks of gestation were consecutively recruited when standards were met. Anthropometrics were collected in early pregnancy. Maternal serum total bile acid level (TBA) was collected in the second and third trimesters, and women were viewed as cases if the results were accorded with clinical diagnosis. Logistic regressions were conducted to examine the associations of the second and third trimester ICP, and fetal outcomes. **Results** A total of 2 978 pregnant women were included in this study. The rate of ICP was 6.5% ($n=196$), and the rates of the second and third trimesters were 1.4% ($n=43$) and 5.1% ($n=153$) respectively. After controlling for potential confounders, we found that ICP from both the second and third trimesters could increase the risks of preterm birth, low birth weight (LBW), fetal distress and meconium-stained amniotic fluid. OR values (95% CI) were 6.42 (2.59-15.93) and 3.73 (2.07-6.72) for preterm birth while 6.52 (2.19-19.45) and 4.90 (2.43-9.90) for LBW, 2.91 (1.27-6.67)

and 1.88 (1.11–3.19) for fetal distress and 2.34 (1.19–4.61) and 1.66 (1.11–2.48) for meconium-stained amniotic fluids, respectively. The risk of adverse fetal outcomes caused by the second trimester ICP appeared significantly higher than the third trimester ICP. **Conclusion** ICP from the second and third trimesters significantly increased the risk of adverse fetal outcomes, suggesting that clinicians should put more attention to the second trimester ICP. Both early detection and intervention were of great importance in reducing the adverse fetal outcomes.

【Key words】 Intrahepatic cholestasis of pregnancy; Preterm birth; Low birth weight; Fetal distress; Meconium-stained amniotic fluid

Fund programs: National Natural Science Foundation of China (81330068, 81373012); Doctor Scientific Research Project of Anhui Medical University (XJ201205)

妊娠期肝内胆汁淤积症(ICP)的全球发病率为 0.1%~15.6%^[1]。且是一种可逆性疾病,通常在孕中期和孕晚期出现,以手掌或足底皮肤瘙痒为特征,并伴随血清总胆汁酸(TBA)水平升高($>10\ \mu\text{mol/L}$),分娩后临床症状和实验室检查异常指标自动消失^[2]。ICP 对孕妇的危险相对较小,但与胎儿并发症有关,回顾性病例分析表明 ICP 与早产、低出生体重(LBW)、羊水粪染、胎儿窘迫和死胎等不良结局有关^[3-5]。ICP 引起的不良结局发生机制尚不明确,但有研究认为与母体循环 TBA 水平升高有关^[6]。基于目前国内有关 ICP 对胎儿分娩结局的影响均为回顾性研究,本研究试图以出生队列为背景,前瞻性探讨孕中期和孕晚期 ICP 对分娩结局的影响。

对象与方法

1. 研究对象:本研究基于马鞍山市优生优育队列(Ma'anshan Birth Cohort)。选取 2013 年 5 月至 2014 年 9 月在马鞍山市妇幼保健院建立围产保健手册,并意愿在该医院定期产检和分娩的孕妇作为研究对象纳入队列。纳入标准:①自愿参加本研究;②年龄 ≥ 18 周岁;③首次产检(即建卡时)孕周 ≤ 14 周;④能独立完成调查;⑤无严重的心、肝、肾疾病,无精神病史。参加的研究对象均阅读并签署了书面的知情同意书。

2. 研究方法:首次产检时,由受过专业培训的研究人员指导孕妇填写《孕早期母婴健康记录表》,收集孕妇的一般人口学特征、疾病史、既往妊娠史、孕早期基本情况等信息。并由研究人员准确测量研究对象的身高、体重和血压。根据末次月经推算孕周和预产期,若末次月经不确定或月经不规律则根据首次 B 超判断。根据 TBA 水平诊断 ICP,孕中期和孕晚期的 TBA 检查结果均由研究人员从马鞍山市市立医疗集团临床检验中心抄录。分娩后,由研究人员从电子病历中抄录分娩和新生儿情况,内容包括分娩孕周、分娩方式、新生儿出生体重、身长、胸

围、头围、胎儿窘迫、胎膜早破、胎盘残留、羊水污染以及妊娠并发症和分娩并发症等。

3. 相关指标:ICP 的诊断依据妇产科相关标准^[7-8],即 TBA $>10\ \mu\text{mol/L}$ 诊断为 ICP。本研究将孕中期和孕晚期 TBA 水平均正常的孕妇作为正常组,孕中期或孕晚期诊断为 ICP 的作为 ICP 组,并按 ICP 的发病孕周不同,分为孕中期 ICP 组(妊娠 <28 周)和孕晚期 ICP 组(妊娠 ≥ 28 周)。根据妇产科相关诊断标准,出生孕周 <37 周为早产、37~40 周为足月产、 ≥ 42 周为过期妊娠;出生体重 $<2\ 500\ \text{g}$ 为 LBW、2 500~4 000 g 为正常体重、 $>4\ 000\ \text{g}$ 为巨大儿;小于胎龄儿(SGA)和大于胎龄儿(LGA)根据 2011 年最新标准判断^[9];胎儿窘迫、胎膜早破、胎盘残留和羊水粪染等情况从分娩记录中获得。

4. 统计学分析:数据录入使用 EpiData 3.1 软件,数据分析采用 SPSS 16.0 软件。各组间基线资料的分布差异计量资料采用方差分析,计数资料采用 χ^2 检验。logistic 回归分析研究孕中期 ICP 组和孕晚期 ICP 组与各分娩结局之间的关系, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 样本特征:共 3 474 名孕妇纳入队列,其中胚胎停止发育 75 人,自然流产 45 人,宫外孕 2 人,治疗性引产 30 人,死胎 8 人,死产 2 人,因胚胎停止发育、自然流产和宫外孕一般发生在孕早期,与 ICP 关联不大;治疗性引产一般发生在孕中期,孕 18~24 周通过血清学和超声检查,筛查胎儿唐氏综合征、先天性心脏病、唇腭裂、脊柱裂等畸形,筛查出畸形者进行治疗性引产,本研究中 30 例治疗性引产孕妇在引产前均未进行 TBA 检测,且先前的研究表明 ICP 主要增加胎儿早产、LBW、羊水粪染、胎儿窘迫和死胎死产的风险。本研究 8 名发生死胎的孕妇,其中 7 人未检测 TBA,1 人 TBA 水平正常;2 名发生死产的孕妇,1 人未检测 TBA,1 人 TBA 水平正常。故将这些

孕妇从分析样本中剔除。并排除双胎妊娠39人,无分娩和新生儿记录7人,最终纳入分析的人数为3 266人。本研究中,孕中期和孕晚期完成TBA检测的孕妇分别为2 966和3 196人,最终分析样本为2 978人,到孕中期有43名孕妇诊断为ICP,到孕晚期153人被诊断为ICP,其中有2 782名孕妇孕中期和孕晚期TBA水平均正常。

2 978名研究对象年龄18~43岁,平均(26.15±3.61)岁;汉族占98.5%(n=2 932),其他民族占1.5%(n=46);居住地为市区者占79.0%(n=2 354),郊区者占21%(n=624);受教育年限<9年者占19.8%(n=591),9~15年占53.4%(n=1 591),>15年占26.7%(n=796);家庭月收入<2 500元者占26.0%(n=775),2 500~4 000元者占43.4%(n=1 291),>4 000元占30.6%(n=912)。研究对象中独生子女的比例为34.2%(n=1 017),吸烟者比例为2.9%(n=85)。各组研究对象的基本特征见表1。本研究中纳入和未纳入分析的孕妇年龄、民族、居住地和受教育程度间的差异均无统计学意义(P>0.05)。

2. 不同孕期ICP和非ICP孕妇基本特征比较:按照诊断标准,ICP的发生率为6.5%(n=196),孕中期和孕晚期ICP的发生率分别为1.4%(n=43)和5.1%(n=153)。孕中期ICP组、孕晚期ICP组和非ICP组间孕妇年龄(F=3.25, P=0.039)、居住地(χ²=7.17, P=0.028)、是否为独生子女(χ²=6.02, P=0.049)和产次(χ²=7.23, P=0.027)的差异有统计学意义(表1)。

3. 不同孕期ICP对分娩结局的影响:比较上述3组孕妇分娩结局发生率显示,各组间早产、LBW、胎儿窘迫和羊水粪染发生率的差异有统计学意义(χ²值分别为32.39、35.11、11.12和11.93,均P<0.01)。其中孕中期ICP组、孕晚期ICP组和非ICP组早产发生率分别为14.0%(n=6)、9.8%(n=15)和3.1%(n=86);LBW发生率分别为9.3%(n=4)、7.2%(n=11)和1.5%(n=43);胎儿窘迫发生率分别为16.3%(n=7)、11.8%(n=18)和6.7%(n=187);羊水粪染发生率分别为27.9%(n=12)、22.2%(n=34)和14.6%(n=407)。3组间剖宫产、

SGA、LGA、胎膜早破和胎盘残留的差异均无统计学意义(P>0.05)(表2)。

控制母亲年龄、孕前BMI、民族、居住地、受教育年限、家庭人均月收入、吸烟和产次等混杂因素后的多因素logistic回归分析显示,与非ICP组相比,孕中期ICP组和孕晚期ICP组早产(OR=6.42, 95%CI: 2.59~15.93和OR=3.73, 95%CI: 2.07~6.72)、LBW(OR=6.52, 95%CI: 2.19~19.45和OR=4.90, 95%CI: 2.43~9.90)、胎儿窘迫(OR=2.91, 95%CI: 1.27~6.67和OR=1.88, 95%CI: 1.11~3.19)和羊水粪染(OR=2.34, 95%CI: 1.19~4.61和OR=1.66, 95%CI: 1.11~2.48)的风险显著增加,且孕中期ICP组新生

表1 各组研究对象的基本特征比较

一般特征	孕中期ICP组 (n=43)	孕晚期ICP组 (n=153)	正常组 (n=2 782)	F/χ²值	P值
年龄(岁)	25.49±3.74	25.53±3.88	26.15±3.61	3.25	0.039
孕前BMI(kg/m²)	20.55±2.60	21.10±3.26	20.86±2.82	0.77	0.462
居住地				7.17	0.028
市区	33(76.7)	108(70.6)	2 213(79.5)		
郊区	10(23.3)	45(29.4)	569(20.5)		
受教育年限(年)				3.63	0.458
<9	10(23.3)	37(24.2)	544(19.6)		
9~15	21(48.8)	83(54.2)	1 487(53.5)		
>15	12(27.9)	33(21.6)	751(27.0)		
独生子女				6.02	0.049
是	8(18.6)	46(30.1)	963(34.6)		
否	35(81.4)	107(69.9)	1 818(65.4)		
吸烟				0.14	0.932
是	1(2.3)	5(3.3)	79(2.8)		
否	42(97.7)	148(96.7)	2 703(97.2)		
家庭人均月收入(元)				2.75	0.601
<2 500	8(18.6)	39(25.5)	728(26.2)		
2 500~4 000	18(41.9)	71(46.4)	1 202(43.2)		
>4 000	17(39.5)	43(28.1)	852(30.6)		
产次				7.23	0.027
初产妇	36(83.7)	128(83.7)	2 498(89.8)		
经产妇	7(16.3)	25(16.3)	284(10.2)		

注:连续变量用 $\bar{x}\pm s$ 表示,分类变量用%表示

表2 孕中期和孕晚期ICP组孕妇不良分娩结局发生率比较

结局	孕中期ICP组 (n=43)	孕晚期ICP组 (n=153)	非ICP组 (n=3 001)	χ²值	P值
剖宫产	21(48.8)	84(54.9)	1 396(50.2)	1.33	0.515
早产	6(14.0)	15(9.8)	86(3.1)	32.39	<0.001
LBW	4(9.3)	11(7.2)	43(1.5)	35.11	<0.001
巨大儿	0(0)	10(6.5)	193(6.9)	2.96	0.228
SGA	5(11.6)	17(11.1)	259(9.3)	1.32	0.517
LGA	11(25.6)	29(19.0)	464(16.7)	3.37	0.186
胎儿窘迫	7(16.3)	18(11.8)	187(6.7)	11.12	0.004
胎膜早破	11(25.6)	33(21.6)	541(19.4)	1.39	0.500
胎盘残留	3(7.0)	10(6.5)	169(6.1)	0.11	0.946
羊水粪染	12(27.9)	34(22.2)	407(14.6)	11.93	0.003

注:括号外数据为人数,括号内数据为百分数(%)

儿发生上述不良结局的风险远远高于孕晚期 ICP 组(表 3)。

表 3 孕中期和孕晚期 ICP 组与不良分娩结局的多因素 logistic 回归分析

变 量	β	OR 值(95%CI)	P 值
早产			
孕中期 ICP	1.86	6.42(2.59 ~ 15.93)	<0.001
孕晚期 ICP	1.32	3.73(2.07 ~ 6.72)	<0.001
低出生体重			
孕中期 ICP	1.88	6.52(2.19 ~ 19.45)	0.001
孕晚期 ICP	1.59	4.90(2.43 ~ 9.90)	<0.001
胎儿窘迫			
孕中期 ICP	1.07	2.91(1.27 ~ 6.67)	0.012
孕晚期 ICP	0.63	1.88(1.11 ~ 3.19)	0.020
羊水粪染			
孕中期 ICP	0.85	2.34(1.19 ~ 4.61)	0.014
孕晚期 ICP	0.51	1.66(1.11 ~ 2.48)	0.013

讨 论

ICP 与胎儿不良分娩结局密切相关。本研究结果表明,与非 ICP 组孕妇相比,孕中期 ICP 组和孕晚期 ICP 组显著增加胎儿早产、LBW、胎儿窘迫和羊水粪染的风险,且孕中期 ICP 组风险大大增加。

先前的观察性研究均表明 ICP 增加早产、胎儿窘迫、羊水粪染的发生率^[1]。瑞典一项 12 年的队列研究发现,ICP 使医源性早产的风险增加 5.95 倍,自发性早产的风险增加 1.60 倍^[10];Brouwers 等^[11]表明 ICP 显著增加新生儿早产和羊水粪染的风险;我国回顾性研究也观察到 ICP 与新生儿早产、胎儿窘迫和羊水粪染有关^[12];波兰一项研究显示 ICP 孕妇新生儿 LBW 的发生率远远高于正常孕妇(36.6% vs. 10.9%)^[13]。本研究进一步证实国内外先前的研究结果。

ICP 引起新生儿早产、LBW、胎儿窘迫和羊水粪染的发病机制尚不明确,可能与胎儿处于较高浓度的胆汁酸环境有关。Germain 等^[14]在体内外试验显示,较高浓度的胆汁酸可增加人体子宫肌层催产素的敏感性,并在 mRNA 和蛋白质水平观察到高浓度胆汁酸增加催产素受体的敏感性及其表达,这可能是 ICP 引起早产的一个潜在机制。动物试验表明较高水平的胆汁酸对胎儿心肌细胞具有损伤作用,导致心律失常^[15],可能是引起人类胎儿窘迫的一个因素。一些动物研究显示胆汁酸水平升高刺激胎儿结肠运动,给妊娠母羊灌输胆汁酸,结果发现所有的母羊均发生羊水粪染^[16],这可能解释 ICP 使羊水粪染风险增加的原因。另外,研究表明高水平的胆汁酸

对胎盘绒毛膜静脉具有收缩作用,从而引起胎儿窘迫,并可能进一步解释羊水粪染^[17]。对于 ICP 导致 LBW 的风险增加,目前还无确切的人类或动物试验给出可能的机制,母亲体重、饮食、妊娠期高血压、遗传等因素都有可能导致 LBW 的发生。ICP 引起上述不良结局的潜在机制需要进一步探讨。

本研究发现孕中期 ICP 组新生儿早产、LBW、胎儿窘迫和羊水粪染的风险高于孕晚期 ICP 组。目前国内鲜有孕中期和孕晚期 ICP 对不良出生结局影响的比较研究。周兰等^[18]回顾性分析 305 例 ICP 孕妇,发现孕中期 ICP 引起胎儿窘迫和羊水粪染的发生率是孕晚期 ICP 的 2 倍多,早产和 LBW 的发生率也较晚期 ICP 高。最近我国另一项回顾性研究也显示,早发型 ICP 孕妇胎儿不良分娩结局的风险大大增加^[19]。早发型 ICP 由于病程较长,引起不良分娩结局的发生率较高,本研究结果对产科医生具有重要的提示作用,要重视早发型 ICP 的诊治,以减少发生不良分娩结局。

总之,ICP 与早产、LBW、胎儿窘迫和羊水粪染等不良分娩结局有关。对 ICP 患者应及时监测和诊治,并加强胎儿监护,尤其要重视早发型 ICP 患者及其胎儿的监护,以改善围产儿出生结局及提高生存质量。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Geenes V, Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy [J]. World J Gastroenterol, 2009, 15 (17) : 2049-2066. DOI: 10.3748/wjg.15.2049.
- [2] Williamson C, Geenes V. Intrahepatic cholestasis of pregnancy [J]. Obstet Gynecol, 2014, 124(1):120-133. DOI:10.1097/AOG.0000000000000346.
- [3] 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.
- [4] Nezer M, Bas-Lando M, Farkash R, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy, outcomes related to bile acid levels [J]. Am J Obstet Gynecol, 2015, 212 Suppl 1: S189. DOI: 10.1016/j.ajog.2014.10.406.
- [5] 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.
- [6] 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-567x.2013.02.014.

Du QL, Duan T. Developments in pathogenesis between bile

- acids and intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. Chin J Obstet Gynecol, 2013, 48(2): 141-143. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-567x.2013.02.014.
- [7] 谢幸, 苟文丽. 妇产科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 73-75.
- Xie X, Gou WL. Obstetrics and gynecology [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2013: 73-75.
- [8] 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.
- The Obstetric Group of the Subspecialty Group of Obstetrics and Gynecology, Chinese Medical Association. Guidelines of intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. Chin J Obstet Gynecol, 2011, 46(5): 391-395. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-567x.2011.05.021.
- [9] Mikolajczyk RT, Zhang J, Betran AP, et al. A global reference for fetal-weight and birthweight percentiles [J]. Lancet, 2011, 377(9780): 1855-1861. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60364-4.
- [10] Wikström SE, 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.
- [11] 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.
- [12] 卢俊玲, 匡景霞, 程小林. 妊娠期肝内胆汁淤积症产前监测指标与围产儿预后关系的研究[J]. 中华流行病学杂志, 2014, 35(11): 1281-1283. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2014.11.024.
- Lu JL, Kuang JX, Cheng XL. Study on the relationship between prenatal monitoring index in intrahepatic cholestasis of pregnancy and perinatal prognosis [J]. Chin J Epidemiol, 2014, 35(11): 1281-1283. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450. 2014.11.024.
- [13] Kowalska-Kańska A, Maciejewski T, Niemiec KT. The concentrations of bile acids and erythropoietin in pregnant women with intrahepatic cholestasis and the state of the fetus and newborn [J]. Med Wiek Rozwoj, 2013, 17(3): 232-245.
- [14] 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.
- [15] Gorelik J, Harding SE, Shevchuk AI, et al. Taurocholate induces changes in rat cardiomyocyte contraction and calcium dynamics [J]. Clin Sci (Lond), 2002, 103(2): 191-200. DOI: 10.1042/cs1030191.
- [16] Campos GA, Guerra FA, Israel EJ. Effects of cholic acid infusion in fetal lambs [J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 1986, 65(1): 23-26. DOI: 10.3109/00016348609158224.
- [17] Sepúlveda WH, González C, Cruz MA, et al. Vasoconstrictive effect of bile acids on isolated human placental chorionic veins [J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 1991, 42(3): 211-215. DOI: 10.1016/0028-2243(91)90222-7.
- [18] 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.
- Zhou L, Qi HB, Luo X. Analysis of clinical characteristics and perinatal outcome of early-onset intrahepatic cholestasis of pregnancy [J]. Chin J Obstet Gynecol, 2013, 48(1): 20-24. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-567x.2013.01.006.
- [19] Jin J, Pan SL, Huang LP, et al. Risk factors for adverse fetal outcomes among women with early-versus late-onset intrahepatic cholestasis of pregnancy [J]. Int J Gynaecol Obstet, 2015, 128(3): 236-240. DOI: 10.1016/j.ijgo.2014.09.013.

(收稿日期: 2015-06-19)

(本文编辑: 张林东)

· 信息 ·

中华医学会杂志社免费赠送“医学文献王”的通知

为提升中华医学会系列杂志服务广大会员、作者、审稿专家的能力,中华医学会杂志社拟免费赠送5万套中华医学会百年纪念版“医学文献王”。使用者可通过该软件对稿件的参考文献部分进行规范化撰写,以提高稿件质量。软件可从中华医学网(http://medline.org.cn/res/download/MedRef_Setup.exe)下载,凡在中华医学会稿件远程管理系统及中华医学网注册的作者和审稿专家均可与中华医学会杂志社联系,免费申请该软件的激活码(联系人:卜延明,Email:buyanming@cma.org.cn),具体安装方法参见说明书。本次活动解释权归中华医学会所有。

中华医学会杂志社