

# 熊去氧胆酸治疗胆囊结石及慢性胆囊炎的研究进展

姜慧鑫<sup>1\*</sup>, 胡建功<sup>2</sup>, 肖 锋<sup>2</sup>, 王志苗<sup>1</sup>

<sup>1</sup>山东第一医科大学, 山东 泰安

<sup>2</sup>山东第一医科大学第二附属医院, 山东 泰安

Email: \*2539062362@qq.com

收稿日期: 2021年3月27日; 录用日期: 2021年4月21日; 发布日期: 2021年4月28日

## 摘 要

胆囊胆固醇结石(CG)是我国胆道系统的常见病和多发病,且发病率呈逐年上升趋势,结石长期刺激患者的胆囊黏膜,导致患者胆囊出现慢性炎症反应,目前治疗胆囊结石,尤其是多发体积较大的结石,最好的办法是腹腔镜胆囊切除术,但手术对患者造成的伤害及打击是较大的,且住院时间长,花费高。胆固醇结石的主要非侵入性治疗方法是口服胆汁酸溶石,熊去氧胆酸(ursodeoxycholic acid, UDCA)是一种无毒亲水性胆汁酸,主要用于治疗胆石症及慢性肝内胆汁淤积性疾病,UDCA已被证明能显著降低胆石症患者的胆汁胆固醇饱和度,并被用作胆囊切除术的替代品。本文结合近几年相关文献对其治疗效果进行综述,为胆囊结石及慢性胆囊炎的非手术治疗提供新思路。

## 关键词

熊去氧胆酸, 胆囊结石, 慢性胆囊炎, 研究进展

# Research Progress of Ursodeoxycholic Acid in the Treatment of Gallstones and Chronic Cholecystitis

Huixin Jiang<sup>1\*</sup>, Jianguo Hu<sup>2</sup>, Feng Xiao<sup>2</sup>, Zhimiao Wang<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Shandong First Medical University, Tai'an Shandong

<sup>2</sup>The Second Affiliated Hospital of Shandong First Medical University, Tai'an Shandong

Email: \*2539062362@qq.com

Received: Mar. 27<sup>th</sup>, 2021; accepted: Apr. 21<sup>st</sup>, 2021; published: Apr. 28<sup>th</sup>, 2021

\*通讯作者。

文章引用: 姜慧鑫, 胡建功, 肖锋, 王志苗. 熊去氧胆酸治疗胆囊结石及慢性胆囊炎的研究进展[J]. 临床医学进展, 2021, 11(4): 1991-1997. DOI: 10.12677/acm.2021.114287

## Abstract

Cholesterol gallstone (CG) is a common and frequently occurring disease of the biliary system in China, and its incidence is increasing year by year. The gallstone stimulates the gallbladder mucosa of patients for a long time, leading to chronic inflammation of the gallbladder. At present, laparoscopic cholecystectomy is the best way to treat the gallstone, especially the stone with large multiple volume, but the injury caused by the operation to the patients and the attack is large, and the length of stay is long, and the cost is high. The main non-invasive treatment of cholelithiasis is the dissolution of cholelithiasis by oral bile acid. Ursodeoxycholic acid (UDCA) is a non-toxic hydrophilic bile acid, which is mainly used to treat cholelithiasis and chronic intrahepatic cholestasis. UDCA has been proved to significantly reduce the cholesteric saturation of cholelithiasis patients and used as a substitute for cholecystectomy. In this paper, we summarize the therapeutic effect of the treatment combined with the relevant literature in recent years, and provide new ideas for the non-surgical treatment of gallstone and chronic cholecystitis.

## Keywords

Ursodeoxycholic Acid, Gallbladder Stones, Chronic Cholecystitis, Research Progress

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 胆囊结石、慢性胆囊炎概述及流行病学

### 1.1. 概述

胆囊结石共计有三种类型，首先是胆固醇类结石，包括纯胆固醇结石和混合性结石，其中纯胆固醇结石中胆固醇含量超过 90%，混合性结石中胆固醇含量超过 70%，其次是胆色素类结石及其他结石，这类结石的主要成分多为碳酸钙或磷酸钙。在我国的胆囊结石患者中，占比最多的是纯胆固醇结石，约有 70% [1]。慢性胆囊炎是因为胆囊结石致使的胆囊慢性炎症，又或者是急性胆囊炎反复发作所致，其临床表现多种多样，可出现右上腹疼痛不适，饱食或进食油腻食物后明显，也可无任何症状，少数患者也会有急性发作的情况。在对其进行腹部超声检查时，最主要的特征是胆囊壁厚度增加，伴有毛糙，有胆囊结石存在时可表现为胆囊内强回声及后方声影。慢性胆囊炎一般分为慢性结石性胆囊炎与慢性非结石性胆囊炎两种[2]。

目前治疗胆囊结石，尤其是多发体积较大的结石，最好的办法是腹腔镜胆囊切除术，不过手术治疗造成的身体创伤较大，并伴随一定量的并发症，比如：1) 复发胆总管结石；2) 胆源性腹泻；3) 胆汁反流性胃炎；4) 出现胆管损伤情况；5) 出现血管损伤情况；6) 出现肠损伤情况；7) 在手术后的恢复期发生腹腔出血；8) 出现皮下气肿情况；9) 切口疝、切口感染以及腹腔脓肿的可能。在手术之后的恢复期，有些患者会出现腹胀，或者是上腹部不适，也极有可能出现消化不良的情形，正常的生活质量难以保证，同时手术患者往往住院时间较长，治疗及护理费用较高，患者需要担负经济及精神双重压力。因此，寻求一种切实有效的药物保守治疗能够帮助一部分患者规避手术带来的各种负面影响。

## 1.2. 流行病学

现阶段, 全国性的慢性胆囊炎及胆囊结石流行病学资料尚未完善。就国内视角来看的话, 成人胆囊结石患病率为 2.3%~6.5%, 慢性胆囊炎患病率为 0.78%~3.91%, 其中女性患病率明显高于男性, 男女比例约为 1:(1.07~1.69)。近年来, 国内的胆囊结石患病率随着年龄的增长不断增长。由于近年来人们的生活水平不断改善, 越来越多的人出现了胆囊结石, 并伴发慢性胆囊炎[2]。胆囊结石发病诱导因素有很多, 常见的有以下几种: 高脂肪、高胆固醇、低纤维饮食, 肥胖, 糖尿病, 习惯久坐、缺乏运动, 不吃早餐以及长期肠外营养等等。针对这些危险因素, 日常预防措施包括按时吃早餐, 避免过饱饮食, 低脂肪、低胆固醇饮食, 增加运动, 多吃水果、坚果等, 但目前仍存在争议。

## 2. 熊去氧胆酸概述

熊去氧胆酸(ursodeoxycholic acid, UDCA)是存在于人体胆汁中的一种二级胆汁酸, 化学名称为 3 $\alpha$ ,7 $\beta$ -二羟基-5 $\beta$ -胆甾烷-24-酸, 可降低胆汁中胆固醇及胆固醇脂含量, 有利于胆结石中的胆固醇逐渐溶解, 对治疗胆囊结石尤其是胆固醇结石(cholesterol stone, CS)有着很好的效果, 同时可用于原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis, PBC)及原发性硬化性胆管炎(primary sclerotic cholangitis, PSC)的治疗。

## 3. UDCA 药理作用及药代动力学

在 UDCA 的作用下, 胆汁酸会过多的分泌, 致使成分发生改变, 使其在胆汁中含量增加从而起到利胆作用。相关资料显示, 患者服用 UDCA 后胆汁酸分泌均值从一开始的每小时 1.8 mmol 上升到 2.24 mmol, 长期服用会使胆汁中 UDCA 含量迅速上升, 但是胆酸含量将保持相对稳定的水平。而且在 UDCA 的作用下, 肝脏胆固醇合成将受到影响, 使胆汁里的胆固醇和胆固醇酯具体含量以及饱和指数下降, 能够促进结石里的各类胆固醇快速溶解。同时 UDCA 可推动液态胆固醇晶体复合物的出现, 能够对肠道排泄起到有利作用。

UDCA 为弱碱性胆汁酸, 口服后会以被动扩散的形式进行吸收, 在回肠等中等碱性环境中其实际的生物利用度可达到 90%, 总蛋白结合率可达到 70%。熊去氧胆酸的肝脏摄取率约为 5%~60%, 远低于鹅去氧胆酸。对于 UDCA 来说, 其实际的治疗作用和对应的血药浓度没有关联性, 仅仅是和胆汁里实际的药物浓度存在紧密关联。UDCA 主要经粪便排出, 一小部分会经肾脏排泄, 是否经过乳汁排泄目前尚无定论, 但是口服 UDCA 后血清药物浓度较低, 因此假如乳汁里存在的话, 它的数量也不是很多。

## 4. UDCA 作用机制研究

### 4.1. 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。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[2] [3]。另有研究表明, 在胆汁淤积情况下, UDCA 可能影响 OST $\alpha$ -OST $\beta$  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[4] [5]。

### 4.2. 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  $\text{Ca}^{2+}$  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[6] [7]。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[8] [9]。

### 4.3. 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[10] [11]。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, 释放大量的细胞色素 C, 最终导致肝细胞凋亡[12]。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。

### 4.4. 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,  $\text{Cl}^-$  依赖的碳酸氢盐分泌功能受损。而 UDCA 可激活  $\text{Ca}^{2+}$  依赖的  $\text{Cl}^-$  通道, 从而促进胆管上皮细胞分泌碳酸氢盐[13]。

### 4.5. 免疫调节作用

胆汁酸具有调节肝细胞 MHC 表达的作用[14]。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 UDCA 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[15] [16]。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。

## 5. UDCA 在治疗胆囊结石中的优势

### 5.1. 口服 UDCA 治疗胆囊结石较手术治疗更有优势

胆结石疾病仍然是胰胆管系统中最普遍的医学问题, 随着超声检查用于筛查和评估腹痛的使用的增加, 胆结石的检出率逐年升高。根据一项调查过去 30 年中国胆结石疾病人口统计学特征的研究, 在研究期间, 手术治疗的胆结石患者总数增加了三倍, 这种增加主要归因于胆囊结石患者数量的增加, 这又主要归因于生活方式的西方化和体重指数的增加, 尤其是年轻患者。由于环境还有遗传因素的影响, 进一步致使疾病的易感性增强。相关的风险因素涉及如下几种: 年龄、性别、种族以及饮食因素等。同时假如具有胆结石家族史的话, 同样会诱导疾病的发生, 因此可以发现遗传因素能够促进胆结石的出现。与动脉粥样硬化一样, 肥胖、2 型糖尿病以及胰岛素抵抗与血脂异常(和代谢综合征存在紧密关联的疾病)等危险因素会进一步增加胆固醇结石的发病率。Kim 等人的一项研究表明, 在接受胆囊切除术的患者中, 胆固醇结石的患病率随着年龄的降低而成比例增加(年龄  $\geq 50$  岁的患者为 35.6%, 年龄  $< 50$  岁的患者为 72.0%)。胆结石的治疗因症状的存在、胆结石的类型及其位置而异。尽管目前腹腔镜胆囊切除术是有症状或者复杂结石的首选治疗方法, 但胆汁酸口服溶石术是无症状或轻度症状亚组的一种有吸引力的替代治疗方法, 能够进一步帮助患者规避各类常见的手术创伤, 同时避免过大的经济压力, 相应的患者依从性将进一步提升。

### 5.2. UDCA 可预防胆总管结石术后复发

胆总管结石(choledocholithiasis)这一类型的胆道疾病非常普遍。以往的研究数据显示, 胆总管结石在

有症状的胆结石患者中的患病率介于 10% 和 20% 之间。胆总管结石是亚洲最普遍的疾病,其并发症较多,如化脓性胆管炎和胰腺炎,这些疾病可能危及健康,而且发生率较高。在临床上,指南[5] [6]推荐内镜逆行胰胆管造影术(ERCP)或腹腔镜手术作为切除胆总管结石的标准治疗方法,它们通常效果良好。然而,据欧洲肝脏研究协会(EASL)称,胆总管结石的复发率为 5% 至 20% [7]。一项亚洲研究显示,这一比例超过 10% [8]。因此,患者不得不再次接受内镜逆行胰胆管造影术或腹腔镜手术。因此,需要找到有效的方法来防止胆总管结石再次发生。陈迅等人的研究[9]表明 UDCA 是一种潜在的有效药物,用于预防胆总管结石切除术后复发的副作用较少。同时,在土耳其一项熊去氧胆酸联合小剂量乙酰水杨酸治疗放射性胆结石效果的研究中,研究人员发现,多发性结石患者的结石溶解率高于孤立性结石患者,UDCA 联合阿司匹林并不能提高胆结石的完全溶解率。随着处理时间的延长,结石溶解速率增加。而且发现使用 UDCA 与胆道疼痛的发生率降低相关。

### 5.3. UDCA 或可预防低脂肪饮食引起的胆囊结石

随着肥胖症的流行,胆结石的发病率正在增加,但是快速减肥也增加了结石形成的风险。

特别是腹部肥胖是胆固醇结石的既定危险因素,因为它促进胰岛素抵抗和胆汁胆固醇高分泌。一项针对 90,000 多名女性的研究报告称,与正常体重相比,病态肥胖的胆结石风险是正常体重的 7 倍[17]。然而,胆固醇结石也经常发生在由于胆囊运动减弱而快速减肥之后,以及由于胆汁胆盐分泌减少和胆固醇动员增强而导致胆固醇过饱和之后。在减肥过程中,仅仅 4 周后可能会出现胆结石。目前,对于通过减肥手术减肥的超重及肥胖患者预防胆结石还没有共识,然而,接受胃旁路手术并伴有胆囊切除术的超重及肥胖患者不仅有术后并发症的风险,而且往往需要更长的住院时间。

生活方式干预,如节食期间的体力活动或饮食脂肪控制,已被研究用于预防胆结石,因为它们具有促进胆囊运动的能力。胆汁酸,特别是熊去氧胆酸(UDCA)的临床研究表明,通过减少肠吸收和胆固醇的胆汁分泌,以及将胆汁的相分离转移到胶束和囊泡中的增溶作用,胆汁结石形成能力降低。仅在 68 名肥胖患者中进行的一项开创性随机对照试验(RCT)报告称,在极低热量饮食减肥期间,UDCA 给药降低了胆结石形成的风险(VLCD) [17]。这一发现在进一步的随机对照试验中得到证实,尽管其他人在减肥过程中没有发现 UDCA 对预防胆结石的作用。一项对减肥手术后 5 个随机对照试验的 Meta 分析报告了 UDCA 在减肥过程中对胆结石的保护作用,但没有评估仅使用饮食的试验,也没有评估仅与手术相比节食后的减肥差异[17]。该报告还指出,与低脂肪含量的饮食相比,高脂肪含量的饮食也减少了胆结石的风险。综上,根据随机对照试验的 Meta 分析,在减肥期间,UDCA 和/或更高的膳食脂肪含量似乎可以防止胆结石的形成。

## 6. UDCA 的其他临床用途

### 6.1. 对胆汁性肝硬化(PBC)发病时间有一定控制作用

这一类型的胆汁性肝硬化往往在中年妇女中发病率较高,这一疾病的发病或许和免疫系统有着非常紧密的联系,Pares 等人开展了相关的研究,并最终获得结论:利用熊去氧胆酸可以有效抑制胆汁性肝硬化,能够将 PBC 发病时间不断延长,而且有人选择还没有出现肝硬化的 PBC 患者当成是研究案例,进行了 7 年的跟踪试验,最终得出结论:UDCA 的确可以推迟肝硬化病变的时间[18]。同时利用 UDCA 开展试验时,其用量也必须合理控制,只有这样才能使效果最为显著。单独借助 UDCA 开展治疗或者和相关药物联合使用的话,分界线不是十分的明确,所以对于联合药物的选用非常关键。

### 6.2. 能够在一定程度上改善原发性硬化性胆管炎(PSC)患者的生化指标。

相关研究者选取了 100 名病患开展了详细的跟踪治疗,对于这些病人进行 UDCA 定量治疗。在历时

两年内, 患者症状并未缓解, 不过生化指标出现了明显改善, 所以, 这一药物并不存在负面影响, 而且对于该病的治疗, 必须要基于病情实际情况作出调节, 如果病情较严重的话, 要借助内镜以及 UDCA 进行联合诊治, 能够取得更加良好的效果。

### 6.3. 对患有妊娠肝内胆汁淤积症(ICP)的孕妇有一定疗效

由于遗传因素的影响, 很多的孕期女性会出现黄疸, 更有甚者会出现早产, 或者是难产情形。相关研究者应用 UDCA 进行相关的治疗试验, 同时对这一治疗过程中的两组对比结果进行了分析, 最终得出结论: 对于治疗组来说, 病症缓解程度明显, 安全分娩可以保证。对于安慰组来说, 提前分娩的情况时有发生, 会有死胎的危险。

### 6.4. UDCA 对胆囊纤维化也有一定疗效

据报道, Colombo 等研究人员利用 1 年时间, 每天予适量 UDCA 进行治疗跟踪试验, 最后得出: 通过 UDCA 治疗的患者不仅症状得到改善, 且指标也较治疗前有所好转。另外两位学者发现: 在治疗过程中, 每天适度提高 UDCA 剂量(合理范围内), 治疗效果会更佳。

### 6.5. 对慢性丙型肝炎有一定的疗效

对于这一研究, 结合 UDCA 以及  $\alpha$ -干扰素一起使用, 结果表明, 患者的一部分生化指标得以良好改善, 但是丙肝病毒一直存在。而且, 对于 UDCA 的临床应用案例非常的多。在骨髓异型移植上也应用非常普遍。UDCA 没有太大的临床不良反应, 因此适用规模不断扩大。

此外, 在脂肪肝的治疗中, UDCA 所显示出来的疗效非常的显著, 在医学界被广泛使用。一段时期以来, 国内越来越多的人出现了脂肪肝, 目前已成为我国第二大肝脏疾病, 该病首要的病因为过度饮酒。摄入体内的乙醇在进行氧化作用过程中会削弱三羧酸循环(TCA), 造成三酰甘油过度堆积, 继而形成脂肪肝[19] [20]。Manuela 等人在研究中指出, 熊去氧胆酸可以在短时间内对酒精的氧化进行逆转, 使乙醇毒性明显下降, 从而降低酒精性脂肪肝的发病率。但是这类人群带有一定的遗传性, 同时与自身本就存在的胰岛素分泌抵抗存在紧密关联。UDCA 针对这一类型的肝病均有着很好的治疗效果。

## 7. 对 UDCA 临床应用的展望

目前, 国内 18 周岁以上成年人胆囊结石发病率呈现逐年上升趋势, 最常见的是胆固醇结石, 现阶段对于这一病症进行根治时, 常用的方法是腹腔镜胆囊切除术, 但有一定的结石复发概率, 而且患者行胆囊切除术后容易出现胆源性腹泻及胆汁反流性胃炎等并发症, 尤其在进食油腻或高蛋白饮食后出现, 常表现为口苦、消化不良、腹胀等症状, 这是由于胆囊切除后从肝脏产生的胆汁无法进行储存, 导致胆汁不停地从肠道排出, 进食油腻食物时胆汁供应不足而引起消化不良等症状, 此外, 进行手术的病人需要长时间住院, 导致患者身体出现严重创伤, 同时增加家庭经济压力, 因此有必要寻找切实有效的非手术治疗方法来替代, UDCA 在溶石及预防术后复发等方面都表现突出, 而且相比手术而言, 单纯口服药物治疗似乎更容易使患者接受, 目前 UDCA 已逐步应用于临床, 有望在不久的将来应用于更多的患者, 为其减轻病痛的同时缓解疾病带来的经济负担。

## 参考文献

- [1] 刘彤, 李楠, 李栋, 翟超, 刘倩. 消石利胆胶囊联合熊去氧胆酸治疗胆囊结石临床研究[J]. 中国药业, 2019, 28(8): 30-32.
- [2] 中华消化杂志编辑委员会, 中华医学会消化病学分会肝胆疾病协作组. 中国慢性胆囊炎、胆囊结石内科诊疗共

- 识意见(2018年)[J]. 中华消化杂志, 2019, 39(2): 73-79.
- [3] Fickert, P., Fuchsichler, A., Wagner, M., Zollner, G., Kaser, A., Tilg, H., Krause, R., Lammert, F., Langner, C., Zatloukal, K., Marschall, H.-U., Denk, H. and Trauner, M. (2004) Regurgitation of Bile Acids from Leaky Bile Ducts Causes Sclerosing Cholangitis in *Mdr2 (Abcb4)* Knockout Mice. *Gastroenterology*, **127**, 261-274. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2004.04.009>
- [4] Lindor, K.D., Lacerda, M.A., Jorgensen, R.A., DeSotel, C.K., Batta, A.K., Salen, G., Dickson, E.R., Rossi, S.S. and Hofmann, A.F. (1998) Relationship between Biliary and Serum Bile Acids and Response to Ursodeoxycholic Acid in Patients with Primary Biliary Cirrhosis. *American Journal of Gastroenterology*, **93**, 1498-1504. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.1998.00470.x>
- [5] Alpini, G., Baiocchi, L., Glaser, S., Ueno, Y., Marzioni, M., Francis, H., Phinzy, J.L., Angelico, M. and Lesage, G. (2002) Ursodeoxycholate and Tauroursodeoxycholate Inhibit Cholangiocyte Growth and Secretion of BDL Rats through Activation of PKC Alpha. *Hepatology*, **35**, 1041-1052. <https://doi.org/10.1053/jhep.2002.32712>
- [6] Tazuma, S., Unno, M., Igarashi, Y., Inui, K., Uchiyama, K., Kai, M., Tsuyuguchi, T., Maguchi, H., Mori, T., Yamaguchi, K., Ryozaawa, S., Nimura, Y., Fujita, N., Kubota, K., Shoda, J., Tabata, M., Mine, T., Sugano, K., Watanabe, M. and Shimosegawa, T. (2017) Evidence-Based Clinical Practice Guidelines for Cholelithiasis 2016. *Journal of Gastroenterology*, **52**, 276-300. <https://doi.org/10.1007/s00535-016-1289-7>
- [7] Medina, J.F., Martínez-Ansó, E., Vazquez, J.J. and Prieto, J. (1997) Decreased Anion Exchanger 2 Immunoreactivity in the Liver of Patients with Primary Biliary Cirrhosis. *Hepatology*, **25**, 12-17. <https://doi.org/10.1002/hep.510250104>
- [8] Chen, X., Yan, X.R. and Zhang, L.P. (2018) Ursodeoxycholic Acid after Common Bile Duct Stones Removal for Prevention of Recurrence: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Medicine*, **97**, e13086. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000013086>
- [9] European Association for the Study of the Liver (EASL) (2016) EASL Clinical Practice Guidelines on the Prevention, Diagnosis and Treatment of Gallstones. *Journal of Hepatology*, **65**, 146-181. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.03.005>
- [10] 赵春山, 王彬, 张莉莉, 王邦茂. 熊去氧胆酸对原发性硬化性胆管炎合并溃疡性结肠炎患者发生结肠肿瘤影响的研究进展[J]. 胃肠病学和肝病学, 2018, 27(12): 1446-1448.
- [11] 孙涛, 赵海平. 熊去氧胆酸在慢性肝病中作用机制的研究进展[J]. 世界最新医学信息文摘(连续型电子期刊), 2018, 18(43): 132-133, 136.
- [12] Akiyama, S., Imamura, T., Tamura, T., Koizumi, Y., Koyama, R., Takeuchi, K. and Watanabe, G. (2014) Recurrent Common Bile Duct Stones Composed of Ursodeoxycholic Acid: A Report of Four Cases. *Internal Medicine*, **53**, 2489-2492. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.53.2886>
- [13] Beuers, U. (2006) Drug Insight: Mechanisms and Sites of Action of Ursodeoxycholic Acid in Cholestasis. *Nature Clinical Practice Gastroenterology & Hepatology*, **3**, 318-328. <https://doi.org/10.1038/ncpgasthep0521>
- [14] Lazaridis, K.N., Gores, G.J. and Lindor, K.D. (2001) Ursodeoxycholic Acid 'Mechanisms of Action and Clinical Use in Hepatobiliary Disorders'. *Journal of Hepatology*, **35**, 134-146. [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(01\)00092-7](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(01)00092-7)
- [15] Nathanson, M.H., Burgstahler, A.D., Masyuk, A. and Larusso, N.F. (2001) Stimulation of ATP Secretion in the Liver by Therapeutic Bile Acids. *Biochemical Journal*, **358**, 1-5. <https://doi.org/10.1042/bj3580001>
- [16] Calmus, Y. and Poupon, R. (1991) Ursodeoxycholic Acid (UDCA) in the Treatment of Chronic Cholestatic Diseases. *Biochimie*, **73**, 1335-1338. [https://doi.org/10.1016/0300-9084\(91\)90098-L](https://doi.org/10.1016/0300-9084(91)90098-L)
- [17] Calmus, Y., Arvieux, C., Gane, P., Boucher, E., Nordlinger, B., Rouger, P. and Poupon, R. (1992) Cholestasis Induces Major Histocompatibility Complex Class I Expression in Hepatocytes. *Gastroenterology*, **102**, 1371-1377. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(92\)90778-W](https://doi.org/10.1016/0016-5085(92)90778-W)
- [18] Poupon, R.E., Lindor, K.D., Cauch-Dudek, K., Dickson, E.R., Poupon, R., Heathcote, E.J. (1997) Combined Analysis of Randomized Controlled Trials of Ursodeoxycholic Acid in Primary Biliary Cirrhosis. *Gastroenterology*, **113**, 884-890. [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(97\)70183-5](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(97)70183-5)
- [19] French, S.W. (2000) Mechanisms of Alcoholic Liver Injury. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*, **14**, Article ID: 801735. <https://doi.org/10.1155/2000/801735>
- [20] Maddrey, W.C. (2000) Alcohol-Induced Liver Disease. *Clinics in Liver Disease*, **4**, 115-131. [https://doi.org/10.1016/S1089-3261\(05\)70099-4](https://doi.org/10.1016/S1089-3261(05)70099-4)