

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

张玲云 詹 欣

摘要 目的 探讨研究熊去氧胆酸联合腺苷蛋氨酸治疗妊娠期肝内胆汁淤积症 (ICP) 的临床疗效和对妊娠结局的影响。
方法 104 例 ICP 患者根据随机数字表法分成研究组(52 例)和对照组(52 例), 对照组患者在常规治疗的基础上使用熊去氧胆酸治疗, 研究组采用熊去氧胆酸联合腺苷蛋氨酸治疗。比较两组患者的临床疗效和妊娠结局, 同时检测和比较两组患者治疗前后肝功能指标以及血清 IL-17、TGF-β 水平。
结果 治疗后研究组患者的有效率(88.46%)明显高于对照组(71.15%), 差异有统计学意义($P < 0.05$), 且研究组患者的临床疗效与 ICP 的严重程度并无相关性($P > 0.05$), 对照组轻度 ICP 患者的临床疗效明显优于重度 ICP 患者($P < 0.05$)。治疗后研究组患者的瘙痒评分明显低于对照组, 重度 ICP 患者的瘙痒评分明显高于轻度 ICP 患者, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后研究组患者妊娠结局明显优于对照组, 重度 ICP 患者的妊娠结局明显优于轻度 ICP 患者, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后研究组肝功能指标改善明显优于对照组, 且重度 ICP 患者的肝功能改善情况不及轻度 ICP 患者, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后研究组患者的 IL-17、TGF-β 水平改善情况优于对照组, 且重度 ICP 患者的 IL-17、TGF-β 水平改善情况不及轻度 ICP 患者, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。
结论 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疗效显著, 能够显著改善妊娠结局, 提高患者的肝功能, 其作用机制可能是改善患者 Th17/Treg 失衡状态, 且疗效情况与 ICP 的严重程度相关。

关键词 熊去氧胆酸 腺苷蛋氨酸 妊娠期肝内胆汁淤积症 肝功能 妊娠结局

中图分类号 R714.2 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2017.11.038

Clinical Study of Ursodeoxycholic Acid Combined with Adenosylmethionine in the Treatment of Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy.

Zhang Lingyun, Zhan Xin. Obstetrics and Gynecology Department, Hangzhou First People's Hospital, Zhejiang 310006, China

Abstract Objective To study the clinical efficacy of ursodeoxycholic acid combined with adenosylmethionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP) and its effect on pregnancy outcomes. **Methods** One hundred and four patients with ICP were divided into study group (52 cases) and control group (52 cases) according to the random number table. The patients in the control group were treated with ursodeoxycholic acid on the basis of routine treatment. While ursodeoxycholic acid combined with adenosylmethionine in the study group. The levels of serum IL-17 and TGF-β were measured before and after treatment, and the serum levels of IL-17 and TGF-β were measured before and after the treatment in both groups. The clinical efficacy, pregnancy outcome and also the levels of serum IL-17 and TGF-β were measured and compared before and after treatment in both groups. **Results** The treatment efficiency (88.46%) of the study group was significantly higher than that of the control group (71.15%), the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The clinical efficacy of mild ICP patients in the control group was better than that the severe ICP patients ($P < 0.05$), but the clinical efficacy of the study group was not significantly related to the severity of ICP. The score of pruritus in the ICP group was significantly higher than that in the mild ICP group ($P < 0.05$), and the score of itching in the study group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). The pregnancy outcome of the study group was significantly better than that of the control group ($P < 0.05$). The improvement of liver function in study group was better than that in control group, and the improvement of liver function in severe ICP patients was less than that in mild ICP group ($P < 0.05$). The improvement of IL-17 and TGF-β levels in the study group was better than that in the control group, and the levels of IL-17 and TGF-β in patients with severe ICP were lower than those in patients with mild ICP ($P < 0.05$). **Conclusion** Ursodeoxycholic acid combined with adenosylmethionine can significantly improve the outcome of pregnancy and the liver function in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy. The mechanism of which may be to improve the pa-

tient's Th17/Treg imbalance, the efficacy is related to the severity of ICP.

Key words Ursodeoxycholic acid; Adenosylmethionine; Intrahepatic cholestasis of pregnancy; Liver function; Pregnancy outcome

妊娠期肝内胆汁淤积症(ICP)可导致早产、新生儿窒息,严重时可导致死胎,是一种妊娠中晚期的并发症^[1]。目前尚无特异性治疗药物对 ICP 进行有效治疗,临幊上有采用熊去氧胆酸进行治疗,作为一种利胆剂,熊去氧胆酸治疗 ICP 具有一定的疗效^[2,3]。另外有研究显示具有甲基转移作用的腺苷蛋氨酸能够阻止胆汁郁积症的发生,治疗 ICP 具有一定的临床疗效^[4]。本研究结合熊去氧胆酸和腺苷蛋氨酸治疗 ICP ,探讨研究联合用药治疗的临床效果和对妊娠结局的影响,并分析其作用机制,为临幊 ICP 的治疗研究提供理论依据,具体研究报告如下。

资料与方法

1. 一般资料:随机选择 2014 年 2 月 ~ 2016 年 5 月期间笔者医院收治的 104 例 ICP 患者作为研究对象,其诊断标准参考《妇产科学》^[5]。ICP 病情轻重的诊断参考《妊娠期肝内胆汁淤积症诊疗指南(2011)》^[6]。研究组患者 52 例,患者年龄 24 ~ 36 岁,平均年龄 29.43 ± 2.65 岁;孕周 32 ~ 37 周,平均孕周 34.24 ± 2.51 周;病程 4 ~ 28 天,平均病程 14.05 ± 3.85 天;其中经产妇 8 例,初产妇 44 例;轻度 ICP 患者 30 例,重度 ICP 患者 22 例。对照组患者 52 例,年龄 23 ~ 35 岁,平均年龄 29.12 ± 2.77 岁;孕周 33 ~ 37 周,平均孕周 34.14 ± 2.77 周;病程 3 ~ 29 天,平均病程 13.94 ± 3.97 天;其中经产妇 7 例,初产妇 45 例;轻度 ICP 患者 28 例,重度 ICP 患者 24 例。两组患者的年龄、孕周、病程、产次、病情严重程度等一般临幊资料之间比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性。本研究获得了笔者医院医学伦理委员会的批准,所有患者均签署了知情同意书。

2. 排除标准:本研究纳入研究对象时排出以下几类患者:①有重要脏器损伤的患者;②有过敏体质的患者;③因慢性肝病或者胆石症等疾病所致血清胆汁酸、肝酶异常的患者;④皮肤过敏患者。

3. 方法:所有患者均入院接受常规的护肝降酶等对症治疗,对照组患者在常规治疗的基础上口服熊去氧胆酸(losan pharma gmbH, 批准文号: H00021502)治疗。3 次/天,0.25 克/次,疗程 2 周。研究组患者在对照组的基础上静脉滴注腺苷蛋氨酸(Abbott S. r. I, 意大利, 批准文号批准文号: H20140551),主要方法为将 1g 腺苷蛋氨酸加入 250ml 的葡萄糖注射液中静

脉滴注,1 次/天,疗程 2 周。

4. 评价指标:(1) 临幊疗效的评价:①显效:血清总胆汁酸(TBA)水平基本恢复正常($< 10 \mu\text{mol/L}$),患者皮肤瘙痒的临幊症状基本消失;②有效:TBA 下降 $1/2 \sim 2/3$,患者皮肤瘙痒等症状明显改善;③无效:TBA 下降不足 50%,瘙痒症状并无明显改善^[7]。治疗的有效率(%) = (显效 + 有效)/总患者数 × 100%。(2) 瘙痒评分:治疗前后记录患者的瘙痒程度,无瘙痒者记 0 分,偶发瘙痒 1 分,间断性瘙痒其症状无波动记 2 分,间断性瘙痒并伴有症状波动记 3 分,持续性瘙痒记 4 分。(3) 妊娠结局:统计并计算各孕妇的妊娠结局,包括早产率、剖宫产率、胎儿窘迫率、新生儿窒息率、新生儿阿普加评分^[8]等。(4) 肝功能指标:在治疗前后采集患者清晨空腹肘静脉血 3ml,分离血清后采用全自动生化分析仪(贝克曼库尔特 AU680,美国)检测患者肝功能指标,包含以下几种:TBA、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨基转移酶(AST)。(5) 血清细胞因子 IL-17、TGF-β:治疗前后采集患者清晨空腹肘静脉血 3ml 后分离血清,采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测 IL-17 和 TGF-β 水平,检测的试剂盒为 IL-17(R&D System,货号:ML-Elisa-0397),TGF-β 检测试剂盒(R&D System,货号:ML-Elisa-0014)。

5. 统计学方法:本研究中数据采用 SPSS 20.0 统计学软件进行统计分析,计数资料采用 [$n(\%)$] 表示,采用 χ^2 检验,计量资料采用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 临幊疗效:治疗后研究组患者的有效率明显高于对照组,差异有统计学意义($\chi^2 = 4.83, P = 0.030$),且研究组患者的临幊疗效与 ICP 的严重程度的关系不大($P > 0.05$),对照组轻度 ICP 患者的临幊疗效明显优于重度 ICP 患者($P < 0.05$),详见表 1。

表 1 两组患者的临幊疗效比较 [$n(\%)$]

组别		n	显效	有效	无效	有效率
研究组	轻度 ICP	30	18	8	4	26(86.67)
	重度 ICP	22	15	5	2	20(90.91)
对照组	轻度 ICP	28	17	10	1	27(96.43)
	重度 ICP	24	6	4	14	10(41.67)*

与该组轻度 ICP 比较, * $P < 0.05$

2. 瘙痒症状评分:治疗前两组患者的瘙痒评分之

间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗后两组患者的瘙痒评分均明显下降,且研究组明显低于对照

组,差异有统计学意义($P < 0.05$),详见表 2。

表 2 治疗前后两组患者瘙痒评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	病情程度	n	治疗前	治疗后	t	P
对照组	轻度 ICP	28	3.55 ± 0.94	0.92 ± 0.41	18.49	0.00
	重度 ICP	24	5.53 ± 0.44	1.94 ± 0.43	28.59	0.00
研究组	轻度 ICP	30	3.52 ± 0.87	1.84 ± 0.53 *	11.89	0.00
	重度 ICP	22	5.54 ± 0.57	2.86 ± 0.51 #	16.44	0.00

与对照组轻度 ICP 比较, * $P < 0.05$; 与对照组重度 ICP 比较, # $P < 0.05$

3. 妊娠结局:治疗后研究组患者早产率、剖宫产率、胎儿窘迫率、新生儿窒息率等均明显低于对照组,

新生儿阿普加评分明显高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),详见表 3。

表 3 两组患者妊娠结局比较 [n(%)]

组别	n	早产率	剖宫产率	胎儿窘迫率	新生儿窒息率	新生儿阿普加评分(分)
对照组		12(23.08)	32(61.54)	15(28.85)	9(17.31)	6.42 ± 1.31
轻度 ICP	28	4(7.69)	10(19.23)	6(11.54)	2(3.85)	7.11 ± 1.22
重度 ICP	24	8(15.38)	22(42.31)	9(17.31)	7(13.46)	6.03 ± 1.25
研究组		4(7.69) *	16(30.77) *	5(9.62) *	2(3.85) *	8.71 ± 1.25 *
轻度 ICP	30	1(1.92)	6(11.54)	1(1.92)	0(0)	8.68 ± 1.07
重度 ICP	22	3(5.77)	10(19.23)	4(7.69)	2(3.85)	6.70 ± 1.02

与对照组结果比较, * $P < 0.05$

4. 肝功能指标:治疗前两组患者的 TBA、ALT、AST 等肝功能指标的水平间的差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗后两组患者的 TBA、ALT、AST 水平明显降低,且研究组明显低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。治疗前两组患者中重度 ICP 患者

的 TBA、ALT、AST 水平均明显高于轻度 ICP 患者,差异有统计学意义($P < 0.05$),治疗后两组患者中重度 ICP 患者和轻度 ICP 患者的 TBA、ALT、AST 水平之间的差异无统计学意义($P > 0.05$),详见表 4。

表 4 治疗前后两组患者肝功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	病情程度	n	TBA(μmol/L)		ALT(U/L)		AST(U/L)	
			治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	轻度 ICP	28	36.98 ± 8.04	19.12 ± 5.10 △	88.12 ± 9.94	68.65 ± 13.04 △	128.43 ± 27.54	65.43 ± 10.24 △
	重度 ICP	24	60.24 ± 9.45	20.54 ± 6.17 △	147.65 ± 19.43	77.35 ± 11.23 △	220.15 ± 17.88	69.45 ± 12.33 △
研究组	轻度 ICP	30	37.55 ± 7.94	9.94 ± 4.53 * △	85.79 ± 10.43	45.77 ± 12.43 * △	126.54 ± 28.33	37.95 ± 8.54 * △
	重度 ICP	22	58.78 ± 8.91	10.43 ± 6.55 #△	145.63 ± 20.54	48.65 ± 13.14 #△	213.54 ± 19.31	45.87 ± 10.24 #△

与对照组轻度 ICP 比较, * $P < 0.05$; 与对照组重度 ICP 比较, # $P < 0.05$; 与治疗前比较, △ $P < 0.05$; TBA. 血清总胆汁酸; ALT. 丙氨酸氨基转移酶; AST. 天门冬氨基转移酶

5. 血清细胞因子 IL-17、TGF-β 比较:治疗前两组患者 IL-17、TGF-β 水平间的差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗后两组患者的 IL-17 水平明显降低,TGF-β 水平明显升高,且研究组患者 IL-17 水平明显低于对照组,TGF-β 水平明显高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。治疗前两组患

者中重度 ICP 患者的 IL-17 水平和 TGF-β 与轻度 ICP 患者间的差异有统计学意义($P < 0.05$),治疗后两组患者中重度 ICP 患者的 IL-17 水平和 TGF-β 与轻度 ICP 患者间的差异无统计学意义($P > 0.05$),详见表 5。

表 5 治疗前后两组患者血清 IL-17、TGF-β 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	病情程度	n	IL-17		TGF-β	
			治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	轻度 ICP	28	5.81 ± 1.54	3.46 ± 0.99 [△]	2.96 ± 1.11	3.87 ± 1.04 [△]
	重度 ICP	24	8.92 ± 1.61	4.34 ± 0.57 [△]	2.53 ± 1.01	3.22 ± 0.95 [△]
研究组	轻度 ICP	30	5.75 ± 1.43	2.12 ± 0.83 * [△]	2.95 ± 1.03	5.78 ± 1.95 * [△]
	重度 ICP	22	8.58 ± 1.61	2.53 ± 0.45 ^{△#}	2.54 ± 1.01 [#]	5.32 ± 1.24 ^{△#}

与对照组轻度 ICP 比较, * $P < 0.05$; 与对照组重度 ICP 比较, # $P < 0.05$; 与治疗前比较, [△] $P < 0.05$ 。TBA. 血清总胆汁酸; ALT. 丙氨酸氨基转移酶; AST. 天门冬氨基转移酶

讨 论

ICP 是发生于孕妇中晚期的一种肝脏疾病, 产生的不良症状主要有新生儿窒息、羊水污染和胎儿窘迫症等, 严重时危及胎儿生命安全^[8,9]。其发病机制可能与母体免疫功能失调、雌孕激素异常以及相关位点的基因突变有关^[10]。母体内雌孕激素异常可能导致肝脏合成血清蛋白受阻, 影响胆酸排出和胆盐的转运, 进而形成胆栓, 是肝小叶内胆汁淤积^[11]。淤积的胆汁酸进入外周血中后到达胎盘, 不仅可以阻塞胎盘绒毛间隙, 刺激脐血管和胎盘血管收缩, 影响胎盘血流灌注, 而且其细胞毒作用还可导致胎儿缺血缺氧, 导致羊水污染、新生儿窒息和胎儿窘迫症等^[12,13]。目前临幊上对于 ICP 的治疗的主要原则是护肝利胆, 改善孕妇的体征和生活指标水平, 进而改善妊娠结局^[14~16]。本研究中在常规基础上采用了熊去氧和腺苷蛋氨酸进行治疗, 取得了不错疗效。

研究显示熊去氧胆酸能够抑制 IL-2 和内源性的 IFN-α 的活性, 抑制肝细胞的凋亡, 降低肝组织中 T 细胞毒性^[17]。腺苷蛋氨酸在转甲基和转硫基的过程中发挥重要作用, 前者能够增强细胞膜的流动性, 抑制胆汁酸的淤积; 后者能够生成半胱氨酸等内源性的解毒剂, 在肝细胞解毒过程中发挥着重要作用^[18]。本研究结果显示治疗后患者的 TBA、ALT、AST 水平显著降低($P < 0.05$), 也证实了联合用药显著改善了患者的肝功能。

孕妇在妊娠期发生 ICP 使血液中胆汁酸水平升高, 降低胎儿血流灌注, 导致胎儿重要器官缺血进而导致早产、窒息和胎儿窘迫等不良妊娠结局^[19]。本研究采用熊去氧胆酸联合腺苷蛋氨酸治疗后患者的妊娠结局明显改善, 分析原因可能是联合用药显著改善了患者的肝功能, 是患者血液中的胆汁酸水平恢复正常。本研究结果将不同严重程度的 ICP 加以区分, 熊去氧胆酸联合腺苷蛋氨酸治疗对于轻度 ICP 和重度 ICP 患者均具有一定的疗效, 由于 ICP 的严重程度

影响妊娠结局, 重度 ICP 患者更易发生胎儿早产、胎儿窘迫以及新生儿窒息等并发症, 因此本研究所设计的方案解决了联合治疗是否受不同严重程度 ICP 的影响的问题, 而研究结果显示 ICP 的严重程度对联合治疗的疗效并未见显著影响, 这也说明该联合疗法临床应用可以进行推广。

相关研究显示, ICP 患者肝功能受损很有可能与 Th17/Treg 型细胞因子失衡有关^[20]。Th17 型细胞分泌 IL-17 等细胞因子, Treg 细胞分析 TGF-β, 本研究结果显示治疗后两组患者的 IL-17 水平明显降低, TGF-β 水平明显升高, 且研究组患者 IL-17 水平明显低于对照组, TGF-β 水平明显高于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$), 说明熊去氧胆酸联合腺苷蛋氨酸治疗 ICP 显著改善 Th17/Treg 失衡状态, 与相关研究结果一致, 由此也证明了熊去氧胆酸和腺苷蛋氨酸发挥了免疫调节作用^[20,21]。研究显示, ICP 的严重程度对于 Th17/Treg 失衡状态也有一定的影响, 因此后期研究需要比较不同严重程度的 ICP 患者用药剂量的效果。另外, 由于本研究设计初期参考的是 2011 年版的《妊娠期肝内胆汁淤积症诊疗指南》, 鉴于该指南指出胎儿脉动脉收缩期最大血流与舒张末期最大血流比值(S/D)对于预测围生儿预后可能有意义, 并未明确该意义, 本研究并未以此作为检测指标, 在 2015 年修订版中予以明确建议, 但是在本研究开始时该版本的《妊娠期肝内胆汁淤积症诊疗指南》并未出版, 因此本研究也并未将 S/D 作为一个检测指标, 这也是本研究的一大不足之处, 因此后续研究需要补充检测相关指标以完善研究。

综上所述, 熊去氧胆酸联合腺苷蛋氨酸治疗妊娠期肝内胆汁淤积症具有很好的临床效果, 不仅能够显著改善妊娠结局和肝功能, 而且对于不同严重程度 ICP 患者具有不同的临床疗效, 具有非常重要的临床应用价值。

(下转第 194 页)

古文，“理、法、方、药”的知识体系完整，连贯性强，学习内容以基础理论知识为主，故教学方法应选用在知识讲授过程中系统性更强的 LBL 教学法为主，充分依靠教师的专业知识，对教授内容做全面而详细的讲解，以求能准确、快速地完成这些基础理论知识的传输。还可以采取网络、多媒体等教学资源，并结合 PBL 教学方法从临床实践入手，以巩固 LBL 教学成果。这就要从后期临床实习入手，加强中医经典教学，通过在临床中学经典，学生就不再觉得那些经典只是一些没有实用价值陈规旧律，增加了学生学习中医经典的兴趣和主动性^[6]。日久天长，从理论到临床，通过望、闻、问、切四诊方法收集病历资料，再从临床回归理论，正所谓“磨刀不误砍柴工”，前期培养学生扎实的中医理论功底和建立良好的中医临床思维模式，对于后期学生运用中医经典理论解决临床实际问题会起到事半功倍的作用。

PBL 教学法可以以问题串联各学科知识，涉及范围广泛，与中医经典教育中所表达的天人合一、整体观念等诸多观念和思维方式有许多契合点。而以问题为基础的 PBL 教学法，对教师和学生的要求都很

(上接第 160 页)

参考文献

- Geenes V, Williamson C, Chappell L C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. Seminars Perinatol, 2016, 18(2):1–13.
- Hirschfield G M, Mason A, Luketic V, et al. Efficacy of obeticholic acid in patients with primary biliary cirrhosis and inadequate response to ursodeoxycholic acid[J]. Gastroenterology, 2014, 148(4):751–761.
- Joutsiniemi T, Timonen S, Leino R, et al. Ursodeoxycholic acid in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy: a randomized controlled trial[J]. Arch Gynecol Obstetr, 2014, 289(3):541–547.
- Lee JM, Gang GT, Kim DK, et al. Ursodeoxycholic acid inhibits liver X receptor α -mediated hepatic lipogenesis via induction of the nuclear corepressor SMILE.[J]. J Bio Chem, 2014, 289(2):1079–1091.
- 曹泽毅, 乔杰. 妇产科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2014.
- 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(第1版)[J]. 中华妇产科杂志, 2011, 46(5):391–395.
- 陈秋晴, 张庆华. 熊去氧胆酸联合 S-腺苷蛋氨酸治疗重度妊娠期肝内胆汁淤积症的临床疗效分析[J]. 中国妇幼保健, 2014, 29(3):462–464.
- 赵丽娟, 张丽范, 陈小平, 等. 脐动脉血气分析与 Apgar 评分评估新生儿窒息的临床意义研究[J]. 中国新生儿科杂志, 2014, 29(4):265–267.
- 樊德梅, 别平. 思美泰联合易善复对 ICP 患者临床疗效及对新生儿的影响[J]. 实用药物与临床, 2014, 17(8):970–972.
- 陆剑锋, 张岩. 妊娠期肝内胆汁淤积症与围生儿预后的临床研究[J]. 中国妇幼保健, 2015, 30(35):6193–6195.
- 苏静芳, 曹向东. 熊去氧胆酸联合清瘀利胆汤治疗妊娠期肝内胆

高,对于由中学应试教育步入大学素质教育的学生而言,转折过大,要求过高,在实际操作过程中很难做到学生自主学习,主动地发现问题、解决问题,所以只能首先从提高教师队伍的整体素质入手,由教师提出或者说引导问题的走向,充分发挥学生的主观能动性解决问题。

参考文献

- 徐青. PBL 教学模式在我国医学教育中的应用分析[J]. 西部素质教育, 2016, 6:60.
- 赵万红, 潘龙瑞, 朱克刚, 等. 我国高等医学教学模式改革的思考[J]. 医学与哲学(A), 2014, 4;74–77.
- 卢宏柱, 刘丹. PBL 教学在我国高等医学教育中的现状[J]. 长江大学学报: 自然科学版, 2011, 8(7):212–215.
- 孙伊婷. 高等医学教育的教学模式探讨[J]. 教育教学论坛, 2014, 22:218–220.
- Michaelsen L, Sweet M, Parmelee DX. Team – based Learning: small group learning's next big step[M]. New York: John Wiley & Sons Inc, 2008:1–99.
- 莫春梅, 史伟, 荣震. 加强中医经典教学, 培养中医临床思维模式[J]. 浙江中医药大学学报, 2011, 35(6):939–940.

(收稿日期: 2016-12-17)

(修回日期: 2017-01-05)

汁淤积症临床观察[J]. 湖北中医药大学学报, 2015, 17(5):81–83.

- 李杰. 自拟利胆退黄汤治疗妊娠肝内胆汁淤积症临床疗效观察[J]. 中华中医药学刊, 2015, 43(11):2807–2811.
- 程映, 郭丽, 宋元宗. 进行性家族性肝内胆汁淤积症 1 型 1 例临床特点和 ATP8B1 基因突变分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2016, 18(8):751–756.
- 党玮. 熊去氧胆酸联合地塞米松治疗妊娠期肝内胆汁淤积症的疗效比较[J]. 现代中西医结合杂志, 2014, 23(20):2245–2246.
- 许芙蓉. 妊娠肝内胆汁淤积的发病机制研究进展[J]. 医学综述, 2014, 20(22):4109–4111.
- 杜巧玲, 段涛. 胆汁酸与妊娠期肝内胆汁淤积症发病机制关系的研究进展[J]. 中华妇产科杂志, 2013, 48(2):141–143.
- 陈泓, 张璐芳, 朱启英. 腺苷蛋氨酸联合熊去氧胆酸治疗妊娠期肝内胆汁淤积症的系统评价[J]. 中国循证医学杂志, 2014, 34(8):991–998.
- 杜爱平, 李云君. 一贯煎联合熊去氧胆酸治疗妊娠期肝内胆汁淤积症的临床观察[J]. 中西医结合肝病杂志, 2014, 24(3):148–149.
- Demir BC, Güneş ES, Atalay MA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: relationship between bile acid levels and maternal and fetal complications[J]. J Turkish Soc Obstetr Gynecol, 2014, 11(3):148–152.
- 杨红英, 徐晓青, 朱碧熙, 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.
- 蔡林燕. 思美泰联合熊去氧胆酸治疗 ICP 的疗效及针对妊娠不同时期患者的作用[J]. 中国妇幼保健, 2016, 31(6):1297–1300.

(收稿日期: 2016-12-28)

(修回日期: 2017-02-05)