

临床研究

DOI:10.13406/j.cnki.cxyb.003450

双胎妊娠合并妊娠期肝内胆汁淤积症面临更严重的不良妊娠结局

张蕊¹,李霞¹,刘太行¹,罗欣²,李荣²,文乙先³,刘学庆³,王应雄³,耿艳清¹(1.重庆医科大学基础医学院生理教研室,重庆 400016;2.重庆医科大学附属第一医院妇产科,重庆 400016;
3.重庆医科大学教育部生殖与发育国际合作联合实验室,重庆 400016)

【摘要】目的:探讨单胎妊娠和双胎妊娠合并妊娠期肝内胆汁淤积症(intrahepatic cholestasis of pregnancy, ICP)孕妇的不良妊娠结局。**方法:**收集2018年至2021年重庆医科大学附属第一医院分娩的2886例ICP孕妇的临床信息,经过纳入排除标准,选取1992例进行后续分析。根据ICP孕妇的产胎个数进行分组后,分析两组的人群基线特征,并使用倾向性评分匹配(propensity score matching, PSM)消除两组之间人群基线差异。随后使用 χ^2 检验分析ICP孕妇的不良妊娠结局。**结果:**PSM前两组的基线特征除孕前体重($P=0.064$)和吸烟($P=0.129$)外均具有统计学差异;PSM后两组的基线特征差异均无统计学意义。在母体结局方面,双胎ICP组的妊娠期高血压(gestational hypertension, GH; 8.40%)($P=0.004$)、子痫前期(preeclampsia, PE; 10.9%)($P=0.035$)、胎盘植入性疾病(placenta accreta spectrum, PAS; 15.1%)($P=0.004$)和羊水过多(5.30%)($P=0.010$)的发生率均显著高于单胎ICP组;单胎ICP组的胎膜早破(premature rupture of membranes, PROM; 27.0%)($P=0.002$)和羊水过少(12.3%)($P=0.022$)的发生率均显著高于双胎ICP组。在新生儿结局方面,双胎ICP组的早产(38.9%)($P<0.001$)、胎儿畸形(3.90%)($P=0.004$)、低出生体重(low birth weight, LBW; 44.6%)($P<0.001$)及入住新生儿重症病房(neonatal intensive care unit, NICU; 24.91%)($P<0.001$)的发生率显著高于单胎ICP组;单胎ICP组的巨大儿(4.91%)($P=0.007$)发生率显著高于双胎ICP组。**结论:**双胎ICP孕妇相对于单胎ICP孕妇面临更严重的不良妊娠结局。

【关键词】妊娠期肝内胆汁淤积症;双胎妊娠;不良妊娠结局

【中图分类号】R714.255

【文献标志码】A

【收稿日期】2023-11-23

Twin pregnancy with intrahepatic cholestasis of pregnancy face more severe adverse pregnancy outcomes

Zhang Rui¹, Li Xia¹, Liu Taihang¹, Luo Xin², Li Rong², Wen Yixian³, Liu Xueqing³,
Wang Yingxiong³, Geng Yanqing¹

(1. Department of Physiology, School of Basic Medical Sciences, Chongqing Medical University;
2. Department of Obstetrics and Gynecology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University;
3. Joint International Research Laboratory of Reproduction & Development, Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective: To investigate the adverse pregnancy outcomes of pregnant women with a singleton or twin pregnancy diagnosed with intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP). **Methods:** Clinical data were collected from 2886 pregnant women with ICP who delivered in The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University from 2018 to 2021, and based on the inclusion and exclusion criteria, 1992 cases were selected for subsequent analysis. The pregnant women with ICP were divided into singleton pregnancy group and twin pregnancy group based on the number of fetuses delivered. Baseline characteristics were analyzed for both groups, and propensity score matching (PSM) was used to adjust any baseline differences between the two groups. The chi-square test was used to analyze the adverse pregnancy outcomes of pregnant women with ICP. **Results:** Before PSM, there were significant differences between the two groups in all baseline characteristics except pre-pregnancy body weight ($P=0.064$) and smoking ($P=0.129$), while there were no significant differences between the two groups after PSM. As for maternal outcomes, compared with the singleton ICP group, the twin ICP group had significantly higher incidence rates of gestational hypertension (8.40%; $P=0.004$), preeclampsia (10.9%; $P=0.035$), placenta accreta spectrum (15.1%; $P=0.004$), and polyhydramnios (5.30%; $P=0.010$); compared with the twin ICP group, the singleton ICP group had significantly higher incidence rates of preterm

作者介绍:张蕊,Email:2021110019@stu.cqmu.edu.cn,

研究方向:胚胎植入。

通信作者:耿艳清,Email:102813@cqmu.edu.cn。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号:82101777);重庆市博士后科学基金资助项目(编号:CSTB2023NSCQ-BHX0110)。

优先出版:https://link.cnki.net/urlid/50.1046.r.20240328.1055.020
(2024-04-02)

作者介绍:张蕊,Email:2021110019@stu.cqmu.edu.cn,
研究方向:胚胎植入。
通信作者:耿艳清,Email:102813@cqmu.edu.cn。
基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号:82101777);重庆市博士后科学基金资助项目(编号:CSTB2023NSCQ-BHX0110)。
优先出版:https://link.cnki.net/urlid/50.1046.r.20240328.1055.020
(2024-04-02)

rupture of membranes (27.0%; $P=0.002$) and oligohydramnios (12.3%; $P=0.022$). In terms of neonatal outcomes, compared with the singleton ICP group, the twin ICP group had significantly higher incidence rates of preterm birth (38.9%; $P<0.001$), fetal anomaly (3.90%; $P=0.004$), low birth weight (44.6%; $P<0.001$), and admission to the neonatal intensive care unit (24.91%; $P<0.001$); compared with the twin ICP group, the singleton ICP group had a significantly higher incidence rate of fetal macrosomia (4.91%; $P=0.007$). **Conclusion:** Compared with the pregnant women with ICP and a singleton pregnancy, the pregnant women with ICP and twin pregnancy tend to face more severe adverse pregnancy outcomes.

[Key words] intrahepatic cholestasis of pregnancy; twin pregnancy; adverse pregnancy outcomes

妊娠期肝内胆汁淤积症 (intrahepatic cholestasis of pregnancy, ICP) 是一种常见的妊娠并发症, 多发于妊娠中晚期, 由肝脏代谢紊乱引起, 分娩 2~4 周后可自然缓解, 但增加了母亲患肝胆疾病和新生儿发生不良结局的风险^[1]。ICP 的特征是在妊娠中晚期出现不明原因的皮肤瘙痒、黄疸以及血清总胆汁酸 (total bile acid, TBA) 水平升高, 但通常认为这对孕妇无害^[2]。根据种族和地理位置的不同, ICP 的发病率也有较大差异, 从 0.3%~15% 不等^[3]。在我国, ICP 的发病率在长江流域较高, 包括重庆、四川和长江三角洲地区^[4]。截至目前, ICP 的病因与发病机制尚不清楚, 可能与遗传、内分泌激素和环境等因素有关^[5], 虽然并未得到证实, 但在高患病率地区通常存在家族史^[6]; 在妊娠晚期 (雌激素浓度最高时) 的患病率更高^[7]; 发病率随季节性变化表明环境因素可能起作用, 其中硒的缺乏被认为是可能的环境因素^[8-9]。

诸多研究已发现 ICP 与死产、早产、羊水粪染 (meconium-stained amniotic fluid, MSAF) 和新生儿病房入院率增加有关^[10]。其中胎儿死产可能是因为胆汁酸能通过胎盘进入胎儿体内, 导致胎儿心律失常进而导致死产^[11]; 早产可能是因为胆汁酸增加了催产素受体的表达和敏感性, 导致胎儿提前分娩^[12]; MSAF 可能是因为胆汁酸可以刺激肠道蠕动, 进而导致胎粪排出^[13,14]。体外受精-胚胎移植 (in vitro fertilization and embryo transfer, IVF-ET) 等辅助生殖技术的使用导致双胎妊娠孕妇人数急剧增加^[15], 与单胎妊娠相比, 双胎妊娠是高风险妊娠^[16]。研究表明双胎妊娠的死产风险高于单胎妊娠, 其中单绒毛膜妊娠的死产率增加 13 倍, 双绒毛膜妊娠的死产率增加 5 倍^[17-18]。此外, 双胎妊娠通常会发生早产, 而这也往往伴随着低出生体重 (low birth weight, LBW) 的发生^[19]。与新生儿早产相关的其他常见并发症, 包括新生儿呼吸窘迫综合征 (neonatal respiratory distress syndrome, NRDS) 和败血症等, 会随着胎龄

的增加其发生率下降^[20]。因此, 本文进行了一项单中心回顾性研究, 旨在全面比较单胎妊娠和双胎妊娠的 ICP 孕妇的不良妊娠结局, 为 ICP 孕妇的诊疗特别是双胎妊娠的护理提供参考。

1 资料与方法

1.1 伦理批准

本研究已获得重庆医科大学伦理委员会批准 (ID: 20220627), 所有孕妇均对本次研究知情, 并同意本研究使用其临床资料用于研究分析。在数据收集和分析过程中, 所有孕妇的个人身份信息都被删除, 以保护其隐私。

1.2 研究对象

回顾性选择 2018 年至 2021 年重庆医科大学附属第一医院产科分娩的 ICP 孕妇为研究对象。纳入标准为: 单胎妊娠和双胎妊娠。排除标准为: 资料缺失。ICP 的诊断根据 ICP 的诊断和治疗指南 (2020 版) 进行^[4]。诊断标准包括孕妇不明原因的瘙痒、肝功能检查正常、TBA 水平正常或升高、无其他肝脏疾病及产后恢复正常。筛选后, 共纳入 1 992 名 ICP 孕妇进行进一步分析。按照妊娠情况将其分为单胎 ICP 组 (单胎妊娠合并 ICP) 和双胎 ICP 组 (双胎妊娠合并 ICP)。

1.3 数据收集

从产科和妇产科的电子病历中收集有关单胎妊娠和双胎妊娠的 ICP 孕妇的人口统计学和临床变量数据。人口统计学特征主要包括年龄、孕前体质质量、分娩前体质质量、孕期增重、孕前体质指数 (body mass index, BMI)、孕后 BMI、吸烟、初孕、初产、IVF-ET。母体结局主要包括妊娠期 A1 型糖尿病 (gestational diabetes mellitus A1, GDMA1) (需要饮食治疗)、妊娠期 A2 型糖尿病 (gestational diabetes mellitus A2, GDMA2) (需要药物治疗)、妊娠期高血压 (gestational hypertension, GH)、子痫前期 (preeclampsia, PE)、胎盘植入性疾病 (placenta accreta spectrum, PAS)、胎膜早破 (premature rupture of membranes, PROM)、胎盘形态异常、羊水过多 [定义为羊水指数 (AFI) > 25 cm] 和羊水过少 [定义为羊水指数 (AFI) < 2 或 5 cm]。新生儿结局主要包括早产 (胎龄小于 37 周)、胎儿窘迫、巨大儿 (出生体质量 > 4 000 g)、胎儿生长受限 (fetal growth restriction, FGR) (出生体质量 < 第十百分位数)、胎儿畸形、染色体异常、LBW (出生体质量 < 2 500 g)、MSAF 和入住新生儿重症病房 (neonatal intensive care unit, NICU)。

1.4 统计方法

使用 SPSS 26.0 统计学软件对本研究的数据进行处理。正态分布的连续变量用平均值 \pm 标准偏差表示, 使用两独立样本 t 检验进行分析; 非正态分布的连续变量用中位数(四分位间距)即 $[M_d(P_{25}, P_{75})]$ 表示, 使用 Mann-Whitney U 进行分析; 分类变量用数量和百分比表示, 使用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率进行分析。使用倾向性评分匹配(propensity score matching, PSM)将 2 组基线资料包括年龄、孕前体重、分娩前体重、孕期增重、孕前 BMI、孕后 BMI、吸烟、初产、初孕和 IVF-ET 进行 1:1 配比以消除 2 组间基线资料的差异, 卡钳值设为 0.02, 得到组间均衡性良好的单胎 ICP 组和双胎 ICP 组。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结 果

2.1 单胎 ICP 组和双胎 ICP 组的基线资料比较

本研究在通过严格的纳入排除后, 共有 1 992 名 ICP 孕妇纳入本次研究(图 1)。其中单胎 ICP 组 1619 例, 双胎 ICP 组 373 例。首先对单胎和双胎妊娠的 ICP 孕妇的人口基线特征进行分析, 结果发现 2 组孕前体质量($P=0.064$)和吸烟($P=0.129$)均无统计学意义; 2 组年龄($P<0.001$)、分娩前体质量($P<0.001$)、孕期增重($P<0.001$)、孕前 BMI($P=0.023$)、孕后 BMI($P<0.001$)、初产($P<0.001$)、初孕($P<0.001$)及 IVF-ET($P<0.001$)差异均有统计学意义(表 1)。为了确认排

除这些混杂因素后, 产胎个数对 ICP 孕妇的母婴结局的影响, 采用 PSM 对上述基线资料进行 1:1 配比, 共有 285 对患者显示匹配成功。匹配后对人口基线特征进一步分析, 结果显示, 2 组人口基线特征差异均无统计学意义(表 2)。

2.2 单胎 ICP 组和双胎 ICP 组的母体结局

为探讨双胎 ICP 孕妇是否面临更严重的不良母体结局, 使用 χ^2 检验对孕产妇不良妊娠结局的发生率进行统计分析。结果显示, 双胎 ICP 组的 GH(8.42%, $P=0.004$)、PE(10.88%, $P=0.035$)、PAS(15.09%, $P=0.004$) 和羊水过多(5.26%, $P=0.010$) 的发生率显著高于单胎 ICP 组, 差异有统计学意义。然而, 在 GDMA1(20.7%, $P=1.000$)、GDMA2(3.51%, $P=0.104$) 和胎盘形态异常(3.51%, $P=1.000$) 方面没有差异。此外, 单胎 ICP 组 PROM(27.02%, $P=0.002$) 和羊水过少(12.28%, $P=0.022$) 的发生率高于双胎 ICP 组, 且差异有统计学意义(表 3)。

2.3 单胎 ICP 组和双胎 ICP 组的新生儿结局

表 4 显示了单胎 ICP 组和双胎 ICP 组的新生儿结局, 使用 χ^2 检验对孕产妇不良妊娠结局的发生率进行统计分析。结果显示, 双胎 ICP 组的早产(38.95%, $P<0.001$)、胎儿畸形(3.86%, $P=0.004$)、LBW(44.56%, $P<0.001$) 和 NICU(24.91%, $P<0.001$) 的发生率高于单胎 ICP 组, 差异有统计学意义。然而, 在 FGR(2.81%, $P=0.243$) 方面没有差异。此外, 单胎 ICP 组巨大儿(4.91%, $P=0.007$) 的发生率高于双胎 ICP 组, 且差异具有统计学意义(表 4)。

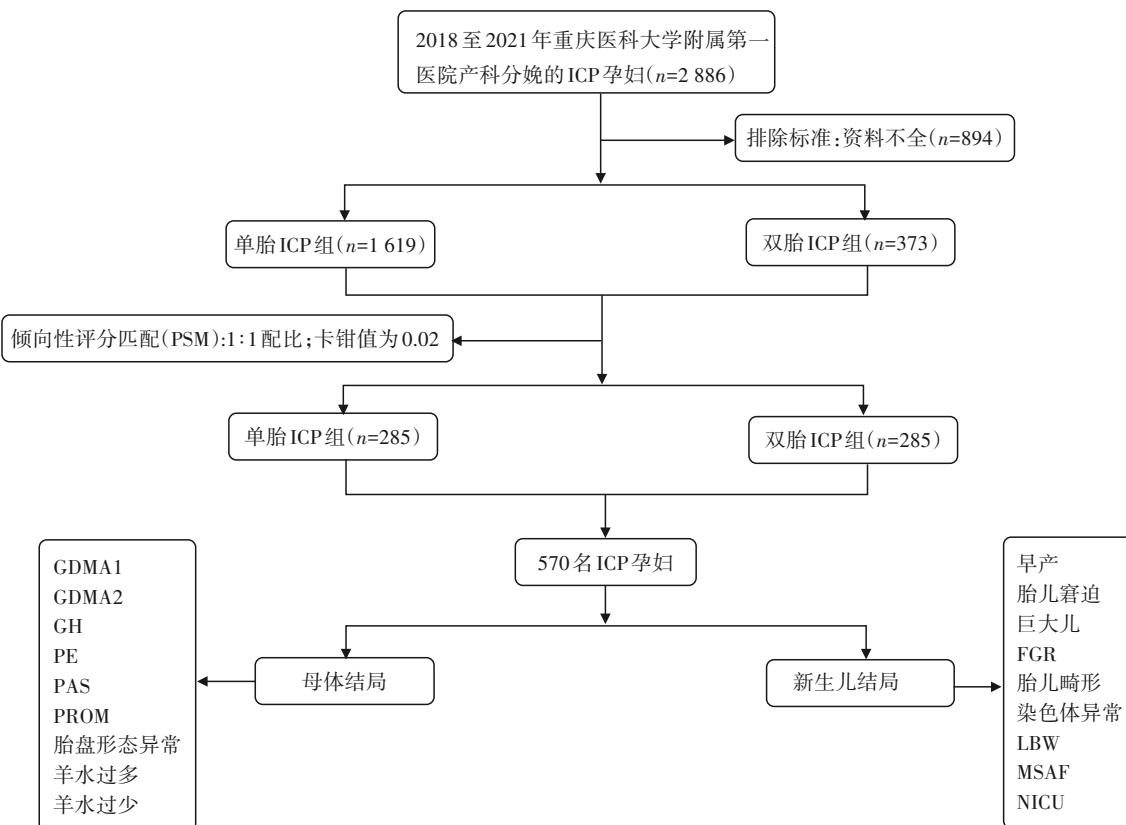


图 1 研究流程图

表 1 单胎 ICP 组和双胎 ICP 组匹配前的一般资料比较 [$M_d(P_{25}, P_{75})$; n, %]

变量	单胎 ICP 组 (n=1619)	双胎 ICP 组 (n=373)	χ^2/Z 值	P 值
年龄(岁)	29.00(27.00,32.00)	30.00(28.00,33.00)	-4.203	<0.001
孕前体质量(kg)	52.00(48.00,57.00)	53.00(48.00,57.00)	-1.850	0.064
分娩前体质量(kg)	65.00(60.00,70.40)	67.00(62.00,73.00)	-4.051	<0.001
孕期增重(kg)	13.00(10.00,16.00)	14.50(11.00,17.50)	-4.314	<0.001
孕前 BMI(kg/m ²)	20.70(19.11,22.60)	21.05(19.43,22.80)	-2.277	0.023
孕后 BMI(kg/m ²)	25.97(24.09,27.89)	26.95(24.81,29.05)	-4.599	<0.001
吸烟	25(1.54)	2(0.54)	2.304	0.129
初孕	655(40.46)	222(59.52)	44.692	<0.001
初产	1 142(70.54)	310(83.11)	24.251	<0.001
IVF-ET	100(6.18)	186(49.87)	470.598	<0.001

表 2 单胎 ICP 组和双胎 ICP 组匹配后的一般资料比较 [$M_d(P_{25}, P_{75})$; n, %]

变量	单胎 ICP 组 (n=285)	双胎 ICP 组 (n=285)	χ^2/Z 值	P 值
年龄(岁)	30.00(27.00,33.00)	30.00(28.00,33.00)	-0.378	0.706
孕前体质量(kg)	53.00(48.01,59.00)	52.00(48.00,57.00)	-0.892	0.372
分娩前体质量(kg)	67.00(61.00,72.25)	66.50(61.50,72.75)	-0.457	0.648
孕期增重(kg)	14.00(12.00,17.00)	14.00(10.00,17.00)	-0.852	0.394
孕前 BMI(kg/m ²)	20.93(19.28,23.44)	20.83(19.23,22.60)	-0.837	0.402
孕后 BMI(kg/m ²)	26.53(24.55,28.92)	26.44(24.61,28.55)	-0.340	0.734
吸烟	3(1.05)	2(0.70)	-	1.000
初孕	153(53.68)	164(57.54)	0.860	0.354
初产	218(76.49)	230(80.70)	1.502	0.220
IVF-ET	97(34.04)	99(34.74)	0.031	0.860

表 3 单胎 ICP 组和双胎 ICP 组的母体结局 (n, %)

变量	单胎 ICP (n=285)	双胎 ICP (n=285)	χ^2 值	P 值
GDMA1	59(20.70)	59(20.70)	0.000	1.000
GDMA2	4(1.40)	10(3.51)	2.636	0.104
GH	8(2.81)	24(8.42)	8.476	0.004
PE	17(5.96)	31(10.88)	4.459	0.035
PAS	21(7.37)	43(15.09)	8.519	0.004
PROM	77(27.02)	47(16.49)	-9.276	0.002
胎盘形态异常	10(3.51)	10(3.51)	0.000	1.000
羊水过多	4(1.40)	15(5.26)	6.588	0.010
羊水过少	35(12.28)	19(6.67)	5.237	0.022

表 4 单胎 ICP 组和双胎 ICP 组的新生儿结局 (n, %)

变量	单胎 ICP (n=285)	双胎 ICP (n=285)	χ^2 值	P 值
早产	36(12.63)	111(38.95)	51.563	<0.001
胎儿窘迫	28(9.82)	22(7.72)	0.789	0.374
巨大儿	14(4.91)	3(1.05)	7.336	0.007
FGR	4(1.40)	8(2.81)	1.362	0.243
胎儿畸形	1(0.35)	11(3.86)	8.513	0.004
染色体异常	6(2.11)	1(0.35)	-	0.123
LBW	31(10.88)	127(44.56)	80.698	<0.001
MSAF	58(20.35)	41(14.39)	3.533	0.060
NICU	24(8.42)	71(24.91)	27.903	<0.001

3 讨 论

ICP 是一种发生在妊娠期的可逆性肝脏疾病, 可导致妊娠情况更加复杂化, 严重威胁母婴健康。对患有 ICP 的孕妇进行早期监测与评估将有助于实施明确的管理方案和策略, 以防母体和新生儿发生不良结局。有研究发现, 双胎妊娠合并 ICP 由于发病较早且母体血清 TBA 水平较高, 导致新生儿发生不良结局的风险增加。因此, 探讨单胎妊娠和双胎妊娠的 ICP 孕妇的母婴结局, 对临幊上针对高风险的双胎妊娠群体制定双胎护理指南十分重要。本研究是一项回顾性分析, 存在组间混杂因素分布不平衡的情况, 会对结果造成影响。本研究基于 PSM 分析单胎妊娠和双胎妊娠的 ICP 孕妇的母婴结局, 通过平衡单胎 ICP 组和双胎 ICP 组之间基线的差异, 从而有效降低混杂偏倚, 使匹配后的样本达到“类随机化”的效果。

与单胎妊娠相比, 母体并发症和妊娠期后遗症在多胎妊娠中更常见, 且多胎妊娠往往会增加孕产妇死亡及妊娠相关并发症的风险和发生率, 如 GDM、GH、PAS、羊水过多和产后出血等^[21-22]。研究已报道, GH 是导致妊娠期孕产妇不良结局最常见

的原因之一,显著增加新生儿发生死亡、FGR 和 LBW 的风险^[23],且相较于单胎妊娠,双胎妊娠患 GH 的风险增加 20%^[24]。此外, GH 会加重孕妇的肝脏负担,进一步诱发 ICP 的发病^[25-26]。PAS 可导致严重的孕产妇疾病,包括产后大出血、器官损伤和子宫切除等,严重者甚至会导致孕产妇死亡^[27]。值得注意的是,双胎妊娠发生 PAS 的风险是单胎妊娠的 2.5 倍^[28]。此外,双胎妊娠羊水过多的发生率是单胎妊娠的 10 倍,且更多发生在单绒毛膜双胎妊娠中^[29]。双胎妊娠合并羊水过多导致更高的新生儿发生胎儿生长不一致、死产、LBW 及 NICU 的发生率^[30]。ICP 不仅影响肝脏代谢,还会导致母体妊娠并发症的发生率增加,如 GH、PROM 和 PE 等^[31-32]。已有研究表明多胎妊娠与 ICP 的发生有关^[33]。例如,一项回顾性研究表明双胎妊娠合并 ICP 进一步增加了 GDM、PE、死产和早产等不良结局的发生风险^[34]。这些解释了我们在双胎妊娠合并 ICP 孕妇中发现其具有更高的 GH、PAS 以及羊水过多发病率。

研究报道,ICP 孕妇更易发生 GDM^[35],且美国一项回顾性病例研究显示,ICP 孕妇的 GDM 发生率为 13.6%^[36]。潜在机制可能与原发性胆汁酸法尼醇 X 受体(farnesoid X receptor, FXR)的表达降低有关,其在调节葡萄糖稳态中起着不可或缺的作用^[37-38]。在我们的研究中观察到 ICP 孕妇的 GDM 发生率为 20.7%,这或许是由于种族和地理位置导致的发病率不同。然而,GDM 发生率在单胎或双胎合并 ICP 之间没有显著差异。有文献称单胎妊娠中 PROM 的患病率高于双胎妊娠,但无统计学意义^[39],但在本研究中观察到单胎 ICP 组中 PROM 的发生率显著高于双胎 ICP,这或许是由于双胎妊娠合并 ICP 的产妇更倾向于提前剖宫产,减少了 PROM 的发生率。

随着 IVF-ET 的不断发展,双胎妊娠率显著增加,据统计,2019 年中国双胎妊娠率占总妊娠数的 3.69%,占所有早产数的 58.71%^[40]。研究发现,妊娠期并发症如 ICP 会增加双胎妊娠早产的风险,而双胎妊娠也会导致母体妊娠并发症如 ICP 的风险增加^[41]。本研究发现单胎妊娠合并 ICP 的早产发生率为 12.6%,双胎妊娠合并 ICP 的发生率为 38.9%,这进一步证实了 ICP 会增加发生早产的风险特别是在双胎妊娠。有研究表明,无论是单胎妊娠合并 ICP 还是双胎妊娠合并 ICP,均与 LBW 的风险升高显著相关^[42]。我们发现,相较于单胎妊娠合并 ICP,双胎妊娠合并 ICP 的新生儿发生 LBW 的风险更高。

综上所述,对于孕妇来说,双胎妊娠合并 ICP 的发生会增加 GH、PAS 及羊水过多等并发症的发生

率;而对新生儿来说,双胎妊娠合并 ICP 的发生会提高新生儿早产、胎儿畸形和 LBW 的风险,因此对患有 ICP 的双胎妊娠的孕妇加强孕期监测和护理,是改善母婴结局的重要举措,也可以为医生提供参考并提前采取预防措施,降低临床实践中的并发症发生率。由于 ICP 的发病率存在地区差异,而本研究只选了在重庆医科大学附属第一医院的孕妇作为研究对象,因此研究结果有一定局限性,但可以为川渝地区 ICP 孕妇的产前护理提供参考。

参 考 文 献

- [1] Hay JE. Liver disease in pregnancy[J]. Hepatol Baltim Md, 2008, 47(3):1067-1076.
- [2] 欧曼颖,胡春霞,李跃萍.妊娠期肝内胆汁淤积症孕妇血清氧化应激水平及与妊娠结局的关系[J].临床和实验医学杂志,2023,22(17):1877-1881.
- [3] Ou MY, Hu CX, Li YP. Relationship between serum oxidative stress level and pregnancy outcome in pregnant women with intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. J Clin Exp Med, 2023, 22(17):1877-1881.
- [4] Smith DD, Rood KM. Intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. Clin Obstet Gynecol, 2020, 63(1):134-151.
- [5] 夏显,漆洪波.美国母胎医学会《妊娠期肝内胆汁淤积症指南(2020 版)》解读[J].实用妇产科杂志,2021,37(8):587-590.
- [6] Xia X, Qi HB. Interpretation of American maternal and fetal medical association's guidelines for intrahepatic cholestasis during pregnancy (2020 edition)[J]. J Pract Obstet Gynecol, 2021, 37(8):587-590.
- [7] Xiao JP, Li ZY, Song YT, et al. Molecular pathogenesis of intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. Can J Gastroenterol Hepatol, 2021, 2021:6679322.
- [8] Eloranta ML, Heinonen S, Mononen T, et al. Risk of obstetric cholestasis in sisters of index patients[J]. Clin Genet, 2001, 60(1):42-45.
- [9] Hagenbeck C, Pecks U, Lammert F, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy [J]. Der Gynakologe, 2021, 54(5): 341-356.
- [10] Floreani A, Gervasi MT. New insights on intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. Clin Liver Dis, 2016, 20(1):177-189.
- [11] Pařízek A, Dušková M, Vítek L, et al. The role of steroid hormones in the development of intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. Physiol Res, 2015, 64(Suppl 2):S203-S209.
- [12] Ovadia C, Seed PT, Sklavounos A, et al. Association of adverse perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy with biochemical markers: results of aggregate and individual patient data meta-analyses[J]. Lancet, 2019, 393(10174):899-909.
- [13] Williamson C, Miragoli M, Sheikh Abdul Kadir S, et al. Bile acid signaling in fetal tissues: implications for intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. Dig Dis, 2011, 29(1):58-61.
- [14] Sarker M, Zamudio AR, DeBolt C, et al. Beyond stillbirth: association of intrahepatic cholestasis of pregnancy severity and adverse outcomes[J]. Am J Obstet Gynecol, 2022, 227(3):517.
- [15] Hagenbeck C, Hamza A, Kehl S, et al. Management of intrahepatic cholestasis of pregnancy: recommendations of the working group on obstetrics and prenatal medicine-section on maternal disorders[J].

- Gebrutshilfe Frauenheilkd, 2021, 81(8):922–939.
- [14] Kawakita T, Parikh LI, Ramsey PS, et al. Predictors of adverse neonatal outcomes in intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. Am J Obstet Gynecol, 2015, 213(4):570.
- [15] Harvey LA, Close JC. Traumatic brain injury in older adults: characteristics, causes and consequences[J]. Injury, 2012, 43 (11) : 1821–1826.
- [16] Khalil A, Liu B. Controversies in the management of twin pregnancies[J]. Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol, 2020, 57(6):888–902.
- [17] Ortibus E, Lopriore E, Deprest J, et al. The pregnancy and long-term neurodevelopmental outcome of monochorionic diamniotic twin gestations: a multicenter prospective cohort study from the first trimester onward[J]. Am J Obstet Gynecol, 2009, 200(5):494.
- [18] Russo FM, Pozzi E, Pelizzoni F, et al. Stillbirths in singletons, dichorionic and monochorionic twins: a comparison of risks and causes[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2013, 170(1):131–136.
- [19] Friberg AK, Zingmark V, Lyndrup J. Early induction of labor in high-risk intrahepatic cholestasis of pregnancy: what are the costs?[J]. Arch Gynecol Obstet, 2016, 294(4):709–714.
- [20] Cheong-See F, Schuit E, Arroyo-Manzano D, et al. Prospective risk of stillbirth and neonatal complications in twin pregnancies: systematic review and meta-analysis[J]. BMJ, 2016, 354:i4353.
- [21] Obiechina NJ, Okolie V, Eleje G, et al. Twin versus singleton pregnancies: the incidence, pregnancy complications, and obstetric outcomes in a Nigerian tertiary hospital[J]. Int J Womens Health, 2011, 3: 227–230.
- [22] Rao A, Sairam S, Shehata H. Obstetric complications of twin pregnancies[J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2004, 18 (4) : 557–576.
- [23] Li F, Wang TT, Chen LT, et al. Adverse pregnancy outcomes among mothers with hypertensive disorders in pregnancy: a meta-analysis of cohort studies[J]. Pregnancy Hypertens, 2021, 24:107–117.
- [24] Bartnik P, Kosinska-Kaczynska K, Kacperczyk J, et al. Twin choriocarcinoma and the risk of hypertensive disorders: gestational hypertension and pre-eclampsia[J]. Twin Res Hum Genet, 2016, 19(4):377–382.
- [25] 梁惠芬,林 珠,付玉梅,等.子痫前期并发肝内胆汁淤积症的临床生化特点及妊娠结局分析[J].广东医学,2016,37(21):3240–3242.
- Liang HF, Lin Z, Fu YM, et al. Clinical and biochemical characteristics of pre-eclampsia complicated with intrahepatic cholestasis and analysis of pregnancy outcome[J]. Guangdong Med J, 2016, 37(21):3240–3242.
- [26] Narang K, Szymanski LM. Multiple gestations and hypertensive disorders of pregnancy: what do we know? [J]. Curr Hypertens Rep, 2020, 23(1):1.
- [27] Jauniaux E, Bunce C, Grønbeck L, et al. Prevalence and main outcomes of placenta accreta spectrum: a systematic review and meta-analysis[J]. Am J Obstet Gynecol, 2019, 221(3):208–218.
- [28] Miller HE, Leonard SA, Fox KA, et al. Placenta accreta spectrum among women with twin gestations[J]. Obstet Gynecol, 2021, 137 (1) : 132–138.
- [29] Hernandez JS, Twickler DM, McIntire DD, et al. Hydramnios in twin gestations[J]. Obstet Gynecol, 2012, 120(4):759–765.
- [30] Orhan A, Kurzel RB, Istwan NB, et al. The impact of hydramnios on pregnancy outcome in twin gestations[J]. J Perinatol, 2005, 25 (1) : 8–10.
- [31] Wikström Shemer EA, Stephansson O, Thuresson M, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and cancer, immune-mediated and cardiovascular diseases: a population-based cohort study[J]. J Hepatol, 2015, 63(2):456–461.
- [32] 欧泞依.妊娠期肝内胆汁淤积症临床特点与妊娠结局[J].系统医学,2018,3(15):118–120.
- Ou NY. Clinical characteristics and pregnancy outcome of intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. Syst Med, 2018, 3(15):118–120.
- [33] Lausman AY, Al-Yaseen E, Sam D, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy in women with a multiple pregnancy: an analysis of risks and pregnancy outcomes[J]. J Obstet Gynaecol Can, 2008, 30(11): 1008–1013.
- [34] Liu X, Landon MB, Chen Y, et al. Perinatal outcomes with intrahepatic cholestasis of pregnancy in twin pregnancies [J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2016, 29(13): 2176–2181.
- [35] 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.
- [36] Martineau M, Raker C, Powrie R, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy is associated with an increased risk of gestational diabetes[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2014, 176:80–85.
- [37] Ma K, Saha PK, Chan L, et al. Farnesoid X receptor is essential for normal glucose homeostasis[J]. J Clin Invest, 2006, 116 (4) : 1102–1109.
- [38] Majewska A, Godek B, Bomba-Opon D, et al. Association between intrahepatic cholestasis in pregnancy and gestational diabetes mellitus. A retrospective analysis[J]. Ginekol Pol, 2019, 90 (8) : 458–463.
- [39] Rujiwetpongstorn J. A comparison of the rate of premature rupture of membranes between twin versus singleton pregnancy[J]. Chotmai- Thangphaet, 2014, 97(11):1101–1105.
- [40] 魏 军,刘彩霞,崔 红,等.双胎早产诊治及保健指南(2020 年版)[J].中国实用妇科与产科杂志,2020,36(10):949–956.
- Wei J, Liu CX, Cui H, et al. Diagnosis, treatment and health care guidelines for preterm birth in twin pregnancy (2020 edition)[J]. Chin J Pract Gynecol Obstet, 2020, 36(10):949–956.
- [41] 陈 静,刘彩霞.双胎妊娠抗早产临床预测及措施[J].中国计划生育和妇产科,2018,10(11):15–18.
- Chen J, Liu CX. Clinical prediction and measures of anti-pregnancy in twin pregnancy[J]. Chin J Fam Plan Gynecotokology, 2018, 10 (11) : 15–18.
- [42] Wu KQ, Yin BN, Li S, et al. Prevalence, risk factors and adverse perinatal outcomes for Chinese women with intrahepatic cholestasis of pregnancy: a large cross-sectional retrospective study[J]. Ann Med, 2022, 54(1):2966–2974.

(责任编辑:李青颖)