

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.14.030

妊娠期胆汁淤积孕妇血清 TBA、ICAM-1 及 TBIL 的表达意义 及其对胎儿窘迫的预测价值分析*

王硕英¹ 张小飞¹ 聂菲¹ 赵侃侃¹ 唐会珍^{2△}

(西北妇女儿童医院 1 检验科; 2 输血科 陕西 西安 710016)

摘要 目的:分析妊娠期胆汁淤积孕妇血清总胆汁酸(TBA)、细胞间粘附分子 1(ICAM-1)及总胆红素(TBIL)的表达意义及其对胎儿窘迫的预测价值。**方法:**选择我院自 2022 年 3 月至 2023 年 10 月收治的 120 例妊娠期胆汁淤积孕妇作为观察组,根据病情严重程度,进一步分为轻度组(72 例)和重度组(48 例);另选 120 例产检正常的孕妇作为对照组。检测所有孕妇血清 TBA、ICAM-1 及 TBIL 的表达水平,分析血清 TBA、ICAM-1 及 TBIL 与肝功能指标[丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、 γ -谷氨酰转肽酶(γ -GT)]的关系,使用受试者工作特征曲线(ROC)分析血清 TBA、ICAM-1 及 TBIL 对胎儿窘迫的预测效能。**结果:**观察组血清 TBA、ICAM-1 及 TBIL 的表达水平均高于对照组($P<0.05$);重度组血清 TBA、ICAM-1 及 TBIL 的表达水平均高于轻度组($P<0.05$);观察组血清 ALT、AST、 γ -GT 的表达水平均高于对照组($P<0.05$);经 Pearson 相关性分析,妊娠期胆汁淤积孕妇血清 TBA、ICAM-1 及 TBIL 的表达水平与肝功能指标(ALT、AST、 γ -GT)均呈正相关($P<0.05$);经 ROC 曲线分析,妊娠期胆汁淤积孕妇血清 TBA、ICAM-1 联合 TBIL 预测胎儿窘迫发生的敏感度为 91.42%、特异度为 54.83%,AUC 为 0.921,大于单项指标的 AUC($P<0.05$)。**结论:**妊娠期胆汁淤积孕妇血清 TBA、ICAM-1 及 TBIL 的表达水平明显升高,与其病情严重程度有关,联合预测胎儿窘迫的效能较好。

关键词:妊娠期胆汁淤积;总胆汁酸;细胞间粘附分子 1;总胆红素;胎儿窘迫

中图分类号:R714.253 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2024)14-2757-05

Expression Significance of Serum TBA, ICAM-1 and TBIL in Pregnant Women with Cholestasis of Pregnancy and Their Predictive Value for Fetal Distress*

WANG Shuo-ying¹, ZHANG Xiao-fei¹, NIE Fei¹, ZHAO Kan-kan¹, TANG Hui-zhen^{2△}

(1 Department of Laboratory Medicine; 2 Department of Blood Transfusion, Northwest Women's and Children's Hospital, Xi'an, Shaanxi, 710016, China)

ABSTRACT Objective: To analyze the expression significance of serum total bile acid(TBA), intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) and total bilirubin (TBIL) in pregnant women with cholestasis of pregnancy and their predictive value for fetal distress. **Methods:** 120 pregnant women with cholestasis of pregnancy admitted to our hospital from March 2022 to October 2023 were selected as the observation group. According to the severity of the disease, they were further divided into mild group(72 cases) and severe group(48 cases). Another 120 normal pregnant women were selected as control group. The expression levels of serum TBA, ICAM-1 and TBIL were detected in all pregnant women, and the relationship between serum TBA, ICAM-1 and TBIL and liver function indexes (ALT, AST, gamma-glutamyl transpeptidase) was analyzed. Receiver operating characteristic curve (ROC) was used to analyze the predictive efficacy of serum TBA, ICAM-1 and TBIL in fetal distress. **Results:** The expression levels of serum TBA, ICAM-1 and TBIL in observation group were higher than those in control group ($P<0.05$). The expression levels of serum TBA, ICAM-1 and TBIL in severe group were higher than those in mild group ($P<0.05$). The expression levels of ALT, AST and γ -GT in serum of observation group were higher than those of control group ($P<0.05$). By Pearson correlation analysis, the expression levels of serum TBA, ICAM-1 and TBIL were positively correlated with liver function indexes (ALT, AST, gamma-GT) in pregnant women with cholestasis of pregnancy ($P<0.05$). According to ROC curve analysis, the sensitivity of serum TBA, ICAM-1 combined with TBIL in predicting the occurrence of fetal distress in pregnant women with cholestasis of pregnancy was 91.42%, the specificity was 54.83%, and the AUC was 0.921, which was higher than the AUC of single index ($P<0.05$). **Conclusion:** The expression levels of serum TBA, ICAM-1 and TBIL in pregnant women with cholestasis of pregnancy are significantly increased, which is related to the severity of the disease, and the combined prediction of fetal distress is better.

* 基金项目:陕西省重点研发计划项目 - 社会发展领域(2020SF-001)

作者简介:王硕英(1988-),女,本科,技师,研究方向:检验, E-mail: ws451637451641@163.com

△ 通讯作者:唐会珍(1986-),女,硕士研究生,主管技师,研究方向:临床免疫, E-mail: ws451637451641@163.com

(收稿日期:2023-12-08 接受日期:2023-12-31)

Key words: Cholestasis of pregnancy; Total bile acid; Intercellular adhesion molecule 1; Total bilirubin; Fetal distress

Chinese Library Classification(CLC): R714.253 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2024)14-2757-05

前言

妊娠期胆汁淤积是孕妇在妊娠中晚期常见且可能导致胎儿窘迫、早产等的并发症之一,发病机制未明,可能与妊娠期间孕妇体内雌激素水平的变化、遗传等相关^[1]。在妊娠期胆汁淤积发病过程中,孕妇的胆汁酸代谢受阻,且肝细胞膜的通透性异常,抑制胆汁外流,导致胆汁淤积,进而影响胎儿的生长发育和妊娠结局^[2-3]。针对妊娠期胆汁淤积的治疗,缺乏特效药,以常规对症支持治疗为主,目的在于延长孕周、减少其他继发性发生和改善妊娠结局。对此,寻找与妊娠期胆汁淤积密切相关的血液学指标,以阐释此病的发病过程,准确评估严重程度和预测胎儿窘迫发生,对制定相应强度的治疗方案具有积极作用。总胆汁酸(TBA)是胆固醇在肝脏代谢后产生的一组产物,能够反映胆固醇的代谢过程,在肝脏病变且胆汁酸代谢异常,血清TBA水平升高,与肝脏功能具有一定关联^[4]。细胞间粘附分子1(ICAM-1)归属于免疫球蛋白超家族,可诱导白细胞从外周循环转移至炎症病灶,参与机体的免疫炎症反应^[5]。总胆红素(TBIL)包括直接胆红素和间接胆红素,主要来源于外周循环中衰老且已分解、破坏的红细胞,在红细胞破坏程度增大和肝细胞对胆红素的转移能力减小时,可引起TBIL水平升高^[6]。由此可见,血清TBA、ICAM-1及TBIL很可能与妊娠期胆汁淤积有关,三者联合能否提高对妊娠期胆汁淤积病情的评估水平,有待明确。对此,本研究目的在于分析妊娠期胆汁淤积孕妇血清TBA、ICAM-1及TBIL的表达意义及其对胎儿窘迫的预测价值,期望为此病的诊治提供有利依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择我院自2022年3月至2023年10月收治的120例妊娠期胆汁淤积孕妇作为观察组,中位年龄26.48岁(22-36岁);中位产次1.21次(0-3次);中位孕周26.12周(23-35周);中位体重指数 29.54 kg/m^2 ($26-35\text{ kg/m}^2$);根据病情严重程度,进一步分为轻度组($10\text{ }\mu\text{mol/L}\leq\text{TBA}<40\text{ }\mu\text{mol/L}$,72例)和重度组($\text{TBA}\geq 40\text{ }\mu\text{mol/L}$,48例);另选120例产检正常的孕妇作为对照组,中位年龄26.56岁(21-37岁);中位产次1.23次(0-3次);中位孕周26.82周(22-34周);中位体重指数 29.82 kg/m^2 ($25-35\text{ kg/m}^2$);对照组与观察组一般资料均衡,差异均不显著($P>0.05$)。

1.2 纳入标准和排除标准

观察组纳入标准:(1)诊断依据为《妊娠期肝内胆汁淤积症诊疗指南(2015)》^[7];(2)血清TBA水平不低于 $10\text{ }\mu\text{mol/L}$;(3)妊娠处于中晚期且出现皮肤瘙痒等症状;(4)自愿入组,配合研究。排除标准:(1)入组前孕妇肝炎病情处于活动期者;(2)合并宫内感染、妊娠期高血压、糖尿病等并发症者;(3)患有慢性炎症疾病、免疫系统疾病者;(4)因其他原因导致皮肤瘙痒、黄疸者。

对照组纳入标准:(1)年龄、产次、孕周、体重指数与观察组

相匹配;(2)孕检结果正常,血清TBA、TBIL处于正常范围内;排除标准同于观察组。

1.3 检测方法

所有孕妇在入组24h内完成检测血样的采集,放置在促凝采集管中,以转速 3750 r/min ,离心处理 10 min ,分离血清;使用酶联免疫吸附法检测血清ICAM-1的表达水平,检测试剂盒来源于广州奥瑞达生物科技有限公司,根据试剂盒说明要求完成检测操作,使用酶标仪检测标准品及样品的吸光度值,形成标准曲线,通过函数方程,计算血清ICAM-1表达水平的检测值;使用贝克曼AU5800全自动生化分析仪检测血清TBA(澳斯邦试剂盒,酶循环法)、TBIL(富士和光试剂盒)及肝功能指标[丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、 γ -谷氨酰转氨酶(γ -GT)](贝克曼原装试剂)的表达水平。

1.4 观察指标

比较观察组与对照组、观察组中不同严重程度(轻度组与重度组)患者之间血清TBA、ICAM-1及TBIL的表达水平,分析肝功能指标(ALT、AST、 γ -GT)在观察组与对照组之间的差异性,分析血清TBA、ICAM-1及TBIL与肝功能指标(ALT、AST、 γ -GT)的关系;记录观察组孕妇的胎儿窘迫发生情况,以胎儿心率 $\geq 160\text{ 次/min}$ 或 $\leq 110\text{ 次/min}$ 作为判断胎儿窘迫的依据^[8];使用多因素Logistic回归分析血清TBA、ICAM-1及TBIL与胎儿窘迫的关系,受试者工作特征曲线(ROC)分析血清TBA、ICAM-1及TBIL对胎儿窘迫的预测效能。

1.5 数据处理方法

采用SPSS22.0软件对两组计量资料使用t检验,两组计量资料之间的关系使用Pearson相关性分析;两组间AUC比较,使用DeLong检验;若 $P<0.05$,可判断为差异显著。

2 结果

2.1 对照组与观察组血清TBA、ICAM-1及TBIL的表达水平比较

观察组血清TBA、ICAM-1及TBIL的表达水平均高于对照组($P<0.05$);数据见表1。

2.2 不同严重程度的妊娠期胆汁淤积孕妇血清TBA、ICAM-1及TBIL的表达水平比较

重度组血清TBA、ICAM-1及TBIL的表达水平均高于轻度组($P<0.05$);数据见表2。

2.3 对照组与观察组肝功能指标(ALT、AST、 γ -GT)的表达水平比较

观察组血清ALT、AST、 γ -GT的表达水平均高于对照组($P<0.05$);数据见表3。

2.4 血清TBA、ICAM-1及TBIL与肝功能指标(ALT、AST、 γ -GT)相关性分析

经Pearson相关性分析,妊娠期胆汁淤积孕妇血清TBA、ICAM-1及TBIL的表达水平与肝功能指标(ALT、AST、 γ -GT)均呈正相关($P<0.05$);数据见表4。

表 1 对照组与观察组血清 TBA、ICAM-1 及 TBIL 的表达水平比较

Table 1 Comparison of serum expression levels of TBA, ICAM-1 and TBIL between the control and observation groups

Groups	n	TBA(μmol/L)	ICAM-1(ng/L)	TBIL(μmol/L)
Control group	120	8.24± 1.37	7.63± 1.25	8.86± 2.05
Observation group	120	27.96± 8.81	22.91± 6.76	16.06± 4.87
t		24.229	24.784	14.927
P		<0.001	<0.001	<0.001

表 2 不同严重程度的妊娠期胆汁淤积孕妇血清 TBA、ICAM-1 及 TBIL 的表达水平比较

Table 2 Comparison of the expression levels of serum TBA, ICAM-1 and TBIL in pregnant women with cholestasis during pregnancy with varying severity

Groups	n	TBA(μmol/L)	ICAM-1(ng/L)	TBIL(μmol/L)
Mild group	72	25.02± 7.95	18.45± 3.79	12.57± 3.23
Severe group	48	65.51± 15.80	29.83± 8.62	19.14± 5.95
t		18.533	22.314	10.631
P		<0.001	<0.001	<0.001

表 3 对照组与观察组肝功能指标(ALT、AST、γ-GT)的表达水平比较(U/L)

Table 3 Comparison of Expression Levels of Liver Function Index (ALT, AST, γ-GT) between Control and Observation Groups (U/L)

Groups	n	ALT	AST	γ-GT
Control group	120	28.42± 4.63	25.04± 5.16	7.65± 2.04
Observation group	120	135.87± 23.54	127.32± 25.12	18.34± 6.95
t		46.784	52.415	12.324
P		<0.001	<0.001	<0.001

表 4 血清 TBA、ICAM-1 及 TBIL 与肝功能指标(ALT、AST、γ-GT)相关性分析

Table 4 Correlation analysis of serum TBA, ICAM-1 and TBIL and liver function indexes (ALT, AST and γ-GT)

Liver function index	TBA		ICAM-1		TBIL	
	r	P	r	P	r	P
ALT	0.514	<0.001	0.401	<0.001	0.362	<0.001
AST	0.401	<0.001	0.426	<0.001	0.421	<0.001
γ-GT	0.389	<0.001	0.533	<0.001	0.378	<0.001

2.5 血清 TBA、ICAM-1 及 TBIL 与胎儿窘迫关系的多因素 Logistic 回归分析

在 120 例妊娠期胆汁淤积孕妇中, 发生胎儿窘迫 8 例, 占 6.67%; 以发生胎儿窘迫为因变量(是赋值为 1, 否赋值为 0), 血

清 TBA、ICAM-1 及 TBIL 为自变量(≥中位数赋值为 1, 反之赋值为 0); 经多因素 Logistic 回归分析, 血清 TBA、ICAM-1 及 TBIL 均是妊娠期胆汁淤积孕妇发生胎儿窘迫的独立预测因素 (P<0.05); 数据见表 5。

表 5 血清 TBA、ICAM-1 及 TBIL 与胎儿窘迫关系的多因素 Logistic 回归分析

Table 5 Multivariate Logistic regression analysis of the relationship between serum TBA, ICAM-1 and TBIL and fetal distress

Index	β	SE	Wals	P	Exp(B)	95%CI
TBA	-1.435	0.493	8.518	0.002	0.274	0.052-0.714
ICAM-1	0.246	0.584	0.242	0.019	1.434	0.218-6.523
TBIL	0.301	0.253	0.134	0.004	0.725	0.767-1.876

2.6 血清 TBA、ICAM-1 联合 TBIL 预测胎儿窘迫的 ROC 曲线分析

经 ROC 曲线分析, 妊娠期胆汁淤积孕妇血清 TBA、ICAM-1 联合 TBIL 预测胎儿窘迫发生的敏感度为 91.42%、特

异度为 54.83%, AUC 为 0.921(95%CI:0.867-0.975), 大于单项指标 TBA 的 0.630 (95%CI:0.526-0.734)、ICAM-1 的 0.686 (95%CI:0.589-0.783) 和 TBIL 的 0.615(95%CI:0.509-0.720), 差异显著 (Z 值分别为 3.215、2.418、3.685, P 值均为 <0.001); ROC 曲线见图 1。

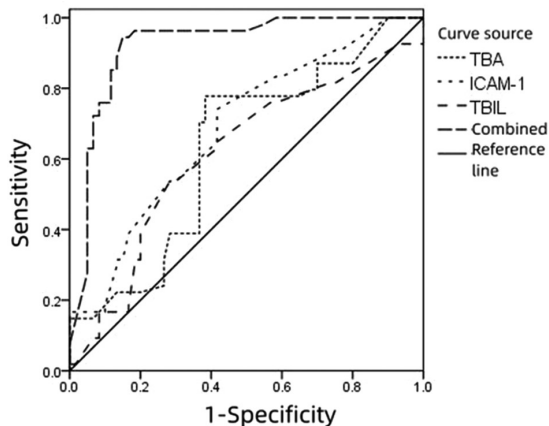


图 1 血清 TBA、ICAM-1 联合 TBIL 预测胎儿窘迫的 ROC 曲线

Fig.1 The ROC curves of serum TBA, ICAM-1 in combination with TBIL for predicting fetal distress

3 讨论

妊娠期胆汁淤积的发生、发展可能受年龄、妊娠特点和慢性肝胆疾病等因素的影响,是导致胎儿缺氧并发生胎儿窘迫的重要原因^[9]。当前,临床急需寻找易于检测、可靠的指标,用于监测妊娠期胆汁淤积的病情演变,以为制定诊治策略提供依据。TBA 是构成人体胆汁的重要成分,在正常人血清中含量稳定,在肝脏病变,尤其在发生胆汁淤积时,易发生代谢障碍,导致血清 TBA 水平升高^[10,11]。越来越多的证据表明,妊娠期胆汁淤积孕妇存在一定程度上的肝功能受损^[12,13]。由于 ICAM-1 是免疫球蛋白超家族的重要成员,其在机体过度表达,可使白细胞黏附在肝脏炎症病灶,参与肝脏损伤的过程^[4]。故有理由认为,血清 ICAM-1 水平与妊娠期胆汁淤积的病情演变有关。另外, TBIL 在人体内主要由血红蛋白转化产生,原来为人体的代谢废物,然而血清 TBIL 高水平表达,往往预示着肝脏受损或存在胆道阻塞,这为分析 TBIL 与妊娠期胆汁淤积的关系提供证据支持^[15,16]。从本研究表 1 结果可知,观察组血清 TBA、ICAM-1 及 TBIL 的表达水平均高于对照组 ($P<0.05$);与既往研究结果相符^[17,18],提示妊娠期胆汁淤积可能是导致孕妇血清 TBA、ICAM-1 及 TBIL 表达水平升高的重要原因,究其原因,可能与妊娠期胆汁淤积孕妇存在胆汁酸代谢障碍和肝细胞炎症损伤有关,这为研究妊娠期胆汁淤积的发病机制及治疗药物开辟了新方向。

尽管妊娠期胆汁淤积对妊娠结局的影响因人而异,但在该并发症发生初期,根据病情严重程度,予以相应强度的靶向性治疗,始终是防止病情进展和改善妊娠结局的关键所在。陆逊^[9]等研究表明,妊娠期胆汁淤积对孕妇妊娠结局的影响程度与其病情严重程度密切相关。与此同时,在妊娠期胆汁淤积孕妇病情进展的同时,提示其胆汁酸代谢障碍程度和肝细胞膜通透性异常程度均增大,导致血清 TBA、ICAM-1 及 TBIL 的表达水平

更高。由此推测,血清 TBA、ICAM-1 及 TBIL 的表达水平与妊娠期胆汁淤积病情严重程度有关。从本研究表 2 结果可知,重度组血清 TBA、ICAM-1 及 TBIL 的表达水平均高于轻度组 ($P<0.05$),与 Kuroda^[20]等研究表明 TBA、ICAM-1 及 TBIL 与妊娠期胆汁淤积病情演变有关的这一观点相符。出现上述结果的原因,考虑在于 ICAM-1 水平升高介导的促炎效应,对肝管细胞产生较大的毒性作用,导致肝脏组织损伤而升高 TBA、TBIL 表达水平。也有研究指出,妊娠期胆汁淤积孕妇血清 TBA、TBIL 高水平表达且持续升高,与其存在胆道阻滞、胆道排泄功能降低,说明此时病情较为严重^[21],亦佐证了本研究上述观点。另外,在妊娠期胆汁淤积病情恶化的同时,往往伴随着肝功能下降^[22]。对此,本研究使用 Pearson 相关性分析血清 TBA、ICAM-1 及 TBIL 与肝功能指标的关系,结果显示:妊娠期胆汁淤积孕妇血清 TBA、ICAM-1 及 TBIL 的表达水平与肝功能指标 (ALT、AST、 γ -GT) 均呈正相关 ($P<0.05$);这意味着血清 TBA、ICAM-1 及 TBIL 的表达水平与妊娠期胆汁淤积病情程度呈正性关联。

由于 TBA 可沉积在胎盘绒毛间腔,缩小绒毛膜间腔,影响胎盘血流灌注,但是能否造成胎儿窘迫发生,有待商榷。ICAM-1 介导的炎症反应并引起肝脏细胞损伤被认为在妊娠期胆汁淤积发生过程中发挥作用^[23]。研究显示, TBIL 可促使肝管细胞衰亡,介导肝脏组织损伤,导致 TBA 水平升高,检测 TBIL 水平,有助于反映妊娠期胆汁淤积病情及其对胎儿生长发育的影响^[24,25]。由此不难看出,妊娠期胆汁淤积孕妇血清 TBA、ICAM-1 及 TBIL 很可能与胎儿窘迫的发生有关,推测原因,考虑在于 TBA、ICAM-1 及 TBIL 协同导致绒毛膜静脉痉挛,减少胎盘的血液灌注,进而增大胎儿窘迫发生的可能性。从本研究表 5 结果可知,经多因素 Logistic 回归分析,血清 TBA、ICAM-1 及 TBIL 均是妊娠期胆汁淤积孕妇发生胎儿窘迫的独立预测因素 ($P<0.05$);提示跟踪妊娠期胆汁淤积孕妇血清 TBA、ICAM-1 及 TBIL 表达水平的变化,可为评估胎儿窘迫发生风险提供参考。另一方面,妊娠期胆汁淤积孕妇血清 TBA、ICAM-1 及 TBIL 表达水平急剧升高,预示着病情较为严重,胎盘血流灌注量减少,导致胎儿窘迫发生风险增大^[26]。对此,本研究使用 ROC 曲线分析,结果显示:妊娠期胆汁淤积孕妇血清 TBA、ICAM-1 联合 TBIL 预测胎儿窘迫发生的效能进一步提高。基于本研究结果可知,抑制妊娠期胆汁淤积孕妇机体 TBA 和 TBIL 的表达,阻断 ICAM-1 的活化,有望为此病的治疗提供了新手段。

综上所述,妊娠期胆汁淤积孕妇血清 TBA、ICAM-1 及 TBIL 的表达水平均明显升高,与其病情严重程度有关,联合预测胎儿窘迫的效能较好。本研究的创新之处在于揭示了 TBA、ICAM-1 及 TBIL 与妊娠期胆汁淤积的关系,进一步阐释了妊娠期胆汁淤积的发病过程,而不足之处在于研究规模不大,未分析明确 TBA、ICAM-1 及 TBIL 与妊娠期胆汁淤积孕妇远期预后的影响,有待日后监测 TBA、ICAM-1 及 TBIL 在妊娠期胆汁淤积孕妇治疗期间及分娩前后的变化情况,深入分析该因子在妊娠期胆汁淤积发病过程中的具体作用机制,以更加明确 TBA、ICAM-1 及 TBIL 在妊娠期胆汁淤积诊治中的应用价值。

参考文献 (References)

[1] 曾小丹,李常虹,黄赞怡,等.外周血NLR、PLR与妊娠期肝内胆汁淤

- 积症的相关性研究[J].临床和实验医学杂志, 2022, 21(4): 426-429.
- [2] Walker KF, Chappell LC, Hague WM, et al. Pharmacological interventions for treating intrahepatic cholestasis of pregnancy [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2020, 7(7): CD000493.
- [3] Saad AF, Pacheco LD, Chappell L, et al. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: Toward Improving Perinatal Outcome [J]. Reprod Sci, 2022, 29(11): 3100-3105.
- [4] Ovadia C, Seed PT, Sklavounos A, et al. Association of adverse perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy with biochemical markers: results of aggregate and individual patient data meta-analyses[J]. Lancet, 2019, 393(10174): 899-909.
- [5] 梁青春, 邢运贞, 季淑英, 等. 妊娠期代谢综合征孕妇内脂素、脂联素、血管细胞粘附分子-1水平与妊娠不良结局的相关性[J]. 中国优生与遗传杂志, 2019, 27(12): 1475-1478.
- [6] Mei Y, Gao L, Lin Y, et al. Predictors of adverse perinatal outcomes in intrahepatic cholestasis of pregnancy with dichorionic diamniotic twin pregnancies [J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2019, 32(3): 472-476.
- [7] 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]. 中华妇产科杂志, 2015, (7): 481-485.
- [8] 章雪珍, 周群英, 谢妙妙. 超声脐血流、胎心监护及血清总胆汁酸联合检测对妊娠期肝内胆汁淤积症患者胎儿窘迫的预测价值 [J]. 中国妇幼保健, 2020, 35(13): 2532-2535.
- [9] Saad AF, Pacheco LD, Chappell L, et al. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: Toward Improving Perinatal Outcome [J]. Reprod Sci, 2022, 29(11): 3100-3105.
- [10] Zu Y, Guo S, Li G, et al. Serum microRNAs as non-invasive diagnostic biomarkers for intrahepatic cholestasis of pregnancy [J]. Am J Transl Res, 2022, 14(9): 6763-6773.
- [11] Kong Y, Zhan Y, Chen D, et al. Unique microRNA expression profiles in plasmic exosomes from intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. BMC Pregnancy Childbirth, 2023, 23(1): 147.
- [12] Monrose E, Bui A, Rosenbluth E, et al. Burden of Future Liver Abnormalities in Patients With Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy [J]. Am J Gastroenterol, 2021, 116(3): 568-575.
- [13] 汤人夷, 胡群凤, 彭莉晴. 妊娠期肝内胆汁淤积症患者血脂、肝功能和雌激素水平的变化及临床意义[J]. 实用肝脏病杂志, 2019, 22(6): 860-863.
- [14] Decker SO, Incamps A, Wilk H, et al. Soluble intercellular adhesion molecule (ICAM)-1 detects invasive fungal infections in patients following liver transplantation[J]. Biomarkers, 2020, 25(7): 548-555.
- [15] Mei Y, Gao L, Lin Y, et al. Predictors of adverse perinatal outcomes in intrahepatic cholestasis of pregnancy with dichorionic diamniotic twin pregnancies [J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2019, 32(3): 472-476.
- [16] Li R, Chen X, Liu Z, et al. Characterization of gut microbiota associated with clinical parameters in intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. BMC Gastroenterol, 2020, 20(1): 395.
- [17] 陈晓熹, 卞晓云, 黄琳, 等. 妊娠期肝内胆汁淤积症患者血清 IL-17、ICAM-1 与肝功能的相关性分析[J]. 中西医结合肝病杂志, 2023, 33(3): 250-253.
- [18] Ozgen L, Ozgen G, Karasin SS, et al. Fibrinogen Levels and Total Serum Bile Acids in Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy [J]. J Coll Physicians Surg Pak, 2022, 32(11): 1404-1409.
- [19] 陆逊, 孙越红, 陈希罕, 等. 血清甘胆酸总胆红素及结合胆红素水平与妊娠期肝内胆汁淤积症患者母婴妊娠结局的相关性[J]. 中国妇幼保健, 2022, 37(11): 1956-1959.
- [20] Kuroda K, Zekri S, Bailey RE. Total bile acid levels for clinically suspected intrahepatic cholestasis of pregnancy [J]. J Perinat Med, 2022, 50(9): 1274-1275.
- [21] Huri M, Seravalli V, Lippi C, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy - Time to redefine the reference range of total serum bile acids: A cross-sectional study[J]. BJOG, 2022, 129(11): 1887-1896.
- [22] 邢丽丽, 金玲. 妊娠期肝内胆汁淤积症病情严重程度与肝胆酸和肝功能的关系及其对围产结局的影响[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2021, 18(4): 110-113.
- [23] Buckley KH, Nestor-Kalinowski AL, Pizza FX. Intercellular Adhesion Molecule-1 Enhances Myonuclear Transcription during Injury-Induced Muscle Regeneration [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(13): 7028.
- [24] Roy A, Premkumar M, Mishra S, et al. Role of ursodeoxycholic acid on maternal serum bile acids and perinatal outcomes in intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2021, 33(4): 571-576.
- [25] 钱静, 闻明. 妊娠期肝内胆汁淤积症孕妇血清总胆汁酸水平与胎儿宫内窘迫关系及预测缺氧程度价值 [J]. 中国计划生育学杂志, 2022, 30(10): 2386-2388, 2393.
- [26] Deli T, Tóth J, Csépes-Ruzicska L, et al. The role of bile acid measurement in the management of intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. Orv Hetil, 2022, 163(20): 797-805.

(上接第 2779 页)

- [23] Jo HJ, Perez MA. Corticospinal-motor neuronal plasticity promotes exercise-mediated recovery in humans with spinal cord injury [J]. Brain, 2020, 143(5): 1368-1382.
- [24] 郭文, 冷军, 魏方月, 等. 关键肌电针刺法对不完全性脊髓损伤患者下肢运动功能恢复的影响[J]. 康复学报, 2020, 30(1): 64-68, 73.
- [25] 姜楠, 李智, 王福庆, 等. 关键肌电针刺法联合 BWST 集束化运动功能康复训练对不完全脊髓损伤患者运动功能恢复的影响[J]. 临床和实验医学杂志, 2020, 19(20): 2228-2231.
- [26] Tay MRJ. Acute Ultrasonographic Changes in Lower Extremity Muscle Structure after Motor Complete Spinal Cord Injury [J]. J Med Ultrasound, 2022, 30(3): 217-220.
- [27] 桑博文, 覃业校, 田秀燕, 等. 针刺治疗脊髓损伤作用机制的研究进展[J]. 中医药信息, 2023, 40(3): 83-86.
- [28] 王庆勇, 杨添淞, 屈媛媛, 等. 针刺对脊髓损伤后神经病理性疼痛的镇痛机制研究进展[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(6): 3483-3487.