

· 临床研究 ·

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

董蕊锐, 邹萍*, 张婷, 李娜, 王瑶

南京医科大学附属无锡妇幼保健院检验科, 江苏 无锡 214002

[摘要] 目的:探讨炎症标志物在妊娠期肝内胆汁淤积症(intrahepatic cholestasis of pregnancy, ICP)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110例ICP患者和188例正常妊娠女性为研究对象。ICP患者根据总胆汁酸水平(total bile acid, TBA)分为轻度ICP组($< 40 \mu\text{mol/L}$)和重度ICP组($\geq 40 \mu\text{mol/L}$),分析比较两组炎症标志物白细胞(white blood cell, WBC)、血小板(platelet, PLT)、中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil-to-lymphocyte-ratio, NLR)、血小板/淋巴细胞比值(platelet-to-lymphocyte ratio, PLR)、血小板平均体积(mean platelet volume, MPV)、红细胞平均分布宽度(red blood cell distribution width, RDW)的平均水平。结果:重度ICP组患者WBC、MPV、NLR含量与轻度ICP组、正常对照组相比显著增加($P < 0.05$),且总胆汁酸(total bile acid, TBA)水平与WBC、MPV、NLR呈显著正相关($P < 0.05$)。结论:WBC、MPV、NLR可以作为评价ICP严重程度的炎症标志物,具有潜在的临床应用价值。

[关键词] 妊娠期肝内胆汁淤积症;炎症标志物;白细胞;中性淋巴比率;平均血小板体积

[中图分类号] R714.7

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2019)07-1003-03

doi: 10.7655/NYDXBNS20190712

妊娠期肝内胆汁淤积症(intrahepatic cholestasis of pregnancy, ICP)是一种增加胎儿死亡率的妊娠期肝脏疾病^[1]。因此,病情的早期诊断和疾病严重程度评估是一项重要的临床任务^[2]。白细胞(white blood cell, WBC)、血小板(platelet, PLT)、中性粒细胞淋巴细胞比值(neutrophil-to-lymphocyte-ratio, NLR)、血小板淋巴细胞比值(platelet-to-lymphocyte ratio, PLR)、血小板平均体积(mean platelet volume, MPV)、红细胞分布宽度(red blood cell distribution width, RDW)是血液中常见的炎症标志^[3],近年来已经有研究证实了炎症标志物在心血管疾病及恶性肿瘤中的预测作用^[4-5],但是很少有实验探究其在ICP中的预测作用。因此本研究通过比较ICP患者和正常孕妇各种血液炎症标志物的差异,探究炎症标志物在ICP程度判定中的临床应用价值。

1 对象和方法

1.1 对象

选取2014年1月—2017年12月南京医科大学附属无锡妇幼保健院收治入院的110例ICP患者为

研究对象。另选取188例同时期入院产检的健康妊娠女性作为正常对照组。收集患者病例资料和炎症标志物的数据。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。

纳入标准: ICP组患者均为单胎妊娠,均符合2011年中华医学会妇产科学分会产科学组提出的妊娠期肝内胆汁淤积症诊疗指南(第一版)。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、 $\alpha 1$ -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,排除其他可导致炎症指标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发生的细菌感染等炎症性疾病。依据2011年中华医学会妇产科学分会产科学组提出的妊娠期肝内胆汁淤积症诊疗指南(第一版)将ICP患者按照血清总胆汁酸(total bile acid, TBA)水平分为轻度ICP组($10 \mu\text{mol/L} \leq \text{TBA} < 40 \mu\text{mol/L}$,临床症状以皮肤瘙痒为主,无明显其他症状),重度ICP组($\text{TBA} \geq 40 \mu\text{mol/L}$,皮肤瘙痒严重)。

1.2 方法

分别用抗凝管和促凝管收集各组妊娠患者空

[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: xiaorui1220@126.com

腹肘静脉血,抗凝血在30 min内完成全血炎症标志物的检测。促凝血静置2 h,离心机3 000 r/min离心5 min,取血清移至EP管中并冷藏。采用罗氏P800全自动生化分析仪检测患者TBA、碱性磷酸酶(ALP)、谷氨酰转氨酶(GGT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、总胆红素(TBIL)、直接胆红素(DBIL)、间接胆红素(IBIL)。患者炎症标志物采用日本希思美康生产的XN-20(A1)全自动血细胞分析仪测定。本文所采集的标本均是ICP患者疾病治疗前的血液样本。

1.3 统计学方法

采用SPSS22.0统计软件进行统计分析,计量资料经正态性检验均服从正态分布,用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示。多组间比较采用单因素方差分析;各数据间的相关性采用Pearson相关分析,以 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组患者基础病例资料比较

将各组患者的基础病例资料进行方差分析,结果显示,各组患者的年龄、身高、体重、体重指数(BMI)、孕次和胎心率均没有显著差异($P > 0.05$),但是重度ICP组患者的孕周和新生儿体重显著低于正常对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$,表1)。

表1 各组患者基础病例资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

指标	正常对照组 (n=188)	轻度ICP组 (n=61)	重度ICP组 (n=49)
年龄(岁)	28.7 ± 4.1	28.7 ± 4.5	29.6 ± 5.0
身高(cm)	161.2 ± 3.4	161.2 ± 5.8	160.1 ± 4.7
体重(kg)	67.8 ± 9.1	68.9 ± 8.7	68.1 ± 9.3
BMI(kg/m ²)	26.2 ± 4.0	27.1 ± 3.7	26.6 ± 3.4
孕次(次)	1.6 ± 0.7	1.8 ± 0.9	1.9 ± 0.7
孕周(周)	38.9 ± 1.5	37.0 ± 1.8	36.1 ± 2.2*
胎心率(次/min)	143 ± 5	142 ± 7	142 ± 6
新生儿体重(kg)	3.4 ± 0.4	3.0 ± 0.6	2.7 ± 0.7*

与正常对照组比较,* $P < 0.05$ 。

2.2 各组患者肝功能指标比较

采用单因素方差分析比较各组患者的肝功能指标,结果显示轻、重度ICP组患者的ALP、GGT、ALT、AST、TBA均显著高于正常对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$),虽然重度ICP组的TBIL、DBIL水平显著高于正常对照组($P < 0.05$),但其水平在轻度ICP组与正常对照组中无显著差异($P > 0.05$)。同时本研究发现在轻度ICP组与重度ICP组

患者指标的比较中,除TBA、TBIL、DBIL水平具有显著差异外,其他肝功能指标均没有显著差异($P > 0.05$,表2)。

表2 各组患者肝功能指标的比较 ($\bar{x} \pm s$)

指标	正常对照组 (n=188)	轻度ICP组 (n=61)	重度ICP组 (n=49)
ALP(U/L)	124.1 ± 45.1	177.2 ± 79.2*	173.9 ± 118.1*
GGT(U/L)	14.0 ± 6.7	31.3 ± 27.3*	40.1 ± 53.4*
AST(U/L)	19.2 ± 4.4	78.7 ± 89.5*	80.8 ± 91.7*
ALT(U/L)	11.7 ± 4.4	100.7 ± 120.5*	112.4 ± 150.8*
TBA(μmol/L)	3.6 ± 1.8	21.7 ± 6.6*	74.0 ± 41.0**
TBIL(μmol/L)	7.7 ± 3.8	8.2 ± 4.9	15.2 ± 24.9**
DBIL(μmol/L)	3.1 ± 1.2	3.3 ± 3.0	9.4 ± 19.8**
IBIL(μmol/L)	4.5 ± 1.9	4.8 ± 3.0	6.0 ± 5.6

与正常对照组比较,* $P < 0.05$,与轻度ICP组比较,** $P < 0.05$ 。

2.3 各组患者炎症标志物比较

对各组患者的炎症标志物进行方差分析和两两比较,所得结果见表3。根据表3可以得知RDW和PLR在各组间的差异没有统计学意义($P > 0.05$),虽然轻度ICP组PLT计数显著低于正常对照组($P < 0.05$),但是PLT计数在轻、重度ICP组中没有显著性差异($P > 0.05$),同时本研究发现重度ICP组患者的WBC、MPV、NLR均显著高于轻度ICP组和正常对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

表3 各组患者炎症标志物的比较 ($\bar{x} \pm s$)

指标	正常对照组 (n=188)	轻度ICP组 (n=61)	重度ICP组 (n=49)
WBC($\times 10^9$ 个/L)	9.2 ± 2.4	9.3 ± 1.7	11.5 ± 3.6**
PLT($\times 10^9$ 个/L)	200 ± 50	190 ± 68*	176 ± 50
MPV(fL)	10.8 ± 0.7	11.9 ± 0.7*	12.6 ± 1.2**
RDW(fL)	13.9 ± 1.6	14.4 ± 1.9	13.9 ± 1.4
NLR	4.6 ± 1.9	4.9 ± 2.6	6.5 ± 3.6**
PLR	128 ± 47	119 ± 43	134 ± 59

与正常对照组比较,* $P < 0.05$,与轻度ICP组比较,** $P < 0.05$ 。

2.4 炎症标志物与TBA的相关性分析

将轻、重度ICP组患者疾病治疗前的炎症标志物与TBA进行线性相关分析,结果发现WBC、MPV、NLR与TBA具有正相关性($P < 0.05$,图1)。同时得知PLT、PLR、RDW与TBA没有显著相关性($P > 0.05$)。

3 讨论

ICP是妊娠期一种常见的肝脏疾病,该病的发病率在全球范围内具有明显的地域差异^[6]。ICP一

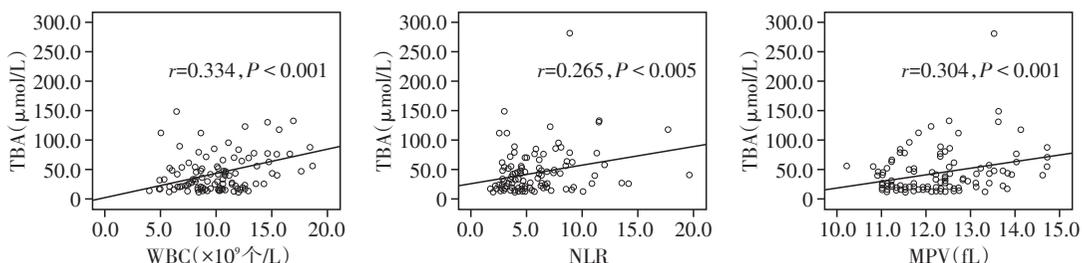


图1 白细胞(WBC)、中粒细胞细胞比值(NLR)、平均血小板体积(MPV)与总胆汁酸(TBA)的线性关系

般发生在妊娠中期或晚期,其发病特征以TBA升高($\geq 10 \mu\text{mol/L}$)为主,同时伴随皮肤瘙痒和ALT的升高^[7]。目前ICP的发病机制尚不完全明确,除了环境因素、营养匮乏、高激素水平以及遗传易感性与ICP的发生具有一定关联外,有研究发现炎症反应也可能是影响ICP发生发展的重要因素之一^[8]。当肝脏分泌的胆汁量迅速减少时,由于炎症反应的负急性期反应,胆汁就会出现淤积。有研究表明,在发生阻塞性胆汁淤积时,中性粒细胞等炎性细胞就会被激活并进入肝脏,引起严重的肝脏损伤^[8]。

肝酶水平的升高(特别是ALT和AST)对于ICP的诊断是必不可少的^[9-10]。本研究发现,虽然ICP组患者的ALT、AST均显著高于正常对照组,但ALT、AST水平在轻、重度ICP组均无显著差异($P > 0.05$),这项结论与Yayla等^[11]研究的结论一致,却与Kirbas等^[12]研究的结论相反。同时,Mays等^[9]通过大量的文献研究发现,目前国际上关于肝酶水平对ICP程度判定的研究尚无达成明确共识。TBA是目前诊断ICP和病情程度判定中最常用的实验室指标,然而Kirbas等^[12]研究发现,测量方法、禁食情况、研究人群、诊断年龄都会对TBA的cut-off值产生很大的影响。

炎症标志物是一项省时、容易获得的实验室检测指标。最近研究报告表明,WBC、NLR与心血管疾病、恶性肿瘤、囊性纤维化和家族性地中海热患者的不良预后有关^[4-5]。本研究收集并分析了各组患者疾病治疗前的全血细胞炎性标志物和肝功能血液指标,研究结果发现总胆汁酸与WBC、NLR的关系呈正相关性,说明总胆汁酸的升高与白细胞和中性淋巴比率的升高存在着一定关联,同时,本研究对比分析了各组炎性标志物的差异,结果发现重度ICP组患者的WBC数量、NLR均显著高于轻度ICP组和正常对照组,说明炎症标志物WBC和NLR在判定ICP病情程度中具有重要的临床意义。

MPV是目前常用的表示血小板体积大小的指

标,同时也代表了血小板活化指数^[13-14]。血小板通过释放凝血酶,在炎症反应和血管生成中起重要作用^[15]。目前,关于MPV与ICP程度判定的研究较少,Oztas等^[16]发现,与正常对照组相比,ICP患者MPV明显增大,当MPV指标超过11.2 fL后,患者早产的可能增加。在本研究中发现,总胆汁酸水平与MPV具有正相关性,说明高胆汁酸与血小板体积增大具有一定关联。同时本研究发现虽然轻度ICP组PLT含量显著低于正常对照组,但是PLT含量在轻、重度ICP组中没有显著性差异,同时发现重度ICP组患者的MPV显著高于轻度ICP组和正常对照组。说明炎症标志物MPV在判定ICP病情程度中同样具有重要的临床意义。

本研究主要检测的是ICP患者疾病治疗前的炎症标志物指标,在接下来的研究中将把研究重点放在ICP患者的整个疾病发展和治疗过程中,进一步探究炎症标志物的变化趋势与TBA水平变化趋势的相关性,证明炎症标志物在判定ICP病情程度上的临床意义,从而为临床医生对疾病程度的判定提供更有利的依据。

[参考文献]

- [1] 赵爱荣. 妊娠期肝内胆汁淤积症的研究[J]. 医疗装备, 2018,31(6):194-195
- [2] 徐 晖,黄夏冰,伍 涛. 妊娠期肝内胆汁淤积症患者相关生化指标的检测及临床意义[J]. 中华全科医学, 2017,15(7):1192-1197
- [3] Zhang WW, Liu KJ, Hu GL, et al. Preoperative platelet/lymphocyte ratio is a superior prognostic factor compared to other systemic inflammatory response markers in ovarian cancer patients[J]. Tumour Biol, 2015,36(11):8831-8837
- [4] 王 琳. 外周血中性粒细胞淋巴细胞比率、血小板淋巴细胞比率对小细胞肺癌患者预后价值的研究[D]. 承德:承德医学院,2017
- [5] 周学敏. 中性粒细胞与淋巴细胞比率对急性冠脉综合征患者PCI术后预后的预测[D]. 太原:山西医科大学,

(下转第1033页)

- [16] 邵高海,焦春燕,余雨,等. 单侧椎弓根螺钉置入并椎间融合对邻近椎间盘节段退变的影响[J]. 中国组织工程研究与临床康复,2011,15(13):2317-2321
- [17] Shapiro CM. The failed back surgery syndrome: pitfalls surrounding evaluation and treatment[J]. Phys Med Rehabil Clin N Am,2014,25(2):319-340
- [18] Lee CK, Langrana NA. Lumbosacral spinal fusion. A biomechanical study[J]. Spine,1984,9(6):574-581
- [19] 彭涛. 腰椎小关节囊对腰椎稳定性影响的生物力学研究[J]. 浙江中西医结合杂志,2017,27(2):96-99,175
- [20] Zhou Z, Xiong W, Li L, et al. Adjacent segmental degeneration following Wallis interspinous stabilization implantation: Biomechanical explanations and the value of magnetic resonance imaging[J]. Medicine(Baltimore),2017,96(22):e7056
- [21] Jiang YQ, Che W, Wang HR, et al. Minimum 5 year follow-up of multi-segmental lumbar degenerative disease treated with discectomy and the Wallis interspinous device[J]. J Clin Neurosci,2015,22(7):1144-1149
- [22] 包先国,孙天胜,侯景明,等. Dynesys动态内固定与腰椎融合手术的对比分析[J]. 南京医科大学学报(自然科学版),2015,35(2):225-227
- [23] Hoppe S, Schwarzenbach O, Aghayev E, et al. Long-term outcome after monosegmental L4/5 stabilization for degenerative spondylolisthesis with the Dynesys device [J]. Clin Spine Surg,2016,29(2):72-77
- [24] Liu C, Wang L, Tian JW. Early clinical effects of the Dynesys system plus transfacet decompression through the Wiltse approach for the treatment of lumbar degenerative diseases[J]. Med Sci Monit,2014,20:853-859

[收稿日期] 2018-11-04

(上接第1005页)
2017

- [6] 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):1601-1602
- [7] 陈学海,漆洪波. 妊娠期肝内胆汁淤积症相关问题[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2015,31(12):1100-1102
- [8] 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
- [9] Mays JK. The active management of intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. Curr Opin Obstet Gynecol,2010,22:100-103
- [10] 龚源. 妊娠期肝内胆汁淤积症胆汁酸、肝酶指标与围生儿预后的关系[J]. 检验医学与临床,2016,13(10):1420-1422
- [11] Yayla Abide Ç, Vural F, Kılıcı C, et al. Can we predict severity of intrahepatic cholestasis of pregnancy using inflammatory markers?[J]. Turk J Obstet Gynecol,2017,14(3):160-165
- [12] 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
- [13] 张洁,俎德学. 妊娠期肝内胆汁淤积症患者血小板活化及凝血功能的改变[J]. 中国妇幼保健,2018,33(7):1669-1671
- [14] Kisucka J, Butterfield CE, Duda DG, et al. Platelets and platelet adhesion support angiogenesis while preventing excessive hemorrhage[J]. Proc Natl Acad Sci USA,2006,103:855-860
- [15] 王敏. 妊娠期肝内胆汁淤积症血小板及凝血指标对妊娠结局影响[J]. 实用中西医结合临床,2018,18(3):93-95
- [16] Oztas E, Erkenekli K, Ozler S, et al. Can routine laboratory parameters predict adverse pregnancy outcomes in intrahepatic cholestasis of pregnancy? [J]. J Perinat Med,2015,43:667-674

[收稿日期] 2018-10-14