

血清学检测对妊娠合并肝内胆汁淤积症病人病情严重程度的评估价值

秦芬¹, 王权², 程飞³

(十堰市太和医院 湖北医药学院附属医院 1. 妇产科, 2. 口腔科, 3. 心血管内科, 湖北 十堰 442000)

摘要: 探讨血中总胆汁酸(TBA)、血清抑制素 A(INH-A)及可溶性细胞间黏附因子-1(sICAM-1)水平对妊娠合并肝内胆汁淤积症(ICP)病人病情严重程度的评估价值,选取本院 100 例 ICP 患者作为观察组,50 例健康体检者作为对照组。结果显示,与对照组比较,观察组患者 TBA、INH-A、sICAM-1 显著增高,其中,重度组显著高于轻度组;联合 TBA、INH-A、sICAM-1 检测对诊断 ICP 病情程度进行诊断的敏感度、特异度及 AUC 均高于各指标单独诊断 ($P < 0.05$)。结果提示,TBA、INH-A、sICAM-1 联合检测可作为评估 ICP 患者病情严重程度的重要指标。

关键词: 妊娠合并肝内胆汁淤积症; TBA; INH-A; sICAM-1; 严重程度

中图分类号:R71 文献标识码:A

Value of serum test in evaluating the severity in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy

QIN Fen¹, WANG Quan², CHENG Fei³

(1. Department of Obstetrics and Gynecology, 2. Department of Dental, 3. Department of Internal Medicine-Cardiovascular, Taihe Hospital, Hubei University of Medicine, shiyan 442000, Hubei, China)

Abstract: To evaluate the value of total bile acid (TBA), serum statin A(INH-A) and soluble intercellular adhesion factor-1 (sICAM-1) in diagnosis of intrahepatic cholestasis of pregnancy(ICP), 100 cases of ICP patients in our hospital were as observation group, and 50 healthy subjects were selected as the control group. The results showed, compared to normal control group, the blood levels of TBA, INH-A and sICAM-1 in the observation group were significantly higher, and the sensitivity, specificity and AUC in diagnosis of ICP degree with the together testing of the TBA, INH-A and sICAM-1 were higher than those of the testing each alone ($P < 0.05$), suggesting together testing of the TBA, INH-A and sICAM-1 can be used as an important indicator to assess the severity of ICP patients' conditions.

Key words: Intrahepatic cholestasis of pregnancy; TBA; INH-A; sICAM-1; Severity

妊娠期合并肝内胆汁淤积症(ICP)是现阶段临床中较为常见的女性妊娠期中晚期特有并发症^[1]。当患者病发 ICP 后常伴随出现肝功能、血清胆汁酸指标异常,皮肤瘙痒、黄疸等主要临床表现,还可能导致胎儿出现窒息、窘迫、等多种严重并发症,对妊娠解决早产严重不良影响^[2]。因而临床中及时对 ICP 进行诊断并采取积极措施进行干预对改善患者预后质量和胎儿预后具有十分重要的临床意义,一般情况下,ICP 发病机制尚未揭示,可能由体内多种内外在因素共同作用所导致的疾病。在 ICP 的发生及发展过程中免疫系统紊乱、内分泌代谢系统及激

素代谢异常均可能起到十分重要的作用^[3-4],但在评估患者病情中的应用仍鲜有报道,因而笔者对本院收治的 ICP 患者作为研究对象,分析 ICP 患者血清 TBA、INH-A、sICAM-1 表达水平对其病情严重程度评估的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

经本院伦理委员会批准,选取 2016 年 3 月至 2019 年 2 月间本院收治的 100 例 ICP 患者作为本组研究对象,并依照患者病情严重程度分为轻度组及重度组,每组 50 例。其中轻度组中年龄 21 ~ 38

(27.53±2.31)岁,孕周 34~41(38.82±1.49)周,经产妇 24 例、初产妇 26 例,重度组中年龄 22~37(28.18±3.12)岁,孕周 35~42(37.82±1.48)周,经产妇 22 例、初产妇 28 例,同期选取 50 例健康体检者作为本组研究对照组对象,年龄 23~38(28.31±2.31)岁,孕周 35~41(38.26±1.49)周,经产妇 24 例、初产妇 26 例,三组一般资料差异无统计学意义,分组合理。

1.2 入组标准

参与本组研究所有患者均符合如下标准:(1) ICP 患者均符合如下诊断标准:妊娠中晚期出现内科疾病及其他因素引起的皮肤瘙痒、肝功能异常、伴有黄疸;(2)所有患者均无精神及神经异常;(3)所有临床症状均及体征均在产后一定时间内缓解;(4)所有患者均对本研究知情并签署知情同意书。

1.3 排除标准

若患者符合如下任一标准则将其排除本研究:(1)严重肝肾功能障碍;(2)血液性疾病;(3)合并妊娠高血压者;(4)急性感染患者;(5)伴有肝炎或甲状腺功能异常。

1.4 检测方法

本组研究中在所有受试者入组后采集空腹静脉血离心收集血清,置于-80℃中保存后统一检测,后采用酶联免疫吸附法检测血中总胆汁酸(TBA),血清抑制素 A(INH-A)及可溶性细胞间黏附因子-1(sICAM-1)水平,所有试剂盒均购买自联科生物科技有限公司,并遵照试剂盒说明书进行操作。

1.5 统计学方法

本组研究中使用 SPSS 20.0 行统计学分析,采用百分率及均值±标准差表示计数和剂量资料,采用后行卡方及方差检验分析组间数据差异,采用 Logistic 回归模型分析三指标联合诊断的意义,并绘制 ROC 曲线分析诊断价值,若 P<0.05 则差异存统计学意义。

2 结 果

2.1 TBA、INH-A、sICAM-1 水平检测结果

本组研究结果显示,观察组患者血中 TBA、INH-A、sICAM-1 水平均显著高于对照组(P<0.05),且重度组患者血中 TBA、INH-A、sICAM-1 水平显著高于轻度组(P<0.05),详见表 1。

2.2 各指标评估 ICP 病情严重程度的结果

本组研究结果显示,以 TBA 作为诊断指标是轻度 53 例、INH-A 诊断轻度 49 例、sICAM-1 诊断轻度

51 例,联合诊断轻度 52 例,详见表 2。

表 1 TBA、INH-A、sICAM-1 水平检测结果

组别	TBA(μmol/L)	INH-A(pg/mL)	sICAM-1(ng/L)
对照组	2.31±0.31	86.74±9.89	178.37±17.93
观察组			
轻度组	43.72±3.29	126.48±17.25	296.48±37.21
重度组	55.93±4.18	165.29±20.26	389.27±40.28
F	31.283	81.842	58.296
P	<0.05	<0.05	<0.05

(n=50)

表 2 各指标评估 ICP 病情严重程度的结果

指标	分组结果		合计	
	轻度	重度		
TBA(μmol/L)	轻度	41	12	53
	重度	9	38	47
INH-A(pg/mL)	轻度	39	10	49
	重度	11	40	51
sICAM-1(ng/L)	轻度	40	11	51
	重度	10	39	49
联合诊断	轻度	48	4	52
	重度	2	46	48
合计		50	50	

2.3 各指标诊断价值调查结果

本组研究结果显示,TBA、INH-A 及 sICAM-1 单独诊断的诊断价值差异无统计学意义(P>0.05),联合诊断对 ICP 病情程度进行诊断的敏感度、特异度及 AUC 均显著高于各指标单独诊断(P<0.05),详见表 3。

表 3 各指标诊断价值调查结果

指标	敏感度	特异度	阳性预测值	阴性预测值	AUC
TBA(μmol/L)	82.00	76.00	77.36	80.85	0.800
INH-A(pg/L)	78.00	80.00	79.59	78.43	0.875
sICAM-1(ng/L)	80.00	78.00	78.43	81.25	0.893
联合诊断	96.00	92.00	92.31	95.83	0.978

3 讨 论

一般情况下,临床中血清 TBA 浓度是常用的用于评估患者肝脏代谢、合成及肝分泌的重要指标,其在对肝病及 ICP 的诊断及评估过程中具有十分重

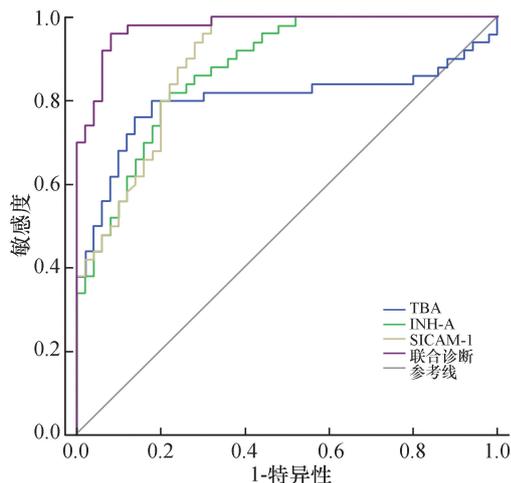


图1 ROC 曲线图

要的临床价值^[5]。孕妇在病发 ICP 后其体内常可见明显的肝脏缺乏儿茶酚氧位甲基转移酶,导致胆盐在肝脏中大量聚集,导致其转运及排泄障碍,致使肝脏内出现胆汁淤积进入体循环,导致血中胆汁酸水平升高^[6]。随着孕龄的增加孕妇体内 TBA 水平常也随着逐渐升高,若子痫前期患者体内血清中 TBA 水平异常升高,导致病发 ICP^[7-8]。本组研究结果显示,观察组患者血中 TBA 水平显著高于对照组,且随着病情的加重患者血中 TBA 水平也随之显著增加。

INH-A 是人体内重要的转化生长因子超家族成员,其在免疫调节反应过程中起到十分重要的作用,在多种组织损伤及炎症性疾病的发生、发展及转归过程中均起到十分重要作用^[9-10]。INH-A 是由卵巢颗粒细胞、黄体细胞合成并分泌,且其与胚胎植入、滋养细胞增殖分化密切相关,可经血液循环到达肝脏,并竞争性的与激活素受体结合,加重肝细胞缺氧、缺血及代谢异常,抑制肝细胞生长,导致出现肝脏胆汁酸淤积^[11-12]。本组研究结果显示,观察组患者血中 INH-A 水平显著高于对照组,且随着患者病情加重其血中 INH-A 水平也显著增加。

ICP 发病机制复杂,多数学者认为其与人体内免疫异常、内分泌激素紊乱、遗传变异、环境变异等多种因素密切相关^[13]。研究发现,免疫功能异常在 ICP 的发生及发展过程中均起到十分重要的作用,sICAM-1 属于体内重要的免疫球蛋白超家族成员,其主要由活化后的内皮细胞合成,在细胞表面及细胞外基质中广泛存在^[14]。sICAM-1 可介导细胞与细胞间及细胞及基质间结合膜表面的糖蛋白,通过与特异性受体结合而发挥作用,其在机体多种部位

广泛表达,在血管内皮中 sICAM-1 水平最高。sICAM-1 在体内表达相对较弱,但在移植物排斥、炎症、癌症等患者体内其表达水平相对较强。ICAM-1 表达水平异常升高,增加妊高症、早产、胚胎早期死亡的危险性^[15]。结果显示,观察组患者血中 sICAM-1 水平显著高于对照组,且随着患者病情加重其血中 sICAM-1 水平也显著增加。

研究结果显示,采用 TBA、INH-A、sICAM-1 单指标对 ICP 进行诊断时,其诊断的敏感度及特异度均较差,且 AUC 较低,其临床 ICP 疾病严重程度诊断价值较差。而采用 Logistic 回归模型对三指标联合诊断价值进行分析发现,采用 TBA、INH-A、sICAM-1 联合诊断的特异度均高于各指标单独诊断,且三指标联合诊断 ICP 疾病严重程度的 AUC 均显著升高。采用 TBA、INH-A、sICAM-1 指标联合对 ICP 进行诊断时,可从免疫、代谢及肝功能等多角度进行综合分析,多指标综合应用可显著提高 ICP 疾病严重程度诊断应用价值,具有较高的应用价值。

综上所述,ICP 患者血中 TBA、INH-A、sICAM-1 显著高于健康人,且 TBA、INH-A、sICAM-1 联合应用可作为评估 ICP 患者病情严重程度的重要指标。但本组研究临床样本数较少,且为单中心研究,有待后续深入研究。

参考文献:

- [1] ANTONÍN P, MARTIN H, MICHAELA D, et al. A comprehensive evaluation of steroid metabolism in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. Plos One, 2016, 11(8):0159203.
- [2] 贺晶, 杨慧霞, 段涛, 等. 妊娠期肝内胆汁淤积症诊疗指南(2015)[J]. 中华妇产科杂志, 2015, 31(7):481-5.
- [3] MA X, CHI Y H, NIU M, et al. Metabolomics coupled with multivariate data and pathway analysis on potential biomarkers in cholestasis and intervention effect of paeonia lactiflora pall [J]. Frontiers in Pharmacology, 2016, 7(155):14.
- [4] MALESZKA A, DUMNICKA P, MATUSZYK A, et al. The diagnostic usefulness of serum total bile acid concentrations in the early phase of acute pancreatitis of varied etiologies[J]. International J Molecular Sciences, 2017, 18(1):106.
- [5] 杨海艳, 胡敏, 陈江鸿. 妊娠期肝内胆汁淤积症孕妇的母儿结局及其影响因素分析[J]. 中华妇产科杂志, 2016, 51(7):535-7.
- [6] 赵爱荣. 妊娠期肝内胆汁淤积症的研究[J]. 医疗装备, 2018, 31(6):194-5.
- [7] 蔡艾杞, 刘路遥, 张应凤, 等. 妊娠期肝内胆汁淤积症的研究进展[J]. 现代妇产科进展, 2016, 25(11):871-3.

(下转第 92 页)

意愿进行合理选择。但输尿管软镜碎石术具有创伤轻微、并发症少、适应症广、住院时间短、可重复、安全有效等优点更易被患者所接受。

参考文献:

- [1] 李武学,赵兴华,许长宝,等. 输尿管软镜与经皮肾镜碎石术治疗肾结石疗效比较[J]. 山东医药,2014,54(6):92-3.
- [2] DAVIDOFF R, GC BELLMAN. Influence of technique of percutaneous tract creation on incidence of renal hemorrhage. [J]. J Urol, 1997,157(4): 1229-31.
- [3] 钱卫良,蒋小强,陈永良,等. 直径>20 mm 肾结石分别应用经皮肾镜与输尿管软镜碎石术治疗的临床价值分析[J]. 浙江创伤外科,2017,22(2):266-8.
- [4] 余承洗. 经皮肾镜碎石取石术与开放手术治疗肾结石的效果分析[J]. 中外医学研究, 2017,15(9):108-9.
- [5] 崔晓勇. 微创经皮肾镜取石术治疗复杂性肾结石的临床效果分析[J]. 临床医药文献电子杂志,2017,4(16):3054-5.
- [6] 韩宇平,尚东梅. 组合式输尿管软镜与经皮肾镜碎石术治疗老

年肾结石的疗效比较[J]. 中国老年学杂志,2016,36(8):1935-7.

- [7] BEAGHLER MA, POON MW, DUSHINSKI JW, et al. Expanding role of flexible nephroscopy in the upper urinary tract[J]. J Endourol,1999,13(2):93-7.
- [8] 赵金全,张丽. 电子输尿管软镜钦激光碎石治疗上尿路结石[J]. 中国微创外科杂志,2019,19(6):573-6.
- [9] 刘跃光,李文科,向芹,等. 输尿管软镜与经皮肾镜治疗小于20毫米肾结石疗效比较[J]. 中南医学科学杂志,2018,46(2):166-8.
- [10] 马鲁飞. 肾结石应用输尿管软镜与经皮肾镜碎石治疗的效果探析[J]. 中国社区医师,2017,33(8):34-5.
- [11] 刘会峰. 输尿管软镜与经皮肾镜碎石术治疗肾结石疗效比较[J]. 世界最新医学信息文摘,2017,17(5):119.
- [12] ASSIMOS D. Re: Comparison of percutaneous nephrolithotomy and retrograde flexible nephrolitho-tripsy for the management of 2-4 cm stones: a matched-pair analysis [J]. J Urol, 2012, 188(1): 160.

(本文编辑:蒋湘莲)

(上接第 58 页)

- [8] DENG W, ABLIKIM A, SHENG X, et al. Severity of pancreatitis-associated intestinal mucosal barrier injury is reduced following treatment with the NADPH oxidase inhibitor apocynin [J]. Molecular Medicine Reports, 2016, 14(4):3525-34.
- [9] 柯盈月,崔盈盈,李权伦,等. 妊娠期肝内胆汁淤积症患者血生化指标及其对围产儿预后的影响[J]. 实用肝脏病杂志, 2017, 20(2):187-90.
- [10] SEGAL S, ELMADJIAN M, TAKESHIGE T, et al. Serum inhibin A concentration in women with polycystic ovarian syndrome and the correlation to ethnicity, androgens and insulin resistance[J]. Reprod Biomed Online,2010,20(5):675-80.
- [11] DEPOIX CL, DE SELLIERS I, HUBINONT C, et al. HIF1A and EPAS1 potentiate hypoxia-induced upregulation of inhibin alpha

chain expression in human term cytotrophoblasts in vitro[J]. Mol Hum Reprod, 2017,23(3):199-209.

- [12] DILEKTASLI E, OZMEN M M, GUNDOGDU E, et al. The effects of obstructive jaundice on the brain: an experimental study [J]. Asian J Surgery, 2016, 39(3):155-63.
- [13] 王晓敏,贺晶. 早发型妊娠期肝内胆汁淤积症诊治的研究进展[J]. 中华妇产科杂志, 2017, 52(1):9.
- [14] 董春萍,吴贵福,张瑜庆,等. 肥胖 2 型糖尿病患者血清脂联素、E-选择素、可溶性细胞黏附因子-1 的表达及其与氧化应激的关系[J]. 现代生物医学进展,2018,18(21):4164-8.
- [15] 司远彬. 子痫前期患者可溶性血管内皮细胞黏附因子-1 与其它理化指标的关系[D]. 大连医科大学,2009.

(本文编辑:秦旭平)