

二次读片又发现了9例有轻微的MRI异常<sup>[11]</sup>,本研究所有患者<sup>18</sup>F-FDG PET/CT检查前均曾行MRI检查,MRI报告均为阴性结果,但其中1例患儿重读MRI后发现<sup>18</sup>F-FDG PET/CT所示代谢局限性减低区有轻微的脑结构及信号异常(图3),提高了临床手术定位的把握度,术后随诊未再出现癫痫发作,因此FDG代谢PET显像对MRI阴性癫痫患者来说是一项必要监测。

发作间期<sup>18</sup>F-FDG PET/CT检查结果通常分为几种情况,包括:双侧皮层多处代谢减低灶、同侧皮层多处代谢减低灶、单发低代谢灶、弥漫性代谢减低及无明显代谢异常等。临床研究报道及日常临床工作中发现多脑叶低代谢灶、难以定位主要致痫灶的患者往往预后不佳,而单发低代谢灶患者因定位准确往往预后较好<sup>[12]</sup>。本研究手术患者中,术后效果较好的也均表现为单发的低代谢灶。因此<sup>18</sup>F-FDG PET/CT的图像特点有助于评价预后,指导治疗方案的选择,但仍需大量病例总结。

本研究采取AI值对图像进行半定量分析,一定程度上可以更加客观地评价PET/CT图像,但是半定量分析方法所应用的AI值分析法也有一定局限性,比如AI值分析在大脑皮质代谢普遍减低或双侧对称性病灶时会出现误差。有研究者利用统计参数图分析(statistical parametric mapping, SPM)对癫痫患者进行定量分析后认为,结合SPM及视觉分析能更好地对致痫灶进行定位,但是无论定量或半定量分析方法,<sup>18</sup>F-FDG PET/CT定位癫痫灶必须结合患者临床表现和长程脑电图监测结果来确定,三者大致一致才有诊断定位意义,同时排除假阳性、假阴性。术前综合评估癫痫灶,确定手术部位和方式,术中根据颅内电极监测癫痫灶情况证实术前判断,才能获得更好预后。对于颅脑外伤后迟发性顽固性癫痫的手术治疗,临床外科以病理灶切除+标准前颞叶切除术为主要治疗方式,这也说明颞叶致痫灶和病理灶之间存在紧密关联性,根据患者的临床发作类型、脑电图痫性放电区域和影像学异常改变区域来判断。随着癫痫评估技术和设施的发展,手术前对致痫区的定位程度越来越准确。

总而言之,虽然PET和MRI等均为影像学检查手段,各有优缺点。但是对于MRI阴性的癫痫患者来说,<sup>18</sup>F-FDG PET/CT对致痫灶有较高的定位敏感

性,可评估手术预后。

#### [参考文献]

- [1] Cendes F, Theodore WH, Brinkmann BH, et al. Neuroimaging of epilepsy[J]. *Handb Clin Neurol*, 2016, 136: 985-1014
- [2] Struck AF, Lance TH, Floberg JM, et al. Surgical decision making in Temporal Lobe Epilepsy (TLE): a comparison of 18Fluorodeoxyglucose (FDG) positron emission tomography (PET), MRI, and EEG[J]. *Epilepsy Behav*, 2011, 22(2): 293-297
- [3] Zhu YK, Shuang W, Hou HF, et al. Glucose metabolic profile by visual assessment combined with SPM analysis in pediatric patients with epilepsy [J]. *J Nuclear Med*, 2017, 58(8): 1293-1299
- [4] 席红. 综合运用脑电图、磁共振和PET-CT诊断老年迟发性癫痫[J]. *哈尔滨医科大学学报*, 2015, 49(3): 256-259
- [5] 魏洪涛, 贺建勋. 128导长程视频脑电图系统在耐药性癫痫治疗中的应用[J]. *山东医药*, 2014, 54(23): 16-19, 110
- [6] Sarikaya I. PET studies in epilepsy [J]. *Am J Nucl Med Mol Imaging*, 2015, 5(5): 416-430
- [7] Struck AF, Hall LT, Floberg JM, et al. Surgical decision making in temporal lobe epilepsy: a comparison of [<sup>18</sup>F]FDG-PET, MRI, and EEG[J]. *Epilepsy Behav*, 2011, 22(2): 293-297
- [8] Benedek K, Juhász C, Chugani DC, et al. Longitudinal changes in cortical glucose hypometabolism in children with intractable epilepsy [J]. *J Child Neurol*, 2006, 21(1): 26-31
- [9] Hughes JR. Gamma, fast, and ultrafast waves of the brain: their relationships with epilepsy and behavior[J]. *Epilepsy Behav*, 2008, 13(1): 25-31
- [10] Won HJ, Chang KH, Cheon JE, et al. Comparison of MR imaging with PET and ictal SPECT in 118 patients with intractable epilepsy [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 1999, 20(4): 593-599
- [11] Rubí S, Setoain X, Donaire A, et al. Validation of FDG-PET/MRI coregistration in nonlesional refractory childhood epilepsy[J]. *Epilepsia*, 2011, 52(12): 2216-2224
- [12] 青浩渺. FDG-PET脑显像在药物难治性癫痫外科治疗临床决策中的价值[D]. 北京:北京协和医学院, 2012

[收稿日期] 2017-08-18

# 抗线粒体抗体在妊娠期肝内胆汁淤积症患者中的表达

王宏星<sup>1</sup>, 潘芳<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>南通市妇幼保健院消化内科, <sup>2</sup>妇女保健科, 江苏 南通 226018

**[摘要]** 目的: 研究妊娠期肝内胆汁淤积症(intrahepatic cholestasis of pregnancy, ICP)患者抗线粒体抗体(antimitochondrial antibody, AMA)指标的阳性表达情况, 初步探讨ICP与自身免疫性肝病的联系。方法: 将2015年4月—2016年4月南通市妇幼保健院妇产科就诊的符合要求的78例ICP患者作为研究对象。检测ICP患者肝功能、甘胆酸、雌三醇、孕酮、AMA。AMA阳性组21例, AMA阴性组57例。常规使用护肝、抗炎、改善胆汁淤积病情等药物, 按照患者转氨酶、胆汁酸、瘙痒等不同病情酌情合理安排用药方案, 避免使用影响实验研究的药物。追踪记录两组患者产后42 d肝功能、AMA指标等情况并进行统计学比较。结果: AMA水平与丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、谷氨酰胺转移酶、碱性磷酸酶、总胆汁酸、甘胆酸、雌三醇水平呈正相关( $P < 0.05$ )。两组在孕期确诊本病时间、本病治疗用药等情况方面差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。AMA阳性组ALT、AST、谷氨酰胺转移酶、碱性磷酸酶及总胆汁酸均明显高于AMA阴性组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。产后42 d复查AMA阳性组, 其中仍有13例阳性, 占总数的61.9%。AMA阳性组中产后复查AMA阳性患者ALT、AST、谷氨酰胺转移酶、碱性磷酸酶及总胆汁酸指标值均明显高于产后AMA转阴患者( $P < 0.05$ )。结论: 本研究初步揭示AMA与产后肝功能持续异常有一定关系, 产后患者转氨酶及胆汁酸等指标仍升高; 同时揭示ICP中可能也有B细胞免疫方面的因素, 可能给ICP的诊治提供一个新途径。

**[关键词]** 妊娠期; 妊娠期肝内胆汁淤积症; 抗线粒体抗体; 肝功能

**[中图分类号]** R714.255

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2018)09-1296-03

**doi:** 10.7655/NYDXBNS20180924

妊娠期肝内胆汁淤积症(intrahepatic cholestasis, ICP)是妊娠中、晚期特有的常见并发症之一, 我国长江流域为亚洲高发地区<sup>[1-2]</sup>。该病以皮肤瘙痒、胆汁酸水平升高和黄疸为主要特征, 可致胎儿缺氧、死胎(产)、早产、羊水胎粪污染等不良结局, 导致围生儿病死率增加<sup>[3]</sup>。有关ICP的发病原因与发病机制仍未完全清楚, 本课题组在此前研究中发现, 免疫因素与ICP发病密切相关, 是ICP发病的危险因素<sup>[3]</sup>。同时鉴于ICP与原发胆汁性肝硬化的临床表现、体征及实验室检查十分相似, 而抗线粒体抗体(antimitochondrial antibody, AMA)是原发性胆汁性肝硬化诊断的一项重要指标, 因此进一步深入研究了AMA与ICP的相关性, 报道如下。

## 1 对象和方法

### 1.1 对象

将2015年4月15日—2016年4月15日南通市妇幼保健院妇产科就诊的符合要求的ICP孕妇作为

**[基金项目]** 南通市卫计委青年医学重点人才项目

\*通信作者(Corresponding author), E-mail: wanghongxing83@163.com

研究对象。入选标准: ①符合《妇产科学(第8版)》ICP诊断标准初诊; ②未服用影响肝功能药物及保健品; ③未服用治疗肝功能异常、胆汁酸分泌及影响代谢的药物; ④愿意遵循本研究要求配合相关诊疗工作; ⑤有完整的研究记录。剔除标准: ①患有病毒性、肝吸虫性、药物性肝炎等有明确原因的肝病者; ②皮肤疾病引起皮肤瘙痒者; ③胆胰疾病引起的总胆汁酸升高者; ④合并ICP以外的严重内外科疾病或对不良妊娠结局有影响的内外科疾病、生殖道畸形和胎儿畸形者; ⑤双胞胎及以上妊娠者; ⑥ICP家族史; ⑦激素保胎治疗及使用ICP治疗外用药者; ⑧妊娠期高血压; ⑨精神病患者。研究实施前经本院伦理委员会审核通过执行。

### 1.2 方法

对所有研究对象进行肝功能、总胆汁酸(total bile acid, TBA)、甘胆酸(cholyglycine, CG)、雌三醇(estriol, E3)、AMA检测。首次确诊ICP患者未用药前即抽取血清样本测定AMA。将入选对象按照AMA表达与否分为AMA阳性组和AMA阴性组。注意记录两组女性确诊本病时间、本病治疗用药等情况。治疗用药常规使用护肝、抗炎、改善胆汁淤

积病情等药物,按照患者转氨酶、胆汁酸、瘙痒等不同病情酌情合理安排用药方案,避免使用含硒等影响实验研究成分的药物。追踪记录两组患者产后42 d肝功能、AMA 指标等情况。

肝功能、TBA 检测:采用OLYMPUS全自动生化分析仪,由专业医学检验人员按照试剂盒说明进行测定;E3 检测:采用贝克曼化学发光全自动免疫分析仪,由专业医学检验人员按照试剂盒说明进行测定;AMA 检测:采用Euroimmun 试剂盒检测,严格按试剂盒说明书操作。

### 1.3 统计学方法

采用SPSS19.0软件进行分析,计量资料采用均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,样本资料采用K-S 检验,满足正态分布,两组比较采用*t* 检验;采用Pearson 相关分析抗AMA 与肝功能、TBA、CG 及E3 等相关性。检验水平 $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 AMA 与肝功能、TBA、CG 及E3 的关系

在研究周期中入组对象78 例,其中AMA 阳性者21 例。进一步分析AMA 与肝功能、TBA、CG 及E3 的关系,AMA 与丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、谷氨酰胺转移酶(G-glutamyl transpeptidase, GGT)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, AKP)、TBA、CG、E3 呈正相关( $P < 0.05$ ,表1)。

### 2.2 两组孕期一般情况比较

两组在孕期确诊本病时间、本病治疗用药等情况方面差异无统计学意义( $P > 0.05$ ,表2)。

### 2.3 孕期两组肝功能指标比较

孕期AMA 阳性组ALT、AST、GGT、AKP 及TBA

表1 AMA 与肝功能、TBA、CG 及E3 的关系

因素	均值	r 值	P 值
ALT(U/L)	126.5 ± 33.7	0.295	0.036
AST(U/L)	131.1 ± 54.3	0.486	0.012
GGT(U/L)	118.4 ± 35.6	0.471	0.014
AKP(U/L)	111.6 ± 51.5	0.726	0.008
TBA(μmol/L)	99.5 ± 57.9	0.437	0.017
CG(μmol/L)	56.7 ± 29.4	0.552	0.009
E3(ng/mL)	83.1 ± 46.2	0.383	0.042

均明显高于AMA 阴性组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ,表3)。

### 2.4 孕期AMA 阳性组产后42 d复查AMA 及肝功能

产后42 d复查21 例孕期AMA 阳性患者的AMA,其中仍有13 例为阳性,占总数的61.9%。进一步比较AMA 持续阳性及转阴组的肝功能指标,AMA 持续阳性组ALT、AST、GGT、AKP、TBA 值均明显高于AMA 转阴组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ,表4)。

## 3 讨论

此前通过为期5 年调查发现本地区妊娠晚期孕妇肝损害发病率达7.29%,其中ICP 占26.89%,应引起重视<sup>[3]</sup>。ICP 是妊娠期造成肝脏损伤的常见病因,与围生儿不良结局密切相关,可显著提高妊娠期羊水粪染、胎儿窒息以及早产的发生率,但其发病原因复杂,遗传学、生殖激素及环境因素都可能参与,发病原因和发病机制尚未明确<sup>[4]</sup>。本课题组先前流行病学调查中已经发现ICP 发病与自身免疫因素密切相关,目前绝大多数ICP 相关免疫因素研究主要局限于细胞因子及细胞免疫方面<sup>[5-6]</sup>,涉及体液免疫研究甚少。

本研究对孕期AMA、肝功能及TBA 指标进行相关性分析,发现AMA 可能是ICP 的重要指标,体液免

表2 两组孕期一般情况比较

组别	n	确诊ICP时间 (周)	复方甘草酸苷 (mL/d)	多烯磷脂酰胆 碱(mL/d)	复方甘草酸苷 (mL/d)	丁二磺腺苷蛋 氨酸(mg/d)	熊去氧胆酸 (mg/d)	用药天 数(d)
AMA 阳性组	21	29.32 ± 3.67	64.77 ± 10.40	677.92 ± 257.36	64.77 ± 10.40	0.76 ± 0.22	437.54 ± 144.39	21.25 ± 10.73
AMA 阴性组	57	28.91 ± 4.12	66.13 ± 10.82	626.51 ± 260.17	66.13 ± 10.82	0.71 ± 0.28	419.89 ± 150.72	22.88 ± 12.02
<i>t</i> 值		2.82	2.05	2.61	2.05	2.88	2.93	2.34
<i>P</i> 值		0.39	0.54	0.41	0.54	0.32	0.18	0.45

表3 两组肝功能指标比较

组别	n	ALT(U/L)	AST(U/L)	GGT(U/L)	AKP(U/L)	TBA(μmol/L)
AMA 阳性组	21	146.75 ± 58.92	212.32 ± 81.67	175.46 ± 58.14	134.51 ± 44.66	112.05 ± 48.76
AMA 阴性组	57	123.19 ± 70.02	141.08 ± 54.23	116.89 ± 69.41	89.63 ± 60.25	83.54 ± 40.79
<i>t</i> 值		7.51	9.08	9.17	9.87	8.54
<i>P</i> 值		0.04	0.03	0.03	0.03	0.04

表4 产后AMA持续阳性组和AMA转阴组肝功能指标比较

组别	n	ALT(U/L)	AST(U/L)	GGT(U/L)	AKP(U/L)	TBA( $\mu$ mol/L)
AMA持续阳性组	13	103.54 $\pm$ 69.66	121.25 $\pm$ 68.32	145.77 $\pm$ 88.59	86.65 $\pm$ 21.38	38.53 $\pm$ 16.44
AMA转阴组	8	33.59 $\pm$ 12.48	35.04 $\pm$ 14.56	30.61 $\pm$ 19.23	28.09 $\pm$ 12.64	10.08 $\pm$ 3.52
t值		15.37	17.12	19.39	12.65	12.54
P值		0.01	0.01	<0.001	0.02	0.02

疫在ICP中可能承担着重要角色。1958年在原发性胆汁性肝硬化患者血清中首次发现AMA,是一种无器官特异性、无种属特异性的自身抗体,后续研究发现,AMA也见于其他自身免疫病患者。AMA的靶抗原是线粒体膜上的多种蛋白,成分复杂,起初有M1~M99种成分。其中抗M1抗体即抗心磷脂抗体,目前不列入AMA中。但既往研究已经发现,AMA表达水平升高可能通过损伤肝血管细胞,影响肝脏血液循环,使肝细胞功能障碍而导致ICP发生<sup>[7]</sup>。但目前为止,很少有AMA及M1型之外其他亚型与ICP的相关研究。

本研究通过分析,AMA与ICP患者ALT、AST、GGT、AKP、TBA、CG及E3呈明显正相关。结合以往关于AMA引起原发性胆汁性肝硬化的研究,考虑AMA识别包括线粒体呼吸链的2-酮酸脱氢酶家族亚基(尤其是丙酮酸脱氢酶复合体的E2亚基和E3蛋白结合区)、2-酮戊二酸脱氢酶和支链2-酮酸脱氢酶复合物的E2亚基中存在硫辛酸区的表位,影响细胞能量代谢<sup>[8-9]</sup>,从而引起肝内胆管细胞代谢异常,进而引起胆汁淤积性肝病的发生。而本研究发现AMA与E3呈正相关,说明AMA高表达可能对E3分泌有一定影响;进而通过其代谢产物调节降低ABCB11/BSEP基因表达,抑制胆盐输出泵功能,以及增加肝脏低密度脂蛋白受体表达,导致细胞膜胆固醇比例升高,使肝细胞基侧膜流动性、Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>ATP酶活性及Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>交换功能下降,抑制肝细胞对胆汁酸的摄取,从而导致肝内胆汁淤积<sup>[10]</sup>。当然,限于本研究时间、目前条件等诸多因素限制,关于AMA如何引起E3表达增高的具体机制尚不能完全明确,仍有待进一步研究。

经追踪观察生产前后AMA表达及肝功能指标情况发现,AMA阴性患者,产后肝功能疾病都恢复;而产前AMA表达阳性者产后仍有较大一部分继续呈阳性表达,并且与产前AMA阳性而产后转阴者进行统计学比较分析,产后AMA持续阳性表达者的ALT、AST、GGT、AKP、TBA水平均较转阴组明显高,证实了AMA与产后肝功能持续异常有一定关系。产后AMA持续阳性患者肝功能中转氨酶及胆汁酸

等指标均有升高,与肝内胆汁淤积症情况相似。AMA一直是作为原发性胆汁性肝硬化的一项高特异性指标,有高度的敏感性和特异性。因此猜想,目前临床上被诊断为ICP的患者中,是否有部分是合并或者本身就是原发性胆汁肝硬化,或者原发性胆汁肝硬化在妊娠人群中也存在一种特殊情况。当然,这需要今后通过更多妊娠相关指标、基础医学、遗传学等研究得到进一步证实。不过就目前研究,初步揭示ICP诊治中可能也有B细胞免疫方面的因素,至少可以提醒临床应该完善围产期肝功能异常患者的指标检测,尤其是自身免疫性肝病抗体指标检测,并为今后ICP的诊治提供一个新途径。

#### [参考文献]

- [1] 郑瑞丹,陈建能. 妊娠期肝内胆汁淤积症诊治进展[J]. 中国医学前沿杂志(电子版),2015,7(4):14-18
- [2] Phillips C, Boyd M. Intrahepatic cholestasis of pregnancy [J]. Nurs Womens Health,2015,19(1):46-57
- [3] 王宏星,卞晓云,潘芳,等. 南通地区妊娠期肝内胆汁淤积症发病情况及危险因素调查[J]. 南京医科大学学报(自然科学版),2017,37(1):103-104,108
- [4] 樊婷婷. 妊娠期肝内胆汁淤积症病因学研究进展[J]. 国际妇产科学杂志,2011,38(3):193-196
- [5] 曹霞,王莲莲,罗希. 妊娠期肝内胆汁淤积症外周血Th1/Th2细胞因子表达[J]. 蚌埠医学院学报,2011,36(3):276-277
- [6] 曹丽琼,曲广第,王冬梅. 妊娠期肝内胆汁淤积症患者胎盘组织白细胞介素10和肿瘤坏死因子 $\alpha$ 及细胞因子信号传导负调控因子3的表达[J]. 中华肝脏病杂志,2012,20(12):935-938
- [7] 殷艳,王冬梅. 妊娠期肝内胆汁淤积症的免疫学研究进展[J]. 医学综述,2005,11(2):165-167
- [8] Selmi C, Bowlus CL, Gershwin ME, et al. Primary biliary cirrhosis[J]. Lancet,2011,377(9777):1600-1609
- [9] 王卫彬,朱幼芙. 原发性胆汁性肝硬化病理机制浅谈[J]. 临床肝胆病杂志,2013,29(11):805-809
- [10] Invernizzi P. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a further important step in dissecting its genetic architecture [J]. Dig Liver Dis,2013,45(3):266-267

[收稿日期] 2017-07-02