

# Effects of Combined Treatment with Transmentil and Ursosulfonamide on Liver Function and Perinatal Prognosis in Pregnant Women with Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy

Yaping Zhao\*, Ting Yan

First People's Hospital of Kunshan City, Jiangsu Province, Kunshan Jiangsu  
Email: zyp849760@163.com

Received: Oct. 23<sup>rd</sup>, 2019; accepted: Nov. 8<sup>th</sup>, 2019; published: Nov. 15<sup>th</sup>, 2019

## Abstract

**Objective:** To analyze the effects of combined treatment with Transmentil and Ursosulfonamide on liver function and perinatal prognosis in pregnant women with intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP). **Methods:** 144 patients with ICP were randomly divided into the Transmentil group, the Ursosulfonamide group and the combined group, 48 cases in each group. The three groups were treated with Transmentil, Ursosulfonamide and combination of the two, respectively. The curative effect, liver function indicators before and after treatment, changes in levels of serum interleukin-17 (IL-17) and IL-18, maternal and neonatal outcomes and adverse reactions in all groups were evaluated. **Results:** The total effective rate of the combined group (91.67%) was significantly higher than that in the Transmentil group (75.00%) or the Ursosulfonamide group (77.08%) ( $P < 0.05$ ). The pruritus score of the combined group was significantly lower than that of Transmentil group or Ursosulfonamide group ( $P < 0.05$ ). The disappearance time of pruritus and jaundice in the combined group was significantly shorter than that in the Transmentil group or Ursosulfonamide group ( $P < 0.05$ ). Levels of serum total bile acid (TBA), alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), total bilirubin (TBIL), IL-17 and IL-18 in the combined group after treatment were significantly lower than those in the Transmentil group or Ursosulfonamide group ( $P < 0.05$ ). The cesarean section rate of the combined group was significantly lower than that of the Transmentil group or Ursosulfonamide group ( $P < 0.05$ ), and the neonatal Apgar score was significantly higher than that in the Transmentil group or Ursosulfonamide group ( $P < 0.05$ ). The incidence rates of postpartum hemorrhage, premature delivery and fetal intrauterine distress in the combined group were lower than those in the Transmentil group or Ursosulfonamide group ( $P > 0.05$ ). **Conclusion:** The curative effect of combined treatment with Transmentil and Ursosulfonamide for ICP is good. It can significantly improve the liver function, reduce serum IL-17 and IL-18 levels, and reduce poor perinatal prognosis.

## Keywords

Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy, Transmentil, Ursosulfonamide, Liver Function, Prognosis

\*第一作者。

# 妊娠期肝内胆汁淤积症孕妇应用思美泰与优思弗联合治疗对患者肝功能及围生儿预后的影响

赵雅萍\*, 严婷

江苏省昆山市第一人民医院, 江苏 昆山  
Email: zyp849760@163.com

收稿日期: 2019年10月23日; 录用日期: 2019年11月8日; 发布日期: 2019年11月15日

## 摘要

**目的:** 分析妊娠期肝内胆汁淤积症(ICP)采取思美泰联合优思弗治疗对患者肝功能及围生儿预后的影响。**方法:** 随机抽签法将144例ICP患者分为思美泰组、优思弗组与联合组, 每组48例, 分别给予思美泰、优思弗单药治疗及两者联合干预。评价三组疗效、治疗前后肝功能指标、血清白介素-17 (IL-17)、IL-18水平变化、母婴结局及不良反应。**结果:** 联合组治疗总有效率91.67%, 均显著高于思美泰组的75.00%及优思弗组的77.08% ( $P < 0.05$ ); 联合组治疗后瘙痒评分均显著低于思美泰组、优思弗组 ( $P < 0.05$ ); 联合组瘙痒消失时间、黄疸消失时间均显著短于思美泰组、优思弗组 ( $P < 0.05$ ); 联合组治疗后血清总胆汁酸(TBA)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、门冬氨酸转氨酶(AST)、总胆红素(TBIL)、IL-17、IL-18水平均显著低于思美泰组、优思弗组 ( $P < 0.05$ ); 联合组剖宫产率均显著低于思美泰组、优思弗组 ( $P < 0.05$ ); 联合组新生儿Apgar评分均显著高于思美泰组、优思弗组 ( $P < 0.05$ ); 联合组产后出血、早产、胎儿宫内窘迫发生率均低于思美泰组、优思弗组, 但差异无显著统计学意义 ( $P > 0.05$ )。**结论:** ICP应用思美泰联合优思弗治疗疗效较好, 能明显改善患者肝功能, 降低血清IL-17、IL-18水平, 减少不良围生儿预后。

## 关键词

妊娠期肝内胆汁淤积症, 思美泰, 优思弗, 肝功能, 预后

Copyright © 2019 by author(s) and Hans Publishers Inc.

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

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



Open Access

## 1. 引言

妊娠期肝内胆汁淤积症(ICP)好发于妊娠晚期, 典型症状为皮肤瘙痒、胆汁酸增多。ICP对妊娠女性伤害不大, 主要会引发早产、死胎等不良围生儿结局[1]。ICP发病机制仍不清楚, 尚无特效药物, 常见用药包括思美泰、优思弗、多烯磷脂酰胆碱等, 有单一或联合用药方案[2] [3] [4]。本研究主要分析思美泰联合优思弗治疗ICP的疗效及对患者肝功能、围生儿预后的影响。

## 2. 资料与方法

1) 一般资料选择本院2015年1月~2018年6月收治的ICP患者144例。入选条件: a) 满足ICP相关诊断标准[5], 血清总胆汁酸(TBA)水平 $10 \mu\text{mol/L}$ 及以上; b) 妊娠中晚期表现出瘙痒等症状; c) 肝功

能指标丙氨酸氨基转移酶(ALT)、门冬氨酸转氨酶(AST)轻中度上升; d) 妊娠是造成 TBA 上升、肝功能指标异常及瘙痒的唯一要素; e) 知情同意。排除标准: a) 除 ICP 外其他原因引发肝功能指标异常或皮肤瘙痒者; b) 器质性病变; c) 合并糖尿病、全身感染、妊娠期高血压疾病等; d) 入院时存在羊水过少、胎动异常等情况; e) 入院时孕周 37 周以上, 随时有终止妊娠的可能。f) 过敏体质。随机抽签法将患者分为思美泰组、优思弗组与联合组, 各 48 例。联合组年龄 20~35 岁, 平均(24.05 ± 3.64)岁; 孕周 27~36 周, 平均(32.00 ± 2.85)周; 其中初产妇 38 例, 经产妇 10 例; 轻度 ICP 21 例, 重度 ICP 27 例。思美泰组年龄 22~34 岁, 平均(24.16 ± 3.58)岁; 孕周 28~37 周, 平均(32.20 ± 3.05)周; 其中初产妇 36 例, 经产妇 12 例; 轻度 ICP 23 例, 重度 ICP 25 例。优思弗组年龄 21~35 岁, 平均(24.10 ± 3.55)岁; 孕周 28~36 周, 平均(32.12 ± 3.00)周。其中初产妇 35 例, 经产妇 13 例。上述一般资料三组比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。本次研究经医院伦理委员会批准。

2) 治疗方法所有患者入院后接受吸氧、维生素 K 等常规治疗。此外思美泰组给予思美泰(注射用丁二磺酸腺苷蛋氨酸, HOSPIRA S.P.A 生产, 批准文号 H20140261)治疗: 1 g 思美泰加入至 0.5 L 葡萄糖(浓度 5%)内, 稀释混合均匀后静滴, 1 天 1 次。优思弗组则给予优思弗(熊去氧胆酸胶囊, Losan Pharma GmbH 生产, 批准文号 H20150365) 1 次 0.25 g 口服, 1 天 3 次。联合组则给予思美泰联合优思弗治疗, 其中思美泰用药同思美泰组, 优思弗用药同优思弗。三组患者均连续用药 14 d。

3) 疗效判定标准治疗 14 d 后根据临床症状、生化指标变化评估疗效。显效: 治疗后患者瘙痒等症状明显缓解, TBA、ALT 等肝功能指标基本恢复到正常水平; 好转: 治疗后患者瘙痒等症状有所缓解, TBA 等肝功能指标下降 1/2 以上; 无效: 不符合上述标准。总有效率即显效率 + 好转率。

4) 观察指标 a) 瘙痒评分。以 Ribalta [6]评分标准为依据, 0 分即不存在瘙痒症状; 1 分即偶尔出现瘙痒; 2 分表示间断瘙痒, 不存在症状波动; 3 分表示间断瘙痒且存在症状波动; 4 分表示持续瘙痒。b) 观察患者皮肤瘙痒消失时间; c) 肝功能指标。治疗前、治疗 14 d 后清晨空腹抽血, 血清分离后通过迈瑞 BS-350 全自动生化分析仪测定血清总胆红素(TBIL)、TBA、ALT、AST 水平。d) 血清细胞因子。治疗前后空腹抽血, 血清处理后通过酶联免疫吸附法对血清白介素-17(IL-17)、白介素-18(IL-18)测定, 试剂盒购自上海恒远生物科技有限公司。e) 母婴结局。记录三组患者剖宫产、产后出血、早产、胎儿宫内窘迫、新生儿阿氏评分(Apgar 评分)。m) 药物不良反应。

5) 统计学处理 SPSS20.0 统计软件分析, 计数资料以率表示, 计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 分别行卡方检验或  $t$  检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

### 3. 结果

1) 临床疗效思美泰组、优思弗组治疗总有效率均明显低于联合组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 1。

**Table 1.** Comparison of treatment effects between two groups of patients [n (%)]

**表 1.** 两组患者治疗效果比较[n(%)]

组别	例数	显效	好转	无效	总有效
联合组	48	28 (58.33)	16 (33.33)	4 (8.33)	44 (91.67)
思美泰组	48	22 (45.83)	14 (29.17)	12 (25.00)	36 (75.00)*
优思弗组	48	24 (50.00)	13 (27.08)	11 (22.92)	37 (77.08)*

注: 与联合组比较, \* $P < 0.05$ 。

2) 瘙痒评分、症状消失时间治疗前, 瘙痒评分三组比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ); 治疗后联合组瘙痒评分比思美泰组、优思弗组均明显低( $P < 0.05$ ); 瘙痒消失时间联合组比思美泰组、优思弗组均显著早( $P < 0.05$ )。见表 2。

**Table 2.** Changes in pruritus scores and disappearance of major symptoms in both groups ( $\bar{x} \pm s$ )

**表 2.** 两组患者瘙痒评分变化及主要症状消失时间( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	瘙痒评分		瘙痒消失时间(d)
		治疗前	治疗后	
联合组	48	3.52 ± 0.46	1.15 ± 0.24 <sup>#</sup>	4.41 ± 0.57
思美泰组	48	3.48 ± 0.43	2.50 ± 0.32 <sup>**</sup>	7.30 ± 0.98 <sup>*</sup>
优思弗组	48	3.50 ± 0.39	2.45 ± 0.28 <sup>**</sup>	7.00 ± 1.00 <sup>*</sup>

注: 与联合组比较, <sup>\*</sup> $P < 0.05$ ; 与同组治疗前比较, <sup>#</sup> $P < 0.05$ 。

3) 肝功能指标治疗前, TBA、ALT、AST、TBIL 水平三组比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ); 治疗后联合组 TBA、ALT、AST、TBIL 水平比思美泰组、优思弗组均明显低( $P < 0.05$ )。见表 3。

**Table 3.** Comparison of changes in liver function indexes between the two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

**表 3.** 两组患者肝功能指标变化比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	TBA( $\mu\text{mol/L}$ )		ALT(U/L)		AST(U/L)		TBIL( $\mu\text{mol/L}$ )	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合组	48	38.36 ± 7.65	13.18 ± 1.69 <sup>#</sup>	120.45 ± 16.27	68.02 ± 8.84 <sup>#</sup>	162.28 ± 21.91	54.40 ± 8.15 <sup>#</sup>	24.00 ± 3.62	8.95 ± 1.25 <sup>#</sup>
思美泰组	48	39.00 ± 8.03	19.54 ± 2.72 <sup>**</sup>	121.04 ± 18.16	90.25 ± 13.61 <sup>**</sup>	163.02 ± 22.83	82.46 ± 11.12 <sup>**</sup>	23.92 ± 3.58	13.60 ± 1.90 <sup>**</sup>
优思弗组	48	38.50 ± 7.34	18.79 ± 2.85 <sup>**</sup>	120.78 ± 17.37	88.96 ± 12.58 <sup>**</sup>	162.55 ± 20.63	80.38 ± 10.69 <sup>**</sup>	23.96 ± 3.70	12.89 ± 1.86 <sup>**</sup>

注: 与联合组比较, <sup>\*</sup> $P < 0.05$ ; 与同组治疗前比较, <sup>#</sup> $P < 0.05$ 。

4) 血清细胞因子治疗前, 血清 IL-17、IL-18 水平三组比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ); 治疗后联合组血清 IL-17、IL-18 水平比思美泰组、优思弗组均明显低( $P < 0.05$ )。见表 4。

**Table 4.** Comparison of serum IL-17 and IL-18 levels between the two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

**表 4.** 两组患者血清 IL-17、IL-18 水平变化比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	IL-17(ng/L)		IL-18(ng/ml)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合组	48	5.78 ± 0.69	2.15 ± 0.34	78.15 ± 10.34	58.00 ± 7.45
思美泰组	48	5.81 ± 1.00	3.38 ± 0.51	77.89 ± 9.93	70.37 ± 10.14
优思弗组	48	5.80 ± 0.75	3.27 ± 0.46	78.04 ± 9.87	68.76 ± 8.76

注: 与联合组比较, <sup>\*</sup> $P < 0.05$ ; 与同组治疗前比较, <sup>#</sup> $P < 0.05$ 。

5) 母婴结局剖宫产率联合组明显低于思美泰组、优思弗组, 新生儿 Apgar 评分明显高于思美泰组、优思弗组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 产后出血、早产、胎儿宫内窘迫发生率三组比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 5。

**Table 5.** Comparison of maternal and infant outcomes between the two groups**表 5.** 两组母婴结局比较

组别	例数	剖宫产	产后出血*	早产	胎儿宫内窘迫	新生儿 Apgar 评分
联合组	48	11 (22.92)	0 (0.00)	2 (4.17)	1 (2.08)	8.73 ± 1.14
思美泰组	48	24 (50.00)*	3 (6.25)	8 (16.67)	6 (12.50)	7.00 ± 0.91*
优思弗组	48	22 (45.83)*	1 (2.08)	6 (12.50)	5 (10.42)	7.12 ± 0.96*

注: 与联合组比较, \* $P < 0.05$ 。

6) 药物不良反应用药期间均无明显药物不良反应发生。

#### 4. 讨论

ICP 发病机制复杂, 女性雌激素过多、免疫异常、遗传等均可能致病。妊娠期间女性雌孕激素显著上升, 对肝脏蛋白质合成、血清蛋白分泌造成不同程度的影响, 造成胆酸排泄异常, 血清 TBA 上升; 同时雌孕激素上升还会提高毛细胆管通透性, 促使胆汁内水分外渗, 造成胆汁黏稠度变大, 影响胆酸排泄, 进一步导致胆汁淤积, TBA 水平上升更明显[7]。胆汁淤积除了会造成机体肝脏功能降低外, 还会影响肝脏排毒等作用, 胆汁蓄积太多会通过脐带流到胎儿体内, 导致新生儿血清 TBA 浓度大[8]。胆汁酸淤积过多还会导致让胎盘绒毛间隙变窄, 对血管收缩功能刺激, 致使胎盘血流灌注变少, 绒毛静脉血管阻力变大, 易引发胎儿宫内窘迫、新生儿窒息等不良围生儿结局, 甚至导致围产儿死亡。为此临床上 ICP 治疗最重要的在于改善围生儿结局。

思美泰主要成分为腺苷蛋氨酸, 它在人体全部组织、体液中有所存在, 通过甲基供体及生理性巯基化合物前体在较多生化反应中发挥重要作用。具体来说, 腺苷蛋氨酸一方面借助甲基化对儿茶酚雌激素影响, 阻断雌激素刺激胆汁、胆盐成分分泌, 促使钠离子 - 钾离子 - 三磷酸腺苷酶泵功能恢复, 有利于肝细胞胆汁排泄; 另一方面借助硫酸化转化对胆汁酸代谢系统相关解毒作用影响, 提高机体解毒功能[9]。临床实践发现思美泰治疗轻中度 ICP 疗效令人满意, 但对重度 ICP 患者来说效果不满意。优思弗主要成分为熊去氧胆酸, 也称之为乌索脱氧胆酸, 它能多重保护肝脏, 可用于 ICP 干预。优思弗不仅能让胆汁酸细胞毒性减少, 而且还有抑制氧化应激、免疫调节等多种功能, 有利于围生儿预后改善[10]。蔡婷婷等[11]研究发现相比熊去氧胆酸治疗, 熊去氧胆酸 + 腺苷蛋氨酸能更好的缓解 ICP 患者临床症状, 改善其肝功能及不良妊娠结局。门英杰等[12]研究发现相比思美泰单药干预, 思美泰 + 熊去氧胆酸治疗能更好的改善 ICP 患者临床症状, 减轻肝脏损伤, 减少剖宫产、新生儿窒息等不良母婴结局发生。ICP 治疗主要目标在于改善皮肤瘙痒、黄疸等症状, 改善肝功能及母婴结局。本研究结果显示相比思美泰、优思弗单药治疗, 思美泰联合优思弗治疗总有效率显著高, 治疗后瘙痒评分显著下降, 瘙痒消失时间显著短。提示思美泰联合优思弗联合治疗能更早的缓解 ICP 患者临床症状。同时本研究发现思美泰联合优思弗治疗降低肝功能指标——TBA、ALT、AST 相比思美泰、优思弗单药治疗更明显。可见思美泰联合优思弗能明显改善 ICP 患者肝功能, 这可能与思美泰、优思弗从不同机制协同增强胆汁酸代谢系统解毒功能, 减少胆汁酸细胞毒性有关, 同时优思弗还能有效调节机体免疫功能。本研究还发现思美泰联合优思弗能明显降低 ICP 患者剖宫产率, 减少产后出血、早产等不良结局发生, 虽然三组比较无统计学意义(可能与本研究样本例数少有关, 需日后通过大样本数据进一步证实), 但整体上也反映出优思弗联合思美泰可降低围生儿不良结局发生。

免疫学说为 ICP 发病机制之一。既往多从 Th1/Th2 型细胞因子方面分析免疫功能, 近年来随着免疫学研究的深入, 有研究发现 Th17/Treg 型细胞因子在 ICP 发病过程中发挥重要作用, 其失衡可能导致 ICP

患者肝损伤[13]。IL-17产生与Th17有关,有免疫激活作用。血清IL-17异常上升与患者肝细胞自身免疫损伤密切相关,表现出高TBA水平、肝内胆汁淤积现象,这可能是ICP发生的一个可能机制[14]。另外,有研究表明IL-18与ICP患者肝损伤密切相关[15]。IL-18为新型发现促炎因子,可诱导肿瘤坏死因子- $\alpha$ 等细胞因子产生,参与肝损伤过程[16]。TLR样受体4相关干扰素活化子对Nalp3激活,诱导多蛋白复合物-炎症小体形成,激活caspase-1,促使IL-18分泌,造成肝损伤[17]。本研究结果显示思美泰联合优思弗治疗后血清IL-17、IL-18水平下降更明显。表明思美泰联合优思弗可能通过降低IL-17、IL-18等促炎因子以缓解ICP患者肝损害,改善其临床症状。分析其原因:优思弗有免疫调节作用;腺苷蛋氨酸代谢产物5-甲硫酰胺有免疫调节功能[18],两者联合可增强机体免疫功能。另外,本研究发现思美泰联合优思弗治疗无明显不良反应发生,安全性较高。

综上,思美泰联合优思弗能明显缓解ICP患者临床症状,减轻肝脏损伤,降低血清IL-17、IL-18水平,有利于围产儿不良结局改善。

## 参考文献

- [1] 李婷婷, 陈江鸿. 多烯磷脂酰胆碱联合熊去氧胆酸、腺苷蛋氨酸治疗妊娠期肝内胆汁淤积症的疗效研究[J]. 中国现代医学杂志, 2014, 24(34): 69-72.
- [2] 赵薇, 王玫, 任景芳, 等. 地塞米松联合思美泰、熊去氧胆酸治疗妊娠期肝内胆汁淤积症疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2015, 24(20): 2240-2242.
- [3] 张玲云, 詹欣. 熊去氧胆酸联合腺苷蛋氨酸治疗妊娠期肝内胆汁淤积症的临床研究[J]. 医学研究杂志, 2017, 46(11): 157-160+194.
- [4] 杨红英, 徐晓青, 朱珺熙, 等. 熊去氧胆酸联合腺苷蛋氨酸治疗妊娠期肝内胆汁淤积症的临床分析[J]. 重庆医学, 2016, 45(20): 2845-2847.
- [5] 中华医学会妇产科学分会产科学组. 妊娠期肝内胆汁淤积症诊疗指南(2015) [J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31(10): 1575-1578.
- [6] Ribalta, J. Reyes, H., Gonzalez, M.C., et al. (1991) S-Adenosyl-Lmethionine in the Treatment of Patients with Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study with Negative Results. *Hepatology*, **13**, 1084-1089.
- [7] 王淑平, 陈宝艳, 刘志辉, 等. 中西医结合治疗妊娠期肝内胆汁淤积症的临床疗效及其对Th17/Treg平衡的影响[J]. 新医学, 2015, 46(5): 308-311.
- [8] 孙雪梅, 田鹏. 熊去氧胆酸治疗妊娠期肝内胆汁淤积症及对脐静脉血总胆汁酸等的影响[J]. 中国生化药物杂志, 2015, 35(8): 81-82+85.
- [9] 曹杰, 蔡艾杞, 田立碧, 等. 熊去氧胆酸、腺苷蛋氨酸联合多烯磷脂酰胆碱对妊娠期肝内胆汁淤积症患者相关指标的影响[J]. 中国药房, 2017, 28(18): 2509-2511.
- [10] 丁屹. 熊去氧胆酸治疗妊娠期肝内胆汁淤积症的疗效及对围生儿预后的影响分析[J]. 中国妇幼保健, 2014, 29(5): 710-711.
- [11] 蔡婷婷, 王薇, 谢雪玲, 等. 熊去氧胆酸联合腺苷蛋氨酸治疗妊娠期肝内胆汁淤积症临床分析[J]. 实用肝脏病杂志, 2016, 19(5): 610-611.
- [12] 门英杰, 王崇, 孙世娟, 等. 两种药物联合治疗重度ICP的疗效及对母婴结局的影响[J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(18): 4399-4400.
- [13] 李引弟, 侯爱琴, 白东昱, 等. S-腺苷蛋氨酸配伍利胆药治疗对妊娠期肝内胆汁淤积症产妇胎盘组织NF- $\kappa$ B/I $\kappa$ B- $\alpha$ 及Th17/Treg平衡的影响[J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(4): 819-822.
- [14] 任国平, 王保莲, 王艳红. IL-17在妊娠期肝内胆汁淤积症患者外周血、蜕膜组织中的表达及意义[J]. 山东医药, 2016, 56(41): 51-53.
- [15] 张建梅, 洪博, 徐硕, 等. 熊去氧胆酸联合S-腺苷蛋氨酸改善妊娠期肝内胆汁淤积症临床疗效及对患者血清中磷脂转运蛋白、白细胞介素1表达水平的影响[J]. 中国临床医生杂志, 2016, 44(9): 87-89.
- [16] 倪明燕. 妊娠期肝内胆汁淤积症患者血清TSH、TPOAb、IL-18及TNF- $\alpha$ 水平及临床意义[J]. 空军医学杂志, 2017, 33(2): 107-109.

- [17] Imamura, M., Tsutsui, H., Yasuda, K., *et al.* (2009) Contribution of TIR Domain-Containing Adapter Inducing IFN-Beta-Mediated IL-18 Release to LPS-Induced Liver Injury in Mice. *Journal of Hepatology*, **51**, 333-341. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2009.03.027>
- [18] Sun, H.Z., Shi, H., Zhang, S.C., *et al.* (2015) Novel Mutation in a Chinese Patient with Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis Type 3. *World Journal of Gastroenterology*, **21**, 699-703. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i2.699>