

- 志, 2014, 18(18): 1511-1513.
- [6] 贾素娟, 王治洁, 张美琴, 等. 血清 CA125、HE4 和影像学检查在上皮性卵巢癌术后复发诊断中的应用价值[J]. 中国癌症杂志, 2015, 6(6): 451-455.
- [7] 宋晓翠, 张文珺, 滕洪涛, 等. 血清 HE4、CA125 联合检测
- 临床研究 •

在卵巢癌术后复发诊断中的应用[J]. 山东医药, 2012, 52(14): 75-76.

(收稿日期: 2016-10-22 修回日期: 2017-01-13)

CG 与 TBA 联合诊断 ICP 及围产儿结局评估的临床价值

李光梅

(吴川市妇幼保健院检验科, 广东湛江 524500)

摘要:目的 研究血清甘胆酸(CG)和总胆汁酸(TBA)联合检测对妊娠期肝内胆汁淤积症(ICP)孕妇诊断和围产儿结局评估的临床价值。方法 选取该院 2015 年 6 月至 2016 年 4 月收治的 ICP 孕妇 74 例, 作为观察组, 同期选择健康孕妇 80 例, 作为对照组。分别采用循环酶法和放射免疫分析法检测血清 TBA 和 CG 水平, 比较两组孕妇的血清 TBA 和 CG 水平。同时比较不同血清 TBA 和 CG 水平的孕妇的胎儿窘迫、新生儿窒息、早产和新生儿死亡等不良围产儿结局差异。结果 观察组的血清 TBA 和 CG 水平均明显高于对照组, 且差异具有统计学意义($P<0.05$), 观察组的 TBA 阳性率为 77.03%, CG 阳性率为 98.65%, 对照组的 TBA 假阳性率为 0.00%, CG 假阳性率 6.25%; 观察组的不良围产儿结局发生率均明显高于对照组, 且差异具有统计学意义($P<0.05$); 随着血清 TBA 和 CG 水平升高, 不良围产儿结局发生率明显增加, 且差异具有统计学意义($P<0.05$)。结论 血清 TBA 和 CG 联合检测诊断 ICP, 具有较高的灵敏度和特异度, 同时可以有效预测围产儿结局, 对预防孕妇 ICP 以及不良围产儿结局具有重要的临床价值。

关键词: 甘胆酸; 总胆汁酸; 妊娠期肝内胆汁淤积症; 围产儿结局

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2017.08.056

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2017)08-1140-03

妊娠期肝内胆汁淤积症(ICP)是妊娠中晚期常见的并发症, 据统计显示, 我国目前 ICP 发生率在 0.8%~12.0%^[1], 孕妇多伴有皮肤瘙痒、黄疸等临床症状, 严重者可出现肝功能的异常, 表现为转氨酶、碱性磷酸酶、胆红素、胆酸等肝功能生化指标轻中度升高。研究显示, ICP 对于孕妇危害较小, 多数患者在妊娠终止时症状可自行消失, 但对于围产儿健康危害较重, 可导致早产、死胎、胎儿窘迫、围生儿死亡等严重并发症, 对围产儿生命安全构成极大威胁^[2]。有研究显示, ICP 孕妇发生早产、胎儿窘迫、围产儿死亡、死胎等不良围产结局依次为 19.0%~60.0%、22.0%~41.0%、11.0%~20.0%、2.0%^[3], 因此加强 ICP 早期诊断, 预防不良妊娠结局的发生受到临床广泛重视。目前 ICP 的临床诊断主要依据血清生化指标检测, 研究显示, 血清甘胆酸(CG)和总胆汁酸(TBA)在 ICP 孕妇临床症状出现数周前即可升高, 是诊断和治疗监测 ICP 较为灵敏和特异的指标^[4]。多项研究均证实, ICP 孕妇的血清 CG 和 TBA 水平均较健康孕妇明显升高, 但有关血清 CG 和 TBA 与不良围产儿结局相关性报道较少。因此笔者就对 ICP 孕妇血清 CG 和 TBA 水平变化以及不良围产儿结局相关性进行研究, 旨在为 ICP 诊断及治疗提供指导。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院 2015 年 6 月到 2016 年 4 月收治的 ICP 孕妇 74 例, 作为观察组, 均符合《中华妇产科学》关于 ICP 诊断标准^[5], 同期选择常规检查及肝功能检查的健康孕妇 80 例, 作为对照组。两组孕妇均为单胎妊娠, 排除合并妊娠期糖尿病、高血压等疾病, 妊娠前合并有心脑血管、肝肾肺等器官组织疾病, 多胎妊娠以及恶性肿瘤孕妇。观察组孕妇年龄在 21~40 岁, 平均(28.10±4.85)岁, 初产妇 61 例、经产妇 13 例, 孕早期(6~<13 周)4 例、孕中期(13~<29 周)31 例、孕晚期(29~≤39 周)39 例; 对照组孕妇年龄在 22~41 岁, 平均

(27.75±4.90)岁, 初产妇 63 例、经产妇 17 例, 孕早期: 孕早期 6 例、孕中期 34 例、孕晚期 40 例。两组孕妇的年龄、产次、孕周等一般资料比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$), 故具可比性, 且本研究经院内伦理委员会审核批准。

1.2 方法

1.2.1 血清 CG 检测 于清晨抽取孕妇空腹静脉血 3.0 mL, 分离出血清后置于一 20 ℃低温箱保持待测, 采用放射免疫分析法(RIA)检测血清 CG 水平, 仪器选用 GC-911 型 γ 放射免疫计数器(广州展晨生物科技有限公司), 试剂盒由上海研域商贸有限公司提供, 所有操作严格参照操作说明书进行, 血清 CG 正常参考值为 0.0~261.0 $\mu\text{g/dL}$ 。根据观察组孕妇检测结果, 将其分为血清 CG<2 000 $\mu\text{g/dL}$ 组(10 例)、2 000~4 000 $\mu\text{g/dL}$ 组(43 例)及>4 000 $\mu\text{g/dL}$ 组(31 例)。

1.2.2 血清 TBA 检测 抽取孕妇清晨空腹静脉血 3.0 mL, 置入 3 000 r/min 离心机离心 10 min, 分离出血清后, 采用 iChem-340 全自动生化分析仪(深圳市库贝尔生物科技股份有限公司)进行检测, 所有步骤均严格参照操作说明书进行, 血清 TBA 正常参考值为 0.0~10.0 $\mu\text{mol/L}$ 。根据观察组孕妇 TBA 检测结果, 将其分为 10~<20 $\mu\text{mol/L}$ 组(14 例)、20~30 $\mu\text{mol/L}$ 组(42 例)及>30 $\mu\text{mol/L}$ 组(27 例)。

1.3 统计学处理 所有统计学资料都采用 SPSS21.0 专业统计学软件进行数据分析, 符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示, 并采用 t 检验。而所有的计数资料以率(%)表示, 组间比较用 χ^2 检验, 多组间比较采用秩和检验, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组孕妇血清 CG 和 TBA 水平比较 观察组孕妇的血清血清 CG 和 TBA 水平均明显高于对照组孕妇, 且差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组孕妇血清 CG 和 TBA 水平比较($\bar{x}\pm s$)			
组别	<i>n</i>	CG($\mu\text{g}/\text{dL}$)	TBA($\mu\text{mol}/\text{L}$)
对照组	80	137.94 $\pm$ 40.51	2.18 $\pm$ 0.56
观察组	74	4 282.93 $\pm$ 527.94	30.47 $\pm$ 11.63
<i>t</i>		58.04	20.90
<i>P</i>		<0.05	<0.05

2.2 血清 GC 和 TBA 阳性率和假阳性率比较 观察组中共 57 例孕妇血清 TBA 水平高于参考值,阳性率为 77.03%,74 例孕妇血清 CG 水平高于正常参考值,阳性率为 98.65%;对照组中无孕妇血清 TBA 水平高于正常参考值,假阳性率为 0.00%,5 例孕妇血清 CG 水平高于正常参考值,假阳性率

6.76%。
2.3 两组孕妇的不良围产儿结局发生率比较 观察组孕妇的早产、死胎、胎儿窘迫、围产儿死亡、新生儿窒息、羊水粪染等不良围产儿结局发生率均明显高于对照组孕妇,且差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。
2.4 观察组不同血清 CG 水平孕妇的围产儿结局比较 随着血清 CG 水平升高,ICP 孕妇的早产、死胎、胎儿窘迫及围产儿死亡等不良围产儿结局发生率均明显增加,差异具有统计学意义($Z=7.13, P<0.05$),见表 3。
2.5 观察组不同血清 TBA 水平孕妇的围产儿结局比较 随着血清 TBA 水平升高,ICP 孕妇的早产、死胎、胎儿窘迫及围产儿死亡等不良围产儿结局发生率均明显增加,差异具有统计学意义($Z=5.91, P<0.05$)。见表 4。

表 2 两组孕妇的不良围产儿结局发生率比较[*n*(%)]

组别	<i>n</i>	早产	死胎	胎儿窘迫	围产儿死亡	新生儿窒息	羊水粪染
对照组	80	4(5.00)	0(0.00)	2(2.50)	0(0.00)	1(1.75)	2(2.50)
观察组	74	17(22.97)	4(5.41)	32(43.24)	6(8.11)	14(18.92)	15(20.27)
χ^2		10.54	4.32	35.28	6.28	13.65	12.36
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表 3 观察组不同血清 CG 水平孕妇的围产儿结局比较[*n*(%)]

组别	<i>n</i>	早产	死胎	胎儿窘迫	围产儿死亡
<2 000 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 组	10	1(10.00)	0(0.00)	2(20.00)	1(10.00)
2 000~4 000 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 组	43	8(18.60)*	2(4.65)*	14(32.56)*	2(4.65)*
>4 000 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 组	31	8(25.81)* Δ	2(6.45)*	16(51.61)* Δ	3(9.68)*

注:与<2 000 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 组比较,* $P<0.05$;与 2 000~4 000 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 组比较, $\Delta P<0.05$ 。

表 4 观察组不同血清 TBA 水平孕妇的围产儿结局比较[*n*(%)]

组别	<i>n</i>	早产	死胎	胎儿窘迫	围产儿死亡
10~<20 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 组	14	1(7.14)	0(0.00)	3(21.43)	0(0.00)
20~30 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 组	42	8(19.05)*	2(4.76)*	16(38.10)*	3(7.14)*
>30 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 组	27	8(29.63)* Δ	2(7.41)*	13(48.15)* Δ	3(11.11)*

注:与 10~<20 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 组比较,* $P<0.05$;与 20~30 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 组比较, $\Delta P<0.05$ 。

3 讨 论

ICP 是一种病因和发病机制不详的妊娠中晚期特发性疾病,是造成围产儿发病和死亡的主要原因,严重威胁着母婴安全。研究显示,ICP 发病机制可能与性激素、遗传及环境因素有关^[6],而其发病机制可能由于孕妇体内雌激素和孕激素代谢负荷增加,导致肝胆系统代谢障碍,同时雌激素与肝细胞表面受体结合,引起胞膜表面胆固醇与磷脂比例失调,胞膜转运功能障碍至胆汁排泄受阻,且胆汁回流增多加重胆汁淤积^[7];且雌激素还能抑制肝内酶活性,造成胆汁代谢能力降低,孕激素则可舒张平滑肌,造成胆囊储存和排空胆汁酸能力障碍,引起肝内胆汁的淤积。且研究发现,雌激素还可抑制 $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATP}$ 酶活性,使肝细胞能量吸收受阻,引起胆酸代谢异常,引发胆汁淤积^[8]。肝内胆汁淤积是 ICP 主要病理表现,但很少损伤正常肝脏结构,同时不会引起明显的炎症及变性反应,仅可在光镜下发现部分肝小管内胆汁淤积及胆栓形成,导致胆汁

在肠肝循环内受阻,使胆汁酸、酶及胆红素等成分大量停留于血液,引起皮肤瘙痒,甚至黄疸、肝酶异常^[9]。因此既往临床常采用转氨酶、碱性磷酸酶等指标诊断 ICP,但被证实其灵敏度、检出率均较低,仅对病情严重者有诊断价值,易造成早中期 ICP 的误诊、漏诊。
研究显示,血清 CG 和 TBA 代谢受阻是引起 ICP 的基础,其水平在皮肤瘙痒等临床症状前即可明显升高^[10]。相关文献报道,ICP 患者血清 CG 和 TBA 水平可升高至正常临界值的 10~100 倍^[11],是临床诊断 IPC 灵敏度和特异度最高的指标,对于早期诊断和及时终止妊娠具有重要临床价值。本研究结果显示,观察组的血清 CG 和 TBA 水平显著高于对照组,分别达到正常临界值的 16.39 倍和 13.76 倍,与目前报道基本一致。围产儿发病及死亡是 ICP 最严重的并发症,早产、胎儿窘迫、围产儿死亡、死胎、羊水粪染等不良围产结局发生,主要因高胆汁酸可使绒毛间隙变狭窄,胎盘内血流灌注不(下转插 I)

(上接第 1141 页)

足,使绒毛合体滋养层增加,出现退行性改变,以及胎盘功能减弱,造成胎儿的急性缺氧,导致胎儿窘迫甚至死亡^[12]。同时还可抑制细胞氧化磷酸化,造成线粒体 ATP 合成受阻,使胎儿能量供给不足,进一步增加围产儿疾病及死亡风险。同时研究证实,胆尿酸增加还可促进前列腺素释放,提高子宫肌层对缩宫素敏感度,进而诱发早产^[13];同时胎盘内一氧化碳生成减少,使子宫平滑肌敏感性增加,也是导致早产的重要原因^[14]。母体胆尿酸水平升高,被动转运至胎儿时,还可刺激胎儿结肠运动排出胎粪,造成羊水粪染,危及围产儿生命安全。本研究结果显示,观察组的早产、死胎、胎儿窘迫、围生儿死亡等不良围产儿结局发生率显著高于对照组,与目前报道相一致。国外有研究发现,血清胆尿酸水平在 40.0 mol/L 以上的 ICP 孕妇,血清胆尿酸水平每增加 1.0 mol/L,围产儿疾病发生率可增加 1.0%~2.0%^[15];笔者通过对不同血清 CG 和 TBA 水平孕妇围产儿并发症研究发现,随着血清 CG 和 TBA 水平升高,围产儿疾病发生率均明显上升,表明血清 CG 和 TBA 水平越高对胎儿危害越大。

综上所述,血清 TBA 和 CG 联合检测诊断 ICP,具有较高的灵敏度和特异度,同时可以有效预测围产儿结局,对预防孕妇 ICP 以及不良围产儿结局具有重要的临床价值。

参考文献

- [1] 何灿丽. 妊娠期肝内胆汁淤积症早期诊断与治疗[J]. 南昌大学学报(医学版), 2014, 16(7): 54-57.
- [2] Sargin Oruc A, Seckin B, Özcan N, et al. Role of postprandial bile acids in prediction of perinatal outcome in intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. J Obstet Gynaecol Res, 2014, 40(7): 1883-1889.
- [3] Bull LN, Hu D, Shah S, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP) in U. S. latinas and chileans: clinical features, ancestry analysis, and admixture mapping[J]. PLoS One, 2015, 10(6): e0131211.
- [4] 谢彦玲, 李晓勤, 豆媛媛. 血清甘胆酸、谷丙转氨酶、总胆尿酸检测在妊娠期肝内胆汁淤积症临床诊断中的意义[J]. 中国优生与遗传杂志, 2014, 21(10): 87.
- [5] Shaw SD, Cohen ND, Chaffin MK, et al. Estimating the sensitivity and specificity of real-time quantitative PCR of

fecal samples for diagnosis of rhodococcus equi pneumonia in foals[J]. J Vet Intern Med, 2015, 29(6): 1712-1717.

- [6] 曹泽毅. 中华妇产科学(临床版) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010.
- [7] Diken Z, Usta IM, Nassar AH. A clinical approach to intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. Am J Perinatol, 2014, 31(1): 1-8.
- [8] 孔建平, 李云. 妊娠期肝内胆汁淤积症患者妊娠结局临床研究[J]. 浙江医学, 2013, 25(10): 892-894.
- [9] Chacha F, Mirambo MM, Mushi MF, et al. Utility of qualitative C-reactive protein assay and white blood cells counts in the diagnosis of neonatal septicaemia at Bugando Medical Centre, Tanzania[J]. BMC Pediatr, 2014, 14(1): 1-8.
- [10] 陆剑锋, 张岩. 妊娠期肝内胆汁淤积症与围生儿预后的临床研究[J]. 中国妇幼保健, 2015, 30(35): 6193-6195.
- [11] 王萍, 魏红璐. 妊娠期肝内胆汁淤积症相关指标的临床意义[J]. 检验医学与临床, 2012, 9(10): 1169-1170.
- [12] Elkholi DY, Nagy HM, Elkholi DY, et al. The effects of adipocytokines on the endocrino-metabolic features and obstetric outcome in pregnant obese women with polycystic ovary syndrome[J]. Middle East Fertil Soc J, 2014, 19(4): 293-302.
- [13] 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.
- [14] 阮红英, 王东军, 武新玲. 妊娠期肝内胆汁淤积症患者血清生化指标的变化及临床意义[J]. 中国医药导报, 2015, 12(35): 56-59.
- [15] Bresani CC, Braga MC, Felisberto DF, et al. Accuracy of erythrogram and serum ferritin for the maternal anemia diagnosis (AMA): a phase 3 diagnostic study on prediction of the therapeutic responsiveness to oral Iron in pregnancy[J]. BMC Pregnancy Childbirth, 2013, 13(1): 1-8.

(收稿日期: 2016-10-20 修回日期: 2017-01-03)

(上接第 1147 页)

参考文献

- [1] 夏乾峰, 覃西, 吕刚, 等. 复合型医学检验人才培养的实践探索[J]. 国际检验医学杂志, 2012, 33(7): 884-885.
- [2] Harden RM. The Continuum of Problem-Based Learning [J]. Medical Teacher, 2009, 20(4): 317-322.
- [3] Albanese MA, Mitchell S. Problem-based learning: a review of literature on its outcomes and implementation issues[J]. Acad Med, 1993, 68(1): 52-81.
- [4] Barrows HS. A taxonomy of problem-based learning methods [J]. Med Educ, 1986, 20(6): 481-486.
- [5] 冯东举, 王迎伟, 刘英霞, 等. PBL 教学法在七年制医学微生物学授课中的应用与体会[J]. 中国高等医学教育, 2007, 12: 9-10.
- [6] Colliver JA. Effectiveness of problem-based learning curricula: research and theory[J]. Acad Med, 2000, 75(3):

259-266.

- [7] 任春锋. 临床免疫学与检验教学思考[J]. 河南职工医学院学报, 2014, 26(6): 757-758.
- [8] 徐军发, 吕世静, 陈章权, 等. 临床免疫学检验实验课 PBL 教学初探[J]. 检验医学教育, 2009, 16(3): 21-23.
- [9] 罗萍, 石云, 郭刚, 等. PBL 与 LBL 在《临床免疫及免疫检验学》实验教学应用中的比较研究 [J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(4): 523-524.
- [10] 李志华, 马群, 戴军, 等. PBL 在地方医学院校免疫学检验实验教学中的探索[J]. 中国病原生物学杂志, 2014, 9(10): 附页 3-4.
- [11] 唐玉红, 周艳, 蒋丽娜, 等. PBL 和 LBL 双轨教学模式在免疫学检验实验课中的应用[J]. 医学研究与教育, 2012, 29(3): 84-87.

(收稿日期: 2016-11-14 修回日期: 2017-01-05)