

·综述·

熊去氧胆酸在胆道闭锁辅助治疗中的研究进展

姜璟瑾 综述 郑 珊 审校

熊去氧胆酸 (ursodeoxycholic acid, UDCA) 为人胆汁中的正常组分, 是一种二级胆汁酸, 约占人体胆汁酸总量的 1%~3%。其化学名称为 3 α , 7 β -二羟基-5 β -胆甾烷-24-酸, 因最早分离提纯来自于中国黑熊胆汁中而得名。因其具有利胆作用, 常用于胆汁淤积性疾病的治疗, 是目前 FDA 唯一批准用于治疗原发性胆汁性肝硬化的药物。胆道闭锁 (biliary atresia, BA) 是新生儿常见的严重肝胆疾病之一, 以肝内外胆管阻塞、胆汁淤积、肝纤维化及肝硬化为主要特征, 多依靠经典的 Kasai 手术重新建立胆汁引流, 以达到退黄以及延长自体肝生存时间的目的^[1]。但术后患儿仍可能存在持续性胆汁淤积及进行性肝纤维化, 故目前术后常使用 UDCA 帮助胆汁引流, 促进肝功能改善。但对于其最佳使用剂量尚无统一标准, 本文拟针对 UDCA 在胆道闭锁辅助治疗中的研究进展作一综述。

一、UDCA 作用机制研究

1984 年, 日本的 Tomoda 等^[2]报道了 1 例药物性肝损伤导致胆汁淤积的患儿经激素治疗后无明显疗效, 但使用 UDCA 后肝功能明显改善。此后, UDCA 逐渐被用于胆汁淤积性疾病的治疗, 主要包括成人胆石症、原发性胆汁性肝硬化 (primary biliary cirrhosis, PBC) 和原发性硬化性胆管炎 (primary sclerosing cholangitis, PSC) 等, 疗效显著。目前, 其作用机制的研究主要包括以下几个方面:

1. 减少疏水性胆汁酸对胆管上皮细胞的毒性作用。人体内源性胆汁酸以疏水性胆汁酸为主, 包括胆酸、脱氧胆酸、鹅脱氧胆酸、鹅脱氧甘胆酸、石胆酸等。当胆汁过度淤积时, 疏水性胆汁酸可与脂质高度亲和, 破坏细胞膜, 并产生细胞外毒性, 从而导致胆管细胞肿胀、溶解^[3]。UDCA 为亲水性胆汁酸, 每日口服 13~15 mg/kg 可使其在总胆汁酸中的比例提高至 40%~50%, 从而降低疏水性胆汁酸比

例, 间接减少其细胞毒性, 缓解胆管细胞的损伤以及肝门部的炎症反应^[4-5]。另有研究表明, 在胆汁淤积情况下, UDCA 可能影响 OST α -OST β 或 MRP3 转运体在胆管细胞基膜的表达, 减少疏水性胆汁酸的摄取, 从而降低对胆管细胞的损害^[6]。

2. 促进肝细胞分泌胆汁。肝细胞分泌胆汁的能力取决于基底膜及微管膜上转运蛋白的数量及活性, 但其数量及活性又受到转录及转录后水平双重调控。UDCA 对其调控主要在转录后水平, 研究表明, UDCA 在体内与牛磺酸结合形成 TUDCA, 该物质可通过 Ca²⁺ 和蛋白激酶 C 依赖性机制, 促进转运分子在肝细胞微管膜的插入, 从而提高胆汁分泌相关转运蛋白的表达量, 增强肝细胞的分泌能力^[7-14]。此外, 通过上调胆盐转运泵 BSEP、共轭转运泵 MRP2 以及阴离子交换体 AE2 的合成、顶端插入及活化, UDCA 还可促进胆汁的引流^[15]。

3. 抑制肝细胞凋亡。疏水性胆汁酸的堆积可致肝细胞的凋亡、坏死, 从而产生炎症反应并导致肝纤维化。其凋亡过程主要由 FAS 受体介导, 通过级联反应激活线粒体膜上的 Bax 受体, 从而改变线粒体膜的通透性, 使离子内流、线粒体肿胀, 释放大量细胞色素 C, 最终导致肝细胞凋亡^[16]。UDCA 可降低线粒体膜对离子的通透性, 减少线粒体细胞色素 C 的释放, 从而抑制肝细胞的凋亡, 但其作用机制尚不明确。

4. 促进胆管上皮细胞分泌胆汁。约 25% 的胆汁由胆管上皮细胞分泌, 其分泌的胆汁富含碳酸氢盐, 胆汁淤积时, Cl⁻ 依赖的碳酸氢盐分泌功能受损。而 UDCA 可激活 Ca²⁺ 依赖的 Cl⁻ 通道, 从而促进胆管上皮细胞分泌碳酸氢盐^[6, 17]。

5. 免疫调节作用。胆汁酸具有调节肝细胞 MHC 表达的作用^[18]。MHC 抗原在免疫应答过程中起关键作用, MHC I 类分子参与细胞毒性 T 细胞介导的细胞溶解, 而 MHC II 类分子的表达水平与细胞或组织的免疫原性大小成正比。研究发现, 胆汁淤积时, 内源性胆汁酸可上调 MHC I 类分子的表达水平, 从而使肝细胞更易受到免疫损伤, 而服用 UD-

DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2018.12.017

基金项目: 上海市重中之重重点学科项目 (编号: 2017ZZ02022)

作者单位: 复旦大学附属儿科医院外科 (上海市, 201102)

通讯作者: 郑珊, Email: szheng@shmu.edu.cn

CA 的 PBC 患儿肝细胞 HLA I 类分子的表达水平显著降低,因此肝细胞免疫损伤的风险也相应降低^[19,20]。

UDCA 减轻细胞毒性作用的作用机制与胆汁淤积的程度及类型有关。疾病早期主要依赖于降低疏水性胆汁酸的比例,而在疾病进展期,则主要依赖于促进肝细胞及胆管上皮细胞分泌胆汁;而抑制肝细胞凋亡的作用在早期及进展期均有所表现^[15]。

二、UDCA 在胆道闭锁治疗中的应用研究

(一)UDCA 在胆道闭锁中的作用机制

UDCA 常用于先天性及肠外营养相关的胆汁淤积,目前也常用于胆道闭锁术后辅助治疗。胆道闭锁 Kasai 术后,患儿胆汁引流量及血清总胆红素水平等指标可能不甚理想,胆汁淤积仍然存在,而使用 UDCA 可减少淤积的疏水性胆汁酸对胆管上皮细胞的毒性,促进胆汁分泌,提高 Kasai 术后胆汁引流量^[21]。此外,胆道闭锁的病因并非单纯的胆管机械性梗阻,而是可能存在一个持续的炎症过程,而这一过程可能由自身免疫介导^[22-24];UDCA 的免疫调节作用可降低由自身免疫介导的炎症反应强度,减轻肝脏的炎性损伤。同时,UDCA 有改善肝纤维化的作用^[25,26];故 Kasai 术后使用 UDCA 可减缓肝纤维化进程,提高自体肝生存时间。但有关 UDCA 治疗胆汁淤积性疾病的机制(尤其是在胆道闭锁中的分子生物学机制)尚未完全明确^[27]。

(二)UDCA 在胆道闭锁中的疗效研究

1987 年,Ullrich 等^[28]最先将 UDCA 应用于 2 名胆道闭锁 Kasai 术后严重营养不良、发育迟缓患儿的治疗,每日分别给予 17 mg/kg 和 18 mg/kg 的剂量,后发现患儿营养不良的情况均得到显著改善(患儿体重、身长增长速度明显加快),且其中一名患儿的肝功能也得到了显著改善(胆红素及 ALT、AST 水平明显降低),故该研究者认为 UDCA 能改善 Kasai 术后患儿整体状况,延长自体肝生存时间。随后几年中,Nittono 及 Yamashiro 等^[29-31]对胆道闭锁患儿术后每日给予 10~15 mg/kg UDCA,发现 UDCA 仅对 Kasai 术后胆汁排出良好的患儿(每日胆汁排出量超过 100 mL)有效,经治疗后患儿肝功能、体重及必需脂肪酸缺乏等情况得到显著改善;而胆汁排出功能较差的患儿(每日胆汁排出量低于 50 mL)肝功能并未得到明显改善,反而出现 TBA 的持续增高,故该研究者认为 UDCA 适用于 Kasai 术后胆汁排出良好的患儿,且使用 UDCA 的过程中应监测 TBA 水平,一旦出现 TBA 水平升高应停止使

用 UDCA。1999 年,Kita 等^[32]收集了 15 例终末期胆汁淤积性肝硬化并择期行肝移植手术患儿术前的血清及肝组织样本,其中 11 例为胆道闭锁 Kasai 术后患儿,8 例接受至少 2 个月至 1 年的 UDCA 治疗(每日 UDCA 使用量为 10.7 mg/kg),结果发现接受 UDCA 治疗和未接受 UDCA 治疗的患儿相比,其血清和肝组织的总胆汁酸水平无统计学差异,故该研究者认为 UDCA 对终末期胆汁淤积性肝硬化患儿无负面影响^[32]。

近 10 年来,一些机构开展了样本量较大的多中心研究。2006 年,Stringer 等回顾分析了 60 例接受 Kasai 手术的胆道闭锁患儿,其中试验组 50 例术后接受了 15 d 口服地塞米松的治疗及 1 年 UDCA(每日 UDCA 使用量为 5 mg/kg)联合苯巴比妥(每晚苯巴比妥使用量为 5 mg/kg)治疗,其余 10 例患儿作为安慰剂对照组,结果发现试验组中 76% 的患儿胆红素下降至 20 $\mu\text{mol/L}$ 以下,而对照组中仅 40% 患儿胆红素下降至 20 $\mu\text{mol/L}$ 以下,此外对照组的胆管炎发生率及肝移植率也显著低于试验组^[33]。但本试验中未排除激素的潜在影响,故无法明确熊去氧胆酸在胆道闭锁治疗中的确切疗效。2007 年,Kotb 等^[34]进行了一项回顾性队列研究,纳入了 141 名接受 Kasai 手术的胆道闭锁患儿,其中 108 名接受了 UDCA 治疗,每日平均剂量 20 mg/kg,平均治疗期(252.6 \pm 544.9) d,结果发现 UDCA 没有显著疗效,而腹泻、胆管炎、瘙痒、腹水等并发症的发生率增加。2008 年,Willet 等^[35]进行了一项前瞻性临床试验,对 16 名胆道闭锁 Kasai 术后胆汁引流良好的患儿给予平均每日 25 mg/kg UDCA 治疗,平均持续治疗时间约 2.6 年,肝功能指标稳定后停止 UDCA 治疗,半年后复查肝功能,结果发现停止使用 UDCA 后,13 名患儿的胆红素及肝酶水平上升,随即继续使用 UDCA 治疗,肝功能指标又恢复至停药前水平。故笔者认为 UDCA 有助于胆道闭锁患儿术后肝功能恢复,应长期使用。2013 年,邱建利等^[36]进行了一项 Meta 分析,纳入了 4 篇文献共 284 名胆道闭锁患儿,结果显示 UDCA 试验组对胆道闭锁 Kasai 术后黄疸的改善效果优于对照组,但两组术后生存率并无差别。可见,目前对于 UDCA 在胆道闭锁治疗中的疗效、最佳使用剂量、疗程时长等尚无定论。

(三)UDCA 在胆道闭锁治疗中的安全性研究

UDCA 治疗 PBC 的常用剂量为每日 13~15 mg/kg,治疗 PSC 的常用剂量为每日 13~20 mg/kg,

分 2~4 次^[37]。在成人中主要副作用包括头痛、腹泻、恶心、便秘等。在儿科应用中,关于其副作用的报道较少,最常见的为腹泻,偶见过敏性皮疹、一过性的血清肌酐或血糖升高等^[38]。目前,中国大陆地区 BA 诊断及治疗的专家共识中,UDCA 在胆道闭锁术后推荐使用剂量为每日 10~20 mg/kg,每日 2~3 次,疗程 12~24 个月^[1]。前述临床研究中所使用的剂量在 5~25 mg/kg 之间,除 Kobt 等^[34]队列研究显示其副作用较对照组明显外,其余研究均表明 UDCA 在 BA 治疗过程中无严重副作用,故目前认为其在胆道闭锁治疗中的安全性较高^[39]。

(四)UDCA 在胆道闭锁中的延伸性研究

目前 UDCA 仅用于 Kasai 术后的辅助治疗,一般认为梗阻性胆汁淤积为 UDCA 的使用禁忌证,因此需明确患儿术后成功建立胆汁引流后才可使用,也不推荐术前使用。但 2016 年阿根廷报道了 1 例恶性肿瘤致胆管阻塞病例,患者 83 岁,因怀疑有化疗诱导的胆汁淤积而给予每日 8~12 mg/kg 中等剂量的 UDCA,持续 5 周后发现,虽然其胆红素及总胆汁酸水平随着阻塞的进展而逐步上升,但其肝酶水平明显下降,故作者认为中等剂量的 UDCA 对完全性胆道梗阻患儿的肝功能依然具有改善作用^[40]。笔者认为,可考虑在 Kasai 术前短期、小剂量使用 UDCA,以维持 BA 患儿胆管上皮细胞及肝细胞分泌胆汁的功能,适当提高胆汁中 TBA 的水平。张金山等^[41]研究发现,术前胆汁中 TBA 水平较高的 BA 患儿术后 1 年存活情况较好,可能由于其肝功能比 TBA 水平较低者更好。但 UDCA 在胆道闭锁患儿术前使用是否可行尚有待于进一步研究,既往诊疗经验中发现,许多术前诊断不明的患儿都接受过中药及 UDCA 治疗,可通过回顾性分析,比较术前接受过及未接受过 UDCA 治疗患儿的预后情况,以评估 UDCA 在 Kasai 术前使用的可行性及安全性。此外,2013 年, Fickert 等^[42]在胆总管结扎的小鼠中进行试验,在其每日膳食中添加 0.5% 的 UDCA 或 norUDCA,发现相较于 UDCA,其疏水性 C-23 同源物 norUDCA 对胆总管结扎小鼠的肝脏损害作用更小,这说明 UDCA 可在一定程度上改善肝功能。

由此可见,UDCA 在胆道闭锁术前使用的可行性及安全性有待进一步研究。同时,对于安全性更高的 UDCA 衍生物,其临床应用值得期待。

三、展望

影响胆道闭锁预后的因素很多,Kasai 术后辅助治疗方案是重要的因素之一^[43]。UDCA 对胆汁淤

积性肝病疗效确切,但其在胆道闭锁治疗中的研究较少,机制不明,现有证据不能完全证明 UDCA 可改善胆道闭锁患儿预后,其使用剂量、用药时间、疗程的医学参考值范围大多依靠临床医师的个人经验。因此未来有必要进行多中心、大样本的临床随机对照试验,以明确 UDCA 在胆道闭锁中的疗效及最适使用方法等。同时,对于 UDCA 在胆道闭锁术前使用的可行性及 UDCA 衍生物的临床应用价值评估也需要基于更多循证医学证据。

参考文献

- 1 中华医学会小儿外科分会新生儿外科学组. 中国大陆地区胆道闭锁诊断及治疗(专家共识)[J]. 中华小儿外科杂志, 2013, 34(9): 700-705. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0253-3006. 2013. 09. 014.
Group of Neonatal Surgery, Branch of Pediatric Surgery, Chinese Medical Association: Expert consensus on diagnosis and treatment of biliary atresia in mainland China[J]. Chin J Ped Sur, 2013, 34(9): 700-705. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0253-3006. 2013. 09. 014.
- 2 Tomoda T, Moriawaki H, Onishi H, et al. Therapeutic effect of ursodeoxycholic acid on sulphurine-induced intrahepatic cholestasis. A case report[J]. Nihon Shokakibyo Gakkai Zasshi, 1984, 81(11): 2821-2825.
- 3 Tilg H, Krause R, Lammert F, et al. Regurgitation of bile acids from leaky bile ducts causes sclerosing cholangitis in Mdr2 (Abcb4) knockout mice-Gastroenterology[J]. Gastroenterology, 2004, 127(1): 261-274.
- 4 Lindor KD, Lacerda MA, Jorgensen RA, et al. Relationship between biliary and serum bile acids and response to ursodeoxycholic acid in patients with primary biliary cirrhosis[J]. Am J Gastroenterol, 1998, 93(9): 1498-1504. DOI: 10. 1111/j. 1572-0241. 1998. 00470. x.
- 5 Van Nieuwkerk CM, Elferink RP, Groen AK, et al. Effects of Ursodeoxycholate and cholate feeding on liver disease in FVB mice with a disrupted mdr2 P-glycoprotein gene[J]. Gastroenterology, 1996, 111(1): 165-171.
- 6 Alpini G, Baiocchi L, Glaser S, et al. Ursodeoxycholate and tauroursodeoxycholate inhibit cholangiocyte growth and secretion of BDL rats through activation of PKC alpha[J]. Hepatology, 2002, 35(5): 1041-1052. DOI: 10. 1053/jhep. 2002. 32712.
- 7 Medina JF, Martínez-Ansó, Vazquez JJ, et al. Decreased anion exchanger 2 immunoreactivity in the liver of patients with primary biliary cirrhosis[J]. Hepatology, 1997, 25(1): 12-17. DOI: 10. 1002/hep. 510250104.

- 8 Fickert P, Zollner G, Fuchsbichler A, et al. Effects of ursodeoxycholic and cholic acid feeding on hepatocellular transporter expression in mouse liver[J]. *Gastroenterology*, 2001, 121(1):170.
- 9 Marschall H, Wagner M, Zollner G, et al. Complementary stimulation of hepatobiliary transport and detoxification systems by rifampicin and ursodeoxycholic acid in humans[J]. *Gastroenterology*, 2005, 129(2):476. DOI:10.1016/j.gastro.2005.05.009.
- 10 Beuers U, Blizer M, Chittattu A. Tauroursodeoxycholic acid inserts the apical conjugate export pump MRP2 into canalicular membranes and stimulates organic anion secretion by protein kinase C-dependent mechanisms in cholestatic rat liver[J]. *Hepatology*, 2001, 33:1206-1216. DOI:10.1053/jhep.2001.24034.
- 11 Kurz AK, Graf D, Schmitt M, et al. Tauroursodeoxycholate-induced choleresis involves p38MAPK activation and translocation of the bile salt export pump in rats[J]. *Gastroenterology*, 2001, 121(2):407-419.
- 12 Dombrowski F, Stieger B, Beuers U. 1105 Tauroursodeoxycholic acid inserts the bile salt export pump into canalicular membranes in cholestatic rat liver[J]. *Lab Invest*, 2006, 86(2):166. DOI:10.1038/labinvest.3700371.
- 13 Kubitz R, Sütfels G, Köhlkamp T, et al. Trafficking of the bile salt export pump from the Golgi to the canalicular membrane is regulated by the p38 MAP kinase[J]. *Gastroenterology*, 2004, 126(2):541.
- 14 Zhang L, Liu XH, Qi HB, et al. Ursodeoxycholic acid and S-adenosylmethionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy: a multi-centered randomized controlled trial[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2015, 19(19):3770-3776.
- 15 Beuers U. Drug insight: Mechanisms and sites of action of ursodeoxycholic acid in cholestasis[J]. *Nat Clin Pract Gastro*, 2006, 3(6):318-328. DOI:10.1038/ncpgasthep0521.
- 16 Lazaridis KN, Gores GJ, Lindor KD. Ursodeoxycholic acid: mechanisms of action and clinical use in hepatobiliary disorders[J]. *J Hepatol*, 2001, 35(1):134.
- 17 Nathanson MH, Burgstahler AD, Masyuk A, et al. Stimulation of ATP secretion in the liver by therapeutic bile acids[J]. *Biochem J*, 2001, 358(Pt 1):1.
- 18 Calmus Y, Poupon R. Ursodeoxycholic acid (UDCA) in the treatment of chronic cholestatic diseases[J]. *Biochimie*, 1991, 73(10):1335-1338.
- 19 Calmus Y, Gane P, Rouger P, et al. Hepatic expression of class I and class II major histocompatibility complex molecules in primary biliary cirrhosis: effect of ursodeoxycholic acid[J]. *Hepatology*, 1990, 11(1):12-15.
- 20 Calmus Y, Arvieux C, Gane P, et al. Cholestasis induces major histocompatibility complex class I expression in hepatocytes[J]. *Gastroenterology*, 1992, 102(1):1371-1377.
- 21 董淳强, 杨体泉, 罗意革. 66例胆道闭锁 Kasai 术后近期疗效分析[J]. *临床小儿外科杂志*, 2009, 8(2):9-12. DOI:10.3969/j.issn.1671-6353.2009.02.004.
Dong CQ, Yang TQ, Luo YZ. Analysis of the short-term outcome of Kasai operation in biliary atresia: a report of 66 cases[J]. *J Clin Ped Sur*, 2009, 8(2):9-12. DOI:10.3969/j.issn.1671-6353.2009.02.004.
- 22 Hartley JL, Davenport M, Kelly DA. Biliary atresia[J]. *Lancet*, 2010, 374(9702):1704-1713. DOI:10.1016/S0140-6736(09)60946-60946.
- 23 Davenport M, Gonde C, Redkar R, et al. Immunohistochemistry of the liver and biliary tree in extrahepatic biliary atresia[J]. *J Pediatr Surg*, 2001, 36(7):1017-1025. DOI:10.1053/jpsu.2001.24730.
- 24 Narayanaswamy B, Gonde C, Tredger JM, et al. Serial circulating markers of inflammation in biliary atresia-Evolution of the post-operative inflammatory process[J]. *Hepatology*, 2007, 46(1):180-187. DOI:10.1002/hep.21701.
- 25 Feen C, Doef H, Ent C, et al. Ursodeoxycholic acid treatment is associated with improvement of liver stiffness in cystic fibrosis patients[J]. *J Cyst Fibros*, 2016, 15(6):834-838. DOI:10.1016/j.jcf.2016.07.009.
- 26 Fang YQ, Lv DX, Jia W, et al. Case-control study on prednisolone combined with ursodeoxycholic acid and azathioprine in pure primary biliary cirrhosis with high levels of immunoglobulin G and transaminases[J]. *Medicine*, 2014, 93(20):e104-e110.
- 27 付涛, 张亚平. 熊去氧胆酸治疗胆汁淤积性肝病研究进展[J]. *现代中西医结合杂志*, 2017, 26(30):3418-3420. DOI:10.3969/j.issn.1008-8849.2017.30.
Fu T, Zhang YP. Research advances of using ursodeoxycholic acid in the treatment of cholestatic liver disease[J]. *Modern Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine*, 2017, 26(30):3418-3420. DOI:10.3969/j.issn.1008-8849.2017.30.
- 28 Ullrich D, Rating D, Schröter W, et al. Treatment with ursodeoxycholic acid renders children with biliary atresia suitable for liver transplantation[J]. *Lancet*, 1987, 2(8571):1324.
- 29 Nittono H, Tokita A, Hayashi M, et al. Ursodeoxycholic acid in biliary atresia[J]. *Lancet*, 1988, 1(8584):528.
- 30 Nittono H, Tokita A, Hayashi M, et al. Ursodeoxycholic acid therapy in the treatment of biliary atresia[J]. *Biomed Pharmacother*, 1989, 43(1):37-41.
- 31 Yamashiro Y, Ohtsuka Y, Shimizu T, et al. Effects of ur-

- sodeoxycholic acid treatment on essential fatty acid deficiency in patients with biliary atresia[J]. J Pediatr Surg, 1994,29(3):425-428.
- 32 Tanaka H, Kita Y, Kawarasaki H, et al. Beneficial effect of ursodeoxycholic acid on serum gamma-GTP in patients with biliary atresia following living related liver transplantation[J]. Transpl P, 1998,30(7):3326-3327.
 - 33 Stringer MD, Davison SM, Rajwal SR, et al. Kasai portoenterostomy: 12-year experience with a novel adjuvant therapy regimen[J]. J Pediatr Surg, 2007, 42(8):1324-1328. DOI:10.1016/j.jpedsurg.2007.03.026.
 - 34 Kotb MA. Review of historical cohort: ursodeoxycholic acid in extrahepatic biliary atresia[J]. J Pediatr Surg, 2008, 43(7):1321-1327. DOI:10.1016/j.jpedsurg.2007.11.043.
 - 35 Willot S, Uhlen S, Michaud L, et al. Effect of ursodeoxycholic acid on liver function in children after successful surgery for biliary atresia[J]. Pediatrics, 2008, 122(6):e1236. DOI:10.1542/peds.2008-0986.
 - 36 邱建利, 许华, 赖东兰, 等. 熊去氧胆酸对胆道闭锁 Kasai 术后结局影响的系统评价及 Meta 分析[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2013, 28(24):1901-1903. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2013.24.019.
 - Qiu JL, Xu H, Lai DL, et al. Effect of ursodeoxycholic acid on biliary atresia after Kasai procedure: a systematic review and Meta-analysis[J]. Chin J Appl Clin Pediatr, 2013, 28(24):1901-1903. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2013.24.019.
 - 37 Paumgartner G, Beuers U. Ursodeoxycholic acid in cholestatic liver disease: mechanisms of action and therapeutic use revisited[J]. Hepatology, 2002, 36(3):525-531. DOI:10.1053/jhep.2002.36088.
 - 38 Kotb MA. Molecular mechanisms of ursodeoxycholic acid toxicity & side effects: ursodeoxycholic acid freezes regeneration & induces hibernation mode[J]. Int J Mol Sci, 2012, 13(7):8882-8914. DOI:10.3390/ijms13078882.
 - 39 Davenport M. Adjuvant therapy in biliary atresia: hopelessly optimistic or potential for change? [J]. Pediatr Surg Int, 2017, 33(12):1263-1273. DOI:10.1007/s00383-017-4157-5.
 - 40 Bessone F, Roma MG. Is ursodeoxycholic acid detrimental in obstructive cholestasis? A propos of a case of malignant biliary obstruction[J]. Ann Hepatol, 2016, 15(3):442. DOI:10.5604/16652681.1198824.
 - 41 张金山, 王天有, 王文晓, 等. 胆道闭锁胆汁成分与预后的关系研究[J]. 中华小儿外科杂志, 2011, 32(9):658-662. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-3006.2011.09.005.
 - Zhang JS, Wang TY, Wang XW, et al. Relationship between intraoperative bile composition and prognosis of biliary atresia[J]. Chin J Pediatr Surg, 2011, 32(9):658-662. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-3006.2011.09.005.
 - 42 Fickert P, Pollheimer MJ, Silbert D, et al. Differential effects of norUDCA and UDCA in obstructive cholestasis in mice[J]. J Hepatol, 2013, 58(6):1201-1208. DOI:10.1016/j.jhep.2013.01.026.
 - 43 蒋宏, 刘钧澄. 影响胆道闭锁疗效的因素与对策[J]. 临床小儿外科杂志, 2017, 16(2):117-120. DOI:10.3969/j.issn.1671-6353.2017.02.004.
 - Jiang H, Liu JC. Influencing factors and counter-measures of efficacies for biliary atresia[J]. J Clin Ped Sur, 2017, 16(2):117-120. DOI:10.3969/j.issn.1671-6353.2017.02.004.

(收稿日期:2018-05-02)

本文引用格式:姜璟璿, 郑珊. 熊去氧胆酸在胆道闭锁辅助治疗中的研究进展[J]. 临床小儿外科杂志, 2018, 17(12):954-958. DOI:10.3969/j.issn.1671-6353.2018.12.017.

Citing this article as: Jiang JY, Zheng S. Research advances of using ursodeoxycholic acid in supplemental treatment of biliary atresia[J]. J Clin Ped Sur, 2018, 17(12):954-958. DOI:10.3969/j.issn.1671-6353.2018.12.017.

·编者·作者·读者·

为扩大本刊论文的国际影响,请作者投稿时提供论文的中英文摘要,并将文题、文内表格及图片的标题、作者及作者单位翻译成英文。

本刊常年办理杂志征订手续,订全年杂志,可送继续医学教育学分 15 分。凡逾期没有办理邮局订购杂志的读者可与本刊编辑部联系,联系人:贾佩君,联系地址:湖南省长沙市梓园路 86 号,临床小儿外科杂志编辑部(湖南省儿童医院内),邮政编码 410007, E-mail: china_jcps@sina.com 或 569456950@qq.com, 欢迎广大读者踊跃订阅。