

[12] 肖华勇, 聂滨. 不同生化分析仪测定结果比对分析及倚评估[J]. 国际检验医学杂志, 2012, 33(8): 972-973.

(收稿日期: 2017-07-20 修回日期: 2017-09-30)

• 短篇论著 •

血清甘胆酸、TBA、ALT、TSH 水平在妊娠期肝内胆汁淤积症诊断中的临床价值*

黄中志

(重庆市两江新区第一人民医院检验科, 重庆 400082)

摘要:目的 探讨在妊娠期肝内胆汁淤积症(ICP)诊断中, 血清甘胆酸、总胆汁酸(TBA)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)及促甲状腺激素(TSH)水平的诊断价值。方法 选取 ICP 患者 52 例, 根据 ICP 诊断标准分度, 5 例为重型, 30 例为中型, 17 例为轻型, 另选取同期 30 例健康孕妇作为对照组。采用相酶免疫检测法检测血清甘胆酸水平, 速率法检测 ALT 水平, 以第 4 代酶循环法检测 TBA 水平, 以化学发光分析法检测 TSH 水平, 并对各组上述指标进行比较。结果 ICP 组甘胆酸、TBA、ALT、TSH 水平均明显高于对照组($P < 0.05$); 重型、中型、轻型组甘胆酸、TBA、ALT、TSH 检测结果比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 重型组甘胆酸、TBA、ALT、TSH 水平高于中型组及轻型组, 中型组甘胆酸、TBA、ALT、TSH 水平高于轻型组($P < 0.05$); 甘胆酸、TBA、TSH 的 ROC 曲线下面积(AUC)均在 0.8 以上, ALT 相对较低, 但 4 项指标具有诊断意义。最佳临界点分别为, 甘胆酸 $> 2.58 \text{ mg/L}$ 、TBA $> 11.25 \text{ } \mu\text{mol/L}$ 、TSH $> 8.26 \text{ mU/L}$ 、ALT $> 51.5 \text{ U/L}$; 4 项指标联合应用其灵敏度为 97.85%, 特异度为 71.42%。结论 在 ICP 诊断中, 甘胆酸、TBA、ALT、TSH 4 项指标联合检测具有较高的应用价值。

关键词: 妊娠期; 胆汁淤积症; 血清甘胆酸; 联合检测

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2018.04.033

中图法分类号: R714.255

文章编号: 1673-4130(2018)04-0492-03

文献标识码: B

妊娠期肝内胆汁淤积症(ICP)是一种妊娠晚期较常见的临床疾病, 妊娠 25 周前极少见, 且通常在产褥早期症状就会随之消失。该病主要表现为胆酸升高与皮肤瘙痒, 多伴随胆红素、转氨酶的轻度至中度升高。ICP 患者母体预后良好, 在终止妊娠后其临床症状就会随之消失, 且血清实验室检查指标也会随之恢复正常^[1]。但 ICP 可增加胎儿窘迫、胎膜早破、死产等风险。相关统计数据显示, 我国 4%~5% 孕妇发生 ICP, 而 ICP 患者中出现胎儿窘迫率为 36.1%, 围产儿死亡率为 32.4%, 新生儿窒息率为 4.17%^[2]。鉴于 ICP 造成的不良妊娠结局, 不少学者对 ICP 发病原因及产生不良妊娠结局的机制进行了研究, 但其确切的发病机制目前却未明确。本研究拟通过对 ICP 患者, 血清甘胆酸、总胆汁酸(TBA)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)及促甲状腺激素(TSH)水平进行检测, 以了解上述指标在 ICP 诊断中的应用价值, 旨在为 ICP 的探索提供客观依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择本院 2015 年 1 月至 2016 年 12 月接诊的 ICP 患者为研究对象, 纳入标准: 根据《中华

妇产科学》^[3] 中诊断标准进行确诊; 血清 TBA $> 10 \text{ } \mu\text{mol/L}$; 或伴有 ALT 轻度至中度上升, 以及胆红素上升; 在妊娠中晚期无明显皮疹, 但有皮肤瘙痒症状, 或者伴随不同程度的黄疸; 一般情况良好; 妊娠是引起血清生化学异常表现及皮肤瘙痒的唯一因素, 终止妊娠之后上述各种症状、体征及实验室指标均在短时间内恢复; 签订加入本研究的知情同意书。(2)排除标准: 妊娠前患有肝脏疾病、各种类型的全身急慢性病、自身免疫疾病及胆道疾病者; 妊娠未满 35 周或者超过 42 周的孕妇; 有其他妊娠合并症、并发症, 有无法通过 ICP 解释的实验室检查异常情况。根据上述标准共纳入 ICP 患者 52 例, 年龄为 20~42 岁, 平均 (35.21 ± 1.54) 岁, 16~42 孕周。另从同期产前检查中选取 30 例健康孕妇作为对照组, 年龄为 20~38 岁, 平均 (34.67 ± 1.82) 岁, 16~42 孕周。

1.2 标本采集 所有研究对象均于清晨空腹、安静状态下采集肘静脉血 3 mL, 将血液标本放置于促凝管中, 3 000 r/min 离心 5 min, 取上清液, 放置于 4 °C 冰箱内备用, 所有标本均在采集 12 h 内完成检测。

1.3 检测方法 采用全自动生化分析仪(Beckman

* 基金项目: 重庆市两江新区第一人民医院重点学科建设项目(201705)。

本文引用格式: 黄中志. 血清甘胆酸、TBA、ALT、TSH 水平在妊娠期肝内胆汁淤积症诊断中的临床价值[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(4): 492-494.

DXI-800 型),以相酶免疫检测法进行血清甘胆酸水平检测,以速率法进行 ALT 水平检测,以第 4 代酶循环法进行 TBA 水平检测;运用全自动化学发光免疫分析仪(贝克曼库尔特 UniCel DxI 800),以化学发光分析法进行 TSH 水平检测。所有检测试剂盒均购自重庆中元生物技术有限公司,所有操作均严格按照试剂说明书进行。

1.4 诊断标准及程度评价标准 根据《中华妇产科学》^[3]中关于 ICP 临床诊断标准作为参照。ICP 程度判断的主要标准为:(1)轻型 ICP,满足 ICP 的相关诊断要求,TBA<100 μmol/L(正常范围<20 μmol/L);ALT<250 U/L(正常参考范围<40 U/L);直接胆红素(正常参考范围<6 μmol/L)及血清总胆红素(正常参考范围<19 μmol/L)均在正常范围内;(2)重型 ICP,满足 ICP 的相关诊断要求,同时符合下列任意一项,血清直接胆红素≥6 μmol/L,血清总胆红素≥19 μmol/L,TBA≥100 μmol/L,ALT≥250 U/L。(3)中型 ICP,则处在重型及轻型 ICP 两者之间。

1.5 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计学软件进行数据处理及统计分析,呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 *t* 检验;多组间比较采用方差分析,多组间中的两两比较采用 SNK-*q* 检验;*P*<0.05 表示差异有统计学意义。运用 Graphpad 软

件进行受试者工作特征(ROC)曲线绘制,并行 ROC 曲线下面积(AUC)及最佳工作点(OOP)计算。

2 结 果

2.1 两组研究对象各项指标检测结果比较 ICP 组甘胆酸、TBA、ALT、TSH 水平明显高于对照组,差异有统计学意义(*P*<0.05),见表 1。

表 1 两组研究对象各项指标检测结果比较($\bar{x} \pm s$)					
组别	<i>n</i>	甘胆酸 (mg/L)	ALT (U/L)	TBA (μmol/L)	TSH (mIU/L)
对照组	30	1.5±0.5	29.5±2.3	8.2±1.0	1.7±0.8
ICP 组	52	54.1±8.2	105.7±12.2	37.3±6.0	5.2±1.8
<i>t</i>		35.005	33.780	26.288	10.072
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

2.2 ICP 分度各项指标检测结果比较 根据 ICP 分度标准,52 例 ICP 患者中,5 例为重型,30 例为中型,17 例为轻型。重型、中型、轻型组甘胆酸、TBA、ALT、TSH 检测结果比较,差异均有统计学意义(*P*<0.05);重型组与中型组、轻型组甘胆酸、TBA、ALT、TSH 检测结果比较,差异有统计学意义(*P*<0.05);中型组与轻型组甘胆酸、TBA、ALT、TSH 检测结果比较,差异有统计学意义(*P*<0.05),见表 2。

表 2 两组研究对象各项指标检测结果比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	甘胆酸(mg/L)	ALT(U/L)	TBA(μmol/L)	TSH(mU/L)
轻型组	17	15.5±1.0*#	49.5±7.3*#	18.2±2.6*#	3.1±0.8*#
中型组	30	51.1±12.2*	95.7±12.2*	36.3±6.0*	5.8±1.5*
重型组	5	201.1±29.5	276.7±63.6	97.3±12.2	6.8±2.3
<i>F</i>		7.94	4.35	6.21	3.72
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

注:与重型组比较,**P*<0.05;与中型组比较,#*P*<0.05

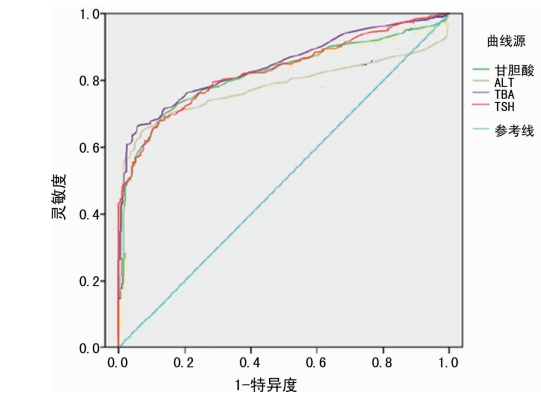


图 1 4 项指标诊断 ICP 的 ROC 曲线

2.3 4 项指标诊断 ICP 的 ROC 曲线 甘胆酸、TBA、TSH 的 AUC 均较高,均在 0.8 以上,在 ICP 诊断中具有较大的意义,ALT 相对较低,但仍然具有一定的意义。若设定检测标本的特异度和灵敏度均同

样重要,并且两者之和达到最大的情况下,即 Youden 指数非常大的情况下,所对应的最佳临界点分别为,甘胆酸>2.58 mg/L、TBA>11.25 μmol/L、TSH>8.26 mU/L、ALT>51.5 U/L。见图 1。

2.4 联合诊断对 ICP 分度的价值 甘胆酸、TBA、ALT、TSH4 项指标单独进行检测,其灵敏度均相对较低,尽管特异度尚可,但仍然容易出现漏诊现象;4 项指标联合应用其灵敏度明显提升。见表 3。

表 3 联合检测区分轻、中、重度 ICP 的价值			
项目	灵敏度(%)	特异度(%)	Youden 指数
甘胆酸	87.38	81.31	0.686
ALT	86.74	72.52	0.592
TBA	83.75	77.46	0.611
TSH	86.74	93.40	0.801
4 项指标联合	97.85	71.42	0.692

3 讨 论

甘胆酸主要通过肝细胞进行有效合成,其可经胆管排入到胆囊贮存,并且在进餐之后胆囊会出现明显收缩,并伴随着胆汁进入到小肠中,在脂肪消化吸收中发挥重要作用,大约 95% 的甘胆酸会通过小肠黏膜进行重吸收并进入到血液中,并经由门静脉输送到肝脏中,从而实现在肝细胞的摄取,这个过程称之为肝肠循环^[4]。在妊娠晚期的孕妇血清中,甘胆酸是非常重要的成分^[5]。健康的妊娠孕妇,其血清中的甘胆酸水平会伴随着妊娠周期的递增而持续增长,到足月时,其甘胆酸的水平甚至可能超过非妊娠阶段的 30%~60%^[6]。但也有少部分妊娠孕妇血清甘胆酸会表现出非常明显的异常上升,这主要是由于孕酮水平过高,使平滑肌张力下降,从而致使妊娠阶段胆汁排空抑制,以及胆囊张力明显下降,同时还可促使胆汁排泄及甘胆酸摄取出现非常明显的障碍,最低导致血清甘胆酸水平异常上升^[7]。当甘胆酸水平达到一定程度时,必然会给母婴造成较大的影响。根据本研究结果,ICP 组甘胆酸水平明显高于对照组 ($P < 0.05$);根据分度结果,甘胆酸水平从高到低依次为重型组、中型组及轻型组,且 3 组甘胆酸水平对比,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。该结果充分证实了上述观点。

血清 TBA 水平主要是反映肝合成与代谢、肝分泌及肝细胞损伤各方面的血清学指标,TBA 属于肝细胞损伤最为敏感的一项指标,在 ICP 及各类肝病诊断中均有较高的诊断价值^[8]。当孕妇发生 ICP 时,肝脏对儿茶酚氧位甲基转移酶的处理能力会随之受到影响,从而致使肝对胆盐摄入、转运及排泄受到影响,使大量的胆汁淤积溢出,并随之进入体循环中,导致外周血中胆汁酸水平上升^[9]。因此,在 ICP 诊断中,TBA 是其非常重要的检测指标。根据研究结果,ICP 组 TBA 水平明显高于对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$);随着 ICP 的严重程度,TBA 水平也逐渐升高 ($P < 0.05$)。ALT 作为肝细胞损伤非常重要的一项诊断指标,也具有较高的灵敏度,TBA 与 ALT 均为 ICP 诊断的重要指标。

有研究者认为 ICP 的发生、发展与孕妇甲状腺素水平出现异常表达有一定关系^[10]。另有报道指出当孕龄达到 6~12 周时,母体中的甲状腺素会进入到卵黄囊液及羊水中,使孕妇在妊娠阶段的甲状腺素需求量明显增加,其分泌不足及母体合成,则可能会造成甲状腺素水平下降,并引起甲状腺功能衰减,致使血清 TSH 水平明显上升^[11]。因此,在 ICP 患者诊断中,TSH 是一项非常重要的检测指标。而本结果也显示,ICP 组 TSH 水平明显高于对照组,且 TSH 水

平从高到低依次为重型组、中型组及轻型组,且 3 组甘胆酸水平差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

本研究为进一步证实 4 项指标在 ICP 诊断中的应用价值,采取了 AUC 对其进行分析,结果显示 4 项指标均有意义,且最佳临界点为甘胆酸 $> 2.58 \text{ mg/L}$ 、TBA $> 11.25 \text{ } \mu\text{mol/L}$ 、TSH $> 8.26 \text{ mU/L}$ 、ALT $> 51.5 \text{ U/L}$ 。此外,对 4 项指标的诊断灵敏度、特异度及 Youden 指数进行比较结果显示,4 项指标联合检测对 ICP 的诊断灵敏度达到 97.85%。综上所述,在 ICP 诊断中,甘胆酸、TBA、ALT、TSH 联合检测具有较高的应用价值。

参考文献

- [1] 张名均,赵小红,于露,等. 4 种方法检测血清中甘胆酸的临床比较[J]. 检验医学与临床,2016,13(12):1676-1677.
- [2] 郑键. 浅谈对 ICP 孕妇进行血清甘胆酸水平检测的意义[J]. 当代医药论丛,2015,13(8):262-263.
- [3] 曹泽毅. 中华妇产科学[M]. 2 版. 北京:人民卫生出版社,2004.
- [4] 刘建国,徐珊珊,蒋玉. 妊娠期肝内胆汁淤积症孕妇 CG、TBA 水平与围生儿预后关系研究[J]. 湖南师范大学学报(医学版),2014,11(1):76-78.
- [5] 邓小虎,张蓉萍. 应用 ROC 曲线评价 CG、TBA 在妊娠期肝内胆汁淤积症中的诊断价值[J]. 医学理论与实践,2013,26(22):3016-3017.
- [6] 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.
- [7] 彭珠芸,俞丽丽,郑英如,等. 妊娠肝内胆汁淤积综合征相关新生儿肺损伤的危险因素分析[J]. 第三军医大学学报,2012,34(2):134-136.
- [8] MARTINEFSKI M, CONTIN M, SAMASSA P, et al. The importance of analytical methodology in accurate diagnosis and monitoring of intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. Int J Gynaecol Obstet, 2013, 123(1):78-79.
- [9] GONZALEZ-BLANCO R, MORTARA-GOMEZ A S, MARTINEZ-URIBE A, et al. Intra-hepatic cholestasis of pregnancy: a case report and review of the literature[J]. Ginecol Obstet Mex, 2013, 81(11):652-657.
- [10] DU Q, ZHOU L, HAO K, et al. Study on the regulation of cell adhesion molecule expression and function in placenta from women with intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. Med Hypotheses, 2013, 81(3):374-375.
- [11] LI H, GUO L, WU Q, et al. A comprehensive survey of maternal plasma miRNAs expression profiles using high-throughput sequencing[J]. Clin Chim Acta, 2012, 413(5/6):568-576.

(收稿日期:2017-07-24 修回日期:2017-09-29)