

# 妊娠期肝病患者外周血25(OH)D<sub>3</sub>、HMGB1、miR-122表达与凝血功能的相关性

王青青, 商军锋, 赵洪星(东营区人民医院 检验科, 山东 东营 257000)

**摘要:** **目的** 探讨妊娠期肝病患者外周血25-羟基维生素D<sub>3</sub> [25-hydroxy vitamin D<sub>3</sub>, 25(OH)D<sub>3</sub>]、高迁移率蛋白1 (high mobility group box 1, HMGB1)、微小RNA-122 (microRNA-122, miR-122)表达与凝血功能的相关性。**方法** 选取2019年2月至2021年2月东营区人民医院收治的78例妊娠期肝病患者作为研究组, 另选取同期78例健康孕妇作为对照组。比较两组25(OH)D<sub>3</sub>、HMGB1、miR-122、凝血酶原时间 (prothombin time, PT)、活化部分凝血活酶时间 (activated partial thromboplastin time, APTT)、纤维蛋白原 (fibrinogen, FIB)、天门冬氨酸氨基转移酶 (aspartate aminotransferase, AST)、丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT)、 $\gamma$ -谷氨酰转肽酶 ( $\gamma$ -glutamyltranspeptidase, GGT) 水平, 分析25(OH)D<sub>3</sub>、HMGB1、miR-122与凝血功能指标的相关性, 采用受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线评价25(OH)D<sub>3</sub>、HMGB1、miR-122与凝血功能指标对妊娠期肝病的评估价值, 比较两组患者的妊娠结局。**结果** 研究组患者25(OH)D<sub>3</sub> [(54.17 ± 9.47) nmol/L vs (65.98 ± 11.02) nmol/L] 和FIB [(2.74 ± 0.69) g/L vs (5.31 ± 1.49) g/L] 水平低于对照组, HMGB1 [(8.52 ± 1.93)  $\mu$ g/L vs (6.17 ± 1.59)  $\mu$ g/L]、miR-122 (13.49 ± 4.07 vs 8.28 ± 2.50)、PT [(15.84 ± 5.13) s vs (12.69 ± 3.46) s]、APTT [(40.12 ± 7.41) s vs (32.19 ± 8.03) s]、ALT [(22.49 ± 3.56) U/L vs (8.31 ± 2.64) U/L]、AST [(78.29 ± 12.75) U/L vs (21.69 ± 7.28) U/L]、GGT [(42.49 ± 11.16) U/L vs (20.69 ± 6.24) U/L] 水平高于对照组, 差异有统计学意义 ( $P$ 均 < 0.05)。妊娠期肝病患者25(OH)D<sub>3</sub>、FIB与ALT、AST、GGT呈负相关, HMGB1、miR-122、PT、APTT与ALT、AST、GGT呈正相关 ( $P$ 均 < 0.05)。妊娠期肝病患者25(OH)D<sub>3</sub>与PT、APTT呈负相关, 与FIB呈正相关, HMGB1、miR-122与PT、APTT呈正相关, 与FIB呈负相关 ( $P$ 均 < 0.05)。25(OH)D<sub>3</sub>、HMGB1、miR-122与凝血功能指标联合评估妊娠期肝病的ROC曲线下面积为0.884; 研究组患者不良妊娠结局发生率高于对照组 [16.67% (13/78) vs 2.56% (2/78);  $\chi^2 = 8.925$ ,  $P = 0.003$ ]。**结论** 妊娠期肝病患者外周血25(OH)D<sub>3</sub>、HMGB1、miR-122水平与凝血功能间存在良好线性关系, 对患者外周血25(OH)D<sub>3</sub>、HMGB1、miR-122水平及凝血功能进行检测在妊娠期肝病评估方面具有一定辅助作用。

**关键词:** 妊娠期肝病; 25-羟基维生素D<sub>3</sub>; 高迁移率蛋白1; 微小RNA-122; 凝血功能

## Correlation between the expression of peripheral blood 25(OH)D<sub>3</sub>, HMGB1, miR-122 and coagulation function in patients with liver disease during pregnancy

Wang Qingqing, Shang Junfeng, Zhao Hongxing (Clinical Laboratory, The people's Hospital of Dongying District, Dongying 257000, Shandong Province, China)

**Abstract: Objective** To investigate the correlation between the expression of 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> [25(OH)D<sub>3</sub>], high mobility protein 1 (HMGB1), microRNA-122

(miR-122) and blood coagulation in peripheral blood of patients with liver disease during pregnancy. **Methods** Total of 78 patients with liver disease during pregnancy in Dongying District People's Hospital from February 2019 to February 2021 were selected as research group, and 78 healthy pregnant women during the same period were selected as control group. The levels of 25(OH)D<sub>3</sub>, HMGB1, miR-122, prothombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT), fibrinogen (FIB), aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT) and  $\gamma$ -glutamyltranspeptidase (GGT) of patients in two groups were compared. The correlation between 25(OH)D<sub>3</sub>, HMGB1, miR-122 and blood coagulation indexes were analyzed. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the value of 25(OH) D<sub>3</sub>, HMGB 1, miR-122 and coagulation function indexes on liver diseases of pregnancy. The pregnancy outcomes of patients between the two groups were compared. **Results** The levels of 25(OH)D<sub>3</sub> [(54.17  $\pm$  9.47) nmol/L vs (65.98  $\pm$  11.02) nmol/L] and FIB [(2.74  $\pm$  0.69) g/L vs (5.31  $\pm$  1.49) g/L] of patients in research group were lower than those in control group, the levels of HMGB1 [(8.52  $\pm$  1.93)  $\mu$ g/L vs (6.17  $\pm$  1.59)  $\mu$ g/L], miR-122 (13.49  $\pm$  4.07 vs 8.28  $\pm$  2.50), PT [(15.84  $\pm$  5.13) s vs (12.69  $\pm$  3.46) s], APTT [(40.12  $\pm$  7.41) s vs (32.19  $\pm$  8.03) s], ALT [(22.49  $\pm$  3.56) U/L vs (8.31  $\pm$  2.64) U/L], AST [(78.29  $\pm$  12.75) U/L vs (21.69  $\pm$  7.28) U/L] and GGT [(42.49  $\pm$  11.16) U/L vs (20.69  $\pm$  6.24) U/L] were higher than those in control group, the differences were statistically significant (all  $P < 0.05$ ). For patients with liver disease during pregnancy, 25(OH)D<sub>3</sub> and FIB were negatively associated with ALT, AST and GGT, respectively, HMGB1, miR-122, PT and APTT were positively associated with ALT, AST and GGT, respectively (all  $P < 0.05$ ); 25(OH)D<sub>3</sub> was positively associated with PT and APTT, and was negatively associated with FIB (all  $P < 0.05$ ). The area under ROC curve of 25(OH)D<sub>3</sub>, HMGB 1, miR-122 combined with coagulation function indexes on liver disease in pregnancy was 0.884. The incidence of adverse pregnancy outcomes of patients in control group was significantly higher than that of research group [16.67% (13/78) vs 2.56% (2/78);  $\chi^2 = 8.925$ ,  $P = 0.003$ ]. **Conclusions** There was a good linear relationship between peripheral blood 25(OH)D<sub>3</sub>, HMGB1, miR-122 levels and coagulation function in patients with liver disease during pregnancy. The peripheral blood 25(OH)D<sub>3</sub>, HMGB1, miR-122 levels and coagulation function had a certain auxiliary role on the evaluation of liver disease during pregnancy.

**Key words:** Liver disease during pregnancy; 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub>; High mobility protein 1; MicroRNA-122; Coagulation function

妊娠期肝病是妇产科较常见的高危妊娠疾病之一,其早期表现缺乏典型性,特别是妊娠期急性脂肪肝的进展极为迅速,在临床工作中难以及时识别并诊断,可能造成治疗时机延误,影响妊娠结局<sup>[1,2]</sup>。而妊娠期肝病的生物学指标异常对于早期诊断和评估具有重要意义<sup>[3]</sup>,因此,临床亟需可作为妊娠期肝病早期诊断依据的血清学标志物。有研究证实,25-羟基维生素D<sub>3</sub> [25-hydroxy vitamin D<sub>3</sub>, 25(OH) D<sub>3</sub>] 和高迁移率蛋白1 (high mobility group box 1, HMGB1) 均与肝脏疾病的发生发展密切相关<sup>[4,5]</sup>。国内外均有报道微小RNA-122 (microRNA-122, miR-122) 与肝脏疾病的进展密切相关,与患者凝血功能间也具有相关性<sup>[6,7]</sup>。此外,

妊娠期肝病常会引起凝血功能异常,进而引发严重出血、昏迷等现象,增加孕妇和胎儿死亡风险<sup>[8]</sup>。基于此,本研究尝试探讨妊娠期肝病患者外周血25(OH) D<sub>3</sub>、HMGB1、miR-122的表达与凝血功能的相关性。

## 1 资料与方法

1.1 研究对象 选取2019年2月至2021年2月东营区人民医院收治的78例妊娠期肝病患者作为研究组,另选取同期78例健康孕妇作为对照组。纳入标准:①研究组患者参照第8版《妇产科学》<sup>[9]</sup>中相关标准均诊断为妊娠期肝病;对照组均为于本院进行产检的健康孕妇;②自主行为能力良好,能正常沟通交流;③无肝脏手术史;④采血前未接受相关治疗;

⑤孕周明确；⑥患者及家属知晓本研究，已签署知情同意书。排除标准：①高龄产妇；②伴妊娠期糖尿病或其他妊娠期合并症者，合并甲状腺功能障碍、肥胖、炎症等可能引起本研究指标变化的疾病者；③多胎妊娠孕妇；④人工受孕孕妇；⑤有习惯性流产史者；⑥近3周内有其他感染性疾病史者；⑦心、脑、肺、肾功能不全者；⑧血液系统疾病患者。本研究经医院伦理委员会审批通过，批件文号：院科伦审（2019）伦审第（16）号。

1.2 研究方法 研究组于入院第2 d采集空腹8 h后外周血6 ml，对照组于产检时采血。取4 ml血液标本，以3500 r/min转速、8 cm离心半径离心5 min，取血清，采用电化学发光法测定血清25（OH）D<sub>3</sub>和HMGB1水平，试剂盒购自罗氏诊断产品（上海）有限公司；采用实时荧光免疫聚合酶链式反应检测血清miR-122水平，试剂盒购自德国Qiagen公司；采用底物法检测血清天门冬氨酸氨基转移酶（aspartate aminotransferase，AST）、丙氨酸氨基转移酶（alanine aminotransferase，ALT）、γ-谷氨酰转肽酶（γ-glutamyltranspeptidase，GGT）水平，试剂盒购自中生北控生物科技股份有限公司。取2 ml血液标本，抗凝处理后以3000 r/min、10 cm离心半径离心10 min，分离取血浆，采用血凝仪[希森美康电子（上海）有限公司]，以凝固法测定凝血功能指标，包括凝血酶原时间（prothombin time，PT）、活化部分凝血活酶时间（activited partial thomboplastin time，APTT）、纤维蛋白原（fibrinogen，FIB）。两组均随访至妊娠结束，所有孕妇均于本院进行分娩，通过查询相关病历追踪妊娠结局。

1.3 观察指标 ①两组孕妇一般资料，包括年龄、体重指数、孕周、流产史、吸烟史、产妇类型。②两组孕妇25（OH）D<sub>3</sub>、HMGB1、miR-122、凝血功能、肝功能指标水平，分析25（OH）D<sub>3</sub>、HMGB1、miR-122、凝血功能指标水平与肝功能的相关性以及妊娠肝病的关系，评价25（OH）D<sub>3</sub>、HMGB1、miR-122与凝血功能指标对妊娠期肝病的评估价值，分析25（OH）D<sub>3</sub>、HMGB1、miR-122与凝血功能指标的相关性。③两组孕妇的妊娠结

局。

1.4 统计学处理 采用SPSS 22.0软件进行统计学分析，年龄、体重指数、25（OH）D<sub>3</sub>、HMGB1、miR-122、凝血功能及肝功能指标等为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。性别、流产史、吸烟史等计数资料以例数和百分数表示，两组间比较采用Pearson  $\chi^2$ 检验，相关性分析采用Pearson相关系数模型。25（OH）D<sub>3</sub>、HMGB1、miR-122与凝血功能指标对妊娠期肝病的评估效能采用受试者工作特征（receiver operating characteristic，ROC）曲线分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 研究组孕妇均为乙型肝炎病毒感染者，两组孕妇年龄、体重指数、孕周、流产史、吸烟史及产妇类型均无统计学差异（ $P$ 均 $> 0.05$ ），见表1。

2.2 25（OH）D<sub>3</sub>、HMGB1、miR-122、凝血功能及肝功能指标 研究组25（OH）D<sub>3</sub>、FIB水平较对照组低，HMGB1、miR-122、PT、APTT、ALT、AST、GGT水平较对照组高，差异有统计学意义（ $P$ 均 $< 0.05$ ），见表2。

2.3 25（OH）D<sub>3</sub>、HMGB1、miR-122、凝血功能指标与肝功能指标的相关性 妊娠期肝病患者25（OH）D<sub>3</sub>、FIB与ALT、AST、GGT呈负相关（ $P$ 均 $< 0.05$ ），HMGB1、miR-122、PT、APTT与ALT、AST、GGT呈正相关（ $P$ 均 $< 0.05$ ），见图1、表3。

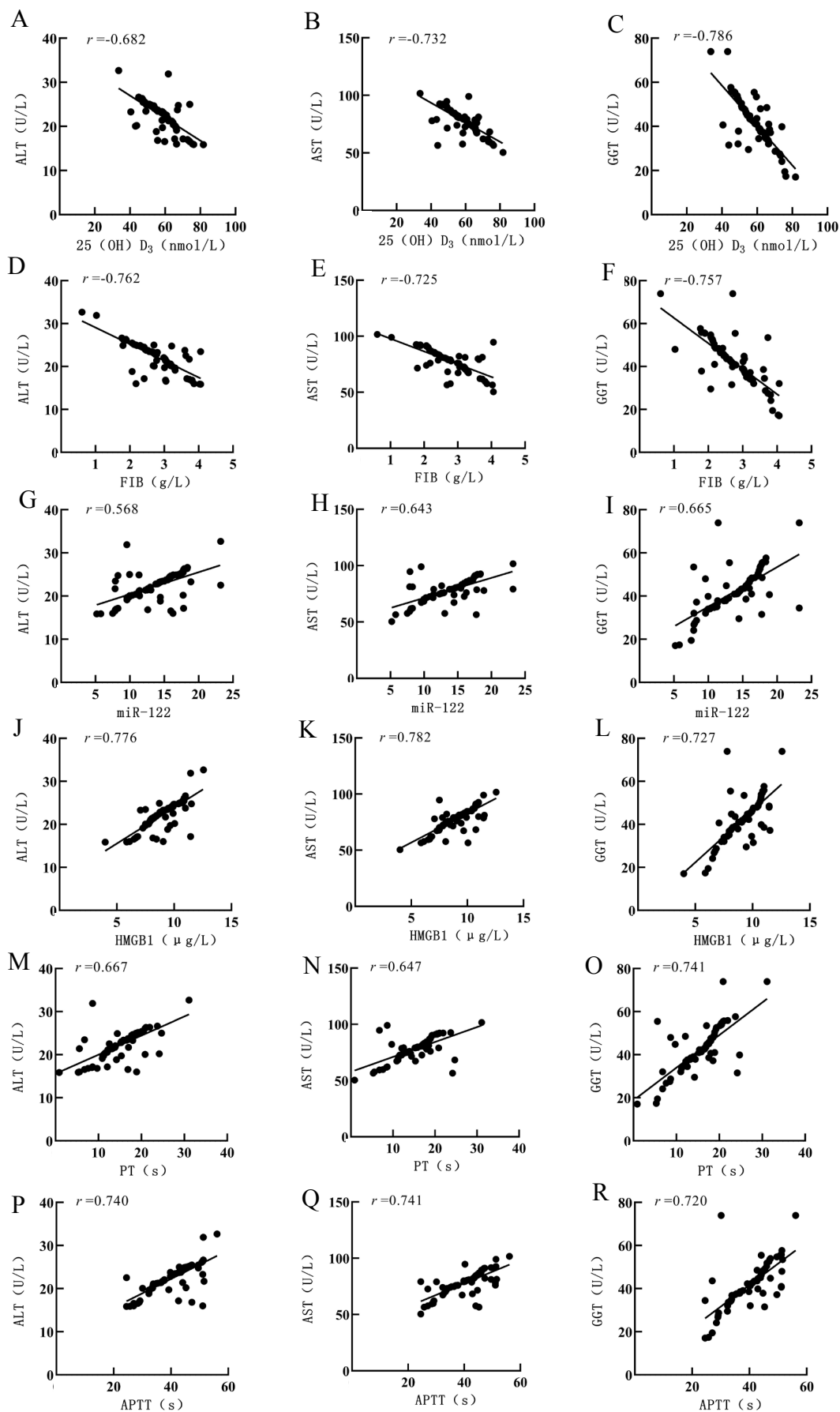
2.4 25（OH）D<sub>3</sub>、HMGB1、miR-122与凝血功能指标的相关性 妊娠期肝病患者25（OH）D<sub>3</sub>与PT、

表2 两组25（OH）D<sub>3</sub>、HMGB1、miR-122、凝血功能及肝功能指标（ $\bar{x} \pm s$ ）

指标	研究组 (78例)	对照组 (78例)	$t$ 值	$P$ 值
25（OH）D <sub>3</sub> （nmol/L）	54.17 ± 9.47	65.98 ± 11.02	7.179	< 0.001
HMGB1（μg/L）	8.52 ± 1.93	6.17 ± 1.59	8.300	< 0.001
miR-122	13.49 ± 4.07	8.28 ± 2.50	9.633	< 0.001
PT（s）	15.84 ± 5.13	12.69 ± 3.46	4.496	< 0.001
APTT（s）	40.12 ± 7.41	32.19 ± 8.03	6.410	< 0.001
FIB（g/L）	2.74 ± 0.69	5.31 ± 1.49	13.823	< 0.001
ALT（U/L）	22.49 ± 3.56	8.31 ± 2.64	28.256	< 0.001
AST（U/L）	78.29 ± 12.75	21.69 ± 7.28	34.047	< 0.001
GGT（U/L）	42.49 ± 11.16	20.69 ± 6.24	15.058	< 0.001

表1 研究组和对照组孕妇一般资料

组别	例数	年龄	体重指数	孕周	流产史（例）		吸烟史（例）		产妇类型[例（%）]	
		（ $\bar{x} \pm s$ ，岁）	（ $\bar{x} \pm s$ ，kg/m <sup>2</sup> ）	（ $\bar{x} \pm s$ ，周）	有	无	有	无	初产妇	经产妇
研究组	78	29.17 ± 2.41	23.42 ± 0.93	17.68 ± 1.82	17	61	14	64	24（30.77）	54（69.23）
对照组	78	28.53 ± 2.73	23.27 ± 0.91	18.17 ± 2.08	10	68	9	69	30（38.46）	48（61.54）
统计量值		$t = 1.552$	$t = 1.018$	$t = 1.566$	$\chi^2 = 2.195$		$\chi^2 = 1.275$		$\chi^2 = 1.020$	
$P$ 值		0.123	0.310	0.120	0.139		0.259		0.313	

图1 25(OH)D<sub>3</sub>、HMGB1、miR-122、凝血功能指标与肝功能指标相关性分析散点图

APTT呈负相关，与FIB呈正相关（ $P$ 均 $< 0.05$ ）；HMGB1、miR-122与PT、APTT呈正相关，与FIB呈负相关（ $P$ 均 $< 0.05$ ），见图2、表4。

2.5 25（OH）D<sub>3</sub>、HMGB1、miR-122与凝血功能指标对妊娠期肝病评估价值 以研究组为阳性样本，对照组为阴性样本，绘制25（OH）D<sub>3</sub>、HMGB1、miR-122与凝血功能指标对妊娠期肝病评估价值的ROC曲线，各指标联合评估的ROC曲线下面积为0.884，显著高于25（OH）D<sub>3</sub>、HMGB1、miR-122和PT的ROC曲线下面积（ $z$ 值分别为2.220、4.376、1.965、3.541， $P$ 值分别为0.026、 $< 0.001$ 、0.049、 $< 0.001$ ），与APTT和FIB比较，差异无统计学意义（ $z =$

0.184、0.730， $P = 0.854$ 、0.465）。见图3、表5。

2.6 妊娠结局 研究组不良妊娠结局发生率高于对照组 [16.67%（13/78） vs 2.56%（2/78）]，差异有统计学意义（ $\chi^2 = 8.925$ ， $P = 0.003$ ）。见表6。

表4 25（OH）D<sub>3</sub>、HMGB1、miR-122与凝血功能指标的相关性

指标	PT		APTT		FIB	
	$r$ 值	$P$ 值	$r$ 值	$P$ 值	$r$ 值	$P$ 值
25（OH）D <sub>3</sub>	-0.561	$< 0.001$	-0.574	$< 0.001$	0.602	$< 0.001$
HMGB1	0.599	$< 0.001$	0.584	$< 0.001$	-0.592	$< 0.001$
miR-122	0.587	$< 0.001$	0.580	$< 0.001$	-0.574	$< 0.001$

表5 25（OH）D<sub>3</sub>、HMGB1、miR-122与凝血功能指标对妊娠期肝病评估价值

指标	AUC	95%CI	Z统计	截断值	$P$ 值
25（OH）D <sub>3</sub>	0.785	0.713~0.856	7.813	63.84 nmol/L	$< 0.001$
HMGB1	0.672	0.587~0.757	3.980	8.09 $\mu$ g/L	$< 0.001$
miR-122	0.797	0.727~0.867	8.268	11.7	$< 0.001$
PT	0.709	0.625~0.792	4.893	15.69 s	$< 0.001$
APTT	0.774	0.701~0.848	7.273	34.48 s	$< 0.001$
FIB	0.853	0.789~0.918	10.716	3.68 g/L	$< 0.001$
联合评估	0.884	0.833~0.936	14.615	-	$< 0.001$

注：“-”为无相关数据。

表3 25（OH）D<sub>3</sub>、HMGB1、miR-122、凝血功能指标与肝功能指标的相关性

指标	ALT		AST		GGT	
	$r$ 值	$P$ 值	$r$ 值	$P$ 值	$r$ 值	$P$ 值
25（OH）D <sub>3</sub>	-0.682	$< 0.001$	-0.732	$< 0.001$	-0.786	$< 0.001$
HMGB1	0.776	$< 0.001$	0.782	$< 0.001$	0.727	$< 0.001$
miR-122	0.568	$< 0.001$	0.643	$< 0.001$	0.665	$< 0.001$
PT	0.667	$< 0.001$	0.647	$< 0.001$	0.741	$< 0.001$
APTT	0.740	$< 0.001$	0.741	$< 0.001$	0.720	$< 0.001$
FIB	-0.762	$< 0.001$	-0.725	$< 0.001$	-0.757	$< 0.001$

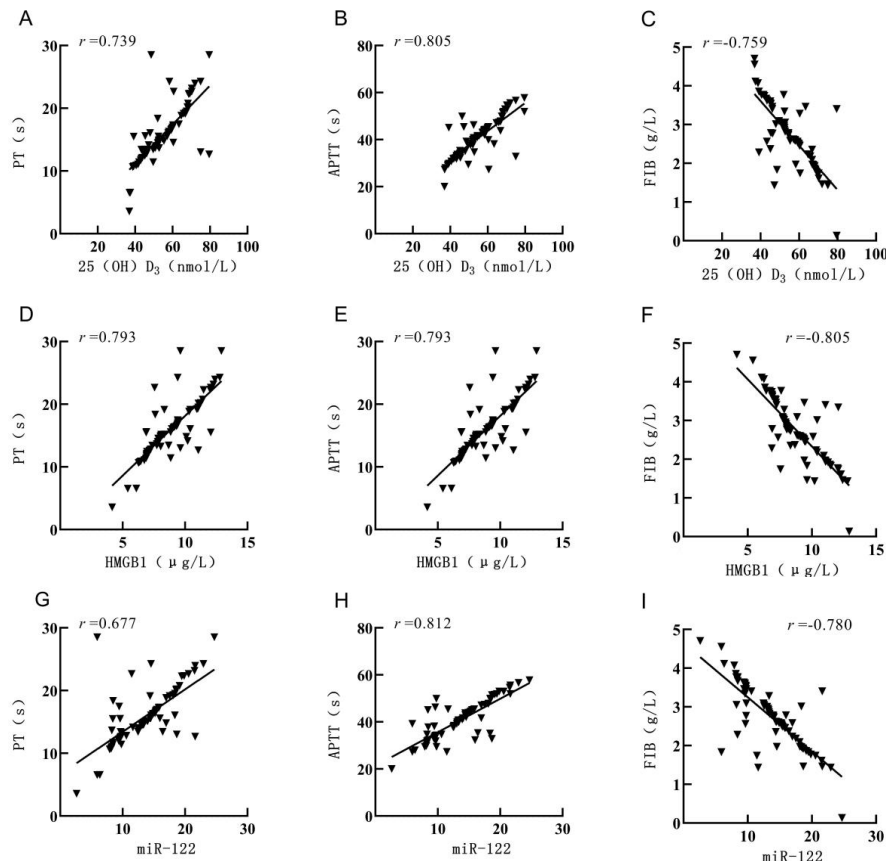


图2 25（OH）D<sub>3</sub>、HMGB1、miR-122与凝血功能指标相关性分析散点图

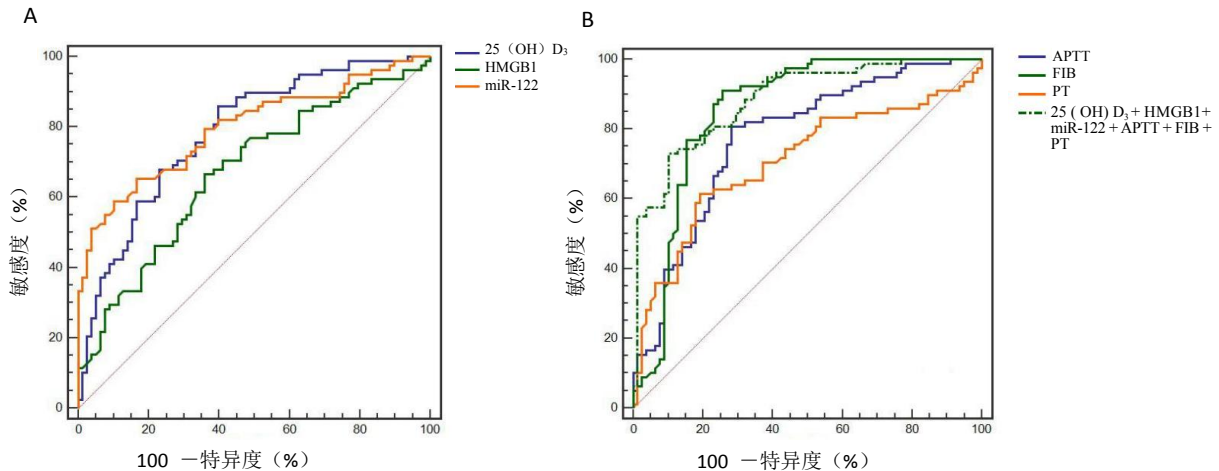
图3 25 (OH) D<sub>3</sub>、HMGB1、miR-122 与凝血功能指标对妊娠期肝病评估价值的 ROC 曲线

表6 研究组与对照组孕妇妊娠结局比较 [例 (%)]

联合评估	例数	胎儿窘迫	新生儿窒息	早产	胎儿生长受限	总发生率
研究组	78	5 (6.41)	2 (2.56)	5 (6.41)	1 (1.28)	13 (16.67)
对照组	78	0 (0)	0 (0)	2 (2.50)	0 (0)	2 (2.56)
$\chi^2$ 值						8.925
P值						0.003

### 3 讨论

妊娠期肝病的发生率约为3%，包括妊娠期特异性肝病和肝病合并妊娠<sup>[10]</sup>。国内一项大样本研究纳入了35452例孕妇，通过稳健Poisson回归模型分析发现肝功能异常是早产的独立危险因素，有必要在妊娠期监测高风险人群的肝功能<sup>[11]</sup>。但其患病机制尚未明确，积极探索与妊娠期肝病相关的标志物对疾病的早期诊断和评估具有重要意义。

近年研究发现，维生素D是重要的双向免疫调节剂，具有免疫调节、抗炎及抗纤维化等作用，慢性肝病患者普遍存在维生素D缺乏<sup>[12,13]</sup>。一项针对妊娠期代谢综合征的研究发现，血清25 (OH) D<sub>3</sub>缺乏可引起血糖、血脂的代谢紊乱，且会引起胎盘血管硬化和血流动力学异常，使妊娠期代谢综合征的发生风险明显增加<sup>[14]</sup>。本研究表明，妊娠期肝病患者的血清25 (OH) D<sub>3</sub>水平显著低于同期健康孕妇，提示25 (OH) D<sub>3</sub>水平变化可能与妊娠期肝病发生有关。25 (OH) D<sub>3</sub>是维生素D的活性代谢产物，是反映机体维生素D水平的重要指标<sup>[15,16]</sup>，血清25 (OH) D<sub>3</sub>水平降低提示体内维生素D含量减少，可导致机体免疫功能降低，致使机体对病毒性肝炎的抑制作用减弱，最终促进肝脏疾病的发生发展<sup>[17,8]</sup>。已有多项研究表明，25 (OH) D<sub>3</sub>可通过抑

制肝星状细胞的增殖来延缓肝纤维化进展，维生素D缺乏可促进非酒精性脂肪性肝病的进展，反之则能抑制疾病进展<sup>[19-21]</sup>。本研究还发现，妊娠期肝病患者25 (OH) D<sub>3</sub>与PT、APTT呈负相关，与FIB呈正相关，且与ALT、AST、GGT呈负相关，说明血清25 (OH) D<sub>3</sub>水平不仅与患者凝血功能指标密切相关，且与患者肝功能指标显著相关，其水平降低可能加重患者凝血功能紊乱及肝功能损害，参与妊娠期肝病的发生发展。

本研究表明，妊娠期肝病患者血清HMGB1、miR-122水平较高，提示可能在妊娠期肝病的发生发展中发挥正向调节作用。HMGB1是一种重要的炎症介质，在肝脏、淋巴组织、肺等多种器官细胞的胞核及胞浆中均有表达，当细胞发生损伤时HMGB1被释放至细胞外，导致炎症反应加重，加剧组织损伤<sup>[22-24]</sup>。Ge等<sup>[25]</sup>研究显示，HMGB1表达增加可通过调节p65/miR-146b信号转导通路促进肝纤维化的发生发展。miR-122与肝脏生长、代谢等密切相关<sup>[26]</sup>，动物学研究发现，在肝脏表达的全部microRNA中，miR-122占比超过70%<sup>[27]</sup>。Long等<sup>[28]</sup>研究表明，miR-122在非酒精性脂肪性肝病中通过靶向Sirt1抑制LKB1/AMPK途径促进肝脏脂肪生成。有研究证实，通过有效途径抑制miR-122表达可缓解肝脏疾病的进展<sup>[29]</sup>。本研究表明，HMGB1、miR-122水平升高可加重凝血功能异常及肝功能损伤，说明HMGB1、miR-122的高表达可促进妊娠期肝病的发生发展。

此外，妊娠期肝病患者外周血中25 (OH) D<sub>3</sub>、HMGB1、miR-122表达异常，据此推测各指标与凝血功能指标联合可应用于妊娠期肝病的评估中，本

研究进一步通过ROC曲线分析发现, 25(OH) D<sub>3</sub>、HMGB1、miR-122与凝血功能指标联合评估妊娠期肝病的ROC曲线下面积为0.884, 具有较高评估效能。研究组不良妊娠结局发生率明显高于对照组, 提示早期检测患者25(OH) D<sub>3</sub>、HMGB1、miR-122与凝血功能指标, 诊断妊娠期肝病, 对临床制定相关干预措施提供一定参考, 从而防治不良妊娠结局。

综上, 妊娠期肝病患者外周血25(OH) D<sub>3</sub>水平明显降低, HMGB1、miR-122水平升高, 各指标与患者凝血功能和肝功能密切相关, 检测患者外周血25(OH) D<sub>3</sub>、HMGB1、miR-122水平及凝血功能可辅助临床对妊娠期肝病进行评估。但本研究仍存在一定不足, 如未分析各指标随孕周增加的变化趋势, 未来工作中仍需进一步完善。

#### 参考文献

- [1] MA K, BERGER D, REAU N. Liver diseases during pregnancy[J]. Clin Liver Dis, 2019, 23(2): 345-361.
- [2] 肖鹏, 巴桃桃, 丁梦梦, 等. 妊娠期肝病临床研究进展[J]. 临床肝胆病杂志, 2021, 37(5): 1229-1232.
- [3] 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.
- [4] 胡峦, 李艳, 钟伟传, 等. 非酒精性脂肪性肝病患者血清维生素D水平及其受体基因Bsm I 位点多态性分析[J]. 中西医结合肝病杂志, 2020, 30(3): 215-217, 241.
- [5] 姚传霞. 高迁移率蛋白-1的生物学特性及其在HBV相关肝病发生、发展和治疗中的作用[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(12): 2788-2792.
- [6] SENGUPTA D, CASSEL T, TENG K Y, et al. Regulation of hepatic glutamine metabolism by miR-122[J]. Mol Metab, 2020, 34: 174-186.
- [7] 张漫漫, 纪龙, 郭永高, 等. 乙肝病病毒感染相关慢加急性肝功能衰竭患者血清miR-122的表达水平[J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29(22): 3409-3414.
- [8] 李汉忠. 血清生化及凝血指标在妊娠期肝病患者检测中的意义[J]. 深圳中西医结合杂志, 2019, 29(23): 89-91.
- [9] 谢幸, 苟文丽. 妇产科学[M]. 8版. 北京: 人民卫生出版社, 2013.
- [10] 段兴平, 王燕, 黄常友, 等. 妊娠期肝病的临床特征及研究进展[J]. 临床肝胆病杂志, 2020, 36(6): 1407-1411.
- [11] 朱琳, 崔爱民, 成晓燕, 等. 35452例孕妇妊娠期肝功能异常与早产关系: 前瞻性队列研究[J]. 中国循证医学杂志, 2019, 19(4): 387-391.
- [12] TRIANTOS C, KALAFATELI M, AGGELETOPOULOU I, et al. Vitamin D-related immunomodulation in patients with liver cirrhosis[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2020, 32(7): 867-876.
- [13] BARCHETTA I, CIMINI F A, CAVALLLO M G. Vitamin D and metabolic dysfunction-associated fatty liver disease (MAFLD): an update[J]. Nutrients, 2020, 12(11): 3302.
- [14] 邹竞慧, 沈军. 妊娠早期血清25(OH) D<sub>3</sub>水平与妊娠期代谢综合征的关系[J]. 浙江医学, 2019, 41(21): 2274-2277, 2280.
- [15] MARTINEAU A R, THUMMEL K E, WANG Z, et al. Differential effects of oral boluses of vitamin d2 vs vitamin d3 on vitamin d metabolism: a randomized controlled trial[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2019, 104(12): 5831-5839.
- [16] MINISOLA S, DE MARTINO V, CIPRIANI C, et al. Vitamin D<sub>3</sub> and 25(OH)D<sub>3</sub>: an open debate[J]. Am J Clin Nutr, 2021, 114(3): 1251.
- [17] 王玲, 蔚梅芳, 武希润. 乙型肝炎患者外周血25-(OH) D<sub>3</sub>、Th17细胞、CD4<sup>+</sup> Treg细胞的变化及意义[J]. 山西医科大学学报, 2017, 48(12): 1233-1235.
- [18] BJELAKOVIC G, NIKOLOVA D, BJELAKOVIC M, et al. Vitamin D supplementation for chronic liver diseases in adults[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2017, 11(11): CD011564.
- [19] 张夏霞, 李校天, 李沙, 等. 1,25-二羟维生素D<sub>3</sub>对非酒精性脂肪性肝病的作用研究进展[J]. 实用临床医药杂志, 2019, 23(22): 125-128.
- [20] 曾义岚, 韩源平, 王丽, 等. 维生素D缺乏与非酒精性脂肪性肝病的关系及机制[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2019, 11(1): 12-16.
- [21] 谢艳, 梁子荣, 王钧. 非酒精性脂肪性肝病与维生素D关系研究进展[J]. 转化医学杂志, 2021, 10(5): 343-346.
- [22] 周静, 陈萍, 郑雅萍, 等. 感染性早产产妇血清MCP-1与sTNF- $\alpha$ 和HMGB1及TNF- $\alpha$ 的表达[J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29(3): 436-439.
- [23] NI Y A, CHEN H, NIE H, et al. HMGB1: an overview of its roles in the pathogenesis of liver disease[J]. J Leukoc Biol, 2021, 110(5): 987-998.
- [24] 李丽莉, 汪茂荣. 高迁移率蛋白B1的生物学特性与肝细胞癌关系研究进展[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2020, 12(1): 31-35.
- [25] GE S, WU X, XIONG Y, et al. HMGB1 inhibits HNF1A to modulate liver fibrogenesis via p65/miR-146b signaling[J]. DNA Cell Biol, 2020, 39(9): 1711-1722.
- [26] 杨冬晗, 李可欣, 贾逸林, 等. miR-122在非酒精性肝脏疾病中的作用[J]. 肝脏, 2020, 25(1): 88-91.
- [27] 罗斌, 王玉珏, 游恒星, 等. miR-122对脑缺血再灌注损伤小鼠的影响及其机制研究[J]. 中华神经医学杂志, 2018, 17(12): 1210-1216.
- [28] LONG J K, DAI W, ZHENG Y W, et al. miR-122 promotes hepatic lipogenesis via inhibiting the LKB1/AMPK pathway by targeting Sirt1 in non-alcoholic fatty liver disease[J]. Mol Med, 2019, 25(1): 26.
- [29] NOZARI E, MORADI A, SAMADI M. Effect of Atorvastatin, Curcumin, and Quercetin on miR-21 and miR-122 and their correlation with TGF $\beta$ 1 expression in experimental liver fibrosis[J]. Life Sci, 2020, 259(1): 118293.

收稿日期: 2022-02-16

王青青, 商军锋, 赵洪星. 妊娠期肝病患者外周血25(OH) D<sub>3</sub>、HMGB1、miR-122表达与凝血功能的相关性[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2023, 15(4): 66-72.