

# 妊娠期肝内胆汁淤积症临床诊治和管理指南（2024 版）

**【摘要】** 妊娠期肝内胆汁淤积症（ICP）是妊娠中晚期的重要并发症，可导致死胎、早产等围产儿严重并发症。中华医学会妇产科学分会产科学组和中华医学会儿科学分会围产医学分会组织国内专家，基于国内外指南、共识和新近发表的循证医学证据，围绕 ICP 的高危因素、临床表现、围产结局、诊断、严重程度分级、母胎监测、治疗方法、终止妊娠时机和方式、产后随访等 10 个关键的临床问题，组织会议反复讨论并提出相应的推荐意见，以指导 ICP 的临床诊治和管理。

妊娠期肝内胆汁淤积症（intrahepatic cholestasis of pregnancy, ICP）是一种发生于妊娠中晚期的重要产科并发症。ICP 的临床特征是皮肤瘙痒和血清总胆汁酸（total bile acid, TBA）水平升高，并多在分娩后迅速消退。ICP 对母体风险很小，但血清胆汁酸可通过胎盘屏障并在胎儿体内及羊水中蓄积，可导致死胎、羊水胎粪污染和早产等严重并发症 [1- 2]。中国已经在 ICP 的诊治中积累了一定的临床经验，中华医学会妇产科学分会产科学组分别在 2011 年和 2015 年制订了第 1、2 版《妊娠期肝内胆汁淤积症诊疗指南》（以下分别简称 2011 版中华医学会指南、2015 版中华医学会指南）[3- 4]，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进展和认识。为降低围产期相关母儿并发症的发生，指导临床诊断和治疗 ICP，中华医学会妇产科学分会产科学组和中华医学会儿科学分会围产医学分会组织国内多位专家，基于国内外指南、共识和新近发表的循证医学证据，围绕 ICP 的高危因素、临床表现、围产结局、诊断、严重程度分度、母胎监测、治疗方法、终止妊娠时机和方式、产后随访等 10 个关键的临床问题，组织会议反复讨论并提出相应的推荐意见，以指

导 ICP 的临床诊治和管理。

本指南由中华医学会妇产科学分会产科学组和中华医学会围产医学分会发起，立足于解决 ICP 诊疗过程中的相关问题。临床问题和推荐意见的构建遵循 WHO 关于专家共识和指南的定义以及中华医学会关于专家共识的规定 [5]。

本指南通过专家咨询，并基于文献调研结果拟定临床问题。检索时间段为 2018 年 1 月至 2023 年 7 月，检索数据库主要为 PubMed、中国知网、万方数据。英文检索词主要包括“intrahepatic cholestasis”“pregnancy”“stillbirth”“preterm labor”“bile acid”“ursodeoxycholic acid”，中文检索词主要包括“妊娠期肝内胆汁淤积症”“早产”“死胎”“胆汁酸”“熊去氧胆酸”。文献的观察对象为 ICP 孕妇，年龄、种族和国籍不限。治疗措施为药物治疗和终止妊娠。结局指标主要为围产期结局，包括死胎、早产等不良并发症的发生率等。首选国内外公开发表的荟萃分析、系统评价和大样本量的随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT)，若无则纳入队列研究或样本量较少的 RCT。排除动物实验、细胞实验、发表语言非中文或英文、无法获取全文以及质量较低的文献。筛选文献时，主要通过阅读标题、目录和摘要排除无效文献。纳入文献按照重要性进行精读、泛读、寻读和略读。

本指南推荐意见的拟定主要基于高质量的循证证据，对于证据质量较低或缺少循证证据的临床问题，基于确认的推荐意见、循证证据和专家意见起草初稿。初稿形成后，组织相关同行专家进行评审，并根据评审意见对指南初稿进行修正。修正稿在经得所有专家确认后发布。本指南计划 3~5 年内根据临床证据的发表情况进行更新。

### **临床问题 1：与 ICP 相关的高危因素有哪些？**

ICP 发病有明显的地域和种族差异，世界各地的 ICP 发病率有很大差异，从 <1% 到 27.6% 不等 [6-7]。中国以四川、重庆等长江流域地区发病率最高，2000 年，四川大学华西第二医院住院孕产妇中，ICP 孕妇的占比达 6.0%；2020 年的研究显示，中国 ICP 的发病率为 6.06% [8-9]。及时识别 ICP 的高危因素有助于尽早实施恰当的产前干预。目前发表的临床研究中揭示的 ICP 高危因素并不完全一致。有队列研究对纳入的 39742 例孕产妇分析显示，孕产妇年龄 <25 岁或 >35 岁、孕前体重指数 (body mass index, BMI) 过低和过高、乙肝表面抗原阳性、多胎妊娠、母亲教育程度低、妊娠期体重增加不达标、体外受精、剖宫产史及 ≥2 次流产史与 ICP 的风险增加有关 [10]。除了上述因素，另有纳入 39244 例孕产妇的回顾性研究分析发现，患有妊娠期高血压、子痫前期、血小板减少症、高脂血症和妊娠期糖尿病 (gestational diabetes mellitus, GDM) 的孕妇患 ICP 的风险较高 [11]。有研究聚焦于血清 TBA >100 μmol/L 的极重度 ICP 孕妇，结果发现，在 ICP 孕妇中，GDM、ICP 病史、既往胆囊切除术和吸烟史的孕妇更有可能发展为极重度 ICP [12]。此外，既往有肝胆疾病史的妇女更容易患 ICP。芬兰的一项基于人群的 RCT 显示，患有丙型肝炎 (RR=3.5, 95%CI 为 1.6~7.6)、非酒精性肝硬化 (RR=8.2, 95%CI 为 1.9~35.5)、胆结石和胆囊炎 (RR=3.7, 95%CI 为 3.2~4.2) 和非酒精性胰腺炎 (RR=3.2, 95%CI 为 1.7~5.7) 的妇女发生 ICP 的概率较高 [13]。建议临床医师排查 ICP 的高危因素，尤其是 ICP 高发地区；关注孕妇年龄、体重、生育史以及既往病史（包括 ICP 病史、乙型肝炎病史、肝胆疾病史）。此外，还应做好妊娠期宣教、妊娠期保健与评估，监测妊娠期血压、血糖、体重增长出现异常等情况，及时发现和控制高危因素。

**【推荐意见 1-1】** ICP 的高危因素包括孕妇年龄 (<25 岁或 >35 岁)、孕前

BMI（过低和过高）、多胎妊娠、体外受精、剖宫产史、≥2次流产史、乙型肝炎表面抗原阳性、妊娠期高血压疾病、血小板减少症、高脂血症、GDM 以及既往有肝胆疾病史等。（强推荐，证据等级中）

**【推荐意见 1- 2】**建议临床医师筛查 ICP 的高危因素，尤其是在 ICP 高发地区；做好妊娠期宣教、妊娠期保健与评估，监测妊娠期血压、血糖、体重增长出现异常等情况，及时发现和控制高危因素。（强推荐，证据等级中）

### **临床问题 2：ICP 有何临床表现？**

ICP 最初的主要症状为发生在妊娠中晚期（通常在妊娠 30 周以后）的皮肤瘙痒，常见部位是手掌和足底，但也可能出现在身体其他部位。皮肤瘙痒常于夜间加剧，可能导致失眠、易怒，甚至抑郁 [14]。Glantz 等 [15] 在 1999—2002 年纳入了 45000 多例孕妇进行研究发现，皮肤瘙痒的发生率约为 2.1%，而 ICP 的发生率约为 1.5%。另有研究报道，皮肤瘙痒是妊娠期较为常见的症状，23% 的孕妇出现皮肤瘙痒 [14]。因此，需要排除其他相关疾病导致的皮肤瘙痒如获得性免疫缺陷综合征（AIDS）、肝脏疾病、慢性肾功能衰竭，以及与妊娠相关的疾病包括妊娠特发性皮疹、妊娠性多形疹、妊娠期类天疱疮等。ICP 引起的皮肤瘙痒除了出现皮肤抓痕外，通常无皮疹，但严重的瘙痒可导致皮肤结节性痒疹，可能被误诊为皮疹 [16]。2015 版中华医学会指南指出，皮肤瘙痒是 ICP 主要的首发症状，同时可伴有皮肤抓痕 [4]。

此外，皮肤瘙痒发生后的 4 周内，部分 ICP 孕妇可出现轻度黄疸 [4, 17]，但发生率报道不一，为 10%~25%。美国母胎医学学会（Society for Maternal-Fetal Medicine, SMFM）指南（2020）认为，黄疸在 ICP 中并不常见，偶尔可能出现尿色加深、粪便颜色变浅等情况，但较为少见，此时可能合并其他胆脏疾

病 [18]。其他少见症状包括腹痛、恶心、呕吐、食欲不振、脂肪泻等。ICP 的临床症状于分娩后 1~3 周内自行消退，这更是 ICP 的临床特点。

**【推荐意见 2】**如果孕妇于妊娠中晚期出现皮肤瘙痒，伴有抓痕、黄疸或消化道症状，推荐临床医师关注上述症状并对孕妇进行 ICP 筛查。（强推荐，证据等级高）

### 临床问题 3：ICP 对围产结局有何影响？

ICP 可导致严重的围产儿并发症，包括胎儿窘迫、羊水胎粪污染、死胎、早产（包括治疗性和自发性）等。ICP 孕妇死胎的发生率显著高于非 ICP 孕妇。美国报道的 ICP 孕妇 37 周及以上孕周死胎的发生率为 0.1%~0.3% [19-20]。排除其他可能导致死胎的原因（如子痫前期、妊娠期糖尿病、胎儿生长受限、胎儿畸形等），妊娠 37 周后因 ICP 引起的死胎发生率约为 1.2% [21]。一项研究发现，20 例与 ICP 相关的死胎病例中，其中位死亡孕周为妊娠 38 周，仅有 2 例死胎发生于妊娠 37 周之前 [22]。

ICP 孕妇死胎的发生与孕妇血清 TBA 水平有关 [23-24]。一项前瞻性队列研究评估了孕妇血清 TBA 水平对胎儿的影响，在校正了年龄、BMI、种族等因素后发现，ICP 孕妇血清 TBA  $\geq 40 \mu\text{mol/L}$  时死胎的发生率显著高于非 ICP 孕妇 [25]。2019 年的一项研究证实，与非 ICP 孕妇相比，血清 TBA 水平为  $10\sim 39 \mu\text{mol/L}$  组与  $40\sim 99 \mu\text{mol/L}$  组死胎的发生率并无显著差异，而  $\geq 100 \mu\text{mol/L}$  组死胎的发生率显著升高，达 3.44% (RR=30.50, 95%CI 为 8.83~105.30) [26]；类似的研究结论在另一项系统评价中也得到了证实，孕妇血清 TBA  $\geq 100 \mu\text{mol/L}$  时，死胎的发生率为 5.9%，围产儿死亡率为 6.8% [27]。因此，2022 年英国皇家妇产科医师学院 (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, RCOG)

ICP指南[28]指出，ICP孕妇血清TBA $<100\mu\text{mol/L}$ 时并不会导致死胎发生率升高，仅当血清TBA $\geq 100\mu\text{mol/L}$ 时，死胎的发生率会显著升高。然而，上述研究数据和指南应该谨慎解读，因为在其引用的大多数研究中，孕妇已通过有效的ICP管理以预防死胎的发生，从而降低了ICP的死胎发生率。因此，SMFM指南[18]也指出，尽管ICP孕妇血清TBA水平较低时死胎的发生率较低，但是，当血清TBA $<40\mu\text{mol/L}$ 时，死胎等围产儿不良结局的发生风险仍有增加，需要警惕和重视。

ICP可导致治疗性或自发性早产风险显著升高[29]。自发性早产孕妇瘙痒症状会更早出现，并且自发性早产的发生率随着孕妇血清TBA水平的升高而增高。TBA水平 $10\sim 39\mu\text{mol/L}$ 和 $40\sim 99\mu\text{mol/L}$ 时早产的发生率分别为5.4%和8.6%，而TBA $\geq 100\mu\text{mol/L}$ 时早产的发生率显著升高达18.2%[27]。而另一项类似研究发现，血清TBA水平为 $10\sim 39$ 、 $40\sim 99$ 和 $\geq 100\mu\text{mol/L}$ 的孕妇，早产的发生率分别为16.5%（373/2264）、19.1%（261/1368）和30.5%（157/514）[26]。有限的证据表明，ICP孕妇子痫前期的发生风险增加。瑞典的大型队列研究发现，ICP孕妇子痫前期的校正后发生风险为2.62（95%CI为2.32~2.78）[30]。另一项随机（非匹配）选择性对照研究发现，患有ICP的孕妇子痫前期的发生率增高约5倍，其中血清TBA $\geq 40\mu\text{mol/L}$ 的孕妇风险最高。子痫前期通常发生于ICP诊断2~4周后，且所有病例中蛋白尿均先于血压升高出现[31]。

此外，当TBA $\geq 40\mu\text{mol/L}$ 时其他围产儿不良结局的发生风险也会显著升高，包括胎儿窘迫（约19%）、新生儿窒息（5分钟Apgar评分 $<7$ 分为2%，脐动脉pH值 $<7$ 为1%）、羊水胎粪污染（约15%）等[26, 32]。

**【推荐意见3-1】产前检查时应告知ICP孕妇相关围产结局，ICP主要不**

不良结局包括死胎、早产（包括自发性和医源性）、羊水胎粪污染、新生儿呼吸窘迫综合征、子痫前期等。（强推荐，证据等级高）

**【推荐意见 3- 2】**死胎和早产的发生风险与血清 TBA 水平有关，当孕妇血清 TBA  $\geq 100 \mu\text{mol/L}$  时，死胎和早产的发生风险显著升高。（强推荐，证据等级中）

#### 临床问题 4：如何诊断 ICP？

妊娠期间出现其他原因无法解释的皮肤瘙痒，应警惕 ICP。妊娠期 23% 的孕妇会出现皮肤瘙痒，但只有 1.6% 由 ICP 所致 [14]。皮肤瘙痒是 ICP 最常见的临床首发症状，先于实验室指标异常出现，通常发生于妊娠晚期 [33]。ICP 所致皮肤瘙痒无原发性皮损，偶有皮肤抓痕，主要影响手掌及足底，逐渐延及全身，夜间加重，分娩后快速消退。临床上应重视病史询问及身体检查，同时注意与皮肤瘙痒常见病因如妊娠特发性皮疹、妊娠性多形疹、妊娠期类天疱疮等进行鉴别，其中最常见妊娠瘙痒性疾病是妊娠特发性皮疹，其与面部、眼睑、颈部、肘前窝和腋窝、躯干、四肢的湿疹样皮疹有关 [34]。当妊娠晚期出现皮肤瘙痒，偶有皮肤抓痕、昼轻夜重，应考虑 ICP 所致，需动态检测孕妇血清 TBA 水平及肝功能变化等实验室指标，避免漏诊及延迟诊断 [18]。

国际上对于 ICP 的实验室诊断至今尚无统一标准。一项研究正常孕妇血清 TBA 参考值的结果显示，正常孕妇血清 TBA 水平波动于  $0.3\sim 9.8 \mu\text{mol/L}$ ，整个妊娠期无显著变化 [35]。部分指南将孕妇血清 TBA  $\geq 10 \mu\text{mol/L}$  作为诊断 ICP 的阈值比较合理，2015 版中华医学会指南和 2020 年 SMFM 指南均提出，孕妇空腹血清 TBA  $\geq 10 \mu\text{mol/L}$  可诊断 ICP [4, 18]。但此阈值对于 ICP 诊断的准确率有待商榷。孕妇血清 TBA 水平可能受到进食的影响，餐后血清 TBA 水平通常高于空

腹 [32]。一项 RCT 研究显示，餐后 TBA 水平的诊断准确率更高，非空腹 TBA  $\geq 40 \mu\text{mol/L}$  可诊断重度 ICP，且当餐后 TBA  $< 19 \mu\text{mol/L}$  时自发性早产或死胎的发生率没有增高，故将餐后 TBA  $\geq 19 \mu\text{mol/L}$  作为诊断阈值可提高 ICP 诊断的准确率 [36]。基于此项研究结果，2022 年 RCOG 指南 [28] 以及 2023 年澳大利亚和新西兰产科医学会 (SOMANZ) 专家共识 [37] 均将餐后 TBA  $\geq 19 \mu\text{mol/L}$  作为 ICP 的诊断标准。基于已有证据，本共识推荐将空腹血清 TBA  $\geq 10 \mu\text{mol/L}$  或餐后血清 TBA  $\geq 19 \mu\text{mol/L}$  作为 ICP 的诊断标准。

虽然 90% 的 ICP 孕妇血清 TBA 水平升高是最早出现的血液生化检查异常指标，但血清氨基转移酶（转氨酶）也是临床诊断 ICP 时常用的生化参考指标，虽然敏感度没有 TBA 高，但 2015 版中华医学会指南 [4]、2020 年 SMM 指南 [18]、2022 年 RCOG 年指南 [28] 以及 2023 年 SOMANZ 专家共识 [37] 均推荐有必要进行血清转氨酶检测，尤其是当孕妇出现体重降低、食欲差、黄疸、疲劳不适、上腹痛时，可以行血清转氨酶检测，但血清转氨酶不是诊断 ICP 的必要标准 [38]。此外，确立 ICP 的诊断必须排除其他原因引起的皮肤瘙痒或血清 TBA 水平升高等实验室指标异常。所有的指南和专家共识均建议诊断 ICP 应排除肝炎病毒、EB 病毒、巨细胞病毒感染等，同时建议常规行超声检查以排除孕妇的肝胆疾病。

**【推荐意见 4-1】** 妊娠期间出现其他原因无法解释的皮肤瘙痒，应警惕 ICP。（强推荐，证据等级高）

**【推荐意见 4-2】** 孕妇空腹 TBA  $\geq 10 \mu\text{mol/L}$  或餐后 TBA  $\geq 19 \mu\text{mol/L}$  可诊断为 ICP。（强推荐，证据等级高）

**【推荐意见 4-3】** 血清转氨酶可作为 ICP 诊断的生化参考指标，但不是诊断 ICP 的必要标准。（弱推荐，证据等级低）

**【推荐意见 4-4】**确立 ICP 的诊断必须排除其他原因引起的皮肤瘙痒或者血清 TBA 水平升高等实验室指标异常。建议常规行超声检查以排除孕妇的肝胆疾病。（强推荐，证据等级高）

#### **临床问题 5：如何对 ICP 的严重程度进行分度？**

ICP 孕妇血清 TBA 水平与不良围产结局密切相关。多项研究表明，孕妇血清 TBA  $\geq 10 \mu\text{mol/L}$  时，死胎、早产、新生儿窒息、新生儿呼吸窘迫综合征及胎儿心脏功能障碍等的发生风险更高 [22, 25, 32, 39]，为此，孕妇血清 TBA 水平是 ICP 分度的主要指标。我国最早于 2004 年首次提出将 ICP 进行分度（分为轻度 ICP 和重度 ICP），并发现对 ICP 进行分度有助于改善围产儿预后 [40]。此后，2015 版中华医学会指南 [4] 建议，根据孕妇血清 TBA 水平将 ICP 分为轻度及重度，将 TBA 水平  $10 \sim 39 \mu\text{mol/L}$  定义为轻度 ICP；将 TBA  $\geq 40 \mu\text{mol/L}$ 、严重瘙痒、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 致围产儿死亡者等之一）、早发型 ICP 等视为重度 ICP。在此指南基础上，结合目前最新研究结果 [26-27, 36]，本指南推荐将符合下列条件之一者定义为重度 ICP：（1）孕妇血清 TBA 水平为  $10 \sim 99 \mu\text{mol/L}$ ；（2）血清胆红素水平升高；（3）伴有其他情况，如多胎妊娠、子痫前期、复发性 ICP、曾因 ICP 致围产儿死亡者等情况之一者；（4）早发型 ICP。

如前所述，已有高质量研究表明孕妇血清 TBA  $\geq 100 \mu\text{mol/L}$  时，死胎和早产的发生率显著升高 [26-27]，为提醒临床重视和加强妊娠期管理，参考国际最新 ICP 指南和专家共识 [18, 28, 37]，本指南推荐将孕妇血清 TBA  $\geq 100 \mu\text{mol/L}$  作为极重度 ICP 的诊断阈值。

早发型 ICP 围产儿结局更差，推荐归入重度 ICP 管理 [41]。国内外多项涉

及早发型 ICP 的研究均未使用统一的孕周 [42-46]，故国内外尚无统一的早发型 ICP 的诊断标准。有研究发现，ICP 发病孕周 < 妊娠 28 周孕妇的 TBA 水平和不良妊娠结局（包括早产、羊水胎粪污染、胎儿窘迫和新生儿窒息）的发生率较晚发型（发病孕周  $\geq$  28 周）均显著升高；如果将发病孕周以妊娠 32 周为界进行比较，虽然两组孕妇的 TBA 水平存在显著差异，但不良妊娠结局发生率的差异均无统计学意义；因此认为妊娠 28 周前发病的 ICP 定义为早发型 ICP 更为合理 [42]。另有研究者将早发型 ICP 定义为妊娠 28 周前发病的 ICP，认为早发型 ICP 孕妇的病情更重，围产结局不良 [47]。虽然目前对于早发型 ICP 诊断的最佳孕周节点尚缺乏更多高质量证据支持，但为了更为合理和严格地管理早发型 ICP、避免过度诊断和处理，本指南推荐将妊娠 28 周设定为诊断早发型 ICP 的时间节点。

**【推荐意见 5-1】轻度 ICP 诊断标准：**（1）孕妇空腹血清 TBA 水平  $10\sim 39\ \mu\text{mol/L}$  或餐后血清 TBA 水平  $19\sim 39\ \mu\text{mol/L}$ ；（2）临床症状以皮肤瘙痒为主，无明显其他症状。（强推荐，证据等级高）

**【推荐意见 5-2】重度 ICP 诊断标准：**（1）孕妇血清 TBA 水平  $40\sim 99\ \mu\text{mol/L}$ ；（2）血清胆红素水平高于正常值；（3）伴有其他情况，如多胎妊娠、子痫前期、复发性 ICP、曾因 ICP 致围产儿死亡者等情况之一者；（4）早发型 ICP。（强推荐，证据等级中）

**【推荐意见 5-3】极重度 ICP 诊断标准：**孕妇血清 TBA 水平  $\geq 100\ \mu\text{mol/L}$ 。（强推荐，证据等级中）

#### 临床问题 6：如何进行 ICP 孕妇的妊娠期母胎监测？

鉴于孕妇血清 TBA 水平与不良围产结局的相关性，推荐将孕妇血清 TBA 水平检测作为 ICP 病情监测的最主要指标，有助于指导终止妊娠时机。值得注意的是，

当孕妇血清 TBA 水平升高考虑诊断 ICP 时，应在 1 周左右复测 TBA 水平。研究报告，当初诊 TBA  $\geq 100 \mu\text{mol/L}$  或  $40\sim 99 \mu\text{mol/L}$  时，1 周后复查 TBA 水平通常会降低 [48]。基于此，RCOG 指南推荐应 1 周后复查 TBA 后再决定对 ICP 孕妇进行何种方式的治疗 [28]，并建议轻度 ICP 在接近妊娠 38 周时，每周复查孕妇血清 TBA 水平；对于重度 ICP 孕妇，在接近妊娠 35 周时每周复查 TBA 水平直至分娩；对于极重度 ICP 孕妇不推荐进行复查，因为复查并不能改变终止妊娠的时机。而 2023 年 SOMANZ 专家共识建议，轻度 ICP 应在妊娠晚期每 2 周复查 TBA 水平，重度或极重度 ICP 应每周复查 1 次 TBA 水平 [37]，与 2015 版中华医学会指南 [4] 的推荐类似，故本指南推荐，轻度 ICP 每 1~2 周复查 1 次 TBA 水平直至分娩；重度和极重度 ICP 每周复查 1 次 TBA 水平直至分娩。

对于胎儿监测，由于 ICP 孕妇的胎儿宫内死亡的不可预测性及突发性，有文献报道，即使是轻度 ICP 也可能发生死胎 [28]。然而，迄今为止尚无特异有效的胎儿监测手段，并且更密切的胎儿监测尚未被证明可有效预测死胎风险。有研究发现，ICP 死胎发生于无应激试验反应型的数日后 [49-50]。目前，RCOG 指南、SMFM 指南和 SOMANZ 专家共识均认为胎儿监测并不能减少死胎的发生，故并不推荐连续监测胎儿宫内情况，仅当孕妇出现胎动减少 [28]、电子胎心监护出现异常可能终止妊娠 [18] 或存在其他妊娠并发症指征 [37] 时建议行胎儿监测，但何种监测频率合适尚无足够证据推荐 [17-18]。结合中国国情和 2015 版中华医学会指南 [4]，本指南仍推荐采用胎动、电子胎心监护及超声检查监测胎儿宫内情况。

**【推荐意见 6-1】**轻度 ICP 每 1~2 周复查 1 次孕妇血清 TBA 水平直至分娩，重度和极重度 ICP 推荐每周复查 1 次 TBA 水平直至分娩。（弱推荐，证据等级

低)

**【推荐意见 6- 2】** 建议通过胎动、电子胎心监护及超声检查监测胎儿宫内情况，但胎儿监测并不能减少死胎的发生。（弱推荐，证据等级低）

#### **临床问题 7：ICP 可否进行药物治疗？**

ICP 药物治疗的目的是改善围产结局、降低围产儿死亡率和并发症发生率，改善孕妇瘙痒症状。多年来，国际和中华医学会 ICP 相关指南均推荐熊去氧胆酸 (ursodeoxycholic acid, UDCA) 作为治疗 ICP 的首选药物。UDCA 是一种天然亲水性胆汁酸，仅占人体生理胆汁酸的 3%~5%；从病理生理学的角度，UDCA 可改善胆汁淤积，包括通过抑制内源性疏水性胆汁酸的分泌以降低其水平；通过上调肝脏代谢酶和胆汁酸转运蛋白增加胆汁酸的排泄等 [51]，故 UDCA 原是用来治疗胆固醇性胆囊结石、胆汁郁积性肝病和其他肝胆疾病。产科医师期望使用 UDCA 治疗 ICP 以改善母体症状，降低不良围产儿结局，但目前仍缺乏高质量证据的支持。

2019 年前的荟萃分析支持 UDCA 能有效减轻母体症状和改善不良围产结局 [52- 54]，但纳入的研究均存在不同类型的局限性，包括所纳入研究对象较少，纳入人群、干预方法和评估结局的异质性，存在中至高度偏倚风险等，因此，Cochrane 系统评价认为 UDCA 可能会改善孕妇瘙痒的症状 [53]，但尚无明确的围产结局改善的证据 [55]。迄今最大型的、针对 UDCA (500mg, 2 次/d, 如果瘙痒症状和生化结果无明显改善可调整药物剂量，最大剂量为 2000mg/d) 治疗 ICP 的随机安慰剂对照试验，纳入与既往荟萃分析数量相当的孕妇 (605 例)，发现了 UDCA 对孕妇的一些益处，包括 UDCA 组孕妇的瘙痒评分和丙氨酸转氨酶 (ALT) 改善，血清 TBA 水平稍有升高，但其胎儿或新生儿结局并无改善 [56]。2

020年的一项荟萃分析也显示，UDCA治疗对于胎儿或新生儿关键结局（如死胎、入住新生儿重症监护病房等）无明显改善[57]。2021年，Ovadia等[58]再次对UDCA治疗ICP进行了全面的系统评价和荟萃分析，也得出了相似的结论，即UDCA对死胎的发生率无显著影响，但研究结论受到死胎发生率低的限制：当只分析这项研究中仅有的4项RCT时，UDCA与死胎和早产的发生率降低有关，为UDCA的临床获益提供了证据。此外，有研究发现，ICP孕妇接受UDCA治疗后，胎儿心脏氨基末端脑钠肽前体（NT-proBNP）水平出现变化，这表明UDCA对某些ICP孕妇可能是一种有益的治疗方法[39]。我国的研究显示，UDCA单用或者联合使用仍可降低双胎妊娠ICP孕妇血清TBA水平[59]。鉴于UDCA在妊娠期应用安全，且在实际临床使用中观察到该药物确有降低TBA水平的效果，可缓解瘙痒症状，即使效果可能不甚理想，但目前尚无其他治疗ICP有效的替代药物，故本指南仍推荐UDCA为ICP治疗的一线药物，期待有更多高质量临床研究来证实。对于UDCA，尚无最佳剂量推荐，参考剂量为 $10\sim 15\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ，可分为每日2次或3次给药[60]。若用药2周后症状或生化结果仍无改善，可调整药物剂量，最大剂量可达到 $21\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ [61]。

其次，谷胱甘肽前体S-腺苷甲硫氨酸（S-adenosyl-methionine, SAMe）也可考虑作为ICP的治疗药物。SAMe通过影响肝细胞质膜的构成及流动性，可增强激素代谢产物的甲基化和胆汁排泄[62]。一项研究分析显示，相比 $800\sim 1000\text{mg}/\text{d}$ 的SAMe， $450\sim 1000\text{mg}/\text{d}$ 的UDCA能更有效降低瘙痒评分及TBA、ALT水平[63]。2015版中华医学会指南[4]推荐SAMe作为ICP二线用药或联合治疗用药，剂量为静脉滴注 $1\text{g}/\text{d}$ ，疗程 $12\sim 14\text{d}$ ；口服 $500\text{mg}$ ，2次/d。与UDCA类似，目前尚无证据表明SAMe治疗ICP有确切疗效并能改善妊娠结局。目前，口

服 SAMA (1600mg/d) 已用于治疗非妊娠患者的胆汁淤积 [64]。对于已使用最大剂量 UDCA 治疗后仍然瘙痒难耐的孕妇，可考虑加用 SAMA 治疗。本指南沿用之前指南的推荐意见，建议 SAMA 作为二线治疗用药或联合治疗用药。

**【推荐意见 7】** 推荐将 UDCA 作为 ICP 治疗的首选用药，SAMA 可作为 ICP 治疗的二线用药或联合治疗用药。（弱推荐，证据等级低）

#### **临床问题 8：如何确定 ICP 孕妇的终止妊娠时机？**

妊娠晚期 ICP 孕妇死胎的发生风险升高。ICP 孕妇终止妊娠的时机应基于孕妇的风险分层，综合考虑孕妇血清 TBA 水平、孕周、生育史、既往 ICP 病史和死胎史、产前检查结果、发病孕周等。虽然计划性提前分娩可以避免死胎的风险，但决定终止妊娠时机应权衡与提前分娩相关的新生儿风险。一项研究分析了 2005—2008 年间美国超过 160 万例的孕妇，其中 0.35% (5545/1604386) 诊断为 ICP；ICP 孕妇妊娠 36 周时的胎儿、新生儿或婴儿的死亡率最低 [4.7/10000, 95% CI 为 (0.0~10.5)/10000]，明显低于妊娠 36 周后继续采取期待治疗者的死亡率 [19.2/10000, 95%CI 为 (7.6~30.8)/10000]；妊娠 37 周（分别为 12.3/10000、21.7/10000）、38 周（分别为 13.7/10000、23.1/10000）和 39 周（分别为 18.3/10000、33.6/10000）时，同样观察到适时分娩的死亡率低于继续期待治疗者 [65]。2019 年美国妇产科医师协会 (ACOG) 指南 [66] 推荐 ICP 孕妇应于妊娠 36~37 周分娩，若足月才诊断出 ICP，则在诊断后尽快分娩，但也可根据临床情况提前分娩。但上述研究并未考虑 TBA 水平、转氨酶水平、发病孕周和治疗等因素，且死亡例数较少，存在一定的局限性。最近的一项回顾性队列研究发现，轻度 ICP 孕妇在妊娠 38 或 40 周时引产的围产结局相似 [67]。再者，前文已述轻度 ICP 孕妇死胎的发生率仅为 0.13%，与同条件普通孕妇并无显著差异

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/785021124030011122>