

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.14.016

TNF- α 在妊娠期肝内胆汁淤积症中表达的研究

黄 鹰

(上海市浦东新区妇幼保健院妇产科 201206)

[摘要] **目的** 探讨妊娠期肝内胆汁淤积症(ICP)患者总胆汁酸(TBA)、甘胆酸(CG)、肝生化指标、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)对产妇和围生儿的影响。**方法** 对2012年1月至2013年12月收治的164例ICP患者的临床资料进行回顾性分析,放射免疫法分析TBA、CG、TNF- α ,生化仪分析肝功能。**结果** ICP患者较健康产妇的TBA、CG、总胆红素(TBIL)、直接胆红素(DBIL)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)均有增加,即肝功能受到损伤,血清TNF- α 表达增加,重度ICP患者较轻度ICP患者上述指标升高,产后出血率增加,Apgar评分降低($P<0.05$)。**结论** ICP系高危妊娠,TNF- α 和CG、TBA共同反映ICP的病情严重程度。

[关键词] 胆汁淤积,肝内;肿瘤坏死因子- α ;妊娠;甘胆酸;总胆汁酸

[中图分类号] R714.2

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2015)14-1913-03

Research on expression of TNF- α in intrahepatic cholestasis of pregnancy

Huang Ying

(Department of Obstetrics and Gynecology, Maternal and Child Health Care Hospital of Pudong New Area, Shanghai 201206, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the influence of total bile acid (TBA), cholyglycine (CG), biochemical parameters of liver, tumor necrosis factor- α (TNF- α) in the patients of intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP) on parturients and perinatal newborns. **Methods** The clinical data in 164 cases of ICP in our hospital from January 2012 to December 2013 were retrospectively analyzed. TBA, CG and TNF- α were detected by the radioimmunoassay and TBIL, DBIL, ALT and AST were analyzed by the biochemical analyzer. **Results** TBA, CG, TBIL, DBIL and ALT in the patients with ICP were increased than those in normal pregnant women, i. e. the liver function was damaged, serum TNF- α expression was increased, the above indexes in the patients with severe ICP were increased compared with the mild ICP patients, postpartum hemorrhage volume was increased and the Apgar scores were decreased ($P<0.05$). **Conclusion** ICP is high risk pregnancy. TNF- α , CG and TBA reflect the severity degree of ICP.

[Key words] cholestasis, intrahepatic; tumor necrosis factor- α ; pregnancy; glycocholic acid; total bile acid

妊娠期肝内胆汁淤积症(intrahepatic cholestasis of pregnancy, ICP)是一种严重的妊娠中、晚期并发症,是引起围生儿死亡的重要原因,胆汁淤积是ICP主要特征,临床主要表现为皮肤瘙痒和黄疸,危害主要是引起早产、胎窘,甚至死胎,临床常用血清总胆汁酸(TBA)、甘胆酸(CG)来反映ICP的严重程度^[1]。虽经多年的研究,但至今其病因和发病机制仍未十分明确。肿瘤坏死因子- α (TNF- α)主要由激活的单核巨噬细胞产生,作为促炎细胞因子可能参与了包括ICP、妊娠高血压综合征的发病。本研究收集了本院164例ICP病例临床资料进行回顾性研究,探讨ICP的临床特点、肝功能和TNF- α 改变,分析其变化规律和相互关系,为ICP的诊治提供临床依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2012年1月至2013年12月本院产科门诊收治的164例ICP患者,平均年龄(29.3±3.2)岁,平均发病孕周(32.5±4.1)周。初产妇123例,经产妇41例,均为单胎妊娠,无妊娠期高血压疾病及糖尿病病史,无肾病、贫血等并发症。随机选取同期分娩的单胎健康产妇164例作为对照(健康妊娠组),平均年龄(28.0±4.1)岁;平均孕周(33.0±2.6)周。所有产妇全部已在门诊建卡并定期产检,产检资料完整。164例ICP患者根据严重程度分为轻度ICP组($n=68$)和重度ICP组($n=96$)。

1.2 方法

1.2.1 诊断标准 根据中华医学会妇产科学分会2011年公

布的ICP诊疗指南(第1版)^[2]:(1)在妊娠中、晚期起病;(2)主要症状是皮肤瘙痒,部位以手掌、脚掌和四肢为主,少数可有黄疸;(3)空腹CG ≥ 10.75 mmol/L,或TBA ≥ 10 μ mol/L;(4)肝功能检查有异常,主要为丙氨酸氨基转移酶(ALT)和天冬氨酸氨基转移酶(AST)升高;(5)血清胆红素水平可升高,以直接胆红素(DBIL)升高为主;(6)分娩后瘙痒和黄疸消失,肝功能恢复正常。

1.2.2 排除标准 门诊时胎监异常、羊水过少、已足37周,单纯腹部皮肤瘙痒,病毒性肝炎或其他原因诱发肝功能异常,患有心、脑、肾及糖尿病等严重疾患。

1.2.3 临床分型 根据化验指标及临床症状将ICP分为轻度和重度^[3]。(1)轻度:TBA < 40 μ mol/L,血清CG $< 2 000$ μ g/dL,瘙痒为主,无明显伴随其他症状。(2)重度:TBA ≥ 40 μ mol/L,血清CG $\geq 2 000$ μ g/dL,瘙痒严重,伴有其他临床症状。

1.2.4 治疗方法 所有患者确诊后轻度者给予熊去氧胆酸片口服治疗,剂量为15 mg/kg,每日3次,每周复查,在164例患者中,有4例用药1周后,CG和TBA正常,临床症状消失,停药,其余均用药至生产。重度者,住院治疗,进行胎心电子监护,嘱患者多休息,取左侧卧位,低流量吸氧,每日2次,使用丁二磺腺苷蛋氨酸、辅酶A、维生素C、地塞米松、苯巴比妥等联合治疗。

1.2.5 终止妊娠 依据产妇和胎儿情况决定终止妊娠时机。

表 1 ICP 患者 TNF- α 和肝生化指标 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	年龄 (岁)	孕周(周)	CG (mg/L)	TBA (μ mol/L)	TBIL (μ mol/L)	DBIL (μ mol/L)	ALT (U/L)	AST (U/L)	TNF- α (ng/mL)
重度 ICP 组	68	32 \pm 5	30.8 \pm 3.1 ^{ab}	25.3 \pm 5.2 ^{ab}	78.4 \pm 8.5 ^{ab}	50.5 \pm 7.4 ^{ab}	16.0 \pm 4.4 ^{ab}	310.3 \pm 40.6 ^{ab}	290.7 \pm 50.6 ^{ab}	14.5 \pm 5.1 ^{ab}
轻度 ICP 组	96	31 \pm 4	30.2 \pm 2.6 ^a	15.1 \pm 3.4 ^a	35.3 \pm 6.1 ^a	28.1 \pm 4.5 ^a	10.2 \pm 3.1 ^a	150.1 \pm 20.8 ^a	140.5 \pm 30.7 ^a	26.4 \pm 5.7 ^a
正常妊娠组	164	31 \pm 3	31.1 \pm 1.5	2.5 \pm 1.3	10.3 \pm 3.8	14.8 \pm 4.1	3.6 \pm 2.0	35.5 \pm 12.5	30.4 \pm 12.9	8.2 \pm 3.1

a: $P < 0.01$, 与健康妊娠组比较; b: $P < 0.05$, 与轻度 ICP 组比较。

表 2 ICP 产妇产结局的比较

组别	n	剖宫产 [n(%)]	进入产程前急诊 手术[n(%)]	羊水粪染 [n(%)]	低体重儿 [n(%)]	产中、产后 出血($\bar{x} \pm s$, mL)	终止妊娠时间 ($\bar{x} \pm s$, 周)	产后第 1 分钟 Apgar 评分($\bar{x} \pm s$, 分)
重度 ICP 组	68	53(77.9) ^{ab}	30(44.1) ^{ab}	46(67.6) ^{ab}	18(26.5) ^{ab}	190 \pm 36 ^{ab}	33.3 \pm 4.3 ^{ab}	5.2 \pm 3.1 ^{ab}
轻度 ICP 组	96	55(57.3) ^a	21(21.9) ^a	43(44.8) ^a	15(15.6) ^a	170 \pm 31 ^a	35.4 \pm 3.6 ^a	7.7 \pm 2.0 ^a
正常妊娠	164	61(37.2)	17(10.4)	21(12.8)	6(3.7)	120 \pm 48	38.1 \pm 2.0	9.1 \pm 0.8

a: $P < 0.05$, 与健康妊娠组比较; b: $P < 0.05$, 与轻度 ICP 组比较。

(1)轻度 ICP 患者如无其他产科终止妊娠指征,可持续观察至 38 周;(2)重度 ICP 患者,如果不合并其他产科终止妊娠指征,可于妊娠 35~37 周择期剖宫产;(3)无论轻度或重度,如有剖宫产指征,或估计胎儿分娩后能存活,均应及时行剖宫产。

1.2.6 检测方法 取产妇空腹静脉血 6 mL,低温以 3 000 r/min 离心 15 min,分离血清后检测。应用放射免疫法测定血清 CG(0.40~2.98 mg/L)、TBA(0~12 μ mol/L)和 TNF- α (0.74~1.54 ng/mL)。全自动生化分析仪检测 ALT(0~40 U/L)、AST(0~40 U/L)、总胆红素(TBIL)(1.7~17.1 μ mol/L)、DBIL(0~5.1 μ mol/L)。

1.3 统计学处理 应用 SPSS19.0 软件对数据进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较应用 t 检验;计数资料以率表示,组间比较应用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ICP 患者 TNF- α 和肝功能结果 ICP 指标检测轻度 ICP 组和重度 ICP 组与健康妊娠组相比,CG、TBA、TBIL、DBIL、ALT、AST、TNF- α 明显高于健康妊娠组,差异有统计学意义($P < 0.01$)。重度 ICP 组与轻度 ICP 组进行组间比较,各项指标明显增高,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

2.2 妊娠结局 ICP 产妇产剖宫产率、进入产程前急诊手术率、羊水粪染、低体质量儿发生率明显高于健康妊娠组($P < 0.05$),产中、产后出血,终止妊娠时间、产后 1 分钟 Apgar 评分情况 ICP 组不如健康妊娠组($P < 0.05$),重度 ICP 组与轻度 ICP 组也表现了类似的差异($P < 0.05$)。相关分析显示,胎儿第 1 分钟 Apgar 评分与血清 CG、TBA、TBIL、DBIL、ALT、AST、TNF- α 呈负相关,相关系数(r)分别为 -0.18、-0.21、-0.26、-0.30、-0.23、-0.31、-0.29($P < 0.05$),见表 2。

3 讨论

3.1 ICP 与肝功能 TBA、CG、TBIL、DBIL、ALT 和 AST 由肝脏产生,广泛分布于人和动物体内各种组织器官,肝细胞中含量最为丰富。本研究显示 TBA、CG、TBIL、DBIL、ALT、AST 在 ICP 中均有不同程度的升高,提示 ICP 患者肝功能受损。ICP 患者胆汁淤积是肝细胞对胆汁摄入、合成、分泌障碍所致,肝细胞膜成分及结构异常是胆汁淤积的主要原因,肝内胆汁排泄不畅进入血液循环,高浓度的胆汁酸造成胎盘绒毛表面血管痉挛,绒毛静脉血管阻力增加,胎儿血流灌注下降,同时高

浓度的胆汁酸减少了胎儿肺表面活性物质的形成,损害胎儿肺成熟使胎儿缺氧,引起早产、羊水污染、胎死宫内等并发症^[4]。胆汁酸、胆红素能通过胎盘直接对胎儿产生毒性作用,使胎儿细胞能量衰竭,氧自由基损伤,细胞凋亡、死亡等,最终造成胎窘甚至死胎。ICP 与产妇产血中雌激素水平升高及过敏体质有关,易形成胆栓引起血中胆汁酸浓度明显增加,胆红素增高,皮肤黄疸,胆汁酸存积于皮下造成瘙痒。ICP 产妇产胆汁的胆盐分泌量不足,维生素 K 的吸收减少,肝脏合成凝血因子 II、VII、IX、X 量减少致产后出血发生率增加。本研究表明,新生儿第 1 分钟 Apgar 评分 ICP 患者低于健康妊娠组,重度 ICP 组低于轻度 ICP 组,进入产程前急诊手术比例升高、羊水粪染增加,以及低体质量儿增加、产中、产后出血量增加,这些与 ICP 中 TBA、CG、TNF- α 等的变化相关。

3.2 ICP 与 TNF- α TNF- α 是重要的炎性细胞因子,主要由单核-巨噬细胞分泌,有多种生物活性,与体内其他细胞因子共同参与全身炎性和免疫反应,参与了多种炎症疾病的发生、发展。TNF- α 作用于中性粒细胞线粒体产生氧自由基,产生大量脂质过氧化物,氧化损伤组织细胞,TNF- α 和众多炎性因子参与 ICP 肝脏的损伤过程,反映在肝功能各项指标变化中;TNF- α 诱导 ICP 胎盘绒毛滋养细胞凋亡,使黏附分子的表达上调,ICP 患者发生体内免疫损伤和免疫排斥,TNF- α 可以促进雌激素在胎盘的合成和分泌,加重 ICP。本研究表明,产妇产血清 TNF- α 处于高水平,ICP 组的血清 TNF- α 水平高于健康妊娠组,重度 ICP 组则高于轻度 ICP 组,提示 TNF- α 参与了 ICP 的病理生理过程,与 ICP 的发生、发展密切相关。

3.3 ICP 危险因素 ICP 原因虽然不明,但多种因素参与了 ICP 过程,包括炎症因子网络的失衡、雌激素水平异常、硒不足、免疫功能异常、遗传背景和基因突变等,此外还包括高龄产妇(年龄大于 35 岁)^[4-5],肝胆胰疾病(如丙型肝炎、肝硬化、慢性结石性胆囊炎、胰腺炎和避孕药等导致的肝内胆汁淤积)^[6-8],家族遗传史^[9],既往妊娠有 ICP、双胎妊娠、多胎妊娠、人工授精等也是重要危险因素^[10-12]。

3.4 ICP 与终止妊娠 TBA 和 CG 改变是 ICP 主要实验室证据,ICP 产妇产 TBA 水平较健康产妇产显著上升,CG 敏感性强,可作为筛查和随访 ICP 的指标。本研究表明 TNF- α 与 TBA、CG 等肝功能指标结合能更好地反映 ICP 情况^[13]。ICP 何时终止

妊娠,目前尚无明确的循证医学证据,终止妊娠的时机和方法要结合孕周、病情及治疗效果等因素,按照个体化的原则而制订方案,一般认为终止妊娠的时间在孕 36~38 周较好,可以得到良好的母儿预后,分娩方式首选剖宫产,因为勉强的阴道分娩会加重胎儿缺氧,甚至死亡的风险^[4]。ICP 对妊娠结局影响较大,目前,ICP 尚无明确病因,病理生理过程认识较局限,对于 ICP 的治疗,方案中主要包括了保肝、利胆、促成熟等治疗,且无一种药物能治愈 ICP。本研究提示以 TNF- α 为代表的炎症因子参与了 ICP,所以对于 ICP 的病理生理过程、病因研究、药物治疗是重要的研究方向,主要侧重于对胎儿影响小、作用更有效的药物,能够从病因包括 TNF- α 等炎症因子作为作用靶点的药物可能会有良好的应用前景。

参考文献

- [1] Kurzbuch AR, Momjian A, Nicoucar K, et al. Extreme sensitivity of hearing to decreases of ICP in MeniSre's disease[J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2009, 151(8): 1005-1008.
- [2] 中华医学会妇产科学分会产科学组. 妊娠期肝内胆汁淤积症诊疗指南[J]. *中华妇产科杂志*, 2011, 46(5): 391-395.
- [3] 林安平, 严小丽, 王琳, 等. 妊娠期肝内胆汁淤积症早产与自发性早产临床结局的对比分析[J]. *实用妇产科杂志*, 2011, 27(10): 775-777.
- [4] Lee RH, Kwok KM, Ingles S, et al. Pregnancy outcomes during an era of aggressive management for intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. *Am J Perinatol*, 2008, 25(6): 341-345.
- [5] Savonius H, Riikonen S, Gylling H, et al. Pregnancy out-

come with intrahepatic cholestasis[J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2000, 79(4): 323-325.

- [6] Kaaja RJ, Greer IA. Manifestations of chronic disease during pregnancy[J]. *JAMA*, 2005, 294(21): 2751-2757.
- [7] Hardikar W, Kansal S, Elferink RP. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: When should you look further? [J]. *World J Gastroenterol*, 2009, 15(9): 1126-1129.
- [8] Paternoster DM, Fabris F, Palù G, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy in hepatitis C virus infection[J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2002, 81(2): 99-103.
- [9] Eloranta ML, Heinonen S, Mononen T, et al. Risk of obstetric cholestasis in sisters of index patients [J]. *Clin Genet*, 2001, 60(1): 42-45.
- [10] Muehlenberg K, Wiedmann K, Keppeler H, et al. Recurrent intrahepatic cholestasis of pregnancy and chain-like choledocholithiasis in a female patient with stop codon in the ABDC4-gene of the hepatobiliary phospholipid transporter[J]. *Gastroenterol*, 2008, 46(1): 48-53.
- [11] Mazhar SB, Rahim F, Furukh T. Fetomaternal outcome in triplet pregnancy[J]. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2008, 18(4): 217-221.
- [12] Wanggren K, Sparre LS, Wramsby H. Severe jaundice in early IVF pregnancy[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2004, 112(2): 228-229.
- [13] Barth A, Rost M, Kindt A, et al. Serum bile acid profile in women during pregnancy and childbed[J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2005, 113(7): 372-375.

(收稿日期:2014-12-08 修回日期:2015-02-28)

(上接第 1912 页)

都有好转,未见出血,表明低分子量肝素对于血液肿瘤并发血栓形成者疗效确切。本研究样本量较小,需继续增加样本或多中心合作进一步研究。

参考文献

- [1] Dutia M, White RH, Wun T. Risk assessment models for cancer-associated venous thromboembolism[J]. *Cancer*, 2012, 118(14): 3468-3476.
- [2] Elice F, Rodeghiero F. Hematologic malignancies and thrombosis[J]. *Thromb Res*, 2012, 129(3): 360-366.
- [3] Falanga A, Marchetti M. Venous thromboembolism in the hematologic malignancies[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(29): 4848-4857.
- [4] Grisariu S, Spectre G, Kalish Y, et al. Increased risk of central venous catheter-associated thrombosis in acute promyelocytic leukemia: a single-institution experience [J]. *Eur J Haematol*, 2013, 90(5): 397-403.
- [5] Ku GH, White RH, Chew HK, et al. Venous thromboembolism in patients with acute leukemia: incidence, risk factors, and effect on survival [J]. *Blood*, 2009, 113(17):

3911-3917.

- [6] Rashidi A, Silverberg ML, Conkling PR, et al. Thrombosis in acute promyelocytic leukemia[J]. *Thromb Res*, 2013, 131(4): 281-289.
- [7] Chopra V, Anand S, Hickner A, et al. Risk of venous thromboembolism associated with peripherally inserted central catheters: a systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet*, 2013, 382(9889): 311-325.
- [8] Amer MH. Cancer-associated thrombosis: clinical presentation and survival[J]. *Cancer Manag Res*, 2013, 5: 165-178.
- [9] Del Principe MI, Buccisano F, Maurillo L, et al. Infections increase the risk of central venous catheter-related thrombosis in adult acute myeloid leukemia[J]. *Thromb Res*, 2013, 132(5): 511-514.
- [10] Farge D, Debourdeau P, Beckers M, et al. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer [J]. *J Thromb Haemost*, 2013, 11(1): 56-70.

(收稿日期:2014-12-28 修回日期:2015-03-25)