

职业性三氯乙烯药疹样皮炎患者血清总胆汁酸水平与肝功能的关系

吴奇峰, 李聪, 黄永顺, 曾子芳, 李斌, 梁伟辉, 王海兰

摘要: [目的] 研究职业性三氯乙烯药疹样皮炎(OMDT)患者空腹血清总胆汁酸(TBA)的水平, 及其与肝功能损害程度的关系。[方法] 随机抽取106例在我院住院并确诊为职业性三氯乙烯药疹样皮炎的患者作为观察组, 在我院住院的非职业性三氯乙烯药疹样皮炎及无肝毒性化学品接触的60名患者作为对照组。收集上述两组人员的肝功能指标, 包括血清TBA、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、总蛋白(TP)、白蛋白(ALB)、总胆红素(TBIL)、直接胆红素(D-BIL)、谷酰转肽酶(GGT)、总胆固醇(CHOL)、胆碱酯酶(CHE), 并进行数据分析。[结果] OMDT患者存在肝脏损害, 其肝功能指标异常率均高于对照组($P < 0.05$); 血清TBA与肝功能损害分级、ALT、AST、TBIL、D-BIL、GGT存在正相关, 与TP、ALB存在负相关, 异常率随着肝功能损害程度加重而升高; 观察组按肝功能损害程度分级, 轻、中度损害组血清TBA异常率低于ALT异常率($P < 0.05$), 重度损害组则两者异常率差异无统计学意义($P > 0.05$), 在不同程度的肝功能损害组中血清TBA与TBIL异常率差异无统计学意义($P > 0.05$)。[结论] 血清TBA能反映OMDT患者肝脏细胞功能状况, 在该病早期出现轻、中度肝功能损害时血清TBA检测灵敏度较ALT低。但因本研究为回顾性分析, 结论需进一步验证。

关键词: 职业性三氯乙烯药疹样皮炎; 总胆汁酸; 肝功能

Relation Between Serum Total Bile Acid and Liver Function of Patients with Occupational Medicamentosa-like Dermatitis Induced by Trichloroethylene WU Qi-feng, LI Cong, HUANG Yong-shun, ZENG Zi-fang, LI Bin, LIANG Wei-hui, WANG Hai-lan (Institute of Poison Control, Guangdong Province Hospital for Occupational Disease Prevention and Treatment, Guangzhou, Guangdong 510300, China). Address correspondence to WANG Hai-lan, E-mail: wanghl@gdoh.org • The authors declare they have no actual or potential competing financial interests.

Abstract: [Objective] To measure the fasting serum total bile acid (TBA) level of patients with occupational medicamentosa-like dermatitis induced by trichloroethylene (OMDT), and evaluate its relationship with the degree of liver damage. [Methods] 106 inpatients who were diagnosed with OMDT were selected as the observation group, and 60 inpatients without OMDT and exposure to hepatotoxic chemicals were chosen as the control group. The liver function indicators of the two groups were collected for data analysis, including TBA, alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), total protein (TP), albumin (ALB), total bilirubin (TBIL), direct bilirubin (D-BIL), gamma-glutamyl transpeptidase (GGT), total cholesterol (CHOL), and cholinesterase (CHE). [Results] The inpatients with OMDT presented liver damage, with higher abnormal rates of liver function indicators than those of the control group ($P < 0.05$). There were positive correlations between TBA and liver dysfunction grade, ALT, AST, TBIL, D-BIL, and GGT, and negative correlations between TBA and TP, ALB. The abnormal rate of TBA increased with the degree of liver dysfunction aggravating. Stratified by the degree of liver dysfunction, the abnormal rate of TBA in the mild or moderate dysfunction group was lower than that of ALT ($P < 0.05$); there was no significant difference between the two abnormal rates in the severe dysfunction group ($P > 0.05$); and there were no significant differences between the abnormal rates of TBA and TBIL in the groups with different degrees of liver dysfunction ($P > 0.05$). [Conclusion] Serum TBA can reflect the function of hepatocytes in OMDT patients, while the sensitivity of TBA is not as good as ALT in OMDT patients with mild or moderate liver dysfunction. However, the current conclusion derived from a retrospective study needs to be further proven.

Key Words: occupational medicamentosa-like dermatitis induced by trichloroethylene; total bile acid; liver function

DOI: 10.13213/j.cnki.jeom.2016.16352

[基金项目] 国家十二五科技支撑计划(编号: 2014BAI12B01); 广东省职业病防治重点实验室(编号: 2012A061400007); 国家自然科学基金(编号: 81502769); 广东省医学科学技术研究基金(编号: B2015070)

[作者简介] 吴奇峰(1979—), 男, 硕士, 副主任医师; 研究方向: 职业病临床; E-mail: ridgewu@126.com

[通信作者] 王海兰, E-mail: wanghl@gdoh.org

[作者单位] 广东省职业病防治院中毒防治所, 广东 广州 510300

部分劳动者直接接触或间接接触三氯乙烯后皮肤可出现类似药疹样的皮肤损害并伴有不同程度的肝脏功能损害,现该病正式命名为职业性三氯乙烯药疹样皮炎(occupational medicamentosa-like dermatitis induced by trichloroethylene, OMDT)^[1-2]。目前研究发现血清总胆汁酸(TBA)检查对肝病有重要诊断价值,特别是急性肝炎和肝硬化^[3]。但TBA在OMDT早期反映肝功能损害的灵敏度如何,与丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸转氨酶(AST)、总胆红素(TBIL)等传统肝功能指标相比,是否具有更重要的诊断价值,目前暂无明确定论。为此,我们随机收集106例在广东省职业病防治院住院诊治的OMDT患者及60名非OMDT患者的肝功能检查结果,分析TBA在两组人群间的结果差异、TBA与其它反映肝功能指标的关系,及在不同程度肝功能损害病例中检测结果的差异,探讨TBA在OMDT早期肝功能损害诊断的价值。

1 对象与方法

1.1 对象

采用随机抽样方法(随机数字表法),以在广东省职业病防治院住院并确诊为OMDT的患者106人作为观察组(患者入我院时已经外院治疗且肝功能恢复正常者、病毒性肝炎携带并存在病毒复制者不纳入本次研究),其中男性69名,女性37名。同样采用随机抽样方法(随机数字表法),以在我院住院的非三氯乙烯药疹样皮炎及无肝毒性化合物接触的60名患者作为对照组,其中男性48名,女性12名。两组人群既往均无喝酒嗜好,无肝硬化、肝癌病史。

1.2 观察指标

观察指标主要包括:空腹状态下的TBA(μmol/L)、ALT(U/L)、AST(U/L)、总蛋白(TP)(g/L)、白蛋白(ALB)(g/L)、TBIL(μmol/L)、直接胆红素(D-BIL)

(μmol/L)、谷酰转肽酶(GGT)(U/L)、总胆固醇(CHOL)(mmol/L)、胆碱酯酶(CHE)(kU/L)、肝功能损害分级(参考GBZ 59—2010《职业性中毒性肝病诊断标准》^[4])将该106例OMDT患者肝功能损害程度分为轻、中、重3级)共11项。

1.3 检测方法

入院第二日晨起空腹状态下所检测的TBA、ALT、TBIL等10项肝功能指标均统一使用日本岛津CL-8000全自动生化分析仪进行分析,试剂盒由上海科华—东菱诊断用品有限公司提供。

1.4 统计学分析

运用SPSS 13.0录入相关临床资料,计量资料均进行正态性检验,符合正态分布用 $\bar{x} \pm s$ 形式描述,不符合正态分布的计量资料采用 $M(P_{25}, P_{75})$ 描述,两组组间正态均数比较采用Independent-Samples *t* Test,非正态均数比较采用秩和检验;异常率比较采用卡方检验及确切概率法,相关性分析采用Spearman等级相关分析。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 研究对象的一般情况

观察组平均年龄为(23.51±6.46)岁,乙型肝炎病毒携带者19名。对照组平均年龄为(42.70±8.45)岁,乙型肝炎病毒携带者6名。

2.2 两组人群观察指标结果

表1及表2显示,两组人群TBA、ALT等肝功能指标均值及异常率差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),其中观察组TBA、ALT、AST、TBIL、D-BIL、GGT均值高于对照组;而TP、ALB、CHOL、CHE均值观察组低于对照组。观察组内TBA异常率低于ALT、AST、GGT($P<0.05$),TBA与TP、ALB、TBIL、D-BIL、CHOL、CHE异常率比较无显著性差异($P>0.05$);对照组中TBA异常率为0%。

表1 两组人群观察指标结果[$M(P_{25}, P_{75})$]

项目名称	观察组	对照组	正常参考值	<i>P</i>
总胆汁酸(TBA, μmol/L)	20.14(5.48, 57.83)	6.85(5.75, 8.35)	1~12	0.00
丙氨酸氨基转移酶(ALT, U/L)	411.50(156.25, 897.00)	23.00(18.00, 29.25)	7~40	0.00
天门冬氨酸转氨酶(AST, U/L)	158.50(73.75, 384.0)	28.00(22.00, 31.00)	13~35	0.00
总蛋白(TP, g/L)	60.70(55.95, 68.23)	65.58(62.99, 67.50)	65~85	0.02
白蛋白(ALB, g/L)	38.74(34.55, 42.49)	40.81(39.32, 42.29)	40~55	0.04
总胆红素(TBIL, μmol/L)	22.30(10.58, 91.15)	8.85(5.63, 13.93)	3.4~17.5	0.00
直接胆红素(D-BIL, μmol/L)	8.75(4.10, 50.07)	2.15(1.10, 3.88)	0~6	0.00
谷酰转肽酶(GGT, U/L)	156.50(98.75, 249.25)	20.00(14.00, 33.25)	10~60	0.00
总胆固醇(CHOL, mmol/L)	3.58(3.05, 4.29)	4.54(4.23, 5.30)	3.6~6.1	0.00
胆碱酯酶(CHE, kU/L)	5.46(4.25, 6.52)	8.00(6.30, 9.50)	5.4~13.2	0.00

表2 两组人群观察指标异常人数及异常率

项目名称	观察组		对照组	
	人数	异常率(%)	人数	异常率(%)
总胆汁酸(TBA)	64	60.38	0	0.00
丙氨酸氨基转移酶(ALT)	105	99.06*	0	0.00
天门冬氨酸转氨酶(AST)	101	95.28*	0	0.00
总蛋白(TP)	63	59.43	0	0.00
白蛋白(ALB)	61	57.54	0	0.00
总胆红素(TBIL)	58	54.72	0	0.00
直接胆红素(D-BIL)	63	59.43	0	0.00
谷酰转肽酶(GGT)	91	85.85*	0	0.00
总胆固醇(CHOL)	55	51.89	0	0.00
胆碱酯酶(CHE)	53	50.00	0	0.00

[注]*: 与TBA异常率相比较, $P<0.05$ 。

2.3 相关分析

观察组TBA与肝功能损害程度分级、ALT、AST、TBIL、D-BIL、GGT存在正相关,与TP、ALB存在负相关。见表3。

表3 Spearman等级相关分析结果

项目名称	血清TBA	
	r_s	P
肝功能损害程度分级	0.59	0.00
丙氨酸氨基转移酶(ALT)	0.52	0.00
天门冬氨酸转氨酶(AST)	0.40	0.00
总蛋白(TP)	-0.23	0.02
白蛋白(ALB)	-0.22	0.02
总胆红素(TBIL)	0.74	0.00
直接胆红素(D-BIL)	0.74	0.00
谷酰转肽酶(GGT)	0.49	0.00
总胆固醇(CHOL)	0.07	0.48
胆碱酯酶(CHE)	-0.16	0.11

2.4 不同程度肝功能损害相关指标的比较

将OMDT患者按肝功能损害程度分级,比较三者之间TBA均值及检查结果异常率的差异,其中轻度与中度损害组之间TBA均值、检查结果异常率变化不明显($P>0.05$),重度与轻、中度之间均值、检查结果异常率差异均有统计学意义($P<0.05$),从数值观察TBA异常率随着肝功能损害程度加重而升高。见表4。

表4 TBA在不同程度肝功能损害OMDT患者中的结果

肝功能损害分级	例数	中位数(P_{25} , P_{75})	异常人数(人)	异常率(%)
轻度	54	8.45(4.38, 23.67)*	22	40.74*
中度	21	13.76(5.78, 45.75)*	13	61.90*
重度	31	106.57(50.88, 144.01)	29	93.55

[注]*: 与重度肝功能损害组相比较, $P<0.05$ 。

OMDT患者在轻度与中度肝功能损害时,ALT异常率高于TBA($P<0.05$),在重度肝功能损害时两者差异率无统计学意义($P>0.05$),在不同程度的肝功能损害组中TBA与TBIL异常率的差异也无统计学意义($P>0.05$)。见表5。

表5 不同程度肝功能损害OMDT患者TBA、ALT、TBIL的异常率

肝功能损害分级	n	总胆汁酸(TBA)		丙氨酸氨基转移酶(ALT)		总胆红素(TBIL)	
		异常人数(人)	异常率(%)	异常人数(人)	异常率(%)	异常人数(人)	异常率(%)
轻度	54	22	40.74	54	100.00*	15	27.78
中度	21	13	61.90	21	100.00*	13	61.90
重度	31	29	93.55	30	96.77	30	96.77

[注]*: 与TBA异常率相比较, $P<0.05$ 。

3 讨论

人体的TBA是由胆酸、鹅脱氧胆酸、代谢中产生的脱氧胆酸、少量石胆酸和微量熊脱氧胆酸组成。TBA以胆固醇为前体在肝细胞内合成,然后被肝细胞分泌入胆汁,随胆汁至肠道经细菌作用后,95%以上被肠道重新吸收后回到肝脏,合并胆汁在胆囊内储存,且随胆汁再次排入肠道,形成肠肝循环^[3,5-6],所以正常人血中胆汁酸浓度很低。本研究也发现对照组并未出现TBA异常,符合TBA在人体的正常代谢规律。观察组ALT、TBIL等肝功能指标及TBA均值与对照组存在显著性差异($P<0.05$),提示观察组存在肝功能损害,符合OMDT的疾病特点^[2]。目前研究认为OMDT属于变态反应性疾病。患者机体内一系列的细胞、体液免疫系统紊乱可能是造成肝脏细胞损害的主要原因^[7-9],而肝细胞发生病变时可引起胆汁酸代谢异常致血中的胆汁酸升高^[10-11],这可能是观察组TBA出现异常的主要原因。将观察组按肝功能损害程度进行分组,TBA与肝功能损害程度分级、ALT、AST、TBIL、D-BIL、GGT存在正相关,与TP、ALB存在负相关,提示TBA能反映肝脏细胞功能情况,与其他学者研究结论相符。

在轻、中度肝功能损害组TBA异常率低于ALT($P<0.05$),重度损害组TBA与ALT异常率的差异无统计学意义($P>0.05$)。在不同程度的肝功能损害组中,TBA与TBIL异常率的差异无明显变化($P>0.05$)。提示当OMDT患者肝功能发生轻、中度损害时,TBA测定不如ALT敏感。曾有研究报道,只要有1%的肝细胞被破坏,就可以使血清酶增高一倍^[12]。因此,笔

者推测上述现象可能是由于部分OMDT患者早期肝细胞损害程度较轻时,ALT、AST等酶虽已释放入血浆,但此时由于肝脏正常细胞的代偿功能,其总体的合成、分泌功能及胆汁酸的肠肝循环仍未受到影响,所以TBA、TBIL暂未出现异常。本研究为回顾性分析,入选病例从发病至入我院时间、入我院后肝功能检测时间(距离OMDT出现肝功能损害的时间)存在不可控,研究结论需进一步验证。TBA的组成成分如血清氨胆酸、鹅脱氧胆酸、甘胆酸等在OMDT肝功能损害过程中的变化情况及意义将是我们下一步的研究方向。

综上所述,TBA能反映OMDT肝脏细胞功能情况,在OMDT出现早期肝细胞轻、中度损害时TBA检测灵敏度较ALT低。因本研究为回顾性分析,研究结论仍需进一步验证。

·作者声明本文无实际或潜在的利益冲突。

参考文献

- [1] 职业性三氯乙烯药疹样皮炎诊断标准:GBZ 185—2006[S].北京:法律出版社,2007.
- [2] 吴奇峰,叶晓光,陈甦生,等.三氯乙烯药疹样皮炎研究概况[J].中国职业医学,2010,37(3):255-256,258.
- [3] 杨旭,雷建华,张永红,等.血清总胆汁酸测定的意义及其局限性[J].中华内科杂志,2001,40(1):16-18.
- [4] 职业性中毒性肝病诊断标准:GBZ 59—2010[S].北京:法律出版社,2010.
- [5] Bahar RJ, Stolz A. Bile acid transport[J]. Gastroenterol Clin North Am, 1999, 28(1): 27-58.
- [6] 杜红梅.血清5'-NT、TBA、GGT及ALT检测在肝脏疾病中的临床价值[D].乌鲁木齐:新疆医科大学,2014.
- [7] 刘庆,滕艳霞,易娟,等.三氯乙烯药疹样皮炎患者周围血T淋巴细胞表面Fas、FasL表达研究[J].中国职业医学,2011,38(5):373-376.
- [8] 吴奇峰,赵娜,李聪,等.三氯乙烯药疹样皮炎患者淋巴细胞亚群与肝功能损害相关分析[J].职业卫生与应急救援,2013,31(1):1-3,11.
- [9] 吴奇峰,赵娜,李聪,等.三氯乙烯药疹样皮炎患者治疗前后肝功能与外周血淋巴细胞亚群变化相关分析[J].职业卫生与应急救援,2014,32(6):331-334,344.
- [10] 李立青,史蓉华,王晓玲,等.PA、ALB、TBIL、TBA和CHE在肝脏疾病诊断中的应用价值[J].标记免疫分析与临床,2010,17(6):394-396.
- [11] 周炳能,袁水斌.血清总胆汁酸测定在肝胆疾病中的临床价值[J].实验与检验医学,2009,27(2):196-197.
- [12] 杨红,骆抗生,王崇国.慢性肝炎临床诊断与病理分级分期诊断的对比分析[J].临床肝胆杂志,1996,12(4):213-214.

(收稿日期:2016-05-03)

(英文编辑:汪源;编辑:洪琪;校对:陶黎纳)

【告知栏】

《环境与职业医学》杂志微信公众号正式上线

《环境与职业医学》杂志微信公众号已于近期正式上线,该平台包括“读者”“作者”和“我们”三个主菜单,主要提供稿件状态查询、当期最新内容及稿件撰写要求等内容,同时也发布国内外最新研究动态及发展前沿等资讯,满足读者网络时代碎片化阅读的需求。本平台旨在编者、作者、读者之间搭建一个分享、学习、互动的平台,以此推动《环境与职业医学》杂志的健康发展。

请直接扫描二维码或在公众号中搜索“环境与职业医学”(微信号:JEOM),即可关注本刊微信公众号。



《环境与职业医学》编辑部