

· 临床医学 ·

胆汁酸谱在诊断妊娠期肝内胆汁淤积症和高胆汁酸血症中的价值

孙 宁,钟天鹰*,陈亚军,陈 辰,陈 晨

南京医科大学附属妇产医院检验科,江苏 南京 210004

[摘要] 目的:探讨胆汁酸谱在诊断妊娠期肝内胆汁淤积症(intrahepatic cholestasis of pregnancy, ICP)和无症状高胆汁酸血症(asymptomatic hypercholanemia of pregnancy, AHP)中的价值。方法:选取正常妊娠者100例、ICP患者60例、AHP患者30例,采用高效液相色谱串联质谱(high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry, HPLC-MS/MS)分析各组胆汁酸含量,并通过建立正交偏最小二乘判别分析(orthogonal projections to latent structures, OPLS-DA)模型,寻找ICP组和AHP组差异性的胆汁酸。利用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析两者差异性胆汁酸以及联合指标的诊断效能。结果:15种胆汁酸中,除鹅脱氧胆酸(chenodeoxycholic acid, CDCA)外,其余胆汁酸的含量在3组间差异均有统计学意义($P < 0.05$);通过OPLS-DA模型找到ICP组和AHP组差异性的胆汁酸为牛磺结合型胆酸(taurocholic acid, TCA)、牛磺结合型鹅脱氧胆酸(taurochenodeoxycholic acid, TCDCA)、甘氨酸结合型胆酸(glycocholic acid, GCA)、甘氨酸结合型鹅脱氧胆酸(glycochenodeoxycholic acid, GCDCA)、牛磺结合型熊脱氧胆酸(tauroursodeoxycholic acid, TUDCA)。ROC结果显示,TCA的诊断效能最高,曲线下面积(area under curve, AUC)为0.808,联合TCA、TCDCA、GCA、GCDCA、TUDCA诊断ICP的效能更高,AUC为0.967,灵敏度为90.6%,特异度为98.0%。结论:ICP和AHP的胆汁酸谱有差异,利用OPLS-DA模型找到的差异性胆汁酸可以作为两者鉴别诊断的一种重要方法。

[关键词] 胆汁酸谱;妊娠期肝内胆汁淤积症;无症状高胆汁酸血症;高效液相色谱串联质谱

[中图分类号] R714.255

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2021)06-856-07

doi: 10.7655/NYDXBNS20210610

The value of bile acid profile in diagnosis of intrahepatic cholestasis of pregnancy and asymptomatic hypercholanemia of pregnancy

SUN Ning, ZHONG Tianying*, CHEN Yajun, CHEN Chen, CHEN Chen

Department of Clinical Laboratory, Obstetrics and Gynecology Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210004, China

[Abstract] **Objective:** This study aims to investigate the value of bile acid profile in diagnosis of intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP) and asymptomatic hypercholanemia of pregnancy (AHP). **Methods:** Total 100 cases of normal pregnancy, 60 cases of ICP and 30 cases of AHP were selected. The content of bile acid in each group was analyzed by high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry (HPLC-MS/MS). In addition, the orthogonal projections to latent structures (OPLS-DA) model was developed to explore the differences of bile acids between the ICP and AHP groups. The diagnostic efficiency of the differential bile acids and the combined indicators was analyzed by receiver operating characteristic (ROC) curves. **Results:** Except for chenodeoxycholic acid (CDCA), the contents of 15 kinds of bile acids among the three groups were statistically significant ($P < 0.05$). According to the OPLS-DA model, the differential bile acids in ICP group and AHP group were taurocholic acid (TCA), taurochenodeoxycholic acid (TCDCA), glycocholic acid (GCA), glycochenodeoxycholic acid (GCDCA), tauroursodeoxycholic acid (TUDCA). ROC results showed that TCA had the highest diagnostic efficiency with area under curve (AUC) of 0.808. The combination of TCA, TCDCA, GCDCA and TUDCA was more effective in the diagnosis of ICP. The AUC was 0.967, the sensitivity was 90.6%, and

[基金项目] 江苏省卫生健康委医学科科研项目(K2019015)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: 13851875320@163.com

the specificity was 98.0%. **Conclusion:** There are differences in bile acid profile between ICP and AHP. The differential bile acids found by OPLS-DA model can be used as an important method for differential diagnosis between ICP and AHP.

[Key words] bile acid profile; intrahepatic cholestasis of pregnancy; asymptomatic hypercholanemia of pregnancy; HPLC-MS/MS

[J Nanjing Med Univ, 2021, 41(06): 856-861, 884]

妊娠期肝内胆汁淤积症(intrahepatic cholestasis of pregnancy, ICP)是一种妊娠期间发生的特异性肝病,其主要特征表现为孕晚期皮肤瘙痒,血清胆汁酸升高。ICP是一种可逆性胆汁淤积症^[1-2]。目前普遍认为高浓度胆汁酸的毒性作用会导致围生儿产生各种并发症^[3]。血清总胆汁酸(total bile acid, TBA)是目前临床上最常用的诊断ICP的指标,可单独或与血清转氨酶联合检测,用于胎儿不良事件的诊断以及预测预后^[4]。然而近年来,随着实验室技术的发展,有更灵敏的手段可用于评估血清胆汁酸浓度。血清胆汁酸谱的某些成分在诊断ICP、确定其严重程度和监测其治疗反应时,相比TBA,可能提供更特异的信息^[5-6]。

临床上还存在一种被称为无症状高胆汁酸血症(asymptomatic hypercholanemia of pregnancy, AHP)的疾病^[7],其特征是患者仅表现出TBA升高,整个孕期无任何瘙痒症状。过去普遍认为AHP是一种妊娠期的亚健康状态,妊娠结局良好。不过国内曾有1例AHP孕妇胎儿死亡的报道^[8]。目前对于AHP的研究和认识还很少,临床上其容易与ICP混淆^[9]。因此,通过研究血清胆汁酸谱,找出ICP和AHP血清中差异性的胆汁酸,对正确诊断和认识这两种疾病有重要意义。

基于以上信息,本研究利用高效液相色谱串联质谱(high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry, HPLC-MS/MS)的方法,分析ICP孕妇以及AHP孕妇的胆汁酸谱成分,找出两者之间差异性的胆汁酸,为临床更好地诊断这两种疾病提供重要依据。

1 对象和方法

1.1 对象

本研究纳入2018年6月—2020年2月于南京医科大学附属妇产医院门诊就诊的孕妇共190例。其中健康组100例,ICP组60例,AHP组30例。ICP的诊断标准遵循《妊娠期肝内胆汁淤积症诊疗指南2015》^[10]提出的建议:①出现其他原因无法解释的

皮肤瘙痒;②空腹TBA $\geq 10 \mu\text{mol/L}$;③胆汁酸水平正常,但有其他原因无法解释的肝功能异常;④皮肤瘙痒和肝功能异常在产后恢复正常。AHP的诊断目前没有统一标准,根据早期西班牙相关学者提出的AHP定义^[11],我们将其诊断标准设为空腹TBA $\geq 10 \mu\text{mol/L}$,无瘙痒症状,血清转氨酶等生化相关指标正常。所有纳入的孕妇均排除妊娠期脂肪肝、妊娠期糖尿病、妊娠期高血压、病毒性肝炎、胆结石或其他胆道疾病,无其他合并症或并发症及其他妊娠期相关疾病。调查研究对象的临床信息包括年龄、孕周、实验室生化肝酶指标。所有研究对象于上午8点到10点空腹采集静脉血4 mL。离心后取上清,置于 $-80 \text{ }^\circ\text{C}$ 深低温冰箱保存待用。本研究经过南京医科大学附属妇产医院伦理委员会审批通过,所有参与者均知情同意。

1.2 方法

1.2.1 仪器和试剂

AB SCIEX 4500MD型液质联用仪(SCIEX公司,美国);色谱柱 Phenomenex (Gemini NX 3 μ C18 110A 100 \times 2.0 mm);胆酸(cholic acid, CA)、脱氧胆酸(deoxycholic acid, DCA)、鹅脱氧胆酸(chenodeoxycholic acid, CDCA)、熊脱氧胆酸(ursodeoxycholic acid, UDCA)、石胆酸(lithocholic acid, LCA)、甘氨酸结合型胆酸(glycocholic acid, GCA)、甘氨酸结合型脱氧胆酸(glycodeoxycholic acid, GDCA)、甘氨酸结合型鹅脱氧胆酸(glycochenodeoxycholic acid, GCDCA)、甘氨酸结合型熊脱氧胆酸(glycoursodeoxycholic acid, GUDCA)、甘氨酸结合型石胆酸(glycolithocholic acid, GLCA)、牛磺结合型胆酸(Taurocholic acid, TCA)、牛磺结合型脱氧胆酸(taurodeoxycholic acid, TDCA)、牛磺结合型鹅脱氧胆酸(taurochenodeoxycholic acid, TCDCA)、牛磺结合型熊脱氧胆酸(tauroursodeoxycholic acid, TUDCA)、牛磺结合型石胆酸(taurolithocholic acid, TLCA)的标准品及同位素标记的内标氘代甘氨酸结合型胆酸(GCA-d5)、氘代脱氧胆酸(DCA-d5)、氘代鹅脱氧胆酸(CDCA-d4)、氘代甘氨酸结合型鹅脱氧胆酸(GCDCA-d7)、氘代石胆酸(LCA-d4)均

购自美国Sigma Aldrich公司。

1.2.2 样品处理

取血浆样品 50 μL , 先后加入 25 μL 250 nmol/L 的胆汁酸混合内标溶液和 150 μL 乙腈, 混匀, 15 000 r/min 4 $^{\circ}\text{C}$ 离心 10 min, 转移上清液 100 μL , 再加入 100 μL 纯水稀释, 混匀, 取上清 100 μL 待测。

1.2.3 色谱条件

色谱柱使用 Phenomenex (Gemini NX 3 $\mu\text{C}18$ 110A 100 \times 2.0 mm) 进行分离, 流动相选用水 (含 0.1% 甲酸和 0.5% 氨水) 作为 A 相, 乙腈作为 B 相, 柱温设为 40 $^{\circ}\text{C}$, 进行梯度洗脱。离子源为电喷雾离子源 (ESI), 扫描方式为负离子扫描, 检测方式为多反应监测模式 (MRM), 毛细管电压 3.0 kV, 离子源温度 150 $^{\circ}\text{C}$ 。

1.3 统计学方法

采用 SIMCA-P 14.0 (Umetrics 公司, 瑞典) 对数据进行正交偏最小二乘判别分析 (orthogonal projections to latent structures, OPLS-DA), 常规统计学分析采用 SPSS24.0 软件 (IBM 公司, 美国)。数据的正态性检验采用 Kolmogorov-Smirnon 检验。正态分布的计量资料用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 组间两两比较采用 SNK- q 检验。偏态分布的计量资料用中位数 (四分位数) [$M (P_{25}, P_{75})$] 表示, 组间比较采用 Kruskal-Wallis H 秩和检验。各组间计数资料均采用卡方检验或 Fisher 确切概率法。以上方法的检验水准 $\alpha=0.05$ 。3 组间

计数资料的两两比较采用经 Bonferroni 校正后的检验, 检验水准 $\alpha=0.017$ 。通过 ROC 曲线分析差异性胆汁酸以及联合指标的诊断效能。

2 结果

2.1 入组者一般信息

孕妇临床资料见表 1。3 组孕妇之间年龄差异无统计学意义, 孕周差异有统计学意义。ICP 组与 AHP 组孕周差异有统计学意义。实验室结果中, 3 组肝功能和 TBA 的差异都有统计学意义。

2.2 3 组的妊娠结局比较

3 组妊娠结局的比较见表 2, 在羊水粪染、转 NICU 率以及医源性早产方面 3 组差异均有统计学意义。ICP 组的羊水粪染率、转 NICU 率、胎儿窘迫率以及医源性早产率比正常妊娠组高, 差异有统计学意义; AHP 组的医源性早产率比正常妊娠组高, 差异有统计学意义; ICP 组的羊水粪染和转 NICU 率明显高于 AHP 组, 差异有统计学意义。

2.3 胆汁酸谱结果比较

3 组之间的胆汁酸谱结果分析见表 3, 统计结果可知, 15 种胆汁酸中除 CDCA 外, 其余在 3 组间比较差异均有统计学意义。两两比较中, ICP 组与 AHP 组 DCA 的差异有统计学意义; 除 DCA、CDCA 和 UDCA 外, ICP 组与正常妊娠组的其余胆汁酸比较差异均有统计学意义; 除 CA、DCA、CDCA、UDCA 和 LCA 外, AHP 组和正常妊娠组的其余胆汁酸比较差异均

表 1 孕妇的临床资料信息

Table 1 Clinical data of puerpera

一般临床资料	正常妊娠组 ($n=100$)	ICP 组 ($n=60$)	AHP 组 ($n=30$)	F/χ^2 值	P 值
年龄 (岁)	29.3 \pm 2.1	29.6 \pm 5.2	29.1 \pm 3.8	0.391	0.918
孕周 (周)	32 \pm 4	34 \pm 6 [#]	31 \pm 3 [*]	23.108	< 0.001
实验室结果 [n (%)]					
ALT 或 AST \geq 150 U/L	0(0)	45(75.0) [#]	0(0)	127.759	< 0.001
TBA \geq 40 $\mu\text{mol/L}$	0(0)	40(66.7) [#]	3(10.0) [*]	98.432	< 0.001

与正常妊娠组比较, 经 SNK- q 检验[#] $P < 0.05$, 或卡方检验^{*} $P < 0.017$; 与 AHP 组比较, 经 SNK- q 检验^{*} $P < 0.05$, 或卡方检验^{*} $P < 0.017$ 。

表 2 3 组妊娠结局的比较

Table 2 Comparison of pregnancy outcomes among three groups

妊娠结局指标	正常妊娠组 ($n=100$)	ICP 组 ($n=60$)	AHP 组 ($n=30$)	χ^2 值	P 值
羊水粪染	2(2.0)	18(30.0) [#]	1(3.3)	32.065	< 0.001
Apgar 评分 < 7 分	1(1.0)	3(5.0)	2(6.7)	3.849	0.137
转 NICU	3(3.0)	17(28.3) [#]	1(3.3)	26.640	< 0.001
胎儿窘迫	2(2.0)	5(21.7) [*]	1(6.7)	3.494	0.129
自发性早产	5(5.0)	3(13.3)	0(3.3)	1.181	0.692
医源性早产	1(1.0)	22(36.7) [*]	7(23.3) [*]	37.402	< 0.001

与正常妊娠组比较, 经卡方检验, [#] $P < 0.017$; 与 AHP 比较, 经卡方检验, ^{*} $P < 0.017$ 。

表3 3组胆汁酸浓度比较

Table 3 Comparison of bile acid concentration among three groups [$\mu\text{mol/L}, M(P_{25}, P_{75})$]

胆汁酸	正常妊娠组(n=100)	ICP组(n=60)	AHP组(n=30)	H值	P值
CA	0.009(0.005,0.030)	0.042(0.016,0.110)*	0.017(0.008,0.058)	28.704	<0.001
DCA	0.130(0.053,0.254)	0.083(0.021,0.247)#	0.236(0.056,0.611)	9.115	0.010
CDCA	0.052(0.014,0.150)	0.052(0.019,0.274)	0.126(0.040,0.257)	4.997	0.082
UDCA	0.028(0.012,0.080)	0.032(0.013,0.999)	0.07(0.024,0.199)	7.886	0.019
LCA	0.021(0.013,0.028)	0.017(0.007,0.026)*	0.018(0.009,0.033)	8.518	0.014
GCA	0.093(0.058,0.197)	8.998(6.624,12.948)*	4.106(2.565,6.030)*	139.726	<0.001
GDCA	0.064(0.035,0.133)	0.602(0.284,1.576)*	1.001(0.246,1.281)*	93.550	<0.001
GCDCA	0.172(0.093,0.304)	5.237(3.734,9.133)*	2.645(1.026,5.235)*	134.804	<0.001
GUDCA	0.007(0.004,0.021)	0.086(0.021,9.124)*	0.096(0.022,0.813)*	61.119	<0.001
GLCA	0.011(0.010,0.014)	0.016(0.014,0.023)*	0.016(0.012,0.022)*	37.064	<0.001
TCA	0.041(0.022,0.079)	20.503(7.268,34.557)*	4.610(3.397,6.589)*	139.479	<0.001
TDCA	0.035(0.017,0.068)	0.732(0.298,1.531)*	0.544(0.248,1.296)*	110.145	<0.001
TCDCa	0.080(0.044,0.144)	4.932(2.791,12.407)*	2.375(0.949,4.418)*	133.886	<0.001
TUDCA	0.005(0.003,0.009)	0.098(0.031,1.034)*	0.077(0.017,0.245)*	119.100	<0.001
TLCA	0.004(0.001,0.007)	0.039(0.012,0.079)*	0.019(0.005,0.061)*	75.465	<0.001

与正常妊娠组比较,经Kruskal-Wallis H秩和检验,* $P < 0.05$;与AHP组比较,经Kruskal-Wallis H秩和检验,* $P < 0.05$ 。

有统计学意义。

在3组间有统计学差异的胆汁酸中,发现ICP组和AHP组与正常妊娠组浓度相差最大的胆汁酸为GCA、TCA和TCDCa,其中GCA浓度分别比正常妊娠组高了89倍和41倍;TCA浓度分别比正常妊娠组高了500倍和115倍;TCDCa浓度分别比正常妊娠组高了61倍和28倍(图1)。

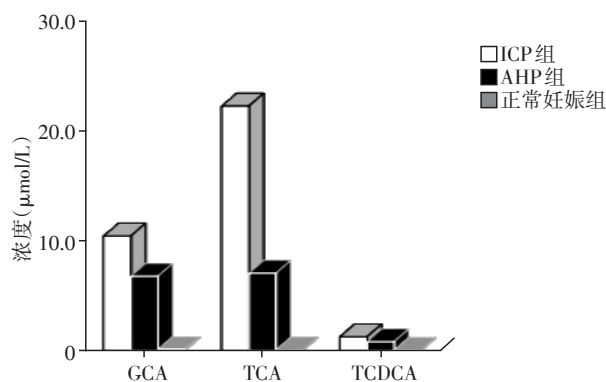


图1 3组间GCA、TCA、TCDCa浓度比较

Figure 1 Comparison of GCA, TCA and TCDCa concentrations among the three groups

2.4 血清胆汁酸谱模式识别

利用主成分分析(principal component analysis, PCA),初步观察ICP组、AHP组和正常妊娠组的样本分布情况,结构以主成分构建得分的形式呈现,3组间区分良好($R^2X=0.661, Q^2=0.613$),ICP和AHP组有部分重叠(图2)。

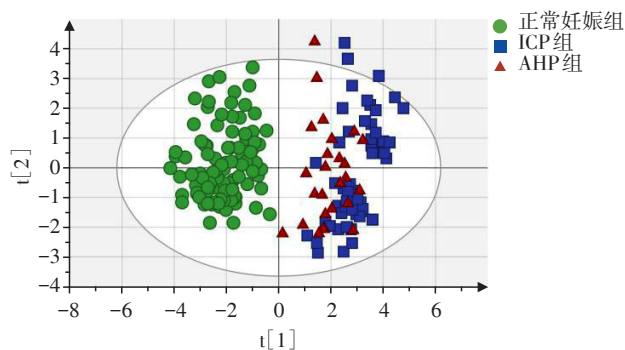


图2 3组间胆汁酸PCA-X得分图

Figure 2 PCA-X score of bile acids among the three groups

为了更好地区分ICP组和AHP组,我们使用OPLS-DA分析。OPLS-DA模型较PCA模型对于组间的判别更优,特别适用于寻找两组之间的差异性代谢物。利用该模型可以看出ICP组和AHP组有更明显的分离趋势。模型参数 R^2 代表模型的解释能力, Q^2 代表模型对新数据的预测能力,这两个值 > 0.5 为好,越接近1越好。该模型 $R^2=0.587, Q^2=0.516$ (图3)。

置换检验(permutation test)用于评估OPLS-DA模型拟合度,经过200次置换检验,得到的 $R^2=0.050, Q^2=-0.151$,截距值很低,表明该模型无过度拟合现象(图4)。

2.5 筛选ICP组和AHP组差异性的胆汁酸

对于OPLS-DA模型,采用变量权重(variable im-

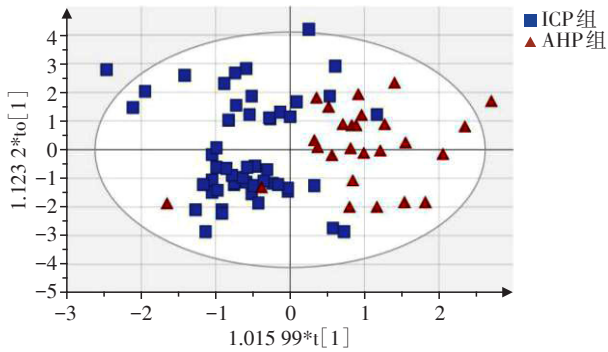


图3 ICP组和AHP组OPLS-DA得分图

Figure 3 OPLS-DA score of ICP group and AHP Group

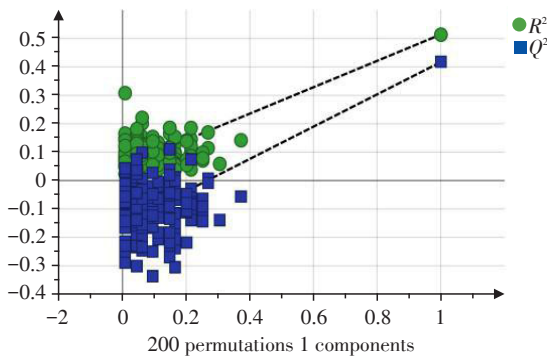


图4 OPLS-DA模型稳定性置换检验

Figure 4 Permutation test for stability of OPLS-DA model

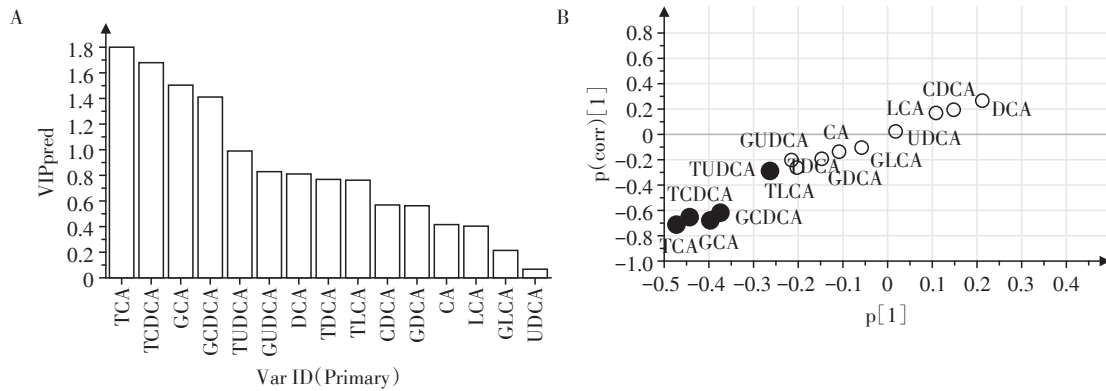


图5 VIP排序直方图(A)和S-PLOT预测曲线(B)

Figure 5 VIP sort histogram(A) and S-plot prediction curve(B)

3 讨论

胆汁酸是由肝脏中的胆固醇合成的。作为生理性的清洁剂分子,具有很高的细胞毒性。它们经历肠肝循环,其发挥的重要作用主要体现在促进胆汁分泌内源性代谢物以及促进膳食脂肪和脂溶性维生素的肠道吸收。主要胆汁酸CA和CDCA是肝脏胆固醇代谢的最终产物,是胆固醇排泄的主要途径。合成后,CA和CDCA与牛磺酸或甘氨酸(约1:3)偶联,然后通过小管膜输出进入胆汁。在回肠末

端和结肠中,CA和CDCA经过细菌修饰,主要是去卷曲作用和7- α -脱羟基作用,分别形成次级胆汁酸DCA和LCA。UDCA是一种三级胆汁酸,因为它是细菌修饰的结果,随后在肝脏代谢。通常在正常血清中可以检测到微量UDCA。胆汁酸在末端回肠被重新吸收,然后进入门静脉转运回肝脏。肠-肝循环效率很高,95%的胆汁酸被重新吸收^[12]。本研究发

2.6 ICP与AHP鉴别诊断的ROC分析

结合OPLS-DA模型VIP值筛选出的差异性胆汁酸进行ROC分析,绘制诊断ICP与AHP的ROC曲线(图6),并探讨差异性胆汁酸的曲线下面积(area under curve, AUC)及在cut-off值的灵敏度与特异度。其中TCA的诊断效能最高,AUC=0.808,当cut-off值为6.996 $\mu\text{mol/L}$ 时,其诊断ICP的灵敏度为79.2%、特异度为80.0%。TUDCA的诊断效能较差,AUC=0.614。进一步探讨利用差异性胆汁酸联合鉴别诊断ICP和AHP的价值,利用Logistic回归分析筛选出TCA、TCDCA、GCA、GCDCA和TUDCA组成的联合指标,其诊断ICP的效能进一步提高,AUC=0.967,灵敏度为90.6%,特异度为98.0%(表4)。

发现ICP孕妇和AHP孕妇与健康孕妇的15种胆汁酸相比有显著不同,ICP和AHP孕妇的甘氨酸和牛磺酸结合型胆汁酸浓度明显高于正常产妇。在初级

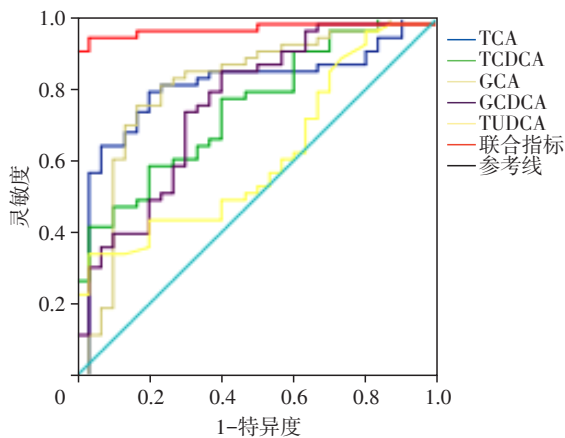


图6 差异性胆汁酸的ROC曲线

Figure 6 ROC curve of differential bile acids

表4 差异性胆汁酸的诊断效能

Table 4 Diagnostic efficacy of differential bile acids

胆汁酸	AUC	cut-off值 ($\mu\text{mol/L}$)	灵敏度 (%)	特异度 (%)
TCA	0.808(0.708~0.907)	6.996	79.2	80.0
TCDCA	0.750(0.645~0.854)	4.423	58.5	80.0
GCA	0.809(0.703~0.916)	6.785	75.5	83.3
GCDCA	0.757(0.867~0.916)	2.763	84.9	60.0
TUDCA	0.614(0.490~0.737)	0.748	34.0	96.7
联合指标	0.967(0.926~0.987)	—	90.6	98.0

胆汁酸中CA及其结合物含量最高,其次是CDCA和DCA,游离和结合态UDCA含量较低,而LCA种类含量最低。LCA作为疏水性最强的胆汁酸,细胞毒性最大,国内外都有报道LCA对ICP诊断的临床价值^[13]。但是本研究并未发现三者间有很明显的浓度差异。可能与检测方法以及样本数量的差异有关。

ICP中过多的胆汁酸通过胎盘途径可能与胎儿宫内死亡有关,因为它诱导了胎盘的氧化应激并损害了胎儿心肌细胞功能^[14]。胆汁酸,尤其是CA,在体外可引起人胎盘绒毛静脉血管收缩和脐带静脉收缩。此外,TCA已被证明可以减少大鼠心肌细胞的收缩,从而导致同步搏动的丧失^[15]。本研究也发现ICP和AHP组中TCA的含量相较于其他胆汁酸,明显高于正常妊娠组,这和ICP胆汁酸的致病机制高度相关。

目前对AHP的认知非常有限,发病机制也并不清楚,临床区分ICP和AHP通常是根据孕妇是否有皮肤瘙痒症状和/或肝功能异常,皮肤瘙痒是主观症状,受心理因素、个人体质以及季节等影响。实验室诊断方面仅仅通过TBA增高很难将其与ICP很好地区分,往往将其误诊为ICP^[16]。既往文献报道中,

有很多关于ICP妊娠结局的研究^[17],关于AHP的妊娠结局研究并不多见。本研究发现AHP的妊娠结局和ICP之间存在差异,尤其在是羊水粪染率和新生儿转NICU率两个方面,AHP的妊娠结局优于ICP。同时发现AHP相对正常妊娠,医源性早产率明显增加。这可能是由于临床对AHP认知不足,以及诊断错误造成的。因此如何找到合适的实验指标区分两者显得尤为必要^[18]。本研究通过建立OPLS-DA模型,寻找到了两者之间差异性的胆汁酸,并通过构建ROC曲线,验证了诊断效能。TCA应该是两者之间鉴别诊断的一个很好的标志物,通过进一步研究,发现如果能够联合两者之间的差异性胆汁酸(TCA、TCDCA、GCA、GCDCA、TUDCA)构成联合指标,诊断效能可以进一步提高,为今后更好地诊断这两种疾病提供了新方法。

胆汁酸谱的研究,并不只局限于找寻ICP和AHP之间差异性的胆汁酸,对用药后的疗效观察也有重要意义。优思弗(熊脱氧胆酸)是目前临床治疗ICP的常见药物^[19],以往只能通过观察TBA的降低来判断疗效,但是如果可以动态监测UDCA,对于TBA下降并不明显的患者,可能起到更好的疗效观察作用,这一部分研究需要进一步开展。鉴于时间和样本量的局限性,今后还需增加大样本进行多中心研究进一步验证。

[参考文献]

- [1] 徐琳,孙丽洲,刘娟,等.重度妊娠期肝内胆汁淤积症是子痫前期发病的高危因素[J].南京医科大学学报(自然科学版),2018,38(11):1601-1603
- [2] SMITH D D, ROOD K M. Intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. Clin Obstet Gynecol, 2020, 63(1): 134-151
- [3] WOOD A M, LIVINGSTON E G, HUGHES B L, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a review of diagnosis and management[J]. Obstet Gynecol Surv, 2018, 73(2): 103-109
- [4] MANZOTTI C, CASAZZA G, STIMAC T, et al. Total serum bile acids or serum bile acid profile, or both, for the diagnosis of intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2019, 7(7): CD012546
- [5] TRIBE R M, DANN A T, KENYON A P, et al. Longitudinal profiles of 15 serum bile acids in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy [J]. Am J Gastroenterol, 2010, 105(3): 585-595
- [6] MA L, ZHANG X, PAN F, et al. Urinary metabolomic analysis of intrahepatic cholestasis of pregnancy based on high performance liquid chromatography/mass spectrometry [J]. J Chromatogr B, 2019, 1400: 233-241

(下转第884页)

gression-free survival in patients with non-small cell lung cancer receiving immune checkpoint inhibitor [J]. *Anti-cancer Res*, 2019, 39(12): 6887-6893

[11] LIU J, ZHONG Y, PENG S, et al. Efficacy and safety of PD1/PDL1 blockades versus docetaxel in patients with pretreated advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis [J]. *Onco Targets Ther*, 2018, 11: 8623-8632

[12] ZHANG C Z, SAMANTA D, LU H Q, et al. Hypoxia induces the breast cancer stem cell phenotype by HIF-dependent and ALKBH5-mediated m(6)A-demethylation of NANOG mRNA [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113(14): E2047-E2056

[13] CHEN M N, WEI L, LAW C T, et al. RNA N6-methyladenosine methyltransferase-like 3 promotes liver cancer progression through YTHDF2-dependent posttranscriptional silencing of SOCS2 [J]. *Hepatology*, 2018, 67(6): 2254-2270

[14] SUN T, WU R, MING L. The role of m⁶A RNA methylation in cancer [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 112: 108613

[15] LEE J H, LONG G V, MENZIES A M, et al. Association between circulating tumor DNA and pseudoprogression in patients with metastatic melanoma treated with Anti-Programmed cell death 1 antibodies [J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(5): 717-721

[16] DURUISSEAU M, MARTÍNEZ-CARDÚS A, CALLEJA-CERVANTES M E, et al. Epigenetic prediction of response to anti-PD-1 treatment in non-small-cell lung cancer: a multicentre, retrospective analysis [J]. *Lancet Respir Med*, 2018, 6(10): 771-781

[17] HAN D, LIU J, CHEN C Y, et al. Anti-tumour immunity controlled through mRNA m(6)A methylation and YTHDF1 in dendritic cells [J]. *Nature*, 2019, 566(7743): 270-274

[18] XIANG Y, LAURENT B, HSU C H, et al. RNA m(6)A methylation regulates the ultraviolet-induced DNA damage response [J]. *Nature*, 2017, 543(7646): 573-576

[19] 潘红丽, 李雪冰, 陈琛, 等. m⁶A RNA甲基化在非小细胞肺癌中的研究进展 [J]. *中国肺癌杂志*, 2020, 23(11): 961-969

[20] WINKLER R, GILLIS E, LASMAN L, et al. m⁶A modification controls the innate immune response to infection by targeting type I interferons [J]. *Nat Immunol*, 2019, 20(2): 173-182

[21] CULLY M. RNA methyltransferase inhibitor reduces AML [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2020, 19(8): 510

[收稿日期] 2020-12-30

(上接第861页)

try [J]. *Clin Chim Acta*, 2017, 471: 292-297

[7] CHEN X, ZHANG X, XU B, et al. The urinary bile acid profiling analysis of asymptomatic hypercholanemia of pregnancy: a pseudo-targeted metabolomics study [J]. *Clin Chim Acta*, 2019, 497: 67-75

[8] FENG D, YANG X J. A clinical dilemma: pregnancy with asymptomatic elevated total serum bile acid levels [J]. *J Obstet Gynaecol*, 2014, 34(5): 444-445

[9] FENG D, HE W. Asymptomatic elevated total serum bile acids representing an unusual form of intrahepatic cholestasis of pregnancy [J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2016, 134(3): 343-344

[10] 贺晶, 杨慧霞, 段涛, 等. 妊娠期肝内胆汁淤积症诊疗指南(2015) [J]. *临床肝胆病杂志*, 2015, 31(10): 1575-1578

[11] PASCUAL M J, SERRANO M, EL-MIR M Y, et al. Relationship between asymptomatic hypercholanemia of pregnancy and progesterone metabolism [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2002, 102(5): 587-593

[12] LI T, APTE U. Bile acid metabolism and signaling in cholestasis, inflammation, and cancer [J]. *Adv Pharmacol*, 2015, 74: 263-302

[13] 王晓璐, 邵勇. 高效液相色谱串联质谱法对妊娠期肝内胆汁淤积症孕妇血清石胆酸的检测及临床意义 [J]. *实用妇产科杂志*, 2011, 27(3): 214-217

[14] DIXON P H, WILLIAMSON C. The pathophysiology of intrahepatic cholestasis of pregnancy [J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2016, 40(2): 141-153

[15] OZKAN S, CEYLAN Y, OZKAN O V, et al. Review of a challenging clinical issue: intrahepatic cholestasis of pregnancy [J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(23): 7134-7141

[16] 董蕊锐, 邹萍, 张婷, 等. 炎症标志物对妊娠期肝内胆汁淤积症程度判定的价值探讨 [J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2019, 39(7): 1003-1005, 1033

[17] 郑燕飞, 王毅, 杨春仙. 妊娠期肝内胆汁淤积症对妊娠结局及围生儿预后的关系分析 [J]. *中国妇幼健康研究*, 2017, 28(12): 1760-1762

[18] 陈霄, 邵勇, 胥飏, 等. 妊娠期无症状高胆红素血症的临床特点分析 [J]. *重庆医科大学学报*, 2019, 44(8): 1059-1063

[19] KUMAR P, KULKARNI A. UDCA therapy in intrahepatic cholestasis of pregnancy? [J]. *J Hepatol*, 2020, 72(3): 586-587

[收稿日期] 2020-09-07