



免疫功能在妊娠期肝内胆汁淤积症中的变化和作用研究进展

刘桂玉 (广西科技大学第一附属医院产科 广西柳州 545002)

摘要: 妊娠期肝内胆汁淤积症是妊娠期女性特殊病症,也是相关研究领域内的热点问题。本文阐述了妊娠期肝内胆汁淤积症病因特点及其研究现状;分析了妊娠期肝内胆汁淤积症与免疫功能变化作用关系;综述了目前免疫功能在妊娠期肝内胆汁淤积症中的变化和作用。其中免疫功能细胞血清学变化,一度成为靶点研究领域内的重要研究项目,并为患者疾病诊断、治疗和监测预后起了积极的作用效果。

关键词: 妊娠期肝内胆汁淤积症 免疫功能 变化 作用

中图分类号: R714.25 **文献标识码:** A **文章编号:** 1009-5187 (2018) 02-377-02

妊娠期肝内胆汁淤积症 (Intrahepatic cholestasis of pregnancy, ICP), 是多发于妊娠期妇女的特殊病症,且以皮肤瘙痒、胆汁淤积和黄疸为主要临床表现,产妇分娩后可自行缓解。从危害程度来讲,会引发早产、宫内窘迫、胎死宫内等不良妊娠结局。有研究表明,采用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 技术检测孕妇外周血清中肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素-6 (IL-6) 的水平,针对正常妊娠晚期孕妇、ICP 患者胎盘组织中 TNF- α 、IL-6 的表达及中 TNF- α 、IL-4 及其不同浓度雌激素灌注正常妊娠晚期孕妇离体胎盘绒毛叶后胎盘组织表达变化,对患者疾病治疗、预测和监控具有重要的临床价值^[1]。本文就相关问题阐明如下:

1 妊娠期肝内胆汁淤积症概况

该病症是妇女妊娠期特有并发症,多发生于妊娠中晚期,其病因和发病机理不清,主要归为妊娠期母体免疫功能紊乱。在该疾病的检测诊断中,利用双抗体夹心 ELISA 法检测 ICP 患者和正常妊娠妇女的外周血单个核细胞 (PBMC),并对其表达变化中产生的 TH1 型细胞因子 (IFN- γ , TNF- α) 及 TH2 型细胞因子 (IL-6) 的水平 (植物血凝素 (PHA) 刺激作用结果),作为患者疾病严重程度的重要指标,具有重要的价值^[2]。

2 免疫功能在妊娠期肝内胆汁淤积症中的变化和作用研究进展

高翔等的研究中,比较两组妊娠结局、新生儿情况及白细胞介素 (IL)-18、IL-12、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 水平。妊娠期肝内胆汁淤积症中的作用,以影响产后出血率、早产率、剖宫产率及其新生儿体重、低体重儿百分率、Apgar 评分,具有直接的统计学对比意义。此外其免疫细胞学表达因子组 IL-18、IL-12、TNF- α 水平的变化结果,有统计学意义 ($P < 0.05$)^[3-4]。

体液免疫的变化: ICP 组的免疫球蛋白 IgG 水平低于对照组 ($P < 0.01$) 而免疫球蛋白 IgM、IgA 及补体 C3、C4 水平与正常组相比,无统计学意义 ($P > 0.05$); 细胞免疫指标如辅助性-诱导性 T 细胞 (CD4⁺)、成熟 T 细胞 (CD3⁺) 与对照组相比,差异无显著性 ($P > 0.05$, $P > 0.2$)。细胞毒性-抑制性 T 细胞 (CD8⁺) 水平则较对照组低 ($P < 0.05$), CD4⁺/CD8⁺ 比值增高 ($P < 0.05$); 雌激素水平与免疫指标的相关性分析: 雌激素水平与 CD8⁺ 呈负相关 ($r = -0.581$, $P < 0.05$) 与 CD4⁺/CD8⁺ 呈正相关 ($r = 0.623$, $P < 0.05$), 而与其他指标未见有相关性^[5]。

丁二磺腺苷蛋氨酸联合地塞米松治疗 ICP, 在治疗前后, 2 组血清免疫功能有着直接变化, 尤其是 TBA、TBIL、ALT、AST 及 IL-12 水平均明显下降 ($P < 0.05$); 从原因分析来看, 体液免疫功能发生变化的主要因素与围生期母儿结局的异常程度相关, 在患者疾病病情程度指标诊断中, 可作为重要的监测指标进行实施应用^[7-8]。

从免疫功能重要性来讲, 胎盘胆汁酸转运体及其调控因子核受体在其中均起着关键作用^[9]。外周血清指标结果显示, 研究组孕妇的 IFN- γ 、TNF- α 水平分别为 (639 ± 156) ng/L、(1021 ± 231) ng/L; 明显高于对照组孕妇的 (464 ± 147) ng/L、(728 ± 175) ng/L^[10]。辅助性 T 淋巴细胞 (TH) 1 型细胞因子 γ 干扰素 (IFN- γ)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 及 TH2 型细胞因子白细胞介素 4 (IL4) 与妊娠期肝内胆汁淤积症 (ICP) 发病呈正相关^[11-12]。妊娠期肝内胆汁淤积症孕妇合并感染时,

随着细胞免疫学指标程度和免疫功能下降, 母婴结局在临床总监测度和水平上差异明显, 尤其在早期消毒隔离措施和病毒传播中, 实施密切程度的监测免疫细胞学变化结果, 对确保母婴健康有着良好的妊娠结局^[13-16]。 α -羟丁酸脱氢酶和 α -谷胱甘肽转移酶水平可作为临床上妊娠期肝内胆汁淤积症患者严重程度的评估指标, 可参考妊娠期肝内胆汁淤积症患者血清肝功能以及上述两种指标水平对患者进行分级管理, 并改善患者妊娠结局^[17]。脐血中一氧化氮 (NO)、内皮素 (ET)、超氧化物歧化酶 (SOD) 的含量发生显著变化, 提示其在 ICP 发病及病理过程中具有重要作用^[18]。

综上所述, γ 干扰素 (IFN- γ)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素 6 (IL6)、肿瘤坏死因子- α 、辅助性-诱导性 T 细胞 (CD4⁺)、成熟 T 细胞 (CD3⁺)、TBA、TBIL、ALT、AST 及 IL-12 等不同免疫细胞表达变化与妊娠期肝内胆汁淤积症 (ICP) 发病呈正相关。妊娠期肝内胆汁淤积症免疫细胞学组织的结果研究中, 综述了孕妇离体胎盘绒毛叶后胎盘组织表达变化的血清学细胞结果。从日前的研究进展来看, 免疫功能变化作为远期指标和治疗作用机理的血清细胞学免疫因子表达, 在直接程度上体现了妊娠期肝内胆汁淤积症患者的治疗现状, 并将作为患者治疗、预后、诊断和监测的血清学评估依据。

参考文献

- [1] 孔艳. 妊娠期肝内胆汁淤积症免疫因素的研究进展 [J]. 中华妇幼临床医学杂志 (电子版), 2015, 9(6):798-800
- [2] 刘伟, 胡可佳, 张继东. 低分子肝素联合熊去氧胆酸对妊娠期肝内胆汁淤积症患者肝功能、免疫功能及妊娠结局的影响 [J]. 海南医学院学报, 2017, 12(23):3255-3258
- [3] 高翔, 张华, 庞秋梅等. 乙型肝炎病毒感染对妊娠期肝内胆汁淤积症患者母婴免疫系统及妊娠结局的影响 [J]. 中国医药导报, 2015, (21):59-62
- [4] 陈芳, 赵爱民, 肖海望, 等. 妊娠期肝内胆汁淤积症与母体免疫失衡的相关性 [J]. 山西医药杂志, 2017, 5(13):1621-1623
- [5] 方彩云, 王斌, 梁江红等. 妊娠肝内胆汁淤积症血清中 sICAM-1、IL-6 及 TNF- α 的相关研究 [J]. 实用临床医药杂志, 2009, 13(1):83-84
- [6] 谭白菊, 李玉梅, 冯小平等. 丁二磺腺苷蛋氨酸联合地塞米松对妊娠期肝内胆汁淤积症患者免疫功能及疗效的影响 [J]. 国际妇产科学杂志, 2016, 43(5):563-566.
- [7] 王桂芳, 郭晓霞, 杨业洲等. 妊娠肝内胆汁淤积症患者体液免疫功能的变化及临床意义 [J]. 实用妇产科杂志, 2004, 20(2):108-109
- [8] 殷艳, 王冬梅. 妊娠期肝内胆汁淤积症的免疫学研究进展 [J]. 医学综述, 2005, 11(2):165-167
- [9] 王艳清, 杨潇, 鲜舒. 胎盘胆汁酸转运体及核受体与妊娠期肝内胆汁酸淤积症 [J]. 现代妇产科进展, 2017, 7(12):937-939
- [10] 彭冰, 刘淑芸. 辅助性 T 淋巴细胞亚型与妊娠期肝内胆汁淤积症发病的关系 [J]. 中华妇产科杂志, 2002, 37(9):516-518
- [11] 陶国华, 曹兴建, 巫云等. 妊娠期肝内胆汁淤积症患者 T 细胞亚群和 Th 亚型的变化 [J]. 检验医学, 2007, 22(4):439-441
- [12] 王洽知, 金丽, 董昱岳等. 妊娠期肝内胆汁淤积症细胞免疫与辅助 T 细胞亚群功能的研究 [J]. 中国妇幼保健, 2007, 22(9):1156-1158

(下转第 379 页)



一致,可能是颅外转移患者与原发肿瘤患者的非细胞肺癌患者比例不同所致。同时,两次研究所选择的样本数量比较小,其对结论的可行性与可靠性造成较大的影响^[15]。所以,目前对于外科治疗应用于脑转移瘤的治疗效果仍然没有准确的论断。

5 综合治疗方式

单发性脑转移瘤患者在进行外科切除术后,如果不联合采用放疗方式治疗,患者的术后复发率会显著提升,甚至高达85%^[16]。手术后采用放疗方式进行辅助性治疗,其有利于提升患者局部性控制率。从开展的两次前瞻性随机临床实验中,其结果都证明了这一点。第一次随机实验中,患者的治疗方式是,每周进行2次照射,2次/d,每次照射300cGy,总剂量达到3600cGy。此次手术加放疗组患者的中位生存期为10个月,单纯手术组仅仅3.7个月。在第二次随机实验中,患者每周照射5d,2次/d。每次200cGy,总共4000cGy。手术加放疗组中位生存期10个月,单纯手术组6个月,结果具有统计学差异^[17]。与此同时,在脑转移瘤检查过程中借助MRI检查,其有利于提升多发性脑转移瘤检出正确率。通常认为,在多发性脑转移瘤患者疾病危及到生命安全时采用外科方式治疗,其效果最好。但是在对照研究中得出多发性脑转移瘤手术全切患者,其中位生存期、术后临床症状改善情况、复发率等都和单发性脑转移瘤全切患者一致。所以,当颅外系统性疾病得到控制,颅内病灶切除的患者应该选择外科手术方式。对于明显危及生命的患者,如果不能进行全切除术,采用手术切除方式也会比单纯采用放疗更好,其缓解症状效果更优,有利于改善患者生活质量^[18]。

6 靶向治疗

分子靶向药物治疗是脑转移瘤的新型治疗方法,靶向药物直接作用于肿瘤细胞的特定靶点,如信号转导通路、血管内皮生成、生长因子受体等,特异性的抑制肿瘤细胞,近年来,逐渐成为研究的热点,有着良好的前景。用于靶向治疗的药物有:表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, EGFR-TKI)EGFR-TKI代表性的药物是吉非替尼(gefitinib,易瑞沙)和厄洛替尼(erlotinib,特罗凯)。与EGFR的基因突变有关,EGFR-TKI分子量小,易通过血脑屏障,脑脊液可达到较高浓度。在厄洛替尼联合WBRT治疗NSCLC脑转移的一项回顾性研究中,90例NSCLC患者中45例进行单纯吉非替尼治疗,45例进行吉非替尼联合全脑放疗,前者疾病控制率、中位生存期分别为42.2%和14.83个月,后者为71.1%和23.4个月^[19]。该研究提示吉非替尼联合全脑放疗更能延长患者生存期,治疗效果更显著。吉非替尼及厄洛替尼先后被写入NCCN指南,用于临床非小细胞肺癌脑转移治疗中。有研究表明吉非替尼治疗失败后的脑转移瘤患者,厄洛替尼治疗仍有效。然而亚裔、不吸烟、女性和腺癌患者更能从EGFR-TKI治疗中获益。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)代表药物是贝伐珠单抗,被美国FDA批准应用于结直肠癌以及复发胶质母细胞瘤的治疗中。贝伐珠单抗可能引发颅内出血,但曹新桥等^[20]研究表示先前接受过化疗或厄洛替尼治疗的NSCLC脑转移瘤患者,应用贝伐珠单抗脑出血的发生率较低。是否能够广泛的应用于乳腺癌、大肠癌及非小细胞肺癌的脑转移瘤有待进一步研究。

7 结语

(上接第377页)

[13] 王雪,黄艳红,韩英等.乙型肝炎病毒感染对妊娠期肝内胆汁淤积症孕妇母体免疫系统影响及妊娠结局分析[J].中国妇幼保健,2014,29(13):2012-2014

[14] J Männistö, J. Mentula, M. Bloigu, A. et al. Medical termination of pregnancy during the second versus the first trimester and its effects on subsequent pregnancy[J]. Contraception, 2014, 89(2):109-115

[15] J Männistö, J. Mentula, M. Bloigu, A. et al. Medical versus surgical termination of pregnancy in primigravid women—is the next delivery differently at risk? A population-based register

综上所述,选择正确的脑转移瘤治疗方式对于延长患者生存期,促使患者生活质量提升具有重要的意义。因此,临床医学专家应该加深对脑转移瘤的研究,选择有效的方式对患者进行治疗,提升脑转移瘤治疗有效性,挽救患者生命。

参考文献

- [1] 李先明,许建平.脑转移瘤的治疗进展[J].实用癌症杂志,2015,13(4):318-320.
- [2] 马春华,姜镭.非小细胞肺癌脑转移瘤的治疗进展[J].中国肺癌杂志,2012,15(5):309-313.
- [3] 夏云飞.脑转移瘤放射治疗进展[J].广东医学,2012,23(1):4-5.
- [4] 杜兴龙,江浩.肺癌脑转移瘤的治疗进展[J].中国神经肿瘤杂志,2015,25(2):135-141.
- [5] 张永权,赵贤军.脑转移瘤的放射外科治疗进展[J].国际神经病学神经外科学杂志,2017,29(3):216-218.
- [6] 王东霞,李先明.恶性黑色素瘤脑转移的治疗进展[J].实用医学杂志,2016,22(4):479-480.
- [7] 付尚志.脑转移瘤的放射治疗研究进展[J].临床军医杂志,2015,33(4):484-486.
- [8] 郝丽云,杨卫卫,胡云峰,等.脑转移瘤的诊疗进展[J].医药,2015,75(01):215-216.
- [9] 杜芳芳,郭阳,姜炜.脑转移瘤的放射治疗进展[J].国际放射医学核医学杂志,2015,27(4):328-331.
- [10] 张天龄,郭胤仕,邢祖林.脑转移瘤治疗的若干进展[J].中国肿瘤临床与康复,2011,8(1):110-111.
- [11] 张蓓.脑转移瘤的中西医结合治疗进展[J].癌症进展,2015,6(3):216-221.
- [12] 胡小吾,周晓平,王小仲.立体定向放射外科治疗脑转移瘤的进展[J].中国微侵袭神经外科杂志,2016,45(2):153-155.
- [13] 周向阳.关注脑转移瘤的诊断与治疗[J].中国临床医生杂志,2014,28(4):1-1.
- [14] 李晓钟.伽玛刀治疗脑转移瘤的现状与进展[J].临床医药实践,2015,13(4):246-248.
- [15] 刘先领,李立群.脑转移瘤的综合治疗策略及最新进展[J].医学与哲学,2016,37(4):13-16.
- [16] 由语迪,王宏伟,张国荣.大型脑转移瘤伽玛刀剂量分割治疗进展[J].临床神经外科杂志,2017,14(1):72-75.
- [17] 石玉生,林水苗,刘英.不同分割剂量放射治疗脑转移瘤的疗效[J].中国微侵袭神经外科杂志,2013,18(8):348-350.
- [18] 杨华.不同分割方式放射治疗脑转移瘤的临床观察[J].实用医学杂志,2015,23(23):3707-3708.
- [19] 罗中银,王海云,唐雷杰.不同放射剂量分割治疗转移性脑肿瘤的临床观察[J].临床医药实践,2015,27(3):20-20.
- [20] 武莉萍,杨留勤,陈利军,等.大分割伽玛射线立体定向放射治疗脑部和体部恶性肿瘤疗效分析[J].新乡医学院学报,2015,25(3):267-269.
- [21] 曹新桥,王兵,石庆芳,等.大分割立体定向放射治疗脑转移瘤的临床疗效[J].中国实用神经疾病杂志,2017,20(4):74-75.

study[J].BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology,2013,120(3):331-337

[16] Ropponen A; Sund R; Riikonen S; Ylikorkala O; Aittomäki K. Intrahepatic cholestasis of pregnancy as an indicator of liver and biliary diseases: a population-based[J]. Hepatology, 2006, 43:723-728

[17] 胡世坤.妊娠期肝内胆汁淤积症患者血清肝功能、 α -谷胱甘肽转氨酶和 α -羟丁酸脱氢酶水平及其对妊娠结局的影响[J].中国基层医药,2017,24(17):2686-2690

[18] 米阳,许林波,郭娜等.妊娠期肝内胆汁淤积症血清NO、ET、SOD变化与新生儿预后关系研究[J].中国中医药咨讯,2011,03(18):18-19