

妊娠期肝内胆汁淤积症患者细胞炎症因子与肝功能的关系及其对妊娠结局的影响

俞忠娜, 边佳

俞忠娜, 边佳, 宁波市鄞州人民医院(宁波大学医学院附属鄞州医院)妇产科 浙江省宁波市 315040

俞忠娜, 主治医师, 主要从事妇产科常见病诊断与治疗的研究.

作者贡献分布: 课题设计、文章修改及审阅由俞忠娜完成; 临床资料收集整理、数据分析与论文写作由俞忠娜与边佳完成.

通讯作者: 俞忠娜, 主治医师, 315040, 浙江省宁波市鄞州区百丈东路251号, 宁波市鄞州人民医院妇产科. yuzhongna1704@gmail.com

收稿日期: 2017-06-30

修回日期: 2017-08-15

接受日期: 2017-08-23

在线出版日期: 2017-09-28

Imbalance of inflammatory cytokine levels in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy: Correlation with liver dysfunction and impact on pregnancy outcome

Zhong-Na Yu, Jia Bian

Zhong-Na Yu, Jia Bian, Department of Obstetrics and Gynecology, Yinzhou People's Hospital of Ningbo (Yinzhou Hospital Affiliated to Ningbo University School of Medicine), Ningbo 315040, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Zhong-Na Yu, Attending Physician, Department of Obstetrics and Gynecology, Yinzhou People's Hospital of Ningbo (Yinzhou Hospital Affiliated to Ningbo University School of Medicine), 251 Baizhang East Road, Yinzhou District, Ningbo 315040, Zhejiang Province, China. yuzhongna1704@gmail.com

Received: 2017-06-30

Revised: 2017-08-15

Accepted: 2017-08-23

Published online: 2017-09-28

Abstract

AIM

To investigate whether patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP) develop the imbalance of inflammatory cytokines levels, and analyze its relationship with liver dysfunction and pregnancy outcome.

METHODS

Seventy-two ICP patients treated between January 2014 and October 2016 were selected, including 40 cases of mild ICP and 32 cases of moderate to severe ICP. Ninety healthy pregnant women without complications in third trimester were included as controls. ELISA was used to detect the levels of serum interleukin (IL)-6, IL-10, IL-12, and tumor necrosis factor α (TNF- α). An automatic biochemical analyzer was used to detect liver function indexes.

RESULTS

The levels of serum IL-6, IL-10, IL-12, TNF- α , total bile acids (TBA), alanine transaminase (ALT), and aspartate transaminase (AST) in the ICP group were statistically significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). In the ICP group, the levels of serum IL-6, IL-10, IL-12, TNF- α , TBA, ALT, and AST in moderate to severe cases were statistically significantly higher than those in mild cases ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis showed that serum IL-6, IL-10, IL-12, and TNF- α levels were positively correlated with TBA, ALT and AST levels ($P < 0.05$).

背景资料

白介素(interleukin, IL)-6、IL-10、IL-12和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)属于多功能免疫调节因子, 在很多疾病的发病机制中起重要作用, 在妊娠期肝内胆汁淤积症(intrahepatic cholestasis of pregnancy, ICP)中也有少量报道, 免疫功能失衡可能会破坏孕妇免疫微环境, 导致孕妇出现各种病理性妊娠反应.

同行评议者

蒋小华, 副教授, 副主任医师, 同济大学附属东方医院胃肠外科; 梁国刚, 教授, 大连医科大学附属第一医院

■ 研究前沿

IL-6、IL-12、TNF- α 水平与ICP的严重程度具有显著相关性, 但ICP患者细胞炎症因子与肝功能的关系及其对不良妊娠结局的预测价值尚不清楚。

CONCLUSION

The imbalance of inflammatory cytokines levels closely correlates with liver dysfunction and adverse pregnancy outcome in ICP patients. Detecting liver function and inflammatory cytokines may predict adverse pregnancy outcome in ICP patients.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Intrahepatic cholestasis of pregnancy; Liver function; Cytokine; Perinatal outcome

Yu ZN, Bian J. Imbalance of inflammatory cytokine levels in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy: Correlation with liver dysfunction and impact on pregnancy outcome. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(27): 2469-2474 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i27/2469.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i27.2469>

摘要

目的

探讨妊娠期肝内胆汁淤积症(intrahepatic cholestasis of pregnancy, ICP)患者细胞炎症相关因子与肝功能的关系及其对妊娠结局的影响

方法

采用回顾性临床研究, 选取2014-01/2016-10确诊为孕晚期ICP患者72例为研究对象, 其中, 符合轻度ICP者40例(轻度组), 符合重度ICP者32例(重度组), 另选取同期90例正常妊娠无并发症孕晚期孕妇为对照组, 留取禁食后血清总胆汁酸(total bile acids, TBA)、谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)、谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)、白介素(interleukin, IL)-6、IL-10、IL-12和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)标本后送检。采用ELISA法测定两组血清IL-6、IL-10、IL-12和TNF- α 水平, 应用全自动生化分析仪测定肝功能指标。

结果

ICP组患者血清IL-6、IL-10、IL-12、TNF- α 、TBA、ALT、AST水平显著高于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$); ICP重度组患者血清IL-6、IL-10、IL-12、TNF- α 、TBA、ALT、AST水平高于轻度组, 差异有统计学意义($P<0.05$), 经Pearson相关因素分析显示, IL-6、IL-10、IL-12、TNF- α 与TBA、ALT、AST水平均呈正相关($P<0.05$)。

结论

妊娠期肝内胆汁淤积症患者炎症细胞因子水平影响患者的肝功能, 肝功能指标及细胞炎症因子对预测不良妊娠结局具有积极的作用。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 妊娠期肝内胆汁淤积症; 肝功能; 细胞因子; 妊娠结局

核心提要: 血清白介素(interleukin, IL)-6、IL-10、IL-12和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)可能参与妊娠期肝内胆汁淤积症(intrahepatic cholestasis of pregnancy, ICP)的病理生理过程, 并扮演重要的角色, 外周血IL-6、IL-10、IL-12和TNF- α 水平, 对ICP患者病情诊断和围产结局评估有一定的应用价值, 所以我们认为炎症细胞因子水平可能影响ICP患者的肝功能, 肝功能指标及细胞炎症因子对预测不良妊娠结局具有积极的作用。

俞忠娜, 边佳. 妊娠期肝内胆汁淤积症患者细胞炎症因子与肝功能的关系及其对妊娠结局的影响. *世界华人消化杂志* 2017; 25(27): 2469-2474 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i27/2469.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i27.2469>

0 引言

妊娠期肝内胆汁淤积症(intrahepatic cholestasis of pregnancy, ICP), 是一种孕妇中较为常见的肝脏疾病, 发生于孕中晚期, 主要表现为血清总胆汁酸升高, 伴发皮肤瘙痒和肝脏转氨酶水平增高, 发病率约0.2%-2.0%^[1,2]. Ovadia等^[3]研究显示ICP会增加死胎、死产、早产、胎儿宫内窘迫等胎儿不良妊娠结局的发生, 降低孕妇的生活质量. 目前, ICP发病机制尚不明确, 普遍认为是免疫遗传变异、内分泌、免疫功能失常、营养、多胎妊娠及环境因素等多因素共同作用的结果^[4]. Fernández-Martínez等^[5]证实肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)、白介素-10(interleukin-10, IL-10)等细胞因子参与了ICP模型大鼠的病情进展, 金萍等^[6]临床中也发现IL-18、IL-12和TNF- α 可能参与了ICP肝损伤的过程. 本研究通过测定血清IL-6、IL-10、IL-12和TNF- α 水

■ 相关报道

Fernández-Martínez等证实TNF- α 、转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)、IL-10等细胞因子参与了ICP模型大鼠的病情进展, 金萍等临床中也发现IL-18、IL-12和TNF- α 可能参与了ICP肝损伤的过程。

表 1 轻度ICP组、重度ICP组与健康对照组一般资料比较 (mean ± SD)

分组	n	ALT(U/L)	AST(U/L)	TBA(μmol/L)	IL-6(pg/mL)	IL-10(pg/mL)	IL-12(pg/mL)	TNF-α(pg/mL)
对照组	90	31.2 ± 10.1	29.0 ± 10.2	13.9 ± 5.6	23.9 ± 13.4	19.2 ± 6.3	23.1 ± 3.9	21.5 ± 13.1
轻度组	40	65.2 ± 42.7 ^a	50.1 ± 12.4 ^a	30.0 ± 4.8 ^a	83.4 ± 3.9 ^a	77.6 ± 13.2 ^a	58.2 ± 3.5 ^a	63.4 ± 21.9 ^a
重度组	32	350.4 ± 217.8 ^{bc}	202.1 ± 82.9 ^{bc}	85.9 ± 11.2 ^{bc}	156.4 ± 13.9 ^{bc}	128.9 ± 26.7 ^{bc}	87.2 ± 7.1 ^{bc}	99.9 ± 30.7 ^{bc}

^a $P < 0.05$ vs 对照组; ^b $P < 0.05$ vs 轻度组. ICP: 妊娠期肝内胆汁淤积症; ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; TBA: 血清总胆汁酸; IL: 白介素; TNF-α: 肿瘤坏死因子-α.

平, 探讨ICP患者细胞炎症因子与肝功能的关系及其对不良妊娠结局的预测价值, 为临床治疗提供参考依据, 现报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2014-01/2016-10鄞州人民医院收治的72例ICP患者为研究对象, 另选取90例正常妊娠妇女为对照组. 收集患者数据, 包括人口特征[母亲年龄、孕周、体质量指数(body mass index, BMI)、住院时间]、实验室指标和妊娠结局. ICP患者年龄20-45岁, 平均年龄32.3岁 ± 4.5岁, 孕周为34-42 wk, 平均孕周35.9 wk ± 3.8 wk, BMI为36.0-37.3 kg/m², 平均BMI为36.3 kg/m² ± 0.5 kg/m²; 90例正常孕妇年龄20-45岁, 平均年龄32.1岁 ± 3.5岁, 孕周34-41 wk, 平均孕周36.5 wk ± 3.6 wk, BMI为36.3-37.5 kg/m², 平均BMI为36.6 kg/m² ± 0.4 kg/m², 两组孕妇年龄、孕周、BMI比较差异无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性. 对照组孕妇住院天数为3-7 d, 平均住院天数4.3 d ± 1.2 d, 而轻度ICP组住院天数为3-8 d, 平均住院天数5.0 d ± 1.1 d, 重度ICP组住院天数为7-10 d, 平均住院天数8.4 d ± 1.2 d, 重度ICP组与对照组相比, 差异具有统计学意义($P < 0.05$), 轻度ICP组和重度ICP组相比差异具有统计学意义($P < 0.05$), 而轻度ICP组与对照组之间差异无统计学意义($P > 0.05$).

1.2 方法

1.2.1 纳入与排除标准: 纳入标准: (1)均符合2011年中华医学会妇产科学分会产科学组提出的妊娠期肝内胆汁淤积症诊疗指南(第1版)^[7]; (2)无免疫系统疾病、肝胆疾病、糖尿病等妊娠合并症; (3)均签署知情同意书. 排除标准: (1)多胎妊娠; (2)头盆不对称、胎位异常; (3)妊娠高血压综合征(包括妊娠合并脂肪肝、hepple综合征等)及糖尿病、肾病、贫血等合并症; (4)急性感染患者; (5)慢性炎症疾病如溃疡性结肠炎、克罗恩病、风湿关节炎、血管

炎、家族性地中海热及有系统性风湿结缔组织性疾病病史的患者除外; (6)各种肝炎、肝硬化及肝脏良恶性肿瘤.

1.2.2 治疗: 患者均给予保肝、利胆、降酶及营养对症支持治疗. 根据2011年中华医学会妇产科学分会产科学组的《妊娠期肝内胆汁淤积症诊疗指南》的ICP临床分度标准^[8], 主要根据血清总胆汁酸(total bile acids, TBA)、谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)、谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)水平, 将ICP分为轻度组、重度组, 轻度40例, TBA < 40 μmol/L, AST、ALT < 200 U/L; 重度组32例, TBA ≥ 40 μmol/L, AST、ALT ≥ 200 U/L, 采用ELISA法测定两组血清IL-6、IL-10、IL-12和TNF-α水平, 应用全自动生化分析仪测定3组肝功能指标, 统计比较患者的实验室指标的差异.

统计学处理 两组结果采用SPSS19.0数据包进行分析, 实验结果采用mean ± SD表示, 组间计量资料采用 t 检验, 进一步两两分析采用LSD- t 法; 组间计数资料采用 χ^2 检验, 细胞因子与肝功能指标的关系采用Pearson相关分析, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 3组孕妇的各实验室指标间的比较 ICP组血清TBA、AST、ALT、IL-6、IL-10、IL-12和TNF-α水平均显著高于对照组, 差异有统计学意义(均 $P = 0.000$). ICP组中重度组血清TBA、AST、ALT、IL-6、IL-10、IL-12和TNF-α水平高于轻度组, 差异有统计学意义(均 $P = 0.000$, 表1).

2.2 3组孕妇妊娠结局比较 ICP组胎儿窘迫、胎儿宫内窒息、羊水污染、早产儿、死胎、产后出血发生率分别为28.75%、11.88%、9.38%、14.38%、6.25%、8.75%, 高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$, 表2).

2.3 不良妊娠结局对实验室指标的影响 不

■ 创新亮点

ICP患者细胞炎症因子水平可能影响患者的肝功能, 肝功能指标及细胞炎症因子对预测不良妊娠结局具有积极的作用.

应用要点

血清 IL-6、IL-10、IL-12 和 TNF- α 可能参与 ICP 的病理生理过程, 并扮演重要的角色, 与 ICP 患者的围产结局有一定的相关性。

表 2 轻度ICP组、重度ICP组与健康对照组妊娠结局 n(%)

分组	n	胎儿窘迫	胎儿宫内窒息	羊水污染	早产儿	死胎	产后出血
对照组	90	2(2.22)	0(0.00)	0(0.00)	1(1.11)	0(0.00)	0(0.00)
轻度组	40	4(10.00)	1(2.50)	0(0.00)	2(5.00)	0(0.00)	1(2.50)
重度组	32	6(18.75)	3(9.38)	3(9.38)	3(9.38)	2(6.25)	2(6.25)

ICP: 妊娠期肝内胆汁淤积症。

表 3 妊娠结局与实验室指标 (mean \pm SD)

分组	n	ALT(U/L)	AST(U/L)	TBA(μ mol/L)	IL-6(pg/mL)	IL-10(pg/mL)	IL-12(pg/mL)	TNF- α (pg/mL)
正常妊娠结局	45	76.2 \pm 16.2	61.2 \pm 10.3	32.9 \pm 5.6	87.4 \pm 19.6	83.2 \pm 27.9	65.6 \pm 13.8	56.9 \pm 26.7
不良妊娠结局	27	384.9 \pm 40.3 ^a	211.4 \pm 29.2 ^a	91.4 \pm 24.8 ^a	169.3 \pm 28.4 ^a	129.1 \pm 34.5 ^a	80.2 \pm 24.5 ^a	117.3 \pm 24.3 ^a

^a*P* < 0.05 vs 正常妊娠结局。ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; TBA: 血清总胆汁酸; IL: 白介素; TNF- α : 肿瘤坏死因子- α 。

表 4 血清炎症因子与肝功能指标

相关指标	IL-6	IL-10	IL-12	TNF- α
TBA	0.332	0.346	0.362	0.362
ALT	0.325	0.362	0.386	0.322
AST	0.316	0.334	0.348	0.346

ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; TBA: 血清总胆汁酸; IL: 白介素; TNF- α : 肿瘤坏死因子- α 。

良妊娠结局组的ALT、AST、TBA、IL-6、IL-10、IL-12和TNF- α 水平显著高于正常妊娠结局组, 差异有统计学意义(均*P* = 0.000, 表3)。

2.4 血清炎症因子与肝功能指标的关系 经 Pearson相关因素分析显示, IL-6、IL-10、IL-12和TNF- α 与TBA、AST、ALT水平均呈正相关(*P* < 0.05, 表4)。

3 讨论

研究指出ICP的发生与免疫功能改变有密切的关系, IL-6、IL-10、IL-12和TNF- α 属于多功能免疫调节因子, 在很多疾病的发病机制中起重要作用, 在ICP中也有少量报道, 免疫功能失衡可能会破坏孕妇免疫微环境, 导致孕妇出现各种病理性妊娠反应^[9]。故本研究以TBA和肝功能水平为标准, 将ICP分为轻度和重度两个组, 并与健康孕产妇做对比, 分析IL-6、IL-10、IL-12和TNF- α 水平的差异性及与肝功能指标间的关系, 以及对不良妊娠结局的预测价值。

本研究发现轻度ICP的IL-6、IL-10、IL-12和TNF- α 水平高于对照组, 重度ICP的

IL-6、IL-10、IL-12和TNF- α 水平高于轻度ICP组, 差异具有统计学意义, 这一结果与金萍等^[6]报道相一致, 说明IL-6、IL-12、TNF- α 水平与ICP的严重程度具有显著相关性。研究^[10]指出, 正常妊娠孕妇胎盘组织中均可检测到Th1型细胞因子TNF- α 表达, 随着妊娠期结束, TNF- α 表达水平逐渐下降并恢复至正常水平。Zhang等^[11]报道, TNF- α 介导的ICP机制可概括为以下几个方面: (1)诱导线粒体和中性粒细胞产生氧自由基, 形成脂质过氧化损伤; (2)促进免疫细胞因子分泌, 并协同产生炎症反应, 损伤肝脏细胞; (3)促进胎盘组织产生和分泌雌激素, 导致雌激素-孕激素分泌失衡, 加重ICP; (4)通过对核转录因子- κ B的调控触发信号传导级联反应, 诱导胎盘绒毛滋养细胞和肝细胞凋亡。IL-6主要由巨噬细胞、B细胞、中性粒细胞、角质细胞及树突状细胞产生的细胞因子, 可参与机体特异性及非特异性细胞免疫, 是一种前炎症性细胞因子。IL-6可刺激机体产生IL-8、TNF- α 等细胞因子, 上调NK细胞毒性作用, 引起肝微循环障碍, 导致肝脏局部缺血, 引起肝

脏细胞缺氧性坏死,并最终引起肝细胞损害^[12]. IL-10是母胎中常见的Th2细胞因子,可促进Th2细胞分化增殖,并抑制Th1增殖分化^[13].曹丽琼等^[14]发现在胎盘中IL-10具有抑制细菌脂多糖分泌过多引起的TNF- α 分泌过多的情况. IL-12又称细胞毒性淋巴细胞成熟因子或自然杀伤细胞刺激因子,从功能上属于炎症性细胞因子,可独立作用于细胞毒性T淋巴细胞和自然杀伤细胞,介导细胞不良反应;也能促进干扰素 γ 、TNF- α 等其他细胞因子的分泌,协同发挥免疫炎症作用. 本研究结果显示,ICP组孕妇血清IL-6、IL-10、IL-12和TNF- α 水平显著高于对照组,且重度组患者血清IL-6、IL-10、IL-12和TNF- α 高于轻度组,从而提示血清IL-6、IL-10、IL-12和TNF- α 可能参与ICP的病理生理过程,并扮演重要的角色.

另外,本研究发现IL-6、IL-10、IL-12和TNF- α 水平与ICP患者的围产结局有一定的相关性,既往研究^[15]表明,ICP患者的围产结局与病情严重程度密切相关,本研究中ICP组孕妇胎儿窘迫、胎儿宫内窒息、羊水污染、早产儿、死胎、产后出血发生率显著高于对照组,而重度组又显著高于轻度组,Bull等^[10]研究也指出,孕妇肝功能损害越严重,围生儿预后不良发生率越高.Sharma等^[16]研究也显示血清转氨酶升高与围产期母婴预后不良与有密切关系. 本研究中,不良妊娠结局患者IL-6、IL-10、IL-12和TNF- α 水平高于正常妊娠孕妇,说明IL-6、IL-10、IL-12和TNF- α 水平与不良妊娠结局有一定相关性. 因此,通过检测患者外周血IL-6、IL-10、IL-12和TNF- α 水平,对ICP患者病情诊断和围产结局评估有一定的应用价值. 经Pearson相关性分析,IL-6、IL-10、IL-12和TNF- α 与TBA、ALT、AST水平均呈正相关,这与梁辉标等^[17]报道结果部分相符,提示ICP患者肝功能损伤可能与血清IL-6、IL-10、IL-12和TNF- α 等细胞因子相互协同相互影响共同参与ICP肝损伤过程.

总之,ICP患者细胞炎症因子水平影响患者的肝功能,肝功能指标及细胞炎症因子对预测不良妊娠结局具有积极的作用.

4 参考文献

- 1 Pařízek A, Hill M, Dušková M, Víttek L, Velíková M, Kancheva R, Šimják P, Koucký M, Kokrdová Z, Adamcová K, Černý A, Hájek Z, Stárka L. A

- Comprehensive Evaluation of Steroid Metabolism in Women with Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *PLoS One* 2016; 11: e0159203 [PMID: 27494119 DOI: 10.1371/journal.pone.0159203]
- 2 Mella MT, Kohari K, Jones R, Peña J, Ferrara L, Stone J, Lambertini L. Mitochondrial gene expression profiles are associated with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Placenta* 2016; 45: 16-23 [PMID: 27577705 DOI: 10.1016/j.placenta.2016.07.002]
- 3 Ovadia C, Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Recent advances. *Clin Dermatol* 2016; 34: 327-334 [PMID: 27265070 DOI: 10.1016/j.clindermatol.2016.02.004]
- 4 Brouwers L, Koster MP, Page-Christiaens GC, Kemperman H, Boon J, Evers IM, Bogte A, Oudijk MA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: maternal and fetal outcomes associated with elevated bile acid levels. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 212: 100.e1-100.e7 [PMID: 25046809 DOI: 10.1016/j.ajog.2014.07.026]
- 5 Fernández-Martínez E, Pérez-Soto E, González-Hernández C, Ortiz MI, Pérez-Álvarez V, Muriel P, Shibayama M. Immunomodulatory effects by oral contraceptives in normal and cholestatic female rats: role of cytokines. *Int Immunopharmacol* 2014; 21: 10-19 [PMID: 24746750 DOI: 10.1016/j.intimp.2014.03.022]
- 6 金萍, 邵勇. 妊娠期肝内胆汁淤积症患者血清中白细胞介素18、12及肿瘤坏死因子 α 的水平变化及其临床意义. *中华妇产科杂志* 2011; 46: 329-332
- 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(第1版). *中华妇产科杂志* 2011; 46: 391-395
- 8 Glantz A, Marschall HU, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Relationships between bile acid levels and fetal complication rates. *Hepatology* 2004; 40: 467-474 [PMID: 15368452 DOI: 10.1002/hep.20336]
- 9 Ataalla WM, Ziada DH, Gaber R, Ossman A, Bayomy S, Elemery BR. The impact of total bile acid levels on fetal cardiac function in intrahepatic cholestasis of pregnancy using fetal echocardiography: a tissue Doppler imaging study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016; 29: 1445-1450 [PMID: 26067266 DOI: 10.3109/14767058.2015.1051020]
- 10 Bull LN, Hu D, Shah S, Temple L, Silva K, Huntsman S, Melgar J, Geiser MT, Sanford U, Ortiz JA, Lee RH, Kusanovic JP, Ziv E, Vargas JE. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy (ICP) in U.S. Latinas and Chileans: Clinical features, Ancestry Analysis, and Admixture Mapping. *PLoS One* 2015; 10: e0131211 [PMID: 26126184 DOI: 10.1371/journal.pone.0131211]
- 11 Zhang Y, Hu L, Cui Y, Qi Z, Huang X, Cai L, Zhang T, Yin Y, Lu Z, Xiang J. Roles of PPAR γ /NF- κ B signaling pathway in the pathogenesis of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *PLoS One* 2014; 9: e87343 [PMID: 24489901 DOI: 10.1371/journal.pone.0087343]
- 12 Wikström Shemer EA, Stephansson O, Thuresson M, Thorsell M, Ludvigsson JF, Marschall HU. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and cancer, immune-mediated and cardiovascular diseases: A population-based cohort study. *J Hepatol* 2015; 63: 456-461 [PMID: 25772037 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.03.010]

■名词解释

妊娠期肝内胆汁淤积症(ICP): 是一种孕妇中较为常见的肝脏疾病,发生于孕中晚期,主要表现为血清总胆汁酸升高,伴发皮肤瘙痒和肝脏转氨酶水平增高。

■同行评价

本文探讨ICP患者细胞炎症相关因子与肝功能的关系及其对妊娠结局的影响, 结果认为ICP患者炎症细胞因子水平与肝功能呈正相关, 肝功能指标及细胞炎症因子对预测不良妊娠结局具有积极的作用。

- 13 English N, Rao J. Acute fatty liver of pregnancy with hypoglycaemia, diabetes insipidus and pancreatitis, preceded by intrahepatic cholestasis of pregnancy. *BMJ Case Rep* 2015; 2015: pii bcr2015209649 [PMID: 25878236 DOI: 10.1136/bcr-2015-209649]
- 14 曹丽琼, 曲广第, 王冬梅. 妊娠期肝内胆汁淤积症患者胎盘组织白细胞介素10和肿瘤坏死因子 α 及细胞因子信号传导负调控因子3的表达. *中华肝脏病杂志* 2012; 20: 935-938
- 15 Ozkan S, Ceylan Y, Ozkan OV, Yildirim S. Review of a challenging clinical issue: Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 7134-7141 [PMID: 26109799 DOI: 10.3748/wjg.v21.i23.7134]
- 16 Sharma N, Panda S, Singh AS. Obstetric Outcome During an Era of Active Management for Obstetrics Cholestasis. *J Obstet Gynaecol India* 2016; 66: 38-41 [PMID: 27651575 DOI: 10.1007/s13224-015-0768-8]
- 17 梁辉标, 吕杰强. 妊娠期肝内胆汁淤积症肝功能、炎症细胞因子变化临床分析. *中国妇幼保健* 2016; 31: 55-57

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

本刊讯 本刊正文标题层次为 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空 1 格写标题; 2 级标题后空 1 格接正文. 以下逐条陈述: (1) 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系. (2) 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验. 对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可. (3) 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论. (4) 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾. 图表的数量要精选. 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述. 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化. A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G: … 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用: ^a $P<0.05$, ^b $P<0.01$ ($P>0.05$ 不注). 如同一表中另有一套 P 值, 则^c $P<0.05$, ^d $P<0.01$; 第3套为^e $P<0.05$, ^f $P<0.01$. P 值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P<0.01$, $t = 4.56$ vs 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用 t/min , $c/(\text{mol/L})$, p/kPa , V/mL , $t/^\circ\text{C}$ 表达. 黑白图请附黑白照片, 并拷入光盘内; 彩色图请提供冲洗的彩色照片, 请不要提供计算机打印的照片. 彩色图片大小 $7.5\text{ cm} \times 4.5\text{ cm}$, 必须使用双面胶条黏贴在正文内, 不能使用浆糊黏贴. (5) 志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

