

妊娠期肝内胆汁淤积症孕妇血清 PDCD4, GLUT1 表达水平及其与妊娠结局的相关性研究

罗亚丽¹, 黄志刚², 罗思通¹, 徐 洲³ (1. 巴中市巴州区妇幼保健院妇产科, 四川巴中 636000; 2. 四川大学华西医院实验医学科, 成都 610041; 3. 四川锦欣妇女儿童医院妇产科, 成都 610066)

摘要: **目的** 检测妊娠期肝内胆汁淤积症 (intrahepatic cholestasis of pregnancy, ICP) 孕妇血清程序性细胞死亡因子 4 (programmed cell death factor 4, PDCD4) 和葡萄糖转运蛋白 1 (glucose transporter 1, GLUT1) 的表达水平, 分析二者与孕妇妊娠结局的相关性。 **方法** 收集巴中市巴州区妇幼保健院产科 2018 年 7 月~2020 年 7 月收治的 ICP 孕妇 126 例作为研究组, 其中轻度 ICP 组 46 例, 重度 ICP 组 80 例, 选择同期该院 120 例健康产检孕妇作为对照组。采用实时荧光定量 PCR (qRT-PCR) 法测定 ICP 孕妇血清 PDCD4 和 GLUT1 水平, 多因素 Logistic 回归分析影响 ICP 孕妇妊娠结局的因素, Pearson 相关性分析 ICP 孕妇血清 PDCD4 和 GLUT1 水平的相关性。 **结果** 与对照组比较, 研究组 PDCD4 (1.36 ± 0.23 vs 1.02 ± 0.21), GLUT1 (1.40 ± 0.22 vs 0.99 ± 0.18) 水平升高, 差异具有统计学意义 ($t=15.935$, 12.090 , 均 $P=0.000$)。重度 ICP 组 PDCD4 (1.41 ± 0.25), GLUT1 (1.45 ± 0.22) 水平显著高于轻度 ICP 组 (1.27 ± 0.20 , 1.31 ± 0.21), 差异具有统计学意义 ($t=3.246$, 3.496 , 均 $P < 0.05$)。研究组羊水胎粪污染 (20.63%)、自发性早产 (7.14%)、产后出血 (8.73%)、宫内窘迫 (11.90%) 等不良妊娠结局的发生率均高于对照组 (0.00%, 0.83%, 0.83%, 1.67%), 差异均具有统计学意义 ($\chi^2=1.049 \sim 29.159$, 均 $P < 0.05$)。妊娠结局良好组和妊娠结局不良组患者的发病程度 (OR=1.109, 95% CI=1.035 ~ 1.188)、PDCD4 (OR=1.428, 95% CI=1.013 ~ 2.012) 以及 GLUT1 (OR=1.453, 95% CI=1.066 ~ 1.980) 水平差异具有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析显示, 发病程度、PDCD4, GLUT1 为 ICP 孕妇妊娠结局不良的影响因素 (Wald $\chi^2=8.738$, 1.428 , 1.453 ; $P=0.003$, 0.041 , 0.018)。Pearson 相关性分析显示, ICP 孕妇血清 PDCD4 与 GLUT1 水平呈正相关 ($r=0.460$, $P < 0.05$)。 **结论** PDCD4, GLUT1 在 ICP 孕妇血清中表达均上调, 二者呈正相关, 是 ICP 孕妇妊娠结局不良的影响因素。

关键词: 妊娠期肝内胆汁淤积症; 程序性细胞死亡因子 4; 葡萄糖转运蛋白 1

中图分类号: R714.255; R446.11 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2023) 03-143-06

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2023.03.026

Study on the Expression Level of Serum PDCD4 and GLUT1 in Pregnant Women with Intrahepatic Cholestasis During Pregnancy and Its Correlation with Pregnancy Outcome

LUO Ya-li¹, HUANG Zhi-gang², LUO Si-tong¹, XU Zhou³

(1. Department of Obstetrics and Gynecology, Bazhong City Bazhou District Maternal and Child Health Hospital, Sichuan Bazhong 636000, China; 2. Department of Experimental Medicine, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 3. Department of Obstetrics and Gynecology, Sichuan Jinxin Women's and Children's Hospital, Chengdu 610066, China)

Abstract: **Objective** To measure the expression levels of serum programmed cell death 4 (PDCD4) and glucose transporter 1 (GLUT1) in pregnant women with intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP), and analyze the correlation between the two and the pregnancy outcome of pregnant women. **Methods** From July 2018 to July 2020, 126 pregnant women with ICP who were admitted to Department of Obstetrics and Gynecology, Bazhong City Bazhou District Maternal and Child Health Hospital were gathered as the study group, including 46 cases in mild ICP group and 80 cases in severe ICP group. A total of 120 healthy pregnant women in the hospital were regarded as the control group. Quantitative real-time PCR (qRT-PCR) was used to measure the serum PDCD4 and GLUT1 levels in pregnant women with ICP, multivariate logistic regression was performed to analyze the factors affecting pregnancy outcomes in pregnant women with ICP, and Pearson correlation was performed to analyze the

基金项目: 四川省医学会青年创新科研课题计划 (S21092): 经方“麻黄连翘赤小豆-茵陈蒿汤”治疗妊娠期肝内胆汁淤积症的临床研究。

作者简介: 罗亚丽 (1982-), 女, 本科, 副主任医师, 研究方向: 妊娠期内分泌疾病的诊疗, E-mail: luo_yali1982@163.com。

通讯作者: 徐洲 (1978-), 男, 硕士, 主任医师, 研究方向: 辅助生殖妊娠, E-mail: kjkhk98@163.com。

correlation of serum PDCD4 and GLUT1 levels in pregnant women with ICP. **Results** The levels of PDCD4(1.36 ± 0.23 vs 1.02 ± 0.21) and GLUT1(1.40 ± 0.22 vs 0.99 ± 0.18) in the study group were obviously higher than those in the control group ($t=15.935, 12.090$, all $P=0.000$). The levels of PDCD4(1.41 ± 0.25) and GLUT1(1.45 ± 0.22) in the severe ICP group were obviously higher than those in the mild ICP group (1.27 ± 0.20 , 1.31 ± 0.21), the differences were statistically significant ($t=3.246$, 3.496 , all $P < 0.05$). The incidences of adverse pregnancy outcomes such as amniotic fluid meconium pollution(20.63%), spontaneous premature birth(7.14%), postpartum hemorrhage(8.73%), and intrauterine distress(11.90%) in the study group were higher than those in the control group (0.00%, 0.83%, 0.83%, 1.67%), and the differences were statistically significant ($\chi^2=1.049 \sim 29.159$, all $P < 0.05$), and there were significant differences in the incidence (OR=1.109, 95% CI=1.035 ~ 1.188), PDCD4 (OR=1.428, 95% CI=1.013 ~ 0.012) and GLUT1 (OR=1.453, 95% CI=1.066 ~ 1.980) levels between the two groups (all $P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that the severity of disease, PDCD4 and GLUT1 were the influencing factors of poor pregnancy outcomes in pregnant women with ICP ($\chi^2=8.738, 1.428, 1.453$, $P=0.003, 0.041, 0.018$). The results of Pearson correlation analysis showed that the serum PDCD4 and GLUT1 levels of pregnant women with ICP were positively correlated ($r=0.460$, $P < 0.05$). **Conclusion** The expressions of PDCD4 and GLUT1 in the serum of pregnant women with ICP were both up-regulated, and the two were positively correlated. They are the influencing factors of poor pregnancy outcomes of pregnant women with ICP.

Keywords: intrahepatic cholestasis of pregnancy; programmed cell death 4; glucose transporter 1

妊娠期肝内胆汁淤积症(intrahepatic cholestasis of pregnancy, ICP)是妊娠中晚期一种常见的并发症,其主要表现有肝功能异常、黄疸以及皮肤瘙痒等症状^[1-2]。ICP病因较为复杂,其发病机制目前尚不十分明确,可能与雌激素水平、遗传以及环境等因素有关^[3]。有研究发现,ICP对孕妇和胎儿预后影响较大,可导致母体并发症增多及胎儿宫内窘迫、胎儿早产以及新生儿窒息等妊娠结局不良^[4]。程序性细胞死亡因子4(programmed cell death 4, PDCD4)是一类与细胞凋亡有关的新基因,广泛表达于多种器官和组织。研究表明^[5-7]PDCD4参与多种肿瘤疾病的发生和发展,可调控血管内皮细胞的侵袭与凋亡。葡萄糖转运蛋白(glucose transporter, GLUT)是调节体内葡萄糖转运以及胰岛素的分子,已有研究证实GLUT在胎盘组织中的异常表达与妊娠期疾病密切相关^[8]。目前关于PDCD4与GLUT在ICP中的研究鲜有报道,因此本研究旨在探讨孕妇血清PDCD4与GLUT在ICP中的表达以及二者与妊娠结局的相关性,以期为ICP的临床诊治提供生物检测指标。

1 材料与方法

1.1 研究对象 收集2018年7月~2020年7月收治并在巴州区妇幼保健院产科分娩的ICP孕妇126例作为研究组,年龄22~37(26.99 ± 2.54)岁;孕周 ≤ 34 周为62例, >34 周为64例;平均体质指数(BMI) $26.17 \pm 1.56 \text{ kg/m}^2$;孕次1~4(2.41 ± 0.25)次。纳入标准:①符合2015版《妊娠期肝内胆汁淤积症诊疗指南》^[9];②孕妇首次确诊为ICP;③临床上为轻度皮肤瘙痒;④患者均为初次妊娠;⑤资料完整。排除标准:①有严重妊娠期并发症者;②肝功能异常者;③感染或并发有其他皮肤

病者;④有其他心、肝、肾脏严重疾病者;⑤自身免疫缺陷者。选择同期我院120例健康产检孕妇作为对照组,年龄20~35(26.54 ± 3.41)岁;孕周36~40(38.14 ± 1.76)周;平均BMI $25.98 \pm 2.43 \text{ kg/m}^2$;孕次1~4(2.37 ± 0.18)次,两组基本资料比较差异均无统计学意义($P=1.424, 0.733, 1.600$, $P > 0.05$),具有可比性。本研究只纳入非人工授精者。所有研究对象均签署知情同意书,本研究已获得医院伦理委员会的批准(批号:18-625)。

1.2 试剂与仪器 生化指标检测:总胆汁酸(total bile acid, TBA)试剂盒(上海名劲生物科技有限公司,货号:B3452);丙氨酸氨基转移酶(alanine transaminase, ALT)试剂盒(上海酶研生物科技有限公司,货号:EK-H12224);天冬氨酸氨基转移酶(aspartate transaminase, AST)试剂盒(上海广锐生物科技有限公司,货号:180)。qRT-PCR仪(美国Bio-Rad公司型号:CFX384);TRIzol试剂(上海佰利莱生物科技有限公司,货号:BLL-Bytd0054);荧光定量PCR试剂盒(上海雅吉生物科技有限公司,货号:23444);M-MLV反转录试剂盒(北京普非生物科技有限公司,货号:PR2555)。

1.3 方法

1.3.1 标本采集:采集ICP孕妇以及健康分娩孕妇清晨空腹时静脉血5ml, 4 000 r/min(离心半径10 cm)离心5 min,分离血清,置于 -80°C 冰箱中保存备用。

1.3.2 临床资料采集及生化指标检测:收集所有受试者孕妇不良妊娠结局资料包括:自发性早产、产后出血、羊水胎粪污染、宫内窘迫、小于胎龄儿(体重小于同胎龄儿平均体重的第5个百分位)、低出

生体重儿^[10]。TBA, ALT, AST生化指标检测采用全自动生化分析仪(cobas c 311, 罗氏诊断产品有限公司)检测。根据孕妇空腹血清TBA水平分成^[11]:轻度ICP组(TBA水平为10~40 μmol/L, $n=46$)和重度ICP组(TBA>40 μmol/L, $n=80$)。

1.3.3 实时荧光定量PCR(qRT-PCR)法检测血清PDCD4, GLUT1表达水平:使用TRIzol试剂提取血清样本中的总RNA,反转录成cDNA后进行qRT-PCR反应,qRT-PCR检测条件:95℃预变性5 min, 95℃变性30s, 60℃退火45s, 72℃延伸15s, 共循环35次。以β-actin为内源对照,以 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 的方法计算PDCD4和GLUT1的表达水平。引物由上海吉凯基因技术有限公司完成,引物序列:PDCD4正向引物5'-GCAAAAGGCGACTAAGGAAAAA-3',反向引物5'-GGCATCAACGCTGTCTTCTAT-3'; GLUT1正向引物5'-TAAGGGCGTCACTCCCACT-3',反向引物5'-CACAAACAGCGACACGACAGT-3'; β-actin正向引物5'-GAAGATCAAGATCATTGCTCCT-3',反向引物5'-TACTCCTGCTTGCTGATCCACA-3'。

1.4 统计学分析 采用SPSS 24.0统计软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用 t 检验;计数资料采用例(n)或百分比(%)表示,组间比较采用卡方(χ^2)检验;多因素Logistic回归分析影响ICP孕妇妊娠结局的因素;Pearson法分析PDCD4, GLUT1水平的相关性。 $P<0.05$ 差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 研究组与对照组生化指标以及血清PDCD4, GLUT1水平比较 研究组TBA($65.25\pm 5.87\mu\text{mol/L}$),ALT($54.52\pm 3.66\text{U/L}$),AST($49.98\pm 4.58\text{U/L}$),PDCD4(1.36 ± 0.23),GLUT1(1.40 ± 0.22)水平均高于对照组($3.52\pm 0.13\mu\text{mol/L}$, $20.87\pm 2.15\text{U/L}$, $18.46\pm 3.45\text{U/L}$, 1.02 ± 0.21 , 0.99 ± 0.18),差

异具有统计学意义($t=115.161, 83.371, 60.741, 12.090, 15.953$, 均 $P=0.000$)。

2.2 重度ICP与轻度ICP患者生化指标以及血清PDCD4, GLUT1水平比较 重度ICP组TBA($86.02\pm 7.26\mu\text{mol/L}$),ALT($72.57\pm 4.51\text{U/L}$),AST($65.84\pm 5.41\text{U/L}$),PDCD4(1.41 ± 0.25),GLUT1(1.45 ± 0.22)水平均高于轻度ICP组($29.14\pm 3.45\mu\text{mol/L}$, $23.14\pm 2.18\text{U/L}$, $22.41\pm 3.15\text{U/L}$, 1.27 ± 0.20 , 1.31 ± 0.21),差异具有统计学意义($t=49.932, 69.714, 49.761, 3.246, 3.496$; $P=0.000, 0.000, 0.000, 0.002, 0.001$)。

2.3 研究组与对照组妊娠结局比较 见表1。研究组羊水胎粪污染、自发性早产、产后出血、宫内窘迫等不良妊娠结局的发生率均高于对照组,两组比较差异有统计学意义($\chi^2=1.049\sim 29.159$, 均 $P<0.05$)。研究组总的妊娠结局明显高于对照组[60(47.61%) vs 10(8.33%)],差异有统计学意义($\chi^2=45.596, P=0.000$)。

表1 研究组与对照组妊娠结局比较 [n (%)]

类别	研究组($n=126$)	对照组($n=120$)	χ^2 值	P 值
羊水胎粪污染	26(20.63)	0(0.00)	29.159	0.002
自发性早产	9(7.14)	1(0.83)	6.274	0.012
产后出血	11(8.73)	1(0.83)	8.260	0.004
宫内窘迫	15(11.90)	2(1.67)	10.015	0.002
低出生体重儿	13(10.32)	8(6.67)	1.049	0.306
小于胎龄儿	5(3.97)	2(1.67)	1.178	0.278

2.4 ICP妊娠结局良好和妊娠结局不良患者一般资料及血清PDCD4, GLUT1比较 见表2。以PDCD4均数为临界值进行划分,将 ≤ 1.36 的患者纳入低表达, >1.36 的患者纳入高表达;以GLUT1均数为临界值进行划分,将 ≤ 1.40 的患者纳入低表达, >1.40 的患者纳入高表达,结果显示妊娠结局良好组和妊娠结局不良组患者的发病程度、PDCD4, GLUT1表达水平差异均具有统计学意义(均 $P<0.05$)。

表2 ICP妊娠结局良好和妊娠结局不良患者各指标比较 [n (%)]

类别	n	妊娠结局不良($n=60$)	妊娠结局良好($n=66$)	χ^2 值	P 值
孕次(次)	≥ 2	32(44.44)	40(55.56)	0.679	0.410
	<2	28(51.85)	26(48.15)		
产次(次)	初产妇	28(48.28)	30(51.72)	0.019	0.892
	经产妇	32(47.06)	36(52.94)		
发病孕周(周)	≤ 34	29(46.77)	33(53.23)	0.035	0.852
	>34	31(48.44)	33(51.56)		
发病程度	重度	46(57.50)	34(42.50)	8.577	0.003
	轻度	14(30.43)	32(69.57)		
PDCD4	高表达	38(67.86)	18(32.14)	16.552	0.000
	低表达	22(31.43)	48(68.57)		
GLUT1	高表达	31(73.81)	11(26.19)	17.325	0.000
	低表达	29(34.52)	55(65.48)		

2.5 多因素 Logistic 回归分析影响 ICP 孕妇妊娠结局的因素 见表 3。以 ICP 孕妇妊娠结局不良为因变量（妊娠结局不良 =1，妊娠结局良好 =0），以发病程度（轻度 =0，重度 =1），PDCD4（低表达 =0，高表达 =1），GLUT1（低表达 =0，高表达 =1）表达水平为自变量进行多因素 Logistic 回归分析，结果显示发病程度、PDCD4，GLUT1 为 ICP 孕妇妊娠结局不良的影响因素（均 $P < 0.05$ ）。

表 3 多因素 Logistic 回归分析影响 ICP 孕妇妊娠结局的因素

类别	β	SE	Wald χ^2	OR	95% 置信区间	P
发病程度	0.103	0.035	8.738	1.109	1.035 ~ 1.188	0.003
PDCD4	0.356	0.175	4.145	1.428	1.013 ~ 2.012	0.041
GLUT1	0.374	0.158	5.592	1.453	1.066 ~ 1.980	0.018

2.6 Pearson 相关性分析研究组血清 PDCD4，GLUT1 水平的相关性 Pearson 相关性分析研究组血清 PDCD4 与 GLUT1 水平呈正相关（ $r=0.460$ ， $P < 0.05$ ）。

3 讨论

ICP 是一种妊娠期妇女肝脏损伤的常见病因，可增加胎儿窘迫、羊水粪染、早产的发生率，甚至可造成死胎、死产，影响出生人口质量。由于 ICP 发病机制复杂，后期若处理不当，将会对产妇和围产儿的生命等造成较大的威胁，因此及早检测以及尽早发现对于预防和诊治 ICP 有重大意义。目前对于 ICP 的诊断，国际上尚无统一意见。研究表明，TBA 对于 ICP 的诊断价值较高，另外当 ICP 患者肝功能出现不同程度的炎性反应时，多数患者 ALT，AST 会呈现不同程度的升高趋势，进而对孕妇以及胎儿造成严重的不良影响^[12-14]。临床试验和观察性研究的证据均显示，当孕妇的血清 TBA 浓度高于实验室界定的临界上限值后，其疾病的严重程度与围产期不良妊娠结局风险增加相关，如死产、早产、羊水胎粪污染、胎儿窘迫、胎儿窒息等^[15]。本研究 ICP 患者 TBA，ALT，AST 水平显著高于对照组，与王之萍等^[16]的研究结果相似。分析其原因可能是 TBA 水平升高时，影响了胎盘功能，胎盘血流受阻，同时胎儿的血流灌注减少及血氧供应不足，导致孕妇妊娠结局不良。

PDCD4 是一种重要的抑癌基因，近年来研究发现其参与了许多疾病的病理、生理过程，尤其是在炎症反应和细胞死亡过程中发挥重要作用^[17]。有报道称 miR-21 可靶向 PDCD4 调控胎盘滋养细胞的侵袭和凋亡^[18]。FENG 等^[19]研究表明 PDCD4 主要在滋养细胞胞质（细胞滋养细胞和合

体滋养细胞）中，PDCD4 在 ICP 胎盘组织中的表达高于健康对照组，miR-21-5p 的敲低增加了下游基因 PDCD4 的表达，增加了细胞凋亡。本研究中 PDCD4 在 ICP 患者血清中表达水平显著高于对照组，且 ICP 重度组高于 ICP 轻度组，与前人研究结果一致，提示了 PDCD4 可能促进了胎盘滋养细胞的过度凋亡，对妊娠中晚期孕妇的健康造成一定的威胁。GLUT1 作为葡萄糖转运蛋白家族成员之一，是介导细胞葡萄糖转运的重要载体，其作用是参与葡萄糖跨膜运输正常的生理过程。研究表明 GLUT1 在胎盘滋养细胞的基底膜和微绒毛中均有表达^[20]，胎盘组织中 GLUT1 的表达升高可能是因为母体胎盘缺氧导致，但其具体机制尚不清楚^[21]。景晓琳等^[22]研究了 miR-148b-3p 调节胎盘滋养细胞 GLUT1 表达与 ICP 子代糖代谢紊乱关系，发现 GLUT1 蛋白在人滋养细胞中表达上调，胎盘组织 GLUT1 表达上调可能与受体内母体高葡萄糖水平、胎盘缺氧有关。本研究中 GLUT1 在 ICP 患者血清中的水平显著高于对照组，重度 ICP 组 GLUT1 水平高于轻度 ICP 组，提示 GLUT1 参与了 ICP 的发生和发展，其动态变化可反映患者的疾病严重程度，可能与孕妇胎盘缺氧有关。

本研究多因素 Logistic 回归分析显示发病程度、PDCD4，GLUT1 是影响 ICP 孕妇妊娠不良结局的危险因素，提示 ICP 患者中 PDCD4，GLUT1 的异常表达与不良妊娠结局密切相关。陈昀等^[23]研究发现 GLUT1 蛋白水平相对较高，可能与糖酵解因素有关。苏瑞芬等^[24]研究了 PDCD4 在子痫前期患者胎盘组织中的表达情况，结果显示，PDCD4 表达水平在子痫前期患者胎盘组织中表达上调，且与胎盘螺旋动脉重铸发生密切相关，并表明了 PDCD4 表达升高会加剧滋养细胞凋亡，滋养细胞与肿瘤细胞的侵袭能力相似。当胎盘滋养细胞凋亡过多时会导致侵袭不足，引起孕妇胎盘功能受损。Pearson 相关性分析发现，PDCD4，GLUT1 水平呈正相关，提示 PDCD4，GLUT1 可能发挥协同作用共同参与 ICP 的发生。

综上所述，ICP 孕妇血清中 PDCD4，GLUT1 水平均升高，二者的异常表达对孕妇妊娠结局产生不良影响，可作为临床 ICP 孕妇妊娠结局的预测指标，对可能出现妊娠结局不良的患者应尽早干预。本研究的局限性在于所研究的样本量有限，且对于血清 PDCD4，GLUT1 水平对 ICP 的具体作用机制尚不十分清楚，后期仍需要进一步扩大样本数量深入探讨二者在 ICP 孕妇中的发病机制，为 ICP 的诊断和鉴别提供新的理论依据和方向。

参考文献:

- [1] 刘莉娜, 武伟琦. 妊娠期肝内胆汁淤积症孕妇临床特点及妊娠结局分析[J]. 中国临床新医学, 2017, 10(7): 668-671.
LIU Lina, WU Weiqi. Clinical analysis of 135 pregnant women with intrahepatic cholestasis during pregnancy and their pregnant outcomes[J]. Chinese Journal of New Clinical Medicine, 2017, 10(7): 668-671.
- [2] 李阳芳, 程群仙, 李航, 等. 妊娠期肝内胆汁淤积症孕妇总胆汁酸水平与妊娠不良结局研究[J]. 肝脏, 2019, 24(7): 817-818.
LI Yangfang, CHENG Qunxian, LI Hang, et al. Study on the level of total bile acid and adverse pregnancy outcome in pregnant women with intrahepatic cholestasis during pregnancy[J]. Chinese Hepatology, 2019, 24(7): 817-818.
- [3] 胡翠芳, 朱大伟, 李力. 妊娠期肝内胆汁淤积症的研究进展[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2021, 37(2): 248-252.
HU Cuifang, ZHU Dawei, LI Li. Research progress of intrahepatic cholestasis during pregnancy[J]. Chinese Journal of Practical Gynecology and Obstetrics, 2021, 37(2): 248-252.
- [4] 武建利, 李玲, 李芳. 妊娠期肝内胆汁淤积症孕妇胎儿血清胆汁酸水平对妊娠结局的影响[J]. 新疆医学, 2015, 45(12): 1749-1751.
WU Jianli, LI Ling, LI Fang. Influence of bile acid levels in fetus and pregnant woman undergoing intrahepatic cholestasis on pregnancy outcomes[J]. Xinjiang Medical Journal, 2015, 45(12): 1749-1751.
- [5] ZHANG Jiandong, MA Lei, SHI Daimeng, et al. Prognostic significance of miR-21 and PDCD4 in patients with stage II esophageal carcinoma after surgical resection[J]. Journal of Cellular Biochemistry, 2018, 119(6): 4783-4791.
- [6] 巴赫, 彭强, 朱耀东. 胃癌组织中 PDCD4 基因的表达和甲基化水平及其临床意义[J]. 肿瘤防治研究, 2020, 47(12): 942-946.
BA He, PENG Qiang, ZHU Yaodong. Expression and methylation of PDCD4 in gastric carcinoma and its clinical significance[J]. Cancer Research on Prevention and Treatment, 2020, 47(12): 942-946.
- [7] XIA Huanjun, ZHAO Yaxian. MiR-155 is high-expressed in polycystic ovarian syndrome and promotes cell proliferation and migration through targeting PDCD4 in KGN cells[J]. Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology (Print), 2020, 48(1): 197-205.
- [8] ACOSTA O, RAMIREZ V I, LAGER S, et al. Increased glucose and placental GLUT-1 in large infants of obese nondiabetic mothers[J]. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 2015, 212(2): 227.e1-7.
- [9] 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.
Obstetrics Subgroup, Chinese Society of Obstetrics and Gynecology, Chinese Medical Association. Guidelines for the management of intrahepatic cholestasis of pregnancy (2015)[J]. Chinese Journal of Obstetrics and Gynecology, 2015(7): 481-485.
- [10] 胡绪林, 陈妍, 夏红萍, 等. 不同程度小于胎龄儿的母体临床危险因素分析[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2020, 40(4): 489-493.
HU Xulin, CHEN Yan, XIA Hongping, et al. Analysis of maternal clinical risk factors for different degrees of small for gestational age infant[J]. Journal of Shanghai Jiaotong University(Medical Science), 2020, 40(4): 489-493.
- [11] 万彦婷, 李芳, 洪燕, 等. 174 例妊娠期肝内胆汁淤积症孕妇母儿结局临床分析[J]. 江西中医药大学学报, 2020, 32(5): 39-42.
WAN Yanting, LI Fang, HONG Yan, et al. Clinical analysis of maternal and fetal outcomes in 174 pregnant women with intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. Journal of Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, 2020, 32(5): 39-42.
- [12] 郭金珠, 谭长安. ICP 孕妇血流动力学与炎症因子及妊娠结局的变化研究[J]. 长春中医药大学学报, 2020, 36(6): 1249-1251.
GUO Jinzhu, TAN Chang'an. Changes of hemodynamics and inflammatory factors in pregnant women with ICP and pregnancy outcome[J]. Journal of Changchun University of Traditional Chinese Medicine, 2020, 36(6): 1249-1251.
- [13] 朱文芳, 韩双, 邹爱民, 等. 血清 TBA 和 CG 检测在妊娠期肝内胆汁淤积症早期诊断及围产儿不良结局影响的临床意义[J]. 现代检验医学杂志, 2017, 32(6): 112-114.
ZHU Wenfang, HAN Shuang, ZOU Aimin, et al. Clinical significance of detecting serum TBA and CG in early diagnosis of intrahepatic cholestasis of pregnancy and perinatal adverse outcomes influence[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2017, 32(6): 112-114.
- [14] 王彤, 曾观银, 徐凤丹, 等. 血清游离胆汁酸 CA, LCA 及胎盘 HIF-1 α 表达水平与 ICP 患者不良妊娠结局的相关性研究[J]. 现代检验医学杂志, 2022, 37(1): 52-55, 71.
WANG Tong, ZENG Guanyin, XU Fengdan, et al. Correlation between serum free bile acid CA, LCA and placental HIF-1 α expression levels and adverse Pregnancy outcomes in patients with ICP[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2022, 37(1): 52-55, 71.
- [15] 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]. The Lancet, 2019, 393(10174): 899-909.
- [16] 王之萍, 杜洁. 妊娠期肝内胆汁淤积症产妇血清胆汁酸、ALT、AST 水平变化及对围生儿的影响[J]. 山东医药, 2015, 55(2): 48-49.
WANG Zhiping, DU Jie. Changes of serum TBA, ALT

- and AST levels in pregnant women with intrahepatic cholestasis during pregnancy and their effects on perinatal infants[J]. Shandong Medical Journal, 2015, 55(2): 48-49.
- [17] HAO Yajuan, HUANG Jiawei, MA Yun, et al. Asiatic acid inhibits proliferation, migration and induces apoptosis by regulating PDCD4 via the PI3K/Akt/mTOR/p70S6K signaling pathway in human colon carcinoma cells[J]. Oncology Letters, 2018, 15(6): 8223-8230.
- [18] CHAIWANGYEN W, OSPINA-PRIETO S, PHOTINI S M, et al. Dissimilar microRNA-21 functions and targets in trophoblastic cell lines of different origin[J]. The International Journal of Biochemistry & Cell Biology, 2015, 68(1): 187-196.
- [19] FENG Fan, LEI Lei, LIAO Junqun, et al. Circ_0060731 mediated miR-21-5p-PDCD4/ESR1 pathway to induce apoptosis of placental trophoblasts in intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. Tissue & Cell, 2022, 76: 101771.
- [20] ILLSLEY N P. Glucose transporters in the human placenta[J]. Placenta, 2000, 21(1): 14-22.
- [21] BAUMANN M U, ZAMUDIO S, ILLSLEY N P. Hypoxic upregulation of glucose transporters in BeWo choriocarcinoma cells is mediated by hypoxia-inducible factor-1[J]. American Journal of Physiology. Cell Physiology, 2007, 293(1): C477-C485.
- [22] 景晓琳, 邢爱耘, 白怀, 等. miRNA-148b-3p 调节胎盘滋养细胞 GLUT1 表达与 ICP 子代糖代谢紊乱关系的研究 [J]. 四川大学学报 (医学版), 2019, 50(3): 328-333.
- JING Xiaolin, XING Aiyun, BAI Huai, et al. MiRNA-148b-3p influences glucose metabolism of offspring with maternal cholestasis by regulating GLUT1 expression in placental trophoblast cells[J]. Journal of Sichuan University (Medical Sciences), 2019, 50(3): 328-333.
- [23] 陈昀, 邢爱耘, 胡雅毅. 糖酵解相关基因在妊娠期肝内胆汁淤积症患者胎盘组织内的变化 [J]. 中华妇幼临床医学杂志 (电子版), 2017, 13(1): 71-77.
- CHEN Yun, XING Aiyun, HU Yayi. Changes of glycometabolic genes in placenta of intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. Chinese Journal of Obstetrics & Gynecology and Pediatrics(Electronic Edition), 2017, 13(1): 71-77.
- [24] 苏瑞芬, 吴小莉, 柯凤梅. 子痫前期患者胎盘组织 miR-373, PDCD4 表达与胎盘螺旋动脉重铸的关系 [J]. 中国性科学, 2021, 30(12): 94-97.
- SU Ruifen, WU Xiaoli, KE Fengmei. The relationship between the expression of miR-373 and PDCD4 in placental tissues of preeclampsia and placental spiral artery remodeling[J]. Chinese Journal of Human Sexuality, 2021, 30(12): 94-97.

收稿日期: 2022-10-13

修回日期: 2023-01-14

(上接第118页)

- [12] LI Chenyang, CUI Lujia, LI Siqiong, et al. Long non-coding RNA Mirt2 interacts with long non-coding RNA IFNG-AS1 to regulate ulcerative colitis[J]. Experimental and Therapeutic Medicine, 2020, 20(5): 32.
- [13] ZHANG X M, LI L B, SUN C H. The effect of myocardial infarction-associated transcript 2 (Mirt2) and miR-101 on sepsis-induced myocardial injury in rats[J]. European Review for Medical and Pharmacological Sciences, 2020, 24(11): 6299-6310.
- [14] 吴斌, 梁文启, 王美堂. 脓毒症患者血清 LncRNA IFNG-AS1 的表达及临床意义 [J]. 实用医学杂志, 2020, 36 (5): 590-592.
- WU Bin, LIANG Wenqi, WANG Meitang. Expression and clinical significance of serum LncRNA IFNG-AS1 in sepsis patients [J]. The Journal of Practical Medicine, 2020, 36(5): 590-592.
- [15] 刘丽, 柳云恩. 溃疡性结肠炎患者血清 miR-15 表达水平与炎症反应状态及预后的关系 [J]. 国际消化病杂志, 2020, 40(1): 41-46.
- LIU Li, LIU Yun'en. Relationship between the expression of serum miR-15 and inflammatory status and prognosis in patients with ulcerative colitis [J]. International Journal of Digestive Diseases, 2020, 40(1): 41-46.
- [16] LI Heng, FAN Chen, FENG Chunlan, et al. Inhibition of phosphodiesterase-4 attenuates murine ulcerative colitis through interference with mucosal immunity[J]. British Journal of Pharmacology, 2019, 176(13): 2209-2226.
- [17] 赵玉霞, 刘迎春, 张细元, 等. CD4 阳性 T 细胞分泌的 Bcl2 L12 蛋白在小儿溃疡性结肠炎中促进 Th2 细胞活化对疾病进展的影响 [J]. 中国免疫学杂志, 2020, 36(12): 1489-1493.
- ZHAO Yuxia, LIU Yingchun, ZHANG Xiyuan, et al. Effect of Bcl2 L12 protein secreted by CD4 positive T cells on Th2 cell activation in children with ulcerative colitis[J]. Chinese Journal of Immunology, 2020, 36(12): 1489-1493.
- [18] RANKIN C R, SHAO Ling, ELLIOTT J, et al. The IBD-associated long noncoding RNA IFNG-AS1 regulates the balance between inflammatory and anti-inflammatory cytokine production after T-cell stimulation[J]. American Journal of Physiology. Gastrointestinal and Liver Physiology, 2020, 318(1): G34-G40.

收稿日期: 2022-08-08

修回日期: 2022-12-30