

辅助生殖技术助孕与自然受孕双胎妊娠并发妊娠期肝内胆汁淤积症的临床分析

陶志云¹, 陈先侠², 张英¹, 杨媛媛¹, 魏兆莲¹

摘要 回顾性分析 582 例辅助生殖技术助孕与自然受孕双胎妊娠中妊娠期肝内胆汁淤积症(ICP) 的发生情况及其对围产期并发症的影响。结果显示辅助生殖技术助孕双胎妊娠并发 ICP 为 8.53%, 自然受孕双胎妊娠并发 ICP 为 16.98%, 发生重度 ICP 的比例分别为 22.73%、54.55%。辅助生殖技术助孕与自然受孕双胎妊娠并发 ICP 在围产期血清总胆汁酸、丙氨酸转移酶、门冬氨酸转移酶、入院孕周、分娩孕周、剖宫产率、Apgar 评分、早产、胎膜早破、胎儿窘迫、产后 24 h 出血量方面比较, 差异均无统计学意义。辅助生殖技术组双胎妊娠并发 ICP 的新生儿出生体重大于自然受孕组。辅助生殖技术助孕双胎妊娠并不增加 ICP 的发生率, 围产期并发症无增加。

关键词 辅助生殖技术助孕; 自然受孕; 双胎妊娠; 妊娠期肝内胆汁淤积症

中图分类号 R 714.7

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2015)09-1344-03

妊娠期肝内胆汁淤积症(intrahepatic cholestasia of pregnancy, ICP) 是妊娠中晚期特发的产科并发症, ICP 发病率在 0.1% ~ 15.6%^[1]。在多胎妊娠中 ICP 发病率可高达 22%^[2-3], 多胎妊娠中以双胎妊娠最为常见。ICP 病因目前尚不明确, 考虑与遗传、环境、性激素水平变化等多因素有关。ICP 对围产期母儿均有不同程度的影响, 母亲围产期可出现皮肤瘙痒、肝功能损害、凝血功能异常、产后出血等, 产后多可恢复; 胎儿及新生儿可发生急性胎儿低氧、胎儿窘迫、胎死宫内、早产、新生儿窒息等风险^[4-5]。在辅助生殖技术广泛应用的过程中, 为提高受孕率, 大多采用多胚胎移植, 这使得双胎的概率增加, 同时围产期并发症的概率也增高^[6]。为探讨不同方式受孕双胎妊娠并发 ICP 是否存在差异以及对围产期母儿并发症的影响, 该研究对 582 例辅助生殖技术助孕和自然受孕的双胎妊娠进行回顾性病例资料分

析。

1 材料与方法

1.1 病例资料 选取安徽医科大学第一附属医院产科和安徽省妇幼保健院产科 2012 年 1 月 1 日 ~ 2014 年 9 月 31 日住院分娩的资料完整的 582 例双胎妊娠病例, 其中辅助生殖技术助孕双胎妊娠 258 例, 自然受孕双胎妊娠 324 例。582 例双胎妊娠中 77 例并发 ICP; 辅助生殖技术助孕双胎妊娠并发 ICP(辅助生殖技术助孕组, $n = 22$), 占辅助生殖技术助孕双胎妊娠的 8.53%, 该组重度 ICP 为 22.73%。自然受孕双胎妊娠并发 ICP(自然受孕组, $n = 55$), 占自然受孕双胎妊娠的 16.98%, 该组重度 ICP 为 54.55%。在未并发 ICP 的自然双胎妊娠孕妇中, 抽取 50 例正常双胎妊娠孕妇作为对照组, 进行回顾性病例分析。

1.2 方法

1.2.1 ICP 的诊断标准^[1, 7] 按照诊断标准^[7], 症状与体征: 皮肤瘙痒、黄疸、皮肤抓痕等。辅助检查: 血清总胆汁酸(total bile acid, TBA) 及甘胆酸(cholyglycine, CG) 测定; 对于无诱因的皮肤瘙痒及 TBA $\geq 10 \mu\text{mol/L}$ 或 CG $\geq 10.75 \mu\text{mol/L}$ 即可诊断为 ICP。

重度诊断标准为: ① 生化指标: 血清 TBA $\geq 40 \mu\text{mol/L}$, 血清 CG $\geq 43 \mu\text{mol/L}$, 总胆红素(total bilirubin, TBIL) $\geq 21 \mu\text{mol/L}$, 直接胆红素 $\geq 6 \mu\text{mol/L}$, 丙氨酸转移酶(alanine transaminase, ALT) $\geq 200 \text{U/L}$, 天冬氨酸转移酶(aspartate transaminase, AST) $\geq 200 \text{U/L}$; ② 临床症状: 有严重瘙痒, 伴有其他症状: 小于 34 孕周发生 ICP、并发多胎妊娠、妊娠期高血压疾病、复发性 ICP 或曾因 ICP 致围产儿死亡者。

1.2.2 围产期母儿并发症 通过比较并发 ICP 的辅助生殖技术助孕双胎妊娠和自然受孕双胎妊娠围产期母儿并发症的异同, 分析两组并发 ICP 对妊娠结局的影响。

1.3 统计学处理 应用 SPSS 19.0 软件进行分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示; 组间均数采用 t 检验, 计数资料采用 χ^2 检验。

2015-05-19 接收

基金项目 “十二五”国家科技支撑计划项目(编号: 2012BAI32B01)

作者单位: ¹安徽医科大学第一附属医院妇产科, 合肥 230022

²安徽省妇幼保健院妇产科, 合肥 230001

作者简介: 陶志云, 女, 硕士研究生;

魏兆莲, 女, 教授, 主任医师, 博士生导师, 责任作者, E-mail: weizhaolian_1@126.com

mail: weizhaolian_1@126.com

2 结果

2.1 辅助生殖技术助孕组与自然受孕组 ICP 及重度 ICP 发生情况 辅助生殖技术助孕双胎妊娠并发 ICP 为 8.53% ,自然受孕双胎妊娠并发 ICP 为 16.98% ;前者重度 ICP 为 22.73% ,后者重度 ICP 为 54.55% ;两组的 ICP 及重度 ICP 发生率差异有统计学意义 ($\chi^2 = 8.9296, 6.4167, P < 0.05$) 。

2.2 两组 ICP 孕妇治疗前及对照组的生化检测指标 辅助生殖技术助孕组、自然受孕组的 TBA、TBIL、ALT、AST 与对照组比较,差异有统计学意义 ($P < 0.05$) ;辅助生殖组的 TBA、TBIL、ALT、AST 与自然受孕组比较差异无统计学意义。见表 1。

表 1 两组 ICP 孕妇治疗前生化检测指标与对照组比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	辅助生殖技术 助孕组 (n=22)	自然受孕组 (n=55)	对照组 (n=50)
TBA($\mu\text{mol/L}$)	16.01 \pm 3.20*	19.41 \pm 9.38*	4.50 \pm 2.98
TBIL($\mu\text{mol/L}$)	11.49 \pm 3.38*	13.23 \pm 5.19*	8.33 \pm 2.52
ALT(U/L)	112.57 \pm 85.33*	124.70 \pm 91.72*	43.55 \pm 21.96
AST(U/L)	102.29 \pm 62.16*	110.70 \pm 65.95*	37.95 \pm 19.46

与对照组比较: * $P < 0.05$

2.3 两组 ICP 孕妇围产期结局 辅助生殖技术助孕组与自然受孕组的孕妇在围产期的入院孕周、分娩孕周、剖宫产率、Apgar 评分、早产、胎膜早破、胎儿窘迫、产后 24 h 出血量方面比较,差异均无统计学意义。辅助生殖技术助孕组的新生儿出生体重大于自然受孕组,自然受孕组出现新生儿畸形 1 例、新生儿死亡 3 例。见表 2。

表 2 两组 ICP 孕妇围产期结局比较

项目	辅助生殖技术 助孕组 (n=22)	自然受孕组 (n=55)	t/χ^2 值	P 值
入院孕周(周 $\bar{x} \pm s$)	35.32 \pm 1.90	34.77 \pm 2.26	1.006 9	>0.05
分娩孕周(周 $\bar{x} \pm s$)	36.22 \pm 1.66	35.27 \pm 2.04	1.940 1	>0.05
剖宫产 [n(%)]	21(95.45)	50(90.90)	0.040 7	>0.05
新生儿体重(g $\bar{x} \pm s$)	2 540.36 \pm 426.13	2 303.56 \pm 471.27	2.044 8	<0.05
Apgar 评分(分 $\bar{x} \pm s$)				
1 min	9.21 \pm 0.57	8.92 \pm 0.98	1.299 6	>0.05
5 min	9.93 \pm 0.26	9.79 \pm 0.66	0.962 4	>0.05
早产 [n(%)]	13(59.09)	41(74.55)	1.791 7	>0.05
胎膜早破 [n(%)]	4(18.18)	18(32.73)	1.629 1	>0.05
胎儿窘迫 [n(%)]	6(27.27)	6(27.27)	2.075 5	>0.05
产后 24 h 出血量(ml $\bar{x} \pm s$)	516.07 \pm 323.24	461.33 \pm 150.14	1.017 5	>0.05
新生儿畸形 [n(%)]	0	1(1.82)	-	-
新生儿死亡 [n(%)]	0	3(5.45)	-	-

3 讨论

辅助生殖技术现今已成为不孕症治疗的主要手段,多胚胎移植的应用使双胎比率增加;本研究中,辅助生殖技术助孕的双胎妊娠约占分娩双胎妊娠总数的 44.32%。本研究显示双胎妊娠中 ICP 发病率为 13.23% ,辅助生殖技术助孕双胎妊娠并发 ICP 为 8.53% ,自然受孕双胎妊娠并发 ICP 为 16.98% ,与相关报道^[8]不符。主要考虑系辅助生殖技术助孕组的家庭更加重视,积极配合诊疗,接受正规产检高于自然受孕组,使得在妊娠过程中有更好的医疗干预。

辅助生殖技术助孕双胎妊娠与自然受孕双胎妊娠并发 ICP 孕妇在围产期监测的 TBA、ALT、AST 等生化指标上差异无统计学意义,但均高于对照组。双胎妊娠并发 ICP 相当于单胎妊娠的 2 倍,而 ICP 对围产期母儿均有不同程度的危害,有学者建议对双胎孕妇建立早期诊断 ICP 的流程,通过监测 TBA 等生化指标,评估围产期并发症发生的风险^[9-10],并结合临床表现进行分度管理,并积极临床干预,可有效地改善围产期母儿结局。

本资料中辅助生殖技术助孕双胎妊娠并发 ICP 的入院孕周、分娩孕周与自然受孕组相比差异无统计学意义,但辅助生殖技术助孕组稍晚于自然受孕组。辅助生殖技术助孕组新生儿出生体重大于自然受孕组,差异有统计学意义,可能与辅助生殖技术助孕组孕妇更加重视孕期检查及营养的补充有关。研究^[11]表明,妊娠并发 ICP 的孕妇在 36 周立即终止妊娠,是最理想的选择。辅助生殖技术助孕组平均分娩孕周为 36.22 周,其新生儿平均出生体重为 2 540 g;符合足月儿出生体重标准,且未发现更多的围产期并发症,本结果与国外研究^[11]相符;故双胎妊娠并发 ICP 达到 36 孕周时,应充分评估母儿情况,适时终止妊娠。在剖宫产率、Apgar 评分、早产、胎膜早破、胎儿窘迫、产后 24 h 出血量比较上,两组之间差异无统计学意义。本研究显示辅助生殖技术助孕双胎妊娠并发 ICP 的孕妇并不比自然受孕组有更高的围产期并发症的风险。从收集的资料来看,自然受孕组出现了 1 例新生儿畸形,3 例新生儿死亡;而在辅助生殖技术助孕组中未发现,可能系该组的病例总数较少。

本研究提示辅助生殖技术助孕双胎妊娠不增加 ICP 的发生,围产期并发症较自然受孕双胎妊娠也无明显增加。但双胎妊娠本身并发 ICP 的几率远远

高于单胎妊娠,ICP在围产期有不同程度的母婴危害,可能发生难以预测的胎死宫内等严重不良事件;建议在临床诊疗过程中,可采用单胚胎移植或早期减胎来降低双胎妊娠率,从而降低ICP的发生。同时重视双胎妊娠的孕期规范管理,做到对ICP早发现、早诊断、早治疗,适时终止妊娠,降低发生围产期不良事件的风险。

参考文献

- [1] 谢幸,苟文丽. 妇产科学[M](第8版). 北京:人民卫生出版社,2013:73-5.
- [2] Gonzalez M C, Reyes H, Arrese M, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy in twin pregnancies[J]. *J Hepatol*, 1989, 9(1): 84-90.
- [3] Riosco A J, Ivankovic M B, Manzur A, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a retrospective case-control study of perinatal outcome[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1994, 170(3): 890-5.
- [4] Savonius H, Riikonen S, Gylling H, et al. Pregnancy outcome with intrahepatic cholestasis[J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2000, 79(4): 323-5.
- [5] Arrese M, Macias R I, Briz O, et al. Molecular pathogenesis of intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. *Expert Rev Mol Med*, 2008, 10: e9.
- [6] 吴娟,曹云霞. 248例辅助生殖技术后双胎妊娠结局[J]. *安徽医科大学学报*, 2006, 41(3): 341-3.
- [7] 中华医学会妇产科学分会产科学组. 2011年中华医学会妇产科学分会妊娠期肝内胆汁淤积症诊疗指南[J]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2013, 5(7): 34-9.
- [8] 邓瑛,王洁,刘大艳,等. 辅助生育技术助孕双胎妊娠并发症及结局的临床分析[J]. *华中科技大学学报(医学版)*, 2014, 43(4): 459-62.
- [9] Williamson C, Geenes V. Intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. *Obstet Gynecol*, 2014, 124(1): 120-33.
- [10] Brouwers L, Koster M P, Page-Christiaens G C, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: maternal and fetal outcomes associated with elevated bile acid levels[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2015, 212(1): e1-7.
- [11] Lo J O, Shaffer B L, Allen A J, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and timing of delivery[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014: 1-5 [Epub ahead of print].

Clinical analysis on twin pregnancy with ICP of assisted reproductive techniques conception and natural conception

Tao Zhiyun¹, Chen Xianxia², Zhang Ying¹, et al

(¹Dept of Gynecology and Obstetrics, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022;

²Dept of Gynecology and Obstetrics, Anhui Women And Child Health Care Hospital, Hefei 230001)

Abstract To analyse intrahepatic cholestasia of pregnancy (ICP) occurrence in 582 cases of twin pregnancy conceived by assisted reproductive techniques and natural conception retrospectively, and to analyse its influence on perinatal complications. The percentage in the group of assisted reproductive techniques twin pregnancies with ICP (ART group) was 8.53%, which was 16.98% in the group of naturally conceived twin pregnancies with ICP (naturally conceived group), and the severity of ICP in ART group was 22.73%, which was 54.55% in the naturally conceived group. To compare the two groups in TBA, ALT, AST, hospitalized pregnant weeks, the weeks of delivery, the rate of cesarean section, the Apgar score, premature birth, premature rupture of membranes and fetal distress, 24-hour postpartum hemorrhage volume, there were no statistically significant differences. The neonatal weight of ART group was greater than the naturally conceived group. Twin pregnancies conceived by assisted reproductive technology did not increase the incidence of ICP. And there were no differences in complications of perinatal period.

Key words conception assisted by reproductive techniques; natural conception; twin pregnancy; intrahepatic cholestasia of pregnancy