

· 临床医学 ·

血清载脂蛋白 A1 和胆碱酯酶在妊娠期肝内胆汁淤积症诊断及程度判定中的价值

南星宇¹, 赵 军^{2*}, 张 婷², 赵绍杰¹, 董蕊锐², 王 晶², 邹 萍², 叶宁珍¹¹南京医科大学附属无锡妇幼保健院产科, ²检验科, 江苏 无锡 214002

[摘要] 目的:探讨血清载脂蛋白 A1(apolipoprotein A1, APOA1)、胆碱酯酶(cholinesterase, CHE)在妊娠期肝内胆汁淤积症(intrahepatic cholestasis of pregnancy, ICP)诊断及程度判定中的应用价值。方法:采用回顾性病例对照研究,选取 100 例 ICP 患者和 100 例正常妊娠女性为研究对象。分析比较两组血清 APOA1、CHE 水平,采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析两者对 ICP 诊断和疾病程度判定的价值。结果:ICP 组 APOA1、CHE 含量与正常对照组相比显著降低($P < 0.05$),其与总胆汁酸具有显著负相关性。APOA1 与 CHE 诊断 ICP 疾病的 ROC 曲线下面积(area under the curve, AUC)分别为 0.871、0.782, APOA1 与 CHE 对 ICP 疾病程度判定的 AUC 分别为 0.843、0.773。两种标志物联合诊断 ICP 的 AUC 为 0.909,两种标志物联合检测对 ICP 疾病程度判定的 AUC 为 0.891。结论:APOA1 和 CHE 联合检测可以作为诊断 ICP 疾病和程度判定的新型标志物,提高 ICP 疾病的诊断率。

[关键词] 妊娠期肝内胆汁淤积症;载脂蛋白 A1;胆碱酯酶;诊断标志物**[中图分类号]** R714.25**[文献标志码]** A**[文章编号]** 1007-4368(2021)10-1480-05**doi:** 10.7655/NYDXBNS20211010

The value of apolipoprotein A1 and cholinesterase in the diagnosis and severity of intrahepatic cholestasis of pregnancy

NAN Xingyu¹, ZHAO Jun^{2*}, ZHANG Ting², ZHAO Shaojie¹, DONG Ruirui², WANG Jing², ZOU Ping², YE Ningzhen¹¹Obstetrics Department, ²Clinical Laboratory, the Affiliated Wuxi Maternity and Child Health Care Hospital of Nanjing Medical University, Wuxi 214002, China

[Abstract] **Objective:** To explore the application value of apolipoprotein A1 (APOA1) and cholinesterase (CHE) in the diagnosis and severity of intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP). **Methods:** This retrospective case-control study was conducted with 100 ICP patients and 100 normal pregnant women. Protein molecular markers APOA1 and CHE were compared between two groups. **Results:** APOA1 and CHE levels in the ICP group were significantly lower than those in the normal group ($P < 0.05$), the levels of two markers were negatively associated with that of total bile acids. The area under the receiver operating characteristic (ROC) curves (AUC) of APOA1 and CHE in diagnosis of ICP were 0.871 and 0.782, respectively, the AUC of APOA1 and CHE in severity of ICP were 0.843 and 0.773, respectively. Multiple logistic regression analysis showed that a combination of the levels of the two markers optimized the AUC to 0.909 and 0.891 in diagnosing ICP or evaluating the severity of ICP. **Conclusion:** Combined detection of APOA1 and CHE markers can be used as novel noninvasive biomarkers to evaluate the diagnosis and severity of ICP. The findings of this study can improve the diagnosis rate of ICP disease.

[Key words] intrahepatic cholestasis of pregnancy; apolipoprotein A1; cholinesterase; marker

[J Nanjing Med Univ, 2021, 41(10): 1480-1484]

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81671489);江苏省科技厅科技发展重大专项(BE2017628)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: zhaojun3069@163.com

妊娠期肝内胆汁淤积症(intrahepatic cholestasis of pregnancy, ICP)是一种常见且严重的妊娠期并发症,通常发生在妊娠中、晚期,并在分娩后 48 h 内消退。ICP 的主要发病特征是皮肤瘙痒、血清肝酶

水平及总胆汁酸(total bile acid, TBA)水平升高^[1]。目前,临床对ICP的诊断主要依赖于实验室指标TBA水平的升高。然而,有研究表明血清TBA水平会随着受试人群的不同而发生变化^[2]。因此,仅依赖TBA指标诊断ICP疾病存在一定的局限性。近年来已经有研究证实了ICP患者血清胆碱酯酶(cholinesterase, CHE)和载脂蛋白A1(apolipoprotein A1, APOA1)水平的异常^[3-4],然而很少有实验联合探究其在ICP疾病中的诊断价值。因此本研究通过比较ICP患者和正常孕妇血清中CHE和APOA1水平的差异,探究其在ICP疾病诊断及程度判定中的临床应用价值。

1 对象和方法

1.1 对象

选取2019年1月—2020年6月南京医科大学附属无锡妇幼保健院收治入院的100例ICP患者为研究对象。另选取100例同时期入院产检的健康妊娠女性作为正常对照组。本研究经南京医科大学附属无锡妇幼保健院伦理委员会审查批准,所有研究对象均知情同意。

纳入与排除标准:ICP组患者均为单胎妊娠,其纳入标准均符合2011年中华医学会妇产科学分会产科学组提出的ICP诊疗指南。排除标准:数据不完整、胎儿先天性畸形、多胎妊娠、各种急慢性肝病(Wilsons病、胆囊炎、原发性硬化性胆管炎、原发性胆汁性肝硬化、 α 1-抗胰蛋白酶缺乏症、症状性胆石症、巨细胞病毒感染、Epstein-Barr病毒感染、自身免疫性肝炎、妊娠急性脂肪肝)、HELLP综合征。同时,研究对象排除了其他可导致CHE及APOA1升高的妊娠期相关合并症,如妊娠期高血压、妊娠期糖尿病以及妊娠期甲状腺功能异常等疾病。同时,本研究依据2011年中华医学会妇产科学分会产科学组提出的ICP诊疗指南将ICP患者按照血清TBA水平分为轻度ICP组60例($10 \mu\text{mol/L} \leq \text{TBA} < 40 \mu\text{mol/L}$,临床症状以皮肤瘙痒为主,无明显其他症状),重度ICP组40例($\text{TBA} \geq 40 \mu\text{mol/L}$,皮肤瘙痒严重)。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集

收集所有研究对象的年龄、体重、身高、孕次、分娩孕周、新生儿体重等基础病例资料,同时收集患者的血清肝功能指标,包括总胆红素(total bilirubin, TBIL)、直接胆红素(direct bilirubin, DBIL)、丙

氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、TBA水平。

1.2.2 血清CHE和APOA1指标的检测

使用促凝管收集各组妊娠患者空腹肘静脉血,促凝血静置2 h, 3 000 r/min离心10 min,取血清移至EP管中并冷藏。采用贝克曼AU5821全自动生化分析仪检测CHE、APOA1。本文所采集的标本均是ICP患者治疗前的血液样本。

1.3 统计学方法

采用SPSS 22.0进行统计分析,计量资料经正态性检验均服从正态分布,用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)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,多组均数间的两两比较采用 q 检验。各数据间的相关性采用Pearson相关分析,绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线评价血脂标志物的诊断价值, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基础临床资料的比较

将ICP组和健康对照组的基础临床资料进行 t 检验分析,结果显示,两组患者的年龄、体重指数、孕次均没有显著差异($P > 0.05$,表1),ICP组患者的孕周、新生儿体重均显著低于健康对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$,表1)。

表1 两组基础临床资料比较

指标	健康对照组		P 值
	($n=100$)	ICP组 ($n=100$)	
年龄(岁)	28.6 ± 4.0	28.1 ± 2.9	0.407
体重指数(kg/m^2)	26.1 ± 5.1	26.5 ± 4.5	0.415
孕次(次)	1.5 ± 0.7	1.6 ± 0.2	0.151
孕周(周)	39.7 ± 1.0	37.7 ± 1.5	< 0.001
新生儿体重(g)	$3\ 345.2 \pm 378.0$	$3\ 049.9 \pm 454.5$	0.001

2.2 两组肝功能指标的比较

将ICP组和健康对照组的肝功能指标进行 t 检验分析,结果显示,ICP组患者的TBA、ALT、AST、TBIL、DBIL指标均显著高于健康对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$,表2)。

2.3 各组CHE和APOA1的比较

将轻、重度ICP组和健康对照组的肝功能指标进行方差分析,结果显示,轻、重度ICP组患者的

表2 两组肝功能指标比较

Table 2 Comparison of liver function index between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

肝功能指标	健康对照组 (n=100)	ICP组 (n=100)	P值
TBA($\mu\text{mol/L}$)	3.4 \pm 2.1	39.2 \pm 42.9	<0.001
ALT(U/L)	10.5 \pm 5.5	83.8 \pm 116.8	<0.001
AST(U/L)	16.2 \pm 4.2	69.0 \pm 84.6	<0.001
TBIL($\mu\text{mol/L}$)	6.2 \pm 2.7	9.0 \pm 6.0	0.002
DBIL($\mu\text{mol/L}$)	2.5 \pm 1.1	4.5 \pm 4.4	0.002

APOA1、CHE指标均显著低于健康对照组,差异具有统计学意义。同时,轻度ICP组患者的APOA1、CHE指标均显著高于重度ICP组,差异具有统计学意义($P < 0.05$,表3)。

2.4 血清CHE、APOA1指标与总胆汁酸的相关性分析

将ICP组患者疾病治疗前的APOA1、CHE指标与TBA进行线性相关分析,结果发现APOA1、CHE与总胆汁酸有负相关性($P < 0.001$),相关系数分别

表3 各组CHE和APOA1指标的比较

Table 3 Comparison of CHE and APOA1 between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

指标	健康对照组(n=100)	轻度ICP组(n=60)	重度ICP组(n=40)
APOA1(g/L)	2.20 \pm 0.27	1.80 \pm 0.39*	1.23 \pm 0.48**
CHE(U/L)	6 463.1 \pm 765.1	5 696.7 \pm 1 098.9*	4 374.3 \pm 1 401.3**

与健康对照组比较,* $P < 0.001$;与轻度ICP组比较,** $P < 0.001$ 。

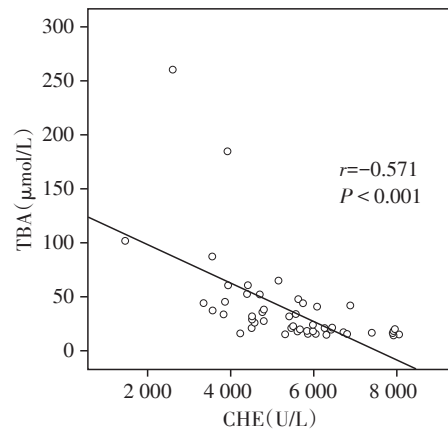
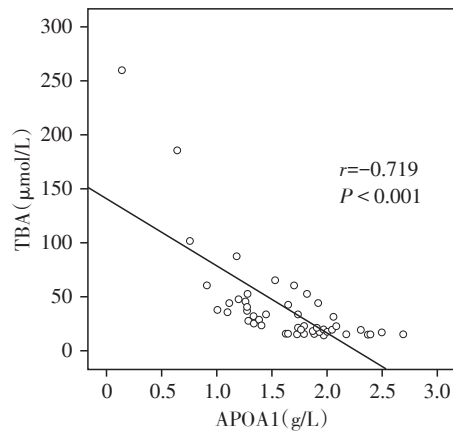


图1 APOA1、CHE与总胆汁酸的相关性分析

Figure 1 Correlations between serum levels of APOA1, CHE and levels of total bile acid

为-0.719、-0.571(图1)。

2.5 血清CHE、APOA1指标诊断ICP的ROC曲线

绘制CHE、APOA1单个指标和联合指标联合诊断ICP的ROC曲线,并计算曲线下面积(area under the curve, AUC)(图2)。结果发现APOA1和CHE的AUC分别为0.871和0.782,其Kappa值为0.640和0.500, $P < 0.001$,差异具有统计学意义;同时本研究显示APOA1与CHE指标联合检测的AUC为0.909,其Kappa值为0.820, $P < 0.001$,差异具有统计学意义(表4)。说明APOA1和CHE指标联合诊断ICP疾病具有较高的诊断价值。

2.6 血清CHE、APOA1指标对ICP程度判定的ROC曲线

本研究绘制CHE、APOA1单个指标和联合指标

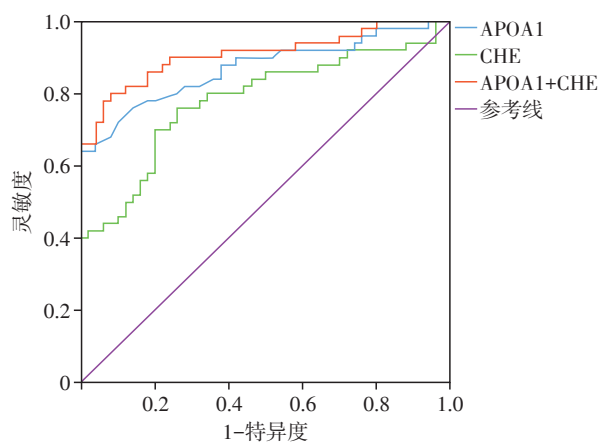


图2 APOA1和CHE指标诊断ICP的ROC曲线

Figure 2 ROC curve for ICP diagnosis with APOA1 and CHE

表4 APOA1和CHE指标诊断ICP疾病价值分析

Table 4 The diagnostic value of APOA1 and CHE in ICP

指标	AUC	95%CI	Kappa值	P值
APOA1	0.871	0.798~0.943	0.640	<0.001
CHE	0.782	0.690~0.874	0.500	<0.001
APOA1+CHE	0.909	0.849~0.969	0.820	<0.001

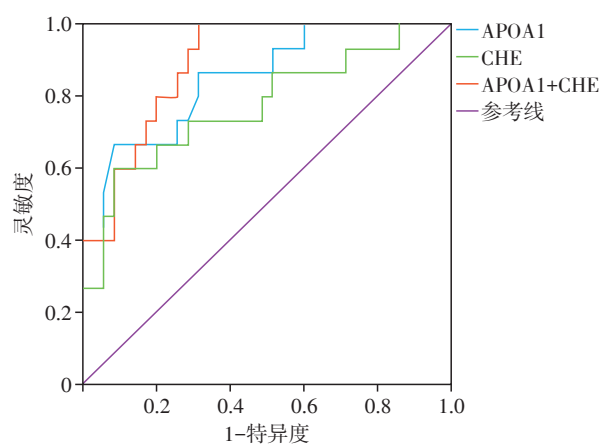


图3 APOA1和CHE指标对ICP程度判定的ROC曲线

Figure 3 ROC curve for ICP degree determination with APOA1 and CHE

表5 APOA1和CHE指标判定ICP疾病程度的价值分析

Table 5 The diagnostic value of APOA1 and CHE in ICP degree determination

指标	AUC	95%CI	Kappa值	P值
APOA1	0.843	0.726~0.960	0.604	<0.001
CHE	0.773	0.620~0.926	0.545	<0.001
APOA1+CHE	0.891	0.805~0.978	0.848	<0.001

对ICP程度判定的ROC曲线,并计算AUC(图3)。结果发现APOA1与CHE的AUC分别为0.843和0.773,其Kappa值为0.604和0.545, $P < 0.001$,差异具有统计学意义;同时APOA1与CHE指标联合检测的AUC为0.891,其Kappa值为0.848, $P < 0.001$,差异具有统计学意义(表5)。说明APOA1和CHE指标联合对ICP疾病程度判定具有较高的价值。

3 讨论

ICP是一种常见且严重的妊娠期特发性肝病。随着人群饮食习惯和生活环境的改变,其发病率在逐年攀升,目前已高达12.0%^[1]。众所周知,ICP具有严重的并发症,可导致胎儿早产、羊水粪染、胎儿宫内窘迫,甚至不明原因的胎儿宫内死亡等^[4]。在本研究中,ICP组患者的孕周、新生儿体重均显著低于健康对照组,差异具有统计学意义,提示ICP患者不良妊娠结局的概率显著增加。因此早期诊断、干

预及合理治疗可有效降低该病所造成的的母婴并发症,降低该病给母婴和其家庭带来的疾病痛苦和经济压力。目前,临床上对ICP的诊断及程度判定主要依赖于TBA水平及肝酶水平的异常增高,其灵敏度和特异度均较低^[2]。在本研究中,ICP组患者的TBA、ALT、AST、TBIL、DBIL均显著高于健康对照组,差异具有统计学意义。然而Kirbas等^[5]研究发现,测量方法、禁食情况、研究人群、诊断年龄等因素都会影响TBA的截断值。同时,Mays等^[6]发现国际上关于肝酶水平对ICP疾病诊断及程度判定的研究尚未达成明确共识。因此,依赖于TBA及肝酶水平对ICP的诊断具有一定的局限性,研究ICP疾病发生的敏感分子事件,并发现易感生物标志物可以为ICP疾病的诊断和实施干预提供有效手段,对于促进人类母婴健康具有重要意义。

目前,关于ICP疾病的发病机制众说纷纭,除了雌激素升高、营养匮乏、遗传易感性、免疫应激和环境因素外,近年来,越来越多的研究表明ICP的发病与机体脂代谢异常具有一定的相关性^[7]。Zhang等^[8]探究了ICP患者胎盘差异代谢谱,生物信息学分析发现患者的脂质代谢通路发生了显著改变。在本研究中,ICP组APOA1指标显著低于健康对照组,差异具有统计学意义,提示ICP疾病的血脂指标存在异常。APOA1是高密度脂蛋白的重要组成部分,具有抗炎、抗氧化、抗氧自由基的作用,可以防止低密度脂蛋白被氧化,并会显著抑制免疫炎症介质间的相互影响,从而降低炎症反应及动脉粥样硬化斑块产生及进展的风险^[9]。Martineau等^[10]研究发现ICP患者血清中的APOA1随着妊娠孕周的变化而显著降低。在本研究中,APOA1与总胆汁酸具有显著负相关性,相关系数为-0.719。本研究绘制APOA1诊断ICP的ROC曲线并计算AUC,结果发现APOA1的AUC为0.871。同时本研究绘制APOA1对ICP程度判定的ROC曲线并计算AUC,结果发现APOA1的AUC为0.843。提示APOA1对ICP疾病及程度判定的诊断价值均较高,可以作为ICP诊断及程度判定的蛋白质分子指标。

血清CHE是一种由肝细胞合成的水解酶。当肝脏发生病变时,肝细胞的变性会导致其合成蛋白质的能力下降,进而引起患者血清CHE水平的下降^[11]。有研究表明,慢性肝炎和肝硬化患者血清中的CHE水平显著降低,其水平与营养指标的变化相一致^[12]。同时,血清中CHE水平是评估肝脏疾病的最佳预后指标,当肝脏病变严重时,其CHE水平

显著降低。当肝脏病变好转时,CHE水平会显著上升^[13]。同时张春芳等^[14]研究发现血清CHE水平与高敏C反应蛋白呈显著负相关,提示CHE与胆碱能抗炎通路密切相关。有研究表明ICP的发病机制与炎症反应密切相关,当肝脏分泌的胆汁量迅速减少时,由于炎症反应的急性期反应,胆汁就会出现淤积^[15]。因此,本研究推测,除了肝脏病变对CHE水平的影响,炎症反应也是导致CHE水平下降的因素之一。在本研究中,ICP患者血清中CHE水平显著降低,且CHE与总胆汁酸具有显著负相关性,相关系数为-0.571。本研究中CHE诊断ICP的AUC为0.782,CHE对ICP程度判定的AUC为0.773,提示CHE对ICP疾病诊断及程度判定具有一定的价值。

同时,APOA1与CHE联合诊断ICP的AUC高达0.909,APOA1与CHE指标对ICP程度判定的AUC为0.891。提示APOA1与CHE指标的组合可以成为ICP疾病诊断和程度判定的新的蛋白质分子标志物,具有重要的临床应用价值。

然而本研究仅是一个初步的探究,在将来的工作中应进一步扩大样本,通过研究ICP患者血清APOA1和CHE含量在不同孕周的动态变化,以分析其对ICP早期预测及诊断价值,建立新型分子标志物用于ICP诊断及早期预测的合理监控体系,为ICP的防治提供新思路。

[参考文献]

- [1] 杜涛君,张勇,伍金林. 妊娠期肝内胆汁淤积症与胎儿心脏损害[J]. 中华围产医学杂志,2020,23(5):354-357
- [2] 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
- [3] 石亚玲. 血清胆碱酯酶腺苷脱氨酶和总胆汁酸联合检测对妊娠期肝内胆汁淤积症的诊断价值[J]. 慢性病学杂志,2014,15(6):476-478
- [4] 郝志敏,刘忠,杨素芬. 妊娠期肝内胆汁淤积症患者血脂水平变化及临床意义[J]. 中国妇产科临床杂志,2016,17(4):359-361
- [5] KIRBAS A, BIBEROGLU E, DAGLAR K, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a diagnostic marker of intrahepatic cholestasis of pregnancy [J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2014, 180: 12-15
- [6] MAYS J K. The active management of intrahepatic cholestasis of pregnancy [J]. Curr Opin Obstet Gynecol, 2010, 22(2): 100-103
- [7] HAO Z M, YF Y, ZHANG Y K, et al. Lipoprotein lipase and lipid profiles in plasma and placenta from normal pregnancies compared with patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy [J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2016, 203: 279-285
- [8] ZHANG T, GUO Y, GUO X, et al. Comparative proteomics analysis of placenta from pregnant women with intrahepatic cholestasis of pregnancy [J]. PLoS One, 2013, 8(12): e83281
- [9] LI M M, LIN Y Y, HUANG Y H, et al. Association of apolipoprotein A1, B with stenosis of intracranial and extracranial arteries in patients with cerebral infarction [J]. Clin Lab, 2015, 61(11): 1727-1735
- [10] MARTINEAU M G, RAKER C, DIXON P H, et al. The metabolic profile of intrahepatic cholestasis of pregnancy is associated with impaired glucose tolerance, dyslipidemia, and increased fetal growth [J]. Diabetes Care, 2015, 38(2): 243-248
- [11] SATO T, YAMAUCHI H, SUZUKI S, et al. Serum cholinesterase is an important prognostic factor in chronic heart failure [J]. Heart Vessels, 2015, 30(2): 204-210
- [12] OELLERICH M, BURDELSKI M, LAUTZ H U, et al. Assessment of pretransplant prognosis in patients with cirrhosis [J]. Transplantation, 1991, 51(4): 801-806
- [13] 宗恒,汤雷,张艳,等. 血清胆碱酯酶在结肠癌肝转移患者中的疗效预测作用[J]. 肝胆外科杂志,2020,28(4):281-284
- [14] 张春芳. 血清胆碱酯酶水平与急性冠脉综合征的相关性分析[D]. 杭州:浙江大学,2018
- [15] 刘开颜. 血清甘胆酸、总胆汁酸、丙氨酸转氨酶、促甲状腺激素水平及中性粒细胞-淋巴细胞比率在妊娠期肝内胆汁淤积症诊断中的意义[J]. 临床医学,2017,37(9):16-18

[收稿日期] 2020-10-24