

· 论著 ·

# 妊娠期肝内胆汁淤积症与子痫前期的相关性研究\*

程威<sup>1,2,3,4</sup> 杨璈<sup>2,3,4</sup> 钟世林<sup>2,3,4,\*</sup> 邓玉清<sup>1,2,3,4,\*</sup>

1. 汕头大学医学院(广东 汕头 515041)

2. 北京大学深圳医院妇产中心(广东 深圳 518036)

3. 深圳北京大学香港科技大学医学中心妇产科学研究所(广东 深圳 518036)

4. 深圳市女性重大疾病早期诊断技术重点实验室(广东 深圳 518036)

**【摘要】目的** 探讨妊娠期肝内胆汁淤积症(ICP)与子痫前期(PE)的相关性。**方法** 选择2013年2月-2021年2月在我院产科分娩的PE 864例(PE组)和同期分娩的非PE 33909例(非PE组)作为研究对象, 分析两组中ICP的比例, 并进行多因素分析和分层分析探讨ICP与PE的相关性。**结果** (1)PE组中年龄、BMI及辅助生育受孕、ICP、妊娠期糖尿病、双胎妊娠、抗磷脂综合征和系统性红斑狼疮的比例均显著大于非PE组( $P<0.05$ )；(2)多因素分析提示年龄、BMI、辅助生育受孕、ICP、双胎妊娠、系统性红斑狼疮和抗磷脂综合征与PE显著相关( $P<0.05$ ), 其中ICP对PE的OR值为2.159(95%CI: 1.434-3.251,  $P<0.01$ )；(3)分层分析提示在孕妇年龄<35岁、体重不足( $BMI<18.5kg/m^2$ )、正常( $18.5kg/m^2\leq BMI < 24.0kg/m^2$ )、单胎妊娠和初产妇中, ICP与PE显著相关( $P<0.05$ ), 其OR值分别为2.871(95%CI: 1.869-4.410)、3.935(95%CI: 1.633-9.483)、1.954(95%CI: 1.127-3.386)、2.307(95%CI: 1.473-3.613)、2.424(95%CI: 1.495-3.930)。**结论** ICP与PE显著相关, 在孕妇年龄小于35岁、 $BMI<24.0kg/m^2$ 、单胎妊娠和初产妇中尤为明显, ICP可能是PE的重要风险因素。

【关键词】妊娠期肝内胆汁淤积；子痫前期；初产妇；双胎妊娠；高龄妊娠；相关性

【中图分类号】R714.14

【文献标识码】A

【基金项目】深圳市科技计划项目资助(JCYJ20210324110206017); 深圳市高水平医院建设专项经费资助(粤办函[2019]260号); 深圳市“医疗卫生三名工程”项目资助(SZSM202011016)

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2024.1.043

# The Correlation between Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy and Preeclampsia\*

CHENG Wei<sup>1,2,3,4</sup>, YANG Ao<sup>2,3,4</sup>, ZHONG Shi-lin<sup>2,3,4,\*</sup>, DENG Yu-qing<sup>1,2,3,4,\*</sup>.

1. Shantou University Medical College, Shantou 515041, Guangdong Province, China;

2. Department of Obstetrics and Gynecology, Peking University Shenzhen Hospital, Shenzhen 518036, Guangdong Province, China

3. Institute of Obstetrics and Gynecology, Shenzhen PKU-HKUST Medical Center, Shenzhen 518036, Guangdong Province, China

4. Shenzhen Key Laboratory on Technology for Early Diagnosis of Major Gynecologic Diseases, Shenzhen 518036, Guangdong Province, China

**Abstract:** **Objective** To investigate the correlation between intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP) and preeclampsia (PE). **Methods** 864 cases of PE (PE group) and 33909 cases of non-PE (non-PE group) who delivered in Peking University Shenzhen Hospital from February 2013 to February 2021 were selected as the study objects. The proportion of ICP in the two groups was analyzed, and the correlation between ICP and PE was analyzed by multivariate analysis and stratified analysis. **Results** (1) The proportions of age, BMI, mode of conception, ICP, gestational diabetes mellitus, twin pregnancy, antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus in PE group were significantly higher than those in non-PE group ( $P<0.05$ ); (2) Multivariate analysis showed that age, BMI, assisted fertility, ICP, twin pregnancy, systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome were significantly correlated with PE ( $P<0.05$ ), and the OR value of ICP for PE was 2.159 (95%CI: 1.434-3.251,  $P<0.01$ ). (3) Stratified analysis indicated that ICP was significantly correlated with PE in pregnant women < 35 years old, underweight ( $BMI < 18.5kg/m^2$ ), normal BMI ( $18.5kg/m^2 \leq BMI < 24.0kg/m^2$ ), single pregnancy and primipara ( $P<0.05$ ). The OR values were 2.871(95%CI: 1.869-4.410)、3.935(95%CI: 1.633-9.483)、1.954(95%CI: 1.127-3.386)、2.307(95%CI: 1.473-3.613)、2.424(95%CI: 1.495-3.930) respectively. **Conclusion** ICP is significantly associated with PE, especially in pregnant women younger than 35 years old,  $BMI < 24.0kg/m^2$ , single pregnancy and first-time mothers. ICP may be an important risk factor for PE.

Keywords: Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy; Preeclampsia; Primipara; Twin Pregnancy; Advanced Pregnancy; Correlation

子痫前期(preeclampsia, PE)是指妊娠期出现高血压和蛋白尿的一种妊娠特有疾病, 全球PE发病率接近2-8%<sup>[1]</sup>, PE对母体和胎儿均带来显著不良影响<sup>[2]</sup>。因此, 探讨PE的发病风险因素并采取相应的防治措施非常重要。已知超重或肥胖、高血压病史、糖尿病史、肾炎病史、高血压家族史等因素均与PE发病密切相关<sup>[3]</sup>。近年研究提示, 肠道菌群失调<sup>[4]</sup>、胆汁酸代谢异常<sup>[5]</sup>可能与PE发病存在相关性。妊娠期肝内胆汁淤积症(intrahepatic cholestasis of pregnancy, ICP)属于一种胆汁酸代谢异常性疾病, 已有研究提示ICP病例中PE发病风险增加<sup>[6]</sup>, 但是并未根据妊娠年龄、体重指数、胎儿个数和产次进行分层探讨, 且未见中国人群的大样本研究。因此, 本研究通过收集中国人群的大样本资料, 分析ICP与PE之间的相关性, 为PE的防治提供参考依据。

## 1 资料与方法

**1.1 研究对象** 选择2013年2月1日-2021年2月28日在北京大学深圳医院住院分娩的864例PE患者作为研究组, 并选取同期分娩的非PE孕妇33909例作为对照组。

纳入标准: 分娩孕周≥28周; 体重指数(body mass index, BMI)15~50kg/m<sup>2</sup>; 年龄18~50岁。排除标准: 非本院分娩者; 妊娠28周内分娩者; 三胎及以上妊娠; 分娩孕周、体重指数、胎儿个数等信息缺失者。本研究通过北京大学深圳医院伦理委员会的批准(伦理批号: 北大深医伦审(研)[2023]第(103)号)。

## 1.2 相关疾病诊断标准

1.2.1 PE的诊断标准 参考《妇产科学》第九版教科书<sup>[7]</sup>。

1.2.2 ICP的诊断标准 参考2015年《妊娠期肝内胆汁淤积症

【第一作者】程威, 男, 主治医师, 主要研究方向: 病理产科。E-mail: 75408751@qq.com

【通讯作者】邓玉清, 女, 主任, 主要研究方向: 产前诊断。E-mail: dengyuqing666@163.com

104 · 钟世林, 男, 副主任, 主要研究方向: 产前诊断。E-mail: zhongshilin2013@163.com

诊疗指南》<sup>[8]</sup>, 妊娠期总胆汁酸水平 $\geq 10 \mu\text{mol/L}$ 可诊断为ICP, 可伴有皮肤瘙痒或肝功能异常, 皮肤瘙痒多在产后24~48 h消退, 肝功能在分娩后4~6周恢复正常。

### 1.3 研究方法

1.3.1 收集两组孕妇的年龄、妊娠早期的BMI、受孕方式、新生儿性别、是否合并ICP、子痫前期(PE)、妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)、双胎妊娠、多囊卵巢综合征(polycystic ovarian syndrome, PCOS)、系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)、抗磷脂综合征(antiphospholipid syndrome, APS)、甲状腺功能亢进、甲状腺功能减退、血小板减少症、心脏疾病(包括先天性心脏病、风湿性心脏病)等信息, 采用单因素分析法, 对比分析两组中的各相关因素除统计值。

1.3.2 将单因素分析中 $P < 0.10$ 的自变量纳入Logistic多因素分析模型, 分析ICP等因素是否属于PE独立相关因素。

1.3.3 以是孕妇年龄、胎儿个数、产次作为分层因素, 分层分析各亚组中ICP是否属于PE的影响因素。根据孕妇年龄分为2个亚组: (1)非高龄妊娠亚组(妊娠年龄18~34岁); (2)高龄妊娠亚组(妊娠年龄 $\geq 35$ 岁)。根据胎儿个数分2个亚组: (1)单胎妊娠亚组; (2)双胎妊娠亚组。根据产次分2个亚组: (1)初产妇亚组(本次妊娠的产次=1); (2)经产妇亚组(本次妊娠的产次 $\geq 2$ )。

**1.4 统计学方法** 所有数据均采用SPSS 24.0统计学软件进行处理。计数资料以 $n(\%)$ 表示, 组间比较采用卡方检验。对于计量资料, 先通过偏度值和峰度值计算Z值, 若Z值处于-1.96至1.96之间则认为符合正态分布, 否则认为不符合正态分布, 正态分布的连续变量用均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示, 组间比较采用t检验; 不符合正态分布的连续变量用中位数(25%分位数-75%分位数)表示, 组间比较采用Mann-Whitney U检验。多因素分析采用Logistic回归模型。所有的假设检验, 当 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 单因素分析结果** PE组的年龄、BMI均显著大于非PE组( $P < 0.05$ ), PE组的辅助生育受孕、ICP、妊娠期糖尿病(GDM)、双胎妊娠、抗磷脂综合征(APS)和系统性红斑狼疮(SLE)的比例均显著大于非PE组( $P < 0.05$ )(见表1)。

表1 PE组与非PE组中相关因素的对比分析

相关因素	PE组(n=864)	非PE组(n=33909)	t/Z / $\chi^2$	P
年龄(岁)*	31.8±4.9	30.7±4.2	6.425	0.000
BMI(kg/m <sup>2</sup> )#	22.3(20.1-24.9)	20.5(19.0-22.4)	16.011	0.000
汉族[n(%)]	812(94.0)	32236(95.1)	2.103	0.147
辅助生育受孕[n(%)]	136(15.7)	2336(6.9)	99.968	0.000
ICP[n(%)]	26(3.0)	468(1.4)	15.966	0.000
GDM[n(%)]	177(20.5)	5209(15.4)	16.902	0.000
双胎妊娠[n(%)]	108(12.5)	1166(3.4)	196.001	0.000
血小板减少症[n(%)]	9(1.0)	256(0.8)	0.916	0.339
甲状腺功能减退[n(%)]	70(8.1)	2376(7.0)	1.544	0.214
甲状腺功能亢进[n(%)]	15(1.7)	389(1.1)	2.545	0.111
风湿性心脏病[n(%)]	0(0.0)	43(0.1)	1.097	0.295
先天性心脏病[n(%)]	0(0.0)	65(0.2)	1.659	0.198
APS[n(%)]	6(0.7)	75(0.2)	8.120	0.004
SLE[n(%)]	11(1.3)	191(0.6)	7.351	0.007
PCOS[n(%)]	4(0.5)	72(0.2)	2.427	0.119

注: \*符合正态分布, 采用t检验; #不符合正态分布, 采用Mann-Whitney U检验。

PE: 子痫前期; BMI: 体重指数; ICP: 妊娠期肝内胆汁淤积症; GDM: 妊娠期糖尿病; APS: 抗磷脂综合征; SLE: 系统性红斑狼疮; PCOS: 多囊卵巢综合征。

**2.2 多因素分析结果** 通过Logistic多因素回归分析提示, 年龄、BMI、辅助生育受孕、ICP、双胎妊娠、系统性红斑狼疮(SLE)和抗磷脂综合征(APS)均是PE的独立相关因素( $P < 0.05$ )(见表2)。其中ICP对PE的OR值为2.159(95%CI: 1.434-3.251,  $P < 0.01$ )。

**2.3 ROC分析结果** 将年龄、BMI、辅助生育受孕、ICP、双胎妊娠、系统性红斑狼疮(SLE)和抗磷脂综合征(APS)作为影响因素, 制作这些因素对PE的ROC曲线, 计算ROC曲线下面积为0.691(95%CI: 0.672-0.711)( $P < 0.05$ )(见表2)。

**2.4 分层分析结果** 在各个亚组中分别进行Logistic多因素回归分析, 结果提示, 在孕妇年龄 $< 35$ 岁、体重不足(BMI $< 18.5 \text{ kg/m}^2$ )、正常BMI( $18.5 \text{ kg/m}^2 \leq \text{BMI} < 24.0 \text{ kg/m}^2$ )、单胎妊娠和初产妇中, ICP为PE的独立相关因素( $P < 0.05$ ), 在高龄妊娠(年龄 $\geq 35$ 岁)、超重或肥胖( $\text{BMI} \geq 24.0 \text{ kg/m}^2$ )或经产妇中, ICP对PE的相关性不显著( $P > 0.05$ )(见表3)。

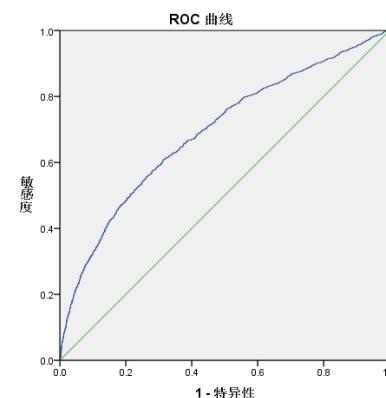
表2 ICP对PE的Logistic多因素分析

相关因素	回归系数	标准差	Wald值	P	OR	95% CI
年龄	0.030	0.008	13.226	0.000	1.030	1.014-1.047
BMI	0.153	0.009	283.730	0.000	1.166	1.145-1.187
辅助生育	0.346	0.115	8.979	0.003	1.413	1.127-1.772
ICP	0.770	0.209	13.597	0.000	2.159	1.434-3.251
GDM	0.056	0.089	0.391	0.532	1.057	0.888-1.259
双胎妊娠	1.095	0.127	73.990	0.000	2.990	2.329-3.837
SLE	0.876	0.318	7.581	0.006	2.401	1.287-4.479
APS	0.911	0.435	4.374	0.036	2.486	1.059-5.837

表3 ICP对PE的Logistic多因素分层分析

分亚组	多因素回归模型中ICP对PE的统计值#					
	回归系数	标准差	Wald值	P	OR	95% CI
孕妇年龄						
<35岁	1.055	0.219	23.208	0.000	2.871	1.869-4.410
孕妇年龄						
$\geq 35$ 岁	-0.697	0.729	0.913	0.339	0.498	0.119-2.079
体重不足	1.370	0.449	9.317	0.002	3.935	1.633-9.483
正常BMI	0.670	0.281	5.692	0.017	1.954	1.127-3.386
超重或肥胖	0.556	0.441	1.585	0.208	1.743	0.734-4.142
单胎妊娠	0.836	0.229	13.345	0.000	2.307	1.473-3.613
双胎妊娠	0.410	0.494	0.687	0.407	1.507	0.572-3.971
初产妇	0.885	0.247	12.888	0.000	2.424	1.495-3.930
经产妇	0.528	0.396	1.782	0.182	1.696	0.781-3.684

注: #纳入Logistic多因素回归模型的因素与表2相同。



### 3 讨 论

子痫前期(PE)是威胁母胎健康的严重妊娠期并发症，我国发病率高达4.5%<sup>[9]</sup>，随着我国生育政策的不断开放，高龄孕产妇比例增加，PE的发生率也随之升高<sup>[10]</sup>。PE属于妊娠期特有疾病，表现为蛋白尿和高血压，随着病情进展，可对全身多个组织器官造成不同程度的损伤，严重者造成死胎、胎盘早剥或脑血管意外等多种不良结局<sup>[11]</sup>。PE的高危因素包括高龄、慢性高血压等多个因素，尽管已有多个研究探讨了PE的风险预测模型<sup>[12]</sup>，但PE的预防和干预仍然是临床难题。

近年国外研究提示，妊娠期肝内胆汁淤积症(ICP)可能是PE的风险因素<sup>[6]</sup>。ICP以妊娠期胆汁酸异常升高伴或不伴皮肤瘙痒为主要临床表现，ICP的高危因素包括慢性肝胆基础疾病、ICP家族史换或病史、双胎妊娠等<sup>[8]</sup>。ICP与胎膜早破、羊水污染、早产、胎儿窘迫及不明原因死胎等并发症密切相关，对孕妇及胎儿的生命健康有着严重的威胁<sup>[13]</sup>。

ICP和PE均为妊娠期特有疾病，已有研究提示PE患者中ICP发病率增高<sup>[14]</sup>，但ICP对于PE的影响目前研究尚不多，且未根据妊娠年龄、体重指数、胎儿个数和产次进行分层探讨，中国的研究提示严重ICP是PE的风险因素<sup>[15]</sup>，但轻度ICP是否与PE相关未见中国人群的大样本研究。

本研究对中国人群中ICP与PE的相关性进行了探讨，校正年龄等其他因素后，ICP对PE的OR值为2.159(95%置信区间：1.434-3.251)，提示ICP与PE显著相关，这与Marathe<sup>[16]</sup>的研究一致，ICP患者中PE的风险是普通人群的75倍。为进一步探究两者之间的相关性是否在特定病人中仍然存在，我们进行了分层分析，结果提示，在年龄小于35岁、体重不足、正常BMI、单胎妊娠、初产妇的个体中，ICP继续维持了与PE的显著相关性( $P<0.05$ )，这提示这几类孕妇中，ICP和PE中两种疾病发生其一时，应警惕另一种疾病的发病。由于ICP合并PE时，将比该两种疾病单发时更严重，比如胎儿宫内窘迫、胎儿低体重以及胎死宫内等并发症的总发生率明显上升<sup>[17]</sup>，因此在这几类群体中，尤其应警惕ICP合并PE及其导致的不良妊娠结局。此外，分层分析提示，在高龄、超重或肥胖、双胎妊娠等高危妊娠群体中，ICP与PE的相关性并不显著( $P>0.05$ )，这可能是由于，与ICP相比，高龄、超重或肥胖、双胎妊娠与PE的相关性更强，根据王珊<sup>[18]</sup>等研究提示，高龄、超重或肥胖、双胎妊娠对PE的OR值分别为6.209、2.469和2.209( $P$ 值均小于0.01)，因此，在高龄、超重或肥胖、双胎妊娠等群体中，ICP与PE的相关性可能被这些因素所掩盖。本研究提示，除了ICP之外，年龄、体重指数、辅助生育、双胎妊娠、SLE、APS与PE均具有显著相关性，这与其他研究一致<sup>[19]</sup>。

由于本研究属于横断面研究，并不能证明ICP与PE之间的因果关系，ICP是否属于PE发病的危险因素仍然值得进一步探讨。ICP和PE之间的联系可能归因于胎盘滋养层细胞产生的生长因子水平失衡。血管内皮生长因子(VEGF)促进胎盘的血管形成并调节滋养层细胞的存活和血管生成<sup>[20]</sup>，而可溶性fms样酪氨酸激酶1受体(sFlt-1)的作用刚好相反，通过与PIGF/ VEGF结合，抑制血管生成，导致子痫前期的发生<sup>[21]</sup>。对ICP患者胎盘基因表达谱的研究提示，胎盘免疫反应和血管形成中的多种分子途径，可能促进了ICP发生发展<sup>[22]</sup>。ICP患者中存在缺氧诱导因子(HIF-1 $\alpha$ )引起的胎盘缺氧、氧化应激反应和糖代谢异常<sup>[23]</sup>，而HIF-1 $\alpha$ 在PE患者中也是显著升高的，提示ICP与PE之间存在相关的发病因素<sup>[11]</sup>。ICP会引起胎盘内竞争性内源性RNA(ceRNA)网络的改变，从而影响胎儿和胎盘的生长<sup>[24]</sup>，推测ICP可以通过影响绒毛膜细胞的分化促进PE的发生。在免疫方面，研究提示，ICP患者胎盘内存在IL-17/IL-35比例失衡及T17和Treg等免疫细胞分化异常<sup>[25]</sup>，而Th17/Treg失衡的也被报道与PE发病相关<sup>[26]</sup>，IL-17/IL-35比例的失衡在PE发病中也起到关键作用<sup>[27]</sup>，这可能对ICP与PE存在相关性做出解释。ICP患者中胆汁酸升高可导致免疫系统从Th2介导的免疫反应向Th1介导的免疫反应转变，从而导致免疫失衡<sup>[28]</sup>，这也可能是引起PE的原因之一。Martineau等<sup>[29]</sup>研究提示，ICP表现出较高的甘油三酯等代谢综合征表现，而甘油三酯升高与PE的发病

风险密切有关<sup>[30]</sup>，ICP可能通过脂代谢异常与PE产生关联。

综上所述，ICP与PE存在相关性，由于ICP并发PE会显著增加新生儿窒息及围产儿死亡的风险<sup>[17]</sup>。因此临床中需要加强对ICP孕妇的监测，需更加重视对血压的监测，及早识别PE的发生。对于ICP并发PE的患者，需要采取积极有效的措施降低胆汁酸水平、控制血压，积极预防不良妊娠结局的发生。根据本研究的结果，在非高龄孕妇、正常体重、单胎妊娠和初产妇等低风险孕妇群体中，ICP患者更需要注意PE的发生。关于ICP是否属于PE的发病因素及其可能具体机制，有待进一步探讨。

### 参 考 文 献

- Ives CW, Sinkey R, Rajapreyar I, et al. Preeclampsia—Pathophysiology and Clinical Presentations: JACC State-of-the-Art Review[J]. J Am Coll Cardiol, 2020, 76(14): 1690–1702.
- Sinkey RG, Battarbee AN, Bello NA, et al. Prevention, diagnosis, and management of hypertensive disorders of pregnancy: a comparison of international guidelines[J]. Curr Hypertens Rep, 2020, 22(9): 66.
- 郭婷婷, 归婧, 李爽, 等. 早发型子痫前期发病的影响因素分析[J]. 中国妇产科临床杂志, 2023, 24(03): 231–233.
- 谢艳艳, 杜楠, 姚延娇, 等. 子痫前期与肠道菌群相关性的研究进展[J]. 中国妇产科临床杂志, 2021, 22(01): 103–105.
- Deng W, Zhang L, Du Q, et al. The association of serum total bile acid with new-onset hypertension during pregnancy[J]. BMC Pregnancy Childbirth, 2022, 22(1): 879.
- Mor M, Shmueli A, Krispin E, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy as a risk factor for preeclampsia[J]. Arch Gynecol Obstet, 2020, 301(3): 655–664.
- 谢幸. 妇产科学. 9版 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 83–85.
- 贺晶, 杨慧霞, 段涛, 等. 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.
- Li F, Qin J, Zhang S, et al. Prevalence of hypertensive disorders in pregnancy in China: a systematic review and meta-analysis[J]. Pregnancy Hypertens, 2021, 24: 13–21.
- 徐秋莲, 全莉梅, 章根琴, 等. 血浆标志物与孕产妇子痫前期临床发病的相关分析[J]. 中华危重症医学杂志(电子版), 2017, 10(6): 397–400.
- Rana S, Lemoine E, Granger JP, et al. Preeclampsia: Pathophysiology, challenges, and perspectives[J]. Circ Res, 2019, 124(7): 1094–1112.
- De Kat AC, Hirst J, Woodward M, et al. Prediction models for preeclampsia: A systematic review[J]. Pregnancy Hypertens, 2019, 16: 48–66.
- Chen Y, Zhang H, Ning W, et al. The impact of intrahepatic cholestasis on pregnancy outcomes: a retrospective cohort study[J]. BMC Gastroenterol, 2023, 23(1): 16.
- 王利权, 董曼岳, 周坚红, 等. 妊娠期高血糖增加妊娠期肝内胆汁淤积症的发病危险性[J]. 浙江预防医学, 2003(6): 8–9.
- 徐琳, 孙丽洲, 刘娟, 等. 重度妊娠期肝内胆汁淤积症是子痫前期发病的高危因素[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2018, 38(11): 1601–1603.
- Marathe JA, Lim WH, Metz MP, et al. A retrospective cohort review of intrahepatic cholestasis of pregnancy in a South Australian population[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2017, 218: 33–38.
- 习群, 刘海花, 陈秋连, 等. 妊娠期高血压疾病合并妊娠期肝内胆汁淤积症对妊娠结局的临床分析[J]. 中国当代医药, 2019, 26(16): 148–150.
- 王珊, 张燕, 钟文明, 等. 子痫前期发病的相关高危因素调查分析[J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(01): 125–127.
- Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, et al. High Risk of Pre-eclampsia Identification Group. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies[J]. BMJ, 2016, 353: i1753.
- Boletai A, He Y, Wu N. Vascular endothelial growth factor and its receptors regulation in gestational diabetes mellitus and eclampsia[J]. J Transl Med, 2022, 20(1): 400.
- Foidart JM, Schaepp JP, Chantraine F, et al. Dysregulation of anti-angiogenic agents (sFlt-1, PLGF, and sEndoglin) in preeclampsia—a step forward but not the definitive answer[J]. J Reprod Immunol, 2009, 82(2): 106–11.
- 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.
- Wei W, Hu YY. Expression of hypoxia-regulated genes and glycometabolic genes in placenta from patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. Placenta, 2014, 35(9): 732–736.
- Wang Y, Tang Y, Yang X, et al. Immune dysfunction mediated by the ceRNA regulatory network in human placenta tissue of intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. Front Immunol, 2022, 13: 883971.
- 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.
- Collier AY, Smith LA, Karumanchi SA. Review of the immune mechanisms of preeclampsia and the potential of immune modulating therapy[J]. J. Hum Immunol, 2021, 82(5): 362–370.
- Cao W, Wang X, Chen T, et al. Maternal lipids, BMI and IL-17/IL-35 imbalance in concurrent gestational diabetes mellitus and preeclampsia[J]. Exp Ther Med, 2018, 16(1): 427–435.
- Larson SP, Kovilam O, Agrawal DK. Immunological basis in the pathogenesis of intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. Expert Rev Clin Immunol, 2016, 12(1): 39–48.
- Martineau MG, Raker C, Dixon PH, 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.
- Alahakoon TI, Medbury HJ, Williams H, et al. Lipid profiling in maternal and fetal circulations in preeclampsia and fetal growth restriction—a prospective case control observational study[J]. BMC Pregnancy Childbirth, 2020, 20(1): 61.

(收稿日期：2023-10-25)

(校对编辑：韩敏求)