

妊娠期无症状高胆汁酸血症的临床特点分析

陈 霄¹, 邵 勇², 胥 颢³, 张晓清¹, 何一帆¹, 谭杰峰¹, 陈 红¹, 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 400016;

2. 重庆医科大学附属第一医院妇产科, 重庆 400016; 3. 重庆医科大学附属第一医院检验科, 重庆 400016)

【摘要】目的:探讨妊娠期无症状高胆汁酸血症(asymptomatic hypercholanemia of pregnancy, AHP)的临床特点并与妊娠期肝内胆汁淤积症(intrahepatic cholestasis of pregnancy, ICP)进行对比分析。**方法:**收集 2015 年 7 月至 2018 年 4 月重庆医科大学附属第一医院的 94 例 AHP 孕妇、257 例 ICP 孕妇和 284 例正常孕妇的临床资料, 并对其进行回顾性分析。**结果:**①早发型(<28 周)AHP 孕妇所占比例高于早发型 ICP 孕妇(44.7% vs. 13.2%, $P<0.05$)。②AHP 组不良妊娠结局的发生率(28.7%)高于对照组(10.9%), 低于 ICP 组(50.2%), 差异有统计学意义($P<0.017$)。③在 ICP 孕妇中, 高水平血清总胆汁酸(total bile acid, TBA, $TBA \geq 40 \mu\text{mol/L}$)组医源性早产、自发性早产、羊水粪染、胎儿窘迫和转新生儿重症监护病房(neonatal intensive care unit, NICU)的发生率均高于低水平 TBA($TBA < 40 \mu\text{mol/L}$)组($P<0.05$)。而 AHP 孕妇的高水平 TBA 组与低水平 TBA 组比较, 其不良妊娠结局均无统计学差异($P>0.05$)。④在高水平 TBA 孕妇中, AHP 孕妇医源性早产和转 NICU 发生率均明显低于 ICP 孕妇($P<0.05$); 在低水平 TBA 孕妇中, AHP 孕妇羊水粪染发生率明显低于 ICP 孕妇($P<0.05$)。**结论:**AHP 孕妇的临床特点不同于 ICP 孕妇, 可增加不良妊娠结局风险。

【关键词】妊娠期无症状高胆汁酸血症; 妊娠期肝内胆汁淤积症; 妊娠结局

【中图分类号】R714.25

【文献标志码】A

【收稿日期】2018-09-28

A clinical analysis of asymptomatic hypercholanemia of pregnancy

Chen Xiao¹, Shao Yong², Xu Biao³, Zhang Xiaoqing¹, He Yifan¹, Tan Jiefeng¹, Chen Hong¹, Ding Min¹

(1. Key Laboratory of Clinical Laboratory Diagnostics, Ministry of Education, School of Laboratory Medicine,

Chongqing Medical University; 2. Department of Obstetrics and Gynecology, The First Affiliated Hospital of

Chongqing Medical University; 3. Department of Clinical Laboratory,

The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective: To investigate the clinical characteristics of asymptomatic hypercholanemia of pregnancy (AHP), and to compare them with those of intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP). **Methods:** The clinical data were collected from 94 women with AHP, 257 women with ICP, and 284 normal pregnant women admitted to the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University from July 2015 to April 2018; then the clinical data were analyzed retrospectively. **Results:** The proportion of women with early-onset (<28 weeks) AHP was significantly higher than that of women with early-onset ICP (44.7% vs. 13.2%, $P<0.05$). The incidence rate of adverse pregnancy outcome in the AHP group was significantly higher than that in the control group, but was significantly lower than that in the ICP group (28.7%, 10.9%, and 50.2%, respectively, $P<0.017$). The ICP group with high serum total bile acid (TBA) ($\geq 40 \mu\text{mol/L}$) had significantly higher incidence rates of iatrogenic preterm labor, spontaneous preterm birth, amniotic fluid turbidity, fetal distress, and transfer to neonatal intensive care unit (NICU) compared with the ICP group with low TBA ($< 40 \mu\text{mol/L}$) ($P<0.05$). There were no significant differences in the incidence rates of adverse pregnancy outcomes between the AHP groups with high and low TBA ($P>0.05$). The incidence rates of iatrogenic preterm labor and transfer to NICU were significantly lower in the AHP group with high TBA than in the ICP group with high TBA ($P<0.05$); the incidence rate of amniotic fluid turbidity was significantly lower in

the AHP group with low TBA than in the ICP group with low

TBA ($P<0.05$). **Conclusion:** The clinical characteristics of women with AHP are different from those of women with ICP, which may increase the risk of adverse pregnancy outcome.

【Key words】 asymptomatic hypercholanemia of pregnancy; intrahepatic cholestasis of pregnancy; pregnancy outcome

作者介绍: 陈 霄, Email: bycxlike@163.com,

研究方向: 生物活性物质的分析方法研究。

通信作者: 丁 敏, Email: dingmin@cqmu.edu.cn。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (编号: 81401228)。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20190510.1528.058.html>

(2019-05-13)

妊娠期无症状高胆汁酸血症(asymptomatic hypercholelanaemia of pregnancy, AHP)于 2002 年由西班牙学者提出,指孕妇母体血清总胆汁酸(total bile acid, TBA)水平升高,但其余血清学指标均正常,且无其他临床症状^[1]。AHP 孕妇与妊娠肝内胆汁淤积症(intrahepatic cholestasis of pregnancy, ICP)的胆汁酸水平变化相似。ICP 是一种比较常见的妊娠期特有疾病,以妊娠中、晚期母体出现不同程度的瘙痒、肝功能紊乱和血清胆汁酸升高为特征,主要影响围生儿的预后,可导致自发性早产、羊水粪染、胎儿宫内窘迫,甚至难以预测的胎儿宫内死亡^[2]。目前,国内外对 AHP 的研究甚少,对其定义也具有争议。Maria 等^[1]指出 AHP 的临床特点、生化指标和围产期特征与正常孕妇无差异,将其定义为孕妇的一种亚健康状态。而 Feng 和 He^[3]报道 AHP 孕妇的不良妊娠结局与 ICP 无明显差异,且死胎率更高,认为 AHP 是 ICP 的一种特殊类型。本研究通过对比分析 AHP 孕妇、ICP 孕妇和正常孕妇的临床资料,研究 AHP 的临床特点并探讨其与 ICP 的关系。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选取 2015 年 7 月至 2018 年 4 月于重庆医科大学附属第一医院分娩的 94 例 AHP 孕妇、257 例 ICP 孕妇和 284 例同期正常孕妇。所有纳入对象均为单胎妊娠,无妊娠期高血压疾病、肾病、各型病毒性肝炎和胆道疾病等合并症。孕期各血清学指标均正常的健康孕妇被选作对照组。对以上孕妇的临床资料进行回顾性分析。本研究遵循的程序符合重庆医科大学附属第一医院人体试验委员会制定的伦理学标准,得到该委员会批准。

1.2 诊断标准

ICP 诊断标准遵循中华医学会妇产科学分会发布的“妊娠期肝内胆汁淤积症诊疗指南(2015)”^[4]:出现其他原因无法解释的瘙痒;空腹血清 TBA 水平升高($\geq 10 \mu\text{mol/L}$)或者有其他原因无法解释的肝功能异常,主要是血清丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)和天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)水平轻、中度升高或血清胆红素升高;皮肤瘙痒和肝功能异常在产后恢复正常。

AHP 的诊断依据为患者无明显临床症状, TBA 水平升高($\geq 10 \mu\text{mol/L}$),但其他血清学指标无异常。

1.3 临床处理

根据中华医学会妇产科学分会发布的“妊娠期肝内胆汁淤积症诊疗指南(2015)”^[4]: ICP 孕妇加强胎儿监护,每周 1 次无应激试验(non-stress test, NST)、B 超和脐动脉血流检查,自数胎动,可以住院或门诊治疗,给予熊去氧胆酸(ursodeoxycholic acid, UDCA)或 S-腺苷蛋氨酸(S-adenosylmethionine,

SAMe)等降胆酸药物治疗,根据 NST、B 超和脐动脉血流检查的结果、头盆关系和宫颈评分等,决定住院分娩的时间和分娩方式。因临床缺乏对 AHP 的认识,通常依据 ICP 的诊疗经验来管理 AHP 孕妇。

1.4 观察指标

包括各组孕妇的年龄、身高、孕产史、孕前及孕期体质量、孕期 TBA、分娩方式、新生儿出生体质量、新生儿出生身长与新生儿不良妊娠结局等指标。

不良妊娠结局包括羊水粪染、新生儿转新生儿重症监护病房(neonatal intensive care unit, NICU)、胎儿窘迫、胎儿宫内死亡、医源性早产和自发性早产。

1.5 统计学方法

本研究数据采用 SPSS 22.0 统计学软件进行统计学分析。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,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 SNK-*q* 法;非正态分布的计量资料以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,组间比较采用 Kruskal-Wallis H 秩和检验;各组间计数资料均采用卡方检验或 Fisher 确切概率法。2 组间比较检验水准 $\alpha=0.05$, 3 组间两两比较的检验水准采用 Bonferroni 法调整,调整后检验水准 $\alpha=0.017$ 。

2 结果

2.1 3 组孕妇一般临床资料的比较

3 组孕妇间比较,孕前体质指数(body mass index, BMI)和孕期 BMI 无统计学差异。AHP 孕妇的年龄大于正常孕妇,差异有统计学意义($P<0.05$)。AHP 孕妇和 ICP 孕妇的妊娠高胆汁酸血症史分别为 10 例(29.4%)和 12 例(21.8%),无统计学差异;AHP 孕妇分娩孕周为(38.4 ± 1.4)周,小于正常孕妇[(39.4 ± 1.7)周, $P<0.017$],大于 ICP 孕妇[(37.4 ± 1.7)周, $P<0.017$]。早发型 AHP 孕妇所占比例高于早发型 ICP 孕妇(44.7% vs. 13.2%),其差异具有统计学意义。详见表 1。

2.2 3 组孕妇妊娠结局比较

3 组孕妇间妊娠结局比较,结果见表 2。AHP 孕妇不良妊娠结局(孕妇或新生儿发生 1 种或 1 种以上不良结局,均记录为 1 例不良妊娠结局)的发生率高于对照组,低于 ICP 孕妇。其中,与对照组比较, AHP 组转 NICU 率、胎儿窘迫率、自发性早产率和医源性早产率均较高,差异有统计学意义, ICP 组羊水粪染率、转 NICU 率、自发性早产率和医源性早产率均较高,差异有统计学意义;而与 ICP 组比较, AHP 组羊水粪染率、转 NICU 率、医源性早产率较低,差异有统计学意义。

2.3 AHP 孕妇高水平胆汁酸组和低水平胆汁酸组妊娠结局比较

TBA $\geq 40 \mu\text{mol/L}$ 为高水平 TBA 组, TBA $< 40 \mu\text{mol/L}$ 为低水平 TBA 组。2 组间医源性早产、自发性早产、羊水粪染、胎儿窘迫和转 NICU 的发生率均无统计学差异,结果见表 3。

2.4 ICP 孕妇高水平胆汁酸组和低水平胆汁酸组妊娠结局比较

ICP 孕妇高水平 TBA 组的医源性早产、自发性早产、羊水粪染、胎儿窘迫和转 NICU 的发生率均高于低水平 TBA 组,

其差异具有统计学意义,结果见表 4。

2.5 高(低)水平胆汁酸的 AHP 和 ICP 孕妇的妊娠结局比较

高水平 TBA 的 AHP 孕妇医源性早产和转 NICU 发生率均明显低于高水平 TBA 的 ICP 孕妇,差异有统计学意义;低水平 TBA 的 AHP 孕妇羊水粪染发生率明显低于低水平

TBA 的 ICP 孕妇,差异有统计学意义,结果见表 5。

2.6 AHP 和 ICP 组药物治疗与妊娠结局的关系

AHP 和 ICP 组孕妇经降胆酸药物治疗与未治疗比较,不良妊娠结局无统计学差异,结果见表 6。

表 1 3 组孕妇一般临床资料的比较

一般临床资料	对照组 (n=284)	AHP (n=94)	ICP (n=257)	F/χ^2 值	P 值
年龄(岁)	28.6 ± 3.7	30.0 ± 4.1 ^a	29.1 ± 4.0	4.403	0.013
孕前 BMI(kg/m ²)	20.6 ± 2.4	20.8 ± 2.4	21.1 ± 3.0	1.799	0.166
孕期 BMI(kg/m ²)	26.7 ± 2.7	26.5 ± 2.7	26.5 ± 3.1	0.514	0.598
妊娠高胆汁酸血症史(n,%)	0 (0.0)	10 (29.4) ^a	12 (21.8) ^a	25.771	0.000
经产妇(n,%)	67 (23.6)	34 (36.2) ^{ab}	55 (28.6)	8.365	0.015
孕周(周)	39.6 ± 1.4	38.4 ± 1.4 ^{ab}	37.4 ± 1.7 ^a	129.429	0.000
早发型(<28 孕周)	0 (0.0)	42 (44.7) ^{ab}	34 (13.2) ^a	134.471	0.000
TBA(n,%)				518.178	0.000
40 μmol/L~	0 (0.0)	29 (30.9) ^a	79 (30.7) ^a		
10 μmol/L~	0 (0.0)	65 (69.1) ^a	144 (56.0) ^a		
<10 μmol/L	284 (100.0)	0 (0.0) ^{ab}	34 (13.2) ^a		

注:a,与对照组比较,经 SNK-q 检验, $P < 0.05$ 或卡方检验, $P < 0.017$;b:与 ICP 比较,经 SNK-q 检验, $P < 0.05$ 或卡方检验, $P < 0.017$

表 2 3 组孕妇妊娠结局的比较

妊娠结局指标	对照组 (n=284)	AHP (n=94)	ICP (n=257)	F/χ^2 值	P 值
新生儿体重(g)	3345.0 ± 413.8	3230.8 ± 493.3 ^{ab}	3066.9 ± 460.8 ^a	27.687	0.000
新生儿身长(cm)	50.0 ± 1.7	49.1 ± 1.7 ^{ab}	48.4 ± 2.1 ^a	19.851	0.000
性别(男:女)	147:151	40:54	135:122	2.758	0.252
Apgar 评分 <7 分					
1 min(n,%)	1 (0.4)	5 (5.3) ^a	8 (3.1)	9.733	0.008
5 min(n,%)	0 (0.0)	1 (1.1)	4 (1.6)	4.594	0.107
不良妊娠结局(n,%)	31 (10.9)	27 (28.7) ^{ab}	129 (50.2) ^a	100.213	0.000
羊水粪染(n,%)	24 (8.5)	9 (9.6) ^b	55 (21.4) ^a	20.649	0.000
NICU(n,%)	1 (0.4)	4 (4.3) ^{ab}	40 (15.6) ^a	48.758	0.000
胎儿窘迫(n,%)	2 (0.7)	5 (5.3) ^a	7 (2.7)	7.515	0.023
自发性早产(n,%)	6 (2.1)	7 (7.4) ^a	28 (10.9) ^a	17.407	0.000
医源性早产(n,%)	0 (0.0)	8 (8.5) ^{ab}	68 (26.5) ^a	90.897	0.000

注:a,与对照组比较,经 SNK-q 检验, $P < 0.05$ 或卡方检验, $P < 0.017$;b:与 ICP 比较,经 SNK-q 检验, $P < 0.05$ 或卡方检验, $P < 0.017$

表 3 AHP 孕妇中高水平 TBA 组和低水平 TBA 组妊娠结局比较 (n,%)

组别	总不良妊娠	医源性早产	自发性早产	羊水粪染	胎儿窘迫	NICU
高水平 TBA 组 (n=29)	11 (37.9)	2 (6.9)	4 (13.8)	4 (13.8)	3 (10.3)	3 (10.3)
低水平 TBA 组 (n=65)	16 (24.6)	6 (9.2)	3 (4.6)	5 (7.7)	2 (3.1)	1 (1.5)
χ^2 值	1.737	0.000	1.455	0.301	0.908	1.962
P 值	0.188	1.000	0.228	0.583	0.341	0.161

表 4 ICP 孕妇中高水平 TBA 组和低水平 TBA 组妊娠结局比较 (n,%)

组别	总不良妊娠	医源性早产	自发性早产	羊水粪染	胎儿窘迫	NICU
高水平 TBA 组 (n=29)	59 (74.7)	36 (45.6)	16 (20.3)	23 (29.1)	5 (6.3)	26 (32.9)
低水平 TBA 组 (n=65)	70 (39.3)	32 (18.0)	12 (6.8)	32 (18.0)	2 (1.1)	14 (7.9)
χ^2 值	27.362	21.408	10.290	4.034	3.885	26.118
P 值	0.000	0.000	0.001	0.045	0.049	0.000

表 5 高(低)水平胆汁酸的 AHP 和 ICP 孕妇的妊娠结局比较 (n,%)

分组	总不良妊娠	医源性早产	自发性早产	羊水粪染	胎儿窘迫	NICU
高水平 TBA 组						
AHP (n=29)	11 (37.9)	2 (6.9)	4 (13.8)	4 (13.8)	3 (10.3)	3 (10.3)
ICP (n=79)	59 (74.7)	36 (45.6)	16 (20.3)	23 (29.1)	5 (6.3)	26 (32.9)
χ^2 值	12.564	13.912	0.587	2.656	0.085	5.500
P 值	0.000	0.000	0.444	0.103	0.771	0.019
低水平 TBA 组						
AHP (n=65)	16 (24.6)	6 (9.2)	3 (4.6)	5 (7.7)	2 (3.1)	1 (1.5)
ICP (n=178)	70 (39.3)	32 (18.0)	12 (6.8)	32 (18.0)	2 (1.1)	14 (7.9)
χ^2 值	4.506	2.761	0.095	3.902	0.240	2.289
P 值	0.034	0.097	0.758	0.048	0.624	0.130

表 6 AHP 和 ICP 药物治疗与妊娠结局的关系 (n,%)

分组	医源性早产	自发性早产	胎儿窘迫	羊水粪染	NICU
AHP 药物治疗情况					
是 (n=74)	7 (9.5)	7 (9.5)	4 (5.4)	7 (9.5)	4 (5.4)
否 (n=20)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	2 (10.0)	0 (0.0)
χ^2 值	0.033	0.902	0.000	0.000	0.192
P 值	0.855	0.342	1.000	1.000	0.661
ICP 药物治疗情况					
是 (n=167)	41 (24.6)	22 (13.2)	4 (2.4)	34 (20.4)	25 (15.0)
否 (n=90)	27 (30.0)	6 (6.7)	3 (3.3)	21 (23.3)	15 (16.7)
χ^2 值	0.892	2.551	0.002	0.308	0.128
P 值	0.345	0.110	0.969	0.579	0.720

3 讨 论

目前,国内外对 AHP 的研究甚少,其定义尚具争议,临床特点也鲜见报道。本研究结果表明,虽然 AHP 孕妇的胆汁酸水平变化与 ICP 孕妇相似,但高水平 TBA 和低水平 TBA 孕妇中,其不良妊娠结局均好于 ICP 孕妇。胆汁酸类物质作为人体内源性的代谢物,虽然结构相似,但种类繁多,由于不同胆汁酸生理特性各异,在疾病的发生发展中发挥着不同的作用。本课题组前期研究发现 AHP 孕妇与 ICP 孕妇和正常孕妇的血清胆汁酸代谢轮廓均有明显差异,AHP 孕妇血清胆汁酸以甘氨结合型为主,而 ICP 孕妇血清胆汁酸以牛磺结合型为主^[7]。牛磺结合型胆汁酸在溶液中酸性强于甘氨结合型胆汁酸,作为 TGR5 拮抗剂对培养细胞具有更大亲和力,可导致小鼠心肌细胞收缩节律障碍,牛磺结合型胆酸 (taurocholic acid, TCA) 可通过增强肝细胞的前炎症细胞活素从而引起炎症反应,释放炎症介质使细胞产生损伤^[8-9]。多项研究报道当血清 TBA 浓度高于

40 $\mu\text{mol/L}$ 时,ICP 孕妇的不良妊娠结局风险显著增加^[5-6],但 AHP 孕妇胆汁酸水平与不良妊娠结局的关系未见报道。本研究中,ICP 孕妇高水平 TBA 组的医源性早产、自发性早产、羊水粪染、胎儿窘迫和转 NICU 的发生率均明显高于低水平 TBA 组。而 AHP 孕妇中,高水平 TBA 组和低水平 TBA 组的不良妊娠结局均无统计学差异,由于样本例数有限,该结果还需加大样本量进一步证实。

2015 年 ICP 治疗指南^[4]提出,对 ICP 的治疗目标为缓解瘙痒症状,降低血清胆汁酸水平,改善肝功能,延长孕周,改善妊娠结局,综合考虑孕周、病情严重程度及治疗后的变化趋势来选择最佳的分娩时机和方式。由于目前国内外对 AHP 研究较少,临床实践中常依据 ICP 的诊疗经验来进行 AHP 孕妇的孕期管理。本研究发现经 UDCA 或 SAmE 等降胆酸药物治疗与未治疗的 AHP 孕妇或 ICP 孕妇比较,早产率、胎儿窘迫率、羊水粪染率和转 NICU 率均无统计学差异。结果表明,降胆酸药物治疗对 AHP 或 ICP 孕妇的妊娠结局无明显改善。药物治疗的主要作用为降低胆汁酸和缓解孕妇临床症状,但

没有良好的循证医学证据表明 UDCA 和 SAME 对改善 AHP 孕妇围产结局方面有效,因此 AHP 孕妇的药物治疗方案还有待探索。

由于 ICP 孕妇会发生难以预测的胎儿宫内死亡,选择最佳的终止妊娠时间以此获得良好的妊娠结局是对 ICP 孕期管理的最终目的。Feng 等^[3]报道 AHP 孕妇的胎儿宫内死亡率高于 ICP 孕妇,但本研究未见 ICP 孕妇和 AHP 孕妇发生胎儿宫内死亡,表明良好的临床管理极大地降低了胎儿宫内死亡率。本研究观察到 15 例 AHP 早产孕妇中有 8 例 (53.3%) 是医源性早产,这可能是因为临床依据 ICP 诊疗经验,为避免可能出现的不良妊娠结局而提前终止 AHP 孕妇的妊娠,使 AHP 孕妇的医源性早产率增高。因此,对 AHP 孕妇胎儿宫内死亡发生风险是否增高和目前参照 ICP 诊疗经验的孕期管理价值,需要更多大样本、多中心的临床研究和相关的系统评价来证实。

早发型 AHP 占 AHP 孕妇的 44.7%,明显高于早发型 ICP 孕妇所占比例 (13.2%)。ICP 的病因尚不明确,Johnston 等^[10]报道了 1 例早发型 ICP 孕妇经基因检测发现,其 ABCB4 基因存在杂合错义突变,影响了胆汁酸的正常代谢。Kamimura 等^[11]发现,1 例孕 15 周被诊断为早发型 ICP 的孕妇,其 ABCB11 基因存在非同义突变,导致 ATP 依赖性胆盐输出泵 (bile salt export pump, BSEP) 介导的毛细胆管胆汁分泌功能受损。目前还未见 AHP 的病因和病理机制报道。Abu-Hayyeh 等^[12]认为妊娠期的硫酸化别孕烷醇酮和硫酸化表孕烷醇酮的水平增加,可以抑制胆汁酸进入人原代肝细胞,同时也可竞争性抑制钠-牛磺胆酸共转运蛋白 (sodium taurocholate cotransporting polypeptide, NTCP) 介导的胆汁酸在非洲爪蟾卵母细胞中的摄取,这可能导致 AHP 的发生。Vaz 等^[13]首次报道了 1 例 NTCP 缺乏症的患儿,其表现为血清胆汁酸升高而无其他临床症状,该病例是由于患者的 SLC10A1 (NTCP) 基因发生纯合突变引起,使 NTCP 表达异常,抑制胆汁酸入肝。Van 等^[14]报道了 1 例无症状高胆汁酸孕妇,于妊娠 38 周时出现羊水粪染和胎儿宫内死亡,产后 1 年血清胆汁酸水平持续升高。对该孕妇 ICP 相关基因 [ABCB4 (MDR3)、ATP8B1 (FIC1)、ABCB11 (BSEP)] 检测均为阴性,但检测到 SLC10A1 (NTCP) 基因突变。由于 AHP 孕妇与上述病例临床表现相似,本研究推测 AHP 的发病与 NTCP 相关基因表达异常有关。

目前,国内外对 AHP 的研究较少,与 ICP 的关

系尚不明确。本研究发现 AHP 孕妇的临床特点和妊娠结局既不同于 ICP 孕妇,也不同于正常孕妇。因此,对 AHP 的研究亟待加强,以便临床对 AHP 孕妇进行正确诊疗和规范管理。

参 考 文 献

- [1] Pascual MJ, Serrano MA, El-Mir MY, et al. Relationship between asymptomatic hypercholanemia of pregnancy and progesterone metabolism[J]. Clin Sci, 2002, 102(5): 587-593.
- [2] 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.
- [3] Feng D, He W. Asymptomatic elevated total serum bile acids representing an unusual form of intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. Int J Gynaecol Obstet, 2016, 134(3): 343-344.
- [4] 中华医学会妇产科学分会产科学组. 妊娠期肝胆胆汁淤积症诊疗指南 (2015)[J]. 中华妇产科杂志, 2015, 31(7): 481-485.
- [5] 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.
- [6] Rook M, Vargas J, Caughey A, et al. Fetal outcomes in pregnancies complicated by intrahepatic cholestasis of pregnancy in a Northern California cohort[J]. PLoS One, 2012, 7(3): e28343.
- [7] 何一帆. 血清胆汁酸代谢轮廓分析-妊娠期高胆汁酸血症的诊断与鉴别诊断[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2018.
- [8] Keitel V, Donner M, Winandy S, et al. Expression and function of the bile acid receptor TGR5 in Kupffer cells[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2008, 372(1): 78-84.
- [9] Gorelik J, Shevchuk A, de Swiet M, et al. Comparison of the arrhythmogenic effects of tauro- and glycoconjugates of cholic acid in an in vitro study of rat cardiomyocytes[J]. BJOG, 2004, 111(8): 867-870.
- [10] Johnston RC, Stephenson ML, Nageotte MP. Novel heterozygous ABCB4 gene mutation causing recurrent first-trimester intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. J Perinatol, 2014, 34(9): 711-712.
- [11] Kamimura K, Abe H, Kamimura N, et al. Successful management of severe intrahepatic cholestasis of pregnancy: report of a first Japanese case[J]. BMC Gastroenterol, 2014, 14(1): 1-5.
- [12] Abu-Hayyeh S, Martinez-Becerra P, Sheikh Adul Kadir SH, et al. Inhibition of Na⁺-taurocholate Co-transporting polypeptide-mediated bile acid transport by cholestatic sulfated progesterone metabolites[J]. J Biol Chem, 2010, 285(22): 16504-16512.
- [13] Vaz FM, Paulusma CC, Huidekoper H, et al. Sodium taurocholate cotransporting polypeptide (SLC10A1) deficiency: conjugated hypercholanemia without a clear clinical phenotype[J]. Hepatology, 2015, 61(1): 260-267.
- [14] Van Herpe F, Waterham HR, Adams CJ, et al. NTCP deficiency and persistently raised bile salts: an adult case[J]. J Inher Metab Dis, 2017, 40(3): 313-315.

(责任编辑: 冉明会)