肝内胆汁淤积症诊治专家共识

肝内胆汁淤积症诊治专家委员会

【关键词】 胆汁淤积,肝内; 诊断; 治疗; 共识
Expert consensus for diagnosis and treatment of intrahepatic cholestasis Committee of Experts of Diagnosis and Treatment of Intrahepatic Cholestasis

【Key words】 Cholestasis, intrahepatic; Diagnosis; Treatment; Consensus

Corresponding author: Li lanjuan, Email: ljli@zju.edu.cn

胆汁淤积(Cholestasis)是指胆汁合成、分泌异常,以及肝内外胆管中胆汁流动的机械性或功能性障碍,继而使得胆汁成分入血所致的临床症候群^[1]。按照发生的部位可分为肝内胆汁淤积(Intrahepatic cholestasis, IHC)和肝外胆汁淤积,本共识主要针对 IHC 的诊治进行探讨。

IHC 是指肝内胆汁酸代谢和转运障碍,早期往往无不适症状,仅表现为血清碱性磷酸酶(Alkaline phosphatase, ALP)和 γ -谷氨酰转肽酶 Gamma-glutamyltransferase, GGT)升高,以后可表现为乏力、瘙痒、尿色加深和黄疸等^[1]。IHC 常见于胆汁淤积性肝病(Cholestatic liver diseases, CLD)、妊娠相关肝内胆汁淤积、新生儿肝内胆汁淤积以及遗传代谢相关胆汁淤积等。

为进一步规范我国 IHC 诊断和治疗,肝内胆汁淤积诊治专家委员会制订本共识,旨在帮助临床医师利用最新临床证据,并根据患者具体病情,制订合理的诊疗方案。

1 流行病学

IHC 发病率目前尚无确切的数据,主要是诊断标准尚未统一,以致结果不一致。在一项纳入 2 520 例患者的研究中显示^[2],初次诊断的慢性肝病患者中有 35% 出现 IHC,其中原发性硬化性胆管炎(Primary sclerosing cholangitis, PSC)为 67%,自身免疫性肝炎为 55%,原发性胆汁性肝管炎(Primary

biliary cholangitis, PBC)为 54%,药物性肝损害为 53%,酒精性肝炎为 35%,病毒性肝炎为 32%,肝硬化为 43%。我国一项关于 1 000 例慢性病毒性肝炎患者 IHC 的横断面研究显示^[3],56% 慢性病毒性肝炎患者出院时,IHC 的主要指标 ALP 或 GGT 仍然高于正常值上限(ULN),且这些指标异常的患者中肝纤维化和肝硬化的发生风险和病情严重程度显著增加。曹甸甸等^[4]以 ALP 水平 $> 1.5 \times ULN$,且 GGT 水平 $> 3 \times ULN$ 为胆汁淤积的诊断标准,对慢性肝病住院患者的胆汁淤积发生率情况进行研究,结果显示,胆汁淤积的总发生率为 10.26%。慢性肝病患者胆汁淤积的发生率随年龄的增加有上升趋势。在慢性肝病中,胆汁淤积的发生率依次为 PSC (75.00%)、各种原因肝硬化(47.76%)、PBC (42.86%),其他依次为肝肿瘤(35.97%)、自身免疫性肝炎(30.77%)、药物性肝病(28.31%)、酒精性肝炎(16.46%)和非酒精性脂肪性肝病(2.70%)。这些研究表明,IHC 在慢性肝病中普遍存在,在慢性肝病的早期和全程中需要对 IHC 进行监测和随访。

妊娠期肝内胆汁淤积症(Intrahepatic cholestasis of pregnancy, ICP)是发生在妊娠中晚期的常见并发症,是导致围产儿死亡的主要原因之一。发病率在种族与地域上差异很大,在南美洲较为常见。中国重庆、上海等地区该病的发生率较高,分别为 2.3% 和 3.4%。再次妊娠 ICP 复发率为 40% ~ 70%^[5]。

新生儿采用静脉高营养 2 周以上,20% ~ 35% 小儿可发生胆汁淤积,早产儿可达 30% ~ 50%,已证实主要与氨基酸有关,停用静脉营养 1 ~ 4 个月,肝功能及肝脏病理变化一般均可恢复^[6]。由 $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶($\alpha 1$ -AT)缺乏导致的胆汁淤积性肝病患儿均为 PiZZ 型,西方人中 PiZZ 型为 1/1 600 ~ 1/2 000,但新生儿中仅 11% ~ 20% 发生胆汁淤积,7% 仅有肝功能异常,白种人群中由 $\alpha 1$ -AT 缺乏引起者占 5% ~ 18%,中国人尚未发现有 PiZZ 基因。男女发病率基本一致。报道的病例主要分布在北非、土耳其、意大利等欧洲白人中,在中国台湾也曾有过

报道。Citrin 缺陷导致的新生儿肝内胆淤积症 (NICCD) 患者以日本人为主, 但最近的研究提示, 此病在中国, 尤其是华南并不罕见, 如华南四省区 (广东、广西、湖南和香港) 的小样本调查, 结果表明该地区人群的 NICCD 致病基因携带率竟达 2.08%^[7]。

遗传代谢相关胆汁淤积, 如良性复发性肝内胆淤积 (Benign recurrent intrahepatic cholestasis, BRIC)、进行性家族性肝内胆淤积 (Progressive familial intrahepatic cholestasis, PFIC)、Alagille 综合征、ABCB4 缺乏等均可导致胆汁淤积。10% ~ 15% 的儿童胆汁淤积可由 PFIC 引起, Alagille 综合征国外报道该病的发病率约为 1/70 000^[8]。

2 分类

根据细胞学损害的部位可分为肝细胞型胆汁淤积、胆管细胞型胆汁淤积和混合型胆汁淤积^[9]。

(1) 肝细胞型胆汁淤积: 常见的有酒精性肝病 (ALD)、非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD)、病毒性肝炎 (VH)、药物性肝脏损害 (DILI)、重症相关 (缺血性) IHC、全胃肠外营养性 IHC, BRIC、PFIC、ICP、霍奇金病及转移性肿瘤、肉芽肿性肝炎和肉芽肿病、血管性疾病 (如布-加综合征和肝窦阻塞综合征)、各种原因肝硬化。(2) 胆管细胞型胆汁淤积: DILI、PBC、原发性 PSC、继发性硬化性胆管炎 (SSC)、药物性胆管病、移植物抗宿主病、获得性免疫缺陷综合征 (AIDS) 和免疫抑制相关的感染性胆管炎等。(3) 混合型胆汁淤积: 主要疾病和病因有药物性肝病、重型病毒性肝炎及各种原因肝硬化等。

3 病因

引起 IHC 的原因较多, 主要有感染 (病毒、细菌及寄生虫等)、药物损伤、自身免疫性疾病、酒精中毒、肿瘤和遗传代谢等, 任何引起肝细胞和胆管细胞损害的因素均可导致 IHC 的发生。

3.1 ICP ICP 是一种表现比较特殊的疾病, 其确切的发病原因尚未明确, 目前研究认为, 其发病是环境、激素及基因等多种因素共同作用的结果^[10]。发病机制的研究热点是基因突变, 尤其可能与 ABCB4 基因、ABCB11 基因有关^[11]。现在, 尚有学者提出 ICP 可能与抗心磷脂抗体亦有关系, 也有研究认为其发生与血中的硒及胎盘中硒水平降低有关。

3.2 儿童胆汁淤积 常见的有: 巨细胞包涵体病毒 (CMV) 和弓形虫感染、新生儿静脉营养、 α 1-AT 缺

乏、Zellweger 综合征、NICCD、胆汁黏稠综合征、肝内胆管发育不良、肝内胆管囊性扩张等。

3.3 遗传性 BRIC、进行性家族性肝内胆淤积症 3 型、Alagille 综合征等是儿童期慢性胆汁淤积性肝病的重要原因之一。

4 发病机制

肝细胞和胆管细胞具有摄取和分泌胆汁成分的功能, 行使功能依靠的是细胞膜上某些蛋白分子, 各自通过相应的转运体, 完成胆汁的分泌, 形成胆汁流。当肝细胞和胆管细胞对胆汁成分摄取、转运、分泌和排泄存在障碍时均可影响胆汁分泌的畅通, 导致胆汁淤积的发生。胆汁淤积的发生机制非常复杂, 有些方面尚未完全了解, 各种病因造成胆汁淤积的机制往往不止一种, 可能涉及多个机制, 一般可分成遗传性基因缺陷和获得性疾病^[12]。获得性 IHC 机制主要有: (1) 肝窦基侧膜和毛细胆管膜脂质成分的改变可影响膜的流动性, 伴随在膜内镶嵌的转运蛋白和酶, 如钠依赖牛磺胆酸共转运体 (NTCP)、多药耐药相关蛋白 2 (MRP2)、有机阴离子转运多肽 (OATP2) 和胆盐输出泵 (BSEP) 等活性下降, 而 MRP1 和 MRP3 活性增加, 使胆汁酸和某些阴离子排泄和胆汁流量显著减少; (2) 细胞骨架的改变包括微管系统和肌动蛋白微丝网络的损伤, 角蛋白中间丝的增加。微管的损伤可导致胆汁分泌障碍, 微丝的功能失调影响毛细胆管蛋白收缩和使细胞旁间隙的通透性增加, 形成胆汁淤积; (3) 胆汁分泌调节异常, 胞内 Ca^{2+} 水平增加, 使胆汁排泄障碍, 造成胆汁淤积; (4) 紧密连接完整性破坏, 形成连接漏洞, 使细胞旁的通透性增加, 导致胆汁反流入血液; (5) 肝内胆管的免疫性损伤, 可造成肝内胆管阻塞, 如 PBC、PSC、肝移植排斥反应、GVHD 和药物等。

5 病理学

胆汁淤积时肝组织学变化常是非特异性改变, 不论病因如何, IHC 在数天内即可造成肝细胞超微结构改变, 胆汁在肝小叶第 3 区肝细胞、毛细胆管和库普弗细胞内滞留^[13]。肝细胞内最明显的特点是褐色素沉着, 肝细胞呈羽毛状变性, 伴有泡沫状细胞形成, 可见凋亡和嗜酸性小体形成, 毛细胆管和胆管扩张并有胆栓形成。汇管区水肿和小胆管周围炎症细胞浸润, 小胆管增生和胆管扩张。电镜可见毛细胆管腔扩张, 毛细胆管膜微绒毛水肿、减少、变短和畸形, 高尔基体空泡状。随着淤胆病程的进展, 可

见纤维化形成,从小叶第 1 区开始,向四周扩展,以后波及第 3 区,形成纤维间隔,最终形成肝硬化。持续 IHC 伴炎症数月或数年后,可导致胆汁性肝硬化,甚至可能诱发肝癌或肝衰竭。

6 临床表现和实验室检查

除引起胆汁淤积原发疾病相关临床症状外,肝内胆汁淤积本身可引起相关临床症状,以及因胆汁淤积而致的继发性改变。患者可有乏力、纳差、恶心、上腹不适等非特异症状。胆汁淤积相关的临床表现主要有黄疸、皮肤瘙痒、疲劳、脂肪泻、黄色瘤、骨质疏松和粪便颜色变浅等。

ALP 和 GGT 升高是胆汁淤积最具有特征性的生化表现,二者升高即表示出现 IHC。胆汁淤积时血清 ALP 常常 $>1.5 \times \text{ULN}$ 。正常血清 ALP 的浓度常因种族、年龄、性别、身高、体质量、吸烟及饮酒等因素不同而有一定的差异。血清 GGT 升高见于大多数肝胆疾病,但增高明显主要见于胆管病变、酒精性和肝胆系统肿瘤,GGT 的增高比其他肝脏酶出现得更早,持续时间更长,在肝脏酶中敏感性最高,但其特异性却比较低。GGT 存在于肝细胞的毛细胆管膜及小胆管细胞的顶端膜上。大多数胆汁淤积患者血清 GGT 均升高 ($>3 \times \text{ULN}$),但 BRIC 或 PFIC、胆汁酸合成障碍等 GGT 可正常。

胆汁淤积引起的胆红素升高以直接胆红素升高为主,间接胆红素升高主要是溶血(红细胞破坏过多)、Gilbert 征等,而肝细胞损害引起的黄疸,因为同时有摄取、结合、排泄的障碍,因此直接和间接胆红素均可升高,但一般直接胆红素升高比间接胆红素升高的幅度大。

IHC 通常可以分为早期、隐性黄疸期、显性黄疸期、重度黄疸期和恢复期,IHC 严重情况下,也会出现胆酶分离的情况^[9]。检测血清中自身抗体如抗核抗体(ANA)、抗平滑肌抗体(ASMA)、抗肝肾微粒体抗体(LKM)、抗肝细胞胞浆抗原 1 型抗体(LC-1)、抗线粒体抗体(AMA)、抗 Sp100 抗体、抗可溶性肝抗原抗体(SLA/LP)和 IgG4 等可帮助进一步明确诊断。

7 影像学和内镜检查

腹部影像学检查用于肝内外阻塞性黄疸的诊断。腹部超声检查简便易行,通常是用来鉴别有无肝内、外胆管扩张的首选方法,但在某些疾病如硬化性胆管炎中所观察到的胆道异常有可能被漏诊,而

且胆总管下端及胰腺通常显示不清晰。

腹部 CT 及腹部磁共振对于胆道梗阻性病变有重要诊断价值,特别是磁共振胰胆管成像(MRCP)是显示胆道系统安全而又准确的检查。经内镜逆行性胰胆管造影术(ERCP)诊断率高,在检测胆道结石及引起肝外胆道梗阻的病变方面与 MRCP 相当,在内镜中心其可先于 MRCP 检查。

8 诊断

IHC 是一组临床症候群,需要根据临床、生化、病因学、血清学、血清免疫学、影像学(超声和 CT 及 MRI)和肝组织病理学检查诊断,必要时也可作 ERCP 和 PTC 等再进一步确定病因。IHC 尚无明确的诊断标准,通常 ALP 和 GGT 水平 $>1 \times \text{ULN}$ 即可初步判断存在 IHC;但需要结合患者症状或者体征判断是否需要治疗。

胆汁淤积是包括胆红素在内的全部胆汁成分淤滞,黄疸是血液胆红素浓度增高,使巩膜、皮肤等组织发生黄染的现象,有些疾病仅有胆红素代谢障碍,而胆汁其他成分分泌正常。胆汁淤积早期,无症状的 IHC 患者可仅表现为 AKP 和 GGT 异常,大约 1/4 的 IHC 患者无任何症状^[9]。IHC 尚可伴随其他多种生化及免疫学指标异常。应用代谢组学方法对诊断也有一定价值,值得进一步探讨^[14]。

仔细询问病史及体格检查对于诊断很重要,包括职业史、药物使用史、饮酒史及家族史等。一些胆汁淤积性疾病仅见于某些特殊情况下(如妊娠、儿童、肝移植、人类免疫缺陷病毒感染)。腹部超声检查通常是用来排除肝内、外胆管扩张。也可以进行腹部 CT 和 MRI 检查,MRCP 是显示胆道系统的安全方法,MRCP 显示胆道系统梗阻的准确性接近 ERCP。

当排除肝外梗阻后,IHC 需要明确 IHC 的病因,如:慢性 IHC 患者,进一步的检查是检测血清肝炎病毒标志物,接着检测 AMA。在高滴度 AMA ($\geq 1/40$)及胆汁淤积性血清酶谱均很高并在缺乏其他解释时可诊断为 PBC。对于原因不明的大多数慢性 IHC 患者来说,如果 AMA 和 PBC 时 ANA 阴性,下一步应该行肝活组织检查。在进行组织学评估时,应特别注意胆道的情况;在小胆管病变的患者,由于取样的差异,肝组织样本应至少包含 10 个门管区。

9 治疗

9.1 治疗原则 改善肝脏功能,缓解症状及延缓疾

病进展是胆汁淤积的治疗目标^[15],治疗原则是祛除病因和对症治疗,治疗原发病,祛除病因是治疗胆汁淤积的关键,对药物和酒精引起的 IHC 应及时停药和戒酒,对 HBV 和 HVC 引起的肝炎进行抗病毒治疗,无症状的胆汁淤积患者,可针对 ALP 和 GGT 升高进行对症处理。随着 IHC 的进展出现肝细胞损伤,须进行抗炎、保肝等综合治疗。根据病情严重程度选择治疗药物和疗程,在治疗过程中需定期监测患者的肝脏生化指标、注意患者的情绪管理、饮食调节、微生态调节等等。

9.2 药物治疗

9.2.1 熊去氧胆酸(Ursodeoxycholic acid, UDCA)

UDCA 是一种亲水、非细胞毒性的胆汁酸,UDCA 对胆汁淤积性肝脏疾病,如 PBC 和 PSC 有疗效^[16-17]。UDCA 有多种作用机制,主要包括:(1)保护受损胆管细胞免遭胆汁酸的毒性作用;(2)刺激已经减弱的胆汁排泌功能;(3)激活疏水性胆汁酸的解毒作用;(4)抑制肝细胞的凋亡。现在仍不清楚究竟是哪一种机制在 UDCA 治疗胆汁淤积性肝病中起主要作用。UDCA 也可用于其他胆汁淤积性疾病,如妊娠期肝内胆汁淤积、囊性纤维化、肝移植后胆汁淤积、药物性胆汁淤积、Byler 病和 Alagille 综合征等。UDCA 的一般剂量为 $10 \sim 15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, Byler 病和 Alagille 综合征时剂量需增至 $45 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 囊性纤维化时剂量为 $20 \sim 25 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。UDCA 和糖皮质激素的联合治疗是 PBC-AIH 重叠综合征的推荐治疗方法。临床上推荐其应用于胆管细胞性胆汁淤积性肝病。UDCA 治疗 ICP,建议在孕中期后开始使用。以全身治疗为主,配合局部治疗,改善症状,重视孕妇和胎儿的宫内监护,降低胎儿及新生儿病死率^[18]。产前使用维生素 K 可减少出血风险^[19]。

9.2.2 S-腺苷蛋氨酸(S-Adenosyl-L-Methioninon, SAME)

SAME 是人体的一种天然成分,能有效阻止微管损伤,保护细胞骨架、有效保护微丝,改善膜流动性,提高 $\text{Na}^+ \text{-K}^+ \text{-ATP}$ 酶活性,提高肝组织中法尼脂受体(FXR mRNA)的表达,促进胆汁排泄,从而有效缓解胆汁淤积^[20-21]。此外,很多胆汁淤积症患者普遍存在焦虑和抑郁情绪,SAME 还具有情绪调节作用,可以影响多巴胺、去甲肾上腺素及 5-羟色胺的代谢,增加神经递质的合成,缓解慢性疾病患者的情感障碍。SAME 可用于各种原因(包括妊娠、药物、酒精和病毒性肝炎等)引起的 IHC,临床推荐剂量为 $0.5 \sim 1.0 \text{ g/d}$,肌肉或静脉注射,病情稳定及控制后可以改为片剂进行维持巩固治疗。

9.2.3 甘草酸类制剂

具有类似糖皮质激素的非特异性抗炎作用而无免疫抑制功能的不良反应,可保护肝细胞和改善肝功能。目前甘草酸类制剂发展到了第四代,代表药物异甘草酸镁注射液。甘草酸类制剂对各种原因引起的 IHC,尤其是对于伴有明显炎症的患者有较好的疗效。治疗过程中需注意部分患者可出现水钠潴留而引起水肿和血压升高,亦可出现低钾血症,少数患者有过敏和胃肠道反应。

9.2.4 肾上腺糖皮质激素和其他免疫抑制剂

用于急性淤胆性肝炎,药物性肝病及自身免疫性肝炎、肝衰竭早期患者,部分有较好疗效。开始可用强的松龙 $30 \sim 40 \text{ mg/d}$,黄疸明显消退后可逐渐减量。使用一周后黄疸如无下降趋势或上升时应马上停药。硫唑嘌呤能抑制淋巴细胞增殖而产生免疫抑制作用,小剂量的硫唑嘌呤即可抑制细胞免疫,在部分 IHC 患者的治疗中,两者联合应用可减少糖皮质激素的用量,增强疗效,减少不良反应。

9.3 其他治疗

皮肤瘙痒明显的可选择考来烯胺和考来替泊,阿片受体拮抗剂,如纳洛酮、纳美芬、纳曲酮,5-羟色胺受体拮抗剂昂丹司琼,利福平单用或者联用治疗。胆汁淤积性肝病患者出现重度黄疸经内科治疗无效也可考虑应用非生物型人工肝方法治疗;血浆置换、胆红素吸附、血浆滤过透析、分子吸附再循环系统等,这些治疗方法需要有经验的专科医师操作。药物和上述治疗方法无效的可以考虑肝移植。

专家委员会名单(排名不分先后,按姓氏汉语拼音排序):程明亮、陈永平、崇雨田、窦晓光、范建高、甘建和、高志良、侯金林、何金秋、黄建荣、蒋佩茹、李成忠、林峰、罗光汉、李军、李家斌、连建奇、李捍卫、刘克洲、陆伦根、李兰娟、刘沛、李用国、李智伟、孟庆华、马亦林、潘晨、尚佳、盛吉芳、施军平、唐红、唐小平、王贵强、韦嘉、王江滨、王建设、王宇明、谢青、徐小元、杨东亮、杨益大、张大志、赵伟、张跃新

参 考 文 献

- [1] Kuntz E, Kuntz HD. Hepatology: Textbook and Atlas [M]. 3rd. Germany: Springer, 2008.
- [2] Bortolini M, Almasio P, Bray G, et al. Multicentre survey of the prevalence of intrahepatic cholestasis in 2520 consecutive patients with newly diagnosed chronic liver disease [J]. Drugs Invest, 1992, 4 suppl 4: 83-89.
- [3] Cheng J, Zhang WH, Wang JB, et al. A cross-sectional study on intrahepatic cholestasis indicators of viral hepatitis patients [C]. 2014 年 APASL 专题会议, 2014.
- [4] 曹句句, 高月求, 张文宏, 等. 基于上海市住院慢性肝病患者胆

- 汁淤积患病率的调查研究 [J]. 中华肝病杂志 2015, 23 (8):569-573.
- [5] Muehlenberg K, Wiedmann K, Keppeler H, et al. Recurrent intrahepatic cholestasis of pregnancy and chain-like choledocholithiasis in a female patient with stopcodon in the ABDC4-gene of the hepatobiliary phospholipid transporter [J]. Z Gastroenterol, 2008, 46(1):48-53.
- [6] Rocha G, Rocha P, Proenca E, et al. Disorders of the neonatal liver and bile ducts [J]. Acta Med Port, 23(5):767-776.
- [7] Wang JS, Wang XH, Zheng YJ, et al. Biochemical characteristics of neonatal cholestasis induced by citrin deficiency [J]. World J Gastroenterol, 2012, 18(39):5601-5607.
- [8] Balliam WF, Bezerra JA, Jansen P, et al. Intrahepatic cholestasis; summary of an American Association for the Study of Liver Diseases single-topic conference [J]. Hepatology, 2005, 42 (1):222-235.
- [9] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines; management of cholestatic liver diseases [J]. J Hepatol, 2009, 51(2):237-267.
- [10] Than NN, Neuberger J. Liver abnormalities in pregnancy [J]. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2013, 27(4):565-575.
- [11] Dixon PH, Wadsworth CA, Chambers J, A comprehensive analysis of common genetic variation around six candidate loci for intrahepatic cholestasis of pregnancy [J]. Am J Gastroenterol, 2014, 109(1):76-84.
- [12] 许国铭. 肝内胆汁淤积发病机制 [J]. 中华消化杂志, 2000, 20 (5):336.
- [13] Burt AD, Portmann B, Ferrell L. MacSween's Pathology of the Liver [M]. 6th edition. Netherlands: Elsevier Medicine, 2011.
- [14] Lian JS, Liu W, Hao SR, et al. A serum metabolomic analysis for diagnosis and biomarker discovery of primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis [J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int., 2015, 14(4):413-421.
- [15] Haleboua-De Marzio D, Hann HW. Then and now: the progress in hepatitis B treatment over the past 20 years [J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(2):401-413.
- [16] Heathcote EJ. Diagnosis and management of cholestatic liver disease [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2007, 5(7):776-782.
- [17] Beuers U. Drug insight: mechanisms and sites of action of ursodeoxycholic acid in cholestasis [J]. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol, 2006, 3(6):318-328.
- [18] 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]. 中华妇产科杂志, 2015, 56(7):481-485.
- [19] Boregowda G, Shehata HA. Gastrointestinal and liver disease in pregnancy [J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2013, 27 (6):835-853.
- [20] Bottiglieri T. S-Adenosyl-L-methionine (SAME): from the bench to the bedside-molecular basis of a pleiotrophic molecule [J]. Am J Clin Nutr, 2002, 76(5):1151S-1157S.
- [21] Huang XF, Zhao WY, Huang WD, et al. FXR and liver carcinogenesis [J]. 中国药理学报:英文版, 2015, 36(1):37-43.

(收稿日期:2015-10-16)

(本文编辑:黄建荣)

• 读者 • 作者 • 编者 •

中华医学会杂志社对一稿两投问题处理的声明

为维护中华医学会系列杂志的声誉和广大读者的利益,中华医学会杂志社对一稿两投问题的处理声明如下:(1)本声明中所涉及的文稿均指原始研究的报告或尽管2篇文章在文字的表达和讨论的叙述上可能存在某些不同之处,但文稿的主要数据和图表相同。所指文稿不包括重要会议的纪要、疾病的诊断标准和防治指南、有关组织达成的共识性文件、新闻报道类文稿以及在一种刊物发表过摘要或初步报道而将全文投向另一种期刊的文稿。上述各类文稿如作者要求重复投稿,应向有关期刊编辑部说明。(2)如1篇文章已经以全文方式在某刊物发表,除非文种不同,否则不可再将该文投寄给他刊。(3)请作者所在单位在投稿介绍信上注明该文稿有无一稿两投问题。(4)凡投稿在接到编辑部回执后满3个月未接到退稿通知,则表示稿件仍在处理中,作者欲投他刊,应事先与该刊编辑部联系并申述理由。(5)编辑部认为文稿有一稿两投问题时,应认真收集有关资料并仔细核对后再通知作者,在作出处理决定前请作者就此问题作出解释。期刊编辑部与作者双方发生意见分歧时,应由上级主管部门或有关权威机构进行最后仲裁。(6)中华医学会系列杂志对“一稿两投”一经证实,将择期在杂志中刊出其作者单位和姓名以及撤销该论文的通告,该作者为第一作者撰写的一些文稿,2年内将被拒绝在中华医学会系列杂志上发表。