

妊娠期肝内胆汁淤积症孕妇血清和脐静脉血中鸢尾素水平及与临床指标的相关性

朱桂圆, 罗丽琼, 钟雪莉, 李莉, 陈婕, 向兰花 (深圳市龙华区人民医院 产科, 广东 深圳518000)

摘要: **目的** 分析妊娠期肝内胆汁淤积症 (intrahepatic cholestasis of pregnancy, ICP) 孕妇血清及脐带血中鸢尾素水平及与临床指标的相关性。**方法** 选取2017年11月至2019年11月深圳市龙华区人民医院收治的84例ICP患者为研究对象。依据ICP严重程度将患者分为轻症组 (50例) 和重症组 (34例), 另选择同时期来本院进行孕期保健的60例正常孕妇为健康组。采集全部孕妇空腹上臂静脉血样本及产后3 min内脐静脉血样本, 分别进行血清鸢尾素水平及各临床指标的检测。比较各组间年龄、妊娠周期、体重指数 (body mass index, BMI)、血压、胎儿体质量、新生儿Apgar评分、脐动脉阻力指数 (resistance index, RI)、脐动脉收缩期最大血流速度/舒张期末期血流速度 (S/D)、甘油三酯 (triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、总胆固醇 (total cholesterol, TC)、脂蛋白、载脂蛋白A-I、载脂蛋白B、载脂蛋白比值、丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶 (aspartate aminotransferase, AST)、碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP)、 γ -谷氨酰转移酶 (gamma glutamyltransferase, GGT)、总胆汁酸、直接胆红素 (direct bilirubin, DBil)、总胆红素 (total bilirubin, TBil)、胆碱酯酶、肌酐、尿素、胱抑素C、葡萄糖及同型半胱氨酸 (homocysteine, Hcy) 水平。采用Pearson相关性分析上述临床相关指标与ICP孕妇血清及脐静脉血中鸢尾素水平间的相关性。采用多因素Logistic回归分析ICP孕妇胎儿出生体质量低的影响因素。**结果** 轻症组胎儿体质量、HDL-C和TG水平均显著低于健康组, ALT、AST、GGT及总胆汁酸水平均显著高于健康组 (P 均 < 0.05)。重症组妊娠周期、胎儿体质量、HDL-C及Hcy水平均显著低于健康组和轻症组, TG、LDL-C、TC、ALT、AST、ALP、GGT、总胆汁酸、DBil、TBil及肌酐水平均显著高于健康组和轻症组 (P 均 < 0.05)。3组患者脐静脉血中鸢尾素水平均显著低于血清中鸢尾素水平 [健康组: (596.03 ± 160.57) ng/L vs (902.47 ± 153.17) ng/L; 轻症组: (650.95 ± 162.78) ng/L vs (1031.02 ± 136.87) ng/L; 重症组: (860.28 ± 96.88) ng/L vs (1096.24 ± 152.68) ng/L], 健康组和轻症组患者脐静脉血中鸢尾素水平均显著低于重症组 (P 均 < 0.05)。ICP孕妇各项临床相关指标与血清中鸢尾素水平均无相关性 (P 均 > 0.05); 胎儿体质量与脐静脉血中鸢尾素水平呈负相关 ($r = -0.386$, $P = 0.042$), 脐动脉S/D值、TG、LDL-C、TC、ALT、AST、GGT、总胆汁酸及DBil与脐静脉血中鸢尾素水平呈正相关 (P 均 < 0.05)。Logistic回归分析表明血清中鸢尾素水平 ($OR = 1.874$, 95%CI: 1.361~8.242, $P < 0.001$) 及脐静脉血中鸢尾素水平 ($OR = 1.868$, 95%CI: 1.359~8.084, $P < 0.001$) 为ICP孕妇胎儿出生体质量低的独立危险因素, 孕周为保护因素 ($OR = 0.121$, 95%CI: 0.032~0.951, $P = 0.113$)。**结论** 鸢尾素水平与ICP具有一

定的关联。脐静脉血中鸢尾素水平显著低于血清中鸢尾素水平,轻症ICP患者脐静脉血中鸢尾素水平显著低于重症患者。ICP孕妇胎儿出生体质量降低可能与鸢尾素在能量及脂肪代谢方面的作用有关。

关键词: 妊娠期肝内胆汁淤积症; 鸢尾素; 脐静脉血; 血清; 孕妇

Levels of irisin in serum and umbilical vein blood of pregnant women with intrahepatic cholestasis of pregnancy and the relationship with clinical indicators

Zhu Guiyuan, Luo Liqiong, Zhong Xueli, Li Li, Chen Jie, Xiang Lanhua (Department of Obstetrics, Longhua District People's Hospital, Shenzhen 518000, Guangdong Province, China)

Abstract: Objective To analyze the levels of irisin in serum and umbilical vein blood of pregnant women with intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP) and the relationship with clinical indicators. **Methods** Total of 84 patients with ICP in Longhua District People's Hospital from November 2017 to November 2019 were selected and divided into mild group (50 cases) and severe group (34 cases) according to the severity of ICP. Another 60 normal pregnant women who came to our hospital at the same time for health care during pregnancy were selected as healthy group. All pregnant women's fasting upper arm venous blood samples and umbilical venous blood samples within 3 minutes after delivery were collected to detect the irisin level and biochemical indicators. Age, gestational cycle, body mass index (BMI), blood pressure, fetal weight, neonatal Apgar score, umbilical artery resistance index (RI), maximum systolic/end diastolic blood flow velocity of umbilical artery (S/D), triglyceride (TG), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), total cholesterol (TC), lipoprotein, apolipoprotein A-I, apolipoprotein B, apolipoprotein ratio, alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), alkaline phosphatase (ALP), γ -glutamyltransferase (GGT), total bile acid, direct bilirubin (DBil), total bilirubin (TBil), cholinesterase, creatinine, urea, cystatin C, glucose and homocysteine (Hcy) of patients in all groups were compared. Pearson correlation analysis was used to analyze the correlation between the above clinical relevant indicators and irisin levels in serum and umbilical veins in pregnant women with ICP. Multivariate Logistic regression was used to analyze the risk factors of low fetal birth mass of ICP patients. **Results** The fetal weight, HDL-C level and TG level of patients in mild group were significantly lower than those of healthy group, and the levels of ALT, AST, GGT and total bile acid were significantly higher than those of healthy group (all $P < 0.05$). Gestational cycle, fetal weight, HDL-C and Hcy level of patients in severe group were significantly higher than those of healthy group and mild group, levels of TG, LDL-C, TC, ALT, AST, ALP, GGT, total bile acid, DBil, TBil and creatinine were significantly lower than those of healthy group and mild group (all $P < 0.05$). The umbilical vein blood irisin level of patients in the three groups were significantly lower than those in serum [healthy group: (596.03 ± 160.57) ng/L vs (902.47 ± 153.17) ng/L; mild group: (650.95 ± 162.78) ng/L vs (1031.02 ± 136.87) ng/L; severe group: (860.28 ± 96.88) ng/L vs (1096.24 ± 152.68) ng/L], the umbilical vein blood irisin level of patients in healthy group and mild group were significantly lower than that of severe group (all $P < 0.05$). There were no correlation between the clinical indicators and serum irisin level in pregnant women with ICP (all $P > 0.05$). There was a negative correlation between fetal weight and irisin level in umbilical venous blood ($r = -0.386$, $P = 0.042$). S/D value, TG, LDL-C, TC, ALT, AST, GGT, total bile acid and DBil were positively correlated with irisin level in umbilical

venous blood (all $P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that the levels of irisin in serum ($OR = 1.874$, 95%CI: 1.361~8.242, $P < 0.001$) and umbilical vein blood ($OR = 1.868$, 95%CI: 1.359~8.084, $P < 0.001$) were independent risk factors for low birth weight, and gestational cycle was a protective factor ($OR = 0.121$, 95%CI: 0.032~0.951, $P = 0.113$). **Conclusions** Irisin level was somewhat associated with ICP. The umbilical vein blood irisin level was significantly lower than that in serum, the umbilical vein blood irisin level of patients with mild ICP was significantly lower than that of patients with severe ICP. In addition, the decrease of fetal birth weight of ICP patients may be related to the effect of irisin on energy and fat metabolism.

Key words: Intrahepatic cholestasis of pregnancy; Irisin; Umbilical vein blood; Serum; Pregnant women

妊娠期肝内胆汁淤积症(intrahepatic cholestasis of pregnancy, ICP)是妊娠中期和晚期特有的并发症之一,孕妇可出现胆汁酸水平升高及皮肤瘙痒等临床表现,且对胎儿影响较大,易出现难以预测的胎儿突然死亡情况,严重威胁胎儿生命安全^[1]。通常在孕妇分娩后症状即可改善,但当其口服激素类避孕药或再次妊娠时疾病复发率较高。ICP受遗传和环境等因素影响,临床对于ICP发病机制及引起围产儿不良妊娠结局的机制尚未完全明确,因而限制了ICP治疗药物的发展,当前临床尚缺乏安全且疗效确切、适合妊娠期使用的治疗药物,在一定程度上限制了ICP治疗效果的提升^[2]。鸢尾素是经蛋白水解酶剪切纤维连接蛋白III型结构域蛋白5而形成的一种包含112个氨基酸残基的多肽。有研究表明,鸢尾素对改善机体糖代谢及脂肪代谢具有重要意义,其可将机体能量转化为热量排出体外,进而提升能量消耗水平^[3]。为更好地探寻ICP在治疗过程中的相关监测靶点,对鸢尾素在机体中的代谢变化进行检测十分必要。本研究对ICP患者血清及脐带血中鸢尾素水平进行了分析,现报告如下。

1 资料和方法

1.1 研究对象 选取2017年11月至2019年11月深圳市龙华区人民医院收治的84例ICP患者为研究对象进行前瞻性研究,病例均连续纳入,依据严重程度将其分成轻症组(50例)及重症组(34例)。另选择同时期来本院进行孕期保健的60例正常孕妇为健康组。纳入标准:①全部孕妇均为单胎妊娠;②轻症组及重症组患者均符合ICP诊断标准及分级标准。ICP诊断标准^[4]:①患者空腹状态血清总胆汁酸 $\geq 10 \mu\text{mol/L}$;②分娩后24~48 h皮肤瘙痒症状消失,产后4~6周肝功能指标恢复正常;③患者胆汁酸水平正常,但无诱因下血清丙氨酸氨基转移酶

(alanine aminotransferase, ALT)及天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)水平升高。ICP分级标准^[5]:轻症指 $10 \mu\text{mol/L} \leq$ 血清总胆汁酸 $< 40 \mu\text{mol/L}$,仅出现轻度皮肤瘙痒症状;②重症指血清总胆汁酸 $\geq 40 \mu\text{mol/L}$,出现严重皮肤瘙痒症状,同时伴有复发性ICP等。排除标准:①多胎妊娠者;②伴有妊娠期其他疾病者,如妊娠期糖尿病、妊娠期高血压等^[6];③长时间使用避孕药者;④妊娠前即存在肝功能损伤性疾病者,如肝炎、肝硬化等;⑤心脏功能存在明显异常者;⑥患者存在严重认知功能障碍,无法正常进行言语交流者。患者及其家属享有知情同意权,自愿签署知情同意书。本研究经医院伦理委员会审核通过,批件号:2018-LC-026。

1.2 研究方法 孕妇入院时采集空腹上臂静脉血10 ml,并在产妇产后3 min内采集脐静脉血5 ml。将血样放置在室温中2 h,1000 r/min离心20 min,离心半径为13.5 cm,留取上层血清,置于-80℃冰箱中保存备用。使用酶联免疫吸附法检测血清和脐静脉血中鸢尾素水平,检测试剂盒采购自上海臻科生物科技有限公司,全部操作均严格依据试剂盒使用说明进行。根据新生儿出生体质量分为正常体质量组(出生体质量 $\geq 2500 \text{ g}$)46例和低出生体质量组(出生体质量 $< 2500 \text{ g}$)38例。

1.3 观察指标 入院时对孕妇进行生物化学指标检测,观察全部孕妇临床相关指标,主要包括年龄、妊娠周期、体重指数(body mass index, BMI)、血压、胎儿体质量、新生儿Apgar评分、脐动脉阻力指数(resistance index, RI)值、脐动脉收缩期最大血流速度/舒张期末期血流速度(S/D)值、甘油三酯(triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein

cholesterol, HDL-C)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、脂蛋白、载脂蛋白A-I、载脂蛋白B、载脂蛋白比值、ALT、AST、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、 γ -谷氨酰转移酶(gamma glutamyltransferase, GGT)、总胆汁酸、直接胆红素(direct bilirubin, DBil)、总胆红素(total bilirubin, TBil)、胆碱酯酶、肌酐、尿素、胱抑素C、葡萄糖及同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)。①比较3组孕妇上述指标间的差异;②比较每组孕妇血清及脐静脉血中鸢尾素水平。③分析上述指标同ICP孕妇血清及脐静脉血中鸢尾素水平间的相关性。④分析ICP孕妇胎儿出生体质量低的危险因素。

1.4 统计学处理 使用SPSS 20.0软件进行统计学处理,年龄、妊娠周期、BMI、血压、胎儿体质量、新生儿Apgar评分、RI值、S/D值、TG、LDL-C、HDL-C、TC、脂蛋白、载脂蛋白A-I、载脂蛋白B、载脂蛋白比值、ALT、AST、ALP、GGT、总胆汁酸、DBil、TBil、胆碱酯酶、肌酐、尿素、胱抑素C、葡萄糖、Hcy、血清鸢尾素水平以及脐静脉血中鸢尾素水平为计量资料,符合正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 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,组内两两比较采用LSD- t 检验。ICP孕妇血清及脐静脉血中鸢尾素水平与各临床指标的相关性采用Pearson相关性分析。采用Logistic回归分析ICP孕妇新生儿出生体质量低的影响因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 轻症ICP患者胎儿体质量、HDL-C和

TG水平均显著低于健康组,ALT、AST、GGT及总胆汁酸水平均显著高于健康组(P 均 < 0.05)。重症ICP患者妊娠周期、胎儿体质量、HDL-C及Hcy水平均显著低于健康组和轻症组,TG、LDL-C、TC、ALT、AST、ALP、GGT、总胆汁酸、DBil、TBil及肌酐水平均显著高于健康组和轻症组(P 均 < 0.05),见表1。

2.2 血清及脐静脉血中鸢尾素水平 3组研究对象脐静脉血中鸢尾素水平均显著低于血清中鸢尾素水平,健康组和轻症组患者脐静脉血中鸢尾素水平均显著低于重症组患者(P 均 < 0.05),见表2。

2.3 ICP孕妇临床相关指标与鸢尾素水平间的相关性 ICP孕妇各项临床相关指标与血清中鸢尾素水平均无相关性(P 均 > 0.05);胎儿体质量与脐静脉血中鸢尾素水平呈负相关($r = -0.386$, $P = 0.042$),脐动脉S/D值、TG、LDL-C、TC、ALT、AST、GGT、总胆汁酸及DBil与脐静脉血中鸢尾素水平呈正相关(P 均 < 0.05),见表3、图1。

2.4 ICP孕妇胎儿出生体质量低的影响因素 低体质量组孕妇妊娠周期显著短于正常体质量组,血清和脐静脉血中鸢尾素水平均显著高于正常体质量组(P 均 < 0.05),两组孕妇年龄及BMI差异无统计学意义(P 均 > 0.05),见表4。将妊娠周期、血清鸢尾素和脐静脉血中鸢尾素水平纳入Logistic回归分析,结果表明血清中鸢尾素水平及脐静脉血中鸢尾素水平为ICP孕妇胎儿出生体质量低的独立危险因素,孕周为保护因素,见表5。

表1 健康组、轻症ICP患者和重症ICP患者的一般资料($\bar{x} \pm s$)

| 指标 | 健康组(60例) | 轻症ICP患者组(50例) | 重症ICP患者组(34例) | F值 | P值 |
|-------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|--------|---------|
| 年龄(岁) | 28.26 \pm 1.89 | 28.32 \pm 1.95 | 28.17 \pm 1.82 | 0.060 | 0.939 |
| 妊娠周期(周) | 38.79 \pm 1.01 | 38.66 \pm 0.95 | 37.04 \pm 1.03 | 37.780 | < 0.001 |
| BMI(kg/m ²) | 27.01 \pm 2.18 | 27.09 \pm 2.21 | 27.05 \pm 2.16 | 0.020 | 0.982 |
| 胎儿体质量(g) | 3452.11 \pm 275.62 | 3301.03 \pm 268.37 | 3153.67 \pm 253.19 | 13.880 | < 0.001 |
| 新生儿Apgar评分(分) | 9.80 \pm 0.12 | 9.78 \pm 0.08 | 9.75 \pm 0.07 | 2.890 | 0.059 |
| 脐动脉RI值 | 0.54 \pm 0.13 | 0.56 \pm 0.09 | 0.52 \pm 0.11 | 1.290 | 0.278 |
| 脐动脉S/D值 | 2.09 \pm 0.25 | 2.07 \pm 0.21 | 2.11 \pm 0.28 | 0.270 | 0.760 |
| TG(mmol/L) | 4.01 \pm 1.23 | 3.32 \pm 1.11 | 4.89 \pm 1.03 | 19.090 | < 0.001 |
| LDL-C(mmol/L) | 3.42 \pm 0.58 | 3.51 \pm 0.71 | 4.83 \pm 0.45 | 67.300 | < 0.001 |
| HDL-C(mmol/L) | 2.06 \pm 0.35 | 1.85 \pm 0.23 | 1.82 \pm 0.36 | 8.730 | < 0.001 |
| TC(mmol/L) | 6.22 \pm 0.79 | 5.87 \pm 1.05 | 7.63 \pm 0.53 | 47.380 | < 0.001 |

续表 1

| 指标 | 健康组 (60例) | 轻症ICP患者组 (50例) | 重症ICP患者组 (34例) | F值 | P值 |
|---------------|----------------|----------------|----------------|----------|---------|
| 脂蛋白 (mg/L) | 153.95 ± 50.06 | 143.26 ± 42.12 | 155.95 ± 51.88 | 0.950 | 0.391 |
| 载脂蛋白A-I (g/L) | 1.87 ± 0.26 | 1.85 ± 0.21 | 1.83 ± 0.13 | 0.380 | 0.688 |
| 载脂蛋白B (g/L) | 1.26 ± 0.19 | 1.27 ± 0.26 | 1.20 ± 0.15 | 1.260 | 0.286 |
| 载脂蛋白比值 | 1.37 ± 0.38 | 1.34 ± 0.44 | 1.22 ± 0.31 | 1.690 | 0.188 |
| ALT (U/L) | 16.03 ± 5.02 | 61.78 ± 11.23 | 182.19 ± 15.62 | 2717.670 | < 0.001 |
| AST (U/L) | 19.58 ± 5.63 | 50.39 ± 12.85 | 182.17 ± 26.37 | 1283.870 | < 0.001 |
| ALP (U/L) | 176.01 ± 51.24 | 189.01 ± 62.05 | 256.69 ± 50.31 | 24.730 | < 0.001 |
| GGT (U/L) | 20.00 ± 6.39 | 31.26 ± 7.15 | 50.27 ± 8.02 | 199.260 | < 0.001 |
| 总胆汁酸 (μmol/L) | 5.69 ± 1.78 | 20.58 ± 6.81 | 70.53 ± 13.29 | 796.480 | < 0.001 |
| DBil (μmol/L) | 3.28 ± 1.05 | 3.52 ± 1.12 | 7.92 ± 2.37 | 120.88 | < 0.001 |
| TBil (μmol/L) | 10.62 ± 2.51 | 9.75 ± 3.15 | 12.36 ± 3.79 | 7.360 | < 0.001 |
| 胆碱酯酶 (U/L) | 266.29 ± 47.63 | 275.34 ± 40.18 | 260.95 ± 51.11 | 1.070 | 0.345 |
| 肌酐 (mmol/L) | 46.59 ± 8.23 | 47.21 ± 8.32 | 55.03 ± 9.22 | 12.030 | < 0.001 |
| 尿素 (mmol/L) | 4.02 ± 0.79 | 3.71 ± 0.95 | 3.53 ± 1.12 | 3.330 | 0.039 |
| 胱抑素C (mg/L) | 1.12 ± 0.13 | 1.13 ± 0.15 | 1.15 ± 0.19 | 0.420 | 0.659 |
| 葡萄糖 (mmol/L) | 4.61 ± 0.72 | 4.81 ± 1.13 | 4.89 ± 1.11 | 1.060 | 0.348 |
| Hcy (μmol/L) | 7.22 ± 2.13 | 7.48 ± 2.16 | 4.53 ± 1.18 | 26.870 | < 0.001 |

注: 健康组与轻症组相比, 妊娠周期 $t = 0.966$, $P = 0.723$, 胎儿体质量 $t = 4.164$, $P = 0.002$, TG $t = 4.453$, $P < 0.001$, LDL-C $t = 1.103$, $P = 0.568$, HDL-C $t = 4.905$, $P < 0.001$, TC $t = 3.068$, $P = 0.008$, ALT $t = 32.003$, $P < 0.001$, AST $t = 14.895$, $P < 0.001$, ALP $t = 1.745$, $P = 0.862$, GGT $t = 11.772$, $P < 0.001$, 总胆汁酸 $t = 14.344$, $P < 0.001$, DBil $t = 1.192$, $P = 0.123$, TBil $t = 2.091$, $P = 0.386$, 肌酐 $t = 0.539$, $P = 0.058$, 尿素 $t = 2.457$, $P = 0.730$, Hcy $t = 0.979$, $P = 1.072$;

健康组与重症组相比, 妊娠周期 $t = 11.595$, $P < 0.001$, 胎儿体质量 $t = 7.335$, $P < 0.001$, TG $t = 5.066$, $P < 0.001$, LDL-C $t = 15.411$, $P < 0.001$, HDL-C $t = 5.000$, $P < 0.001$, TC $t = 11.024$, $P < 0.001$, ALT $t = 103.683$, $P < 0.001$, AST $t = 70.116$, $P < 0.001$, ALP $t = 9.658$, $P < 0.001$, GGT $t = 28.230$, $P < 0.001$, 总胆汁酸 $t = 55.718$, $P < 0.001$, DBil $t = 20.555$, $P < 0.001$, TBil $t = 3.730$, $P = 0.012$, 肌酐 $t = 6.540$, $P < 0.001$, 尿素 $t = 3.464$, $P = 0.026$, Hcy $t = 9.037$, $P < 0.001$;

轻症组与重症组相比, 妊娠周期 $t = 10.365$, $P < 0.001$, 胎儿体质量 $t = 3.498$, $P = 0.021$, TG $t = 8.729$, $P < 0.001$, LDL-C $t = 13.932$, $P < 0.001$, HDL-C $t = 0.604$, $P = 0.125$, TC $t = 13.289$, $P < 0.001$, ALT $t = 72.556$, $P < 0.001$, AST $t = 54.879$, $P < 0.001$, ALP $t = 7.824$, $P < 0.001$, GGT $t = 17.120$, $P < 0.001$, 总胆汁酸 $t = 41.450$, $P < 0.001$, DBil $t = 18.822$, $P < 0.001$, TBil $t = 5.403$, $P < 0.001$, 肌酐 $t = 5.851$, $P < 0.001$, 尿素 $t = 1.229$, $P = 0.975$, Hcy $t = 9.571$, $P < 0.001$ 。

表 2 健康组、轻症组 ICP 患者和重症组 ICP 患者血清及脐静脉血中鸢尾素水平 ($\bar{x} \pm s$, ng/L)

| 组别 | 例数 | 血清 | 脐静脉血 | t值 | P值 |
|---------|----|------------------|-----------------|--------|---------|
| 健康组 | 60 | 902.47 ± 153.17 | 596.03 ± 160.57 | 10.697 | < 0.001 |
| 轻症组 | 50 | 1031.02 ± 136.87 | 650.95 ± 162.78 | 12.637 | < 0.001 |
| 重症组 | 34 | 1096.24 ± 152.68 | 860.28 ± 96.88 | 7.609 | < 0.001 |
| F值 | | 21.260 | 35.360 | - | - |
| P值 | | < 0.001 | < 0.001 | - | - |
| t_1 值 | | 6.433 | 2.723 | - | - |
| P_1 值 | | < 0.001 | 0.064 | - | - |
| t_2 值 | | 8.650 | 11.686 | - | - |
| P_2 值 | | < 0.001 | < 0.001 | - | - |
| t_3 值 | | 2.811 | 8.940 | - | - |
| P_3 值 | | 0.058 | < 0.001 | - | - |

注: t_1 、 P_1 为健康组与轻症组相比, t_2 、 P_2 为健康组与重症组相比, t_3 、 P_3 为轻症组与重症组相比; “-” 为无相关数据。

表3 ICP 孕妇临床相关指标与鸢尾素水平间的相关性

| 指标 | 血清中鸢尾素水平 | | 脐静脉血中鸢尾素水平 | |
|------------|------------|------------|------------|------------|
| | <i>r</i> 值 | <i>P</i> 值 | <i>r</i> 值 | <i>P</i> 值 |
| 年龄 | 0.195 | 0.215 | 0.011 | 0.324 |
| 妊娠周期 | 0.080 | 0.457 | -0.192 | 0.053 |
| 体重指数 | 0.245 | 0.102 | 0.078 | 0.641 |
| 胎儿体质量 | 0.013 | 0.323 | -0.555 | 0.002 |
| 新生儿Apgar评分 | 0.041 | 0.562 | 0.047 | 0.532 |
| 脐动脉RI值 | 0.036 | 0.611 | -0.128 | 0.326 |
| 脐动脉S/D值 | 0.062 | 0.480 | 0.600 | < 0.001 |
| TG | 0.011 | 0.334 | 0.595 | < 0.001 |
| LDL-C | 0.014 | 0.321 | 0.792 | < 0.001 |
| HDL-C | 0.040 | 0.565 | 0.196 | 0.087 |
| TC | 0.052 | 0.502 | 0.701 | < 0.001 |
| 脂蛋白 | 0.057 | 0.496 | 0.044 | 0.552 |
| 载脂蛋白A-I | 0.237 | 0.089 | 0.112 | 0.287 |
| 载脂蛋白B | 0.041 | 0.563 | 0.048 | 0.557 |
| 载脂蛋白比值 | 0.004 | 0.816 | 0.076 | 0.473 |
| ALT | 0.014 | 0.320 | 0.655 | < 0.001 |
| AST | 0.008 | 0.802 | 0.732 | < 0.001 |
| ALP | -0.042 | 0.571 | 0.013 | 0.320 |
| GGT | 0.127 | 0.263 | 0.750 | < 0.001 |
| 总胆汁酸 | 0.026 | 0.684 | 0.661 | < 0.001 |
| DBil | 0.014 | 0.321 | 0.698 | < 0.001 |
| TBil | 0.109 | 0.352 | 0.024 | 0.618 |
| 胆碱酯酶 | -0.046 | 0.683 | 0.171 | 0.204 |
| 肌酐 | 0.093 | 0.106 | 0.207 | 0.063 |
| 尿素 | 0.151 | 0.290 | 0.015 | 0.320 |
| 胱抑素C | 0.046 | 0.671 | 0.205 | 0.073 |
| 葡萄糖 | -0.016 | 0.317 | -0.005 | 0.882 |
| Hcy | 0.055 | 0.512 | 0.049 | 0.547 |

表4 正常体质量组和低体质量组新生儿 ICP 孕妇年龄、妊娠周期、BMI 及鸢尾素水平 ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数 | 孕妇年龄 (岁) | 妊娠周期 (周) | 孕妇BMI (kg/m ²) | 血清鸢尾素 (ng/L) | 脐静脉血中鸢尾素 (ng/L) |
|------------|----|--------------|--------------|----------------------------|------------------|-----------------|
| 正常体质量组 | 46 | 28.27 ± 1.96 | 38.74 ± 0.97 | 27.05 ± 2.20 | 1021.34 ± 135.23 | 645.93 ± 108.41 |
| 低体质量组 | 38 | 28.25 ± 1.90 | 37.13 ± 0.94 | 27.06 ± 2.21 | 1110.27 ± 153.29 | 869.31 ± 114.05 |
| <i>t</i> 值 | | 0.047 | 7.678 | 0.021 | 2.824 | 9.181 |
| <i>P</i> 值 | | 0.963 | < 0.001 | 0.984 | 0.006 | < 0.001 |

表5 ICP 孕妇胎儿出生体质量低的影响因素

| 危险因素 | <i>B</i> | <i>SE</i> | Wald χ^2 | <i>P</i> 值 | <i>OR</i> 值 | 95% <i>CI</i> |
|------------|----------|-----------|---------------|------------|-------------|---------------|
| 孕周 | -2.112 | 1.970 | 6.115 | 0.113 | 0.121 | 0.032~0.951 |
| 血清中鸢尾素水平 | 0.628 | 4.127 | 0.371 | < 0.001 | 1.874 | 1.361~8.242 |
| 脐静脉血中鸢尾素水平 | 0.625 | 4.138 | 0.382 | < 0.001 | 1.868 | 1.359~8.084 |
| 常数项 | -6.215 | 2.215 | 1.087 | 0.003 | 0.002 | - |

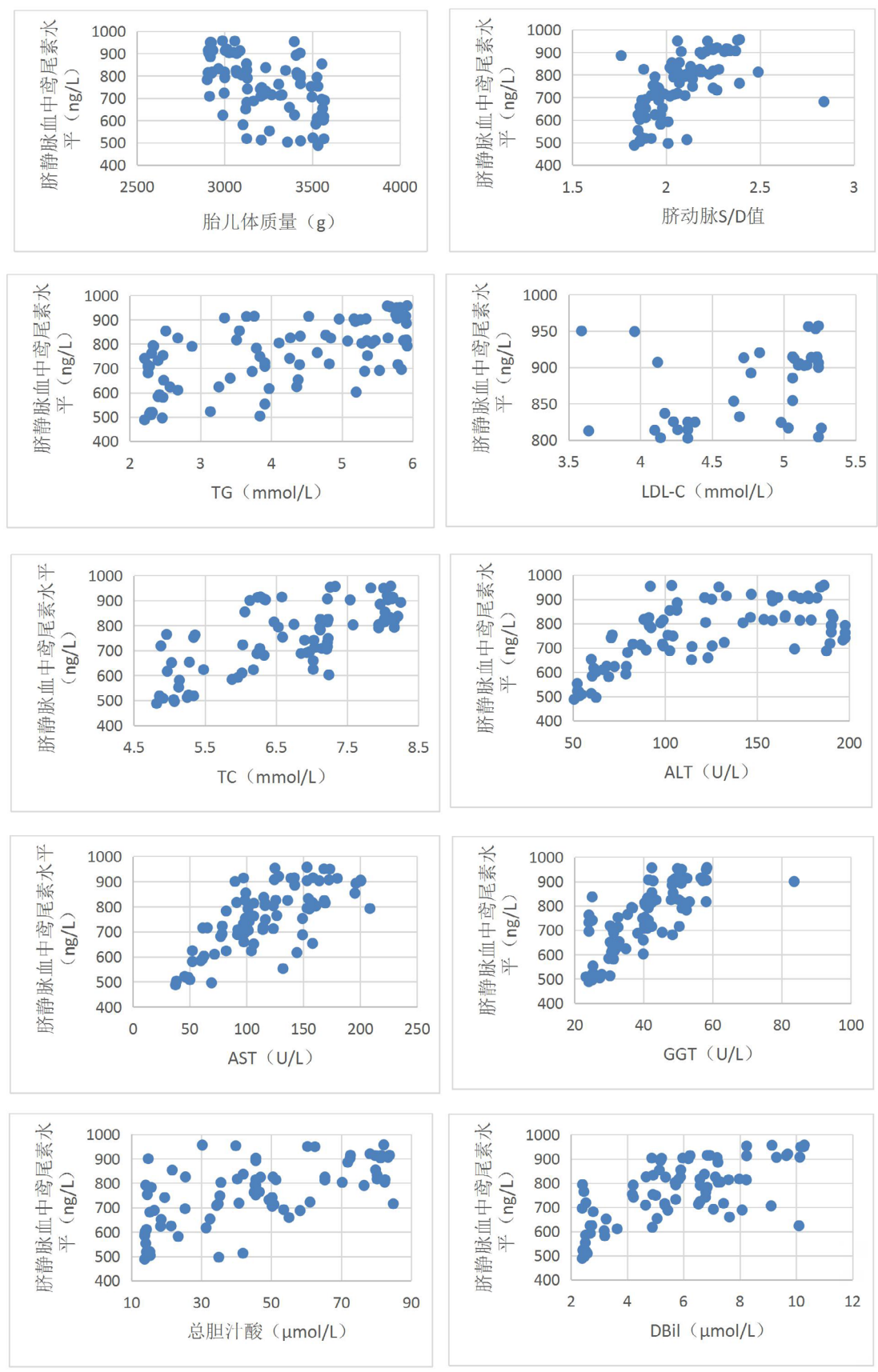


图1 ICP 孕妇临床相关指标与总胆红素水平间的相关性的部分散点图

3 讨论

ICP是妊娠期常见肝病,其病因尚未完全明确,可能与免疫因素、雌激素水平、甲状腺激素水平及遗传等有关^[7]。妊娠期女性体内雌激素水平显著升高,导致肝细胞膜中磷脂和胆固醇比值升高,进而影响胆酸通透性,胆汁流出受阻,并且还会改变肝细胞蛋白质合成,进一步增加胆汁回流,使血液中胆酸水平显著升高,刺激子宫平滑肌,出现早产等情况,胆汁酸毒性还会使胎儿发生宫内窘迫及窒息,从而造成胎儿死亡^[8,9]。因此,对ICP进行深入了解对改善疾病预后具有积极意义。

研究表明,锻炼后肌肉会分泌一种过氧化物酶体增殖物激活受体- γ 共激活因子-1 α (peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator-1 α , PGC-1 α),其调控的下游因子之一可通过剪切和修饰形成鸢尾素^[10]。陈嘉卿等^[11]研究表明,正常孕妇及轻症ICP孕妇机体鸢尾素水平显著低于重症ICP孕妇,且外周血中鸢尾素水平明显高于脐带血内水平,因此其认为鸢尾素水平可作为判断ICP病理生理过程的重要指标^[12]。ICP孕妇胆汁酸代谢功能紊乱导致肝功能指标异常。ALT及AST属于非特异性细胞内功能酶,肝细胞中的ALT主要存在于非线粒体中,而80%左右的AST存在于线粒体中^[13,14]。当肝细胞受到损伤后,由于细胞膜通透性增加,细胞质中ALT及AST大量释放入血,血清ALT及AST水平升高^[15]。ICP患者机体ALP水平显著升高,与血清胆红素升高水平接近,细胞氧化磷酸化受到抑制,线粒体被破坏,ATP生成减少,导致胎儿能量储备力下降^[16,17]。GGT存在于微粒体及细胞膜上,可参与谷胱甘肽代谢,而血清中GGT主要来源于肝胆系统,GGT在肝脏中全面分布于肝细胞毛细血管一侧及整个胆管系统中,当患者肝内胆汁排泄受阻时,会引起GGT水平升高^[18,19]。因此,本研究中轻症及重症患者ALT、AST、ALP、GGT、总胆汁酸、直接胆红素及总胆红素水平显著高于健康者。在妊娠期间,为保障胎儿可获得充足脂类物质,孕妇机体血脂水平通常高于非妊娠状态,因此妊娠期间,机体脂肪吸收功能显著提升,雌激素及孕激素水平有相应改变,正常妊娠孕妇可出现生理性血脂升高现象,但ICP患者由于胆汁淤积造成肝功能损伤,肝脏对脂肪的代谢功能发生紊乱,无法维持血脂动态平衡^[20,22],并且肝脏合成胆固醇的能力提升,使血液中总胆固醇水平增加,也增加了不良妊娠结局的风险。鸢尾素对白色脂肪细胞可发挥一定作用,通过诱导可将其转化为棕色脂肪细胞^[23,24]。棕色脂肪细胞具有较高的

产热效率,其被激活后,可快速消耗机体脂肪及葡萄糖,促进产热和代谢^[25,26]。本研究中重症组患者血脂水平高于轻症组和健康组,同时,当机体TG和TC水平升高时,血清鸢尾素水平也升高,提示ICP孕妇机体内脂代谢功能紊乱,而鸢尾素可能起到降低胆固醇及脂肪的作用。本研究表明轻症组与重症组患者脐静脉血中鸢尾素水平与胎儿出生体质量呈负相关。进一步Logistic回归分析表明,血清中鸢尾素水平及脐静脉血中鸢尾素水平均为胎儿出生体质量低的独立危险因素。其原因可能是受到机体内某些因素的影响,胎盘组织中鸢尾素生成及转运功能受到抑制,从而使脐静脉血中鸢尾素水平降低^[27]。提示鸢尾素可能通过促进脂肪及能量代谢降低胎儿出生体质量。

综上,鸢尾素水平与ICP疾病具有一定关联,但其在ICP中的作用还需进一步研究,以便为临床ICP的治疗提供参考。

参考文献

- [1] KÜÇÜKÇONGAR YAVAŞ A, ÇAVDARLI B, ÜNAL UZUN Ö, et al. A novel etiologic factor of highly elevated cholestanol levels: progressive familial intrahepatic cholestasis[J]. J Pediatric Endocrinol Metab, 2020, 33(5): 665-669.
- [2] LYDIE O N, NKOUNKOU V R, IBARA B A, et al. Severe variant of sickle cell intrahepatic cholestasis a difficult approach diagnosis clinical presentation and outcome in adult population in the congo[J]. Open J Blood Dis, 2020, 10(2): 41-47.
- [3] 段楚瑶, 陈庆山, 汪黎明, 等. 熊去氧胆酸治疗妊娠期肝内胆汁淤积症患者疗效研究[J]. 实用肝脏病杂志, 2019, 22(6): 864-867.
- [4] 谢幸, 孔北华. 妇产科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 298, 249.
- [5] 沈铿, 马丁. 妇产科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 313.
- [6] 张建华, 李秀华. 胎盘胆汁酸转运体及核受体与妊娠期肝内胆汁淤积症的研究进展[J]. 中国生育健康杂志, 2020, 31(1): 87-89.
- [7] 段兴平, 王燕, 黄常友, 等. 妊娠期肝病的临床特征及研究进展[J]. 临床肝胆病杂志, 2020, 36(6): 1407-1411.
- [8] 何静媛. 肝内胆汁淤积症孕妇总胆汁酸水平与新生儿脐胆汁酸及围生儿结局的关系[J]. 临床输血与检验, 2020, 22(2): 181-184.
- [9] 李侠, 肖维. 丁二磺酸腺苷蛋氨酸联合熊去氧胆酸对妊娠期肝内胆汁淤积症患者胆汁酸、肝功能及妊娠结局的影响[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2019, 11(4): 55-60.
- [10] 郭翔, 杨可, 周毛婴, 等. 妊娠期糖尿病患者血清鸢尾素水平与糖脂代谢、妊娠结局的相关性[J]. 中国妇幼保健, 2020, 35(8): 1383-1385.
- [11] 陈嘉卿, 马俊如, 石秉知, 等. 妊娠期肝内胆汁淤积症患者血清、脐静脉血鸢尾素水平变化及相关性研究[J]. 现代妇产科进展, 2019, 28(3): 202-205.
- [12] 汤人夷, 胡群凤, 彭莉晴. 妊娠期肝内胆汁淤积症患者血脂、肝功能和雌激素水平的变化及临床意义[J]. 实用肝脏病杂志, 2019, 22(6): 860-863.
- [13] 武晶, 王纯静, 李金艳, 等. 妊娠期肝内胆汁淤积症患者血脂、肝功能、雌激素水平的变化及其与新生儿不良结局的关联性[J]. 海南医学, 2019, 30(19): 2511-2514.

- [14] 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): 1192-1193, 1197.
- [15] 肖文波. 脂代谢检测对妊娠期肝内胆汁淤积症的防治价值分析[J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(14): 3140-3143.
- [16] 陈嘉卿, 马俊如, 李琴. 鸢尾素与妊娠期肝内胆汁淤积症的关系[J]. 中国生育健康杂志, 2019, 30(5): 490-492, 495.
- [17] 胡玉藏, 倪文璐. 超声VVI技术联合Tei指数对肝内胆汁淤积症孕妇胎儿心功能异常的检测价值[J]. 肝脏, 2020, 25(5): 541-544.
- [18] 王倩, 苏慧宗, 李玥, 等. 茵陈术附汤抑制TLR4/NF- κ B通路对 α -萘异硫氰酸酯诱导肝内胆汁淤积症模型小鼠肝损伤的保护作用[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2020, 25(6): 601-609.
- [19] 田小飞, 马欢. 妊娠肝内胆汁淤积症产妇血清总胆汁酸、甘胆酸水平检测及新生儿肺损伤状况分析[J]. 实用临床医药杂志, 2019, 23(22): 85-87.
- [20] 陈慧婷, 周永健. 妊娠期肝内胆汁淤积症诊断与管理[J]. 实用肝脏病杂志, 2020, 23(1): 后插1-后插3.
- [21] 李阳芳, 程群仙, 李航, 等. 妊娠期肝内胆汁淤积症孕妇总胆汁酸水平与妊娠不良结局研究[J]. 肝脏, 2019, 24(7): 817-818.
- [22] 谢佳, 刘秀丽, 李驰花. 血清CG与TBA水平联合检测对早发型妊娠期肝内胆汁淤积症孕妇围产儿结局的预测价值[J]. 中国病案, 2020, 21(3): 107-110.
- [23] 陶军跃, 柳素青, 方丽娟. 妊娠期肝内胆汁淤积症患者总胆汁酸水平及妊娠结局分析[J]. 中国妇幼保健, 2019, 34(18): 4152-4154.
- [24] 王瑞, 乔媛, 吴益青. 妊娠肝内胆汁淤积症患者血清胆汁酸、肝酶指标检测及妊娠结局分析[J]. 海南医学, 2019, 30(24): 3159-3162.
- [25] 江杰妮, 李佳平, 陈小凤, 等. 妊娠期肝内胆汁淤积症药物治疗机制及进展[J]. 中国妇幼健康研究, 2019, 30(3): 378-381.
- [26] 郑双云, 韦瑞红, 李育红, 等. 脂联素在妊娠期肝内胆汁淤积症中的定量检测和临床意义[J]. 中国病案, 2020, 21(1): 98-100.
- [27] 张雅丽, 马颖, 郭咏梅. 妊娠期产妇产肝内胆汁淤积症对围产儿预后因素分析[J]. 肝脏, 2019, 24(5): 588-590.

收稿日期: 2020-07-20

朱桂圆, 罗丽琼, 钟雪莉, 等. 化疗作用妊娠期肝内胆汁淤积症孕妇血清和脐静脉血中鸢尾素水平及与临床指标的相关性[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2022, 14(1): 58-66.

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊对来稿医学名词和文字的要求

来稿中医学名词要求: 应使用全国科学技术名词审定委员会公布的名词。尚未通过审定的学科名词, 可选用最新版《医学主题词表(MeSH)》《医学主题词注释字顺表》《中医药主题词表》中的主题词。对没有通用译名的名词术语于文内第一次出现时应注明原词。中医名词术语按 GB/T 16751.1/2/3-1997 《中医临床诊疗术语疾病部分/证候部分/治法部分》和 GB/T 20348-2006 《中医基础理论术语》执行, 腧穴名称与部位名词术语按 GB/T 12346-2006 《腧穴名称与定位》和 GB/T 13734-2008 《耳穴名称与定位》执行。中西药名以最新版本《中华人民共和国药典》和《中国药品通用名称》(均由中国药典委员会编写)为准。确需使用商品名时应先注明其通用名称。中药应采用正名, 药典未收录者应附注拉丁文名称。

来稿中文字要求: 严格执行《中华人民共和国国家通用语言文字法(2000-10-31)》和新闻出版总署 2010 年 12 月 24 日发布的《关于进一步规范出版物文字使用的通知》, 以及 1992 年新闻出版总署、国家语言文字工作委员会发布的《出版物汉字使用管理规定》, 以 1986 年 10 月国家语言文字工作委员会重新发布的《简化字总表》和 1988 年 3 月国家语言文字工作委员会和新闻出版总署发布的《现代汉语通用字表》为准。

本刊编辑部