

[10] Zhou J, Cheng P, Youn JI, et al. Notch and wingless signaling cooperate in regulation of dendritic cell differentiation [J]. *Immunity*, 2009, 30(6): 845-859.

[11] Sengupta A, Banerjee D, Chandra S, et al. Deregulation and cross talk among Sonic hedgehog, Wnt, Hox and Notch signaling in chronic myeloid leukemia progression [J]. *Leukemia*, 2007, 21(5): 949-955.

[12] Sahlgren C, Lendahl U. Notch signaling and its integration with other signaling mechanisms [J]. *Regen Med*, 2006, 1(2): 195-205.

[13] De La O JP, Murtaugh LC. Notch and Kras in pancreatic cancer; at the crossroads of mutation, differentiation and signaling [J]. *Cell Cycle*, 2009, 8(12): 1860-1864.

[14] Lobry C, Oh P, Aifantis I. Oncogenic and tumor suppressor functions of Notch in cancer; it's NOTCH what you think [J]. *J Exp Med*, 2011, 208(10): 1931-1935.

[15] Pylayeva-Gupta Y, Grabocka E, Bar-Sagi D. RAS oncogenes: weaving a tumorigenic web [J]. *Nat Rev Cancer*, 2011, 11(11): 761-774.

[16] James RM, Arends MJ, Plowman SJ, et al. K-ras proto-oncogene exhibits tumor suppressor activity as its absence promotes tumorigenesis in murine teratomas [J]. *Mol Cancer Res*, 2003, 1(11): 820-825.

[17] Weijzen S, Rizzo P, Braid M, et al. Activation of Notch-1 signaling maintains the neoplastic phenotype in human Ras-transformed cells [J]. *Nat Med*, 2002, 8(9): 979-986.

[18] Haruki N, Kawaguchi KS, Eichenberger S, et al. Dominant-negative Notch3 receptor inhibits mitogen-activated protein kinase pathway and the growth of human lung cancers [J]. *Cancer Res*, 2005, 65(9): 3555-3561.

[19] Kenney AM, Cole MD, Rowitch DH. Nmyc upregulation by sonic hedgehog signaling promotes proliferation in developing cerebellar granule neuron precursors [J]. *Development*, 2003, 130(1): 15-28.

[20] Sundaram MV. The love-hate relationship between Ras and Notch [J]. *Genes Dev*, 2005, 19(16): 1825-1839.

[21] Zeng Q, Li S, Chepeha DB, et al. Crosstalk between tumor and endothelial cells promotes tumor angiogenesis by MAPK activation of Notch signaling [J]. *Cancer Cell*, 2005, 8(1): 13-23.

[22] Sriuranpong V, Borges MW, Ravi RK, et al. Notch signaling induces cell cycle arrest in small cell lung cancer cells [J]. *Cancer Res*, 2001, 61(7): 3200-3205.

[23] Hardy KM, Yatskievych TA, Konieczka J, et al. FGF signalling through RAS/MAPK and PI3K pathways regulates cell movement and gene expression in the chicken primitive streak without affecting E-cadherin expression [J]. *BMC Dev Biol*, 2011, 11: 20.

[24] Chakrabarti O, Veeraraghavalu K, Tergaonkar V, et al. Human papillomavirus type 16 E6 amino acid 83 variants enhance E6-mediated MAPK signaling and differentially regulate tumorigenesis by notch signaling and oncogenic Ras [J]. *J Virol*, 2004, 78(11): 5934-5945.

[25] Hurlbut GD, Kankel MW, Artavanis-Tsakonas S. Nodal points and complexity of Notch-Ras signal integration [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(7): 2218-2223.

[26] Schwarzer R, Dörken B, Jundt F. Notch is an essential upstream regulator of NF-κB and is relevant for survival of Hodgkin and Reed-Sternberg cells [J]. *Leukemia*, 2012, 26(4): 806-813.

[27] Cheng P, Zlobin A, Volgina V, et al. Notch-1 regulates NF-kappaB activity in hemopoietic progenitor cells [J]. *J Immunol*, 2001, 167(8): 4458-4467.

[28] Song LL, Peng Y, Yun J, et al. Notch-1 associates with IKKalpha and regulates IKK activity in cervical cancer cells [J]. *Oncogene*, 2008, 27(44): 5833-5844.

[29] Moran ST, Cariappa A, Liu H, et al. Synergism between NF-kappa B1/p50 and Notch2 during the development of marginal zone B lymphocytes [J]. *J Immunol*, 2007, 179(1): 195-200.

[30] Wang J, Shelly L, Miele L, et al. Human Notch-1 inhibits NF-kappa B activity in the nucleus through a direct interaction involving a novel domain [J]. *J Immunol*, 2001, 167(1): 289-295.

[31] Palaga T, Miele L, Golde TE, et al. TCR-mediated Notch signaling regulates proliferation and IFN-gamma production in peripheral T cells [J]. *J Immunol*, 2003, 171(6): 3019-3024.

(收稿日期: 2012-08-18 修回日期: 2012-10-29)

妊娠期胆汁淤积症对胎儿影响的研究进展

毛 英¹, 韩 叶¹, 兰 侠¹综述, 李 力²审校 (1. 重庆市巴南区第二人民医院产科 400054; 2. 第三军医大学大坪医院野战外科研究所妇产科中心, 重庆 400042)

【关键词】 妊娠期胆汁淤积症; 胆汁酸; 心脏; 内分泌; 肺脏
DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2013. 05. 044 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2013)05-0594-02

妊娠期肝内胆汁淤积症(ICP)是一种特发于妊娠中、晚期特发的疾病,其病因及发病机制迄今不明。它以妊娠期出现皮肤瘙痒及肝内胆汁淤积的血液学生化指标异常为特点,发病率为0.8%~12.0%,有明显的种族和地域差异^[1]。ICP是孕妇

的一种妊娠并发症,其病因及发病机制迄今不明。但对围产儿有严重的不良影响,可导致早产、羊水胎粪污染,难以预测的胎死宫内及新生儿窒息等,增加围产儿患病率及病死率,导致剖宫产率上升^[1]。现就近年来ICP对胎儿影响的研究进展综

述如下。

1 胆汁酸水平

ICP 是妊娠中晚期特发的妊娠并发症,以皮肤瘙痒、胆汁酸及肝酶升高为临床特点,其中总胆汁酸(TAB)水平上升最具有临床意义,是诊断 ICP 最敏感的指标。张丽娟等^[2]应用循环酶法测定 30 例 ICP 孕妇及 20 例健康孕妇外周静脉血及其新生儿脐血 TBA 水平,发现 ICP 组孕妇血清及新生儿脐血 TBA 水平较健康孕妇组明显升高,且 ICP 孕妇血 TBA 水平明显高于新生儿脐血 TBA,表明由于 ICP 时肝细胞对胆酸的摄入、转运和排泄障碍,导致了孕妇与胎儿间的胆酸平衡紊乱,一方面使孕妇血清中高水平胆酸可以通过胎盘进入胎儿体内,另一方面使胎儿胆酸通过滋养细胞向孕妇体内的转运受阻,使胎儿血液和羊水中胆酸水平升高。

2 心脏功能

ICP 是妊娠中晚期特发性疾病,易引起围产儿不良结局,即使在严密的胎儿监护下也难以避免突然发生宫内窘迫和宫内猝死。动物实验研究发现,ICP 胎鼠猝死是因为受高浓度牛磺胆酸盐影响,使胎鼠心肌细胞功能及细胞网络的完整性受到破坏,导致心肌细胞节律失常,且与牛磺胆酸盐浓度呈剂量相关性^[3]。冯丽霞等^[4]以免 ICP 模型研究胎兔心脏功能,观察发现在供氧充足的情况下,ICP 胎兔心脏舒缩功能不发生明显改变;但 ICP 胎兔心脏对缺氧极为敏感,耐受性差,短时间的急性缺氧即可导致心脏舒缩功能严重紊乱,而且心功能损伤程度随缺氧时间的延长进行性加重,最终导致心脏停搏。且 ICP 胎兔心肌细胞有线粒体结构异常,能量代谢障碍。ICP 胎兔心脏的病理改变可能是导致其发生宫内死亡的重要因素之一。新近研究也发现 ICP 孕鼠和胎鼠心肌细胞均有明显的病理改变,尤其以胎鼠心肌细胞病变更为严重,且 ICP 时胎鼠心肌细胞缝隙连接超微结构发生改变,Cx43 蛋白表达下调,缝隙连接通讯受到明显抑制,引发胎鼠发生心律失常和猝死^[5]。胎儿左心室 Tei 指数能够反映左心室功能异常及心肌损伤的程度,张丽娟等^[2]采用单克隆夹心酶联免疫法测定新生儿脐血心肌钙蛋白 I(cTnI)水平,用彩色多普勒超声诊断仪测定胎儿左心室 Tei 指数,结果发现 ICP 组胎儿左心室 Tei 指数明显高于健康孕妇组,ICP 组新生儿脐血 cTnI 水平也明显高于对照组,且均与 TBA 水平呈正相关。提示胆酸的毒性作用可导致胎儿心肌损伤、心功能异常,并可以影响心脏的功能。

3 胰腺内分泌功能

ICP 时胆汁酸的毒性作用可以导致胎儿胰腺内分泌功能异常,且胆汁酸越高,受损程度越大,影响胎儿的生长发育。对 ICP 动物模型的研究发现,胆酸负荷可使模型动物仔血中胰岛素水平明显下降,模型动物仔相对体质量及成活率显著下降,动物胚胎不能发育或在妊娠早中期的死亡率明显高于正常组^[6-7]。有研究对相同例数的单胎 ICP 孕妇和正常单胎孕妇剖宫产分娩的新生儿检测其脐动脉血中胰岛素、胰高糖素水平,结果发现 ICP 孕妇的胎儿存在胰岛素分泌不足,胰高糖素分泌增多,胰岛素/胰高血糖素比值下降的情况,其变化与脐动脉血总胆酸水平密切相关^[8];胎儿胰腺内分泌功能变化可能影响胎儿的生长发育。另一组试验^[9]也证实了上述结论。

4 肺脏功能

近年来,国内外研究显示,孕妇发生 ICP 时,体内高水平的胆汁酸与其新生儿呼吸窘迫综合征呈显著相关性,ICP 孕妇分娩的新生儿发生呼吸窘迫综合征的风险是正常新生儿的

2.1~2.5 倍^[10]。大量的细胞、动物毒理学实验及临床研究结果显示,胆汁酸对动物肺脏或肺泡细胞有毒性作用^[11-12]。ICP 引起胎儿肺表面活性物质的改变,与脐血及羊水总胆汁酸浓度的水平有关^[13]。有研究发现,胆酸诱导肺泡上皮细胞死亡可能是新生儿急性肺损伤的重要原因^[14]。也有研究通过检测 ICP 动物模型胎鼠肺脏形态学和肺表面活性蛋白 A 的改变,发现高胆汁酸血症对胎鼠肺组织有明显的毒性损伤作用,导致肺组织发生严重的病理改变^[15]。

5 围产结局

ICP 孕妇由于自身血清胆酸水平较高,使胎盘对胎儿体内胆酸的转运发生障碍,过多的胆酸在胎儿体内蓄积而发生一系列的毒性作用,影响胎儿的生长发育。近年来研究发现,ICP 孕妇所分娩的足月新生儿体质量和身长明显低于健康对照组。通过对确诊的 28 例 ICP 孕妇所生的活产儿测量体质量、身长、头围、胸围、顶臀长和上臂围 6 项指标,并与健康新生儿进行比较,发现 6 项指标均较健康新生儿有所下降,差异有统计学意义($P<0.05$)^[16],表明 ICP 时,高浓度的胆酸可通过多种途径影响胎盘的功能,从而影响胎儿的生长发育。ICP 孕妇的新生儿出生体质量及身长均明显低于健康对照组,肥胖指数则明显高于健康对照组,说明 ICP 影响了胎儿的生长发育^[8]。

ICP 孕妇发生死胎的直接原因一直深受围产工作者的关注。Glantz 等^[17]对 45 485 例 ICP 孕妇的前瞻性队列研究发现,ICP 孕妇血清胆汁酸水平与胎儿并发症(早产、胎儿窘迫、羊水胎粪污染)的发生率呈明显正相关,而与母亲的自觉症状无关,因此认为,胎儿体内异常升高的总胆汁酸水平可能是导致围产儿不良结局的关键因素。

贺晶等^[18]对 ICP 孕妇发生胎死亡的临床特点、实验室指标及胎儿监护手段进行监测,发现 ICP 孕妇发生死胎的孕周常在孕晚期,时间常在正常宫缩后,重度 ICP 可能是发生死胎的关键因素,尚无有效的胎儿监护指标可预测死胎的发生。因此贺晶等建议应综合评估病情,加强胎儿监护,适时终止妊娠。

综上所述,ICP 可导致孕妇并发症和早产,胎儿窘迫症发生率及围产期病死率升高,妊娠结局不良。因此一旦发现孕妇胆汁升高,应严密监测胎儿宫内情况,适时终止妊娠,避免新生儿不良预后的发生。

参考文献

- [1] 刘兴会,贺晶.重视妊娠期肝内胆汁淤积症的规范化诊治[J].中华妇产科杂志,2011,46(5):321-322.
- [2] 张丽娟,向华,丁依玲.妊娠肝内胆汁淤积症孕妇及其新生儿血清总胆酸水平变化对胎儿心脏功能的影响[J].中华妇产科杂志,2009,44(3):188-190.
- [3] Gorelik J, Shevchuk A, de Swiet M, et al. Comparison of the arrhythmogenic effects of tauro- and glycoconjugates of cholic acid in an in vitro study of rat cardiomyocytes[J]. BJOG, 2004, 111: 867-870.
- [4] 冯丽霞,李力,俞丽丽,等.妊娠肝内胆汁淤积症胎兔心肌细胞损伤的研究[J].第三军医大学学报,2009,31(4):334-337.
- [5] 邵勇.妊娠肝内胆汁淤积症胎鼠心脏损伤及猝死机制研究[D].重庆:重庆医科大学,2005.
- [6] 卢青,时浩,毛鑫智,等.妊娠大鼠胆酸负荷对母体和胎儿血清葡萄糖和激素水平及胎儿生长发育的影响[J].中国应用生理学杂志,1999,15(1):80-81. (下转第 623 页)

杯中液体无法在规定时间内被吸走;③蠕动泵泵管老化导致反应杯中液体无法在规定时间内被吸走;④清洗针表面绝缘漆脱落。解决方法:①清理清洗针与加样针之间的残液;②拔掉两针的塑料管,用通针清理针内壁;③更换蠕动泵的橡胶泵管。④更换清洗针。

2.6 故障现象 6 Chamber flooded (测量室有残余水)。故障原因:测量模块中的吸液针和液体探测杆之间有液体被检测到。反应杯运动到测量模块中后,Chamberlift(测量室上下机构)向下运动向反应杯中先注入预激发液,然后清洗,再注入激发液,再清洗,激发液注射时有可能溅射到其他针上并结晶,时间长久后结晶过多引起短路;吸液针管路有破损或连接不当导致反应杯中液体无法吸完,从而使得液体粘连在探测杆和吸样针之间引起短路;清洗泵中有结晶导致泵被卡死,无法在规定时间内吸走反应杯中液体。解决方法:①清理吸液针和液体探测杆上的结晶;②检查吸液针管路是否破损,重新连接管路接头;③拆洗清洗泵及疏通废液管道。

2.7 故障现象 7 试剂仓降温过慢或不降温。故障原因:半导体制冷模块与散热片之间的导热硅脂失效,模块热量无法正常传递到散热片散热;散热风扇损坏;半导体制冷模块故障,但此类情况几乎不会出现。解决方法:拆卸制冷模块,在散热片上重新涂抹导热硅脂;更换散热风扇;若涂抹导热硅脂、更换散热风扇后仍不降温,可怀疑制冷模块损坏,需更换半导体制冷芯片。

3 讨 论

DiaSorin LIAISON 全自动化学发光免疫分析仪操作并不复杂,但开机前的准备工作非常重要,稍有疏忽就会发生报警,仪器进入停机状态^[3]。(1)电源:检查 UPS 是否处于正常状态,断电时能否起保护作用^[4-5]。(2)系统液、激发液:检查系统液、激发液是否足够,若半途增加会导致停机^[6-8]。

综上所述,随着科技的不断发展,化学发光检验已进入自动化时代,这样就给检验工作者提出了更高的要求。首先观念

转变,不能只停留在会开机、简单的操作使用、关机上,还要学会养护、维修的本领。且上岗人员必须要进行严格培训,有一定的英语基础,对仪器的日常维护保养要有足够的认识,掌握对仪器使用、维护保养的技能。DiaSorin LIAISON 全自动化学发光免疫分析仪是为满足医疗机构、科研院所的需要研制的。它具有准确度高,重复性好等优点。本文总结在本院的 DiaSorin LIAISON 全自动化学发光免疫分析仪使用过程中曾遇到一些问题、维护保养体会,以期与同行探讨。

参考文献

- [1] 鞠毅,邵淑丽,于燕妮,等. Elecsys2010 型全自动电化学发光免疫分析仪工作原理与故障检修[J]. 中国医疗设备, 2008, 23(1): 96-97.
- [2] DiaSorin. LIAISON 日常维护和保养指南[M]. 上海: 索灵诊断医疗设备(上海)有限公司, 2007: 3.
- [3] 赵辰星,章晓. Access 2 全自动微粒子化学发光免疫分析仪常见故障及处理[J]. 医疗设备, 2010, 25(4): 105-107.
- [4] 苏剑,石宁,由佳良. 化学发光免疫分析仪质量控制及残留药品再利用[J]. 中国医疗设备, 2011, 26(5): 128-129.
- [5] 桂勇,谢明忠. ACCESS2 型全自动微粒子化学发光分析仪使用体会[J]. 实验与检验医学, 2008, 26(3): 346.
- [6] 巍巍,黄荣,李刚荣. 全自动化学发光免疫分析仪与 HIS 的联机应用[J]. 中国医疗设备, 2011, 26(7): 55-56, 37.
- [7] 贾小娟. ACS180; SE 免疫化学发光分析仪故障检修[J]. 医疗设备信息, 2002, 17(11): 64-64.
- [8] 景扶苇,刘明. 全自动化学发光免疫分析仪的工作原理、临床应用及常见故障排除[J]. 医疗装备, 2002, 15(9S): 215-216.

(收稿日期:2012-09-03 修回日期:2012-12-08)

(上接第 595 页)

- [7] 李新平,李静,陈龙,等. 胆酸负荷对妊娠母羊和胎儿的影响[J]. 实验动物与比较医学, 2006, 26(1): 10-16.
- [8] 程贤鸫,张丽娟,林莉,等. 妊娠肝内胆汁淤积症孕妇胎儿总胆酸水平对胎儿胰腺内分泌功能及胎儿生长发育的影响[J]. 中华妇产科杂志, 2009, 44(1): 23-26.
- [9] 王丽萍. 妊娠期肝内胆汁淤积症孕妇胎儿总胆酸水平对胎儿胰腺内分泌功能的影响[J]. 中国实用医药, 2012, 7(19): 62-64.
- [10] 吴静媛,朱佳骏,吴明远. 妊娠期肝内胆汁淤积症对新生儿呼吸窘迫综合征的影响[J]. 浙江预防医学, 2009, 21(1): 55-56.
- [11] Zecca E, De Luca D, Marras M, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and neonatal respiratory distress syndrome[J]. Pediatrics, 2006, 117(5): 1669-1672.
- [12] D'Ovidio F, Mura M, Ridsdale R, et al. The effect of reflux and bile acid aspiration on the lung allograft and its surfactant and innate immunity molecules SP-A and SP-D[J]. Am J Transplant, 2006, 6(8): 1930-1938.
- [13] 王长秀. 妊娠期肝内胆汁淤积症胆酸水平与胎儿肺表面

活性物质的相关性研究[D]. 长沙: 中南大学, 2009.

- [14] Zhangxue H, Min G, Jinning Z, et al. Glycochenodeoxycholate induces rat alveolar epithelial type II cell death and inhibits surfactant secretion in vitro[J]. Free Radic Biol Med, 2012, 53(1): 122-128.
- [15] 石岩,漆洪波. 妊娠期肝内胆汁淤积症对胎鼠肺脏形态的影响[J]. 中华妇产科杂志, 2010, 45(4): 283-286.
- [16] 张延丽,富晓敏,畅学艳. 妊娠期肝内胆汁淤积症对胎儿生长发育影响的临床观察[J]. 中国优生与遗传杂志, 2010, 18(2): 65.
- [17] 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.
- [18] 贺晶,陈璐,梁王争. 妊娠期肝内胆汁淤积症发生死胎的临床因素分析[J]. 中华妇产科杂志, 2011, 46(5): 333-336.

(收稿日期:2012-07-22 修回日期:2012-11-05)