

妊娠期肝内胆汁淤积症相关指标的临床意义

王 萍, 魏红璐(重庆市第五人民医院检验科 400062)

【摘要】 目的 探讨生化指标与妊娠期肝内胆汁淤积症(ICP)的相关性及临床意义。**方法** 筛选 678 例正常妊娠者及 102 例妊娠期 ICP 患者, 分别测定血清总胆汁酸(TBA)、总胆红素(TB)、直接胆红素(DB)、甘胆酸(CG)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、碱性磷酸酶(ALP)、 γ -谷氨酰转移酶(GGT)和乳酸脱氢酶(LDH)。将正常妊娠者与妊娠期 ICP 患者的静脉血、脐血及羊水分别进行比较。**结果** ICP 组静脉血 TBA、TB、DB、CG、ALT、AST、ALP、GGT、LDH 与正常妊娠者静脉血比较差异有统计学意义($P < 0.05$), ICP 组脐血 TBA、TB、DB、CG、ALT、AST、ALP、LDH 与正常妊娠者静脉血比较差异有统计学意义($P < 0.05$), ICP 组羊水 TBA、TB、CG、ALT、ALP、GGT、LDH 与正常妊娠者静脉血比较差异也有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** CG、TBA、AST、ALT、ALP 可作为 ICP 诊断可靠而实用的指标, 可帮助终止妊娠时机的选择。

【关键词】 妊娠期; 肝内胆汁淤积症; 实验室检测

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2012.10.008 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2012)10-1169-02

The role of the indicators and clinical significance in intrahepaticcholestasis of pregnancy WANG Ping, WEI Hong-lu(Departmen of Clinical Laboratory, the Fifth People's Hospital of Chongqing, Chongqing 400062, China)

【Abstract】 Objective To investigate the relativity and significance between biochemical index and intrahepatic cholestasis of pregnancy(ICP). **Methods** 678 normal pregnancy women and 102 intrhepatic cholestasis of pregnancy women were elected. Indexs including TBA, TB, DB, CG, ALT, AST, ALP, GGT, and LDH were detected. And the index in the normal pregnancy and abnormal pregnancy in the blood, ord blood and amniotic fluid were compared. **Re-sults** There was significant difference in TBA, TB, DB, CG, ALT, AST, ALP, GGT, LDH between the ICP group with the normal control group($P < 0.05$) in the blood. There was significant difference in TBA, TB, DB, CG, ALT, AST, ALP, and LDH between the ICP group in cord blood with the normal control group($P < 0.05$) in the blood. There was significant difference in TBA, TB, CG, ALT, ALP, GGT, LDH between the ICP group in amniotic fluid with the normal control group($P < 0.05$) in the blood. **Conclusion** CG, TBA, AST, ALT, and ALP should be examined as the reliable and applied index for the diagnosis of ICP.

【Key words】 intrahepatic cholestasis of pregnancy; laboratory test

妊娠期肝内胆汁淤积症(ICP)是一种临床常见的妊娠中晚期特发性疾病, 产后迅速消失^[1]。ICP 是由性激素、遗传因素及环境因素共同作用的结果, 具有明显家族性、种族性及地域性。在我国重庆 ICP 发病率较高, 可达 6.0%^[2]。如何根据实验室检查指标较为准确地监测 ICP 的发生是临床急需研究的课题。本研究测定了 2008 年 7 月到 2009 年 4 月的 ICP 患者的静脉血、脐血和羊水以及正常妊娠者静脉血 ICP 相关指标, 以探讨和综合分析它们在 ICP 诊断中的意义, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 (1)对照组: 选择 2008 年 7 月至 2009 年 4 月来本院进行围生期体检的孕妇作为对照组, 其排除标准为: 皮肤瘙痒、黄疸和肝功能损害, 共筛选出 678 例正常妊娠者, 年龄 21~40 岁, 孕龄 20~39 周。清晨空腹采静脉血 3.0 mL, 及时分离血清测定血清总胆汁酸(TBA)、总胆红素(TB)、直接胆红素(DB)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、碱性磷酸酶(ALP)、 γ -谷氨酰转移酶(GGT)和乳酸脱氢酶(LDH), 其中 188 例还测定了甘胆酸(CG)。(2)妊娠期 ICP 患者: 围生期来本院就诊的 ICP 患者作为筛选对象, 其选

择参照张巧玉等^[3]标准: 妊娠前无肝胆疾病及皮肤病; 妊娠中晚期出现从手足开始且进行性加重并累及全身的皮肤瘙痒, 以夜间为重; 合并黄疸和肝功能损害; 无其他妊娠并发症。共筛选出 102 例异常妊娠者, 孕周 19~37 周, 年龄 21~41 岁。清晨空腹采静脉血 3.0 mL, 及时分离血清测定 TBA、TB、DB、CG、ALT、AST, 其中 43 例还测定了 ALP、GGT、LDH。同时还测定了 ICP 患者羊水 28 例和脐血 36 例的 TAB、TB、DB、CG、ALT、AST、ALP、GGT、LDH。

1.2 方法

1.2.1 TBA、TB、DB、ALT、AST、ALP、GGT、LDH 测定使用日本岛津 CL-8000 型全自动生化仪; TBA、ALP、GGT、LDH 使用的试剂由上海科华生物工程股份有限公司提供, TB、DB、AST、ALT 使用的试剂由上海科华东菱诊断用品有限公司提供。实验操作严格按照厂家提供试剂盒参数设计及仪器操作说明书进行, 质控品由上海复星长征医学科学有限公司提供。

1.2.2 CG 测定使用科大创新股份有限公司中佳分公司 GC-911 γ 放射免疫计数器, 试剂为北京科美东雅生物技术有限公司¹²⁵ ICG 放射免疫分析药盒(RIA)。

1.2.3 测定方法 TBA 测定采用循环酶法, TB、DB 测定采

用钼酸盐氧化法,AST 测定采用紫外-苹果酸脱氢酶法,ALT 测定采用紫外-乳酸脱氢酶法,ALP 测定采用 AMP 缓冲液法,GGT 测定采用 L-γ-谷氨酰-3-羟基-4 硝基苯胺法,LDH 测定采用乳酸法,CG 测定采用放射免疫法。

1.3 统计学方法 采用 *t* 检验进行统计学处理。

2 结 果

2.1 ICP 患者组静脉、脐血、羊水中各指标阳性率 见表 1。

2.2 ICP 组与对照组生化指标测定结果 见表 2。

表 1 静脉、脐血、羊水中各项指标阳性率(%)

样本	TBA	TB	DB	CG	ALT	AST	ALP	GGT	LDH
静脉	82.3	25.5	26.5	99.0	79.4	75.5	86.0	41.9	7.0
脐血	38.9	91.7	77.8	88.9	5.6	61.1	91.7	91.7	100.0
羊水	32.1	0.0	3.6	71.4	3.6	7.1	42.9	3.6	35.7

表 2 ICP 组与对照组生化指标测定结果($\bar{x} \pm s$)

生化指标	ICP 组(静脉血)	ICP 组(脐血)	ICP 组(羊水)	对照组	参考范围
TBA($\mu\text{mol/L}$)	40.4 $\pm$ 58.3 [*]	13.3 $\pm$ 10.1 ^{*#}	23.4 $\pm$ 33.4 ^{*#}	3.5 $\pm$ 2.5	0.0~12.0
TB($\mu\text{mol/L}$)	18.5 $\pm$ 11.4 [*]	32.6 $\pm$ 9.6 ^{*#}	4.24 $\pm$ 4.19 ^{*#△}	10.7 $\pm$ 2.8	5.0~21.0
DB($\mu\text{mol/L}$)	7.4 $\pm$ 7.9 [*]	9.7 $\pm$ 2.6 ^{*#}	2.1 $\pm$ 2.9 ^{#△}	2.3 $\pm$ 0.8	0.0~7.7
CG(mg/L)	35.4 $\pm$ 23.7 [*]	21.7 $\pm$ 17.3 ^{*#}	17.5 $\pm$ 21.9 ^{*#}	1.1 $\pm$ 1.1	0.0~5.4
ALT(U/L)	166.5 $\pm$ 151.2 [*]	13.2 $\pm$ 11.3 ^{*#}	12.3 $\pm$ 11.9 ^{*#}	17.4 $\pm$ 8.3	0.0~40.0
AST(U/L)	110.9 $\pm$ 97.8 [*]	48.4 $\pm$ 17.7 ^{*#}	16.0 $\pm$ 14.6 ^{#△}	20.6 $\pm$ 5.6	0.0~40.0
ALP(U/L)	192.4 $\pm$ 82.2 [*]	169.3 $\pm$ 46.5 [*]	648.1 $\pm$ 1 165.3 ^{*#△}	64.1 $\pm$ 19.1	14.0~112.0
GGT(U/L)	61.6 $\pm$ 66.3 [*]	134.0 $\pm$ 86.0 [#]	16.6 $\pm$ 9.2 ^{*#△}	14.1 $\pm$ 7.5	0.0~50.0
LDH(U/L)	168.3 $\pm$ 48.5 [*]	576.9 $\pm$ 132.5 ^{*#}	217.4 $\pm$ 79.0 ^{*#△}	132.2 $\pm$ 21.5	110.0~230.0

注:与对照相比,^{*} *P*<0.05;与 ICP 患者静脉血比较,[#] *P*<0.05;与 ICP 患者脐血比较,[△] *P*<0.05。

3 讨 论

ICP 的发病机制尚不清楚,患 ICP 时母体胆汁酸代谢紊乱,母体胆汁淤积,胎盘从胎儿向母体转运胆汁酸的效率降低^[4],使胎儿体内胆汁酸淤积。升高的胆汁酸可刺激胎儿结肠机械运动^[5],刺激平滑肌,使平滑肌蠕动性增加,胎儿肠蠕动的增加可使羊水胎粪污染,而胎粪又可能造成胎盘静脉收缩导致胎儿突然窘迫,胆汁酸沉积于胎盘引起胎盘病理改变,使胎盘滋养叶细胞肿胀,绒毛基质水肿,绒毛间隙缩小引起灌注不良,胆汁酸也可造成胎盘静脉的收缩而致胎儿窘迫。同时胆汁酸可对胎儿产生直接毒性作用,使胎儿缺氧、窒息,甚至死亡。

ICP 的诊断除了临床表现外,实验室检查是重要的辅助诊断依据。通过研究,ICP 患者组静脉血 TBA、TB、DB、CG、ALT、AST、ALP、GGT、LDH 与正常妊娠者静脉血差异均有统计学意义(*P*<0.05);ICP 组脐血 TBA、TB、DB、CG、ALT、AST、ALP、LDH 与正常妊娠者静脉血差异有统计学意义(*P*<0.05);ICP 组羊水 TBA、TB、CG、ALT、ALP、GGT、LDH 与正常妊娠者静脉血差异有统计学意义(*P*<0.05)。ICP 组脐血 TBA、TB、DB、CG、ALT、AST、GGT、LDH 与 ICP 组静脉血差异有统计学意义(*P*<0.05);ICP 组羊水 TBA、TB、DB、CG、ALT、AST、ALP、GGT、LDH 与 ICP 组静脉血差异有统计学意义(*P*<0.05);ICP 组羊水 TB、DB、AST、ALP、GGT、LDH 与 ICP 组脐血差异有统计学意义(*P*<0.05)。

通过统计分析发现,羊水中除 TBA、CG、ALP 外其他各项目的浓度都较低,且羊水中各指标阳性率都较低,除 CG 外其他均小于 50%,TB 甚至为 0%。脐血阳性率较羊水高,且 TB、DB、ALP、GGT、LDH 的阳性率高于静脉血,LDH 甚至达到 100%,但是其特异性尚未得到证实。羊水、脐血与静脉血相比,对于 ICP 的诊断并无优势,加上羊水与脐血标本采集的特

殊性存在一定风险,无法做到常规检测。因此并不推荐采集羊水、脐血标本来帮助 ICP 诊断,但 ICP 患者的羊水及脐血上述指标的改变有待进一步探讨。

ICP 组静脉血中 CG 平均升高幅度远远高于其他项目,阳性率也高于其他项目,达到 99%,可以把 CG 作为中晚期妊娠的常规检验项目,用于 ICP 的筛查。在本次统计中,ALP 的阳性仅次于 CG,达 86%,是 ICP 诊断的较敏感指标,但 ALP 几乎存在于机体的各个组织中,因此 ALP 并不能用于 ICP 的筛查,只能用于 ICP 的补充诊断。

静脉血 TBA 的阳性率达 82.3%,与王晓东等^[6]的研究相似。虽然有近 20%的病例在发病时 TBA 处在正常水平,但仍是 ICP 诊断的敏感指标,可用于 ICP 的补充诊断,或通过 TBA 与 CG 联合监测 ICP。ALT 的阳性率高于 AST,平均升高倍数也高于 AST,AST 和 ALT 是评价肝功能的敏感指标,患肝胆疾病时,它们都可升高,在诊断 ICP 时这些指标不能作为确诊的指标,可作为补充诊断。妊娠期由于血液稀释,胆红素在正常时降低,但 ICP 患者胆红素较正常浓度升高,其平均值仍在参考范围内,TB 阳性率为 25.5%,DB 平均值并未升高,在 ICP 患者中仅 26.5%为阳性,诊断敏感性不高。GGT 阳性率低于 50.0%,且在 ICP 中仅为轻微增高,而 LDH 阳性率不到 10.0%,平均值尚在正常范围,因此二者都不是 ICP 诊断的有效指标。

ICP 通常发生在妊娠晚期,一般发生于妊娠 30~31 周,但也有在妊娠 20 周左右发病的。目前现临床上没有 ICP 治疗的公认药物,ICP 对孕母影响较小,仅为皮肤的瘙痒以及由于维生素 K 缺乏所致的产后出血,但对胎儿影响严重,可导致胎儿早产、窘迫及围生儿的缺氧和死亡,因此加强实验室指标的监测,适时采取合适的方式治疗或终止妊娠对(下转第 1172 页)

3 讨 论

胆红素是人体血红蛋白分解代谢的产物,长期以来作为肝胆疾病和血液系统疾病的诊断指标已为人们所熟悉。但随着近年来对胆红素系统研究的不断深入,已认识到胆红素还是体内一种生理性抗氧化剂,具有比维生素 E、维生素 C 更强的抗氧化活性。适量的胆红素对心、脑、肝脏和血管等组织、器官具有保护作用^[5]。

国内外学者先后摸索并成功地推出了许多测定血清胆红素的方法^[6]。主要有重氮法、改良 J-G 法、胆红素氧化酶法、钒酸盐氧化法、亚硝酸氧化法。前两种方法都受溶血脂浊的干扰,而胆红素氧化酶法则因酶试剂成本较昂贵以及酶来源、纯度、稳定性等问题影响了它在实际工作中的应用。1993 年日本学者 Tokuda 建立了钒酸盐氧化法测血清总(直接)胆红素,是目前实验室应用较为普遍的方法。其原理是在 pH=3 的条件下,血清胆红素可经钒酸盐氧化成胆绿素,从而使胆红素特有的黄色减少,可根据加入钒酸盐前后 450 nm 处吸光度的下降与血清胆红素呈正比,通过测定其氧化前后吸光度值的差计算出胆红素浓度。

本实验结果表明,洛阳地区健康人群血清 TBIL 的含量存在性别和年龄差异,男性血清 TBIL 明显高于女性,差异有统计学意义($P<0.05$),总体参考值范围比《全国临床检验操作规程》(第 3 版)血清 TBIL 参考值范围 3.4~17.1 $\mu\text{mol/L}$ 高,差异有统计学意义。因此长期以来不同地域、不同实验室沿用教科书或厂家说明书提供的血清 TBIL 参考值,且男女混用,对老年人仍然沿用以中青年为主体参考人群所建立的参考值,是不科学、不严谨的。通过本文表明,各地应根据地区的条件,在搞好质量控制的前提下,建立适合本地区的血清 TBIL 参考值^[7]。

研究认为血红蛋白与机体营养状况呈正相关,血红蛋白与血清 TBIL 呈高度正相关,血红蛋白含量高的人群 TBIL 水平

高于血红蛋白低的人群。随着经济的发展和人们生活水平的提高^[8],机体营养水平得到很大提高,这可能是洛阳地区 TBIL 水平升高的原因之一。

本文得出的血清 TBIL 参考值范围的调查仅限于有限的研究对象基础上,还没有公认的参考值范围。

参考文献

- [1] Carmen R, Maria VD, Carmen P. Analytical quality specification for common reference intervals[J]. Clin Chem Lab Med, 2004, 42(7): 858-862.
 - [2] 马斌荣. 医学统计学[M]. 5 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 98-106.
 - [3] 戴婉如, 伍严安, 林建珍. Vitros 250 干生化分析仪总胆红素测定的结果及其临床意义[J]. 临床和实验医学杂志, 2012, 11(6): 443.
 - [4] 叶应妩, 王毓三, 申子瑜. 全国临床检验操作规程[M]. 南京: 东南大学出版社, 2006: 456.
 - [5] 程友琴, 尹秋生, 崔吉君. 对胆红素的再认识[J]. 中华内科杂志, 2001, 40(5): 350-351.
 - [6] 宁克征, 沈英. 胆红素及检测方法研究进展[J]. 国外医学: 临床生物化学与检验学分册, 2002, 23(2): 283.
 - [7] 海滨, 张岩, 徐玉秀, 等. 阜新地区健康人群血清总胆红素和直接胆红素参考范围调查[J]. 实验与检验医学, 2010, 28(6): 610.
 - [8] 翟锁, 李华, 刘彦慧. 正常体检人群血清总胆红素测定值的临床研究[J]. 国际检验医学杂志, 2006, 27(6): 557-558.
- (收稿日期: 2012-01-16)
-
- (上接第 1170 页)
- 于 ICP 患者来说至关重要。Heinonen 和 Kikinen^[7]通过 7 年 ICP 患者肝脏生化指标研究, 提出肝脏生化指标的升高(包括 ALT、AST、ALT 等), 提示胎儿在危险中, 需及时终止妊娠^[6]。当胆汁酸的浓度达到 40 $\mu\text{mol/L}$ 时, 胎儿并发症的概率开始增加, 胆汁酸的浓度每增加 1 $\mu\text{mol/L}$, 胎儿并发症的概率就会增加 1%~2%^[8]。因此, 在 ICP 的实验室检查中, 可以用 CG 进行常规检测以及动态监测指标, 同时测定 TBA、ALT、AST、ALP 帮助终止妊娠时机的选择。
- ### 参考文献
- [1] 许月华. 妊娠期肝内胆汁淤积症 119 例临床分析[J]. 中国医师杂志, 2005, 7(7): 948.
 - [2] 谢建渝, 王雪燕. 妊娠期肝内胆汁淤积症实验室指标生物参考区间的建立及临床意义的探讨[J]. 重庆医科大学学报, 2008, 33(9): 1121-1123.
 - [3] 张巧玉, 常青, 梁志清, 等. 妊娠期肝内胆汁淤积症患者 CG 值、S/D 值及 NST 检测与新生儿预后的关系[J]. 第三军医大学学报, 2004, 26(22): 2012-2014.
 - [4] Macias RI, Pascual MJ, Bravo A, et al. Effect of maternal cholestasis on bile acid transfer across the rat placenta-maternal liver tandem[J]. Hepatology, 2000, 31(4): 975-983.
 - [5] Campos GA, Guerra FA, Israel EJ. Effects of cholic acid infusion in fetal lambs[J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 1986, 65: 23-26.
 - [6] 王晓东, 姚强, 彭冰, 等. 1 241 例妊娠肝内胆汁淤积症临床分析[J]. 中华肝脏病杂志, 2007, 15(4): 291-293.
 - [7] Heinonen S, Kikinen P. Pregnancy outcome with intrahepatic cholestasis[J]. Obstet Gynecol, 1999, 94(2): 189-193.
 - [8] Glantz A, Marschall HU, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Relationships between bile acid levels and fetal complication rate[J]. Hepatology, 2004, 40(2): 467-474.
- (收稿日期: 2011-12-20)