

# 某地区 5 089 例中晚期妊娠妇女血清甘胆酸分析

吴希静<sup>1</sup>, 胡志军<sup>2△</sup>, 朱 前<sup>2</sup> (安徽省铜陵市人民医院: 1. 妇产科; 2. 临检中心 244009)

**【摘要】** 目的 了解铜陵地区中晚期妊娠妇女血清甘胆酸(CG)浓度的分布,为妊娠肝内胆汁淤积症(ICP)的诊断和治疗提供依据,并分析其与妊娠年龄的关系。**方法** 2010 年 1 月至 2012 年 12 月于该院进行检查的妊娠妇女 5 089 例,用放射免疫法测定其血清 CG 浓度。**结果** 妊娠妇女 CG 值正常的占 72.10%,明显升高的占 7.35%;其中高龄(≥35 岁)妊娠妇女组 CG 升高率与适龄(20~34 岁)组比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )。**结论** 血清 CG 浓度监测对 ICP 的诊断和治疗具有重要价值,高龄可能是诱发 ICP 的高危因素之一。

**【关键词】** 甘胆酸; 妊娠; 妊娠肝内胆汁淤积症

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2013.18.007 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2013)18-2368-02

**Analysis of serum cholvglycine in 5 089 cases of women during middle and late pregnancy in a area** WU Xi-jing<sup>1</sup>, HU Zhi-jun<sup>2△</sup>, ZHU Qian<sup>2</sup> (1. Gynaecology and Obstetrics; 2. Clinical Laboratory Center, Tongling People's Hospital, Tongling, Anhui 244009, China)

**【Abstract】 Objective** To investigate distribution characters of serum cholvglycine (CG) levels in women during middle and late pregnancy in Tongling, and to provided evidence for the diagnosis and treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP). **Methods** Serum CG level was detected in 5 089 cases of women during middle and late pregnancy from Jan. 2010 to Dec. 2012 by using radioimmunity assay. **Results** 72.10% of all enrolled women were with normal level of serum CG and 7.35% were with obviously increased level of serum CG. The positive rate of increased CG level in pregnant women at least 35 years old were significantly higher than pregnant women of 20—34 years old ( $P<0.05$ ). **Conclusion** The monitoring of serum CG level might be with significant value for the diagnosis and treatment of ICP. Advanced age could be a possible high risk factor for ICP.

**【Key words】** cholvglycine; pregnancy; intrahepatic cholestasis of pregnancy

甘胆酸(CG)是胆酸与甘氨酸结合而形成的结合胆酸,是主要胆酸之一,在血清中主要以结合蛋白形式存在。在正常情况下,溢入体循环的甘胆酸较少,因而外周血中 CG 浓度较低,当肝脏受损或发生胆汁淤积时可升高,CG 无法正常代谢,血中浓度升高,是一项早期预示肝功能异常的灵敏指标<sup>[1]</sup>。CG 是妊娠晚期孕妇血清中最主要的胆汁酸组分,妊娠肝内胆汁淤积症(ICP)妇女 CG 水平明显高于健康妊娠妇女,甚至是健康妊娠妇女的 10~100 倍<sup>[2]</sup>,CG 水平升高是临床诊断 ICP 的重要指标。本文分析 5 089 例中晚期妊娠妇女血清 CG 水平变化情况,并对高龄妊娠妇女和适龄妊娠妇女的 CG 水平进行比较,以期对铜陵地区的 ICP 诊断与治疗提供依据。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 2010 年 1 月至 2012 年 12 月于本院妇产科进行产前筛查的妊娠妇女共 5 089 例,孕期 24~42 周,既往无肝胆疾病史,本次妊娠无严重妊娠并发症;年龄 20~49 岁,平均 28 岁;其中 20~34 岁纳入适龄妊娠妇女组,共 4 626 例;年龄大于或等于 35 岁者纳入高龄妊娠妇女组,共 463 例。

**1.2 标本采集和要求** 清晨抽取空腹静脉血 3 mL,3 000 r/min 离心 5 min,立即检测或置 4 ℃ 冰箱存放,标本要求无溶血、无脂血、无黄疸。

**1.3 检测方法** 采用放射免疫分析法检测血清标本 CG 浓度,试剂盒购自北京北方生物技术研究所,所用仪器为安徽合肥众成机电技术公司 DFM-96 型多管放射免疫  $\gamma$  计数器,操作由专人严格遵守试剂盒和仪器说明书进行。

**1.4 统计学方法** 采用 SPSS13.0 软件进行统计分析;计数

资料以百分率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验;以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

**2.1 5 089 例妊娠妇女血清 CG 检测结果** CG 正常参考范围 0~5.79 nmol/mL,线性范围 0~85.90 nmol/mL,超过正常值上限 4 倍判为明显升高。妊娠妇女血清 CG 浓度检测,重点在动态监测,本研究中以同一妊娠妇女动态监测中 CG 测定结果最高值进行分析,在正常范围的占 72.1%,升高的占 27.9%,明显升高的占 7.35%,见表 1。

表 1 5 089 例妊娠妇女 CG 检测结果

CG 值(nmol/mL)	n	$\bar{x}\pm s$ (nmol/L)	所占比例(%)
0.00~5.79	3 669	2.48±1.39	72.10
5.80~23.16	1 046	10.19±4.06	20.55
23.17~85.80	310	40.66±12.67	6.09
>85.90	64	—	1.26

注:—表示无数据。

表 2 适龄妊娠妇女和高龄妊娠妇女血清 CG 检测结果比较

分组	n	CG 升高例数(n)	升高率(%)
适龄妊娠妇女	4 626	1 272	27.50
高龄妊娠妇女	463	148	31.97*

注:与适龄妊娠妇女组比较,\* $P<0.05$ 。

**2.2 适龄妊娠妇女与高龄妊娠妇女 CG 检测结果** 高龄(≥

△ 通讯作者, E-mail: huzhijun19821980@163.com。

35 岁) 妊娠妇女组与适龄(20~34 岁) 组相比, CG 水平其升高率差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

### 3 讨 论

近年来, 人们的优生意识不断增强, 对非遗传因素引起的优生问题更加关注。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, 是以妊娠妇女出现皮肤瘙痒及黄疸, 并伴有特异性指标血清 CG 升高为主要特点的疾病。ICP 患者预后良好, 主要引起早产、胎儿宫内窘迫, 使围生儿发病率和病死率增高, 严重者尚有肝功能生化指标(丙氨酸氨基转移酶、碱性磷酸酶、胆红素、胆酸等) 轻中度升高<sup>[3]</sup>, 近年来还发现可能与具有正常肺成熟度的胎儿呼吸窘迫的发生有关<sup>[4]</sup>, Pusl 等<sup>[5]</sup>报道围生儿病死率可达 0.4%~4.1%。ICP 的发病率在欧洲从 0.1% 到 1.5% 不等, 北美、澳大利亚以及南美的玻利维亚和智利等国家或地区发病率为 9.2%~15.6%<sup>[6]</sup>。中国长江流域的重庆、四川和长江三角洲地区 ICP 发病率较高<sup>[7]</sup>。铜陵地区地处长江流域, 由于本地区只有本院开展该项目检测, 因此尽管本院妊娠妇女 CG 监测数据较多, 但没有完全的临床资料, 故本次研究未能报道本地区 ICP 发病率, 并且本地区的发病率尚无报道。本次报道铜陵地区妊娠妇女 CG 水平升高者占 27.9%, 明显升高的占 7.35%, 与张丽萍等<sup>[8]</sup>和张立等<sup>[9]</sup>报道相接近, 这说明铜陵地区妊娠妇女 CG 水平和以上地区相似, 可能铜陵地区 ICP 发病率也与其报道的 3% 相接近。

生理情况下, 妊娠妇女外周血胆汁酸浓度也有一定的升高, 妊娠妇女血清 CG 水平随孕周逐渐增高, 至足月妊娠时, CG 值较非孕时增加 30%~60%, 但 ICP 患者血清 CG 水平较健康妊娠妇女显著增高, 甚至可达 10~100 倍, 并且随 ICP 患者血清 CG 水平增高, 羊水污染率、早产率、胎儿宫内窘迫症发病率及剖宫产率增高<sup>[10]</sup>。目前, ICP 确切的发病机制尚未阐明, 主要有 5 种学说: 以雌、孕激素发病学为主的内分泌激素学说; 遗传学说; 硒缺乏学说; 免疫功能失常学说; 个体基因的易感性与环境因素相互作用学说, 其中环境因素可能与饮食、种族有关<sup>[11-12]</sup>。多数学者更支持内分泌激素学说, 这是因为妊娠期胎盘合成和分泌大量雌激素和孕激素以及代谢负荷加大, 引起肝细胞膜、胆管膜的脂质成分发生变化, 致使肝脏对胆酸的摄取和排泄减少, 使妊娠妇女易继发 ICP。当妊娠妇女继发 ICP 时, 肝小叶中央区 and 毛细血管内有胆汁淤积, 致使血中 CG 浓度增高, 从而刺激子宫平滑肌收缩引起早产, 并可通过胎盘屏障进入胎儿体内, 抑制类固醇代谢, 或因胆盐沉积于胎盘绒毛间隙, 影响胎盘源性一氧化氮(NO) 的产生, NO 产生减少可致胎盘灌流量进一步下降, 使子宫平滑肌敏感性增加, 诱发早产, 胎盘灌流量不足, 可导致胎儿宫内缺氧窒息甚至死胎。妊娠妇女瘙痒是由于胆盐滞留于皮肤深层, 刺激皮肤感觉神经末梢所致。ICP 的诊断依靠临床资料和实验室诊断, 血清胆汁酸升高是诊断 ICP 最有价值指标, 采用放射免疫分析方法测定血清 CG 水平是诊断 ICP 最敏感最特异的指标<sup>[13]</sup>, 血清 CG 的动态监测对健康妊娠妇女和 ICP 患者都很重要。

对于妊娠妇女不同年龄段血清 CG 水平的比较, 目前国内未见报道。本次由于样本临床资料欠完整, 故仅探讨血清 CG 升高率与年龄的关系。本地区资料显示高龄妊娠妇女组 CG 升高率为 31.97%, 适龄妊娠妇女组 CG 升高率为 27.5%, 两组进行  $\chi^2$  检验, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。本研究样本量有限, 且检测结果差异很大, 呈非正态分布, 所以两组间结果不能进行  $t$  检验分析。赵常志等<sup>[14]</sup>报道认为 ICP 发病的高危因素包括丙型肝炎、胆石症、胆囊切除、ICP 病史、多胎妊娠及高

龄妊娠( $\geq 35$  岁) 等, 但没有提供直接证实资料。本次研究表明高龄可能是妊娠妇女继发 ICP 的危险因素之一, 但还不能提供直接证据, 尚需在以后的研究中进一步证实。在现代社会的高压力高节奏的生活环境下, 高龄妊娠妇女逐渐增多。本次调查中高龄妊娠妇女占 9.1%, 随着妊娠妇女年龄的升高, 妊娠风险随之增大。因此, 更应该高度重视高龄妊娠妇女的孕前和孕早期检查, 加强孕期的 CG 水平动态监测。ICP 已引起产科医生和广大妊娠妇女的高度重视, 越来越多的妊娠妇女也主动咨询医生, 进行 CG 动态监测。

总之, ICP 是常见的妊娠并发症, 血清 CG 水平是诊断 ICP 最敏感、最特异的指标。根据血清 CG 检测结果的动态观察, 结合其他各项指标, 可为 ICP 早期诊断、早期治疗提供有力依据, 对提高围生儿质量有着重要的意义, 从而达到提高人口素质的目的。

### 参考文献

- [1] Kondrackiene J, Kupcinskas L. Intrahepatic cholestasis of pregnancy-current achievements and unsolved problems [J]. World J Gastroenterol, 2008, 14(38): 5781-5788.
- [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] 乐杰. 妇产科学 [M]. 6 版. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 107-108.
- [4] 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.
- [5] Pusl T, Beuers U. Intrahepatic cholestasis of pregnancy [J]. Orphanet J Rare Dis, 2007, 2(4): 26.
- [6] Enrico A, Daniele DL, Giada B, et al. Predicting respiratory distress syndrome in neonates from mothers with Intrahepatic cholestasis of pregnancy [J]. Early Hum Dev, 2008, 84(7): 337-341.
- [7] 贾支俊, 冯雪凤, 申景涛, 等. CG, TBA, ALP, ALT, AST 测定与妊娠期肝内胆汁淤积症(ICP) 诊断相关性分析 [J]. 现代检验医学杂志, 2008, 23(3): 90-91.
- [8] 张丽萍, 刘学公, 戴玲. 妊娠妇女血清甘胆酸的监测分析 [J]. 安徽医学, 2009, 30(7): 727.
- [9] 张立, 王俊, 唐丽娟. 4414 例中晚期妊娠妇女血清 CG 含量分析 [J]. 放射免疫学杂志, 2006, 19(4): 322.
- [10] 胡卫华, 段齐, 朱晓梅. 妊娠期肝内胆汁淤积症的临床分型与围产儿预后的关系 [J]. 皖南医学院学报, 2005, 24(1): 47-49.
- [11] Keitel V, Vogt C, Houssinger D, et al. Combined mutations of canalicular transporter proteins cause severe intrahepatic cholestasis of pregnancy [J]. Gastroenterology, 2006, 131(2): 624-629.
- [12] Meier Y, Zodan T, Lang C, et al. Increased susceptibility for intrahepatic cholestasis of pregnancy and contraceptive-induced cholestasis in carriers of the 1331T>C polymorphism in the bile salt export pump [J]. World J Gastroenterol, 2008, 14(1): 38-45.

= 0.05。

## 2 结 果

**2.1 CRF 组与健康对照组 HA、PC-Ⅲ、C-Ⅳ、LN 水平比较**  
CRF 组血清 HA、PC-Ⅲ、C-Ⅳ水平与健康对照组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ ), 而 CRF 组 LN 水平与健康对照组比较差

异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 1。

**2.2 CRF 组与健康对照组血清 Cys C、Cr、BUN 水平比较**  
CRF 组血清 Cys C、BUN、Cr 水平与健康对照组比较差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 1 CRF 患者与健康对照组 HA、PC-Ⅲ、C-Ⅳ、LN 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ , ng/mL)

组别	HA	PC-Ⅲ	C-Ⅳ	LN
CRF 组 ( $n=55$ )	316.47 ± 48.69	258.42 ± 49.74	110.79 ± 22.45	142.11 ± 28.16
健康对照组 ( $n=32$ )	85.43 ± 20.68	76.52 ± 40.12	62.28 ± 18.72	106.08 ± 27.13
<i>P</i>	<0.01	<0.01	<0.01	>0.05

表 2 CRF 组与健康对照组血清 Cys C、BUN、水平 Cr 比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	血清 Cys C (mg/mL)	BUN (mmol/L)	Cr ( $\mu$ mol/L)
CRF 组 ( $n=55$ )	3.83 ± 1.28	21.22 ± 9.04	215.41 ± 50.28
健康对照组 ( $n=32$ )	0.86 ± 0.18	4.39 ± 3.57	85.29 ± 24.85
<i>P</i>	<0.01	<0.01	<0.01

## 3 讨 论

ECM 位于细胞的周围, 主要由胶原蛋白、糖蛋白及蛋白多糖三大类物质聚合组成, 对细胞的生理功能起着非常重要的作用, 目前认为, ECM 分子的异常蓄积是导致器官纤维化或硬化的分子基础<sup>[2]</sup>。

HA 是一种广泛存在于 ECM 中的高分子蛋白多糖, 是构成肾基质的主要成分之一。PC-Ⅲ是一种纤维胶原, 是Ⅲ型胶原的前体, 在发生肾小管间质纤维化时, 可转化为 I 型、Ⅲ型胶原, 是肾小管上皮细胞转化的标志性特征<sup>[3]</sup>。PC-Ⅲ在间质中大量分布, 间质胶原大量增生, 也是导致肾结构改变, 引起肾硬化、纤维化的重要因素。C-Ⅳ是肾基底膜最主要的胶原组成成分, 能反映肾基底膜胶原蛋白的代谢状态。有资料表明, 肾小球纤维化过程中 C-Ⅳ合成增加, C-Ⅳ可作为早期肾纤维化的指标。肾小球 ECM 中的胶原所占比达 50% 以上。在某些肾小球疾病早期, 如糖尿病肾小球病变中, 胶原水平的升高十分明显, 这与胶原代谢的变化有关。在晚期逐渐硬化的过程中, C-Ⅳ的密度逐渐降低而被其他胶原所代替。研究认为, ECM 过度产生是引起肾小球硬化的关键因素<sup>[4]</sup>。LN 是肾 ECM 中的大分子非胶原糖蛋白, 由基底膜的上皮细胞和内皮细胞合成, 是构成基底膜的一种主要成分。本研究中 CRF 患者 LN 水平与健康者比较差异无统计学意义, 与翟卫等<sup>[5]</sup>报道一致, 其原因可能是特异性弱于其他几项指标。

Cys C 是一种相对分子量较小的胱氨酸蛋白酶抑制剂, 可由机体所有有核细胞产生, 产生率恒定。循环中的 Cys C 几乎完全被肾小球滤过, 然后由肾小管重吸收, 是一种反映 GFR 变化情况的内源性标志物, 但重吸收后被完全代谢分解, 不返回血液, 因此, 其血中浓度由 GFR 决定, 而不受任何外部因素,

如性别、年龄、饮食的影响, 是一种反映 GFR 变化的理想同源性标志物。本研究中 CRF 患者血清 Cys C 水平明显高于健康者, 证实其在肾功能严重受损时可以用作评价肾小球滤过能力的可靠指标。单独检测 Cys C 只能反映肾小球的滤过能力, 而通过联合检测肝纤维化指标可同时反映肾组织纤维化程度。

肾纤维化(包括肾小球硬化和间质纤维化), 是各种肾脏疾病进展到 CRF 的共同途径<sup>[6-8]</sup>。CRF 是多种原发性或继发性肾脏病变持续进展的共同后果。因此, 如何通过早期治疗, 延缓或防止 CRF 的进展, 保护残存肾功能, 提高患者的生存质量, 已成为肾脏病学者十分关注的问题。因此, 通过联合检测 HA、PC-Ⅲ、C-Ⅳ、LN 及 Cys C 早期发现肾纤维化, 可以延缓 CRF 的进展, 最大程度地减少和延缓终末期肾病及其并发症的发生。

## 参考文献

- [1] 孙世荣, 邹晓辉, 董强. 肾功能衰竭患者血清 Cys C 含量测定的临床意义[J]. 吉林医学, 2009, 30(7): 610.
- [2] 徐海山, 杨水兰, 林丹华, 等. 血清纤维化指标对急慢性肾功能衰竭的鉴别意义[J]. 当代医学, 2011, 17(22): 46-47.
- [3] 梅小寒. Ⅲ型前胶原、血清透明质酸和层黏连蛋白在肾纤维化中的临床意义[J]. 医药产业资讯, 2005, 2(18): 68-69.
- [4] Lane PH, Steffes MW, Mauer SM. Estimation of glomerular volume; a comparison of four methods[J]. Kidney Int, 1992, 41(4): 1085-1089.
- [5] 翟卫, 林艳丽, 王自正, 等. DM2 患者检测肝纤维化指标的临床意义[J]. 放射免疫学杂志, 2009, 22(4): 344.
- [6] 梁栋, 王辉, 王涛, 等. 联合检测 TNF, 尿  $\beta$ 2-MG, 肝纤四项对肾纤维化无创诊断的评价[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2008, 9(1): 91.
- [7] 罗云. 血糖血脂异常与糖尿病肾病慢性肾功能衰竭的关系[J]. 检验医学与临床, 2012, 9(2): 199-200.
- [8] 武尚文. 血清 Cys C 在肾功能评价中的临床价值[J]. 河北医药, 2010, 32(17): 2365-2366.

(收稿日期: 2013-01-15 修回日期: 2013-02-12)

(上接第 2369 页)

- [13] 汪宪平, 冯一奇, 张经. 肝胆酸与妊娠肝内胆汁淤积症的关系分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2002, 10(1): 77.
- [14] 赵常志, 魏红璐, 谢建渝. 妊娠期肝内胆汁淤积症生物检

测指标的作用及临床意义[J]. 检验医学与临床, 2009, 6(7): 518-519.

(收稿日期: 2013-01-14 修回日期: 2013-02-12)