·药物安全与合理应用·

牛磺熊去氧胆酸治疗胆石症有效性、安全性和经济性的卫生技术评估

李慧博[1,2],刘　爽[1,2],秦又发[3],翟所迪[1,2]

(1 北京大学第三医院药剂科,北京 100191;2 北京大学医学部药物评价中心,北京 100191;
3 东莞市第三人民医院药学部,东莞 523326)

[**摘要**] **目的**:基于卫生技术评估(HTA)方法,系统评价牛磺熊去氧胆酸(TUDCA)治疗胆石症的有效性、安全性和经济性。**方法**:计算机系统检索 PubMed,Embase,the Cochrane Library,CNKI 和万方数据库,以及检索国内外 HTA 数据库与官方网站,纳入 TUDCA 治疗胆石症的 HTA 报告、系统评价、随机对照试验(RCT)和药物经济学研究,对检索结果进行荟萃分析或描述性分析。**结果**:纳入 RCT 研究 4 篇,经济学研究 1 篇。文献总体质量良好。与熊去氧胆酸(UDCA)或安慰剂相比,TUDCA 治疗 3 ~ 4 个月后,显效率高于对照组[RR = 3.60,95% CI(1.56 ~ 8.29),P = 0.003],有效率高于对照组[RR = 5.24,95% CI(2.67 ~ 10.26),P < 0.000 01],无效率更低[RR = 0.19,95% CI(0.10 ~ 0.37),P < 0.000 01]。与 UDCA 相比,TUDCA 治疗 6 个月后,显效率和总有效率稍微高于对照组[RR = 1.54,95% CI(0.88 ~ 2.72),P = 0.13]及[RR = 1.66,95% CI(0.93 ~ 2.96),P = 0.09],治疗无效率更低[RR = 0.60,95% CI(0.34 ~ 1.08),P = 0.09]。TUDCA 安全性良好,无严重不良反应发生。对于非手术胆石症患者,TUDCA 费用高(ΔC = 3 876.08),但疗效比 UDCA 更好(ΔE = 24.98%),ICER = 15 504.32。相比 UDCA 方案,TUDCA 预防保胆取石术后胆结石复发 ΔC = −1 742.05 和增量产出 ΔU = 0.22 QALYs,ICER = −7 975.26 元·QALD^{-1},具有绝对经济性优势。**结论**:TUDCA 治疗胆石症具有良好的有效性和安全性,与 UDCA 相比,TUDCA 治疗胆石症具有良好的经济性,在我国的使用具有一定的成本效果。由于只纳入 4 篇 TUDCA 与 UDCA 或安慰剂比较的研究,因样本量较小和研究方法的局限性,本研究结果存在偏倚的风险。

[**关键词**] 牛磺熊去氧胆酸;胆石症;卫生技术评估;合理用药

[**中图分类号**] R969.4　　[**文献标志码**] A　　[**文章编号**] 1003 − 3734(2021)01 − 0080 − 07

Taurodeoxycholic acid in the treatment of cholelithiasis: health technology assessment of effectiveness, safety and economics

LI Hui-bo[1,2], LIU Shuang[1,2], QIN You-fa[3], ZHAI Suo-di[1,2]

(1 *Department of Pharmacy, Peking University Third Hospital, Beijing* 100191, *China*; 2 *Institute for Drug Evaluation, Peking University Health Science Center, Beijing* 100191, *China*; 3 *Department of Pharmacy, Dongguan Third People's Hospital, Dongguan* 523326, *China*)

[**Abstract**] **Objective**: To systematically evaluate the effectiveness, safety and economics of taurodeoxycholic acid (TUDCA) in the treatment of cholelithiasis based on the health technology assessment (HTA) method. **Methods**: The HTA reports, systematic reviews, randomized controlled trials and pharmacoeconomic researches were retrieved from PubMed, Embase, Cochrane Library, CNKI and Wanfang databases, as well as the HTA organization databases and websites. A Meta-analysis or descriptive analysis on the search results were performed.

[**基金项目**] 北京医卫健康公益基金(YWJKJJHKYJJ-B17765)

[**作者简介**] 李慧博,女,主管药师,主要从事循证药学、个体化药物治疗和治疗药物监测的研究等工作。联系电话:(010)82265740,E-mail:lihuibo@bjmu.edu.cn。

[**通讯作者**] 翟所迪,男,主任药师,教授,主要从事循证药物评价工作。联系电话:(010)82266686,E-mail:zhaisuodi@163.com。

Results: Four RCT studies and one economic study were included in this study. The literature is generally of good quality. Compared with ursodeoxycholic acid (UDCA) or placebo, after TUDCA treatment for 3 to 4 months, the apparent efficiency rate was higher than the control group [RR = 3.60, 95% CI (1.56 to 8.29), P = 0.003], and the effective rate was also higher than the control group [RR = 5.24, 95% CI (2.67 ~ 10.26), P < 0.000 01], the inefficiency rate is lower [RR = 0.19, 95% CI(0.10 ~ 0.37), P < 0.000 01]. Compared with UDCA, the apparent and total effective rates were slightly higher than those in the control group after 6 months of treatment with TUDCA [RR = 1.54, 95% CI (0.88 ~ 2.72), P = 0.13] and [RR = 1.66, 95% CI (0.93 ~ 2.96), P = 0.09], the treatment inefficiency was lower [RR = 0.60, 95% CI (0.34 ~ 1.08), P = 0.09]. TUDCA has a good safety without serious adverse reactions occurred during the treatment. For patients with non-surgical cholelithiasis, TUDCA is expensive (ΔC = 3 876.08), but more effective than UDCA (ΔE = 24.98%, ICER = 15 504.32). Compared with the UDCA, TUDCA has an absolute economic advantage in preventing gallstone recurrence ($\triangle$C = −1 742.05) and incremental output ($\triangle$U = 0.22 QALYs, ICER = −7 975.26 yuan/QALD). **Conclusions**: TUDCA has good efficacy and safety in treating cholelithiasis. Compared with UDCA, TUDCA was relatively more cost-effective in treating cholelithiasis. Since only 4 studies comparing TUDCA with UDCA or placebo were included, the results of this study are at risk of bias due to the small sample size and limitations of the research methods.

[**Key words**] tauroursodeoxycholic acid; cholelithiasis; health technology assessment; rational drug use

胆汁酸(bile acids, BAs)由肝脏胆固醇分解代谢而成,是胆汁的重要成分,占胆汁固体总质量的50% ~70%[1]。正常人肝脏合成的胆汁酸包括游离型胆汁酸,如胆酸、鹅脱氧胆酸(chenodeoxycholic acid,CDCA)、代谢中产生的脱氧胆酸和微量的熊去氧胆酸(ursodeoxycholic acid,UDCA)等,以及由游离型胆汁酸通过酰胺键与甘氨酸或牛磺酸经缩合反应脱水而成的结合型胆汁酸,如甘氨胆酸、牛磺胆酸、甘氨鹅脱氧胆酸以及牛磺熊去氧胆酸(tauroursodeoxycholic acid,TDUCA)等[2]。

亲水性 BA 在肝病治疗中的应用可以追溯到1 000 多年前,中国古代医生发现熊胆在包括慢性肝病在内的多种疾病中具有治疗作用[3-4]。UDCA 是一种亲水性的二羟基胆汁酸,约占人胆汁中胆汁酸的4%[5]。TDUCA 化学名为 3α,7β-二羟基-5β-胆烷酰-*N*-牛磺酸,是由无活性的前体 UDCA 通过 C24 位羧基与牛磺酸的氨基缩水结合形成的具有生理活性的结合型胆汁酸(结构见图 1)。与 UDCA 一样,TUDCA 通过显著减少肠道胆固醇的吸收,发挥溶解胆固醇结石的作用[6]。同时研究发现,TUDCA 通过调节死亡和生存的转录因子,具有保护线粒体和内质网膜等作用,保护肝细胞,可以用于治疗原发硬化性胆管炎[7]、原发胆汁性肝硬化[8]及慢性丙型病毒性肝炎[9-10]等疾病。此外,TUDCA 还有除肝脏疾病之外的治疗作用,如在肌萎缩侧索硬化症、阿尔茨海默病、帕金森病、亨廷顿舞蹈病、视网膜疾病(如视网膜色素变性)以及 1 型糖尿病等疾病中有治疗获益[11]。

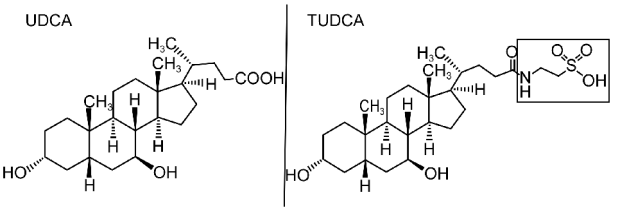


图 1 UDCA 和 TUDCA 的分子结构

卫生技术评估(health technology assessment, HTA)是指对药品等卫生技术的技术特性、临床有效性、安全性、经济性和社会属性进行全面系统的评价,为各层次的决策者提供合理选择卫生技术的科学信息和决策依据[12]。2006 年 TUDCA 在中国获批上市,主要用于溶解胆固醇结石,包括溶解胆囊或胆管≤2 cm 的胆固醇结石、拒绝手术或不适合手术的胆固醇结石以及治疗十二指肠插管检查胆固醇过饱和的患者。随着临床对 TUDCA 治疗胆石症的使用和认识逐渐深入,为了快速地为决策者提供 TUDCA 的临床获益、风险及经济性的证据,拟开展 TUDCA 在胆石症治疗中的 HTA。

资料与方法

1 检索策略

系统检索 PubMed,Embase 和 the Cochrane library

英文数据库及中国知网(CNKI)、万方中文数据库,以及检索国内外 HTA 数据库与官方网站。为全面获取有关研究,英文和中文数据库只分别以“tauroursodeoxycholic acid”或者“TDUCA”和“牛磺熊去氧胆酸”或者“TDUCA”作为关键词进行全面的文献检索,检索时限均从建库至 2019 年 3 月。纳入中文和英文的研究。

2 纳入和排除标准

2.1 研究对象 胆囊功能良好且有透 X 线结石的患者,最大结石直径 <2 cm。

2.2 干预措施 TUDCA 单药或联合其他常规用药治疗,剂量和疗程不限。

2.3 对照措施 安慰剂、其他阳性对照药单药或者联合其他常规用药治疗,剂量和疗程不限。

2.4 结局指标 有效性指标包括结石的溶解率,通过腹部 B 超或胆囊造影确定。全溶:结石充盈缺损全部消失;大部分溶:B 超提示结石的数目或直径或总体积减少 50% 以上;部分溶:B 超提示结石的数目或直径或总体积减少 <50%;无效:B 超提示结石的数目或直径或总体积均没有明显的变化甚或增大增多。显效 = 全溶 + 大部分溶;有效 = 全溶 + 大部分溶 + 部分溶。安全性指标包括服药前后血常规、肝肾功能生化指标的变化以及其他常见不良反应。经济性指标包括成本、质量调整生命年(QALY)、质量调整生命天(QALD)、增量成本效果比(ICER)等。

2.5 研究类型 随机对照研究(RCT)和药物经济学评价(cost-effectiveness analysis)。

2.6 排除标准 会议摘要;不能获得原文或数据结果缺失以及研究质量低的研究。

3 文献筛选、资料提取和质量评价

由 2 位评价者独立筛选文献并提取资料和数据,共同决定纳入的文献。如遇分歧通过讨论或咨询第 3 位评价者商议。按使用 Cochrane 文献偏倚风险评估工具评价 RCT 研究的质量,使用“Consolidated health economic evaluation reporting standards”(Cheers)量表评价经济学研究质量。用预先设计的资料提取表提取资料和数据,内容包括纳入研究的基本特征及研究结果,如检索时间、纳入人群、样本量、干预措施、结局指标和结论等。

4 数据分析

若有近 6 个月内发表的评价 TUDCA 安全性与有效性的 Meta 分析/系统评价,可直接使用该研究中各结局指标的效应量和结果。使用 Revman 5.3 软件对纳入的 RCTs 进行 Meta 分析和偏倚风险评估,采用 Cochrane 中的 χ^2 检验和 I^2 统计评估文献的统计学异质性。当 χ^2 检验中 $P < 0.10$ 且 $I^2 > 50\%$ 时,采用随机效应模型,其余情况采用固定效应模型计算。连续型变量报告加权均数差(WMD);二分类变量报告比值比(ORs)或危险比(RRs),均给出 95% 置信区间(CI)。

结 果

1 文献检索

通过文献初步检索和补充检索共得到 2 449 篇文献,根据纳入排除标准初筛阅读摘要、复筛阅读全文后共纳入 5 篇文献。其中,RCT 研究 4 篇[14-17],经济学研究 1 篇[13]。文献总体质量良好。检索流程图见图 2。

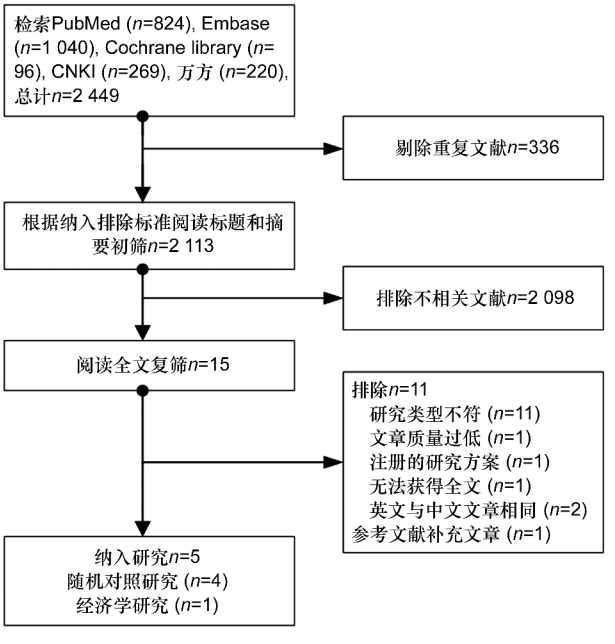


图 2 文献检索流程图

2 纳入文献的基本特征与质量评价

纳入的 4 篇 RCTs[14-17] 为 TUDCA 与安慰剂或者 UDCA 相比治疗胆石症有效性的随机对照研究,1 篇经济学研究[13] 分别对 TUDCA 和 UDCA 治疗非手术胆石症患者和内镜微创取石术后患者进行的成本效果和成本效用分析研究,基本特征见表 1 和表 2。对纳入的 4 篇 RCTs 研究进行质量评价,结果显示,所有纳入研究均采用随机分组设计,有 2 篇文献存在高偏倚风险;所有研究不存在数据缺失、发表偏倚(见图 3 和图 4)。

表 1 纳入随机对照研究的基本特征

研究	研究例数	干预措施	对照组	有效结局指标
傅贤波等,2007[14]	112	TUDCA,250 mg·次$^{-1}$,*tid*	安慰剂	2,4,6 个月的溶石率,不良反应发生率
Ventura 等,1986[15]	96	TUDCA,250 mg·次$^{-1}$,*tid*	UDCA,250 mg·次$^{-1}$,*tid*	6 个月的溶石率
潘桂光等,2017[16]	60	TUDCA,250 mg·次$^{-1}$,*tid*	UDCA,250 mg·次$^{-1}$,*tid*	6 个月的溶石率
朱晨宇等,2012[17]	74	TUDCA,250 mg·次$^{-1}$,*tid*	UDCA,250 mg·次$^{-1}$,*tid*	3,6 个月的溶石率,不良反应发生率

表 2 纳入经济学研究的基本特征

研究	国家	角度	患者人群	货币	干预措施 vs 对照组	研究方法
郑丽英等,2017[13]	中国	全社会角度	非手术胆石症患者	人民币	TUDCA vs UDCA	成本效果
郑丽英等,2017[13]	中国	全社会角度	内镜微创取石术后患者	人民币	TUDCA vs UDCA	成本效用

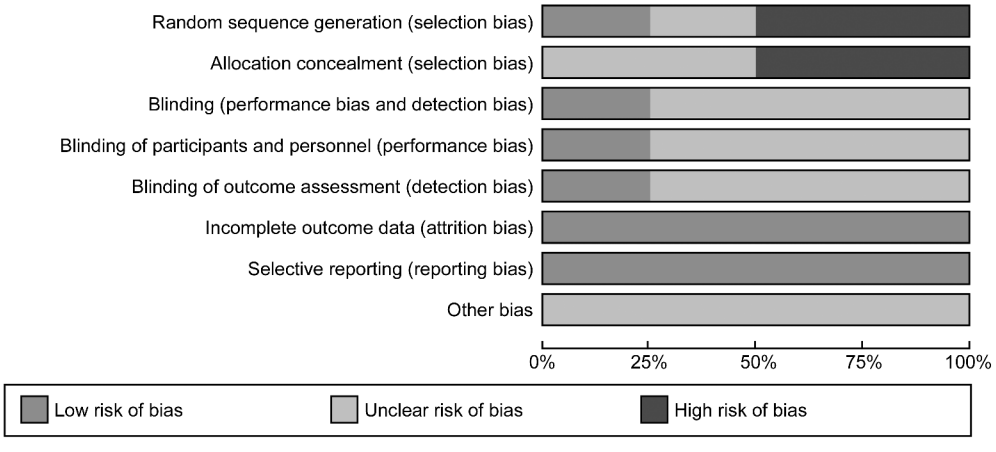


图 3 偏倚风险图:以百分比展示

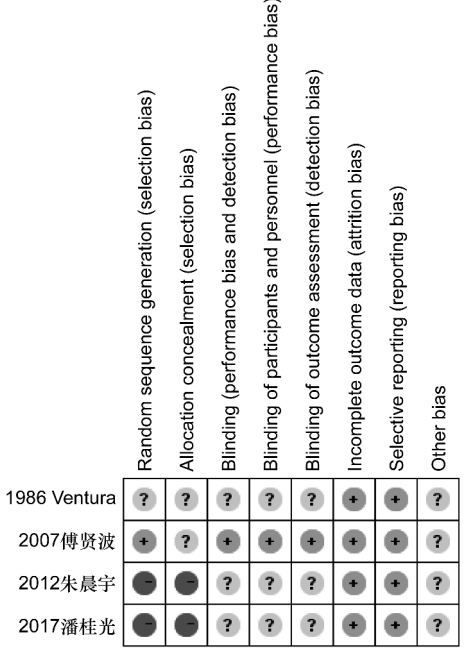
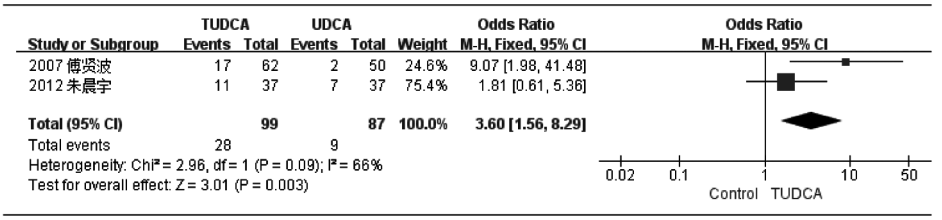


图 4 偏倚风险总结图

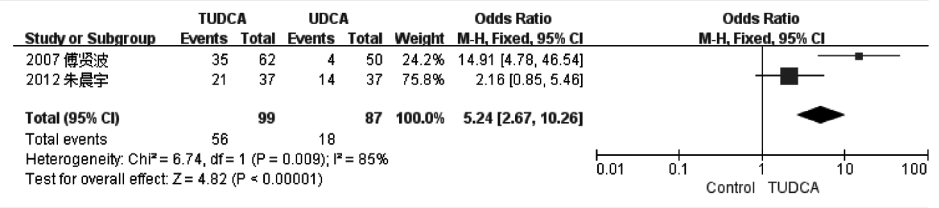
3 有效性

4 篇 RCTs[14-17] 比较了 TUDCA 与 UDCA 或安慰剂治疗胆石症的有效性,研究类型一致,故对其进行 Meta 分析。与 UDCA 或安慰剂相比,TUDCA 治疗 3 ~ 4 个月后,显效率高于对照组[RR = 3.60,95% CI(1.56 ~ 8.29),P = 0.003],有效率高于对照组[RR = 5.24,95% CI(2.67 ~ 10.26),P < 0.000 01],无效率更低[RR = 0.19,95% CI(0.10 ~ 0.37),P < 0.000 01],研究结果都有显著性差异(见图 5)。与 UDCA 相比,TUDCA 治疗 6 个月后,显效率和有效率稍微高于对照组[RR = 1.54,95% CI(0.88 ~ 2.72),P = 0.13]及[RR = 1.66,95% CI(0.93 ~ 2.96),P = 0.09],治疗无效率更低[RR = 0.60,95% CI(0.34 ~ 1.08),P = 0.09],见图 6。

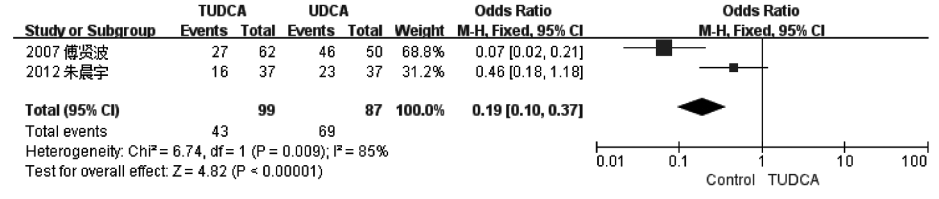
a



b



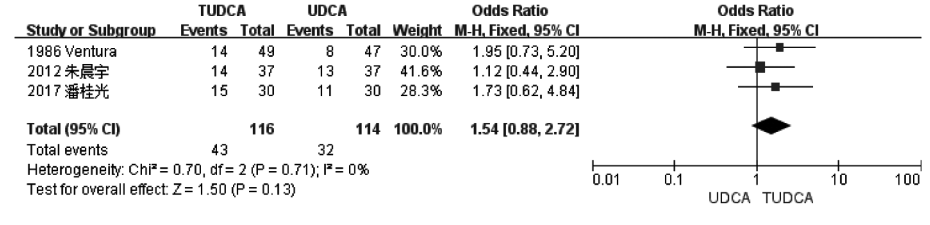
c



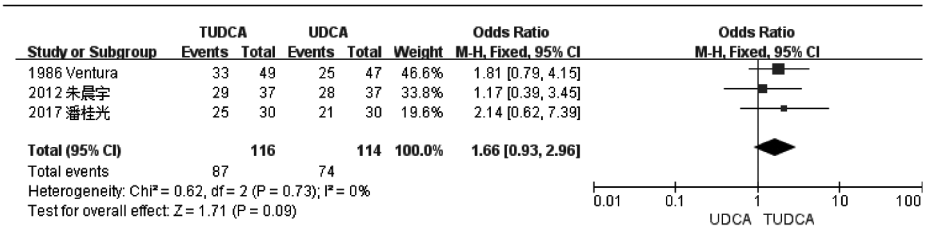
a：治疗 3 ~4 个月显效率；b：治疗 3 ~4 个月有效率；c：治疗 3 ~4 个月无效率

图 5　TUDCA 治疗 3 ~4 个月后的临床疗效

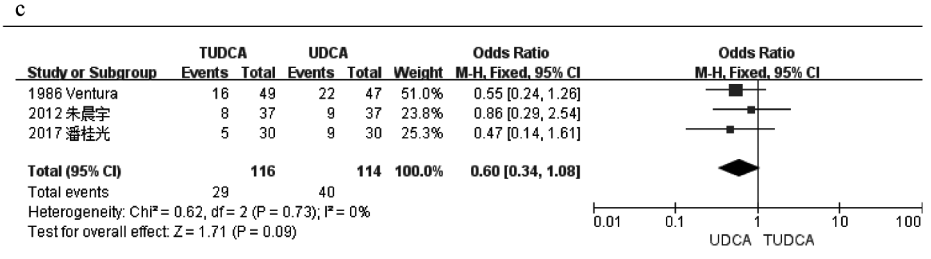
a



b



c



a：治疗 6 个月显效率；b：治疗 6 个月有效率；c：治疗 6 个月无效率

图 6　TUDCA 治疗 6 个月后的临床疗效

4 安全性

傅贤波等[14]研究中发现 TUDCA 服药 2,4,6 个月后与服药前相比,肝功能(ALT,AST,ALP,TBil 和 ALB)、肾功能(Cr 和 BUN)以及血常规与服药前无显著性差异。TUDCA 组有 3 例不良反应,表现为恶心、呕吐和腹泻,停药后可缓解;对照组有 1 例不良反应表现为腹泻,未停药。两组均无严重不良反应发生。另一篇研究[17],UDCA 组和 TUDCA 组各有 2 例出现便秘、头痛、恶心和上腹不适,均自行缓解,2 组不良反应的发生率均为 5.4%。服药期间 2 组均无病例因不良反应退出试验。

5 经济性

5.1 TUDCA 治疗非手术胆石症患者的成本-效果分析 一项研究采用决策树模型对 TUDCA 和 UDCA 口服溶石的成本-效果比(CER)和增量成本效果比(ICER)进行成本效果分析[13]。胆石症患者在保胆取石术后采用 TUDCA 或 UDCA 预防性治疗,如果复发再考虑进行传统胆囊切除术(OC)或者腹腔镜胆囊切除术(LC)。口服溶石治疗 8 个月后,TUDCA 和 UDCA 的溶石有效率分别为 76.00% 和 51.02%,对于溶石无效患者的再手术率为 5.71%[14]。TUDCA 的人均期望成本为 11 325.92 元,UDCA 的人均期望成本为 7 449.84 元。在研究治疗周期内,TUDCA 费用高($\Delta C = 3\ 876.08$),但疗效比 UDCA 更好($\Delta E = 24.98\%$),ICER = 15 504.32[13]。基线分析将全国 3 倍人均国内生产总值(GDP)作为支付意愿(WTP),以 2015 年人均 GDP 计算,每的 WTP 为 49 229/365 = 135 元·$QALD^{-1}$。由于没有个人支付意愿(WTP)的阈值,经济性由支付意愿决定[13]。

5.2 TUDCA 治疗术后胆石症患者的成本-效用分析 一项研究比较了 TUDCA 和 UDCA 口服预防保胆取石术后结石复发的经济性[13]。在为期 2 年的疾病进展后,TUDCA 方案和 UDCA 方案的患者人均成本、人均获得健康产出分别为 4 741.60 和 6 483.65 元,554.69 和 554.47 质量调整生命天(QALDs)[13]。相比 UDCA 方案,TUDCA 方案的 $\Delta C = -1\ 742.05$ 和增量产出 $\Delta U = 0.22$ QALYs,ICER = −7 975.26 元·$QALD^{-1}$[13]。基线成本-效用分析结果显示,TUDCA 相比 UDCA,增加了非常微小的健康产出,但节约了大量医疗成本,是一个具有绝对优势的治疗方案。

讨 论

本研究系统检索了国内外 TUDCA 治疗胆石症的 RCT 和经济学研究,对有效性、安全性和经济性进行评价。经过 3 ~ 4 个月的治疗,TUDCA 溶解结石的有效率显著优于 UDCA 或安慰剂,无效率更低;但经过 6 个月的治疗,二者的效果比较差异无统计学意义。TUDCA 是一种新型天然胆汁酸酰胺化物,是 UDCA 与牛磺酸结合形成的一种有活性的亲水性胆汁酸,从临床疗效来看,TUDCA 与 UDCA 相比溶石速率快,溶石效率更高,考虑与其药物结构和药动学特征相关。TUDCA 经酰胺化反应成为结合型胆汁酸,引入的强酸性磺酸基大大增强了分子的极性,使其具有完全离子化和良好水溶性,更易使胆汁成为液晶型状态,大大降低了胆汁中胆固醇的饱和指数或减少了促胆结石指数与沉积[18]。

口服 TUDCA 后,在回肠远端以主动转运方式迅速吸收,其速度较 UDCA 快约 7 倍,并立即转运至肝脏和胆汁中,经肝肠循环重吸收再次发挥疗效[18]。对于原发性胆汁性肝硬化的患者服用相同剂量的 TUDCA 和 UDCA,TUDCA 富集次级胆酸的相对百分比高于 UDCA (32.6% vs 29.2%,$P < 0.05$)[19]。TUDCA 首过效应小,吸收率更好,转化代谢为具有细胞毒作用的石胆酸(LCV)更少。对于治疗胆汁淤积和胆石症导致的肝功能异常,560 mg TUDCA 与 750 mg UDCA 在降低肝酶方面等效,所用剂量更小[19]。

多篇研究显示 TUDCA 能够降低微创保胆取石术后胆囊结石的复发[20-24],提示 TUDCA 除了适应证治疗胆囊结石之外,在预防结石复发方面也有一定疗效。此外,TUDCA 通过触发胆汁酸的转运蛋白插入肝细胞的小管和基底外侧膜来促进胆汁排泄,直接调节死亡和生存的转录因子,保护线粒体和内质网膜,抑制肝组织的纤维化[25],在治疗肝硬化、慢性活动性肝炎以及非酒精性肝病等有一定的疗效[26]。

TUDCA 安全性良好,无严重不良反应发生。UDCA 的长期疗效可能会被伴随着其具有肝毒性的生物转化产物 LCA 增多,以及其在小肠的有限吸收和在结肠被肠道细菌作用的生物转化所抵消,与 UDCA 相比,TUDCA 更适用于胆汁淤积性肝病患者的长期治疗[19]。经济性方面,在现有研究治疗周期内,TUDCA 口服溶石成本与总有效率均高于 UDCA,经济性由支付意愿决定;TUDCA 预防保胆取石术后胆结石复发,成本比 UDCA 低且效果优于 UDCA,具有绝对经济性优势。

但是本研究也有一定的局限性,由于纳入的研究只有 4 篇 TUDCA 与 UDCA 或安慰剂比较的研究,样本量较小,有些研究随机方法、盲法以及分配隐藏表述不清,研究存在偏倚的风险。

综上所述,TUDCA 在治疗胆石症上具有良好的有效性和安全性,TUDCA 相比 UDCA 治疗胆石症具有良好的经济性,在我国的使用具有一定的成本效果。

[参 考 文 献]

[1] AMARAL JD, VIANA RJS, RAMALHO RM, *et al*. Bile acids: regulation of apoptosis by ursodeoxycholic acid[J]. *J Lipid Res*, 2009, 50(9): 1721 – 1734.

[2] BATTA AK, SALEN G, SHEFER S, *et al*. The effect of tauroursodeoxycholic acid and taurine supplementation on biliary bile acid composition[J]. *Hepatology*, 1982, 2(6): 811 – 816.

[3] HOFMANN AF, HAGEY LR. Key discoveries in bile acid chemistry and biology and their clinical applications: history of the last eight decades[J]. *J Lipid Res*, 2014, 55(8): 1553 – 1595.

[4] LI S, TAN HY, WANG N, *et al*. Substitutes for bear bile for the treatment of liver diseases: research progress and future perspective[J]. *Evid-Based Compl Altern Med*, 2016, 2016: 4305074.

[5] CABRERA D, ARAB JP, ARRESE M. UDCA, NorUDCA, and TUDCA in liver diseases: a review of their mechanisms of action and clinical applications[M]. Germany,2019:237 – 264.

[6] PORTINCASA P, CIAULA AD, BONFRATE L, *et al*. Therapy of gallstone disease: what it was, what it is, what it will be[J]. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*, 2012, 3(2): 7 – 20.

[7] MA H, ZENG MD, HAN Y, *et al*. A multicenter, randomized, double-blind trial comparing the efficacy and safety of TUDCA and UDCA in Chinese patients with primary biliary cholangitis [J]. *Medicine*, 2016, 95(47): e5391.

[8] FERRI F, BERNOCCHI P, FEDELI S. Taurodeoxycholic acid in the treatment of primary biliary cirrhosis. A controlled study in comparison to ursodeoxycholic acid[J]. *Clin Terapeutica*, 1993, 143(4): 321 – 326.

[9] GRACIELLE PM, ROBERTA S, ORNELLA B, *et al*. A controlled randomised trial of t-UDCA as adjuvant to interferon for treatment of chronic hepatitis C: an interferon sparing effect of t-UDCA[J]. *Hepatol Res*, 2002, 23(4): 227 – 236.

[10] PIGOZZI MG, SORBARA R, REGGIANI A, *et al*. Adjuvant tauro-ursodeoxycholic acid (T-UDCA) therapy for interferon (IFN) treatment of chronic hepatitis C[J]. 1996,4(Pt 2):403.

[11] VANG S, LONGLEY K, STEER CJ, *et al*. The unexpected uses of urso- and tauroursodeoxycholic acid in the treatment of non-liver diseases[J]. *Glob Adv Heal Med*, 2014, 3(3): 58 – 69.

[12] 姚嘉奇, 周挺, 管欣, 等. 英国 NICE 卫生技术评估介绍及对我国医保目录动态调整的启示[J]. 中国循证医学杂志, 2018, 18(9): 984 – 989.

[13] 郑丽英, 胡春阳, 韩晟. 牛磺熊去氧胆酸治疗胆石症的药物经济学分析[J]. 中国药物经济学, 2017, 12(7): 9 – 14.

[14] 傅贤波, 林三仁, 范竹萍, 等. 牛磺熊去氧胆酸溶解胆囊胆固醇结石有效性和安全性: 随机、双盲、安慰剂对照、多中心临床研究[J]. 中国微创外科杂志, 2007, 7(12): 1159 – 1163.

[15] VENTURA P, GIROLA M, COSTA EB. Valutazione clinica degli effetti dell'acido tauroursodesossicolico Sulla litiasi biliare[J]. *Acta Toxicol Ther*,1986(7):213 – 226.

[16] 潘桂光, 高文平. 熊去氧胆酸、牛磺熊去氧胆酸治疗胆固醇性胆结石的疗效对照[J]. 世界最新医学信息文摘, 2017,17(50):66.

[17] 朱晨宇, 高曰文, 朱华, 等. 熊去氧胆酸与牛磺熊去氧胆酸治疗胆固醇性胆结石的疗效比较[J]. 中国药房, 2012, 23(4): 321 – 322.

[18] SETCHELL KDR, RODRIGUES CMP, PODDA M, *et al*. Metabolism of orally administered tauroursodeoxycholic acid in patients with primary biliary cirrhosis[J]. *Gut*, 1996, 38(3): 439 – 446.

[19] INVERNIZZI P,SETCHELL KD,CROSIGNANI A, *et al*. Differences in the metabolism and disposition of ursodeoxycholic acid and of its taurine-conjugated species in patients with primary biliary cirrhosis[J]. *Hepatology*, 1999, 29(2): 320 – 327.

[20] 骆助林, 陈理国, 苗建国, 等. 保胆取石术后口服牛磺熊去氧胆酸预防结石复发的临床观察[J]. 中国循证医学杂志, 2011, 11(6): 644 – 646.

[21] 齐建国. 牛磺熊去氧胆酸在保胆取石术后预防结石复发中的临床应用[J]. 中国药物经济学, 2011, 6(6): 46 – 48.

[22] 李春来, 段泽艳, 吴正阳, 等. 内镜微创保胆取石联合口服牛磺熊去氧胆酸治疗胆囊结石的临床效果[J]. 世界华人消化杂志, 2014,22(30):4642.

[23] 谭智明, 张鹏, 赵运平, 等. 牛磺熊去氧胆酸结合微创保胆取石术在胆囊结石治疗的作用分析[J]. 肝胆外科杂志, 2014, 22(4): 292 – 294.

[24] 陈建飞, 赵期康, 李晋忠, 等. 牛磺熊去氧胆酸与熊去氧胆酸对预防保胆术后结石复发的临床研究[J]. 中国微创外科杂志, 2014, 14(4): 311 – 313.

[25] HÄUSSINGER D, KORDES C. Mechanisms of tauroursodeoxycholate-mediated hepatoprotection[J]. *Dig Dis*, 2017, 35(3): 224 – 231.

[26] 孙忠实. 此去氧胆酸非彼去氧胆酸[J]. 中国医院用药评价与分析, 2015, 15(1): 1 – 5.

编辑:刘卓越/接受日期:2020 – 04 – 21