

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2021.07.003
文章编号: 1005-8982 (2021) 07-0012-05

肝疾病专题·论著

母体血清ADAM12-S与总胆汁酸联合检测 妊娠期肝内胆汁淤积患者的诊断价值

卢新奇, 邢艳艳, 李建玲

(威海市立第三医院 检验科, 山东 威海 264200)

摘要: **目的** 探讨母体血清解整合素-金属蛋白酶12-S(ADAM12-S)、总胆汁酸(TBA)浓度检测对妊娠期肝内胆汁淤积(ICP)的诊断价值。**方法** 选取2017年1月—2019年1月威海市立第三医院收治的194例ICP患者(观察组)和同期200例正常妊娠孕妇(对照组)。检测两组血清ADAM12-S、TBA、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST), 观察组间差异, 绘制ROC曲线分析ADAM12-S、TBA、ADAM12-S+TBA联合诊断ICP的价值。**结果** 观察组患者血清ADAM12-S水平低于对照组($P < 0.05$), TBA、ALT、AST水平高于对照组($P < 0.05$); 重度组患者血清ADAM12-S水平低于轻、中度组患者, 血清ADAM12-S水平随着ICP病情程度的加重而降低($P < 0.05$); 重度组患者TBA、ALT、AST水平高于轻、中度组患者, TBA、ALT、AST水平随着ICP病情程度的加重而升高($P < 0.05$)。ADAM12-S与TBA($r = -0.351, P < 0.05$)、ALT($r = -0.309, P < 0.05$)、AST($r = -0.419, P < 0.05$)均呈负相关。ROC分析结果显示ADAM12-S、TBA及ADAM12-S+TBA联合诊断ICP的曲线下面积(AUC)为0.761、0.830及0.879。**结论** ICP患者血清ADAM12-S水平降低, TBA水平升高, ADAM12-S和TBA水平与ICP病情密切相关, ADAM12-S+TBA联合检测对ICP具有较高诊断价值。

关键词: 妊娠期肝内胆汁淤积; 解整合素-金属蛋白酶12-S; 总胆汁酸

中图分类号: R657.4

文献标识码: A

Diagnostic value of maternal serum ADAM12-S combined with total bile acid levels in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy

Xin-qi Lu, Yan-yan Xing, Jian-ling Li

(Department of Laboratory, Weihai Municipal Third Hospital, Weihai, Shandong 264200, China)

Abstract: Objective To investigate the diagnostic value of maternal serum integrin-metalloproteinase 12-S (ADAM12-S) and total bile acid (TBA) levels in intrahepatic cholestasis (ICP) during pregnancy. **Methods** From January 2017 to January 2019, 194 patients with ICP (observation group) and 200 normal pregnant women (control group) treated in our department of obstetrics and gynecology were selected. Detection of serum ADAM12-S, TBA, alanine aminotransferase (ALT), and aspartate aminotransferase (AST) in two groups, observation of differences between groups, and ROC analysis of the value of ADAM12-S and TBA combined with ADAM12-S + TBA in the diagnosis of ICP were performed. **Results** The serum levels of ADAM12-S in the observation group were lower than those in the control group ($P < 0.05$), and TBA, ALT, and AST were higher than those in the control group ($P < 0.05$). The level of serum ADAM12-S in the severe group was significantly higher than that in the mild-to-moderate group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The serum ADAM12-S level decreased with the severity of ICP ($P < 0.05$). The levels of TBA, ALT, and AST of patients in the severe group were significantly higher than those in the mild to moderate group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). TBA,

收稿日期: 2020-11-10

[通信作者] 李建玲, E-mail: 786918261@qq.com; Tel: 18660363855

ALT, and AST increased with the severity of ICP ($P < 0.05$). ADAM12-S level is negatively correlated with TBA level ($r = -0.351, P < 0.05$), ALT level ($r = -0.309, P < 0.05$), AST level ($r = -0.419, P < 0.05$). ROC analysis results showed that the area under the curve (AUC) of ADAM12-S, TBA, combined ADAM12-S + TBA diagnostic ICP was 0.761, 0.830, 0.879. **Conclusion** Serum ADAM12-S levels decrease and TBA levels increase in patients with ICP. ADAM12-S and TBA levels are closely related to ICP disease and have high value for ICP diagnosis.

Keywords: intrahepatic cholestasis of pregnancy; disintegrin-metalloproteinase 12-S; bile acid

妊娠期肝内胆汁淤积(intrahepatic cholestasis of pregnancy, ICP)是妊娠中晚期常见的妊娠期特有疾病,临床发病率为0.1%~15.6%,患者可出现黄疸和皮肤瘙痒,严重可危及胎儿生命^[1]。ICP发病机制尚不清楚,目前研究显示可能与遗传、环境、女性激素等因素有关^[2]。随着我国二胎政策的实行,围生期女性增加,ICP发病率不断升高。ICP严重威胁围生期母婴安全,早期发现和干预是改善母婴预后的关键。ICP对胎儿发育有较大影响,了解胎儿发育情况有助于ICP诊断。解整合素-金属蛋白酶12-S(ADAM12-S)是含锌蛋白酶,参与组织器官生长发育,与胎盘生长和功能有密切关系^[3-4],但在ICP的报道较为少见。总胆汁酸(total bile acid, TBA)是胆固醇在肝脏分解及肝肠循环中的代谢产物,在肝脏病变、肝肠循环障碍时可迅速升高,在诊断ICP具有较高敏感性^[5]。本研究通过检测ICP母体血清ADAM12-S、TBA水平,探讨其联合检测对ICP诊断的价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取2017年1月—2019年1月威海市立第三医院收治的194例ICP患者为观察组。年龄21~39岁,平均(28.35±5.21)岁;妊娠时间26~39周,平均(32.14±4.26)周;妊娠次数0~6次,平均(3.26±1.20)次;产次0~4次,平均(2.34±0.25)次。另选择同期收治的200例正常妊娠孕妇为对照组。年龄20~38岁,平均(28.43±5.14)岁;妊娠时间27~38周,平均(32.35±5.15)周;妊娠次数0~7次,平均(3.27±1.27)次;产次0~4次,平均(2.31±0.29)次。纳入标准:①血清TBA升高,高于正常值,伴丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)升高;②妊娠24~40周,单活胎妊娠;③妊娠前无肝胆疾病;④患者知情同意。排除标准:①合并妊

娠期糖尿病、妊娠期高血压等其他合并症;②前置胎盘,胎盘早剥、羊水异常;③多胎妊娠。两组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委员会批准,诊疗过程严格遵循伦理学原则,保障患者隐私和安全。

1.2 方法

所有受试者均采集空腹静脉血5 ml于干燥试管,待血液凝固后置于TDZ4-WS低速自动平衡离心机(长沙湘智仪器有限公司)4℃、3 000 r/min离心15 min,取血浆保存于-80℃超低温冰箱[赛默飞世尔科技(中国)有限公司]。采用美国雅培C8000全自动生化分析仪检测血清TBA、ALT、AST水平,全自动1235时间分辨仪(芬兰PerkinElmer公司)及配套试剂盒检测ADAM12-S水平。

1.3 ICP患者病情程度分级标准

ICP患者根据TBA、ALT、AST水平进行病情程度分级^[6],分为3级:轻度,TBA 10~<20 μmol/L或ALT/AST 40~<100 IU/L;中度,TBA 20~<30 μmol/L或ALT/AST 100~<200 IU/L;重度,TBA≥30 μmol/L和/或ALT/AST≥200 IU/L。

1.4 统计学方法

数据分析采用SPSS 25.0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 检验或方差分析,两两比较采用LSD- t 检验;相关分析用Pearson法;绘制ROC曲线。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清ADAM12-S、TBA、ALT、AST水平比较

两组血清ADAM12-S、TBA、ALT、AST水平比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),观察组血清ADAM12-S低于对照组,TBA、ALT、AST高于对照组。见表1。

表1 两组血清ADAM12-S、TBA、ALT、AST水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	ADAM12-S($\mu\text{g/L}$)	TBA($\mu\text{mol/L}$)	ALT(IU/L)	AST(IU/L)
观察组	194	2.35 \pm 0.32	31.25 \pm 12.34	162.34 \pm 25.34	169.35 \pm 28.04
对照组	200	17.54 \pm 5.62	2.35 \pm 0.27	16.35 \pm 3.06	17.14 \pm 3.25
t值		13.251	25.346	35.261	42.351
P值		0.000	0.000	0.000	0.000

2.2 不同病情程度组血清ADAM12-S、TBA、ALT、AST水平比较

ICP患者轻度61例,中度84例,重度49例。不同病情程度组血清ADAM12-S、TBA、ALT、AST水平比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);进一步两两

比较,重度组患者血清ADAM12-S水平低于轻、中度组患者,血清ADAM12-S水平随着ICP病情程度的加重而降低($P < 0.05$),重度组患者TBA、ALT、AST水平高于轻、中度组患者,TBA、ALT、AST随着ICP病情程度的加重而升高($P < 0.05$)。见表2。

表2 不同病情程度组血清ADAM12-S、TBA、ALT、AST水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	ADAM12-S($\mu\text{g/L}$)	TBA($\mu\text{mol/L}$)	ALT(IU/L)	AST(IU/L)
轻度组	61	3.26 \pm 0.95	26.35 \pm 9.58	142.35 \pm 21.51	145.35 \pm 25.31
中度组	84	2.01 \pm 0.42 ^①	32.51 \pm 12.47 ^①	163.25 \pm 26.09 ^①	165.34 \pm 27.51 ^①
重度组	49	1.02 \pm 0.21 ^{①②}	36.35 \pm 15.49 ^{①②}	184.25 \pm 29.58 ^{①②}	189.52 \pm 30.25 ^{①②}
F值		8.592	13.524	19.052	14.251
P值		0.000	0.000	0.000	0.000

注:①与轻度组比较, $P < 0.05$;②与中度组比较, $P < 0.05$ 。

2.3 ADAM12-S与TBA、ALT、AST的相关性

经Pearson法分析ADAM12-S与TBA、ALT、AST的相关性,ADAM12-S与TBA($r = -0.351$, $P = 0.004$)、ALT($r = -0.309$, $P = 0.008$)、AST($r = -0.419$, $P = 0.003$)均呈负相关。见图1~3。

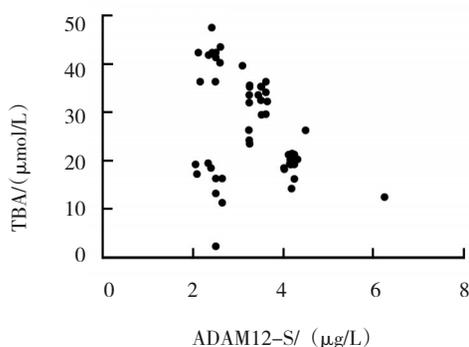


图1 ADAM12-S与TBA散点图

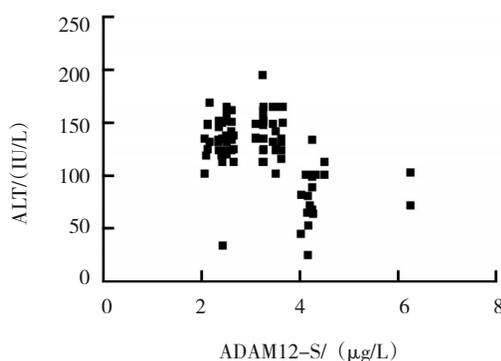


图2 ADAM12-S与ALT散点图

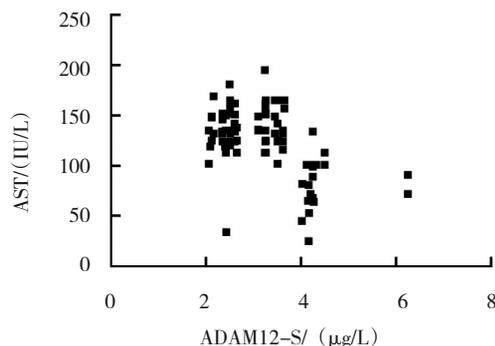


图3 ADAM12-S与AST散点图

2.4 血清ADAM12-S、TBA诊断ICP的价值分析

ROC分析ADAM12-S、TBA诊断ICP的曲线下面积(AUC)为0.761(95%CI:0.710, 0.812, $P = 0.000$)、0.830(95%CI:0.780, 0.877, $P = 0.000$), ADAM12-S+

TBA联合诊断ICP的AUC为0.879 (95% CI:0.842, 0.917, $P=0.000$) (见图4)。ADAM12-S的敏感性为77.84%、特异性为81.00%, TBA的敏感性为84.26%, 特异性为

84.00%, ADAM12-S+TBA的敏感性为87.95%, 特异性为89.25%, 各指标阳性预测值、阴性预测值见表3。

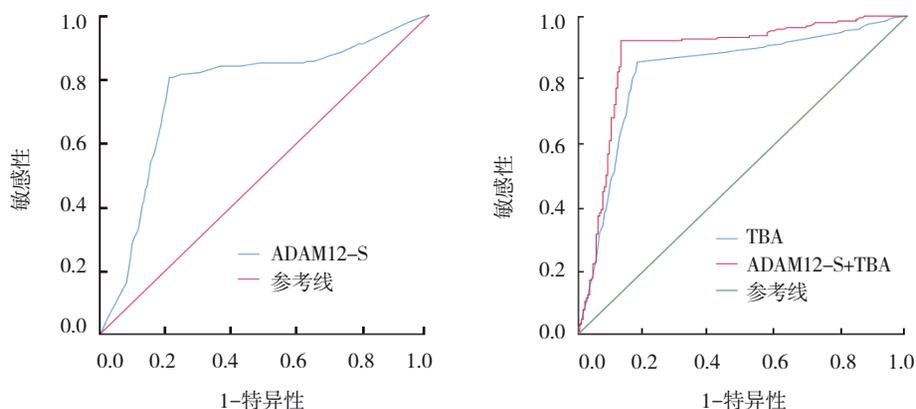


图4 ADAM12-S、TBA、ADAM12-S+TBA诊断ICP的ROC曲线

表3 ADAM12-S、TBA诊断ICP的效能分析参数

指标	截断值	敏感性/%	95% CI		特异性/%	95% CI		阳性预测值/%	阴性预测值/%
			下限	上限		下限	上限		
ADAM12-S	3.26 $\mu\text{g/L}$	77.84	0.211	1.563	81.00	0.315	3.240	79.52	83.25
TBA	20.31 $\mu\text{mol/L}$	84.26	0.125	1.255	84.00	0.256	3.506	86.25	87.59
ADAM12-S+TBA	-	87.95	0.257	4.050	89.25	0.124	3.550	92.35	93.61

3 讨论

ICP于妊娠中晚期出现,产后自行消失,对孕妇影响较小,但对胎儿有不良影响,可导致早产、胎粪污染、新生儿窒息、围生儿死亡,新生儿神经系统后遗症等,特别是妊娠晚期突发性胎儿死亡,或称为胎儿猝死,既难料又无法准确监测。ICP与雌激素、遗传、种族及环境有关。雌激素使胆管通透性增强,诱导ICP发生;雌激素水平升高使Na-K ATP酶活性减退,胆盐流动的驱动力下降而发生胆汁淤积;雌激素代谢的改变,引起胆汁淤积的D-环葡萄糖醛酸雌激素排泄量增加,导致TBA的排泄障碍而发生淤积。目前对ICP致胎儿不良预后的机制研究主要从胎盘因素和TBA的毒性作用两方面进行,研究发现^[7],正常孕妇血清TBA高于未孕妇女,ICP孕妇血清TBA高于正常孕妇,母体胆汁淤积时胎儿血液循环中的胆汁酸水平也明显升高,其水平高于母体。ICP时母体淤积的胆汁酸的细胞毒作用,直接影响滋养层膜的脂质组成,引起膜理化性质如流动性改变,从而影响滋养层膜上载体蛋白与其他膜成分的相互作用及胆汁酸转运

器的转运效率,导致胎盘的整个胆汁酸转运系统受到影响。孕妇体内胆汁酸水平越高,胎儿窘迫率越高。在临床出现皮肤黄染、瘙痒时,体内血清特异性指标已出现明显升高,因此采用血清学生物标志物检测有助于更早地发现和确诊ICP,降低对胎儿的损害^[8]。

ADAM12是多结构域蛋白酶,在增生活跃组织表达较高,ADAM12-S是其表达形式之一,仅在孕妇血清中检测到。ADAM12-S表达于滋养细胞,经胎儿-胎盘进入母体循环,母体外周循环血中ADAM12水平可反映胎儿循环水平,具有很好的妊娠特异性^[9]。研究发现ADAM12-S与胎儿染色体异常、先兆子痫、宫内生长迟缓等多种胎儿发育异常有关^[10-11]。ADAM12-S是ADAM12的分泌形式,只有一较短的34个氨基酸的C-末端,缺乏跨膜结构域,分子量77 775。胎盘滋养层细胞会分泌大量的ADAM12,而ADAM12-S只在胎盘组织中表达后进入血液可被检测到。本研究结果发现,ICP患者ADAM12-S水平较正常孕妇明显降低,说明ADAM12-S与ICP的发生存在一定的联系,进一步分析发现ADAM12-S随着ICP病情程度的加重而

降低,提示 ADAM12-S 不仅参与 ICP 的发生,而且参与 ICP 的进展,但具体机制尚不清楚。ADAM12-S 水平可作为反映胎盘绒毛功能状态和胚胎生长发育的敏感指标,在 ADAM12-S 浓度很低时,可考虑胚胎已经停止发育,因此推测可能是由于 ICP 时的高浓度胆汁酸通过胎盘进入胎儿体内,导致胎儿宫内缺氧和发育迟缓,从而致使来源于滋养细胞的 ADAM12-S 分泌减少,故 ADAM12-S 作为 ICP 诊断和病情评估的指标具有一定的参考价值。本研究分析 ADAM12-S 与 TBA、ALT、AST 的关系,发现 ADAM12-S 均与 TBA、ALT、AST 呈负相关,说明 ICP 病情程度越重,ADAM12-S 水平越低,TBA、ALT、AST 水平越高,ADAM12-S 与 ICP 病情进展密切相关。ROC 分析结果显示 ADAM12-S 诊断 ICP 的 AUC 为 0.761,敏感性和特异性分别为 77.84% 和 81.00%,证明 ADAM12-S 具有较高的诊断价值。

TBA 是评估肝代谢、合成、分泌、肝细胞损伤的指标,对 ICP 具有较高的临床诊断价值。ICP 孕妇肝脏缺乏儿茶酚甲基转移酶,肝脏胆盐摄入、排泄及转运出现障碍,胆汁淤积并进入体循环,外周血中 TBA 浓度升高^[12]。高浓度 TBA 具有胎盘、细胞、组织、器官毒性,造成围生儿预后不良、宫内缺氧。同时高浓度 TBA 使细胞生理功能丧失,影响胎盘转运及合成。妊娠中晚期胎儿肝脏合成胆汁酸由胎盘转运至母体排泄,母体胆汁酸也通过胎盘转运,当 TBA 运转机制破坏时,胆汁酸异常积累,导致胎盘绒毛间隙变窄,血流量减少,影响胎儿氧供,造成生长发育受限^[13-15]。本研究发现 ICP 孕妇血清 TBA 浓度升高,且随 ICP 病情程度的加重而升高,提示 TBA 可作为 ICP 诊断及病情评估的指标。ROC 分析 TBA 诊断 ICP 的 AUC 为 0.830,敏感性、特异性分别为 84.26% 和 84.00%。鉴于 ADAM12-S 与 TBA 之间存在相关性,ADAM12-S 和 TBA 联合检测可能对提高 ICP 的诊断价值有益。本研究采用 ROC 分析 ADAM12-S 和 TBA 联合诊断的价值, AUC 为 0.879,高于 ADAM12-S,敏感性和特异性均提高至 85% 以上,提示 ADAM12-S 和 TBA 联合诊断可更好地反映 ICP 的发生,为临床诊疗提供更可靠的指导。

综上所述,ICP 患者血清 ADAM12-S 水平降低,TBA 水平升高,ADAM12-S 和 TBA 与 ICP 病情密切相关,ADAM12-S 和 TBA 联合诊断对 ICP 具有较高的诊断价值。

参 考 文 献 :

- [1] 李新华,张欣.血清 TBA、CG 与肝功能指标联合检测在诊断妊娠期肝内胆汁淤积症方面的应用价值[J].当代医药论丛,2018,16(12):186-187.
- [2] LARSON S P, KOVILAM O, AGRAWAL D K. Immunological basis in the pathogenesis of intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. Expert Rev Clin Immunol, 2016, 12: 39-48.
- [3] JOSE G F, MARINA C, MIREIA C, et al. Clinical value of maternal bile acid quantification in intrahepatic cholestasis of pregnancy as an adverse perinatal outcome predictor[J]. Gynecologic & Obstetric Investigation, 2015, 79(4): 222-228.
- [4] 王冰,王小蔓. CA125、ADAM12-S、 β -HCG 及子宫内膜厚度对早期异位妊娠诊断的价值[J]. 皖南医学院学报, 2018, 37(2): 173-176.
- [5] 蒋长斌,崔邦平,代文莉,等.血清生物标志物水平在妊娠期肝内胆汁淤积症诊断中的临床意义[J]. 标记免疫分析与临床, 2017, 24: 33-36.
- [6] 南燕,王慧,周婷婷,等.熊去氧胆酸联合地塞米松对大鼠妊娠期肝内胆汁淤积症的治疗作用[J]. 新乡医学院学报, 2019, 36(1): 25-27.
- [7] SAMETTIN Ç, CANA Ç, HANDAN Ç, et al. Predictors of adverse perinatal outcomes in intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. Ginekologia Polska, 2019, 90(4): 217-222.
- [8] 马玲,李花,穆兰芳,等.腺苷蛋氨酸对妊娠期肝内胆汁淤积症产妇产后围生期及妊娠结局的影响[J]. 重庆医学, 2018, 47(18): 119-121.
- [9] 冒亚琴.中西医结合治疗妊娠期肝内胆汁淤积症的疗效观察[J]. 肝脏, 2017, 22: 80-81.
- [10] 王金华.血清甘胆酸与总胆汁酸联合检测在妊娠肝内胆汁淤积症的应用[J]. 中国冶金工业医学杂志, 2019, 36(4): 381-382.
- [11] CUI D H, ZHONG Y X, ZHANG L, et al. Bile acid levels and risk of adverse perinatal outcomes in intrahepatic cholestasis of pregnancy: a meta-analysis[J]. Journal of Obstetrics & Gynaecology Research, 2017, 43(9): 1411-1420.
- [12] 梁雪莹,黄丽斯,甘玉杰.妊娠期肝内胆汁淤积症患者中 miR-21 的表达及临床意义[J]. 深圳中西医结合杂志, 2017, 27(9): 4-6.
- [13] 邓健峰,林淑娜,黄乐佳.血清总胆汁酸检测在孕妇肝内胆汁淤积症诊断中的应用价值评价[J]. 中国现代药物应用, 2018, 12(13): 10-12.
- [14] 钟华平,兰宁,李淑珠,等.妊娠肝内胆汁淤积症与血清 25-羟维生素 D₃ 和 TNF- α 相关性分析[J]. 肝脏, 2019, 24(2): 190-192.
- [15] 蔡杭云.血清总胆汁酸检测在孕妇肝内胆汁淤积症诊断中的应用价值[J]. 中国妇幼健康研究, 2017, 28(S3): 390.

(张蕾 编辑)

本文引用格式: 卢新奇,邢艳艳,李建玲.母体血清 ADAM12-S 与总胆汁酸联合检测妊娠期肝内胆汁淤积患者的诊断价值[J]. 中国现代医学杂志, 2021, 31(7): 12-16.

Cite this article as: LU X Q, XING Y Y, LI J L. Diagnostic value of maternal serum ADAM12-S combined with total bile acid levels in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. China Journal of Modern Medicine, 2021, 31(7): 12-16.