

· 论著 ·

妊娠期肝内胆汁淤积症与子痫前期的相关性研究*

程 威^{1,2,3,4} 杨 璇^{2,3,4} 钟世林^{2,3,4,*} 邓玉清^{1,2,3,4,*}

1.汕头大学医学院(广东 汕头 515041)

2.北京大学深圳医院妇产中心(广东 深圳 518036)

3.深圳北京大学香港科技大学医学中心妇产科学研究所(广东 深圳 518036)

4.深圳市女性重大疾病早期诊断技术重点实验室(广东 深圳 518036)

【摘要】目的 探讨妊娠期肝内胆汁淤积症(ICP)与子痫前期(PE)的相关性。方法 选择2013年2月-2021年2月在我院产科分娩的PE 864例(PE组)和同期分娩的非PE 33909例(非PE组)作为研究对象,分析两组中ICP的比例,并进行多因素分析和分层分析探讨ICP与PE的相关性。结果 (1)PE组中年龄、BMI及辅助生育受孕、ICP、妊娠期糖尿病、双胎妊娠、抗磷脂综合征和系统性红斑狼疮的比例均显著大于非PE组($P<0.05$);(2)多因素分析提示年龄、BMI、辅助生育受孕、ICP、双胎妊娠、系统性红斑狼疮和抗磷脂综合征与PE显著相关($P<0.05$),其中ICP对PE的OR值为2.159(95%CI: 1.434-3.251, $P<0.01$);(3)分层分析提示在孕妇年龄 <35 岁、体重不足($BMI<18.5\text{kg/m}^2$)、正常BMI($18.5\text{kg/m}^2\leq BMI<24.0\text{kg/m}^2$)、单胎妊娠和初产妇中,ICP与PE显著相关($P<0.05$),其OR值分别为2.871(95%CI:1.869-4.410)、3.935(95%CI: 1.633-9.483)、1.954(95%CI: 1.127-3.386)、2.307(95%CI: 1.473-3.613)、2.424(95%CI: 1.495-3.930)。结论 ICP与PE显著相关,在孕妇年龄小于35岁、BMI $<24.0\text{kg/m}^2$ 、单胎妊娠和初产妇中尤为明显,ICP可能是PE的重要风险因素。

【关键词】妊娠期肝内胆汁淤积;子痫前期;初产妇;双胎妊娠;高龄妊娠;相关性

【中图分类号】R714.14

【文献标识码】A

【基金项目】深圳市科技计划项目资助(JCYJ20210324110206017);深圳市高水平医院建设专项经费资助(粤办函[2019]260号);深圳市“医疗卫生三名工程”项目资助(SZSM202011016)

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2024.1.043

The Correlation between Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy and Preeclampsia*

CHENG Wei^{1,2,3,4}, YANG Ao^{2,3,4}, ZHONG Shi-lin^{2,3,4,*}, DENG Yu-qing^{1,2,3,4,*}

1.Shantou University Medical College, Shantou 515041, Guangdong Province, China;

2.Department of Obstetrics and Gynecology, Peking University Shenzhen Hospital, Shenzhen 518036, Guangdong Province, China

3.Institute of Obstetrics and Gynecology, Shenzhen PKU-HKUST Medical Center, Shenzhen 518036, Guangdong Province, China

4.Shenzhen Key Laboratory on Technology for Early Diagnosis of Major Gynecologic Diseases, Shenzhen 518036, Guangdong Province, China

Abstract: Objective To investigate the correlation between intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP) and preeclampsia (PE). **Methods** 864 cases of PE (PE group) and 33909 cases of non-PE (non-PE group) who delivered in Peking University Shenzhen Hospital from February 2013 to February 2021 were selected as the study objects. The proportion of ICP in the two groups was analyzed, and the correlation between ICP and PE was analyzed by multivariate analysis and stratified analysis. **Results** (1) The proportions of age, BMI, mode of conception, ICP, gestational diabetes mellitus, twin pregnancy, antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus in PE group were significantly higher than those in non-PE group ($P<0.05$); (2) Multivariate analysis showed that age, BMI, assisted fertility, ICP, twin pregnancy, systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome were significantly correlated with PE ($P<0.05$), and the OR value of ICP for PE was 2.159 (95%CI: 1.434-3.251, $P<0.01$). (3) Stratified analysis indicated that ICP was significantly correlated with PE in pregnant women <35 years old, underweight ($BMI<18.5\text{kg/m}^2$), normal BMI ($18.5\text{kg/m}^2\leq BMI<24.0\text{kg/m}^2$), single pregnancy and primipara ($P<0.05$). The OR values were 2.871(95%CI:1.869-4.410)、3.935(95%CI: 1.633-9.483)、1.954(95%CI: 1.127-3.386)、2.307(95%CI: 1.473-3.613)、2.424(95%CI: 1.495-3.930) respectively. **Conclusion** ICP is significantly associated with PE, especially in pregnant women younger than 35 years old, BMI $<24.0\text{kg/m}^2$, single pregnancy and first-time mothers. ICP may be an important risk factor for PE.

Keywords: Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy; Preeclampsia; Primipara; Twin Pregnancy; Advanced Pregnancy; Correlation

子痫前期(preeclampsia, PE)是指妊娠期出现高血压和蛋白尿的一种妊娠特有疾病,全球PE发病率接近2-8%^[1],PE对母体和胎儿均带来显著不良影响^[2]。因此,探讨PE的发病风险因素并采取相应的防治措施非常重要。已知超重或肥胖、高血压病史、糖尿病病史、肾炎病史、高血压家族史因素均与PE发病密切相关^[3]。近年研究提示,肠道菌群失调^[4]、胆汁酸代谢异常^[5]可能与PE发病存在相关性。妊娠期肝内胆汁淤积症(intrahepatic cholestasis of pregnancy, ICP)属于一种胆汁酸代谢异常性疾病,已有研究提示ICP病例中PE发病风险增加^[6],但是并未根据妊娠年龄、体重指数、胎儿个数和产次进行分层探讨,且未见中国人群的大样本研究。因此,本研究通过收集中国人群的大样本资料,分析ICP与PE之间的相关性,为PE的防治提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选择2013年2月1日-2021年2月28日在北京大学深圳医院住院分娩的864例PE患者作为研究组,并选取同期分娩的非PE孕妇33909例作为对照组。

纳入标准:分娩孕周 ≥ 28 周;体重指数(body mass index, BMI)15~50kg/m²;年龄18~50岁。排除标准:非本院分娩者;妊娠28周内分娩者;三胎及以上妊娠;分娩孕周、体重指数、胎儿个数等信息缺失者。本研究通过北京大学深圳医院伦理委员会的批准(伦理批号:北大深医伦审(研)[2023]第(103)号)。

1.2 相关疾病诊断标准

1.2.1 PE的诊断标准 参考《妇产科学》第九版教科书^[7]。

1.2.2 ICP的诊断标准 参考2015年《妊娠期肝内胆汁淤积症

【第一作者】程 威,男,主治医师,主要研究方向:病理产科。E-mail: 75408751@qq.com

【通讯作者】邓玉清,女,主任,主要研究方向:产前诊断。E-mail: dengyuqing666@163.com

钟世林,男,副主任,主要研究方向:产前诊断。E-mail: zhongshilin2013@163.com

诊疗指南》^[8]，妊娠期总胆汁酸水平 $\geq 10\mu\text{mol/L}$ 可诊断为ICP，可伴有皮肤瘙痒或肝功能异常，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。

1.3 研究方法

1.3.1 收集两组孕妇的年龄、妊娠早期的BMI、受孕方式、新生儿性别、是否合并ICP、子痫前期(PE)、妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)、双胞胎妊娠、多囊卵巢综合征(polycystic ovarian syndrome, PCOS)、系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)、抗磷脂综合征(antiphospholipid syndrome, APS)、甲状腺功能亢进、甲状腺功能减退、血小板减少症、心脏疾病(包括先天性心脏病、风湿性心脏病)等信息，采用单因素分析法，对比分析两组中的各相关因素统计值。

1.3.2 将单因素分析中 $P<0.10$ 的自变量纳入Logistic多因素分析模型，分析ICP等因素是否属于PE独立相关因素。

1.3.3 以是孕妇年龄、胎儿个数、产次作为分层因素，分层分析各亚组中ICP是否属于PE的影响因素。根据孕妇年龄分为2个亚组：(1)非高龄妊娠亚组(妊娠年龄18~34岁)；(2)高龄妊娠亚组(妊娠年龄 ≥ 35 岁)。根据胎儿个数分2个亚组：(1)单胎妊娠亚组；(2)双胞胎妊娠亚组。根据产次分2个亚组：(1)初产妇亚组(本次妊娠的产次=1)；(2)经产妇亚组(本次妊娠的产次 ≥ 2)。

1.4 统计学方法 所有数据均采用SPSS 24.0统计学软件进行处理。计数资料以n(%)表示，组间比较采用卡方检验。对于计量资料，先通过偏度值和峰度值计算Z值，若Z值处于-1.96至1.96之间则认为符合正态分布，否则认为不符合正态分布，正态分布的连续变量用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示，组间比较采用t检验；不符合正态分布的连续变量用中位数(25%分位数-75%分位数)表示，组间比较采用Mann-Whitney U检验。多因素分析采用Logistic回归模型。所有的假设检验，当 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 单因素分析结果 PE组的年龄、BMI均显著大于非PE组($P<0.05$)，PE组的辅助生育受孕、ICP、妊娠期糖尿病(GDM)、双胞胎妊娠、抗磷脂综合征(APS)和系统性红斑狼疮(SLE)的比例均显著大于非PE组($P<0.05$)(见表1)。

表1 PE组与非PE组中相关因素的对比分析

相关因素	PE组(n=864)	非PE组(n=33909)	t/Z / χ^2	P
年龄(岁) *	31.8 $\pm$ 4.9	30.7 $\pm$ 4.2	6.425	0.000
BMI (kg/m ²)#	22.3(20.1-24.9)	20.5(19.0-22.4)	16.011	0.000
汉族[n(%)]	812(94.0)	32236(95.1)	2.103	0.147
辅助生育受孕[n(%)]	136(15.7)	2336(6.9)	99.968	0.000
ICP[n(%)]	26(3.0)	468(1.4)	15.966	0.000
GDM[n(%)]	177(20.5)	5209(15.4)	16.902	0.000
双胞胎妊娠[n(%)]	108(12.5)	1166(3.4)	196.001	0.000
血小板减少症[n(%)]	9(1.0)	256(0.8)	0.916	0.339
甲状腺功能减退[n(%)]	70(8.1)	2376(7.0)	1.544	0.214
甲状腺功能亢进[n(%)]	15(1.7)	389(1.1)	2.545	0.111
风湿性心脏病[n(%)]	0(0.0)	43(0.1)	1.097	0.295
先天性心脏病[n(%)]	0(0.0)	65(0.2)	1.659	0.198
APS[n(%)]	6(0.7)	75(0.2)	8.120	0.004
SLE[n(%)]	11(1.3)	191(0.6)	7.351	0.007
PCOS[n(%)]	4(0.5)	72(0.2)	2.427	0.119

注：*符合正态分布，采用t检验；#不符合正态分布，采用Mann-Whitney U检验。PE：子痫前期；BMI:体重指数；ICP：妊娠期肝内胆汁淤积症；GDM：妊娠期糖尿病；APS：抗磷脂综合征；SLE：系统性红斑狼疮；PCOS：多囊卵巢综合征。

2.2 多因素分析结果 通过Logistic多因素回归分析提示，年龄、BMI、辅助生育受孕、ICP、双胞胎妊娠、系统性红斑狼疮(SLE)和抗磷脂综合征(APS)均是PE的独立相关因素($P<0.05$)(见表2)。其中ICP对PE的OR值为2.159(95%CI: 1.434-3.251, $P<0.01$)。

2.3 ROC分析结果 将年龄、BMI、辅助生育受孕、ICP、双胞胎妊娠、系统性红斑狼疮(SLE)和抗磷脂综合征(APS)作为影响因素，制作这些因素对PE的ROC曲线，计算ROC曲线下面积为0.691(95%CI: 0.672-0.711)($P<0.05$)(见表2)。

2.4 分层分析结果 在各个亚组中分别进行Logistic多因素回归分析，结果提示，在孕妇年龄 <35 岁、体重不足($\text{BMI}<18.5\text{kg/m}^2$)、正常BMI($18.5\text{kg/m}^2\leq\text{BMI}<24.0\text{kg/m}^2$)、单胎妊娠和初产妇中，ICP为PE的独立相关因素($P<0.05$)，在高龄妊娠(年龄 ≥ 35 岁)、超重或肥胖($\text{BMI}\geq 24.0\text{kg/m}^2$)或经产妇中，ICP对PE的相关性不显著($P>0.05$)(见表3)。

表2 ICP对PE的Logistic多因素分析

相关因素	回归系数	标准差	Wald值	P	OR	95% CI
年龄	0.030	0.008	13.226	0.000	1.030	1.014-1.047
BMI	0.153	0.009	283.730	0.000	1.166	1.145-1.187
辅助生育	0.346	0.115	8.979	0.003	1.413	1.127-1.772
ICP	0.770	0.209	13.597	0.000	2.159	1.434-3.251
GDM	0.056	0.089	0.391	0.532	1.057	0.888-1.259
双胞胎妊娠	1.095	0.127	73.990	0.000	2.990	2.329-3.837
SLE	0.876	0.318	7.581	0.006	2.401	1.287-4.479
APS	0.911	0.435	4.374	0.036	2.486	1.059-5.837

表3 ICP对PE的Logistic多因素分层分析

分亚组	多因素回归模型中ICP对PE的统计值#					
	回归系数	标准差	Wald值	P	OR	95% CI
孕妇年龄						
<35岁	1.055	0.219	23.208	0.000	2.871	1.869-4.410
孕妇年龄						
≥ 35 岁	-0.697	0.729	0.913	0.339	0.498	0.119-2.079
体重不足	1.370	0.449	9.317	0.002	3.935	1.633-9.483
正常BMI	0.670	0.281	5.692	0.017	1.954	1.127-3.386
超重或肥胖	0.556	0.441	1.585	0.208	1.743	0.734-4.142
单胎妊娠	0.836	0.229	13.345	0.000	2.307	1.473-3.613
双胞胎妊娠	0.410	0.494	0.687	0.407	1.507	0.572-3.971
初产妇	0.885	0.247	12.888	0.000	2.424	1.495-3.930
经产妇	0.528	0.396	1.782	0.182	1.696	0.781-3.684

注：#纳入Logistic多因素回归模型的因素与表2 相同。



