

· 其他肝病 ·

DOI: 10.12449/JCH240118

新型冠状病毒感染(COVID-19)流行期间妊娠期肝生化指标异常情况分析

刘彬彬^a, 高文^a, 徐小元^b, 刘建湘^a

北京大学第一医院 a. 消化内科, b. 感染疾病科, 北京 100034

通信作者: 刘建湘, jxiangliu@sohu.com (ORCID: 0000-0003-0196-6459)

摘要: 目的 分析比较新型冠状病毒感染(COVID-19)流行期和非 COVID-19 流行期孕妇的肝生化指标异常情况。方法 回顾性分析 2017 年 10 月—2022 年 3 月北京大学第一医院产科出院的肝生化指标 ALT、AST、GGT、TBil、总胆汁酸中至少一项异常的孕妇共 539 例次。按照 COVID-19 流行期和非流行期两组分析患者的病因、凝血指标、转氨酶、胆汁酸、肾功能。计量资料两组间比较采用独立样本 *t* 检验, 计数资料两组间比较采用 χ^2 检验。结果 非 COVID-19 流行期产科出院患者中 262 例次肝生化指标异常, 占同期产科出院患者的 1.46%, COVID-19 流行期为 277 例次, 占比 1.73%, 差异有统计学意义 ($\chi^2=3.947$, $P=0.047$)。两个时期肝生化指标异常患者病因分析提示, 四种妊娠期特有肝病(妊娠剧吐、子痫前期和子痫、妊娠期肝内胆汁淤积症、妊娠期急性脂肪肝)的比例, 差异均无统计学意义 (P 值均 >0.05)。COVID-19 流行期的妊娠肝生化指标异常的患者中肌酐及估算的肾小球滤过率均正常的比例与非 COVID-19 流行期相比无统计学意义 (86.78% vs 87.90%, $\chi^2=0.141$, $P=0.708$)。COVID-19 流行期和非流行期 ALT 达到正常值上限 5 倍以上的比例分别为 7.94% 和 9.54% ($\chi^2=0.433$, $P=0.511$); 重度胆汁淤积(总胆汁酸 $>40 \mu\text{mol/L}$) 的比例分别为 7.75% 和 9.27% ($\chi^2=0.392$, $P=0.531$), 差异均无统计学意义。COVID-19 流行期产科出血的比例较非流行期明显下降, 分别为 14.61% 和 24.19% ($\chi^2=489.334$, $P<0.001$)。结论 COVID-19 流行期妊娠期肝生化指标异常的患者中, 妊娠期特有肝病的比例较非流行期无差别。COVID-19 流行期这些患者中肌酐及估算的肾小球滤过率均正常的比例无变化。

关键词: 新型冠状病毒肺炎; 孕妇; 肝功能不全; 肾功能不全

Abnormal liver biochemical parameters in pregnancy during the epidemic of coronavirus disease 2019

LIU Binbin^a, GAO Wen^a, XU Xiaoyuan^b, LIU Jianxiang^a. (a. Department of Gastroenterology, b. Department of Infectious Diseases, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China)

Corresponding author: LIU Jianxiang, jxiangliu@sohu.com (ORCID: 0000-0003-0196-6459)

Abstract: Objective To investigate the differences in abnormal liver biochemical parameters in pregnant patients during the epidemic or non-epidemic period of coronavirus disease 2019 (COVID-19). **Methods** A retrospective analysis was performed for 539 pregnant women who were discharged from Department of Obstetrics, Peking University First Hospital, from October 2017 to March 2022 and had at least one abnormal liver biochemical parameter among alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), gamma-glutamyl transpeptidase (GGT), total bilirubin (TBil), and total bile acid. The patients in the epidemic period of COVID-19 and those in the non-epidemic period of COVID-19 were compared in terms of etiology, coagulation parameters, aminotransferases, bile acid, and renal function. The independent samples *t*-test was used for comparison of continuous data between two groups, and the chi-square test was used for comparison of categorical data between two groups. **Results** Among the patients discharged from Department of Obstetrics during the non-epidemic period of COVID-19, 262 had abnormal liver biochemical parameters, accounting for 1.46%, while 277 patients had abnormal liver biochemical parameters during the epidemic period of COVID-19, accounting for 1.73% among the patients discharged from Department of Obstetrics during the same period of time, and there was a significant difference between these two groups ($\chi^2=3.947$, $P=0.047$). The

etiological analysis of the patients with abnormal liver biochemical parameters during the two periods showed that there was no difference in the proportion of patients with four pregnancy-specific liver diseases (hyperemesis gravidarum, preeclampsia and eclampsia, intrahepatic cholestasis of pregnancy, and acute fatty liver of pregnancy). As for the patients with abnormal liver biochemical parameters in pregnancy, there was no significant difference in the proportion of patients with normal creatinine and stimulated glomerular filtration rate (eGFR) between the epidemic period and the non-epidemic period (86.78% vs 87.90%, $\chi^2=0.141$, $P=0.708$). The patients with $ALT \geq 5 \times$ upper limit of normal accounted for 7.94% in the epidemic period of COVID-19 and 9.54% in the non-epidemic period ($\chi^2=0.433$, $P=0.511$), and the patients with severe cholestasis accounted for 7.75% in the epidemic period of COVID-19 and 9.27% in the non-epidemic period ($\chi^2=0.392$, $P=0.531$). The proportion of patients with obstetric bleeding during the epidemic period of COVID-19 was significantly lower than that during the non-epidemic period (14.61% vs 24.19%, $\chi^2=489.334$, $P<0.001$). **Conclusion** There is no difference in the proportion of patients with pregnancy-specific liver diseases among the patients with abnormal liver biochemical parameters in pregnancy between the epidemic period and the non-epidemic period of COVID-19, and there is no change in the proportion of patients with normal creatinine and eGFR among these patients in the epidemic period of COVID-19.

Key words: COVID-19; Pregnant Women; Hepatic Insufficiency; Renal Insufficiency

妊娠期肝生化指标异常的检查和治疗用药情况一直是涉及妇产科、内科等多科室的问题。近年来,随着人们生育观念的变化,医疗技术特别是辅助生殖技术的进步等,妊娠妇女的年龄、既往病史等情况出现了越来越复杂的变化。有文献^[1]提出,大约3%的妊娠期妇女会出现肝功能异常,包括妊娠相关肝损伤,既往肝脏疾病恶化和耦合事件。近年来不乏妊娠期肝脏变化情况的基础与临床研究,有研究^[2]发现,啮齿目动物孕期肝脏细胞增殖,体积也增大,而在人类,去除体质量增加的因素,妊娠状态下肝脏体积增大,在哺乳期结束后回归基线水平。

近三年来,新型冠状病毒感染(COVID-19)的流行对人们的日常生活和医疗系统都影响巨大,涉及患者就医行为和医疗机构收治患者情况等各个方面,甚至有文献^[3]报道,COVID-19流行高峰期间HBV、HCV的检测数目都有明显下降。本研究回顾性分析了本院COVID-19流行期和COVID-19流行前各2年3个月产科住院的妊娠患者肝生化指标异常情况并进行比较。

1 资料与方法

1.1 研究对象 通过检索病历系统,回顾性分析2017年10月—2022年3月本院产科出院的肝生化指标有异常的孕妇资料。其中2017年10月—2019年12月为非COVID-19流行期,2020年1月—2022年3月为COVID-19流行期。纳入标准:ALT、AST、GGT、TBil、总胆汁酸中至少一项异常者。

1.2 研究方法 分析患者的病因、凝血指标、转氨酶、胆汁酸、肾功能以及用药情况。COVID-19流行期在本院产

科住院前均需检查确认COVID-19核酸阴性。患者的年龄、入院时间和出院时间、出院诊断、血常规、肝肾功能、血糖、血脂、凝血、腹部超声检查结果均从病历系统中获得。

1.3 统计学方法 采用SPSS 19.0进行统计分析。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验,计数资料两组间比较采用Pearson χ^2 检验或连续性校正 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 非COVID-19流行期产科出院患者17 899人次,同期肝生化指标异常262例次,占比1.46%。COVID-19流行期产科出院患者15 971例次,同期肝生化指标异常277例次,占比1.73%,两者比较,差异有统计学意义($\chi^2=3.947$, $P=0.047$)。两个时期相比,COVID-19流行期的肝生化异常妊娠患者年龄稍大($P<0.05$),两个时期多胎妊娠、初产妇比例、妊娠期糖尿病和合并甲状腺疾病的比例,差异均无统计学意义(P 值均 >0.05) (表1)。排除失访数据后,在已知胎儿性别的患者中,非COVID-19流行期,孕育男性胎儿的患者107例次(总数185例次,占57.84%);而COVID-19流行期,这一数据为117例次(总数194例次,占60.10%),两者比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.239$, $P=0.625$)。

2.2 肝生化指标的病因比较 妊娠期的特有肝病包括妊娠剧吐、子痫前期及子痫、妊娠期肝内胆汁淤积症和妊娠期急性脂肪肝^[4]。在肝生化指标异常的患者中,两个时期上述4种情况比较,差异均无统计学意义(P 值均 >0.05) (表2)。

本研究子痫前期患者中,非COVID-19流行期HELLP

综合征 36 例次 (13.74%) ; COVID-19 流行期 23 例次 (8.27%) , 两者差异有统计学意义 ($\chi^2=4.083, P=0.043$)。

在肝生化指标异常的妊娠患者中, 非 COVID-19 流行期有高血压者为 96 例次 (36.64%) , COVID-19 流行期为 86 例次 (31.05%) , 两者差异无统计学意义 ($\chi^2=1.884, P=0.170$)。

其他肝生化指标异常的原因包括: 淋巴瘤 2 例次, 风湿免疫疾病 14 例次, 药物性肝损伤 3 例次, 嗜肝病毒感染 15 例次, 脂肪肝 18 例次, 肌肉疾病 2 例次, 胆道梗阻 1 例次, 遗传性代谢性疾病继发肉碱缺乏 2 例次。另外部分患者肝生化指标异常原因未明, 部分患者合并不止一个原因造成肝生化指标异常。

2.3 ALT 指标 COVID-19 流行期 ALT 在正常值上限 2~3 倍的患者较非流行期比例减少, 差异有统计学意义 ($P<0.05$) (表 3)。

2.4 肾功能情况 在所有纳入研究的患者中, 非 COVID-19 流行期有 248 例次检测了肾功能, COVID-19 流行期有 242 人次检测了肾功能 (表 4)。统计血肌酐和肾小球滤过率 (eGFR), 发现部分患者虽然血肌酐在本院正常范围 (44~133 $\mu\text{mol/L}$) 内, 但是 eGFR 已经低于正常值 (90 $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73\text{m}^{-2}$)。COVID-19 流行期的妊娠肝生化指标异常的患者中肌酐及 eGFR 均正常的比例与非流行期相比无统计学意义 ($P>0.05$)。(表 4)。

2.5 胆汁酸指标 在所有纳入研究的患者中, 非 COVID-19 流行期有 259 例次检测了总胆汁酸, COVID-19 流行期

表 1 两个时期肝生化异常患者的一般状况比较

Table 1 Comparison of general conditions of patients with liver biochemical abnormalities in two periods

项目	非 COVID-19 流行期 (n=262)	COVID-19 流行期 (n=277)	统计值	P 值
年龄(岁)	32.25±3.98	33.23±4.27	$t=-2.750$	0.006
多胎妊娠[例次(%)]	51(19.47)	50(18.05)	$\chi^2=0.177$	0.674
初产妇[例次(%)]	205(78.24)	214(77.26)	$\chi^2=0.076$	0.783
妊娠期糖尿病[例次(%)]	87(33.21)	75(27.08)	$\chi^2=2.407$	0.121
合并甲状腺疾病[例次(%)]	46(17.56)	49(17.69)	$\chi^2=0.002$	0.968

表 2 两个时期肝生化指标异常患者中妊娠特有肝病的比较

Table 2 Comparison of pregnancy specific liver diseases among patients with abnormal liver biochemical indicators during two periods

项目	非 COVID-19 流行期 (n=262)	COVID-19 流行期 (n=277)	χ^2 值	P 值
妊娠剧吐[例次(%)]	6(2.29)	12(4.33)	1.739	0.187
子痫前期及子痫[例次(%)]	66(25.19)	61(22.02)	0.751	0.386
妊娠期肝内胆汁淤积症[例次(%)]	96(36.64)	105(37.91)	0.092	0.761
妊娠期急性脂肪肝[例次(%)]	1(0.38)	4(1.44)	0.700	0.403

表 3 两个时期肝生化指标异常患者中 ALT 的比较

Table 3 Comparison of ALT in patients with abnormal liver biochemical indicators in two periods

ALT 水平	非 COVID-19 流行期 (n=262)	COVID-19 流行期 (n=277)	χ^2 值	P 值
正常(7~40 U/L)[例次(%)]	86(32.82)	105(37.91)	1.520	0.218
41~80 U/L[例次(%)]	76(29.01)	91(32.85)	0.931	0.335
81~120 U/L[例次(%)]	46(17.56)	30(10.83)	5.039	0.025
121~200 U/L[例次(%)]	29(11.07)	29(10.47)	0.050	0.822
>200 U/L[例次(%)]	25(9.54)	22(7.94)	0.433	0.511

表 4 两个时期肝生化指标异常患者中肾功能情况比较

Table 4 Comparison of renal function in patients with abnormal liver biochemical indicators in two periods

项目	非 COVID-19 流行期 (n=248)	COVID-19 流行期 (n=242)	χ^2 值	P 值
肌酐及 eGFR 均正常[例次(%)]	218(87.90)	210(86.78)	0.141	0.708
肌酐正常/eGFR 降低[例次(%)]	30(12.10)	28(11.57)	0.033	0.857
肌酐升高/eGFR 降低[例次(%)]	0(0.00)	4(1.65)	2.344	0.126

有271例次检测了总胆汁酸(表5)。其中在重度胆汁淤积(总胆汁酸 $>40\ \mu\text{mol/L}$)的患者妊娠结局中,非COVID-19流行期早产14例次(14/24, 58.33%),低出生体重儿9例次(9/24, 37.5%);COVID-19流行期,早产12例次(12/21, 57.14%),低出生体重儿7例次(7/21, 33.33%)。两组数据比较,差异无统计学意义(早产: $\chi^2=0.007, P=0.936$;低出生体重儿: $\chi^2=0.085, P=0.771$)。

2.6 凝血指标 非COVID-19流行期252例次有凝血酶原时间(PT)和凝血酶原活动度(PA)的资料,在COVID-19流行期,254例次有上述资料,PT异常的患者较少,但是部分患者PT正常,PA异常(低于本院正常值85%)(表6)。

2.7 产科出血情况 非COVID-19流行期62例次出现产科出血,占比23.66%,COVID-19流行期41例次出现产科出血,占比14.80%,差异有统计学意义($\chi^2=6.842, P=0.009$)。两个时期所有产科患者中,非COVID-19流行期产科出血4329例次,占比24.19%,COVID-19流行期产科出血2334例次,占比14.61%,差异有统计学意义($\chi^2=489.334, P<0.001$),两个时期肝生化指标异常的患者的产科出血情况与总体水平变化一致。

2.8 用药情况 在肝生化指标异常的患者中,非COVID-19流行期的数据显示有201例次接受了保肝药物治疗,61例次未用保肝药物;而在COVID-19流行期,201例次接受了保肝药物治疗,76例次未用保肝药物,差异无统计学意义($\chi^2=1.226, P=0.268$)。

用药种类包括静脉用药和口服用药。静脉用药有注射用还原型谷胱甘肽、复方甘草酸苷注射液、注射用丁二磺酸腺苷蛋氨酸、葡醛酸钠注射液;口服药有熊去氧胆酸(片剂或胶囊剂)、葡醛内酯片、水飞蓟宾葡甲胺片、复方甘草酸苷片、多烯磷脂酰胆碱胶囊、双环醇、甘

草酸二铵肠溶胶囊、丁二磺酸腺苷蛋氨酸肠溶片。从病历记载看,均未观察到不良反应。

3 讨论

COVID-19流行期间,肝生化指标异常的产科患者比例略有增加,年龄也相对稍大,原因考虑COVID-19对患者的就医行为可能有一定影响,普通患者可能更加倾向于选择距离更近更方便的医院,但是一些并发症多,病情相对复杂,年龄偏大的患者仍然要选择相关上级医疗机构诊治,从而导致部分综合医院病情复杂患者更为集中。本研究中所分析病例的初产妇比例在两个时期没有变化。本研究中肝生化指标异常的比例与既往文献^[5]相似。

妊娠期特有肝病的常见类型包括妊娠剧吐、子痫前期及子痫、妊娠期肝内胆汁淤积症和妊娠期急性脂肪肝^[4,6]。其中部分子痫前期患者可发生HELLP综合征^[4],其特点为溶血、转氨酶水平升高和血小板计数降低,为子痫前期的严重并发症^[7]。本院的数据显示,在肝功能异常的住院患者中,上述4种妊娠期特有肝病在非COVID-19流行期和COVID-19流行期均无显著性差异,仅HELLP综合征的比例略有差异,提示COVID-19对就诊人群的妊娠期特有肝病的疾病种类分布并无显著影响。

在临床工作中,孕妇就诊的科室不限于妇产科,本研究所研究的患者中,约1/3出现了高血压的情况,所有科室接诊孕妇时都建议关注血压情况,因为血压升高与子痫关系密切^[8]。检测肾功能时应注意eGFR的水平。本研究病例中有58例患者(总体占比10.76%)血肌酐在正常值范围内,但是eGFR已经降低,应该引起重视,及时进行应对。本研究统计的患者中,COVID-19流行期虽然患者产科患者总数有所下降,但在肝生化指标异常

表5 两个时期肝生化指标异常患者中总胆汁酸检测结果比较

Table 5 Comparison of total bile acid results between patients with abnormal liver biochemical indicators in two periods

总胆汁酸	非 COVID-19 流行期 (n=259)	COVID-19 流行期 (n=271)	χ^2 值	P 值
正常(0~10 $\mu\text{mol/L}$)[例次(%)]	163(62.93)	166(61.25)	0.159	0.690
10~20 $\mu\text{mol/L}$ [例次(%)]	29(11.20)	54(19.93)	7.640	0.006
20~30 $\mu\text{mol/L}$ [例次(%)]	30(11.58)	23(8.49)	1.410	0.235
30~40 $\mu\text{mol/L}$ [例次(%)]	13(5.02)	7(2.58)	2.165	0.141
$>40\ \mu\text{mol/L}$ [例次(%)]	24(9.27)	21(7.75)	0.392	0.531

表6 两个时期患者PT和PA的结果比较

Table 6 Comparison of results of PT and PA in two periods

项目	非 COVID-19 流行期 (n=252)	COVID-19 流行期 (n=254)	χ^2 值	P 值
PT和PA均正常[例次(%)]	239(94.84)	248(97.64)	2.737	0.098
PT正常/PA异常[例次(%)]	13(5.16)	4(1.57)	5.004	0.025
PT和PA均异常[例次(%)]	0(0.00)	2(0.79)	0.494	0.482

的患者中,肌酐和eGFR均异常的患者比例较COVID-19流行前有增加趋势,虽然统计学上无显著性差异,但仍提示COVID-19流行期综合医院的产科患者病情可能更为复杂。

妊娠患者的凝血功能涉及分娩安全,本研究中肝生化指标异常的患者,超过95%的患者PT和PA指标均正常。值得注意的是,部分患者虽然PT结果正常,但是PA异常,提示PA较PT更加敏感^[9],应积极监测,及时处理。本研究中,PT正常但PA异常的患者,非COVID-19流行期较流行期多,但没有发现PT及PA均异常的患者,而COVID-19流行期收治了2例PT及PA均异常的患者。这也提示COVID-19流行期间,人们的就医选择有所变化,往往更重的患者选择三级医院,相对较轻的患者可能就近医疗。

研究妊娠期肝功能异常的意义不仅仅是孕产妇的安全,还包括婴儿的安全^[10]。妊娠期肝内胆淤积症多发生于妊娠最后3个月,分娩后迅速缓解,但是严重者(总胆汁酸 $>40 \mu\text{mol/L}$)与不良妊娠结局相关^[4,11-12]。在本研究所统计的重度胆汁淤积的患者中,半数以上出现早产,超过1/3出现低出生体重儿,应在临床工作中积极干预。COVID-19流行对这一数据没有影响。

美国食品药品监督管理局将妊娠期用药分为5级:A级药物为临床数据提示对胎儿无危害(约占4%);B级药物为临床数据有限,但动物实验显示对胎儿无害,或者临床显示无害,但是动物实验有副作用(约占23%);C级药物为对妊娠妇女权衡利弊后慎用(临床数据不足,但是动物实验提示对胎儿有副作用,约占45%);D级药物为临床数据提示对胎儿有害,但是当妊娠妇女有生命危险或患有严重疾病而其他药物无效时才可应用(约22%);X级药物为禁止应用于妊娠或将要妊娠的患者,动物实验和临床数据均提示有害(约6%)^[13]。本研究纳入的病例中,所用保肝药物种类相对较多,包括注射和口服用药,均未观察到不良反应。本研究中所用的熊去氧胆酸属于C类药物^[14],其他所用药物均未能查到明确妊娠分级。既往文献论述了这些保肝药物在妊娠期的使用问题^[15],但是用药的安全性和长期影响有待进一步研究,以便在临床工作中更好为妊娠患者提供安全有效的治疗^[16]。

COVID-19流行期产科出血的患者总体较非流行期明显减少,可能与COVID-19导致部分患者健康意识增强,就医及时有关,也可能与医疗技术的不断进步有关。作为综合性医院,收治的病毒性肝炎患者相对少,但是统计病因中出现了肌肉疾病、遗传代谢疾病、胆道梗阻等相对少见而复杂的原因,对各个科室提出了更高的要求。

综上,妊娠患者的肝生化指标异常临床常见,病因多样,各个科室均应引起重视。COVID-19对于妊娠肝生化指标异常患者中妊娠期特有肝病的比例没有影响。妊娠患者肝生化指标异常用药种类多,药物的安全性和长期影响有待进一步研究。COVID-19对于患者的就医行为及健康意识有一定的影响。同时在接诊妊娠患者的过程中,要更加重视血压和eGFR的情况。

伦理学声明: 本研究方案于2022年5月24日经由北京大学第一医院生物医学研究伦理委员会审批,批号:2002研208。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 刘彬彬负责课题设计,资料分析,撰写论文;高文参与收集数据,资料分析及修改论文;徐小元和刘建湘指导课题设计,负责修改论文及最后定稿。

参考文献:

- [1] BIRKNESS-GARTMAN JE, OSHIMA K. Liver pathology in pregnancy [J]. *Pathol Int*, 2022, 72(1): 1-13. DOI: 10.1111/pin.13186.
- [2] BARTLETT AQ, VESCO KK, PURNELL JQ, et al. Pregnancy and weaning regulate human maternal liver size and function[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2021, 118(48): e2107269118. DOI: 10.1073/pnas.2107269118.
- [3] MANDEL E, PECCI A, CRONIN K, et al. The impact of the first, second and third waves of covid-19 on hepatitis B and C testing in Ontario, Canada[J]. *J Viral Hepat*, 2022, 29(3): 205-208. DOI: 10.1111/jvh.13637.
- [4] WU ZW, ZHENG XH, GUO JX, et al. Research progress on abnormal liver function in pregnancy[J]. *Chin J Hepatol*, 2019, 27(8): 653-656. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2019.08.014. 吴智威, 郑秀惠, 郭建新, 等. 妊娠期肝功能异常的研究进展[J]. *中华肝脏病杂志*, 2019, 27(8): 653-656. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2019.08.014.
- [5] FENG Y, LYU JQ. Investigation on the prevalence of gestational liver disease in Jiaxing area[J]. *Matern Child Health Care China*, 2017, 32(10): 2201-2203. DOI: 10.7620/zgfybj.j.issn.1001-4411.2017.10.55. 冯英, 吕杰强. 嘉兴地区妊娠期肝病患病现状调查[J]. *中国妇幼保健*, 2017, 32(10): 2201-2203. DOI: 10.7620/zgfybj.j.issn.1001-4411.2017.10.55.
- [6] Obstetrics Subgroup, Chinese Society of Obstetrics and Gynecology, Chinese Medical Association. Clinical management guidelines for acute fatty liver of pregnancy in China (2022) [J]. *J Clin Hepatol*, 2022, 38(4): 776-783. DOI: 10.3760/cma.j.cn112141-20210907-00499. 中华医学会妇产科学分会产科学组. 妊娠期急性脂肪肝临床管理指南(2022) [J]. *临床肝胆病杂志*, 2022, 38(4): 776-783. DOI: 10.3760/cma.j.cn112141-20210907-00499.
- [7] LI BY, YANG HX. Comparison of clinical features in antepartum and postpartum HELLP syndrome[J]. *Chin J Obstet Gynecol*, 2022, 57(12): 907-913. DOI: 10.3760/cma.j.cn112141-20220707-00444. 李博雅, 杨慧霞. 产前与产后HELLP综合征的临床特征分析[J]. *中华妇产科杂志*, 2022, 57(12): 907-913. DOI: 10.3760/cma.j.cn112141-20220707-00444.
- [8] XU CJ, HUA KQ. Practice of obstetrics & gynecology[M]. 4th ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2018. 徐丛剑, 华克勤. 实用妇产科学[M]. 4版. 北京: 人民卫生出版社, 2018.
- [9] ZHAO JM, ZHANG L, ZHAO PL, et al. Relationship between main clinical indexes and prognosis of patients with liver failure[J/C/D].

- Chin J Liver Dis Electron Version, 2019, 11(1): 68-71. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2019.01.013.
- 赵俊梅, 张璐, 赵培利, 等. 肝功能衰竭患者主要临床指标与预后的关系[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2019, 11(1): 68-71. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2019.01.013.
- [10] TERRAULT NA, WILLIAMSON C. Pregnancy-associated liver diseases [J]. Gastroenterology, 2022, 163(1): 97-117.e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2022.01.060.
- [11] JIA JD, REN H. Wang baoen hepatology[M]. 2nd ed. Beijing: Science Press, 2022.
- 贾继东, 任红. 王宝恩肝脏病学[M]. 2版. 北京: 科学出版社, 2022.
- [12] OU MY, HU CX, LI YP. Relationship between serum oxidative stress level and pregnancy outcome in pregnant women with intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. J Clin Exp Med, 2023, 22(17): 1877-1881. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2023.17.023.
- 欧曼颖, 胡春霞, 李跃萍. 妊娠期肝内胆汁淤积症孕妇血清氧化应激水平及与妊娠结局的关系[J]. 临床和实验医学杂志, 2023, 22(17): 1877-1881. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2023.17.023.
- [13] MURASE JE, HELLER MM, BUTLER DC. Safety of dermatologic medications in pregnancy and lactation: Part I. pregnancy[J]. J Am Acad Dermatol, 2014, 70(3): 401.e1-14; quiz415. DOI: 10.1016/j.jaad.2013.09.010.
- [14] BRIGGS GG, FREEMAN RK, YAFFE SJ. Drugs in pregnancy and lactation[M]. YANG HX, DUAN T. Beijing: People's Medical Publishing House, 2008.
- BRIGGS GG, FREEMAN RK, YAFFE SJ. 妊娠期和哺乳期用药[M]. 杨慧霞, 段涛, 译. 北京: 人民卫生出版社, 2008.
- [15] ZHOU PZ, CHEN YY. Evaluation of commonly used drugs in pregnancy complicated with liver diseases[J/CD]. Chin J Obstet Emerg, 2014, 3(3): 186-189. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-3259.2014.03.009.
- 周鹏志, 陈雅莹. 妊娠合并肝脏疾病的常用药物评价[J/CD]. 中华产科急救电子杂志, 2014, 3(3): 186-189. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-3259.2014.03.009.
- [16] MU GD, LI JY, GAO YJ, et al. Identification and analysis of the risk of liver-related adverse drug reaction in pregnant women[J]. J Clin Hepatol, 2022, 38(8): 1834-1838. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2022.08.021.
- 母光颀, 李佳怡, 高云娟, 等. 妊娠女性药物相关肝损伤风险的识别及分析[J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(8): 1834-1838. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2022.08.021.

收稿日期: 2023-03-28; 录用日期: 2023-05-05

本文编辑: 朱晶

引证本文: LIU BB, GAO W, XU XY, et al. Abnormal liver biochemical parameters in pregnancy during the epidemic of coronavirus disease 2019[J]. J Clin Hepatol, 2024, 40(1): 104-109.

刘彬彬, 高文, 徐小元, 等. 新型冠状病毒感染(COVID-19)流行期间妊娠期肝生化指标异常情况分析[J]. 临床肝胆病杂志, 2024, 40(1): 104-109.

· 国外期刊精品文章简介 ·

Hepatology International | 肠道菌群通过干扰小鼠海马脂质代谢调节肝缺血再灌注损伤相关认知功能障碍的昼夜节律性差异

肝缺血再灌注损伤(HIRI)是肝脏手术的常见并发症,可导致认知功能障碍等肝外代谢紊乱。既往研究表明肝脏活动(如消化和吸收、合成和摄取、同化和解毒等)表现出显著的昼夜节律振荡,而HIRI也存在昼夜节律性差异。最近研究表明,肠道菌群代谢产物在肝损伤发生发展中发挥了关键作用;同时,肠道菌群在认知功能障碍及昼夜节律领域中所发挥的作用也越来越受重视。基于此,华中科技大学同济医学院附属同济医院麻醉学教研室项红兵教授课题组深入探索了肠道菌群及昼夜节律在HIRI模型小鼠认知功能改变中所发挥的作用。

课题组分别于上午(ZT0, 08:00)和晚上(ZT12, 20:00)对小鼠行肝缺血再灌注手术建立HIRI模型(缺血90 min,再灌注72 h);用粪菌移植建立HIRI供体小鼠与伪无菌受体小鼠(P-HIRI)之间的联系;行为学测试评估小鼠认知功能;16S rRNA基因测序和代谢组学技术用于肠道菌群和海马组织分析。结果显示,HIRI引起的认知功能障碍存在昼夜节律性差异:与ZT0-HIRI组相比,ZT12-HIRI小鼠在Y迷宫测试和新物识别实验中的表现更差。此外,来自ZT12-HIRI小鼠的粪菌移植可诱导伪无菌小鼠(P-ZT12-HIRI)的认知损害行为。ZT0-HIRI和ZT12-HIRI小鼠的差异菌群代谢物显著富集于脂质代谢通路。粪菌移植后,P-ZT0-HIRI和P-ZT12-HIRI小鼠的海马组织存在一系列显著差异的脂质分子。

综上所述,该研究结果表明HIRI相关的认知功能障碍存在昼夜节律性差异,而肠道菌群可能通过影响海马脂质代谢参与调节该认知功能障碍的昼夜差异。该研究将昼夜节律与肠-脑轴相结合探讨HIRI相关认知功能障碍的发生发展机制,为改善HIRI预后提供了新思路。

摘译自 HE Z, LIU Y, LI Z, et al. Gut microbiota regulates circadian oscillation in hepatic ischemia-reperfusion injury-induced cognitive impairment by interfering with hippocampal lipid metabolism in mice [J]. Hepatol Int, 2023, 17(6): 1645-1658. DOI: 10.1007/s12072-023-10509-w.

(华中科技大学同济医学院附属同济医院麻醉科 项红兵 报道)