

妊娠期肝内胆汁淤积症与熊去氧胆酸病理机制、临床疗效及围产期结局研究进展

刘佩云¹, 谢琳雨¹, 何文慧^{2*}

¹承德医学院研究生学院, 河北 承德

²沧州市人民医院产科六区, 河北 沧州

收稿日期: 2026年8月2日; 录用日期: 2026年8月26日; 发布日期: 2026年9月2日

摘要

妊娠期肝内胆汁淤积症(ICP)是妊娠中晚期特有的并发症, 以皮肤瘙痒和血清总胆汁酸升高为主要特征, 可导致早产、胎儿窘迫甚至死胎等严重围产儿不良结局。熊去氧胆酸(UDCA)作为目前临床治疗ICP的一线药物, 其病理机制涉及改善胆汁酸转运体功能、调节核受体活性及抗氧化应激等多个方面。本文系统综述了ICP的病理机制、UDCA的作用机制、临床疗效及对围产期结局的影响, 并总结了不同研究之间的争议与共识, 以期为临床诊疗提供参考依据。

关键词

妊娠期肝内胆汁淤积症, 熊去氧胆酸, 病理机制, 临床疗效, 围产期结局

Research Progress on Pathological Mechanism, Clinical Efficacy and Perinatal Outcomes of Ursodeoxycholic Acid in Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy

Peiyun Liu¹, Linyu Xie¹, Wenhui He^{2*}

¹Graduate School, Chengde Medical University, Chengde Hebei

²Ward 6, Department of Obstetrics, Cangzhou People's Hospital, Cangzhou Hebei

Received: August 2, 2026; accepted: August 26, 2026; published: September 2, 2026

*通讯作者。

文章引用: 刘佩云, 谢琳雨, 何文慧. 妊娠期肝内胆汁淤积症与熊去氧胆酸病理机制、临床疗效及围产期结局研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(9): 251-258. DOI: 10.12677/acm.2026.1693043

Abstract

Intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP) is a pregnancy-specific complication occurring in the second and third trimesters, characterized by pruritus and elevated serum total bile acid levels, which can lead to severe adverse perinatal outcomes including preterm birth, fetal distress, and even stillbirth. Ursodeoxycholic acid (UDCA), as the first-line therapeutic agent for ICP, exerts its effects through multiple mechanisms including improving bile acid transporter function, regulating nuclear receptor activity, and antioxidant stress. This review systematically summarizes the pathological mechanisms of ICP, the mechanisms of action of UDCA, clinical efficacy, and its impact on perinatal outcomes, while also discussing the controversies and consensus among different studies to provide references for clinical diagnosis and treatment.

Keywords

Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy, Ursodeoxycholic Acid, Pathological Mechanism, Clinical Efficacy, Perinatal Outcomes

Copyright © 2026 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. 引言

妊娠期肝内胆汁淤积症(Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy, ICP)是一种特发于妊娠中晚期的肝脏疾病,其发病率存在明显的地域和种族差异,全球发病率从小于 0.1%到 27.6%不等。2020 年的研究显示,中国 ICP 的发病率为 6.06% [1]。ICP 的临床特征主要表现为皮肤瘙痒和血清总胆汁酸(Total Bile Acid, TBA)水平升高,这些症状多在分娩后迅速消退。尽管 ICP 对母体的风险相对较小,但血清胆汁酸可通过胎盘屏障并在胎儿体内及羊水中聚积,导致死胎、早产、羊水胎粪污染等严重并发症[2]。

熊去氧胆酸(Ursodeoxycholic Acid, UDCA)是目前临床治疗 ICP 最常用的药物,多项研究证实其能够改善患者瘙痒症状、降低血清胆汁酸及转氨酶水平[3]-[5]。然而,关于 UDCA 能否显著改善围产儿结局,特别是降低死胎发生率,不同研究之间存在一定争议[6]。本文将从 ICP 的病理机制、UDCA 的作用机制、临床疗效及围产期结局等多个方面进行系统综述,以期临床实践提供参考。

2. ICP 的病理机制

2.1. 遗传易感性

ICP 具有明显的遗传背景和家族聚集性。基因组学研究揭示了其遗传异质性,2021 年 Liu 等应用全外显子组测序技术对中国 151 名孕妇进行分析,发现了 ABC 转运蛋白家族(ABCB4, ABCB11, ABCC2)中的 7 个致病突变[7]。2025 年 Spiteri 等对马耳他单中心 ICP 队列进行全外显子组测序,鉴定出 ABCB4 基因的 5 个杂合变异,包括高频错义变异 p.Asn510Ser,单倍型分析显示该变异在马耳他人群中存在创始人效应,证实了 ABCB4 功能缺陷在 ICP 发病中的核心作用[8]。

2.2. 胎盘胆汁酸转运体异常

胎盘中存在大量与肝脏相似的胆汁酸转运体,包括 ATP 结合盒转运体(ABC 转运体)和有机阴离子转

运多肽超家族(OATPs)等, 它们对维持母胎间胆汁酸平衡起着决定性作用[9]。

在 ABC 转运体中, 多药耐药相关蛋白 2 (MRP2)在胎盘中主要表达于合体滋养细胞母体面, 作用是将物质从滋养细胞向母血外排。Cui T 等发现, ICP 组胎盘中 MRP2 表达量低于对照组, MRP2 表达下降将影响胆汁酸由胎儿转运至母体, 造成胎儿胆汁酸淤积[10]。乳腺癌耐药蛋白(BCRP)是胎盘中最重要的 ABC 转运体之一, 对胆汁酸有重要的转运作用。Azzaroli 等研究发现, 用 UDCA 治疗过的 ICP 患者胎盘组织中 BCRP 的 mRNA 和蛋白水平较未治疗组和正常妊娠组显著增高。

在 OATPs 家族中, OATP1A2 和 OATP1B3 在 ICP 患者胎盘中表达明显下降, 这可能削弱胆汁酸的转运能力, 从而引起胎血中胆汁酸升高, 对胎儿产生毒性作用[9]。

2.3. 核受体调节机制

胎盘中的胆汁酸核受体主要包括法尼酯衍生物 X 受体(FXR)、组成型雄烷受体(CAR)和孕烷受体(PXR)等。胆汁酸作为这些核受体的天然配体, 激活后可通过调控下游基因调节胆汁酸代谢, 而胆汁酸转运体正是下游基因的一部分[9]。

FXR 是胆汁酸感应器和平衡器, 激活的 FXR 与视黄醛 X 受体形成异质二聚体, 通过调控胆固醇 7 α 羧化酶、胆盐输出泵等靶基因来调节胆汁酸代谢。Abu-Hayyeh 等发现, 人类妊娠晚期硫酸化孕酮代谢产物会升高 100 倍, 在 ICP 患者中进一步升高, 这种孕酮代谢物是 FXR 的部分激动剂, 可竞争性抑制胆汁酸稳态途径, 影响胆汁酸和脂质代谢[11]。Wu 等发现, 服用 FXR 激动剂 W450 能够降低胆汁酸水平, 显著诱导胆汁酸转运体在胎盘中的表达, 并减轻胎盘氧化应激[12]。

CAR 在正常妊娠和轻度 ICP 组中位于胎盘合体滋养细胞胞浆, 而严重 ICP 组中 CAR 主要在核仁中, CAR 蛋白表达显著高于其他两组, 提示 CAR 在胎盘屏障功能及保护 ICP 胎儿中起着重要作用[9]。

2.4. 肠 - 肝轴与内毒素作用

近年来, 肠 - 肝轴在 ICP 发病机制中的作用受到关注。有证据提示肠道衍生的内毒素可能在 ICP 的病理生理中发挥关键作用。对 ICP 小鼠的研究显示, 脂多糖及其结合蛋白表达水平在母胎多个组织器官显著升高, 活体荧光成像进一步证实了 ICP 母鼠肝脏、胎盘及胎鼠肝脏和大脑中脂多糖的异常分布能被 UDCA 和白藜芦醇治疗所逆转[1]。这些研究提示, ICP 患者可能存在肠道屏障功能损伤, 肠内脂多糖进入母体血液循环后, 可透过胎盘屏障作用于胎儿, 进而引发胎儿心脏功能异常与神经系统损伤[1]。

3. 熊去氧胆酸的作用机制

UDCA 是一种亲水性胆汁酸, 其治疗 ICP 的机制涉及多个层面。首先, UDCA 能够增加胎盘 MRP2 的表达, 从而促进胆汁酸从胎儿向母体转运[9]。Serrano 等发现大鼠孕期有显著胆汁酸淤积时, 用 UDCA 治疗, MRP2 的表达增加, 胆汁酸水平下降[13]。其次, UDCA 可上调 BCRP 的表达, Azzaroli 等通过逆转录聚合酶链反应和蛋白质印迹法检测发现, 用 UDCA 治疗过的 ICP 患者胎盘组织中 BCRP 的 mRNA 和蛋白水平较其他两组显著增高[14]。此外, UDCA 还通过调节核受体活性、改善胆汁酸代谢、减轻氧化应激等途径发挥治疗作用[1] [9]。

4. 熊去氧胆酸的临床疗效

4.1. 改善临床症状和肝功能

多项随机对照试验证实, UDCA 能显著改善 ICP 患者的瘙痒症状和肝功能指标。一项纳入 108 例 ICP 患者的研究显示, 观察组(在常规治疗基础上加用 UDCA)治疗总有效率为 96.3%, 显著高于对照组的 81.5%;

治疗后观察组血清丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶、总胆红素、总胆汁酸、直接胆红素水平和瘙痒症状评分均明显低于对照组[3]。

另一项研究也证实，UDCA 治疗 4 周后，观察组瘙痒评分、血清 ALT、AST、TBIL 水平均显著优于对照组，血清 UDCA 水平升高，而 CA、GCA、TCA 水平降低，差异均有统计学意义[5]。

4.2. 与其他药物的比较

Meta 分析结果显示，在降低早产率方面，UDCA 优于 S-腺苷基蛋氨酸(RR = 0.49, 95% CI: 0.28~0.84, P = 0.01)和消胆胺(RR = 0.50, 95% CI: 0.27~0.94, P = 0.03)；在降低胎儿窘迫发生率方面，UDCA 优于 S-腺苷基蛋氨酸(RR = 0.45, 95% CI: 0.20~0.99, P = 0.04) [4]。UDCA 与地塞米松相比，各项指标均无显著性差异[4]。

联合用药方面，熊脱氧胆酸联合 S-腺苷蛋氨酸治疗 ICP，在减轻瘙痒症状、降低血胆汁酸及转氨酶水平、降低早产率方面具有显著优势。观察组早产率为 12.90%，低于对照组的 29.03% (P < 0.05) [15]。

为便于临床决策，现将 ICP 常用治疗药物的作用机制、推荐级别主要不良反应及适用情况进行系统对比(见表 1)。

Table 1. Comparison of commonly used therapeutic drugs for ICP
表 1. ICP 常用治疗药物比较

药物	作用机制	推荐级别	主要不良反应	适用情况	证据等级
熊去氧胆酸 (UDCA)	上调 MRP2/BCRP 转运体、激活 FXR/CAR 核受体、抗氧化应激、改善肠-肝轴功能	一线首选	轻微胃肠道不适，罕见肝毒性	各程度 ICP，尤其 TBA ≥ 40 μmol/L	1a 级(Meta 分析/RCT)
S-腺苷蛋氨酸 (SAME)	提供甲基供体、促进胆汁酸硫酸化/甲基化代谢、改善细胞膜流动性	二线/联合用药	偶见恶心、头晕；价格较高	UDCA 疗效不佳或不能耐受者；常与 UDCA 联用	1b 级(RCT)
利福平	激活 PXR 核受体、诱导 CYP3A4 促进胆汁酸羟化代谢、抑制肠道胆汁酸重吸收	三线 (难治性 ICP)	肝毒性风险 (需监测)、药物相互作用、恶心	UDCA + SAME 联合治疗无效的严重 ICP	2b 级 (病例系列/专家共识)
消胆胺	阴离子交换树脂，在肠道结合胆汁酸促进其排泄	不推荐常规使用	便秘、影响脂溶性维生素吸收、与其他药物相互作用	既往有使用历史，目前基本被 UDCA 取代	1a 级(但疗效劣于 UDCA)

从表 1 可以看出，UDCA 因其多靶点作用机制和良好的安全性稳居一线地位。SAME 主要作为 UDCA 的增效剂用于联合治疗。利福平虽通过 PXR 通路发挥作用，但因肝毒性风险仅限于难治性病例的三线选择。消胆胺因不良反应多且疗效有限，目前已基本被淘汰。临床实践中，推荐以 UDCA 为基础，根据治疗反应逐步升级为联合方案或三线药物。

5. 熊去氧胆酸对围产期结局的影响

5.1. 改善妊娠结局的证据

多项研究表明，UDCA 能够改善 ICP 患者的妊娠结局。一项系统评价和 Meta 分析显示，UDCA 组在降低早产率(RR = 0.50, 95% CI: 0.34~0.73, P = 0.0001)、胎儿窘迫发生率(RR = 0.52, 95% CI: 0.29~0.94, P

= 0.02)、5 分钟 Apgar 评分 < 7 发生率(RR = 0.26, 95% CI: 0.10~0.69, P = 0.006)以及入住新生儿重症监护室发生率(RR = 0.39, 95% CI: 0.17~0.88, P = 0.02)方面优于安慰剂组[4]。

另一项临床研究显示, 观察组不良结局发生率(包括早产、胎儿窘迫、剖宫产率等)为 10.00%, 低于对照组的 30.00% (P < 0.05) [16]。观察组患者终止妊娠时孕周长于对照组, 新生儿体质量重于对照组, 差异具有统计学意义[17]。

5.2. 争议与最新证据

尽管多数研究支持 UDCA 对改善妊娠结局的价值, 但 2019 年发表的 PITCHES 随机对照试验(RCT)作为迄今为止规模最大的 UDCA 治疗 ICP 的 RCT, 检测到 UDCA 对复合结局(死胎、早产和新生儿入住监护室)的益处微乎其微[6]。该研究引发了关于 UDCA 临床疗效的广泛讨论。

2020 年发表的一项包含 6974 名孕妇(来自 34 项研究)的个体参与者数据 Meta 分析显示, UDCA 治疗对死胎的发生率无显著影响(调整后 OR = 1.04, 95% CI: 0.35~3.07, P = 0.95), 但该分析可能受到低事件率的限制[6]。然而, 当仅考虑 RCT 时, UDCA 与死胎合并早产的减少相关(调整后 OR = 0.60, 95% CI: 0.39~0.91, P = 0.016), 为产前 UDCA 治疗的临床获益提供了证据[6]。

5.3. 胆汁酸水平与围产结局的关系

ICP 对围产儿结局的影响与血清 TBA 水平密切相关。当孕妇血清 TBA ≥ 100 μmol/L 时, 死胎的发生率显著升高, 可达 3.44% (RR = 30.50, 95% CI: 8.83~105.30) [2]。2022 年英国皇家妇产科医师学院指南指出, ICP 孕妇血清 TBA < 100 μmol/L 时并不导致死胎发生率升高, 仅当血清 TBA ≥ 100 μmol/L 时, 死胎的发生率会显著升高。然而, 美国母胎医学学会指南也指出, 尽管血清 TBA 水平较低时死胎发生率较低, 但当血清 TBA < 40 μmol/L 时, 死胎等围产儿不良结局的发生风险仍有增加, 需要警惕和重视[2]。

在双胞胎妊娠方面, 一项纳入 406 例双胞胎 ICP 患者的研究显示, 单用 UDCA 或联合用药对不同绒毛膜性双胞胎 ICP 的治疗效果相同, 血清 TBA 轻度升高的双胞胎 ICP 按照重度管理与治疗性早产可能有关[18]。

基于 TBA 水平的精准风险分层是当前 ICP 管理的核心策略。结合 2024 版中华医学会指南及国际最新证据, 现将不同 TBA 水平对应的风险等级、监测频率及分娩时机建议进行总结(见表 2)。

Table 2. Risk stratification and management strategies for ICP based on serum TBA levels
表 2. 基于血清 TBA 水平的 ICP 风险分层与管理策略

风险等级	血清 TBA 水平 (μmol/L)	围产儿风险特征	监测频率	分娩时机建议	UDCA 治疗推荐
低风险	<40	死胎风险轻度增加, 但仍需警惕; 胎儿窘迫、羊水胎粪污染风险相对较低	每 1~2 周复查 TBA 及肝功能	≥38 周, 或足月后根据产科指征决定	症状明显或 TBA 持续升高时启用
中风险	40~99	早产、胎儿窘迫风险显著增加; 需加强胎儿监护	每周复查 TBA 及肝功能; 每周 1~2 次胎心监护(NST)及生物物理评分	36~37 周, 综合评估后适时终止	强烈推荐 UDCA 常规治疗, 必要时联合 SAME
高风险 (重度 ICP)	≥100	死胎发生率显著升高(可达 3.44%); 胎儿窘迫、新生儿窒息风险急剧增加	每 3~5 天复查 TBA 及肝功能; 每周 ≥ 2 次 NST 及生物物理评分; 酌情住院管理	建议 34~36 周终止妊娠, 个体化决策	UDCA + SAME 联合治疗; 若疗效不佳, 可考虑利福平(需监测肝毒性)

在临床实践中, TBA 水平的监测频率和分娩时机的决策需结合孕周、临床症状严重程度、胎儿监护结果及既往不良妊娠史进行个体化调整。对于中高风险患者, 建议在有条件的新生儿重症监护室(NICU)的医疗机构终止妊娠。此外, 即使 $TBA < 40 \mu\text{mol/L}$ 的低风险患者, 仍需加强胎儿监护意识, 因为部分围产儿不良事件仍可发生在低 TBA 水平的 ICP 患者中。治疗过程中若 UDCA 反应不佳(治疗 2 周后 TBA 下降 $< 30\%$ 或持续升高), 应考虑升级治疗方案并提前终止妊娠的时机。

6. UDCA 治疗反应的潜在预测因素

UDCA 临床疗效在不同研究中呈现差异, 这可能与 ICP 患者群体的异质性密切相关。将第 2 节所述的 ICP 病理机制与第 3 节的 UDCA 作用机制相联系, 可以识别出以下可能影响 UDCA 治疗反应的预测因素, 这些因素有助于解释为什么部分患者对 UDCA 反应良好, 而另一些患者则疗效有限。

6.1. 遗传背景与转运体基因多态性

第 2.1 节已详述 ABCB4、ABCB11、ABCC2 等 ABC 转运蛋白家族基因的致病突变与 ICP 发病密切相关。这些基因的多态性可能直接影响 UDCA 的药效学靶点——UDCA 发挥治疗作用需要依赖 MRP2 和 BCRP 等转运体将胆汁酸从胎儿侧向母体侧转运。如果患者携带导致转运体功能严重受损的突变(如 ABCB4 的 p.Asn510Ser 纯合或复合杂合变异), 即使给予 UDCA 治疗, 其上调 MRP2/BCRP 表达的能力也可能因靶点本身的功能缺陷而受限。这提示, 遗传背景可能是 UDCA 疗效个体差异的重要决定因素, 未来可通过治疗前基因筛查预测 UDCA 的反应性。

6.2. 基线 TBA 水平与疾病严重程度

第 5.3 节已明确 TBA 水平是 ICP 严重程度和围产儿风险的核心分层指标。从机制上看, 基线 TBA 水平越高, 意味着胆汁酸淤积越严重, 胎盘转运体的功能失衡越显著。对于 $TBA \geq 100 \mu\text{mol/L}$ 的重度 ICP 患者, UDCA 可能需要更长的作用时间才能逆转严重的胆汁酸淤积状态, 且即使使用 UDCA, 部分患者仍可能因胎盘屏障功能严重受损而难以完全阻断胆汁酸对胎儿的毒性作用。PITCHES 试验中纳入的部分重度患者可能因此削弱了 UDCA 对复合结局的效应。相反, 对于 $TBA 40\sim 99 \mu\text{mol/L}$ 的中度患者, UDCA 通常能够较好地恢复转运体功能, 临床获益更为明显。

6.3. 核受体表达差异

第 2.3 节指出, FXR、CAR 和 PXR 等核受体在调节胆汁酸代谢和转运体表达中发挥核心作用。UDCA 的部分作用正是通过激活这些核受体来实现的。然而, 不同患者胎盘中 FXR 的表达水平及其与内源性配体(如硫酸化孕酮代谢物)的竞争程度可能存在差异。Abu-Hayyeh 等的研究表明, 妊娠晚期硫酸化孕酮代谢物可竞争性抑制 FXR 活性, 而这种抑制效应在 ICP 患者中更为显著[11]。如果患者体内该孕酮代谢物水平异常升高, UDCA 通过 FXR 通路发挥的治疗效应可能被部分抵消。此外, CAR 在严重 ICP 组中主要定位于核仁且表达显著升高, 这可能是一种代偿性保护反应, 但也可能影响 UDCA 的核受体调节效果。

6.4. 肠 - 肝轴功能状态

第 2.4 节论述了肠道来源的内毒素(脂多糖)在 ICP 发病中的重要作用。UDCA 除了直接影响胎盘转运体外, 还具有改善肠道屏障功能、减少内毒素易位的潜在作用。如果患者存在严重的肠道屏障损伤和系统性内毒素血症, 单纯 UDCA 治疗可能难以完全逆转多器官的炎症损伤。这提示, 对于合并明显肠道菌群失调或内毒素血症的 ICP 患者, 联合肠道微生态调节剂或白藜芦醇等辅助治疗可能增强 UDCA 的疗效。

6.5. 临床意义与未来方向

上述预测因素的识别具有重要的临床意义：首先，它有助于解释不同研究中 UDCA 疗效的异质性——如果某项研究纳入的遗传高危或 TBA $\geq 100 \mu\text{mol/L}$ 的重度患者比例较高，其 UDCA 治疗的成功率可能相对较低。其次，它提示未来 ICP 的管理应向精准医学方向发展：治疗前评估患者的遗传背景(关键基因测序)、基线 TBA 水平及动态变化趋势，有助于预判 UDCA 的反应性，并及早识别需要联合治疗或提前终止妊娠的高危人群。第三，FXR 激动剂(如 W450)等新型药物可能为 UDCA 反应不佳的患者提供替代治疗选择，值得进一步临床研究验证。

7. 展望与结论

ICP 作为妊娠期特有并发症，其发病机制涉及遗传易感性、胎盘胆汁酸转运体异常、核受体调节紊乱及肠-肝轴功能失调等多个方面。UDCA 作为一线治疗药物，通过改善胆汁酸转运体功能、调节核受体活性、抗氧化应激等机制发挥治疗作用，能够有效缓解瘙痒症状、改善肝功能、降低不良妊娠结局的风险。

然而，关于 UDCA 能否显著改善围产儿核心结局(如死胎发生率)，目前仍存在一定争议。不同研究之间的差异可能与研究设计、样本量、纳入标准、治疗方案及结局定义等因素有关。结合第 6 节的讨论，不同研究中 UDCA 疗效的差异还可能源于入组人群在遗传背景(转运体基因突变携带率)、基线 TBA 水平分布、核受体表达特征及肠-肝轴功能状态等方面的异质性。这些因素共同决定了 UDCA 在不同患者群体中的预期疗效。未来需要更多高质量、大样本的 RCT 来进一步明确 UDCA 的最佳剂量、治疗时机及适用人群，并结合精准医学理念，探索基于遗传背景和生物标志物的个体化治疗策略。建议在临床实践中，对 ICP 患者进行 TBA 动态监测和遗传风险评估，对 UDCA 反应不佳者及早考虑联合 SAME 或三线药物(利福平)治疗，并根据风险分层决定分娩时机。

此外，新的治疗靶点如 FXR 激动剂、基于肠-肝轴的肠道菌群调节等也展现出潜在的应用前景，值得进一步深入研究。

参考文献

- [1] 方静, 白晓霞. 妊娠期肝内胆汁淤积症研究进展[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志, 2026, 45(2): 172-176.
- [2] 中华医学会妇产科学分会产科学组, 中华医学会围产医学分会. 妊娠期肝内胆汁淤积症临床诊治和管理指南(2024 版) [J]. 中华妇产科杂志, 2024, 59(2): 97-107.
- [3] 高琴, 张丹丹. 熊去氧胆酸治疗妊娠期肝内胆汁淤积症的临床效果及对患者妊娠结局影响[J]. 中国医药, 2017, 12(12): 1892-1895.
- [4] 宋倩倩. 熊去氧胆酸改善妊娠期肝内胆汁淤积症患者妊娠结局的 Meta 分析[J]. 中国现代应用药学, 2016, 33(11): 1468-1473.
- [5] 段楚瑶, 陈庆山, 汪黎明, 等. 熊去氧胆酸治疗妊娠期肝内胆汁淤积症患者疗效研究[J]. 实用肝脏病杂志, 2019, 22(6): 864-867.
- [6] Black, M., Li, W. and Mol, B.W. (2021) Ursodeoxycholic Acid in Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: A Systematic Review and Individual Participant Data Meta-Analysis. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, 6, 513-515. [https://doi.org/10.1016/s2468-1253\(21\)00099-6](https://doi.org/10.1016/s2468-1253(21)00099-6)
- [7] Liu, X.X., Lai, H., Xin, S.M., et al. (2021) Whole-Exome Sequencing Identifies Novel Mutations in ABC Transporter Genes Associated with Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy Disease: A Case-Control Study. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 21, Article No. 110. <https://doi.org/10.1186/s12884-021-03595-x>
- [8] Spiteri, D., Grech, L., Ventura, C.S., et al. (2025) Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: A Single-Centre Whole-Exome Sequencing Study in a Maltese Cohort. *Clinical Genetics*, 108, 206-211. <https://doi.org/10.1111/cge.14728>
- [9] 张建华, 李秀华. 胎盘胆汁酸转运体及核受体与妊娠期肝内胆汁淤积症的研究进展[J]. 中国生育健康杂志, 2020,

- 31(1): 87-89.
- [10] Cui, T., Liu, Y., Men, X., *et al.* (2009) Bile Acid Transport Correlative Protein mRNA Expression Profile in Human Placenta with Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Saudi Medical Journal*, **30**, 1406-1410. <https://doi.org/10.15537/1658-3175.4875>
 - [11] Abu-Hayyeh, S. and Williamson, C. (2015) Progesterone Metabolites as Farnesoid X Receptor Inhibitors. *Digestive Diseases*, **33**, 300-306. <https://doi.org/10.1159/000371565>
 - [12] Wu, W., Xu, Y., Cheng, W., *et al.* (2015) Agonist of Farnesoid X Receptor Protects against Bile Acid Induced Damage and Oxidative Stress in Mouse Placenta—A Study on Maternal Cholestasis Model. *Placenta*, **36**, 545-551. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2015.02.005>
 - [13] Serrano, M.A., Macias, R.I., Vallejo, M., *et al.* (2003) Effect of Ursodeoxycholic Acid on the Impairment Induced by Maternal Cholestasis in the Rat Placenta-Maternal Liver Tandem Excretory Pathway. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **305**, 515-524. <https://doi.org/10.1124/jpet.102.047977>
 - [14] Azzaroli, F., Raspanti, M.E., Simoni, P., *et al.* (2013) High Doses of Ursodeoxycholic Acid Up-Regulate the Expression of Placental Breast Cancer Resistance Protein in Patients Affected by Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *PLOS ONE*, **8**, e64101. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0064101>
 - [15] 李苗, 鹿玉英, 邓棋芳. 熊脱氧胆酸联合 S-腺苷蛋氨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[J]. 南昌大学学报(医学版), 2013, 53(7): 25-27.
 - [16] 周宏芳. 熊去氧胆酸治疗妊娠期肝内胆汁淤积症患者的临床疗效及对母婴结局的影响[J]. 医学信息, 2022, 35(16): 94-97.
 - [17] 刘勇战, 林耀惠. 熊去氧胆酸治疗对妊娠期肝内胆汁淤积综合征患者的影响[J]. 深圳中西医结合杂志, 2023, 33(11): 85-88.
 - [18] 张倩雯, 黄淼, 龚云辉, 等. 熊去氧胆酸治疗不同绒毛膜性双胞胎合并 ICP 的围产结局分析[J]. 四川大学学报(医学版), 2022, 53(1): 137-141.