

胆汁淤积性瘙痒发病机制及其治疗研究进展

鲁晓岚, 夏巧云

(复旦大学附属浦东医院消化内科, 上海 201399)

关键词: 胆汁淤积性肝病; 发病机制; 瘙痒原; 治疗

中图分类号: R575 文献标志码: A 文章编号: 1673-6087(2022)01-0043-05

DOI:10.16138/j.1673-6087.2022.01.008

胆汁淤积性肝病是由各种原因引起的胆汁生成、分泌和排泄障碍而引起的一系列肝胆系统疾病。其包括原发性胆汁性胆管炎(primary biliary cholangitis, PBC)、原发性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis, PSC)、妊娠期肝内胆汁淤积症(intrahepatic cholestasis of pregnancy, ICP)及遗传性和药物性胆汁淤积等。瘙痒是胆汁淤积患者最常见的伴随症状,通常发生在四肢、脚底和手掌,但也可以是全身性的,但瘙痒发生的频率和强度与胆汁淤积的严重程度并不相关。瘙痒会导致患者睡眠不足、记忆力减退,严重者会产生自杀的想法。但除了皮肤的老化、干燥、末端神经病变等瘙痒共同的病因外,胆汁淤积性瘙痒的瘙痒原尚不明确,且目前的治疗方案对部分患者效果欠佳,严重者甚至需要进行肝移植治疗。

瘙痒发生的机制及可能的瘙痒原

瘙痒是一种令人不快的感觉,会唤起人们抓挠皮肤的欲望。尽管瘙痒发生的具体机制尚不清楚,但目前认为首先瘙痒原激活神经末梢和皮肤受体,通过位于C纤维上的瘙痒受体转化为神经信号。而C纤维受体可分为组胺敏感性和组胺非敏感性受体,胆汁淤积性瘙痒属于后者。瘙痒信号通过C纤维从皮肤传输到脊髓背角,激活次级神经元并通过脊髓丘脑束上升并投射到丘脑腹内侧核,终止于初级感觉皮层、辅助运动区、前扣带回皮层和顶叶的下叶^[1]。引起瘙痒刺激的物质即瘙痒原,目前人们已发现多种可能的瘙痒原,具体阐述如下。

一、胆汁酸通过调节G蛋白耦联胆汁酸受体(G protein-coupled bile acid receptor 5, TGR5)、瞬

时受体电位锚蛋白1(transient receptor potential A1, TRPA1)或者MRGPRX4参与瘙痒的发生

胆汁酸是胆汁的主要成分,多数患者胆汁淤积时瘙痒症状明显,通过鼻胆管引流等方式排出胆汁后瘙痒得到明显缓解,因此胆汁酸被认为是瘙痒原的一种。对于胆汁酸的致痒机制,有研究表明其是通过激活TGR5和TRPA1而诱导小鼠瘙痒:比如破坏小鼠中TRPA1基因可以阻断胆汁酸诱导的脊神经元表达,并减少胆汁酸所诱发的搔抓行为。在过表达TGR5的转基因小鼠中,自发性抓挠明显增加,而应用降低胆汁酸循环水平的TRPA1拮抗剂或胆汁酸螯合剂可减少抓挠行为^[2]。但是该通路也受到质疑,比如服用TGR5选择性激动剂未引起胆汁淤积小鼠模型的抓挠反应^[3-4],且TGR5特异性激动剂在最近的临床试验中也没有出现瘙痒的不良反应报道。随后有人提出MRGPRX4可能是胆汁酸作用的受体,脱氧胆酸和鹅去氧胆酸是胆汁中激活MRGPRX4的关键成分,且对于人体其他主要胆汁酸及其衍生物,大多数也可以激活MRGPRX4^[5]。且MRGPRX4特异性激动剂在人类受试者可引起瘙痒症状。虽然目前关于胆汁酸的研究较多,但相关证据尚不充足,仍有很多问题无法解释,比如并不是所有胆汁淤积患者都伴有瘙痒症状,瘙痒的波动与胆汁酸的血清浓度并没有明显相关性,在胆汁淤积性肝病进展到肝衰竭时,虽然体内胆汁酸浓度很高,但机体的瘙痒症状却明显减轻。因此仍需更多的实验和研究证明胆汁酸在胆汁淤积性瘙痒中所扮演的角色和作用。

二、胆红素通过调节MRGPRA1和MRGPRX4受体参与瘙痒的发生

胆汁淤积症患者多数伴有黄疸,且黄疸患者通常伴有强烈的非组胺性瘙痒。有研究表明,胆红素可以通过结合并激活小鼠MRGPRA1和MRGPRX4受体进而激发外周瘙痒感觉神经元引

基金项目:上海市科学技术委员会科技计划项目(项目编号:20ZR1450100);上海市浦东新区临床特色学科基金项目(项目编号:PWYts 2021-11)

起瘙痒。在高胆红素血症小鼠模型中,编码 *MRGPRA1* 基因的缺失可减轻瘙痒。类似地,从高胆红素血症患者分离的血浆会引起野生型动物的瘙痒,但不会引起 *MRGPRA1*^{-/-} 动物的瘙痒,而去除胆红素后可明显降低血浆的致痒作用^[6]。但是,与胆汁酸类似,临床实验数据提示胆红素水平和瘙痒症状并不是同时出现并同步变化的。因此,胆红素作为胆汁淤积相关瘙痒中的瘙痒原仍需要更多的证据。

三、溶血磷脂酸(lysophosphatidic acid, LPA)/自分泌运动因子 (autotaxin, ATX) 轴可能通过 LPA5 受体参与瘙痒的发生

LPA 是一种类似于水溶性磷脂的生长因子,由 ATX 催化产生,循环 LPA 的数量取决于血清 ATX 活性。在胆汁淤积症患者中,伴有皮肤瘙痒患者的血清 ATX 水平显著高于无瘙痒的胆汁淤积患者,ICP 患者血清 ATX 水平高于正常怀孕对照组。除此之外,将 LPA 注射到小鼠中会引起其刮擦反应,且 ATX 的活性与瘙痒的严重程度相关,而在血清胆汁酸、组胺、P 物质或阿片类药物则并没有发现此类现象^[7]。应用胆汁酸结合树脂或利福平等治疗瘙痒时,可以观察到 ATX 水平下降,但当瘙痒复发时,体内 ATX 水平也随之升高。另有研究表明 LPA 可能是通过刺激 LPA5、磷脂酶 D (phospholipase D, PLD)、TRPA1 和 TRPV1 信号调节瘙痒^[8],说明 LPA/ATX 轴可能是胆汁淤积性瘙痒症的主要瘙痒原,其受体有可能成为未来治疗瘙痒的新靶点。

四、5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT) 通过 5-HT1A 和 5-HT3 受体参与瘙痒的发生

5-HT 是一种广泛调节神经心理活动的神经递质,能直接激活感觉神经元。5-HT 增强剂能增强小鼠的瘙痒表现,而脑中缺乏 5-HT 神经元的小鼠抓挠行为明显减少。另有研究表明在手术诱导的胆汁淤积大鼠中,与对照组相比,皮肤和脊髓中的 5-HT 水平显著升高,在机械或热刺激后抓挠行为增强。且将 5-HT 注射到胆汁淤积动物模型的颈部和面颊部,可显著增加其抓挠行为^[9]。5-HT 有多种受体,其中 5-HT1A 和 5-HT3 可能是其参与抓挠行为的关键受体,阻断两者的传导可有效缓解瘙痒的发生^[10]。

五、组胺通过 H1R 与 H4R 受体参与瘙痒的发生

组胺是肥大细胞对过敏反应的产物,也是最早发现的瘙痒原。组胺受体(histamine receptor, HR)

包括 H1R、H2R、H3R 和 H4R,其中 H1R 与 H4R 在外周神经末梢有表达,参与瘙痒的发生^[11]。但也有研究表明,抗组胺药并没有抑制胆管结扎术后小鼠的自发抓挠行为^[12],且组胺引起的瘙痒所伴有水肿和红斑的现象在胆汁淤积性瘙痒患者中并未发现。因此即使抗组胺药已经用于胆汁淤积性瘙痒患者,疗效也欠佳,目前组胺是否为胆汁淤积性瘙痒患者的主要瘙痒原仍存在争议。

六、内源性阿片类可能通过 μ -阿片受体 (MOR, β -内啡肽受体) 和 κ -阿片受体 (KOR, 强啡肽受体) 调节瘙痒

梗阻性黄疸病常伴有血浆内源性阿片样物质水平的升高,手术诱导胆汁淤积性大鼠和部分 PBC 患者内源性阿片类物质浓度升高,吗啡和其他 MOR 激动剂中枢给药可以引起实验动物的抓挠行为^[13],因此阿片类药物可能是胆汁淤积性瘙痒的瘙痒原。阿片类药物主要有 MOR、KOR 和 δ 型(脑啡肽受体)3 种受体。研究表明,激活 MOR 的物质会诱发瘙痒,而 KOR 的激动剂则会激活抗瘙痒途径,减少瘙痒的发生;而 MOR 和 KOR 之间的比例失调可能诱发胆汁淤积性瘙痒^[14]。根据此原理, MOR 拮抗剂(如纳洛酮或纳曲酮)和 KOR 激动剂(如纳呋拉啡)目前已经用于治疗胆汁淤积性瘙痒^[15]。但也有研究表明相对于无瘙痒患者,胆汁淤积性瘙痒患者体内 MOR/KOR 比例无明显变化,且应用利福平和苯扎贝特对瘙痒患者进行治疗后,患者体内阿片类药物水平基本保持不变^[16]。因此,内源性阿片类药物可能调节参与胆汁淤积性瘙痒的信号通路,但应该不是其主要瘙痒原。

七、肠道微生物可能通过其代谢产物及胆汁酸的调控参与瘙痒的发生

肠道菌群在初级胆汁酸和次级胆汁酸转换过程中发挥重要作用,影响机体初级胆汁酸与次级胆汁酸的比例。且肠道菌群失衡会影响胆汁酸和胆固醇的代谢,并与胆结石形成有关^[17]。胆汁酸与胆汁淤积性肝病的发生息息相关,且胆结石的形成会进一步促进胆汁淤积的可能。在临床研究中,与对照组相比,PBC 患者的微生物群多样性明显降低,回肠黏膜微生物群存在过度生长的现象,且多因素分析表明鞘脂单胞菌(*Sphingomonadaceae*)和假单胞菌(*Pseudomonas*)的丰度增加是 PBC 的独立影响因素^[18-19]。相似的,在健康对照组和 ICP 患者中肠道菌群同样存在差异,埃希菌-志贺菌(*Escherichia-Shigella*)、拟杆菌 (*Parabacteroides*)、黄杆菌

(*Flavonifractor*)、阿托波菌(*Atopobium*)、*Turicibacter*、乳杆菌(*Lactobacillus*)和巨单胞菌(*Megamonas*)的丰度在 2 组之间差异明显,并且在不同严重程度 ICP 患者其肠道菌群主成分也发生了变化^[20]。除此之外,PSC 的发病与炎症性肠病密切相关,5.0%~7.5% 的炎症性肠病患者伴有 PSC,约 75% 的 PSC 患者最终将伴随炎症性肠病的发生^[21]。在诱发性皮炎的小鼠中使用益生菌后,其表皮皮肤病可以得到明显缓解^[22]。相似的,在特应性皮炎小鼠模型中,口服 β -葡聚糖和植物乳杆菌减少了小鼠的瘙痒症状^[23]。因此,肠道菌群可能直接或者通过其代谢产物参与胆汁淤积性肝病的发病,靶向肠道菌群可能为未来治疗胆汁淤积性瘙痒新的治疗方案。

此外,胆汁淤积性瘙痒的可能瘙痒原还有蛋白酶激活受体-2(proteinase-activated receptors-2, PAR2)激动剂、雌激素和孕激素、一氧化氮、牛肾上腺髓质肽 8-22 (bovine adrenal medulla 8-22, BAM8-22)、P 物质等^[24]。虽然目前发现的可能瘙痒原有多种,但仍无法明确哪种是主要瘙痒原,因此,仍需大量的基础及临床试验进行探究。

治 疗

胆汁淤积性瘙痒的治疗首先要明确其病因:在胆道梗阻的情况下,可以通过消化内镜或外科手术进行胆汁引流;而对于药物性胆汁淤积,应首先停用可疑药物;如果其肝胆疾病不能纠正,则应逐步开始系统治疗。除了常规的皮肤保湿剂及外用药物外,胆汁淤积性瘙痒治疗分为药物治疗和非药物治疗,并且随着研究的深入,一些新疗法也逐渐应用于临床。

一、药物治疗

考来烯胺是目前治疗胆汁淤积性瘙痒的一线药物,是一种不可吸收的阴离子交换树脂。其通过减少胆汁酸的肠肝循环,清除肠肝循环中的瘙痒原,达到治疗瘙痒的作用^[25]。目前考来烯胺用于治疗瘙痒推荐剂量是 4 g/d,最大不超过 16 g。并且需在其他药物(如熊去氧胆酸或奥贝胆酸等)之前或之后 2~4 h 服用,因为这些会干扰考来烯胺的肠道吸收。其主要不良反应为胃肠道症状,如便秘、腹泻和腹胀等。为了减少不良反应,也可以从小剂量开始并根据需要逐步增加。

对于考来烯胺不耐受或治疗效果欠佳的患者,利福平为治疗胆汁淤积性瘙痒的二线药物。作为孕

烷 X 激动剂,利福平可以下调 ATX,减少潜在瘙痒原 LPA 的形成。除此之外,还可以降低血清胆汁酸的水平。将利福平和其他有肝毒性药物联用或者长期服用时,可能存在肝毒性风险。虽然有报道称利福平可用于治疗药物引起的急性肝损伤所致的胆汁淤积性瘙痒^[26],且对于 95% 的胆汁淤积性瘙痒成年患者都是安全的^[27],但在药物治疗期间仍应严格检测肝功能变化。PBC 瘙痒治疗的推荐起始剂量为 150 mg 口服,每天 1 次,如效果欠佳,根据临床需要及肝毒性的综合考虑,可隔周阶梯增加剂量至 600 mg/d。

纳曲酮是阿片类受体拮抗剂,是目前治疗胆汁淤积性瘙痒患者的三线用药。一项纳曲酮治疗胆汁淤积性瘙痒的系统评价发现,纳曲酮可以显著降低瘙痒程度^[28]。纳曲酮的服用建议一般从小剂量开始,即 12.5~25 mg/d,每 3~7 d 增加 1/4,可以根据临床反应,最多 50 mg/d^[29]。但使用纳曲酮存在阿片类戒断症状的风险,包括恶心、肾上腺素症状和体征、腹痛等。除此之外,还有一定的肝毒性。因此,使用此药需严格监测相关指标变化。

如上述药物均无效时,可以选择四线药物治疗,即舍曲林。舍曲林是一种选择性 5-HT 再摄取抑制剂,可用于多种精神类疾病。最近研究表明舍曲林可能是治疗难治性胆汁淤积性瘙痒症的有效药物^[30]。PBC 瘙痒的治疗中,舍曲林的推荐剂量为每天口服 75~100 mg。对于肝功能障碍患者,建议减少 50% 的剂量。其罕见的不良反应包括口干、恶心、头晕、腹泻、视幻觉或疲劳等。

二、非药物治疗

1. 血浆置换:对于药物治疗欠佳的顽固性胆汁淤积性瘙痒患者,血浆置换被认为是安全有效的治疗方式。对 ICP 且药物治疗无效的患者,治疗性血浆置换可以降低胆汁酸水平并改善瘙痒症状^[31]。且在另一研究中同样发现对 3 例严重的顽固性胆汁淤积性瘙痒患者进行血浆置换治疗后,虽然胆汁淤积的病因不同,但 3 例患者的瘙痒均有明显改善^[32]。因此,对顽固性胆汁淤积性瘙痒患者可以应用血浆置换进行治疗。

2. 鼻胆管引流:鼻胆管引流可以清除循环胆汁酸池,减少肠道对胆汁酸的吸收,从而降低血浆胆汁酸,治疗瘙痒。研究表明对于药物治疗无效的顽固性瘙痒患者,鼻胆管引流后,其生活质量得以明显改善^[33]。且鼻胆管的放置可以避免或延迟肝移植的需要,从而减轻脏器稀缺的负担,减少与复杂手

术相关的风险和与免疫抑制相关的不良反应。

3. 光疗:紫外线 B(ultraviolet radiation B,UVB)光疗是一种有前途且耐受性良好的 PBC 性瘙痒治疗方法。有研究表明 13 例胆汁淤积症患者在接受平均 8 周的光疗后,有 10 例患者(77%)的瘙痒感减少超过 60%,其中 4 例患者的瘙痒减少超过 80%^[34]。但光疗也存在其相关风险,比如诱发皮肤炎症、皮肤癌等,目前仍需要更多的临床试验验证其安全性及有效性。

4. 肝移植:部分顽固性胆汁淤积性瘙痒症状反复难以治愈,影响患者生活质量,严重者即使无肝衰竭发生,仍需要肝移植进行治疗^[30],且肝移植能显著提高胆汁淤积性患者的 2 年生存率^[35]。但肝移植所需肝脏供体稀缺,花费高,需长期服用抗排斥药物,目前尚不能广泛推广。

三、新疗法

顶端钠依赖性胆汁酸转运蛋白(apical sodium-dependent bile acid transporter, ASBT)又称回肠胆汁酸转运蛋白(ileal bile acid transporter, IBAT),位于回肠末端,促进胆汁酸在肠道内重吸收,是肠肝循环中的关键因素。而 ASBT 抑制剂的作用机制即是抑制胆汁酸的回肠重吸收并促进胆汁酸在粪便中排出,有效减少胆汁酸的肠肝循环量。在一项随机双盲的交叉试验中,22 例患有难治性严重瘙痒的 PBC 患者接受安慰剂或 ASBT 抑制剂 GSK2330672 治疗,GSK2330672 可减轻 PBC 患者的瘙痒症状,并降低了血清胆汁酸、成纤维细胞生长因子 19(fibroblast growth factor 19,FGF19)、ATX 浓度。GSK2330672 对回肠胆汁酸转运蛋白的抑制作用一般为 14 d,但因有腹泻、腹痛等不良反应,可能无法长期使用^[36]。另一研究发现,对 9 例胆汁性瘙痒症患者使用 IBAT 抑制剂 A4250 治疗后,患者的瘙痒症状迅速改善,尤其是使用 A4250 完成整个 4 周治疗期的患者恢复了正常睡眠,有严重瘙痒症状的患者皮肤划痕也明显减少^[37]。但因腹痛、腹泻等不良反应,ASBT 抑制剂用于治疗胆汁淤积性瘙痒仍需改进。除此之外,免疫抑制剂、菌群移植、基因治疗等多种新型治疗方法正在研究中,有望在将来为胆汁淤积性瘙痒提供新的治疗方法。

综上所述,瘙痒为胆汁淤积性患者最常见的伴随症状,严重影响人们的生活质量。虽然目前已经发现多种可能瘙痒原,并根据其机制研发了一系列相关药物,但其并非对所有患者有效,也缺少大规模人群研究资料。非药物治疗同样存在有创、费用

高及多种相关并发症的风险。近年来,随着人们对其相关机制的研究,免疫抑制剂、菌群调节、靶向药物等各种新疗法已在积极开发研究中,新疗法的出现有望为未来治疗胆汁淤积性瘙痒提供新的精准有效的方案。

[参考文献]

- [1] Trivella J, Levy C. Safety considerations for the management of cholestatic itch[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2021, 20(8): 915-924.
- [2] Lieu T, Jayaweera G, Zhao P, et al. The bile acid receptor TGR5 activates the TRPA1 channel to induce itch in mice[J]. *Gastroenterology*, 2014, 147(6): 1417-1428.
- [3] Yu H, Zhao T, Liu S, et al. MRGPRX4 is a bile acid receptor for human cholestatic itch[J]. *Elife*, 2019, 8: e48431.
- [4] Cipriani S, Renga B, D'Amore C, et al. Impaired itching perception in murine models of cholestasis is supported by dysregulation of GPBAR1 signaling[J]. *PLoS One*, 2015, 10(7): e0129866.
- [5] Yu H, Wangenstein K, Deng T, et al. MRGPRX4 in cholestatic pruritus[J]. *Semin Liver Dis*, 2021, 41(3): 358-367.
- [6] Meixiong J, Vasavda C, Green D, et al. Identification of a bilirubin receptor that may mediate a component of cholestatic itch[J]. *Elife*, 2019, 8: e44116.
- [7] Patel SP, Vasavda C, Ho B, et al. Cholestatic pruritus: emerging mechanisms and therapeutics[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2019, 81(6): 1371-1378.
- [8] Kittaka H, Uchida K, Fukuta N, et al. Lysophosphatidic acid-induced itch is mediated by signalling of LPA5 receptor, phospholipase D and TRPA1/TRPV1[J]. *J Physiol*, 2017, 595(8): 2681-2698.
- [9] Tian B, Wang XL, Huang Y, et al. Peripheral and spinal 5-HT receptors participate in cholestatic itch and antinociception induced by bile duct ligation in rats[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 36286.
- [10] Ostadhadi S, Kordjazy N, Haj-Mirzaian A, et al. 5-HT3 receptors antagonists reduce serotonin-induced scratching in mice[J]. *Fundam Clin Pharmacol*, 2015, 29(3): 310-315.
- [11] Shimizu K, Andoh T, Yoshihisa Y, et al. Histamine released from epidermal keratinocytes plays a role in α -melanocyte-stimulating hormone-induced itching in mice[J]. *Am J Pathol*, 2015, 185(11): 3003-3010.
- [12] Andoh T, Suzuki K, Konno M, et al. Pharmacological characterization of a novel mouse model of cholestatic pruritus[J]. *Biol Pharm Bull*, 2020, 43(7): 1111-1117.
- [13] Bergasa NV. The pruritus of cholestasis: from bile acids

- to opiate agonists: Relevant after all these years[J]. *Med Hypotheses*, 2018, 110: 86-89.
- [14] Moniaga CS, Iwamoto S, Kitamura T, et al. Plasma dynorphin a concentration reflects the degree of pruritus in chronic liver disease[J]. *Acta Derm Venereol*, 2019, 99(4): 442-443.
- [15] Kumada H, Miyakawa H, Muramatsu T, et al. Efficacy of nalfurafine hydrochloride in patients with chronic liver disease with refractory pruritus: a randomized, double-blind trial[J]. *Hepatol Res*, 2017, 47(10): 972-982.
- [16] Düll MM, Wolf K, Vetter M, et al. Endogenous opioid levels do not correlate with itch intensity and therapeutic interventions in hepatic pruritus[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8: 641163.
- [17] Wang Q, Hao C, Yao W, et al. Intestinal flora imbalance affects bile acid metabolism and is associated with gallstone formation[J]. *BMC Gastroenterol*, 2020, 20(1): 59.
- [18] Kitahata S, Yamamoto Y, Yoshida O, et al. Ileal mucosa-associated microbiota overgrowth associated with pathogenesis of primary biliary cholangitis[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 19705.
- [19] Rossen NG, Fuentes S, Boonstra K, et al. The mucosa-associated microbiota of PSC patients is characterized by low diversity and low abundance of uncultured clostridiales II [J]. *J Crohns Colitis*, 2015, 9(4): 342-348.
- [20] Zhan Q, Qi X, Weng R, et al. Alterations of the human gut microbiota in intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, 11: 635680.
- [21] Ji SG, Juran BD, Mucha S, et al. Genome-wide association study of primary sclerosing cholangitis identifies new risk loci and quantifies the genetic relationship with inflammatory bowel disease[J]. *Nat Genet*, 2017, 49(2): 269-273.
- [22] Kim MJ, Kim JY, Kang M, et al. Reduced fecal calprotectin and inflammation in a murine model of atopic dermatitis following probiotic treatment[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(11): 3968.
- [23] Kim IS, Lee SH, Kwon YM, et al. Oral administration of β -glucan and lactobacillus plantarum alleviates atopic dermatitis-like symptoms[J]. *J Microbiol Biotechnol*, 2019, 29(11): 1693-1706.
- [24] Sanjel B, Shim WS. Recent advances in understanding the molecular mechanisms of cholestatic pruritus [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2020, 1866(12): 165958.
- [25] De Vloo C, Nevens F. Cholestatic pruritus: an update[J]. *Acta Gastroenterol Belg*, 2019, 82(1): 75-82.
- [26] Ahmadi AR, Chicco M, van den Berge M. Rifampicin for treatment of cholestatic pruritus caused by drug-induced acute liver injury as assessed by the RUCAM classification[J]. *Case Reports Hepatol*, 2020, 2020: 8872804.
- [27] Webb GJ, Rahman SR, Levy C, et al. Low risk of hepatotoxicity from rifampicin when used for cholestatic pruritus: a cross-disease cohort study[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2018, 47(8): 1213-1219.
- [28] Murray-Brown FL. Naltrexone for cholestatic itch: a systematic review[J]. *BMJ Support Palliat Care*, 2021, 11(2): 217-225.
- [29] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: the diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis[J]. *J Hepatol*, 2017, 67(1): 145-172.
- [30] Thébaud A, Habes D, Gottrand F, et al. Sertraline as an additional treatment for cholestatic pruritus in children[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2017, 64(3): 431-435.
- [31] Ovadia C, Lövgren-Sandblom A, Edwards LA, et al. Therapeutic plasma exchange as a novel treatment for severe intrahepatic cholestasis of pregnancy: case series and mechanism of action[J]. *J Clin Apher*, 2018, 33(6): 638-644.
- [32] Chkheidze R, Joseph R, Burner J, et al. Plasma exchange for the management of refractory pruritus of cholestasis: a report of three cases and review of literature[J]. *J Clin Apher*, 2018, 33(3): 412-418.
- [33] Pantzaris ND, Lord T, Sotharan R, et al. Nasobiliary drain diverted through a percutaneous endoscopic gastrostomy tube[J]. *Case Rep Gastroenterol*, 2021, 15(3): 891-897.
- [34] Hussain AB, Samuel R, Hegade VS, et al. Pruritus secondary to primary biliary cholangitis: a review of the pathophysiology and management with phototherapy [J]. *Br J Dermatol*, 2019, 181(6): 1138-1145.
- [35] Ziogas IA, Alexopoulos SP, Matsuoka LK, et al. Living vs deceased donor liver transplantation in cholestatic liver disease: an analysis of the OPTN database [J]. *Clin Transplant*, 2020, 34(10): e14031.
- [36] Hegade VS, Kendrick SF, Dobbins RL, et al. Effect of ileal bile acid transporter inhibitor GSK2330672 on pruritus in primary biliary cholangitis: a double-blind, randomised, placebo-controlled, crossover, phase 2a study[J]. *Lancet*, 2017, 389(10074): 1114-1123.
- [37] Al-Dury S, Wahlström A, Wahlin S, et al. Pilot study with IBAT inhibitor A4250 for the treatment of cholestatic pruritus in primary biliary cholangitis[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 6658.

(收稿日期:2021-11-21)

(本文编辑:王朝晖)