

• 临床检验研究论著 •

乙型肝炎病毒感染合并妊娠胆汁淤积症的肝脏合成功能分析

潘勇军, 帕力旦

(新疆阿勒泰地区人民医院检验科, 新疆阿勒泰 836500)

摘要:目的 通过动态对乙型肝炎病毒(HBV)感染孕妇合并妊娠胆汁淤积症(ICP)肝功能变化的检测,探讨肝脏合成功能情况。方法 对2010年5月至2012年5月期间HBV感染合并ICP孕妇及同期单纯妊娠胆汁淤积症各48例,分为对照组及观察组,分别于妊娠前期、中期及晚期检测总蛋白(TP)、清蛋白(ALB)、凝血酶原时间(PT)、凝血酶时间(TT)、纤维蛋白原(Fib)、总胆汁酸(TBA)、总胆红素(TBIL)丙氨酸氨基转移酶(ALT)血浆水平变化,比较两组间及组内不同时间点的检测水平变化情况。结果 对照组总蛋白水平组内比较差异无统计学意义($P>0.05$),观察组组内比较差异有统计学意义($P<0.05$),两组间比较差异有显著性($P<0.05$);血浆清蛋白水平观察组及对照组组内比较差异均有统计学意义($P<0.05$),组间比较差异有显著差异($P<0.05$);凝血相关检查PT、TT、Fib观察组及对照组组内、两组组间比较差异均有统计学意义($P<0.05$);总胆汁酸、总胆红素及丙氨酸氨基转移酶对照组及观察组组内、两组组间比较差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 HBV感染孕妇合并ICP,妊娠早期肝脏合成功能即受到影响,至妊娠晚期达到高峰;对合并HBV感染合并ICP的孕妇,需加强防护,预防或减少并发症的发生。

关键词:肝炎病毒,乙型; 胆汁淤积,肝内; 妊娠并发症

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2013.13.017

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2013)13-1671-02

Liver synthetic function in hepatitis B virus infection associated with intrahepatic cholestasis of pregnancy

Pan Yongjun, Pa Lidan

(Department of Clinical Laboratory, Altai District People's Hospital of Xinjiang, Altai, Xinjiang 836500, China)

Abstract: **Objective** To study the liver synthetic function in pregnant woman with hepatitis B virus(HBV) infection associated with intrahepatic cholestasis of pregnancy(ICP). **Methods** 48 pregnant women with HBV infection associated with ICP and 48 pregnant women with simple ICP were enrolled from May 2010 to May 2012 in the hospital, who were divided into control group and observation group. The serum levels of total protein(TP), albumin(ALB), prothrombin time(PT), thrombin time(TT), fibrinogen(Fib), total bile acid(TBA), total bilirubin(TBIL), and alanine aminotransferase(ALT) were tested at the first half period of gestation, the metaphase and late pregnancy. The differences were compared in each group and different time points were compared between the two groups. **Results** The total protein level in the control group had no statistical significance ($P>0.05$), observation group had statistical significance ($P<0.05$), there was significant difference between two groups ($P<0.05$). Plasma ALB level in the observation group and the control group had significant difference ($P<0.05$), there was a significant difference between two groups ($P<0.05$). Coagulation related inspection PT, TT, Fib in the observed group and the control group had statistical significance, there was significant difference between two groups ($P<0.05$); TBA, TBIL and ALT in the control group and the observation group had statistical significance, there was significant difference between two groups ($P<0.05$). **Conclusion** Liver synthetic function is damaged in pregnant women with HBV infection and ICP at the first half period of gestation and the level reach the peak in late pregnancy. The best protection against HBV infection and ICP should be applied to decrease complications.

Key words: hepatitis B virus; cholestasis, intrahepatic; pregnancy complications

妊娠胆汁淤积症(intrahepatic cholestasis of pregnancy, ICP)是妇女妊娠中、晚期出现的以肝内胆汁淤积、皮肤瘙痒、黄疸为特征的综合症,病理上主要表现为肝小叶中央区周围毛细胆管内胆汁淤积,临床上又称之为特发性黄疸或妊娠复发性黄疸^[1]。ICP易引起胎儿窘迫、早产及胎儿宫内发育迟缓,甚至胎死宫内及产后出血等一系列产科并发症,对母婴危害极大^[2]。我国是乙型肝炎病毒(HBV)感染高流行地区,HBV感染率为10%,而无症状HBV携带者可能已经超过1.2亿,以20~40岁的青壮年居多^[3]。关于HBV感染孕妇合并ICP肝脏合成功能的研究很少,为了更好地预防和治疗HBV感染孕妇合并ICP,2010年5月至2012年5月我们对我院住院的48例HBV感染的孕妇合并ICP肝脏合成功能等指标的变化进行动态检测,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本院2010年5月至2012年5月期间HBV感染合并ICP孕妇48例,年龄20~42岁,平均 (27.4 ± 2.4) 岁;孕期产检随机选取单纯ICP孕妇48例,年龄23~42岁,平均 (28.1 ± 2.3) 岁,两组患者孕周、孕次及年龄等因素均均衡性较好,两组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。孕前均排除高血压、肾功能、肝功能异常及出血等疾病。

1.2 诊断标准 ICP的诊断依据^[4]:(1)妊娠中晚期出现皮肤瘙痒,或伴不同程度的黄疸,无明显消化道症状。(2)实验室检查血清总胆汁酸水平升高或肝酶轻到中度升高。(3)排除皮肤疾病,ICP是引起皮肤瘙痒及生化检查异常的唯一原因。(4)妊娠终止后,症状体征迅速消失,生化检查恢复正常。(5)要排除相关疾病如病毒性肝炎、胆石症、药物反应、妊娠急性脂肪

肝、妊高征及溶血综合征等。乙型肝炎感染诊断标准^[5]有以下任何一项阳性,可诊断为现症 HBV 感染:血清 HBsAg 阳性;血清 HBV-DNA 阳性;血清抗-HBc IgM 阳性;肝内 HBcAg 和/或 HBsAg 阳性,或 HBV-DNA 阳性。

1.3 标本的采集及检测指标 入选者分别于妊娠前期、中期及晚期(围产期),取血清检测总蛋白(TP)、清蛋白(ALB)、凝血酶原时间(PT)、凝血酶时间(TT)、纤维蛋白原(Fib)、总胆汁酸(TBA)、总胆红素(TBIL)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)8 个指标水平。主要试剂 TP、ALB、PT、TT、Fib、TBA、TBIL、TBIL、ALT 试剂由骏实生物科技(上海)有限公司提供,检测仪器为奥林巴斯 AU2700 型全自动生化分析仪。并于孕妇产后 4 周随访,复测相关指标。

1.4 统计学处理 采用 SPSS18.0 软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。组内两两比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用差值成组 *t* 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

总蛋白对照组组内比较差异无统计学意义($P > 0.05$),观察组组内比较差异有统计学意义($P < 0.05$),组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$),即观察组总蛋白随时间延续血浆水平下降;血浆清蛋白水平观察组及对照组组内及组间比较差异均有统计学意义($P < 0.05$),随孕期增加清蛋白水平下降,且观察组下降幅度大于对照组;凝血检查 PT、TT、Fib 观察组及对照组组内及组间比较差异均有统计学意义($P < 0.05$),观察组及对照组凝血功能均呈下降趋势,观察组下降幅度大;总胆汁酸、总胆红素及丙氨酸氨基转移酶对照组及观察组组内及组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$),即随着妊娠时间的增加,总胆汁酸、总胆红素及丙氨酸氨基转移酶水平均增加,观察组增加幅度大于对照组。两组产后 4 周随访,单纯 ICP 即对照组临床症状及生化指标明显好转,观察组下降不明显,且部分指标有上升趋势,如 ALT、TBIL 等,见表 1。

表 1 观察组及对照组肝功能动态变化情况 ($\bar{x} \pm s$)

项目	对照组			观察组		
	妊娠早期	妊娠中期	妊娠晚期	妊娠早期	妊娠中期	妊娠晚期
TP(g/L)	37.6±3.5	40.0±5.4	42.0±2.0	36.4±4.2	30.2±2.1*	28.0±3.9*
ALB(g/L)	33.1±1.8	32.4±2.2	28.7±3.4	30.4±1.7*	28.6±4.9*	24.0±2.7*
PT(S)	14.2±2.1	16.7±3.5	18.9±6.3	16.7±6.5*	19.3±5.8*	22.1±9.4*
TT(S)	18.4±5.1	22.5±3.2	27.4±2.4	16.4±4.6*	19.7±7.1*	30.2±10.1*
Fib(g/L)	2.7±1.0	2.1±0.9	1.8±0.7	2.5±0.9*	1.8±0.6*	1.5±0.6*
TBA(μmol/L)	15.6±4.2	30.7±3.1	42.3±3.8	20.7±2.1*	41.0±2.1*	49.3±4.1*
TBIL(μmol/L)	17.3±3.1	20.3±4.2	30.5±5.8	20.1±7.4*	28.7±9.1*	35.4±4.6*
ALT(U/L)	49.3±8.7	50.3±12.7	90.0±10.4	54.3±10.6*	72.1±8.4*	97.3±14.7*

*:与对照组比较, $P < 0.05$ 。

3 讨 论

妊娠期肝内胆汁淤积症(ICP)是妊娠中、晚期特有的并发症,发病率为 0.8%~12%,对孕妇和胎儿均有影响,对胎儿的影响主要是易引起早产和胎儿窘迫,有报道早产率高达 30%,围产儿死亡率高达 6%^[6]。目前确切发病原因仍不清楚,可能与遗传、环境及体内高水平的雌激素有关。妊娠合并乙型病毒性肝炎是妊娠期一个主要感染性疾病。HBV 感染可造成肝细胞坏死发生灶性炎症和非特异性炎性反应,这种肝细胞的组织改变为 ICP 发生发展提供了有利环境^[7],此外 HBV 感染还可使胆管上皮细胞发生肿胀,空泡形成及核不规则变化,胆汁分泌和排泄受影响,造成胆汁在细胞内储留,故合并 HBV 感染可增加 ICP 的发病率,并可能令其发病更早 病情更重^[8]。本研究动态观察了单纯 ICP 及 HBV 感染孕妇合并 ICP 的肝脏合成功能,结果提示 HBV 感染孕妇合并 ICP 的患者,肝脏功能明显下降,较单纯 ICP 的生化指标更严重。单纯 ICP 组血浆总蛋白随时间延续血浆水平无明显改变($P > 0.05$),而 HBV 感染合并 ICP 的孕妇,妊娠早期总蛋白、清蛋白水平开始下降,至妊娠晚期达到高峰,且总蛋白、清蛋白同时下降。单纯 ICP 组与 HBV 感染孕妇合并 ICP 观察组两组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$),即总蛋白、清蛋白水平下降幅度大于单纯 ICP 组,这就表明 HBV 感染孕妇合并 ICP 容易并发各种感染、孕妇及胎儿贫血、营养不良及围产期并发症,如胎儿窘迫、缺氧及死胎等;关于凝血功能的相关检查 PT、TT、Fib,HBV

感染孕妇合并 ICP 组与单纯 ICP 组组内比较差异有统计学意义($P < 0.05$),即两组凝血功能均呈下降趋势;两组组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$),HBV 感染孕妇合并 ICP 组指标下降较单纯 ICP 组幅度更大,出血倾向更明显,与以往文献报道相符^[9]。凝血功能障碍往往与凝血物质缺乏或低下相关,如纤维蛋白原、凝血因子Ⅱ、Ⅳ、Ⅶ、Ⅷ、Ⅸ、X 合成减少。总蛋白、清蛋白及凝血功能障碍均提示 HBV 感染孕妇合并 ICP 肝脏合成功能较单纯 ICP 明显下降。关于总胆汁酸、总胆红素及丙氨酸氨基转移酶两组的组内及组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$),即随着妊娠时间的增加,总胆汁酸、总胆红素及丙氨酸氨基转移酶水平均增加,说明肝脏损伤程度明显加重,合成功能明显受损,观察组幅度大于对照组。综上所述 HBV 感染孕妇合并 ICP,HBV 感染的妊娠妇女体内 HBV 的肝细胞毒性可增加 ICP 的发病率^[10],两者相互作用严重影响肝脏的合成功能,可能令其发病更早 病情更重。HBV 感染的孕妇合并 ICP,可使胆汁沉积胎盘绒毛间隙,可引起胎盘血循环下降,胎儿宫内血氧供给降低,致胎儿生长受限、胎儿窘迫、死胎等^[11]。HBV 可干扰了孕期雌激素在肝脏的代谢,雌激素积累过多,子宫肌对催产素敏感性增加,易出现子宫肌收缩,导致早产发生率增加^[12]。以上数据说明 HBV 感染的孕妇合并 ICP 时,肝脏功能明显异常,对妊娠并发症的发生有显著的影响。本研究对产后 4 周的妇女进行回访,单纯 ICP 孕妇恢复比较好,ICP 合并 HBV 感染的妊娠妇女生化指(下转第 1675 页)

对预后的影响已公认^[9-11]。但常规的遗传学核型分析方法往往在实验过程中不能获得令人满意的分裂相,影响了结果的判定。FISH 是近年来在细胞遗传学、分子生物学和免疫学基础上发展起来的以核酸序列特异性探针标以不同的荧光素与经变性处理的靶细胞 DNA 进行杂交检测的方法,它克服了常规细胞遗传学只能分析中期细胞并受分裂相数量和质的影响,导致核型分析失败的弊端,使得确定染色体的畸变类型和染色体的缺失部位更为精确,因而成为判断 MDS 预后的重要指标并对指导其治疗提供了重要帮助^[12]。徐卫和李建勇^[13]报道 MDS 患者 5、7、8 号染色体异常率为 17.08%,18.75%,22.39%,本组结果与其接近。本研究显示运用 FISH 技术,染色体异常检出的阳性率显著高于用常规细胞遗传学分析法的阳性率,提示 FISH 技术能较敏感地检测出小克隆异常,是常规核型分析法的重要补充。

本组病例中 1 例患者治疗 6 月后常规遗传学核型分析方法检出正常,但 FISH 检测仍有复杂核型的微量残留,患者于第 8 个月复发,14 个月死亡。1 例患者初发时经 FISH 检测即为复杂核型,3 个月后转化为 M2,11 个月后死于颅内出血。有一患者常规核型分析显示为单一异常,FISH 结果显示为复杂异常,2 月后转化为 M5,6 月后死于白血病。由此可见多种探针结合的 FISH 技术较常规核型分析法能更敏感地检测出患者的复杂核型。

本组实验经单因素 Cox 回归模型分析提示患者遗传学核型及疾病的转归是患者死亡危险度的两个重要影响因素,转为白血病的患者死亡危险度最高,研究显示此类患者的细胞遗传学异常通常较形态学异常出现更早^[14-15],且多数伴有复杂核型,运用 FISH 技术能较敏感地判断患者的复杂核型,从而为及早判断这部分患者的预后提供更为可靠的依据。

参考文献

- [1] 肖志坚.骨髓增生异常综合征的诊断与分型[J].内科急危重症杂志,2010,16(4):169-171.
- [2] Haase D. Cytogenetic features in myelodysplastic syndromes[J].

Ann Hematol,2008,87(7):515-526.

- [3] 陈苏宁.骨髓增生异常综合征的细胞和分子遗传学异常研究进展[J].中华血液学杂志,2011,32(12):881-884.
- [4] Raza A,Galili N. The genetic basis of phenotypic heterogeneity in myelodysplastic syndromes[J]. Nat Rev Cancer,2012,12(12):849-859.
- [5] 陈丽娟,李建勇,肖冰,等.多重荧光原位杂交结合染色体涂抹技术检测骨髓增生异常综合征复杂核型异常[J].中华医学遗传学杂志,2007,24(6):635-639.
- [6] 姜胜华,刘红,杨力,等.间期荧光原位杂交技术检测骨髓增生异常综合征-7/7q-染色体异常的价值[J].山东医药,2010,50(45):24-25.
- [7] 张之南.血液病诊断及疗效标准[M].3版,北京:北京科学出版社,2007:157-163.
- [8] 熊树民.血液肿瘤骨髓诊断图谱[M].上海:上海科学技术出版社,2003:74-75.
- [9] 郝建萍,陈双,哈力达,等.染色体核型分析在骨髓增生异常综合征中的应用[J].中华医学杂志,2012,92(32):2277-2279.
- [10] 徐萍,王京华,董家蔷,等.骨髓增生异常综合征 83 例患者染色体核型分析[J].哈尔滨医科大学学报,2011,45(4):380-384.
- [11] 何涛.33 例骨髓增生异常综合征的染色体核型分析[J].2012,33(1):21-23.
- [12] 唐元艳,梁艳,熊涛,等.荧光原位杂交技术与细胞遗传学分析在骨髓增生异常综合征患者-5/5q-和-7/7q-检测中的评价应用[J].现代检验医学杂志,2011,26(6):86-88.
- [13] 徐卫,李建勇.骨髓增生异常综合征的细胞和分子遗传学[J].国际输血及血液学杂志,2008,31(3):195-198.
- [14] 陈涛,肖溶,杨建和,等.骨髓增生异常综合征预后因素分析[J].临床血液学杂志,2011,24(7):400-403.
- [15] Kawankar N,Vundinti BR. Cytogenetic abnormalities in myelodysplastic syndrome;an overview[J]. Hematology,2011,16(3):131-138.

(收稿日期:2012-12-08)

(上接第 1672 页)

标恢复不理想,如转氨酶有升高倾向。故建议这类患者要定期检测肝功能和 HBN-DNA,如有肝炎活动及活跃的病毒复制,应尽早产后给予抗病毒治疗。

综上所述,HBV 感染孕妇合并 ICP 起病妊娠早期,病情相对更重,发生并发症的机会更高,对合并 HBV 感染的孕妇更须加强围生期监护,一经确诊和并 ICP,需积极治疗,严密监测胎儿宫内状况,适时终止妊娠,加强防护,预防或减少并发症的发生。

参考文献

- [1] 乐杰.妇产科学[M].7版.北京:人民卫生出版社,2008:107-109.
- [2] 刘淮,张胧玲,黄金阳.妊娠期肝内胆汁淤积症女性激素水平与胎盘母儿血液交换面积的相关性分析[J].中国基层医药,2008,15(1):8-10.
- [3] 杨友新,唐明照,谭少明.妊娠肝内胆汁淤积症 66 例肝功能四项指标变化的探讨[J].内科杂志,2011,6(2):127-129.
- [4] 曹泽毅.中华妇产科学[M].2版.北京:人民卫生出版社,2004:468-472.

- [5] 中华医学会第 10 次全国病毒性肝炎乙肝学术会议.病毒性肝炎防治方案[J].中华传染病杂志,2001,19(1):56.
- [6] 林慧贞.血清总胆汁酸检测在妊娠期肝内胆汁淤积症的临床意义[J].实用心脑血管病杂志,2010,18(9):1299-1230.
- [7] 潘明,梅又文,唐太英.乙型肝炎病毒感染对妊娠期肝内胆汁淤积症的影响[J].四川医学,2012,33(7):1159-1161.
- [8] 李全凤,杨守平.乙型肝炎病毒感染并妊娠期肝内胆汁淤积症妊娠结局分析[J].中国基层医药,2010,17(3):384.
- [9] 刘义明,高卉,莫伟.乙型肝炎病毒感染与妊娠期肝内胆汁淤积症相关性的探讨[J].中国热带医学,2008,8(9):1546-1547.
- [10] 王昊珏.30 例妊娠合并乙型肝炎病毒感染对妊娠的影响[J].检验医学与临床,2009,6(14):1174-1175.
- [11] 胡玉芹,潘石蕾.妊娠期肝内胆汁淤积症研究进展[J].中国妇产科临床杂志,2009,10(4):315-317.
- [12] 雷玲,李力.妊娠期肝内胆汁淤积症发病机制研究进展[J].国际妇产科学杂志,2008,35(5):376-378.

(收稿日期:2012-12-13)