

· 综述 ·

DOI: 10.12449/JCH240526

原发性硬化性胆管炎药物治疗进展

盛 夏^{1a}, 纪庆明^{1b}, 李昕宇^{1b}, 王丽宏², 牛俊奇^{1c}

1 吉林大学第一医院 a. 干部病房, b. 重症医学科, c. 感染病中心肝病科, 长春 130021

2 哈尔滨医科大学附属第二医院内分泌与代谢病科, 哈尔滨 150000

通信作者: 李昕宇, xinyuli@jlu.edu.cn (ORCID: 0000-0001-6215-4708); 王丽宏, whlhebykdx@163.com (ORCID: 0009-0009-6263-0028); 牛俊奇, junqiniu@jlu.edu.cn (ORCID: 0000-0001-5415-2024)

摘要: 原发性硬化性胆管炎(PSC)是一种以慢性进行性胆管炎症为特征的胆汁淤积性疾病,在我国发病率低,预后差,尚无药物治疗能改变PSC的进程,肝移植是唯一有效治疗手段,移植后5年生存率可达85%。基于PSC现状,药物治疗面临巨大挑战。目前治疗PSC的药物尚处于临床试验阶段,初步显示出应用前景,其中熊去氧胆酸是研究最广泛、最常用的药物。除此之外,还有很多新兴药物正在研究中。本文将围绕PSC最新药物治疗进展进行概述。

关键词: 胆管炎, 硬化性; 熊去氧胆酸; 奥贝胆酸; 药物疗法

基金项目: 国家自然科学基金(82200666)

Advances in drug therapy for primary sclerosing cholangitis

SHENG Xia^{1a}, JI Qingming^{1b}, LI Xinyu^{1b}, WANG Lihong², NIU Junqi^{1c}. (1. a. Department of Cadre Ward, b. Department of Critical Care Medicine, c. Department of Hepatology, Center of Infectious Diseases, The First Hospital of Jilin University, Changchun 130021, China; 2. Department of Endocrinology and Metabolic Diseases, The Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150000, China)

Corresponding authors: LI Xinyu, xinyuli@jlu.edu.cn (ORCID: 0000-0001-6215-4708); WANG Lihong, whlhebykdx@163.com (ORCID: 0009-0009-6263-0028); NIU Junqi, junqiniu@jlu.edu.cn (ORCID: 0000-0001-5415-2024)

Abstract: Primary sclerosing cholangitis (PSC) is a cholestatic disease characterized by chronic progressive bile duct inflammation and has a low incidence rate and poor prognosis in China. There is still no drug therapy that can change the course of PSC, and liver transplantation is the only effective treatment for PSC, with a 5-year survival rate of 85% after transplantation. Drug therapy for PSC is facing great challenges based on the current status of PSC. At present, drugs for the treatment of PSC are in the stage of clinical trials and have shown certain application prospect, among which ursodeoxycholic acid is the most widely studied and commonly used drug. In addition, there are many emerging drugs in the pipeline. This article summarizes the latest advances in drug therapy for PSC.

Key words: Cholangitis, Sclerosing; Ursodeoxycholic Acid; Obecholic Acid; Drug Therapy

Research funding: National Natural Science Foundation of China (82200666)

原发性硬化性胆管炎(PSC)主要表现为肝内外胆管的炎症性破坏,而后出现胆汁淤积、肝纤维化,最终导致肝硬化。2022年最新欧洲PSC临床实践指南^[1]流行病学资料显示,PSC在北欧的患病率和发病率分别约为每年1/万和1/100万。PSC最常见于30~40岁男性,是一

种进行性疾病,目前没有有效药物来阻止疾病进展^[2]。PSC的诊治主要集中在症状及并发症,肝移植是终末期PSC唯一有效治疗手段。目前迫切需要研发有效的药物来改善PSC患者的临床结局。因此,本文概述目前PSC药物治疗研究进展,以期为PSC有效治疗提供方向。

1 熊去氧胆酸(UDCA)

UDCA是一种天然存在的胆汁酸,通过与核受体相互结合发挥其作用机制,是治疗原发性胆汁性肝硬化(PBC)的一线药物,而对于UDCA在PSC患者中的使用仍存在争议。2022年新版欧洲肝病学会指南^[1]建议,在PSC患者中UDCA的治疗剂量为 $15 \sim 20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,且强烈不推荐使用高剂量UDCA(指南中定义为 $28 \sim 30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)。既往也有一些针对不同UDCA剂量的研究,例如有研究^[3]表明低剂量UDCA($13 \sim 15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)可改善肝脏生化指标,但对生存期无影响。中等剂量UDCA($17 \sim 23 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)可改善肝脏预后,有改善生存期的趋势^[4]。此外,北美一项随机、双盲、安慰剂对照试验^[5]纳入150例PSC患者,76例予以UDCA,74例予以安慰剂。研究至第6年,因UDCA($28 \sim 30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)使疾病进展风险增加2倍而提前终止,研究终点包括肝硬化、静脉曲张、胆管癌、肝移植或死亡。还有一项队列研究^[6]证实大剂量UDCA可导致溃疡性结肠炎患者的结直肠癌风险增加,为大剂量UDCA的毒性提供了进一步的证据。一项Meta分析纳入了8个随机临床试验^[7],试验中UDCA剂量分别为 $13 \sim 15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 、 $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 、 750 mg/d 、 300 mg (2次/d)、 $13 \sim 15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 、 $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 、 $17 \sim 23 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 、 $28 \sim 30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,这些试验均为UDCA与安慰剂或无干预情况的比较,结果证明上述剂量的UDCA并不能减慢PSC的进程。目前针对UDCA的剂量及准确作用仍无定论,但低至中等剂量的UDCA仍广泛用于PSC患者,为PSC患者治疗带来一定的希望,说明其仍值得进一步前瞻性研究。此外,UDCA与过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR)激动剂或抗生素的联合应用也显示出一定的作用,将在后文介绍。

2 24-去甲熊去氧胆酸(24-norursodeoxycholic acid, Nor-UDCA)

Nor-UDCA是UDCA的侧链缩短衍生物,能抗侧链共轭,与UDCA在肠道和肝脏之间经历完整的肠肝循环相反,Nor-UDCA在胆管细胞和肝细胞之间经历胆肝分流,产生富含 HCO_3^- 的高胆固醇,降低胆汁对上皮结构的毒性,同时胆肝分流的过程会提高药物在肝内的富集。除了上述对胆道系统的有益作用外,Nor-UDCA还具有抗增殖、促再生、抗炎和抗纤维化作用,具有直接的肝保护特性^[8]。基于Nor-UDCA的作用机制,一系列研究应运而生。一项在原发性硬化性胆管炎Mdr2(-/-)小鼠模

型上进行的持续4周的试验^[9],发现Nor-UDCA可改善小鼠的硬化性胆管炎。另有一项来自12个欧洲国家的38个中心的随机对照试验^[10](NCT01755507)比较口服三种剂量Nor-UDCA(500 mg/d 、 $1\,000 \text{ mg/d}$ 或 $1\,500 \text{ mg/d}$)与安慰剂对PSC患者的有效性和安全性,结果表明Nor-UDCA可有效降低ALP水平,且表现出良好的安全性。结合以上Nor-UDCA的积极结果,目前一项大型随机、双盲、安慰剂对照Ⅲ期临床试验(NCT03872921)正在进行,预计招募300例PSC患者用来比较Nor-UDCA($1\,500 \text{ mg/d}$)和安慰剂对PSC的治疗效果,期望能在临床治疗方面提供有价值的信息。

3 法尼醇X受体(FXR)激动剂及下游靶分子

FXR是一种胆汁酸激活核受体,主要表达在肝脏和肠道,FXR结合配体后,调控胆汁酸合成、转运、再吸收等代谢过程中的相关基因,并参与碳水化合物和脂类代谢,被认为是治疗胆汁酸相关肝脏疾病很有潜力的药物靶点,故很多相关研究就此展开。奥贝胆酸(obeticholic acid, OCA)作为鹅去氧胆酸的半合成衍生物,是FXR的有效配体。在一项Ⅱ期随机、双盲、安慰剂对照、剂量寻找研究^[11]中,受试者被随机分成1:1:1,分别接受安慰剂、OCA $1.5 \sim 3.0 \text{ mg}$ 或OCA $5 \sim 10 \text{ mg}$,1次/d,为期24周的治疗。结果发现OCA $5 \sim 10 \text{ mg}$ 可降低PSC患者的血清ALP,最常见不良反应是轻度至中度剂量相关性瘙痒(NCT02177136)。但长期治疗是否可以使PSC患者避免肝移植,逆转临床结局尚未可知。

除OCA外,Cilofexor(GS-9674)是一种非甾体FXR激动剂,也被用于研究对PSC的治疗效果。一项Ⅱ期双盲、安慰剂对照试验^[12]探究Cilofexor在PSC患者中的有效性及安全性,试验中受试者被随机分配Cilofexor 100 mg ($n=22$)、 30 mg ($n=20$)或安慰剂($n=10$),每天口服1次,持续12周。结果发现所有受试者均有肝脏生化和血清纤维化标志物的变化(NCT02943460)。表明Cilofexor不仅耐受性良好,且显著改善PSC患者肝脏生化及胆汁淤积指标。此外,目前有一项国际的随机、双盲、安慰剂对照Ⅲ期试验正在进行,旨在探讨Cilofexor在非肝硬化成人PSC患者中的安全性、耐受性及有效性(NCT03890120),试验共预计纳入419例患者,分别予以Cilofexor或安慰剂,主要研究终点为用药第96周时出现肝纤维化进展的患者比例,此项研究暂无数据发表。但有一项Ⅱb期临床试验(NCT03449446)^[13]已经表明Cilofexor在非酒精性脂肪性肝炎(NASH)相关肝纤维化中已显示潜在治

疗效果,该试验将198例因NASH导致的桥接纤维化或代偿期肝硬化患者随机分为安慰剂组、Cilofexor组、Firsocostat(乙酰辅酶A羧化酶抑制剂)组及两药联合组。结果发现Cilofexor和Firsocostat联合治疗导致机器读取的NASH临床研究网络肝纤维化评分显著降低,肝活检组织学从F3~F4转为≤F2期肝纤维化模式,表明与单药治疗相比,Cilofexor与Firsocostat联合治疗具有特异性药物活性,提示该组合对NASH相关进展期肝纤维化有潜在治疗效果。基于Cilofexor对NASH肝纤维化的作用,笔者对其在PSC中的研究成果翘首以待。但能否阻止、甚至逆转肝硬化发展,还需要进一步研究。

成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor 19, FGF19)是肠肝轴在维持胆汁酸稳态中的组成部分,FXR的激活诱导FGF19,而后FGF19到达肝脏抑制胆汁酸的合成。Aldaferrin也称NGM282(M70),是一种FGF19类似物^[14]。在一项双盲、安慰剂对照Ⅱ期试验^[15]中,62例PSC且ALP升高 $>1.5\times\text{ULN}$ 的患者被随机分成1:1:1,分别接受NGM282 1 mg、3 mg或安慰剂,1次/d,持续12周,主要研究终点为ALP从基线到第12周的变化,次要研究终点包括胆汁酸代谢和纤维化血清生物标志物的变化。结果发现,在12周时,三组之间的ALP变化较基线水平没有显著差异,而纤维化生化标志物在NGM282治疗后显著改善。因此该试验得出结论:在PSC患者中,NGM282可有效抑制胆汁酸合成并降低纤维化标志物,但对ALP水平无显著影响(NCT02704364)。

全反式维甲酸(all-transretinoic acid, ATRA)可以激活FXR,抑制胆汁酸的合成,也是一个研究热点。一项Ⅰ期临床试验^[16](NCT01456468)评估中等剂量UDCA联合ATRA($45\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}$)治疗PSC的效果。结果显示,UDCA联合ATRA治疗后患者血清ALT、补体C4下降明显,但是主要观察指标ALP水平并未明显降低。

综上,FXR激动剂及下游靶分子,包括OCA、Cilofexor、FGF19及ATRA均为目前研究热点,部分可以改善PSC患者的生化指标或纤维化标志物,但治疗PSC的明确效果尚无定论。随着技术的进步,不排除未来出现新的FXR激动剂或与FGF19相关的靶分子,能够为PSC治疗带来新的希望。

4 PPAR激动剂

PPAR是一个核受体家族,包括PPAR α 、PPAR β 、PPAR δ 等。PPAR α 在肝脏、心脏和骨骼肌、棕色脂肪组织和肾脏中高度表达,除了可以调节脂肪酸代谢能力外,

PPAR α 还具有抗炎特性。降血脂药物苯扎贝特可激活PPAR。在一项来自日本的研究^[17]中,7例PSC患者口服苯扎贝特(400 mg/d),6个月后分析ALT、ALP、AST及GGT的变化,结果发现3例患者肝酶水平下降,ALP降低至基线水平40%左右。该研究表明苯扎贝特具有降低PSC患者ALP水平的作用。一项法国-西班牙的联合研究^[18]评估了贝特类在PSC患者中的有效性及安全性,该研究纳入使用UDCA治疗出现不完全生化反应后($\text{ALP}\geq 1.5\times\text{ULN}$),除使用UDCA外,接受贝特类(非诺贝特 200 mg/d 或苯扎贝特 400 mg/d)治疗6个月的PSC患者,结果发现ALP水平降低41%,瘙痒症状显著减轻。该研究提示UDCA与贝特联合治疗可改善对UDCA反应不完全的PSC患者的生化指标及瘙痒症状,为大规模前瞻性研究提供了一定的基础。一项随机、双盲、安慰剂对照Ⅲ期试验^[19]纳入30例PSC患者(女19例、男11例),均在本研究前接受UDCA治疗,试验组给予 200 mg 非诺贝特,对照组予以安慰剂,1次/d,持续6个月,结果显示非诺贝特组ALP显著降低,更好地改善PSC患者的预后。目前一项双盲、多中心、随机、安慰剂对照Ⅲ期试验正在进行,针对已接受UDCA的但仍有胆汁淤积的PSC患者,对他们进行为期24个月的苯扎贝特治疗,评估有效性及安全性(NCT04309773)。基于以上临床试验,可以看出贝特类可降低PSC患者ALP水平,尤其是与UDCA联合应用效果显著。

Elafibranor(GFT505)是一种PPAR α/β 激动剂,在APOE^{*}3eiden.CETP小鼠模型中已经证实,GFT505可显著减少脂肪变性和肝脏炎症,并阻止纤维化进展^[20]。但其对PSC患者的疗效仍不明朗,目前一项Ⅱ期多中心、双盲、随机、安慰剂对照试验正在招募,旨在评估GFT505在成人PSC患者中的有效性及安全性(EUCTR2022-002695-37-ES)。一项Ⅱ期随机、安慰剂对照试验用来证实其在青少年及儿童非酒精性肝炎患者中的安全性及有效性,但由于GFT505在成人纤维化中缺乏有效性导致试验终止(NCT03551522)。GFT505在PSC治疗的前景或许重点应放在非纤维化成人中,有待阐明。

Seladelpar(MBX-8025)是选择性PPAR δ 激动剂,可以改善动脉硬化及血脂异常。针对MBX-8025的临床研究尚处于起步阶段,目前一项为期24周的Ⅱ期随机、双盲、安慰剂对照、多中心临床试验已经完成,目的是评估MBX-8025在PSC患者中的有效性、耐受性及安全性(NCT04024813),该研究主要终点为治疗24周后PSC患者血清ALP的水平,但结果尚未发表,期待其为MBX-8025的进一步研究提供支持。

除了贝特类可降低PSC患者ALP水平外,其他PPAR激动剂的研究仍停留于理论方面,疗效及安全性尚不明确,还需进一步探索。

5 顶端钠依赖性胆酸转运体(apical sodium-dependent cholic acid transporter, ASBT)抑制剂

位于回肠末端的ASBT是负责胆汁酸肠道重吸收的关键转运体,对于维持机体代谢平衡具有重要意义。近年来,ASBT抑制剂作为抑制肠肝循环、改变胆汁酸循环池的特异性药物靶点受到越来越多的关注,具有一定的治疗潜力^[21]。用于治疗胆汁淤积的ASBT抑制剂包括lopixabat(A4250)、odevixibat(SC-435)、marlixibat(LUM001)、volixibat(LUM002)和GSK2330672等。目前一项研究^[22]LUM001治疗PSC患者瘙痒症状的安全性及有效性、耐受性Ⅱ期试验已经完成,结果表明LUM001可减轻PSC患者的胆汁酸水平,可明显改善瘙痒症状(NCT02061540)。此外,A3907作为一种选择性ASBT抑制剂,既往在小鼠模型中被证实可有效清除胆汁酸并保护肝脏,支持进一步的临床开发^[23]。目前一项Ⅱ期试验正在招募,目的是评估A3907在PSC患者中的安全性、有效性及药代动力学(NCT05642468)。但其他ASBT抑制剂,包括A4250、SC-435、GSK2330672的研究很少,可能给未来研究提供一定的方向。

6 抗生素

近年研究发现,反复胆道感染和肠道微生态失衡在PSC的发生、发展中扮演重要角色。微生物群的作用被认为是慢性胆管病的关键因素,特别是在PSC,靶向微生物组可能会改变疾病的进程,从而延缓甚至阻止疾病进展。抗生素是控制肠道微生物群的典型药物,抗生素治疗可降低肠道细菌负荷,进而抑制肝内中性粒细胞数量的增加。考虑到以肠道微生物为基础的发病机制,提示抗生素治疗可延缓慢性肝病的进展。目前研究较多的抗生素包括甲硝唑及万古霉素。甲硝唑可降低结肠对细菌内毒素的渗透性,抑制内毒素诱导的TNF- α 的产生,抑制胆道上皮细胞分泌趋化因子和细胞因子,导致肝脏炎症的减弱。为证实甲硝唑的作用,一项成年PSC患者的随机对照试验^[24]中,80例患者被随机分配UDCA(15 mg·kg⁻¹·d⁻¹)联合甲硝唑或UDCA单独治疗36个月。结果发现甲硝唑联合UDCA组ALP、组织学分期和分级显著降低。

细胞因子在炎症级联事件中起重要作用,TNF- α 是一种由单核/巨噬细胞产生的细胞因子,革兰阴性细菌产物

如脂多糖、革兰阳性细菌的细胞壁均可刺激TNF- α 的释放。万古霉素通过降低内毒素而减少暴露于胆管上皮细胞的病原体的数量,同时下调血液中的TNF- α ,从而减轻炎症反应。但口服万古霉素很难被胃肠道吸收,表明可能是发挥其对引起肝脏异常免疫反应的未知病原体或正常菌群的抗菌作用。在一项梅奥研究^[25]中,35例成年PSC患者被随机分配2种剂量的万古霉素(125 mg或250 mg, 4次/d)或甲硝唑(250 mg或500 mg, 3次/d),在12周,万古霉素组血清ALP下降幅度有显著差异,甲硝唑组无显著差异。但万古霉素的疗效仅限于接受治疗的时间内,在停止治疗的几周内,肝脏生化异常会再次出现^[26]。同时长期或持续使用抗生素会产生多种副作用,尤其是多重耐药菌的感染^[27]。最近完成了一项万古霉素的Ⅲ期研究,但是数据表明,只有9/14和9/20的成年人能完成(NCT01802073),完整的结果尚未公布,进一步研究仍在继续。另外一项多中心Ⅱ期临床试验(NCT03710122)正在进行,受试者将随机接受安慰剂或万古霉素,评估其治疗6、12、18个月时血清ALP值是否达到正常,此外还评估肝纤维化的进展速度。

抗生素在PSC的临床应用仍存在争议,不仅要考虑其有效性,还要警惕其副作用及应用时限,而且有病情反复的风险。

7 免疫调节剂

PSC的病因机制至今尚未完全明确,但很多研究显示此病的发病机制与遗传及免疫因素有关,因此大多数学者认为此病是一种由免疫介导且有遗传易感性的疾病,所以免疫调节剂被认为有助于改善PSC。新版欧洲指南^[28]明确提出,免疫抑制剂不作为PSC的常规治疗药物,研究证实多种免疫抑制药物(包括泼尼松龙、布地奈德、硫唑嘌呤、环孢霉素、甲氨蝶呤、麦考酚酸酯和他克莫司)未能产生足够的临床获益。除常见免疫抑制剂外,目前有一种新型药物-Vidofludimus Calcium(IMU-838)出现在人们视野中。IMU-838是DHODH(二氢乳酸脱氢酶)抑制剂,可诱导增殖淋巴细胞凋亡,导致IL-17和INF- γ 减少。一项评估IMU-838治疗PSC的Ⅱ期试验已经完成(NCT03722576),该研究主要终点是ALP的改善,次要终点包括其他肝脏生物标志物(胆红素、AST及ALT)的变化。研究结果发现27.7%的患者在第24周出现ALP正常化,耐受性良好,无药物相关的严重不良事件,为进一步探索PSC患者IMU-838的应用提供了支持^[29]。一项系统回顾及Meta分析^[30]评估了免疫调节疗法对PSC

的有效性,结果表明免疫调节剂可显著降低ALP水平,但不能降低到正常水平,同时AST水平无明显降低,总胆红素水平也无明显影响。未来预计需要采用不同剂量方案,更长治疗时间和随访时间进行足够样本的随机对照试验,以评估免疫调节治疗对PSC患者的影响。

8 类固醇激素

布地奈德是一种与肝脏代谢相关受体亲和性较高的皮质类固醇,对免疫相关的疾病有效,因此推测其对PSC有效。一项前瞻性、非随机试验^[31]评估布地奈德(9 mg/d)对PSC患者的疗效,结果显示,1年后ALP和AST有显著改善,但对纤维化程度及疾病分期无明显影响,副作用包括股骨颈和腰椎的骨量减少。一项小型研究^[32]纳入12例PSC患者,用来评估强的松(10 mg/d)和秋水仙碱(0.6 mg, 2次/d)联合治疗的效果,结果发现,与对照组相比,治疗2年后肝组织学和肝酶没有变化。可以看出关于类固醇激素在PSC患者中的疗效尚不明确,亟须进一步研究。

9 其他生物制剂

9.1 Cenicriviroc C-C趋化因子受体2型和5型(CCR2/CCR5)在炎症和纤维化中发挥重要作用,是PSC的潜在治疗靶点。Cenicriviroc(TAK-652, CVC)是一个新型CCR2和CCR5的双抑制剂,目前有一项横跨美国和加拿大8个研究点的单组、开放性、探索性Ⅱ期临床试验^[33],主要纳入ALP $\geq 1.5 \times$ ULN的伴有或不伴炎症性肠病的PSC患者,目的是明确CVC的安全性及有效性。结果发现在CVC治疗24周后有一定程度的ALP降低,最常见症状是皮疹、疲劳和头晕,但耐受性良好(NCT02653625)。

9.2 CM-101 Extatin-2,又称趋化因子配体24(CCL24),是一种广泛存在的趋化细胞因子,CCL24及其受体已经被证实能刺激胶原蛋白合成,可促进肺纤维化进展。相反,CCL24单克隆抗体CM-101被证明可减轻炎症及抑制多种疾病中的纤维通路^[34-35]。目前一项Ⅱ期随机、双盲、安慰剂对照临床试验正在进行,以评估CM-101在PSC患者中的有效性及安全性(NCT04595825)。还有一项Ⅱ期多中心研究,拟进行12周,以评估CM-101对PSC患者的安全性、有效性及耐受性(EUCTR2018-004258-77-GB),但目前该实验尚未开始招募,期望带来积极结果。

9.3 Vedolizumab(维多珠单抗) Vedolizumab是一种阻断 $\alpha 4\beta 7$ 整合素的肠道选择性单克隆抗体,已被批准用于治疗中至重度活动性溃疡性结肠炎和克罗恩病^[36],但关于其对PSC患者疗效的临床数据较少。一项研究^[37]

从参加国际PSC研究组的欧洲和北美研究中心收集了PSC和炎症性肠病(inflammation bowel disease, IBD)患者的数据,这些患者至少接受了3针Vedolizumab($n=102$,平均治疗时间412天),获取从基线至随访期间(直到肝移植、死亡或最后一次注射Vedolizumab后第56天)的临床资料,分析肝脏生化特征的总体变化及计算ALP水平降低 $\geq 20\%$ 的患者比例。结果发现血清ALP中位值由ULN的1.54倍上升至1.64倍,胆红素也有轻度上升,而ALP水平下降 $\geq 20\%$ 的21例(20.6%)仅存在于肝硬化患者中,21例患者发生肝脏相关事件。经过对这些PSC和IBD患者的分析,尽管一部分患者ALP下降 $\geq 20\%$,但并没有证据证明Vedolizumab有明显改善肝脏生化指标的作用。另有一项研究^[38]探究Vedolizumab治疗PSC-IBD儿童的肝脏结局,发现Vedolizumab并不能改善儿童PSC-IBD的肝脏生化指标。以上表明Vedolizumab对于PSC-IBD患者的治疗尚无改善肝脏生化指标的积极结果,其疗效仍保留在IBD方面。

9.4 HTD1801 HTD1801是Berberine和UDCA的一种离子盐,是一种口服的降血脂剂,具有广泛的代谢活性。Kowdley等^[39]进行一项为期18周的研究,用来证实HTD1801在PSC中的有效性及安全性,该试验纳入55例PSC患者,随机接受安慰剂($n=16$)、HTD1801(500 mg, 2次/d)($n=15$)或HTD1801(1 000 mg, 2次/d)($n=24$)。6周后观察到HTD1801 1 000 mg组ALP明显下降,且耐受性良好,表明HTD1801可改善ALP水平并以期作为治疗PSC的一种药物(NCT03333928)。

9.5 Bexotegrast (PLN-74809) Bexotegrast是 $\alpha v\beta 6/\alpha v\beta 1$ 双整合素的有效抑制剂,在动物试验中已经证实,PLN-74809为阻断整合素介导的TGF- β 激活引起的纤维化提供了最佳途径^[40]。对于PLN-74809在PSC中的应用,目前一项随机、双盲、安慰剂对照Ⅱa期试验正在招募,以评估PLN-74809在PSC患者中的安全性、耐受性及药代动力学(NCT04480840)。

9.6 HK-66oS (Beta-Lapachone) HK-66oS是一种烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD^+)增强剂,通过增加细胞内 NAD^+ 水平,达到抗炎、抗纤维化的作用。目前一项12周Ⅱ期随机、双盲、安慰剂对照临床试验正在招募(KCT0006590),以评估HK-66oS在PSC患者中的安全性及有效性。

以上生物制剂在PSC中的应用尚处于初步研究阶段,但有一些已经在其他疾病中显示出一定的作用。如HTD1801是一种降血脂剂,PLN-74809可阻断肺纤维化,未来可以灵活思考,引荐其他具有相似作用机制的药物,不断发掘新的可能。

10 小结

PSC发病率低、进展缓慢且发病机制不明确,这些因素使该疾病的研究变得十分困难,限制了PSC治疗的发展,导致临床治疗具有一定挑战性。但随着对PSC发病机制的探索,治疗药物不断涌现并进入临床试验。根据本文提到的内容,可以看出:低至中等剂量UDCA对PSC有益;Nor-UDCA可降低PSC患者的ALP水平;FXR激动剂及下游靶分子能改善肝脏生化指标,部分可改善纤维化标志物;PPAR激动剂通过调节脂肪酸代谢及抗炎可降低PSC患者ALP水平,与UDCA的联合应用更有助于PSC的治疗;ASBT抑制剂可改善PSC患者的瘙痒症状;其余的药物包括抗生素、类固醇激素、免疫调节剂等均显示出初步应用前景;另外,还有多种生物制剂通过不同通路发挥作用,有望使PSC患者获益。目前很多药物如FGF-19、CVC、HTD1801等正在研究当中,疗效及安全性尚需验证。此外,越来越多的研究^[41]已经开始阐明肠道菌群及其代谢物对宿主免疫反应的影响,以及在PSC和PSC-IBD的发展过程中的作用,基于这一理论为PSC这一疾病带来了新的治疗选择。目前评价药物治疗效果多通过生化指标的改善,未来可能需要加入纤维化、长期临床预后等指标。同时治疗PSC理想的策略可能是多种不同作用机制的药物联合应用。目前国内相关研究较欧美地区开展较少,但我国也对罕见病以及孤儿药研发制定了有利策略,期待未来积极开展相关研究,填补这一空白领域。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 盛夏负责文献检索,撰写论文;纪庆明负责资料分析;李昕宇、王丽宏、牛俊奇负责指导及最终定稿。

参考文献:

- [1] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on sclerosing cholangitis[J]. J Hepatol, 2022, 77(3): 761-806. DOI: 10.1016/j.jhep.2022.05.011.
- [2] LILLEMÖE KD, PITT HA, CAMERON JL. Primary sclerosing cholangitis[J]. Surg Clin N Am, 1990, 70(6): 1381-1402. DOI: 10.1016/s0039-6109(16)45290-4.
- [3] LINDOR KD. Ursodiol for primary sclerosing cholangitis. mayo primary sclerosing cholangitis-ursodeoxycholic acid study group[J]. N Engl J Med, 1997, 336(10): 691-695. DOI: 10.1056/NEJM199703063361003.
- [4] OLSSON R, BOBERG KM, de MUCKADELL OS, et al. High-dose ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis: A 5-year multicenter, randomized, controlled study[J]. Gastroenterology, 2005, 129(5): 1464-1472. DOI: 10.1053/j.gastro.2005.08.017.
- [5] LINDOR KD, KOWDLEY KV, LUKETIC VAC, et al. High-dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis[J]. Hepatology, 2009, 50(3): 808-814. DOI: 10.1002/hep.23082.
- [6] EATON JE, SILVEIRA MG, PARDI DS, et al. High-dose ursodeoxycholic acid is associated with the development of colorectal neoplasia in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis[J]. Am J Gastroenterol, 2011, 106(9): 1638-1645. DOI: 10.1038/ajg.2011.156.
- [7] TRIANTOS CK, KOUKIAS NM, NIKOLOPOULOU VN, et al. Meta-analysis: Ursodeoxycholic acid for primary sclerosing cholangitis[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2011, 34(8): 901-910. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04822.x.
- [8] TRAUNER M, FUCHS CD, HALILBASIC E, et al. New therapeutic concepts in bile acid transport and signaling for management of cholestasis[J]. Hepatology, 2017, 65(4): 1393-1404. DOI: 10.1002/hep.28991.
- [9] FICKERT P, WAGNER M, MARSCHALL HU, et al. 24-norUrsodeoxycholic acid is superior to ursodeoxycholic acid in the treatment of sclerosing cholangitis in Mdr2 (Abcb4) knockout mice[J]. Gastroenterology, 2006, 130(2): 465-481. DOI: 10.1053/j.gastro.2005.10.018.
- [10] FICKERT P, HIRSCHFIELD GM, DENK G, et al. norUrsodeoxycholic acid improves cholestasis in primary sclerosing cholangitis[J]. J Hepatol, 2017, 67(3): 549-558. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.05.009.
- [11] KOWDLEY KV, VUPPALANCHI R, LEVY C, et al. A randomized, placebo-controlled, phase II study of obeticholic acid for primary sclerosing cholangitis[J]. J Hepatol, 2020, 73(1): 94-101. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.02.033.
- [12] TRAUNER M, GULAMHUSEIN A, HAMEED B, et al. The nonsteroidal farnesoid X receptor agonist cilofexor (GS-9674) improves markers of cholestasis and liver injury in patients with primary sclerosing cholangitis[J]. Hepatology, 2019, 70(3): 788-801. DOI: 10.1002/hep.30509.
- [13] LOOMBA R, NOUREDDI M, KOWDLEY KV, et al. Combination therapies including cilofexor and firsocostat for bridging fibrosis and cirrhosis attributable to NASH[J]. Hepatology, 2021, 73(2): 625-643. DOI: 10.1002/hep.31622.
- [14] SANYAL AJ, LING L, BEUERS U, et al. Potent suppression of hydrophobic bile acids by aldafermin, an FGF19 analogue, across metabolic and cholestatic liver diseases[J]. JHEP Rep, 2021, 3(3): 100255. DOI: 10.1016/j.jhepr.2021.100255.
- [15] HIRSCHFIELD GM, CHAZOUILLÈRES O, DRENT JP, et al. Effect of NGM282, an FGF19 analogue, in primary sclerosing cholangitis: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled phase II trial[J]. J Hepatol, 2019, 70(3): 483-493. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.10.035.
- [16] ASSIS DN, ABDELGHANY O, CAI SY, et al. Combination therapy of all-trans retinoic acid with ursodeoxycholic acid in patients with primary sclerosing cholangitis: A human pilot study[J]. J Clin Gastroenterol, 2017, 51(2): e11-e16. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000591.
- [17] MIZUNO S, HIRANO K, TADA M, et al. Bezafibrate for the treatment of primary sclerosing cholangitis[J]. J Gastroenterol, 2010, 45(7): 758-762. DOI: 10.1007/s00535-010-0204-x.
- [18] LEMOINNE S, PARES A, REIG A, et al. Primary sclerosing cholangitis response to the combination of fibrates with ursodeoxycholic acid: French-Spanish experience[J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2018, 42(6): 521-528. DOI: 10.1016/j.clinre.2018.06.009.
- [19] HATAMI B, MOSALA M, HASSANI AH, et al. Fenofibrate in primary sclerosing cholangitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Pharmacol Res Perspect, 2022, 10(4): e00984. DOI: 10.1002/prp2.984.
- [20] van den HOEK AM, VERSCHUREN L, CASPERS MPM, et al. Beneficial effects of elafibranor on NASH in E3L.CETP mice and differences between mice and men[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 5050. DOI: 10.1038/s41598-021-83974-8.
- [21] HEGADE VS, JONES DEJ, HIRSCHFIELD GM. Apical sodium-dependent transporter inhibitors in primary biliary cholangitis and primary sclerosing cholangitis[J]. Dig Dis, 2017, 35(3): 267-274. DOI:

- 10.1159/000450988.
- [22] BOWLUS CL, EKSTEEN B, CHEUNG AC, et al. Safety, tolerability, and efficacy of maralixibat in adults with primary sclerosing cholangitis: Open-label pilot study[J]. Hepatol Commun, 2023, 7(6): e0153. DOI: 10.1097/hc9.000000000000153.
- [23] CABALLERO FJ, RODRIGUES PM, LIZASO AA, et al. A3907, a systemic ASBT inhibitor, improves cholestasis in mice by inhibiting multi-organ bile acid transport and shows translational relevance to human[J]. J Hepatol, 2023, 78: S62. DOI: 10.1016/s0168-8278(23)00528-7.
- [24] FÄRKKILÄ M, KARVONEN AL, NURMI H, et al. Metronidazole and ursodeoxycholic acid for primary sclerosing cholangitis: A randomized placebo-controlled trial[J]. Hepatology, 2004, 40(6): 1379-1386. DOI: 10.1002/hep.20457.
- [25] TABIBIAN JH, WEEDING E, JORGENSEN RA, et al. Randomised clinical trial: Vancomycin or metronidazole in patients with primary sclerosing cholangitis-a pilot study[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2013, 37(6): 604-612. DOI: 10.1111/apt.12232.
- [26] DAVIES YK, COX KM, ABDULLAH BA, et al. Long-term treatment of primary sclerosing cholangitis in children with oral vancomycin: An immunomodulating antibiotic[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2008, 47(1): 61-67. DOI: 10.1097/MPG.0b013e31816fee95.
- [27] WILSON HJ, KHOKHAR F, ENOCH DA, et al. Point-prevalence survey of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae and vancomycin-resistant enterococci in adult inpatients in a university teaching hospital in the UK[J]. J Hosp Infect, 2018, 100(1): 35-39. DOI: 10.1016/j.jhin.2018.06.024.
- [28] LINDOR KD, KOWDLEY KV, HARRISON ME, et al. ACG clinical guideline: Primary sclerosing cholangitis[J]. Am J Gastroenterol, 2015, 110(5): 646-659; quiz660. DOI: 10.1038/ajg.2015.112.
- [29] CAREY EJ, EATON J, CLAYTON M, et al. A pilot study of vidofludimus calcium for treatment of primary sclerosing cholangitis[J]. Hepatol Commun, 2022, 6(7): 1589-1597. DOI: 10.1002/hep4.1926.
- [30] LIU X, WANG HL, LIU XY, et al. Efficacy and safety of immune-modulating therapy for primary sclerosing cholangitis: A systematic review and meta-analysis[J]. Pharmacol Ther, 2022, 237: 108163. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2022.108163.
- [31] ANGULO P, BATTIS KP, JORGENSEN RA, et al. Oral budesonide in the treatment of primary sclerosing cholangitis[J]. Am J Gastroenterology, 2000, 95(9): 2333-2337. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2000.02323.x.
- [32] LINDOR KD, WIESNER RH, COLWELL LJ, et al. The combination of prednisone and colchicine in patients with primary sclerosing cholangitis[J]. Am J Gastroenterol, 1991, 86(1): 57-61.
- [33] EKSTEEN B, BOWLUS CL, MONTANO-LOZA AJ, et al. Efficacy and safety of cenicriviroc in patients with primary sclerosing cholangitis: PERSEUS study[J]. Hepatol Commun, 2020, 5(3): 478-490. DOI: 10.1002/hep4.1619.
- [34] SEGAL-SALTO M, BARASHI N, KATAV A, et al. A blocking monoclonal antibody to CCL24 alleviates liver fibrosis and inflammation in experimental models of liver damage[J]. JHEP Rep, 2020, 2(1): 100064. DOI: 10.1016/j.jhepr.2019.100064.
- [35] BARASHI N, SEGAL M, AHARON A, et al. CCL24 modulates fibrosis development in primary sclerosing cholangitis: Correlation of human serum CCL24 levels with fibrosis markers and data from the Mdr2^{-/-} mouse model[J]. J Hepatol, 2020, 73: S486. DOI: 10.1016/s0168-8278(20)31452-5.
- [36] LOFTUS EV Jr, FEAGAN BG, PANACCIONE R, et al. Long-term safety of vedolizumab for inflammatory bowel disease[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2020, 52(8): 1353-1365. DOI: 10.1111/apt.16060.
- [37] LYNCH KD, CHAPMAN RW, KESHAV S, et al. Effects of vedolizumab in patients with primary sclerosing cholangitis and inflammatory bowel diseases[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2020, 18(1): 179-187. e6. DOI: 10.1016/j.cgh.2019.05.013.
- [38] LABORDA TJ, RICCIUTO A, AUMAR M, et al. Vedolizumab therapy in children with primary sclerosing cholangitis: Data from the pediatric primary sclerosing cholangitis consortium[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2020, 71(4): 459-464. DOI: 10.1097/MPG.0000000000002855.
- [39] KOWDLEY KV, FORMAN L, EKSTEEN B, et al. A randomized, dose-finding, proof-of-concept study of berberine ursodeoxycholate in patients with primary sclerosing cholangitis[J]. Am J Gastroenterol, 2022, 117(11): 1805-1815. DOI: 10.14309/ajg.0000000000001956.
- [40] DECARIS ML, SCHAUB JR, CHEN C, et al. Dual inhibition of $\alpha_v\beta_6$ and $\alpha_v\beta_1$ reduces fibrogenesis in lung tissue explants from patients with IPF[J]. Respir Res, 2021, 22(1): 265. DOI: 10.1186/s12931-021-01863-0.
- [41] LITTLE R, WINE E, KAMATH BM, et al. Gut microbiome in primary sclerosing cholangitis: A review[J]. World J Gastroenterol, 2020, 26(21): 2768-2780. DOI: 10.3748/wjg.v26.i21.2768.

收稿日期: 2023-08-29; 录用日期: 2023-10-30

本文编辑: 王莹

引证本文: SHENG X, JI QM, LI XY, et al. Advances in drug therapy for primary sclerosing cholangitis[J]. J Clin Hepatol, 2024, 40(5): 1032-1038.

盛夏, 纪庆明, 李昕宇, 等. 原发性硬化性胆管炎药物治疗进展[J]. 临床肝胆病杂志, 2024, 40(5): 1032-1038.

· 消息 ·

《临床肝胆病杂志》关于人工智能生成内容(AIGC)的立场声明

当前,以 ChatGPT 为代表的人工智能(AI)工具对基于现有研究范式的科研诚信建设产生重要影响。为维护学术道德与学术规范,本刊遵循国际医学期刊编辑委员会(ICMJE)相关指导建议,声明如下:

(1)本刊将论文作者署名中包含 AI 工具、引证包含 AI 作者的文献以及主要内容 AI 工具生成等行为视为学术不端行为。

(2)本刊作者如果在撰写稿件、制作图片或收集和分析数据时使用了 AI 工具,必须在论文的方法学部分明确说明 AI 工具名称、使用过程及其具体贡献。

《临床肝胆病杂志》编辑部

2024年5月25日