

· 指南与规范 ·

DOI: 10.12449/JCH240907

原发性胆汁性胆管炎中西医结合诊疗专家共识

中国医师协会中西医结合医师分会肝病学专家委员会

通信作者: 王宪波, wangxianbo638@163.com (ORCID: 0000-0002-3593-5741)

摘要: 原发性胆汁性胆管炎(PBC)是一种慢性自身免疫性肝病。近年来国内外有关研究为PBC的中西医结合治疗提供了一些循证医学证据。中国医师协会中西医结合医师分会肝病学专家委员会组织国内有关专家在参考最新国内外诊治经验及指南的基础上,撰写了本共识,旨在为临床医师在PBC诊断、中医辨证分型及中西医结合治疗等方面提供指导和参考意见。

关键词: 肝硬化, 胆汁性; 中西医结合; 诊疗准则

Experts consensus on integrated traditional Chinese and Western medicine diagnosis and treatment of primary biliary cholangitis

Expert Committee on Hepatology, Doctor Society of Integrative Medicine, Chinese Medical Doctor Association

Corresponding author: WANG Xianbo, wangxianbo638@163.com (ORCID: 0000-0002-3593-5741)

Abstract: Primary biliary cholangitis (PBC) is a chronic autoimmune liver disease. In recent years, related studies in China and globally have provided some evidence-based medical evidence for the integrated traditional Chinese and Western medicine treatment of PBC. Based on the latest diagnosis and treatment experience and guidelines in China and globally, Expert Committee on Hepatology, Doctor Society of Integrative Medicine, Chinese Medical Doctor Association, organized related experts in China to formulate this consensus, in order to provide guidance and reference for clinicians in the diagnosis, TCM syndrome differentiation, and integrated traditional Chinese and Western medicine treatment of PBC.

Key words: Liver Cirrhosis, Biliary; Integrated Traditional Chinese Medicine & Western Medicine; Practice Guideline

原发性胆汁性胆管炎(primary biliary cholangitis, PBC)既往也称原发性胆汁性肝硬化,是一种慢性自身免疫性肝内胆汁淤积性疾病,其发病机制尚不完全清楚,可能与遗传背景及环境等因素相互作用所导致的异常自身免疫反应有关^[1-4]。PBC发病隐匿,病程缓慢,早期可无任何症状,当出现临床症状后,根据疾病分期及其合并症不同,中医可归属于“胁痛”“黄疸”“积聚”“鼓胀”“痒风”等范畴^[5-6]。随着对本病认识的逐渐深入和检测水平的提高,PBC发病率和患病率均呈上升趋势^[7]。熊去氧胆酸(ursodeoxycholic acids, UDCA)是本病的一线治疗药物,部分患者应用UDCA治疗可达到临床缓解,而应答不佳患者更容易出现肝衰竭、肝硬化失代偿等严重不良结局,同时乏力、皮肤瘙痒、骨代谢异常等伴随症状也是临床上困扰患者和医生的难题^[8]。

本共识由中国医师协会中西医结合医师分会肝病学专家委员会牵头,组织国内有关专家在参考国内外诊治经验及指南的基础上,通过文献研究、证据分级、专家问卷调查等研究方法,建立能体现中医药特色优势、又能为国内学术界广泛接受的PBC中西医结合诊疗专家共识。本共识依从性、实用性、科学性等需要在临床实践中不断验证,根据临床反馈意见和本病的研究进展继续进行完善修订。

本共识证据评价分级和推荐等级按照《ZYYXH/T 中华人民共和国中医药行业标准·中医临床诊疗指南编制通则》(送审稿)提出的“中医文献依据分级标准”和“证据分级及推荐强度参考依据”实施。证据级别分为Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ、Ⅴ 5个级别,推荐等级分为A、B、C、D、E 5个级别,见表1。

表 1 推荐意见的证据等级和推荐强度
Table 1 Evidence grade and strength of recommendation of recommendations

级别	详细说明
证据等级	
I	大样本(≥100 例),随机对照研究,结果清晰,假阳性或假阴性的错误很低
II	小样本(<100 例),随机对照研究,结果不确定,假阳性和/或假阴性的错误较高
III	非随机,同期对照研究和基于古代文献的专家共识
IV	非随机,历史对照和当代专家共识
V	病例报道,非对照研究和专家意见
推荐强度	
A	至少有 2 项 I 级研究结果支持
B	仅有 1 项 I 级研究结果支持
C	仅有 II 级研究结果支持
D	至少有 1 项 III 级研究结果支持
E	仅有 IV 级或 V 级研究结果支持

1 术语和定义

原发性胆汁性胆管炎(primary biliary cholangitis, PBC)
PBC 是一种慢性自身免疫性肝内胆汁淤积性疾病,多见于中老年女性,早期可无症状,临床常见为乏力和皮肤瘙痒等症状。其血生物化学特征是血清碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、 γ -谷氨酰转移酶(gamma-glutamyl transpeptidase, GGT)升高,免疫学特点是血清抗线粒体抗体(antimitochondrial antibody, AMA)阳性,特别是 AMA-M2 阳性,或者抗 gp210、sp100 抗体阳性,血清免疫球蛋白 M(immunoglobulin M, IgM)升高,病理学特点是非化脓性破坏性小胆管炎^[9-10]。
PBC 发病隐匿,病程缓慢,早期可无任何症状,当出现临床症状后,根据疾病分期及其合并症不同,中医可归属于“胁痛”“黄疸”“积聚”“鼓胀”“痒风”等范畴^[5-6]。
推荐意见 1:PBC 中医病名:根据疾病分期及其合并症不同,中医可归属于“胁痛”“黄疸”“积聚”“鼓胀”“痒风”等范畴。(证据级别:III;推荐强度:D)

2 适用范围

本共识提出了原发性胆汁性胆管炎的诊断、中医辨证、中西医结合治疗等建议。
本共识适用于 18 周岁以上 PBC 患者的诊断和治疗。
本共识适合中医科、中西医结合科、肝病科、风湿免疫科、消化科等相关科室临床医师使用。

3 流行病学

PBC 呈全球性分布,可发生于所有的种族和民族,随着对本病认识的逐渐深入和诊断水平的提高,本病的

发病率和患病率均呈上升趋势。一项系统回顾和荟萃分析^[7]显示 PBC 的全球总发病率和流行率分别为 1.76/10 万和 14.60/10 万,亚太地区 PBC 年发病率和患病率(0.84/10 万、9.82/10 万)均低于北美地区(2.75/10 万、21.81/10 万)和欧洲地区(1.86/10 万、14.59/10 万),3 个地区的发病率和流行率均呈上升趋势,其中北美地区的发病率增长最快,女性和老年人(60~79 岁)的发病率和流行率较高。由于上述研究纳入对象一半以上是基于住院人群,因此其发病率和患病率与真实世界 PBC 流行情况仍存在一定差距,而一项较新的系统综述^[11]显示,在中国一般人群中,AMA 阳性率 1049.05(范围 159.65~2287.40)/10 万,PBC 患病率 123.68(范围 42.7~276.59)/10 万,PBC 患病率在男女中分别为 40.81(范围 23.54~75.10)/10 万和 148.71(范围 77.36~214.91)/10 万,男女比为 1:3.64。

4 自然史

PBC 自然病史可分为 4 个阶段^[1, 12]。(1)临床前期:AMA 阳性,但生化学指标无明显异常;(2)无症状期:有生化学指标异常,但没有明显临床症状;(3)症状期:出现乏力、皮肤瘙痒等症状;(4)失代偿期:出现消化道出血、腹水、肝性脑病等临床表现。在缺乏 UDCA 治疗的情况下,无论症状如何,与健康人群相比 PBC 患者的生存期都显著缩短,无症状患者的 10 年生存率从 50%~70%,而有症状患者的中位生存期从有症状开始为 5~8 年^[3]。UDCA 治疗可显著改善 PBC 患者的预后,尤其 PBC 早期患者中 UDCA 治疗后生化应答者的生存率与普通人群相似^[13-14]。

5 发病机制和中医病因病机

5.1 发病机制 PBC确切发病机制尚不完全清楚,目前认为环境、遗传/表观遗传和免疫因素的相互作用起着至关重要的作用。环境触发因素如吸烟、指甲油、接触毒素和病原微生物等,可在有遗传易感性的个体中引发胆管上皮损伤,这会引发先天性和适应性免疫应答,从而导致肝汇管区炎症和胆管上皮损伤^[3]。PBC发病还被认为与遗传密切相关,全基因组关联研究(GWAS)表明人类白细胞抗原(HLA)Ⅱ类基因,尤其是DRB1、DQA1、DQB1基因位点与PBC遗传易感性关联最强,另外,共发现了近50个非HLA区域的PBC易感基因位点,多为免疫调节因子和免疫调控信号通路相关的因子,提示HLA基因和非HLA基因协同参与PBC的疾病进程^[15-16]。

5.2 中医病因病机 PBC中医病因可归纳为内因和外因,内因主要与先天禀赋异常、情志失调等有关,外因包括饮食不节、劳倦、感染外邪、起居失宜等^[17]。先天禀赋异常为PBC独特病因,正气亏虚是本病发生、发展的始动因素,且贯穿于发病始终,正虚主要体现为脾、肝、肾三脏虚损所致的功能失调^[18],脏腑气血功能紊乱,导致湿、热、毒、瘀蕴积于内而发。病位以肝、脾、肾为主,可涉及胆、胃,病性属本虚标实,标实以湿热、血瘀、气滞为主,本虚以脾气虚、肝血虚、肝气虚、肾阴虚为主^[19-20]。本病以50岁左右的中年女性为多发人群,“女子七七,任脉虚,太冲脉衰少,天癸竭,地道不通……”,任脉有“总任诸阴”的功用,为“阴脉之海”,任脉虚则肝肾精血不足,筋骨失去濡养,故多见乏力、腰膝酸软、发枯齿摇;肌肤失于濡养则出现皮肤瘙痒、肌肤甲错等^[21]。

推荐意见2:先天禀赋异常为PBC独特病因,气虚、气滞、阴虚、血瘀、湿热为其常见证素,病位以肝、脾、肾为主,可涉及胆、胃,病性属本虚标实,阴常不足亦为本病特点之一。(证据级别:Ⅲ;推荐强度:D)

6 临床特征

早期PBC患者多数无明显临床症状,乏力(可见于40%~80%的患者)和皮肤瘙痒(可见于20%~70%的患者)是PBC症状期最常见的临床表现,随着疾病的进展,可出现肝硬化和门静脉高压的一系列并发症,如腹水、食管胃底静脉曲张破裂出血以及肝性脑病等^[9-10]。PBC还可出现胆汁淤积症相关的临床表现,其中骨代谢异常可导致骨质疏松和骨量减少,脂溶性维生素缺乏可导致夜盲、骨量减少、神经系统损害和凝血酶原活力降低

等^[1,3-4]。另外,PBC血清生化学特征、免疫学检查、病理学特征和组织学分期也有其疾病特异性,具体可以参考国内外指南及相关共识^[1,3-4,9-10]。PBC患者胆管影像学检查通常无明显异常,但是,怀疑PBC的患者应进行腹部超声或MRCP检查排除肝外胆汁淤积因素和肝脏肿瘤。

PBC常见中医症状包括:倦怠乏力、胁肋疼痛、口干咽干、两目干涩、皮肤瘙痒、抑郁烦躁、食少腹胀、恶心嗝气、小便黄赤、便秘或溏、腰膝酸软、手足心热、少寐多梦等;体征包括:面色晦暗、目黄、身黄、尿黄、肝掌、蜘蛛痣、肋下积块等^[22-23]。

7 西医诊断标准与中医辨证分型

7.1 西医诊断标准 西医诊断参考《原发性胆汁性胆管炎的诊断和治疗指南(2021)》^[9],满足以下3条标准中任意2条即可诊断PBC:

(1)存在胆汁淤积的生化学证据(主要是ALP和GGT升高),且影像学检查排除了肝外或肝内大胆管梗阻;

(2)血清AMA/AMA-M2阳性,或其他PBC特异性自身抗体(抗gp210抗体、抗sp100抗体)阳性;

(3)肝活检有非化脓性破坏性胆管炎和小胆管破坏的组织学证据。

7.2 中医辨证分型 本共识中的中医辨证分型主要针对PBC症状期。常见证型:肝郁脾虚证、血虚风燥证、肝肾阴虚证、湿热蕴结证和瘀血阻络证^[6,19,24]。

(1)肝郁脾虚证

情志抑郁或烦躁,胁肋胀痛,体倦乏力,皮肤瘙痒,腹胀,食少纳呆,大便溏薄或干结,舌淡红,边有齿痕,苔白滑或白腻,脉弦或弦缓。

主症:①胁肋胀痛;②身倦乏力。

次症:①腹胀便溏;②食少纳呆;③舌淡有齿痕。

(2)血虚风燥证

瘙痒游走不定,时发时止,遍体作痒,皮肤干燥,或伴脱屑,面色无华,舌淡或嫩,苔薄,脉细或细数。

主症:①瘙痒游走不定,时发时止;②面色无华。

次症:①皮肤干燥,或脱屑;②舌淡或嫩,苔薄;③脉细或细数。

(3)肝肾阴虚证

腰膝酸软,胁肋隐痛,遇劳加重,乏力,口干目涩,五心烦热,少寐多梦,或伴皮肤瘙痒,头晕耳鸣,舌质红,少苔或无苔,脉沉细或细数。

主症:①舌红少苔或无苔,脉沉细或细数;②腰膝酸软。

次症:①口干目涩;②少寐多梦;③五心烦热;④头晕耳鸣。

(4) 湿热蕴结证

身目发黄,颜色鲜明,脘腹胀满,纳呆呕恶,口干口苦,口臭厌油,小便黄赤,大便秘结或黏腻不爽,舌质红,苔黄腻,脉沉滑或滑数。

主症:①口干口苦;②身目发黄,颜色鲜明;③舌红苔黄腻。

次症:①脘腹胀满;②纳呆呕恶,厌油腻;③小便黄赤;④大便秘结或黏腻不爽。

(5) 瘀血阻络证

面色黧黑或见赤缕红丝,肌肤甲错,胁肋刺痛,口干不欲饮,女性可见经行腹痛或经色暗红有血块,舌质紫暗或有瘀斑,脉沉细或弦涩。

主症:①胁肋刺痛;②舌质紫暗或有瘀斑。

次症:①面色黧黑,或见赤缕红丝;②口干不欲饮;③脉沉细或弦涩。

以上各证型,凡具备所有主症2项(其中主症①必备),或主症1项(其中主症①必备)加次症2项,即可诊断。

推荐意见3:PBC症状期常见的中医证型有肝郁脾虚证、血虚风燥证、肝肾阴虚证、湿热蕴结证和瘀血阻络证,常出现兼证。(证据级别:IV;推荐强度:E)

8 治疗

8.1 西医一线和二线治疗 一线治疗:UDCA是PBC的一线治疗药物,推荐剂量为 $13 \sim 15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,分次或一次服用。研究^[25]表明UDCA可以改善PBC患者生化指标、延缓疾病进程,并延长无肝移植生存期。

二线治疗:约有40%的患者对UDCA治疗应答不佳。生化应答不佳患者,可联合奥贝胆酸(Obeticholic acid,OCA)治疗,剂量为 $5 \sim 10 \text{ mg/d}$ ^[26]。对于目前或既往有肝硬化失代偿事件(腹水、肝性脑病、食管胃静脉曲张破裂出血)、凝血功能异常及持续性血小板减少者,禁用OCA^[27]。代偿期肝硬化患者使用OCA,需严密监测疾病变化。对UDCA应答不佳的患者,也可联合苯扎贝特(400 mg/d)或非诺贝特(200 mg/d)治疗^[28-30]。不推荐肝硬化失代偿期患者使用贝特类药物。

推荐意见4:UDCA是PBC的一线治疗药物,能改善PBC患者生化指标、延缓疾病进展;生化应答不佳患者(非失

代偿期)可以联合奥贝胆酸、苯扎贝特或非诺贝特。(证据级别:I;推荐强度:A)

8.2 中医辨证治疗 本共识推荐的中医辨证治疗主要适用于PBC症状期。失代偿期出现消化道出血、腹水、肝性脑病等临床表现者应参照相关指南或共识进行辨证治疗。

(1) 肝郁脾虚证

治法:疏肝健脾,清利湿热。

推荐方药:逍遥散加减^[31-33]。药物组成:柴胡10 g,薄荷6 g,当归12 g,白芍10 g,白术10 g,茯苓12 g,山药12 g,薏苡仁30 g,茵陈15 g,郁金10 g,陈皮10 g,白花蛇舌草15 g,炙甘草6 g。(证据级别:II;推荐强度:C)

(2) 血虚风燥证

治法:养血疏肝,润燥止痒。

推荐方药:四物汤加味^[34-35]。药物组成:当归15 g,川芎10 g,赤芍10 g,白芍10 g,生地15 g,丹参15 g,枸杞子15 g,白蒺藜15 g,蛇蜕3 g。(证据级别:V;推荐强度:E)

(3) 肝肾阴虚证

治法:养阴柔肝,益肾清肝。

推荐方药:一贯煎加减^[33,36]。药物组成:北沙参10 g,麦冬10 g,生地10 g,当归10 g,枸杞子10 g,山萸肉10 g,山药10 g,柴胡10 g,白芍10 g,丹皮10 g,女贞子10 g,旱莲草10 g。(证据级别:II;推荐强度:C)

(4) 湿热蕴结证

治法:清热利湿,利胆退黄。

推荐方药:茵陈蒿汤加减^[37-38]。药物组成:茵陈30 g,栀子15 g,大黄6 g,郁金15 g,金钱草15 g,丹皮15 g,茯苓15 g,泽泻15 g,陈皮15 g,甘草6 g。(证据级别:I;推荐强度:A)

(5) 瘀血阻络证

治法:活血化瘀,行气利水。

推荐方药:膈下逐瘀汤或血府逐瘀汤加减^[33,39]。药物组成:赤芍15 g,丹参15 g,丹皮15 g,桃仁10 g,红花10 g,当归15 g,甘草15 g,茵陈30 g,郁金10 g,白术15 g。(证据级别:II;推荐强度:C)

推荐意见5:逍遥散、四物汤、一贯煎、茵陈蒿汤、膈下逐瘀汤等加减是治疗PBC症状期的常用方药。两证相兼或多证并现,可参照上述方案合并选用,药物剂量可参照药典执行。

8.3 中西医结合辨病治疗

中西医结合治疗能提高患者生化应答率、减轻症状

和改善患者临床结局^[32, 40-44],中西医结合治疗的主要方法包括利胆退黄、抗肝纤维化和针对突出症状等治疗。

8.3.1 利胆退黄 PBC 患者在治疗过程中联合使用具有利胆退黄作用的药物,可提高生化应答率,改善临床症状。

大黄利胆胶囊:主要成分有大黄、手掌参、余甘子,具有清热利湿,解毒退黄功效。一项随机对照研究^[40]显示对 UDCA 经治 6 个月后评估为疗效不佳的 PBC 患者,联合大黄利胆胶囊继续治疗 6 个月,较单用 UDCA 组,可提高 UDCA 应答率(63.6% vs 37.0%, $P < 0.05$)。

八宝丹:主要成分有牛黄、蛇胆、羚羊角、珍珠、三七、麝香等,具有清利湿热,活血解毒,祛黄止痛功效。一项随机对照研究^[45]显示八宝丹联合 UDCA 治疗 PBC 患者 1 年,较单用 UDCA 可以更为显著的改善患者乏力等主要临床症状、肝功能指标(ALP、GGT 等)及血清肝纤维化指标(P 值均 < 0.05)。

苦黄注射液(颗粒):主要成分有苦参、大黄、大青叶、茵陈、柴胡,具有清热利湿,疏肝退黄作用。一项随机对照研究^[46]显示苦黄注射液联合 UDCA 治疗,对 PBC 患者 GGT、TBil、血清炎症因子改善优于单用 UDCA,且 1 年内并发症发生率更低(P 值均 < 0.05)。

茵栀黄注射液(颗粒):主要成分有茵陈提取物、栀子提取物、黄芩苷、金银花提取物,具有清热解毒、利湿退黄作用。一项随机对照研究^[47]显示茵栀黄注射液联合 UDCA 治疗 PBC 的疗效优于单纯使用 UDCA,可以明显改善患者临床症状和体征,同时降低血清 TBil、ALP、GGT 等生化指标(P 值均 < 0.05)。

护肝片(颗粒):主要成分有柴胡、茵陈、五味子、猪胆粉等,具有疏肝利胆、健脾消食作用。一项随机对照研究^[48]显示护肝片联合丁二磺酸腺苷蛋氨酸肠溶片治疗 PBC 在改善肝功能、血清肝纤维化指标及生活质量方面均优于单用丁二磺酸腺苷蛋氨酸肠溶片(P 值均 < 0.05)。

推荐意见 6:联合应用利胆退黄药物可提高 PBC 患者生化应答率,可联合使用大黄利胆胶囊(证据级别: II; 推荐强度: C)、八宝丹(证据级别: II; 推荐强度: C)、苦黄注射液(颗粒)(证据级别: II; 推荐强度: C)、茵栀黄注射液(颗粒)(证据级别: II; 推荐强度: C)、护肝片(颗粒)治疗(证据级别: I; 推荐强度: B)。

8.3.2 抗肝纤维化 一项荟萃分析^[49]显示抗纤维化中成药联合 UDCA 较单用 UDCA 显著改善 PBC 患者总有效率、主要临床症状、肝功能和纤维化指标等。

复方鳖甲软肝片:一项随机对照研究^[50]显示复方鳖

甲软肝片联合 UDCA 治疗 12 个月,肝脏硬度值由治疗前(14.37±10.58)kPa 下降至(10.02±5.96)kPa,优于单用 UDCA 组($P < 0.05$),并显著改善患者皮肤瘙痒和疲劳等临床症状。

扶正化瘀胶囊/片:一项随机对照研究^[51]显示扶正化瘀胶囊联合 UDCA 治疗 PBC 24~48 周,肝功能恢复、肝纤维化指标下降程度、脾脏缩小等疗效均明显优于单用 UDCA,乏力及皮肤瘙痒症状明显改善,生化应答优于对照组(P 值均 < 0.05)。

安络化纤丸:一项随机对照研究^[52]显示,在 UDCA 基础上加用安络化纤丸治疗 6 个月,患者临床症状、肝功能、门静脉血流动力学、血清肝纤维化指标等疗效均显著优于对照组(P 值均 < 0.05)。

推荐意见 7:在 UDCA 治疗基础上,联合复方鳖甲软肝片(证据级别: I; 推荐强度: B)、扶正化瘀胶囊/片(证据级别: I; 推荐强度: B)、安络化纤丸(证据级别: II; 推荐强度: C)均可提高 PBC 患者临床总有效率,改善肝功能及肝纤维化指标。

8.3.3 针对突出症状的治疗

8.3.3.1 乏力 40%~80% 患者会有乏力,乏力是 PBC 最常见症状之一,乏力与患者疾病的严重程度并没有明显关联^[53]。UDCA 不能改善患者的乏力状况^[9]。

益气健脾或益气养阴(血)类中药可有效缓解患者乏力症状,调节机体免疫紊乱^[54-56]。护肝逐瘀汤^[54]联合 UDCA 治疗肝郁脾虚兼瘀血内阻证 PBC 能显著改善患者乏力、瘙痒等临床症状。滋水涵木利胆方^[55]联合 UDCA 治疗肝肾亏虚型 PBC 能改善患者乏力、口干、眼干等中医证候,降低 Th17 表达率和相关细胞因子水平。利胆祛湿方^[56]联合 UDCA 治疗肝胆湿热型 PBC 能有效缓解患者乏力、黄疸、瘙痒等临床症状及体征,促进肝功能、门静脉血流动力学和 T 淋巴细胞比例恢复。

推荐意见 8:益气健脾或益气养阴(血)类中药可有效缓解 PBC 乏力症状,调节机体免疫失衡;护肝逐瘀汤(证据级别: I; 推荐强度: B)、滋水涵木利胆方(证据级别: II; 推荐强度: C)、利胆祛湿方(证据级别: I; 推荐强度: B)可改善患者乏力等症状。

8.3.3.2 皮肤瘙痒 瘙痒是 PBC 常见伴随症状,被认为与胆汁酸代谢紊乱密切相关^[57]。考来烯胺(4~16 g/d)是治疗胆汁淤积性瘙痒的一线药物^[9]。

中医治疗多以祛风止痒为主,具有抗组胺、抗过敏、镇静止痒的作用^[58]。“治风先治血,血行风自灭”,对于皮肤瘙痒患者也常应用养血和血、活血化瘀之品。一项随

机对照研究^[34]表明,和血荣肤汤治疗包括PBC在内的自身免疫性肝病皮肤瘙痒,可缓解患者的瘙痒症状,减少瘙痒复发。活血祛风类为主中药(当归、川芎、赤芍、荆芥、防风、苍术等)治疗1个月能明显缓解PBC瘙痒症状^[59]。中药外洗、耳穴压豆、针灸等外治法对缓解局限性皮肤瘙痒也有一定疗效^[60-61],临床上可在口服药物基础上联合外治法以进一步提高疗效。

推荐意见9:祛风止痒、养血活血药联合使用治疗PBC所致皮肤瘙痒能够提高疗效(证据级别:Ⅱ;推荐强度:C);和血荣肤汤可减轻瘙痒症状、减少瘙痒复发(证据级别:Ⅱ;推荐强度:C);中药外洗、耳穴压豆、针灸等外治法对缓解局限性皮肤瘙痒也有一定疗效(证据级别:Ⅴ;推荐强度:E)。

8.3.3.3 口眼干燥 合并干燥综合征的患者,多有口干、眼干症状,多采用人工泪液和人工唾液替代疗法治疗。如仍有症状者,可使用胆碱能药物如毛果芸香碱或西维美林等,以增加液体分泌,但可能导致恶心、出汗、潮红、尿频等副作用^[9]。中医学认为此类患者阴津亏虚,不能滋润经络九窍,可加用生地、沙参、麦冬、百合、石斛、枸杞子、女贞子、白芍、芦根、白茅根等药养阴增液^[62-63],配合陈皮、半夏健脾燥湿,可达到养阴而不滋腻碍胃,燥湿而不耗伤阴津的目的。

推荐意见10:生地、沙参、麦冬、石斛、枸杞子、白茅根等养阴生津类中药对缓解PBC患者口眼干燥症状有一定疗效。(证据级别:Ⅱ;推荐强度:C)

8.3.3.4 失眠、焦虑 PBC患者由于皮肤瘙痒、焦虑等突出症状,常常出现难以入眠或者睡眠质量下降^[64]。

综合运用中药复方、针灸、推拿、耳穴压豆、穴位敷贴等在改善睡眠质量方面有一定疗效^[65]。可酌情加用酸枣仁、柏子仁、茯神、夜交藤、远志、珍珠母、生龙骨、生牡蛎等养心安神或镇静安神之品。另有研究^[66-68]显示中成药解郁丸具有疏肝解郁、养心安神之功,能够抗焦虑抑郁和改善睡眠质量,对缓解PBC患者失眠、焦虑可能有一定的治疗作用。耳穴压豆治疗慢性肝病患者失眠、焦虑有较好效果,可在辨证基础上选择神门、交感、失眠、心、肝、脾、皮质下、内分泌等穴位贴压^[69-70]。

推荐意见11:在辨证论治基础上联合养心安神或重镇安神类中药治疗PBC患者失眠、焦虑可提高临床疗效(证据级别:Ⅴ;推荐强度:E);应用解郁丸(证据级别:Ⅰ;推荐强度:A)、耳穴压豆(证据级别:Ⅱ;推荐强度:C)对缓解失眠、焦虑症状也有一定疗效。

9 展望

PBC患者经UDCA治疗后完全生化应答者预后较好。对于应答欠佳的患者,部分可联合OCA或贝特类药物提高应答率,但总体有效率仍低,且OCA存在加重瘙痒等不良反应。对UDCA生化应答不佳的患者,尤其是已经出现肝硬化及肝硬化失代偿者,亟须安全、有效的二线治疗药物。中西医结合治疗对于改善患者生活质量,提高生化应答率、延缓疾病进展等显示可喜疗效,且安全性良好。今后需进一步加强和完善对PBC的研究,包括中医病名、病因病机、治则、疗效判定、预后评估等诸多方面。目前存在的问题是由于PBC发病率仍较低,开展多中心大样本研究存在巨大挑战。此外,PBC不单纯侵犯肝脏,还伴有多种肝外合发症或并发症,如干燥综合征、骨质疏松、自身免疫性甲状腺炎、类风湿关节炎等,中医药的介入能否更好地延缓这些合并症或并发症的出现,以及改善已经出现的并发症、减少肝癌等的发生,均是未来研究的重要方向。

牵头单位:中国医师协会中西医结合医师分会肝病专家委员会

参与单位(按单位首字母拼音排序):北京大学第一医院,北京中医药大学,大连医科大学附属第一医院,广东省中医院,广西中医药大学第一附属医院,杭州市西溪医院,河北省中医院,河北医科大学第三医院,河南省中医院,河南中医药大学第一附属医院,湖南中医药大学第一附属医院,中国人民解放军总医院第五医学中心,南京市第二医院,上海市普陀区中心医院,上海中医药大学附属龙华医院,上海中医药大学附属曙光医院,上海交通大学医学院附属同仁医院,首都医科大学附属北京地坛医院,首都医科大学附属北京佑安医院,泰安市中医医院,天津中医药大学第一附属医院,天津市第二人民医院,中国中医科学院西苑医院

主要起草人:王宪波,王晓静,陈佳良

编写工作组组长:王宪波,徐小元,郭朋

编写工作组成员(按姓氏拼音排序):陈薇,池晓玲,党中勤,冯颖,高月求,宫嫚,郭小平,郭卉,过建春,侯艺鑫,贾建伟,江宇泳,李萍,李秀惠,毛德文,南月敏,苏春芝,孙克伟,谭善忠,王晓静,薛冬英,杨志云,张玮,张琴,赵文霞,赵学印,朱英,周桂琴

利益冲突声明:工作组所有成员均声明不存在利益冲突。

参考文献:

- [1] YOU H, MA X, EFE C, et al. APASL clinical practice guidance: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis[J]. *Hepatol Int*, 2022, 16(1): 1-23. DOI: 10.1007/s12072-021-10276-6.
- [2] YOU H, DUAN WJ, LI SX, et al. Guidelines on the diagnosis and management of primary biliary cholangitis (2021)[J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2023, 11(3): 736-746. DOI: 10.14218/JCTH.2022.00347.
- [3] LINDOR KD, BOWLUS CL, BOYER J, et al. Primary biliary cholangitis: 2018 practice guidance from the American association for the study of liver diseases[J]. *Hepatology*, 2018, 69(1): 394-419. DOI: 10.1002/hep.30145.
- [4] HIRSCHFIELD GM, DYSON JK, ALEXANDER GJM, et al. The British Society of Gastroenterology/UK-PBC primary biliary cholangitis treatment and management guidelines[J]. *Gut*, 2018, 67(9): 1568-1594. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-315259.
- [5] YAO JM, GUO JC. Progress in TCM pathogenesis and treatment of primary biliary cholangitis[J]. *Chin J Integr Tradit West Med Liver Dis*, 2021, 31(11): 1051-1053. DOI: 10.3969/j.issn.1005-0264.2021.11.026.
姚佳敏, 过建春. 原发性胆汁性胆管炎中医病机认识及治疗进展[J]. *中西医结合肝病杂志*, 2021, 31(11): 1051-1053. DOI: 10.3969/j.issn.1005-0264.2021.11.026.
- [6] HUANG ZH, XU WJ, LIU W. Research on traditional Chinese medicine patterns and symptoms of Primary biliary cholangitis based on modern literature[J]. *Glob Tradit Chin Med*, 2021, 14(11): 1966-1975. DOI: 10.3969/j.issn.1674-1749.2021.11.007.
黄正慧, 徐雯洁, 刘汶. 基于现代文献的原发性胆汁性胆管炎中医证型证候研究[J]. *环球中医药*, 2021, 14(11): 1966-1975. DOI: 10.3969/j.issn.1674-1749.2021.11.007.
- [7] LV TT, CHEN S, LI M, et al. Regional variation and temporal trend of primary biliary cholangitis epidemiology: A systematic review and meta-analysis[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2021, 36(6): 1423-1434. DOI: 10.1111/jgh.15329.
- [8] TRIVELLA J, JOHN BV, LEVY C. Primary biliary cholangitis: Epidemiology, prognosis, and treatment[J]. *Hepatol Commun*, 2023, 7(6): e0179. DOI: 10.1097/HCC.000000000000179.
- [9] Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. Guidelines on the diagnosis and management of primary biliary cholangitis (2021)[J]. *J Clin Hepatol*, 2022, 38(1): 35-41. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20211112-00794.
中华医学会肝病学分会. 原发性胆汁性胆管炎的诊疗指南(2021)[J]. *临床肝胆病杂志*, 2022, 38(1): 35-41. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20211112-00794.
- [10] ZHANG FC, WANG L, SHUAI ZW, et al. Recommendations for diagnosis and treatment of primary biliary cholangitis in China (2021)[J]. *Chin J Intern Med*, 2021, 60(8): 709-715. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20210520-00360.
张奉春, 王立, 帅宗文, 等. 原发性胆汁性胆管炎诊疗规范(2021)[J]. *中华内科杂志*, 2021, 60(8): 709-715. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20210520-00360.
- [11] LIU ZC, WANG ZL, ZHENG JR, et al. Prevalence of primary biliary cholangitis in the Chinese general population and its influencing factors: A systematic review[J]. *J Clin Hepatol*, 2023, 39(2): 325-332. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.02.011.
刘智成, 王资隆, 郑佳睿, 等. 我国一般人群原发性胆汁性胆管炎患病率及其影响因素的系统综述[J]. *临床肝胆病杂志*, 2023, 39(2): 325-332. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.02.011.
- [12] AL-HARTHY N, KUMAGI T. Natural history and management of primary biliary cirrhosis[J]. *Hepat Med*, 2012, 4: 61-71. DOI: 10.2147/HMER.S25998.
- [13] CORPEchot C, ABENAVOLI L, RABAHI N, et al. Biochemical response to ursodeoxycholic acid and long-term prognosis in primary biliary cirrhosis[J]. *Hepatology*, 2008, 48(3): 871-877. DOI: 10.1002/hep.22428.
- [14] PARÉS A, CABALLERÍA L, RODÉS J. Excellent long-term survival in patients with primary biliary cirrhosis and biochemical response to ursodeoxycholic Acid[J]. *Gastroenterology*, 2006, 130(3): 715-720. DOI: 10.1053/j.gastro.2005.12.029.
- [15] WANG C, ZHENG XD, JIANG P, et al. Genome-wide association studies of specific antinuclear autoantibody subphenotypes in primary biliary cholangitis[J]. *Hepatology*, 2019, 70(1): 294-307. DOI: 10.1002/hep.30604.
- [16] QIU F, WANG C, ZHANG MM, et al. Genetic studies of primary biliary cholangitis in the post-GWAS era[J]. *J Clin Hepatol*, 2022, 38(4): 759-761. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2022.04.005.
邱方, 王焯, 张明明, 等. 后GWAS时代的原发性胆汁性胆管炎的遗传学研究[J]. *临床肝胆病杂志*, 2022, 38(4): 759-761. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2022.04.005.
- [17] NI X, WANG XB. Professor Wang xianbo's experience in treating primary biliary cirrhosis[J]. *Chin J Integr Tradit West Med Liver Dis*, 2023, 33(7): 652-653, 659. DOI: 10.3969/j.issn.1005-0264.2023.007.019.
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. DOI: 10.3969/j.issn.1005-0264.2023.007.019.
- [18] ZHOU XZ, ZHANG W, HUANG DW, et al. Relationship between "deficiency of vital Qi" and primary bile cholangitis[J]. *Liaoning J Tradit Chin Med*, 2020, 47(9): 51-53. DOI: 10.13192/j.issn.1000-1719.2020.09.017.
周希祺, 张玮, 黄大未, 等. "正气不足"与原发性胆汁性胆管炎关系探析[J]. *辽宁中医杂志*, 2020, 47(9): 51-53. DOI: 10.13192/j.issn.1000-1719.2020.09.017.
- [19] DU HB, JIANG YY, XUE YC, et al. Survey on Chinese medicine syndrome of 96 patients with primary biliary cirrhosis[J]. *J Tradit Chin Med*, 2017, 58(7): 575-578. DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2017.07.011.
杜宏波, 江宇泳, 薛亚春, 等. 96例原发性胆汁性肝硬化患者中医证候调查[J]. *中医杂志*, 2017, 58(7): 575-578. DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2017.07.011.
- [20] ZHENG YQ, CHEN JJ, CHEN YY, et al. Distribution features of TCM syndrome types and syndrome elements of primary biliary cholangitis: A literature review[J]. *J Clin Hepatol*, 2018, 34(4): 814-819. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2018.04.024.
郑玥琪, 陈建杰, 陈逸云, 等. 原发性胆汁性胆管炎中医证型与证素分布特点文献分析[J]. *临床肝胆病杂志*, 2018, 34(4): 814-819. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2018.04.024.
- [21] FAN XL, DAI YY, GAO Q, et al. On "Yin deficiency" and primary biliary cholangitis[J]. *J Basic Chin Med*, 2018, 24(6): 739-741.
范兴良, 戴瑶瑶, 高勤, 等. 论"阴常不足"与原发性胆汁性胆管炎[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2018, 24(6): 739-741.
- [22] YANG JL, ZHANG MZ, ZHANG B. The analysis of TCM syndrome and clinical features for 74 cases patients with primary biliary cirrhosis[J]. *Chin J Integr Tradit West Med Liver Dis*, 2015, 25(4): 209-211. DOI: 10.3969/j.issn.1005-0264.2015.04.006.
杨将领, 张美珠, 张斌. 74例原发性胆汁性肝硬化患者中医证型及临床特征分析[J]. *中西医结合肝病杂志*, 2015, 25(4): 209-211. DOI: 10.3969/j.issn.1005-0264.2015.04.006.
- [23] ZHENG YQ, CHEN JJ, LU YF, et al. Clinical study on the correlation between traditional Chinese medicine syndrome characteristics and inadequate response to UDCA in patients with primary biliary cholangitis[J]. *Chin J Integr Tradit West Med Liver Dis*, 2019, 29(5): 402-405. DOI: 10.3969/j.issn.1005-0264.2019.05.006.
郑玥琪, 陈建杰, 陆云飞, 等. 原发性胆汁性胆管炎患者中医证候特征与熊去氧胆酸应答不佳的相关性研究[J]. *中西医结合肝病杂志*, 2019, 29(5): 402-405. DOI: 10.3969/j.issn.1005-0264.2019.05.006.
- [24] MIAO HY, ZHENG PY, WANG ZR, et al. Research on TCM syndromes and manifestations of primary biliary cholangitis based on factor analysis and cluster analysis[J]. *Shanghai J Tradit Chin Med*, 2021, 55(3): 17-21, 26. DOI: 10.16305/j.1007-1334.2021.2009081.
缪虹雨, 郑培永, 王哲睿, 等. 基于因子分析、聚类分析的原发性胆汁性胆管炎中医证候研究[J]. *上海中医药杂志*, 2021, 55(3): 17-21, 26. DOI: 10.16305/j.1007-1334.2021.2009081.
- [25] GORDON SC, WU KH, LINDOR K, et al. Ursodeoxycholic acid treatment preferentially improves overall survival among African Americans with primary biliary cholangitis[J]. *Am J Gastroenterol*, 2020,

- 115(2): 262-270. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000512.
- [26] NEVENS F, ANDREONE P, MAZZELLA G, et al. A placebo-controlled trial of obeticholic acid in primary biliary cholangitis[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(7): 631-643. DOI: 10.1056/NEJMoa1509840.
- [27] LINDOR KD, BOWLUS CL, BOYER J, et al. Primary biliary cholangitis: 2021 practice guidance update from the American Association for the Study of Liver Diseases[J]. *Hepatology*, 2022, 75(4): 1012-1013. DOI: 10.1002/hep.32117.
- [28] ASSIS DN. Advancing second-line treatment for primary biliary cholangitis[J]. *N Engl J Med*, 2024, 390(9): 853-854. DOI: 10.1056/NEJMe2312745.
- [29] CORPECHOT C, CHAZOUILÈRES O, ROUSSEAU A, et al. A placebo-controlled trial of bezafibrate in primary biliary cholangitis[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(23): 2171-2181. DOI: 10.1056/NEJMoa1714519.
- [30] ZHANG Y, LI SN, HE L, et al. Combination therapy of fenofibrate and ursodeoxycholic acid in patients with primary biliary cirrhosis who respond incompletely to UDCA monotherapy: A meta-analysis[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2015, 9: 2757-2766. DOI: 10.2147/DDDT.S79837.
- [31] LIU H, SHI BA. Clinical observation on Xiaoyao Powder combined with ursodeoxycholic acid in the treatment of 33 cases of primary biliary cirrhosis[J]. *Hunan J Tradit Chin Med*, 2016, 32(9): 54-56. DOI: 10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2016.09.025.
- 刘晗, 施伯安. 逍遥散联合熊去氧胆酸治疗原发性胆汁性肝硬化33例临床观察[J]. *湖南中医杂志*, 2016, 32(9): 54-56. DOI: 10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2016.09.025.
- [32] CHEN JL, YANG X, ZHANG Q, et al. Effect of ursodeoxycholic acid with traditional Chinese medicine on biochemical response in patients with primary biliary cholangitis: A real-world cohort study[J]. *Chin J Hepatol*, 2018, 26(12): 909-915. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2018.12.007.
- 陈佳良, 杨雪, 张群, 等. 熊去氧胆酸联合中药治疗原发性胆汁性胆管炎患者生物化学应答的影响: 一项基于真实世界的队列研究[J]. *中华肝脏病杂志*, 2018, 26(12): 909-915. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2018.12.007.
- [33] LIU Y, DONG ZH. Professor Dong Zhenhua's experience in treating primary biliary cirrhosis[J]. *Chin J Clin*, 2015, 43(1): 85-86. DOI: 10.3969/j.issn.2095-8552.2015.01.036.
- 刘颖, 董振华. 董振华教授治疗原发性胆汁性肝硬化的经验[J]. *中国临床医生*, 2015, 43(1): 85-86. DOI: 10.3969/j.issn.2095-8552.2015.01.036.
- [34] JIN H, WANG XJ, ZHAO SJ, et al. Clinical observation of Hexue Rongfu Decoction in the treatment of pruritus of autoimmune liver diseases[J]. *Beijing J Tradit Chin Med*, 2024, 43(6): 590-593. DOI: 10.16025/j.1674-1307.2024.06.003.
- 靳华, 汪晓军, 赵世娇, 等. 和血荣肤汤治疗自身免疫性肝病瘙痒症临床观察[J]. *北京中医药*, 2024, 43(6): 590-593. DOI: 10.16025/j.1674-1307.2024.06.003.
- [35] WANG YX, PENG WW, HUANG JZ, et al. Study on the medication rules of traditional Chinese medicine for treating primary biliary cholangitis based on data mining[J]. *Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol*, 2022, 33(8): 1124-1130. DOI: 10.19378/j.issn.1003-9783.2022.08.017.
- 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. DOI: 10.19378/j.issn.1003-9783.2022.08.017.
- [36] YOU LP, ZHENG C, GAO YQ, et al. Effect of zimian formula combined with ursodeoxycholic acid in treatment of primary biliary cholangitis patients with Gan-Shen Yin deficiency syndrome: A randomized controlled trial[J]. *Chin J Integr Tradit West Med*, 2023, 43(3): 292-297. DOI: 10.7661/j.cjtm.20220905.318.
- 游丽萍, 郑超, 高月求, 等. 自免方联合熊去氧胆酸治疗肝肾阴虚证原发性胆汁性胆管炎随机对照研究[J]. *中国中西医结合杂志*, 2023, 43(3): 292-297. DOI: 10.7661/j.cjtm.20220905.318.
- [37] CHEN YY, ZHENG YQ, SHI Z, et al. Effects of Modified Yinchenhao Decoction on liver fibrosis in patients of primary biliary cholangitis with poor response to UDCA[J]. *Acad J Shanghai Univ Tradit Chin Med*, 2021, 35(3): 28-32. DOI: 10.16306/j.1008-861x.2021.03.006.
- 陈逸云, 郑玥琪, 时桢, 等. 加味茵陈蒿汤对UDCA应答不佳的原发性胆汁性胆管炎患者肝纤维化的影响[J]. *上海中医药大学学报*, 2021, 35(3): 28-32. DOI: 10.16306/j.1008-861x.2021.03.006.
- [38] ZHENG YJ, TANG HH, HE JS, et al. Clinical efficacy of ursodeoxycholic acid combined with modified *Artemisiae Scopariae* Decoction for treating 30 cases of primary biliary cirrhosis[J]. *Chin J Integr Tradit West Med Liver Dis*, 2012, 22(2): 89-91. DOI: 10.3969/j.issn.1005-0264.2012.02.008.
- 郑颖俊, 唐海鸿, 贺劲松, 等. 加味茵陈蒿汤联合熊去氧胆酸治疗原发性胆汁性肝硬化的临床研究[J]. *中西医结合肝病杂志*, 2012, 22(2): 89-91. DOI: 10.3969/j.issn.1005-0264.2012.02.008.
- [39] LI M, LI ZQ, DENG ZZ. Treatment of 30 cases of primary biliary cirrhosis by activating blood circulation and removing blood stasis combined with ursodeoxycholic acid capsule[J]. *Jiangxi J Tradit Chin Med*, 2010, 41(8): 39-42. DOI: 10.3969/j.issn.0411-9584.2010.08.018.
- 李猛, 李振前, 邓治正. 活血化痰法联合熊去氧胆酸胶囊治疗原发性胆汁性肝硬化30例[J]. *江西中医药*, 2010, 41(8): 39-42. DOI: 10.3969/j.issn.0411-9584.2010.08.018.
- [40] CHEN J, HUANG CY, HUANG YL, et al. Effect of Rhubarb choleric capsule on the treatment of primary biliary cholangitis with ursodeoxycholic acid[J]. *Chin J Integr Tradit West Med Liver Dis*, 2020, 30(6): 492-494. DOI: 10.3969/j.issn.1005-0264.2020.06.002.
- 陈杰, 黄春洋, 黄云丽, 等. 大黄利胆胶囊对熊去氧胆酸经治的原发性胆汁性胆管炎患者的临床观察[J]. *中西医结合肝病杂志*, 2020, 30(6): 492-494. DOI: 10.3969/j.issn.1005-0264.2020.06.002.
- [41] QU Y, XIAO Z, CAO H, et al. Clinical study on the treatment of primary biliary cholangitis with poor response to ursodeoxycholic acid by "Tiaomian Formula I" [J]. *Chin J Integr Tradit West Med Liver Dis*, 2019, 29(6): 493-496. DOI: 10.3969/j.issn.1005-0264.2019.06.005.
- 屈瑶, 肖臻, 曹辉, 等. "调免I号方"治疗熊去氧胆酸应答不佳的原发性胆汁性胆管炎的临床研究[J]. *中西医结合肝病杂志*, 2019, 29(6): 493-496. DOI: 10.3969/j.issn.1005-0264.2019.06.005.
- [42] WANG XJ, LIU Y, WANG XB. Biochemical response and integrated traditional Chinese and Western medicine therapy for primary biliary cholangitis[J]. *J Clin Hepatol*, 2020, 36(1): 26-30. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2020.01.004.
- 王晓静, 刘尧, 王宪波. 原发性胆汁性胆管炎的熊去氧胆酸生化应答预测及中西医结合治疗[J]. *临床肝胆病杂志*, 2020, 36(1): 26-30. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2020.01.004.
- [43] LIU Y, GAO FY, CHEN JL, et al. Effect of Shugan Lidan Jianpi Recipe on high risk patients with poor biochemical response to primary cholangitis[J]. *Beijing J Tradit Chin Med*, 2024, 43(6): 586-589. DOI: 10.16025/j.1674-1307.2024.06.002.
- 刘尧, 高方媛, 陈佳良, 等. 疏肝利胆健脾方对原发性胆汁性胆管炎生化应答不佳高风险患者的疗效观察[J]. *北京中医药*, 2024, 43(6): 586-589. DOI: 10.16025/j.1674-1307.2024.06.002.
- [44] WANG XB, BI YF, SHI K, et al. Therapeutic effect and mechanism of compound Chinese herbal medicines combined with UDCA on primary biliary cholangitis[J]. *Beijing J Tradit Chin Med*, 2024, 43(6): 582-585. DOI: 10.16025/j.1674-1307.2024.06.001.
- 王宪波, 毕于斐, 时克, 等. 复方中药联合熊去氧胆酸治疗原发性胆汁性胆管炎临床疗效与作用机制[J]. *北京中医药*, 2024, 43(6): 582-585. DOI: 10.16025/j.1674-1307.2024.06.001.
- [45] SHAO L, ZOU Y, GU YY. Clinical observation on Babao mini-pills combined with ursodeoxycholic acid capsules in the treatment of primary biliary cirrhosis[J]. *Chin Med Mod Distance Educ China*, 2020, 18(19): 86-88. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2779.2020.19.035.
- 邵丽, 邹勇, 顾友谊. 八宝丹联合熊去氧胆酸胶囊治疗原发性胆汁性肝硬化临床观察[J]. *中国中医药现代远程教育*, 2020, 18(19): 86-88. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2779.2020.19.035.
- [46] WANG Y, YUAN HL, MA XM, et al. Effects of kuhuang injection combined with ursodeoxycholic acid on liver function, immune factors and inflammatory mediators in patients with primary biliary cholangitis[J]. *China J Pharm Econ*, 2021, 16(6): 31-34, 43. DOI: 10.12010/

- j.issn.1673-5846.2021.06.006.
- 王瑛, 袁鹤立, 马向明, 等. 苦黄注射液联合熊去氧胆酸对原发性胆汁性肝硬化患者肝功能、免疫因子及炎症介质水平的影响[J]. 中国药物经济学, 2021, 16(6): 31-34, 43. DOI: 10.12010/j.issn.1673-5846.2021.06.006.
- [47] ZHU HB. Observation on therapeutic effect of ursodeoxycholic acid combined with Yinzhihuang on primary biliary cirrhosis[J]. Acta Agric Shanghai, 2010, 27(10): 1964-1965. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7171.2010.10.068.
- 朱华波. 熊去氧胆酸联合茵陈蒿汤治疗原发性胆汁性肝硬化疗效观察[J]. 医学临床研究, 2010, 27(10): 1964-1965. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7171.2010.10.068.
- [48] MA RH, HUANG YQ, YANG JQ. Clinical study on Huguang Tablets combined with ademetonine 1, 4-butanedisulfonate in treatment of primary biliary cirrhosis[J]. Drugs Clin, 2019, 34(3): 705-708. DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.03.028.
- 马瑞宏, 黄颖秋, 杨金秋. 护肝片联合丁二磺酸腺苷蛋氨酸治疗原发性胆汁性肝硬化的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2019, 34(3): 705-708. DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.03.028.
- [49] BI YF, SHI K, CHEN JL, et al. Curative effect of anti-fibrosis Chinese patent medicines combined with ursodeoxycholic acid for primary biliary cholangitis: A systematic review and meta-analysis[J]. Front Pharmacol, 2023, 14: 1159222. DOI: 10.3389/fphar.2023.1159222.
- [50] HUANG LY, ZHOU ZH, SUN XH, et al. Clinical efficacy of Biejiaeruan-gan compound tablets in treatment of primary biliary cirrhosis[J]. J Clin Hepatol, 2015, 31(2): 181-184. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2015.02.009.
- 黄凌鹰, 周振华, 孙学华, 等. 复方鳖甲软肝片治疗原发性胆汁性肝硬化的临床疗效评价[J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31(2): 181-184. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2015.02.009.
- [51] WU Y, YAO DK, ZHU L, et al. Clinical observation on the safety and efficacy of ursodeoxycholic acid and fuzheng Huayu capsule in the treatment of primary biliary cirrhosis[J]. Chin J Integr Tradit West Med, 2012, 32(11): 1477-1482.
- 吴颖, 姚定康, 朱樑, 等. 熊去氧胆酸联合扶正化瘀胶囊治疗原发性胆汁性肝硬化临床观察[J]. 中国中西医结合杂志, 2012, 32(11): 1477-1482.
- [52] QIU HQ, RAO LP. Anluo Huaxian pill in treatment of primary biliary cirrhosis patients and influence on index of immunology[J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2015, 33(12): 2922-2925. DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2015.12.029.
- 邱慧卿, 饶立萍. 安络化纤丸治疗原发性胆汁性肝硬化及对患者免疫学指标的影响[J]. 中华中医药学刊, 2015, 33(12): 2922-2925. DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2015.12.029.
- [53] ZHAO J, CAO J, YAO DK. Research advances in pathogenesis and management of fatigue in patients with primary biliary cirrhosis[J]. J Clin Hepatol, 2016, 32(11): 2218-2221. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2016.11.050.
- 赵健, 曹嘉, 姚定康. 原发性胆汁性胆管炎乏力机制与治疗进展[J]. 临床肝胆病杂志, 2016, 32(11): 2218-2221. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2016.11.050.
- [54] ZENG WW, WU XJ. Effect of Huguang Zhuyu Decoction combined with ursodeoxycholic acid on immunoglobulin and T lymphocyte subsets in patients with primary biliary cirrhosis[J]. Chin J Gen Pract, 2019, 17(3): 464-467. DOI: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.000709.
- 曾武武, 吴学杰. 护肝逐瘀汤联合熊去氧胆酸对原发性胆汁性肝硬化患者免疫球蛋白及T淋巴细胞亚群的影响[J]. 中华全科医学, 2019, 17(3): 464-467. DOI: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.000709.
- [55] HUANG Y, XU GS, YANG PJ, et al. Effects of Zishui Hanmu Lidan Decoction on T helper 17 cells and Th17-related cytokines in patients with primary biliary cholangitis of liver and kidney deficiency type[J]. Hebei J Tradit Chin Med, 2022, 44(5): 748-753. DOI: 10.3969/j.issn.1002-2619.2022.05.010.
- 黄伟, 许国圣, 杨浦娟, 等. 滋水涵木利胆方对肝肾亏虚型原发性胆汁性胆管炎患者外周血辅助性T淋巴细胞17及相关细胞因子的影响[J]. 河北中医, 2022, 44(5): 748-753. DOI: 10.3969/j.issn.1002-2619.2022.05.010.
- [56] CHEN XQ, CAO HF. Regulatory effect of Lidan Qushi recipe on T cell subsets in peripheral blood of patients with primary biliary cirrhosis of hepatobiliary damp-heat type[J]. J Sichuan Tradit Chin Med, 2018, 36(11): 103-105.
- 陈秀清, 曹海芳. 利胆祛湿方对肝胆湿热型原发性胆汁性肝硬化患者外周血T细胞亚群的调节作用[J]. 四川中医, 2018, 36(11): 103-105.
- [57] BIAN M, DENG ZH. Bile acids are associated with pruritus in primary biliary cholangitis[J]. Chin J Gastroenterol Hepatol, 2024, 33(1): 106-109. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2024.01.022.
- 边美, 邓志华. 胆汁酸与原发性胆汁性胆管炎相关瘙痒[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2024, 33(1): 106-109. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2024.01.022.
- [58] CHEN YF, WANG LJ, XUE BY. Discussion on TCM syndrome differentiation and treatment of primary biliary cirrhosis with pruritus as the first symptom[J]. Jilin J Chin Med, 2013, 33(4): 343-345. DOI: 10.3969/j.issn.1003-5699.2013.04.011.
- 陈宇锋, 王陆军, 薛博瑜. 以皮肤瘙痒为首发症状的原发性胆汁性肝硬化中医证治探讨[J]. 吉林中医药, 2013, 33(4): 343-345. DOI: 10.3969/j.issn.1003-5699.2013.04.011.
- [59] JIAO BJ, HAN LJ, WAN SQ. 30 cases of pruritus caused by cholestasis cirrhosis treated by traditional Chinese medicine for promoting blood circulation and removing blood stasis[J]. Shaanxi J Tradit Chin Med, 2013, 34(1): 18-19. DOI: 10.3969/j.issn.1000-7369.2013.01.009.
- 焦宝娟, 韩丽静, 万树全. 活血化瘀中药为主治疗胆汁淤积性肝硬化瘙痒症30例[J]. 陕西中医, 2013, 34(1): 18-19. DOI: 10.3969/j.issn.1000-7369.2013.01.009.
- [60] LI SD, XU CJ, LIU Y, et al. Discussion on syndrome differentiation and treatment of chronic liver disease patients complicated with skin itching[J]. Chin J Integr Tradit West Med Liver Dis, 2021, 31(5): 462-464. DOI: 10.3969/j.issn.1005-0264.2021.05.022.
- 李尚点, 徐春军, 刘尧, 等. 慢性肝病合并皮肤瘙痒证治探讨[J]. 中西医结合肝病杂志, 2021, 31(5): 462-464. DOI: 10.3969/j.issn.1005-0264.2021.05.022.
- [61] LI SG, PAN Q, JIANG LP, et al. She medicine(畚药)diren zishen formula(地稔滋肾方)combined with acupuncture as adjunctive treatment for 32 cases of primary biliary cholangitis with liver and kidney Yin deficiency syndrome[J]. J Tradit Chin Med, 2024, 65(2): 198-204. DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2024.02.014.
- 李诗国, 潘铨, 江丽平, 等. 畚药地稔滋肾方联合针刺辅助治疗原发性胆汁性胆管炎肝肾阴虚证32例临床观察[J]. 中医杂志, 2024, 65(2): 198-204. DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2024.02.014.
- [62] CHEN JQ, YANG JY, ZHANG Y, et al. A randomized controlled trial on the treatment of primary Sjögren syndrome with Yin deficiency and dryness-heat pattern with Bushen Qingre Runzao Decoction[J]. J Beijing Univ Tradit Chin Med, 2023, 46(11): 1490-1498. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2157.2023.11.002.
- 陈嘉琪, 杨建英, 张燕, 等. 补肾清热润燥汤治疗原发性干燥综合征阴虚燥热证的随机对照研究[J]. 北京中医药大学学报, 2023, 46(11): 1490-1498. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2157.2023.11.002.
- [63] WU ZH, HUANG ZW, CHEN JQ, et al. Effect of Huashi Runzao prescription on primary sjögren's syndrome[J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2023, 29(8): 45-51. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20231593.
- 吴子华, 黄子玮, 陈嘉琪, 等. 化湿润燥方治疗原发性干燥综合征的临床疗效[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(8): 45-51. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20231593.
- [64] MONTAGNESE S, NSEMI LM, CAZZAGAN N, et al. Sleep-Wake profiles in patients with primary biliary cirrhosis[J]. Liver Int, 2013, 33(2): 203-209. DOI: 10.1111/liv.12026.
- [65] XIONG NX, YUAN KW, XU JL, et al. Research progress on insomnia treated by traditional Chinese medicine[J]. Jiangxi J Tradit Chin Med, 2023, 54(12): 72-75.
- 熊乃鑫, 袁可望, 徐佳玲, 等. 失眠从中医药论治研究进展[J]. 江西中医药, 2023, 54(12): 72-75.
- [66] HONG YB, LUO HC, YAO WH, et al. Clinical observation on 31 cases of insomnia treated by Chinese drug Jieyu pills[J]. J Tradit

- Chin Med, 2004, 45(11): 843-845. DOI: 10.3321/j.issn: 1001-1668. 2004.11.024.
- 洪永波, 罗和春, 姚卫海, 等. 中药解郁丸治疗失眠31例临床观察[J]. 中医杂志, 2004, 45(11): 843-845. DOI: 10.3321/j.issn: 1001-1668.2004.11.024.
- [67] XU JG, YU DX, ZHAO JP. Comparative Study of Jieyu Pill and alprazolam in the treatment of generalized anxiety disorder[J]. J Neuro Mental Health, 2005, 5(4): 297-298. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574. 2005.04.024.
- 徐建国, 于得霞, 赵俊平. 解郁丸、阿普唑仑治疗广泛性焦虑症临床对照研究[J]. 神经疾病与精神卫生, 2005, 5(4): 297-298. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2005.04.024.
- [68] ZHANG LF, ZHAN SH. Observation on the therapeutic effect of Jieyu pill and Shule Anding Tablet on insomnia[J]. Chin J Integr Med Cardio Cerebrovasc Dis, 2010, 8(12): 1461-1462. DOI: 10.3969/j.issn.1672-1349.2010.12.030.
- 张鲁峰, 詹三华. 中药解郁丸与舒乐安定片治疗失眠疗效观察[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2010, 8(12): 1461-1462. DOI: 10.3969/j.issn.1672-1349.2010.12.030.
- [69] JIANG B, MA ZH, ZUO F. Auricular acupuncture for insomnia: A randomized controlled trial[J]. Chin J Epidemiol, 2010, 31(12): 1400-1402. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2010.12.017.
- 姜斌, 马朱红, 左芳. 耳穴贴压疗法治疗失眠症的随机对照研究[J]. 中华流行病学杂志, 2010, 31(12): 1400-1402. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2010.12.017.
- [70] XU Z, ZHU LQ. Effect of burying beans in auricular points on patients with chronic hepatitis and insomnia[J]. Chin J Gerontol, 2014, 34(10): 2880-2882. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2014.10.132.
- 徐征, 朱丽群. 耳穴埋豆治疗慢性肝炎伴失眠症患者的效果[J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(10): 2880-2882. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2014.10.132.

收稿日期: 2024-08-10; 录用日期: 2024-08-20

本文编辑: 王亚南

引证本文: Expert Committee on Hepatology, Doctor Society of Integrative Medicine, Chinese Medical Doctor Association. Experts consensus on integrated traditional Chinese and Western medicine diagnosis and treatment of primary biliary cholangitis[J]. J Clin Hepatol, 2024, 40(9): 1757-1766.

中国医师协会中西医结合医师分会肝病专家委员会. 原发性胆汁性胆管炎中西医结合诊疗专家共识[J]. 临床肝胆病杂志, 2024, 40(9): 1757-1766.

· 国外期刊精品文章简介 ·

Hepatology | 肠源性 IL-33 双重调控缺氧诱导因子 1 α 信号促进三甲胺-N-氧化物生成并加重代谢相关脂肪性肝病进展

代谢相关脂肪性肝病(MASLD)是一种以肝脂质异常沉积为特征,同时伴随心脏代谢危险因素的代谢性疾病,现已成为全世界最常见的慢性肝病。MASLD的发展与肠道稳态的失衡紧密相连,紊乱的肠道菌群及其代谢物通过受损的肠道屏障到达肝脏,引起肝脏的代谢紊乱和炎症。IL-33在黏膜屏障部位高表达,通过影响肠上皮细胞和免疫细胞调控肠道稳态。目前IL-33在MASLD中的作用尚未阐明,但考虑到IL-33在肝脏中的表达水平较低以及作用的局限性,探索肠源性IL-33在肝脏疾病中的作用对于深入理解MASLD的病理机制具有重要意义。

华中科技大学同济医学院附属同济医院宁琴教授、王晓晶教授团队研究发现,在MASLD患者及小鼠模型中,肝脏IL-33及其受体ST2的表达与对照组相比无显著变化,而MASLD患者血清可溶性ST2水平以及小鼠肠道IL-33和ST2表达均显著升高。在高脂饮食诱导的MASLD模型中,脂毒性物质刺激肠上皮细胞增加IL-33合成,肠源性IL-33通过诱导肠道稳态失调,即增加肠道内与三甲胺-N-氧化物(TMAO)合成相关菌群的丰度,包括*Lachnoclostridium*、*Providencia*、*Desulfovibrio*、*Blautia*、*Prevotella*等,以及血清TMAO水平,造成肝脏的氧化应激损伤,最终加重MASLD的代谢紊乱、炎症和纤维化进展。机制上,一方面,肠上皮细胞合成的IL-33进入细胞核中与缺氧诱导因子1 α (HIF-1 α)结合,抑制HIF-1 α 激活以及下游基因*Tff3*、*Cdh1*、*Adora2b*表达,直接损伤肠屏障;另一方面,肠上皮细胞损伤后释放的IL-33与肠道固有层CD4⁺T淋巴细胞表面的ST2结合,通过增加HIF-1 α 表达促进辅助性T淋巴细胞(Th)1分化和干扰素 γ 合成,破坏肠道Th1/Th17平衡并增加肠道炎症损伤,破坏肠道稳态。

总之,该研究强调了肠源性IL-33在MASLD发病机制中的关键作用,IL-33通过双重调控肠上皮细胞和固有层Th1的HIF-1 α 信号通路,促进肠道稳态破坏和肠道菌群TMAO合成,最终推动MASLD进展。该研究为理解肠道IL-33在MASLD中的作用提供了新的视角,并指出靶向IL-33及其影响的肠道菌群可能成为治疗MASLD的有效策略。

摘译自 HAI S, LI X, XIE E, et al. Intestinal IL-33 promotes microbiota-derived trimethylamine N-oxide synthesis and drives metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease progression by exerting dual regulation on HIF-1 α [J]. Hepatology, 2024. DOI: 10.1097/HEP.0000000000000985. [Online ahead of print]

(华中科技大学同济医学院附属同济医院 海素平 报道)