

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.14.015

HIF-1 α 、ET-1 和 iNOS 对妊娠期肝内胆汁淤积症患者 妊娠结局不良的诊断价值

陆佳蓉, 吴丽华, 何雨婷

复旦大学附属妇产科医院产科, 上海 200090

摘要:目的 观察血清缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)、内皮素-1(ET-1)和诱导型一氧化氮合酶(iNOS)对妊娠期肝内胆汁淤积症(ICP)患者妊娠结局不良的诊断价值。方法 选取 2021 年 1 月至 2022 年 6 月在该院就诊的 138 例 ICP 患者作为 ICP 组,另选取同期在该院进行产前检查的 65 例健康孕妇作为对照组。比较 ICP 组和对照组血清 HIF-1 α 、ET-1 和 iNOS 水平,分析 ICP 患者发生妊娠结局不良的单因素和多因素,以及血清 HIF-1 α 、ET-1 和 iNOS 水平对 ICP 患者发生妊娠结局不良的诊断价值。结果 ICP 组血清 HIF-1 α 和 ET-1 水平均明显高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),其水平随着 ICP 严重程度升高而升高;ICP 组血清 iNOS 水平明显低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),其水平随着 ICP 严重程度升高而降低。妊娠结局不良组年龄 ≥ 35 岁、合并妊娠期糖尿病、发病孕周 <34 周、ICP 重度比例,以及血清丙氨酸氨基转移酶、天门冬氨酸氨基转移酶、总胆红素、HIF-1 α 和 ET-1 水平均明显高于妊娠结局良好组,差异均有统计学意义($P<0.05$);妊娠结局不良组血清 iNOS 水平明显低于妊娠结局良好组,差异有统计学意义($P<0.05$);妊娠结局不良组和妊娠结局良好组产妇类型、孕次和合并妊娠期高血压比例比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,ICP 病情越严重、血清 HIF-1 α 水平升高、血清 ET-1 水平升高、血清 iNOS 水平降低是 ICP 患者发生妊娠结局不良的独立危险因素($P<0.05$)。血清 HIF-1 α 、ET-1 和 iNOS 水平在 ICP 患者发生妊娠结局不良中均具有较高的诊断效能,3 项指标联合检测的灵敏度为 94.9%,特异度为 96.2%,受试者工作特征曲线下面积(AUC)为 0.981,明显高于 HIF-1 α ($Z=3.937, P<0.001$)、ET-1($Z=4.965, P<0.001$)和 iNOS($Z=4.338, P<0.001$)单项检测,而 3 项指标间的 AUC 比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 血清 HIF-1 α 、ET-1 和 iNOS 联合检测有助于提高对 ICP 患者发生妊娠结局不良的诊断效能。

关键词:缺氧诱导因子-1 α ; 内皮素-1; 诱导型一氧化氮合酶; 妊娠期肝内胆汁淤积症; 妊娠结局
中图分类号:R714.2 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2023)14-2053-05

Diagnostic value of HIF-1 α , ET-1 and iNOS for poor pregnancy outcome in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy

LU Jiarong, WU Lihua, HE Yuting

Department of Obstetrics and Gynecology Hospital Affiliated to Fudan
University, Shanghai 200090, China

Abstract: **Objective** To investigate the diagnostic value of serum hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α), endothelin-1 (ET-1) and inducible nitric oxide synthase (iNOS) for poor pregnancy outcome in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP). **Methods** A total of 138 ICP patients treated in the hospital from January 2021 to June 2022 were selected as the ICP group, and 65 healthy pregnant women who underwent prenatal examination in the hospital during the same period were selected as the control group. The serum levels of HIF-1 α , ET-1 and iNOS were compared between the ICP group and the control group, and the univariate and multivariate factors of poor pregnancy outcome in patients with ICP were analyzed, and the diagnostic value of serum levels of HIF-1 α , ET-1 and iNOS for poor pregnancy outcome in patients with ICP was analyzed. **Results** The serum levels of HIF-1 α and ET-1 in ICP group were significantly higher than those in control group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$), and their levels increased with the severity of ICP. The serum level of iNOS in ICP group was significantly lower than that in control group ($P<0.05$), and its level decreased with the increase of ICP severity. Compared with the good pregnancy outcome group, the poor pregnancy outcome group had significantly higher proportions of patients with age ≥ 35 years, gestational diabetes mellitus, onset gestational age <34 weeks, severe ICP, and serum levels of alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, total bilirubin, HIF-1 α and ET-1 ($P<0.05$). The serum level of iNOS in the poor pregnancy outcome group was significantly lower than that in the good pregnancy outcome group

作者简介:陆佳蓉,女,护士,主要从事妊娠期肝内胆汁淤积症方面的研究。

($P < 0.05$). There was no significant difference in the type, number of pregnancies and proportion of pregnancy-related hypertension between the poor pregnancy outcome group and the good pregnancy outcome group ($P > 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that the more serious the condition of ICP, the higher the level of HIF-1 α in serum, the higher the level of ET-1 in serum and the lower the level of iNOS in serum were independent risk factors for poor pregnancy outcome in ICP patients ($P < 0.05$). The serum levels of HIF-1 α , ET-1 and iNOS have high diagnostic efficacy for poor pregnancy outcome in patients with ICP. The sensitivity and specificity of combined detection of the 3 indicators were 94.9% and 96.2% respectively. The area under the receiver operating characteristic curve (AUC) was 0.981, which was significantly higher than that of HIF-1 α ($Z = 3.937, P < 0.001$), ET-1 ($Z = 4.965, P < 0.001$) and iNOS ($Z = 4.338, P < 0.001$), and there was no significant difference in AUC between the three indicators ($P > 0.05$). **Conclusion** The combined detection of serum HIF-1 α , ET-1 and iNOS can help to improve the diagnostic efficacy of poor pregnancy outcomes in patients with ICP.

Key words: hypoxia-inducible factor-1 α ; endothelin-1; inducible nitric oxide synthase; intrahepatic cholestasis of pregnancy; pregnancy outcome

妊娠期肝内胆汁淤积症(ICP)是妊娠晚期常见的疾病,主要表现为黄疸、皮肤瘙痒和总胆汁酸(TBA)水平明显升高。目前,对于 ICP 发生机制仍不清楚,主要与患者孕期体内的免疫功能失调和激素发生紊乱有明显关系^[1]。由于机体血清 TBA 水平异常升高,导致患者早产、胎儿宫内窘迫和胎儿宫内生长受限等母婴结局不良发生^[2]。因此,早期预测 ICP 患者发生妊娠结局不良,并进行适当干预对于改善妊娠结局具有重要临床意义。缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)水平升高引起机体血管内皮系统出现功能和形态改变,导致血管内皮损伤,激活内皮素-1(ET-1),参与病理妊娠的过程^[3]。诱导型一氧化氮合酶(iNOS)可以通过产生一氧化氮,缓解血管痉挛,改善机体血液循环^[4]。本研究通过检测 ICP 患者血清 HIF-1 α 、ET-1 和 iNOS 水平,观察其对 ICP 患者发生妊娠结局不良的诊断价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2021 年 1 月至 2022 年 6 月在本院就诊的 138 例 ICP 患者作为 ICP 组,年龄 24~40 岁,平均(30.93 $\pm$ 4.39)岁;孕周 35~39 周,平均(36.48 $\pm$ 0.75)周;平均体质指数(BMI, 28.06 $\pm$ 2.17)kg/m²;初产妇 104 例,经产妇 34 例。另选取同期在本院进行产前检查的 65 例健康孕妇作为对照组,年龄 24~40 岁,平均(31.77 $\pm$ 4.44)岁;孕周 35~39 周,平均(36.21 $\pm$ 0.68)周;平均 BMI(28.12 $\pm$ 1.93)kg/m²;初产妇 47 例,经产妇 18 例。两组年龄、孕周、BMI、产妇类型等一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。纳入标准:(1)单胎妊娠;(2)ICP 患者符合《妊娠期肝内胆汁淤积症诊疗指南(2015)》^[5]。排除标准:(1)子宫畸形和胎位不正;(2)非自然妊娠;(3)合并免疫性和肿瘤性疾病;(4)胆道疾病和肝脏疾病引起的 ICP;(5)语言交流障碍者或精神性疾病患者;(6)合并严重心脑血管疾病的患者。所有研究对象均知情同意并签署知情同意书。本研究经本院伦理委员会审核通过。

1.2 方法

1.2.1 血液标本收集和指标检测 ICP 患者入院后、健康孕妇体检时采集肘静脉血约 5 mL,室温下静置约 20 min,以 3 000 r/min 离心 10 min,离心半径为 15 cm,去上清液约 3 mL,放置在一 80 ℃ 冰箱中待测。采用全自动生化分析仪检测丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)和总胆红素(TBIL)。采用酶联免疫吸附试验检测血清 HIF-1 α 和 ET-1 水平;采用比色法检测 iNOS 水平;采用免疫比浊法检测 TBA 水平;采用酶循环法检测甘胆酸(CG)水平。所有试剂盒均为配套试剂盒,按照说明书操作。

1.2.2 分组 根据 ICP 严重程度将 ICP 组分为轻度组和重度组。以皮肤瘙痒为主要症状,无其他症状,CG 为 2.7~13.5 mg/L, TBA 为 10~40 μ mol/L 为轻度组(78 例);除外严重皮肤瘙痒,并伴随其他症状,CG > 13.5 mg/L, TBA > 40 μ mol/L 为重度组(60 例)。妊娠结局不良主要包括产后出血、胎盘早剥、早产、HELLP 综合征、新生儿窒息和胎儿宫内生长受限等,归为妊娠结局不良组(59 例);否则为结局良好组(79 例)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件进行数据分析处理。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验,治疗前后比较采用配对 t 检验,多组间比较采用方差分析,多组间两两比较采用 LSD- t 比较;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ICP 组和对照组血清 HIF-1 α 、ET-1 和 iNOS 水平比较 ICP 组血清 HIF-1 α 、ET-1 水平均明显高于对照组,血清 iNOS 水平明显低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 轻度组和重度组血清 HIF-1 α 、ET-1 和 iNOS 水平比较 重度组血清 HIF-1 α 、ET-1 水平均明显高于轻度组,血清 iNOS 水平明显低于轻度组,差异均有统

计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 1 ICP 组和对照组血清 HIF-1 α 、ET-1 和 iNOS 水平比较($\bar{x}\pm s$)				
组别	<i>n</i>	HIF-1 α (pg/mL)	ET-1 (pg/mL)	iNOS (μ mol/L)
ICP 组	138	21.44 $\pm$ 3.79	48.54 $\pm$ 9.13	2 835.83 $\pm$ 955.69
对照组	65	13.84 $\pm$ 1.93	21.72 $\pm$ 6.35	6 505.65 $\pm$ 1 197.83
<i>t</i>		18.929	24.260	23.480
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

表 2 轻度组和重度组血清 HIF-1 α 、ET-1 和 iNOS 水平比较($\bar{x}\pm s$)				
组别	<i>n</i>	HIF-1 α (pg/mL)	ET-1 (pg/mL)	iNOS (μ mol/L)
轻度组	78	18.78 $\pm$ 2.05	42.23 $\pm$ 5.92	3 506.34 $\pm$ 578.55
重度组	60	24.89 $\pm$ 2.53	56.74 $\pm$ 5.18	1 964.17 $\pm$ 562.95
<i>t</i>		15.666	15.052	15.705
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.3 妊娠结局不良组和妊娠结局良好组各项临床指标水平比较 妊娠结局不良组年龄 ≥ 35 岁比例、合并妊娠期糖尿病、发病孕周 <34 周、ICP 重度比例,以及血清 ALT、AST、TBIL、HIF-1 α 和 ET-1 水平均明显高于妊娠结局良好组,血清 iNOS 水平明显低于妊娠结局良好组,差异均有统计学意义($P<0.05$);妊娠结局不良组和妊娠结局良好组产妇类型、孕次和合并妊娠期高血压比例比较,差异均无统计学意义($P>$

0.05)。见表 3。

2.4 ICP 患者发生妊娠结局不良的多因素分析 将单因素分析差异有统计学意义的指标进行赋值:年龄(≥ 35 岁=1, <35 岁=0)、合并妊娠期糖尿病(是=1,否=0)、发病孕周(<34 周=1, ≥ 34 周=0)、ICP 严重程度(重度=1,轻度=0)、血清 ALT(>210.32 U/L=1, ≤ 210.32 U/L=0)、AST(>181.59 U/L=1, ≤ 181.59 U/L=0)、TBIL(>36.10 μ mol/L=1, ≤ 36.10 μ mol/L=0)、HIF-1 α (>21.44 pg/mL=1, ≤ 21.44 pg/mL=0)、ET-1(>48.54 pg/mL=1, ≤ 48.54 pg/mL=0)、iNOS($>2 835.83$ μ mol/L=0, $\leq 2 835.83$ μ mol/L=1)。根据是否发生妊娠结局不良进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示,ICP 病情越严重、血清 HIF-1 α 水平升高、血清 ET-1 水平升高,血清 iNOS 水平降低是 ICP 患者发生妊娠结局不良的独立危险因素($P<0.05$)。见表 4。

2.5 血清 HIF-1 α 、ET-1 和 iNOS 水平对 ICP 患者发生妊娠结局不良的诊断效能 血清 HIF-1 α 、ET-1 和 iNOS 水平对 ICP 患者发生妊娠结局不良具有较高的诊断效能,根据 ICP 患者是否发生妊娠结局不良进行多因素 Logistic 回归分析得方程 $Y=0.73\times X_{\text{HIF-1}\alpha}+0.23\times X_{\text{ET-1}}-0.004\times X_{\text{iNOS}}-17.31$ 为联合检测指标,联合检测的灵敏度为 94.9%,特异度为 96.2%,受试者工作特征曲线下面积(AUC)为 0.981,明显高于 HIF-1 α ($Z=3.937,P<0.001$)、ET-1($Z=4.965,P<0.001$)和 iNOS($Z=4.338,P<0.001$)单项检测,而 3 项指标之间的 AUC 比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 5、图 1。

表 3 妊娠结局不良组和妊娠结局良好组各项临床指标水平比较[<i>n</i> (%)或 $\bar{x} \pm s$]									
组别	<i>n</i>	年龄(岁)		产妇类型		孕次(次)		合并妊娠期高血压	
		<35	≥35	初产妇	经产妇	<2	≥2	是	否
妊娠结局不良组	59	47(79.66)	12(20.34)	41(69.49)	18(30.51)	30(50.85)	29(49.15)	28(47.46)	31(52.54)
妊娠结局良好组	79	75(94.94)	4(5.06)	63(79.75)	16(20.25)	47(59.49)	32(40.51)	29(36.71)	50(63.29)
χ^2/t		6.271		1.401		0.703		1.197	
<i>P</i>		0.012		0.237		0.402		0.274	
组别	<i>n</i>	合并妊娠期糖尿病		发病孕周(周)		ICP 严重程度			
		是	否	<34	≥34	重度	轻度		
妊娠结局不良组	59	23(38.98)	36(61.02)	22(37.29)	37(62.71)	33(55.93)	26(44.07)		
妊娠结局良好组	79	17(21.52)	62(78.48)	16(20.25)	63(79.75)	27(34.18)	52(65.82)		
χ^2/t		4.192		4.095		5.650			
<i>P</i>		0.041		0.043		0.017			
组别	<i>n</i>	ALT(U/L)	AST(U/L)	TBIL(μmol/L)	HIF-1α(pg/mL)	ET-1(pg/mL)	iNOS(μmol/L)		
妊娠结局不良组	59	221.56±51.60	193.65±37.98	37.94±5.80	23.94±3.72	53.88±7.73	2 117.74±835.15		
妊娠结局良好组	79	201.94±40.92	172.58±40.23	34.73±6.69	19.57±2.57	44.55±8.03	3 355.15±721.01		
χ^2/t		2.490	3.117	2.953	7.657	6.860	9.318		
<i>P</i>		0.014	0.002	0.004	<0.001	<0.001	<0.001		

表 4 ICP 患者发生妊娠结局不良的多因素 Logistic 回归分析

临床指标	β	SE	Wald χ^2	P	OR(95%CI)
年龄	5.170	2.661	3.773	0.052	175.855(0.95~32 399.52)
合并妊娠期糖尿病	4.610	27.003	0.029	0.864	100.456(0~1×1 025)
发病孕周	8.647	27.075	0.102	0.749	5 691.631(0~6×1 026)
ICP 严重程度	2.876	1.375	4.374	0.036	17.736(1.198~262.510)
ALT	0.012	0.011	1.254	0.263	1.012(0.991~1.033)
AST	0.022	0.013	2.777	0.096	1.022(0.996~1.049)
TBIL	0.062	0.089	0.483	0.487	1.063(0.894~1.265)
HIF-1 α	0.870	0.249	12.197	<0.010	2.388(1.465~3.891)
ET-1	0.238	0.076	9.906	0.002	1.268(1.094~1.471)
iNOS	-0.004	0.001	14.834	<0.010	0.996(0.994~0.998)

表 5 血清 HIF-1 α 、ET-1 和 iNOS 水平对 ICP 患者发生妊娠结局不良的诊断效能

临床指标	最佳截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	AUC	95%CI
HIF-1 α	21.54 pg/mL	79.7	82.3	0.851	0.780~0.906
ET-1	50.41 pg/mL	69.5	78.5	0.798	0.721~0.862
iNOS	2 545.86 μ mol/L	69.5	91.1	0.873	0.805~0.923
3 项联合	—	94.9	96.2	0.981	0.942~0.997

注：—表示无数据。

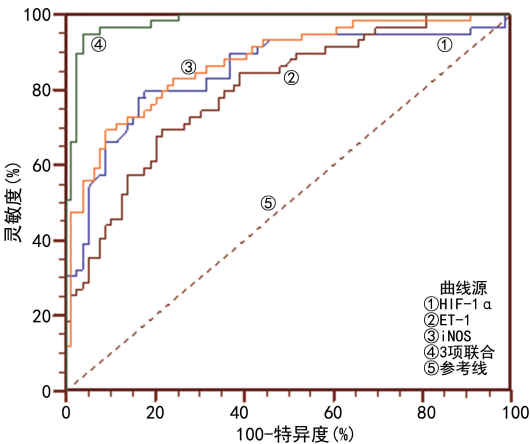


图 1 血清 HIF-1 α 、ET-1 和 iNOS 对 ICP 患者发生妊娠结局不良的 ROC 曲线

3 讨 论

ICP 患者若没有采取有效的治疗措施往往会致妊娠结局不良,严重威胁母婴健康。采用药物治疗可有效改善症状,但在实际应用中发现,部分患者效果并不理想,最终导致母婴妊娠结局不良发生^[6]。因此,尽早发现引起妊娠结局不良的影响因素,并根据这些因素采取干预措施,对于改善妊娠结局不良具有重要意义。流行病学研究发现,ICP 发生的影响因素有年龄、孕周、受教育年限、ICP 家族史、多胎妊娠及自身免疫性疾病^[7-8]。本研究结果显示,妊娠结局不良组合并妊娠期糖尿病比例、发病孕周<34 周、ICP 重度比例,以及血清 HIF-1 α 、血清 ET-1 水平均明显高于妊娠结局良好组,血清 iNOS 水平明显低于妊娠结局良好组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,ICP 病情越严重、血清 HIF-1 α 水平升高、血清 ET-1 水平升高、血清 iNOS

水平降低是 ICP 患者发生妊娠结局不良的独立危险因素($P<0.05$)。

本研究结果显示,ICP 组血清 HIF-1 α 水平明显高于对照组,并且其水平随着 ICP 严重程度升高而升高,说明 HIF-1 α 与 ICP 的发生、发展和严重程度相关。HIF-1 α 是一种缺氧状态下的转录因子,可以与受体结合发挥相应的生物学功能,在血管生成、发展和功能调节中具有重要作用,对于子痫前期缺氧调节和耐受性有重要作用^[3]。本研究结果显示,妊娠结局不良组血清 HIF-1 α 水平明显高于妊娠结局良好组,血清 HIF-1 α 水平升高是 ICP 患者发生妊娠结局不良的独立危险因素,与文献^[9]报道的结果一致。现有研究证实,子痫前期患者滋养细胞的侵袭能力与胎盘的含氧量下降有密切关系,含氧量下降是导致妊娠结局不良的重要诱因之一^[10]。ICP 患者血清 HIF-1 α 水平越高,提示机体处于缺氧状态,尤其是胎盘局部组织缺氧,抑制了滋养细胞对子宫内膜的浸润,从而导致子痫前期及妊娠结局不良发生^[11]。本研究结果显示,血清 HIF-1 α 最佳截断值为 21.54 pg/mL 时诊断 ICP 患者发生妊娠结局不良的灵敏度为 79.7%,特异度为 82.3%,AUC 为 0.851,说明血清 HIF-1 α 在 ICP 患者发生妊娠结局不良中具有较高的诊断效能。

本研究结果显示,ICP 组血清 ET-1 水平明显高于对照组,并且其水平随着 ICP 严重程度升高而升高,说明 ET-1 水平是反映 ICP 严重程度的指标,与文献^[12]报道结果一致。ET 具有明显的缩血管作用,其作为最强的缩血管因子,缩血管效果持久。在对 ICP 患者的研究中发现,治疗后其血清 ET-1 水平明显降低,并且能够降低妊娠结局不良的发生率^[13]。本研究结果显示,妊娠结局不良组血清 ET-1 水平明显

高于妊娠结局良好组,血清 ET-1 水平升高是 ICP 患者发生妊娠结局不良的独立危险因素。ICP 患者由于出现 HIF-1 α 的高表达,介导 ET-1 在微血管细胞内发生缺氧反应,使胎盘在缩血管因子中占主导地位^[14];而 ET-1 是很强的缩血管因子,引起胎盘血管收缩,胎盘局部血压升高,导致胎盘局部缺血、缺氧,导致妊娠结局不良发生^[15]。本研究结果显示,血清 ET-1 最佳截断值为 50.41 pg/mL 时诊断 ICP 患者发生妊娠结局不良的灵敏度为 69.5%,特异度为 78.5%,AUC 为 0.798,说明血清 ET-1 在 ICP 患者发生妊娠结局不良中具有较高的诊断效能。

本研究结果显示,ICP 组血清 iNOS 水平明显低于对照组,并且其水平随着 ICP 严重程度升高而降低,说明血清 iNOS 水平是反映 ICP 严重程度的指标。现有研究证实,一氧化氮能够使子宫平滑肌舒张,而 iNOS 能够竞争性抑制子宫平滑肌收缩,当机体 iNOS 水平或活性降低时,可导致宫缩或早产发生^[16]。本研究结果显示,妊娠结局不良组血清 iNOS 水平明显低于妊娠结局良好组,血清 iNOS 水平降低是 ICP 患者发生妊娠结局不良的独立危险因素。ICP 患者血清 iNOS 水平出现明显降低,导致从胎盘进入子宫肌层内的一氧化氮明显减少,使子宫肌层收缩平衡被打破,诱导子宫收缩,导致妊娠结局不良发生^[17]。本研究结果显示,血清 iNOS 最佳截断值为 2 545.86 μ mol/L 时诊断 ICP 患者发生妊娠结局不良的灵敏度为 69.5%,特异度为 91.1%,AUC 为 0.873,说明血清 iNOS 在 ICP 患者发生妊娠结局不良中具有较高的诊断效能。本研究发现,HIF-1 α 、ET-1 和 iNOS 联合检测对 ICP 患者发生妊娠结局预后不良具有更高的诊断效能,其灵敏度为 94.9%,特异度为 96.2%,AUC 为 0.981,明显优于 HIF-1 α 、ET-1 和 iNOS 单项检测,说明 3 项指标在诊断妊娠结局不良中具有某种互补性,其具体机制尚需要进一步研究。本研究结果提示,对于 ICP 患者血清 HIF-1 α >21.54 pg/mL、ET-1>50.41 pg/mL 和 iNOS<2 545.86 μ mol/L 时发生妊娠结局不良具有较大风险,应对这类 ICP 患者采取进一步的治疗措施,从而降低妊娠结局不良的发生率。

综上所述,血清 HIF-1 α 、ET-1 和 iNOS 联合检测有助于提高对 ICP 患者发生妊娠结局不良的诊断效能。

参考文献

[1] BICOCCA M J, SPERLING J D, CHAUHAN S P. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: review of six national and regional guidelines[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2018, 231: 180-187.

[2] BUCA D, D'ANTONIO F, LIBERATI M, et al. Ovarian hyperstimulation syndrome and adverse pregnancy outcome[J]. Minerva Obstet Gynecol, 2022, 74(2): 178-185.

[3] CHENG C Y, ZENG G Y, WANG T, et al. Predictive value of serum cholic acid and lithocholic acid for the diagnosis in an intrahepatic cholestasis of pregnancy population with high levels of total bile acids and the correlation with placental hypoxia-inducible factor-1 α [J]. Int J Womens Health, 2022, 14: 687-696.

[4] 阳笑, 丁依玲. 妊娠肝内胆汁淤积症患者脐带血管病变及血管活性物质的表达与胎儿窘迫发生的关系[J]. 中华妇产科杂志, 2008, 43(2): 85-89.

[5] 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.

[6] 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.

[7] 朱媛媛, 丁丽云, 陆玮. 妊娠期肝内胆汁淤积症流行病学调查及危险因素分析[J]. 实用预防医学, 2021, 28(10): 1258-1260.

[8] 汪桂芳. 妊娠期肝内胆汁淤积症流行病学调查及危险因素分析[J]. 中国初级卫生保健, 2021, 35(2): 55-58.

[9] WEI W, HU Y Y. Expression of hypoxia-regulated genes and glycometabolic genes in placenta from patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. Placenta, 2014, 35(9): 732-736.

[10] 杨琳, 李慧敏, 朱艳. 妊娠期肝内胆汁淤积症患者肝功能、胎盘组织中 HSP70、HIF-1 α 的表达变化及其意义[J]. 中国生育健康杂志, 2019, 30(4): 367-370.

[11] 李杰, 白玉芳. 缺氧诱导因子及促红细胞生成素在妊娠期肝内胆汁淤积症中的研究进展[J/CD]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2020, 8(36): 27-40.

[12] KEBAPCILAR A G, KEBAPCILAR L, TANER C E, et al. Is increased maternal endothelin-1 concentration associated with neonatal asphyxia and preterm delivery in intrahepatic cholestasis of pregnancy? [J]. Arch Gynecol Obstet, 2010, 282(6): 617-621.

[13] 白玉芳. 西宁地区妊娠期肝内胆汁淤积症胎盘组织缺氧诱导因子 HIF-1 α 表达及其意义[J]. 中国妇幼保健, 2015, 30(4): 611-613.

[14] 倪观太, 李志芳. 妊娠期肝内胆汁淤积症患者胎盘组织 HIF-1 α 、HIF-2 α mRNA 的表达及其临床意义[J]. 安徽医学, 2009, 30(10): 1138-1140.

[15] 裘琳, 吴翔燕, 范睿嘉. 妊娠期肝内胆汁淤积症孕妇胎盘中 HIF-1 α 的表达及临床意义[J]. 中国现代医生, 2013, 51(16): 44-45.

[16] WANG Y, ZHU L, XU D, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy is associated with reduced Nitric Oxide Synthase (iNOS) in plasma and placentas: a pilot study[J]. Med Sci Monit, 2021, 27: e930176.

[17] YUE Y, XU D, WANG Y, et al. Effect of inducible nitric oxide synthase and neuropeptide Y in plasma and placentas from intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. J Obstet Gynaecol Res, 2018, 44(8): 1377-1383.