

血清总胆汁酸与甘胆酸水平诊断妊娠期肝内胆汁淤积症能力的 Meta 分析

汪学耀¹, 张涛², 荆成宝²

(1. 安康市汉滨区第三人民医院, 陕西安康 725000; 2. 安康市中心医院, 陕西安康 725000)

摘要:目的 评估总胆汁酸 (total bile acid, TBA) 与甘胆酸 (cholyglycine, CG) 对妊娠期肝内胆汁淤积症 (intrahepatic cholestasis of pregnancy, ICP) 的诊断能力。方法 检索 PubMed, Embase, Cochrane, CNKI, 维普和万方数据库自建库至 2020 年 2 月的相关文献, 纳入符合标准的文献; 运用诊断精确性研究的质量鉴定标准 (quality assessment of diagnostic accuracy studies-2, QUADAS-2) 进行文献质量评价; 计算灵敏度、特异度及受试者工作特征曲线下面积 (area under the curve, AUC), 判断总胆汁酸与甘胆酸的诊断能力。结果 共纳入 8 项研究总胆汁酸、甘胆酸诊断妊娠期肝内胆汁淤积症的灵敏度分别为 0.81(95%CI: 0.72~0.88) 和 0.93(95%CI: 0.9~0.95); 特异度依次为 0.93(95%CI: 0.87~0.97) 和 0.97(95%CI: 0.91~0.99); AUC 分别为 0.93 (95%CI: 0.90~0.95) 和 0.96 (95%CI: 0.94~0.98)。结论 总胆汁酸和甘胆酸均是诊断妊娠期肝内胆汁淤积症的有效指标, 且甘胆酸的诊断能力高于总胆汁酸。

关键词: 总胆汁酸; 甘胆酸; 妊娠期肝内胆汁淤积症

中图分类号: R714.255; R446.112 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2020) 05-073-04

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2020.05.019

Meta Analysis of the Ability of Total Bile Acid and Cholyglycine to Diagnose Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy

WANG Xue-yao¹, ZHANG Tao², JING Cheng-bao²

(1. the Third People's Hospital of Hanbin District, Shaanxi Ankang 725018, China; 2. Ankang Central Hospital, Shaanxi Ankang 725000, China)

Abstract: Objective To evaluate the diagnostic ability of total bile acid(TBA) and cholyglycine(CG) in intrahepatic cholestasis of pregnancy(ICP). **Methods** PubMed, Embase, Cochrane, CNKI, VIP and Wanfang databases were searched until February 2020 for relevant literatures, and literatures meeting the criteria were included. Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies-2 (QUADAS-2) was used for literature quality evaluation. The sensitivity, specificity and Area Under the Curve (AUC) were calculated to determine the diagnostic ability of TBA and CG. **Results** A total of eight studies were included in this analysis. The sensitivity of TBA and CG in the diagnosis of ICP were 0.81 (95% CI: 0.72 ~ 0.88) and 0.93 (95% CI: 0.9 ~ 0.95), the specificity were 0.93 (95% CI: 0.87 ~ 0.97) and 0.97 (95% CI: 0.91 ~ 0.99), and the AUC were 0.93 (95% CI: 0.90 ~ 0.95) and 0.96 (95% CI: 0.94 ~ 0.98), respectively. **Conclusion** Both TBA and CG are effective indicators for the diagnosis of ICP and the diagnostic ability of CG is higher than that of TBA.

Keywords: total bile acid; cholyglycine; intrahepatic cholestasis of pregnancy

妊娠期肝内胆汁淤积症 (intrahepatic cholestasis of pregnancy, ICP) 是妊娠中、晚期特有的并发症, 是一种可逆的胆汁淤积性肝病, 主要临床表现为妊娠中晚期出现皮肤瘙痒、黄疸^[1-2]。血清总胆汁酸 (total bile acid, TBA) 检测是临床上比较常用的早期诊断孕妇肝内胆汁淤积症指标之一^[3]。但有研究指出 TBA 水平变化在 ICP 患者的诊断及病情判断应用中仍有不足^[4]; 甘胆酸 (cholyglycine, CG) 是胆酸和甘氨酸结合而形成的结合胆酸, ICP 患者胆汁排泄障碍会导致 CG 在外周血循环中堆积, 致

使血中 CG 含量增高^[5], 有研究发现 CG 是诊断和评估 ICP 患者早期敏感性的理想指标之一。寻找一个能够及时准确诊断、监测预后的实验室标记物是当前 ICP 治疗与监测的研究热点, 然而到目前为止, 就 CG 和 TBA 两种指标哪种具有更好的诊断能力并没有确切结论。本次分析通过检索国内外有关 TBA 与 CG 诊断 ICP 的相关研究, 运用 meta 分析对其进行系统评价, 旨在比较两种检测指标对 ICP 的诊断能力。

1 材料与方法

作者简介: 汪学耀 (1980-), 男, 在读研究生, 副主任检验技师, 主要从事细胞形态学研究。

通讯作者: 荆成宝, E-mail: jykjcb@126.com。

1.1 资料来源

1.1.1 文献来源：检索国内外各数据库建库至2020年2月的相关文献，包括：Cochrane, PubMed, Embase, CNKI, 维普和万方数据库。检索关键词为：“胆汁淤积症、妊娠期胆汁淤积症、血清总胆汁酸、总胆汁酸、甘胆酸、诊断、检测”、“intrahepatic cholestasis of pregnancy, ICP, total bile acid, serum total bile acid, cholyglycine”等；检索是按照主题词与自由词、同义词相结合，各检索词间使用布尔运算符“And, OR”连接，同时检索相关学位论文及纳入文献的参考文献。

1.1.2 纳入和排除标准：文献纳入标准包括：①试验研究对象为妊娠期肝内胆汁淤积症患者；②检测指标包含血清总胆汁酸及甘胆酸；③可直接或间接计算出四格表数据。文献排除标准包括：①研究对象有皮肤病或其他肝胆系统疾病；②系统综述、摘要、信件；③观察性研究如系列病例及个案报道；④不包含待评价检测指标；⑤无法获取四格表数据；⑥动物试验。

1.2 方法

1.2.1 检索方法：由两位研究者根据制定的纳入排除标准独立检索，并按照制定的数据表提取相关信息。当文献未直接提供四格表数据时，通过相应软件计算四格表数据。当纳入文献及提取信息不一致时重新检索、核对原文献并通过讨论达成共识，必要时由第三位研究者确定。纳入研究文献提取信息包括：第一作者及文献发表年份、年龄、样本量（正常/ICP）、真阳性值（true positive, TP）、假阳性值（false positive, FP）、假阴性值（false negative, FN）和真

阴性值（true negative, TN）。

1.2.2 文献评价：运用诊断精确性研究的质量鉴定标准（QUADAS-2）从4个方面评价（即病例选择、待评价试验、金标准和病例流程及进展情况）进行质量评价，当两位研究者评价结果不一致时由第三个研究者进行协商达成一致。

1.3 统计学分析 采用Stata15.0软件进行统计分析。根据双变量混合效应模型分别对TBA, CG的灵敏度、特异度进行合并分析；绘制汇总受试者工作特征曲线（SROC），计算曲线下面积（AUC），判断TBA, CG诊断能力强弱；通过 I^2 判断异质性大小（若 $I^2 < 50\%$ ，表明研究间异质性较小；若 $I^2 \geq 50\%$ ，表明研究间异质性较大）；通过meta回归分析探寻异质性来源；通过Egger检验判断是否存在发表偏倚。

2 结果

2.1 文献检索结果 初次检索共获得2 785篇相关文献，剔除重复文献335篇，阅读文献标题及摘要剔除不符合要求的文献2 257篇，阅读文献全文剔除不符合要求文献185篇。最后符合纳入标准的文献共8篇^[6-13]。

2.2 文献质量评价及数据提取 运用QUADAS-2对纳入文献质量进行评价。纳入的8项研究中2项研究偏倚风险较低；由于各研究所采用的判断指南不同，2项研究金标准域偏倚风险较高。

纳入文献的数据提取结果见表1。所纳入的研究均未直接给出FP, FN, TN值，通过阳性率、灵敏度、特异度计算得出四格表中数值。

表1 纳入文献数据提取表(n)

作者/年份	年龄 (岁)	样本量	正常	ICP	TBA			CG			TBA				CG			
					阳性率 %	Se%	Sp%	阳性率 %	Se%	Sp%	TP	FP	FN	TN	TP	FP	FN	TN
王金华 ^[9] /2019	21~45	130	65	65	73.80	76.90	75.40	89.20	87.70	90.80	37	4	11	13	51	1	7	6
李光梅 ^[10] /2017	21~41	154	80	74	77.03	NR	NR	98.65	NR	NR	57	0	17	80	73	5	1	75
谢思思 ^[11] /2017	NR	140	60	80	NR	91.20	95	NR	93.80	98.30	73	3	7	57	75	1	5	59
韩利蓉 ^[12] /2016	28±4	142	80	62	75.80	75.80	75	96.80%	NR	NR	47	15	20	60	60	2	4	76
韩保良 ^[13] /2016	21~40	60	40	20	NR	NR	NR	NR	NR	NR	12	8	0	40	20	0	3	37
邓小虎 ^[14] /2013	19~40	3 360	3 233	127	NR	62.20	96.80	NR	99.20	92.50	79	103	48	3 130	122	242	5	2 991
陈南刚 ^[15] /2015	22~34	246	125	121	NR	76.86	96.80	NR	90.08	100	93	4	28	121	109	0	12	125
Chen, J ^[16] /2013	21~39	96	35	61	NR	NR	NR	NR	NR	NR	55	3	6	32	55	6	6	29

注：NR：未提及；TP：真阳性；FP：假阳性；FN：假阴性；TN：真阴性；Se：灵敏度；Sp：特异度。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 合并分析结果：合并分析各研究中 TBA, CG 诊断妊娠肝内胆汁淤积症的灵敏度、特异度、SROC 曲线下面积, 结果分别为: 灵敏度: 0.81(95%CI: 0.72~0.88), 0.93(95%CI: 0.9~0.95);

特异度: 0.93(95%CI: 0.87~0.97), 0.97(95%CI: 0.91~0.99); AUC: 0.93 (95% CI: 0.90~0.95), 0.96 (95% CI: 0.94~0.98), 见图 1。由此可看出 CG 诊断妊娠期肝内胆汁淤积症的灵敏度、特异度及 SROC 曲线下面积均比 TBA 大。

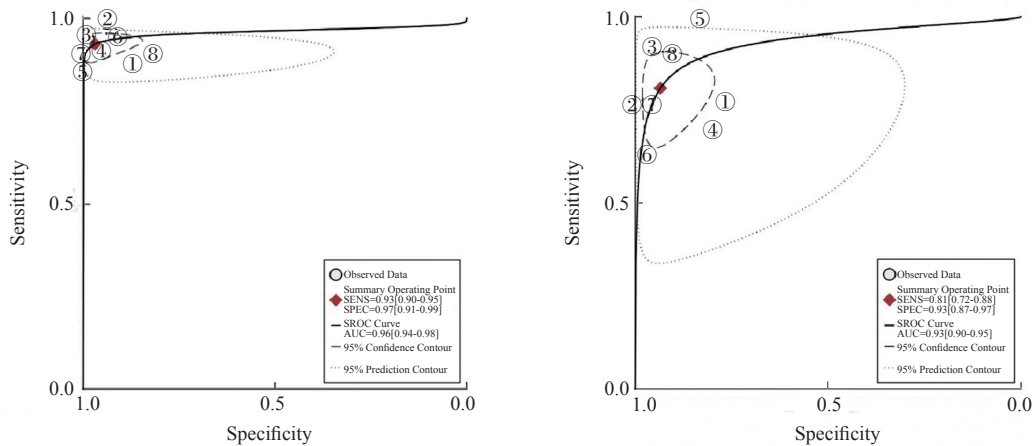


图1 TBA与CG诊断ICP的SROC曲线图(右:TBA;左:CG)

2.3.2 异质性分析: TBA, CG 的 I^2 值分别为 80% 和 41%, 表明各研究间存在一定异质性。按照研究者所处地域(沿海及内陆)、研究者检测血样类型(空腹及餐后)、样本量大小(小于 100 及大于等于 100)三个作为协变量纳入回归分析, 研究者检测血样类型及样本量两个因素差异无统计学意义 ($P>0.05$), 非异质性来源; 而地域差异有可能是异质性来源的影响因素 ($P=0.01$, 差异有统计学意义)。

2.3.3 发表偏倚: 由 Egger 检验结果 TBA: $t=0.51$, $P=0.625$; CG: $t=0.73$, $P=0.493$ 可知, TBA, CG 对妊娠期肝内胆汁淤积症的诊断均无发表偏倚。

3 讨论

ICP 是一种妊娠期特有疾病, 以不明原因的皮肤瘙痒、肝功能异常, 产后迅速消失或恢复正常为临床特点; 主要危害为早产、羊水胎粪污染, 进而使围产儿患病率及死亡率增加等。对于 ICP 的诊断国际上尚无统一意见, 目前国内将 TBA 与 CG^[14] 水平检测作为诊断 ICP 最主要的实验室指标, 但研究^[15]表明 TBA 水平检测在临床使用上极其受限, 研究^[11]表明 CG 对 ICP 的诊断能力要高于 TBA。本次分析结果发现: CG, TBA 均具有较高的灵敏度和特异度, 与研究^[16-18]结果一致, 说明 CG, TBA 对 ICP 均有较强诊断能力; CG 诊断 ICP 的灵敏度、特异度及 SROC 曲线面积均大于 TBA, 说明 CG 诊断 ICP 的能力高于 TBA, 与研究^[11]结果相同。

CG 诊断能力高于 TBA, 是因为 ICP 患者发病早期, 20% 患者血浆 TBA 水平仍然处于正常范围内, 而血清 CG 就已升高, 且升高水平与病情严重程度呈正相关^[16]。

本次分析中各项评价指标合并时均存在一定异质性, 主要是因为地域差异造成, 与研究^[19]发现相同。

TBA 由肝脏合成分泌入胆汁, 它是一类胆烷酸的总称; CG 是主要的胆汁酸之一, 当肝细胞受损伤或胆汁瘀滞代谢和循环紊乱, 胆汁摄取与排泄功能下降时 CG 水平升高; 因此许多其他肝胆系统疾病也会引起血清 CG, TBA 含量的升高, 虽然在产前检查 CG 及 TBA 有助于 ICP 的诊断, 但当应用这两个指标对 ICP 进行诊断时必须对其他疾病进行筛查, 而本次分析所纳入文献的研究对象均排除了此类因素的影响。

本次分析的不足之处: 分析所涉及的均是中国人, 因此在诊断其他国家、人种时应考虑地域、人种差异; 本次研究纳入文献仅限于公开发表且被数据库录用的研究, 不包括正在进行的研究, 因此, 可能存在发表偏倚。

综上所述, TBA 与 CG 均对 ICP 有诊断能力, 且 CG 诊断能力优于 TBA。

参考文献:

- [1] 阚延婷, 杨永峰. 胆汁淤积性肝病相关基因及其在妊娠期肝内胆汁淤积症中的作用[J]. 临床肝胆病杂志, 2019,35(7):1439-1443.
KAN Yanting, YANG Yongfeng. Role of cholestatic liver disease-related genes in intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. Journal of Clinical Hepatology, 2019,35(7):1439-1443.
- [2] 黄淑健, 何健菁. 妊娠期肝内胆汁淤积症的临床诊断和治疗进展[J]. 川北医学院学报, 2018,33(6):962-965.
HUANG Shujian, HE Jianjing. Progress in clinical diagnosis and treatment of intrahepatic cholestasis

- during pregnancy [J]. Journal of North Sichuan Medical College, 2018,33(6):962-965.
- [3] 陈鹏, 刘兴会, 吴琳. 妊娠期肝内胆汁淤积症指南解读 [J]. 实用妇产科杂志, 2019,35(2):103-105.
CHEN Peng, LIU Xinghui, WU Lin. Intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. Journal of Practical Obstetrics and Gynecology, 2019,35(2):103-105.
- [4] FRIBERG A K, ZINGMARK V, LYNDROP J. Early induction of labor in high-risk intrahepatic cholestasis of pregnancy: what are the costs[J]. Archives of Gynecology and Obstetrics, 2016, 294(4): 709-714.
- [5] 卢俊玲, 匡景霞, 程小林. 妊娠期肝内胆汁淤积症产前监测指标与围产儿预后关系的研究 [J]. 中华流行病学杂志, 2014, 35 (11) : 1281-1283.
LU Junling, KUANG Jingxia, CHENG Xiaolin. Study on the relationship between prenatal monitoring index in intrahepatic cholestasis of pregnancy and perinatal prognosis[J]. Chinese Journal of Epidemiology, 2014,35(11):1281-1283.
- [6] 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.
WANG Jinhua. Application of combined detection of serum cholic acid and total bile acid in intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. Chinese Medical Journal of Metallurgical Industry, 2019,36 (4):381-382.
- [7] 李光梅. CG 与 TBA 联合诊断 ICP 及围产儿结局评估的临床价值 [J]. 国际检验医学杂志, 2017, 38(8) : 1140-1141, 后插 1.
LI Guangmei. Clinical value of CG and TBA in diagnosis of ICP and perinatal outcome assessment[J]. International Journal of Laboratory Medicine, 2017,38 (8):1140-1141, Insert after 1.
- [8] 谢思思, 徐小华, 肖婷, 等. 血清甘胆酸在妊娠期肝内胆汁淤积症诊断中的应用评价 [J]. 实用检验医师杂志, 2017,9 (1):45-48.
XIE Sisi, XU Xiaohua, XIAO Ting, et al. Clinical application of serum cholyglycine in intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. Chinese Journal of Clinical Pathologist, 2017,9 (1):45-48.
- [9] 韩利蓉, 朱名超, 余东阳. 妊娠肝内胆汁淤积症患者血清甘胆酸、总胆汁酸、丙氨酸氨基转移酶水平分析 [J]. 中华临床实验室管理 (电子版), 2016,4 (1):54-56.
HAN Lirong, ZHU Mingchao, YU Dongyang. Analysis of serum glycocholic acid, total bile acid and alanine aminotransferase levels in patients with cholestasis of pregnancy[J]. Chinese Journal of Clinical Laboratory Management(Electronic Edition), 2016,4 (1):54-56.
- [10] 韩保良. 血清 CG 与 TBA 联合检测在 ICP 诊断中的应用 [J]. 国际检验医学杂志, 2016,37 (9):1249-1250.
HAN Baoliang. Application of serum CG and TBA in ICP diagnosis[J]. International Journal of Laboratory Medicine, 2016,37 (9):1249-1250.
- [11] 邓小虎, 张蓉萍. 应用 ROC 曲线评价 CG, TBA 在妊娠期肝内胆汁淤积症中的诊断价值 [J]. 医学理论与实践, 2013,26(22):3016-3017.
DENG Xiaohu, ZHANG Rongping. Evaluation of CG and TBA in the diagnosis of cholestasis of pregnancy by ROC curve[J]. The Journal of Medical Theory and Practice, 2013,26(22):3016-3017.
- [12] 陈南刚. 血清游离脂肪酸检测在妊娠期胆汁淤积症诊断中的意义 [J]. 浙江医学教育, 2015, 14 (2) : 61-63.
CHEN Nangang. Serum free fatty acid test in the diagnosis of pregnancy cholestasis disease[J]. Zhejiang Medical Education, 2015,14(2):61-63.
- [13] CHEN Jianbo, DENG Wenping, WANG Junwei, et al. Primary bile acids as potential biomarkers for the clinical grading of intrahepatic cholestasis of pregnancy [J]. International Journal of Gynaecology and Obstetrics, 2013, 122(1): 5-8.
- [14] 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 (2015)[J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31 (10) : 1575-1578.
Obstetrics Subgroup, Chinese Society of Obstetrics and Gynecology, Chinese Medical Association. Guidelines for the management of intrahepatic cholestasis of pregnancy (2015)[J]. Journal of Clinical Hepatology, 2015, 31 (10):1575-1578.
- [15] 刘秋霞, 张慧雅. 血清 MMP-2 和 MMP-9 水平检测作为诊断妊娠期肝内胆汁淤积症新的生物标志物的价值研究 [J]. 现代检验医学杂志, 2019, 34(3):82-85, 90.
LIU Qiuxia, ZHANG Huiya. Value of serum MMP-2 and MMP-9 levels as new biomarkers for diagnosis of intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2019, 34(3):82-85, 90.
- [16] 孙燕瑜, 刘佳. CG, TBA, ALP 及转氨酶测定与 ICP 诊断相关性分析 [J]. 中国血液流变学杂志, 2010,20(1):144-145.
SUN Yanyu, LIU Jia. Correlation analysis of CG, TBA, ALP and transaminase determination with ICP diagnosis[J]. Chinese Journal of Hemorheology, 2010,20(1):144-145.
- [17] 朱婷, 吕艳关. 妊娠期肝内胆汁淤积症患者血清肝胆酸、总胆汁酸水平及血浆凝血功能检测的临床诊断意义 [J]. 现代检验医学杂志, 2019,34(4):79-82.
ZHU Ting, LÜ Yanguan. Clinical significance of serum hepatocholic acid, total bile acid level and plasma coagulation function test in patients with intrahepatic cholestasis during pregnancy [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2019,34(4):79-82.
- [18] 朱文芳, 韩双, 邹爱民, 等. 血清 TBA 和 CG 检测在妊娠期肝内胆汁淤积症早期诊断及围产儿不良结局影响的临床意义 [J]. 现代检验医学杂志, 2017,32(6):112-114.
ZHU Wenfang, HAN Shuang, ZOU Aimin, et al. Clinical significance of detecting serum TBA and CG in early diagnosis of intrahepatic cholestasis of pregnancy and perinatal adverse outcomes influence[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2017,32(6):112-114.
- [19] 王晓东, 何毛毛, 刘正飞, 等. 妊娠期肝内胆汁淤积的临床研究进展 [J]. 中华肝脏病杂志, 2008,16(8):634-636.
WANG Xiaodong, HE Maomao, LIU Zhengfei, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy [J]. Chinese Journal of Hepatology, 2008,16(8):634-636.