

# 妊娠期肝内胆汁淤积症诊疗指南 (2015)

制定者：中华医学会妇产科学分会产科学组

出处：中华妇产科杂志, 2015,50(07): 481-485.

通信作者：贺晶，浙江大学医学院附属妇产科医院产科

Email:hej@zju.edu.cn

【声明：本文经《中华医学杂志》社有限责任公司授权  
医脉通，仅限于非商业应用】

妊娠期肝内胆汁淤积症（intrahepatic cholestasis of pregnancy, ICP）是一种重要的妊娠期并发症，主要导致围产儿死亡率增加。其发病有明显的地域和种族差异，迄今国际上尚无有关 ICP 的统一诊治意见。2011 年，中华医学会妇产科学分会产科学组组织国内有关专家，制定了第 1 版“妊娠期肝内胆汁淤积症诊疗指南”，该指南的发表对我国 ICP 诊治的规范起到了重要的指导作用。近年来，在 ICP 诊治方面又有了新的认识，为此，对其进行了重新修订。ICP 曾有过许多命名，也引起了诊断和治疗的混乱，自第 1 版 ICP 诊疗指南发表后，国内教科书和文献已基本一致采用了第 1 版 ICP 诊疗指南中的命名。

## 高危因素

具有 ICP 高危因素的人群其发病率明显升高，加强识别 ICP 高危因素对提高该病的诊断具有临床价值，包括：

(1) 有慢性肝胆基础疾病，如丙型肝炎、非乙醇性肝硬变、胆结石或胆囊炎、非乙醇性胰腺炎，有口服避孕药诱导的肝内胆汁淤积症病史者<sup>[1]</sup>；

(2) 有 ICP 家族史者；

(3) 前次妊娠有 ICP 病史，再次妊娠其 ICP 复发率在 40%~70%<sup>[2]</sup>。

(4) 双胎妊娠孕妇 ICP 发病率较单胎妊娠显著升高，而 ICP 发病与多胎妊娠的关系仍需进一步研究并积累资料<sup>[3]</sup>；

(5) 人工授精妊娠的孕妇，ICP 发病危险度相对增加<sup>[4]</sup>。

## 临床表现

### 一、皮肤瘙痒

为主要的首发症状，初起为手掌、脚掌或脐周瘙痒，可逐渐加剧而延及四肢、躯干、颜面部；瘙痒程度各有不同，夜间加重，严重者甚至引起失眠。70%以上发生在妊娠晚期，平均发病孕周为 30 周，也有少数在孕中期出现瘙痒的病例。瘙痒大多在分娩后 24~48 h 缓解，少数在 48 h 以上。

### 二、黄疸

出现瘙痒后 2~4 周内部分患者可出现黄疸，黄疸发生率较低，多数仅出现轻度黄疸，于分娩后 1~2 周内消退。

### 三、皮肤抓痕

ICP 不存在原发皮损，但因瘙痒抓挠皮肤可出现条状抓痕，皮肤组织活检无异常发现<sup>[5]</sup>。尽管 ICP

不存在原发性皮损,但由于该病的特殊性和对胎儿造成的风险,有学者提出将 ICP 的皮肤表现归属于妊娠期皮肤病的一种<sup>[5]</sup>,但未得到公认。

#### 四、其他表现

少数孕妇可有恶心、呕吐、食欲不振、腹痛、腹泻、轻微脂肪痢等非特异性症状<sup>[6]</sup>,极少数孕妇出现体质量下降及维生素 K 相关凝血因子缺乏,而后者可能增加产后出血的风险。

### 辅助检查

#### 一、血清胆汁酸水平改变是 ICP 最主要的实验室证据

目前,血清胆汁酸水平的测定主要包括总胆汁酸和甘胆酸。既往将总胆汁酸和甘胆酸列为同等重要,结合近年文献,特别是英国皇家妇产科协会

(RCOG) 2011 版的指南，考虑甘胆酸在 ICP 诊断与程度分类中的稳定性差，故在 ICP 诊断及监测中以总胆汁酸水平作为检测指标更合理。

现对胆汁酸系列的临床价值比较一致的评价是：（1）ICP 孕妇胆汁酸水平较健康孕妇显著上升。（2）总胆汁酸水平升高，伴或不伴肝酶水平升高就足以支持 ICP 的诊断和严重程度的判别<sup>[7,8]</sup>。

## 二、肝酶系列

丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶、血清  $\alpha$  谷胱甘肽转移酶在 ICP 表现为轻度升高，有报道健康孕妇肝酶、 $\gamma$  谷氨酰转移酶（GGT）和胆红素水平的上限比非孕妇女低 20%。血清  $\alpha$  谷胱甘肽转移酶水平上升是反映肝细胞损伤快速而特异的指标，有文献报道，部分 ICP 患者 GGT 水平升高<sup>[9]</sup>，且更常见于存在编码胆汁转运的 ABCB4 基因突变的

ICP 患者中<sup>[10]</sup>。2011 年 RCOG 指南中认为，不明原因的肝酶、GGT 和（或）胆汁酸水平异常足以支持 ICP 的诊断，但缺乏循证证据，为临床实践观点（GPP 观点）。

### 三、胆红素

有关胆红素水平升高的研究结果相差颇大。一般而言，血清总胆红素水平正常或轻度升高，直接胆红素水平升高为主。

### 四、病毒学检查

诊断单纯性 ICP 应在排除肝炎病毒、EB 病毒、巨细胞病毒感染基础上。

### 五、肝胆 B 超检查

虽然 ICP 肝脏无特征性改变，但建议常规查肝胆 B 超以排除孕妇有无肝胆系统基础疾病。

## 诊断

### 一、妊娠期筛查

#### 1. ICP 高发地区：

由于 ICP 在部分地区发病率较高，临床无特征性表现，因此有筛查的必要。具体推荐：（1）产前检查应常规询问有无皮肤瘙痒，有瘙痒者即测定并动态监测胆汁酸水平变化；（2）有 ICP 高危因素者，孕 28~30 周时测定总胆汁酸水平和肝酶水平，测定结果正常者于 3~4 周后复查。总胆汁酸水平正常，但存在无法解释的肝功能异常也应密切随访，每 1~2 周复查 1 次；（3）无瘙痒症状者及非 ICP 高危孕妇，孕 32~34 周常规测定总胆汁酸水平和肝酶水平。

#### 2. 非 ICP 高发区孕妇：



如出现皮肤瘙痒、黄疸、肝酶和胆红素水平升高，应测定血清胆汁酸水平。

## 二、诊断要点

### 1. 出现其他原因无法解释的皮肤瘙痒：

瘙痒涉及手掌和脚掌具有 ICP 提示性。尤其需鉴别 ICP 皮肤瘙痒严重导致的皮肤抓痕与其他妊娠期皮肤疾病。

### 2. 空腹血总胆汁酸水平升高：

总胆汁酸水平 $\geq 10 \mu\text{mol/L}$  可诊断为 ICP。

### 3. 胆汁酸水平正常者：

即使胆汁酸水平正常，但有其他原因无法解释的肝功能异常，主要是血清丙氨酸转氨酶和天冬氨酸转氨酶水平轻、中度升高，可诊为 ICP，GGT 水平也可升高，可伴血清胆红素水平升高，以直接胆红素为主。

#### 4. 皮肤瘙痒和肝功能异常在产后恢复正常：

皮肤瘙痒多在产后 24~48 h 消退，肝功能在分娩后 4~6 周恢复正常。

### 三、ICP 严重程度的判断

ICP 的分度有助于临床监护和管理，常用的指标包括瘙痒程度和起病时间、血清总胆汁酸、肝酶、胆红素水平，比较一致的观点认为，总胆汁酸水平与围产结局密切相关<sup>[11]</sup>。

#### 1. 轻度：

(1) 血清总胆汁酸 $\geq 10\sim 40\ \mu\text{mol/L}$ ； (2) 临床症状以皮肤瘙痒为主，无明显其他症状。

#### 2. 重度：

(1) 血清总胆汁酸 $\geq 40\ \mu\text{mol/L}$ ； (2) 临床症状：瘙痒严重； (3) 伴有其他情况，如多胎妊娠、妊娠期高血压疾病、复发性 ICP、曾因 ICP 致围产

儿死亡者；（4）早发型 ICP：国际上尚无基于发病时间的 ICP 分度，但早期发病者其围产儿结局更差<sup>[12]</sup>，也应该归入重度 ICP 中<sup>[13]</sup>。

## 治疗

### 一、治疗目标

缓解瘙痒症状，降低血胆汁酸水平，改善肝功能；延长孕周，改善妊娠结局。

### 二、病情监测

#### （一）孕妇生化指标监测

1. 主要筛查项目是总胆汁酸和肝功能。
2. 频率：不论病情程度，每 1~2 周复查 1 次直至分娩。对程度特别严重者可适度缩短检测间隔。

#### （二）胎儿的宫内状况监测

至今为止，对于 ICP 孕妇的胎儿缺乏特异性监测指标，但仍建议通过胎动、胎儿电子监护及超声密切监测胎儿宫内情况。

## 1. 胎动：

评估胎儿宫内状态简便的方法。胎动减少、消失或胎动频繁、无间歇的躁动是胎儿宫内缺氧的危险信号，应立即就诊。

## 2. 胎儿电子监护：

无应激试验（NST）在 ICP 中的研究结果不一致，鉴于 NST 的特点，仍可将其作为 ICP 胎儿的监护方法，推荐孕 32 周起，每周 1 次，重度者每周 2 次。但更应认识到胎心监护的局限性，并强调 ICP 有无任何预兆胎死宫内的可能。产程初期缩宫素激惹试验（OCT）对围产儿预后不良的发生有良

好的预测价值，因此，对 ICP 孕妇行阴道分娩时建议在产程初期常规行宫缩负荷试验。

### 3. 脐动脉血流分析：

胎儿脐动脉血流收缩期与舒张末期最大速度比值（S/D 比值）对预测围产儿预后可能有一定意义，检测频率同 NST。

### 4. 产科超声：

在胎心监护出现不可靠的图形、临床又难于做出确切判断时选用超声生物物理评分，但其对 ICP 胎儿宫内安危评判的敏感性、特异性有限。

## 三、门诊管理

### 1. 门诊治疗：

妊娠<39 周、轻度 ICP，且无规律宫缩者。

### 2. 方法：

口服降胆酸药物，7~10 d 为 1 个疗程。

### 3. 评估:

口服治疗后根据症状是否缓解及实验室检查结果综合评估,如治疗有效,则继续服药治疗直至总胆汁酸水平接近正常。

### 4. 随访:

根据疾病程度和孕周适当缩短产前检查间隔,重点监测血总胆汁酸水平和肝功能,加强胎儿监护,如病情加重或伴有产科其他并发症,则需住院治疗。

## 四、住院治疗标准

(1) 妊娠 $\geq 39$ 周的轻度 ICP; (2) 妊娠 $> 36$ 周的重度 ICP; (3) ICP 伴有先兆早产者; (4) 伴有产科并发症或有其他情况需立即终止妊娠者。

## 五、一般处理

(1) 低脂、易于消化饮食; (2) 适当休息,左侧卧位为主,以增加胎盘血流量,计数胎动;(3)

重视其他不良产科因素的治疗,如妊娠期高血压疾病、妊娠期糖尿病的治疗。

## 六、药物治疗

### (一) 基本原则

尽可能遵循安全、有效、经济和简便原则。至今尚无一种药物能治愈 ICP,故临床以合理延长孕周为目的。无论选用何种治疗方案,治疗前必须检查胆汁酸指标系列、肝功能、胆红素及凝血功能,治疗中及治疗后需及时监测治疗效果、观察药物不良反应,及时调整用药。

### (二) 降胆酸的基本药物

#### 1. 熊脱氧胆酸:

(1) 疗效评价:推荐作为 ICP 治疗的一线药物。熊脱氧胆酸(ursodeoxycholic acid, UDCA)治疗 ICP 缺乏大样本随机对照试验,在 Cochrane 系

统综述数据库中只有 1 篇相关的系统评价，认为 UDCA 在治疗 ICP 中的疗效仍不确切，属于 A 级证据<sup>[14]</sup>。但与其他药物对照治疗相比，在缓解皮肤瘙痒、降低血清学指标、延长孕周、改善母婴预后方面具有优势<sup>[15]</sup>。但停药后可出现反跳情况。(2) 剂量：建议按照  $15 \text{ mg kg}^{-1} \text{ d}^{-1}$  的剂量分 3~4 次口服，常规剂量疗效不佳，而又未出现明显副反应时，可加大剂量为每日  $1.5 \sim 2.0 \text{ g}$ <sup>[16]</sup>。(3) 胎儿安全性：动物试验证明，UDCA 在羊水和脐血中的蓄积量很低，对胚胎和出生的幼仔无直接损害，也未发现 UDCA 对人类胎儿的毒副作用和造成围产儿远期不良影响的报道，妊娠中晚期使用安全性良好<sup>[17]</sup>。

## 2. S 腺苷蛋氨酸：

(1) 疗效评价：没有良好的循证医学证据证明 S 腺苷蛋氨酸 (S-adenosylmethionine, SAME)



的确切疗效和改善围产结局方面有效(证据等级为 I /A)，国内就其治疗 ICP 疗效的荟萃分析显示，该药可以改善某些妊娠结局，如降低剖宫产率、延长孕周等，停药后存在反跳。建议作为 ICP 临床二线用药或联合治疗（证据等级为IV/C）。（2）剂量：静脉滴注每日 1 g，疗程 12~14 d；口服 500 mg 每日 2 次。（3）胎儿安全性：尚未发现 SAME 存在对胎儿的毒副作用和对新生儿远期的不良影响。

### 3. 降胆酸药物的联合治疗：

文献报道的样本量小或组合复杂，疗效难于评价。比较集中的联合方案是：UDCA 250 mg 每日 3 次口服，联合 SAME 500 mg 每日 2 次静脉滴注。建议对于重度、进展性、难治性 ICP 患者可考虑两者联合治疗<sup>[18]</sup>。

### （三）辅助治疗

支持产前使用维生素 K 减少出血风险，肝酶水平升高者可加用护肝药物，其余辅助治疗如血浆置换等可能有效，但无证据支持<sup>[19,20]</sup>。

## 产科处理

ICP 孕妇会发生无任何临床先兆的胎儿死亡，因此，选择最佳的分娩时机和方式、获得良好的围产结局是对 ICP 孕期管理的最终目的。关于 ICP 终止妊娠时机，至今没有良好的循证医学证据，终止妊娠的时机及方法需综合考虑孕周、病情严重程度及治疗后的变化趋势来评估，遵循个体化评估的原则而实施<sup>[21]</sup>。

#### 一、终止妊娠时需考虑下列因素

##### 1. 孕周：

ICP 孕妇终止妊娠时必须考虑的主要指标，应根据患者具体情况、有无其他妊娠合并症等情况综合评估。无充分的循证医学证据证明孕 37 周前终止妊娠能改善 ICP 孕妇的不良围产结局，故不建议过早终止妊娠。但对于早期发病、病程迁延的重度病例期待治疗不宜过久，终止妊娠的孕周适当提早<sup>[22,23,24]</sup>。

## 2. 病情严重程度：

病情程度的判断包括起病孕周、病程、瘙痒程度、生化指标（特别是总胆汁酸、肝酶、胆红素）最高值和治疗后变化等，但至今无具体标准，更无涉及多个重要参考指标的评分标准。必须重视的是，产前总胆汁酸水平 $\geq 40 \mu\text{mol/L}$  者是预测围产结局不良的良好指标<sup>[25]</sup>。

## 3. 胎儿监护指标：

无证据证明胎儿宫内死亡与胎儿监护指标异常之间有相关性（证据等级为 II/B）。

## 二、ICP 孕妇终止妊娠的时机

- (1) 轻度 ICP：孕 38~39 周左右终止妊娠；
- (2) 重度 ICP：孕 34~37 周终止妊娠，根据治疗反应、有无胎儿窘迫、双胎或合并其他母体并发症等因素综合考虑。

## 三、阴道分娩

### 1. 阴道分娩指征：

- (1) 轻度 ICP；
- (2) 无其他产科剖宫产指征者；
- (3) 孕周<40 周。

### 2. 引产和产程中的管理：

- (1) 引产：有观点认为，引产可能减少胎死宫内的风险，但证据水平极低<sup>[26]</sup>。在引产过程中应注意避免宫缩过强加重胎儿缺氧。
- (2) 产程管理：

制定产程计划，产程初期常规行 OCT 或宫缩应激试验（CST）检查，产程中密切监测孕妇宫缩、胎心节律变化，避免产程过长，做好新生儿窒息复苏准备，若存在胎儿窘迫状态，放宽剖宫产指征。

### 3. 重度 ICP 经治疗有效者：

没有病例对照研究提示这类患者的围产结局如何，理论上讲，重度 ICP 孕妇的羊水粪染率上升、胎儿耐受程度下降，其治疗有效主要是延长孕周及患者生化指标的改善，似乎没有有效手段能预测临产后胎儿能否耐受阴道分娩。

## 四、剖宫产指征

（1）重度 ICP；（2）既往有 ICP 病史并存在与之相关的死胎、死产、新生儿窒息或死亡史；（3）胎盘功能严重下降或高度怀疑胎儿窘迫；（4）合

并双胞胎或多胎、重度子痫前期等；（5）存在其他阴道分娩禁忌者。

## 参与本指南编写的执笔专家

**参与本指南编写的执笔专家：**贺晶（浙江大学医学院附属妇产科医院），杨慧霞（北京大学第一医院），段涛（同济大学医学院附属上海市第一妇婴保健院），刘兴会（四川大学华西第二医院），漆洪波（重庆医科大学第一附属医院）

## 参与本指南制定讨论的专家

**参与本指南制定讨论的专家：**陈璐（浙江大学医学院附属妇产科医院），古航（第二军医大学附属长海医院），胡娅莉（南京大学医学院附属鼓楼医院），李笑天（复旦大学医学院附属妇产科医院），边旭明（北京协和医院），

陈敦金（广州医科大学附属第三医院妇产科），邹丽（华中科技大学同济医学院附属同济医院），刘彩霞（中国医科大学附属盛京医院），蔡淑萍（浙江大学医学院附属妇产科医院）

## 参考文献

[1] HardikarW, KansalS, Oude ElferinkRP, et

**al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: when should you look further?[J]. World J**

Gastroenterol, 2009, 15(9):1126-1129.

[2] MuehlenbergK, WiedmannK, KeppelerH, et

**al. Recurrent intrahepatic cholestasis of pregnancy and chain-like choledocholithiasis in a female patient with stop codon in the ABDC4-gene of the hepatobiliary phospholipid transporter[J]. Z**

Gastroenterol, 2008, 46(1):48-53.

[3] MazharSB, RahimF, FurukhT. **Fetomaternal outcome in triplet pregnancy**[J]. J Coll Physicians Surg Pak, 2008,18(4):217-221.

[4] WanggrenK, SparreLS, WramsbyH. **Severe jaundice in early IVF pregnancy**[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2004, 112(2):228-229.

[5] Ambros-RudolphCM, MülleggerRR, Vaughan-JonesSA, et al. **The specific dermatoses of pregnancy revisited and reclassified: results of a retrospective two-center study on 505 pregnant patients**[J]. J Am Acad Dermatol, 2006,54(3):395-404.

[6] GeenesV, WilliamsonC. **Intrahepatic cholestasis of pregnancy**[J]. World J Gastroenterol, 2009, 15(17):2049-2066.



- [7] CastanoG, SookoianS, BurguenoA, et al. **Association between single nucleotide polymorphisms in exon 28 of the ABC-transporter encoding gene MRP2 (ABCC2) with intrahepatic cholestasis of pregnancy: A tagging single nucleotide polymorphism approach**[J]. Hepatology, 2006, 44(4):10.
- [8] MilkiewiczP, GallagherR, ChambersJ, et al. **Obstetric cholestasis with elevated gamma glutamyl transpeptidase: incidence, presentation and treatment**[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2003, 18:1283-1286.
- [9] WilliamsonC, GeenesV. **Intrahepatic cholestasis of pregnancy**[J]. Obstet Gynecol, 2014, 124(1):120-133.
- [10] 杜巧玲, 段涛. **胆汁酸与妊娠期肝内胆汁淤积症发病机制关系的研究进展**[J]. 中华妇产科杂志, 2013, 48(2):141-143.

[11] GlantzA, MarschallHU, MattssonLA. **Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Relationships between bile acid levels and fetal complication**

**rates**[J]. Hepatology, 2004, 40(2):467-474.

[12] 周兰, 漆洪波, 罗欣.早发型妊娠期肝内胆汁淤积症患者的临床生化特点及围产结局分析[J].中华妇产科杂志,2013, 48(1):20-24.

[13] MadazliR, YukselMA, OnculM, et al. **Pregnancy outcomes and prognostic factors in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy**[J]. J Obstet Gynaecol, 2014, 10:1-4.

[14] BurrowsRF, ClavisiO, BurrowsE. **Interventions for treating cholestasis in pregnancy**[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2001(4):CD000493.

[15] GlantzA, ReillySJ, BenthinL, et al. **Intrahepatic**

**cholestasis of pregnancy: Amelioration of pruritus by UDCA is associated with decreased progesterone disulphates in urine**[J]. Hepatology, 2008,47(2):544-551.

[16] SentilhesL, BacqY. **Intrahepatic cholestasis of pregnancy**[J]. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris), 2008,37(2):118-126.

[17] SmolarczykR, GrymowiczM, SienkoJ, et al. **Successful perinatal outcome in an early onset intrahepatic cholestasis of pregnancy with extremely high serum hepatic function tests**[J]. Gynecol Endocrinol, 2009,25(7):475-476.

[18] BinderT, SalajP, ZimaT, et al. **Randomized prospective comparative study of ursodeoxycholic acid and S-adenosyl-L-methionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy**[J]. J Perinat Med, 2006,34(5):383-

391.

[19] AlallamA, BarthD, HeathcoteEJ. **Role of plasmapheresis in the treatment of severe pruritus in pregnant patients with primary biliary cirrhosis: case reports**[J]. Can J Gastroenterol, 2008, 22(5):505-507.

[20] LemoineM, RevauxA, FrancozC, et al. **Albumin liver dialysis as pregnancy-saving procedure in cholestatic liver disease and intractable pruritus**[J]. World J Gastroenterol, 2008, 14(42):6572-6574.

[21] 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.

[22] LeeRH, KwokKM, InglesS, et al. **Pregnancy outcomes during an era of aggressive management for intrahepatic cholestasis of pregnancy**[J]. Am J Perinatol, 2008. 25(6):341-345.

[23] 贺晶, 陈璐, 梁琤. 妊娠期肝内胆汁淤积症发生死胎的临床因素分析[J]. 中华妇产科杂志, 2011, 46(5):333-337.

[24] Henderson CE, Shah RR, Gottimukkala S, et al. **Primum non nocere: how active management became modus operandi for intrahepatic cholestasis of pregnancy**[J]. Am J Obstet Gynecol, 2014, 211(3):189-196.

[25] Favre N, Bourdel N, Sapin V, et al. **Importance of bile acids for intra-hepatic cholestasis of pregnancy**[J]. Gynecol Obstet Fertil, 2010, 38(4):293-295.

[26] Mozurkewich E, Chilimigras J, Koepke E, et al. **Indications for induction of labour: a best-evidence review**[J]. BJOG, 2009, 116(5):626-636.