

# 原发性胆汁性胆管炎的中西医治疗研究进展

陈坤玲<sup>1\*</sup>, 陈婧<sup>2#</sup>

<sup>1</sup>成都中医药大学临床医学院, 四川 成都

<sup>2</sup>成都中医药大学附属医院感染科, 四川 成都

收稿日期: 2023年12月28日; 录用日期: 2024年2月13日; 发布日期: 2024年2月20日

## 摘要

回顾了原发性胆汁性胆管炎(Primary biliary cholangitis, PBC)的中西医病因病机及治疗进展。PBC的病因及发病机制复杂, 目前普遍认为与环境及遗传学、免疫生物学、胆管上皮细胞(Biliary epithelial cell, BEC)损伤等因素密切相关。熊去氧胆酸(Ursodeoxycholic acid, UDCA)是PBC患者的首选治疗药物, 但是约40%患者对UDCA治疗无应答或应答较差。奥贝胆酸(Obeticholic acid, OCA)用于UDCA应答不佳或不耐受的患者。中医认为PBC属本虚标实之病, 标实以气滞、痰湿、瘀血为主, 本虚以脾气虚、肝血虚、肝气虚、肾阴虚为主。中医治疗PBC的核心药物为茵陈、白术、丹参、茯苓、赤芍等, 治疗方面以补益肝脾肾为主, 兼以清热、祛湿、活血等治法。中医药的应用对于PBC病人提高生存质量, 改善预后和缓解症状具有重要作用。

## 关键词

原发性胆汁性胆管炎, 中西医, 药物治疗, 研究进展

# Research Progress in the Treatment of Primary Biliary Cholangitis with Chinese and Western Medicine

Kunling Chen<sup>1\*</sup>, Jing Chen<sup>2#</sup>

<sup>1</sup>Clinical Medical College of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu Sichuan

<sup>2</sup>Department of Infectious Diseases of Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu Sichuan

Received: Dec. 28<sup>th</sup>, 2023; accepted: Feb. 13<sup>th</sup>, 2024; published: Feb. 20<sup>th</sup>, 2024

\*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 陈坤玲, 陈婧. 原发性胆汁性胆管炎的中西医治疗研究进展[J]. 中医学, 2024, 13(2): 264-272.

DOI: 10.12677/tcm.2024.132041

## Abstract

This article reviews the etiology, pathogenesis and drug treatment of primary biliary cholangitis (PBC) in Chinese and Western medicine. The etiology and pathogenesis of PBC are complex, and it is generally recognized that it is closely related to environmental and genetic factors, immunobiology, and biliary epithelial cell (BEC) damage. Ursodeoxycholic acid (UDCA) is the treatment of choice for patients with PBC, but about 40% of patients have no or poor response to UDCA treatment. Obeticholic acid (OCA) is used in patients with poor response or intolerance to UDCA. According to traditional Chinese medicine (TCM), PBC is a disease of deficiency of the root and deficiency of the mark, with the mark being characterized by stagnation of qi, phlegm condensation, and stasis of blood, and the deficiency of the root being characterized by deficiency of spleen qi, liver blood, liver qi, and kidney yin. The core drugs of Chinese medicine for PBC treatment are Yin Chen, Bai Zhu, Danshen, Poria, Red Peony, etc., which are mainly used to tonify the liver, spleen and kidney, and at the same time, they are also used to clear away heat, dispel dampness, and activate blood circulation. The application of traditional Chinese medicine plays an important role in improving the quality of survival, improving the prognosis and relieving the symptoms of PBC patients.

## Keywords

Primary Biliary Cholangitis, Chinese and Western Medicine, Drug Treatment, Research Progress

Copyright © 2024 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

原发性胆汁性胆管炎(Primary biliary cholangitis, PBC)是一种慢性胆汁淤积性肝病,多发于女性,其特点是破坏性小胆管和淋巴细胞性胆管炎以及抗线粒体抗体(Antimitochondrial antibody, AMA),如果不及时治疗,可能发展为肝硬化和肝衰竭等。其发病机制复杂,病因尚不明确。大多数患者在诊断时都没有症状,只有一些生化指标的异常,特别是碱性磷酸酶水平升高和AMA的存在。后期患者逐渐出现临床症状,最常见的是疲劳,其次是瘙痒,瘙痒可以导致睡眠不足、疲劳恶化、抑郁等,严重影响患者的生活质量。此外,慢性胆汁淤积患者患代谢性骨病、血脂异常和脂溶性维生素缺乏的风险会增加。UDCA和OCA作为已获批的治疗方法,是PBC患者的首选治疗方案。OCA可用于UDCA应答不佳或不耐受的患者,但不良反应发生率较UDCA高。除了UDCA和OCA之外,PBC的其他治疗方案正在研究中。免疫抑制剂在PBC中的应用是积极研究的领域。此外,PPAR激动剂和新的高效FXR激动剂正在进行临床评估,其他作用于可能靶点的化合物也在积极研究中,例如S1RP1和S1RP4的激动剂以及NOX1和NOX4的抑制剂[1]。而中医对于PBC的病因病机并无统一说法,诸多医家各有见解。总结起来,究其病因,多为外感邪气、药毒所伤、饮食不节、劳倦内伤、情志失调及先天禀赋不足。治疗方面多以补虚扶正为主,兼以清热、祛湿、活血等。近年来应用中药治疗PBC取得了不错的疗效。经过中药治疗后PBC患者的生化指标明显改善,疲劳、瘙痒等症状明显缓解。以下分别从PBC的中西医病因病机及治疗进展进行回顾。

## 2. 西医研究进展

### 2.1. 流行病学调查

PBC 的发病率和患病率在不同地区和时间段差异很大, 尽管在非西班牙裔白人女性中更为常见, 但当代数据显示男性和少数族裔中 PBC 的患病率比之前调查显示的要高, 这可能与疾病的早期识别及早期干预有关系。调查显示, PBC 发病率和患病率在全球均呈上升趋势, 年发病率为 0.23/10 万~5.31/10 万, 患病率为 1.91/10 万~40.2/10 万, 以北美和北欧国家最高[2]。一项系统评价[3]纳入了来自七个亚太国家或地区(包括日本、中国、新西兰、韩国、澳大利亚、印度和新加坡)的 18 项研究, 得出数据, PBC 的总患病率为 118.75/100 万例, 从日本和中国的高患病率(191.18/百万)到韩国和澳大利亚的低患病率(39.09/百万)不等。其中中国 PBC 的患病率为(204.87 例/百万, 95% CI 199.99 至 609.74), 在亚太地区位居第二位, 仅次于日本。

### 2.2. 发病机制

#### 2.2.1. 环境和遗传学

遗传易感性和环境触发因素之间的相互作用被认为与 PBC 的发病有关。研究[4]表明, 一级亲属患有 PBC (AOR 10.736; 95%置信区间 4.227~27.268)、尿路感染史(AOR 1.511, 95%CI 1.192~1.915)、既往吸烟史(AOR 1.569, 95%CI 1.292~1.905)或使用激素替代疗法(AOR 1.548, 95%CI 1.273~1.882)与 PBC 风险增加显著相关。PBC 与经典人类白细胞抗原基因密切相关, 这是自身免疫性疾病的共同特征。由 HLA 基因编码的蛋白质在细胞表面表达, 并将加工好的抗原呈递给免疫细胞, 然后免疫细胞激活下游免疫过程。研究[5]表明, 染色体 11q23.1 及其效应基因 COLCA1/COLCA2 上的 rs1944919 赋予 PBC 的易感性。国际研究小组结合来自 5 个欧洲队列和 2 个东亚队列的新数据(10,516 例病例和 20,772 例对照)进行了最大规模的 PBC 全基因组 meta 分析, 确定了 22 个新的 PBC 易感基因位点[6] [7]。有研究者在此基础上(患者: n = 10,516; 健康对照: n = 20,772)通过高密度关联映射鉴定 PBC 易感性 SNP, 在 CCR6/FGFR10P 位点内, 鉴定出 rs9459874 和 rs1012656 为主要功能变异[8]。一项来自汉族人群的全基因组关联研究[9]确定了原发性胆汁性胆管炎的六个新风险位点。研究确定了 14 个 PBC 风险位点, 除先前发现的 6p21 (HLA-DRA 和 DPB1)、17q12 (ORMDL3)、3q13.33 (CD80)、2q32.3 (STAT1/STAT4)、3q25.33 (IL12A)、4q24 (NF- $\kappa$ B)和 22q13.1 (RPL3/SYNGR1)之外, 还确定了 IL21、IL21R、CD28/CTLA4/ICOS、CD58、ARID3A 和 IL16 中的变异是新的 PBC 风险位点。截至 2022 年 12 月, 全基因组关联研究和相关荟萃分析在不同人群中确定了大约 70 个 PBC 易感基因位点, 包括欧洲和东亚血统的人群[10]。PBC 风险的某些特异性位点与其他自身免疫性疾病的发生相关, 这种共同的相关性支持遗传风险的多效性效应, 使个体易患自身免疫, 具有共同的机制和开发新的途径特异性干预措施的机会。

#### 2.2.2. 免疫生物学

PBC 以线粒体 PDC-E2 复合物 E2 亚基耐受丧失相关的多系免疫失调为特点。PDC-E2 免疫耐受失调与 BEC 的靶向性损伤相关, 原因在于 BEC 在凋亡过程中以一种免疫学上完整的形式在 Apoptosis 上表达 PDC-E2, 但其他上皮细胞则不表达, 这可以解释 PBC 的组织特异性[11]。免疫介导的淋巴细胞性胆管炎由白介素-12 和 IFN $\gamma$  射线驱动, 引起 BEC 的破坏性慢性损伤, 导致 BEC 的老化和凋亡。对主要线粒体自身抗原 PDC-E2 的耐受性丧失, 这是临床疾病出现之前发生的最早免疫事件。免疫应答失常, 包括先天免疫和适应性免疫失常, 作为 PBC 发病中关键因素已被公认[11]。高度特异性 AMA 和门静脉内抗原特异性 CD4<sup>+</sup> T 细胞和 CD8<sup>+</sup> T 细胞的存在, 体现了 PBC 与适应性免疫失常有关。除此之外, TH17 细胞、Treg 细胞和滤泡辅助 T 细胞也在 PBC 的发病中发挥重要作用。PBC 发病机制中先天免疫失常主要体现

在多克隆 IgM 的产生以及先天免疫细胞的扩张。

### 2.2.3. 胆道上皮细胞因子

阴离子交换蛋白下调诱导 BEC 凋亡, 胆道碳酸氢盐伞功能失常也与 PBC 的发生有关[11]。阴离子交换蛋白(Anion exchanger 2, AE2)是 BEC 表达的主要  $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$  交换剂, 可以调节细胞内 pH 值和胆汁  $\text{HCO}_3^-$  分泌, 从而在胆管细胞顶端表面形成富含碳酸氢盐的保护伞, 保护 BEC 免受有毒疏水性胆汁酸的侵害。AE2 功能缺陷会导致 BEC 受损, 因为胆汁  $\text{HCO}_3^-$  分泌减少, 破坏了阻止有毒非极性胆盐渗透到胆管细胞的保护性碱性伞。同时, AE2 功能障碍还会导致胆管细胞内 pH 值升高, 激活可溶性腺苷酸环化酶, 促进胆汁酸酸化, 使胆汁酸更具疏水性和细胞膜通透性, 从而使 BEC 对胆盐诱导的细胞凋亡敏感[12]。

## 2.3. 治疗

### 2.3.1. 一线治疗

熊去氧胆酸(UDCA)是目前公认的 PBC 的一线治疗方法, 长期使用 UDCA 治疗可延缓组织学分期的进展并延长无肝移植(LT)生存期[13] [14]。无论性别或疾病阶段, 甚至对药物反应不充分的患者, 使用 UDCA 均可提高生存率[15]。因此所有 PBC 患者应在诊断时立即开始 UDCA, 而不取决于胆汁淤积程度、纤维化或整体临床状态。且对于 PBC 患者来说, UDCA 的治疗将持续终生, 即使是在 LT 后服用也能获益, LT 后应用 UDCA 可降低所有受者 LT 后胆管结石和胆汁淤积的发生率, 并可降低或延迟因 PBC 接受 LT 患者复发性 PBC 的发生率[16]。熊去氧胆酸的副作用一般比较轻微, 主要包括体重增加、脱发和消化道反应等。

### 2.3.2. 二线治疗

#### 1) 奥贝胆酸

2016 年, FDA 批准 OCA 作为 PBC 的二线治疗, 用于无法耐受 UDCA 或与 UDCA 联合用于生化反应不完全的患者。奥贝胆酸(OCA)对 FXR 具有高度选择性, 与 UDCA 相比, 其 FXR 效能提高了 100 倍, 具有抗炎、抗纤维化和促进胆汁排出特性[17]。一项基于真实世界的疗效观察研究通过评估 POISE 试验和开放标签扩展发现, 与可比较的非 OCA 治疗的外部对照相比, 接受 OCA 治疗的患者的无 LT 生存期明显高于可比较的非 OCA 治疗的外部对照患者[18]。一项为期 5 年的开放标签的 III 期临床试验的 3 年中期分析表明, 与基线相比, OCA 治疗 48 个月后 ALP 和胆红素显著降低[19]。OCA 主要副作用为瘙痒和乏力, 发生率分别为 77%和 33%, 目前没有发现与 OCA 相关的严重不良事件[19]。其中瘙痒的发生呈剂量依赖性。此外 OCA 激活 FXR 会对脂质代谢造成负面影响, 它会降低高密度脂蛋白水平, 增加低密度脂蛋白水平, 且该作用与剂量无关, 提示使用 OCA 可能会增加心脑血管事件风险[20]。2021 年 5 月, 美国 FDA 通过安全性审查, 发现失代偿期肝硬化患者即使接受推荐剂量, 仍有肝脏失代偿或肝衰竭的报道, 因此禁止 OCA 用于失代偿期肝硬化(Child-Pugh 评分为 B 或 C)、既往有失代偿事件或有门静脉高压证据的代偿期肝硬化的 PBC 患者[13]。

#### 2) 贝特类药物

贝特类药物(非诺贝特、苯扎贝特)可通过过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR)途径抑制胆汁酸生成。研究表明, 在初治 PBC 患者中, 苯扎贝特联合 UDCA 治疗组达到主要结局的患者显著高于单用 UDCA 治疗组(主要结局是患者在 12 个月时根据巴塞罗那标准生化反应百分比), 在 UDCA-非诺贝特组中, 81.4% (69.9%~92.9%)的患者达到主要结局, 而仅 UDCA 组中有 64.3% (51.9%~76.8%)的患者达到了主要结局( $P = 0.048$ ) [21]。另一项研究[22]表明, 在 UDCA 单药治疗中加入苯扎贝特不仅可以改善 GLOBE 和 UK-PBC

评分,还可以改善 PBC 患者的长期预后。一项研究[23]在 49 例 UDCA 难治性 PBC 患者中加用苯扎贝特,随访 5 年后肝活检分析显示, Ludwig (第 5 年基线  $2.29 \pm 1.2$  至  $1.84 \pm 1.84$ ,  $P = 0.0242$ )和 Ishak (第 5 年基线  $6.19 \pm 2.2$  至  $4.77 \pm 2.2$ ,  $P = 0.0008$ )评分反映出肝损伤显著减少。此外, 48% 的患者实现了纤维化消退,肝硬化的比例从基线时的 19% 显著降低到 5 年时的 3% ( $P < 0.001$ )。由此可知, UDCA 联合苯扎贝特可改善 PBC 患者肝纤维化程度和降低炎症组织学评分。但是, 苯扎贝特的不良反应发生率较 UDCA 偏高,其中最常见的不良反应是胃肠道反应和肌肉骨骼症状。在接受 UDCA 联合贝特类药物治疗的患者中,出现转氨酶和血清肌酐升高的比例比 UDCA 单药治疗更高[24]。除苯扎贝特之外, elafibranor 和 Seladelpa 总体上是安全的,耐受性良好,并且显著降低了对熊去氧胆酸应答不完全的 PBC 患者的 ALP、胆红素和 ALP 复合终点以及疾病活动度的其他标志物水平[25] [26],是值得期待的 PBC 新药物。

### 3) 布地奈德

一项临床研究显示免疫抑制剂布地奈德联合 UDCA 可以改善肝脏组织学[27]。然而另一项临床研究中得出了不同的结论,结论显示 UDCA 联用布地奈德与肝脏组织学改善无关,而与疾病活动的生化标志物改善相关[28]。此外,一项荟萃分析表明[29], UDCA 和糖皮质激素和(或)免疫抑制剂联合治疗可改善 PBC 患者的部分生化指标、免疫指标及临床症状,但是对肝脏和胆管损伤有反应的其他生化指标(如 ALT、GGT 和 ALB)没有显著改善,肝脏组织学的改善有限,不良事件发生率较高。因此,在目前 PBC 治疗方案中,不建议使用布地奈德。结合上述的研究来看,布地奈德联合 UDCA 治疗 PBC 可能是一种有效的治疗方法,但仍需进一步的研究来验证。

### 4) 在研药物

除上述药物之外,目前一些关于 PBC 的新药物正在研发。不仅用于 PBC 的治疗,也用于对症管理。NOX 抑制剂,如 setanaxib (GKT137831),具有抗炎和抗纤维化作用,已被美国 FDA 授予治疗 PBC 的孤儿药资格认定。FGF-19 是 FXR 在肠道中诱导的一种激素,能够通过抑制 CYP7A1 调节胆汁酸的合成,但在动物模型中发现 FGF-19 会增加患肝癌的风险。免疫调节剂,如利妥昔单抗,一种抗 CD20 单克隆抗体,通过可选择性地消耗 B 细胞达到治疗自身免疫性疾病的目的。利妥昔单抗已被证明可显著降低血清总 IgG、IgM 和 IgA 以及 AMA 水平,但改善疲劳的效果不明确,具有明显的安慰剂作用[30]。ASBT 抑制剂,如 llinerixibat (GSK2330672)是一种选择性 ASBT 抑制剂,用于治疗 PBC 患者胆汁淤积瘙痒症,目前已完成 2 项 II 期临床研究[31] [32]。

## 3. 中医研究进展

### 3.1. 中医认识

PBC 在中医古籍中没有直接对应的病名,按照 PBC 不同疾病阶段的临床表现的侧重,可将其归属于“胁痛”、“黄疸”、“虚劳”、“鼓胀”、“积聚”、“痞证”、“风瘙痒”等病证。诸多医家对 PBC 的病因病机看法不同。卢秉久[33]教授认为 PBC 是本虚标实之病,以脏腑亏虚为本,其中尤以肝肾亏虚为主,痰湿瘀血为标。其病因不外乎酒食不节、药毒所伤、情志失调及脏腑亏虚四种,其中脏腑亏虚又分为先天禀赋不足与后天失养两种。病机为湿邪留滞,困阻中焦,脾阳不升,阻遏气机,气滞血瘀,日久湿瘀互结,终致黄疸,甚至鼓胀[34]。王灵台[35]教授也认为本病属本虚标实之证,与卢教授不同的是,王教授认为本虚更多体现在肝、脾、肾三脏虚损,标实主要表现为气滞血瘀、湿热郁结。治以扶正固本,调理脏腑,清热除湿,行气活血。吕文良[36]教授认为肝郁脾虚、湿热毒瘀内结是 PBC 核心病机。周大桥[37]教授认为 PBC 主要病机在于湿热内蕴,久病成瘀,进而日久伤脾,终成此疾。其中湿热内蕴是其主要病机。王宪波[38]教授认为 PBC 的病因总体来说分为内因和外因,脏腑功能失调、情志失衡、过劳是内因,饮食不节、感受湿热及疫戾之邪为外因。病位涉及胆络、肝、脾、肾。在 PBC 发生和进展过程

中,胆络的病变都是关键,其病机演变过程为:早期表现为气滞胆络,仅为疏泄功能失常,进而毒损胆络,即湿热、瘀毒之邪损伤胆络,最终进展为毒闭胆络,即湿热瘀毒胶结,闭塞胆络,积聚成实。程良斌[39]教授提出 PBC 的病机因素可以总括为湿、热、痰、毒、瘀、虚、郁。正虚邪实是其病机要点,正虚主要责之于脾、肾;邪实在不同的阶段侧重不同,初期主要为气滞,继而发展为痰凝,后期表现为血瘀,最终发展为水停甚至积聚。

总之,PBC 病位多涉及肝、胆、脾、肾等脏,属本虚标实之病,标实以气滞、痰湿、瘀血为主,本虚以脾气虚、肝血虚、肝气虚、肾阴虚为主。

### 3.2. 中医治疗

针对 PBC 的治疗,卢秉久[33]教授倡导“整体辨证,分期治疗”的原则,提出疾病早期重在疏肝健脾开郁,中期着眼于行气活血兼清热化湿,晚期应重视消痰利水。陈建杰[40]教授在临证时以疏肝健脾化湿为法,顾护中州为要,强调分期论治,注意情绪疗法。车念聪[41]教授认为 PBC 多病程日久,正气渐虚,虚实交杂,治疗时应重视肝体用同调,即滋肝阴、养肝血、去湿热、通肝络。孙克伟[42]教授认为 PBC 病因主要源于患者体虚或七情内伤导致气滞、血瘀、脾虚湿阻。关键病机为肝郁脾虚,贯穿疾病始终。临证时分肝郁期、黄疸期、肝肾虚损期 3 期辨证论治。肝郁期以疏肝健脾、调和营卫为主;黄疸期首辨阴阳,注重脾胃功能。阳黄主于清热凉血、活血化瘀、利胆退黄,阴阳黄主于温阳健脾、解毒化痰、祛湿退黄,阴黄主于温阳化湿;肝肾虚损期以滋补肝肾、行气利水、活血化瘀、缓消瘀滞为主。吕文良[36]教授提出了柔肝健脾,顾护胃气,化湿解毒,祛除邪气,消痰通络,调和气血等治法。王宇新等[43]检索中国知网、万方数据服务平台、维普数据库、中国生物医学文献数据库所收录的建库至 2021 年 10 月中医药治疗 PBC 的随机对照临床研究文献进行数据分析,结果表明中医药治疗 PBC 的核心药物为茵陈、白术、丹参、茯苓、赤芍等,以补益肝脾肾为主,兼以清热、祛湿、活血等治法。

### 3.3. 中西医结合治疗

王怡群等[44]运用小柴胡汤合芍药甘草汤(柴胡 6 g,黄芩、姜半夏、党参各 9 g,炒白芍、垂盆草各 15 g,甘草、六月雪、生地黄、炒麦芽各 12 g)化裁联合 UDCA 治疗 PBC 患者 24 周后,治疗组患者总有效率 77.8%,对照组总有效率 69.8% ( $P < 0.05$ )。董桂芬[45]运用茵陈蒿汤加减(药物组成:茵陈、金钱草、丹参各 30 g,鳖甲、赤芍各 20 g,炒白术、炒白芍、白花蛇舌草各 15 g,大黄、栀子、陈皮、柴胡、郁金各 10 g,炙甘草 6 g)联合 UDCA 治疗 PBC 患者 12 周后,治疗组临床总有效率 80%,对照组 56% ( $P < 0.05$ );治疗组中医证候总有效率为 84%,对照组 52% ( $P < 0.05$ )。由此可知,联合 UDCA 治疗总有效率明显优于单用 UDCA 治疗。

## 4. 小结

综上所述,目前 PBC 的发病机制仍不明确,其复杂的发病机制使得针对 PBC 治疗的药物研发起来困难重重,UDCA 是 PBC 的唯一一线药物,但仍有约 40% 的 PBC 患者对 UDCA 应答不佳。针对 UDCA 应答不佳的 PBC 患者需加入二线治疗,如 OCA 和贝特类药物等,但副作用较 UDCA 大。UDCA 联合中药能明显提高临床疗效及改善瘙痒等症状。因此,结合中药治疗 PBC 是一种发展趋势。此外,尽管 PBC 发病率和患病率逐年上升,但整体而言 PBC 仍属于罕见病,因此目前仍缺乏多中心、大样本的随机对照双盲的临床研究评估中药对 PBC 的疗效。

## 参考文献

- [1] Li, H., Guan, Y., Han, C., *et al.* (2021) The Pathogenesis, Models and Therapeutic Advances of Primary Biliary Cho-

- langitis. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **140**, Article ID: 111754. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111754>
- [2] Galoosian, A., Hanlon, C., Zhang, J., *et al.* (2020) Clinical Updates in Primary Biliary Cholangitis: Trends, Epidemiology, Diagnostics, and New Therapeutic Approaches. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*, **8**, 49-60. <https://doi.org/10.14218/JCTH.2019.00049>
- [3] Zeng, N., Duan, W., Chen, S., *et al.* (2019) Epidemiology and Clinical Course of Primary Biliary Cholangitis in the Asia-Pacific Region: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hepatology International*, **13**, 788-799. <https://doi.org/10.1007/s12072-019-09984-x>
- [4] Gershwin, M.E., Selmi, C., Worman, H.J., *et al.* (2005) Risk Factors and Comorbidities in Primary Biliary Cirrhosis: A Controlled Interview-Based Study of 1032 Patients. *Hepatology (Baltimore, Md)*, **42**, 1194-1202. <https://doi.org/10.1002/hep.20907>
- [5] Hitomi, Y., Aiba, Y., Kawai, Y., *et al.* (2021) Rs1944919 on Chromosome 11q23.1 and Its Effector Genes COLCA1/ COLCA2 Confer Susceptibility to Primary Biliary Cholangitis. *Scientific Reports*, **11**, Article No. 4557. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-84042-x>
- [6] Cordell, H.J., Fryett, J.J., Ueno, K., *et al.* (2021) An International Genome-Wide Meta-Analysis of Primary Biliary Cholangitis: Novel Risk Loci and Candidate Drugs. *Journal of Hepatology*, **75**, 572-581. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.04.055>
- [7] Asselta, R., Paraboschi, E.M., Gerussi, A., *et al.* (2021) X Chromosome Contribution to the Genetic Architecture of Primary Biliary Cholangitis. *Gastroenterology*, **160**, 2483-2495.e26.
- [8] Hitomi, Y., Aiba, Y., Ueno, K., *et al.* (2022) Rs9459874 and Rs1012656 in CCR6/FGFR1OP Confer Susceptibility to Primary Biliary Cholangitis. *Journal of Autoimmunity*, **126**, Article ID: 102775. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2021.102775>
- [9] Qiu, F., Tang, R., Zuo, X., *et al.* (2017) A Genome-Wide Association Study Identifies Six Novel Risk Loci for Primary Biliary Cholangitis. *Nature Communications*, **8**, Article No. 14828.
- [10] Hitomi, Y. and Nakamura, M. (2023) The Genetics of Primary Biliary Cholangitis: A GWAS and Post-GWAS Update. *Genes*, **14**, Article No. 405. <https://doi.org/10.3390/genes14020405>
- [11] Gulamhusein, A.F. and Hirschfield, G.M. (2020) Primary Biliary Cholangitis: Pathogenesis and Therapeutic Opportunities. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, **17**, 93-110. <https://doi.org/10.1038/s41575-019-0226-7>
- [12] Prieto, J., Banales, J.M. and Medina, J.F. (2021) Primary Biliary Cholangitis: Pathogenic Mechanisms. *Current Opinion in Gastroenterology*, **37**, 91-98. <https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000703>
- [13] Lindor, K.D., Bowlus, C.L., Boyer, J., *et al.* (2022) Primary Biliary Cholangitis: 2021 Practice Guidance Update from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology (Baltimore, Md)*, **75**, 1012-1013. <https://doi.org/10.1002/hep.32117>
- [14] You, H., Ma, X., Efe, C., *et al.* (2022) APASL Clinical Practice Guidance: The Diagnosis and Management of Patients with Primary Biliary Cholangitis. *Hepatology International*, **16**, 1-23. <https://doi.org/10.1007/s12072-021-10276-6>
- [15] Harms, M.H., Van Buuren, H.R., Corpechot, C., *et al.* (2019) Ursodeoxycholic Acid Therapy and Liver Transplant-Free Survival in Patients with Primary Biliary Cholangitis. *Journal of Hepatology*, **71**, 357-365. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.04.001>
- [16] Pedersen, M.R., Greenan, G., Arora, S., *et al.* (2021) Ursodeoxycholic Acid Decreases Incidence of Primary Biliary Cholangitis and Biliary Complications after Liver Transplantation: A Meta-Analysis. *Liver Transplantation: Official Publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*, **27**, 866-875. <https://doi.org/10.1002/lt.25935>
- [17] Chapman, R.W. and Lynch, K.D. (2020) Obeticholic Acid—A New Therapy in PBC and NASH. *British Medical Bulletin*, **133**, 95-104. <https://doi.org/10.1093/bmb/ldaa006>
- [18] Murillo Perez, C.F., Fisher, H., Hiu, S., *et al.* (2022) Greater Transplant-Free Survival in Patients Receiving Obeticholic Acid for Primary Biliary Cholangitis in a Clinical Trial Setting Compared to Real-World External Controls. *Gastroenterology*, **163**, 1630-1642.e3.
- [19] Trauner, M., Nevens, F., Shiffman, M.L., *et al.* (2019) Long-Term Efficacy and Safety of Obeticholic Acid for Patients with Primary Biliary Cholangitis: 3-Year Results of an International Open-Label Extension Study. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, **4**, 445-453. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(19\)30094-9](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(19)30094-9)
- [20] Wang, K., Zhang, Y., Wang, G., *et al.* (2023) FXR Agonists for MASH Therapy: Lessons and Perspectives from Obeticholic Acid. *Medicinal Research Reviews*. <https://doi.org/10.1002/med.21991>
- [21] Liu, Y., Guo, G., Zheng, L., *et al.* (2023) Effectiveness of Fenofibrate in Treatment-Naive Patients with Primary Biliary Cholangitis: A Randomized Clinical Trial. *The American Journal of Gastroenterology*, **118**, 1973-1979. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000002238>

- [22] Honda, A., Tanaka, A., Kaneko, T., *et al.* (2019) Bezafibrate Improves GLOBE and UK-PBC Scores and Long-Term Outcomes in Patients with Primary Biliary Cholangitis. *Hepatology (Baltimore, Md)*, **70**, 2035-2046. <https://doi.org/10.1002/hep.30552>
- [23] Sorda, J.A., González Ballerga, E., Barreyro, F.J., *et al.* (2021) Bezafibrate Therapy in Primary Biliary Cholangitis Refractory to Ursodeoxycholic Acid: A Longitudinal Study of Paired Liver Biopsies at 5 Years of Follow-Up. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, **54**, 1202-1212. <https://doi.org/10.1111/apt.16618>
- [24] Carrion, A.F., Lindor, K.D. and Levy, C. (2021) Safety of Fibrates in Cholestatic Liver Diseases. *Liver International: Official Journal of the International Association for the Study of the Liver*, **41**, 1335-1343. <https://doi.org/10.1111/liv.14871>
- [25] Schattenberg, J.M., Pares, A., Kowdley, K.V., *et al.* (2021) A Randomized Placebo-Controlled Trial of Elafibranor in Patients with Primary Biliary Cholangitis and Incomplete Response to UDCA. *Journal of Hepatology*, **74**, 1344-1354. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.01.013>
- [26] Bowlus, C.L., Galambos, M.R., Aspinall, R.J., *et al.* (2022) A Phase II, Randomized, Open-Label, 52-Week Study of Seladelpar in Patients with Primary Biliary Cholangitis. *Journal of Hepatology*, **77**, 353-364. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.02.033>
- [27] Rautiainen, H., Kärkkäinen, P., Karvonen, A.L., *et al.* (2005) Budesonide Combined with UDCA to Improve Liver Histology in Primary Biliary Cirrhosis: A Three-Year Randomized Trial. *Hepatology (Baltimore, Md)*, **41**, 747-752. <https://doi.org/10.1002/hep.20646>
- [28] Hirschfield, G.M., Beuers, U., Kupcinskas, L., *et al.* (2021) A Placebo-Controlled Randomised Trial of Budesonide for PBC Following an Insufficient Response to UDCA. *Journal of Hepatology*, **74**, 321-329. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.09.011>
- [29] Wang, Z.L., Song, K.M., Jin, R., *et al.* (2022) Combination Therapy of Ursodeoxycholic Acid and Glucocorticoid and (or) Immunosuppressant in Patients with Primary Biliary Cholangitis: A Meta-Analysis. *Medicine*, **101**, e28987. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000028987>
- [30] Khanna, A., Jopson, L., Howel, D., *et al.* (2019) Rituximab Is Ineffective for Treatment of Fatigue in Primary Biliary Cholangitis: A Phase 2 Randomized Controlled Trial. *Hepatology (Baltimore, Md)*, **70**, 1646-1657. <https://doi.org/10.1002/hep.30099>
- [31] Levy, C., Kendrick, S., Bowlus, C.L., *et al.* (2023) GLIMMER: A Randomized Phase 2b Dose-Ranging Trial of Linevixibat in Primary Biliary Cholangitis Patients with Pruritus. *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association*, **21**, 1902-1912.e13. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2022.10.032>
- [32] Hegade, V.S., Kendrick, S.F., Dobbins, R.L., *et al.* (2016) BAT117213: Ileal Bile Acid Transporter (IBAT) Inhibition as a Treatment for Pruritus in Primary Biliary Cirrhosis: Study Protocol for a Randomised Controlled Trial. *BMC Gastroenterology*, **16**, Article No. 71. <https://doi.org/10.1186/s12876-016-0481-9>
- [33] 杨入, 卢秉久. 卢秉久治疗原发性胆汁性肝硬化经验撷菁[J]. 中医药临床杂志, 2016, 28(11): 1556-1558. <https://doi.org/10.16448/J.Cjtc.2016.0547>
- [34] 卢秉久. 中医药辨治自身免疫性肝病的优势与困境[J]. 中西医结合肝病杂志, 2019, 29(6): 481-482.
- [35] 谭家鑫, 王灵台, 纪龙珊, 等. 王灵台教授运用调免方治疗原发性胆汁性胆管炎临床经验[J]. 时珍国医国药, 2022, 33(7): 1753-1755.
- [36] 于盈盈, 吕文良. 吕文良教授从肝脾论治原发性胆汁性胆管炎的经验[J]. 中国医药导报, 2023, 20(5): 133-136+141. <https://doi.org/10.20047/J.Issn1673-7210.2023.05.31>
- [37] 徐洪玲, 邢宇锋, 徐留斌, 等. 周大桥教授治疗原发性胆汁性胆管炎临床经验[J]. 中西医结合肝病杂志, 2023, 33(8): 747-749.
- [38] 倪旭, 王宪波. 王宪波教授治疗原发性胆汁性肝硬化的经验[J]. 中西医结合肝病杂志, 2023, 33(7): 652-653+659.
- [39] 许杰, 戚璐, 楼汪洲洋, 等. 程良斌教授治疗原发性胆汁性胆管炎的临床经验[J]. 中西医结合肝病杂志, 2020, 30(2): 157-158.
- [40] 肖丽娟, 陈建杰, 王劲秋, 等. 陈建杰教授治疗原发性胆汁性胆管炎经验撷菁[J]. 中西医结合肝病杂志, 2023, 33(8): 750-752.
- [41] 刘晔, 车念聪, 田甜, 等. 原发性胆汁性肝硬化中医证治探讨[J]. 北京中医药, 2018, 37(11): 1082-1083. <https://doi.org/10.16025/J.1674-1307.2018.11.023>
- [42] 王石中, 苏晓岚, 涂雨落, 等. 孙克伟教授辨治原发性胆汁性胆管炎经验[J]. 湖南中医药大学学报, 2022, 42(11): 1927-1931.



- [43] 王宇新, 彭文婉, 黄锦桢, 等. 基于数据挖掘的中医药治疗原发性胆汁性胆管炎用药规律研究[J]. 中药新药与临床药理, 2022, 33(8): 1124-1130. <https://doi.org/10.19378/J.Issn.1003-9783.2022.08.017>
- [44] 王怡群, 张玮, 叶敏超, 等. 中药复方联合熊去氧胆酸治疗原发性胆汁性胆管炎患者的临床研究[J]. 中西医结合肝病杂志, 2021, 31(5): 398-401.
- [45] 董桂芬. 中药联合熊去氧胆酸治疗原发性胆汁性肝硬化疗效观察[J]. 山西中医, 2019, 35(8): 24-25.