

NLR 和凝血四项与妊娠期肝内胆汁淤积症病情程度的相关性及其检测价值

潘伟杰 程福安 李婉莹 林炳柱

作者单位: 527300 广东云浮, 云浮市妇幼保健院检验科

通信作者: 林炳柱, Email: dongfeng208q@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2024.03.008

【摘要】 目的 分析中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)、凝血四项与妊娠期肝内胆汁淤积症(ICP)病情程度的相关性及其检测价值。**方法** 收集 2023 年 6 月—2024 年 6 月云浮市妇幼保健院产科建档孕妇的临床资料,其中 120 例 ICP 孕妇纳入 ICP 组,根据病情程度分为轻度组(33 例)、中度组(56 例)、重度组(31 例);同期 120 例健康孕妇纳入对照组。检测两组孕妇 NLR 和凝血四项〔包括凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、纤维蛋白原(FBG)〕。比较 ICP 患者与健康孕妇以及不同病情程度 ICP 孕妇的上述指标水平差异;采用 Pearson 相关分析法考察 NLR、凝血四项与 ICP 病情程度的相关性;统计 ICP 患者各指标阳性率。**结果** ICP 组孕妇的 NLR、FBG 水平均显著高于对照组,PT、APTT、TT 均显著短于对照组〔NLR: 4.05 ± 2.36 比 3.42 ± 1.92 ; FBG (g/L): 5.03 ± 0.86 比 3.51 ± 0.65 ; PT(s): 10.76 ± 1.44 比 13.41 ± 1.63 ; APTT(s): 28.85 ± 3.30 比 32.07 ± 3.74 ; TT(s): 15.80 ± 1.80 比 16.20 ± 0.80 ; 均 $P < 0.05$ 〕。重度 ICP 患者的 NLR、FBG 水平均显著高于轻度组和中度组,PT、APTT、TT 均显著短于轻度组和中度组,差异均有统计学意义。Pearson 相关性分析表明, NLR、FBG 均与 ICP 患者病情程度呈正相关,PT、APTT、TT 均与 ICP 患者的病情程度呈负相关(r 值分别为 0.651、0.619、-0.631、-0.672、-0.653,均 $P < 0.001$)。ICP 患者的 NLR、PT、APTT、TT、FBG 阳性率分别为 84.17%、89.17%、87.50%、90.83%、91.67%。**结论** ICP 孕妇的 NLR 水平较高,且存在凝血功能异常,可结合 NLR 和凝血四项评估病情程度。

【关键词】 妊娠期肝内胆汁淤积症; 中性粒细胞与淋巴细胞比值; 凝血四项

基金项目: 广东省云浮市医药卫生类科技计划项目(W2023031002)

Correlation and detection value of NLR and blood clotting four items with severity of intrahepatic cholestasis of pregnancy

Pan Weijie, Cheng Fu'an, Li Wanying, Lin Bingzhu. Department of Clinical Laboratory, Yunfu Maternal and Child Health Hospital, Yunfu 527300, Guangdong, China

Corresponding author: Lin Bingzhu, Email: dongfeng208q@163.com

【Abstract】 Objective To analyze the correlation and detection value of neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and blood clotting four items with the severity of intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP). **Methods** From June 2023 to June 2024, the clinical data of pregnant women in maternity department of Yunfu Maternal and Child Health Hospital were collected, among them 120 pregnant women with ICP were selected as ICP group. According to severity of condition, they were divided into mild group (33 cases), moderate group (56 cases) and severe group (31 cases), and 120 healthy pregnant women were selected as control group. The levels of NLR and blood clotting four items [prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT), thrombin time (TT), fibrinogen (FBG)] were detected. The differences of above indicators between ICP patients and healthy pregnant women, as well as ICP patients with different degrees of illness were compared. Pearson correlation analysis was used to investigate the correlation between NLR and blood clotting four items with the severity of ICP. The positive rates of above indexes in ICP patients were calculated. **Results** The NLR and FBG levels in ICP group were higher than those in control group, while PT, APTT and TT levels were shorter than those in control group [NLR: 4.05 ± 2.36 vs. 3.42 ± 1.92 ; FBG (g/L): 5.03 ± 0.86 vs. 3.51 ± 0.65 ; PT (s): 10.76 ± 1.44 vs. 13.41 ± 1.63 ; APTT (s): 28.85 ± 3.30 vs. 32.07 ± 3.74 ; TT (s): 15.80 ± 1.80 vs. 16.20 ± 0.80 ; all $P < 0.05$]. The NLR and FBG levels of severe group were higher than those of mild and moderate ICP groups, while PT, APTT and TT levels were shorter than those of mild and moderate groups, with significant differences. The Pearson correlation analysis showed that NLR and FBG were positively correlated with the severity of ICP, while PT, APTT and TT were negatively correlated with the severity of ICP (r values were 0.651, 0.619, -0.631, -0.672, -0.653, all $P < 0.001$). The positive rates of NLR, PT, APTT, TT and

FBG in ICP patients were 84.17%, 89.17%, 87.50%, 90.83% and 91.67%, respectively. **Conclusion** Pregnant women with ICP have higher levels of NLR and abnormal coagulation function, which could be combined with NLR and coagulation to evaluate the severity of the condition.

【Key words】 Intrahepatic cholestasis of pregnancy; Neutrophil to lymphocyte ratio; Blood clotting four items

Fund Program: Medical and Health Science and Technology Plan Project of Yunfu City, Guangdong Province (WS2023031002)

妊娠期肝内胆汁淤积症 (intrahepatic cholestasis of pregnancy, ICP) 的发病机制尚不清楚,多认为与遗传易感性、雌激素异常表达、环境因素等有关^[1]。ICP 易导致胎儿窘迫、羊水胎粪污染、早产、产后出血等并发症,影响母婴结局^[2]。ICP 孕妇在高胆汁酸水平的影响下易发生凝血功能异常,引发微循环系统障碍,进而对孕妇和胎儿健康产生威胁^[3]。有临床研究表明,炎症标志物对 ICP 的诊断和评估有一定价值,中性粒细胞与淋巴细胞比值 (neutrophil to lymphocyte ratio, NLR) 能客观反映炎症状态,但与 ICP 发生发展的相关性还需进一步证实^[4]。本研究以 ICP 孕妇和健康孕妇各 120 例作为研究对象,分析 NLR 和凝血四项与 ICP 病情程度的相关性及其检测价值,旨在为临床提高病情评估准确性和制定科学的治疗方案提供依据,现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象 收集 2023 年 6 月—2024 年 6 月在本院产科建档孕妇的临床资料,其中 120 例 ICP 孕妇纳入 ICP 组,根据病情程度分为轻度组 (33 例)、中度组 (56 例)、重度组 (31 例); 120 例健康孕妇纳入对照组。纳入标准: ① ICP 孕妇均符合《妊娠期肝内胆汁淤积症诊疗指南 (2015)》^[5] 诊断标准; ② 单胎妊娠; ③ 孕前及孕期内无严重内分泌疾病、血管疾病、精神疾病; ④ 近期无外伤史; ⑤ 近期无手术应激史; ⑥ 临床资料完整。排除标准: ① 由其他原因导致皮肤瘙痒疾病; ② 由其他原因导致肝功能异常; ③ 非自然受孕; ④ 多胎妊娠; ⑤ 合并其他严重内外科疾病。本研究已通过本院伦理审批 (审批号: 202308)。

1.2 研究方法 采集受检者空腹静脉血 4 mL, 2 mL 置于枸橼酸钠真空采血管,离心取上层血浆测定凝血酶原时间 (prothrombin time, PT)、活化部分凝血活酶时间 (activated partial thromboplastin time, APTT)、凝血酶时间 (thrombin time, TT)、纤维蛋白原 (fibrinogen, FBG); 另外 2 mL 置于乙二胺四乙酸二钾真空采血管,用于检测中性粒细胞计数、淋巴细胞计数,计算 NLR。

1.3 观察指标 ① 比较 ICP 组与对照组以及不同病情程度 ICP 孕妇的 NLR 和凝血四项; ② 分析 NLR

和凝血四项与 ICP 病情程度的相关性以及阳性率。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 26.0 软件分析数据。计量资料符合正态分布以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,采用 *t* 检验和单因素方差分析; 计数资料以例表示,采用 χ^2 检验。采用 Pearson 相关分析法考察各指标与病情程度的相关性,检验水准为 $\alpha = 0.05$ 。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 ICP 组与对照组的年龄、孕周、产次比较差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。见表 1。

表 1 ICP 组和对照组的一般资料比较

组别	例数 (例)	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	孕周 (周, $\bar{x} \pm s$)	产次 (例)	
				初产妇	经产妇
ICP 组	120	31.31 \pm 5.05	31.94 \pm 1.48	71	49
对照组	120	30.67 \pm 4.85	32.35 \pm 1.56	68	52

注: ICP 为妊娠期肝内胆汁淤积症

2.2 两组 NLR 与凝血四项水平比较 ICP 组孕妇的 NLR 和 FBG 水平均显著高于对照组, PT、APTT、TT 均显著短于对照组 (均 $P < 0.05$)。见表 2。

表 2 ICP 组与对照组 NLR、凝血四项水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (例)	NLR	PT (s)	APTT (s)	TT (s)	FBG (g/L)
ICP 组	120	4.05 \pm 2.36	10.76 \pm 1.44	28.85 \pm 3.30	15.80 \pm 1.80	5.03 \pm 0.86
对照组	120	3.42 \pm 1.92	13.41 \pm 1.63	32.07 \pm 3.74	16.20 \pm 0.80	3.51 \pm 0.65
<i>t</i> 值		2.271	13.347	7.072	2.222	15.446
<i>P</i> 值		0.024	< 0.001	< 0.001	0.027	< 0.001

注: ICP 为妊娠期肝内胆汁淤积症, NLR 为中性粒细胞与淋巴细胞比值, PT 为凝血酶原时间, APTT 为活化部分凝血活酶时间, TT 为凝血酶时间, FBG 为纤维蛋白原

2.3 不同病情程度 ICP 患者 NLR 和凝血四项水平比较 重度 ICP 患者的 NLR 和 FBG 水平均显著高于轻度组和中度组, PT、APTT、TT 均显著短于轻度组和中度组 (均 $P < 0.05$)。见表 3。

2.4 相关性分析 Pearson 相关性分析显示, NLR 和 FBG 均与 ICP 患者病情程度呈正相关, PT、APTT、TT 均与病情程度呈负相关 (均 $P < 0.05$)。见表 4。

2.5 NLR 和凝血四项的阳性率比较 ICP 患者 NLR、PT、APTT、TT、FBG 阳性率分别为 84.17%、89.17%、87.50%、90.83%、91.67%。

表 3 不同病情程度 ICP 患者 NLR、凝血四项水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (例)	NLR	PT (s)	APTT (s)	TT (s)	FBG (g/L)
轻度组	33	3.76 ± 0.21	12.85 ± 1.21	30.26 ± 1.85	15.84 ± 1.26	4.21 ± 0.25
中度组	56	4.07 ± 0.25	11.04 ± 1.16	28.71 ± 1.63	14.21 ± 1.13	4.69 ± 0.29
重度组	31	4.45 ± 0.31	10.13 ± 1.02	26.59 ± 1.37	13.15 ± 1.02	5.37 ± 0.41
F 值		57.713	48.280	40.663	45.672	108.837
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注: ICP 为妊娠期肝内胆汁淤积症, NLR 为中性粒细胞与淋巴细胞比值, PT 为凝血酶原时间, APTT 为活化部分凝血活酶时间, TT 为凝血酶时间, FBG 为纤维蛋白原

表 4 NLR、凝血四项与 ICP 患者病情程度的相关性分析

指标	r 值	P 值	指标	r 值	P 值
NLR	0.651	<0.001	TT	-0.653	<0.001
PT	-0.631	<0.001	FBG	0.619	<0.001
APTT	-0.672	<0.001			

注: NLR 为中性粒细胞与淋巴细胞比值, ICP 为妊娠期肝内胆汁淤积症, PT 为凝血酶原时间, APTT 为活化部分凝血活酶时间, TT 为凝血酶时间, FBG 为纤维蛋白原

3 讨论

ICP 为妊娠期特异性肝脏疾病, 临床发病率逐渐增高, ICP 易增加母婴不良结局的发生风险, 并在一定程度上增加患者的经济负担^[6]。疾病早期诊断和干预是改善母婴预后的关键。虽然胆汁酸是临床诊断 ICP 和病情分级的重要指标, 但在孕妇中个体差异较大, 单一检测胆汁酸水平对判断 ICP 病情效果欠佳^[7]。为确保 ICP 孕妇可及早得到有效诊疗, 需探索一种更理想、有效的诊断方法。

目前临床认为 ICP 为全身炎症反应过程, NLR 能通过检测血细胞亚型比例预测疾病相关炎症反应, 因此通过监测 NLR 变化可有效反映机体炎症状态和对肝功能损伤以及疾病进展的影响^[8-9]。ICP 孕妇多存在肝功能异常, 肝功能损伤会影响凝血因子合成, 损伤血管内皮细胞, 影响纤溶系统和凝血系统的动态平衡, 导致凝血功能异常^[10]。本研究结果显示, 与对照组孕妇比较, ICP 组孕妇 NLR、FBG 水平均显著升高, PT、APTT、TT 均显著缩短。ICP 的发生与炎症应激反应有关, NLR 与机体炎症状态和多种肝脏疾病密切相关, 在 ICP 患者体内水平较高。PT、APTT、TT、FBG 均为评估凝血功能的常用指标, ICP 患者的 PT、APTT、TT 缩短, FBG 水平增高, 表明机体存在高凝状态^[11]。ICP 孕妇体内胆汁酸水平较高, 易引发系统性炎症反应和凝血功能紊乱。本研究表明, 重度 ICP 患者的 NLR、FBG 较轻度组和中度组显著增高, PT、APTT、TT 较轻度组和中度组显著缩短。Pearson 相关性分析表明, NLR、FBG 与 ICP 患者的病情程度呈正相关, PT、APTT、

TT 与病情程度呈负相关。提示随着 ICP 病情加重, 孕妇 NLR 水平逐渐增高, 凝血功能紊乱也更严重。随着病情进展, 患者肝功能异常更严重, 胆汁酸水平更高, 在高胆汁酸水平的影响下, 机体高凝状态加重^[12], 且病情越严重, 肝功能损伤越严重, NLR 水平更高, NLR 与肝功能损伤相互作用会进一步加重病情。本研究还显示, NLR 和凝血功能紊乱对诊断和评估 ICP 病情有较高的应用价值, 炎症因子和凝血功能指标联合应用能通过不同方面的异常变化综合进行疾病诊断, 具有较高的可行性, 能为 ICP 的早发现、早诊断、早治疗提供科学参考。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- 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. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2009.05.007.
- CHAPPELL L C, BELL J L, SMITH A, et al. Ursodeoxycholic acid versus placebo in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy (PITCHES): a randomised controlled trial [J]. Lancet, 2019, 394 (10201): 849-860. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31270-X.
- 顾竞娴, 张英平, 徐晓英. 血清 NLR、sVCAM-1 和 IGFBP-3 水平与妊娠期肝内胆汁淤积症病情程度和疾病预后的相关性 [J]. 肝脏, 2023, 28 (7): 840-844. DOI: 10.3969/j.issn.1008-1704.2023.07.025.
- 余玲, 贾颖娜, 王轶. 妊娠期肝内胆汁淤积症患者凝血功能相关指标的临床意义 [J]. 实用临床医药杂志, 2022, 26 (20): 119-123, 135. DOI: 10.7619/jcmp.20221818.
- 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-567x.2015.07.001.
- 谢思思, 徐小华, 肖婷, 等. 血清甘胆酸在妊娠期肝内胆汁淤积症诊断中的应用评价 [J]. 实用检验医师杂志, 2017, 9 (1): 45-48. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2017.01.014.
- 朱婷, 吕艳关. 妊娠期肝内胆汁淤积症患者血清肝胆酸、总胆汁酸水平及血浆凝血功能检测的临床诊断意义 [J]. 现代检验医学杂志, 2019, 34 (4): 79-82. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7414.2019.04.019.
- 汤秀琦, 周亮燕. NLR、MPV 和甘胆酸在妊娠期肝内胆汁淤积症患者中的水平变化及对不良妊娠结局的预测价值 [J]. 检验医学与临床, 2023, 20 (5): 630-633, 638. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2023.05.013.
- 曾小丹, 李常虹, 黄赞怡, 等. 外周血 NLR、PLR 与妊娠期肝内胆汁淤积症的相关性研究 [J]. 临床和实验医学杂志, 2022, 21 (4): 426-429. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2022.04.025.
- 虞杨, 申洁, 石中华. 妊娠期肝内胆汁淤积症孕妇血清炎症因子与凝血功能 4 项检测 [J]. 中国计划生育学杂志, 2021, 29 (11): 2425-2427, 2431. DOI: 10.3969/j.issn.1004-8189.2021.11.039.
- 曹晓静, 贺琴. 凝血功能指标及 MMP-2、MMP-9 在妊娠期肝内胆汁淤积症患者病情评估中的作用 [J]. 临床医学研究与实践, 2021, 6 (14): 95-97. DOI: 10.19347/j.cnki.2096-1413.202114031.
- 孙晓彤, 郭因, 曲涛, 等. 凝血功能与炎症标志物在妊娠期肝内胆汁淤积症中的变化分析 [J]. 中华生殖与避孕杂志, 2020, 40 (8): 638-643. DOI: 10.3760/cma.j.cn101441-20190729-00327.

(收稿日期: 2024-08-25)

(本文编辑: 邵文)