

论著·临床研究

妊娠期肝内胆汁淤积症对正常新生儿 HPA轴及肾上腺皮质功能的影响

朱鹏¹ 陶芳标¹ 蒋晓敏² 郝加虎¹ 王有礼¹ 许媛媛¹

(1. 安徽医科大学儿少卫生与妇幼保健学系, 安徽 合肥 230032; 2. 合肥市妇幼保健院, 安徽 合肥 230000)

[摘要] **目的** 探讨妊娠期肝内胆汁淤积症(ICP)对正常新生儿下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA)及肾上腺皮质功能的影响。**方法** 问卷调查收集32名ICP孕产妇(ICP组)和32名对照孕产妇(对照组)的人口统计学信息、分娩前心理焦虑和抑郁状况、分娩时应激自我评价。在新生儿娩出后即刻收集脐静脉血,记录出生结局,并用放射免疫法检测脐血中皮质醇(CORT)、促肾上腺皮质激素(ACTH)和硫酸脱氢表雄酮(DHEAS)的含量。**结果** ICP组产前心理焦虑和抑郁得分显著高于对照组($P < 0.05$, $P < 0.01$),分娩时应激自评两组差异无显著性。ICP组脐血中CORT和ACTH水平均显著低于对照组($P < 0.01$, $P < 0.01$),而DHEAS显著高于对照组($P < 0.01$)。ICP组DHEAS/ACTH比值显著高于对照组($P < 0.01$),CORT/DHEAS比值显著低于对照组($P < 0.01$)。ICP孕产妇的甘胆酸水平与脐血中的DHEAS水平存在显著正相关($r = 0.47$, $P < 0.01$)。**结论** ICP可导致新生儿HPA轴的反应性下降,DHEAS分泌亢进,CORT与DHEAS存在分离现象,肾上腺皮质胎儿带可能存在功能损伤。

[中国当代儿科杂志,2010,12(1):5-8]

[关键词] 妊娠期肝内胆汁淤积症;皮质醇;促肾上腺皮质激素;硫酸脱氢表雄酮;下丘脑-垂体-肾上腺轴;新生儿

[中图分类号] R714.25;R722.1 [文献标识码] A [文章编号] 1008-8830(2010)01-0005-04

Effect of intrahepatic cholestasis of pregnancy on the functions of hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis and adrenal cortex in normal neonates

ZHU Peng, TAO Fang-Biao, JIANG Xiao-Min, HAO Jia-Hu, WANG You-Li, XU Yuan-Yuan. Department of Maternal and Child Health, Anhui Medical University, Hefei 230032, China (Tao F-B, Email: fbtiao@ahmu.edu.cn)

Abstract: Objective To study the effect of intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP) on the functions of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical (HPA) axis and adrenal cortex in normal neonates. **Methods** Demographic characteristics, prenatal anxiety and depression, and perceived stress during delivery were investigated in 32 ICP women and 32 controls. The cord blood levels of cortisol, adrenocorticotropic hormone (ACTH), and dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) were measured by the radioimmunity technique in normal neonates immediately after birth. **Results** The scores of prenatal anxiety and depression in ICP women were significantly higher than those in controls ($P < 0.05$ and $P < 0.01$, respectively). There were no significant differences in the perceived stress during delivery between the two groups. The cord blood levels of cortisol and ACTH in neonates from ICP women were significantly lower ($P < 0.01$), while the DHEAS level was significantly higher ($P < 0.01$) than in neonates from controls. The DHEAS/ACTH ratio was significantly higher ($P < 0.01$), while the cortisol/DHEAS ratio was significantly lower in the ICP group ($P < 0.01$) than in the control group. The glycocholic acid level in ICP women was positively correlated with the DHEAS level in neonatal cord blood ($r = 0.47$, $P < 0.01$). **Conclusions** There may be a dissociation between cortisol and DHEAS in neonates with normal birth outcome from ICP women. ICP may result in a decreased responsiveness of HPA axis and an increased secretion of DHEAS by adrenal cortex in these neonates. This suggests that there might be dysfunction of the fetal zones of the adrenal cortex.

[Chin J Contemp Pediatr, 2010, 12(1):5-8]

Key words: Intrahepatic cholestasis of pregnancy; Cortisol; Adrenocorticotropic hormone; Dehydroepiandrosterone sulfate; Hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis; Neonate

[收稿日期]2009-07-14;[修回日期]2009-08-18

[基金项目]国家十一五规划科技支撑计划重大项目(2006BAI05A03);安徽省高等学校青年教师科研资助计划自然科学基金项目(2008jq1063)。

[作者简介]朱鹏,男,博士在读,讲师。

[通信作者]陶芳标,教授。

妊娠期肝内胆汁淤积症(intrahepatic cholestasis of pregnancy, ICP)是较为常见的妊娠并发症,易导致早产、胎儿窘迫甚至胎儿死亡^[1]。ICP对围生期母婴健康产生诸多影响已成为不争的事实。Glantz等^[2]报道胎儿出生结局与母亲胆汁酸水平有关,当胆汁酸超过40 μmol/L就会导致胎儿并发症发生风险的突然增加。但即使在高胆汁酸的ICP孕产妇中仍有一部分新生儿没有出生结局异常,但此类新生儿是否存在组织器官功能的改变,国内外目前尚未见报道。英国学者Barker^[3]提出胎儿编程(programming)学说,认为胎儿期是生长发育的关键期,宫内环境会影响到胎儿生长发育的秩序和内容,即生命的编辑程序,并对生命体产生永久性的影响。随后大量的研究也为这一学说提供了有力的支持^[4,5]。在这一学说的推动下,越来越多的研究开始关注胎儿宫内环境应激对出生及远期发育的影响。本研究拟通过对ICP孕产妇分娩的正常新生儿脐血中促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)、皮质醇(cortisol, CORT)和硫酸脱氢表雄酮(dehydroepiandrosterone sulfate, DHEAS)水平的检测,评价在分娩应激刺激下,新生儿HPA轴的反应性及肾上腺皮质分泌功能,以探讨此类新生儿是否存在HPA轴及肾上腺皮质功能的异常。

1 对象与方法

1.1 研究对象

2008年4月至9月,在合肥市妇幼保健院住院待产的孕妇中,选择确诊为ICP的产妇,由孕妇本人或家属签署知情同意书,共有159名ICP孕妇愿意参加本项目研究。研究对象入选标准:①诊断为ICP;②本次妊娠无其他合并症或并发症,如心功能不全、甲状腺功能亢进或减退、妊娠高血压、糖尿病、前置胎盘、子宫肌瘤、卵巢囊肿等;③初产妇;④20岁<产妇年龄<35岁;⑤37周≤分娩时孕周≤42周;⑥分娩方式为剖宫产;⑦单胎;⑧2 500 g≤新生儿出生体重≤4 200 g;⑨5 min Apgar评分>7分;⑩新生儿出生时无其他明显发育异常。共有32名孕产妇符合上述标准。以年龄相差3岁以内、分娩时孕周相同、胎儿性别相同,按照1:1的比例选择对照孕产妇。所有对照孕产妇亦应符合上述ICP孕产妇入选标准除标准①外的其他标准。

1.2 方法

1.2.1 调查方法 参加本项目的孕产妇在住院待产时,由统一培训的调查员与孕妇进行面对面的

问卷访谈,以获得一般人口统计学信息(年龄、户籍、教育年限、家庭经济收入水平)和分娩前心理焦虑及抑郁状况;从住院病例中收集本次妊娠的合并症与并发症情况及既往分娩史;在新生儿娩出后收集即刻脐静脉血2 mL;分娩结束2 h后,由产妇填写分娩时应激自我感受;记录分娩方式、分娩时孕周、新生儿性别、出生体重、Apgar评分等出生情况。

1.2.2 ICP诊断标准 参照《中华妇产科学》第1版^[6]:①妊娠中晚期出现的以皮肤瘙痒为主的症状;②甘胆酸水平≥6.24 μmol/L;③一般情况良好,无明显呕吐、食欲不振等;④妊娠是皮肤瘙痒及生化异常的唯一原因,ICP症状及其生化异常在产后迅速消失或恢复正常;⑤排除肝胆系统其他急慢性疾病。甘胆酸水平的检测采用化学发光法,检测试剂盒购置于深圳市新产业生物医学工程有限公司。实验室检查在合肥市妇幼保健院检验科完成。

1.2.3 分娩前孕产妇心理焦虑和抑郁评价 孕产妇根据最近2周的感受,填写焦虑自评量表和流调中心用抑郁量表。自评焦虑量表和流调中心用抑郁量表均有20个项目,每个项目有4个选项,得分分别为1、2、3、4,各项目得分相加即为量表得分。得分越高,焦虑和抑郁症状越严重。

1.2.4 脐血标本的收集处理与实验方法 在胎儿娩出断脐后即刻,于胎盘端抽取2 mL脐静脉血置于EDTA-2Na抗凝的真空采血管中,在4℃低温下以2 000 r/min离心后保存血浆于-82℃冰箱中待测。检测指标有CORT,ACTH和DHEAS。上述指标的检测均采用放射免疫法,放免试剂盒均购置于法国CIS公司。实验室检测在安徽医科大学核医学教研室完成。

1.2.5 分娩时应激自我评价 在分娩结束后2 h,由产科病房护士询问产妇在分娩过程中的应激感受,内容包括:分娩时的疼痛感(选项为0~10分共11个选项;0分为一点不痛,10分为极其痛);分娩时的紧张感(选项为0~10分共11个选项;0分为一点不紧张,10分为极其紧张),以及分娩前24 h内睡眠时间。

1.3 统计学分析方法

采用SPSS 17.0统计软件进行数据统计。两组孕产妇一般人口统计学特征及新生儿出生结局比较采用 χ^2 检验;分娩前与分娩时应激比较采用配对秩和检验;脐血检测指标的比较采用配对 t 检验和协方差分析。

2 结果

2.1 两组孕产妇的人口统计学特征与新生儿出生结局

表1 两组人口统计学特征比较 [例(%)]

例数	年龄(岁)			户口		教育年限(年)		家庭收入			
	21~25	26~30	31~34	农业	非农业	≤9	≥9	低	中	高	
对照组	32	6(19)	24(75)	2(6)	6(19)	26(81)	6(19)	26(81)	7(22)	23(72)	2(6)
ICP组	32	10(31)	17(53)	5(16)	9(28)	23(71)	8(25)	24(75)	4(13)	25(18)	3(9)
χ^2 值		3.54			0.78		0.54		1.11		
<i>P</i> 值		>0.05			>0.05		>0.05		>0.05		

2.2 两组孕产妇分娩前与分娩时应激评价

ICP组分娩前心理焦虑和抑郁得分显著高于对照组,配对秩和检验显示差异有显著性意义。而两组在分娩前睡眠时间、分娩时疼痛感得分和紧张感得分差异无显著性。见表2。

2.3 两组新生儿脐血检测指标比较

配对 *t* 检验结果显示,ICP组的新生儿脐血CORT和ACTH水平显著低于对照组,而DHEAS水平显著高于对照组,差异有显著性。CORT/ACTH比值在两组差异无显著性,而ICP组DHEAS/ACTH比值显著高于对照组,差异有显著性;同时ICP组CORT/DHEAS比值显著低于对照组,差异有显著性。见表3。

将产前心理焦虑和抑郁得分作为协变量,对两

两组孕产妇在年龄、户口、教育年限及家庭收入方面差异无显著性。两组新生儿出生时的孕周、性别构成、Apgar评分及出生体重差异亦无显著性。见表1。

组间上述6个指标进行协方差分析,结果显示,在控制了产前心理应激后,两组间6个指标的统计学差异性与表3相同(CORT: $F = 6.51, P < 0.05$; ACTH: $F = 9.14, P < 0.01$; DHEAS: $F = 11.81, P < 0.01$; CORT/ACTH: $F = 0.09, P > 0.05$; DHEAS/ACTH: $F = 15.91, P < 0.01$; CORT/DHEAS: $F = 8.53, P < 0.01$)。

2.4 ICP孕产妇甘胆酸水平与新生儿脐血检测指标的相关性

ICP孕产妇孕晚期甘胆酸水平为 $30.5 \pm 26.5 \mu\text{mol/L}$ (7.9-90.7 $\mu\text{mol/L}$)。Pearson相关检验显示,甘胆酸水平与新生儿脐血CORT、ACTH水平无显著性相关($P > 0.05$),但与脐血DHEAS呈显著正相关($r = 0.47, P < 0.01$)。

表2 两组孕产妇分娩前与分娩时应激比较 ($\bar{x} \pm s$)

例数	分娩前焦虑(分)	分娩前抑郁(分)	分娩前睡眠时间(h)	分娩时疼痛感(分)	分娩时紧张感(分)	
对照组	32	24.5 ± 3.8	21.4 ± 2.0	7.1 ± 2.9	5.1 ± 3.3	4.8 ± 2.8
ICP组	32	27.5 ± 6.4	24.2 ± 4.8	7.3 ± 3.4	5.7 ± 3.3	5.3 ± 3.2
<i>Z</i> 值		2.24	2.75	0.32 ^a	1.30	1.15
<i>P</i> 值		<0.05	<0.01	>0.05	>0.05	>0.05

a:分娩前睡眠时间的比较采用配对 *t* 检验

表3 两组新生儿脐血中HPA轴相关指标的比较 ($\bar{x} \pm s$)

例数	CORT(ng/mL)	ACTH(pg/mL)	DHEAS(pg/mL)	CORT/ACTH	DHEAS/ACTH	CORT/DHEAS	
对照组	32	297.5 ± 87.8	14.4 ± 4.9	9.2 ± 2.7	22.2 ± 7.3	0.7 ± 0.4	36.2 ± 18.3
ICP组	32	244.8 ± 95.1	11.0 ± 3.1	12.6 ± 3.4	23.1 ± 9.2	1.2 ± 0.5	21.6 ± 11.9
<i>t</i> 值		3.69	4.59	3.77	0.24	4.71	5.36
<i>P</i> 值		<0.01	<0.01	<0.01	>0.05	<0.01	<0.01

3 讨论

本研究将胎儿面临剖宫产这一宫内外环境巨大变化视为一种应激刺激,其强度基本是一致的,以此

来比较相同应激刺激下,两组胎儿出生时HPA轴的反应性。在研究设计上,采用了个体配对比较的方法,以消除如年龄、孕周、新生儿性别的影响,提高了检验效率。在统计分析上,通过协方差分析,排除了产前心理应激对两组脐血指标关系影响。

本研究结果显示,ICP 产妇分娩的正常新生儿,其脐血 CORT 和 ACTH 水平均显著低于对照组,提示此类新生儿在出生时 HPA 轴对应激的反应性下调。王春芳等^[7]对 ICP 模型鼠研究发现,ICP 组胎鼠在应对子宫收缩时皮质酮水平显著低于对照组,但 ACTH 在两组差异无显著性。病理检查发现,胎鼠肾上腺皮质细胞可见轻度增生,认为 ICP 组胎鼠 HPA 轴的应激反应性下调,主要表现为肾上腺皮质功能损伤。上述动物实验研究与本研究均支持 ICP 孕母的子代存在 HPA 轴应激反应性的下调。

本研究结果还显示,此类新生儿还存在肾上腺皮质分泌 CORT 与 DHEAS 的分离现象,表现为 CORT 分泌下调、DHEAS 分泌亢进,CORT/DHEAS 比值显著低于对照组,且母亲的甘胆酸水平越高,新生儿脐血 DHEAS 水平也越高。胎儿肾上腺皮质由胎儿带、过渡带和永久带组成,其中永久带分泌 CORT,为主要的应激激素;胎儿带占大部分,可分泌 DHEAS,是合成雌激素的主要前体。ACTH 对肾上腺皮质永久带分泌皮质醇和胎儿带分泌 DHEAS 均有促进作用。本研究中 ICP 组脐血 CORT 水平虽然低于对照组,但 CORT/ACTH 比值两组间差异无显著性,提示新生儿肾上腺皮质永久带对 ACTH 的敏感性没有改变。ICP 组脐血 DHEAS 水平显著高于对照组,且 DHEAS/ACTH 比值也显著高于对照组,提示肾上腺皮质胎儿带对 ACTH 的敏感性可能增加。上述分离现象提示,ICP 组新生儿的肾上腺皮质分泌功能存在损伤,且主要表现为胎儿带分泌功能的损伤。

CORT 与 DHEAS 分离现象近些年亦有相关报道。Buhimschi 等^[8]报道,有羊膜内炎症的产妇,其胎儿在出生时肾上腺体积增大,且存在 CORT/DHEAS 比值显著下降,并认为这种改变是胎儿对宫内炎症应激的适应性改变。Bremner 等^[9]报道,有儿童期虐待经历相关的创伤后应激障碍的女性,其静态肾上腺皮质功能减退,表现为 CORT/DHEAS 比值显著下降,提出生命体早期的应激暴露可能会对 HPA 轴器官功能产生永久损伤。Morgan 等^[10]认为 CORT/DHEAS 比值的下降,可能是人类对负性应激的一种自我保护作用。

ICP 孕母的高胆汁酸可通过改变胎盘生理功能和转运功能^[11],从而改变了宫内环境,这种改变对处于生命编辑期的胎儿来说就是一种应激,为了适应这种应激,胎儿的组织器官在发育过程中也会进

行适应性调整。本研究发现的新生儿 HPA 轴反应性下调以及肾上腺皮质分泌功能的改变是一种短期适应性改变还是一种永久性功能改变,目前尚无法得出结论。有研究发现^[12],胎儿出生后肾上腺皮质的胎儿带在向永久带发育过渡的过程中,受到胎儿肾上腺特异性增强子 (FAE),如 Ad4BP/SF-1 的调控,而胎儿带的损伤可能会影响到这一调控过程,造成肾上腺皮质功能的远期影响。这一假设尚需要进一步的前瞻性研究来加以证实。

[参 考 文 献]

- [1] Beuers U, Pusch T. Intrahepatic cholestasis of pregnancy—a heterogeneous group of pregnancy-related disorders? [J]. *Hepatology*, 2006, 43(4):647-649.
- [2] 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.
- [3] Barker DJ. Fetal origins of coronary heart disease [J]. *BMJ*, 1995, 311(6998):171-174.
- [4] Drake AJ, Walker BR. The intergenerational effects of fetal programming: non-genomic mechanisms for the inheritance of low birth weight and cardiovascular risk[J]. *J Endocrinol*, 2004, 180(1):1-16.
- [5] Phillips DI, Jones A. Fetal programming of autonomic and HPA function; do people who were small babies have enhanced stress responses? [J]. *J Physiol*, 2006, 572(Pt 1): 45-50.
- [6] 戴钟英. 妊娠期肝内胆汁淤积症 [M]. //曹泽毅. 中华妇产科学. 北京:人民卫生出版社,1999:501-507.
- [7] 王春芳,陈晓军,周光兴,李笑天. 妊娠肝内胆汁淤积症对胎鼠应激反应能力的影响及其意义的初步探讨 [J]. *实验动物与比较医学*, 2007, 27(1):48-52.
- [8] Buhimschi CS, Turan OM, Funai EF, Azpurua H, Bahtiyar MO, Turan S, et al. Fetal adrenal gland volume and cortisol/dehydroepiandrosterone sulfate ratio in inflammation-associated preterm birth[J]. *Obstet Gynecol*, 2008, 111(3):715-722.
- [9] Bremner D, Vermetten E, Kelley ME. Cortisol, dehydroepiandrosterone, and estradiol measured over 24 hours in women with childhood sexual abuse-related posttraumatic stress disorder[J]. *J Nerv Ment Dis*, 2007, 195(11):919-927.
- [10] Morgan CA 3rd, Southwick S, Hazlett G, Rasmussen A, Hoyt G, Zimolo Z, et al. Relationships among plasma dehydroepiandrosterone sulfate and cortisol levels, symptoms of dissociation, and objective performance in humans exposed to acute stress[J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2004, 61(8):819-825.
- [11] 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.
- [12] Zubair M, Parker KL, Morohashi K. Developmental links between the fetal and adult zones of the adrenal cortex revealed by lineage tracing[J]. *Mol Cell Biol*, 2008, 28(23):7030-7040.

(本文编辑:王庆红)