

血清甘胆酸在妊娠期肝内胆汁淤积症 诊断中的应用评价

谢思思 徐小华 肖婷 陈丽萍 吴定昌

作者单位: 364000 福建龙岩, 福建省龙岩市第一医院, 福建医科大学附属龙岩第一医院检验科

通讯作者: 吴定昌, Email: 2658720712@qq.com

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2017.01.014

【摘要】 目的 探讨血清甘胆酸(CG)在妊娠期肝内胆汁淤积症(ICP)诊断中的应用。**方法** 采用临床对照回顾性研究方法。选取我院2015年5月至2016年11月就诊的80例ICP患者(ICP孕妇组),以60例正常孕妇作为健康对照组。监测治疗后3 d内两组孕妇血清CG与总胆汁酸(TBA)、谷氨酰转氨酶(GGT)、丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)等生物学指标变化,进行相关性分析及受试者工作特征曲线(ROC)分析,评价血清CG水平在ICP诊断和疗效中的临床应用价值。**结果** ICP孕妇组CG、TBA、GGT、ALT、AST水平均明显高于健康对照组〔CG(mg/L):9.17(5.30~14.96)比0.66(0.37~1.15),TBA(μ mol/L):16.05(11.42~23.27)比3.00(2.10~4.85),GGT(U/L):75.00(50.20~187.40)比16.70(10.77~25.37),ALT(U/L):42.40(17.60~86.30)比15.20(10.17~22.55),AST(U/L):35.00(22.00~73.00)比19.50(17.00~24.00),均 $P<0.001$ 〕。ICP组中CG和TBA水平呈显著正相关(r 值=0.892, $P<0.01$),与GGT、ALT相关性较低(GGT: r 值=0.396, $P<0.05$,ALT: r 值=0.260, $P<0.05$),与AST无相关性(r 值=0.892, $P>0.05$)。血清CG在ICP组中的ROC曲线下面积(AUC)、敏感性和特异性分别为(0.957、93.8%、98.3%)均高于TBA、GGT、ALT、AST(AUC分别为0.934、0.771、0.704、0.608,敏感性分别为91.2%、65.0%、67.5%、71.2%,特异性分别为95.0%、85.0%、85.0%、53.3%,均 $P<0.05$)。动态监测结果显示,治疗后随病情好转1、2、3 d各指标明显降低,治疗后3 d CG、TBA均有统计学意义(均 $P<0.05$)。**结论** 血清CG是ICP患者早期诊断和鉴别诊断的理想生物学指标之一,也是疗效监测的敏感指标。

【关键词】 甘胆酸; 妊娠期肝内胆汁淤积症; 早期诊断

Clinical application of serum cholyglycine in intrahepatic cholestasis of pregnancy Xie Sisi, Xu Xiaohua, Xiao Ting, Chen Liping, Wu Dingchang. Department of Clinical Laboratory, the First Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Fujian Longyan First Hospital, Longyan 364000, Fujian, China

【Abstract】 Objective To investigate the clinical application of cholyglycine (CG) in intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP). **Methods** Clinical retrospective controlled research method was utilized. 80 ICP patients hospitalized from May 2015 to November 2016 were enrolled as the experimental group (ICP group), and another 60 normal gravidas were enrolled as the control group. The changes of serum CG and some biological indicators including total bile acid (TBA), alanine aminotransferase (ALT), alanine aminotransferase (AST) of pregnant women in two groups were determined, the correlation and receiver operating characteristic curve (ROC) were analyzed and the clinical value of serum CG levels in diagnosis and efficiency of ICP was evaluated in three-day after treatment. **Results** Levels of CG, TBA, GGT, ALT, AST in ICP group were apparently higher than Levels of the control group [CG (mg/L): 9.17 (5.30–14.96) vs. 0.66 (0.37–1.15), TBA (mmol/L): 16.05 (11.42–23.27) vs. 3.00 (2.10–4.85), GGT (U/L): 75.00 (50.20–187.40) vs. 16.70 (10.77–25.37), ALT (U/L): 42.40 (17.60–86.30) vs. 15.20 (10.17–22.55), AST (U/L): 35.00 (22.00–73.00) vs. 19.50 (17.00–24.00), all $P < 0.001$]. There were significant correlations between CG and TBA level ($r = 0.892$, $P < 0.01$). There were low correlation with GGT and ALT (GGT: $r = 0.396$, $P < 0.05$, ALT: $r = 0.260$, $P < 0.05$), there was no correlation with AST ($r = 0.892$, $P > 0.05$). In ICP group, the area under ROC curve (AUC), sensitivity and specificity of the serum CG were 0.957, 93.8% and 98.3% respectively, which were higher than

another four indicators (TBA, GGT, ALT, AST): AUC were 0.934, 0.771, 0.704, 0.608, sensitivity were 91.2%, 65.0%, 67.5%, 71.2%, specificity were 95.0%, 85.0%, 85.0%, 53.3%, respectively, all $P < 0.05$). The results of dynamic monitoring showed that the indexes were decreased significantly at 1, 2 and 3 days after treatment and DCG and TBA were statistically significant at third day after treatment (all $P < 0.05$). **Conclusions** Serum CG was not only one of the idealist biological indicators for early diagnosis and differential diagnosis of ICP patients but was also a sensitive index of curative effect monitoring.

【Key words】 Cholyglycine; Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy; Early Diagnosis

妊娠期肝内胆汁淤积症(ICP)是一种妊娠后期特有的,以皮肤瘙痒和黄疸为主要临床症状的妊娠并发症,产后会迅速消失或恢复正常^[1]。ICP会引起胆汁酸(BA)合成、排泄、代谢障碍,造成BA系统性积累,可导致早产、胎儿窘迫、新生儿死亡等情况出现^[2],临床上多采用血液透析和血液灌流的方式对患者进行治疗^[3]。目前,ICP发病机制尚不清楚,临床对于ICP的诊断标准是基于用其他原因无法解释的皮肤瘙痒和肝功能异常,总胆汁酸(TBA)水平变化是ICP的重要表现^[4]。但TBA水平变化在ICP孕妇的诊断及病情判断应用中仍有不足^[5]。寻找一个能够及时准确诊断、监测预后的实验室标记物是当前ICP治疗与监测的研究热点。甘胆酸(CG)是胆酸和甘氨酸结合而形成的结合胆酸,在血清中主要以蛋白质结合的形式存在,正常情况下,外周血中CG含量极少,ICP孕妇胆汁排泄障碍会导致CG在外周血循环中堆积,致使血中CG含量增高^[6]。因此,本研究通过检测ICP患者血清CG、TBA、谷氨酰转氨酶(GGT)、丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)水平变化,探讨CG在孕妇ICP诊断、疗效中的临床应用价值。

1 研究对象

1.1 ICP孕妇组 选取2015年5月至2016年11月在我院妇产科就诊的ICP孕妇80例,均符合2015年中华医学会制订的ICP诊疗指南的标准^[7]。

1.2 健康对照组 随机选取我院妇产科就诊的健康孕妇60例。要求各型肝炎病毒标志物均为阴性,无心、肝、肾功能异常,无临床急性或慢性疾病症状,未接受任何药物治疗。

2 方法

2.1 试剂和仪器 TBA、GGT、ALT、AST检测均使用OLYMPUS AU 2700全自动生化分析仪及相配套的体外诊断试剂盒(宁波美康生物科技有限公司生产)。CG体外诊断试剂盒为安徽大千生物生产。

2.2 标本采集 抽取所有研究对象2 mL乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝静脉血和5 mL分离胶促凝静脉血。

2.3 临床资料收集整理 记录姓名、年龄、病史、血液及生化指标检测结果等。

2.4 统计学处理 采用SPSS 20.0软件进行统计学分析,所有数据均进行正态性检验,根据分布情况,计量资料采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)或用中位数(四分位数)[$M(P_{25} \sim P_{75})$]表示;两两比较采用Mann-Whitney U 检验。各变量相关性采用Person相关分析;对数据进行受试者工作特征曲线(ROC曲线)分析,ROC曲线下面积(AUC)=1.0为最理想的检测指标,AUC在0.5~0.7之间时诊断价值较低,在0.7~0.9之间时诊断价值中等,在0.9以上时诊断价值较高;对AUC采用 Z 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 ICP孕妇组与健康对照组CG、TBA、GGT、ALT、AST比较 ICP孕妇组CG等5项生物学指标均明显高于健康对照组(均 $P < 0.001$);其中ICP孕妇组CG为9.17(5.30~14.96)mg/L,比健康对照组0.66(0.37~1.15)mg/L升高13.89倍($P < 0.01$);TBA为16.05(11.42~23.27)mg/L,比健康对照组3.00(2.10~4.85)mg/L升高5.35倍($P < 0.01$)。见表1。

表1 两组血清CG、TBA、GGT、ALT、AST等指标比较[$M(P_{25} \sim P_{75})$]

组别	例数(例)	CG(mg/L)	TBA(μ mol/L)	GGT(U/L)	ALT(U/L)	AST(U/L)
ICP孕妇组	80	9.17(5.30 ~ 14.96)	16.05(11.42 ~ 23.27)	75.00(50.20 ~ 187.40)	42.40(17.60 ~ 86.30)	35.00(22.00 ~ 73.00)
健康对照组	60	0.66(0.37 ~ 1.15)	3.00(2.10 ~ 4.85)	16.70(10.77 ~ 25.37)	15.20(10.17 ~ 22.55)	19.50(17.00 ~ 24.00)
Z 值		-9.232	-8.763	-5.687	-4.123	-0.382
P 值		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

3.2 ICP 孕妇组 CG 与 TBA、GGT、ALT、AST 检测结果 ROC 曲线分析 比较 5 项生物学指标, CG 在 ICP 孕妇组中 ROC 曲线下 AUC、敏感性、特异性为最高,分别为 0.957、93.8%、98.3%;其次是 TBA,分别为 0.934、91.2%、95.0%。ROC 曲线见图 1。相关约登指数及对应的诊断敏感性和特异性。见表 2。

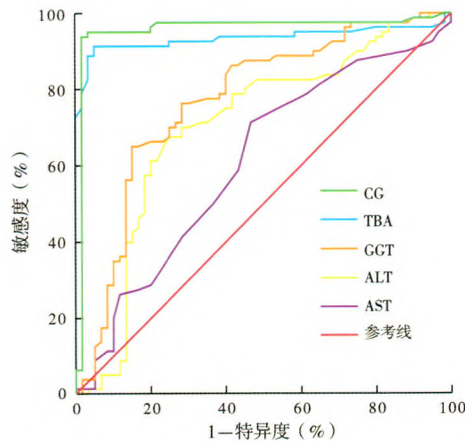


图 1 ICP 孕妇组各项检测指标 ROC 曲线

表 2 ICP 孕妇组检测指标诊断效能评价

项目	AUC	诊断 界值	约登 指数	敏感性 (%)	特异性 (%)	s_x	P 值	95% 可信区间
CG	0.957 ^a	2.530	0.921	93.8 ^a	98.3 ^a	0.052	0.000	0.886 ~ 0.981
TBA	0.934	9.150	0.862	91.2	95.0	0.054	0.000	0.913 ~ 1.000
GGT	0.771	14.000	0.500	65.0	85.0	0.045	0.000	0.689 ~ 0.854
ALT	0.704	12.800	0.425	67.5	85.0	0.036	0.000	0.612 ~ 0.796
AST	0.608	17.500	0.245	71.2	53.3	0.050	0.029	0.513 ~ 0.703

3.2 ICP 孕妇组治疗后 CG 与 TBA、GGT、AST、ALT 等 5 项指标监测变化 CG、TBA 在治疗后 1 d、2 d 下降均不明显(均 $P>0.05$);但治疗后 3 d 均明显下降(均 $P<0.05$)。GGT、AST、ALT 等指标则无明显变化(均 $P>0.05$)。见图 2。

3.3 ICP 组 CG 与 TBA、GGT、ALT、AST 等指标相关性分析 80 例 ICP 孕妇的 CG 水平与 TBA 水平

呈显著正相关($r=0.892, P<0.01$),与 GGT、ALT 相关性较低($P<0.05$),与 AST 则无相关性($P>0.05$)。见表 3。

表 3 CG 与 TBA、GGT、ALT、AST 的相关性分析

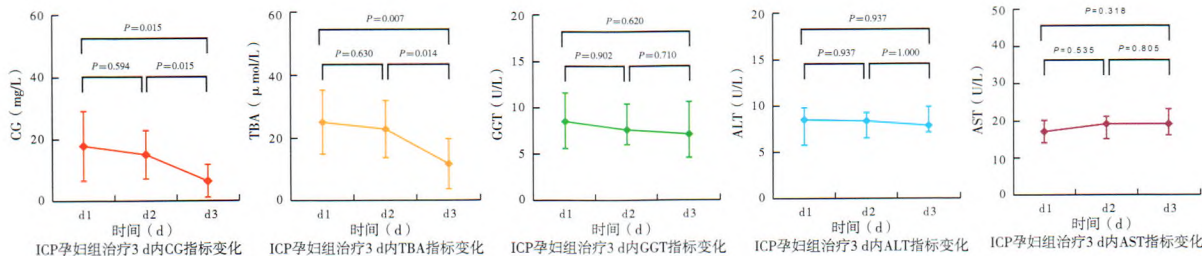
项目	r 值	P 值
CG 与 TBA	0.892	0.000
CG 与 GGT	0.396	0.000
CG 与 ALT	0.260	0.020
CG 与 AST	0.191	0.089

4 讨论

国内外研究表明, ICP 与新生儿早产、胎儿窘迫和羊水粪染有关^[8-10]。孕妇发生 ICP 越严重,皮肤瘙痒症状、胎儿宫内窘迫、羊水污染的发生率均增高,对胎儿的危害也越大,及时诊断 ICP 可以有效降低胎儿不良分娩的结局。但是 ICP 的诊断,特别是 ICP 高危者的早期诊断至今缺少特异性高的检测指标^[11]。研究认为, ICP 患者均存在肝细胞受损,引起 BA 的代谢障碍,导致 TBA、CG 水平升高^[7]。本研究也证实了 ICP 患者血清 CG 和 TBA 水平均明显高于健康对照组,分别为对照组 13.89 和 5.35 倍,且两者升高存在显著相关性,提示 CG 水平在 ICP 患者中胆汁排泄障碍导致外周血循环中堆积,比 TBA 升高更为明显。

TBA 是胆固醇在肝脏分解代谢的产物,正常人血中 BA 浓度很低,由肝脏分泌到胆汁中, 95% 以上的 BA 被肠壁吸收经门静脉血重返肝脏利用,成为 BA 的肠肝循环^[7]。

2015 年中华医学会制订的 ICP 诊疗指南指出, TBA 是目前诊断和检测 ICP 的主要指标。但是,皇家妇产科医师学会(RCOG)指南指出 TBA 用于 ICP 诊断仍然缺乏循证证据^[11]。而 CG 检测是一项灵敏的肝功指标,比 TBA、ALT 等更能灵敏反映肝细胞损害情况,对急性肝炎的肝细胞坏死程度评估具



注:监测 CG、TBA 3 d 内的数据符合正态分布,用($\bar{x} \pm s$)表示;监测 GGT、ALT、AST 的 3 d 内数据不符合正态分布,用中位数(四分位数)[$M(P_{25} \sim P_{75})$]表示

图 2 ICP 孕妇组治疗 3 d 内各项检测指标变化情况

有显著的敏感性和早期特异性^[12]。本研究分析 CG 与 TBA、GGT、AST、ALT 等生物学指标在 ICP 患者的诊断价值,显示 CG 在 ICP 孕妇组 ROC 曲线下 AUC、敏感性、特异性分别为 0.957、0.938、0.983,均高于 TBA、GGT、AST、ALT 常规肝细胞损害评价指标,提示 CG 是诊断和评估 ICP 患者早期和敏感的理想标志物之一。

由于 ICP 孕妇的肝细胞受损,不能有效地摄取经肠、肝循环到达肝脏的 CG、TBA,导致 CG、TBA 循环代谢紊乱,血清中的 CG、TBA 含量增高。杜巧玲^[8]、郭文杰等^[13]学者研究认为,监测 CG 和 TBA 水平变化对 ICP 患者肝细胞损害评估具有重要价值。在临床实践中,孕产妇均存在不同程度的肝功能异常情况,由于常规 GGT、ALT、AST 指标受干扰影响较多,敏感性和特异性不足。因此,鉴别 ICP 患者胆汁排泄障碍致肝功能损害尤其重要。本研究显示,治疗前,虽然 ICP 孕妇组 CG 和 GGT、ALT、AST 水平均有升高,但 CG 的升高与 GGT、ALT、AST 并无显著相关性。经临床治疗后 CG、TBA 水平变化,发现在前两天的下降均不明显,但治疗后 3 d 均明显下降;而 GGT、AST、ALT 等指标则无明显变化,提示 CG 水平可作为 ICP 患者疾病监测的指标。

钱冬梅等^[12]认为,CG 水平升高与孕妇年龄无关,与孕周呈正相关。但本研究显示,CG 水平与孕周无关。导致研究结果不同的原因可能与临床标本数量有关,有待进一步的大样本分析研究。

综上,血清 CG 水平在诊断、监测 ICP 患者肝细胞损害的评估中是较好的生物学标志物之一。比常规实验室诊断标志物具有实用价值,有利于临床早发现、早治疗,减小对胎儿的危害。本研究采用均相免疫法测定血清的 CG 水平^[14],操作简单易行,采血方便,污染少,用量少,检测时间短,常规生化分析仪即可完成,作为产前常规检查有着十分重要的临床应用价值。

参考文献

- 1 Dodampahala SH, Pieris H, Chandrassena LG, et al. Presence of obstetrics cholestasis in mothers pretesting with pruritus in pregnancy: in a low resource South Asian setting [J]. ARSci, 2016, 4(2): 37-45.
- 2 Diken Z, Usta IM, Nassar AH. A clinical approach to intrahepatic cholestasis of pregnancy [J]. Am J Perinatol, 2014, 31(1): 1-8.
- 3 付清华. 血液透析联合血液灌流救治妊娠期肝内胆汁淤积症合并急性肾功能衰竭 1 例报告 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2009, 16(5): 274.
- 4 Pařízek A, Hill M, Dušková M, et al. A Comprehensive Evaluation of Steroid Metabolism in Women with Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy [J]. PLoS One, 2016, 11(8): e0159203.
- 5 Friberg AK, Zingmark V, Lyndrup J. Early induction of labor in high-risk intrahepatic cholestasis of pregnancy: what are the costs? [J]. Arch Gynecol Obstet, 2016, 294(4): 709-714.
- 6 卢俊玲, 匡景霞, 程小林. 妊娠期肝内胆汁淤积症产前监测指标与围产儿预后关系的研究 [J]. 中华流行病学杂志, 2014, 35(11): 1281-1283.
- 7 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 (2015) [J]. 中华妇产科杂志, 2015, 50(7): 481-485.
- 8 杜巧玲, 段涛. 胆汁酸与妊娠期肝内胆汁淤积症发病机制关系的研究进展 [J]. 中华妇产科杂志, 2013, 48(2): 141-143.
- 9 Brouwers L, Koster MP, Page-Christiaens GC, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: maternal and fetal outcomes associated with elevated bile acid levels [J]. Am J Obstet Gynecol, 2015, 212(1): 100.e1-7.
- 10 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.
- 11 Green-tog Guideline No.37b. Thromboembolic disease in pregnancy and the puerperium: Acute Management. Royal College of Obstetricians & Gynaecologists, 2015, 5: 1-32.
- 12 钱冬梅, 刘华. 845 例妊娠期肝内胆酸测定筛查结果分析 [J]. 中华医学研究与实践, 2005, 3(1): 28-29.
- 13 郭文杰. 甘胆酸在妊娠期肝内胆汁淤积症诊断中的意义 [J]. 中国药物与临床, 2013, 13(4): 522-523.
- 14 吴定昌, 陈丽萍, 黄晓华, 等. 均相免疫法甘胆酸试剂的分析性能验证 [J]. 医学理论与实践, 2016, 29(14): 1847-1849, 1855.

(收稿日期: 2017-01-20)

(本文编辑: 李银平)

消 息

《实用检验医师杂志》广告业务招商

《实用检验医师杂志》于 2009 年 7 月 21 日获得中华人民共和国新闻出版总署批准的中华人民共和国期刊出版许可证, 京期出证第 5864 号; 2009 年 8 月 19 日获得天津市工商局批准的广告经营许可证, 许可证号: 1201034000665。广告经营范围: 设计、制作印刷品广告, 利用自有《实用检验医师杂志》发布广告。本刊为国内外公开发行。目前本刊编辑部已开发广告业务, 欢迎需要在本刊刊登广告的客户联系我们。联系电话: 022-23306917