

Crigler – Najjar 综合征 II 型妊娠期患者的 苯巴比妥治疗策略

Phenobarbital treatment strategy for pregnant patient with Crigler – Najjar syndrome type II

孙 卓, 安鹏姣, 张 波,
史亦丽

(中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院 药剂科, 疑难重症及罕见病国家重点实验室, 北京 100730)

SUN Zhuo, AN Peng – jiao,
ZHANG Bo, SHI Yi – li

(Department of Pharmacy, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, State Key Laboratory of Rare Diseases and Complex Diseases, Beijing 100730, China)

基金项目: 协和人才培养计划 B 类项目 (UGG06314)

作者简介: 孙卓 (1993 –), 女, 药师, 主要从事神经系统罕见病药物临床研究

通信作者: 张波, 主任药师

Tel: (010) 69159231

E – mail: zhangbopumch@163. com

史亦丽, 主任药师

Tel: (010) 69159231

E – mail: shiyl@pumch. cn

摘要:目的 本文旨在探讨 Crigler – Najjar 综合征 II 型 (CNS II 型) 妊娠期患者应用苯巴比妥治疗的用药策略, 重点分析治疗剂量、治疗周期、患者妊娠分期等与母婴结局的关系, 为该罕见病合并妊娠的治疗提供参考。**方法** 本研究通过系统检索 PubMed、Embase、Web of Science 和 Cochrane Library 数据库, 检索词包括: “Pregnancy” 和 “Crigler – Najjar syndrome type II”, 时间检索范围覆盖建库至 2025 年 3 月, 最终共筛选出 11 篇文章。**结果** 共纳入 11 例年龄介于 24 ~ 37 岁的 CNS II 型妊娠患者。其中 3 例未接受药物治疗, 2 例已知总胆红素水平, 分别为 7 和 8.5 mg · dL⁻¹, 3 例患者的新生儿 1 例健康, 1 例出现可自行消退的黄疸, 1 例出现胆汁淤积需要熊去氧胆酸治疗。其余 8 例患者总胆红素水平在 6.85 ~ 21.5 mg · dL⁻¹ 之间, 均接受苯巴比妥治疗, 剂量为 25 ~ 60 mg · day⁻¹。治疗后, 8 例新生儿中 1 例完全健康, 4 例出现不同程度的黄疸, 均接受 1 ~ 3 日光疗后恢复。对其中 3 例婴儿进行 6 个月至 11 年随访, 未见神经功能损伤。治疗过程中, 5 例患者接受了胆红素水平监测, 首月每周 1 次, 之后每月 1 次。**结论** 现有证据提示, 母体胆红素水平可能是影响新生儿结局的关键因素之一。当胆红素水平持续高于 8 ~ 10 mg · dL⁻¹ 时, 部分研究建议可在多学科评估下考虑药物干预。然而, 由于样本量极小, 且缺乏对照研究, 尚无法明确苯巴比妥使用与母婴结局之间的因果关系, 其临床获益仍需更多研究验证。如选择苯巴比妥干预, 可于孕早期开始用药并至生产, 剂量建议低于 60 mg · day⁻¹, 且治疗期间应密切监测母血总胆红素浓度, 首月每周 1 次, 之后每月 1 次, 以保障用药安全。

关键词: 苯巴比妥; Crigler – Najjar 综合征 II 型; 妊娠期

DOI: 10. 13699/j. cnki. 1001 – 6821. 2026. 06. 013

中图分类号: R969 **文献标志码:** B

文章编号: 1001 – 6821 (2026) 06 – 0835 – 05

Abstract: Objective This article aims to explore the medication strategy for the treatment of type II Crigler – Najjar syndrome (CNS II) during pregnancy with phenobarbital, focusing on the relationship between treatment dosage, treatment duration, and gestational stage of the patient with maternal and neonatal outcomes, providing a reference for the treatment of this rare disease during pregnancy. **Methods:** This study systematically searched the PubMed, Embase, Web of Science, and Cochrane Library database using the keywords “Pregnancy” and “Crigler – Najjar syndrome II” with the logical connector “and”. The time range covered from the establishment of the database to March 2025. A total of 11 articles were screened. **Results** A total of 11 patients with

CNS II during pregnancy were included. Among them, 3 cases did not receive drug treatment, and 2 cases had known total bilirubin levels, which were $7 \text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}$ and $8.5 \text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}$, respectively. Among the 3 cases, 1 newborn was healthy, 1 had jaundice that could subside on its own, and 1 had jaundice that required ursodeoxycholic acid treatment. The total bilirubin levels of the remaining 8 cases were between 6.85 and $21.5 \text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}$, and all received phenobarbital treatment, with a dosage of $25 - 60 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$. After treatment, 1 out of 8 newborns was completely healthy, 4 had varying degrees of jaundice, and all received 1 - 3 days of phototherapy and recovered. Follow-up was conducted for 6 months to 11 years for 3 of the infants, and no neurological damage was observed. During the treatment process, 5 patients received bilirubin level monitoring, once a week in the first month and once a month thereafter.

Conclusion The current evidence suggests that the maternal bilirubin level may be one of the key factors influencing the neonatal outcome. When the bilirubin level remains above $8 - 10 \text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}$, some studies recommend considering drug intervention under multidisciplinary assessment. However, due to the extremely small sample size and the lack of controlled studies, the causal relationship between the use of phenobarbital and maternal and infant outcomes cannot be clearly determined. The clinical benefits of phenobarbital use still need to be verified by more research. After thorough assessment by the treatment team, if phenobarbital intervention is chosen, it can be started in the early stage of pregnancy and continued until delivery, with a recommended dose of less than $60 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$. During the treatment period, the maternal total bilirubin concentration should be closely monitored, once a week in the first month and once a month thereafter, to ensure the safety of medication.

Key words: phenobarbital; Crigler - Najjar syndrome type II; pregnancy

Crigler - Najjar 综合征 (Crigler - Najjar syndrome, CNS) 是一种罕见的常染色体隐性遗传性疾病,全球发病率约为 $0.6 - 1/100$ 万^[1],是由胆红素鸟苷二磷酸葡萄糖 (Uridine ~ 5' - diphospho - D - glucose, UDP) 醛酸转移酶 1A1 (UDP - glucuronosyltransferase 1A1, UGT1A1) 活性完全缺乏 (I 型) 或部分缺乏 (II 型) 所导致的非结合性高胆红素血症^[2]。目前, CNS I 型患者临床表现为严重的非共轭性高胆红素血症,其治疗的核心目的是积极降低胆红素水平,以预防胆红素诱导的神经功能障碍 (bilirubin - induced neurological dysfunction, BIND) 或核黄疸。目前,肝移植是唯一可以根治 CNS I 型疾病的方法,光疗、口服磷酸钙、白蛋白输注和血浆置换分别能在不同程度上改善患者病情。而 CNS II 型患者临床表现为较轻的非偶联性高胆红素血症,苯巴比妥为一线治疗手段,推荐剂量为每日 2 ~ 3 次,每次 $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,光疗也可以作为治疗选择之一^[3]。

妊娠期 CNS 患者体内的胆红素水平升高,游离胆红素可以穿过胎盘屏障,影响胎儿自身的胆红素代谢能力,进而引起胆红素在胎儿体内的蓄积,增加黄疸发生的严重程度,若游离胆红素进入胎儿大脑,可能会对胎儿的神经系统造成损害,因此妊娠期 CNS 患者的治疗应尤为注意。根据苯巴比妥在妊娠期癫痫患者中的随访数据,患者经苯巴比妥治疗后对胎儿具有中等程度的致畸风险^[4],但此风险与药物剂量呈正相

关,对于妊娠期的 CNS II 型患者是否可以使用苯巴比妥进行治疗,以及使用苯巴比妥治疗的具体方案还需要综合评估。

苯巴比妥药理作用机制及适应症 苯巴比妥是一种巴比妥酸衍生物,主要用于治疗焦虑、失眠 (用于睡眠时间短早醒患者)、癫痫以及运动障碍^[5-6]。此外,苯巴比妥可以诱导肝脏微粒体葡萄糖醛酸转移酶活性,促进游离胆红素与葡萄糖醛酸结合,形成结合胆红素,从体内排出,因此也可用作抗高胆红素血症药^[5-6]。对于治疗不同适应症,苯巴比妥的剂量也具有一定差异,失眠的患者,每天需服用药物 $30 - 100 \text{ mg}$,对于需要镇静的患者,每天服用药物 2 ~ 3 次,每次 $15 - 30 \text{ mg}$;对于需要抗惊厥的患者,每日 $90 - 180 \text{ mg}$,在晚上 1 次顿服,或每次 $30 - 60 \text{ mg}$,每日 3 次;对于需要抗高胆红素血症的患者,一次 $30 - 60 \text{ mg}$,每日 3 次。

苯巴比妥药代动力学特征 苯巴比妥的口服生物利用度为 $>95\%$,达到峰值的时间浓度为 $0.5 - 4.0 \text{ h}$ 。苯巴比妥酸盐是一种弱酸, $\log P$ 值为 1.7,具有一定的亲脂性,被吸收并迅速分布到所有组织和体液中,在脑、肝和肾中含量很高。此外,苯巴比妥主要通过肝微粒体酶系统代谢,血浆半衰期为 $70 - 140 \text{ h}$ 。25% 至 50% 的苯巴比妥通过尿液排泄^[7-12]。

苯巴比妥妊娠安全性 自 2015 年 6 月 30 日始,美国食品药品监督管理局 (FDA) 要求妊娠期用

药需要遵循“妊娠与哺乳标示 (PLLR) 规则”, 但苯巴比妥 1912 年在 FDA 获批上市, 说明书中仍按照 ABCDX 妊娠分类系统进行药物妊娠安全分类, 其妊娠期安全用药等级为 D 级, 苯巴比妥容易穿过胎盘屏障, 并分布于整个胎儿组织, 最高浓度见于胎盘、胎儿肝脏和脑, 因此孕妇使用苯巴比妥可能会导致胎儿损伤^[13]。

因此, 本文重点分析治疗剂量、治疗周期、患者妊娠分期等与母婴结局的关系, 为该罕见病合并妊娠的治疗提供参考。

研究方法

本研究遵循系统综述报告规范 (PRISMA 2020 声明) 开展文献检索与筛选。由 2 名研究者独立进行文献检索、筛选及数据提取, 并进行交叉核对; 如出现分歧, 由第 3 名研究者讨论后裁定。

检索数据库包括 PubMed、Embase、Web of Science 和 Cochrane Library。检索时间为建库至 2025 年 3 月。检索词包括: “Pregnancy” 和 “Crigler – Najjar syndrome type II”。

纳入标准 ①明确诊断为 CNS II 型; ②处于妊娠期; ③报道了母体胆红素水平、治疗方案及妊娠结局;

④病例报告或病例系列研究。

排除标准 ①重复发表文献; ②综述、会议摘要或无原始病例数据; ③无法获取完整临床信息的研究。

初筛获得文献 60 篇, 去重后 18 篇, 经标题、摘要和内容筛选后纳入 11 篇, 全文评估后最终纳入 11 例病例^[14–24]。文献筛选流程见图 1。

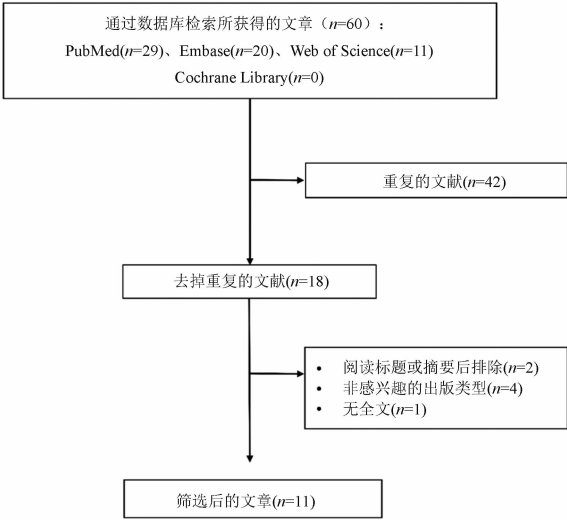


图 1 文献筛选流程图
Figure 1 Flowchart of literature screening

表 1 妊娠期 Crigler – Najjar 综合征 II 型患者的苯巴比妥治疗信息汇总^[14–24]
Table 1 Summary of information on phenobarbital treatment for patients suffering type II Crigler – Najjar syndrome during pregnancy [14–24]

病例号	年龄 (岁)	基线胆红素水平 (mg · dL ⁻¹)	干预措施	苯巴比妥剂量 (mg · day ⁻¹)	治疗起始时间	治疗持续时间	胆红素监测频率	新生儿结局	新生儿黄疸	光疗	随访结果
1	37	–	苯巴比妥	25	孕早期	全孕期	每月 1 次 (QM)	健康	否	否	健康 (1 岁)
2	33	总胆红素 11.8; 间接胆红素 10.8	苯巴比妥	30	孕早期	孕早期至分娩	首月每周 1 次 (QW), 后 QM	黄疸	是	3 天	胆红素稳定 (6 个月)
3	29	总胆红素 21.5; 结合胆红素 0.94	苯巴比妥	60	孕早期	整个孕期	–	黄疸	是	1 天	–
4	24	总胆红素 6.85; 间接胆红素 6.14	苯巴比妥	30	孕早期	孕早期至分娩	首月 QW, 后每月 QM	健康	否	否	–
5	–	总胆红素 8.5	未治疗	–	–	–	–	黄疸	是	否	健康
6	24	总胆红素 15.1; 直接胆红素: 0.8	苯巴比妥	60	孕早期	全孕期	QM	黄疸	是	3 天	健康 (2 岁)
7	–	未报告	光疗 (孕早期) + 苯巴比妥 (孕中期至分娩)	60	孕中期	孕中期至分娩	–	健康	否	否	–
8	30	总胆红素 7.0	未治疗	–	–	–	–	健康	否	否	1.5 岁突发雷氏综合征死亡
9	27	总胆红素 13.7	光疗	–	孕早期	孕早期至分娩	孕早期至分娩	黄疸	是	3 天	健康 (11 岁)
10	–	–	未治疗	–	–	–	–	胆汁淤积	否	熊去氧胆酸	健康 (6 个月)
11	22	总胆红素 12; 直接胆红素 1.1; 间接胆红素 10.9	苯巴比妥	60	孕早期	孕早期至分娩	首月 QW, 后每月 QM	健康	否	否	–

注: / 代表未获得

结 果

本研究共纳入11例CNS II型妊娠期患者,其基线特征、干预措施及母婴结局详见表1。

总体来看,患者年龄为22~37岁。3例患者未接受药物治疗,其母体总胆红素水平较低($7.0 \sim 8.5 \text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}$),新生儿结局良好,但1例出现黄疸,1例出现胆汁淤积需要熊去氧胆酸治疗。其余8例患者母体总胆红素水平较高($6.85 \sim 21.50 \text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}$),均接受苯巴比妥治疗($25 \sim 60 \text{ mg} \cdot \text{day}^{-1}$),多数在孕早期开始并持续至分娩。经治疗后,母体胆红素水平均得到不同程度控制。新生儿方面,8例中4例出现黄疸,均接受1~3天光疗后恢复,未见严重并发症。随访资料显示(6个月至11年),未发现神经系统损伤。

个别特殊情况包括:1例患者孕前长期使用苯巴比妥,孕期减量后仍维持良好控制;1例基线胆红素显著升高($21.5 \text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}$)的患者,经较高剂量($60 \text{ mg} \cdot \text{day}^{-1}$)治疗后仍可接受的新生儿结局;另有1例新生儿于1.5岁死于雷氏综合征,考虑与母体疾病及用药无直接关联。8例孕妇中5例孕妇接受了胆红素水平的监测,基本为首月每周监测1次,此后每月监测1次。

下面进行分组比较分析,首先,比较用药组与未用药组,本研究共纳入未使用苯巴比妥患者3例,使用苯巴比妥患者8例。未用药组中,1例新生儿健康,1例出现轻度黄疸但无需治疗和另1例出现胆汁淤积需要熊去氧胆酸治疗;用药组中,8例中4例新生儿出现黄疸,均需光疗。从胆红素水平来看,未用药组母体总胆红素水平较低($7 \sim 8.5 \text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}$),而用药组基线水平更高($6.85 \sim 21.5 \text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}$)。提示新生儿黄疸发生可能与母体胆红素水平相关,而非单纯由苯巴比妥使用决定。其次,不同剂量分组分析。将苯巴比妥剂量分为低剂量组($25 \sim 30 \text{ mg} \cdot \text{day}^{-1}$)与高剂量组($60 \text{ mg} \cdot \text{day}^{-1}$)。低剂量组中,新生儿黄疸发生率稍低,且部分无需治疗;高剂量组中,虽均出现新生儿黄疸,但经1~3天光疗均恢复,未见严重并发症。由于样本量有限,尚不能明确剂量与新生儿黄疸严重程度之间的量效关系,但未观察到高剂量显著增加不良结局风险。最后,治疗时机分析,7例患者在孕早期开始用药,1例在孕中期开始用药。现有数据未显示不同启动时机对新生儿结局存在明显差异,但早期干预有助于更稳定控制母体胆红素水平。

综上,经过苯巴比妥治疗的8例孕妇均成功诞下

新生儿,并且随访到的3例新生儿均没有神经损害。且由于本研究内8例患者中7例均是在孕早期就开始苯巴比妥治疗,且持续到生产,因此当发现患者体内总胆红素水平高时,可以即刻干预,但考虑到样本量较小,还需扩大样本量进一步观察。此外,8例孕妇中5例孕妇接受了胆红素水平的监测,以防胆红素水平过高。

结 论

Taylor等的研究表明,未经治疗的CNS I型患者体内总胆红素水平可达 $20 \text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}$,其婴儿虽出生时表现正常,但于18月龄时出现抽搐^[25]。现有证据提示,母体胆红素水平可能是影响新生儿结局的关键因素之一。当胆红素水平持续高于 $8 \sim 10 \text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}$ 时,部分研究建议可在多学科评估下考虑药物干预^[14]。然而,由于样本量极小,且缺乏对照研究,尚无法明确苯巴比妥使用与母婴结局之间的因果关系,其临床获益仍需更多研究验证。尽管苯巴比妥被认为具有致畸潜力,但文献报道其致畸剂量通常高达 $750 \sim 1\,500 \text{ mg} \cdot \text{day}^{-1}$ ^[4,26],本综述所纳入病例的苯巴比妥治疗剂量范围为 $25 \sim 60 \text{ mg} \cdot \text{day}^{-1}$,均未观察到致畸现象,但仍需更大样本研究进一步验证其安全性。

基于现有证据,建议将妊娠期母体总胆红素水平控制在 $8 \sim 10 \text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}$ 以下。如决定使用苯巴比妥,初始治疗剂量建议低于 $60 \text{ mg} \cdot \text{day}^{-1}$,且一旦发现胆红素水平升高即可开始干预,并可以持续治疗至分娩。治疗期间应规范监测胆红素水平:首月每周1次,之后每月1次。此外,需注意联合用药,①应避免与高蛋白结合率药物联用,以防竞争白蛋白结合位点导致游离胆红素升高,增加新生儿核黄疸风险;②苯巴比妥作为肝酶诱导剂,可加速经葡萄糖醛酸转移酶代谢药物的清除,需依据治疗药物监测结果及时调整剂量;③本品可干扰叶酸吸收,建议妊娠期补充叶酸以降低胎儿神经管缺陷风险;④产后需密切监测新生儿是否出现苯巴比妥戒断症状,如嗜睡、惊厥、反应低下等^[5-6]。

参考文献:

- [1] EBRAHIMI A, RAHIM F. Crigler - Najjar syndrome: Current perspectives and the application of clinical genetics [J]. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2018, 18(3):201-211.
- [2] STRASSBURG C P. Hyperbilirubinemia syndromes (Gilbert - Meulengracht, Crigler - Najjar, Dubin - Johnson, and Rotor

- syndrome) [J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2010, 24(5): 555—571.
- [3] SAMBATI V, LAUDISIO S, MOTTA M, *et al.* Therapeutic options for Crigler – Najjar syndrome: A scoping review [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(20):11006.
- [4] TOMSON T, BATTINO D, BROMLEY R, *et al.* Management of epilepsy in pregnancy: A report from the international league against epilepsy task force on women and pregnancy [J]. *Epileptic Disord*, 2019, 21(6):497—517.
- [5] FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). The label of phenobarbital [EB/OL]. 2022 – 11 – 17. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/215910s0001bl.pdf.
- [6] 中华医学会儿科学分会新生儿学组. 新生儿高胆红素血症诊疗指南 (2025) [S]. 中华儿科杂志, 2025, 63(4): 338—350.
- [7] PATSALOS PN, BERRY D J, BOURGEOIS B F, *et al.* Antiepileptic drugs – best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: A position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies [J]. *Epilepsia*, 2008, 49(7):1239—1276.
- [8] NELSON E, POWELL J R, CONRAD K, *et al.* Phenobarbital pharmacokinetics and bioavailability in adults [J]. *J Clin Pharmacol*, 1982, 22(2–3):141—148.
- [9] PITLICK W, PAINTER M, PIPPENGER C. Phenobarbital pharmacokinetics in neonates [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 1978, 23(3):346—350.
- [10] TURCANT A, DELHUMEAU A, PREMEL – CABIC A, *et al.* Thiopental pharmacokinetics under conditions of long – term infusion [J]. *Anesthesiology*, 1985, 63(1):50—54.
- [11] PATSALOS P N, ZUGMAN M, LAKE C, *et al.* Serum protein binding of 25 antiepileptic drugs in a routine clinical setting: A comparison of free non – protein – bound concentrations [J]. *Epilepsia*, 2017, 58(7):1234—1243.
- [12] PATSALOS P N, SPENCER E P, BERRY D J. Therapeutic drug monitoring of antiepileptic drugs in epilepsy: A 2018 update [J]. *Ther Drug Monit*, 2018, 40(5):526—548.
- [13] STRASSBURG C P. Hyperbilirubinemia syndromes (Gilbert – Meulengracht, Crigler – Najjar, Dubin – Johnson, and Rotor syndrome) [J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2010, 24(5): 555—571.
- [14] PASSUELLO V, PUHL A G, WIRTH S, *et al.* Pregnancy outcome in maternal Crigler – Najjar syndrome type II: A case report and systematic review of the literature [J]. *Fetal Diagn Ther*, 2009, 26(3):121—126.
- [15] SINGH S, TAYADE S, MAKHIJA N, *et al.* A case of crigler – najjar syndrome type II during pregnancy and its management [J]. *Cureus*, 2024, 16(4):e59075.
- [16] CREEPER K, GRAHAM D. Crigler – Najjar type II in pregnancy: A case report [J]. *Obstet Med*, 2023, 16(3):184—186.
- [17] CHAUBAL A N, PATEL R, CHOKSI D, *et al.* Management of pregnancy in Crigler Najjar syndrome type 2 [J]. *World J Hepatol*, 2016, 8(11):530—532.
- [18] SMITH JF J R, BAKER J M. Crigler – Najjar disease in pregnancy [J]. *Obstet Gynecol*, 1994, 84(4 Pt 2):670—672.
- [19] BANSAL S, JAIN S, RATHI P M, *et al.* Effects of high bilirubin level in pregnancy in Crigler – Najjar syndrome type 2: An extremely rare but important clinical entity to recognize [J]. *Med J Armed Forces India*, 2023, 79(5):597—600.
- [20] HOLSTEIN A, PLASCHKE A, LOHSE P, *et al.* Successful photo – and phenobarbital therapy during pregnancy in a woman with Crigler – Najjar syndrome type II [J]. *Scand J Gastroenterol*, 2005, 40(9):1124—1126.
- [21] ITO T, KATAGIRI C, IKENO S, *et al.* Phenobarbital following phototherapy for Crigler – Najjar syndrome type II with good fetal outcome: A case report [J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2001, 27(1): 33—35.
- [22] WILSON J H, SINAASAPPEL M, LOTGERING F K, *et al.* Recommendations for pregnancies in patients with Crigler – Najjar syndrome[J/OL]. *Jimd Rep*, 2013, 7:59—62.
- [23] SANGSARI R, SAEEDI M, MIRNIA K, *et al.* Inspissated bile syndrome and Crigler – Najjar syndrome type II: When two rare conditions converge. *Case Rep Pediatr*. 2025 Oct 6; 2025: 4964181.
- [24] Venkatesh Pabbiseti, Keerthi Reddy A, Srujan Kumar DasyamA, *et al.* RARE CASE OF CONGENITAL HYPERBILIRUBINEMIA IN PREGNANCYCRIGLER – NAJJAR SYNDROME – II [J]. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*, 8, S125—S126
- [25] TAYLOR W G, WALKINSHAW S A, FARQUHARSON R G, *et al.* Pregnancy in Crigler – Najjar syndrome. Case report [J]. *Br J Obstet Gynaecol*, 1991, 98(12):1290—1291.
- [26] BROMLEY R, ADAB N, BLUETT – DUNCAN M, *et al.* Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: Congenital malformation outcomes in the child [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2023, 8(8):CD010224.

(本文编辑:冀希炜 收稿日期 2026 – 01 – 07)