

妊娠期肝内胆汁淤积症外周血 IL-12 及 TNF- α 检测的临床意义向华¹, 张笃华¹, 易宇凌¹, 刘小生²(湖南省妇幼保健院产科¹、检验科², 湖南 长沙 410000)

【摘要】 目的 观察妊娠期肝内胆汁淤积症(ICP)患者外周血清肿瘤坏死因子 α (TNF- α)和白介素 12 (IL-12)的水平,探讨其与患者临床发病程度及围产结局的相关性。**方法** 选取本院产科2013年1月至2015年1月收治的113例ICP患者,根据发病程度分为三组:轻度ICP 31例、中度ICP 52例、重度ICP 30例,并以同期入院的101例健康孕产妇为对照组;抽取各组孕产妇清晨空腹外周血,采用ELISA试剂盒测定其血清TNF- α 和IL-12的水平。**结果** 对照组、轻度ICP、中度ICP、重度ICP的IL-12水平分别为(8.22 \pm 1.05) ng/L、(27.2 \pm 3.25) ng/L、(46.5 \pm 3.83) ng/L、(66.3 \pm 5.24) ng/L, TNF- α 水平分别为(31.2 \pm 4.52) ng/L、(67.2 \pm 6.25) ng/L、(82.3 \pm 7.79) ng/L、(126 \pm 13.2) ng/L,各组之间的差异均有统计学意义(P <0.01);ICP患者剖宫产率为61.1% (69/113),剖宫产患者IL-12、TNF- α 水平分别为(62.3 \pm 7.35) ng/L、(93.2 \pm 11.4) ng/L,阴道分娩患者的分别为(58.3 \pm 6.04) ng/L、(87.5 \pm 10.7) ng/L,组间比较差异均有统计学意义(P <0.05);ICP患者不良妊娠结局发生率为35.4% (40/113),不良妊娠结局患者IL-12、TNF- α 水平分别为(67.3 \pm 7.06) ng/L、(119 \pm 13.0) ng/L,正常妊娠者分别为(40.2 \pm 5.89) ng/L、(86.5 \pm 9.37) ng/L,组间比较差异均有统计学意义(P <0.01)。**结论** IL-12及TNF- α 水平与ICP的发病程度呈正相关,可作为围产结局的预测指标。

【关键词】 妊娠期肝内胆汁淤积症;肿瘤坏死因子 α ;白介素12;围产结局**【中图分类号】** R714.25 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2016)07-1057-03**Clinical value of the detection of serum IL-12 and TNF- α in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy.**XIANG Hua¹, ZHANG Du-hua¹, YI Yu-ling¹, LIU Xiao-sheng². Department of Obstetrics¹, Department of Clinical Laboratory², Maternity and Child Care Centers of Hunan, Changsha 410000, Hunan, CHINA

【Abstract】 Objective To observe the serum level of IL-12 and TNF- α in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP), so as to explore their correlation with disease degree and perinatal outcome. **Methods** A total of 113 patients with ICP accepted in our hospital between January 2013 and January 2015 were selected and divided into three groups according to their disease degree: 31 cases of mild ICP, 52 cases of moderate ICP and 30 cases of severe ICP. At the same time, 101 healthy pregnant women were selected as the control group. The peripheral blood of all these pregnant women was extracted to detect serum levels of IL-12 and TNF- α . **Results** The serum IL-12 level of the control group, mild ICP, moderate ICP and severe ICP were respectively (8.22 \pm 1.05) ng/L, (27.2 \pm 3.25) ng/L, (46.5 \pm 3.83) ng/L and (66.3 \pm 5.24) ng/L; the serum TNF- α level were respectively (31.2 \pm 4.52) ng/L, (67.2 \pm 6.25) ng/L, (82.3 \pm 7.79) ng/L and (126 \pm 13.2) ng/L; and there were statistically significant differences between groups (P <0.01). The cesarean rate of ICP patients was 61.1% (69/113). The serum IL-12 and TNF- α levels were respectively (62.3 \pm 7.35) ng/L and (93.2 \pm 11.4) ng/L, while in patients with vaginal delivery the serum IL-12 and TNF- α levels were respectively (58.3 \pm 6.04) ng/L, and (87.5 \pm 10.7) ng/L, with statistically significant differences between groups (P <0.05). The incidence of adverse pregnancy outcomes was 35.4% (40/113). The serum IL-12 and TNF- α levels were respectively (67.3 \pm 7.06) ng/L and (119 \pm 13.0) ng/L, while the serum IL-12 and TNF- α levels in patients without adverse pregnancy outcomes were respectively (40.2 \pm 5.89) ng/L and (86.5 \pm 9.37) ng/L, with statistically significant differences between groups (P <0.05). **Conclusion** The serum level of IL-12 and TNF- α were positively correlated with the disease degree of ICP, which therefore might be used as predictor factors of perinatal outcome.

【Key words】 Intrahepatic cholestasis of pregnancy; TNF- α ; IL-12; Perinatal outcome

妊娠期肝内胆汁淤积症(Intrahepatic cholestasis of pregnancy, ICP)是临床较常见的妊娠中晚期并发症之一,因诱发早产、胎膜早破和新生儿窒息等不良妊娠结局而受到重视^[1]。其病因和机制尚未完全明确,现代药理学研究认为,ICP与妊娠期孕激素水平波动和免疫平衡失调有关,同时受到遗传和环境的

影响^[2-3]。近年,ICP的免疫学机制受到越来越多的重视,Fernández-Martínez等^[3]和吴星光^[4]证实TNF- α 、TGF- β 、IL-10等细胞因子参与了ICP模型大鼠的病情进展。金萍等^[5]通过临床研究也发现IL-18、IL-12和TNF- α 可能参与了ICP肝损伤的过程。本研究分析不同发病程度和围产结局的ICP患者外周血IL-12及

TNF- α 水平差异,为完善其病理机制、辅助临床诊治提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院2013年1月至2015年1月期间收治的113例妊娠期肝内胆汁淤积症患者为研究对象。患者年龄21~37岁,平均(26.5 \pm 4.33)岁;孕周31~42周,平均(38.6 \pm 3.51)周。诊断标准^[6]:中华医学会妇产科学分会产科学组制定的《妊娠期肝内胆汁淤积症诊疗指南》。根据发病程度将患者分为轻度ICP、中度ICP、重度ICP三组,另以同期入院的101例健康孕产妇为对照组,各组孕产妇在年龄、孕周、孕产次及单/双胎等一般资料比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表1。

表1 各组受试者的一般资料比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	年龄(岁)	孕周	孕产次	单/双胎(例)
对照组	101	25.8 \pm 4.25	39.3 \pm 3.08	1.85 \pm 0.31	95/6
轻度ICP	31	26.1 \pm 4.36	38.7 \pm 4.02	1.83 \pm 0.27	28/3
中度ICP	52	26.9 \pm 5.03	38.8 \pm 3.35	1.95 \pm 0.27	47/5
重度ICP	30	26.4 \pm 4.88	38.4 \pm 3.08	1.79 \pm 0.32	29/1
F 值/ χ^2 值		1.002	0.921	0.625	1.679
P 值		0.135	0.203	0.406	0.195

1.2 研究方法

1.2.1 ICP分级方法 根据血清总胆汁酸(Total bile acid, TBA)和肝功能指标天冬氨酸转氨酶(Aspartate aminotransferase, AST)、丙氨酸转氨酶(Alanine aminotransferase, ALT)水平将患者分为轻度ICP、中度ICP、重度ICP三组,分组标准:①轻度:TBA 10~20 $\mu\text{mol/L}$, AST、ALT 40~100 U/L;②中度:TBA 20~30 $\mu\text{mol/L}$, AST、ALT 100~200 U/L;③重度:TBA>30 $\mu\text{mol/L}$, AST、ALT>200 U/L。

1.2.2 血清指标检测方法 抽取所有研究对象清晨空腹肘静脉血,采用全自动生化分析仪(AU5800,德国贝克曼)和ELISA试剂盒检测血清TBA、AST、ALT、IL-12及TNF- α 水平。TBA、AST、ALT试剂盒由合肥天一生物技术研究提供,IL-12、TNF- α 试剂盒由北京四正柏生物科技有限公司提供。

1.2.3 围产结局观察指标 记录分娩方式,并记录常见不良围产结局,如羊水污染、早产、胎儿窘迫、胎膜早破、死胎及产后出血等。早产:妊娠28~37周分娩;产后出血:胎儿娩出后24 h内出血量 \geq 500 ml。当并存多种情况时,以主要不良围产结局为主。

1.3 统计学方法 应用统计学软件SPSS16.0进行数据分析,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,两组之间比较行 t 检验,多组之间行方差分析,其间任意两两比较行LSD- t 检验;计数资料采用百分比或构成比表示,行 χ^2 检验;以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义, $P<0.01$ 表示差异有显著统计学意义。

2 结果

2.1 ICP发病程度对IL-12、TNF- α 水平的影响 经方差分析,各组之间的IL-12、TNF- α 水平差异有显著统计学意义($P<0.001$);进一步行LSD- t 检验,轻度ICP的IL-12、TNF- α 水平高于对照组,中度ICP的IL-12、TNF- α 水平高于轻度ICP,重度ICP的IL-12、TNF- α 水平高于中度ICP,各组之间的差异均有统计学意义($P<0.01$),见表2。

表2 各组受试者的外周血清IL-12和TNF- α 水平比较($\bar{x}\pm s$, ng/L)

组别	例数	IL-12	TNF- α
对照组	101	8.22 \pm 1.05	31.2 \pm 4.52
轻度ICP	31	27.2 \pm 3.25	67.2 \pm 6.25
中度ICP	52	46.5 \pm 3.83	82.3 \pm 7.79
重度ICP	30	66.3 \pm 5.24	126 \pm 13.2
F 值		31.224	29.625
P 值		0.000	0.000

注:血清IL-12和TNF- α 水平比较,轻度ICP vs 对照组, LSD- $t=50.997$ 、35.257, P 均=0.000;中度ICP vs 轻度ICP, LSD- $t=23.457$ 、9.169, P 均=0.000;重度ICP vs 中度ICP, LSD- $t=19.656$ 、18.455, P 均=0.000。

2.2 分娩方式对IL-12、TNF- α 水平的影响 113例ICP患者剖宫产69例(61.1%),阴道分娩44例(38.9%),阴道分娩患者的IL-12、TNF- α 水平低于剖宫产,差异有统计学意义($P<0.05$),见表3。

表3 不同分娩方式患者外周血清IL-12和TNF- α 水平比较($\bar{x}\pm s$, ng/L)

组别	IL-12	TNF- α
阴道分娩($n=44$)	58.3 \pm 6.04	87.5 \pm 10.7
剖宫产($n=69$)	62.3 \pm 7.35	93.2 \pm 11.4
检验值	3.017	2.235
P 值	0.002	0.014

2.3 不良妊娠结局对IL-12、TNF- α 水平的影响 113例ICP患者不良妊娠结局发生率为35.4%(40例),包括胎儿窘迫11例(9.7%)、胎膜早破9例(8.0%)、早产6例(5.3%)、羊水粪染7例(6.2%)、死胎3例(2.7%)、产后出血4例(3.5%)。不良妊娠结局孕产妇的外周血清IL-12、TNF- α 水平高于正常妊娠孕产妇,差异有统计学意义($P<0.001$),见表4。

表4 不同妊娠结局患者外周血清IL-12、TNF- α 水平比较($\bar{x}\pm s$, ng/L)

组别	IL-12	TNF- α
正常妊娠结局($n=73$)	40.2 \pm 5.89	86.5 \pm 9.37
不良妊娠结局($n=40$)	67.3 \pm 7.06	119 \pm 13.0
检验值	21.777	15.318
P 值	0.000	0.000

3 讨论

ICP的病理过程受胆汁酸的形成、转运及功能的影响,TBA浓度与ICP的发病程度密切相关,Glantz等^[7]指出TBA \geq 40 $\mu\text{mol/L}$ 时应视为重度ICP。正常情况下,胆汁酸的分泌过程和胆汁的形成过程均在肝细胞内完成,因此肝功能水平与ICP的发病程度也有不容忽

视的相关性^[8-9]。2011 版中国妊娠期肝内胆汁淤积症诊疗指南指出对 ICP 的诊断应从胆汁酸和肝酶两方面入手。本研究以 TBA 和肝酶水平为标准^[10], 将 ICP 分为轻度、中度和重度三个等级, 并与健康孕产妇做对比, 分析 TNF- α 与 IL-12 水平的差异性。之所以选择 TNF- α 和 IL-12, 是因为两者均属于多功能免疫调节因子, 在诸多疾病的发病机制中扮演了重要角色, 在 ICP 中也有少量报道, 但研究尚处于起步阶段。

本研究发现轻度 ICP 的 IL-12、TNF- α 水平高于对照组, 中度 ICP 的 IL-12、TNF- α 水平高于轻度 ICP, 重度 ICP 的 IL-12、TNF- α 水平高于中度 ICP, 初步证实了 IL-12、TNF- α 水平与 ICP 的发病程度具有显著相关性。根据国内外既往报道^[11-12], TNF- α 介导的 ICP 机制可概括为以下几个方面: (1) 诱导线粒体和中性粒细胞产生氧自由基, 形成脂质过氧化损伤; (2) 促进免疫细胞因子分泌, 并协同产生炎症反应, 损伤肝脏细胞; (3) 促进胎盘组织产生和分泌雌激素, 导致雌激素-孕激素分泌失衡, 加重 ICP; (4) 通过对核转录因子 NF- κ B 的调控触发信号传导级联反应, 诱导胎盘绒毛滋养细胞和肝细胞凋亡。IL-12 又称细胞毒性淋巴细胞成熟因子或自然杀伤细胞刺激因子, 从功能上属于前炎症性细胞因子, 可独立作用于细胞毒性 T 淋巴细胞和自然杀伤细胞, 介导细胞毒性反应^[13]; 也能促进干扰素 γ 、TNF- α 等其他细胞因子的分泌, 协同发挥免疫炎症作用。本研究结果说明 IL-12、TNF- α 均参与了 ICP 的病情进展过程。

此外, 本研究发现 IL-12、TNF- α 水平与 ICP 患者的分娩方式及围产结局也有一定的相关性, 剖宫产患者 IL-12、TNF- α 水平高于阴道分娩患者, 不良妊娠结局患者 IL-12、TNF- α 水平高于正常妊娠孕产妇。既往研究表明^[14-15], ICP 患者的围产结局与发病程度密切相关, 本结果间接说明了 IL-12、TNF- α 水平与 ICP 患者的发病程度有一定相关性。因此, 患者外周血 IL-12 及 TNF- α 的检测对 ICP 患者病情诊断和围产结局评估均有一定的应用价值。

参考文献

[1] Ozler A, Ucmak D, Kaya M, et al. Immune mechanisms and the role

of oxidative stress in intrahepatic cholestasis of pregnancy [J]. *Cent Eur J Immunol*, 2014, 39(2): 198-202.

- [2] 邹清如, 黄利兰, 蔡芬兰, 等. 妊娠期肝内胆汁淤积症对妊娠结局的影响[J]. *海南医学*, 2012, 23(22): 72-74.
- [3] Fernández-Martínez E, Pérez-Soto E, Shibayama M, et al. Immunomodulatory effects by oral contraceptives in normal and cholestatic female rats: role of cytokines [J]. *Int Immunopharmacol*, 2014, 21(1): 10-19.
- [4] 吴星光. 双胎妊娠合并妊娠期肝内胆汁淤积症临床特点分析[J]. *海南医学*, 2012, 23(16): 81-83.
- [5] 金萍, 邵勇. 妊娠期肝内胆汁淤积症患者血清中白细胞介素 18、12 及肿瘤坏死因子 α 的水平变化及其临床意义[J]. *中华妇产科杂志*, 2011, 46(5): 329-332.
- [6] 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[S]. *中华妇产科杂志*, 2011, 46(5): 391-395.
- [7] Glantz A, Marschall HU, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: relationships between bile acid levels and fetal complication rates [J]. *Hepatology*, 2004, 40(2): 467-474.
- [8] 王根芬. 妊娠期肝内胆汁淤积症人群血清脂代谢与肝功能相关指标的临床分析[J]. *中国卫生检验杂志*, 2015, 25(11): 1778-1780.
- [9] 邓纪望, 赵卫, 蔡燕玲, 等. 妊娠期肝内胆汁淤积症患者血脂、肝功能、雌激素水平变化的临床研究[J]. *国际检验医学杂志*, 2014, 35(22): 3017-3018.
- [10] 周智慧. 560 例妊娠期肝内胆汁淤积症孕妇血清胆汁酸和肝酶指标与新生儿预后的关系[J]. *海南医学院学报*, 2015, 21(4): 516-519.
- [11] Yayi H, Danqing W, Shuyun L, et al. Immunologic abnormality of intrahepatic cholestasis of pregnancy [J]. *Am J Reprod Immunol*, 2010, 63(4): 267-273.
- [12] Zhang Y, Hu L, Cui Y, et al. Roles of PPAR γ /NF- κ B signaling pathway in the pathogenesis of intrahepatic cholestasis of pregnancy [J]. *PLoS ONE*, 2014, 9(1): e87343.
- [13] 孙敬, 洪杰华, 郑世民. IL-12 及其免疫调节作用[J]. *动物医学进展*, 2010, 31(2): 111-114.
- [14] Ozkan S, Ceylan Y, Ozkan OV, et al. Review of a challenging clinical issue: Intrahepatic cholestasis of pregnancy [J]. *WJG*, 2015, 21(23): 7134-7141.
- [15] Geenes V, Chappell LC, Seed PT, et al. Association of severe intrahepatic cholestasis of pregnancy with adverse pregnancy outcomes: A prospective population-based case-control study [J]. *Hepatology*, 2014, 59(4): 1482-1491.

(收稿日期: 2015-11-02)