



DOI:10.3969/j.issn.1672-7347.2013.06.015

<http://xbyx.xysm.net/xbwk/fileup/PDF/201306645.pdf>

妊娠期肝内胆汁淤积症与胎儿损伤

张丽娟, 张风华, 汤丽丽, 杨伟红, 张雪

(中南大学湘雅二医院妇产科, 长沙 410011)

[摘要] 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, 主要危害胎儿, 其发病机制尚不清楚, 胎盘的病变不足以解释临床现象。近年研究发现, ICP 患者母体高胆酸水平对胎儿脏器组织结构和功能的损害是围产儿死亡的重要原因。另外, ICP 胎盘结构及功能改变, 脐带因素及内分泌变化等也可导致胎儿发育受损及宫内缺氧。近年来有关胆汁酸对胎儿心、肺、脑、肝等重要脏器的毒性作用、ICP 胎盘病理及血流动力学改变、胎盘血管及脐带血管因素和内分泌变化的研究有了长足的进展。

[关键词] 妊娠; 胆汁淤积; 胎儿损伤; 发病机制

Intrahepatic cholestasis of pregnancy and fetal injury

ZHANG Lijuan, ZHANG Fenghua, TANG Lili, YANG Weihong, ZHANG Xue

(Department of Obstetrics and Gynecology, Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011, China)

ABSTRACT

Intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP) is an unique complication in pregnancy, which usually manifests in the second or third trimester, and mainly harms the fetus. Its pathogenesis is not yet clear, and placental pathological changes are insufficient to explain the clinical phenomenon. Recent studies had shown that the important cause of perinatal deaths may be the damage to the placental structure and function caused by the high bile acid level. In addition, the change of placental structure and function, umbilical cord factors, and endocrine changes can also cause the fetal development and intrauterine hypoxia. In recent years related researches focus on the toxic effect of bile acid on fetus heart, lungs, brain, liver, and other important organs, the placental vascular pathology, hemodynamic changes, umbilical cord blood vessel factors and the endocrine changes.

KEY WORDS

pregnancy; cholestasis; fetal injury; pathogenesis

收稿日期 (Date of reception): 2012-05-24

作者简介 (Biography): 张丽娟, 硕士, 教授, 主要从事妊娠期肝脏疾病等产科并发症的研究。

通信作者 (Corresponding author): 张丽娟, Email: zlj621116@sina.com

基金项目 (Foundation item): 湖南省自然科学基金(07JJ5097)。This work was supported by the Natural Science Foundation of Hunan Province, P.R. China (07JJ5097).

妊娠期肝内胆汁淤积症(intrahepatic cholestasis of pregnancy, ICP)是一种以妊娠中晚期出现瘙痒及黄疸为特点的重要的妊娠并发症。1883年Anlfeld首次报道一种在妊娠晚期出现并在以后的妊娠中有复发倾向的黄疸。直至1954年Svanborg及1955年Thorling对ICP作了比较详细的阐述,才认识到本病是以肝内胆汁淤积为特点的疾病。1976年Reid明确提出ICP虽对母体无严重危害,但对围产儿却有不良影响,可对胎儿和新生儿造成危害,导致早产、胎儿宫内窘迫、胎儿宫内死亡及生后新生儿多系统损害,使围产儿患病率和死亡率增高。有研究^[1]显示,部分地区ICP发生率可高达13%,围产儿病死率达1.8%。且ICP患者胎儿死亡常常突然发生,常规产前监测手段难以预测。据报道,英国近年来不明原因的死胎、死产中有半数是由ICP引起^[2]。ICP导致的这些不良后果已引起众多研究者的重视,并促进了相关研究的开展。

1 ICP所致高胆汁酸对胎儿脏器的影响

母体血清胆汁酸升高是ICP的主要生物化学特征,因此首先考虑胎儿危害是否由高胆汁酸水平造成^[3]。Zecca等^[4]发现母体胆汁酸水平每增加1.0 $\mu\text{mol/L}$,新生儿呼吸窘迫综合征(neonatal respiratory distress syndrome, NRDS)发生的可能性增加0.2%。Glantz等^[5]研究表明:ICP患者血清胆汁酸水平与胎儿出现并发症的可能性呈正相关,当ICP母体血清胆汁酸 $\geq 40 \mu\text{mol/L}$ 时,危险性更高。正常妊娠胎儿胆汁酸值高于母血,这一浓度梯度差有利于胎儿胆汁酸通过胎盘从母体排泄,使母儿胆汁酸处于动态平衡中,此平衡依赖母儿胆汁酸正常代谢及胎盘有效运转。ICP患者由于肝细胞对胆汁酸的摄入、转运和排泄障碍,孕妇血清中初级胆汁酸——胆酸可增高至正常20倍以上,甚至可高达100倍^[6]。孕妇血清胆酸增高打破了母儿间胆汁酸平衡,一方面使母体血中高浓度胆汁酸可以通过胎盘进入胎儿体内^[7],另一方面使胎儿胆汁酸通过滋养层细胞向母体的转运受阻,导致胎儿血液和羊水中胆汁酸浓度升高。大量药理学和毒理学基础研究^[8]表明:胆汁酸可以进入大鼠的肝、肾上腺、肾、心脏、大脑、胸腺、肌肉、胆汁、小肠及皮肤等,胆汁酸对胎鼠脏器和细胞具有明显的毒性作用。

1.1 胆汁酸对胎儿心脏的毒性作用

Fisk等^[9]对ICP的死胎尸体检查发现心包、肺及胸膜点状出血,心肌纵、横纹肌结构不清,细

胞质内空泡变性、点状坏死。对ICP胎儿脐血进行心肌酶及心肌肌钙蛋白(cTnI)检测,发现重度ICP胎儿的心肌酶及cTnI水平明显升高^[10-11]。邵勇等^[12]发现光镜下胎鼠心肌组织中局灶性心肌细胞颗粒样变性,心肌细胞广泛空泡变性;电镜下见胎鼠心肌细胞内高电子致密物沉积,部分肌丝断裂,肌节模糊,细胞内线粒体水肿,脱髓鞘样改变,胎鼠心肌细胞病变更为严重。提示ICP时高胆汁酸血症对胎儿心肌细胞均有明显的毒性作用。

Williamson等^[13]和Gorelik等^[14-15]研究发现:牛磺胆酸对体外培养的新生鼠心肌细胞收缩能力有一定抑制作用,细胞网络的完整性受到破坏,细胞停止同步跳动,诱导心肌细胞心律失常,而乌索脱氧胆酸和地塞米松可防止牛磺胆酸诱导心肌细胞发生心律失常。Strehlow等^[16]通过描记14例ICP胎儿及7例正常胎儿的心电图PR间期,发现ICP组胎儿PR间期显著延长。提示ICP可影响胎儿的心脏传导系统。Williamson等^[17]发现从胎儿体内抽取的胆汁酸可导致异常的心肌收缩。Sheikh等^[18-19]研究发现:ICP患者胆汁酸转运体和法尼醇X受体(farnesoid X receptor, FXR)表达下降,牛磺胆酸盐与毒蕈碱M2受体结合并作为其部分激动剂抑制细胞内环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)的产生,发挥负性变时效应。M2受体的药物抑制和短片干扰RNA(small interfer RNA, siRNA)的降解能完全消除胆汁酸对心肌的收缩作用及钙离子通道瞬时振幅和同步化的负性效应。这种病理机制的阐明可能为治疗ICP患者胎儿心律不齐指明一个新的方向。张丽娟等^[11]通过B超测定20例ICP患者及20例正常妊娠妇女胎儿心脏左室等容收缩期(ICT)、等容舒张期(IRT)及左室心脏做功指数(Tei指数),发现ICP患者胎儿存在左室功能异常。这些研究表明:胆汁酸对胎儿心脏有直接毒性作用,导致心肌损伤,可能诱发心律失常,影响心脏收缩功能。

1.2 胆汁酸对胎儿肺组织的毒性作用

研究^[4]发现ICP时胎儿窘迫、新生儿窒息、新生儿RDS等呼吸性疾病发生率高于正常新生儿,且与母体总胆汁酸(total bile acid, TBA)水平呈正相关,ICP患者新生儿胸部X线片表现为肺透明膜病,应用肺表面活性物质、地塞米松后症状和体征改善。证实了ICP患者新生儿RDS与胆酸性肺炎的关系。对ICP死胎进行尸体检查,发现肺有水肿、灶性出血、淤血等病理改变^[20],表明ICP胎儿和新生儿存在急性肺损伤,且与胆酸相关。

1.2.1 胆汁酸进入胎肺的途径

胆酸进入胎肺可能通过体循环摄入或羊水吸

入两条途径。实验研究认为胆酸来自血循环的可能性较大。胎儿通过胎盘的胎儿-母体方向清除大多数胆酸, 胎儿血清胆酸水平受控于胎盘的转运系统。但ICP会严重影响胎盘对胆酸的清除功能, 限制胆酸从胎儿转运至母体, 导致胆酸在胎儿体内沉积。Polkowaska等^[21]提出, ICP患者的新生儿血清胆汁酸水平明显高于正常新生儿。由于ICP孕妇分娩的新生儿血清胆酸的样本量较小, 还不能肯定血清胆酸水平与肺泡内胆酸水平之间可能存在的相关性。

1.2.2 胆酸对胎肺上皮细胞的影响

高胆酸可损害肺泡II型细胞的酶活性、降低肺泡pH值, 破坏肺泡细胞膜, 增加阳离子通透性和细胞内钙离子浓度, 导致细胞凋亡^[22]。胆酸还可直接引起肺的化学性损害。Kaneko等^[23]给家兔的气管内注射胆酸后, 家兔表现为呼吸困难、呼吸衰竭, 并且其肺部的放射学和组织学改变与新生儿肺透明膜病一致, 即肺的透光度降低、肿胀、广泛肺不张、弥漫性肺透明膜病变, 显微镜下可见广泛的肺膨胀不全, 嗜酸性物质在肺泡内的沉积和透明膜的形成。

1.2.3 胆酸对胎肺表面活性物质的影响

已有研究^[24-25]表明: 肺移植和胃食管反流患者支气管肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid, BALF)中存在胆汁酸, 且可能引起肺表面活性物质功能障碍和肺部炎症反应。Zecca等^[26]认为胆酸可能使肺表面活性物质合成障碍, 发生炎症反应和化学性肺炎而导致肺损伤。已有研究推测胆酸有可能通过作用于磷脂酶A2实现对肺表面活性物质的作用。磷脂酶A2在肺泡表面活性物质的合成中发挥重要作用, 肺内胆酸可促进磷脂酶A2分泌, 抑制和减少肺表面活性物质的分泌^[27]。因此, 即使羊水中卵磷脂/鞘磷脂(L/S)提示肺成熟, 但异常高水平的胆酸仍可以逆转婴儿肺泡内磷脂酶A2的活性, 使磷酸卵磷脂水解成溶血胆碱磷脂, 造成肺表面活性物质的相对缺乏, 引起NRDS。胆酸导致的肺损伤可能与肺表面活性物质有关。

1.2.4 胆酸对胎儿的累积毒性作用

目前认为胆酸对胎儿具有累积毒性作用, 且胆酸在宫内暴露的时间可能在新生儿肺损伤中起重要作用。Zecca等^[20]对70例ICP新生儿进行多因素分析, 得出危险因素为: 分娩时母体中胆酸水平($\mu\text{mol/L}$)、暴露于异常胆酸的时间(指诊断ICP到分娩时的天数)和孕龄(按天数计算)。按多元回归方式, RDS危险分数=胆酸($\mu\text{mol/L}$) \times 暴露时间(day)/胎龄(day)。分为阈值, 大于该值, 发生

NRDS的危险性增加, 可以达到62%, 而低于该分值, 危险性降低, 仅为5%(RR=12.4, 敏感度80%, 特异度87.5%)。临床研究^[26]发现, ICP新生儿BALF中有高浓度胆酸的聚集; 但ICP围生儿的发病率与羊水中胆酸浓度无直接相关, 而与胎血中高胆酸水平密切相关^[28-29]。

1.2.5 胆酸对胎肺发育的影响

石岩等^[30]提出, 高胆酸使胎鼠肺组织发育欠成熟, 形态结构发生病理改变, 表现为: 肺泡腔小, 大小不均一, 肺泡间隔明显增厚, 局部肺不张; 肺泡上皮细胞排列不均, 多处均见局部细胞脱落; 肺间质结缔组织致密, 可见大量出血病灶, 胎鼠肺泡II型上皮细胞变性坏死, 细胞表面微绒毛结构消失, 胞核肿胀, 线粒体高度肿胀, 呈气球样变, 嵴空化消失; 板层小体数目明显减少, 板层结构消失。高胆酸可损害肺泡II型细胞的酶活性和降低肺泡pH值, 破坏肺泡细胞膜, 增加阳离子通透性和细胞内钙离子浓度, 导致细胞凋亡^[22], 使肺泡上皮细胞发育过程受阻。

1.3 胆汁酸对胎儿肝组织的毒性作用

由于胆汁酸的亲器官性, 其对肝的损伤最大。邵勇等^[31]在光镜和电镜下观察ICP母鼠肝组织, 发现光镜下肝细胞肿胀, 部分有颗粒样变性和空泡变性, 电镜下见肝组织中毛细胆管扩张, 毛细胆管及肝细胞内见高电子致密物沉积, 肝细胞线粒体肿胀, 线粒体膜的完整性破坏。说明孕鼠ICP时高胆汁酸血症对孕鼠有明显的肝细胞毒性作用。Palmer等^[32]发现, 胆汁酸可引起细胞凋亡及坏死, 并与其浓度及作用时间有关, 胆汁酸低浓度时(0.125~0.15 mmol/L)可逆地抑制肝细胞膜的 $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$ 酶, 并改变细胞膜脂质流动性, 导致肝细胞凋亡; 当胆汁酸 >1 mmol/L时, 上述酶活性则转为不可逆, 出现“酶漏现象”, 与细胞短时间接触即可引起肝细胞凋亡坏死。吴莽等^[33]研究发现ICP孕妇血清TBA水平及新生儿血清胆红素水平均较正常对照组明显增高, 且新生儿72 h内黄疸发生率增高。Monte等^[34]将孕鼠的胆管结扎, 发现其胎鼠的肝存在成熟障碍, 电镜观察发现胎鼠及新生鼠肝细胞间紧密连接、缝隙连接及细胞骨架改变, 毛细胆管扩张, 微绒毛减少, 功能性肝小管数量减少。因此ICP新生儿发生黄疸可能是高胆汁酸血症引起新生儿血红蛋白分解代谢亢进, 同时高胆汁酸致肝细胞损伤, 肝细胞微粒体与葡萄糖醛酸结合的能力下降, 肝脏清除胆红素的功能减小, 因而增加了新生儿黄疸发生率。

1.4 胆汁酸对胎儿神经系统的毒性作用

ICP可发生新生儿颅内出血, 新生儿神经系统后遗症等。有研究显示, 中、重度ICP患者新生儿大脑发生缺血缺氧性损伤, 且程度越重, 损伤越明显, 生后7 d仍有脑损害持续存在。透射电镜下观察发现, ICP患者胎儿和新生儿脑尾状核血脑屏障未成熟^[35]。在体外模拟的血脑屏障中, 胆酸有较高的通过率。动物实验表明, 胆酸可以进入大鼠的大脑。由于胆酸亲脂性强, 且分子质量较小, 而胎儿血脑屏障发育又不成熟, 因此胆酸易透过血脑屏障, 对神经元产生影响。谭丽等^[36]通过动物实验发现: 孕鼠血清高胆酸水平可使胎鼠脑组织出现明显的病理改变, 低水平胆酸主要导致神经细胞变性和线粒体体积增大, 而高水平胆酸主要导致神经细胞坏死和线粒体数目减少, 部分细胞膜局部溶解。Celtik等^[37]提出烯醇化酶(neuron specific enolase, NSE)是缺氧缺血性脑损伤早期的标志酶。刘静等^[38-39]研究发现: 妊娠晚期孕妇血清胆汁酸浓度增高, 脐血NSE水平也随之明显增高, 轻度ICP新生儿脐血及血清NSE水平升高不明显, 而中重度ICP新生儿脐血及血清NSE水平明显升高, 说明ICP可引起新生儿脑缺氧缺血性损伤, 且与病情程度呈正相关。通过彩色多普勒测量ICP胎儿脑动脉血流变化, 发现胎儿大脑中动脉(middle cerebral artery, MCA)血流速度明显增快, 而脐动脉血流收缩期峰值流速和舒张末期流速比值(S/D)和脐动脉血流阻力指数(RI)则降低。这一结果说明, 胎儿宫内缺氧早期为保证重要器官特别是脑的血液供应, 代偿性地使脑血流增快, 脑血管扩张, 管径增粗, 阻力指数降低。进一步研究证明了胆汁酸损害脑细胞线粒体的电子传递。因ICP孕妇消化道内胆汁酸的沉积, 影响脂溶性维生素的吸收, 特别是K族维生素。可引起胎儿凝血功能障碍, 易发生胎儿颅内出血。

2 ICP所致胎盘病理和血流动力学改变及其对胎儿的影响

2.1 ICP所致胎盘病理改变

胎盘是维持胎儿在宫内营养、发育的重要器官, 从细胞膜、胞质到各细胞器的形态学变化均可能影响到胎盘的运输和合成功能。聂进军等^[40]提出ICP可致绒毛合体结节增多、滋养层细胞增生肿胀、绒毛间质水肿伴空泡形成和绒毛纤维素样坏死, 这些改变与胆汁酸淤积有关, 且绒毛间腔的狭窄与羊水粪染和胎儿窘迫有直接的关系。丁依玲等^[41]研究发现: 胎盘合体滋养细胞参与交换的微绒毛数量减少, 而其表

面积和体积代偿性增大, 随着病情加重, 损伤因素持续存在, 细胞出现表面微绒毛的丧失, 甚至细胞膜的破裂及细胞器的溶解。因此, 在ICP环境下, 胆酸可能损伤胎盘合体滋养细胞的细胞器, 影响胎盘的运输和合成功能, 可能参与胎儿的损伤。因此认为ICP胎儿宫内缺氧是ICP致胎盘绒毛间腔狭窄、胎盘血流灌注不足, 胎儿与母体之间营养交换减少所致。

2.2 ICP所致体视学、血流动力学及功能的改变

对胎盘进行的体视学(stereology)、血流动力学及功能等方面的研究发现: 正常足月胎盘的绒毛间腔容积为144 mL, 占绒毛实质的37.3%。ICP绒毛间腔明显小于正常胎盘的绒毛间腔。王晓东等^[42]发现ICP患者的胎盘绒毛间隙狭窄程度仅为正常间隙的30%左右, 其绒毛交换表面积及绒毛胎儿毛细血管表面积与正常胎盘比较无差异, 胎盘小叶对氧气的转运速度在各时间点与正常胎盘小叶相似。因此, ICP时胎盘绒毛间腔狭窄约30%, 从而导致胎盘血氧灌注储备功能下降。正常情况下, 胎盘-胎儿循环有2倍以上的储备能力, 绒毛间腔血流量仅50%参与胎儿交换, 只有当绒毛间腔血流量减少超过50%时, 才会危及胎儿, 增加胎儿宫内缺氧的危险。因此, ICP时胎盘膜交换表面积及其对氧的扩散功能尚在正常范围。虽然胎盘绒毛间腔狭窄约30%, 但仅引起胎盘血氧灌注储备功能下降, 只有当宫缩或其他胎盘-胎儿单位缺氧应激因素出现时, 才可能因胎盘-胎儿单位缺氧应激储备功能不足而发生胎儿宫内急性缺氧, 甚至死亡。Serrano等^[43]对ICP胎盘滋养层膜的动力学研究发现, 由于ICP时母体高胆汁酸的细胞毒作用, 直接影响滋养层膜的脂质组成, 引起膜流动性改变, 从而影响滋养层膜上载体蛋白与其他膜成分的相互作用以及胆汁酸转运器的转运效率, 导致胎盘的整个胆汁酸转运系统受到影响, 胆汁酸淤积于胎儿体内。ICP孕妇血液中胆汁酸水平明显增加, 并可经胎盘转运至胎儿, 致胎儿脐静脉血和羊水中胆汁酸浓度也异常增高。

3 ICP所致胎盘血管和脐带血管改变及对胎儿的影响

胎盘-胎儿循环正常低阻力的维持是保证胎儿获得充足营养从而正常发育的关键因素之一, 而胎盘-胎儿正常循环的维持有赖于胎盘血管的舒缩状态的平衡。高浓度的胆汁酸具有浓度依赖性血管收缩作用, 可使人离体胎盘绒毛表面血管痉

挛, 绒毛静脉阻力增加。由于胆汁酸是胎粪的主要成分之一, 羊水受到胎粪污染时, 羊水胆汁酸水平大大升高, 使得ICP胎盘绒毛板静脉腔内(胎儿循环)外(羊水)均暴露于高浓度的胆汁酸中, 致绒毛板静脉血管收缩, 由此导致胎儿血流灌注急剧下降, 胎儿发生急性缺氧。胎盘血管的舒缩状态受许多因子的调节, 研究^[44-46]发现ICP舒血管活性物质如前列环素I₂(prostacyclin I₂, PGI₂)、促肾上腺皮质激素释放激素(corticotrophin-releasing hormone, CRH)、内皮源性血管舒张因子(endothelium derived relaxing factor, EDRF)即NO及其一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)表达均降低, 而缩血管活性物质如内皮素(endothelin, ET)、神经肽Y(neuropeptide Y, NPY)、血栓素A₂(thromboxan A₂, TXA₂)升高。因此, 舒缩因子失衡及胆汁酸的作用使胎盘血管舒缩平衡发生紊乱, 血管痉挛影响胎盘-胎儿血液循环。同时, 血小板被激活, 发生黏附、聚集并释放TXA₂, 引起胎盘血管内广泛的血栓形成和损害, 胎儿-胎盘循环阻力升高, 胎盘、胎儿都处于缺血缺氧状态。人脐血管缺乏神经支配, 其舒缩的调节主要通过其内皮细胞合成分泌的血管活性物质加以调控。胆汁酸对体外培养的人脐静脉内皮细胞亦存在浓度和时间依赖的细胞毒性作用, 使细胞失去典型形态, 细胞增殖减弱, 并对其内分泌功能产生影响^[47]。研究^[48]发现: 脐静脉内皮单层扁平完整结构丧失, 脐静脉内皮细胞朝向管腔耸立, 呈梭形排列, 细胞排列不均, 有的甚至脱落。ICP患者舒血管物质NO合成和分泌减少, 缩血管物质ET-1合成和分泌大量增加, 并与胎儿窘迫的发生密切相关。胆汁酸可增加血管内皮细胞内Ca²⁺浓度, 并可促进血管内皮细胞产生NO, 且呈浓度及时间依赖性。这可能是脐血管痉挛的原因^[49]。因此, ICP导致胎儿窘迫的原因, 可能是ICP患者脐静脉血高TBA水平损伤了脐静脉内皮层, 造成脐静脉内皮细胞分泌功能紊乱, 导致NO合成减少, 而ET-1合成增加, 使脐静脉内皮细胞释放大量ET-1, 并将其释放入血或渗透到外周平滑肌细胞, 导致胎儿急性缺氧。

4 ICP所致内分泌改变及对胎儿的影响

对ICP孕妇分娩的死亡胎儿行尸体检查发现肾上腺点状出血。Leslie等^[50]测定中、重度ICP患者及正常孕妇血中硫酸脱氢表雄酮、游离雌二醇、游离雌三醇、总雌三醇水平, 发现ICP患者以上各项指标均较正常孕妇明显降低, 认为是随着胎盘

产生雌二醇水平的降低, 胎儿肾上腺产生硫酸脱氢表雄酮的功能受到损伤。胰岛素和皮质醇是调控胎儿宫内生长发育的重要内分泌激素。实验发现胆酸负荷使胎鼠皮质醇水平升高。Wang等^[51]发现ICP患者的胎儿血清皮质醇和硫酸脱氢表雄酮水平明显高于正常孕妇, 胎儿的皮质醇水平与母亲胆酸的水平双向作用。轻度ICP胎儿的应激反应系统被激活, 而在重度ICP时该系统则被抑制。胎盘小叶脐血管系统血管内皮细胞、平滑肌细胞均能合成CRH及CRH-R, 且CRH可能刺激自身CRH-R1表达, 这提示人足月胎盘可能存在CRH自身受体激活效应。高水平的胆酸能够促进PG释放, 加强子宫肌层的催产素受体的作用, 从而诱发子宫收缩而导致早产。ICP导致的胎儿缺氧同样是一个应激过程, 胎儿处于应激状态时, 异化作用加强, 免疫功能下降, 不利于胎儿的生长发育。同时CRH对子宫动脉有剂量依赖性扩血管作用^[52]。这有助于解释重度ICP胎儿毫无预测突然死亡的发生。

母体胰岛素不能通过胎盘到胎儿, 但可以诱导胎儿产生胰岛素。因此, 胎儿血液中的胰岛素完全是由胎儿的胰岛所分泌。ICP动物实验证实胆酸可使母体血糖下降, 影响胎儿血糖的供应。皮质醇的升高刺激胎盘大量合成胰岛素酶破坏胰岛素, 使胎儿胰岛素下降, 影响胎儿对葡萄糖的利用, 抑制瘦素合成和脂肪积累。同时, 胎儿胰岛β细胞增生受到抑制, 胰岛素分泌量进一步减少, 阻碍氨基酸转运系统的活化, 抑制蛋白、脂肪合成, 促进脂肪分解, 从而抑制胎儿生长发育, 胎儿相对体质量、成活率显著下降, 胚胎不能发育或在妊娠早中期死亡率显著高于对照组^[53]。程贤鸷等^[54]研究发现脐动脉血TBA可能是胎儿胰腺内分泌功能改变的原因之一。且ICP患者胎儿TBA浓度及胎儿胰腺内分泌功能变化对其胎儿生长发育有影响。

有学者发现^[55-56]ICP可致甲状腺功能受损, 表现为甲亢或甲状腺肿。Su等^[57]提出孕妇在怀孕20周前甲状腺功能紊乱与流产、发育异常及先天畸形有关。Ghassabian^[58]对3736例儿童及母亲进行统计分析, 发现胎儿甲状腺功能对于胎儿的大脑发育至关重要, 说明母亲怀孕时的甲状腺功能参与了胎儿的神经发育。

综上所述, ICP可引起诸多胎儿的不良预后, 单一因素均难完全解释其原因。其中, 胆汁酸对胎儿重要脏器的毒性起着重要作用, 而胎盘病理改变及胎盘滋养层膜的流动性改变均可导致胎儿急性或慢性缺氧; 另外, 胎盘血流动力学改变、胎盘血管、脐带血管改变及内分泌变化在此过程中也有一定作用, 且上述各方面互相影响。

参考文献

- Riely CA, Bacq Y. Intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. *Clin Liver Dis*, 2004, 8(1): 167-176.
- 唐萍. 妊娠期肝内胆汁淤积症对胎儿的影响和产科处理[J]. *国外医学妇产科分册*, 2002, 29(3): 148.
TANG Ping. The effect of intrahepatic cholestasis of pregnancy on fetal and obstetric management[J]. *Foreign Medical Sciences (Obstet Gynecol Fascicle)*, 2002, 29(3): 148.
- Howard PJ, Murphy GM. Bile acid stress in the mother and baby unit[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2003, 15(3): 317-321.
- Zecca E, De Luca D, Marras M, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and neonatal respiratory distress syndrome[J]. *Pediatrics*, 2006, 117(5): 1669-1672.
- 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.
- 李华, 曾蔚越. 妊娠期肝内胆汁淤积症对母儿的危害[J]. *实用妇产科杂志*, 2002, 18(1): 8-9.
LI Hua, ZENG Weiyue. The endanger for mother and fetal of intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. *Foreign Medical Sciences (Obstet Gynecol Fascicle)*, 2002, 18(1): 8-9.
- Vyas S, Nicolaidis KH, Campbell S. Renal artery flow-velocity waveforms in normal and hypoxemic fetuses[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1989, 161(1): 168-172.
- Ceryak S, Bouscarel B, Malavolti M, et al. Extrahepatic deposition and cytotoxicity of lithocholic acid: studies in two hamster models of hepatic failure and in cultured human fibroblasts[J]. *Hepatology*, 1998, 27(2): 546-556.
- Fisk NM, Storey GN. Fetal outcome in obstetric cholestasis[J]. *Br J Obstet Gynaecol*, 1988, 95(11): 1137-1143.
- 肖建平. 126例妊娠期肝内胆汁淤积症胎儿脐血心肌酶检测的临床分析[J]. *中国妇产科临床杂志*, 2006, 7(5): 368-369.
XIAO Jianping. Clinical analysis of 126 cases of intrahepatic cholestasis of pregnancy of fetal cord blood cardiac enzymes[J]. *Clin Obstet Gynecol*, 2006, 7(5): 368-369.
- 张丽娟, 向华, 丁依玲. 妊娠期肝内胆汁淤积症胎儿心脏损害的研究[C]//2007年中华医学会—强生西部学术讲座全国产科危重症学术研讨会论文汇编. 西安: 中华医学会, 2007: 88-89.
ZHANG Lijuan, XIANG Hua, DING Yiling. The fetal heart damage of intrahepatic cholestasis of pregnancy of fetal[C]//Chinese Medical Association in 2007, Qiangsheng in the western academic lecture obstetric critical academic symposium proceedings. Xi'an: Chinese Medical Association, 2007: 88-89.
- 邵勇, 姚珍薇, 李红霞, 等. 孕鼠肝内胆汁淤积症对母鼠和胎鼠心脏的影响[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2005, 21(6): 706-709.
SHAO Yong, YAO Zhenwei, LI Hongxia, et al. Effects of intrahepatic cholestasis on hearts of pregnant rats and their fetus[J]. *Chinese Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 2005, 21(6): 706-709.
- Williamson C, Gorelik J, Eaton BM, et al. The bile acid taurocholate impairs rat cardiomyocyte function: a proposed mechanism for intrauterine fetal death in obstetric cholestasis[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2001, 100(4): 363-369.
- 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.
- Gorelik J, Shevchuk AI, Diakonov I, et al. Dexamethasone and ursodeoxycholic acid protect against the arrhythmogenic effect of taurocholate in an in vitro study of rat cardiomyocytes[J]. *BJOG*, 2003, 110(5): 467-474.
- Strehlow SL, Pathak B, Goodwin TM, et al. The mechanical PR interval in fetuses of women with intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2010, 203(5): 451-455.
- Williamson C, Miragoli M, Sheikh AKS, et al. Bile acid signaling in fetal tissues: implications for intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. *Dig Dis*, 2011, 29(1): 58-61.
- Sheikh AKS, Miragoli M, Abu-Hayyeh S, et al. Bile acid-induced arrhythmia is mediated by muscarinic M2 receptors in neonatal rat cardiomyocytes[J]. *PLoS One*, 2010, 5(3): e9689.
- Lee FY, Lee H, Hubbert ML, et al. FXR, a multipurpose nuclear receptor[J]. *Trends Biochem Sci*, 2006, 31(10): 572-580.
- Zecca E, De Luca D, Barbato G, et al. Predicting respiratory distress syndrome in neonates from mothers with intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. *Early Hum Dev*, 2008, 84(5): 337-341.
- Polkowska G, Polkowski W, Kudlicka A, et al. Range of serum bile acid concentrations in neonates, infants, older children, and in adults[J]. *Med Sci Monit*, 2001, 7(Suppl 1): 268-270.
- Griese M, Maderlechner N, Ahrens P, et al. Surfactant proteins A and D in children with pulmonary disease due to gastroesophageal reflux[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, 165(11): 1546-1550.
- Kaneko T, Sato T, Katsuya H, et al. Surfactant therapy for pulmonary edema due to intratracheally injected bile acid[J]. *Crit Care Med*, 1990, 18(1): 77-83.
- D'Ovidio F, Mura M, Ridsdale R, et al. The effect of reflux and bile acid aspiration on the lung allograft and its surfactant and innate immunity molecules SP-A and SP-D[J]. *Am J Transplant*, 2006, 6(8): 1930-1938.
- D'Ovidio F, Mura M, Tsang M, et al. Bile acid aspiration and the development of bronchiolitis obliterans after lung transplantation[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2005, 129(5): 1144-1152.
- Zecca E, De Luca D, Baroni S, et al. Bile acid-induced lung injury in newborn infants: a bronchoalveolar lavage fluid study[J]. *Pediatrics*, 2008, 121(1): e146-e149.
- De Luca D, Minucci A, Zecca E, et al. Bile acids cause secretory phospholipase A2 activity enhancement, revertible by exogenous

- surfactant administration[J]. *Intensive Care Med*, 2009, 35(2): 321-326.
28. 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.
29. Germain AM, Carvajal JA, Glasinovic JC, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: an intriguing pregnancy-specific disorder[J]. *J Soc Gynecol Investig*, 2002, 9(1): 10-14.
30. 石岩, 漆洪波. 妊娠期肝内胆汁淤积症对胎鼠肺脏形态的影响[J]. *中华妇产科杂志*, 2010, 45(4): 283-286.
- SHI Yan, QI Hongbo. Effects of intrahepatic cholestasis on morphology of fetal lungs in pregnant rat[J]. *Chinese Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2010, 45(4): 283-286.
31. 邵勇, 姚珍薇, 李红霞, 等. 妊娠肝内胆汁淤积症对孕鼠肝脏和胎盘的毒性作用[J]. *世界华人消化杂志*, 2005, 13(12): 1404-1407.
- SHAO Yong, YAO Zhenwei, LI Hongxia, et al. Toxic effect intrahepatic cholestasis of pregnancy on liver and placenta in pregnant rats[J]. *World Chinese Journal of Digestology*, 2005, 13(12): 1404-1407.
32. Palmer DG, Eads J. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a critical review[J]. *J Perinat Neonatal Nurs*, 2000, 14(1): 39-51.
33. 吴菁, 苏志红, 连建华, 等. 妊娠肝内胆汁淤积症与新生儿黄疸的关系[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2006, 14(10): 75.
- WU Qiao, SU Zhihong, LIAN Jianhua, et al. The relationship between intrahepatic cholestasis of pregnancy and neonates' icterus[J]. *Chinese Journal of Birth Health & Heredity*, 2006, 14(10): 75.
34. Monte MJ, Morales AI, Arevalo M, et al. Reversible impairment of neonatal hepatobiliary function by maternal cholestasis[J]. *Hepatology*, 1996, 23(5): 1208-1217.
35. 曾宪智, 康仲涵, 张更. 胎儿侧脑室室管膜发育的免疫组织化学和电镜研究[J]. *解剖学杂志*, 2004, 27(4): 390-393.
- ZENG Xianzhi, KANG Zhonghan, ZHANG Geng. Development of ependyma in brain of human fetus: an immunohistochemical and electron microscopic study[J]. *Chinese Journal of Anatomy*, 2004, 27(4): 390-393.
36. 谭丽, 丁依玲. 孕鼠血清高胆酸水平对胎鼠大脑组织形态的影响[J]. *中华妇产科杂志*, 2007, 42(12): 840-845.
- TAN Li, DING Yiling. Effects of high cholic acid on fetal brains of pregnant rats[J]. *Chinese Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2007, 42(12): 840-845.
37. Celtik C, Acunas B, Oner N, et al. Neuron-specific enolase as a marker of heseverity and outcome of hypoxic ischemic encephalopathy[J]. *Brain Dev*, 2004, 26(6): 398-402.
38. 刘静, 蒋犁. 妊娠期胆汁淤积症对新生儿中枢神经的影响[J]. *中国交通医学杂志*, 2004, 18(6): 720-721.
- LIU Jing, JIANG Li. The effect of intrahepatic cholestasis of pregnancy in the neonatal central nervous[J]. *Chinese Medical Journal of Communications*, 2004, 18(6): 720-721.
39. 张丽娟, 陈婷, 丁依玲. 妊娠期肝内胆汁淤积症胎儿缺氧脑损伤的研究[J]. *实用妇产科杂志*, 2009, 25(11): 672-674.
- ZHANG Lijuan, CHEN Ting, DING Yiling. The injury of anoxic research of intrahepatic cholestasis of pregnancy on fetal brain[J]. *Journal of Practical Obstetrics and Gynecology*, 2009, 25(11): 672-674.
40. 聂进军, 王珏. 妊娠期肝内胆汁淤积症胎盘形态计量改变及围产儿预后的研究[J]. *中国体视学与图像分析*, 2001, 6(1): 6-12.
- NIE Jinjun, WANG Jue. Morphological changes of human placenta in pregnancy complicated by intrahepatic cholestasis in relation to bile acid metabolism and fetal outcome[J]. *Chinese Journal of Stereology and Image Analysis*, 2001, 6(1): 6-12.
41. 丁依玲, 唐玲玲. 妊娠肝内胆汁淤积症患者胎盘合体滋养细胞超微结构的观察与脐静脉血总胆酸水平的测定[J]. *中华妇产科杂志*, 2005, 40(7): 453-456.
- DING Yiling, TANG Lingling. Determination of gestational intrahepatic cholestasis of pregnancy with placenta syncytiotrophoblast cell ultrastructure observation of umbilical cord blood total bile acid level[J]. *Chinese Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2005, 40(7): 453-456.
42. 王晓东, 刘淑芸, 衡正昌, 等. 胎盘因素对妊娠肝内胆汁淤积症胎儿缺氧的影响[J]. *华西医科大学学报*, 2002, 33(1): 108-110.
- WANG Xiaodong, LIU Shuyun, HENG Zhengchang, et al. Influence of placenta on fetal hypoxia in intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. *Journal of West China University of Medical Sciences*, 2002, 33(1): 108-110.
43. Serrano MA, Brites D, Larena MG, et al. Beneficial effect of ursodeoxycholic acid on alterations induced by cholestasis of pregnancy in bile acid transport across the human placenta[J]. *J Hepatol*, 1998, 28(5): 829-839.
44. 王静波, 常青, 陈勇, 等. 妊娠肝内胆汁淤积症孕妇血清和脐血清一氧化氮变化及胎盘一氧化氮合酶的表达[J]. *第三军医大学学报*, 2005, 27(18): 1907-1908.
- WANG Jingbo, CHANG Qing, CHEN Yong, et al. Expression of nitric oxide synthase in placenta villus and levels of serum nitric oxide in pregnant women with intrahepatic cholestasis[J]. *Acta Academiae Medicinae Militaris Tertiae*, 2005, 27(18): 1907-1908.
45. 李红霞, 刘伯锋, 姚珍薇, 等. 妊娠肝内胆汁淤积症患者胎盘中 NPY 的表达及意义[J]. *陕西医学杂志*, 2007, 36(3): 303-304.
- LI Hongxia, LIU Bofeng, YAO Zhenwei, et al. Expression of neuropeptide Y in placenta of patients with intrahepatic cholestasis[J]. *Shaanxi Medical Journal*, 2007, 36(3): 303-304.
46. 陈江丽, 刘淑芸, 王晓东. 妊娠肝内胆汁淤积症胎盘组织促肾上腺皮质激素释放激素分泌水平研究[J]. *华西医学*, 2006, 21(2): 262-263.
- CHEN Jiangli, LIU Shuyun, WANG Xiaodong. Study of the excretion level of corticotropin-releasing hormone from placenta tissue in

- patients with cholestasis during pregnancy[J]. West China Medical Journal, 2006, 21(2): 262-263.
47. 高慧, 邹丽. 胆酸对胎儿脐静脉内皮细胞增殖及分泌功能的影响[J]. 中华妇产科杂志, 2006, 41(7): 478-479.
GAO Hui, ZOU Li. Bile acid on fetal umbilical vein endothelial cell proliferation and secretory function[J]. Chinese Journal of Obstetrics and Gynecology, 2006, 41(7): 478-479.
48. 阳笑, 丁依玲. 妊娠肝内胆汁淤积症患者脐带血管病变及血管活性物质的表达与胎儿窘迫发生的关系[J]. 中华妇产科杂志, 2008, 43(2): 85-89.
YANG Xiao, DING Yiling. Relationship of the occurrence of fetal distress and change of umbilical cord and expression of vasoactive substance in umbilical vein in intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. Chinese Journal of Obstetrics and Gynecology, 2008, 43(2): 85-89.
49. Nakajima T, Okuda Y, Chisaki K, et al. Bile acids increase intracellular Ca(2+) concentration and nitric oxide production in vascular endothelial cells[J]. Br J Pharmacol, 2000, 130(7): 1457-1467.
50. Leslie KK, Reznikov L, Simon FR, et al. Estrogens in intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. Obstet Gynecol, 2000, 95(3): 372-376.
51. Wang C, Chen X, Zhou SF, et al. Impaired fetal adrenal function in intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. Med Sci Monit, 2011, 17(5): R265-R271.
52. Jain V, Shi SQ, Vedernikov YP, et al. In vivo effects of corticotropin-releasing factor in pregnant rats[J]. Am J Obstet Gynecol, 1998, 178(1 Pt 1): 186-191.
53. 李新平, 李静, 陈龙, 等. 胆酸负荷对妊娠母羊和胎儿的影响[J]. 实验动物与比较医学, 2006, 26(1): 10-15.
LI Xinping, LI Jing, CHEN Long, et al. Effects of sodium cholate on pregnant ewes and fetuses[J]. Laboratory Animal and Comparative Medicine, 2006, 26(1): 10-16.
54. 程贤鸫, 张丽娟, 林莉, 等. 妊娠肝内胆汁淤积症孕妇胎儿总胆酸水平对胎儿胰腺内分泌功能及胎儿生长发育的影响[J]. 中华妇产科杂志, 2009, 44(1): 23-26.
CHENG Xianying, ZHANG Lijuan, LIN Li, et al. Relationship between fetal total bile acid and the change of fetal pancreatic endocrine function, and its influence to fetal growth and development in intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. Chinese Journal of Obstetrics and Gynecology, 2009, 44(1): 23-26.
55. Soysal D, Tatar E, Solmaz S, et al. A case of severe cholestatic jaundice associated with Graves' disease[J]. Turk J Gastroenterol, 2008, 19(1): 77-79.
56. Mukaisho K, Araki Y, Sugihara H, et al. High serum bile acids cause hyperthyroidism and goiter[J]. Dig Dis Sci, 2008, 53(5): 1411-1416.
57. Su PY, Huang K, Hao JH, et al. Maternal thyroid function in the first twenty weeks of pregnancy and subsequent fetal and infant development: a prospective population-based cohort study in China[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96(10): 3234-3241.
58. Ghassabian A, Bongers-Schokking JJ, Henrichs J, et al. Maternal thyroid function during pregnancy and behavioral problems in the offspring: the generation R study[J]. Pediatr Res, 2011, 69(5Pt1): 454-459.

(本文编辑 郭征)

本文引用: 张丽娟, 张风华, 汤丽丽, 杨伟红, 张雪. 妊娠期肝内胆汁淤积症与胎儿损伤 [J]. 中南大学学报: 医学版, 2013, 38(6): 645-652. DOI:10.3969/j.issn.1672-7347.2013.06.015

Cite this article as: ZHANG Lijuan, ZHANG Fenghua, TANG Lili, YANG Weihong, ZHANG Xue. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and fetal injury[J]. Journal of Central South University. Medical Science, 2013, 38(6): 645-652. DOI:10.3969/j.issn.1672-7347.2013.06.015