

妊娠期肝内胆汁淤积症的诊疗监测和不良妊娠结局预测

冉霜¹, 何一帆², 崔 鲂³, 丁 敏^{1*}

¹重庆医科大学检验医学院, 临床检验诊断学教育部重点实验室, 重庆

²重庆医科大学附属第一医院内分泌科实验室, 重庆

³重庆医科大学附属第一医院检验科, 重庆

收稿日期: 2025年12月9日; 录用日期: 2026年1月2日; 发布日期: 2026年1月14日

摘 要

目的: 探讨妊娠期肝内胆汁淤积症(ICP)的临床特征及其对妊娠结局的影响, 分析影响不良妊娠结局(APO)的危险因素, 评估血清总胆汁酸(TBA)在预测APO中的价值。方法: 采用回顾性研究, 收集354例ICP首诊孕妇、440例接受熊去氧胆酸(UDCA)治疗的ICP孕妇及295例正常孕妇的临床资料, 比较了各组间一般临床资料、肝功能指标及妊娠结局。根据是否发生APO将UDCA治疗组进一步分为APO组($n = 164$)与Non-APO组($n = 276$), 采用受试者工作特征(ROC)曲线评估TBA的预测不良妊娠结局的效能。结果: 与对照组相比, ICP首诊组的肝功能指标(TBA、ALT、AST等)及剖宫产、早产、羊水粪染、低出生体重儿和NICU入住率均显著升高($P < 0.05$), 新生儿生长参数显著降低($P < 0.05$)。APO组相较于Non-APO组, 其首诊孕周和分娩孕周更早, 辅助生殖、多胎妊娠率及TBA、ALT、AST等肝功能指标更高, 而血清Alb、PA水平更低($P < 0.05$)。ROC曲线分析显示, 单独使用TBA预测APO的曲线下面积(AUC)仅为0.632 (临界值 $20.8 \mu\text{mol/L}$), 灵敏度为53.2%, 特异度为69.8%。值得注意的是, 75.32%的APO患者TBA水平处于 $10 \sim 40 \mu\text{mol/L}$ 的范围内。结论: ICP显著增加不良妊娠结局风险。APO的发生与ICP发病早、辅助生殖率、多胎率及肝细胞损伤、功能减退综合相关。使用TBA ($>40 \mu\text{mol/L}$)预测APO易导致漏诊, 临床应结合肝酶、肝脏合成功能、发病孕周及妊娠背景进行综合评估。

关键词

妊娠期肝内胆汁淤积症, 血清总胆汁酸, 诊疗监测, 不良妊娠结局, 预测

Diagnosis and Monitoring of Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy and Prediction of Adverse Pregnancy Outcomes

Shuang Ran¹, Yifan He², Fang Cui³, Min Ding^{1*}

*通讯作者。

文章引用: 冉霜, 何一帆, 崔鲂, 丁敏. 妊娠期肝内胆汁淤积症的诊疗监测和不良妊娠结局预测[J]. 临床医学进展, 2026, 16(1): 1330-1340. DOI: 10.12677/acm.2026.161172

¹Key Laboratory of Clinical Laboratory Diagnostics of the Ministry of Education, School of Laboratory Medicine, Chongqing Medical University, Chongqing

²Laboratory of Endocrinology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

³Medical Laboratory Department, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: December 9, 2025; accepted: January 2, 2026; published: January 14, 2026

Abstract

Objective: This study aimed to investigate the clinical features of intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP), evaluate its impact on pregnancy outcomes, identify risk factors for adverse pregnancy outcomes (APO), and assess the predictive value of serum total bile acid (TBA) levels for APO. **Methods:** A retrospective analysis was performed on 354 patients with initial ICP diagnosis, 440 ICP patients treated with ursodeoxycholic acid (UDCA), and 295 healthy pregnant controls. Clinical data, liver function parameters, and pregnancy outcomes were compared across groups. UDCA-treated patients were stratified into APO ($n = 164$) and non-APO ($n = 276$) groups based on adverse outcome occurrence. The predictive performance of TBA for APO was evaluated using receiver operating characteristic (ROC) curve analysis. **Results:** Compared with controls, the ICP group demonstrated significantly elevated liver function parameters (TBA, ALT, AST, etc.) and higher incidence of cesarean delivery, preterm birth, meconium-stained amniotic fluid, low birth weight, and NICU admission ($P < 0.05$), along with significantly reduced neonatal growth parameters ($P < 0.05$). Relative to the non-APO group, the APO group exhibited earlier gestational age at diagnosis and delivery, increased rates of assisted reproduction and multiple gestation, elevated liver function markers (TBA, ALT, AST, etc.), and decreased serum Alb and PA levels ($P < 0.05$). ROC analysis revealed limited predictive utility of TBA alone for APO, with an area under the curve of 0.632 at a cut-off value of $20.8 \mu\text{mol/L}$, yielding 53.2% sensitivity and 69.8% specificity. Notably, 75.32% of APO cases presented with TBA levels within the $10\text{--}40 \mu\text{mol/L}$ range. **Conclusion:** ICP significantly increases APO risk. APO is associated with earlier disease onset, higher prevalence of assisted reproduction and multiple gestation, and combined hepatocellular injury and dysfunction. Sole reliance on TBA, particularly using the $>40 \mu\text{mol/L}$ threshold, may result in APO underdetection. Comprehensive clinical assessment should integrate liver enzymes, synthetic function, gestational age at onset, and obstetric history.

Keywords

Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy, Total Bile Acids, Diagnosis and Monitoring, Adverse Pregnancy Outcomes, Prediction

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

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[1]。ICP对母体风险很小,但指南提出ICP主要的不良妊娠结局包括死胎、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等,其中最严重的风险是不可预测的胎儿死亡,其与疾病的严重

程度密切相关,有证据表面当血清 TBA 水平 $\geq 100 \mu\text{mol/L}$ 时,不良妊娠结局发生率将显著增加[2]。ICP 在我国重庆、成都和上海等地区发生率较高,达 3.2%~6.3%,其复发率高达 40%~70% [3]。

目前,ICP 的诊断主要依据瘙痒症状、空腹血清总胆汁酸(Total bile acid, TBA)水平升高 $\geq 10 \mu\text{mol/L}$ 和/或餐后 TBA $\geq 19 \mu\text{mol/L}$ 以及产后 1~3 周症状和体征自发性缓解。TBA 是目前诊断 ICP 最有用的实验室证据[1]。然而,根据一些文献报道,高达 45%的 ICP 患者可能表现出正常的 TBA 水平[4]。因此,仅依赖 TBA 来诊断 ICP 可能会导致较高的假阴性率,从而可能延误最佳的治疗时机。此外,升高的 TBA 并非 ICP 所特有,也可能出现在其他妊娠相关的肝脏疾病中,如在妊娠期发生的乙型肝炎。

熊去氧胆酸(Ursodeoxycholic acid, UDCA)是治疗 ICP 最常用的药物,被推荐为治疗 ICP 的一线药物。然而,目前尚无充分证据阐明 UDCA 可改善胎儿围产期不良结局。在临床实践中,通过酶法定量测定 TBA 来监测 UDCA 治疗 ICP 的疗效。作为内源性胆汁酸,UDCA 占血清 TBA 的比重小于 0.5% [5],服用 UDCA 治疗后,体内外源性和内源性分子共存,导致 UDCA 及其结合胆汁酸显著增加,可高达 60% [6]。此外,UDCA 通过多种调控机制调节上游和下游胆汁酸的含量[7],直接或间接影响患者的整个胆汁酸代谢网络。

本研究整合了肝酶、肝脏合成功能、发病时间及妊娠背景的综合评估体系,以及系统评估血清 TBA 在预测 APO 中的临床价值,实现对高风险 ICP 患者的早期识别与干预。

2. 资料与方法

2.1. 资料来源

选取 2019 年 5 月至 2025 年 6 月于重庆医科大学附属第一医院分娩的 354 例 ICP 首诊孕妇并随访其治疗过程、440 例经标准化熊去氧胆酸治疗($15 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$)的 ICP 患者(UDCA 组)并监测治疗反应的动态变化和 295 例同期正常孕妇的临床信息及妊娠结局。其中 UDCA 治疗组可根据是否发生了不良妊娠结局分为非不良妊娠结局组(Non-APO, $n=276$)和不良妊娠结局组(APO, $n=164$),对以上孕妇的临床资料进行回顾性分析(如图 1)。

ICP 的诊断依据《妊娠期肝内胆汁淤积症诊疗指南(2024 年版)》标准,并于产后确认。接受 UDCA 治疗的患者根据是否发生指南界定的不良妊娠结局(包括胎儿窘迫、产后出血或早产)分为 APO 组与 Non-APO 组。研究排除标准包括:慢性肝病、病毒性肝炎、自身免疫性疾病、胆道梗阻、妊娠期高血压及其他致肝功能障碍的疾病。通过住院病历系统及电话随访,在每次访视时记录相关临床资料。

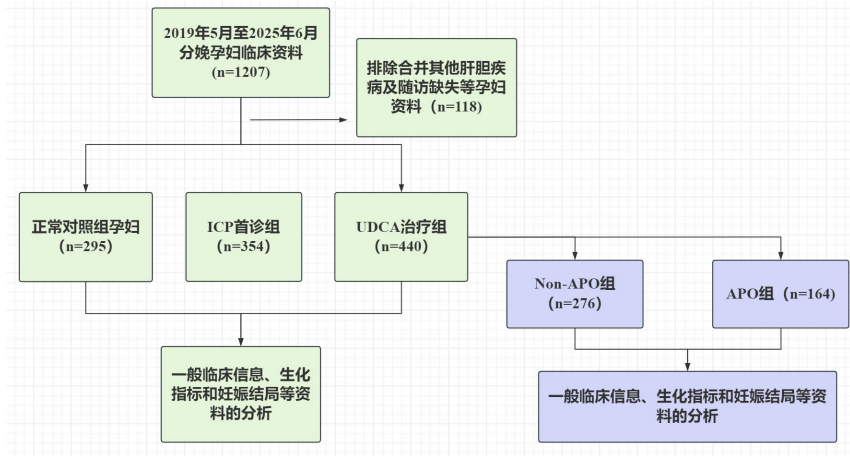


Figure 1. Technology roadmap
图 1. 技术路线图

2.2. 统计学方法

本研究数据采用 SPSS 26.0 统计学软件进行统计学分析。通过 Kolmogorov-Smirnov 检验评估数据的正态性。正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 两组间比较采用独立样本 t 检验; 非正态分布的计量资料以中位数和四分位距 $M(Q1, Q3)$ 表示, 组间比较采用 Mann-Whitney U 检验; 各组间计数资料均采用卡方检验或 Fisher 确切概率法, $p < 0.05$ 被认为具有统计学意义。

3. 临床资料的回顾性分析

3.1. ICP 首诊组和正常对照组的一般临床信息比较

ICP 首诊组和正常对照组的一般临床信息见表 1 和表 2。结果显示, 两组孕妇的孕前体重和是否初产妇无统计学差异。与对照组相比, ICP 首诊组的年龄、当前孕周、辅助生殖率、多胎率、瘙痒率、TP、Glb、TBA、TBIL、DBIL、ALT、AST、ALP、GGT、LDH 和 5-NT 均显著高于对照组($p < 0.05$), 分娩孕周、身高、分娩时体重、妊娠增加体重、PA、A/G、CHE 显著低于对照组($p < 0.05$)。

Table 1. Comparison of general clinical data between normal control group and ICP first diagnosis group

表 1. 正常对照组与 ICP 首诊组孕妇一般临床资料的比较

	正常对照组(n = 295)	ICP 首诊组(n = 354)	<i>p</i>
年龄(year)	30.0 $\pm$ 3.4	31.1 $\pm$ 4.2	0.002
当前孕周(week)	32.0 (30.0, 36.0)	35.0 (30.0, 37.0)	0.001
分娩孕周(week)	39.0 (39.0, 40.0)	38.0 (39.0, 39.0)	<0.001
身高(cm)	160.0 $\pm$ 5.0	158.2 $\pm$ 4.7	<0.001
孕前体重(kg)	54.1 $\pm$ 7.3	53.6 $\pm$ 7.7	0.388
分娩时体重(kg)	68.7 $\pm$ 8.4	66.2 $\pm$ 8.5	<0.001
妊娠增加体重(kg)	14.5 $\pm$ 4.4	12.9 $\pm$ 5.7	<0.001
初产妇(n,%)	220 (74.8)	263 (74.3)	0.928
辅助生殖(n,%)	7 (2.0)	47 (10.0)	<0.001
多胎(n,%)	8 (2.7)	52 (14.7)	<0.001
瘙痒(n,%)	0 (0.0)	106 (29.9)	<0.001

Table 2. Comparison of liver function between normal control group and ICP first diagnosis group

表 2. 正常对照组和 ICP 首诊组孕妇肝功能的比较

	正常对照组(n = 295)	ICP 首诊组(n = 354)	<i>p</i>
PA (g/L)	220.8 $\pm$ 26.5	201.1 $\pm$ 40.1	<0.001
TP (g/L)	64.4 $\pm$ 3.7	65.3 $\pm$ 4.9	0.010
Alb (g/L)	38.0 $\pm$ 2.3	37.1 $\pm$ 3.8	0.001
Glb (g/L)	25.7 $\pm$ 3.2	27.2 $\pm$ 3.7	<0.001
A/G	1.5 (1.4, 1.6)	1.4 (1.2, 1.5)	<0.001
TBA (μ mol/L)	2.1 (1.5, 3.0)	12.9 (9.9, 18.3)	<0.001
TBIL (μ mol/L)	6.2 (4.8, 8.1)	8.6 (6.2, 11.8)	<0.001

续表

DBIL (μmol/L)	2.3 (1.9, 2.8)	3.3 (2.2, 5.0)	<0.001
ALT (U/L)	11.0 (8.0, 15.0)	39.5 (13.0, 119.5)	<0.001
AST (U/L)	17.0 (14.0, 20.0)	37.0 (21.0, 79.5)	<0.001
ALP (U/L)	90.0 (74.0, 116.0)	159.5 (111.5, 212.3)	<0.001
GGT (U/L)	10.0 (8.0, 15.0)	24.0 (13.0, 45.3)	<0.001
LDH (U/L)	150.0 (135.0, 166.3)	171.0 (149.0, 200.0)	<0.001
CHE (U/L)	6108.6 ± 939.5	5907.7 ± 1227.9	0.022
5-NT (U/L)	4.2 (2.7, 5.2)	6.1 (3.9, 8.5)	<0.001

3.2. ICP 组与正常对照组孕妇及胎儿妊娠结局与胎儿资料比较

两组孕妇妊娠结局如表 3 所示。可见，两组孕妇的产后出血、Apgar 评分 ≤7 分、死胎和新生儿性别无统计学差异。与正常对照组相比，ICP 首诊组的剖宫产率、自发性早产率、医源性早产率、羊水粪染、低出生体重儿、胎儿窘迫和 NICU 等不良妊娠结局的风险显著升高，特别是早产发生风险较高($p < 0.05$)，胎儿的双顶径、头围、腹围、股骨长度、肱骨长度、新生儿体重和新生儿身长显著降低($p < 0.05$)。

Table 3. Comparison of pregnancy outcome and fetal data in the two groups of pregnant women
表 3. 两组孕妇妊娠结局及胎儿资料的比较

	正常对照组(n = 295)	ICP 首诊组(n = 354)	<i>p</i>
剖宫产率(n, %)	144 (49.0)	296 (83.6)	<0.001
自发早产率(n, %)	6 (2.0)	14 (4.0)	<0.001
医源早产率(n, %)	9 (3.1)	89 (25.1)	<0.001
产后出血(n, %)	1 (0.3)	3 (0.8)	0.630
羊水粪染(n, %)	11 (3.7)	35 (9.9)	0.003
低出生体重儿(n, %)	2 (0.7)	56 (15.8)	<0.001
胎儿窘迫(n, %)	4 (1.4)	17 (4.8)	0.014
Apgar 评分 ≤7 分(n, %)	1 (0.3)	4 (1.1)	0.383
NICU (n, %)	3 (1.0)	46 (13.0)	<0.001
死胎(n, %)	0 (0.0)	2 (0.6)	0.503
影像学检查:			
双顶径(mm)	92.3 ± 4.3	90.2 ± 5.9	<0.001
头围(mm)	329.2 ± 14.5	322.7 ± 18.8	<0.001
腹围(mm)	331.8 ± 22.0	319.4 ± 27.4	<0.001
股骨长度(mm)	70.2 ± 4.0	67.6 ± 5.2	<0.001
肱骨长度(mm)	61.6 ± 3.4	58.8 ± 5.2	<0.001
新生儿性别(男: 女)	148:150	189:154	0.380
新生儿体重(g)	3216.8 ± 464.5	2894.0 ± 554.4	<0.001
新生儿身长(cm)	49.4 ± 2.2	48.1 ± 2.9	<0.001

3.3. 非不良妊娠结局组与不良妊娠结局组一般临床资料比较

Non-APO 组与 APO 组的一般临床资料见表 4 和表 5。两组孕妇的年龄、身高、孕前体重、分娩时体重、妊娠增加体重、是否初产妇、瘙痒、Glb 和 ALP 无统计学差异。与 Non-APO 组相比, APO 组的辅助生殖、多胎率、TBA、TBIL、DBIL、ALT、AST、GGT、LDH 和 5-NT 显著升高($p < 0.05$), 首诊孕周、分娩孕周、PA、TP、Alb、A/G 和 CHE 显著降低($p < 0.05$)。

Table 4. Comparison of general clinical data and liver function between the non-adverse pregnancy outcome group and the adverse pregnancy outcome group

表 4. 非不良妊娠结局组与不良妊娠结局组孕妇一般临床资料与肝功能的比较

	非不良妊娠结局组 (n = 276)	不良妊娠结局组(n = 164)	<i>p</i>
年龄(year)	30.4 ± 3.8	31.1 ± 4.5	0.085
首诊孕周(week)	34.0 (30.0, 36.0)	31.0 (28.0, 34.0)	<0.001
分娩孕周(week)	38.0 (38.0, 39.0)	36.0 (35.0, 38.0)	<0.001
身高(cm)	158.5 ± 4.9	158.0 ± 4.8	0.312
孕前体重(kg)	52.6 ± 7.5	53.6 ± 7.9	0.169
分娩时体重(kg)	65.4 ± 8.0	65.5 ± 9.0	0.895
妊娠增加体重(kg)	13.1 ± 5.7	12.2 ± 6.7	0.102
初产妇(n, %)	192 (71.0)	121 (71.6)	0.913
辅助生殖(n, %)	18 (6.7)	33 (19.5)	<0.001
多胎(n, %)	6 (2.2)	38 (22.6)	<0.001
瘙痒(n, %)	91 (33.7)	65 (38.5)	0.311

Table 5. Comparison of liver function between women with non-adverse pregnancy outcomes and those with adverse pregnancy outcomes

表 5. 非不良妊娠结局组与不良妊娠结局组孕妇肝功能的比较

	非不良妊娠结局组(n = 276)	不良妊娠结局组(n = 164)	<i>p</i>
PA (g/L)	211.5 ± 36.8	191.7 ± 45.4	<0.001
TP (g/L)	65.4 ± 4.4	63.0 ± 7.2	<0.001
Alb (g/L)	37.3 ± 3.0	35.2 ± 5.0	<0.001
Glb (g/L)	26.3 ± 3.1	26.8 ± 3.3	0.122
A/G	1.4 (1.3, 1.6)	1.3 (1.2, 1.4)	<0.001
TBA (μmol/L)	13.4 (6.3, 26.5)	21.7 (10.8, 45.4)	<0.001
TBIL (μmol/L)	7.7 (5.8, 9.8)	8.3 (6.0, 12.5)	0.044
DBIL (μmol/L)	2.9 (2.0, 4.2)	3.3 (2.2, 6.0)	0.001
ALT (U/L)	20.0 (11.0, 59.5)	30.0 (14.0, 85.0)	0.003
AST (U/L)	25.0 (18.0, 43.5)	30.0 (20.0, 61.0)	0.001
ALP (U/L)	164.5 (129.0, 214.5)	183.5 (131.0, 241.0)	0.056
GGT (U/L)	16.0 (10.0, 29.0)	21.0 (11.0, 42.3)	0.004
LDH (U/L)	167.5 (152.0, 190.3)	186.0 (156.5, 229.5)	<0.001
CHE (U/L)	5821.0 ± 1057.7	5437.8 ± 1384.1	0.002
5-NT (U/L)	4.2 (2.6, 6.0)	4.8 (3.2, 7.1)	0.007

3.4. 非不良妊娠结局组与不良妊娠结局组孕妇胎儿妊娠结局及胎儿资料比较

两组孕妇妊娠结局如表 6 所示。可见，两组孕妇的死胎和新生儿性别无统计学差异。与 Non-APO 组相比，APO 组的自发性早产率、医源性早产率、产后出血、羊水粪染、低出生体重儿、胎儿窘迫、Apgar 评分 ≤ 7 分和 NICU 等不良妊娠结局的风险显著升高，特别是早产发生风险较高($p < 0.05$)，剖宫产率、胎儿的双顶径、头围、腹围、股骨长度、肱骨长度、新生儿体重和新生儿身长显著降低($p < 0.05$)。

Table 6. Comparison of pregnancy outcomes and fetal data between the non-adverse pregnancy outcome group and the adverse pregnancy outcome group

表 6. 非不良妊娠结局组与不良妊娠结局组孕妇妊娠结局及胎儿资料的比较

	非不良妊娠结局组(n = 276)	不良妊娠结局组(n = 164)	<i>p</i>
剖宫产率(n, %)	196 (73.1)	136 (93.5)	<0.001
自发早产率(n, %)	1 (0.4)	13 (7.7)	<0.001
医源早产率(n, %)	0 (0.0)	93 (55.0)	<0.001
产后出血(n, %)	0 (0.0)	8 (4.7)	<0.001
羊水粪染(n, %)	0 (0.0)	51 (30.2)	<0.001
低出生体重儿(n, %)	2 (0.7)	47 (27.8)	<0.001
胎儿窘迫(n, %)	0 (0.0)	27 (16.0)	<0.001
Apgar 评分 ≤ 7 分(n, %)	0 (0.0)	6 (3.6)	0.003
NICU (n, %)	0 (0.0)	51 (30.2)	<0.001
死胎(n, %)	0 (0.0)	3 (1.8)	0.056
影像学检查:			
双顶径(mm)	92.3 $\pm$ 3.9	88.0 $\pm$ 5.7	<0.001
头围(mm)	329.1 $\pm$ 12.6	313.7 $\pm$ 29.2	<0.001
腹围(mm)	330.0 $\pm$ 25.4	308.6 $\pm$ 27.1	<0.001
股骨长度(mm)	69.7 $\pm$ 3.4	65.9 $\pm$ 4.9	<0.001
肱骨长度(mm)	61.1 $\pm$ 2.5	57.7 $\pm$ 5.2	<0.001
新生儿性别(男: 女)	141:110	84:88	0.167
新生儿体重(g)	3191.0 $\pm$ 364.2	2604.6 $\pm$ 598.9	<0.001
新生儿身长(cm)	49.1 $\pm$ 1.4	46.5 $\pm$ 3.2	<0.001

3.5. 治疗过程动态变化

对 24 例不良妊娠结局患者, 37 例无不良妊娠结局患者进行追踪随访。以未经 UDCA 治疗前为 0 周, 将 TBA、TBIL、DBIL、ALT、AST 和 ALP 绘制经 UDCA 治疗过程中的动态曲线(图 2)。每一个点代表一个标本, 每一条线代表一个患者, 加粗红色点为该周数各值的平均值。可见, 无不良妊娠结局患者在经 UDCA 治疗过程中, TBA 总体曲线较不良妊娠结局组低平, 但并没有呈降低趋势, 而是呈波动状。而 TBIL、DBIL、ALT、AST 和 ALP 在两组中并没有呈现出明显的趋势。

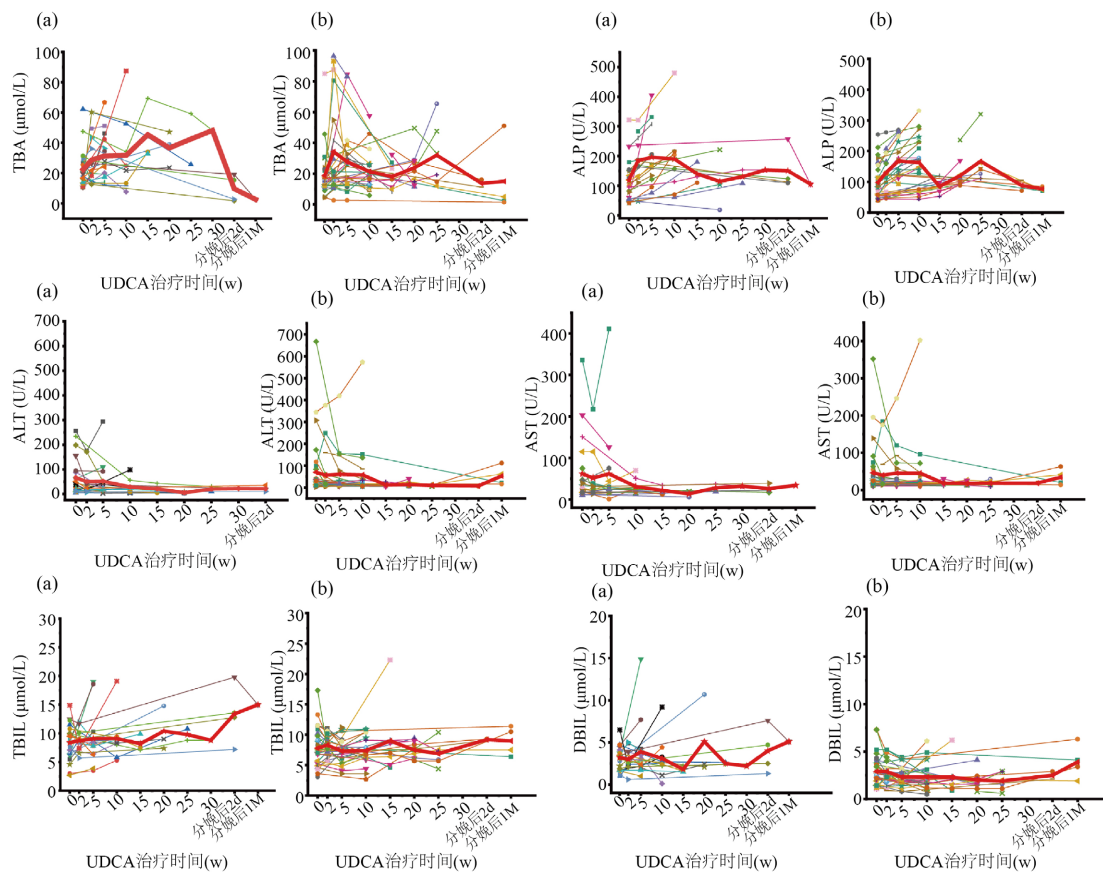


Figure 2. Time analysis of liver function markers in ICP patients after UDCA treatment. (a): APO group; (b): Non-APO group
图 2. ICP 患者 UDCA 治疗后肝功能标志物的时间分析。(a): APO 组; (b): Non-APO 组

3.6. ICP 不良妊娠结局的预测

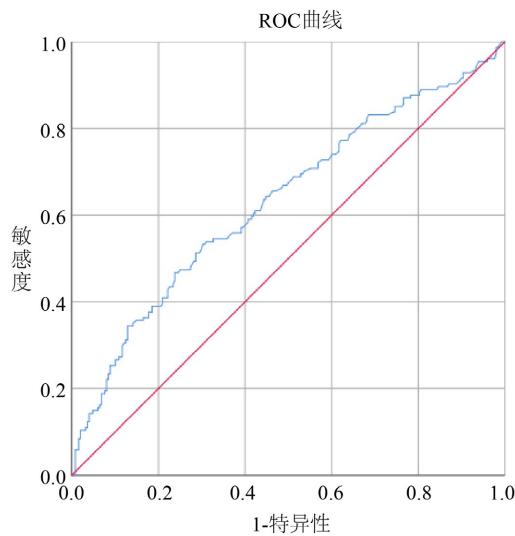


Figure 3. ROC curve of total bile acid (TBA) in predicting adverse pregnancy outcomes
图 3. 总胆汁酸(TBA)预测不良妊娠结局的 ROC 曲线

在《妊娠期肝内胆汁淤积症临床诊治和管理指南(2024 版)》中提及, 当 $TBA > 40 \mu\text{mol/L}$ 时, ICP 患者发生不良妊娠结局的风险显著升高。然而观察到不良妊娠结局组($n = 163$)约 75.3%的患者 TBA 水平在 $10.0\sim 40.0 \mu\text{mol/L}$ 范围内, 而非不良妊娠结局组($n = 275$)约 90.7%的患者处于该范围内, 因此, 仅用 TBA 预测不良妊娠结局可能不可靠。TBA 在预测 ICP 不良妊娠结局时的 AUC (area under the curve, AUC)为 0.632, 当其 cut-off 值为 $20.8 \mu\text{mol/L}$ 时, 其灵敏度和特异度分别为 53.2%和 69.8% (图 3)。

4. 讨论

妊娠期肝内胆汁淤积症(ICP)是最常见的妊娠期特发性肝脏疾病[1]。其病因涉及遗传、激素及环境等多重因素。目前, 熊去氧胆酸(UDCA)被推荐作为一线治疗 ICP 的首选药物[6] [8]。研究报道 ICP 会增加围产期并发症风险, 包括羊水胎粪污染(MSAF)、自发性及医源性早产(PTB)、呼吸窘迫综合征、转新生儿重症监护病房(NICU), 胎儿宫内死亡等[9] [10]。本研究通过对比分析 ICP 首诊患者、健康孕妇、接受 UDCA 治疗的 ICP 患者中不同妊娠结局亚组(非不良妊娠结局组和不良妊娠结局组)的临床数据, 深入探讨了 ICP 的临床特征、对母儿结局的影响以及不良妊娠结局的危险因素。我们的研究结果不仅验证了既往研究中的经典发现, 也为 ICP 的临床管理, 特别是早期识别不良妊娠结局高风险人群提供了新的见解。

本研究发现, 与健康对照组相比, ICP 首诊孕妇在年龄、辅助生殖率、多胎妊娠率以及肝功能指标(如 TBA、ALT、AST 等)上均显著升高, 而分娩孕周和新生儿生长参数(如体重、身长)则显著降低。这些发现与国内外大量研究报道一致, 证实了 ICP 与母体代谢紊乱及胎儿宫内生长受限的密切关联[11]。尤为值得注意的是, ICP 患者发生羊水粪染、自发性与医源性早产、低出生体重儿及 NICU 入住等不良围产期结局的风险显著增加, 这凸显了 ICP 对胎儿近远期健康的严重威胁[12]。本研究同样发现医源性早产率是发生率最高的不良妊娠结局, 相比于正常对照组, ICP 组的医源性早产率显著增加了约 10 倍, 占比达 89% [13]。

尽管 ICP 对孕妇的风险较低, 但其与胎儿不良围产结局密切相关[14]。目前医学界对 ICP 患者分娩时机与方式的共识是建议在妊娠 37~38 周终止妊娠以降低胎儿不良结局风险, 具体时机需根据患者临床表现、肝功能指标及胎儿状况个体化评估[1] [15]。进一步对非不良妊娠结局组与不良妊娠结局组进行分析时, 我们发现不良妊娠结局组(APO 组)的患者具有更鲜明的临床特征。与无不良结局组(Non-APO 组)相比, APO 组患者首诊孕周、分娩孕周更早, 且辅助生殖与多胎妊娠的比例更高。这表明, ICP 的发病时间越早、妊娠本身的复杂性越高, 其进展为不良结局的风险也越大。这一发现与 Bicocca 等人的研究相符, 他们指出早发性 ICP 往往是更严重的临床类型, 需要更密切地监护[16]。

胆汁酸淤积可直接激活肝脏炎症通路, 启动炎症反应, 导致肝损伤[17]。因此 ICP 常伴不同程度炎症因子及肝酶异常[18]。此外, 正常肝功能对维持妊娠至关重要。随着妊娠进展, 肝脏代偿功能的生化指标逐渐升高[19]。肝功能检测显示, 不良妊娠结局组的 PA、TP、Alb 等水平低于无不良妊娠结局组, 而 TBA、TBIL、ALT、AST、ALP 与 GGT 水平均显著升高。我们的研究结果将肝脏功能作为一个整体评估体系, 而非单独考虑 TBA 水平, 对于预测 ICP 不良妊娠结局具有重要价值。

目前, 本研究将诊断 ICP 的临界值设定为 $TBA > 10 \mu\text{mol/L}$ 。根据文献建议[20], 轻度 ICP 定义为 TBA 水平 $10\sim 40 \mu\text{mol/L}$, 重度 ICP 为 $TBA > 40 \mu\text{mol/L}$ 。国内外多数指南将血清 $TBA > 40 \mu\text{mol/L}$ 作为预测不良结局的关键阈值[1]。然而, 本研究观察到, 高达 75.32%的 APO 患者其 TBA 水平实际位于 $10\sim 40 \mu\text{mol/L}$ 的“轻度”范围内。ROC 曲线分析进一步显示, 单独使用 TBA 预测不良妊娠结局的效能有限($AUC = 0.632$)。这表明, 仅依据 TBA 单一指标, 可能会漏诊具有不良结局风险的“轻度”ICP 患者。Geenes 等人的研究也曾提出类似警示, 即部分 TBA 水平轻度升高的患者仍可能发生突发性胎死宫内[21]。因此, 临床决策必须结合其他肝功能和临床特征进行综合判断。

我们对患者经 UDCA 治疗后肝功能动态变化的追踪发现, Non-APO 组的 TBA 水平虽波动但总体较 APO 组平缓, 而两组患者的其他肝酶指标在治疗期间并未呈现一致的下降趋势。这提示不同 ICP 患者对 UDCA 的治疗反应存在异质性, 治疗过程中的生化指标动态监测可为了解疾病进程和预后提供比单次检测更有价值的信息。

本研究在西南地区一家三甲综合医院开展, 执行流程严格, 但研究设计为回顾性分析。较好地反映了本地区 ICP 患者的妊娠及胎儿结局。本研究存在一定的局限性。首先, 作为单中心研究, 其结果的外推性可能受到限制。其次, 样本量, 特别是在动态随访部分, 仍有待扩大以进行更强大的亚组分析和建立更精确的预测模型。

5. 结论

综上所述, 本研究表明, ICP 不良妊娠结局的发生是一个多因素共同作用的结果, 与较早的发病孕周、较高的辅助生殖率和多胎率、更严重的胆汁淤积密切相关。ALB 降低及 TBA、TBIL、ALT、AST、ALP、GGT 升高提示 ICP 相关不良妊娠结局风险增加, 表明高肝脏负荷可能是风险升高的诱因之一。临床实践中, 不应仅满足于 TBA > 40 $\mu\text{mol/L}$ 这一单一危险信号, 而应建立以肝酶、肝脏合成功能、发病时间及妊娠背景为一体的综合评估策略, 从而实现对高风险 ICP 患者的早期识别和干预, 最终改善围产结局。

本研究获得重庆医科大学附属第一医院伦理委员会批准(批准号: 2019-166)。

参考文献

- [1] 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]. 中华围产医学杂志, 2024, 27(1): 1-10.
- [2] Obiegbusi, C.N., Dong, X.J., Obiegbusi, S.C., Jin, X. and Okoene, I.K. (2024) Predictors of Adverse Fetal Outcomes in Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy (ICP): A Narrative Review. *Reproductive Sciences*, **31**, 341-351. <https://doi.org/10.1007/s43032-023-01329-2>
- [3] Sun, H., Su, X., Liu, Y., Li, G. and Du, Q. (2023) Roseburia Intestinalis Relieves Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy through Bile Acid/FXR-FGF15 in Rats. *iScience*, **26**, Article 108392. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2023.108392>
- [4] Piechota, J. and Jelski, W. (2020) Intrahepatic Cholestasis in Pregnancy: Review of the Literature. *Journal of Clinical Medicine*, **9**, Article 1361. <https://doi.org/10.3390/jcm9051361>
- [5] Bacq, Y., Sentilhes, L., Reyes, H.B., Glantz, A., Kondrackiene, J., Binder, T., *et al.* (2012) Efficacy of Ursodeoxycholic Acid in Treating Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: A Meta-Analysis. *Gastroenterology*, **143**, 1492-1501. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.08.004>
- [6] Manna, L., Ovadia, C., Lövgren-Sandblom, A., Chambers, J., Begum, S., Seed, P., *et al.* (2019) Enzymatic Quantification of Total Serum Bile Acids as a Monitoring Strategy for Women with Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy Receiving Ursodeoxycholic Acid Treatment: A Cohort Study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, **126**, 1633-1640. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.15926>
- [7] Chen, Y., Li, W., Guo, X., *et al.* (2022) Widely Quasi-Quantitative Analysis Enables Temporal Bile Acids-Targeted Metabolomics in Rat after Oral Administration of Ursodeoxycholic Acid. *Analytica Chimica Acta*, **1212**, Article 339885. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2022.339885>
- [8] Wang, Y., Peng, X., Zhang, Y., Yang, Q., Xiao, Y. and Chen, Y. (2021) Ursodeoxycholic Acid Improves Pregnancy Outcome in Patients with Intrahepatic Cholestasis during Pregnancy. *Medicine*, **100**, e23627. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000023627>
- [9] Fan, X.Z., Li, X., Yu, T.X., Jiao, R.F., *et al.* (2024) Evaluation of Alanine Aminotransferase/Aspartate Aminotransferase Ratio and High-Density Lipoprotein for Predicting Neonatal Adverse Outcomes Associated with Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *PeerJ*, **12**, e17613. <https://doi.org/10.7717/peerj.17613>
- [10] Huang, X.X., Gu, H.F., Shen, P.H., *et al.* (2024) Systematic Review and Meta-Analysis: Evaluating the Influence of Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy on Obstetric and Neonatal Outcomes. *PLOS ONE*, **19**, e0304604. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0304604>
- [11] Shao, Y., Chen, S., Li, H., Tang, Q. and Xu, D. (2021) Maternal Bile Acid Profile and Subtype Analysis of Intrahepatic

- Cholestasis of Pregnancy. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, **16**, Article No. 259. <https://doi.org/10.1186/s13023-021-01887-1>
- [12] Gusczyńska-Losy, M., Wirstlein, P.K., Wender-Ozegowska, E. and Kedzia, M. (2020) Evaluation of Predictive Value of Biochemical Markers for Adverse Obstetrics Outcomes in Pregnancies Complicated by Cholestasis. *Ginekologia Polska*, **91**, 269-276. <https://doi.org/10.5603/gp.2020.0051>
- [13] Lin, J., Gu, W. and Hou, Y. (2019) Diagnosis and Prognosis of Early-Onset Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: A Prospective Study. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, **32**, 997-1003. <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1397124>
- [14] Ovadia, C., Seed, P.T., Sklavounos, A., Geenes, V., Di Ilio, C., Chambers, J., *et al.* (2019) Association of Adverse Perinatal Outcomes of Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy with Biochemical Markers: Results of Aggregate and Individual Patient Data Meta-Analyses. *The Lancet*, **393**, 899-909. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)31877-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)31877-4)
- [15] Garcia-Flores, J., Cañamares, M., Cruceyra, M., Garicano, A., Espada, M., Lopez, A., *et al.* (2015) Clinical Value of Maternal Bile Acid Quantification in Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy as an Adverse Perinatal Outcome Predictor. *Gynecologic and Obstetric Investigation*, **79**, 222-228. <https://doi.org/10.1159/000370003>
- [16] 贾冬琴, 柯平. TBA、CG 及 TNF- α 在 ICP 产妇中的表达及在围产儿不良结局预测中的应用[J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2024, 27(1): 1-8.
- [17] Li, M., Cai, S.Y. and Boyer, J.L. (2017) Mechanisms of Bile Acid Mediated Inflammation in the Liver. *Molecular Aspects of Medicine*, **56**, 45-53. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2017.06.001>
- [18] Palmer, K.R., Xiaohua, L. and Mol, B.W. (2019) Management of Intrahepatic Cholestasis in Pregnancy. *The Lancet*, **393**, 853-854. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)32323-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)32323-7)
- [19] You, S., Cui, A.M., Hashmi, S.F., *et al.* (2020) Dysregulation of Bile Acids Increases the Risk for Preterm Birth in Pregnant Women. *Nature Communications*, **11**, Article No. 2111. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-15923-4>
- [20] Luo, M., Wang, L., Yao, H., Wen, Y., Cao, D., Shen, W., *et al.* (2022) Diagnostic and Prognostic Value of Blood Inflammation and Biochemical Indicators for Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy in Chinese Pregnant Women. *Scientific Reports*, **12**, Article No. 20833. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-22199-9>
- [21] Geenes, V.L., Lim, Y.H., Bowman, N., Taylor, H., Dixon, P.H., Chambers, J., Brown, L., Wyatt-Ashmead, J., Bhakoo, K. and Williamson, C. (2011) A Placental Phenotype for Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Placenta*, **32**, 1026-1032.