

孕妇的胆汁酸浓度 $\geq 100 \mu\text{mol/L}$ 时,胎儿死亡率和围产期婴儿死亡率分别为 5.9% 和 6.8%^[5],ICP 患者还易发生新生儿呼吸窘迫综合征、羊水粪染、妊娠期糖尿病($\text{OR} = 1.406$)、先兆子痫($\text{OR} = 2.241$)及早产($\text{OR} = 2.449$),其发生甲状腺功能减退的风险也会增加^[6]。妊娠合并 HBV 感染会增加不良妊娠结局风险,包括妊娠期糖尿病、ICP、早产和新生儿窒息,其发生新生儿黄疸的风险为 16%,而健康孕妇仅为 1.5%^[7]。

ICP 合并 HBV 感染较单纯 ICP 和单纯 HBV 感染危害更大,会更容易出现妊娠期并发症,如产后出血、妊娠期糖尿病、妊娠期高血压疾病、胎膜早破、羊水污染等,就新生儿结局而言,发生早产、胎儿生长受限、胎儿宫内窘迫(48%)、新生儿窒息(16%)等风险更高。ICP 合并 HBV 感染较单纯 ICP 和单纯 HBV 感染的胆汁淤积会更严重,可导致脂肪漏,从而减少维生素 K 的吸收,并且慢性肝炎会导致肝损伤,从而影响凝血因子的合成,最终引起 ICP 合并 HBV 感染患者发生产后出血的风险较单纯 ICP 和单纯 HBV 感染孕妇高。此外,胆汁酸升高可诱导人胎盘绒毛膜静脉血管收缩,增加人子宫肌层中催产素受体的敏感性和表达,这可能是 ICP 合并 HBV 感染孕妇发生早产风险更高的机制^[4, 8]。

2 ICP 合并 HBV 感染的治疗

ICP 合并 HBV 感染显著增加了母婴不良结局的风险,需尽早针对 ICP 合并 HBV 感染患者进行治疗,以改善妊娠结局。以下将结合指南与最新研究,探讨其临床治疗进展。ICP 的治疗目前指南推荐熊去氧胆酸作为首选药物,S-腺苷甲硫氨酸作为治疗的二线用药或联合用药,并且近年来有研究表明小剂量地塞米松辅助治疗 ICP,能够有效改善孕妇肝功能和减少围产儿不良结局的发生^[9]。妊娠合并 HBV 感染的治疗,指南指出当 HBV-DNA > 20 万 IU/ml 时,推荐在妊娠晚期(妊娠 28~32 周开始)使用替诺福韦抗逆转录病毒治疗作为免疫预防的辅助策略,以减少围产期传播^[10]。关于 ICP 合并 HBV 感染,研究表明熊去氧胆酸联合 S-腺苷甲硫氨酸比单用熊去氧胆酸治疗效果更佳,能够显著改善肝功能指标,降低不良妊娠结局的发生率,同时还未引发额外的不良反应^[11]。

【基金项目】四川省医学会资助项目(编号:S23095);成都市科技局资助项目(编号:2024-YF09-00020-SN);重庆医科大学附属儿童医院(编号:KJ-20210624-0174);四川省妇幼保健协会科技创新课题(编号:FXBY06);重庆市科技局资助项目(编号:CSTB2022TIAD-CUX0002)

△通讯作者

3 ICP 合并 HBV 感染的发病机制关联

目前关于 ICP 合并 HBV 感染的具体发病机制尚未完全明确。ICP 可能涉及遗传、免疫、雌激素、以及环境等多种因素^[1]。HBV 感染的发病机制主要包括病毒的入侵与复制及诱发的免疫反应,同时 HBV 感染、进展和并发症受遗传基因、性别和一些生物分子表达等因素影响^[12]。两者可能在遗传易感性、免疫反应、雌激素三个方面有关联。

3.1 遗传易感性 ATP 结合盒亚家族 B 成员 4 (ATP Binding Cassette Subfamily B Member 4, ABCB4) 基因编码的膜蛋白涉及磷脂从肝细胞转运胆汁。ABCB4 基因缺陷可显著增加 ICP 风险^[13],合并 HBV 感染可能会加速肝脏纤维化进展。并且在一个动物实验中还发现敲除 ABCB4 基因后,缺少其编码转运蛋白可通过介导 AMPK-CREB 信号通路影响胆汁代谢和脂质稳态^[14]。

ABCB11 编码的蛋白胆盐输出泵(Bile Salt Export Pump, BSEP)以 ATP 依赖的方式转运牛磺酸和甘氨酸结合胆酸,从而参与肝脏胆汁酸稳态,进而来维持脂质稳态。ABCB11 基因突变会导致编码的 BSEP 呈下调状态从而导致 ICP 的发生^[13]。此外在 HBV 感染患者中 BSEP 也呈下调状态^[15],不仅可导致胆汁淤积,还会进一步影响 HBV 感染后肝细胞微环境。这两种病理过程通过“BSEP 功能下调”这一共同节点汇聚,导致肝细胞内胆汁酸排泄障碍,引发胆汁淤积。对于 HBV 感染的孕妇而言,这种状况会更加复杂。妊娠期的生理性激素变化与 HBV 感染本身,都可能协同作用于 BSEP,可共同导致更显著的胆汁酸代谢紊乱症状。因此,这使 HBV 感染孕妇发生 ICP 风险会增加,且其肝功能损伤可能更为严重。

NR1H4 基因编码的法尼醇 X 受体(Farnesoid X Receptor, FXR)属于核受体超家族成员,也被称为胆汁酸受体,胆汁酸可通过上调小异源二聚体伴侣蛋白的表达激活 FXR^[16],FXR 激活可通过增加 BSEP 和抗氧化酶的表达,可导致胆汁酸排泄增加再吸收减少,进而降低胆汁酸水平^[17]。此外,胆汁酸可通过 FXR 的过表达和激活在转录水平上增强 HBV 的复制和表达^[18]。更为关键的是,FXR 激活可以抑制钠/牛磺酸胆酸共转运多肽(Na^+ -Taurocholate Cotransporting Polypeptide, NTCP)功能,NTCP 不仅可以作为胆汁酸转运的关键蛋白影响 ICP 的发病,其更是 HBV 感染肝细胞的功能性受体^[19, 20]。此外,FXR 可通过 PERK-CHOP 信号通路调节肝脏内质网应激和 PYD 结构域蛋白 3 炎性体激活,从而可改善肝损伤^[21]。FXR 是连接 ICP 的胆

胆汁酸代谢紊乱和 HBV 的病毒复制的关键桥梁,对于 ICP 患者 FXR 的激活是纠正 ICP 胆汁酸代谢紊乱的理想靶点,但对于 HBV 感染患者而言,其 FXR 激活能通过抑制 NTCP,来阻断 HBV 入侵,还可以通过抑制内质网应激和炎症来保护肝细胞,然而 FXR 激活却可以促进 HBV 复制。

NTCP 是肝细胞基底膜上的关键胆汁酸转运蛋白,负责肝细胞对胆汁酸的摄取。在中国的一项病例报告中揭示了溶质载体家族 10 成员 1 (Solute Carrier Family 10 Member 1, SLC10A1) 基因变异在 ICP 发病中的作用,可通过损害 NTCP 功能参与 ICP 的发病过程^[22]。并且 SLC10A1 突变可严重抑制 HBV 感染和 NTCP 活性^[23]。NTCP 是 HBV 感染肝细胞的功能性受体,HBV 包膜蛋白与 NTCP 的特异性结合可竞争性抑制其胆汁酸转运功能,造成肝细胞对胆汁酸的摄取不足,导致 FXRa 失活,从而在转录上增强 HBV 的活性;并且血中的胆汁酸无法被有效清除,可导致血胆汁酸水平升高^[15],这均构成了 ICP 合并 HBV 感染发生的一种潜在关联。一项针对中国孕妇的全基因组关联研究进一步发现了一个东亚人群特有的基因座:其每个风险等位基因可使空腹总胆汁酸水平升高 6.12 $\mu\text{mol/L}$,并将 ICP 风险提升 16.56 倍。该基因座展现出了显著的乙型肝炎抵抗力,与 HBV 感染指标具有强相关性,均提示 ICP 与 HBV 感染之间存在深层的共同遗传效应机制,这一机制很可能源于 NTCP 介导的胆汁酸代谢通路与抗病毒防御网络的相互影响与失衡^[24]。对于 HBV 感染女性,HBV 与 NTCP 特异性结合,可导致胆汁酸转运功能障碍,造成血中胆汁酸淤积,从而发生 ICP 的风险也会提高,这也为 ICP 合并 HBV 感染孕妇的治疗以及临床管理提供了至关重要的分子生物学基础。

ABCB4、ABCB11、NR1H4 及 SLC10A1 在 ICP 合并 HBV 感染发挥着重要作用,ABCB4、ABCB11 与 ICP 具有强相关性,并间接参与 HBV 感染的病情进展,其中 ABCB11 编码的 BSEP 在 ICP 及 HBV 感染患者中均呈下调状态,SLC10A1 编码 NTCP 是胆汁酸转运的关键蛋白,又是 HBV 感染肝细胞的功能性受体,NR1H4 编码 FXR 作为胆汁酸激活的核受体,还可调节 HBV 复制。此外,有一个基因座可增加 ICP 的发病风险同时还可抵抗 HBV。综上所述,ICP 与 HBV 感染的发病机制在遗传易感性方面具有一定关联性。

3.2 免疫反应 妊娠期女性生理变化会伴随免疫系统复杂改变,为 ICP 发病提供了独特背景。在免疫细胞中,ICP 患者的 NK 细胞减少,巨噬细胞、中

性粒细胞和 T 细胞增加,并且在 ICP 患者中还观察到免疫细胞和滋养细胞之间的相互作用增强,特别是免疫基因活性增强的巨噬细胞^[25]。总胆汁酸水平升高可以将免疫反应从正常的辅助性 T 淋巴细胞(helper T lymphocytes 2, Th2)介导的反应转变为 Th1 介导的反应,这种转变可增加其胎儿窘迫的发生风险,其中 Th17/调节性 T 淋巴细胞失衡在 ICP 的病理进展中也起着重要作用^[26]。有研究表明,ICP 患者的免疫调节失衡表现为:关键炎症介质谱在 ICP 孕妇血清中呈现特征性升高,显著高于健康妊娠孕妇,这些因子可破坏母亲和胎儿之间的免疫平衡,还反映了病情的严重性,包括了白介素-6(interleukin-6, IL-6)、IL-17 以及和 Th1 和 Th17 相关的细胞因子(如肿瘤坏死因子 α 、IL-177),其中肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 的浓度与 IL-4、IL-6 水平之间存在显著关联,而与 Th2 相关的细胞因子如 IL-43 和 IL-10 水平则表达下降^[27, 28]。当 IL-6 浓度 $\geq 5.3 \text{ pg/ml}$ 时,可作为识别 ICP 风险的有效临界值,其病理意义高于炎症标志物功能,还可通过能抑制肝脏胆汁转运蛋白表达,从而导致胆汁酸代谢网失调^[29]。此外,TNF- α 也展现出最佳单一标志物的鉴别潜力,其表达水平结合 IL-4 和 IL-8 表达水平综合分析,能够很大程度提升其对 ICP 的识别能力^[28]。HBV 特异性 CD4⁺T 细胞可诱导 HBV 特异性 B 细胞和 CD8⁺T 细胞,其中 HBV 特异性 B 细胞产生抗体来控制 HBV 感染,而 HBV 特异性 CD8⁺T 细胞则破坏被感染的肝细胞,HBV 感染的原因之一是不能有效激活过继免疫,导致病毒特异性免疫细胞功能衰竭,其中病毒抗原可抑制免疫细胞的功能,诱导免疫耐受^[30]。HBV 特异性免疫激活可驱动 CD4⁺T 细胞向 Th2 表型偏移,通过分泌 IL-6、IL-8 等细胞因子形成促炎微环境,且 IL-6 升高水平与 HBV 病毒载量呈显著正相关^[31]。对于乙型肝炎 e 抗原阴性的慢性无症状 HBV 携带者的孕妇而言,其 Th22 细胞的增加会有助于滋养细胞存活和妊娠维持^[32]。HBV 感染患者中 Toll 样受体信号通路的活化可通过 IL-6 等细胞因子下调 NTCP,从而抑制 HBV 进入^[31, 33]。ICP 患者的总胆汁酸升高会将免疫反应从 Th2 主导转变为 Th1 主导,而在 HBV 感染患者中,则是向 Th2 表型偏移,两者偏移方向虽然不同但都会破坏正常的免疫稳态,此外两者的 IL-6 都呈现相同的上升趋势。

在 ICP 合并 HBV 感染背景下,会使免疫系统胆汁酸代谢相互作用更复杂。免疫调控与氧化应激形成双向作用网络会进一步放大损伤:一方面,HBV 可直接加剧氧化应激水平;另一方面,ICP 患者会因

胆汁酸蓄积导致氧化应激损伤加重,而在 HBV 感染背景下,ICP 疾病进展过程中氧化应激损伤更为严重,免疫系统过度激活,最终导致肝功能进一步恶化,新生儿出生体重更低,分娩时间提前^[34]。因此,氧化应激可能是连接 HBV 感染与 ICP 发病的核心环节,其既通过增强免疫反应中自由基爆发加重肝细胞损伤,又受控于胆汁酸代谢紊乱的影响,构成了连接 HBV 感染与 ICP 发病的动态桥梁。综上,尽管 ICP 与 HBV 感染患者的发病机制在免疫反应 Th 表型偏移方向相反,但两者也展现出了关联性,如两者的 IL-6 均呈上升趋势,两者的氧化应激水平均显著提高。

3.3 雌激素 ICP 的发病机制与激素的代谢调控密切相关,妊娠晚期雌激素和孕激素处于峰值水平,可通过多种机制干扰胆汁酸代谢,尤其是雌激素可显著下调肝细胞膜关键转运蛋白的表达,包括胆盐输出泵 BSEP 和多药耐药相关蛋白 2 的蛋白水平,直接损害胆汁酸的胆道排泄能力^[35]。17 β -雌二醇(17b-estradiol, E2)介导的 BSEP 表达抑制是导致 ICP 的一个病因因素,有一项动物实验表明雌激素受体 α (estrogen receptor α , ER α)直接与 FXR 作用,减弱了 FXR 信号,抑制了 BSEP 的表达,其代谢产物雌二醇-17 β -D-葡萄糖醛酸苷还可通过反式抑制作用直接干扰 BSEP 功能,形成双重打击机制,从而引起胆汁酸淤积^[36]。这均表明了雌激素可干扰胆汁酸代谢,从而诱发 ICP 的发病。

在 HBV 感染中,HBV X 蛋白可抑制 ER α 编码基因的转录活性,而 ER α 通过与肝细胞核因子 4 α 相互作用又可抑制 HBV 复制^[37]。有研究显示 ER α 有三个基因片段可显著增加 HBV 感染的风险,且 ER α 位点的遗传变异可影响中国人群对持续性 HBV 感染的易感性^[38]。并且在 HBV 感染背景下,HBV X 蛋白与 ER α 形成复合物,该复合物可激活致癌信号通路促进肝癌的发生发展^[39]。值得关注的是雌激素还通过 PI3K/Akt 信号级联调节肝内 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺调节性 T 淋巴细胞的增殖和激活,参与肝免疫调节^[40]。

总之,ICP 和 HBV 感染均与雌激素息息相关,在 ICP 患者中,ER α 可抑制 BSEP 的表达,从而引起胆汁酸淤积;对于 HBV 患者而言,ER α 有三个基因片段可显著增加 HBV 感染的风险,而 ER α 与肝细胞核因子 4 α 相互作用又可抑制 HBV 复制。二者可能通过雌激素代谢调控网络产生复杂的交互作用,具体关联值得未来深入探究。

4 小结与展望

综上所述,HBV 感染与 ICP 之间存在显著关

联,且 ICP 合并 HBV 感染会增加不良妊娠结局的风险,因此在孕期管理此类疾病至关重要。目前针对 ICP 合并 HBV 感染的治疗缺乏有效手段,未来需要更多临床研究来优化治疗方案,以改善母婴结局。在发病机制关联方面,遗传易感性主要体现在 ABCB11 编码的胆汁酸转运蛋白 BSEP 在 HBV 感染患者中下调,而 SLC10A1 编码的胆汁酸转运蛋白 NTCP 也是 HBV 的功能性受体,胆汁酸受体 FXR 则调节 HBV 复制。在免疫方面,ICP 合并 HBV 感染可导致免疫失衡与氧化应激形成双向作用网络,进一步加剧肝损伤。此外,雌激素在两者的发病机制中均起着重要作用,但具体的关联尚待研究。未来的研究应聚焦于它们之间的相互作用和共同的病理生理过程。

【参考文献】

- [1] Gao XX, Ye MY, Liu Y, et al. Prevalence and risk factors of intrahepatic cholestasis of pregnancy in a Chinese population [J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 16307.
- [2] Ruonan JM, Ting Wa, Yingsha Y, et al. Hepatitis B infection and intrahepatic cholestasis of pregnancy a systematic review and meta-analysis [J]. Medicine, 2020; 99(31): e21416.
- [3] Huang L, Chen Y, Ning W, et al. Correlations between maternal hepatitis B virus carrier status and Down's syndrome prenatal screening indicators and their effects on the screening results [J]. J Obstet Gynaecol, 2022, 42(7): 2793-8.
- [4] Zhang C, Wei H, Zhu YX. Adverse pregnancy outcomes and mother-to-child transmission in patients with hepatitis B virus infection and intrahepatic cholestasis of pregnancy [J]. Ginekol Pol, 2022, 93(5): 396-404.
- [5] Girling J, Knight CL, Chappell L, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Green-top Guideline No. 43 June 2022 [J]. BJOG, 2022, 129(13): e95-e114.
- [6] Granese R, Calagna G, Alibrandi A, et al. Maternal and neonatal outcomes in intrahepatic cholestasis of pregnancy [J]. Journal of Clinical Medicine, 2023, 12(13): 4407.
- [7] Zheng S, Zhang H, Chen R, et al. Pregnancy complicated with hepatitis B virus infection and preterm birth: a retrospective cohort study [J]. BMC Pregnancy Childbirth, 2021, 21(1): 513.
- [8] 张红,王春月. 乙型肝炎病毒感染合并妊娠期肝内胆汁淤积症对母婴妊娠结局的分析 [J]. 中国国境卫生检疫杂志, 2023, 46(2): 171-174.
- [9] 中华医学会妇产科学分会产科学组,中华医学会围产医学分会. 妊娠期肝内胆汁淤积症临床诊治和管理指南(2024 版)[J]. 中华妇产科杂志, 2024, 59(2): 97-107.
- [10] Badell ML, Prabhu M, Dionne J, et al. Society for maternal-fetal medicine consult series #69: Hepatitis B in pregnancy: updated guidelines [J]. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 2024, 230(4): B2-B11.
- [11] 王改存,朱喜增,闪海霞. UDCA 联合 SAMe 治疗慢性乙肝合并妊娠期 ICP 疗效及其不良妊娠结局影响因素分析 [J]. 中国计划生育学杂志, 2024, 32(4): 784-787.

- [12] Iannacone M, Guidotti L G. Immunobiology and pathogenesis of hepatitis B virus infection [J]. *Nature Reviews Immunology*, 2021, 22(1): 19-32.
- [13] Piechota J, Jelski W. Intrahepatic cholestasis in pregnancy: review of the literature [J]. *Journal of Clinical Medicine*, 2020, 9(5):1361.
- [14] Irungham K, Roderfeld M, Glimm H, et al. Cholestasis impairs hepatic lipid storage via AMPK and CREB signaling in hepatitis B virus surface protein transgenic mice [J]. *Laboratory Investigation*, 2020, 100(11): 1411-1424.
- [15] Sun Z, Huang C, Shi Y, et al. Distinct bile acid profiles in patients with chronic hepatitis b virus infection reveal metabolic interplay between host, virus and gut microbiome [J]. *Frontiers in Medicine*, 2021, 8:708495.
- [16] Bellafante E, Mcilvrde S, Nikolova V, et al. Maternal glucose homeostasis is impaired in mouse models of gestational cholestasis [J]. *Scientific Reports*, 2020, 10(1):11523.
- [17] Trauner M, Fuchs CD, Halilbasic E, et al. New therapeutic concepts in bile acid transport and signaling for management of cholestasis [J]. *Hepatology*, 2017, 65(4): 1393-404.
- [18] Wang J, Xu H, Liu Z, et al. Bile acid-microbiota crosstalk in hepatitis B virus infection [J]. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2024, 39(8): 1509-1516.
- [19] Appelman MD, Wettengel JM, Protzer U, et al. Molecular regulation of the hepatic bile acid uptake transporter and HBV entry receptor NTCP [J]. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids*, 2021, 1866(8):158960.
- [20] Ito K, Okumura A, Takeuchi J S, et al. Dual agonist of farnesoid X receptor and takeda g protein-coupled receptor 5 inhibits hepatitis b virus infection in vitro and in vivo [J]. *Hepatology*, 2021, 74(1): 83-98.
- [21] Han CY, Rho HS, Kim A, et al. FXR inhibits endoplasmic reticulum stress-induced NLRP3 inflammasome in hepatocytes and ameliorates liver injury [J]. *Cell Reports*, 2018, 24(11): 2985-2999.
- [22] Chen R, Deng M, Rauf YM, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy as a clinical manifestation of sodium-taurocholate co-transporting polypeptide deficiency [J]. *Tohoku J Exp Med*, 2019, 248(1): 57-61.
- [23] Cheng X, Wang Y, Tian J, et al. SLC10A1 S267F variant influences susceptibility to HBV infection and reduces cholesterol level by impairing bile acid uptake [J]. *Journal of Viral Hepatitis*, 2019, 26(10): 1178-1185.
- [24] Liu Y, Wei Y, Chen X, et al. Genetic study of intrahepatic cholestasis of pregnancy in Chinese women unveils East Asian etiology linked to historic HBV epidemic [J]. *J Hepatol*, 2025, 82(5): 826-835.
- [25] Tang M, Xiong L, Cai J, et al. Comprehensive analysis of scRNA-seq and bulk RNA-seq reveals transcriptional signatures of macrophages in intrahepatic cholestasis of pregnancy [J]. *Journal of Inflammation Research*, 2024, 17: 6863-6874.
- [26] 常庆芬, 侯娟, 张小菜. Th1/Th2 细胞平衡状态对妊娠期肝内胆汁淤积症患者胎儿窘迫的影响 [J]. *国际医药卫生导报*, 2024, 30(20):3412-3417.
- [27] Luo M, Wang L, Yao H, et al. Diagnostic and prognostic value of blood inflammation and biochemical indicators for intrahepatic cholestasis of pregnancy in Chinese pregnant women [J]. *Scientific Reports*, 2022, 12(1):20833.
- [28] Huang S, Liu Y, Guo N, et al. Serum profiles of inflammatory cytokines associated with intrahepatic cholestasis of pregnancy [J]. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 2022, 35(25): 10072-10081.
- [29] Biberoglu E, Kirbas A, Daglar K, et al. Role of inflammation in intrahepatic cholestasis of pregnancy [J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2016, 42(3): 252-257.
- [30] Zheng JR, Wang ZL, Feng B. Hepatitis B functional cure and immune response [J]. *Frontiers in Immunology*, 2022, 17(13):1075916.
- [31] Elbrolosy AM, Elabd NS, Elgedawy GA, et al. Toll- like receptor 2 polymorphism and IL-6 profile in relation to disease progression in chronic HBV infection: a case control study in egyptian patients [J]. *Clinical and Experimental Medicine*, 2023, 23(1):117-129.
- [32] Feng G, Sun Y, Wang S, et al. Phenotypes of peripheral CD4⁺ T helper cell subsets in pregnant women with HBeAg-negative chronic asymptomatic HBV carriers [J]. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2023, 13:1126311.
- [33] Roca Suarez AA, Plissonnier ML, Grand X, et al. TLR8 agonist selgantolimod regulates Kupffer cell differentiation status and impairs HBV entry into hepatocytes via an IL-6-dependent mechanism [J]. *Gut*, 2024, 73(12): 2012-2022.
- [34] Gao Q, Li X, Wang L, et al. The effect of intrahepatic cholestasis in pregnancy combined with different stages of hepatitis B virus infection on pregnancy outcomes: a retrospective study [J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2024, 24(1): 245.
- [35] Xiao J, Li Z, Song Y, et al. Molecular pathogenesis of intrahepatic cholestasis of pregnancy [J]. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2021, 2021: 1-10.
- [36] Song X, Vasilenko A, Chen Y, et al. Transcriptional dynamics of bile salt export pump during pregnancy: Mechanisms and implications in intrahepatic cholestasis of pregnancy [J]. *Hepatology*, 2014, 60(6): 1993-2007.
- [37] Nuermainmaiti A, Chang L, Yan Y, et al. The role of sex hormones and receptors in HBV infection and development of HBV-related HCC [J]. *Journal of Medical Virology*, 2023, 95(12):e29298.
- [38] Xie J, Ding Y, Li X, et al. Association of ESR1 gene polymorphisms with the susceptibility to Hepatitis B virus infection and the clinical outcomes [J]. *Journal of Medical Virology*, 2023, 95(2):e28510.
- [39] Huang P, Xu Q, Yan Y, et al. HBx/ERalpha complex-mediated LINC01352 downregulation promotes HBV-related hepatocellular carcinoma via the miR-135b-APC axis [J]. *Oncogene*, 2020, 39(18): 3774-3789.
- [40] Xu C, Su Y, Lu W, et al. Estrogen protects against postpartum Concanavalin A-induced hepatitis by promoting intrahepatic CD4⁺ CD25⁺ Treg expansion through activation of the PI3K/Akt signaling pathway in HBV-Tg mice [J]. *Virol J*, 2025, 22(1):245.

(收稿日期:2025-11-20;修回日期:2026-01-06)

(本文编辑:彭 羽)