

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.19.016

妊娠期肝内胆汁淤积症合并妊娠期糖尿病的母儿结局分析*

徐玉红 孙丽洲[△] 晋 柏 曹晓辉 李小燕

(南京医科大学第一附属医院 妇产科 江苏 南京 210029)

摘要 目的:探讨妊娠期肝内胆汁淤积症(ICP)合并妊娠期糖尿病(GDM)对母儿结局的影响。**方法:**选取 2012 年 1 月至 2013 年 2 月在我院住院分娩的 13 例 ICP 合并 GDM 孕妇为 ICP+GDM 组,将同期住院分娩的 69 例单纯 ICP 孕妇归为 ICP 组,对两组孕妇的母儿结局进行回顾性比较分析。**结果:**两组孕妇的子痫前期、胎膜早破、剖宫产、产后出血发生率比较,无明显差异($P>0.05$); ICP+GDM 组孕妇围产儿 Apgar 小于 7 分、新生儿肺炎、早产发生率明显高于 ICP 组,差异有统计学意义(P 均 <0.05); ICP+GDM 组孕妇围产儿平均出生体重低于 ICP 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论:**妊娠期肝内胆汁淤积症合并妊娠期糖尿病将进一步加重围产儿不良结局,对于此类孕妇,应加强监护和管理,适时终止妊娠,以改善围产儿结局。

关键词:妊娠期肝内胆汁淤积症;妊娠期糖尿病;妊娠结局

中图分类号: R714.25 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2014)19-3666-03

Clinical Analysis of Perinatal Outcome in Women with Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy Combined with Gestational Diabetes Mellitus*

XU Yu-hong, SUN Li-zhou, JIN Bai, CAO Xiao-hui, LI Xiao-yan

(The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu, 210029, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effect of (ICP) combined with gestational diabetes mellitus (GDM) on perinatal outcome in intrahepatic cholestasis of pregnancy. **Methods:** 13 cases of ICP combined with GDM delivered in our hospital from January 2012 to February 2013 were selected as the ICP+GDM group, while another 69 cases of ICP were selected as the ICP group, then a retrospective analysis was conducted about the perinatal outcome between the two groups. **Results:** There was no significant difference about the incidence of preeclampsia, premature rupture of membrane, cesarean section and postpartum hemorrhage between the two groups($P>0.05$). The rate of Apgar was lower than 7, neonatal pneumonia and preterm delivery in ICP+GDM group was significantly higher than that of the ICP group ($P<0.05$). Besides, the average fetal birth weight in ICP+GDM group was lower than that of the ICP group, and there was statistically significant difference between the two groups($P<0.05$). **Conclusions:** The risk of adverse perinatal outcome increased in intrahepatic cholestasis of pregnancy combined with gestational diabetes mellitus. To improve the perinatal outcome, we should enhance the monitoring and management of ICP women combined with GDM. In addition, the termination of pregnancy in a suitable time is also important.

Key words: Intrahepatic cholestasis of pregnancy; Gestational diabetes mellitus; Perinatal outcome

Chinese Library Classification: R714.25 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)19-3666-03

前言

妊娠期肝内胆汁淤积症(intrahepatic cholestasis of pregnancy, ICP)是妊娠中晚期特有的并发症,可引起自发性早产、羊水胎粪污染、胎儿宫内窘迫、胎死宫内等,导致围生儿发病率和死亡率明显升高^[1]。妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)是指妊娠期首次发生或发现的不同程度的糖代谢异常^[2]。近年来,随着孕妇营养水平的提高及诊断标准的改变,GDM的发病率较往年显著增加,严重危害了母婴健康^[3,4]。由于 ICP 和 GDM 均属于高危妊娠,因 ICP 引起的医源性早产和 GDM

引起的胎肺成熟延迟往往会加重母儿不良妊娠结局,临床处理也会更加棘手。目前,关于 ICP 合并 GDM 对母儿结局的影响,相关报道不一。本文就我院 2012 年 1 月至 2013 年 2 月的 ICP 并发 GDM 与单纯 ICP 进行比较,以探讨其对母儿结局的影响。

1 资料与方法

1.1 临床资料

2012 年 1 月—2013 年 2 月,我院住院分娩孕妇共计 4524 例,其中 ICP 82 例,占 1.81%,ICP 合并 GDM 13 例,占同期分

* 基金项目:江苏省“科教兴卫工程”妇产科学重点学科基金项目(XK201112)

作者简介:徐玉红(1988-),女,硕士研究生,主要研究方向:围产医学,电话:18262636583, E-mail: tracy4907@sina.cn

[△] 通讯作者:孙丽洲,主任医师,博士生导师, E-mail: Lizhou_sun121@hotmail.com

(收稿日期:2013-12-29 接受日期:2014-01-25)

娩总数的 0.29%,占 ICP 病例的 15.85%。将单纯 ICP 孕妇归为 ICP 组(69 例),ICP 合并 GDM 孕妇归为 ICP+GDM 组(13 例),两组孕妇均无其他妊娠合并症及并发症,其年龄、孕周、产次、产次等一般资料比较,差异无统计学意义,具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 诊断标准 ICP 诊断标准参考中华妇产科妊娠期肝内胆汁淤积症诊疗指南第 1 版^[9],并排除皮肤病引起的瘙痒以及其他疾病引起的肝功能异常;GDM 诊断标准采用国际糖尿病与妊娠研究组(International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups,IADPSG)提出的新标准^[9],即所有孕妇于孕 24-28 周行 75 g 糖耐量试验(oral glucose tolerance test,OGTT),

OGTT 的诊断界值:空腹、1 小时、2 小时血糖值分别为 5.1、10.0、8.5 mmol/L,任何一项血糖值达到或超过上述界值,则诊断为 GDM。

1.2.2 统计学方法 采用 SPSS17.0 对 ICP 组和 ICP+GDM 组的母儿结局进行比较。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组孕妇并发症比较

两组孕妇产前、胎膜早破、剖宫产、产后出血发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

表 1 两组孕妇并发症比较 n(%)

Table 1 Comparison of the complication in pregnant women between two groups n(%)

Group	Cases	Preeclampsia	Premature rupture	Cesarean section	Postpartum hemorrhage
ICP group	69	3(4.35)	8 (11.59)	43(62.32)	8 (11.59)
ICP+GDM group	13	2(15.38)	2 (15.38)	11(84.62)	2 (15.38)
χ^2		2.3	0.15	1.53	0.15
P		0.13	0.70	0.22	0.70

2.2 两组孕妇的围产儿结局比较

与 ICP 组相比,ICP+GDM 组围产儿 Apgar 小于 7 分、新生儿肺炎、早产发生率明显升高,差异有统计学意义(P 均 < 0.05)。此外,ICP+GDM 组胎儿平均出生体重为 (3161.45 ± 680.20) g,

显著低于 ICP 组 (2683.33 ± 658.28) g, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组围产儿胎儿窘迫、II 度以上羊水污染、围产儿死亡、新生儿窒息、胎儿生长受限发生率未见明显差异($P > 0.05$),见表 2。

表 2 两组孕妇的围产儿结局比较 n(%)

Table 2 Comparison of the neonatal outcome between two groups n(%)

Group	Cases	Fetal distress	Apgar lower than 7	Amniotic fluid pollution over than II	Neonatal pneumonia
ICP group	69	4(5.80)	1(1.45)	5(7.25)	1(1.45)
ICP+GDM group	13	1(7.69)	2(15.38)	2(15.38)	3(23.08)
χ^2		0.07	5.95	0.18	10.89
P		0.80	0.02	0.67	0.001

Group	Cases	Preterm delivery	Perinatal death	Neonatal asphyxia	Fetal growth restriction
ICP group	69	11(15.94)	1(1.45)	1(1.45)	2(2.90)
ICP+GDM group	13	7 (53.85)	1(7.69)	1(7.69)	1(7.69)
χ^2		7.09	1.77	1.77	0.71
P		0.008	0.18	0.18	0.40

3 讨论

妊娠期肝内胆汁淤积症是严重的妊娠期并发症,也是导致围产儿早产和死产的重要原因之一。目前,ICP 的发病率约为 0.8%-12%,且有明显的种族和地域差异,在我国以长江流域如成都、重庆等地发病率较高^[9]。GDM 也是妊娠期常见的并发症之一。近年来,GDM 发病率逐年升高,对母儿的近期和远期均造成一定影响^[7-9]。关于 ICP 合并 GDM 的发病率,相关报道较少。据资料统计,我院 ICP 的发病率为 1.81%,ICP 合并 GDM 的发病率占同期分娩总数的 0.29%,占 ICP 病例的 15.85%,有较高的发生率。因此,在临床工作中,我们应对 ICP 孕妇加以重视和管理。此外,ICP 孕妇的血糖状况也是我们临床医师不容忽视的。

由于 ICP 孕妇胎膜早破、剖宫产、产后出血等发生率较高^[10],且有国外文献认为 ICP 孕妇较正常孕妇更易出现子痫前期^[11-12],而 GDM 同样也会引起这些并发症^[13],因此我们对 ICP 合并 GDM 及单纯 ICP 孕妇在子痫前期、剖宫产等并发症发生率方面做了比较分析。然而,在本次研究中并未发现两组孕妇产前、胎膜早破、剖宫产、产后出血发生率的差异。其可能的原因是:①本次研究的样本量较小,不能够充分说明问题;② ICP 合并 GDM 并不加重 ICP 孕妇的妊娠期并发症。③妊娠期间,ICP 合并 GDM 的孕妇血糖控制较好,其妊娠期并发症也就相对较轻。

在我院 ICP 引起的围产儿不良结局中,以早产的发病率最高,占 ICP 围产儿的 15.94%,这与国外的研究结果基本一致^[14]。有研究认为,ICP 的患者子宫平滑肌对催产素较为敏感,胆酸

可刺激子宫和蜕膜释放前列腺素,并激活子宫平滑肌细胞催产素受体诱发宫缩引起早产^[15]。GDM 孕妇由于胎儿高血糖,高渗性利尿致胎尿排出增多,伴随着羊水过多发生率的增高,其早产的可能性也随之增大。目前,关于 ICP 合并 GDM 是否较单纯 ICP 更易出现早产,相关报道不一^[16,17]。本次研究结果表明,ICP 合并 GDM 组孕妇早产发生率显著高于单纯 ICP 组,该研究结果与徐先明教授等^[18]的研究结果是一致的,提示 ICP 一旦合并 GDM,其早产的可能性将大大提高。由于 ICP 合并 GDM 早产率的增加,其胎儿的平均出生体重也就因此降低。此外,本次研究还发现,ICP 合并 GDM 组围产儿 Apgar 小于 7 分,新生儿肺炎的发生率均高于单纯 ICP 组,这可能与 ICP 患者胆汁酸淤积于胎盘,其绒毛间隙变窄,滋养细胞水肿,影响胎盘血流灌注以及 GDM 胎肺发育延迟导致胎儿对缺氧耐受性下降有关^[18,19]。

由于 ICP 合并 GDM 导致围产儿发病率明显升高,因此对于 ICP 合并 GDM 孕妇的治疗措施及终止妊娠时机的选择非常关键。目前认为,在处理 ICP 合并 GDM 时应统筹兼顾,在加强胎心监护等一般处理的基础上,一方面应用熊去氧胆酸、腺苷蛋氨酸等褪黄、利胆、保肝治疗;另一方面严密监测血糖,控制饮食,必要时胰岛素皮下注射。此外,还可使用地塞米松肌注或者羊膜腔单次注射,促胎肺成熟。对于重度 ICP 合并 GDM 者,在使用地塞米松促胎肺成熟后,终止妊娠时间以 ICP 病情严重程度为准,若无胎儿窘迫,一般选择在 36 周之后,以剖宫产为宜^[20]。总之,对于该类孕妇,应加强监护,积极处理,选择合适的分娩时机和分娩方式,以降低围产儿并发症,改善围产儿结局。

参考文献(References)

- [1] Geenes V, Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy [J]. World J Gastroenterol, 2009, 15(17): 2049-2066
- [2] American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2011[J]. Diabetes Care, 2011, 34(1): s11-s61
- [3] 魏玉梅, 杨慧霞. 妊娠期糖尿病不同诊断标准适宜性的比较[J]. 中华妇产科杂志, 2011, 46(8): 578-581
Wei Yu-mei, Yang Hui-xia. Comparison of the diagnostic criteria for gestational diabetes mellitus in China [J]. Chinese Journal of Obstetrics and Gynecology, 2011, 46(8): 578-581
- [4] Rajab K E, Issa A A, Hasan Z A, et al. Incidence of gestational diabetes mellitus in Bahrain from 2002 to 2010 [J]. Int J Gynaecol Obstet, 2012, 117(1): 74-77
- [5] 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
Obstetrics group of Obstetrics and Gynecology Branch of Chinese Medical Association. The diagnosis and treatment guidelines of intrahepatic cholestasis of pregnancy (the first edition) [J]. Chinese Journal of Obstetrics and Gynecology, 2011, 46(5): 391-395
- [6] 刘兴会, 贺晶. 重视妊娠期肝内胆汁淤积症的规范化诊治[J]. 中华妇产科杂志, 2011, 46(5): 321-323
Liu Xing-hui, He Jing. Pay more attention to standardizing the diagnosis and treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy [J]. Chinese Journal of Obstetrics and Gynecology, 2011, 46(5): 321-323
- [7] Lehnen H, Zechner U, Haaf T. Epigenetics of gestational diabetes mellitus and offspring health: the time for action is in early stages of life[J]. Mol Hum Reprod, 2013, 19(7): 415-422
- [8] 宋耕, 杨慧霞. 妊娠期糖尿病的远期转归及其影响因素[J]. 中华妇产科杂志, 2010, 45(8): 626-628
Song Geng, Yang Hui-xia. The forward prognosis and risk factors of gestational diabetes mellitus [J]. Chinese Journal of Obstetrics and Gynecology, 2010, 45(8): 626-628
- [9] Burguet A. Long-term outcome in children of mothers with gestational diabetes[J]. Diabetes Metab, 2010, 36(6 Pt 2): 682-694
- [10] 何丽, 罗丹, 刘毅, 等. 500 例妊娠期肝内胆汁淤积症围生结局分析[J]. 实用妇产科杂志, 2012, 28(4): 282-284
He Li, Luo Dan, Liu Yi, et al. Perinatal Outcomes of Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: Analysis of 500 Cases [J]. Journal of Practical Obstetrics and Gynecology, 2012, 28(4): 282-284
- [11] Wikstrom S E, Marschall H U, Ludvigsson J F, 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
- [12] Baliutaviciene D, Zubruviene N, Zalinkevicius R. Pregnancy outcome in cases of intrahepatic cholestasis of pregnancy [J]. Int J Gynaecol Obstet, 2011, 112(3): 250-251
- [13] Bener A, Al-Nufal M, Vachhani P J, et al. Maternal complications and neonatal outcome in Arab women of a fast developing country[J]. J Family Community Med, 2013, 20(1): 27-34
- [14] Kondrackiene J, Beuers U, Zalinkevicius R, et al. Predictors of premature delivery in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. World J Gastroenterol, 2007, 13(46): 6226-6230
- [15] 王雪燕, 冯丽娟, 刘菊莲, 等. 妊娠期肝内胆汁淤积症围生儿不良结局的预测[J]. 重庆医学, 2009, 38(24): 3051-3052, 3055
Wang Xue-yan, Feng Li-juan, Liu Ju-lian, et al. Predictors of fetal complications in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy [J]. Chongqing Medicine, 2009, 38(24): 3051-3052, 3055
- [16] 徐先明, 庄依亮. 妊娠期肝内胆汁淤积症合并妊娠期糖尿病 13 例分析[J]. 现代妇产科进展, 1997, (01): 48-49
Xu Xian-ming, Zhuang Yi-liang. Clinical analysis of 13 cases of intrahepatic cholestasis of pregnancy complicated with gestational diabetes mellitus [J]. Progress in Obstetrics and Gynecology, 1997, (01): 48-49
- [17] 杨斌. 妊娠期糖尿病合并肝内胆汁淤积症高危因素及围生期结局分析[D]. 湖北: 华中科技大学, 2012: 6-10
Yang Bin. The analysis of high risk factors and perinatal outcomes in GDM combined ICP pregnancy [D]. Hubei, Huazhong University of Science and Technology, 2012: 6-10
- [18] Kondrackiene J, Kupcinskis L. Intrahepatic cholestasis of pregnancy-current achievements and unsolved problems[J]. World J Gastroenterol, 2008, 14(38): 5781-5788
- [19] Bener A, Saleh N M, Al-Hamaq A. Prevalence of gestational diabetes and associated maternal and neonatal complications in a fast-developing community: global comparisons [J]. Int J Womens Health, 2011, 3: 367-373
- [20] 邓幼林, 漆洪波. 妊娠期肝内胆汁淤积症的治疗和终止妊娠的时机[J]. 实用妇产科杂志, 2010, 26(4): 255-257
Deng You-lin, Qi Hong-bo. The treatment and time for termination of pregnancy in intrahepatic cholestasis of pregnancy [J]. Journal of Practical Obstetrics and Gynecology, 2010, 26(4): 255-257