

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.13.014

文章编号: 1005-8982(2020)13-0067-04

妊娠肝内胆汁淤积症孕妇围生期母婴结局与 TBIL 和 DBIL 水平及其比值变化的研究

刘婷婷, 宋文婷

(中国医科大学附属盛京医院, 辽宁 沈阳 110004)

摘要: **目的** 探究血清总胆红素(TBIL)和直接胆红素(DBIL)比值变化与妊娠肝内胆汁淤积症孕妇围生期母婴结局的关系。**方法** 选取2012年1月—2017年8月在中国医科大学附属盛京医院进行治疗的妊娠合并肝内胆汁淤积的孕妇100例作为研究对象。根据孕妇体内DBIL和TBIL的比值,分为观察I组(0.50~0.75)和观察II组(>0.75),每组50例。以同期50例健康孕妇作为对照组,观察各组患者体内TBIL、DBIL和胆汁酸(TBA)水平及各组母婴并发症及结局情况。**结果** 观察II组血清TBA、TBIL和DBIL水平高于观察I组和对照组($P < 0.05$),观察I组的血清TBA、TBIL和DBIL水平高于对照组($P < 0.05$);两组孕妇的结局,观察I组的剖宫产分娩发生率、产后出血发生率均低于观察II组,产后出血量少于观察II组($P < 0.05$);新生儿结局(早产、胎儿窘迫、羊水污染、新生儿窒息和出生体重),观察I组均优于观察II组($P < 0.05$)。**结论** 血清TBIL和DBIL可反映妊娠妇女早期肝内胆汁淤积情况,通过血清DBIL和TBIL的比值可以及早判断病情,及时干预,在改善围生期母婴结局上具有一定意义。

关键词: 妊娠肝内胆汁淤积症;总胆红素;间接胆红素;母婴结局

中图分类号: R714.25

文献标识码: A

Study on relationship of maternal and child outcomes with TBIL, DBIL levels and their ratios in pregnant women with intrahepatic cholestasis

Ting-ting Liu, Wen-ting Song

(Shengjing Hospital Affiliated to China Medical University, Shenyang, Liaoning 110004, China)

Abstract: Objective To investigate the relationship between changes in the ratio of total bilirubin (TBIL), direct bilirubin (DBIL) and perinatal maternal, infant outcomes in pregnant women with intrahepatic cholestasis. **Methods** From January 2012 to August 2017, 100 pregnant women with intrahepatic cholestasis treated in Shengjing Hospital affiliated to China Medical University were selected as the research objects. According to the ratio of DBIL and TBIL in pregnant women, they were divided into observation group I (DBIL/TBIL: 0.50 to 0.75) and observation group II (DBIL/TBIL: > 0.75), 50 cases in each group; 50 healthy mothers during the same period were used as the control group. TBil, DBil, bile acid (TBA) levels and outcomes of maternal and child were recorded. **Results** The serum levels of TBIL and DBIL in group II were higher than those in observation group I and the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The serum levels of TBIL and DBIL in observation group I were also higher than those in the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$); the level of TBA in observation group II was higher than that in observation group I, which was statistically significant

收稿日期: 2020-02-13

($P < 0.05$). The levels in observation group I and observation group II were higher than those in control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$); in the outcomes of the two groups, the observation group I had lower cesarean delivery, postpartum hemorrhage and postpartum hemorrhage than the observation group II, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). In neonatal outcomes (premature delivery, fetal distress, amniotic fluid pollution, neonatal asphyxia and birth weight), the observation group I was better than the observation group II, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Serum TBIL and DBIL can reflect the status of early intrahepatic cholestasis in pregnant women. The ratio of DBIL and TBIL in serum can be used to make an early judgment of the condition and remind the clinic to formulate relevant treatment schemes early, which has some significance in perinatal maternal and infant outcomes.

Keywords: intrahepatic cholestasis of pregnancy; total bilirubin; direct bilirubin; maternal and child outcomes

妊娠肝内胆汁淤积症作为妊娠中晚期出现的并发症, 临床以皮肤黄染和瘙痒为主要的特点并会导致宫内窘迫、早产、死胎、死产等情形^[1]。胆红素主要由血红蛋白转化而来, 1 g 血红蛋白能生成 34 mg 胆红素, 若是血清中的胆红素含量过高, 可作为提示早期肝脏病变或胆管阻塞等的重要生化标志物^[2]。本研究将通过对比不同肝内胆汁淤积程度患者胆红素的变化来分析胆红素水平对判断肝内淤积程度的意义, 同时观察不同肝内胆汁淤积对围生期母婴并发症和结局的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2012 年 1 月—2017 年 8 月在中国医科大学附属盛京医院妊娠合并黄疸的 100 例患者作为研究对象。根据孕妇血清间接胆红素 (DBIL) 和总胆红素 (TBIL) 的比值, 分为观察 I 组 (DBIL/TBIL : 0.50 ~ 0.75) 和观察 II 组 (DBIL/TBIL : >0.75)。观察 I 组 50 例。年龄 23 ~ 30 岁, 平均 (28.3 ± 5.8) 岁; 孕产次 1 ~ 3 次, 平均 (1.22 ± 0.56) 次; 孕周 24 ~ 29 周, 平均 (26.2 ± 4.1) 周; 体重指数 27 ~ 35 kg/m², 平均 (29.3 ± 3.9) kg/m²。观察 II 组 50 例。年龄 21 ~ 32 岁, 平均 (25.7 ± 6.2) 岁; 孕产次 1 ~ 3 次, 平均 (1.19 ± 0.32) 次; 孕周 23 ~ 30 周, 平均 (25.7 ± 3.7) 周; 体重指数 26 ~ 34 kg/m², 平均 (29.4 ± 3.2) kg/m²。以同期来本院体检的 50 例健康孕妇作为对照组。年龄 24 ~ 29 岁, 平均 (26.2 ± 3.4) 岁; 孕产次 1 ~ 3 次, 平均 (1.20 ± 0.45) 次; 孕周 25 ~ 30 周, 平均 (26.7 ± 4.2) 周; 体重指数 27 ~ 32 kg/m², 平均 (29.7 ± 4.1) kg/m²。3 组患者的基线资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。本研究经医院医学伦理学会批准,

所有受试者签署知情同意书。

1.2 纳入和排除标准

纳入标准: ①空腹血甘胆酸水平 $\geq 10.75 \mu\text{mol/L}$ 或总胆汁酸 (TBA) $\geq 10 \mu\text{mol/L}$; ②妊娠中晚期出现皮肤瘙痒; ③妊娠为引起皮肤瘙痒的唯一原因; ④妊娠终止后瘙痒、黄疸迅速消失, 谷氨酰转氨酶及谷丙转氨酶逐渐下降至正常; ⑤同时病毒性肝炎检查结果为阴性^[3]。排除标准: ①孕妇纳入前处于肝炎活动期; ②孕妇具有恶性肿瘤和除肝炎之外的传染病; ③合并其他影响围生期母婴结局的因素者, 如妊娠期高血压、妊娠期糖尿病、胎膜早破、围生期孕妇生殖道 B 族链球菌感染、前置胎盘、子痫前期等; ④研究中途退出本研究。

1.3 观察指标

①对两组孕妇的胆红素水平进行测定, 包括: TBIL、DBIL 和 TBA, 采用 AU5800 全自动生化分析仪 (美国贝壳曼库尔特公司) 进行检测分析, 同时采用该公司生产的原厂试剂进行检测, 操作过程严格地参照说明书; ②产妇的结局指标包括: 剖宫产分娩、产后出血和平均产后出血量; ③新生儿结局指标包括: 早产、胎儿窘迫、羊水污染、新生儿窒息和平均出生体重等。

1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 21.0 统计软件, 计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较采用 t 检验或单因素方差分析, 进一步两两比较采用 Dunnett- t 检验; 计数资料以例 (%) 表示, 比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组血清胆红素水平比较

3 组 TBA、TBIL 和 DBIL 水平比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 观察 II 组 TBA、TBIL 和 DBIL 水平高于观察 I 组和对对照组 ($P < 0.05$), 观察 I 组 TBA、TBIL 和 DBIL 水平高于对照组 ($P < 0.05$); 见表 1。

表 1 两组患者血清胆红素水平比较
($n=50$, $\mu\text{mol/L}$, $\bar{x} \pm s$)

| 组别 | TBA | TBIL | DBIL |
|---------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| 观察 I 组 | 14.20 ± 0.23 | 25.40 ± 1.63 | 16.40 ± 1.63 |
| 观察 II 组 | 19.20 ± 0.18 ^① | 55.69 ± 1.32 ^① | 44.52 ± 1.06 ^① |
| 对照组 | 8.27 ± 0.25 ^{①②} | 8.74 ± 4.32 ^{①②} | 4.52 ± 2.18 ^{①②} |
| F 值 | 9.470 | 13.432 | 11.987 |
| P 值 | 0.000 | 0.000 | 0.000 |

注: ①与观察 I 组比较, $P < 0.05$; ②与观察 II 组比较, $P < 0.05$ 。

2.2 两组产妇的结局比较

两组剖宫产分娩发生率、产后出血发生率和产后出血量比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 观察 I 组剖宫产分娩发生率、产后出血发生率低于观察 II 组, 产后出血少于观察 II 组。见表 2。

2.3 两组新生儿结局比较

两组的新生儿结局 (早产、胎儿窘迫、羊水污染、新生儿窒息和出生体重) 比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。观察 I 组优于观察 II 组。见表 3。

表 2 两组产妇的结局比较 ($n=50$)

| 组别 | 剖宫产分娩例 (%) | 产后出血例 (%) | 产后出血量 / (ml, $\bar{x} \pm s$) |
|--------------|------------|-----------|--------------------------------|
| 观察 I 组 | 22 (44.0) | 2 (4.00) | 224.8 ± 37.5 |
| 观察 II 组 | 32 (64.0) | 7 (14.0) | 314.2 ± 41.9 |
| χ^2/t 值 | 8.083 | 10.024 | 5.792 |
| P 值 | 0.010 | 0.001 | 0.039 |

表 3 两组新生儿结局比较 ($n=50$)

| 组别 | 早产 例 (%) | 胎儿窘迫 例 (%) | 羊水污染 例 (%) | 新生儿窒息 例 (%) | 出生体重 / (g, $\bar{x} \pm s$) |
|--------------|-----------|------------|------------|-------------|------------------------------|
| 观察 I 组 | 12 (24.0) | 2 (4.00) | 3 (6.00) | 2 (4.00) | 3 037.2 ± 392.1 |
| 观察 II 组 | 19 (38.0) | 6 (12.0) | 11 (22.0) | 9 (18.00) | 2 875.3 ± 372.4 |
| χ^2/t 值 | 5.021 | 4.413 | 4.823 | 5.042 | 3.001 |
| P 值 | 0.039 | 0.045 | 0.042 | 0.038 | 0.049 |

3 讨论

妊娠肝内胆汁淤积症是妊娠妇女常见的并发症, 其发病率约 3.7%。胆汁淤积的存在对孕妇自身和胎儿的结局均有重要的影响。患者产后可出现大量出血, 同时剖宫产的概率会增加, 此外还容易引起早产、胎儿窘迫和宫内死胎等^[4-5]。有研究显示该病发病机制主要与妊娠期孕妇胆管的通透性增加及产能的相关酶分泌量有关^[6]。在胆管膜的流动功能下降和胆汁排泄不畅的情况下会发生肝内的胆汁淤积, 胆汁酸盐在胎盘绒毛膜的大量沉积可能会导致绒毛间隙狭窄, 绒毛膜的静脉痉挛和胎盘的血液灌注不良就会导致胎儿的出生结局不良^[7]。体内胆红素水平作为反映早期肝脏病变或胆管阻塞等异常情况发生的重要指标, 在诊断妊娠肝内胆汁淤积症中起到一定的作用。有文献指出, DBIL 和 TBIL 的比值增加对肝管细胞产生毒性效果, 导致胆汁酸升高而发生肝脏组织的损伤^[8]。DBIL 升

高说明肝细胞处理胆红素后的排出发生障碍, 即发生胆道梗阻^[9]。研究指出当患者发生肝内胆汁淤积时用 TBIL 与 DBIL 的比值来评估会更加科学, 即: DBIL/TBIL 值也是反映妊娠期黄疸类型的主要指标, DBIL/TBIL < 0.2 时提示溶血性黄疸, DBIL/TBIL > 0.5 时提示肝内胆汁淤积型黄疸, DBIL/TBIL 值介于两者之间提示肝细胞黄疸^[10]。通过两者比值的变化能够更好地对黄疸的类型进行判断并对治疗方式做出选择。

本研究发现, 观察 II 组妊娠产妇结局较观察 I 组差, 有研究指出, TBA 是肝细胞损伤的明显指标, 而在反应胆道阻滞上敏感性较 DBIL 差, DBIL/TBIL 值则主要反应胆道阻滞。胆道排泄功能的降低也是导致体内发生胆汁淤积的主要原因。肝内胆汁淤积严重时, 胆汁酸的排泄也出现障碍, 患者会出现食欲下降, 脂肪类物质摄入后消化不彻底。脂肪类利用率的减少也导致凝血所需的营养素摄入较少, 孕妇的凝血系统

功能异常, 产后大出血也是常见的并发症。为避免出现胎儿呼吸窘迫症的发生, 更多的患者愿意接受医生的建议采用剖宫的方式进行生产, 造成剖宫产率的上升^[11-12]。本研究同时还发现, 随着 DBIL/TBIL 值的升高, 新生儿不良的结局发生率增加, 在肝内胆汁淤积严重时, 随着血中胆汁酸的吸收增加, 浓度提高, 刺激子宫肌纤维细胞, 增加催产素的分泌量^[13-14]。在胆汁淤积的情况下产妇的脐带、胎盘对一氧化氮的合成减少, 子宫平滑肌对胆汁酸刺激的阈值降低进而导致大量前列腺素释放。胆汁酸可在胎盘绒毛间腔内沉积, 导致胎盘绒毛间腔狭窄, 因而胎盘血流灌注不足, 导致因缺氧引起胎儿呼吸窘迫的发生。由于胎儿的营养物质均由母体提供, 母体肝内胆汁淤积能够影响胎儿摄入量, 进而导致低出生体重儿结局的发生^[15]。因此根据 DBIL/TBIL 值的变化进行及早的病情判断, 将为治疗提供帮助。本研究进行分组的 DBIL/TBIL 截断值选择为 0.75, 原因在于 TBIL 为直接与间接胆红素的综合, 当 DBIL 数值急剧升高, 往往预示着阻塞性黄疸的发生, 使其无法自胆道顺利排出, 只能进入血液循环, 使血清 TBIL 处于较高水平。间接胆红素在血液中主要与清蛋白结合后形成脂溶性的胆红素-清蛋白复合物, 其在肝脏疾病或黄疸发生时升高速度较 DBIL 更慢。使 DBIL/TBIL 值升高, 故选取 0.75 为截断值。但此截断值是否科学仍然有待于今后临床研究证实。

综上所述, 血清 TBIL、DBIL 可以反映妊娠期妇女早期肝内胆汁淤积情况, 跟踪 DBIL/TBIL 值的变化可为病情判断和及早治疗提供参考, 对改善围生期母婴结局具有重要意义。

参 考 文 献:

[1] 潘方利, 梁权芳, 周银燕. 妊娠期肝内胆汁淤积不良母婴结局的临床分析 [J]. 中国当代医药, 2017, 24(5): 61-63.

- [2] 何丽芳. 不同程度妊娠期肝内胆汁淤积症的母婴结局 [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2001, 17(1): 57-58.
- [3] 贺晶, 杨慧霞, 段涛, 等. 妊娠期肝内胆汁淤积症诊疗指南 (2015) [J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31(10): 1575-1578.
- [4] 董丽, 杨丽霞, 郭海霞, 等. 孕期血清胆红素水平与妊娠期糖尿病的相关性研究 [J]. 中国医刊, 2017, 52(5): 90-93.
- [5] 陈海江, 丁杰锋, 杨旦, 等. 孕妇产前抗 A(B)IgG 效价对高胆红素血症新生儿的影响研究 [J]. 浙江医学, 2016, 38(5): 336-338.
- [6] 康倩. 妊娠期糖尿病孕妇血清胆固醇、总胆红素、尿酸和微量蛋白水平检测及临床意义 [J]. 航空航天医学杂志, 2016, 27(1): 72-73.
- [7] 王秀芳. 妊娠期肝内胆汁淤积症患者胆红素、肝酶指标变化的临床价值 [J]. 中国现代医生, 2015, 53(18): 57-60.
- [8] 虞智芝. 妊娠期肝内胆汁淤积症患者与正常孕产妇的临床对照研究 [J]. 中国现代医生, 2011, 49(20): 156-158.
- [9] 郑键. 浅谈对妊娠期肝内胆汁淤积症孕妇进行血清甘氨酸水平检测的意义 [J]. 当代医药论丛, 2015, 13(8): 262-263.
- [10] 申健. 腺苷蛋氨酸治疗妊娠期肝内胆汁淤积症对围产儿结局及高胆红素血症发病率的影响 [J]. 实用药物与临床, 2016, 19(2): 207-210.
- [11] 胡艳红, 雷艳, 赵玉琴. 不同程度妊娠期肝内胆汁淤积症的妊娠结局分析 [J]. 四川医学, 2013, 34(6): 884-885.
- [12] SURI V, JAIN R, AGGARWAL N, et al. Usefulness of fetal monitoring in intrahepatic cholestasis of pregnancy: a prospective study [J]. Arch Gynecol Obstet, 2012, 286(6): 1419-1424.
- [13] 张迪, 刘巍巍, 焦颖, 等. 母乳喂养对治疗及预防出生体重小于 1500 g 早产儿胆汁淤积的意义 [J]. 中国临床医生杂志, 2018, 46(11): 1360-1362.
- [14] 杨蛟, 贺金峰, 沈军刚. 新生儿高胆红素血症换血疗法对新生儿内环境的影响 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(69): 77-78.
- [15] 尹利. 直接胆红素与妊娠期糖尿病相关性分析 [J]. 河南医学高等专科学校学报, 2018, 30(2): 140-142.

(王荣兵 编辑)

本文引用格式: 刘婷婷, 宋文婷. 妊娠肝内胆汁淤积症孕妇围生期母婴结局与 TBIL 和 DBIL 水平及其比值变化的研究 [J]. 中国现代医学杂志, 2020, 30(13): 67-70.