• 临床检验研究论著 •

妊娠期肝内胆汁淤积症患者血脂、肝功能、雌激素水平变化的临床研究*

邓纪望¹, 赵卫², 蔡燕玲¹, 方瑾¹, 刘招娣¹, 叶秋灵¹

(1. 中山市大涌医院, 广东中山 528000; 2. 中山市沙溪隆都医院, 广东中山 528000)

摘要:目的 探讨血脂、雌激素和肝功能水平对妊娠期肝内胆汁淤积症(ICP)胎儿窘迫的预测作用。方法 分别检测轻度 ICP 组、重度 ICP 组、对照组的血脂、雌激素、肝功能指标,并对结果进行分析。结果 三酰甘油、总胆固醇、低密度脂蛋白水平与雌二醇水平均呈正相关。多变量 Logistic 回归分析发现甘氨酸胆酸($OR=8.24, P=0.01$)、雌二醇($OR=4.46, P=0.02$)对 ICP 患者胎儿窘迫有预测作用。结论 雌二醇与甘氨酸胆酸可能成为预测 ICP 患者胎儿窘迫较好的指标。

关键词:肝内胆汁淤积症; 雌激素; 血脂; 肝功能; 胎儿窘迫; 妊娠

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2014.22.005

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2014)22-3017-02

Clinical research of the level changes of blood lipids, liver function and estrogen in pregnancy patients with intrahepatic cholestasis

Deng Jiawang¹, Zhao Wei², Cai Yanling¹, Fang Jin¹, Liu Zhaodi¹, Ye Qiuling¹

(1. Dayong Hospital of Zhongshan City, Zhongshan, Guangdong 528000, China; 2. Longdu

Hospital of Shaxi Town, Zhongshan City, Zhongshan, Guangdong 528000, China)

Abstract: Objective To explore the predictive values of the levels of blood lipids, liver function and estrogen for the fetal distress in intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP) patients. **Methods** The indicators of blood lipids, liver function and estrogen of mild IPC group, severe ICP group and control group were detected respectively, and the results were analyzed. **Results** The levels of triglycerides, total cholesterol and low-density lipoprotein were positively related to estradiol levels. Multivariate logistic regression analysis showed that cholyglycine ($OR=8.24, P=0.01$) and estradiol ($OR=4.46, P=0.02$) were significant for prediction of fetal distress in ICP patients. **Conclusion** Estradiol and cholyglycine levels may be better indicators for the prediction of fetal distress in ICP patients.

Key words: intrahepatic cholestasis; estrogen; blood lipid; liver function; fetal distress; pregnancy

妊娠期肝内胆汁淤积症(ICP)一般发生于孕中晚期,是产科特有的并发症,不同国家不同种族之间 ICP 的发生率差异较大,全世界 ICP 发生率为 0.7%~15.0%,中国为 0.8%~12.0%^[1]。ICP 的临床表现一般以皮肤瘙痒与黄疸为主,临床主要以血清甘氨酸胆酸(CG)浓度以及肝酶水平升高为诊断依据^[2]。ICP 常常会引起胎儿窘迫、早产以及死胎^[3-6]。根据 ICP 患者体内雌激素水平、肝功能与血脂水平存在异常的现象,本研究拟对 ICP 患者的雌激素水平、肝功能以及血脂水平变化进行探讨,并评估各项指标对 ICP 诊断以及预测胎儿窘迫或死胎的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2012 年 11 月至 2014 年 2 月 2 所二级甲等医院确诊为单胎妊娠的剖宫产分娩 ICP 患者 100 例,其 ICP 诊断均符合文献[7]标准。并依据文献[8]标准将患者分为轻度 ICP 组 60 例,平均(29.58±2.26)岁;重度 ICP 组 40 例,平均(28.43±2.91)岁。选择同期剖宫产健康孕妇 60 例作为对照组,平均(29.93±2.54)岁。所有纳入研究者均无妊娠期高血压、糖尿病、肾病、贫血等并发症。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 全部患者均抽取清晨空腹静脉血。3 000 r/min 离心 10 min 分离血清,用 2 mL EP 管分装,用于各项指标的检测。

1.2.2 检测方法 使用 Olympus 400 生化分析仪测定血脂、肝功能各项指标,分别采用酶联免疫分析法和化学发光法检测

CG 与血清雌二醇、雌三醇水平,所有操作严格按照试剂盒说明书进行。

1.3 统计学处理 数据采用 SPSS17.0 统计软件处理,计量资料组内比较采用方差分析,两两比较采用 SNK-*q* 检验;计数资料采用 χ^2 检验;采用多元线性回归分析血脂与雌激素和肝功能水平关系;以胎儿窘迫发生率为应变量,各项检测指标为自变量,对 ICP 孕妇胎儿窘迫的影响因素进行多变量 Logistic 回归分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组雌激素、肝功能与血脂水平比较 各组间两两比较,雌二醇水平差异均有统计学意义($P<0.01$);轻度 ICP 组和重度 ICP 组的雌三醇水平均较对照组显著升高($P<0.01$);重度 ICP 组总胆红素(TBIL)水平较轻度 ICP 组和对照组均显著升高($P<0.01$);各组间两两比较,天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、CG 水平比较差异均有统计学意义($P<0.01$);各组间两两比较,三酰甘油(TG)水平差异均有统计学意义($P<0.01$);重度 ICP 组和轻度 ICP 组高密度脂蛋白(HDL)水平与对照组比较差异均有统计学意义($P<0.01$);轻度 ICP 组总胆固醇(CHOL)、低密度脂蛋白(LDL)水平与重度 ICP 组比较差异均有统计学意义($P<0.01$),但与对照组差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

2.2 ICP 患者血脂水平与肝功能相关指标、雌激素多元线性回归分析 将 TG、CHOL、LDL、HDL 等血脂指标视为应变量,雌激素、肝功能相关指标视为自变量来进行多元线性回归

* 基金项目:中山市科技计划项目(20132A044)。 作者简介:邓纪望,男,副主任检验技师,主要从事临床生物化学与检验研究。

分析,结果如下: TG($F=9.89, P<0.05$)、CHOL($F=10.64, P<0.05$)、LDL($F=11.23, P<0.05$)的回归方程均有统计学意义,但偏回归系数 t 检验结果显示,仅雌二醇差异有统计学

意义($P<0.01$),并且 TG、CHOL、LDL 水平与雌二醇水平呈正相关。

表 1 各组雌激素、肝功能与血脂水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	雌二醇 (ng/L)	雌三醇 (ng/mL)	TBIL (μ mol/L)	AST (U/L)	ALT (U/L)	TG (mmol/L)	CHOL (mmol/L)	HDL (mmol/L)	LDL (mmol/L)	CG (ng/L)
对照组	60	40.39±7.42	27.87±10.22	7.93±2.06	21.99±6.36	18.44±8.68	2.18±0.52	4.91±0.50	2.20±1.37	2.99±0.69	3.03±0.68
轻度 ICP 组	60	61.23±11.94	39.98±21.63	8.02±3.35	24.84±12.83	26.37±12.81	3.54±0.58	5.04±0.93	1.43±0.80	3.13±0.73	17.74±3.67
重度 ICP 组	40	79.51±12.36	41.47±22.45	16.13±8.40	76.73±43.46	88.80±52.95	4.98±0.63	7.96±1.33	1.26±0.43	4.41±1.28	23.59±3.24

2.3 影响 ICP 胎儿窘迫因素分析 纳入的 ICP 患者中共有 19 例发生了胎儿窘迫,对可能预测 ICP 患者发生胎儿窘迫的有关检测指标做多变量 Logistic 回归分析,发现胎儿窘迫可能与 CG($OR=8.24, P=0.01$)与雌二醇($OR=4.46, P=0.02$)水平升高有关。

3 讨论

研究发现,ICP 发生是由于体内雌激素水平升高,胆盐输出泵在雌激素的代谢产物作用下其转运能力下降,最终引起大量胆酸在肝脏中淤积而损伤肝细胞^[9]。还有研究表明 ICP 发生还与患者对雌激素敏感度高以及肝脏缺乏处理雌激素的一些酶,比如儿茶酚邻位甲基转移酶有关^[10]。Müllenbach 等^[11]通过雌激素刺激来构建 ICP 孕鼠模型,通过实验指标的检测以及相关机制的验证发现雌激素与肝细胞表面上的雌激素受体结合,胆酸转运蛋白质在肝脏的合成受到很大的影响,进而引起胆酸在肝脏中大量淤积,最终导致 ICP 的发生。因此该研究证明了雌激素对 ICP 发生起着重要作用。本研究结果提示各组间的雌二醇的水平差异具有统计学意义($P<0.01$),而雌三醇水平在轻度 ICP 组与重度 ICP 组之间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。研究还发现雌二醇水平升高可有效预测胎儿窘迫发生。

ICP 患者肝功能水平升高与雌激素水平升高有间接的关系,雌激素会引起胆酸在肝细胞内大量滞留,最终会刺激肝细胞合成大量的 AST 和 ALT。本研究显示各组间 AST、ALT 与 CG 水平差异均具有统计学意义($P<0.01$);而轻度 ICP 组与对照组比较, TBIL 差异无统计学意义($P>0.05$)。Logistic 线性回归分析结果提示 CG 是预测胎儿窘迫的良好指标。

有研究者通过在小鼠腹腔内定期注射苯甲酸雌二醇来构建妊娠期急性脂肪肝的动物模型,来验证体内雌激素水平的升高与肝脏的损伤可能与 ICP 患者血脂水平的变化有关,结果显示小鼠血脂水平急剧升高^[12]。由于雌激素的前体物质是胆固醇,血中胆固醇的升高可能对体内雌激素生成起到一定的反馈作用;其次,由于脂代谢是在肝脏中进行,ICP 患者肝脏功能因胆汁淤积而发生障碍,进而会引起脂代谢紊乱,因此评价血脂水平的变化可在一定程度上反映 ICP 的情况。本研究结果显示,2 组 ICP 患者的各项血脂指标(除 HDL 降低外)均有升高,各组 TG 水平差异具有统计学意义;轻度 ICP 组与重度 ICP 组 HDL 水平差异无统计学意义($P<0.01$);多元线性回归分析结果显示血浆中 TG、LDL 和 CHOL 的水平变化均与雌二醇水平呈正相关,提示 ICP 患者血脂改变可能是由于雌二醇水平升高引起胆汁淤积,最终导致肝脏代谢障碍而引起脂

质淤积。

综上所述,雌二醇、TBIL、AST、ALT 以及 CG 均可考虑作为疾病分度指标,ICP 患者血脂升高主要与雌二醇水平呈正相关;雌二醇与 CG 水平可能是预测胎儿窘迫较好的指标。

参考文献

- [1] Liu XH, He J. Pay more attention to standardizing the diagnosis and treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi, 2011, 46(5): 321-323.
- [2] Glantz A, Marschall HU, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: relationships between bile acid levels and fetal complication rates[J]. Hepatology, 2004, 40(2): 467-474.
- [3] Geenes V, Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy [J]. World J Gastroenterol, 2009, 15(17): 2049-2066.
- [4] Rook M, Vargas J, Caughey A, et al. Fetal outcomes in pregnancies complicated by intrahepatic cholestasis of pregnancy in a Northern California cohort[J]. PLoS One, 2012, 7(3): 28343.
- [5] Chen J, Deng W, Wang J, et al. Primary bile acids as potential biomarkers for the clinical grading of intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. Int J Gynaecol Obstet, 2013, 122(1): 5-8.
- [6] Geenes V, Chappell LC, Seed PT, Steer PJ, Knight M, Williamson C. Association of severe intrahepatic cholestasis of pregnancy with adverse pregnancy outcomes: a prospective population-based case-control study[J]. Hepatology, 2014, 59(4): 1482-1491.
- [7] 曹泽毅. 中华妇产科学[M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2001.
- [8] 漆洪波, 邵勇, 吴味辛, 等. 妊娠肝内胆汁淤积症分度诊断和处理的临床意义[J]. 中华妇产科杂志, 2004, 39(1): 14-17.
- [9] Joutsiniemi T, Timonen S, Leino R, et al. Ursodeoxycholic acid in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy: a randomized controlled trial[J]. Arch Gynecol Obstet, 2014, 289(3): 541-547.
- [10] Chen D, Wang CY, Lambert JD, et al. Inhibition of human liver catechol-O-methyltransferase by tea catechins and their metabolites: structure-activity relationship and molecular-modeling studies[J]. Biochem Pharmacol, 2005, 69(10): 1523-1531.
- [11] Müllenbach R, Bennett A, Tetlow N, et al. ATP8B1 mutations in British cases with intrahepatic cholestasis of pregnancy [J]. Gut, 2005, 54(6): 829-834.
- [12] 谢澍, 杨伟文. 雌激素诱导妊娠急性脂肪肝的血脂和肝脏形态变化的实验研究[J]. 中华围产医学杂志, 2000, 3(2): 103-104.