

# 胆汁淤积性肝病诊断治疗专家共识

胆汁淤积性肝病诊断治疗专家委员会

胆汁淤积性肝病是一组以胆汁淤积为主要表现的临床常见疾病。近年来,对该病的诊断治疗取得迅速进展。基于此,《中华实验和临床感染病杂志(电子版)》与《中国肝脏病杂志(电子版)》编辑部组织国内部分专家对相关资料进行整理分析,形成了《胆汁淤积性肝病诊断治疗专家共识》(以下简称《共识》)。

本《共识》是基于目前胆汁淤积性肝病的诊断治疗最新成果,遵照循证医学的原则编写的,共识依据的循证医学证据等级见表2。《共识》经过专家委员会讨论,可作为当前胆汁淤积性肝病治疗的参考。胆汁淤积性肝病的诊断治疗受多种因素的影响,应在规范化基础上进行个体化治疗以达到最佳治疗效果。随着相关临床证据的不断积累,专家委员会将对《共识》内容进行更新。

表1 文中出现的缩写对照

中文名称	缩写	英文全称
碱性磷酸酶	AKP	alkaline phosphatase in serum
正常值上限	ULN	upper limit of normal
谷氨酰转肽酶	γGT	γ-glutamyltranspeptidase in serum
良性复发性肝内胆汁淤积	BRIC	benign recurrent intrahepatic cholestasis
进行性家族性肝内胆汁淤积	PFIC	progressive familial intrahepatic cholestasis
超声内镜	EUS	endoscopic ultrasound
磁共振胰胆管成像	MRCP	magnetic resonance cholangiopancreatography
诊断性内镜逆行胰胆管造影	ERCP	endoscopic retrograde cholangiopancreatography
抗线粒体抗体	AMA	anti-mitochondrial antibody
熊去氧胆酸	UDCA	ursodeoxycholic acid
S-腺苷-L-蛋氨酸	SAMe	S-adenosyl-L-methionine
三磷酸腺苷	ATP	adenosine triphosphate
血浆置换	PE	plasma exchange
分子吸附再循环	MARS	albumin dialysis
血浆灌流	PSH	plasma separate and hemoperfusion
托尼荼酸	GALLE-DONAU	GALLE-DONAU
抗核抗体	ANA	antinuclear antibody
原发性胆汁性肝硬化	PBC	primary biliary cirrhosis
原发性硬化性胆管炎	PSC	primary sclerosing cholangitis
硬化性胆管炎	SC	sclerosing cholangitis
炎症性肠病	IBD	inflammatory bowel disease
溃疡性结肠炎	UC	ulcerative colitis
妊娠肝内胆汁淤积症	ICP	intrahepatic cholestasis of pregnancy
产科胆汁淤积症	OC	obstetric cholestasis
国家食品药品监督管理局	SFDA	state food and drug administration
丙氨酸氨基转移酶	ALT	alanine aminotransferase
胆汁酸暴露时间	ET	exposed time
孕龄	GA	gestational age
胆汁酸	BA	bile acid
乙型肝炎病毒	HBV	hepatitis B virus
戊型肝炎病毒	HEV	hepatitis E virus
自身免疫性肝炎	AIH	autoimmune hepatitis
巨细胞病毒	CMV	cytomegalovirus
天门冬氨酸氨基转移酶	AST	aspartate aminotransferase
总胆红素	TBil	total bilirubin
血浆凝血酶原时间	PT	prothrombin time
平均红细胞体积	MCV	mean corpuscular volume

一、胆汁淤积性肝病的定义、分类及诊断流程

1. 胆汁淤积性肝病的定义:胆汁淤积性肝病是各种原因引起的胆汁形成、分泌和(或)胆汁排泄异常引起的肝脏病变<sup>[1]</sup>。根据病因可分为肝细胞性胆汁淤积、胆管性胆汁淤积及混合性胆汁淤积。胆汁淤积持续超过6个月称为慢性胆汁淤积。生化指标方面,建议 AKP 水平高于1.5倍ULN,并且  $\gamma$ GT 水平高于3倍ULN可诊断胆汁淤积性肝病。

2. 常见成人胆汁淤积性肝病的病因分类<sup>[2]</sup>(见表3)。

表2 数据类型相应的循证医学证据等级

证据等级	数据类型
I	Meta 分析或多项随机的试验结果
II	单项随机试验或非随机的实验研究结果
III	病例报道研究或专家的推荐意见

表3 常见成人胆汁淤积性肝病的病因分类

肝细胞性胆汁淤积	胆管细胞性胆汁淤积
脓毒血症、内毒素血症	原发性胆汁性肝硬化
各型病毒性肝炎	原发性硬化性胆管炎
酒精或非酒精性脂肪性肝病	PBC、PSC 与 AIH 重叠综合征
药物或胃肠外营养介导的胆汁淤积	IgG4 相关性胆管炎
遗传性疾病:良性复发性肝内胆汁淤积(BRIC)	特发性成人肝内胆管缺失症
进行性家族性肝内胆汁淤积(PFIC)	胆管板畸形:胆管错构瘤、Caroli 综合征
ABCB4 基因缺陷	囊性纤维化
妊娠期肝内胆汁淤积(ICP)	药物介导胆管病
红细胞生成性原卟啉病	移植物抗宿主病
恶性浸润性疾病:如血液病、转移癌	继发性硬化性胆管炎:如各种形式的胆管结石症、缺血性胆管病(遗传性出血性毛细血管扩张症、结节性多发性动脉炎及其他形式的脉管炎)、AIDS 及其他形式免疫抑制相关的感染性胆管炎
良性浸润性疾病:如淀粉样变性、肝结节病和	
其他肉芽肿病、糖元累积病	
副肿瘤综合征:如 Hodgkin 病、肾癌	
胆管板畸形:如先天性肝纤维化	
结节性再生性增生	
血管病:如 Budd-Chiari 综合征、静脉闭塞性病、充血性肝病	
肝硬化(任何原因)	

3. 成人胆汁淤积性肝病的诊断流程<sup>[3,4]</sup>:疑似胆汁淤积初步诊断步骤如下(图1)。

- (1) 询问病史、既往史、家族史、药物治疗史和酒精摄入情况;
- (2) 体格检查;
- (3) 腹部超声、CT 检查,以除外肝外胆管阻塞,必要时可行 EUS 检查以评价远端是否存在胆道梗阻;
- (4) MRCP 对于未能解释的胆汁淤积患者可以进行,ERCP 应该用于高度选择的病例,如果预期没有治疗需要,MRCP 或 EUS 应优先于 ERCP,这是由于 ERCP 相关并发症的发生率和病死率高于 EUS 及 MRCP;

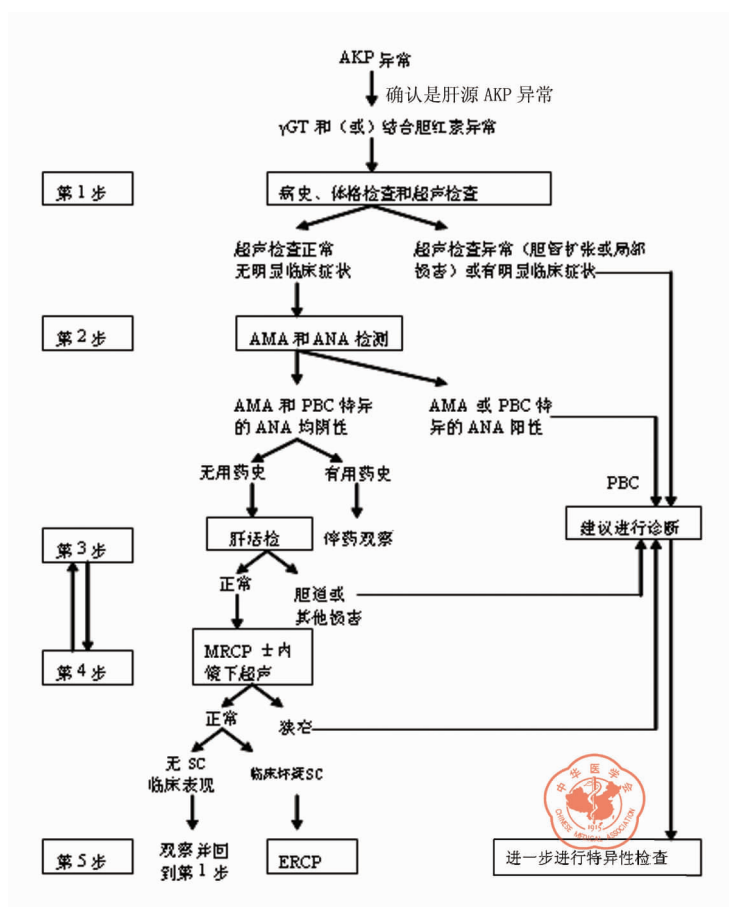


图1 成人胆汁淤积性肝病的诊断流程

(5) 实验室检查包括肝功能、病毒血清学检查以及筛查肝病自身抗体等;

(6) 对于未能解释的肝内胆汁淤积或 AMA 阴性患者可考虑肝活检术。

推荐:(1) 详细的病史和体格检查是重要的(Ⅲ);(2) 超声、CT 是鉴别肝内、肝外胆汁淤积的一线无创性成像方法(Ⅲ);(3) 对于慢性肝内胆汁淤积的成人患者血清 AMA 检测是必需的(Ⅲ);(4) MRCP、EUS、ERCP 肝活检等是可以考虑的更进一步检查(Ⅱ)。

## 二、胆汁淤积性肝病的治疗

1. 病因治疗:针对导致胆汁淤积性肝病不同原因进行有针对性的治疗。

2. 症状治疗:

(1) UDCA:多数胆汁淤积性肝病可以通过服用 UDCA 达到这一治疗目标。UDCA 可以促进内源性胆酸排泌,改变 BA 的组成,增加亲水性胆酸的比例,保护肝细胞和胆管细胞免受有毒性胆酸的毒害,阻止疏水性胆酸对线粒体膜的干扰,抑制肝细胞凋亡,显著改善血清肝功能结果的同时可以改善肝组织学特征,阻止肝纤维化、肝硬化、食道静脉曲张的进一步发展,延长患者的生存时间<sup>[5]</sup>。

(2) 糖皮质激素和其他免疫抑制剂:糖皮质激素通过阻止细胞因子的产生和黏附分子的表达而限制 T 淋巴细胞的活化,同时可选择性地抑制 B 淋巴细胞产生抗体<sup>[2]</sup>。硫唑嘌呤在体内分解为巯嘌呤,具有嘌呤拮抗作用,能抑制 DNA 合

成,从而抑制淋巴细胞增殖而产生免疫抑制作用<sup>[2]</sup>。小剂量的硫唑嘌呤即可抑制细胞免疫。在部分胆汁淤积性肝病患者的治疗中,两者联合应用可减少糖皮质激素的用量,增强疗效,减少不良反应。

(3) SAME: SAME 是存在于人体组织的一种生理活性分子,是由 SAME 合成酶催化蛋氨酸和 ATP 而合成的<sup>[6]</sup>。SAME 在肝脏内通过转甲基作用增加膜磷脂的生物合成,增加膜流动性并增加  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$  ATP 酶活性,加快胆酸转运;同时通过转巯基作用,增加生成细胞内主要解毒剂谷胱甘肽和半胱氨酸,增加肝细胞的解毒作用和对自由基的保护作用,生成的牛磺酸可与胆酸结合,增加其可溶性,对肝内胆汁淤积有一定防治作用。

(4) ERCP 和内镜下治疗:诊断性 ERCP 在过去对于怀疑 PSC 的诊断是标准选择<sup>[7]</sup>,在仅进行诊断性 ERCP 检查时,并发症的发生率很低,但当镜下干预如球囊扩张、内镜下乳头肌切开及支架植入时其并发症的发生率升高到 14% 以上<sup>[7]</sup>。

(5) 肝移植术:肝移植术可显著改善晚期胆汁淤积性肝病患者的生存期<sup>[8,9]</sup>。移植指征与其他原因所致肝衰竭相同:生活质量不能耐受的失代偿期肝硬化患者,或由于难治性腹水和自发性细菌性腹膜炎、反复静脉曲张破裂出血、肝性脑病或肝细胞癌而预期寿命短于 1 年的患者,应到肝移植中心进行评估。

(6) 血液净化治疗:胆汁淤积性肝病在不同程度上存在自身抗体及免疫复合物,与疾病的发生发展有一定的相关性。此外,胆汁淤积导致一些物质在体内蓄积,导致瘙痒等症状,甚至造成神经系统、心脏和肾脏等器官的继发性损伤。利用血液净化技术,清除体内致病物质和有害物质,有可能改善病情或缓解症状。目前应用于胆汁淤积性疾病治疗的人工肝支持手段主要有 PE、PSH 和 MARS 等方法,主要应用于胆汁淤积性肝病患者出现重度黄疸或严重瘙痒症的治疗。

瘙痒症是肝内胆汁淤积症的常见表现,严重瘙痒显著影响患者的生活质量。导致瘙痒的原因尚不清楚,可能与胆汁淤积的某些物质在体内蓄积影响了神经传导有关。应用血浆置换、血浆吸附或分子吸附再循环等血液净化手段,可以明显缓解胆汁淤积的瘙痒症状,对药物治疗无效或药物治疗禁忌的患者可考虑应用(Ⅲ)<sup>[10-13]</sup>。

尽管血浆置换能够清除血液循环中的自身抗体和免疫复合物,但没有证据表明血浆置换能改善自身免疫相关的胆汁淤积性疾病的病程和预后。对于出现重度黄疸或肝衰竭的胆汁淤积性肝病,可选择非生物型人工肝或生物型人工肝进行支持,可缓解病情进展或作为肝脏移植的过渡性治疗(Ⅲ)<sup>[14]</sup>。

(7) 中医中药及其他治疗:① 胆汁淤积性肝炎属于中医黄疸病的范畴。湿热内蕴中焦,熏蒸肝胆,肝失疏泄,胆汁外溢,是基本病因病机。病位主要在肝胆、脾胃,病久亦可及肾。常用清热利湿、活血化瘀、凉血、化痰等方法,辨证论治是主要原则;② GALLE-DONAU 是由一萘乙酸和甲基苯甲醇烟酸酯组成的复方制剂<sup>[15]</sup>,其作为水相/固相双相胆汁分泌促进药,具有促进生理性胆汁分泌的特点,同时, GALLE-DONAU 具有良好的抗炎作用,通过减轻汇管区、毛细胆管的炎性水

肿,有利于缓解肝内胆汁淤积。

### 三、常见胆汁淤积性肝病的治疗

#### (一) PBC

PBC 患者可能出现疲乏、瘙痒和(或)黄疸症状,PBC 的诊断标志是出现 AMA,阳性率超过 90%;AMA 对于诊断 PBC 的特异性超过 95%。AMA 一般采用间接免疫荧光法检测,滴度  $\geq 1:40$  可视为阳性。由于方法学方面的差异,我国大多数肝病中心所采用的最低稀释度为 1:100。因此,在我国 AMA  $\geq 1:100$  支持 PBC 诊断,该最低滴度是否会造成假阴性值得进一步探讨。如果可能,M2 型 AMA(抗 PDC-E2)是另一有效的检测指标。非特异性 ANA 在至少 30% 的 PBC 患者血清中呈阳性<sup>[3]</sup>。

对于成人患者,出现原因不明的 AKP 升高并且出现 AMA( $\geq 1:100$ )和(或)M2 型 AMA 可作出 PBC 的诊断。对于这些患者肝活检术并非必需,但可用于评估疾病的活动性和分期(Ⅲ)。当缺乏 PBC 特异性抗体时,诊断 PBC 需要进行肝活检术。当出现不相称的血清转氨酶和(或)IgG 水平升高时,肝活检术可能也有助于识别附加的或其他病变(Ⅲ)。AMA 阳性、肝脏血清学检查正常的人群应每年随访,并重复进行胆汁淤积相关生化学标志物的评估(Ⅲ)。

1. PBC 的治疗:(1) UDCA:长期研究显示,UDCA,13~15 mg/(kg·d)是 PBC 患者的治疗选择<sup>[16-19]</sup>。最近的研究证实,接受标准剂量[13~15 mg/(kg·d)] UDCA 正确治疗超过 10~20 年的 PBC 患者在提高长期生存率方面取得了良好效果,见表 4。

表 4 UDCA 治疗对 PBC 患者长期生存期影响的前瞻性队列研究

参考文献	临床试验人数	UDCA 剂量	随访时间	人群	非移植生存率	
					与健康对照人群的预期生存率比较	与 Mayo 模型计算的预期生存率比较
16	262	13~15 mg/(kg·d)	平均时间 8 年(1~22 年)	总体	NS( $P = 0.1$ )	$P < 0.01$
				分层 组织学分期 1~2	NS( $P = 0.5$ )	$P < 0.001$
				组织学分期 3~4	$P < 0.05$	NS( $P = 0.5$ )
17	297	不详	中位时间 68 月(3~126 月)	总体	$P = 0.0003$	$P = 0.01$
				分层 TBil 和 ALB 正常	NS( $P = 0.9$ )	$P = 0.005$
				TBil 和(或)ALB 异常	$P < 0.00001$	NS( $P = 0.43$ )
18	192	15 mg/(kg·d)	平均时间 6.8 年	总体	$P < 0.001$	$P < 0.001$
			中位时间 7.5 年	分层 有生化学应答*	NS( $P = 0.15$ )	$P < 0.001$
			(1.5~14.3 年)	无生化学应答*	$P < 0.001$	$P < 0.001$
19	292	13~15 mg/(kg·d)	平均时间 6.1 年	总体	$P < 0.0001$	$P = 0.01$
			中位时间 5.3 年	分层 有生化学应答 $\Delta$	NS( $P = 0.8$ )	$P < 0.0001$
			(1.2~21.5 年)	无生化学应答 $\Delta$	$P < 0.0001$	NS( $P = 0.9$ )

注:对 UDCA“良好的生化学应答”标准; \* “巴塞罗那”标准<sup>[18]</sup>:治疗 1 年时 AKP 较治疗前水平下降超过 40% 或恢复正常 $\Delta$  “巴黎”标准<sup>[19]</sup>:治疗 1 年后血清胆红素水平  $\leq 1$  mg/dl(17  $\mu$ mol/L),AKP  $\leq 3$  倍 ULN 且 AST  $\leq 2$  倍 ULN

(2) 皮质类固醇和其他免疫抑制剂:泼尼松龙改善肝脏血清学和组织学指标,但因使 PBC 患者的骨矿物质密度显著下降<sup>[2]</sup>而限制了其在 PBC 的长期使用。



其他免疫抑制剂如硫唑嘌呤<sup>[2]</sup>,环孢素 A<sup>[2]</sup>等不能推荐用于 PBC 的标准治疗。

(3) 肝移植术:肝移植术可显著改善晚期 PBC 患者的生存期<sup>[8,9]</sup>。移植指征与其他原因所致肝衰竭相同:生活质量不能耐受的失代偿期肝硬化患者,或由于难治性腹水和自发性细菌性腹膜炎、反复静脉曲张破裂出血、肝性脑病或肝细胞癌而预期寿命短于 1 年的患者。患者的血清胆红素水平达到 6 mg/dl (103  $\mu$ mol/L), MELD 积分 > 12<sup>[20]</sup>或出现难于忍受的瘙痒及骨质疏松导致频繁骨折时应到肝移植中心进行评估。

推荐:(1) PBC 患者,包括无症状患者,应使用 UDCA [13 ~ 15 mg/(kg · d)] (I) 长期治疗 (II); (2) 在疾病早期患者和生物化学应答良好的患者,可观察到 UDCA 良好的长期效果 (II); 这种生物化学应答应在治疗 1 年后评估 (II)。

2. 对于如何治疗对 UDCA 生化学应答欠佳的患者,目前还没有达成共识 (III)。

3. 表现为血清胆红素水平超过 6 mg/dl (103  $\mu$ mol/L) 的疾病晚期患者或生活质量不能耐受的失代偿期肝硬化患者,或由于难治性腹水和自发性细菌性腹膜炎、反复静脉曲张破裂出血、肝性脑病或肝细胞癌而预期寿命短于 1 年的患者,应强烈建议行肝移植术 (II)。

## (二) PBC-AIH 重叠综合征

1. PBC-AIH 重叠综合征的诊断:重叠综合征是肝病学中常用的描述性术语。PBC-AIH 重叠综合征的诊断见表 5<sup>[21]</sup>。

2. PBC-AIH 重叠综合征的治疗:PBC-AIH 重叠综合征的治疗推荐意见主要来自 PBC 或 AIH 的回顾性、非随机研究结果。对于 PBC-AIH 重叠综合征患者在使用 UDCA 治疗时是否同时使用免疫抑制剂存在争议<sup>[22]</sup>。在一项 12 名诊断为 PBC-AIH 重叠综合征的患者的队列研究中,使用 UDCA 治疗 24 周的生物化学反应和生存率与 159 名单纯患有 PBC 的患者结果相似<sup>[21]</sup>。

在一项 17 例诊断为重叠综合征的患者接受单独 UDCA 治疗或 UDCA 联合免疫抑制剂治疗研究中,随访 7.5 年,11 例单独使用 UDCA 的患者中,只有 3 例观察到 AIH 特征方面的生化学应答 (ALT < 2 × ULN, IgG < 16 g/L), 其余 8 例没有应答,纤维化计分升高到 4 分<sup>[23]</sup>。这个结果说明在大多数已经明确诊断 PBC-AIH 重叠综合征的患者,UDCA 联合糖皮质激素治疗可能是最佳的治疗方案。

另外一个可选的方案<sup>[23]</sup>是:开始单独使用 UDCA 治疗,3 个月如果没有出现理想的生化应答,可以加用糖皮质激素。强的松使用的初始剂量为 0.5 mg/(kg · d),直到 ALT 水平出现下降开始逐渐减量,一般总疗程应在 6 个月以上。

其他一些免疫抑制剂,例如硫唑嘌呤,在重叠综合征患者缺乏观察数据,但是在 AIH 患者中的成功应用使其成为取代糖皮质激素长期免疫抑制治疗的一种很具吸引力的替代药物。对于糖皮质激素有抵抗的患者,其他免疫抑制剂如环孢素 A 的治疗作用也有报道<sup>[24]</sup>。在使用 UDCA 治疗的患者出现了 AIH (序贯重叠) 时,免疫抑制剂治疗是必需的<sup>[25]</sup>。

推荐意见:(1) 关于 PBC-AIH 重叠综合征的标准化诊断标准仍未确定。现有的诊断标准供参考(Ⅱ);(2) 一旦确诊 PBC,就应当考虑是否存在 PBC-AIH 重叠综合征,因为对治疗方案存在重要影响(Ⅱ);(3) 对 PBC-AIH 重叠综合征患者,联合应用 UDCA 和糖皮质激素是推荐治疗观点(Ⅱ),另一可选方案是:开始单独使用 UDCA 治疗,在一个适当的时间(如 3 个月时),如果没有出现理想的生化应答,可以加用糖皮质激素(Ⅱ)。对于需要长期治疗患者,应当考虑小剂量类固醇治疗(Ⅲ)。

### (三)PSC

1. PSC 的诊断:原发性硬化性胆管炎(PSC)是一种慢性、胆汁淤积性肝脏疾病。其特点是胆管炎症性、纤维化性过程,肝内外胆管均可受累。此疾病可以导致不规则的胆道毁坏,包括多部位胆道狭窄形成。PSC 是一种进展性疾病,最终可以发展到肝硬化和肝功能衰竭。

PSC 的病因仍不清楚,但是有证据表明与遗传易感性有关。男:女约为 2:1,儿童老人均有发病,但诊断的平均年龄约 40 岁。超过 80% 的 PSC 患者伴发 IBD,在大多数病例中诊断为 UC。这样,典型的 PSC 患者是一个青到中年伴有 IBD 的男性,同时伴有胆汁淤积性肝病的生化和(或)临床特征。

诊断 PSC 必须伴有提示胆汁淤积的血清学标志物的升高(AKP、GT)且无其他可以解释的原因,MRCP 或 ERCP 显示特征性的胆管改变,包括多发狭窄和节段性扩张<sup>[26]</sup>。若符合 PSC 的临床、生化和组织学特点,但是胆系影像学检查正常者,有的分类为“小胆管 PSC(特别伴有 IBD 者)”或“变异综合征”的一部分。

2. PSC 的治疗:(1)UDCA:UDCA 是一种有效的治疗 PBC 的药物,因此推荐为 PSC 治疗的候选药物<sup>[27]</sup>。90 年代初期一项小的试验性研究显示,在 PSC 患者中使用 10~15 mg/(kg·d)剂量的 UDCA 治疗,生化学及部分病例的组织学得到改善。另一项更重要的研究是 1997 年由 Lindor<sup>[2]</sup>报道的,105 名患者参与的双盲-安慰剂对照性研究,使用 UDCA 的剂量为 13~15 mg/kg,共持续了 2 年。结果显示肝脏血清试验项目得到改善,但是症状无明显改变,更重要的是,按照疾病分级评估,肝脏组织学方面没有改善。

表 5 PBC-AIH 重叠综合征诊断标准

PBC 标准	AIH 标准
1. AP > 2 × ULN 或 γGT > 5 × ULN	1. ALT > 5 × ULN
2. AMA ≥ 1:100	2. IgG > 2 × ULN 或者抗平滑肌抗体(ASMA)阳性
3. 肝活检标本显示中度或以上胆管损害	3. 肝活检显示中到重度汇管区周围炎或淋巴细胞碎屑样坏死

注:符合上述 PBC 及 AIH 条件中的两条或两条以上者诊断为 PBC-AIH 重叠综合征。另外还需注意 AMA 阴性的 PBC-AIH 重叠综合征的存在。

斯堪的纳维亚的一项研究<sup>[27]</sup>入组患者数达到 219 人,治疗周期达 5 年,使用的药物剂量为 17~23 mg/(kg·d),结果显示 UDCA 治疗组的生存率较安慰剂提高,但较对照组比较,统计学上无显著性差异。与其他研究相比,生化应答相对

差,提示可能与部分研究人群的依从性较差相关。

最近,一个多中心 150 名患者中进行的使用大剂量 UDCA 28 ~ 30 mg/(kg · d)历时 5 年的研究失败,因为在整个治疗组中虽然生化特征得以改善,但同时增加了 UDCA 治疗组在一些进展性疾病中到达初级终点的危险性,这包括肝移植和静脉曲张的进展<sup>[28-30]</sup>。这样,UDCA 降低 PSC 相关的肝脏疾病进展的作用仍然不清楚,高剂量的 UDCA 可能对晚期疾病有害。

(2) 免疫抑制剂和其他制剂<sup>[2]</sup>:糖皮质激素和其他免疫抑制剂未显示出对疾病的活动性或 PSC 的结局起到改善作用。小的随机、安慰剂对照或试验性研究曾经对免疫抑制剂的作用作了研究,这些药物包括强的松、布地奈德、硫唑嘌呤、环孢素 A、氨甲喋呤、他克莫司、己酮可可碱、秋水仙碱及青霉胺等。没有证据表明这些药物有效,所以不推荐用来治疗经典的 PSC。

(3) ERCP 和内镜下治疗<sup>[2]</sup>:诊断性 ERCP 在过去对怀疑 PSC 的诊断是必要选择,但当进行 ERCP 镜下干预如球囊扩张、内镜下乳头肌切开及支架植入时其并发症的发生率升高到 14% 以上。

对动物和人类的研究表明,内镜下治疗胆道狭窄通常能改善肝脏的生化指标及瘙痒症状,也能减少胆囊炎复发的危险。因此,对于有症状的患者可以反复进行主要胆管的内镜下扩张治疗。

(4) 肝移植术<sup>[2]</sup>:肝移植术是治疗终末期 PSC 患者的唯一手段,可以治愈进展性疾病。在有经验的中心,肝移植术后 1 年和 10 年生存率最新数据分别为 90% 和 80%。

推荐意见:已获得的资料显示 UDCA (15 ~ 20 mg/d) 改善血清学检验指标及预后替代指标 (I),但是对生存率受益并未证明 (II)。有限的资料并没有作出特殊推荐 UDCA 作为 PSC 一般治疗药物的许可。糖皮质激素和其他免疫抑制剂不建议在成人 PSC 治疗中应用,除非有重叠综合证的证据 (II)。显著的胆管狭窄伴有明显的胆汁淤积时,应当进行胆道扩张治疗 (II)。肝移植术在晚期 PSC 患者中可推荐 (II),而且在有胆管细胞不典型增生证据的患者或严重复发性细菌性胆管炎时都应当考虑 (II)。

#### (四) ICP

ICP 现常称 OC,为妊娠特有疾病,常发生于妊娠中晚期,临床上以皮肤瘙痒、生化上以肝内胆汁淤积的血液学指标异常、病程上以临床表现及生化异常在产后迅速消失或恢复正常为特征<sup>[31]</sup>。其病因及发病机制尚不明确。ICP 发生具有明显的地域性,南美智利 ICP 发病率 6.5% ~ 15.6%,为全球高发地区;中国长江流域发病率 1% ~ 4%,为亚洲高发区;在欧洲,孕妇的发病率约 0.4% ~ 2.0%<sup>[32]</sup>,北欧波罗的海波的尼亚湾为高发区;澳大利亚 0.2% ~ 0.8%。ICP 孕妇产后一般可完全恢复,预后良好,但围产期容易诱发胎儿宫内窘迫、早产、新生儿早产及围产儿死亡。随着助产技术及新生儿护理水平的提高,其围产期病死率较前下降,最近研究显示与整体人群接近<sup>[33]</sup>。



1. 诊断:妊娠期出现以皮肤瘙痒为主的症状,在排除皮肤及肝脏疾病以后即应疑诊 ICP。每位伴有瘙痒的孕妇需进行肝功能检查,其他原因不明的妊娠期瘙痒伴血清 BA 水平升高( $>10 \mu\text{mol/L}$ )或合并转氨酶水平轻-中度升高需考虑 ICP 的诊断<sup>[34]</sup>。可伴有轻度黄疸、脂溶性消化不良;妊娠是皮肤瘙痒及生化异常的惟一原因,症状、体征及其生化异常在产后迅速消失或恢复正常。产后 10 天复查肝功能及 BA。产后 6 周持续存在的肝功异常需考虑其他慢性肝病,如 PBC、PSC、慢性丙型肝炎,这些疾病在妊娠后期也可出现瘙痒。

ICP 诊断系排除诊断,要求排除皮肤疾病、肝胆系统其他疾病,并且通过产后访视复查做出最后诊断。需要排除肝炎病毒、EB 病毒、巨细胞病毒和 ABCB4 缺陷症<sup>[35]</sup>等导致的肝损害,以及自身免疫性慢性活动性肝病。超声检查有助于排除其他严重肝病及肝胆系统结石;每 1~2 周评价 1 次病情,ICP 无胆酶分离现象、血清胆红素水平不超过  $170 \mu\text{mol/L}$  ( $10 \text{ mg/dl}$ )、凝血功能正常。

ICP 症状程度及生化异常水平与死胎关系不确切,终止妊娠的决定不应取决于生化异常水平。但临床研究仍认为,瘙痒症状发生时间、血清 BA 水平与早产和胎儿预后相关,BA 水平  $>40 \mu\text{mol/L}$ 、转氨酶 (ALT) 水平  $>200 \text{ U/L}$  预示胎儿结局不良<sup>[34]</sup>。围生儿危险因素评估:BA  $\times$  病程 (ET)/(GA)。

## 2. 药物治疗

(1) UDCA:美国 FDA 将 UDCA 列为妊娠期 B 级药物,可用于治疗妊娠中晚期 ICP 患者<sup>[36]</sup>,未发现母亲或胎儿有明显不良反应<sup>[37]</sup>,包括近期应用 UDCA 大于 8 周的随机对照研究,证明 UDCA [ $10 \sim 20 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ ]可作为 ICP 的一线用药<sup>[38]</sup>。67%~80% 的 ICP 患者瘙痒减轻、肝功能改善。近期研究表明 UDCA 组及安慰剂组胎儿并发症的发生率均降低,因此是否能降低胎儿并发症尚不确定。UDCA 未批准用于母乳喂养期,但对新生儿可能是安全的,因为乳汁中未发现 UDCA 的有效成分。UDCA 不能在妊娠期前三个月服用。

(2) SAME:如果经过数天的 UDCA 标准治疗,瘙痒症状改善不明显,剂量可增加至 [ $25 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ ]或选择 SAME<sup>[39,40]</sup>。SFDA 已批准 SAME 用于 ICP 治疗。

(3) 皮质类固醇:孕期及哺乳期使用中小剂量的强的松是安全的,但孕期前 3 个月用药的母亲胎儿唇裂的发生风险增高。器官移植病例中有报道胎膜早破和肾上腺功能减退的风险增加<sup>[41]</sup>。地塞米松 ( $12 \text{ mg/d}$ ) 应用 7 天逐渐减量至 10 天停药,对 ICP 有一定治疗作用,但考虑其对胎儿及新生儿的不良影响,不作为 ICP 的首选治疗。妊娠 35 周前,需要用糖皮质激素促进胎肺发育。

(4) 硫唑嘌呤:虽然动物实验时有致畸作用,孕期应用硫唑嘌呤是安全的。随着在 AIH、风湿性关节炎、IBD、器官移植后女性患者中的应用,我们的经验逐渐积累。治疗前,与患者充分沟通治疗的益处及风险。母乳中的硫唑嘌呤含量极少,是否母乳喂养需视个体的具体情况而定<sup>[41]</sup>。

在药物治疗促进胆汁排泄的同时,必须选择硫酸镁、利托君 (retodrine) 或钙通道阻滞剂等积极预防治疗早产,促进胎儿生长及胎肺发育,使用维生素 K<sub>1</sub> 预防

母儿出血。

加强胎儿监护,把握终止妊娠时机,对降低围生儿死亡率具有重要意义。妊娠 35 周后,若出现病情进展、宫缩不能抑制、胎动异常、胎心率变异消失或无应激试验无反应、羊水胎粪污染等,应把握时机,积极终止妊娠。病情稳定、加强监护未发现胎儿缺氧表现。

3. 妊娠期胆汁淤积性肝病的药物安全性评价

病情较轻或静止性胆汁淤积性肝病的患者孕期及生产时可能不出现疾病进展。AIH 或重叠综合征的患者病情可有变化,孕期甚至是产后可能出现病情活动。应用强的松 ± 硫唑嘌呤治疗的 AIH 患者孕期需继续服用,以预防病情反复,病情反复对妊娠的危害大于药物的潜在风险。表 6 总结了治疗胆汁淤积性肝病的药物安全性<sup>[42]</sup>。

表 6 治疗胆汁淤积性肝病的药物安全性

药物	对胎儿的危害 (FDA 级别)	使用安全性
UDCA	B	低风险
泼尼松龙	C	低风险;增加唇裂、肾上腺功能减退的风险
硫唑嘌呤	D	低风险

注:对胎儿危害的分类(FDA):A:无风险;B:动物实验中存在风险,人类试验中未发现;C:不能除外对人类有危害;D:有危害;X:绝对禁忌证。

推荐意见:(1) ICP 的诊断依据:① 妊娠期的瘙痒;② 血清 ALT 升高,血清 BA 明显升高;③ 排除其他导致肝功能异常或瘙痒的疾病(Ⅱ)。分娩后肝功能恢复正常有助于 ICP 的诊断;(2) ICP 患者早产的发生率可能升高,可为自发性或医源性(Ⅱ)。没有关于胎儿监护的具体推荐意见(Ⅲ)。UDCA 可减轻瘙痒症状,改善肝功能(Ⅰ),但无足够证据表明可以减少胎儿的并发症(Ⅱ);(3) UDCA 可用于妊娠中晚期有症状的患者(Ⅰ);(4) 应用强的松 ± 硫唑嘌呤治疗的 AIH 患者孕期需继续服用,以预防病情反复,病情反复对妊娠的危害大于药物的潜在风险(Ⅲ)。

(五) 药物性胆汁淤积性肝病

药物是引起肝细胞性胆汁淤积的常见原因。药物引起的肝损伤可分为肝细胞损伤型、胆汁淤积型及混合型,其中大约 20% ~ 25% 为胆汁淤积型,特点是  $AKP > 2 \times ULN$  或 R 值(R 为  $ALT/ULN$  与  $AKP/ULN$  的比值)  $\leq 2$ <sup>[43]</sup>。

药物几乎可以引起所有类型的肝损伤<sup>[44]</sup>。引起药物性胆汁淤积的常见药物包括血管紧张素转换酶抑制剂、阿莫西林/克拉维酸、冬眠灵、氯丙嗪、红霉素、中草药等。

药物性胆汁淤积起病较为隐匿,服药时间多在 1 个月以上。其临床表现主要包括黄疸、皮疹和不同程度反映肝实质性损伤的症状,如厌食、疲倦不适、上腹痛、瘙痒、右上腹压痛及肝肿大等症状和体征,其中瘙痒是胆汁淤积的较特异症状,可

发生于20%~50%的黄疸患者中。实验室检查以AKP、 $\gamma$ GT和胆管损伤的其他指标如BA升高为特征,转氨酶可轻度升高,而病毒标记物、AMA阴性。

治疗关键是停用和防止重新给予引起肝损伤的药物、属于同一生化家族的药物(以防止有相关化学结构的药物之间的交叉毒性反应)。同时应尽快清除和排泄体内药物。Santini等<sup>[45]</sup>报道,50例化疗药物引起的肝损伤患者接受腺苷蛋氨酸治疗后肝脏生化指标明显改善。Neri等<sup>[46]</sup>报道的72例患者随机双盲试验中,单用环孢霉素A组15/36发生胆汁淤积性肝损伤,环孢霉素A联用腺苷蛋氨酸组无1例发生肝损伤( $P<0.005$ )。皮质激素在药物诱导的胆汁淤积性肝病中可考虑使用,特别是那些有免疫高敏感性证据者<sup>[2]</sup>,但要监测其相关不良反应。对于药物治疗效果欠佳、病情迁延不愈者,可以酌情考虑人工肝支持治疗<sup>[47]</sup>。

推荐:(1)药物几乎可以引起所有类型的肝损伤,其中20%~25%为胆汁淤积型肝损伤,其特点为AKP $>2\times$ ULN或R值(R为ALT/ULN与AKP/ULN的比值) $\leq 2$ ,预后相对良好(I);(2)治疗关键是停用和防止重新给予引起肝损伤的药物、属于同一生化家族的药物,多数患者停药后可逐渐恢复(III);(3)治疗用药可以选择SAmE、UDCA、抗氧化剂(如还原型谷胱甘肽)(II)。对于免疫介导的药物性胆汁淤积,可以考虑使用皮质激素治疗(III)。

#### (六)各型病毒性肝炎所致胆汁淤积性肝病

各型病毒性肝炎均可引起胆汁淤积型肝炎,分为急性、慢性两型。急性淤胆型肝炎中,以HBV、HEV较为常见。临床表现病初类似急性黄疸型肝炎,如发热、食欲下降、恶心、厌油、乏力,随着症状减轻,黄疸加深并出现皮肤瘙痒、灰白便,化验肝功直胆比例占TBil 60%以上,AKP、GT可明显增高,相关病毒标志物阳性。慢性淤胆型肝炎是指在慢性肝炎或肝炎肝硬化基础上出现胆汁淤积的表现,以HBV、HEV重叠感染多见。长时间重度黄疸不退,可导致继发性胆汁性肝硬化,甚至可因肝损伤加重而引起肝衰竭。

治疗方面除常规保肝药物外,可选择UDCA、SAmE、托尼萘酸、活血化瘀中药制剂<sup>[6,15,48,49]</sup>。张学凤等<sup>[49]</sup>报道70例老年淤胆型戊型肝炎,随机分两组,治疗组(UDCA组)与对照组相比,治疗4周肝功复常率有显著性差异( $P<0.05$ )。有学者认为,在排除禁忌证情况下,可短程使用肾上腺皮质激素<sup>[2]</sup>。而汪国运等<sup>[50]</sup>将150例慢性淤胆型乙型肝炎随机分为腺苷蛋氨酸组、糖皮质激素组、前列腺素E<sub>1</sub>组、人工肝组,结果提示腺苷蛋氨酸组黄疸消退明显,肝功能和临床症状恢复较快,病程较短;其次是前列腺素E<sub>1</sub>组;人工肝组治疗也很有效,但费用较昂贵;糖皮质激素组疗效尚可,但病程较长,且容易并发细菌、真菌感染以及出血等,应慎重使用。王宝恩<sup>[51,52]</sup>报道,在急慢性淤胆型肝炎患者中应用腺苷蛋氨酸,有较好的耐受性,退黄效果优于常规保肝治疗。

推荐:(1)各型病毒感染均可引起胆汁淤积型肝炎,成人以HBV、HEV为主,婴幼儿以CMV感染更常见(III);(2)治疗上可选用UDCA、SAmE以及中西医结合治疗(II);(3)在排除禁忌证情况下,可短程使用肾上腺皮质激素,但要密切监

测其不良反应(Ⅲ)。

### (七)酒精性肝病合并胆汁淤积

酒精性肝病是因长期大量饮酒所致的肝脏疾病,初期常表现为脂肪肝,进而可发展为酒精性肝炎、酒精性肝纤维化和酒精性肝硬化。各型酒精性肝病均可发生胆汁淤积。急性酒精性胆汁淤积罕见,酒精性脂肪肝患者也极少发生胆汁淤积。而大约25%慢性酒精性肝病合并肝内胆汁淤积,且往往提示预后不良<sup>[53]</sup>。

其诊断必须有长期饮酒史,临床表现无特异性,包括右上腹胀痛、食欲不振、乏力、体重减轻、黄疸等;血清AST、ALT、GT、TBil、PT、MCV等升高,AST/ALT > 2,有助于诊断;并排除病毒性肝炎、药物和中毒性肝损伤。

戒酒是酒精性肝病最主要的治疗措施,同时应重视营养支持治疗。常规药物治疗可选择多烯磷脂酰胆碱、甘草酸制剂、水飞蓟类<sup>[53]</sup>。在一项随机双盲对照的多中心临床试验中<sup>[54]</sup>,Child分级A级和B级的患者,安慰剂组总体病死率和肝移植率显著高于腺苷蛋氨酸组(分别为29%和12%, $P=0.025$ ),并且两组的2年生存曲线(定义为死亡或肝移植前时间)差异也存在显著统计学意义( $P=0.046$ )。表明在酒精性肝硬化患者,尤其是早期肝病患者中,SAMe长期治疗可延长生存期或延迟肝移植。也有学者报道<sup>[55]</sup>在腺苷蛋氨酸基础上联合应用纳曲酮,能提高TBil复常率,并降低酒精戒断综合征的发生率。还有学者报道<sup>[56]</sup>托尼萘酸在戒酒基础上对酒精性肝病的瘙痒症状具有改善作用。对于合并胆汁淤积的重症病例<sup>[57]</sup>,如果Maddrey评分大于32,且排除胃肠道出血、细菌感染等激素禁忌证,推荐使用肾上腺皮质激素治疗,如果使用激素7天内黄疸无消退,提示无应答,应停用激素,避免不良反应发生。

推荐:(1)慢性酒精性肝病合并肝内胆汁淤积往往提示预后不良(Ⅱ);(2)戒酒是酒精性肝病最主要的治疗措施,同时应重视营养支持治疗(Ⅲ);(3)腺苷蛋氨酸可以改善酒精性淤胆性肝病的生化指标,长期治疗可延长生存期或延迟肝移植(Ⅱ);(4)合并胆汁淤积的重症病例,如果Maddrey评分大于32,且排除胃肠道出血、细菌感染等激素禁忌证,推荐使用肾上腺皮质激素1至2周治疗(Ⅱ)。

(执笔人:谢雯、王艳斌、赵红、李玥、段雪飞)

(专家委员会:陈煜、成军、段芳龄、范建高、范小玲、郭利民、郭明洲、韩萍、韩玉坤、雷春亮、李东良、李用国、李延青、刘景院、陆伦根、马雄、邱德凯、沙卫红、沈薇、王书云、王宪波、王晓东、谢雯、谢尧、谢欣城、邢卉春、于红卫、袁平戈、张福奎)

### 参 考 文 献

- 1 Heathcote EJ. Diagnosis and management of cholestatic liver disease. Clin Gastroenterol Hepatol, 2007, 5: 776-782.
- 2 EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. J Hepatol, 2009, 51: 237-267.
- 3 Heathcote EJ. Management of primary biliary cirrhosis. The American Association for the Study of Liver Diseases practice guidelines. Hepatology, 2000, 31: 1005-1013.
- 4 Invernizzi P, Lleo A, Podda M. Interpreting serological tests in diagnosing autoimmune liver diseases. Semin Liver Dis, 2007, 27: 161-172.



- 5 Beuers U. Drug insight: Mechanisms and sites of action of ursodeoxycholic acid in cholestasis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*, 2006, 3:318-328.
- 6 Yang X. S-adenosyl-methionine for the treatment of drug-induced liver disease in 20 patients. *World Chin J Digestol*, 2001, 9: 807.
- 7 Bangarulingam SY, Gossard AA, Petersen BT, et al. Complications of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol*, 2009, 104:855-860.
- 8 Milkiewicz P. Liver transplantation in primary biliary cirrhosis. *Clin Liver Dis*, 2008, 12:461-472.
- 9 Gautam M, Cheruvattath R, Balan V. Recurrence of autoimmune liver disease after liver transplantation: a systematic review. *Liver Transpl*, 2006, 12:1813-1824.
- 10 Puhl T, Denk GU, Parhofer KG, et al. Plasma separation and anion adsorption transiently relieve intractable pruritus in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol*, 2006, 45:887-891.
- 11 Bellmann R, Graziadei IW, Feistritz C, et al. Treatment of refractory cholestatic pruritus after liver transplantation with albumin dialysis. *Liver Transpl*, 2004, 10:107-114.
- 12 Lemoine M, Revaux A, Francoz C, et al. Albumin liver dialysis as pregnancy-saving procedure in cholestatic liver disease and intractable pruritus. *World J Gastroenterol*, 2008, 14:6572-6574.
- 13 Macia M, Aviles J, Navarro J, et al. Efficacy of molecular adsorbent recirculating system for the treatment of intractable pruritus in cholestasis. *Am J Med*, 2003, 114:62-64.
- 14 Kjaergard LL, Liu J, Als-Nielsen B, et al. Artificial and bioartificial support systems for acute and acute-on-chronic liver failure: a systematic review. *JAMA*, 2003, 289:217-222.
- 15 张妹娜, 王佳贺, 韩永辉. 托尼蔡酸治疗老年戊型肝炎. *中国新药与临床杂志*, 2005, 24:660-662.
- 16 Corpechot C, Carrat F, Bahr A, et al. The effect of ursodeoxycholic acid therapy on the natural course of primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology*, 2005, 128:297-303.
- 17 Ter Borg PC, Schalm SW, Hansen BE, et al. Prognosis of ursodeoxycholic acid-treated patients with primary biliary cirrhosis. Results of a 10-yr cohort study involving 297 patients. *Am J Gastroenterol*, 2006, 101:2044-2050.
- 18 Pares A, Caballeria L, Rodes J. Excellent long-term survival in patients with primary biliary cirrhosis and biochemical response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology*, 2006, 130:715-720.
- 19 Corpechot C, Abenavoli L, Rabahi N, et al. Biochemical response to ursodeoxycholic acid and long-term prognosis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology*, 2008, 48:871-877.
- 20 Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, et al. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology*, 2000, 31:864-871.
- 21 Joshi S, Cauch-Dudek K, Wanless IR, et al. Primary biliary cirrhosis with additional features of autoimmune hepatitis: response to therapy with ursodeoxycholic acid. *Hepatology*, 2002, 35:409-413.
- 22 邱德凯, 李新民, 魏珏, 等. 107例自身免疫性肝炎及其重叠综合征患者的临床分析. *中华肝脏病杂志*, 2008, 16:367-371.
- 23 Chazouilleres O, Wendum D, Serfaty L, et al. Long term outcome and response to therapy of primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome. *J Hepatol*, 2006, 44:400-406.
- 24 Rust C, Beuers U. Overlap syndromes among autoimmune liver diseases. *World J Gastroenterol*, 2008, 14:3368-3373.
- 25 Poupon R, Chazouilleres O, Corpechot C, et al. Development of autoimmune hepatitis in patients with typical primary biliary cirrhosis. *Hepatology*, 2006, 44:85-90.
- 26 Maggs JR, Chapman RW. An update on primary sclerosing cholangitis. *Curr Opin Gastroenterol*, 2008, 24:377-383.
- 27 Olsson R, Boberg KM, de Muckadell OS, et al. High-dose ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis: a 5-year multicenter, randomized, controlled study. *Gastroenterology*, 2005, 129:1464-1472.
- 28 Mitchell SA, Bansil DS, Hunt N, et al. A preliminary trial of high-dose ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology*, 2001, 121: 900-907.
- 29 Cullen SN, Rust C, Fleming K, et al. High dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis is safe and effective. *J Hepatol*, 2008, 48:792-800.
- 30 Lindor KD, Enders FB, Schmoll JA, et al. Randomized, double-blind controlled trial of high-dose ursodeoxycholic acid for primary sclerosing cholangitis. *Hepatology*, 2008, 48:378A.
- 31 Lammert F, Marschall HU, Glantz A, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: molecular pathogenesis, diagnosis and management. *J Hepatol*, 2000, 33:1012-1021.
- 32 Glantz A, Marschall HU, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: relationships between bile acid levels and fetal

- complication rates. *Hepatology*, 2004,40:467-474.
- 33 Brites D. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: changes in maternal-fetal bile acid balance and improvement by ursodeoxycholic acid. *Ann Hepatol*, 2002,1:20-28.
- 34 Hay JE. Liver disease in pregnancy. *Hepatology*, 2008,47:1067-1076.
- 35 Trauner M, Fickert P, Wagner M. MDR3 (ABCB4) defects: a paradigm for the genetics of adult cholestatic syndromes. *Semin Liver Dis*, 2007,27:77-98.
- 36 Williamson C, Hems LM, Goulis DG, et al. Clinical outcome in a series of cases of obstetric cholestasis identified via a patient support group. *BJOG*, 2004,111:676-681.
- 37 Glantz A, Marschall HU, Lammert F, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a randomized controlled trial comparing dexamethasone and ursodeoxycholic acid. *Hepatology*, 2005,42:1399-1405.
- 38 Kondrackiene J, Beuers U, Kupcinskas L. Efficacy and safety of ursodeoxycholic acid versus cholestyramine in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gastroenterology*, 2005, 129:894-901.
- 39 Binder T, Salaj P, Zima T, et al. Randomized prospective comparative study of ursodeoxycholic acid and S-adenosyl-L-methionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Perinat Med*, 2006,34:383-391.
- 40 Roncaglia N, Locatelli A, Arreghini A, et al. A randomised controlled trial of ursodeoxycholic acid and S-adenosyl-L-methionine in the treatment of gestational cholestasis. *BJOG*, 2004,111:17-21.
- 41 Benjaminov FS, Heathcote J. Liver disease in pregnancy. *Am J Gastroenterol*, 2004,99:2479-2488.
- 42 Mahadevan U, Kane S. American gastroenterological association institute technical review on the use of gastrointestinal medications in pregnancy. *Gastroenterology*, 2006,131:283-311.
- 43 吴晓宁, 尤红, 贾继东. 2003-2007年国内药物性肝损伤临床特点文献综合分析. *肝脏*, 2008,13:463-466.
- 44 Ramachandran R, Kakar S. Histological patterns in drug-induced liver disease. *J Clin Pathol*, 2009,62:481-492.
- 45 Santini D, Vincenzi B, Massacesi C, et al. S-adenosylmethionine (AdoMet) supplementation for treatment of chemotherapy-induced liver injury. *Anticancer Res*, 2003,23:5173-5179.
- 46 Neri S, SS Signorelli, D Ierna, et al. Role of Ademetionine (S-Adenosylmethionine) in Cyclosporin-Induced Cholestasis. *Clin Drug Invest*, 2002,22:191-195.
- 47 Chou JW, Yu CJ, Chuang PH, et al. Successful treatment of fosinopril-induced severe cholestatic jaundice with plasma exchange. *Ann Pharmacother*, 2008,42:1887-1892.
- 48 徐道振主编. 病毒性肝炎临床实践. 北京:人民卫生出版社, 2006.
- 49 张学凤, 郭辉. 熊去氧胆酸胶囊治疗老年戊型淤胆型肝炎的临床观察. *中国老年保健医学*, 2008, 6:62.
- 50 汪国运, 蔡卫民, 陈峰, 等. 150例高胆红素血症慢性乙型肝炎治疗体会. *肝脏*, 2007,12:228-229.
- 51 Wang BE. Ademetionine 1,4-Butanedisulphonate vs Traditional Chinese Medicine for the Treatment of Acute Viral Hepatitis with Hepatocellular Jaundice. *Clin Drug Invest*, 2001,21: 685-694.
- 52 Wang BE. Ademetionine 1,4 Butanedisulphonate vs Traditional Chinese Medicine for the Treatment of Hepatocellular Jaundice Complicating Chronic Viral Hepatitis. *Clin Drug Invest*, 2001,21: 765-773.
- 53 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组. 酒精性肝病治疗指南. *中华肝脏病杂志*, 2006,14:164-166.
- 54 Mato JM, Camara J, Fernandez de Paz J, et al. S-adenosylmethionine in alcoholic liver cirrhosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter clinical trial. *J Hepatol*, 1999,30:1081-1089.
- 55 尹燕, 夏景香, 孙伟善. 腺苷蛋氨酸与纳曲酮联合治疗慢性酒精性肝病合并胆汁淤积 21例疗效观察. *山东医药*, 2008, 48:48-49.
- 56 张妹娜, 崔丽, 刘红艳, 等. 托尼茶酸片治疗酒精性肝病的临床疗效. *实用药物与临床*, 2005,8:28-30.
- 57 Barve S, Joshi-Barve S, Song Z, et al. Interactions of cytokines, S-Adenosylmethionine, and S-Adenosylhomocysteine in alcohol-induced liver disease and immune suppression. *J Gastroenterol Hepatol*, 2006,21 (Suppl 3):S38-42.

(收稿日期:2009-11-01)

(本文编辑:孙荣华)

胆汁淤积性肝病诊断治疗专家委员会. 胆汁淤积性肝病诊断治疗专家共识[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志:电子版*, 2009,3(4): 474-487.