

• 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.21.030

网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20190926.1017.002.html>(2019-09-26)

妊娠胆汁淤积症发病机制的研究进展

胡 珊 综述,熊光武[△] 审校

(重庆医科大学附属第三医院妇产中心 401120)

[摘要] 妊娠胆汁淤积症(ICP)是一种妊娠期特发性的胆汁代谢障碍性疾病,与代谢综合征存在着密切的关系,但其发病机制仍然存在很多未知之处。ICP 患者血清胆汁酸水平明显升高,进而引起免疫系统的变化,使得原本以 Th2 偏移为主的免疫反应向 Th1 反应的方向转化,从而诱发了多种风险。ICP 患者发生血糖、血脂代谢紊乱的比例明显升高,这可能是由于胆汁酸与葡萄糖、血脂代谢的共同通路发生了紊乱所致,因此 ICP 与代谢综合征也存在着密切的关系。

[关键词] 胆汁淤积;妊娠并发症;胆汁酸;T 淋巴细胞;代谢综合征

[中图分类号] R714.7 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2019)21-3729-06

Study on progress in pathogenesis of intrahepatic cholestasis of pregnancy

HU Shan, XIONG Guangwu[△]

(Gynecology and Obstetrics Center, Affiliated Third Hospital, Chongqing

Medical University, Chongqing 401120, China)

[Abstract] Intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP) is an important idiopathic bile metabolism disorder during pregnancy, and closely related to metabolic syndrome, but its pathogenesis has not been well understood. The level of serum bile acid increased significantly, thus leads to the immune system change, which makes the immune reactions dominated by Th2 shift to the direction of Th1 reaction, thus induces multiple risks. The proportion of the patients suffering from the metabolic disorders of blood sugar and blood lipid significantly increases, which may be caused by the disorder occurrence of common pathway of bile acid with glucose and blood lipid metabolism. Therefore, ICP has the close relationship with metabolic syndrome.

[Key words] cholestasis; pregnancy complications; bile acids; T-lymphocytes; metabolic syndrome

妊娠胆汁淤积症(intrahepatic cholestasis of pregnancy, ICP)是在妊娠中晚期发生的胆汁酸盐代谢障碍性疾病,临床特征是母亲没有任何皮炎表现而出现皮肤瘙痒,实验室检查见肝功能损害,血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)和胆汁酸明显升高^[1-2]。其发病主要是由于患者胆汁排泄减少,引起母体和胚胎胆汁酸水平升高,尤以胆酸和鹅脱氧胆酸明显,从而诱导母体免疫反应出现 Th1 偏移。本病的病因与发病机制仍不完全明确,遗传背景、妊娠期激素水平和免疫系统的变化可能是 ICP 发病的重要机制,与代谢紊乱综合征存在着密切的关系。本文回顾了近期关于其发病机制文献,重点讨论了免疫系统的变化与作用,分析其与代谢综合征的关系。

1 流行病学

ICP 发病率因民族和地区不同而存在着较大的差异(0.1%~25%,平均 0.7%)。在南美人群中较为常见,其中南美洲印第安人妇女中的患病率可达

25%,发病率最高的是智利阿劳干(Araucanian)印第安人(27.6%),其次是玻利维亚人(13.8%)、智利艾马拉(Aimara)印第安人(11.8%),中国居第四位(5.2%),北欧地区发病率较低(1%~1.5%)^[3],说明种族差异与此疾病的易感性有明显关联。

2 病因

迄今为止,ICP 的病因仍不明确。研究表明,有些因素增加了 ICP 的患病风险。(1)激素类药物:研究表明,口服大剂量避孕药和黄体酮可以触发 ICP^[4]。(2)环境气候因素:冬季天气寒冷时 ICP 的发生率增加,而夏季天气炎热时发病率较低。(3)多胎产:多胎妊娠 ICP 的发病风险升高,其中双胎妊娠 14%,三胎妊娠 43%。其原因可能与多胎妊娠时雌激素水平更高有关。(4)营养因素:维生素和微量元素可能也参与了 ICP 的发生。如维生素 D 水平低下增加 ICP 风险^[5],血浆铜水平也与疾病的生化严重程度相关。硒缺乏也会增加 ICP 的发生,这可能是因为硒是肝脏氧化代谢酶的辅因子,但具体原因仍有待研究^[3]。(5)

遗传性运载蛋白缺乏;和少部分病例的发病相关。(6)感染:丙型肝炎病毒(HCV)阳性的孕妇 ICP 发生的风险更高,有研究发现 HCV 抗体阳性妇女 ICP 发生率明显高于阴性妇女(15.9% *vs.* 0.8%)。HCV 感染与早期出现的 ICP 症状也相关^[3,6]。(7)体液因素:多产妇 ICP 的复发率接近 70%,提示体液因素在 ICP 发生中的作用^[3]。(8)妊娠年龄:年龄较大(超过 35 岁)妊娠妇女发生 ICP 的风险也增加。

3 ICP 对母体和胎儿的影响

ICP 对母体和胎儿的健康都有不良影响^[7-10]。当血清胆汁酸浓度高于 40 μmol/L 时就会出现胎儿的并发症,每增加 1 μmol/L 并发症的发生率增高 1%~2%^[11]。并发症包括低新生儿体质量、胎粪污染羊水、早产,严重者可引起胚胎死亡^[1]。胆汁酸还可以作用于心肌细胞膜上的胆汁酸受体,引起胎儿心律失常而导致死亡^[12];ICP 能损伤胎肺,引起新生儿呼吸窘迫综合征^[13]。但 ICP 对胎儿出生后的远期作用尚未见报道。

ICP 对孕妇的影响更为复杂,不仅短期内会影响其健康,而且还有远期影响^[8,14]。在怀孕期间,妇女可以有黄疸、脂肪泻,先兆子痫的风险也增加^[15]。患者还出现凝血功能增强,可能与平均血小板容积增加^[16],以及因子Ⅷ、von Willebrand 因子和纤维蛋白原水平的升高有关。这些表现在分娩后消失。而随着年龄的增加,有 ICP 病史的妇女多种疾病的风险增加,其中包括胆固醇胆石形成、丙肝、非酒精性肝硬化、非酒精性胰腺炎、肝癌、免疫介导性疾病和心血管疾病^[8,17]。

4 发病机制

4.1 遗传性胆汁酸转运蛋白功能异常 胆汁酸转运蛋白是正常胆汁酸代谢途径中重要的环节,这些转运蛋白的功能变化对胆汁酸代谢具有显著的影响。研究表明,胆汁酸转运蛋白基因突变在胆汁淤积类疾病的发病机制中具有重要作用。家族性胆汁淤积蛋白 1(FIC1)可能是氨基磷脂转位酶,在维持磷脂分布、转运胆汁酸中具有重要的作用,由 ATP8B1 基因编码。良性复发性肝内胆汁淤积(BRIC)和 I 型进行性家族性肝内胆汁淤积(PFIC)患者均发现了 ATP8B1 基因的杂合子突变。在 PFIC 患儿的杂合子母亲出现了复发性 ICP,而 ICP 患者的 ATP8B1 也发现 2 个突变^[3]。

在胆汁酸盐从胆小管向胆囊转运的过程中,多药耐药蛋白 3(MDR3)是重要的转运蛋白,它由 ABCB4 基因编码。部分 ICP 患者检测到此基因出现错义突变、切开突变或单核苷缺失,引起功能性 MDR3 蛋白量减少,或蛋白质变短而丧失活性^[18-19]。

胆盐输出泵(BSEP)蛋白也是胆盐转运的重要蛋

白,由 ABCB11 基因编码。ABCB11 基因的突变也增加了 ICP 的易感性。ABCB11 突变杂合子占欧洲 ICP 病例的 1%,这种突变可能降低了 BSEP 的折叠效率,进而引起蛋白水平的下降^[20]。

4.2 妊娠相关激素水平 妊娠晚期发生 ICP 的患者血清雌激素和黄体酮水平显著升高^[3],它们都抑制胆汁酸通过肝脏。雌激素升高使得 BSEP 进入内吞小泡,降低了肝脏胆酸的排泄量。17β-雌二醇可通过两条途径抑制 BSEP 表达,(1)特异性地降低过氧化物酶体增殖蛋白激活受体-γ 辅激活因子-1 募集;(2)同时增加 BSEP 启动子的辅抑因子募集^[21]。大鼠动物实验发现,雌激素抑制 Na⁺/牛磺胆酸盐协同转运蛋白(NTCP)和有机阴离子转运多肽(OATP)的表达。NTCP 和 OATP 都参与了胆汁酸从血液向肝脏的转运,其中 OATP1B3 特异性地表达于肝脏和胎盘^[22]。ICP 患者的硫酸化黄体酮代谢产物增加,后者与雌激素相似,它不仅抑制 BSEP 的转运功能,还竞争性地抑制 NTCP 摄取胆胆汁酸^[23]。

核受体法尼醇 X 受体(FXR)是一种配体依赖性转录因子,又称为胆汁酸受体,广泛分布于肝、小肠等富含胆汁酸的器官中,对胆汁酸的合成、代谢及转运均有重要的调控作用。正常情况下,胆汁酸水平升高时,FXR 与视黄醇类 X 受体(RXR)形成异源二聚体,进而上调诸如 BSEP 之类的流出性转运蛋白的表达,加速胆汁酸的排泄;FXR 还抑制短异二聚体模式(SHP),而 SHP 可阻断胆汁酸途径中的 NTCP 和多种酶的表达。黄体酮代谢产物对 FXR 的作用具有抑制作用,FXR 被抑制后,胆汁酸排泄减少,水平升高^[23]。

4.3 免疫机制 近年来,免疫系统异常的作用被认为是引起 ICP 的一个重要病因^[3,24]。

4.3.1 淋巴细胞与细胞因子 正常妊娠中,1 型细胞因子下降,2 型细胞因子升高,以保护胎儿免遭致死性 Th1 型和细胞毒性 T 细胞反应的伤害^[25]。ICP 患者中,肿瘤坏死因子(TNF)-α、IL-6、IL-12、IL-17A、IL-18 和 γ-干扰素(IFN-γ)等 Th1 和 Th17 细胞因子显著升高^[25-26];IL-4、IL-10、转化生长因子(TGF)-β₁ 和 TGF-β₂ 等 Th2 细胞因子和细胞因子信号传导-3 抑制因子(SOC3)下降^[25]。

TNF-α 和 INF-γ 是 Th1 型促炎性细胞因子,在胎儿和胎盘的生长中非常重要,但过高表达时是致死性的。ICP 胎儿产生的 TNF-α 显著增加^[25]。在大鼠阻塞性胆汁淤积模型中发现,TNF-α 与 IL-1β 一起下调 BSEP。这些细胞因子是胆汁酸分泌下降、滋养母细胞凋亡和引起胎盘损伤的原因^[25],伴随着小鼠流产率的增加^[27]。

IL-6 在 Th2 细胞合成,但被认为是一个促炎性细

胞因子^[25], INF- γ 与 TNF- α 联合可诱导 IL-6 产生, IL-17 也可诱导其产生。IL-6 促进 Th0 细胞向 Th17 细胞的分化, 抑制 Foxp3⁺ 调节性 T 细胞(Foxp3⁺ Treg)的产生。研究发现, IL-6 水平升高与 ICP 的一些临床表现相关, 如早产和复发流产。IL-12 也是促炎性细胞因子, 是驱动 Th1 细胞发育的主要细胞因子。IL-18 与 IL-12 协作诱导 Th1 细胞产生 IFN- γ 。而 IL-18 还能通过诱导 IRAK 的自身磷酸化和自然杀伤细胞(NK 细胞)而激活核因子(NF)- κ B。因此, IL-12 和 IL-18 的作用均是使 Th1 反应持久。IL-17 由 Th17 细胞分泌, 能诱导 IL-6 和 IL-8 的产生, 与包括慢性炎症在内的许多疾病相关, 在重症或总胆汁酸浓度大于或等于 40 μ mol/L 的 ICP 患者中发现 IL-17A 显著升高^[28]。

IL-4 不仅是 Th2 偏移的关键细胞因子, 还在 Treg 细胞的发育和维持中发挥着重要作用, 并能抑制 Th1 免疫^[29]。IL-10 引起刺激的巨噬细胞中 IL-12 和 IL-18 的产生减少, 而抑制 Th1 反应。因此, IL-4 和 IL-10 二者都具有抗炎作用, 有利于繁殖的顺利进行, 其水平的增加有利于 ICP 患者。然而 ICP 患者 IL-4^[25] 和 IL-10^[29] 水平均显著下降。子宫特异性自然杀伤细胞(uNK 细胞)能产生 TGF- β 和 TGF- β_2 , 这 2 个细胞因子也能抑制 Th1 反应, 然而 ICP 患者水平均降低。SOC3 水平在 ICP 的胎盘细胞中水平也显著降低。

TNF- α 等促炎性细胞因子还可以激活 NF- κ B^[25]。NF- κ B 在活化后, 进入细胞核, 又促进诸如 TNF- α 、IL-6 和 IL-8 之类的促炎性细胞因子在胎盘的转录, 因此在 Th1 反应的增强中发挥着作用。研究发现, ICP 患者 NF- κ B 水平升高, 并且与疾病的严重程度呈正相关。PPAR α 和 PPAR γ 均通过抑制 NF- κ B 信号通路而具有抗炎作用, 有研究表明高水平的雌激素抑制 PPAR α mRNA 的表达。研究发现, ICP 患者 PPAR γ 水平升高, 但没有抗炎作用, 因此还需要对 ICP 患者中 PPAR γ 的作用进行进一步研究。

在 ICP 中 T 细胞亚群变化的结果比较混乱。研究发现, ICP 患者细胞毒性 T 细胞的活性下降, CD4⁺/CD8⁺ 细胞比率升高。另一项研究发现, ICP 与 CD3⁺CD4⁺ 细胞数量的下降相关, 而在真蜕膜中 CD3⁺CD8⁺ 细胞的数量没有变化; 调节性 T 细胞的结果比较一致, 在外周血和蜕膜中 CD4⁺CD25⁺ 细胞均发现显著下降^[3]。Treg 细胞正常时通过抑制炎症状态、NK 细胞和 T 细胞反应而维持免疫耐受^[30], 因此 Treg 细胞的减少使得炎症控制减弱。

ICP 胎盘中, CD19⁺ B 细胞显著升高^[31], NK 细胞群中 CD3⁺CD56⁺ (NK 细胞), CD3⁺CD56⁺ (NKT 细胞), CD56⁺CD16⁺, CD56⁺CD16⁻ (uNK 细胞) 和

CD56⁺NKG2D⁺ 细胞升高, 而 CD56⁺NKG2A⁺ 细胞没有变化^[3]。CD56⁺CD16⁺ 细胞是有高度溶细胞活性的 NK 细胞, 它们通过 IgG Fc 受体(CD16)发挥作用。CD56⁺NKG2D⁺ 细胞有激活受体, 诱导 NK 细胞杀伤, 而 CD56⁺NKG2A 细胞有抑制性受体。这些细胞也能分泌诸如血管内皮生长因子(VEGF)之类的血管生成因子^[32]。ICP 与 1 个编码 VEGF 受体 3 配基的 VEGFC 基因的表达增加相关, 此受体也即受体酪氨酸激酶 FLT4, 但也有其他参与血管生成的因子下降^[31]。因此, 血管生成在 ICP 中的作用仍不明确, 需要进一步研究。

4.3.2 趋化因子与黏附分子 在 ICP 患者, CXCL1、CXCL4、CXCL6、CXCL7、CXCL14、IL-7R、CCL3 和 CCL25 表达上调^[31]。这些促炎性介质是由诸如 IL-1 或 TNF 之类的细胞因子所诱导产生的。CXCL 趋化因子的增加, 刺激中性粒细胞趋化, 而 CCL 趋化因子则刺激单核细胞与淋巴细胞迁移。

ICP 患者 ICAM-1 和 VCAM-1 的表达均升高, 其机制是胆汁酸通过 NF- κ B 途径增加了这些黏附分子的浓度, 这在胆道结扎的实验小鼠中得到了证实^[3]。而黏附分子的表达增加使得中性粒细胞和单核细胞能够迁移并激活。

4.3.3 其他细胞 ICP 患者巨噬细胞活化显著增加。ICP 患者巨噬细胞 TGR5 表达水平显著下降, 而 TGR5 具有两方面的作用, (1) 诱导 cAMP 产生增加而抑制促炎性环境; (2) 促进活性氧(ROS)的产生。因此, TGR5 表达的下降可能因对促炎性细胞因子的分泌抑制减弱而促进了促炎性环境, 同时也可能保护了胎盘免受 ROS 的损伤^[13]。

ICP 患者中性粒细胞/淋巴细胞比率显著升高^[16,33], 并且与胆汁酸水平和疾病严重程度呈正相关^[33]。在大鼠阻塞性胆汁淤积实验中, 中性粒细胞的渗出和诸如超氧化物和次氯酸之类的 ROS 的产生, 是引起炎性损伤的原因。因此, 中性粒细胞通过全身性炎症参与了 ICP 的发病机制。

ICP 胎盘中细胞凋亡和细胞内水肿增加^[34]。ICP 患者胎盘滋养层 FasL 表达下降, Fas 表达增加。Fas 的增加是 TNF- α 和 IFN- γ 所诱导的。FasL 能诱导母体淋巴细胞的凋亡以保护胎儿。胆汁酸能激活肝细胞 Fas 受体, 导致肝细胞损伤和死亡, 并引起胎盘细胞的凋亡。

DNASE1L3、TP73L、RNF36、KIAA0367、Bax 和 p53 是促凋亡蛋白, bcl-2 是抗凋亡蛋白, ICP 患者 DNASE1L3、TP73L、RNF36、KIAA0367、Bax 和 p53 水平升高, 而 bcl-2 水平降低。胆汁酸可以诱导线粒体 Bax 表达, 引起线粒体功能异常而死亡。ERp29 可能通过激活 p38 和 caspase-3 而诱导胆汁酸引起的凋

亡^[35],ICP 患者 ERp29 升高。另外促凋亡蛋白表达上调。M30 抗体或半胱天冬酶裂解的细胞角蛋白 18 被认为是肝脏凋亡是特异性的表现,M30 抗体被发现在母体和脐血清中显著升高,意味着肝脏损害^[36]。

4.3.4 人白细胞抗原 非经典分子 HLA-E 和 HLA-G37 的水平在 ICP 中均降低。HLA-E 的下降可能是为胎儿提供了对母体免疫系统的保护,而 HLA-G 表达下降对 Th1 反应的诱导具有调节作用,同时通过调控母体 CD4⁺ T 细胞活性而保护胎儿。ICP 患者 MiR-148a 水平升高,并与总胆汁酸水平的升高呈正相关^[37]。MiR-148a 结合到 HLA-G mRNA 的 3'-UTR,引起 mRNA 降解,并抑制翻译,因而下调 HLA-G 在胎盘的表达,这可能是一个保护性作用。

5 ICP 与代谢综合征的关系

ICP 是一种胆汁代谢异常的疾病,代谢特征是葡萄糖不耐受和血脂异常,与代谢综合征的变化一致,而且在 ICP 中葡萄糖不耐受与血脂异常之间存在关联。因此,它与代谢紊乱综合征有着密切的关系^[38]。

5.1 ICP 患者葡萄糖代谢变化 MARTINEAU 等^[39]进行回顾性病例对照研究表明,ICP 患者发生妊娠期糖尿病(GDM)的风险更高,并且证实了这两种情况之间的关联。该研究还发现,虽然没有统计学差异,但在 ICP 妇女中超重的发生率比正常的妊娠中更常见。进一步研究证实了这些结果,并发现与对照组相比,妊娠合并 ICP 的孕妇不仅 GDM 患病率更高,而且餐后血糖水平也更高,其中患有 ICP 的妇女的平均餐后血糖浓度峰值明显高于单纯妊娠,糖耐量试验(OGTT)结果相似。此外,摄入葡萄糖后 60 min,ICP 患者血浆胰高血糖素样肽(GLP-1)水平显著降低^[40]。

葡萄糖代谢变化的机制可能与 FXR 活性降低有关。正常情况下,BA 与葡萄糖协同作用,通过 FXR 介导的途径,促进 β 细胞胰岛素分泌,并诱导胰岛素调节的葡萄糖转运蛋白 GLUT-4 的表达。如上所述,由于黄体酮代谢产物的拮抗作用,ICP 患者的 FXR 功能下调。

另外,肠内 BA 也刺激 G 蛋白偶联受体 TGR5,导致 GLP-1 释放,进一步刺激胰腺内分泌活动,增加胰岛素和降低胰高血糖素释放。因此,由于肠肝 BA 循环减少,ICP 中的胰岛素营养不良效应可能会直接或间接减弱。

5.2 ICP 患者血脂代谢变化 浙江大学研究发现,从妊娠第 12 周开始,脂质参数,包括总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)和高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)增加,而 ICP 患者中较正常者升高更加显著。妊娠中期高 TG 与 ICP 发病率显著相关($P=0.006$, $AOR=1.50$,95%CI:1.12~2.00),妊娠晚期 TG 浓度每升高 1 mmol/L,ICP 发

生的风险随之升高($P=0.002$, $AOR=1.28$,95%可信区间:1.09~1.51),孕期中、晚期高 TG 浓度与较高的 ICP 风险独立且显著相关,因此认为高三酰甘油血症是 ICP 的重要预测因子^[41]。

ICP 患者的脂质变化可能是 BA 调节脂质代谢的结果,类似于上述葡萄糖代谢的变化。研究显示,缺乏 FXR 小鼠的脂质分布变化与 ICP 患者几乎相同^[38],其唯一差异是 ICP 患者 HDL-C 浓度有所降低。FXR 可以增加 PPAR- α 的表达。随着妊娠的推进,由于 FXR 的抑制,高密度脂蛋白 C 或载脂蛋白 A1 水平在 ICP 中降低,与生殖激素水平的升高相关^[40]。

尽管这些疾病可能是导致 ICP 的主要原因,但 ICP 在葡萄糖不耐受和血脂异常等代谢紊乱发病机制中的作用是无可争议的。

脂质代谢改变对于 ICP 患者而言,可能是保护性的^[38]。脂蛋白有助于氧化应激并影响细胞膜流动性、小管上皮的通透性及肝胆转运蛋白和受体的功能,还促进胎盘类固醇激素的胆汁代谢产物的合成。但同存在的改变脂质代谢的疾病,如家族性联合高脂血症,可能不仅是引发 ICP 的诱因,而且会加剧其严重性。胆固醇也是类固醇激素和 BA 合成的前体,胆固醇过剩时也会通过合成 BA 而排泄。脂蛋白胆固醇在转录水平上直接诱导胆固醇 7 α -羟化酶基因的表达,从而上调 BA 的合成。因此,高脂血症对 ICP 发病机制具有多重影响。

代谢途径可由一些肌肉、脂肪组织和肝脏相关因子调节。Irisin 是一种新型运动诱导的肌动蛋白,能够调节葡萄糖和脂质水平,提高实验动物模型的胰岛素敏感性,肥胖和糖尿病患者的血清 Irisin 水平显著降低^[38]。与轻度 ICP 组和对照组相比,重度 ICP 组的血清 Irisin 水平显著升高,胰岛素与空腹血糖水平也呈显著负相关($r=-0.399$, $P=0.021$)。因此,ICP 患者血清中 Irisin 水平的升高可能是对先前存在的代谢紊乱的一种代偿反应^[42]。

6 结 论

ICP 是一种有遗传背景的胆汁酸代谢紊乱性疾病,由于胆汁酸代谢障碍,使得孕妇胆汁酸水平显著升高,进而引起系列免疫学变化,对孕妇和胎儿均造成不良影响。对 ICP 发病机制与病理生理的研究有助于对此疾病的进一步理解,并有助于提高疗效,改善患者及胎儿预后。如阻断自分泌运动因子或 LPA 受体的药物可能在改善瘙痒方面比目前的方案更好^[43];FXR 激动剂也可能在未来的治疗中发挥作用^[34]。HLA-G 也是一个潜在的靶点,因为它有改变免疫反应向更加 Th1 或 Th2 方向偏移的能力,高水平的 HLA-G 抑制 T 淋巴细胞反应,诱导 Th2 发

育^[37]。靶向性治疗还需要进一步研究,以减少此疾病对母体和胚胎的影响。

参考文献

- [1] ESTIU M C, MONTE M J, RIVAS L, et al. Effect of ursodeoxycholic acid treatment on the altered progesterone and bile acid homeostasis in the mother-placenta-foetus trio during cholestasis of pregnancy[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2015, 79(2): 316-329.
- [2] WOOD A M, LIVINGSTON E G, HUGHES B L, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a review of diagnosis and management[J]. *Obstet Gynecol Surv*, 2018, 73(2): 103-109.
- [3] LARSON S P, KOVILAM O, AGRAWAL D K. Immunological basis in the pathogenesis of intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2016, 12(1): 39-48.
- [4] NGUYEN K D, SUNDARAM V, AYOUB W S. Atypical causes of cholestasis[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(28): 9418-9426.
- [5] GENCOSMANOGLU TURKMEN G, VURAL YILMAZ Z, DAGLAR K, et al. Low serum vitamin D level is associated with intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2018, 44(9): 1712-1718.
- [6] WIJARNPREECHA K, THONGPRAYOON C, SANGUANKEO A, et al. Hepatitis C infection and intrahepatic cholestasis of pregnancy: A systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2017, 41(1): 39-45.
- [7] ZHANG X, XU H, ZHOU Q, et al. Changing trends of adverse pregnancy outcomes with maternal age in primipara with singleton birth: a join-point analysis of a multicenter historical cohort study in China in 2011-2012[J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2019, 98(8): 997-1003.
- [8] SURESH I, TR V, HP N P. Redictors of fetal and maternal outcome in the crucible of hepatic dysfunction during pregnancy[J]. *Gastroenterol Res*, 2017, 10(1): 21-27.
- [9] OVADIA C, SEED P T, 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.
- [10] HERRERA C A, MANUCK T A, STODDARD G J, et al. Perinatal outcomes associated with intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2018, 31(14): 1913-1920.
- [11] PATAIA V, DIXON P H, WILLIAMSON C. Pregnancy and bile acid disorders[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2017, 313(1): G1-6.
- [12] KIRBAS O, BIBEROGLU E H, KIRBAS A, et al. Evaluation of ventricular repolarization in pregnant women with intrahepatic cholestasis[J]. *Int J Cardiol*, 2015, 189: 25-29.
- [13] HERRAEZ E, LOZANO E, POLI E, et al. Role of macrophages in bile acid-induced inflammatory response of fetal lung during maternal cholestasis[J]. *J Mol Med (Berl)*, 2014, 92(4): 359-372.
- [14] HAMALAINEN S T, TURUNEN K, MATTILA K J, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and associated causes of death: a cohort study with follow-up of 27-46 years[J]. *BMC Womens Health*, 2018, 18(1): 98.
- [15] RAZ Y, LAVIE A, VERED Y, et al. Severe intrahepatic cholestasis of pregnancy is a risk factor for preeclampsia in singleton and twin pregnancies[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2015, 213(3): e1-8.
- [16] OZTAS E, ERKENEKLI K, OZLER S, et al. Can routine laboratory parameters predict adverse pregnancy outcomes in intrahepatic cholestasis of pregnancy? [J]. *J Perinat Med*, 2015, 43(6): 667-674.
- [17] WIKSTROM SHEMER E A, STEPHANSSON O, THURESSON M, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and cancer, immune-mediated and cardiovascular diseases: A population-based cohort study [J]. *J Hepatol*, 2015, 63(2): 456-461.
- [18] REICHERT M C, LAMMERT F. ABCB4 gene aberrations in human liver disease: an evolving spectrum[J]. *Semin Liver Dis*, 2018, 38(4): 299-307.
- [19] PIATEK K, KURZAWINSKA G, MAGIELDA J, et al. The role of ABC transporters' gene polymorphism in the etiology of intrahepatic cholestasis of pregnancy [J]. *Ginekol Pol*, 2018, 89(7): 393-397.
- [20] KAMIMURA K, ABE H, KAMIMURA N, et al. Successful management of severe intrahepatic cholestasis of pregnancy: report of a first Japanese case[J]. *BMC Gastroenterol*, 2014, 14: 160.
- [21] CHEN Y, VASILENKO A, SONG X, et al. Estrogen and estrogen receptor-alpha-mediated transrepression of bile salt export pump[J]. *Mol Endocrinol*, 2015, 29(4): 613-626.
- [22] YAN Z, LI E, HE L, et al. Role of OATP1B3 in the transport of bile acids assessed using first-trimester trophoblasts[J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2015, 41(3): 392-401.
- [23] ABU-HAYYEH S, WILLIAMSON C. Estradiol, farnesoid X receptor, and altered metabolism in pregnancy[J]. *Hepatology*, 2014, 60(6): 1815-1817.
- [24] OZLER A, UCMAC D, EVSEN M S, 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.
- [25] ZHANG Y, HU L, CUI Y, et al. Roles of PPARgamma/NF-kappaB signaling pathway in the pathogenesis of intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. *PLoS One*, 2014, 9(1): e87343.

- [26] KIRBAS A, BIEROGLU E, ERSOY A O, et al. The role of interleukin-17 in intrahepatic cholestasis of pregnancy [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2016, 29(6): 977-981.
- [27] PICCINNI M, LOMBARDELLI L, LOGIODICE F, et al. T helper cell mediated-tolerance towards fetal allograft in successful pregnancy [J]. *Clin Mol Allergy*, 2015, 13(1): 9.
- [28] KONG X, KONG Y, ZHANG F, et al. Expression and significance of dendritic cells and Th17/Treg in serum and placental tissues of patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2018, 31(7): 901-906.
- [29] CHATTERJEE P, CHIASOON V, BOUNDS K, et al. Regulation of the anti-inflammatory cytokines interleukin-4 and interleukin-10 during pregnancy [J]. *Front Immunol*, 2014, 5: 253.
- [30] MORENO-EUTIMIO M, TOVER-RODRIGUEZ J, VARGAS-AVILA K, et al. Increased serum levels of inflammatory mediators and low frequency of regulatory T cells in the peripheral blood of preeclamptic Mexican women [J]. *Biomed Res Int*, 2014, 4: 413249.
- [31] DU Q, PAN Y, ZHANG Y, et al. Placental gene-expression profiles of intrahepatic cholestasis of pregnancy reveal involvement of multiple molecular pathways in blood vessel formation and inflammation [J]. *BMC Med Genomics*, 2014, 7: 42.
- [32] MATSON B, CARON K. Uterine natural killer cells as modulators of the maternal-fetal vasculature [J]. *Int J Dev Biol*, 2014, 58(2/4): 199-204.
- [33] KIRBAS A, BIBEROGLU E, DAGLAR K, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a diagnostic marker of intrahepatic cholestasis of pregnancy [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2014, 180: 12-15.
- [34] WU W B, XU Y Y, CHENG W W, et al. Agonist of farnesoid X receptor protects against bile acid induced damage and oxidative stress in mouse placenta—a study on maternal cholestasis model [J]. *Placenta*, 2015, 36(5): 545-551.
- [35] ZHANG T, ZHAO C, LUO L, et al. High concentration of taurocholic acid induced apoptosis in HTR-8/SVneo cells via overexpression of ERp29 and activation of p38 [J]. *Placenta*, 2014, 35(7): 496-500.
- [36] ERSOY A O, KIRBAS A, OZLER S, et al. Maternal and fetal serum levels of caspase-cleaved fragments of cytok-eratin-18 in intrahepatic cholestasis of pregnancy [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2016, 29(4): 562-566.
- [37] ZHANG X, YU L, DING Y. Human leukocyte antigen G and miR-148a are associated with the pathogenesis of intrahepatic cholestasis of pregnancy [J]. *Exp Ther Med*, 2014, 8(6): 1701-1706.
- [38] MENZYK T, BATOR M, DERRA A, et al. The role of metabolic disorders in the pathogenesis of intrahepatic cholestasis of pregnancy [J]. *Clin Exp Hepatol*, 2018, 4(4): 217-223.
- [39] MARTINEAU M, RAKER C, POWRIE R, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy is associated with an increased risk of gestational diabetes [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2014, 176: 80-85.
- [40] MARTINEAU M G, RAKER C, DIXON P H, et al. The metabolic profile of intrahepatic cholestasis of pregnancy is associated with impaired glucose tolerance, dyslipidemia, and increased fetal growth [J]. *Diabetes Care*, 2015, 38(2): 243-248.
- [41] JIN W Y, LIN S L, HOU R L, et al. Associations between maternal lipid profile and pregnancy complications and perinatal outcomes: a population-based study from China [J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2016, 16: 60.
- [42] KIRBAS A, DAGLAR K, TIMUR H, et al. Maternal circulating levels of irisin in intrahepatic cholestasis of pregnancy [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2016, 29(21): 3483-3487.
- [43] KRAWCZYK M, MILKIEWICZ M, MARSCHALL H U, et al. Variant adiponutrin confers genetic protection against cholestatic itch [J]. *Sci Rep*, 2014, 4: 6374.

(收稿日期: 2019-03-20 修回日期: 2019-05-12)

(上接第 3728 页)

- in a Chinese GeneID population [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 398(1): 98-104.
- [41] HAKIM P, BRICE N, THRESHER R, et al. Scn3b knockout mice exhibit abnormal sino-atrial and cardiac conduction properties [J]. *Acta Physiol*, 2010, 198(1): 47-59.
- [42] OLESEN M S, JESPERSEN T, NIELSEN J B, et al. Mutations in Sodium Channel beta-subunit SCN3B are associated with early-onset lone atrial fibrillation [J]. *Cardiovasc Res*, 2011, 89(4): 786-793.
- [43] MEADOWS L S, ISOM L L. Sodium channels as macromolecular complexes; Implications for inherited arrhythmia syndromes [J]. *Cardiovasc Res*, 2005, 67(3): 448-458.
- [44] MEDEIROS-DOMINGO A, KAKU T, TESTER D J, et al. SCN4B-encoded Sodium Channel beta 4 subunit in congenital long-QT syndrome [J]. *Circulation*, 2007, 116(2): 134-142.
- [45] LI R G, WANG Q, XU Y J, et al. Mutations of the SCN4B-encoded Sodium Channel beta 4 subunit in familial atrial fibrillation [J]. *Int J Mol Med*, 2013, 32(1): 144-150.

(收稿日期: 2019-03-02 修回日期: 2019-05-21)