

论 著

(临床研究)

联合检测血清总胆红素和直接胆红素等指标对妊娠期肝内胆汁淤积症孕妇的早期诊断和预后研究

汪晓曼, 朱怡恬, 赵仕成, 孙燕群, 曾 玉

【摘要】 目的 分析妊娠期肝内胆汁淤积症(ICP)患者血脂、肝功能的变化及其对妊娠结局的影响。**方法** 回顾性分析 2018 年 1 月-2019 年 5 月在南京市妇幼保健院就诊的出院诊断为 ICP 孕妇 164 例(ICP 组)的临床资料,选取同期出院诊断为健康的孕妇 145 例作为对照组。2 组孕妇在建卡时(孕 24~28 周)采用全自动生化分析仪检测血清中总胆汁酸(TBA),血脂即总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL),肝功能即丙氨酸氨基转移酶(ALT)、门冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆红素(TBIL)、直接胆红素(DBIL)的水平。依据 TBA 结果将 ICP 组分为轻度组 84 例($10 \leq TBA < 40 \mu\text{mol/L}$)和重度组 80 例($TBA \geq 40 \mu\text{mol/L}$),分析比较各组间检测指标及孕妇的妊娠结局。**结果** ICP 组孕妇血清中 TBA、TC、TG、LDL、ALT、AST、TBIL、DBIL 的水平明显高于对照组,ICP 组孕妇血清中 HDL 水平明显低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);ICP 重度组孕妇血清中 TBA ($58.96 \pm 14.54 \mu\text{mol/L}$)、TC ($6.80 \pm 1.50 \mu\text{mol/L}$)、TG ($3.70 \pm 1.24 \mu\text{mol/L}$)、ALT ($216.44 \pm 58.48 \mu\text{mol/L}$)、AST ($165.43 \pm 40.63 \mu\text{mol/L}$)、TBIL ($15.32 \pm 4.58 \mu\text{mol/L}$)、DBIL ($9.36 \pm 3.74 \mu\text{mol/L}$)水平明显高于 ICP 轻度组 TBA ($26.72 \pm 6.60 \mu\text{mol/L}$)、TC ($6.52 \pm 1.70 \mu\text{mol/L}$)、TG ($3.30 \pm 1.00 \mu\text{mol/L}$)、ALT ($173.03 \pm 54.58 \mu\text{mol/L}$)、AST ($126.90 \pm 41.15 \mu\text{mol/L}$)、TBIL ($9.66 \pm 3.82 \mu\text{mol/L}$)、DBIL ($4.89 \pm 2.25 \mu\text{mol/L}$),差异具有统计学意义($P < 0.05$)。ICP 组妊娠结局剖宫产率(82.32%)和产后出血发生率(12.20%)较对照组(20.69%、4.83%)高,围生儿胎儿宫内窘迫(10.98%)、胎儿生长受限(9.15%)、早产的发生率(15.24%)明显高于对照组(3.45%、3.45%、5.52%),差异具有统计学意义($P < 0.05$)。孕期血清 TBIL、DBIL 对 ICP 诊断的最佳临界值分别为 $6.05 \mu\text{mol/L}$ 、 $2.88 \mu\text{mol/L}$,ROC 曲线下面积分别为 0.890(95%CI 为 0.852~0.929)、0.935(95%CI 为 0.907~0.963),诊断的敏感性分别为 93.3%、90.9%,特异性为 72.4%、82.1%。**结论** ICP 孕妇发生肝损害及脂代谢的异常可能会增加不良妊娠结局的发生率,TBIL、DBIL 的变化可对 ICP 的发生发展起到监测预警作用。通过检测血清中血脂和肝功酶学等指标尽早发现,尽早诊断,尽早治疗可以降低胆汁淤积综合征发病率,预防不良妊娠结局的发生。

【关键词】 妊娠期肝内胆汁淤积症;血脂;肝功能;早期诊断;预后

【中图分类号】 R714.255

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-271X(2020)05-0492-05

【DOI】 10.3969/j.issn.1672-271X.2020.05.009

Combined detection of serum total bilirubin and direct bilirubin for early diagnosis and prognosis of pregnant women with intrahepatic cholestasis of pregnancy

WANG Xiao-man¹, ZHU Yi-tian¹, ZHAO Shi-cheng², SUN Yan-qun³, ZENG Yu¹

(1. *Clinical Laboratory of Obstetrics and Gynecology Department, Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Nanjing Maternal and Child Health Hospital, Nanjing 210001, Jiangsu, China*; 2. *Nanjing Health Information Center, Nanjing 210003, Jiangsu, China*; 3. *Nanjing Municipal Center for Disease Control and Prevention, Nanjing 210003, Jiangsu, China*)

作者单位:210001 南京,南京医科大学附属妇产医院(南京市妇幼保健院)检验科(汪晓曼、朱怡恬、曾 玉);210003 南京,南京市卫生信息中心(赵仕成);210003 南京,南京市疾病预防控制中心(孙燕群)

通信作者:曾 玉,E-mail:nydwxm@163.com

【Abstract】 Objective To determine the change of blood lipids and liver function in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP) and their association with

pregnancy outcomes. **Methods** The pregnant women in Nanjing Maternal and Child Health Hospital from January 2018 to May 2019 were retrospectively analyzed. 164 pregnant women with intrahepatic cholestasis of pregnancy were recruited as ICP group and 145 healthy pregnant women were enrolled as control group. The biochemical indexes including total bile acid (TBA), total cholesterol (TC), triglyceride (TG), high density lipoprotein (HDL), low density lipoprotein (LDL), alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), total bilirubin (TBIL), direct bilirubin (DBIL) in serum were measured in two groups of pregnant women at the time of card establishment (24–28 weeks of gestation). The ICP patients were further divided into mild ICP group ($10 \leq \text{TBA} < 40 \mu\text{mol/L}$) and severe ICP group ($\text{TBA} \geq 40 \mu\text{mol/L}$) according to the level of TBA. All data were compared and analyzed for the relationship with pregnancy outcomes. **Results** Compared with control group, the levels of serum TBA, TC, TG, LDL, ALT, AST, TBIL, DBIL in ICP group were significantly higher ($P < 0.05$). The level of serum HDL was significantly lower than that of control group ($P < 0.05$). The levels of serum TBA ($58.96 \pm 14.54 \mu\text{mol/L}$), TC ($6.80 \pm 1.50 \mu\text{mol/L}$), TG ($3.70 \pm 1.24 \mu\text{mol/L}$), ALT ($216.44 \pm 58.48 \mu\text{mol/L}$), AST ($165.43 \pm 40.63 \mu\text{mol/L}$), TBIL ($15.32 \pm 4.58 \mu\text{mol/L}$), DBIL ($9.36 \pm 3.74 \mu\text{mol/L}$) in severe ICP group were significantly higher than those of mild ICP group: TBA ($26.72 \pm 6.60 \mu\text{mol/L}$), TC ($6.52 \pm 1.70 \mu\text{mol/L}$), TG ($3.30 \pm 1.00 \mu\text{mol/L}$), ALT ($173.03 \pm 54.58 \mu\text{mol/L}$), AST ($126.90 \pm 41.15 \mu\text{mol/L}$), TBIL ($9.66 \pm 3.82 \mu\text{mol/L}$), DBIL ($4.89 \pm 2.25 \mu\text{mol/L}$) ($P < 0.05$). The cesarean section rate (82.32%) and postpartum hemorrhage rate (12.20%) in ICP group were higher than those in control group (20.69%, 4.83%). The incidence of fetal distress (10.98%), fetal growth restriction (9.15%) and preterm delivery (15.24%) in the perinatal group were significantly higher than that in the control group (3.45%, 3.45%, 5.52%) ($P < 0.05$). The ROC analysis showed that the area under the curve (AUC) of TB was 0.890 (95%CI: 0.852–0.929), the sensitivity, specificity in serum and optimal cut-off level were 93.3%, 72.4% and $6.05 \mu\text{mol/L}$, respectively. In addition, the AUC of DB was 0.935 (95%CI: 0.907–0.963), the sensitivity, specificity in serum and optimal cut-off level were 90.9%, 82.1% and $2.88 \mu\text{mol/L}$, respectively. **Conclusion** Liver damage and abnormal lipid metabolism in ICP patients may increase the incidence of adverse pregnancy outcomes. TB and DB can effectively monitor ICP and predict pregnancy outcomes. Therefore, timely examination, diagnosis and treatment can reduce the occurrence of ICP and prevent adverse pregnancy outcomes.

[Key words] intrahepatic cholestasis of pregnancy; blood lipids; liver function; early diagnosis; prognosis

0 引言

妊娠期肝内胆汁淤积症 (intrahepatic cholestasis of pregnancy, ICP) 是女性妊娠期特有的一种并发症, 主要发生在妊娠中晚期, 常表现为皮肤瘙痒、胆汁淤积和黄疸等临床症状^[1-2]。主要危及胎儿健康, 导致早产、胎儿窘迫, 增加羊水污染率、死胎等妊娠不良结局, ICP 的发病率较高, 增加了围产儿的发病率和死亡率^[3-5]。而目前 ICP 的发病机制尚未明确, 可能有多种发病因素, ICP 在临床的产前常规监测中无法预测, 缺乏特异性。因此早诊断、早治疗对降低不良妊娠结局的发生率非常重要^[6-7]。本研究通过分析 ICP 孕妇血清中总胆汁酸 (TBA)、总胆红素 (TBIL)、直接胆红素 (DBIL)、丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶 (AST)、三酰甘油 (TG)、总胆固醇 (TC) 的水平, 及其对妊娠结局的影响, 以助于早期诊断早期治疗, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 回顾性分析 2018 年 9 月–2019 年 5 月在我院就诊的出院诊断为 ICP 孕妇 164 例 (ICP 组) 的临床资料, 年龄 22~41 岁, 平均年龄 (29.3 ± 3.21) 岁; 孕周 32~41 周, 平均孕周 (38.19 ± 2.14) 周。按照其建卡时检测血清中 TBA 水平, 将 164 例孕妇分为轻度组 84 例、重度组 80 例, ICP 分级^[8]: 轻度 ICP $10 \leq \text{TBA} < 40 \mu\text{mol/L}$, 重度 ICP: $\text{TBA} \geq 40 \mu\text{mol/L}$ 。从同期就诊的出院诊断为正常妊娠孕妇中随机抽取 145 名孕妇作为对照组, 年龄 21~40 岁, 平均 (29.0 ± 2.81) 岁; 孕周 31~42 周, 平均孕周 (38.7 ± 1.20) 周。

1.2 纳入和排除标准 纳入标准: 妊娠期在我院进行正常产检; 资料完整; ICP 孕妇符合 2015 年《妊娠期肝内胆汁淤积综合征诊疗指南 2015》提出的诊断标准^[9], 产后瘙痒等症状自行消失。排除标准: 合并其他肝胆疾病患者; 伴妊娠期高血压, 妊娠期糖尿病等妊娠合并症患者; 既往有慢性肝脏疾病等。

1.3 方法 生化指标检测:所有孕妇在孕 24~28 周建卡时于早晨八点抽取空腹静脉血 5 mL,以离心半径 15.92 cm 转速 3500 r/min 离心 10 min,分离血清,采用奥林巴斯全自动生化分析仪(OLMPS-5400 型)及配套试剂检测血脂及肝功能水平。统计各组血清中总胆汁酸(TBA)、血脂及肝功能的水平,分析比较各组间检测指标及孕妇的妊娠结局。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 19.0 软件进行数据处理和统计学分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,数据呈非正态分布的各组间比较采用非参数检验的 Kruskal-Wallis 检验,计数资料用百分比(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。以所有孕妇的测得血清 TBIL 及 DBIL 值绘制 ROC 曲线,选取约登指数最大点对应的临界值为 TBIL 及 DBIL 的最佳临界值。以 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 血清血脂、肝功能指标水平比较 ICP 轻度组和重度组孕妇血清中 TBA、TC、TG、LDL、ALT、AST、TBIL、DBIL 的水平明显高于对照组($P < 0.05$),ICP 轻度组和重度组孕妇血清中 HDL 水平明显低于对照组($P < 0.05$);ICP 重度组孕妇血清中 TBA、TC、TG、ALT、AST、TBIL、DBIL 水平明显高于 ICP 轻度组($P < 0.05$);ICP 重度组孕妇血清中 HDL、LDL 水平与轻度组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 入组孕妇血清血脂、肝功能指标水平比较($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{mol/L}$)

项目	对照组 ($n=145$)	ICP 轻度组 ($n=84$)	ICP 重度组 ($n=80$)
血脂指标			
TC	6.32±1.01	6.52±1.70*	6.80±1.50*#
TG	2.43±0.90	3.30±1.00*	3.70±1.24*#
HDL	2.35±0.46	1.79±0.38*	1.85±0.61*#
LDL	3.46±0.76	4.07±0.79*	4.19±1.24*#
肝功能指标			
TBA	2.20±0.99	26.72±6.60*	58.96±14.54*#
ALT	12.56±5.02	173.03±54.58*	216.44±58.48*#
AST	17.02±3.61	126.90±41.15*	165.43±40.63*#
TBIL	5.92±2.78	9.66±3.82*	15.32±4.58*#
DBIL	2.40±0.87	4.89±2.25*	9.36±3.74*#

与对照组比较,* $P < 0.05$;与 ICP 轻度组比较,# $P < 0.05$

2.2 入组孕妇妊娠结局及围生儿结局比较 ICP 组孕妇妊娠结局中剖宫产率和产后出血发生率明显高于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。ICP 组围生儿胎儿宫内窘迫、胎儿生长受限、早产的发生率明显高于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。2 组围生儿死亡率差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 入组孕妇妊娠结局及围生儿结局比较[n (%)]

项目	对照组($n=145$)	ICP 组($n=164$)
剖宫产	30(20.69)	135(82.32)*
产后出血	7(4.83)	20(12.20)*
胎儿宫内窘迫	5(3.45)	18(10.98)*
胎儿生长受限	5(3.45)	15(9.15)*
早产	8(5.52)	25(15.24)*
胎儿死亡	0(0)	2(1.22)*

与对照组比较,* $P < 0.05$

2.3 孕期 TBIL、DBIL 对 ICP 诊断的最佳临界值及其诊断效率的分析 根据 ROC 曲线得知,TBIL 临界值在 6.05 $\mu\text{mol/L}$ 时,约登指数最大为 0.657,ROC 曲线下面积为 0.890(95%置信区间为 0.852~0.929),此时的诊断敏感性为 93.3%,特异性为 72.4%。DBIL 的临界值在 2.88 $\mu\text{mol/L}$ 时,约登指数最大为 0.73,ROC 曲线下面积为 0.935(95%置信区间为 0.907~0.963),此时的诊断敏感性为 90.9%,特异性为 82.1%。见图 1。

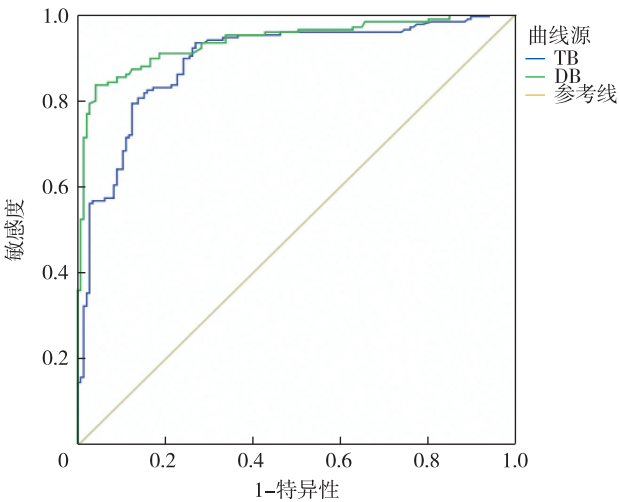


图 1 TBIL 及 DBIL 对 ICP 诊断效率的 ROC 曲线

3 讨 论

ICP 是妊娠中晚期常见的特发性肝脏疾病,危及孕妇和胎儿的健康,导致早产、新生儿宫内窘迫、胎儿生长受限、死胎等不良妊娠结局,但其发病机制及因素尚不明确^[10-11]。因此如何尽早诊断、尽早治疗 ICP 对孕妇和胎儿都至关重要。

ICP 患者表现为 TBA 水平升高,其与肝功能损伤有紧密的关系,孕妇肝功能损害越严重,围生儿预后的不良发生率就越高^[12-15]。文献指出,血清总胆汁酸是检测孕妇胎儿宫内情况的重要指标之一,可以观察到胎儿的宫内情况发生的变化,是早期诊断的重要指标之一,对孕妇肝内胆汁淤积症的诊断、后期的治疗具有重要的参考价值^[16-17]。本研究显示,ICP 组孕妇血清中 TBA 水平明显高于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。重度组与轻度组比较,TBA 水平明显升高,差异均具有统计学意义($P<0.05$)。说明随着 ICP 程度的加重,对孕妇和胎儿的不良影响加重。

ICP 孕妇患者肝毛细胆管内胆汁淤积可损伤肝细胞,而肝脏在维持脂类代谢动态平衡中具有重要作用,随着肝脏的损伤其可以加重体内脂类代谢的异常^[18]。本研究显示,ICP 组孕妇 TC、TG、LDL 水平明显高于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$);ICP 组孕妇 HDL 水平明显低于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$);表明 ICP 孕妇体内血脂水平的增高异于生理性妊娠期血脂升高,ICP 患者血脂调节功能异常,与文献^[18]结果一致。

ICP 患者 TBA 水平升高会损伤细胞膜及线粒体膜,使生物膜受损程度加重,AST、ALT 水平升高会进一步导致 TBA 水平升高^[12]。体内的衰老红细胞裂解出的血红蛋白可产生 TBIL,其通过肝细胞的作用生成 DBIL^[19]。本研究显示,ICP 组 ALT、AST、TBIL、DBIL 水平明显高于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。

比较 ICP 组与对照组妊娠结局及围生儿结局时发现,ICP 组剖宫产、产后出血、胎儿宫内窘迫、胎儿生长受限及早产的发生率高于对照组,表明 ICP 患者不良妊娠结局及围生儿结局的发生率高。

有研究表明,胆红素本身具有较强的细胞

毒性,可协同增加 TBA 的毒性作用,国际上通常将 TBA 和胆红素水平作为最常用的 ICP 诊断和治疗后的病情监测指标。本研究显示,TBIL 的最佳临界值为 $6.05 \mu\text{mol/L}$ 时,ROC 曲线下面积最大为 0.890,此时的敏感性为 93.3%,特异性为 72.4%。DBIL 的最佳临界值为 $2.88 \mu\text{mol/L}$ 时,ROC 曲线下面积最大为 0.935,此时的敏感性为 90.9%,特异性为 82.1%。

本次研究通过回顾性分析比较胆汁淤积症孕妇的总胆汁酸、血脂及肝功能的指标,发现轻重度胆汁淤积症孕妇的各指标的临床分布特点,确定总胆红素及直接胆红素对胆汁淤积症诊断的临界值,有助于临床早发现、早诊断,达到早治疗的目的。通过分析孕妇妊娠结局,提示临床早诊断早治疗的重要性。但因未能持续追踪分析产妇产后总胆汁酸、血脂及肝功能指标,缺乏对胆汁淤积症产后指标的分析,不够完善。

目前临床对于 ICP 治疗没有确切的药物^[20],因此依据实验室临床数据的动态监测尽早发现、尽早诊断、采用适时适当治疗 ICP 尤为重要。本研究发现,肝功能损害对 ICP 患者发生不良妊娠结局及不良围生儿结局有密切的相关性,ICP 患者 TBA 及肝功能、血脂指标变化明显,因此检测 TBA 及肝功能、血脂指标对诊断 ICP、提高孕妇生活质量、有效减少不良妊娠结局的发生有重要的临床意义。

【参考文献】

- [1] 王海英,徐丽菊.妊娠期肝内胆汁淤积症临床特点与妊娠结局[J].浙江预防医学,2015,27(1):91-92.
- [2] 许芙蓉,章建朝.妊娠肝内胆汁淤积的发病机制研究进展[J].医学综述,2014,20(22):4109-4111.
- [3] 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):535-537.
- [4] 许仲婷,易为,张丽菊.妊娠期肝内胆汁淤积症对乙型肝炎病毒感染孕妇的影响[J].中国肝脏病杂志(电子版),2016,8(2):77-81.
- [5] 葛星,徐叶清,黄三唤,等.妊娠期肝内胆汁淤积症对分娩结局影响的出生队列研究[J].中华流行病学杂志,2016,37(2):187-191.
- [6] 梁辉标,吕杰强.妊娠期肝内胆汁淤积症肝功能、炎症细胞因子变化临床分析[J].中国妇幼保健,2016,31(1):55-57.

- [7] 王之萍,杜洁.妊娠期肝内胆汁淤积症产妇血清胆汁酸、ALT、AST 水平变化及对围生儿的影响[J].山东医药,2015,38(5):598-600.
- [8] Günaydin B, Bayram M, Altuğ M, *et al.* Retrospective analysis of maternal, fetal, and neonatal outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy at Gazi University[J]. *Turk J Med Sci*, 2017, 47(2): 583-586.
- [9] 中华医学会妇产科学会产科学组. 妊娠期肝内胆汁淤积综合征诊疗指南 2015[J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31(10): 1575-1578.
- [10] 龚源. 妊娠期肝内胆汁淤积症胆汁酸、肝酶指标与围生儿预后的关系[J]. 检验医学与临床, 2016, 13(10): 1420-1422.
- [11] 吴妙琴, 崔文芬, 徐侠慧, 等. 53 例妊娠期肝内胆汁淤积症的临床分析[J]. 中国妇幼保健, 2013, 28(19): 3199-3201.
- [12] 中华医学会妇产科学分会产科学组. 妊娠期肝内胆汁淤积症诊疗指南(第 1 版)[J]. 中华妇产科杂志, 2011, 46(5): 391-395.
- [13] Bull LN, Hu D, Shah S, *et al.* Intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP) in U. S. Latinas and Chileans: clinical features, ancestry A-nalysis, and admixture mapping[J]. *PLoS One*, 2015, 10(6): e0131211.
- [14] 宋岩峰, 黄惠娟, 何晓宇, 等. 妊娠合并肝病分娩方式的探讨[J]. 东南国防医药, 2004, 6(1): 4-6.
- [15] 刘琦, 吴元赓, 稽晓红, 等. 妊娠合并肝功能损害致凝血功能障碍产后出血治疗体会[J]. 医学研究生学报, 2006, 19(11): 1053-1054.
- [16] 魏晓明. 妊娠肝内胆汁淤积症孕妇血清总胆汁酸浓度与胎儿窘迫相关研究[J]. 中国继续医学教育, 2015, 19(13): 29-30.
- [17] 蔡航云. 血清总胆汁酸检测在孕妇肝内胆汁淤积症诊断中的应用价值[J]. 中国妇幼健康研究, 2017, 28(3): 373..
- [18] 李蕾, 赵新颖, 欧晓娟, 等. 妊娠期肝内胆汁淤积症的 1 临床分析[J]. 中华肝脏病杂志, 2013, 21(4): 295-298.
- [19] 谢艳芬, 梅珊珊, 秦春娟, 等. 综合治疗对妊娠期肝内胆汁淤积症患者肝功能和妊娠结局的影响[J]. 现代诊断与治疗, 2015, 26(4): 788-789.
- [20] 陈清智. 血清总胆汁酸检测在孕妇肝内胆汁淤积症诊断中的应用价值[J]. 中国卫生标准管理, 2016, 7(24): 143-145.
- (收稿日期:2019-12-29; 修回日期:2020-02-20)
(责任编辑:叶华珍; 英文编辑:朱一超)