

# 原发性胆汁性胆管炎治疗进展

赵彩霞

内蒙古医科大学附属医院消化内科, 中国·内蒙古 呼和浩特 010050

**【摘要】**原发性胆汁性胆管炎(PBC), 是一种慢性、进行性、罕见的小叶间胆管自身免疫性炎症疾病, 导致胆汁淤积和肝细胞的继发性损伤。熊去氧胆酸(UDCA) 虽然是目前唯一被批准用于治疗PBC的药物, 但仍有约40%的患者对UDCA治疗应答不佳。基于此种情况, 近年来有关PBC治疗的研究不断深入, 现就PBC的治疗进展进行综述。

**【关键词】**原发性胆汁性胆管炎; 治疗; 熊去氧胆酸; 奥贝胆酸; 贝特类药物

## 1 熊去氧胆酸

UDCA作为一种次级胆汁酸, 在2016年奥贝胆酸核准用于PBC以前, 其是惟一被美国食品药品监督管理局(FDA)核准用于医治PBC的一线药物。UDCA的治疗作用目前尚不完全清楚, 但是其起作用的因素包括对肝细胞和胆管细胞的保护以及促进亲水性胆汁酸池和疏水性胆汁酸的置换<sup>[1]</sup>。PBC一经确诊后应给予13~15mg/kg/d的单剂量标准治疗方案, 且需长期服用, 如不能耐受, 可以分次服用。相关证据表明, PBC确诊后如不进行任何临床干预, 肝脏组织学分期每1.5年可进展1期<sup>[2]</sup>。首次临床随机对照试验观察到, 73例PBC患者血清生化指标在使用UDCA常规剂量(13~15mg/kg/d)规律治疗2年后均较安慰剂组明显下降。同时, UDCA可改善PBC患者脑缺血缺氧状态并且能够调节肠道菌群。Duszynski等使用近红外光谱发现脑血红蛋白浓度升高、脑缺氧和脑血管活性改变等情况存在于部分PBC患者中, 在UDCA治疗生化应答者中上述情况可得到部分逆转。

## 2 法尼醇X受体(FXR)激活剂

FXR是一种在肠道及肝细胞中高表达的核受体, 其作用是调节脂质代谢, 维持胆汁酸内环境的稳态, 同时可调节糖类及氨基酸的代谢。此外, FXR活化能促进胰岛素敏感性从而减少肝脏糖异生和糖原分解, 发挥保护肝细胞作用。基于此种作用机制, FXR激动剂可用于PBC的治疗。

奥贝胆酸(OCA) OCA是一种从天然存在的人胆汁酸鹅去氧胆酸衍生而来的半合成胆汁酸衍生物, 对FXR具有高度选择性, 通过调节参与胆汁酸合成、吸收、摄取和转运的基因来调节胆汁酸稳态。OCA的研发为UDCA治疗应答不佳的PBC患者带来了新的希望, 但加入OCA与UDCA单药治疗PBC相比, 瘙痒症状更常见且具有剂量依赖性, 其次由于其治疗成本较高, 也可能限制其在PBC患者中的应用。

## 3 过氧化物酶体增殖物活化受体激活剂

有研究表明, 贝特类药物作为核受体过氧化物酶增殖物活化受体 $\alpha$ 的激动剂, 可调节胆汁酸代谢。许多小规模临床观察性研究评估了贝特类药物在PBC的潜在疗效, 其中大部分来自日本。相关实验表明, UDCA结合非诺贝特能明显改良PBC患者肝脏生化指标及甘油三酯的程度, 但对皮肤瘙痒的缓解不明显。因而, 在长久结合用药时期需注意不良反应的产生。目前, 苯扎贝特在日本已作为PBC治疗的二线药物, 美国肝病协会及欧洲肝病协会(EASL)认为贝特类药物可作为对UDCA应答不佳患者的替代治疗, 但英国胃肠病协会未提出这一建议。

## 4 免疫抑制剂

免疫抑制剂用于PBC患者发挥治疗作用的同时, 也抑制正常的免疫系统。研究显示硫唑嘌呤治疗PBC过程中不良事件不容忽视, 如皮疹、严重腹泻及骨髓抑制等, 但瘙痒等临床症状并未得

到显著改善, 获益小于风险。一项Meta分析表明, 秋水仙碱与安慰剂组相比并不能够改善PBC患者的死亡率及肝移植率。一项Meta分析将370例使用甲氨蝶呤患者与安慰剂组对比, 结果显示甲氨蝶呤尽管能缓解瘙痒的临床症状, 但对改善患者的生化指标及提高生存率无作用。一项关于甲氨蝶呤结合UDCA与安慰剂结合UDCA的大规模随机、双盲对比实验因无效而提前终止。

## 5 生物制剂

虽然PBC的病因目前尚不明确, 但细胞免疫和体液免疫的异常已被确认参与了PBC的发生。基于PBC的可能病因, 近年来新兴生物制剂的研究逐渐兴起。利妥昔单抗是一种针对正常和恶性B细胞及其前体表面CD20抗原的嵌合鼠/人单克隆抗体, 其通过补体依赖和抗体依赖、细胞介导的细胞毒性选择性耗尽B细胞。初步实验数据表明利妥昔单抗对自身免疫性肝炎患者有益, 在一项针对UDCA反应不佳的PBC患者的小型研究中, 发现其能使血清AMA、ALP及IgM水平下降。上述结果尽管表现出PBC患者对利妥昔单抗耐受性好, 但疗效有限, 因而不推荐在PBC患者中使用该药物。更有研究发现, 在使用利妥昔单抗治疗PBC过程中, 部分患者出现炎症性肠病的合并症, 这是值得注意的一项不良反应。

## 6 布地奈德

布地奈德作为一种合成类固醇, 在肝脏中的高首过代谢限制了其对全身的副作用。有关实验结果表明布地奈德与肝脏化学和组织学的改良有关。在一项为期3年的临床试验中发现, 在布地奈德(6mg/d)加标准剂量UDCA联合治疗组中肝脏纤维化减少了25%, 而在UDCA单药治疗组中增加了70%, 加之另外两项小型研究亦有相似结论, 故提示联合用药可改善肝脏组织学。另有研究发现, 仅ALP在使用布地奈德治疗1年后略有下降, Mayo评分预后指数显著增加, 骨量明显减少, 且对于晚期患者, 可增加门静脉血栓的发生率。

## 7 总结与展望

目前对于所有确诊PBC的患者都应接受UDCA治疗, 并定期监测生化指标。人们对于治疗PBC的新兴药物充满期待, 包括不同分子在内的大量研究正在进行中, 结果有望在未来几年内公布。总之, 通过对PBC的不断认识与探索, 已经发现了许多源自对疾病病理生理学更深入了解的靶点, 它们提供了不同的新治疗方法, 目前正在评估中。

## 参考文献:

- [1]Shah RA, Kowdley KV. Current and Potential Treatment for Primary Biliary Cholangitis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 5:306-315 (2020).
- [2]中华医学会肝病学会, 中华医学会消化病学分会, 中华医学会感染病学分会. 原发性胆汁性肝硬化(又名原发性胆汁性胆管炎)诊断和治疗共识(2015)[J]. *临床肝胆病杂志*, 2015, 31(12):1980-1988.